



Bağıışıklığı Baskılanmış Erişkinlerde Gelişen Pnömoni Tanı ve Tedavi Uzlaşısı Raporu 2024

Editörler

**A. Füsün ÖNER EYÜBOĞLU
Ayşın ŞAKAR COŞKUN**

Editör Yardımcıları

**Fatma TOKGÖZ AKYIL
Dorina ESENDAĞLI**

www.toraks.org.tr



Bağışıklığı Baskılanmış Erişkinlerde Gelişen Pnömoni Tanı ve Tedavi Uzlaşısı Raporu 2024

Editörler

A. Füsun Öner Eyüboğlu
Ayşın Şakar Coşkun

Editör Yardımcıları

Fatma Tokgöz Akyl
Dorina Esendağlı



TÜRK TORAKS DERNEĞİ

Türk Toraks Derneği bu uzlaşma raporunu EKMUD, KLİMİK, KLİMUD ve TTRD derneklerinin katılım ve katkılarıyla hazırlamıştır.



Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği



Türk Klinik Mikrobiyoloji ve
Enfeksiyon Hastalıkları Derneği



Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği



Türk Toraks Radyolojisi Derneği

Bağıışıklığı Baskılanmış Erişkinlerde Gelişen Pnömoni Tanı ve Tedavi Uzlaşma Raporu 2024

Editörler

A. Füsün Öner Eyüboğlu
Ayşın Şakar Coşkun

Editör Yardımcıları

Fatma Tokgöz Akyıl
Dorina Esendağlı

ISBN: 978-625-6615-05-2

Yayın Tarihi: Nisan 2024

Türk Toraks Derneği

Turan Güneş Bulvarı No: 175/19 Çankaya-Ankara
Telefon: 0312 490 40 50 - Faks: 0312 490 41 42
toraks@toraks.org.tr - www.toraks.org.tr
Yayıncı Sertifika No: 43794

Sosyal Medya

Halk Sayfası: <http://www.toraks.org.tr/>
Facebook: @hayatnefeslebaslar

BULUŞ Tasarım ve Matbaacılık Hizmetleri
Bahriye Üçok Caddesi 9/1 Beşevler, 06500 Ankara
Tel: (0312) 222 44 06 Faks: (0312) 222 44 07
www.bulustasarim.com.tr E-posta: bulus@bulustasarim.com.tr

Bu uzlaşma raporunun basım ve yayım hakları Türk Toraks Derneği'ne aittir. Türk Toraks Derneği'nin yazılı izni olmaksızın bu raporun hiçbir bölümü basılamaz, elektronik ve mekanik bir şekilde çoğaltılamaz ve kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz.



YAZARLAR (alfabetik sırayla yazılmıştır)

Abdullah Sayiner

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

Alpay Azap

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı, Ankara

Aslı Haykır Solay

Ankara Etlik Şehir Hastanesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı, Ankara

Aylin Özgen Alpaydın

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

Aysel Çelikbaş

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çorum

Ayşın Şakar Coşkun

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Manisa

Ayşın Zeytinoğlu

İzmir Ekonomi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

Beyza Ener

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bursa

Can Zafer Karaman

Medicana International İzmir Hastanesi,
Radyoloji Bölümü, İzmir

Cenk Babayiğit

Mardin Artuklu Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Mardin

Dorina Esendağlı

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Ezgi Demirdöğen

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa

Fatma Tokgöz Akyıl

SBÜ, Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs
Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Göğüs Hastalıkları Bölümü, İstanbul

Furkan Ufuk

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Radyoloji Anabilim Dalı, Denizli

Fusun Öner Eyüboğlu

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Gülden Yılmaz Tehli

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Ankara Gülhane Sağlık Uygulama ve Araştırma
Merkezi, Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Hüsnü Pullukçu

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı, İzmir

Mehmet Ali Habeşoğlu

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,
Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve
Araştırma Merkezi, Adana

Metin Özkan

Özel Memorial Hastanesi,
Göğüs Hastalıkları Bölümü, Ankara

Nursel Türkoğlu Selçuk

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim
ve Araştırma Hastanesi,
Göğüs Hastalıkları Bölümü, Antalya

Ökkeş Gültekin

Kemalpaşa Devlet Hastanesi,
Göğüs Hastalıkları Bölümü, İzmir

Özge Oral Tapan

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Muğla

Özlem Özdemir Kumbasar

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Şerife Nur Ulusan

Acıbadem Sağlık Grubu, Bodrum Hastanesi,
Radyoloji Bölümü, Muğla

Şöhret Aydemir

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

Yavuz Havlucu

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Manisa

Zeynep Gülay

Başkent Üniversitesi, İzmir Zübeyde Hanım
Uygulama ve Araştırma Merkezi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Bölümü, İzmir

KISALTMALAR

AIDS: Edinsel Bağışıklık Eksikliği Sendromu	KNİ: Kontrol noktası inhibitörleri
ARB: Asidorezistan basil	KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığı
ART: Antiretroviral tedavi	KOP: Kriptojenik organize pnömoni
BAL: Bronkoalveoler lavaj	LTBE: Latent tüberküloz enfeksiyonu
BBH: Bağışıklığı baskılanmış hasta	MAC: Mycobacterium avium complex
BCG: Bacillus Calmette-Guérin	MRSA: Metisiline dirençli <i>S. aureus</i>
BDG: β -D-glukan	MTB: <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
BL: Bronş lavajı	NAT: Nükleik asit testi
BOS: Bronşiolitis obliterans sendromu	ODI: Optik dansite indeksi
BT: Bilgisayarlı tomografi	PAS: Periyodik asit-Schiff
CMV: Sitomegalovirüs	PCP: <i>Pneumocystis jirovecii</i> pnömonisi
CRP: C-reaktif protein	PCT: Prokalsitonin
DAH: Diffüz alveoler hemoraji	PZR: Polimeraz zincir reaksiyonu
EBV: Epstein-Barr virüsü	RSV: Respiratuar sinsitiyal virüs
ART: Antiretroviral tedavi	SOT: Solid organ transplantasyonu
HBV: Hepatit B virüsü	SSS: Santral sinir sistemi
HCV: Hepatit C virüsü	STAT3: Signal Transducer and Activator of Transcription 3
HGP: Hastanede gelişen pnömoni	TBB: Transbronşiyal biyopsi
HHV: Human herpesvirus	TDM: Tüberküloz dışı mikobakteriler
HIV: İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü	TDT: Tüberkülin deri testi
HKHN: Hematopoetik kök hücre nakli	TGP: Toplumda gelişen pnömoni
HSV: Herpes simplex virüs	TMP-SMZ: Trimetoprim-sülfametoksazol
İFE: İnvazif fungal enfeksiyonlar	TNF: Tümör nekroz faktörü
İİAO: İlaç ilişkili advers olaylar	TTİAB: Transtorasik iğne aspirasyon biyopsisi
İPA: İnvazif pulmoner aspergilloz	VZV: Varicella-zoster virus
İGST: İnterferon gama salınım testleri	VATS: Video yardımcı torakoskopik cerrahi
GVHH: Graft-versus-Host Hastalığı	YBÜ: Yoğun bakım ünitesi
GK: Glukokortikoidler	YÇBT: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi
GM: Galaktomanan	
GM-CSF: Granulosit Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör	
KİT: Kemik iliği transplantasyonu	

İÇİNDEKİLER

Yazarlar.....	III
Kısaltmalar.....	IV
Önsöz.....	VII
Giriş.....	IX
Bölüm I	
A. Epidemiyoloji	1
B. Mikrobiyolojik Etkenler	2
1. Bakteriyel Etkenler	2
2. Viral Etkenler	4
3. Fungal Etkenler	4
4. Paraziter Etkenler	5
Bölüm II	
A. Doğuştan İmmün Yetmezlik.....	9
B. Edinsel İmmün Yetmezlik.....	10
1. Nötropeni	10
2. İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virusü	10
3. Solid Organ Transplantasyonu	11
4. Hematopoetik Hücre Transplantasyonu.....	12
5. Biyolojik Ajan Kullanımı	14
6. Otoimmün ve Otoinflamatuvar Hastalıklar.....	17
7. Glukokortikoid Kullanımı	17
Bölüm III	
A. Klinik Özellikler	21
B. Radyolojik Özellikler.....	22
C. Mikrobiyolojik Tanı.....	24
1. Mikroskopik İncelemeler.....	24
2. Solunum Yolu Örneklerinden Etkenin Üretilmesi.....	26
3. Antijenüri Testleri.....	26
4. İnterferon Gama Salınım Testi.....	26
5. Mantar Enfeksiyonlarının Tanısında Kullanılan Antijen Testleri.....	26
6. Moleküler Testler	27
7. Fungal Enfeksiyonlarda Tanı.....	29
D. Laboratuvar İnceleme	30
E. Girişimsel Tanı Yöntemleri.....	31
F. Ayırıcı Tanı	32

Bölüm IV

A. Empirik Tedavi Yaklaşımı	40
B. Bakteriyel Pnömoni Tedavisi.....	40
C. Antifungal Tedavi	41
D. Mikobakteriyel Enfeksiyonların Tedavisi.....	42
E. Tüberküloz Dışı Mikobakteri Tedavisi	44
F. Tanı ve Tedavi Algoritmaları.....	45
G. Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi ve Komplikasyonlar	49
H. Korunma	50
1. Aşı.....	50
2. Enfeksiyon Kontrol Önlemleri.....	52
3. Profilaksi.....	54

TABLolar

Tablo 1: Bağışıklığı baskılanmış hastalarda sık görülen pnömoni etkenleri.....	3
Tablo 2: Bağışıklığı baskılanmış hastalarda pnömoniye neden olan virüslerin sistemik bulguları.....	4
Tablo 3: Bağışıklığı baskılanmış hastalarda pnömoni etkeni olabilen parazitler	6
Tablo 4: Hedefe yönelik anti-neoplastik ve biyolojik ajanlar	16
Tablo 5: Bağışıklığı baskılanmış hastalarda pnömoni etkenlerine göre en sık radyolojik bulgular.....	23
Tablo 6: Bağışıklığı baskılanmış hastalarda yapılabilecek mikrobiyolojik çalışmalar	25
Tablo 7: Mantar enfeksiyonlarında ekim için gönderilen örnekler	27
Tablo 8: Galaktomannan testi ve sonuçların değerlendirmesi.....	28
Tablo 9: Bağışıklığı baskılanmış hastalarda pnömoni ayırıcı tanısında enfeksiyon dışı nedenler	33
Tablo 10: Bağışıklığı baskılanmış hastalarda tıbbi durumlara göre bağışıklama önerileri.....	53
Tablo 11: Sitomegalovirüs enfeksiyonu profilaksisinde kullanılan ajanlar.....	54

Ek 1. Tablo: Antimikrobiyal ajanlar ve dozları	60
Ek 2. Tablo: Endikasyonlarına göre PCP profilaksi süreleri	63
Ek 3. Tablo: β -D-glukan testinin farklı hasta gruplarında kullanımı	64
Ek 4. Tablo: Aspergillus PZR için öneriler	64
Ek 5. Tablo: Tıbbi durumlara göre bağışıklama önerileri.....	65

ŞEKİLLER

Şekil 1: Solid organ transplantasyonu uygulanan hastalarda transplant sonrası dönemde en sık enfeksiyonlar	21
Şekil 2: Hematopoetik kök hücre nakli alıcılarında transplant sonrası dönemde en sık enfeksiyonlar	22
Şekil 3: Pnömoni düşünülen nötropenik hastada tanı ve tedavi algoritması.....	46
Şekil 4: Pnömoni düşünülen nötropenik olmayan hastada tanı ve tedavi algoritması.....	47

ÖNSÖZ

Türk Toraks Derneği kurulduktan birkaç yıl sonra belli alanlarda çalışmak üzere “çalışma grupları” oluşturuldu. Tuğrul Çavdar hocamız başta olmak üzere kıdemli hocalarımız, bilimsel gelişmeleri hızlandıracakları, belirli hekimlerin dar alanda odaklanmalarına olanak sağlayacakları için çalışma grupları oluşturma sürecini olumlu buluyorlardı. Ancak dernek içinde dernekçikler oluşması, ana yapının zayıflaması ve kopmalara neden olabilecekleri öngörüsü nedeniyle tedirginlik de vardı. Aradan geçen 30 yılda, her iki öngörünün de ne kadar doğru olduğunu kanıtlayan çok sayıda örnek olay yaşandı.

İlk olarak 1995 yılında İzmir’de “ Pnömoniler: Bir Devrin Uyanışı Sempozyumunu” düzenledik ve basılı kitabını hazırladık. Sempozyumda ve kitapta ülkemizde ilk kez pnömoniler üç alt grupta ele alınmıştı. O zamanki terminoloji ile ifade edecek olursak: “Toplum kökenli, hastane kökenli ve bağışıklığı baskılanmış hastalardaki pnömoniler”. Sempozyum ve kitabı devrim niteliğindedi, ufuk açıcıydı. Pnömoni başlığı altında ilk kez multidisipliner bir bakış açısı sunulmuştu. Göğüs hastalıkları, mikrobiyoloji, enfeksiyon hastalıkları, patoloji, göğüs cerrahisi uzmanları bir araya gelmiştik. Bu bir ilkti, ancak son da olmayacaktı.

İlerleyen yıllarda ATS, ERS rehberleri yayınlanmaya başlandı. Biz de ülkemiz için rehber yayınlamayı hayal etmiştik. Rehber ülkemiz için tanı ve tedavi standardizasyonu anlamına gelebilirdi. Empirik, gerçekçi, gerçek hayatla bağlaşı tedavi yaklaşımları mortaliteyi azaltabilirdi. Rehber kolay okunur, kolay anlaşılır olmalı, algoritmalar, grafikler anlaşılabilirliğini artırmalıydı. Hastalıkların tanımları, uluslararası standartların aynen korunması ile oluşturulmalıydı. Ancak tanısız algoritmalarda ülke olanakları ve ülkemiz verileri esas alınmalı, tedavi önerilerinde ülkemizdeki direnç oranları esas alınmalıydı. Rehber, uluslararası kıyaslamalara olanak sağlayacak kadar ortak dilin ve standartların korunduğu, ancak ülkemize mal edilebilecek kadar ülkemizin deneyim ve bilgi birikimini yansıtmalı, ulusal olmalıydı. Farklı uzmanlık dallarındaki hekimlerin tümünü kapsamalı, bu hekimlerin tümünün ortak rehberi olmalıydı. Hasta hangi kliniğe başvurursa başvursun, hastalığı aynı rehberle uygun olarak yönetilmeli, tedavi edilmeliydi.

Ülkemizdeki farklı uzmanlık alanlarındaki ilgili hekimlerin bilgi ve deneyim birikimlerini, ortak aklını imeceyle bir araya getirmek amacıyla yönelik olarak ilk toplantımızı çok soğuk bir kış günü Bolu Abant’ta yaptık. Küçük gruplarda oluşturduğumuz rehberleri daha sonra tüm gruba sunuyor ve eleştirilerle önerilerle geliştireyorduk. Daha sonraki aylarda Ankara Bilkent, İzmir Çeşme toplantıları ile rehberler geliştirildi ve son halleri Toraks Dergisi’nde yayınlandı. Rehberleri oluştururken farklı uzmanlık alanlarından gelen hekimlerin bir arada çalışmalarının ne kadar verimli olabileceğini yaşadık, bir birimizden çok şeyler öğrendik, geliştirmizi gözlemledik.

Çarpıcı, can yakıcı bir gerçeği daha fark ettik: Ulusal rehberle esas oluşturacak ülke verisi hemen hiç yoktu. Tüm verilerimiz küçük hasta gruplarını kapsayan ayrı ayrı hastane verileriydi. Çok merkezli prospektif çalışma yoktu. Rehberlerin sonunda “geliştirilmesi gerekli / öneriler” başlığı altında bu eksikliği de vurgulamıştık.

Farklı uzmanlık alanındaki hekimlerle ortak rehber yazılmasını uzmanlık alanına saldırı, ihanet olarak değerlendiren meslektaşlarımız da vardı. Onlara sabırla olayın özünün multi disiplinler olması gerektiğini anlattık, anlattık, paylaştık. Son rehberlerimizde TTD logosu yanında çok sayıda ulusal mikrobiyoloji, radyoloji, enfeksiyon hastalıkları, yoğun bakım dernek logolarının yer alması haklılığımızı bir kez daha vurgular niteliktedir. Bir yandan da, SGK tarafından uygulanan antibiyotik kısıtlamalarından çok etkileniyorduk. Antibiyotik kısıtlamalarının olması gerektiğini, antibiyotiklerin korunmasını gerektiğini, ancak kısıtlamanın “uzmanlık alanını” temel alması gerektiğini savunduk. Asıl kriterin, “endikasyona uygun ve rehberine uygun” tedavi olması gerektiğini vurguladık. Bakanlıkta, SGK’da konuyu defalarca savunduk. Defalarca süreci yargıya taşıdık, iptal ettirdik. Mücadelemiz halen devam ediyor.

Geçen 30 yılda, pnömoniler alanında her üç alt grupta da yetkin araştırmacılar, bilim insanları yetişti; ülkemizde çok sayıda çok merkezli çalışmalar yapıldı, yayınlandı. Rehber ve çalışma grubu, kuruluş amacına uygun olarak yeni insanların kazanılmasına öncülük etti, genç yetkin bilim insanları bu alanda yetiştirildi, artık kendi rehberlerimize ve hatta uluslararası rehberlere girebilecek kadar mükemmel araştırmalarımız var.

Hazırlanmakta olan “Bağışıklığı Baskılanmış Erişkinlerde Gelişen Pnömoni Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu” alanındaki güncel gelişmeleri kapsayacak, basit, anlaşılabilir ve sahada kolayca uygulanabilir nitelikleri ile bizim ve hastalarımızın yaşamına dokunabilecektir. İmece usulü, ortak aklın yaşama geçirilmesi, multi disiplinler yaklaşım ilkeleri bu rehberde de esas alınmıştır. Hayatın gerçeklerine dokunan ve onları değiştirebilecek yetkinlikte olan bir rehberin oluşturulacağını biliyorum.

Bilimin aydınlığının tüm meslektaşlarımız için yaşam biçimi olmasını diliyorum.

Sevgi ve saygılarımla...

Eyüp Sabri Uçan

GİRİŞ

Akciğer enfeksiyonları ve komplikasyonları bağışıklığı baskılanmış hastalarda (BBH) önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bu hasta grubunda pnömoni yönetimi, hastanın klinik durumu, immünespresyonun tipi ve derecesi ile spesifik bir mikrobiyolojik tanının mevcudiyeti ile belirlenir. Mikrobiyolojik incelemeler, antimikrobiyal duyarlılık testleri, kantitatif moleküler testler ve immünohistolojik incelemeler tanısal değerlendirmenin temel bileşenleridir. Erken görüntüleme (örn. bilgisayarlı tomografi taraması), girişimsel işlemler, bronkoskopik örneklemeler, akciğer biyopsileri tanıda değerlidir. BBH grubunda etken izolasyonuna yönelik örnekler alındıktan sonra en kısa sürede empirik antibiyotik tedavisine başlanması yaşamsal öneme sahiptir. Antimikrobiyal seçimi mevcut verilere dayanmalıdır (örn: maruziyetler, balgam gram boyaması/ özel boyası, önceki mikrobiyolojik veriler, yakın zamanda antibiyotik kullanımı). Başlangıçtaki geniş empirik rejimler, yeni mikrobiyolojik veriler elde edildikçe değiştirilebilir.

Bu uzlaşısı raporunda BBH gruplarında gelişen pnömonilere yönelik tanısal yaklaşım ve tedavi algoritmaları güncel veriler eşliğinde irdelenmiştir. Türk Toraks Derneği (TTD) Solunum Sistemi Enfeksiyonları çalışma grubu öncülüğünde hazırlanan bu uzlaşısı raporu; Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği (EKMUD), Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği (KLİMİK), Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği (KLİMUD), Türk Toraks Radyolojisi Derneği katkıları ile hazırlanmıştır. Bu uzlaşısı raporu 2009 yılında yayınlanan TTD Bağışıklığı Baskılanmış Erişkinlerde Gelişen Pnömoni Tanı ve Tedavi Uzlaşısı Raporu temel alınarak oluşturulmuştur. Bu çalışma sürecinde 2009-2023 yılları arasında Türkçe ve İngilizce olarak yayınlanmış konuyla ilgili makaleler ve uluslararası rehberler değerlendirilerek, gerekli olan bölümler güncellenmiştir. Türk Toraks Derneği 2024 Bağışıklığı Baskılanmış Erişkinlerde Gelişen Pnömoni Tanı ve Tedavi Uzlaşısı Raporu; bu hasta grubunda pnömonilerin önlenmesi, doğru tanı ve tedavi standartlarının belirlenmesi, olası mortalite ve morbiditesinin azaltılması amacıyla, ikinci ve üçüncü basamak hekimlerine yönelik olarak hazırlanmıştır. Uzlaşısı raporunun güncellenmesinde özveri ile çalışan tüm hocalarımıza ve meslektaşlarımıza değerli katkıları için teşekkür ederiz.

A. Füsün Öner Eyüboğlu

Ayşın Şakar Coşkun

BÖLÜM I. EPİDEMİYOLOJİ ve MİKROBİYOLOJİK ETKENLER

I.A. Epidemiyoloji

Günümüzde hematolojik ve solid organ kanserlerinin tedavisindeki gelişmeler, kemik iliği ve organ nakillerinin artması, İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü (HIV) ile enfekte birey sayısının çoğalması, romatolojik ve otoimmün hastalıklar için kullanılan ilaç rejimleri gibi nedenlerle bağışıklığı baskılanmış hasta (BBH) prevalansı yükselmektedir. Ayrıca hastaların sağkalımının uzaması, antimikrobiyal tedaviye dirençli patojenlerin ortaya çıkışı gibi nedenlerle BBH enfeksiyonlarında da artış olmuştur (1-4).

Bağışıklık baskılanması; primer (doğuştan) ve sekonder (edinsel) immün yetmezlikler olarak gruplanmaktadır. Primer immün yetmezlikler ile ilgili geniş ölçekli çalışmalar sınırlıdır ve tüm hastaların tanı alamadığı veya bildirilmediği düşünülmektedir. Sekonder immün yetmezliklerin sıklığı etiyolojik nedene göre değişmekte ve hemen tüm nedenlerin sıklığı yıllar içinde artış göstermektedir. Örneğin kök hücre transplantasyonu yıllar içinde en hızlı artan nakillerdendir (5-7). Maligniteler de sıklığı artan sekonder immün yetmezlik sebepleri arasındadır (8).

İmmün yetmezliklerde altta yatan nedenin ağırlığı ve süresiyle ilişkili olarak yaklaşık %60 oranında akciğer komplikasyonları gelişir (9-11). Bu komplikasyonların yaklaşık %75'inden enfeksiyonlar sorumludur (12). BBH'de toplumda gelişen pnömoni (TGP) riski immünkompetan bireylere göre üç kat daha yüksektir (13). BBH'de gelişen pnömoni ile ilgili epidemiyolojik çalışmalar sınırlı sayıda ve heterojen hasta gruplarında yapılmıştır. Bildirilen immünsupresyon nedenleri, çalışma yapılan merkeze bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir.

Elli dört ülke ve 222 hastanede yapılan çok merkezli bir çalışmada, TGP nedeniyle hastanede tedavi gören hastalarda bağışıklık baskılanma prevalansı araştırılmış, 3.700 hastanın %18'inde en az bir neden kaydedilmiştir. Bu nedenler sırasıyla; kronik steroid kullanımı (%45), hematolojik maligniteler (%25), kemoterapi (%22), Edinsel

Bağışıklık Eksikliği Sendromu (AIDS) (%10), nötropeni (%7), diğer solid organ tümörleri (%6), biyolojik ajan kullanımı (%6), akciğer kanseri (%5), aplastik anemi (%2), aspleni (%2), akciğer transplantasyonu (%1) olup; hastaların %8,4'ünde immünsupresyona neden olan birden fazla neden saptanmıştır (14,15). Amerika'da, 65 yaş ve üzerinde BBH'de gelişen pnömoni ile ilgili bir çalışmada 1.946 hastanın %81'inde immünsupresyona neden olan ilaç kullanımı ve %8'inde hematolojik malignite bulunduğ bildirilmiştir (16).

Yıllar içinde gelişen yeni tedavi seçenekleri BBH'de gelişen pnömoni hastalarının immünsupresyon sıklıklarını da değiştirmiştir. Buna en belirgin örnek HIV enfeksiyonu olmuştur. Örneğin 1990 yılında hastanede tedavi edilen TGP hastalarının %57'sinin BBH olduğu, bu hastaların %80'den fazlasında BBH nedeninin HIV enfeksiyonu olduğu raporlanmıştır (17). HIV enfeksiyonu olan yaklaşık 13 bin hastada on yıllık izlemde (2008-2018), bakteriyel pnömoni insidansı 1.4/100.000'den 0.7/100.000'e gerilemiş ve bu durum antiretroviral tedavideki gelişmeler ile ilişkilendirilmiştir (18).

Patojen etkene yönelik immünsupresyon nedenleri, çalışma grubu ve kliniğe göre değişiklik gösterebilmektedir. Almanya'da 2018 yılında yayınlanan bir çalışmada 240 *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi (PCP) hastasında etiyolojik nedenler; HIV enfeksiyonu (%52), solid organ transplantasyonu (SOT) (%16,3), kemoterapi (%15,8), romatolojik otoimmün hastalıklar nedeniyle immünsupresif tedavi kullanımı (%11,7) olarak sıralanmıştır (19). İki ayrı çalışmada PCP saptanan HIV negatif hastalarda en sık etiyolojik nedenler, hematolojik maligniteler (%26-30), SOT (%31), otoimmün hastalıklar (%22), ilaç ilişkili immünsupresyon (%20), hematopoetik kök hücre nakli (%8) ve solid tümörler (%3-8) olarak sıralanmıştır (20,21). Ülkemizde yapılan bir çalışmada HIV negatif PCP hastalarının %65'inde sitomegalovirüs (CMV) ko-enfeksiyonu olduğu, altta yatan hastalıkların sırasıyla: bağ doku hastalıkları (%32,6), hematolojik maligniteler (%20,9), interstisyel akciğer hastalığı (%14), kök hücre nakli (%9,3), SOT (%9,3) ve vaskülit (%9,3) olduğu raporlanmıştır (22). Yine ülkemizden başka bir çalışmada immünsuprese ve atipik pnömoni tanısı bulunan 96 hastada *P. jirovecii* ko-

lonizasyonu ve PCP değerlendirilmiştir. Altta yatan nedenler; solid tümörler (%37,5), hematolojik maligniteler (%19), HIV (%19), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) ve interstisyel akciğer hastalıkları (%12,5) olarak bildirilmiştir (23).

İnfluenza enfeksiyonları ile başvuran olguların yaklaşık %10'u BBH'de gelişen pnömoni olgularıdır (24). En sık immünsupresyon nedenleri hematolojik maligniteler (%68), ilaç kullanımı (%21) ve HIV enfeksiyonu (%11) olarak raporlanmıştır (25). İnfluenza enfeksiyonları hematolojik malignitelerde ve kök hücre nakli alıcılarında, %30 oranında pnömoni ile seyrederek (26-29). Diğer viral enfeksiyonlar değerlendirildiğinde, kemik iliği transplantasyonu (KİT) alıcılarında %12 oranında RSV enfeksiyonu gelişmekte, bunların üçte birinde pnömoni izlenmekte ve bu olgularda fatalite oranı %30'a ulaşmaktadır (30). Yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) tedavi gereken hematoloji hastalarında en sık saptanan etkenler %56 oranında rinovirüs/enterovirus olmuştur (14).

Mortalite oranları immünsuprese hastalarda gelişen TGP'de, immünkompetan bireylere göre daha yüksektir. Yaşlı TGP hastalarında immünsupresyon varlığının; YBÜ ihtiyacı ve hastane yatış günü etkilemediği ancak ilk 48 saatteki ve genel mortaliteyi artırdığı saptanmıştır (14). Kanada'da 284 BBH'de gelişen pnömoni hastasında mortalite %14 olarak bildirilmiş, altta yatan nedenin mortalitede belirleyici olduğu gösterilmiştir. HIV enfeksiyonu, SOT veya immünsupresyona neden olan ilaç kullanımında hastane mortalitesi %4,3; hematolojik maligniteler, kemoterapi, göğüs radyoterapisi ve hematopoetik kök hücre transplantasyonu alıcılarında ise hastane mortalitesi %20 olmuştur (31).

Bazı mikrobiyolojik ajanlar da prognozda belirleyici etken olabilmektedir. Örneğin, PCP hastalarında genel mortalite %25,4 iken; bu oranın altta yatan neden HIV olduğunda %12,8, diğer immünsupresyonlarda ise daha yüksek olduğu kaydedilmiştir (19). Ülkemizde yapılan bir çalışmada PCP hastalarında mortalite; eşlik eden CMV enfeksiyonu olduğunda %78,6 iken, CMV eşlik etmediğinde %46,7 olarak bildirilmiştir (22). BBH grubunda influenza enfeksiyonunda mortalite %10, influenza ilişkili

pnömoni geliştiğinde ise mortalite %19 civarındadır (25). Hematolojik malignitelerde ve kök hücre nakli alıcılarında influenza enfeksiyonu mortalitesi %15-30 olup sıklıkla pnömoni nedenlidir (25-29).

Sonuç olarak, hem primer hem sekonder immün yetmezliği bulunan hasta sayısı yıllar içinde artış göstermektedir ve bu hastalarda pulmoner komplikasyonlar sık görülmektedir. BBH'de gelişen pnömonilerde immünsupresyon nedenleri yıllar içinde ve merkeze göre değişiklik gösterebilmektedir. İmmünkompetan bireylerle karşılaştırıldığında BBH'de pnömoni sıklığı artmış olup, morbidite ve mortalite oranları daha yüksektir.

I.B. Mikrobiyolojik Etkenler

Pnömoniler, BBH'deki pulmoner komplikasyonların yaklaşık %75'ini oluşturmaktadır. Mortalite ve morbidite oranlarının yüksek olması nedeniyle, erken tanı ve tedavi son derece önemlidir (32).

Bu hasta grubunda da TGP etkeni olan temel patojen bakteri ve virüsler önemlidir. Ancak, ek olarak çeşitli mantarlar, herpes virüs ailesi, sağlıklı bireylerde sadece üst solunum yolu enfeksiyonu yapan virüsler, bazı parazitler gibi sık karşılaşılmayan virülans düşük farklı mikroorganizmalar da karşımıza çıkar (32). BBH pulmoner enfeksiyonlarında görülebilecek etkenler Tablo 1'de özetlenmiştir.

BBH'de görülen akciğer enfeksiyonu etkenleri, konaktaki savunma defektinin türüne göre değişmektedir. Diğer yandan, pek çok olguda bu savunma defektlerinin birçoğunun bir arada bulunabileceği unutulmamalıdır.

1. Bakteriyel Etkenler

Toplumda Gelişen Pnömoni Etkenleri

BBH'de TGP etkenleri, genel popülasyondaki etkenler ile benzerdir. Ancak, sağlıklı bir bireyde hafif üst solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan viral patojenler BBH'de ağır alt solunum yolu enfeksiyonlarına yol açabilmektedir. Tablo 1'de özellikle TGP etkeni olan temel etkenler sıralanmıştır. Bağışıklık yetmezliğine yol açan duruma göre, farklı etkenlerle enfeksiyona eğilim artmaktadır (32-36).

Tablo 1: Bağışıklığı baskılanmış hastalarda sık görülen pnömoni etkenleri (34-36)

Gram pozitif bakteriler	Gram negatif bakteriler	Atipik bakteriler	Solunum yolu virüsleri	Fungal etkenler ve parazitler
<i>S. pneumoniae</i>	<i>H. influenzae</i>	<i>L. pneumophila</i>	Influenza virüsleri	<i>Aspergillus</i> ve diğer hiyalahifomikoz etkenleri (<i>Fusarium</i> spp. <i>Scedosporium</i> spp.)
<i>S. aureus</i>	<i>M. catarrhalis</i>	<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>	Parainfluenza virüsleri	Mucorales takımı
(MSSA nadiren MRSA)	Enterobacterales	<i>M. pneumoniae</i>	Koronavirüsler (insan koronavirüsü, SARS, MERS, SARS-CoV-2 vs)	<i>P. jirovecii</i>
<i>S. pyogenes</i> ve diğer streptokoklar	(<i>K.pneumoniae</i> , <i>E.coli</i> , <i>Enterobacter</i> spp.)	<i>C. burnetii</i>	RSV	<i>Cryptococcus</i> türleri
Daha nadir etkenler	Hastaneye yatış ve sık sağlık hizmeti varlığında		Rhinovirüs	Endemik fungal etkenler*
<i>Nocardia</i>	Çoklu dirençli (GSBL ve / veya karbapenemaz üreten) <i>Enterobacterales</i> etken olabilir (Bkz. HGP rehberi)		Adenovirüs	<i>Toxoplasma gondii</i>
<i>M. tuberculosis</i> ve TDM	<i>P. aeruginosa</i>		İnsan metapnömovirüs	<i>Strongyloides stercoralis</i>
<i>Rhodococcus</i>	<i>A. baumannii</i>		Diğer	Diğer parazitler
	Diğer nonfermentatif bakteriler		CMV	
			HSV	
			VZV	

CMV: Sitomegalovirüs, HGP: Hastanede gelişen pnömoni, HSV: Herpes simplex virüs, MRSA: Metisiline dirençli *S.aureus*, MSSA: Metisiline duyarlı *S.aureus*, RSV: Respiratuar sinsitiyal virüs, TDM: Tüberküloz dışı mikobakteriler, VZV: Varicella-zoster virus

**Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Talaromyces marneffeii*

Bazı bakteriler BBH'de özel risklerle ilgili fırsatçı enfeksiyonlar yapar. *Nocardia* spp., toprak kökenli bakterilerdir. Nokardiyoz, özellikle T hücrelerin baskılandığı ve/veya yüksek doz steroid kullanan hastalarda (örneğin SOT alıcılarında) görülür. Fenotipik testler hem zaman alıcı hem de güvenilir olmadığı için tanımlamada moleküler testler uygulanmaktadır (37).

Bağışıklığı baskılanmış hastanın ev, meslek ya da hobi (bahçe, çiftçilik, evcil hayvanlar) koşullarında çevresel bakterilere maruziyeti ile ciddi solunum yolu enfeksiyonları gelişebilir. Bu etkenlere kontamine sular ve aerosoller aracılığıyla bulaşabilecek *L. pneumophila*, *P. aeruginosa* ve *M. tuberculosis* dışı mikobakteriler (TDM) örnek olarak verilebilir. TDM, transplantasyon yapılmış veya diğer immün yetmezlikli hastalarda nadir, fakat inatçı ve dirençli enfeksiyonlara yol açabilir. Bu nedenle de morbidite ve mortaliteleri yüksektir. Gelişmekte olan diğer ülkelerde olduğu gibi, ülkemizde de, bu hasta grubunda atipik mikobakterilerden çok, *M. tuberculosis* enfeksiyonları öncelikle düşünülmelidir (38).

Hastanede Gelişen Pnömoni Etkenleri

Hastalar, genellikle hastaneye yatışın ilk haftalarında, hastane kökenli bakterilerle kolonize olmaktadır. Sağlık hizmeti ile ilişkili pnömoniler, en sık KOAH, bronşektazi gibi altta yatan akciğer hastalığı olanlarda, entübasyon sırasında veya aspirasyonu takiben gelişir. Daha önceden dirençli bakterilerle kolonize olan, lenfatik dolaşımın ve akciğer klirens mekaniklerinin bozuk olduğu akciğer transplant alıcıları pnömoni açısından en riskli gruptur. Damar içi kateteri olan nütropenik hastalarda bakteriyemi veya fungemi sırasında akciğerlere yayılım (septik emboli) sık görülmektedir. ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella* türleri, *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, ve *Enterobacter* spp.) olarak kısaltılan patojen bakteriler, hastanede yatan hastalarda solunum sistemi, orofarinks, deri, kateterle, endotrakeal tüp, yaralar ve akciğer alıcılarında trakeal anastomoz hattını kolonize ederler. Bu bakteriler sıklıkla çoklu dirençlidir (39). Özellikle profilaktik amaçla florokinolon kullanılıyorsa gram pozitif bakteriler; bu ajanlara dirençli

streptokoklar ve MRSA da sağlık hizmeti ile ilişkili pnömoni etkeni olmaktadır. Bunlar dışında, hastane ortamında antibiyotik kullanımı ve dezenfektanların etkisi ile seçilen doğal dirençli fırsatçı türler, örneğin *Stenotrophomonas maltophilia* ve *Burkholderia cepacia* kompleksi bakteriler de pulmoner enfeksiyon etkeni olarak sıkça karşımıza çıkmaktadır.

Çoklu Dirençli Bakteriler

Enfeksiyon duyarlılığının artması, sağlık kurumlarından hizmet alım ve antibiyotik kullanma sıklıkları daha fazla olmasına rağmen, BBH'de TGP geliştiğinde etkenin çoklu ilaç direnci olması şart değildir. Bu nedenle empirik tedavide öncelikle “temel patojenler” düşünülmelidir. Ancak, hasta daha önce (12 ay içinde) çoklu dirençli bir bakteri enfeksiyonu geçirmişse veya kolonizasyon biliyor/gösterilmişse; etkenin çoklu, ilaç direncine sahip olabileceğine dikkat ederek, kültür antibiyogram sonuçları henüz çıkmadan tedavi düzenlenmelidir. Antibiyotik seçiminde lokal epidemiyolojik veriler de göz önünde bulundurulmalıdır (33,40). Antibiyogram sonucu ile de-eskalasyon açısından değerlendirilmelidir.

2. Viral Etkenler

BBH'de toplum kökenli viral enfeksiyon etkenleri (influenza A ve B virüsleri, RSV, rinovirüs, enterovirüs, insan metapnömovirüsü) sık görülür. Bu hasta grubu ek olarak bazı viral etkenler (herpes virüsler, özellikle CMV) ve fırsatçı patojenler açısından da risk altındadır. Viral pnömoni için risk faktörleri; steroid kullanımı, hematolojik maligniteler, KİT, lenfopeni, ileri yaş olarak sıralanabilir (15).

Hücrel bağışıklığın baskılanması durumunda, özellikle transplant alıcılarında viral pnömoninin en önemli nedeni CMV'dir. CMV için pre-emptif tedavi yaklaşımının uygulanması ile CMV pnömonisi sıklığı azalmıştır. Ancak pnömoni geliştiğinde ciddi hastalık tablolarına yol açabilir ve immünmodülatör virüs olduğu için diğer patojenlerle (*P. jirovecii*, enterik gram negatif basiller vb) birlikte bulunabilir. CMV enfeksiyonu primer ya da latent enfeksiyonun yeniden aktivasyonu şeklinde gelişir. Primer enfeksiyonun daha ciddi klinik tablolara yol açtığı bildirilmekle birlikte, ülkemizde alıcı ve vericilerdeki yük-

sek seroprevalans (%90) nedeniyle, sıklıkla (%33-81) var olan enfeksiyon aktive olabilir veya yeniden enfeksiyon gerçekleşebilir (41-44).

Son yıllarda BBH'de pnömoni etkenleri arasında toplumda gelişen viral pnömoni etkenlerinin rolü ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır. Bazı çalışmalarda bakteriler ile birlikte görülen virüs enfeksiyonları da katıldığında, virüsler hastaların yaklaşık %25'inde saptanmıştır (45). Üst solunum yolu etkeni rinovirüs, son yıllarda BBH'de pnömoni etkeni olarak tanımlanmıştır (46,47). Bu hasta grubunda, rinovirüs başta olmak üzere, influenza A ve B, parainfluenza virüs 1-3, adenovirüs, respiratuvar sinsitial virüs ve herpes simpleks virüs pnömoni etkenleri olarak saptanmaktadır. BBH'de pnömoni etkeni olan sistemik hastalık yapan virüsler Tablo 2'de özetlenmiştir.

3. Fungal Etkenler

Mantarlar doğada yaygın olarak bulunan canlılardır ve çok az bir kısmı sağlıklı kişilerde hastalık oluşturur. BBH'de enfeksiyon etkeni olarak karşımıza çıktıkları için fırsatçı patojenlerdir. Endojen florada bulunması nedeniyle invazif mantar enfeksiyonlarına en sık *Candida* türleri sebep olmaktadır. Kandidemi ve dissemine kandidiyazis tablosunda veya solunum yollarında kolonize olan *Candida* türlerinin bronş ve alveollere doğru inmesiyle,

Tablo 2: Bağışıklığı baskılanmış hastalarda pnömoniye neden olan virüslerin sistemik bulguları

Virüs	Kaynak	Diğer bulgular
HSV 1/2	Nakil alıcısı- verici kaynaklı	Deri/genital lezyonlar Ensefalit, zofajit, keratit
VZV	T hücre yetmezliğinde reaktivasyon	Su çiçeği, herpes zoster, herpes zoster göz tutulumu, ensefalit, serebellit, hepatit, miyelit
CMV		Özofajit, gastrit, kolit Retinit, ensefalit, miyelit, poliradikülopati
Adenovirüs	Reaktivasyon	Hemorajik sistit, nefrit Kolit, hepatit, ensefalit

CMV: Sitomegalovirüs, HSV: Herpes simplex virüs, NAT: Nükleik asit testi, PZR: Polimeraz zincir reaksiyonu, ÜSY: Üst solunum yolu, VZV: Varicella-zoster virüs

pnömoni/bronkopnömoni tabloları gelişebilir. Bu hastaların solunum yolu örneklerinde *Candida* türlerinin üremesi klinik olarak anlamsız olup, akciğer biyopsi örneklerinde mikroskopik olarak maya hücrelerinin gösterilmesi ve kültürde *Candida* türlerinin üretilmesi ile tanı konular (48). Bu hastalarda her zaman biyopsi örnekleri almak kolay olmadığından *Candida* pnömonisi ve bronkopnömonisi ile ilgili bilgilerimiz kısıtlıdır.

Bağışıklığı baskılanmış veya risk faktörleri olan hastalarda en sık karşımıza çıkan fungal etken *Aspergillus* türleridir. Hava florasında yaygın olarak bulunan sporlarının inhalasyonu ile insanlara bulaşır ve konağın durumuna göre çeşitli hastalıklara sebep olabilir. Oluşturduğu tablolar içinde en önemlisi invazif pulmoner aspergilloz (İPA)'dur. *A. fumigatus* en sık sebep olan tür olup, sırasıyla *A. flavus*, *A. terreus*, *A. niger* etken olarak karşımıza çıkar. Daha önceki yıllarda sadece hematolojik malignitesi bulunanlarda ve KİT alıcılarında enfeksiyon oluşturduğu düşünülürken, günümüzde çeşitli risk faktörleri olan YBÜ hastaları ve ciddi viral enfeksiyonlardan (influenza ve COVID-19) sonra da etken olabildiği görülmektedir (49).

Aspergillus türleri dışında diğer eksojen mantarlar da etken olabilir. Bunlardan *Fusarium*, *Scedosporium* türleri aynen *Aspergillus* türlerine benzer şekilde enfeksiyon oluşturur. Klinik bulgular ve etkenlerin direkt mikroskopik bulguları *Aspergillus* türlerinden farklı olmadığından, etkenin kültürde üretilmesi ayrımı sağlayacak en önemli yoldur (32). Mucorales takımı mantarlar mukormikoz olarak isimlendirilen hastalığın etkenlerinin toplandığı bir gruptur. Olguların çok büyük kısmından *Rhizopus arrhizus* sorumludur. *Rhizomucor*, *Lichtemia*, *Mucor* ve *Cunninghamella* türleri daha nadir görülen etkenlerdir. Rinoserebral mukormikoz çoğunlukla diabetik ketoasidozda görülürken pulmoner mukormikoz hemotolojik maligniteli hastalarda daha sıktır. Mukormikoz mantar hastalıkları içinde en acil tablodur. *P. jirovecii* sağlıklı bireylerde solunum yollarında kolonize olabilen bir mantar türüdür. En çok T hücre yanıtının bozulduğu durumlarda olmak üzere BBH'de hastalık oluşturabilir. *Cryptococcus* türleri inhalasyonla alınan maya mantarlarıdır. Doğada genellikle güvercin pislikleri ve okaliptus ağaçlarının ol-

duğu yerlerde bulunur. En sık akciğerler ve santral sinir sistemini (SSS) tutar ve aynen *P. jirovecii*'de olduğu gibi T hücre yanıtının bozulduğu hasta grubunda daha sık enfeksiyona yol açar. *C. neoformans* ve *C. gattii* hastalıklarda sorumlu olan türlerdir (32).

4. Paraziter Etkenler

Parazitler, BBH'de nadir de olsa akciğer tutulumu yapabilir (Tablo 3). Özellikle *Strongyloides stercoralis* ve *Toxoplasma gondii* ile yaşamı tehdit eden enfeksiyonlar bildirilmiştir.

Strongiloidoz, genellikle hücresel bağışık yanıtın baskılandığı hastalarda görülmektedir. Bağırsakta gelişen filariform larvaların (ve üzerindeki bakterilerin) bağırsak duvarından çıkıp kan dolaşımı ile akciğerler, karaciğer, kalp, SSS ve endokrin organlara yayılımı sonucunda bu organlardaki işlev bozulmalarına ait belirtiler görülür. Ayrıca larvalar ile kan dolaşımına geçen bakterilere bağlı polimikrobiyal bakteriyemi de yaşamı tehdit eder. Özellikle glukokortikoid ve kalsinörin inhibitörü kullanımı, solid organ veya kök hücre nakli sonrası immünsupresif tedavi, ağır yanıklar, alkol bağımlılığı ve hipogamaglobulinemi gibi risk faktörleri varlığında, etken hızla çoğalıp yayılabilir.

T. gondii pnömonisi seyrek görülmekle beraber, genellikle latent enfeksiyonun yeniden aktivasyonuna bağlıdır. Bu patojen açısından seropozitif olan hastalar risk taşır. Klinik tabloda daha çok SSS bulguları görülmekle birlikte, pnömoni de gelişebilir. Organ naklinde de özellikle seropozitif bir donörden, seronegatif alıcıya kalp akciğer nakli yapıldığında risk çok yüksektir (profilaksi uygulanmadığında insidans yaklaşık %80).

Kaynaklar

1. Abolhassani H, Azizi G, Sharifi L, et al. Global systematic review of primary immunodeficiency registries. *Expert Rev Clin Immunol* 2020;16(7):717-32.
2. Available at: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/hiv-aids#:~:text=Globally%2C%2038.4%20million%20%5B33.9%E2%80%93,considerably%20between%20countries%20and%20regions.> (Accessed on 21.12.2022).
3. Cilloniz C, Polverino E, Ewig S, et al. Impact of age and comorbidity on cause and outcome in community-acquired pneumonia. *Chest* 2013;144:999-1007.

Tablo 3: Bağışıklığı baskılanmış hastalarda pnömoni etkeni olabilen parazitler (32)

Hastalık	Parazit	Bulaş yolu	Solunum sistemi belirtileri	Diğer belirtiler	Laboratuvar bulguları ve tanı
Löffler pnömonisi	<i>Ascaris lumbricoides</i> <i>A.suum</i> Kancalı kurtlar (<i>Necator americanus</i> , <i>Ancylostoma duodenale</i>)	<i>Ascaris</i> : oro-fekal Kancalı kurtlar: enfekte toprak ile deri teması	Öksürük Substernal yanma/ rahatsızlık Dispne Wheezing Bazen kanlı balgam	Eozinofili Ateş	Balgamda eozinofil kökenli Charcot-Leyden kristallerinin görülmesi Eozinofili Solunum sekresyonlarında larvaların saptanması
Toksoplazmoz	<i>Toxoplasma gondii</i>	Kedi dışkı ile temas Ookist içeren pişirilmemiş etlerin tüketimi	Dispne Ateş Öksürük İntertisyel pnömoni (CMV ve PCP ile karışan bulgular)	Genellikle dissemine toksoplazmoz bulunur (izole pulmoner sistem tutulumu nadirdir) Ateş ve çoklu organ yetmezliği Hepatit Miyokardit Koryoretinit (ağrı, bulanık görme) Nörolojik bulgular (konfüzyon, ataksi, kas güçsüzlüğü, epileptik nöbet, ensefalit)	Antikor yanıtı sadece önceden seronegatif kişilerde güvenilirdir BAL PZR BAL mikroskopik inceleme
Pulmoner larva migrans ve <i>Strongyloides stercoralis</i> hiperenfeksiyon sendromu	<i>Strongyloides stercoralis</i>	Enfekte toprak ile temas (filariform larvaların deriden girmesi) Otoenfeksiyon (rhabditiform larvanın bağırsakta çıkması ve mukoza invazyonu veya anal deriden tekrar girmesi)	Öksürük (Bkz Löffler pnömonisi) Wheezing KOAH benzeri belirtiler BBH'de (Steroid kullanımı*, TH2 yetersizliği) hiperenfeksiyon (yeni veya reaktivasyon)	GİS belirtileri Deri döküntüsü Eozinofili Hiperenfeksiyonda çok sayıda larvanın kan, akciğerler, SSS başta olmak üzere tüm organlara yayılımı Larva üzerindeki bakterilere bağlı polimikrobiyal bakteriyemi ve menenjit	Serolojik testler Balgam, BAL, plevral veya peritoneal sıvıda larvaların görülmesi
Pulmoner amebiyaz	<i>Entamoeba histolytica</i>	Oral fekal bulaş	Hemoptizi Koyu renkli ançüz ezmesi/çikolata gibi balgam, püy Solunum yetmezliği	GIS belirtileri Karaciğer absesi Beyin absesi	Balgam veya plevral sıvının mikroskopik incelemesi PZR Seroloji Antijen saptama

Pulmoner layşmanyaz	<i>Leishmania donovani</i> <i>L. infantum</i>	Tatarcık ısırması	Plevral efüzyon Mediastinal LAP Pnömonitis	Ateş Splenomegali Sarılık Hemofagositik lenfositosis	Kemik iliği aspirasyonu Mikroskopi Kültür PZR Seroloji
Pulmoner larva migrans (Visseral Larva migrans)	<i>Toxocara</i> spp. (<i>T. canis</i> , <i>T. cati</i>)	Larva içeren olgun yumurtanın (genellikle toprakta) oral yoldan alınması <i>T.cati</i> (kedi) <i>T.canis</i> (köpek)	Astım	Hepatosplenomegali Lenfadenopati Göz ağrısı Şaşılık Karın ağrısı Nörolojik belirtiler	Ig E ölçümü Antijen saptanması Antikor saptanması (ELISA, Western Blot)

BAL: Bronkoalveoler lavaj, **CMV:** Sitomegalovirüs, **PCP:** *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi, **PZR:** Polimeraz zincir reaksiyonu
Solunum yolunu tutabilen daha nadir paraziter hastalıklar: Tropikal pulmoner eozinofili (lenfatik filariyazis), pulmoner babesiosis, pulmoner şistozomiyazis, pulmoner paragonimiazis, pulmoner trişinelozis

*: COVID-19 tedavisinde deksametazon uygulaması sırasında olgu bildirimini vardır.

- Ahuja J, Kanne JP. Thoracic infections in immunocompromised patients. *Radiol Clin North Am* 2014;52(1):121-36.
- Passweg JR, Baldomero H, Bader P, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40 000 transplants annually. *Bone Marrow Transplant* 2016;51(6):786-92.
- Gratwohl A, Baldomero H, Aljurf M, et al. Worldwide Network of Blood and Marrow Transplantation. Hematopoietic stem cell transplantation: a global perspective. *JAMA* 2010;303(16):1617-24.
- D'Souza A, Fretham C, Lee SJ, et al. Current use of and trends in hematopoietic cell transplantation in the United States. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020;26(8):e177-e182.
- Maddams, J., Utley, M. & Möller, H. Projections of cancer prevalence in the United Kingdom, 2010–2040. *Br J Cancer* 2012;107:1195–1202.
- Afessa B, Peters SG. Major complications following hematopoietic stem cell transplantation. *Semin Respir Crit Care Med* 2006;27:297-309.
- Wieruszewski PM, Herasevich S, Gajic O, Yadav H. Respiratory failure in the hematopoietic stem cell transplant recipient. *World J Crit Care Med* 2018;7:62-72.
- Salavert Lletí M, Cabañero Navalón MD, Tasiás Pitarch M, García-Bustos V. Etiology, diagnosis, and management of pneumonia in immunosuppressed patients. *Rev Esp Quimioter* 2022;35(Suppl 1):89-96.
- Rosenow EC III, Wilson WR, Cockerill FR III. Pulmonary disease in the immunocompromised host. *Mayo Clin Proc* 1985;60:473–87.
- Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, Rodriguez-Blanco T, Raga-Luria X, Gomez-Bertomeu F. Epidemiology of community-acquired pneumonia in older adults: a population-based study. *Respir Med* 2009;103:309–16.
- Sousa D, Justo I, Domínguez A, et al. Community-acquired pneumonia in immunocompromised older patients: incidence, causative organisms and outcome. *Clin Microbiol Infect* 2013;19(2):187-92.
- Pasquale MF, Sotgiu G, Gramegna A, et al. Prevalence and etiology of community-acquired pneumonia in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2019;68:1482–93.
- Johnson CS, Frei CR, Metersky ML, et al. Non-invasive mechanical ventilation and mortality in elderly immunocompromised patients hospitalized with pneumonia: a retrospective cohort study. *BMC Pulm Med* 2014;14-17.
- Mundy LM, Auwaerter PG, Oldach D, et al. Community-acquired pneumonia: impact of immune status. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1309–15.
- Balakrishna S, Wolfensberger A, Kachalov V, et al. Swiss HIV Cohort Study. Decreasing Incidence and Determinants of Bacterial Pneumonia in People With HIV: The Swiss HIV Cohort Study. *J Infect Dis* 2022;225(9):1592-1600.
- Schmidt JJ, Lueck C, Ziesing S, et al. Clinical course, treatment and outcome of *Pneumocystis pneumonia* in immunocompromised adults: a retrospective analysis over 17 years. *Crit Care* 2018;22:307.
- Yale SH, Limper AH. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients without acquired immunodeficiency syndrome: associated illness and prior corticosteroid therapy. *Mayo Clin Proc* 1996;71:5–13.

21. Roux A, Canet E, Valade S, et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with or without AIDS, France. *Emerging Infect Dis* 2014;20:1490–97.
22. Korkmaz Ekren P, Töreyn ZN, Nahid P, et al. The association between Cytomegalovirus co-infection with Pneumocystis pneumonia and mortality in immunocompromised non-HIV patients. *Clin Respir J* 2018;12(11):2590-97.
23. Gülbudak H, Öztürk C, Kuyugöz S, Tezcan Ülger S. İmmün sistemi baskılanmış pnömonili hastalarda Pneumocystis jirovecii enfeksiyon ve kolonizasyonlarının araştırılması. *Mikrobiyol Bul* 2020;54(4):583-595.
24. Collins JP, Campbell AP, Openo K, et al. Outcomes of immunocompromised adults hospitalized with laboratory-confirmed influenza in the United States, 2011–2015. *Clin Infect Dis* 2020;70(10):2121-30.
25. Schnell D, Mayaux J, de Bazelaire C, et al. Risk factors for pneumonia in immunocompromised patients with influenza. *Respir Med* 2010;104(7):1050-56.
26. Ljungman P, Ward KN, Crooks BN, et al. Respiratory virus infections after stem cell transplantation: a prospective study from the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001;28(5):479-84.
27. Martino R, Ramila E, Rabella N, et al. Respiratory virüs infections in adults with hematologic malignancies: a prospective study. *Clin Infect Dis* 2003;36(1):1-8.
28. Nichols WG, Guthrie KA, Corey L, Boeckh M. Influenza infections after hematopoietic stem cell transplantation: risk factors, mortality, and the effect of antiviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004;39(9):1300-1306.
29. Chemaly RF, Ghosh S, Bodey GP, et al. Respiratory viral infections in adults with hematologic malignancies and human stem cell transplantation recipients: a retrospective study at a major cancer center. *Medicine (Baltimore)* 2006;85(5): 278-87.
30. Khanna N, Widmer AF, Decker M, et al. Respiratory syncytial virus infection in patients with hematological diseases: single-center study and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2008;46:402–12.
31. Sanders KM, Marras TK, Chan CK. Pneumonia severity index in the immunocompromised. *Can Respir J* 2006; 13: 89–93.
32. Azoulay E, Russell L, Van de Louw A, et al. Diagnosis of severe respiratory infections in immunocompromised patients. *Intensive Care Med* 2020;46:298–314.
33. Ramirez JA, Musher DM, SS Evans, et al. Treatment of community acquired pneumonia in immunocompromised adults; a consensus statement *Chest* 2020;158(5):1896-1911
34. Türk Toraks Derneği, Erişkinlerde Toplumda Gelişen Pnömoniler Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporu (2021) <https://www.toraks.org.tr/site/sf/books/2022/12/7f996a9b650d792ae0096c78c-08245664f5e4c2749be689f3470a2c881242b37.pdf>
35. Türk Toraks Derneği, Erişkinlerde Hastanede Gelişen Pnömoniler Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporu (2018) https://toraks.org.tr/site/sf/books/pre_migration/4500cdf26926c6f5cc9f197b8f8d-fa92639c96046aff8b9866b60be3e001a366.pdf
36. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-of-pulmonary-infections-in-immunocompromised-patients>.
37. Palomba E, Liparoti A, Tonizzo A, et al. Nocardia Infections in the Immunocompromised Host: A Case Series and Literature Review. *Microorganisms* 2022;10:1120.
38. Türk Toraks Derneği Bağışıklığı Baskılanmış Erişkinlerde Gelişen Pnömoni Tanı Ve Tedavi Uzlaş Raporu 2009. https://turkthoracj.org/content/files/sayilar/147/buyuk/pdf_Toraks-der_6351.pdf
39. Aleem MS, Sexton R, Akella J StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Jan 2, 2022. Pneumonia in an immunocompromised patient. Bookshelf ID: NBK557843P-MID: 32491775
40. Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlığı Derneği (KLİMUD), Antibiyotik Duyarlılık Verilerinin Analizi Ve Sunumu Rehberi <https://www.klimud.org/public/uploads/content/files/Antibiyotik%20Duyarlılık%20Verilerinin%20Analizi%20ve%20Sunumu%20RRehberi.pdf>
41. Shorr AF, Susla GM, O'Grady NP. Pulmonary infiltrates in the non-HIV infected immunocompromised patient: Etiologies, diagnostic strategies, and outcomes. *Chest* 2004;125:260-71.
42. Aronchick JM. pulmonary infections in cancer and bone marrow transplant patients. *Semin Roentgenol* 2000;35:140-51.
43. Escamilla R, Hermant C. Pneumonia in immunocompromised patients. *Eur Respir Mon* 1997;3:189-208.
44. Zeytinoğlu A, Erensoy S, Çoker A, Bilgiç A, Günhan C. Böbrek transplantasyonu alıcılarında sitomegalovirus enfeksiyonu. *Mikrobiyol Bül* 1994;28:160-65.
45. Camps M, Pumarola T, Moreno A, et al. Virological diagnosis in community-acquired pneumonia in immunocompromised patients. *Eur Respir J* 2008;31:618-24.
46. Imakita M, Shiraki K, Yutani C, Ishibashi-Ueda H. Pneumonia caused by rhinovirus. *Clin Infect Dis* 2000;30:611-12.
47. Mosser AG, Brockman-Schneider R, Amineva S. Similar frequency of rhinovirus-infectible cells in upper and lower airway epithelium. *J Infect Dis* 2002;185:734-43.
48. Cuenca-Estrella M, Verweij PE, Arendrup MC. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: diagnostic procedures. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18(Suppl. 7):9–18.
49. Thompson GR 3rd, Young JH. Aspergillus Infections. *N Engl J Med* 2021;385:1496-509.

II. BÖLÜM. BAĞIŞIKLIK BASKILANMA TÜRLERİ VE SEBEP OLAN DURUMLAR

BBH grubu oldukça heterojen bir grup olup; doğuştan ya da edinsel immün yetmezlik tablolarının yanı sıra, hematolojik ve solid organ maligniteleri ve tedavilerinde kullanılan ajanlar, organ nakilleri sonrasında kullanılan tedaviler, otoimmün hastalıklar ve tedavileri gibi nedenler de bağışıklık yetmezliğine neden olmaktadır. Bunun yanında aynı hastada farklı bağışıklık yetmezliklerinin de bir arada bulunabileceği unutulmamalıdır (1,2). Enfeksiyon etkeni mikroorganizmalar bağışıklık yetmezliğinin türüne göre değişebilmektedir.

BBH'de gözetilmesi gereken bir başka durum da ilaç yan etkileridir. Bazı tedaviler sırasında kullanılan ilaçların yan etkileri enfeksiyonlar ile karışabilir. Bu nedenle yan etkileri tanımak, gereksiz antimikrobiyal kullanımını önlemek ve hastayı doğru yönetebilmek açısından önemlidir. Örneğin, kanser immünoterapisinde kullanılmak üzere geliştirilen immün check point inhibitörleri ve sentetik "Chimeric Antigen Receptor"ü taşıyan T hücrelerinin (CAR-T cell) kullanımı sırasında salgılanan sitokin ve sitotoksinlerle tetiklenen inflamatuvar yanıt; enfeksiyonu taklit eden bir pnömonitis tablosuna neden olabilir. Bu tablo tedavi başladıktan iki hafta ile üç ay sonra ortaya çıkabilir (3,4). Uzun süreli T hücre fonksiyon bozukluğuna neden olan fludarabin kullanımı sırasında da pulmoner toksisite nedeniyle interstisyel pnömoni tablosu ortaya çıkabilir. KİT uygulanan hastalarda engraftman öncesi kemik iliğinin toparlama döneminde idiyopatik pnömoni sendromu ve pulmoner hemoraji gibi enfeksiyon dışı pulmoner sendromlar görülebilir. Ayrıca eritropoetin, Granulosit-Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör (GM-CSF) gibi hemotopoetik büyüme faktörü kullanan hastalarda engraftman sırasında solunumsal bulgular ortaya çıkabilir (5).

Bağışıklık sistemini oluşturan hücrelerin ve proteinlerin yokluğu veya fonksiyon kaybı olması durumunda immün yetmezlik gelişebilir. Eğer immün yetmezliğin se-

bebi genetik veya kalıtsal olursa 'primer veya doğuştan'; sonradan ortaya çıkıyorsa 'sekonder veya edinsel' olarak tanımlanır (6). Bu bölümde immün yetmezlik türleri gözden geçirilmiştir.

II.A. Doğuştan İmmün Yetmezlik

Primer immün yetmezlikte bugüne kadar tanımlanmış 250 farklı genetik bozukluk vardır ve bu sayı her geçen gün artmaktadır. İmmün sistemin eksiklik veya fonksiyon bozukluğu gösteren hücre veya proteinine göre klinik prezantasyon değişebilir (7). Primer immün yetmezlikler her yaşta görülebilmekle birlikte, %60' ı erişkin yaşta tanı almaktadır. Erken tanı, komplikasyonları ve gelecek enfeksiyonları önlemek için oldukça önemlidir. Klinik şüphe tanıya götüren en önemli faktördür. Tekrarlayan, tedavisi zor, hayatı tehdit eden ve olağan dışı mikroorganizmalar ile oluşan enfeksiyonlarda primer immün yetmezlikler akla gelmelidir. Kilo kaybına sebep olan kronik diyare, tekrarlayan pnömoni, sinüzit, otit, ciltte veya diğer organlarda abse oluşumu, ailede primer immün yetmezlik hastalığı öyküsü, otoimmün hastalıklar, lenfadenopati veya splenomegali olması durumunda primer immün yetmezlikler düşünülmeli ve ileri tetkikler planlanmalıdır (8).

Özellikle T lenfositlerine bağlı primer immün yetmezlikler, hayatın ilk aylarında ağır enfeksiyonlarla belirti verir. B lenfositlerine bağlı immün yetmezlikler ise anneden geçen antikörlerin koruyucu etkileri geçtikten sonra, yaklaşık altıncı aydan sonra ortaya çıkabilir. B hücrelerinin antikör üretmesi için T hücrelerinin de yardımı gerekmektedir olup, T hücrelerinde olan kusurlar genelde kombine T ve B hücre immün yetmezliklerine yol açmaktadır (9). T hücre kusurlarında lenfopeni ve nötropeni gelişebilir. T hücre sayısı normal aralıklarda olsa da hücrelerin fonksiyon bozukluklukları olabileceği unutulmamalı, klinik şüphe varsa ileri tetkik yapılmalıdır. Erişkinlerde geç başlangıçlı primer immün yetmezlik ilk kez 2009 yılında tanımlanmıştır ve bu hastalarda sık olarak fırsatçı enfeksiyonlar, splenomegali, granülomların varlığı saptanmış olup, CD4+T hücre sayısının düşük olduğu bildirilmiştir (10).

B hücre bozuklukları en sık görülen primer immün yetmezliklerdir ve hastaların çoğu erişkin çağda tanılabilmektedir. Brutton agamaglobulinemisi, yaygın değişken immün yetmezlik ve selektif immünoglobulin A eksikliği, en sık B hücre immün yetmezliklerine örnek olarak verilebilir. Bu gruptaki hastalarda özellikle *S. pneumoniae* ve *H. influenzae* ile solunum yolu enfeksiyonları görülebilir (9).

Hücresel veya adaptif immün sistemin bozuklukların yanı sıra doğal immün sistemin bazı hastalıkları da immün yetmezliğe sebep olabilir. Bu grupta en sık akciğer ve diğer organlarda ve özellikle deride olmak üzere; piyojenik bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar, tedaviye dirençli enfeksiyonlar, oral kavitede ağırlı yaralara neden olan, fagosit bozuklukları kaynaklı kronik granülomatöz hastalık yer alır (6). Kompleman sistemi bozuklukları ise daha çok otoimmün hastalıklara benzer klinik bulgular veya kapsüllü organizmalar ile enfeksiyonlarla karşımıza çıkar. (6).

II.B. Edinsel İmmün Yetmezlik Nedenleri

1. Nötropeni

Nötropeni; farklı tanımlar olmakla birlikte erişkinde nötrofil sayısının $<1500/\text{mm}^3$ olması olarak tanımlanır (11). Nötrofil sayısına göre: hafif ($1000-1500/\text{mm}^3$), orta ($500-1000/\text{mm}^3$) ve ağır ($<500/\text{mm}^3$) olarak sınıflandırılır. Ayrıca düzeyin $500-1000/\text{mm}^3$ arasında olduğu fakat 48 saat içinde 500 'ün altına düşmesinin beklendiği durumlar da ağır nötropeni kabul edilir. Nötrofil sayısının 100 'ün altında olması ise derin nötropeni olarak isimlendirilir (12). Lösemi ve kemoterapi ilaçları, nadiren primer veya kalıtsal hastalıklar (sıklık nötropeni, Shwachman-Diamond Sendromu) da nötropeni nedeni olabilir (11).

Nötropenik bir hastada, nötropenin derinliği ve nötropenik dönemin süresi enfeksiyon riskinin belirleyici faktörleridir. Ağır nötropenide ve nötropeni süresi yedi günden uzun sürdüğünde enfeksiyon riski belirgin olarak artar ve bu hastalar yüksek riskli olarak kabul edilir. Nötropenik bir hastada ateş olması febril nötropeni olarak isimlendirilir ve tıbbi acil durumlardan biridir (12).

Nötropeniden dolayı inflamasyon bulguları silik olduğundan enfeksiyon odağını tespit etmek zordur. Örneğin hastalarda öksürük, plöretik ağrı gibi pnömoniyi düşündürülen yakınmalara rağmen dinleme bulguları ve akciğer filmi tamamen normal olabilir. Bu hastalarda risk skorlaması yapılarak yatarak veya ayaktan tedavi kararı verilir (13).

2. HIV

HIV enfeksiyonu seyri sırasında akciğer primer etkilenen organlardan biridir. Bu hasta grubunda hastalık sürecinde KOAH, akciğer difüzyon kapasitesinde bozulma, astım ve kardiyopulmoner disfonksiyon gibi enfeksiyöz olmayan akciğer patolojileri yaygın olarak görülmektedir. Hatta HIV enfeksiyonunun KOAH için bağımsız risk faktörü olduğu bildirilmektedir (14,15).

HIV ile yaşayan bireylerde CD4+ T lenfosit, monosit, makrofaj, dendritik hücreler ve mikroglial hücreler virüs ile enfekte olur. CD4+ T hücre sayısındaki azalma bu hücrelerin B lenfositler ve makrofajlar üzerindeki düzenleyici etkisinin, dolayısı ile bağışık yanıtın azalmasına neden olur. Hem hücresel, hem de humoral yanıtta azalma sonucunda HIV pozitif bireylerde fırsatçı patojenlerin neden olduğu ciddi enfeksiyonlar ortaya çıkar. Hastalığın seyrinde enfeksiyonlardan en çok etkilenen sistem solunum sistemidir. Sadece fırsatçı enfeksiyon etkenleri değil, toplumda yaygın olarak görülen enfeksiyon etkenleri de HIV ile yaşayan bireylerde enfeksiyona neden olmakta, kişinin antiretroviral tedavi (ART) tedavisi alıp almamasına, bağışıklık durumuna göre hastalıkların morbidite ve mortalitesi değişmektedir. Sinüzit, bronşit, pnömoni ve tüberküloz (TB); bağışıklık baskılanmasından bağımsız olarak herhangi bir CD4 düzeyinde ortaya çıkabilir. Bağışıklık baskılanmasının derecesi arttıkça, pnömoni ve TB sıklığı artabilir. Ülkemiz koşulları göz önünde bulundurulduğunda anti-HIV pozitifliği saptanan her bireyde TB; TB saptanan bireylerde ise anti-HIV taranmalıdır. PCP, dissemine fungal enfeksiyonlar ve CMV enfeksiyonu ise genellikle hastalığın ileri evresi olan AIDS tablosundaki bireylerde ortaya çıkar (16).

3. Solid Organ Transplantasyonu

Solid organ transplant (SOT) alıcılarında allograftın rejeksiyonunu önlemek için ömür boyu immüsupresif tedavi uygulanır. Bu tedavi, transplantasyon sonrası ilk 6 ayda daha yoğundur, izleyen dönemde rejeksiyon olmadığı sürece düşük düzeyde idame edilir. Bu süreçte doğal olarak enfeksiyonlar daha kolay gelişir, fırsatçı enfeksiyonlar görülebilir ve tanı koymada pek çok nedenle zorluklar yaşanabilir (17).

Organ nakli hastasında enfeksiyon riski, hastanın epidemiyolojik maruziyetleri ve enfeksiyona karşı duyarlılığı tarafından belirlenir. Latent enfeksiyonlar, immün sistemin baskılanması sonrası aktive olabilir. Nötropeniye bakteriyel ve fungal etkenler; T hücre ile ilişkili bozukluklarda viral, hücre içi (örn: mikobakteriler) ve fırsatçı fungal etkenler öncelikle düşünülmez (18,19).

3.A) Epidemiyolojik Maruziyetler

SOT alıcılarında başlıca 4 şekilde enfeksiyon gelişir.

Toplumdan edinilen enfeksiyonlar: Solunum yolu virüsleri (influenza, parainfluenza, RSV, adenovirus, human metapneumovirus, SARS-CoV-2), bakteriyel (*S. aureus*, *Mycoplasma*, *Legionella*, *L. monocytogenes* ve *Salmonella*) ve fungal patojenler (örn. *C. neoformans*, *Aspergillus* spp., *Cryptosporidia* spp.). SOT alıcıları COVID-19 için yüksek risk grubundadır. Olumsuz klinik seyir daha çok komorbiditeler, immüsupresyon ağırlığı ve entübe edildikten sonra gelişen ko-enfeksiyonların varlığı ile ilişkilidir (20,21). Donör kaynaklı SARS-CoV-2 enfeksiyonu, akciğer nakli alıcıları dışında henüz tanımlanmamıştır. COVID-19 enfeksiyonu sırasında viremi çoğu kişide yedi günden kısa olduğundan akciğer dışı organlar aracılığıyla bulaşma nadirdir. Ancak yine de nakilden önce hem organ bağıışçıları hem de alıcılar taranmalıdır (22,23).

Reaktivasyon kaynaklı enfeksiyon: Organ vericisinden veya alıcıdan kaynaklanabilir. Transplantasyonu takiben sıklıkla reaktif olan viral enfeksiyonlar arasında herpes simplex virus (HSV), CMV, varicella-zoster virus (VZV), hepatit B (HBV) ve hepatit C (HCV), papillomavirus ve BK polyomavirus (BKPyV) bulunur. Ayrıca, *M. tuberculosis*, *S. stercoralis*, *Leishmania* spp. bu grupta yer

almaktadır. Nakil öncesi değerlendirmenin önemli bir amacı, latent enfeksiyonları belirleyerek olanak varsa önleyici bir strateji uygulamaktır.

Hastanede gelişen enfeksiyonlar: Özellikle hastanede uzun süre yatan veya mekanik ventilasyona ihtiyaç duyanlar, nakil sonrası erken dönemde enfeksiyonlara karşı savunmasızdır. Bu hastalarda, HGP etkenlerinin yanı sıra *Aspergillus* spp. ve albicans dışında veya azole dirençli *Candida* türleri gibi mantarlar, solunum virüsleri etken olabilirler.

Donör kaynaklı enfeksiyonlar: Donör organlarında var olan ve alıcıda aktive olan beklenmeyen enfeksiyonlar, nakil ile ilişkili önemli sorunlardan biridir. Bu durum latent veya nakil esnasında donörde aktif olan ancak saptanamamış aktif enfeksiyöz hastalıklarla ortaya çıkabilir. Organ nakli ile ilişkili enfeksiyonlara yol açan etkenler arasında *M. tuberculosis*, *Candida* ve *Aspergillus* (ve diğer mantar) türleri, HSV, human herpesvirus (HHV)-8, lymphocytic choriomeningitis virüs (LCMV), rabies virüs, HIV ve HCV yer alır. Birçok enfeksiyonun nakil alıcılarına bulaşmasını önlemek için hem canlı hem de ölü organ donörleri taransa da donörden alıcıya enfeksiyon geçişi yine de mümkündür (24).

3.B) Nakil Sonrası Dönemde Enfeksiyonların Zamanlaması

Nakil sonrası süreç, belirli patojenlerin neden olduğu enfeksiyon riskleriyle ilgili olarak kabaca üç zaman dilimine ayrılabilir: nakil sonrası erken dönem (ilk ay), yoğun immüsupresyon dönemi (bir ila altı ay) ve geç dönem (altı aydan sonra).

Nakil sonrası 1. ay: Nakilden sonraki ilk ayda enfeksiyonun iki ana nedeni vardır: donörde veya alıcıda önceden var olan enfeksiyon; nakil ameliyatı ve hastaneye yatıştan kaynaklanan enfeksiyöz komplikasyonlar.

Nakil sonrası 1-6. aylar: İmmüsupresyonun etkisi genellikle maksimum düzeydedir ve hastalar fırsatçı enfeksiyonlar için ciddi seviyede risk altındadır. Bununla birlikte, perioperatif problemler de devam edebilir. Profilaktik antimikrobiyal stratejilerin temeli, bu dönemde görülecek yaygın enfeksiyonların önlenmesidir. Profi-

laksinin kesilmesini takip eden aylarda oluşabilecek enfeksiyon riskini geciktirir ancak ortadan kaldırmaz. Bu dönemde TGP etkenleri ve tüberkülozun yanısıra fırsatçı patojenlere bağlı enfeksiyonlar gelişebilir. Bunlar arasında, *P. jirovecii*, *Nocardia* spp., fungal, TDM ve viral patojenler, özellikle CMV ve diğer herpes virüsleri (Epstein-Barr virüsü, HHV-6, HHV-7, HHV-8) vardır. Ayrıca daha ender olarak, strongiloidoz, toksoplazmoz gibi parazitler ve *Cryptococcus* spp. gibi fungal enfeksiyonlar gelişebilir.

Nakil sonrası 6. aydan sonraki dönem: Bu dönemde çoğu hasta stabil ve azaltılmış seviyelerde immünsupresif tedavi kullanmaktadır. Bu hastalarda gelişen pnömoniler hastanın bulunduğu ortama göre TGP veya HGP olarak değerlendirilmelidir. TB, ayırıcı tanıda mutlaka yer almaktadır. Rejeksiyon gibi nedenlerle daha yoğun immünsupresif tedavi alan hastalarda, önceki döneme (transplant sonrası 1-6 aylar) benzer şekilde, fırsatçı etkenlere bağlı enfeksiyonlar gelişebilir.

4. Hematopoetik Hücre Transplantasyonu

Hematopoetik hücre transplant (HKHN) alıcıları, özellikle allojenik nakil yapılmış olanlar, immün yetmezliğin derecesine, maruz kalınan patojene ve nakilden sonra geçen süreye bağlı olarak, immünkompetan bireylere göre değişen oranlarda daha yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkili olan bakteri, mantar, virüs ve/veya parazit enfeksiyonları için risk altındadır. Enfeksiyon riski, en az üç faktörün etkileşimi ile ilişkilidir: *i*) Mikroorganizmalara maruz kalma yoğunluğu ve mikroorganizmaların virülansı, *ii*) Hastanın spesifik immün hücreleri ve net immünsupresyon durumu (tip, derece ve süre), *iii*) Doku ve/veya organ hasarı (mukozit, böbrek yetmezliği, akciğer hasarı) ve/veya santral venöz kateter kullanımı.

Enfeksiyon riski, özellikle doğal ve adaptif hücresel immün efektörlerde olan hematolojik yeniden yapılanma ile azalır (25). HKHN alıcılarının en duyarlı olduğu enfeksiyon türleri, nakilden sonra geçen süreye göre üç evrede incelenir (26,27). Bu evrelerin zamanlaması ve uzunluğunda etkili en önemli faktörler: Kök hücre kaynağı, HLA özellikleri ve MHC antijen eşleşmesi, kullanı-

lan rejim, T hücreleri veya diğer hücre popülasyonlarını ortadan kaldırmak için uygulanan yöntem, nakil sonrası immünsupresif tedavi türü ve ve Graft-versus-Host Hastalığı (GvHH) varlığıdır. HKHN alıcılarında, enfeksiyöz komplikasyonların genel riski granülositopeni dönemi ile sınırlı değildir. Otolog HKHN'den sonra 6 ila 12 ay ve allojenik HKHN'den sonra 12 ila 24 ay boyunca, B ve T hücre immün iyileşmesi gerçekleşene kadar devam eder (28).

Enfeksiyon riski, hastanın derin nötropenik (mutlak nötrofil sayısı $\leq 100 /\text{mm}^3$) ve/veya lenfopenik (mutlak lenfosit sayısı $\leq 300 /\text{mm}^3$) olduğu dönemde yüksektir. T hücresi baskılayıcı tedaviler (yüksek doz GK, anti-T hücresi antikorları, pürin analogları vb.), GvHH gelişmesi ve/veya T hücresi tükenmiş hematopoetik hücre greftinin alınması, T hücresi iyileşmesini geciktirebilir. Rituksimab gibi ajanların kullanımı da B hücre iyileşmesini geciktirebilir (25). Enfeksiyon riski T hücre baskılayıcı tedavilerin son dozundan altı ay sonra veya mutlak lenfosit sayısı $\geq 500/\text{mm}^3$ (veya mutlak CD4 sayısı $\geq 200/\text{mm}^3$) olduğunda azalır.

HKHN alıcılarının duyarlı olduğu enfeksiyon türleri için, nakilden sonra geçen süreye göre evreleri:

1. Pre-engraftman dönemi: Nakilden nötrofil iyileşmesine kadar, yaklaşık 20 - 30 günü kapsar. Bu dönemde enfeksiyon için başlıca risk faktörleri, derinin ve mukoz membranların doğal bariyerlerini bozan mukokutanöz hasar ve fagositik yeteneklerin kaybıyla sonuçlanan nötropenidir (29). Bu dönemde hem enfeksiyöz hem de enfeksiyöz olmayan nedenler pulmoner infiltratlara yol açabilir.

Pulmoner infiltratlar, nodüler (veya lokalize) veya diffüz infiltratlar şeklinde olabilir. Nodüler lezyonların çoğu enfeksiyöz etiyolojiler ile oluşur (30). Hem bakteriyel (gram pozitif ve negatif), hem de daha az sıklıkla küf ilişkili enfeksiyonlar ön plandadır. Diffüz infiltratlar ise, sıklıkla hazırlık rejiminden kaynaklanan pulmoner ödem veya akciğer hasarı gibi enfeksiyöz olmayan nedenlere bağlıdır. Ayrıca, solunum yolu virüsleri üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlarına yol açabilir.

Non-enfeksiyöz süreçler, hemorajik alveolitten veya peri-engraftman respiratuar distress sendromu (PERDS) olarak bilinen sitokin güdümlü bir inflamatuvar süreçten kaynaklanır. PERDS engraftman sendromunun pulmoner odağıdır, ortalama başlangıç süresi 5-21 gün arasındadır ve daha sıklıkla otolog alıcılarda gelişir (31).

Diffüz alveoler hemoraji (DAH), hem allojenik (%3-7) hem de otolog (%1-5) HKHN alıcılarında benzer oranlarda görülür. DAH'ın patogenezi açıklığa kavuşmasa da nakil hazırlığı, immün aracılı olaylar ve kemik iliği iyileşmesi sırasında nötrofillerin dönüşü ile alveolo-kapiller bazal membran hasarlanmasına sekonder gelişebileceği belirtilmektedir (32).

2. Erken postengraftman: 30 - 100. günler arası dönemdir. Başlıca risk faktörleri, akut GvHH ve tedavisi ile rezidüel mukozit, kutanöz hasar ve tekrarlayan veya devam eden nötropenidir (33). Pnömoni erken postengraftman döneminde sık görülen bir komplikasyondur.

Bu dönemde radyolojik patern ayırıcı tanıda önemlidir. Nodüler lezyonlar çoğunlukla enfeksiyözdür, hem bakteriyel (gram pozitif ve gram negatif) hem de küfler etken olabilir (30). Nakil öncesi dönemin aksine, invazif aspergilloz (ve daha az sıklıkla diğer küfler), nodüler infiltratların daha sık (%40-50) nedenidir ve agresif tanısall değerlendirme ve tedavi gerektirir. İnvazif aspergilloz, hem allojenik hem de otolog HKHN alıcıları arasında ortaya çıkabilir, ancak insidans allojenik grupta daha yüksektir (%5-30'a karşı % 1-5) (10). Postengraftman invazif aspergilloz için başlıca risk faktörleri, GvHH (akut ve kronik) ve CMV enfeksiyonudur. Aspergillus, pulmoner mantar enfeksiyonlarının yaklaşık %90'ını oluşturmaktadır. İkinci sırada mukormikoz (akciğer mantar enfeksiyonlarının %5-10'u) ve daha az sıklıkla *Fusarium* spp., *Scedosporium apiospermum* gibi potansiyel ölümcül fırsatçı mikozlar saptanmaktadır (34,35).

Diffüz infiltratlar - Enfeksiyöz nedenler erken nakil sonrası dönemde, nakil öncesi döneme göre çok daha sık görülür. CMV, solunum yolu virüsleri ve *P. jirovecii* olası nedenlerdir. Bu dönemde diffüz infiltratların önemli bir nedeni de idiyopatik pnömoni sendromudur. Özellikle

allojenik HKHN alıcılarında hazırlık rejiminden kaynaklanan toksisiteye bağlı olarak, nakil sonrası 20-42 gün arasında ortaya çıkar ve risk 100 güne kadar devam eder (36).

3. Geç postengraftman: Bu dönem 100. günden sonradır. Geç enfeksiyöz komplikasyonlar tipik olarak yalnızca spesifik risk faktörlerine sahip allojenik alıcılarda görülür (37). Bu risk faktörleri: *i*) Yaygın GvHH ve gecikmiş immün yeniden yapılanmaya neden olan yoğun GvHH tedavisi (hücrel ve humoral immün disfonksiyon, hiposplenizm ve opsonizasyonda azalma) (38), *ii*) CMV - seronegatif verici ve seropozitif alıcı durumu (CMV D/R+), *iii*) Yüksek doz (miyeloablative) ve radyasyona dayalı hazırlık rejimleri uygulanması, olarak sıralanabilir.

Sinüzit, üst solunum yolu enfeksiyonları, pnömoni, menenjit gibi enfeksiyonlara nakil sonrası geç dönemde sıklıkla kapsüllü bakteriler (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. meningitidis*), stafilokoklar ve gram negatif bakteriler neden olur. Pnömoni için enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan etiyolojilerin dağılımı, nakil sonrası erken dönem ile benzerdir. Diffüz infiltratların varlığında nonenfeksiyöz ve enfeksiyöz (CMV, solunum yolu virüsleri, PCP) nedenler eşit sıklıkta görülür. Nodüler infiltratlar çoğunlukla enfeksiyözdür, en yaygın olarak gram pozitif veya gram negatif bakterilerden kaynaklanır, ancak bazen *Aspergillus* spp., diğer küfler veya *Nocardia* da kaynak olabilir. Bu dönemde, hazırlık sürecinin etkisine bağlı olarak idiyopatik pnömoni, kronik GvHH ile bronşiolitis obliterans sendromu (BOS) ve kriptojenik organize pnömoni (KOP) ortaya çıkabilir (31).

BOS nakilden 6-24 ay sonra ortaya çıkar, neredeyse tamamen allojenik HKHN alıcılarında görülür ve kronik GvHH tanısını koyduran klinik bir tanıdır. Yeni gelişen ve bronkodilatatöre yanıt vermeyen hava akımı obstrüksiyonu veya toraks BT'de hava hapsi, küçük hava yollarında duvar kalınlaşması, bronşektazi belirtileri ve mozaik perfüzyon ile karakterizedir (39). KOP; HKHN sonrası yaklaşık %10 sıklıkta görülür ve allojenik alıcılarda daha yaygındır. Toraks BT'de subplevral ve peribronkovasküler buzlu cam opasite alanları, konsolidasyon ve lineer opasiteler siktir ve ters halo veya "atol" işareti de mevcut olabilir (40).

Pulmoner veno-oklüziv hastalık (PVOD); hem olog hem de allojenik (daha sıklıkla) nakil alıcılarında gelişebilir. Başlangıç zamanı nakil sonrası dönemde birkaç haftadan aylara kadar değişmektedir (41).

Transplantasyon sonrası lenfoproliferatif hastalık (PTLD); Epstein-Barr virüsü (EBV) ile ilişkili transplant sonrası lenfoproliferatif hastalık, pulmoner nodüller şeklinde ortaya çıkabilir. PTLD için yüksek risk taşıyan hastalarda 100. günden önce meydana gelmesine rağmen, ortalama başlangıç süresi nakilden sonraki üç ila beş ay arasındadır (42) (Bakınız Bölüm III. Şekil 1-2).

5. Biyolojik Ajan Kullanımı

Biyolojik ajanlar; immün sistemin biyolojik yanıtını düzenlemeye ve değiştirmeye yönelik olarak, hastalık gelişim sürecinde rol alan inflamasyonun özgün yol ve sinyallerini bloke eden ilaçlardır. Günümüzde başta romatoloji olmak üzere hematoloji, dermatoloji, onkoloji ve gastroenteroloji gibi alanlarda giderek artan sıklıkta kullanılmaktadırlar (43-45).

Biyolojik ajanlar; biyolojik yanıt düzenleyiciler, gen tedavileri ve hedefe yönelik tedaviler olmak üzere üç ana grupta incelenmektedir (45,46). Hedefe yönelik anti-neoplastik ve biyolojik ajanlar Tablo 4'te özetlenmiştir.

Hedefe yönelik etki gösteren biyolojik ajanlar; normal dokuyu etkilemeden doğrudan hastalık patofizyolojisinde rol oynayan hücre ve yolaklara karşı etki etmektedirler. Monoklonal antikorlar ve küçük molekül enzim inhibitörleri olmak üzere iki alt sınıfta incelenirler. Bu tedavilerin başta hücre yüzey reseptörleri, immünglobulin ve sitokinler olmak üzere çok sayıda hedefleri bulunmakla birlikte konakta üç temel alanı etkileyerek etkinlik göstermektedirler (43-46):

a) İlgili hastalık patogenezinde önemli yeri olan sitokinleri bloke ederek

TNF- α inhibitörleri (İnfliksımab, Etanersept, Adalimumab, Golimumab, Sertolizumab pegol)

TNF inhibitörü olmayan sitokin inhibitörleri:

IL-1 inhibisyonu sağlayan ajanlar (Anakinra, rinolisept, kanakinumab, gevokizumab)

IL-6 inhibisyonu yapan ajanlar (Tosilizumab, sarilumab, olokizumab, sirikumab)

IL-12/IL-23 inhibisyonu yapan ajanlar (Ustekinumab, tildrakizumab, guselkumab, briakinumab)

İnterlökin-17 inhibe eden ajanlar (Sekukinumab, brodalumab, iksekizumab)

b) B hücre hedefli tedaviler (Ritüksimab-B hücre yüzeyinde bulunan CD20 molekülüne karşı geliştirilen monoklonal antikor)

c) T hücre hedefli tedaviler (Abatasept)

Günümüzde hem sitokinleri hem de T ve B hücre fonksiyonlarını baskılayan çok sayıda biyolojik ajan geliştirilmeye devam etmektedir. Aynı zamanda patent koruma süresi dolan bazı biyolojik ajanların biyobenzerleri üretilmektedir (45). Biyolojik ajanlar geleneksel immünespresif ilaçlar gibi konakta global immünespresyona neden olmazlar. Bağışıklık fonksiyonunu baskılayarak; malign veya otoimmün hastalık gelişimine ya da çeşitli gruplarda enfeksiyonlara yol açabilirler (47). Bu enfeksiyonlar; yeni enfeksiyonların ortaya çıkması ya da mevcut enfeksiyonların alevlenmesi şeklinde olabilir. Biyolojik ajanların kullanımı ile enfeksiyon riskinin ortalama 1,21 kat arttığı gösterilmiştir (48). Ayrıca enfeksiyonların, bu ilaçları kullanmayanlara göre daha ağır seyrettiği, enfeksiyon nedeni ile hastaneye yatma ve ölüm riskinin de ortalama 1,5-2 kat arttığı vurgulanmaktadır (49). Herhangi bir biyolojik ajan kullanımı ile enfeksiyon olasılığı; biyolojik ilacın etki mekanizması, dozu ve tedavi süresine bağlıdır. Bununla birlikte; alta yatan hastalık ve bu hastalığın süreci, hastanın fonksiyonel durumu ve eş zamanlı kullanılan diğer immünespresifler de risk faktörleri arasında yer almaktadır (50). Özellikle yaşlı, ek hastalığı olan ve steroid kullanan kişilerde daha ciddi enfeksiyonlar gelişmektedir (50,51).

Kalsinörin inhibitörleri Siklosporin A ve takrolimus, T-hücre proliferasyonunu ve alloimmün yanıtı engeller. Takrolimusta görülen enfeksiyon riski siklosporine göre daha fazladır (52). mTOR inhibitörleri (sirolimus, temsirolimus, everolimus) lenfositlerin proliferasyonu ve aktivasyonunu azaltır ve böylece T ve B hücrelerinin sitokinler tarafından aktivasyonunu önler (53). Mikofe-

nolat mofetil hem hücrel immüniteyi hem de antikor üretimini baskılayarak etki eder. Azatioprin hücrel ve humoral immüniteyi baskılar (53). Antitimosit globülin lenfosit membran yapılarına karşı antikorlardır ve dolaşımdaki ve lenfoid dokudaki hücrelerde lizise sebep olur. Bu ajanlarda unutulmaması gereken önemli noktalardan biri de immünsupressif etkilerin, ilaç vücuttan uzaklaştırıldıktan sonra da devam etmesidir (53). Rituksimab selektif olarak CD20'ye bağlanarak B hücre yıkımına yol açar. Basiliksımab IL-2'nin bağlanmasını inhibe ederek T hücre proliferasyonu engeller. Alemtuzumab CD52 antikorudur ve CD52 periferik T ve B hücrelerinin %95'inde bulunur ve B hücrelerinde 6-12 ay, T hücrelerinde 12-24 ay olmak üzere; uzun süreli immünsupresyona yol açar. Belatacept T hücre apoptozisine sebep olmaktadır (53).

Biyolojik ajanlara bağlı hem enfeksiyöz hem de enfeksiyon dışı nedenlerle pulmoner komplikasyonlar gelişebilir. Biyolojik ajan kullanımı sırasında en sık görülen enfeksiyonlar alt solunum yolu enfeksiyonlarıdır (49,51,54). Enfeksiyon dışı pulmoner komplikasyonlar arasında; granümatöz hastalıklar, pulmoner fibrozis veya düşük oranda pulmoner emboli ya da alveolar hemoraji yer alır (55,56).

Bu bölümde biyolojik ajan kullanımı sırasında ya da sonrasında görülen enfeksiyöz pulmoner komplikasyonlar özetlenmiştir.

Pnömoni: Biyolojik ajan kullanan hastalarda alt solunum yolu enfeksiyon riskinin azaltılması amacı ile; sigaranın bırakılması, steroid dozlarının ayarlanması ve tedavi başlanmadan önce influenza ve pnömokok aşılarının yapılması önerilmektedir (51,55,56).

Diğer Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları: Akciğer absesi, ampiyem, bronşektazi alevlenmeleri anti-TNF kullanan hastalarda görülebilecek diğer alt solunum yolu enfeksiyonlarıdır (56-58).

Tüberküloz (TB): TB, anti-TNF kullanan hastalarda en sık enfeksiyöz pulmoner komplikasyonlardan biridir. Latent TB enfeksiyonunda basil konak makrofaj ve lenfositlerinden oluşan granülom içerisinde inaktif halde tutulur. Sitokinler, özellikle TNF; granülom yapısı devamlılığının sağlanmasında önemli role sahiptir. Anti-TNF ilaç-

lar ise granülom yapısının bütünlüğünü bozarak basilin aktifleşmesine ve aktif TB enfeksiyonu gelişmesine neden olmaktadır (45,55,59). Erken dönemde ortaya çıkan TB vakaları sıklıkla latent tüberküloz enfeksiyonları (LTBE) reaktivasyonu sonucu gelişirken, geç dönemde gelişen vakalardan gecikmiş reaktivasyon ya da yeni edinilmiş enfeksiyon sorumlu tutulmaktadır (45,59). Anti-TNF kullanan hastalarda TB, sıklıkla ilk 18 ay içinde görülmektedir (45,59). Bu hastalarda genellikle akciğer dışı TB ve ikinci sıklıkta da pulmoner TB görülmektedir (56). Aktif TB hastalığı tanısı konulduğunda; biyolojik ajanın kesilmesi ve aktif TB tedavisine gecikmeden başlanması önerilmektedir. Aktif TB sırasında biyolojik ajanların kesilmesiyle hastada paradoksal kötüleşme görülebileceği unutulmamalı, gerekirse steroid tedavisi açısından değerlendirilmelidir. Aktif TB hastalarında biyolojik ajan tedavisine yeniden başlanma zamanı tartışmalı olmakla birlikte, ideal olan TB tedavisi tamamlandıktan sonra biyolojik ajanların uygulanmasıdır. Ancak tedavi, olgu bazında bireyselleştirilebilir. Anti-TNF tedavisi kesildikten sonra da TB riski devam edebileceğinden vakalar TB yönünden en az altı ay daha takip edilmelidir (45,59).

Tüberküloz dışı Mikobakteriler (TDM): TB prevalansının düşük olduğu bölgelerde RA'li hastalarda TDM oranlarının tüberküloz mikobakterilere göre daha yüksek olduğu dikkati çekmektedir. En sık olarak da *Mycobacterium avium complex* (MAC) saptanmıştır (56). TB'den farklı olarak solunum yolu örneklerinde TDM saptanması hastalık anlamına gelmemektedir. Tanı için semptom ve bulgular, uyumlu radyolojik görüntüler (nodüler/bronşektatik veya fibrokaviter) ve kültür pozitifliği gerekmektedir. TDM'ler çevrede yaygın olarak bulunduğundan dolayı tek kültür pozitifliği de yeterli olmamaktadır. Biyolojik ajan başlanmadan önce kronik solunumsal yakınması olan veya görüntüleme bulgusu saptananlarda TDM araştırılmalıdır (56).

***Pneumocystis jirovecii* Pnömonisi:** *P. jirovecii* enfeksiyonuna karşı konak yanıtının oluşmasında CD4+ T lenfositler, alveoler makrofajlar önemli rol oynamaktadırlar. Anti-TNF kullanan RA'lı hastalarda fulminan interstisyel pnömoniye neden olabilmektedir (43,44,60,61). T hücrelerine karşı monoklonal antikorlardan olan alemtuzumab

Tablo 4. Hedefe yönelik anti-neoplastik ve biyolojik ajanlar*

Etki Mekanizması	Jenerik isimler		
İmmünofilin Bağlayıcı Ajanlar	Kalsinörin inhibitörleri	Siklosporin A	Takrolimus
	Kalsinörinden bağımsız etkili	mTOR inhibitörleri (sirolimus, temsirolimus, everolimus)	
Hücre bölünmesi / nükleotid metabolizması inhibitörleri	Nonselektif	Azatioprin Siklofosfamid	Metotreksat
	Lenfosit Selektif	Mikofenolat mofetil Mizoribin	Leflunomid
Kortikosteroidler			
Biyolojik Ajanlar	Poliklonal antikorlar	Antilenfosit globülin	Antitimosit globülin
	Monoklonal antikorlar B hücrelerine etkili	Rituximab Ofatumumab	Crelizumab Obinutuzumab
	Monoklonal antikorlar T hücrelerine etkili	Muromonab Alemtuzumab	Basiliximab Daclizumab
	Antisitokin tedavisi B hücre fonksiyonlarının inhibisyonu	Tocilizumab	Belimumab
	T hücre kostimulasyonunu bozan ajanlar	Abatasept	Belatasept
	Adezyon molekül hedefli tedaviler	Natalizumab	Efalizumab
	TNF-alfa inhibitörleri	İnfliksimab Adalimumab Sertolizumab	Golimumab Etanercept
	BCR-ABL inhibitörleri	İmatinib Dasatinib Nilotinib	Ponatinib Bosutinib
	Bruton kinaz inhibitörleri	İbrutinib	Acalabrutinib
	Kompleman proteinlerine karşı etkili ajanlar	Ekulizumab	
	IL-1 inhibisyonu yapan ajanlar	Anakinra Rinolasept	Kanakinumab Gevokizumab
	IL-6 inhibisyonu yapan ajanlar	Tocilizumab Olokizumab Sarilimumab Siltuksimab	Satralizumab Sirukumab Klazakizumab
	IL-17 inhibitörleri	Sekukinumab	
	IL-12/IL23 inhibitörleri	Ustekinumab	Guselkumab
	IL-23 inhibitörleri	Risankizumab	Tildrakizumab

*: Bu tablo Aralık 2023 tarihinde oluşturulmuştur

(anti-CD52 monoklonal antikor); tedaviden sonra aylarca devam edebilen lenfopeni ve nötropeniye sebep olabilmekte ve PCP riski artabilmektedir. Yüksek doz tocilizumab tedavi sonrası yine PCP olasılığı unutulmamalıdır (50). Biyolojik ajan kullanan, 65 yaş üstünde olan ve altta

yatan kronik akciğer hastalığı bulunanlarda *P. jirovecii* enfeksiyonu riski artmaktadır. Bu hastalar TMP-SMZ ile kemoproflaksi yönünden değerlendirilmelidir. (Bakınız Ek-2) (55).

COVID-19: COVID-19 ve anti-TNF tedavisi arasındaki ilişki; romatolojik hastalık nedeni ile anti-TNF kullanan hastalarda gelişen COVID-19 enfeksiyonu ve COVID-19 enfeksiyonu tedavisinde anti-TNF kullanımı olmak üzere iki yönlüdür. Aktif enfeksiyon sırasında glukokortikoidlerin birden kesilmemesi, diğer antiromatizmal tedavilerin ise standart uygulamalarla kesilebileceği belirtilmektedir (62).

İnvazif Fungal Enfeksiyonlar: Kandida enfeksiyonlarının insidansı alınan biyolojik ajana, mukozal hasarın derecesine, hastalığın türüne göre değişmekle birlikte daha çok kandidemi, abse, özofajit şeklinde karşımıza çıkmaktadır (45,63). Kandida enfeksiyonları genellikle tedavi edilebilir olup, biyolojik ajanların kesilmesini gerektirebilir. Ancak, invazif kandidiyaz geliştiğinde artan mortalite unutulmamalıdır (45). Aspergilloz gibi granülomatöz enfeksiyonların birincil savunma mekanizması olan granülomların oluşmasında TNF- α kritik öneme sahiptir (64). İPA için ana risk faktörü uzamış ağır nötropeni olup hastalar bu açıdan takip edilmelidir. Anti-TNF alan RA hastalarında İPA geliştiğinde immüsupresif tedavinin kesilmesi uygundur. Enfeksiyon iyileştikten ve nötropeni düzeldikten sonra anti-TNF tedavinin yeniden başlanması değerlendirilmelidir (45,65). Biyolojik ajan kullanımları sırasında; ayırıcı tanıda alta yatan hastalığın akciğer tutulumu ve kullanılan ilaçlara bağlı akciğer toksisitesi de göz önünde bulundurulmalıdır.

6. Otoimmün ve Otoinflamatuvar Hastalıklar

Otoimmün hastalıklar genetik, çevresel ve hormonal faktörler sonucunda organizmanın kendi antijenlerine karşı oluşturduğu bağışıklık yanıtının dokularda hasara veya işlev bozukluğuna neden olmasıyla oluşmaktadır. Toplumun %3-5'ini etkileyen bu hastalık grubunda romatoid artrit, Sjögren sendromu ve skleroderma gibi hastalıklarda akciğer tutulumu sık görülmekte ve bu durum önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaktadır. Hastalığa bağlı immün disregülasyon, akciğer tutulumuna bağlı oluşan doku hasarı ve tedavide kullanılan glukokortikoid, metotreksat ve TNF-alfa inhibitörleri gibi ilaçların immüsupresif etkisi sonucunda pnömoni başta olmak üzere enfeksiyon riskinde artış meydana gelebilmektedir (61,66).

Bu hastalarda daha çok bakteriyel etkenler, daha az sıklıkta da fırsatçı enfeksiyon etkenleri görülür. Enfeksiyonlar, özellikle kortikosteroid ve siklofosamid tedavileri sırasında opsonizasyon ve fagositoz eksikliğinden kaynaklanabilir. İmmüsupresif tedavilerin sayısı ve çeşitliliği ile fırsatçı enfeksiyonların spektrumu da değişir. Kompleman eksikliği ve dalak disfonksiyonu durumunda *S. pneumoniae* ve *H.influenza* gibi kapsüllü bakteri enfeksiyonu ve T-hücre inhibisyonu durumunda intrasellüler mikroorganizmalara bağlı enfeksiyon riski artmaktadır (67,68). Ayrıca skleroderma ve inflamatuvar myopatilerde özofagus disfonksiyonuna bağlı aspirasyon pnömonisi gelişebilmektedir. Primer bağ doku hastalığı olan olgularda enfeksiyonu, hastalığa bağlı akciğer tutulumu veya ilaç toksisitelerinden ayırmak zor olabilir.

Bu hasta grubunda; eşlik eden otoimmün hastalık, tedavide kullanılan moleküler ajan, immüsupresyon varlığı ve immüsupresyon süresi sorgulanarak olası etiyolojik ajan ve tedavi için bireysel değerlendirmenin yapılması uygun olacaktır.

7. Glukokortikoid Kullanımı

Glukokortikoidler (GK), adrenal kortekste üretilen ve bağışıklık sisteminin yanıtlarını modifiye edebilen bir steroid hormon grubudur (69). Endojen GK'lerin immün sistem üzerine hem baskılayıcı hem de stimüle edici etkileri vardır (70). Klinik pratikte GK anti-inflamatuvar etkileri nedeniyle özellikle alerji, otoimmün ve kronik inflamasyon ile seyreden hastalıklarda yaygın olarak kullanılmaktadır. İmmün sistemin baskılanması, bir yandan aşırı inflamasyonun yol açabileceği komplikasyonları önlerken; diğer yandan enfeksiyon ve kanser riskinde artışa neden olabilir (71).

Sentetik GK'ler, vücutta bulunan kortizol inhibitörlerinden etkilenmez; endojen GK'lere göre glukokortikoid reseptörlerine daha yüksek afiniteye sahiptir ve güçlü immünregülatör özellik taşırlar (71). GK kullanımı immün sistemin hem doğal hem de hücresel bileşenlerini etkilemektedir (72). GK'ler, IL-2 üretimini engelleyerek, NK hücrelerin ve Th1 lenfositlerin fonksiyonlarını baskılar ve bu hücrelerden IFN- γ üretimi azalır. Yüksek doz GK kullanımı, lenfositlerin apoptozunu ve uzun sürede T hücre

yanıtlarını değiştirebilir (70). Ayrıca B hücrelerinde IgG konsantrasyonunda azalmaya sebep olarak aşılara yanıtı baskılayabilir (71,73).

Endojen GK'lerin diurnal bir siklusta immün sistemin yanıtlarına baskılayıcı ve uyarıcı rolleri bulunur. Buna karşın dışardan verilen yüksek doz GK'lerin daha çok immünsupresyon yönünde etkileri olması nedeniyle enfeksiyon ve kanser gelişimi açısından risk oluşturabileceği akılda tutulmalı ve yalnızca endikasyon durumunda kullanılmalıdır.

Kaynaklar

1. Ramirez JA, Musher DM, Evans SE, et al. Treatment of Community-Acquired Pneumonia in Immunocompromised Adults A Consensus Statement Regarding Initial Strategies. CHEST 2020; 158(5):1896-1911.
2. Cheng GS, Crothers KA, Aliberti S, et al. Immunocompromised Host Pneumonia: Definitions and Diagnostic Criteria. An Official American Thoracic Society Workshop Report. Ann Am Thorac Soc 2023;20(3):341-353.
3. Özdemir-Kumbasar Ö, Akçay Ş, Akova M, ve ark. Türk Toraks Derneği Bağışıklığı Baskılanmış Erişkinlerde Gelişen Pnömoni Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu (2009). Türk Toraks Dergisi 2009;10 (Suppl 5)
4. Das S, Johnson DB. Immune-related adverse events and anti-tumor efficacy of immune checkpoint inhibitors. J Immunother Cancer 2019;7(1):306.
5. Garg S, Garg MS, Basmaji N. Multiple pulmonary nodules: an unusual presentation of fludarabine pulmonary toxicity: case report and review of literature. Am J Hematol. 2002;70:241-5
6. McCusker et al. Allergy Asthma Clin Immunol 2018, 14(Suppl 2):61
7. Herz W, Bousfha A, Casanova JL, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. Front Immunol. 2014;5:162.
8. Jeffrey Modell Foundation. Primary immunodeficiency resource centre. <http://www.info4pi.org/library/educational-materials/10-warning-signs>
9. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, et al. Joint task force on practice parameters, representing the american academy of allergy, asthma & immunology; the American College of Allergy, Asthma & Immunology; and the Joint Council of Allergy, Asthma & Immunology. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol. 2015;136(5):1186-205.
10. Malphettes M, Gérard L, Carmagnat M, et al. DEFI Study Group. Late-onset combined immune deficiency: a subset of common variable immunodeficiency with severe T cell defect. Clin Infect Dis. 2009;49(9):1329-38.
11. Frater JL. How I investigate neutropenia. Int J Lab Hematol. 2020;42(Suppl. 1):121-132.
12. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2011;52(4):e56-e93.
13. Heinz WJ, Buchheidt D, Christopheit M, et al. Diagnosis and empirical treatment of fever of unknown origin (FUO) in adult neutropenic patients: guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). Ann Hematol 2017;96:1775-1792.
14. Fitzpatrick ME, Kunisaki KM, Morris A. Pulmonary disease in HIV-infected adults in the era of antiretroviral therapy. AIDS. 2018;32(3):277-292.
15. Crothers K, Butt AA, Gibert CL, et al. Veterans Aging Cohort 5 Project Team. Increased COPD among HIV-positive compared to HIV-negative veterans. Chest. 2006;130(5):1326-33.
16. Benito N, Moreno A, Miro JM, Torres A. Pulmonary infections in HIV-infected patients: an update in the 21st century. European Respiratory Journal 2012;39(3):730-745.
17. Sparkes T, Lemonovich TL, AST Infectious Diseases Community of Practice. Interactions between anti-infective agents and immunosuppressants-Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. Clin Transplant 2019; 33:e13510.
18. Fishman JA, Issa NC. Infection in organ transplantation: risk factors and evolving patterns of infection. Infect Dis Clin North Am 2010; 24:273.
19. Dulek DE, Mueller NJ; AST Infectious Diseases Community of Practice. Pneumonia in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. Clin Transplant. 2019 Sep;33(9):e13545.
20. Fishman JA. Infection in the solid organ transplant. Bond S, ed. UpToDate. Inc. <http://www.uptodate.com>. (Accessed on December 23, 2022.)
21. Trapani S, Masiero L, Puoti F, et al. Incidence and outcome of SARS-CoV-2 infection on solid organ transplantation recipients: A nationwide population-based study. Am J Transplant 2021; 21:2509.
22. Fishman JA, Grossi PA. Novel Coronavirus-19 (COVID-19) in the immunocompromised transplant recipient. Am J Transplant 2020; 20:1765.
23. Guidance from the International Society of Heart and Lung Transplantation regarding the SARS CoV-2 pandemic. <https://ishlt.org/COVID-19-information> (Accessed on April 22, 2020).

24. Wolfe CR, Ison MG, AST Infectious Diseases Community of Practice. Donor-derived infections: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant* 2019; 33:e13547.
25. Wingard JR. Overview of infections following hematopoietic cell transplantation. Bond S, ed. UpToDate. Inc. <http://www.uptodate.com>. (Accessed on December 23, 2022.)
26. Wingard JR, Hsu J, Hiemenz JW. Hematopoietic stem cell transplantation: an overview of infection risks and epidemiology. *Infect Dis Clin North Am* 2010; 24:257.
27. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15:1143.
28. Gudiol C, Sabé N, Carratalà J. Is hospital-acquired pneumonia different in transplant recipients? *Clin Microbiol Infect*. 2019;25(10):1186-1194. doi: 10.1016/j.cmi.2019.04.003
29. Nucci M, Anaissie E. Infections in patients with multiple myeloma in the era of high-dose therapy and novel agents. *Clin Infect Dis* 2009; 49:1211.
30. Wingard JR, Hiemenz JW, Jantz MA. How I manage pulmonary nodular lesions and nodular infiltrates in patients with hematologic malignancies or undergoing hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2012; 120:1791.
31. Astashchanka A, Ryan J, Lin E, et al. Pulmonary Complications in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients-A Clinician Primer. *J Clin Med*. 2021;10(15):3227.
32. Majhail NS, Parks K, Defor TE, Weisdorf DJ. Diffuse alveolar hemorrhage and infection-associated alveolar hemorrhage following hematopoietic stem cell transplantation: related and high-risk clinical syndromes. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006;12(10):1038-1046.
33. Almyroudis NG, Fuller A, Jakubowski A, et al. Pre- and post-engraftment bloodstream infection rates and associated mortality in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2005; 7:11.
34. Kontoyannis DP, Marr KA, Park BJ, et al. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001-2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. *Clin Infect Dis* 2010; 50:1091.
35. Anaissie E. Opportunistic mycoses in the immunocompromised host: experience at a cancer center and review. *Clin Infect Dis* 1992; 14 Suppl 1:S43.
36. Panoskaltis-Mortari A, Griese M, Madtes DK, et al. An official American Thoracic Society research statement: noninfectious lung injury after hematopoietic stem cell transplantation: idiopathic pneumonia syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(9):1262-1279.
37. Castro Araujo R, et al. Risk factors for late infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from a matched related donor. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13:1304.
38. Kulkarni S, Powles R, Treleaven J, et al. Chronic graft versus host disease is associated with long-term risk for pneumococcal infections in recipients of bone marrow transplants. *Blood* 2000; 95:3683.
39. Soubani AO, Uberti JP. Bronchiolitis obliterans following haematopoietic stem cell transplantation. *Eur Respir J*. 2007;29(5):1007-1019.
40. Ueda K, Watadani T, Maeda E, et al. Outcome and treatment of late-onset noninfectious pulmonary complications after allogeneic haematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45(12):1719-1727.
41. Bunte MC, Patnaik MM, Pritzker MR, Burns LJ. Pulmonary veno-occlusive disease following hematopoietic stem cell transplantation: a rare model of endothelial dysfunction. *Bone Marrow Transplant*. 2008;41(8):677-686.
42. Styczynski J, van der Velden W, Fox CP, et al. Management of Epstein-Barr Virus infections and post-transplant lymphoproliferative disorders in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Sixth European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-6) guidelines. *Haematologica*. 2016;101(7):803-811.
43. Baddley JW, Cantini F, Goletti D, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules [I]: anti-tumor necrosis factor-alpha agents). *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2018;24 Suppl 2:S10-s20.
44. Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği (EKMUD) Biyolojik Ajan Kullanan Romatolojik Hastalarda Enfeksiyon Yönetimi Rehberi Editör: Canan AĞALAR. Bilimsel Tıp Yayınevi 2021.
45. Aysert Yıldız P, Güzel Tunçcan Ö. Biyolojik ajanlar ve enfeksiyon yönetimi. Şenol E, editör. *Biyolojik Ajanlar ve Enfeksiyon Yönetimi*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.42-50.
46. Eisenberg R. Immune Compromise Associated with Biologics. In: Stiehm's Immune Deficiencies, Sullivan KE, Stiehm ER (Eds), Elsevier, Amsterdam. 2014. p.889.
47. Bonovas S, Fiorino G, Allocca M, et al. Biologic Therapies and risk of infection and malignancy in patients with inflammatory bowel disease: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016; 14(10): 1385-97.
48. Meroni PL, Zavaglia D, Girmenia C. Vaccinations in adults with rheumatoid arthritis in an era of new disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Clin Exp Rheumatol*. 2018; 36: 317-28.
49. Yıldız Y, Şenol E. Biyolojik ajanlar ve enfeksiyonlar. Şenol E, editör. *Biyolojik Ajanlar ve Enfeksiyon Yönetimi*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.1-7.
50. Quartuccio I, Zabotti A, Zotto S, et al. Risk of serious infection among patients receiving biologics for chronic inflammatory diseases: usefulness of administrative data. *J Advan Res*. 2019; 15: 87-93.

51. Tekin S. Biyolojik ajan kullananlarda enfeksiyonun önlenmesi: aşılama ve profilaksi. Şenol E, editör. Biyolojik Ajanlar ve Enfeksiyon Yönetimi. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.38-41.
52. Suwelack B, Malyar V, Koch M, Sester M, Sommerer C. The influence of immunosuppressive agents on BK virus risk following kidney transplantation, and implications for choice of regimen. *Transplant Rev (Orlando)*. 2012;26(3):201-11.
53. Halloran, P. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med*. 2004 Dec 23;351(26):2715-29.
54. Kılıç E, Kılıç G, Akgül Ö, ve ark. The Reported Adverse Effects Related to Biological Agents Used for the Treatment of Rheumatic Diseases in Turkey. *Turk J Rheumatol* 2013;28(3):149-62.
55. Takayanagi N. Biological agents and respiratory infections: Causative mechanisms and practice management. *Respir Investig* 2015 Sep;53(5):185-200.
56. Karakuş R, Koçak S. Biyolojik ajanların immün sisteme etkileri. Şenol E, editör. Biyolojik Ajanlar ve Enfeksiyon Yönetimi. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.8-12.
57. Dougados Soubrier M, Antunez A et al. Prevalance of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 62-8.
58. T.C. Sağlık Bakanlığı anti-TNF kullanan hastalarda tüberküloz rehberi, 2016.
59. Zhang Z, Fan W, Yang G, et al. Risk of tuberculosis in patients treated with TNF- α antagonists: a systematic review and metaanalysis of randomised controlled trials. *BMJ Open* 2017;7:e012567. doi:10.1136/bmjopen-2016-012567.
60. Ferreira AM, Ramos JF, Fatobene G, Rocha V. Pneumocystis jirovecii pneumonia during brentuximab vedotin therapy: A case report and literature review. *Case Reports in Hematology* 2019, 1-3.
61. Mori S, Sugimoto M. Pneumocystis jirovecii infection: an emerging threat to patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2012;51:2120-30.
62. Misra DP, Agarwal V, Gasparyan AY, Zimba O. Rheumatologists' perspective on coronavirus disease 19 (COVID-19) and potential therapeutic targets. *Clin Rheumatol* 2020 Jul;39(7):2055-62.
63. Park H, Solis NV, Louie JS, Spellberg B, Rodriguez N, Filler SG. Different tumor necrosis factor α antagonists have different effects on host susceptibility to disseminated and oropharyngeal candidiasis in mice. *Virulence* 2014;5(5):625-9.
64. Tsiodras S, Samonis G, Boumpas DT, Kontoyiannis DP. Fungal infections complicating tumor necrosis factor alpha blockade therapy. *Mayo Clin Proc* 2008 Feb;83(2):181-94.
65. Galli M, Antinori S, Atzeni F. Recommendations for the management of pulmonary fungal infections in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2017;35(6):1018-28.
66. Wang L, Wang FS, Gershwin ME. Human autoimmune diseases: a comprehensive update. *J Intern Med*. 2015 Oct;278(4):369-95. doi: 10.1111/joim.12395.
67. Pettigrew HD, Teuber SS, Gershwin ME. Clinical significance of complement deficiencies. *Ann NY Acad Sci*. 2009;1173:108-23.
68. Thakur A, Mikkelsen H, Jungersen G. Intracellular Pathogens: Host Immunity and Microbial Persistence Strategies. *J Immunol Res*. 2019;2019:1356540.
69. Shimba A, Ikuta K. Control of immunity by glucocorticoids in health and disease. *In Seminars in immunopathology* 2020;42(6):669-680.
70. Taves MD, Ashwell JD. Glucocorticoids in T cell development, differentiation and function. *Nature Reviews Immunology*. 2021 Apr;21(4):233-43.
71. Cain DW, Cidlowski JA. Immune regulation by glucocorticoids. *Nature Reviews Immunology*. 2017;17(4):233-47.
72. Gibbs J, Ince L, Matthews L, et al An epithelial circadian clock controls pulmonary inflammation and glucocorticoid action. *Nat Med* 2014; 20:919-926.
73. Gupta S, Pattanaik D, Krishnaswamy G. Common variable immune deficiency and associated complications. *Chest*. 2019;156(3):579-93.

BÖLÜM III. TANISAL YAKLAŞIM

BBH'de gelişen pnömonilerde klinik ve radyolojik bulgular diğer hastalara göre daha sinsi gelişebilir ve kısa zamanda progresyon gösterebilir. Ayırıcı tanı için hastanın klinik durumunun ve olanakların izin verdiği ölçüde mikrobiyolojik incelemeler için örnekler hızla alınmalı ve vakit kaybetmeden empirik tedavi başlanmalıdır. Empirik tedavi seçimi için öncelikle, olası etkenlerin tahmini açısından bağışıklık baskılanmasının türü ve süresi belirlenmelidir (1).

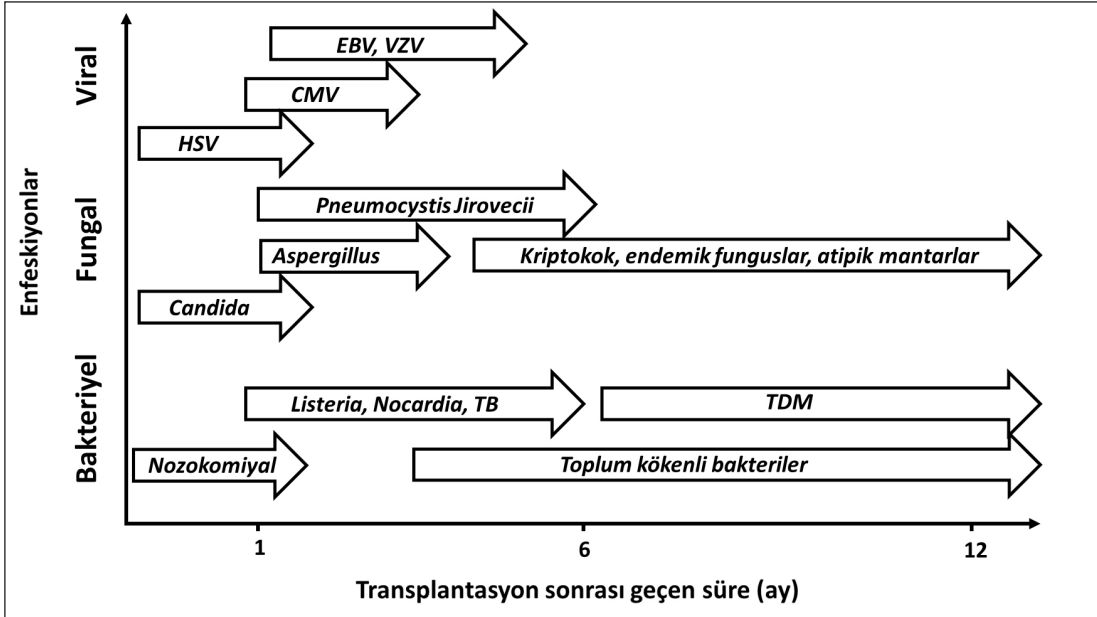
III.A. Klinik Özellikler

Hastaların değerlendirilmesinde, bağışıklık baskılanmasının türü, süresi, ağırlığı, o dönemde ve geçmişte aldığı tüm tedaviler, radyoterapi öyküsü, kullandığı profilaktik ajanlar, temas öyküsü öğrenilmelidir. Enfeksiyonun hastane ya da toplumda gelişme durumu sorgulanmalıdır. Hastanede gelişen enfeksiyonlarda, hastane enfeksiyon süreyansı da önemlidir (2).

Pnömoninin ortaya çıkış zamanı, ayırıcı tanıda özellikle transplant alıcılarında önemlidir. Gerek hematopoetik kök hücre nakli (HKHN), gerekse solid organ nakli (SOT) sonrasında enfeksiyon gelişim zamanına göre farklı mikroorganizmalar rol alır (Şekil 1 ve 2) (3).

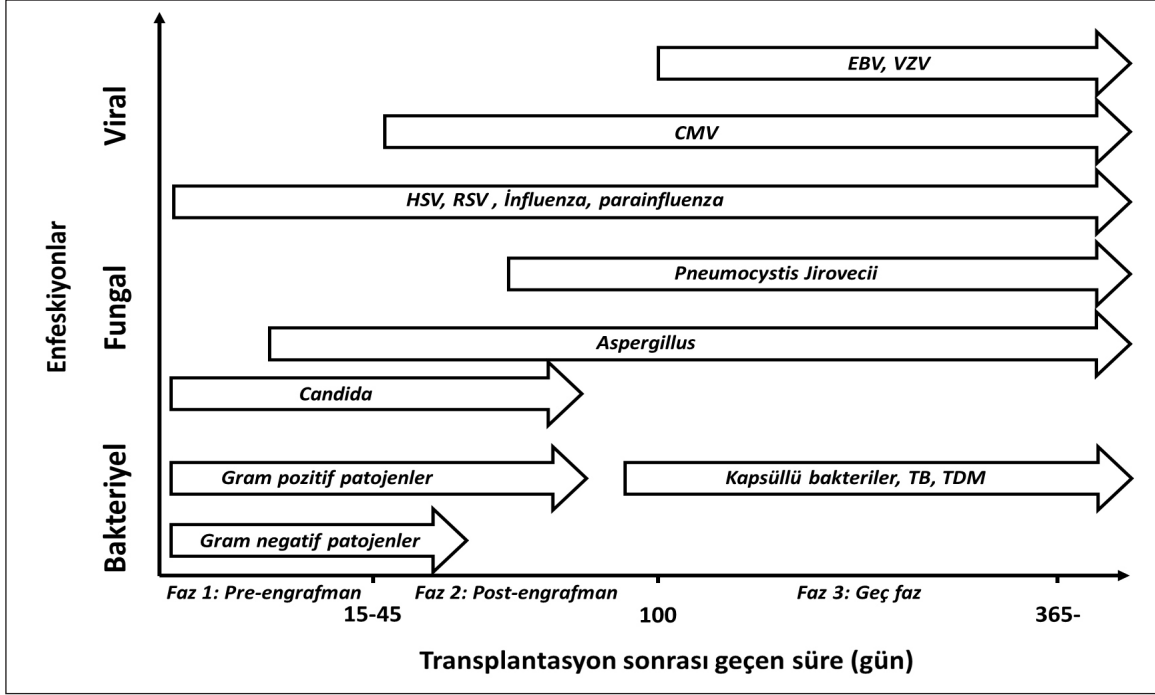
Pnömoninin gelişme hızı klinisyen için önemlidir. Ateş yüksekliği, dispne, hemoptizi, hipotansiyon gibi akut, gürültülü tablo ve ağır klinik ile seyreden olgularda bakteriler, virüsler ve *P. jirovecii* başlıca etkenlerdir. Bu hastalarda akciğer ödemi, pulmoner tromboemboli, alveoler hemoraji gibi enfeksiyon dışı nedenlerin de bakteriyel pnömonileri taklit eden akut ve ağır klinik tablolar oluşturabileceği unutulmamalıdır.

Subakut klinik ile seyreden; subfebril veya dirençli olmayan ateş, öksürük, balgam varlığı hatta herhangi bir solunumsal semptomun eşlik etmediği durumlarda CMV, *Aspergillus* ve diğer fungal enfeksiyonlar düşünülmelidir. Bunların dışındaki kronik durumlarda ise nokardiyoz, tüberküloz ve TDM enfeksiyonları ve olası immünsupresif ajanların akciğer toksisiteleri de akla getirilmelidir.



Şekil 1: Solid organ transplantasyonu uygulanan hastalarda transplant sonrası dönemde en sık enfeksiyonlar.

CMV: Sitomegalovirüs, EBV: Ebstein-Barr Virüsü, HSV: Herpes simplex virüs, TB: Tüberküloz, TDM: Tüberküloz dışı mikobakteriler, VZV: Varicella-zoster virus



Şekil 2: Hematopoetik kök hücre nakli alıcılarında transplant sonrası dönemde en sık enfeksiyonlar.

CMV: Sitomegalovirüs, EBV: Ebstein-Barr Virüsü, TB: Tüberküloz, TDM: Tüberküloz dışı mikobakteriler, VZV: Varicella-zoster virus

Bazı etkenler bağışıklığın baskılanma düzeyine göre farklı tablolar oluşturabilir. Bu duruma en tipik örnek *P. jirovecii*'dir. Bu ajan, AIDS olgularında sinsi ve kronik seyirliken, diğer BBH'de akut ve hızlı seyirli klinik tabloya neden olur (2,4,5).

III.B. Radyolojik Özellikler

Pnömoni düşünülen hastalarda akciğer grafisi çekilmelidir. Özellikle nötropenik hastalarda olmak üzere, bağışıklık yanıtı azaldıkça radyolojik bulgular silikleşebilir (6,7). Bunun yanında radyolojik bulgular, klinik tablonun gelişme hızı ile birlikte ele alındığında ayırıcı tanı için önemli ipuçları sağlayabilir (Tablo 5) (2,5,7). Takiplerde yeni değişiklikleri saptamak ve tedavi yanıtını izlemek açısından da radyolojik bulgular önemlidir (8).

Diğer yandan, Toraks YÇBT, radyolojik bulguları akciğer grafisine göre çok daha erken dönemde (yaklaşık) gösterebilir. Pnömoninin ilk yedi gününde YÇBT'nin

akciğer grafisine kıyasla radyolojik bulguları altı kat daha fazla saptadığı gösterilmiştir (9-12). Ayrıca YÇBT, örnek alımı veya biyopsi için en uygun lokalizasyonu ve yöntemi belirlemede yararlı olabilir (2,5,10).

BT'de, akciğer grafilerinde olduğu gibi temel bulgular konsolidasyon, nodül/nodüller/kitle, interstisyel/retiküler değişiklikler ve buzlu cam infiltrasyonlarıdır. BT'de interstisyel tutulum daha doğru tanımlanabilir. Halo bulgusu, ters halo bulgusu, tomurcuklanan ağaç gibi özel bulgular yalnızca YÇBT ile değerlendirilebilir (9). Bu nedenlerle, pnömoni düşünülen BBH'de daha erken ve ayrıntılı bilgi elde etmek için YÇBT ve izlemde karşılaştırma yapabilmek için akciğer grafisinin birlikte çekilmesi önerilir.

Akciğer grafisi ve YÇBT'de saptanan değişiklikler üç temel grupta incelenir. Bu üç temel grup yanında, eşlik eden kavite, halo ve ters halo bulguları, plevral sıvı, atelektazi, büyümüş lenf bezleri, pnömotoraks gibi diğer radyolojik bulgular da ek ipuçları sağlar (5,6).

Tablo 5: Bağışıklığı baskılanmış hastalarda pnömoni etkenlerine göre en sık radyolojik bulgular

Radyolojik Bulgular	Enfeksiyonlar			Enfeksiyon dışı ayırıcı tanılar
	Bakteriyel	Viral	Fungal	
Tek Nodül/Kitle	<i>S. pneumoniae</i> <i>L. pneumophila</i>		İPA Mukormikoz	Metastaz Romatoid akciğer nodülleri
Çoklu Nodül/ Kitle	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i> <i>Nocardia</i> spp. <i>C. burnetti</i> <i>N. meningitidis</i> <i>M. tuberculosis</i>	HSV tip1 CMV VZV COVID-19	İPA <i>P. jirovecii</i>	Granümatöz polianjitis Sarkoidoz Pulmoner granülom Aspirasyon Kaposi sarkomu Granümatöz-lenfositik interstisyel akciğer hastalığı
Konsolidasyon	<i>S. pneumoniae</i> <i>L. pneumophila</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>M. tuberculosis</i> <i>S. aureus</i> <i>Nocardia</i> spp. <i>C. Burnetti</i> <i>N. meningitidis</i>	İnfluenza (peribronşiyal)	<i>P. jirovecii</i>	Atelektazi Organize pnömoni Radyasyon pnömonisi Radyasyon fibrozisi Akciğer kanseri Lenfoproliferatif hastalık Pulmoner emboli ve enfarkt İlaç ilişkili akciğer hastalığı Lösemik infiltrasyon
Buzlu cam		HSV tip1 CMV VZV İnfluenza COVID-19	<i>P. jirovecii</i> Mukormikoz*	
Bronşektazi	<i>M. tuberculosis</i>			
Kavite	<i>M. tuberculosis</i> <i>Nocardia</i> spp. <i>S. aureus</i>		Aspergilloz Mukormikoz	
İnterstisyel / Retiküler	<i>M. tuberculosis</i>	VZV COVID-19 HSV tip 1 CMV HIV	Mukormikoz <i>P. jirovecii</i> **	Akciğer ödemi Transfüzyon ile ilişkili akut akciğer yaralanması İlaç ilişkili akciğer hastalığı Diferansiyasyon sendromu Alveoler hemoraji
İnterstisyel / Nodüler	<i>M. tuberculosis</i>	VZV COVID-19 HSV tip 1 CMV HIV	İPA Mukormikoz Candida	Bronşiolitis obliterans Lenfanjitis karsinomatosa
İnterstisyel/ Retikülonodüler	<i>M. tuberculosis</i>	CMV VZV COVID-19 HSV tip 1 HIV	İPA Mukormikoz Candida	

CMV: Sitomegalovirüs, HIV: İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü, HSV: Herpes simplex virüs, İPA: İnvazif pulmoner aspergilloz, VZV: Varicella-zoster virus. *: peribronkovasküler, **: arnavut kaldırımı

a. Konsolidasyon / fokal infiltrasyonlar: Konsolidasyon, özellikle akut başlayan klinik tabloda bakteriyel pnömonileri düşündürür. Subakut ya da kronik tablo ile ortaya çıkan fokal infiltrasyonlarda *Aspergillus*, *Nocardia*, *M. tuberculosis* enfeksiyonları akla gelmelidir. Yamalı infiltrasyonlar *Legionella*, *Aspergillus*, *Nocardia* ve *M. tuberculosis* enfeksiyonlarında görülebilir. Konsolidasyon içinde kavite oluşumu nekrotizan bakteriyel pnömonilerde (gram negatif bakteriler ve *S. aureus*), *M. tuberculosis*, *Aspergillus* ve *Nocardia* enfeksiyonlarında görülür.

Ayrıcı tanıda; pulmoner emboli ve enfarkt, radyasyon pnömonisi, organize pnömoni, fantom tümörü, primer ya da metastatik tümör, ateletazi, Kaposi sarkomu göz önünde bulundurulmalıdır (5-7,13-16).

b. Nodüler / multi-nodüler / kitlesel lezyonlar: Tek veya çok sayıda nodül/kitle varlığında fungal enfeksiyonlar, *Legionella*, *Nocardia* enfeksiyonları ve septik emboli ön planda düşünülmelidir. Mantarlardan özellikle *Aspergillus* ve *Cryptococcus* çok sayıda nodül ile karakterizedir. İnvazif aspergillozda, nadiren mukorimikoz enfeksiyonunda, akciğer nodüllerinde “hava-hilal bulgusu” görülebilir.

Ayrıcı tanıda, primer ya da metastatik tümörler, posttransplant lenfoproliferatif hastalık ve Kaposi sarkomu düşünülmelidir (5,6,13-17).

c. İnterstisyel / retiküler değişiklikler: Bu grupta PCP ve virüsler öne çıkmakta ve en sık buzlu cam infiltrasyonları gözlenmektedir. CMV pnömonisinde, retikülonodüler infiltrasyon sık olup bilateral parankimal konsolidasyonlar ve plevral sıvı gözlenebilir. Miliyer TB’de tüm akciğer alanlarında rastgele dağılmış nodüller görülür.

Ayrıcı tanıda, akciğer ödemi, nonspesifik interstisyel pnömoni, ilaca bağlı pnömonitis, lenfositik interstisyel pnömoni, lenfanjitis karsinomatoza, alveoler hemoraji, lösemik infiltrasyon, radyasyon pnömonisi ve üremik akciğer düşünülmelidir (5-7,14).

Mikrobiyolojik etkenlere göre en sık görülen radyolojik bulgular Tablo 5’te gösterilmiştir.

III.C. Mikrobiyolojik Tanı

BBH’de gelişen pnömoni tanısında anamnez, fizik baki bulguları ve radyolojik incelemelerin yanı sıra, invazif ya da non-invazif yöntemlerle elde edilen solunum yolları örneklerinin mikrobiyolojik ve patolojik açıdan incelenmesi önem taşımaktadır. Özellikle BBH’de etkenin mikrobiyolojik olarak saptanması tedavide de-eskalasyon açısından önem taşır. Mikrobiyolojik tanının doğruluğu uygun örneklerin doğru alınması ve laboratuvara doğru şekilde gönderilmesi ile doğrudan ilişkilidir. Klinik örneklerin alınma ve laboratuvara gönderilme koşulları için KLİMUD Rehberine başvurulabilir (18). Tablo 6’da BBH’da yapılabilecek mikrobiyolojik çalışmalar özetlenmiştir.

1. Mikroskopik İncelemeler

Solunum örneğinin Gram boyalı mikroskopik incelemesi; kültürün tanıdaki geçerliliğini artırır, hızlı sonuç almayı sağlar ve maliyeti azaltır. Nitelikli balgam örneği 100x büyütmede, her sahada 25’ten çok nötrofil, 10’dan az epitel hücresi içermelidir. Ancak, nötrofenik olgularda balgamda yeterli nötrofil görülemeyeceği unutulmamalıdır. Nitelikli balgam örneği, bakteriyel patojenlerin hızlı tanımlanmasına ve kültürlerin yorumlanmasına katkı sağlaması açısından önemlidir (19-21).

Akciğer TB tanısı için, balgam veya bronkoskopi eşliğinde alınan örneklerde aside dirençli basilin gösterilmesi önemlidir. Bu amaçla üç farklı örnekten ARB yaymasının çalışılması duyarlılığı %70’lere kadar yükseltir (20).

Solunum yolu örneklerinde, boyasız direkt mikroskopik inceleme ile mantar hif ve sporları aranır. Direkt mikroskopik inceleme hızlıdır ve bir saatten kısa sürede sonuçlanması mümkündür. Ayrıca kültürün yorumlanmasına da ilave katkı sağlar. Direkt mikroskopik inceleme ile tür ismini kesin olarak belirlemek mümkün değildir. Maya yalancı hifleri küf hiflerinden, *Aspergillus* türleri hifleri ise Mucorales takımının septasız hiflerinden ayırt edilmesi direkt mikroskopik inceleme ile mümkündür (21).

P. jirovecii, kültürü yapılamayan bir mantardır. Bu nedenle mikroskopik inceleme tanıda önem kazanır. Örnek-

Tablo 6: Bağışıklığı baskılanmış hastalarda yapılabilecek mikrobiyolojik çalışmalar

Bakteriyel, mikobakteriyel ve mantar mikroskopik incelemeleri ve kültürleri için balgam örnekleri
İnvazif işlemlerden kaçınmak için inhale izotonik veya tercihen hipertonic tuzlu su ile indüklenmiş balgam örnekleri belirli patojenler (örn. MTB, PCP) için kullanılabilir. Balgam örnekleri, MTB için PZR ile test edilebilir.
Solunum virüslerini de kapsayan multipleks PZR için nazofaringeal sürüntü
Negatif bir nazofaringeal PZR sonucu viral pnömoniyi ekarte etmez. Kesin tanı için, bronkoskopik örnekler ile PZR çalışılmalıdır. PZR'da bir virüsün saptanması, bakteriyel enfeksiyonu ekarte etmez.
Atipik bakteriler için multipleks PZR ile nazofarengal sürüntü
Orofaringeal numunelerden de <i>Legionella</i> , <i>Chlamydomphila</i> veya <i>Mycoplasma</i> gibi atipik patojenler tanımlanabilir.
MRSA için nazal PZR
Bir solunum örneği ile birlikte kullanılır. Negatif MRSA nazal PZR sonucu, solunum örneğinin Gram boyamasında gram pozitif kok kümelerinin bulunmaması ve kültüründe MRSA ürememesi, MRSA pnömonisi tanısından uzaklaştırır.
Kan kültürü ikişer kez (en az), 30 dakika arayla
Hastada kateter enfeksiyonunun varlığını belirlemek için port veya santral kateter veya periferik yerleştirilmiş santral kateter (PICC) varsa, periferik ve kateter kanlarından aynı anda örnek alınması "üreme zamanının" hesaplanmasında önemlidir. Örneklerin zaman içinde mükerrer alınması, aralıklı bakteriyemi durumunda bakterinin saptanmasını kolaylaştırır.
<i>S. pneumoniae</i> için idrarda antijen
Pnömonokok aşısının yakın zamanda uygulanması (günler içinde) <i>S. pneumoniae</i> için yalancı pozitiflik nedeni olabilir.
<i>Legionella</i> için idrarda antijen
Yalnızca <i>L. pneumophila</i> serotip 1'i saptar. Diğer gram negatif bakteriler yanlış pozitiflik oluşturabilir. Klinik olarak endikasyon varsa diğer <i>Legionella</i> türlerini veya serotiplerini saptamak için solunum örneklerinden kültür ve PZR çalışılmalıdır.
<i>C. neoformans</i> için serumda kapsül antijen
Serum kriptomokokal antijen testi, kanıtlanmış kriptomokokal pnömonisi olan bir hasta için negatif sonuç verebilir.
Serum ve BAL'da galaktomannan antijeni bakılması
<i>Aspergillus</i> hücre duvarı polisakarit galaktomannan içerir. <i>Fusarium</i> ve <i>Penicillium</i> türleri bazen yalancı pozitiflik yapabilir. Antifungal profilaksi veya tedavi alanlarda duyarlılık düşüktür. BAL serumdan daha duyarlıdır.
Serumda 1,3-β-D-glukan (BDG) bakılması
BDG, Mucorales takımı ve kriptomok türleri hariç mantarın hücre duvarı bileşenidir. Pan-fungal bir test olduğu için invazif fungal enfeksiyon tanısını koydurur. <i>Pnömosistis</i> enfeksiyonlarında duyarlılığı yüksektir.
Viral PZR ve kültürler için veziküler veya ülsere deri lezyonlarından sürüntüler
Deri lezyonlarından çalışılan HSV veya VZV PZR sonucunun pozitif çıkması, HSV veya VZV pnömonisi tanısını kuvvetle destekler.
Mikrobiyoloji ve patoloji için deri lezyonundan biyopsi
Bakteri, mikobakteri, mantar, virüs ve parazit kültürleri için mikrobiyolojiye, boyalı mikroskopik bakı için mikrobiyoloji ve patolojiye örnek gönderilmelidir.
CMV için viral yük CMV (PZR)
Kanda CMV DNA varlığı mutlak invazif hastalığı göstermez.

BDG: β-D-glukan, **BAL:** Bronkoalveoler lavaj, **CMV:** Sitomegalovirüs, **HIV:** İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü, **HSV:** Herpes simplex virüs, **İPA:** İnvazif pulmoner aspergilloz, **MRSA:** Metisiline dirençli *S. Aureus*, **MTB:** *Mycobacterium tuberculosis*, **PCP:** *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi, **PZR:** Polimeraz zincir reaksiyonu, **VZV:** Varicella-zoster virus

lerde kist sayısı trofozoitlerden az olduğundan mutlaka iki farklı morfolojiye yönelik boyama yapılması, tercihen her türlü morfolojik yapıyı belirleyen kitler kullanılması önerilmektedir (21).

2. Solunum Yolu Örneklerinden Etkenin Üretilmesi

Bakteriyolojik kültür

Balgam kültürünün duyarlılık ve özgüllüğü, antimikrobiyal tedaviye başlanmış olması ve örneklerin taşınması sırasındaki muhtemel gecikmelerden etkilenebilir. Bu hasta grubunda ayırıcı tanının çok geniş olması nedeniyle mikrobiyoloji laboratuvarı klinik ve radyolojik ipuçları konusunda ayrıntılı olarak bilgilendirilmelidir. Örneğin etken olarak yavaş üreyen mikroorganizmalar (örn. *Nocardia* ve *Actinomyces* türleri) düşünülüyorsa belirtilmelidir, böylece kültürlerin inkübasyon süresi uzatılacaktır (16). Trakeal aspirat da balgam gibi değerlendirilir, kültürünün tanıda duyarlılığı yüksek, özgüllüğü düşüktür. Bronkoskopik işlem ile alınan bronkoalveoler lavaj (BAL), bronş yıkama sıvısı gibi örnekler kantitatif ekim yapılır. sıvısında $\geq 10^4$ cfu/mL sayısındaki üremeler anlamlı kabul edilir (22). Transbronşiyal biyopsi, akciğer aspiratları ve açık akciğer biyopsi örnekleri, formol veya alkol içermeyen steril kaplar içinde en hızlı şekilde mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilmelidir (18).

Akciğer TB tanısı için kültür altın standarttır. Hem sıvı hem katı besiyerlerine kültür yapılması idealdir. İki sıvı besiyerine ekilmesi durumunda duyarlılık %88-90 iken sadece katı besiyerine ekilmesi duyarlılığı %76'ya düşebilir (20).

Kan kültürü, rutin olarak yapılan non-invazif testlerden biridir ve balgam ile eş zamanlı üremesi tanıyı kesinleştirir. TGP'de hastaların %5-15'inde kan kültürlerinde üreme olur, etkene göre değişmekle birlikte akciğer hasarı ciddi ise bu oran %30'lara kadar yükselir (23).

Mantar kültürü

Akciğer biyopsileri hariç solunum yollarında üreyen maya mantarlarının (*Candida*, *Trichosporon*, *Saprochetae*, *Geotrichum* türleri vs.) enfeksiyon lehine bir anlamı yoktur (24). Üreyen küf mantarları (*Aspergillus*, *Fusarium*, *Scedosporium* türleri, Mucorales takımı) ise konta-

minasyon, kolonizasyon veya enfeksiyon etkeni olabilir. Direkt mikroskopik inceleme pozitif olduğu zaman ve/veya birden fazla ekim plağında üreme olduğu zaman kontaminasyon dışlanır. Kolonizasyon/enfeksiyon ayrımı için herhangi bir eşik koloni sayısı olmadığından hastanın klinik verileri önem kazanır (25,26). Tablo 7'de fırsatçı mantar enfeksiyonlarının tanısı için gönderilen hasta örneklerinin önemli noktaları özetlenmiştir.

3. Antijenüri Testleri

İdrarda *L. pneumophila* ve *S. pneumoniae* için idrarda çözünür antijenlerin saptanmasına yönelik testler bulunmaktadır. *S. pneumoniae* pnömonisi olan hastalarda bakteriyemi bulunmadığında duyarlılık görece düşük iken (%44-78), bakteriyemi olduğunda ise daha yüksektir (%77-89). Erişkinlerde özgüllük >%90'dır.

L. pneumophila tanısına yönelik kitler serogrup 1 için geliştirilmiş olup diğer serogruplarda (serogrup 2-14 arası) tanısız değeri yoktur. Antijenüri, günler sonra başladığından başlangıç döneminde negatif sonuç alınabilir. Buna karşın antijenüri, serolojik iyileşmenin ardından aylarca pozitif kalabilir. Testin duyarlılığı %57-90 olarak, özgüllüğü ise %99'un üzerinde bildirilmiştir (18).

4. İnterferon Gama Salınım Testi (İGST)

BBH'de LTBE reaktivasyonu gerçekleşebileceğinden, LTBE tanısının konulması profilaksi başlanması açısından önemlidir. İGST pozitif test, kişinin *M. tuberculosis* ile karşılaşmış olduğunu gösterir. Test, atipik mikobakterilerden ve önceden yapılmış BCG aşısından etkilenmez (18,20).

5. Mantar Enfeksiyonlarının Tanısında Kullanılan Antijen Testleri

Serum/plazma ve BAL örneklerinde mantarlara spesifik antijenik yapılar aranabilir. Galaktomannan (GM) antijen testi invazif aspergilloz tanısında, β -D-glukan (BDG) testi ise invazif fungal enfeksiyon tanısında olmak üzere, günümüzde pnömonili hastalarda en fazla kullanılan antijen testleridir.

Galaktomannan, *Aspergillus* türleri ve bazı küf mantarlarının (*Penicillium*, *Fusarium* gibi) hücre duvarında bulunan ve aktif üreme sırasında ortama salınabilen bir

Tablo 7: Mantar enfeksiyonlarında ekim için gönderilen örnekler (27,28)

Hasta örneği	Yorum
Akciğer biyopsi örneği	Örnek lezyonun olduğu yerden alınmışsa; Direkt mikroskopik inceleme ile uyumlu üreyen her mantar türü anlamlıdır. Özgüllük ve duyarlılık %100 olarak kabul edilir. Direkt mikroskopik ve/veya histopatolojik inceleme ile uyumlu üreme kanıtlanmış (proven) enfeksiyonu gösterir.
Bronkoskopik işlem ile alınan örnekler (BAL, BL)	Biyopsi dışı solunum yolları örnekleri içinde en değerli olanıdır. Çok sıvı örneklerin santrifürlenerek yoğunlaştırılması yarar sağlar. Maya üremelerinin klinik anlamı yoktur. Küf üremeleri bağışıklığı baskılanmış hastalarda %70 oranında enfeksiyon lehine anlamlı kabul edilir ve yüksek olasılıklı (probable, putative) enfeksiyon olarak yorumlanır.
Treakeal aspirat	Entübe hastalardan alınan örnektir. Çok yoğun mukoid örnekler pankreatin, sputolizin benzeri mukolitik ajanlarla homojen hale getirilebilir. Maya üremelerinin klinik anlamı yoktur. Küf üremeleri BBH'de %70 oranında enfeksiyon lehine anlamlı kabul edilir ve yüksek olasılıklı (probable, putative) enfeksiyon olarak yorumlanır.
Balgam	Solunum yolu örnekleri içinde en kolay ve sık alınan örnektir. Son yıllarda yüksek hacimli balgamların tümünün kullanılmasının duyarlılığı artırdığı ve BAL, BL'na eş değer hâle geldiği vurgulanmaktadır. Çok yoğun mukoid örnekler pankreatin, sputolizin benzeri mukolitik ajanlarla homojen forma getirilebilir. Maya üremelerinin klinik anlamı yoktur. Küf üremeleri BBH'de %70 oranında enfeksiyon lehine anlamlı kabul edilir ve yüksek olasılıklı (probable, putative) enfeksiyon olarak yorumlanır.
Kan kültürleri	Kandidemi veya fungemilerde akciğer tutulumu olabilir. Ancak biyopsi dışında bunu göstermek mümkün değildir. Solunum yolları küf enfeksiyonlarında <i>Fusarium</i> türleri hariç kan kültür pozitifliği beklenmez.

BAL: Bronkoalveolar lavaj, **BL:** Bronş lavajı

moleküldür. Hematolojik malignite ve KİT olan nötropenik hastalarda testin duyarlılığı en yüksektir. Nötropenik olmayan ve antifungal ajan kullanan hastalarda duyarlılık düşer (Tablo 8) (29-31).

BDG, Mucorales takımı ve *Cryptococcus neoformans* hariç, birçok mantarın hücre duvarında bulunan polisakkarit bir moleküldür. İnvazif fungal enfeksiyonların (İFE) tanısı için serumda araştırılan bu belirteç, panfungal olduğu için spesifik etken tayini için ek katkı sağlamaz (32). Art arda gelen iki serum örneğinde BDG düzeyinin ≥ 80 pg/ml saptanması, İFE tanısında anlamlı kabul edilir (27). BDG testi sadece serum örneklerinde çalışılmak üzere valide edilmiştir. Yalancı pozitif sonuçlar nedeniyle BAL örnekleri uygun değildir. *P. jirovecii* enfeksiyonlarında (farklı bir fungal etken olmadığı zaman) iki veya daha fazla serum örneğinde BDG ≥ 80 pg/ml olması yüksek ola-

sıkla hastalığı doğrular (27,33). Farklı hasta gruplarında BDG testinin kullanımı EK-3'te özetlenmiştir.

6. Moleküler Testler

Bakteri enfeksiyonlarının tanısında moleküler testler

Nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT), genel olarak geleneksel tanı yöntemlerine göre daha duyarlı ve hızlıdır. Ayrıca antimikrobiyal tedavi altındaki olgular da etkenin tanımlanmasını sağlayabilmektedir; ancak konakçının solunum yolları mikrobiyomunu yansıtabilmesi açısından özgüllükleri kısıtlıdır. *Mycoplasma* türleri, *C. pneumoniae*, *Legionella* türleri gibi atipik etkenlerin neden olduğu enfeksiyonların tanısında nazofaringeal sürüntü ve nazofaringeal aspirat örneklerinde NAAT önemli bir yer tutar (4).

Tablo 8: Galaktomannan testi ve sonuçların değerlendirilmesi

Hasta popülasyonu	Amaç	Örnek	Yorum
Küf etkili profilaksi almayan nötropenik veya allojenik KİT hastaları	Tarama	Her 3-4 günde bir serum veya plazma	Küf etkili profilaksi alan hastalarda hastalığın prevalansı ve testin tanı değerinin düşmesi nedeniyle, tarama amaçlı kullanım önerilmez.
Küf etkili profilaksi alan hematolojik malignite hastaları	Tanı	Serum veya plazma	Klinik bulguların varlığında tanı amaçlı kullanılabilir. Nötropenik hastalarda duyarlılık daha yüksektir.
Diğer BBH	Tanı	Serum veya plazma	Duyarlılık daha düşük, özgüllük yüksektir.
Hematolojik malignite ve diğer BBH	Tanı	BAL	İPA tanısı için, serum/plazma örneklerinden daha iyi sonuç verir.

BAL: Bronkoalveolar lavaj, **BBH:** bağışıklığı baskılanmış hasta **İPA:** İnvazif pulmoner aspergilloz; **KİT:** Kemik iliği transplantasyonu; Otoimmün bozukluklar veya diğer hastalıklar için uzun süreli immünsupresif tedavi alan hastalar, solid tümörü ve kemoterapiye bağlı kısa süreli nötropenisi olan hastalar (<10 gün)

Son yıllarda sendromik yaklaşımda kullanılan, eş zamanlı olarak pek çok bakteri ve virüsün varlığını, hatta bakterilerde önemli direnç genlerinin varlığını belirleyen FDA onayı almış multipleks solunum panelleri geliştirilmiştir. Bu testler ile ilgili yapılan yayınlarda henüz yeterli kanıt yoktur. Ancak ülkemizde de bazıları (ör. Biofire ve QiaSTAT solunum panelleri gibi) bulunan bu testlerin yüksek maliyeti, BBH'de mikroorganizmaların veya nükleik asidinin uzun süreli saçılma potansiyeli de göz önüne alınarak uygun ve yerinde kullanılmaları ve hasta bazında klinik mikrobiyoloji ile birlikte yorumlanmaları gereklidir (34,35).

Benzer şekilde mikobakteriler için de, klasik PZR ve kültüre göre daha yüksek duyarlılık ve özgüllükte oldukları bildirilen gerçek zamanlı PZR kitleri bulunmaktadır (36). Balgamda PZR testi, %89 duyarlılık %99 özgüllüktedir; ancak balgam yaymasında basilin görülmediği durumlarda bu oranlar sırasıyla %67 ve %99'dur. Moleküler tanı testleri TB hastalığının ilk tanısında kullanılır, tedavi takibinde kullanılmamalıdır. Pozitif sonuç canlı basili göstermez, negatif sonuç ise mikobakteri enfeksiyonunu dışlamaz. Sonuçlar kültür ile doğrulama gerektirir (18,20,37).

Viral enfeksiyonların tanısında moleküler testler

PZR tabanlı yöntemler özgüllükleri ile ilgili sorunlar olmakla birlikte, geleneksel tanı yöntemlerine göre daha duyarlı ve hızlı olup, antimikrobiyal tedavi altındaki olgularda etken tayininde önemlidir.

Viral enfeksiyon tanısında rehberler klinik örneklerde hücre kültürü, antijen saptama ve diğer testlerin yerine artık NAAT'leri önermektedir (38). Multipleks PZR test panelleri birçok etkeni 2-3 saat gibi kısa sürede saptamaktadır (39). Multipleks NAAT'lerinde tekli veya çoklu etken olarak saptanan latent virüslerin değerlendirilmesi önemlidir. Özellikle solunum yolu örneklerinde pnömoni etkeni olmamasına rağmen latent virüslerin kalitatif testlerde saptanması mümkündür. Bu durum özellikle herpes grubu virüsleri için geçerlidir.

Pnömoni düşünülen olgularda endotrakeal aspirat veya BAL sıvısında viral NAAT önemlidir, çünkü ÜSY örnekleri negatif olabilir (40). RSV pnömonisi düşünülen KİT alıcılarının üçte birinde, plazmada RSV DNA saptandığı ve bu olguların daha ağır seyrettiği bildirilmiştir (41).

CMV pnömonisinin kesin tanısı, akciğer dokusunda virüsün gösterilmesi ile konulur (DNA'sı, virus izolasyonu, histopatoloji, immünohistokimya yöntemleri ile). Olası CMV pnömonisi ise BAL'da yine virüsün gösterilmesi ile (kantitatif DNA, virus izolasyonu) tanımlanır. Kantitatif DNA değerlendirmesinde net bir eşik değeri tanımlanmamıştır. Kaliteli alınmış bir BAL örneğinde CMV DNA'nın saptanmaması CMV pnömoni tanısını yaklaşık %100 dışlar. BBH'de antiviral tedavi sürecinde, antiviral direnç gelişimi açısından risk yüksektir.

Mantar enfeksiyonların tanısında moleküler testler

Henüz standardize ve valide edilmiş bir yöntem bulunmaması nedeniyle, invazif kandidoz, *Pneumocytis* ve

mukormikoz enfeksiyonlarının tanısında PZR testlerinin kullanılması önerilmektedir (25,27,42).

İnvazif aspergilloz, günümüzde moleküler tanı ile ilgili en fazla araştırmanın yapıldığı hastalık grubudur. Tanı kılavuzlarında PZR testi, önerilen testler hâline gelmiştir (25,27,43). Genel olarak art arda gelen iki kan örneğinde ya da bir kan bir BAL örneklerindeki pozitiflikler invazif aspergilloz açısından anlamlı kabul edilir. *Aspergillus* PZR için yorumlar EK-4'te özetlenmiştir.

7. Fungal Enfeksiyonlarda Tanı

Mantarlar ve sporları çevremizde yaygın olarak bulunur. Sağlıklı bireylerde enfeksiyona neden olmaz iken BBH'de ciddi hastalık tablolarına neden olan önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (44).

Fungal pnömonilerde en sık saptanan etkenler *Aspergillus*, mukor, *Fusarium* ve kandida türleridir. HIV ile yaşayan bireylerde ise *Pneumocystis* türleri ve *Histoplasma* enfeksiyonları sık görülür (44).

Avrupa Kanseri Araştırmaları Organizasyonunun Mantar Çalışma Grubu (EORTC-MSG) hematolojik malignite ve hematopoetik kök hücre alıcılarında mantar enfeksiyonları tanısı için bazı standartlar belirlemiştir (45). En son 2020 yılında güncellenmiş olan bu standartlar daha çok klinik araştırmalar için geliştirilmiş olmakla birlikte hasta başı pratiğinde de yol göstericidir.

Tanımlar

Kanıtlanmış invazif fungal enfeksiyon (IFE) kriterleri:

- Steril vücut bölgesinden BT eşliğinde iğne aspirasyonu veya biyopsi ile alınan örneğin histopatolojik, sitopatolojik, veya direkt mikroskopik incelemelerde doku hasarı ile birlikte küf ya da maya türü bir mantar veya elementlerinin gösterilmesi veya kültürde üretilmesi.
- Formalinle fikse edilmiş parafinli doku kesitlerinde PZR ve DNA sekanslama yöntemi ile fungus DNA'sının amplifikasyonu.

Yüksek Olasılıklı IFE Kriterleri

Aşağıda sayılan konağa ait faktörlerden en az biri, klinik kriterlerden biri ve mikolojik kriterlerden birine sahip olan hastalar

Konak Faktörleri

- Hastalığın başlangıcında nötropeni varlığı (10 günden uzun süreli, <500 nötrofil/mm³)
- Hematolojik malignite varlığı, allojenik kök hücre transplant alıcısı veya solid organ alıcısı olmak
- Son 60 gün içinde üç haftadan uzun süreli 0,3 mg/kg/gün dozda prednizolon eşdeğeri kortikosteroid kullanımı
- Son 90 gün içinde T hücre baskılanmasına yol açan siklosporin, TNF- α blokleri, spesifik monoklonal antikor veya nükleozid analogları gibi ajanların kullanımı
- B-hücre baskılanmasına neden olan Bruton tirozin kinaz inhibitörleri (ibrutinib vb.)
- Kalıtısal immün yetmezlik varlığı, kronik granülo-matöz hastalık, Signal Transducer and Activator of Transcription 3 (STAT3) eksikliği veya ciddi kombine immün yetmezlik
- Bağırsak, akciğer veya karaciğerde steroide yanıtız akut GVHD (grade III veya IV)

Klinik kriterler

Alt solunum yolu IFE: Pulmoner aspergilloz için akciğer BT'de aşağıda sayılan 4 kriterden birinin varlığı:

- Yoğun dansiteli, büyüklüğü ≥ 1 cm, sınırları belirgin (halo işareti olan veya olmayan) bir veya birden fazla nodüler lezyon,
- Hava- hilal bulgusu
- Kavite
- Kama şeklinde ve segmental veya lobar konsolidasyon

Trakeobronşit: Bronkoskopide trakeobronşiyal ülserasyon, nodül, psödomembran, plak, veya skar dokusu görülmesi.

Mikolojik kriterler

Direkt testler (sitoloji, direkt mikroskopi veya kültür), balgam, bronkoalveoler lavaj sıvısı (BAL), bronşiyal fırçalama yöntemi ile alınan örneklerde veya aspiratta mantar elementlerinin mikroskopik tespiti:

- Kültürde küf üremesi (*Aspergillus*, *Fusarium*, *Zygomycetes*, *Scedosporium* türleri)

- Mikroskopide küfü gösteren mantar elementlerinin varlığı

Aspergillus için;

Galaktomannan antijeni

Aşağıda sayılanlardan herhangi biri;

- Tek serum veya plazma örneğinde: ≥ 1.0
- BAL sıvısında: ≥ 1.0
- Tek serum veya plazma örneğinde: ≥ 0.7 ve BAL sıvısında ≥ 0.8

Aspergillus PZR

Aşağıda sayılanlardan herhangi biri;

Plazma, serum veya tam kanda 2 veya daha fazla ardışık PZR testi pozitifliği

BAL sıvısında 2 veya daha fazla yinelenen PZR testi pozitifliği

En az bir plazma, serum veya tam kan ve bir BAL sıvısında PZR test pozitifliği

Balgam, aspirat, BAL, bronşiyal fırçalama ile alınan örneğin kültüründe *Aspergillus* üremesi

PCP için:

Konak Faktörleri

- Herhangi bir nedenle CD4+ lenfosit sayısının < 200 hücre/mm³
- T hücre disfonksiyonuna neden olan bir ilaç kullanımı (antineoplastik tedavi, antiinflamatuvar veya immünsupresif tedavi)
- Son 60 gün içinde iki haftadan uzun $\geq 0,3$ mg/kg/gün dozda prednizolon eşdeğeri kortikosteroid kullanımı
- HIV ile enfekte veya solid organ transplant alıcısı olmak

Klinik Özellikler

- PCP ile uyumlu herhangi bir radyografik bulgu; özellikle bilateral buzlu cam opasiteleri, konsolidasyonlar, küçük nodüller veya tek taraflı lobar infiltratlar, kaviteasyonlu ya da kaviteasyonsuz nodüler infiltratlar, multifokal infiltratlar, milier paternli tutulumlar gibi

- Akciğer grafisi veya BT'de konsolidasyonlar, küçük nodüller, tek taraflı infiltratlar, plevral efüzyonlar veya kistik lezyonlar dahil olmak üzere anormal radyografik bulgulara eşlik eden ateş, nonproduktif öksürük, dispne ve hipoksemi

Mikolojik kanıt

- Diğer olasılıkların ekarte edilmesi koşulu ile ardışık en az iki serum örneğinde BDG ≥ 80 ng/L saptanması
- Bir solunum yolu örneğinde BAL sıvısı, balgam veya ağız çalkantı örneklerinde kantitatif real time PZR ile *P. jirovecii* DNA'sının saptanması

Düşük olasılıklı IFI Kriterleri: Yukarıda sıralanan konak faktörlerinden biri ve klinik faktörlerden birine sahip olan ancak mikolojik kriterlerin bulmadığı olgulardır.

III.D. Laboratuvar İnceleme

Tam kan sayımı, serum elektrolitleri, böbrek fonksiyon testleri ve karaciğer fonksiyon testlerinin pnömoni tanısına katkıları sınırlıdır. Ancak bu tetkikler; hastalığın prognoz tayini, tedavi ünitesinin kararı, tedavi seçimi ve antibiyotik dozunun belirlenmesinde katkı sağlarlar. KOAH tanısı olan, siyanoz, dispne, takipne, hipotansiyon gibi bulguları olan hastalar ve oksijen saturasyon düşüklüğü saptanan tüm hastalar AKG ile değerlendirilmelidir (34).

Tam kan sayımı

Birçok akut bakteriyel ve viral hastalıkta; hafif normositik anemi ortaya çıkabilir (46). Retikülosit, demir ve demir bağlama kapasitesi düşebilir. Gram pozitif koklara bağlı ekzotoksinler, meningokok enfeksiyonları, endotoksin üreten enterik bakteriler nedeniyle gelişen sepsiste dissemine intravasküler koagülasyon (DİK), akut hemoliz ve anemi gelişebilir. *M. pneumoniae*, EBV ve CMV immün hemolitik anemi yapabilir (47). Enfeksiyonlar genel olarak hematopoezi baskıladıkları için trombositopeniye yol açabilir.

Akut inflamasyonda nötrofil sayısı artar. Bakteri ve mantar hücre duvarı ürünleri, ekzotoksinler ve endotoksinler nötrofil artışına neden olabilir. EBV, CMV ve HIV

enfeksiyonlarında ise nötrofil sayıları düşebilir. Nötrofili gelişebilen diğer nedenler: Hormonal nedenler (endojen veya eksojen glukokortikoid, epinefrin), travma, metabolik bozukluklar, kanama, otoimmün ve inflamatuvar hastalıklardır (48).

EBV enfeksiyonunda lenfosit oranı %50'nin üzerine çıkabilir. Daha hafif düzeyde lenfositoz (<%10); CMV, mononukleoz, akut HIV, hepatit A ve B virüsleri, HSV, VZV enfeksiyonları ve TB'de görülebilir. Akut ve kronik viral enfeksiyonlarda (HIV dahil), yaygın granülomatöz enfeksiyonlarda ise lenfopeni görülebilir.

Monositoz; akut bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, miyer TB, protozoal ve fungal enfeksiyonlar ve hematolojik malignitelere bağlı ortaya çıkabilir (49). Bakteriyel ve viral enfeksiyonların iyileşme dönemlerinde eozinofili gelişebilir (50,51).

Elektrolitler ve Böbrek Fonksiyon Testleri

Serum elektrolitleri ve böbrek fonksiyon testleri pnömoni hastalarında prognoz tayininde, tedavi seçiminde ve antibiyotik dozunun belirlenmesine yardımcıdır. Enfeksiyonun ağırlığına ve ateşe bağlı olarak gelişen malnütrisyon ve dehidratasyon, elektrolit ve renal fonksiyon bozukluğuna neden olabilir. Uygunsuz antidiüretik hormon (ADH) salınımı sendromu, hastanede yatan hastalarda hiponatreminin en sık nedenlerinden biridir. VZV, CMV, HSV, influenza, SARS-CoV-2 gibi viral enfeksiyonlarda da hiponatremi gelişebilir (52).

Biyobelirteçler

Biyobelirteçler pnömoni tanısı ve ayırıcı tanısı, antibiyotik tedavi süresinin bireyselleştirilmesi veya komplikasyon riski taşıyan hastaların erken tanımlanması açılarından klinik fayda sağlar (34). C-reactive protein (CRP) ve prokalsitonin (PCT) en sık kullanılan biyobelirteçlerdir. CRP ve PCT, dolaşımda düşük seviyelerde bulunan akut faz reaktanları olup, düzeyleri inflamatuvar hastalık sırasında hızla artar. Biyobelirteçlerin özgüllük ve duyarlılıkları ileri yaş, antibiyotik tedavisi, KOAH, kortikosteroid kullanımı, böbrek yetmezliği ve eşlik eden viral enfeksiyonlar gibi durumlarda düşebileceğinden sonuçlar klinik tablo ile birlikte yorumlanmalıdır (53,54).

C-Reaktif Protein (CRP): CRP, proinflamatuvar sitokinlere ve özellikle de IL-6'ya yanıt olarak 4-6 saatte salınmaya başlayan, 36-50 saatte zirveye ulaşan, karaciğerde sentezlenen bir biyobelirteçtir (55-57). Pnömoni dışında; travma, cerrahi, yanık ve immün aracılı inflamatuvar durumlarda da yükselebilir (54). Siroz, hipoproteinemi gibi durumlarda ise CRP daha düşük seviyelerde ölçülebilir (58). Ayrıca BBH'de özellikle sistemik steroid kullanımında, ağır bakteriyel enfeksiyonlarda dahi CRP artışı eşlik etmeyebilir (59).

Prokalsitonin (PCT): PCT, kalsitoninin 116 amino asitlik prohormonudur. Bakteriyel enfeksiyon varlığında özellikle karaciğer, akciğer ve bağırsakta makrofaj ve monositik hücrelerden salınmaktadır. PCT serumda 2-3 saat içinde yükselmeye başlar ve 6 saatte pik yapar (56). Düzeyleri enfeksiyonlar dışında; siroz, pankreatit, mezenterik enfarkt, yanıklar gibi bazı durumlarda da yükselebilir (60-63). Buna karşın, ağır sepsiste veya endokardit, ampiyem gibi lokalize enfeksiyonlarda duyarlılığı azalabilir (61,64,65). PCT'nin antibiyotik tedavisine başlama kararından çok, tedavinin sonlandırılmasında kullanılmasının daha uygun olduğu gösterilmiştir (34).

İnterlökin-6 (IL-6): IL-6, hematopoetik, immün ve inflamatuvar yanıtta yer alan; IL-2'nin uyarılması ile T hücresi farklılaşmasını sağlayan bir sitokindir (54). IL-6; CRP ve PCT'ye göre enfeksiyona çok hızlı yanıt verir ve lokalize enfeksiyonlarda daha duyarlı bir biyobelirteçtir (61,66). IL-6'nın tedavi başarısızlığı ve mortalite belirlemede yararlı bir belirteç olduğu gösterilmiştir (67). IL-6 düzeyleri multipl myelom, Castleman hastalığı ve romatoid artrit gibi inflamatuvar hastalıklarda da artar (68-70).

III.E. Girişimsel Tanı Yöntemleri

Solunum yolu sekresyonları veya akciğer dokusu örneği elde etmek için BAL ve/veya transbronşiyal biyopsi (TBB), transtorasik iğne aspirasyon biyopsisi (TTİAB), video yardımcı torakoskopik biyopsi (VATS) veya açık akciğer biyopsisi gibi invazif yöntemler uygulanabilir. İnvazif işlemlerin verimi, çalışılan hasta popülasyonuna göre değişmekle birlikte %25-60 arasındadır (71). Mikrobiyolojik incelemeler için TBB, akciğer aspiratları ve akci-

ğer biyopsi örnekleri, formol veya alkol içermeyen steril kaplar içinde en hızlı şekilde laboratuvara gönderilmelidir (18). Hangi tanısal yöntemin kullanılacağına ilişkin karar, hastanın klinik bulguları, hastane olanakları ve klinik deneyime göre verilmelidir.

Bronkoskopik Örnekler

Bronkoalveoler Lavaj: Olası etkenler için uygun ve yeterli materyal sağlanması ve maliyetinin düşük olması sebebiyle bronkoskopik örnekleme en sık başvuru yöntemidir. Çoğu durumda, bronkoskopi ile BAL örneği yeterli olmaktadır. Bronkoskopik işlem ile alınan örnekler (mini-BAL), BAL, bronş yıkama sıvısı, korunmuş fırça örneği (KFÖ) kantitatif ekim yapılır. Bakteriyolojik incelemelerde BAL sıvısında $\geq 10^4$ cfu/mL, ancak klinik kuşku yüksek olanlarda ve antibiyotik kullanan olgularda $\geq 10^3$ düzeyinin de yeterli kabul edilebileceği belirtilmiştir (22,72). Lokalize lezyonlarda yoğun tutulum saptanan bölgeden, diffüz lezyonlarda orta lobdan örnekleme yapılmalıdır (1). BAL'ın duyarlılığı özellikle ilk iki günde örnekleme yapıldığında artmakta, antimikrobiyal tedavi kullanımı ile azalmaktadır (73-75). BAL'ın tanısal değeri, (örn. *P. jirovecii*, mikobakteri gibi etkenler için) tedavi edilmemiş HIV ile enfekte hastalarda diğer BBH ile karşılaştırıldığında en yüksektir (76). Bronkoskopi yapıldığında olanaklara ve klinisyenin deneyimine göre korunmuş örnekleme yapılabilir. HIV ile enfekte olmayan BBH'de kontrendikasyon yoksa BAL ile birlikte TBB alınması düşünülebilir (17,77-79). Bronş fırçalamalarının BBH'de tanıya katkısı genellikle sınırlıdır. TBB, mantar veya viral enfeksiyonların kolonizasyonu ile invazyonunun ayırt edilmesine katkı sağlar.

Korumalı Fırçalama (KFÖ): Tek kullanımlık kate-terle yapılır. Öncelikle bakteriyel bir etken düşünülen olgularda yapılmalı ve bronkoskop materyal alınacak segmentten daha proksimalde tutularak kontaminasyon önlenmelidir. Fırça önce steril koşullarda, Gram boyalı preparat hazırlamak amacıyla steril bir lama yayılmalı ve hemen steril bir makasla 1cc Ringer laktat solüsyonu içeren tüpün içine kesilmeli ve mikrobiyoloji laboratuvarına hızla ulaştırılması sağlanmalıdır. Kantitatif kültürde eşik değer $\geq 10^3$ cfu/ml olarak kabul edilir (72,73).

Transbronşiyal Biyopsi (TBB): Diğer örnekleme-lere göre daha invazif bir bronkospik yöntem olan TBB, dif-füz lezyonlar için alt lobdan, lokalize lezyonlarda ilgili bölgeden uygulanmalıdır (1). TBB özellikle bronşiolitis obliterans ve ilaca bağlı akciğer hasarı gibi enfeksiyon dışı hastalıkların ayırıcı tanısında önemlidir (80-82).

Transtorasik İğne Aspirasyon Biyopsisi (TTİAB): Özellikle fokal ve periferik lezyonlar TTİAB ile örnekle-nebilir.

Cerrahi Biyopsi: Cerrahi biyopsi, tanısal yaklaşımın son basamağını oluşturur ve TBB'nin mümkün olmadığı hastalarda, VATS veya açık akciğer biyopsisi gerekebilir (74,83).

III.F. Ayırıcı Tanı

BBH'de görülen solunumsal sorunlar daha çok en-feksiyon kaynaklı olsa da enfeksiyon dışı nedenler ayırıcı tanıda ve hasta yönetiminde önemli bir yer tutar. Altta yatan hastalık, uygulanan tedavi ile ilişkili komplikasyon-lar ve enfeksiyonlar bir arada bulunabilir ya da enfeksiyon etkenleri bazı enfeksiyon dışı süreçleri tetikleyebilir (Tab-lo 9). Ayırıcı tanı yapılması, gereksiz ilaç uygulamaları-nın önüne geçmek, ilaç yan etkileri ve direnç gelişiminin önlenmesi açısından önemlidir. BBH'de pnömoni ayırıcı tanısında göz önünde bulundurulması gereken önemli enfeksiyon dışı nedenler aşağıda özetlenmiştir.

Radyasyon Pnömonitisi (RP): Akut RP semptomları genellikle radyoterapiden sonraki 4 ile 12. haftalar, fibro-tik (geç dönem) RP ise 3. ile 12. aylar arasında ortaya çı-kar. Ateş, akut RP'de daha sık görülür, genellikle hafiftir. Kuru öksürük ve nefes darlığı en sık görülen semptomlar-dır. Plöretik tipte veya retrosternal göğüs ağrısı, halsizlik ve kilo kaybı eşlik edebilir. Fizik muayene normal olabile-ceği gibi raller ve plevral frotman duyulabilir. Radyolojik olarak, ışınlama yapılan alana sınırlı, keskin kenarlı buzlu cam ve/veya konsolidasyon olarak görülür. Radyoterapi uygulanan bölgede geç dönemde keskin sınırla sağlıklı ak-ciğer parankiminden ayrılan konsolidasyon, atelektazi ve hacim kaybı bulguları ile radyasyon fibrozisi ortaya çıka-bilir. Laboratuvar testlerinde genelde hafif polimorfonük-

Tablo 9: Bağışıklığı baskılanmış hastalarda pnömoni ayırıcı tanısında enfeksiyon dışı nedenler

Tedavi ilişkili	Radyasyon pnömonisi Transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı İlaç toksisitesi İmmün pnömonitis Diferansiyasyon sendromu
Transplantasyon ilişkili	Engraftman sendromu GvHH İdiyopatik pnömoni sendromu Bronşiolitis obliterans sendromu (BOS) Transplantasyon sonrası malignite/ lenfoproliferatif hastalık
Primer hastalık ilişkili	Kollajen doku hastalıkları ve vaskülitlerin akciğer tutulumu Akciğer maligniteleri (primer/metastatik) Lenfanjitis karsinomatoza Granülomatöz lenfosifik interstisyel akciğer hastalığı
Diğer	Kardiyojenik pulmoner ödem Diffüz alveolar hemoraji Organize pnömoni Pulmoner alveolar proteinozis Pulmoner emboli

leer lökosit artışı, CRP ve laktat dehidrojenaz (LDH) yüksekliği görülebilir ancak PCT normal düzeylerde saptanır. RP'de tanı; radyoterapi öyküsü (zamanı, dozu, lokalizasyonu), tipik semptom ve radyolojik bulguların olması ve bu tabloyu oluşturabilecek diğer nedenlerin (primer hastalık progresyonu, ilaç toksisitesi, enfeksiyon ve kanama gibi) dışlanması ile konulur (84-87).

İlaç Toksikitesi: Sistemik inflamatuvar hastalıklar ve kanser kemoterapisinde kullanılan birçok ilaç bir yandan immün sistemi baskılayıcı etkileri ile enfeksiyona yatkınlığı artırırken diğer yandan pulmoner toksisiteye neden olabilir. İki klinik tabloyu birbirinden ayırt etmek çoğu zaman güçtür. Bu hastaları değerlendirirken ayrıntılı ilaç öyküsü alınmalı, olası diğer nedenler dışlanmalı, şüpheli ilaç tedavisine ara verilmeli veya sonlandırılmalıdır. Klinik bulgular sinsi ve yavaş seyirli olabileceği gibi akut, progresif seyirli ve mortal olabilir. Radyolojik olarak en sık organize pnömoni, nonspesifik interstisyel pnömoni,

non-fibrotik hipersensitivite pnömonisi ve akut interstisyel pnömoni (diffüz alveolar hasar) paterni olarak ortaya çıkmaktadır (88)

İmmün pnömonitis: Kontrol noktası inhibitörleri (KNİ), bir yandan tümöre spesifik immüniteyi güçlendirirken, diğer yandan farklı organlardaki aktif T lenfositler üzerindeki freni kaldırarak immün ilişkili advers olaylara (İİAO) neden olurlar (89). KNİ ile ilişkili pnömonitis (KNİ-P), göreceli olarak nadir fakat yüksek mortalitesi olan bir İİAO'dur. KNİ tedavisinden sonra KNİ-P ortaya çıkma zamanı 5 ile 12 hafta arasında değişmektedir. Küçük hücre dışı akciğer kanserinde bu süre daha kısa olup 3-8 hafta arasında değişmektedir. Olguların çoğu 60 yaşın üstünde ve yaklaşık üçte ikisi aktif sigara içicisidir. Hastaların yaklaşık üçte biri asemptomatik olup takip amacıyla çekilen BT'lerde insidental olarak pnömonitis saptanmaktadır. En sık görülen semptomlar dispne, efor kapasitesinde azalma, öksürük, ateş ve nadiren göğüs ağrısıdır (90). Olguların %38'inde hipoksemi ve %30'unda akut solunum sıkıntısı sendromu geliştiği bildirilmiştir. Yaklaşık yarısında pnömonitis tablosuna deri toksisitesi, kolit ve endokrinolojik toksisite gibi diğer İİAO eşlik etmektedir (91). KNİ tedavisi alan tüm hastalarda yeni başlayan solunumsal semptomlar varlığında radyolojik değerlendirme gerekir. En sık saptanan radyolojik bulgular KOP ile uyumlu konsolidasyon alanları ve buzlu cam dansitesinde infiltrasyonlardır. Lezyonlar genellikle periferik ve peribronşiyal yerleşimli olup tümör çevresinde de tutulum gözlenir. Daha düşük olasılıkla nonspesifik interstisyel pnömoni, hipersensitivite pnömonisi ve diffüz alveolar hasar ile uyumlu bulgular olabilir. Diffüz alveolar hasar paterni kötü prognoz işaretidir. Bu hastalarda hastalık progresif seyredebilir, steroid tedavisine yanıt alınmayabilir (92).

Transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı: Tam kan ve taze donmuş plazma, eritrosit süspansiyonu veya trombosit süspansiyonu gibi tüm kan ürünlerinin transfüzyonundan sonra, subklinik, geçici pulmoner infiltrasyonlar gelişebilir. Transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı ise kan ürünlerinin transfüzyonundan sonra 6 saat içinde ortaya çıkan ani solunum sıkıntısı, hipoksemi ve bilateral non-kardiyojenik ödem ile karakterize bir tablodur. Bir-

çok olguda semptomlar transfüzyon sırasında veya 1-2 saat içinde ortaya çıkar. Özellikle zeminde kalp yetmezliği olan ve çok sayıda transfüzyon uygulanan hastalarda transfüzyon ilişkili volüm yüklenmesi dışlanmalıdır. Volüm yüklenmesi olan hastalarda kardiyomegali, bilateral plevral efüzyon ve peribronşiyal kalınlaşmalar, santral buzlu cam alanları ve düzgün interlobüler septal kalınlaşmalar eşlik eder (93-95).

Diferansiyasyon sendromu: Akut promyelositik lösemi hastalarında “all-trans retinoic acid (ATRA)” veya arsenik trioksit tedavisi sonrası görülen organ hasarı ile sonlanabilen hayati tehdit edici bir komplikasyondur. Ateş, periferik ödem hipotansiyon akut böbrek yetmezliği ve akciğer tutulumu ile karakterizedir. Radyolojik bulgular akciğer ödemi ile benzer olup yaygın buzlu cam opasiteleri, plevral efüzyon ve interlobüler septal kalınlaşmalar saptanır (95).

Engraftman sendromu: KİT sonrası ortaya çıkan ateş, yaygın eritematöz cilt döküntüsü, nefes darlığı, bilinç durumunda değişkenlikle karakterize bir tablodur. Nötrofilin yeniden fonksiyon kazanması sonucunda tetiklenen inflamasyona bağlı diffüz alveolar hasar ve kapiller kaçak söz konusudur.

Tanı 3 majör veya 2 majör ve en az 1 minör kriter varlığında tanı konulur (96):

Majör kriterler: (I) non-enfeksiyöz ateş $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$, (II) eritamatöz makülopapüler döküntüler, (III) non-kardiyojenik ödem ile uyumlu bilateral pulmoner infiltrasyonlar

Minör kriterler: (I) karaciğer fonksiyon bozukluğu (total bilirubin >2 mg/dL veya transaminazlarda 2 kat artış olması), (II) böbrek fonksiyonlarında bozulma (serum kreatinin 2 kat artması), (III) geçici ensefalopati.

Graft Versus Host Hastalığı (GvHH): SOT ve allojenik KİT sonrasında alıcı ve donör arasındaki HLA uyumsuzluğu sonucunda meydana gelir.

Hiperakut GvHH çok nadir olarak allojenik KİT sonrasında ilk 14 gün içinde ortaya çıkar. **Akut GvHH** ise nakilden sonra yaklaşık olarak lökosit engraftmanı sırasında, genelde ilk 100 gün içinde ortaya çıkar. Deri ve gastrointestinal sistem en sık tutulan sistemlerdir. Akciğer tutulumu seyrek, interstisyel pnömoni şeklinde geliş-

bilir. Non-kardiyojenik pulmoner ödem, diffüz alveolar hemoraji ve daha geç dönemde hava yolu obstrüksiyonuna neden olabilir (97).

Kronik GvHH, daha çok allojenik KİT sonrasında genellikle 3-12. aylarda ortaya çıkan başta deri, karaciğer, gastrointestinal sistem ve akciğerler olmak üzere neredeyse tüm organ ve sistemleri tutabilen bir tablodur. Akciğer tutulumu olguların yaklaşık yarısında görülür. Temel patoloji bronşiolitis obliteranstanır (BO). İlerleyici nefes darlığı, efor kapasitesinde azalma ve kuru öksürük en sık görülen semptomlardır. Solunum fonksiyon testlerinde obstrüktif ve/veya restriktif bozukluk, difüzyon kapasitesinde azalma görülür. Radyolojik olarak, bronşektazi, bronş duvar kalınlaşmaları, mozaik atenuasyon ile karakterizedir. Tüm akciğerde yaygın hava hapsi tanı için oldukça değerlidir (98-100).

İdiyopatik pnömoni sendromu: Allojenik kemik iliği naklinden sonra ilk 4 ay içinde ortaya çıkan bir non-enfeksiyöz pulmoner komplikasyondur. Pnömoni semptom ve bulguları, alveoloarteriyel gradient artışı veya oksijen desteği gereksinimi, BT’de diffüz alveolar hasar ile uyumlu bulguların saptanması ile tanı konulur. Enfeksiyon olasılığı mutlaka dışlanmalıdır (101).

Bronşiolitis Obliterans Sendromu (BOS): Akciğer nakli ve allojenik KİT sonrası sık görülen non-enfeksiyöz komplikasyonlardan biridir. Akciğer nakli sonrasında görülen kronik akciğer allograft disfonksiyonunun en sık görülen formudur. Allojenik KİT hastalarında da kronik GvHH’nin pulmoner tutulumu olarak karşımıza çıkmaktadır (102).

Transplantasyon sonrası malignite ve lenfoproliferatif hastalıklar: SOT geçiren hastalarda malignite riski yaklaşık iki kat artmaktadır (103). Özellikle tek taraflı akciğer nakli yapılan hastalarda, genellikle nativ akciğerde başta adenokarsinomun lepidik ve müsinöz formları olmak üzere akciğer kanseri riski artmaktadır (104). Hem KİT hem de SOT uygulanan hastalarda, nakil sonrası lenfoproliferatif hastalık nadir ancak hayati tehdit eden bir komplikasyondur. Nakil sonrasında EBV enfeksiyonu geçirenlerde daha sık olmak üzere lenfoma dahil lenfoproliferatif hastalık riski artmaktadır (105,106).

Primer hastalığın akciğer tutulumu: Kollajen bağ doku ve vasküler hastalıklarda ilaç toksisitesi ve primer hastalığın akciğer tutulumunu enfeksiyonlardan ayırt etmek zor olabilir. Sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, Goodpasture hastalığı, granülomatoz polianjitis gibi hastalıklarda nonspesifik pulmoner infiltrasyonlar, konsolidasyonlar, nodüller, kaviter lezyonlar, buzlu cam dansitesinde infiltrasyonlar, alveolar hemoraji ve pulmoner fibrozis gelişebilir (107). Sarkoidoz, sıklıkla medias-tinal ve bilateral hiler lenfadenomegalinin eşlik ettiği, perilenfatik dağılımlı, yer yer birleşme eğilimi gösteren milimetrik nodüllerle karakterizedir (108). Kaposi sarkomu genellikle bilateral perilenfatik ve peribronkovasküler dağılımlı, düzensiz sınırlı nodüller ve eşlik eden interlobüler septal kalınlaşmalar ile karakterizedir (109). Benzer şekilde primer akciğer kanseri ve akciğer metastazlarında nodüler lezyonlar dışında konsolidasyon alanları, kaviter lezyonlar ve lenfanjitis karsinomatoza enfeksiyöz süreçler ile karışabilir (110). Granülomatöz lenfositik interstisyel akciğer hastalığı, sık değişken immün yetmezlik tanılı hastalarda ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır. Alt loblarda daha yaygın olan nodüller, interlobüler septal kalınlaşmalar ve eşlik eden bronşektazi görülür. Splenomegali tanıyı destekler (111).

Pulmoner ödem: Özellikle torakal radyoterapi gören hastalarda, yüksek doz siklofosamid kullanımına bağlı akut ve antrasiklin tedavisi kullanan hastalarda kronik kardiyak toksite sonucunda pulmoner ödem gelişebilir. Kalp hastalığı ve böbrek yetmezliği olan, sık kan transfüzyonu veya sıvı yüklemesi yapılan hastalarda da kardiyojenik pulmoner ödem akla gelmelidir.

Diffüz alveolar hemoraji: İmmüsuprese hastalarda nadir görülen ancak mortal seyredabilen bir komplikasyondur. Pnömoni, aGvHH ve diffüz alveolar hasar birlikte görülebilir. Radyolojik olarak diffüz veya yamasal tarzda hava bronkogramları içeren opasiteler izlenir. BAL'da %20'nin üstünde hemosiderin yüklü alveolar makrofajlar bulunur.

Organize Pnömoni: Allojenik KİT sonrasında kriptojenik olabileceği gibi radyoterapi, CMV tedavisi sonrasında ve GvHH ile birlikte görülebilir. Radyolojik olarak;

bilateral, periferik ve peribronkovasküler buzlu cam ve konsolidasyon alanları görülür. Hastaların beşte birinde ters halo bulgusu görülebilir. Genellikle alt loblarda periferik tutulum görülür. Klinik tanı, tipik radyolojik bulgular ve diğer nedenlerin dışlanması ile konulur. Uygun hastalarda TBB ve cerrahi biyopsi ile kesin tanı konulabilir (88,95).

Pulmoner Alveolar Proteinozis: Allojenik KİT olgularında nadiren görülen genellikle geçici bir komplikasyondur. İlerleyici dispne, radyolojik olarak akciğer grafisinde "yarasa kanadı" görünümü, YÇBT'de bilateral yamalı buzlu cam opasiteleri, buzlu cam opasiteleri içerisinde interlobüler septal kalınlaşmalar ve intralobüler çizgilerin neden olduğu "kaldırım taşı manzarası" varlığında akla gelmelidir. Tanı süt görünümünde BAL sıvısı ve Periyodik asit-Schiff (PAS) pozitif lipoprotein birikiminin gösterilmesiyle konulur (112).

Pulmoner tromboembolide eşlik edebilen atelektazi, konsolidasyon ve fokal infiltrasyon alanları, mozaik attenuasyon ve plevral efüzyon, pnömoni ile karışabilir. (113).

Kaynaklar

1. Türk Toraks Derneği Bağıışıklığı Baskılanmış Erişkinlerde Gelişen Pnömoni Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporu. Turkish Thoracic Journal 2009;10(5)Suppl:5.
2. Escamilla R, Hermant C. Pneumonia in immunocompromised patients. Eur Respir Mon 1997;3:189-208.
3. Esendağı D, Küpeli E. Transplant alıcıları ve akciğer. İç Hastalıkları 4.ncü baskı, ISBN: 978-975-277-966-2, 2023:540-552.
4. Ramirez JA, Musher DM, Evans SE, et al. Treatment of Community-Acquired Pneumonia in Immunocompromised Adults: A Consensus Statement Regarding Initial Strategies. Chest 2020;158(5):1896-1911
5. Cunha BA. Pneumonias in the Compromised Host. Infect Dis Clin North Am 2001;15:591-612.
6. Leung AN, Muller NL. Pulmonary Disease in the Immunocompromised Host (Non-AIDS) In: Pulmonary and Cardiac Imaging. Lung Biology in Health and Disease 1997:103:19-40.
7. Franquet T. Imaging of pulmonary infections: trends and algorithms. Eur Respir Mon 2004;30:51-75.
8. Pecham D, Elliot M.W. Pulmonary infiltrates in the immunocompromised: diagnosis and management. Thorax 2002;57(suppl 2):ii3-ii7.

9. Gonzalez AP, Modahl L, Kowal D. High-Yield Imaging Review of Pulmonary Infections. *Semin Ultrasound CT MR* 2020;41(1):63-73.
10. Primack SL, Muller NL. High-resolution computed tomography in acute diffuse lung disease in the immunocompromised patient. *Radiol Clin North Am* 1994;32:731-44.
11. Heussel C.P, Kauczor H, Heussel G, et al. Early detection of pneumonia in febrile neutropenic patients: use of thin section CT. *AJR* 1997;169:1347-53.
12. Heussel CP, Kauczor HU, Ullmann AJ. Pneumonia in neutropenic patients. *Eur Radiol* 2004;14(2):256-271.
13. Shorr AF, Susla GM, O'Grady NP. Pulmonary infiltrates in the non-HIV infected immunocompromised patient: Etiologies, diagnostic strategies, and outcomes. *Chest* 2004;125:260-71.
14. Franquet T, Gimenez A, Hidalgo A. Imaging of opportunistic fungal infections in immunocompromised patients. *Eur J Radiol* 2004;51:130-38.
15. Soubani A, Chandraseker PH. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Chest* 2002;121:1988-99.
16. Martinez R, Reyes S, Menendez R. Pulmonary nocardiosis: risk factors, clinical features, diagnosis and prognosis. *Curr Opin Pulm Med* 2008;14:219-27.
17. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Treatment of Aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008;46:327-60.
18. Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlığı Derneği (KLİMUD), Solunum Sistemi Örneklerinin Laboratuvar İncelemesi Rehberi, 2022. https://www.klimud.org/public/uploads/content/files/KLİMUD%20Rehberleri_solunum%20sistemi_ver02.pdf
19. Baughman RP. The Lung in the Immunocompromised Patient. *Respiration* 1999;66:95-109.
20. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of TB in Adults and Children. *CID* 2017;64:e1-e33.
21. Walsh TJ, Hayden RT, Larone DH. Larone's medically important fungi: a guide to identification. 6th ed. Washington DC: ASM Press; 2018.
22. Ağırçöl P, Polat Ö, Anaklı İ, et al. Yoğun Bakım Hastalarında Ventilator İlişkili Pnömoni Etkenlerini İzole Etmede Mini-bronkoalveolar Lavaj Tekniğinin Endotrakeal Aspirat ve Bronkoskopik Örneklerle Karşılaştırılması. *Turk J Intensive Care* 2023;21(2):68-73.
23. Azoulay E, Russell L, Van de Louw A, et al. Diagnosis of severe respiratory infections in immunocompromised patients. *Intensive Care Med* 2020;46:298-314.
24. Cuenca-Estrella M, Verweij PE, Arendrup MC. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: diagnostic procedures. *Clin Microbiol Infect* 2012;18 (Suppl 7):9-18.
25. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect* 2018;24 (Suppl 1):e1-e38
26. Cornely OA, Cuenca-Estrella M, Meis JF, Ullmann AJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) Fungal Infection Study Group (EFISG) and European Confederation of Medical Mycology (ECMM) 2013 joint guidelines on diagnosis and management of rare and emerging fungal diseases. *CMI* 2014;20(Suppl 3):1-4.
27. Peter Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, et al. Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin Infect Dis* 2020;71:1367-76.
28. Blot SI, Taccone FS, Abeele AM, et al. A clinical algorithm to diagnose invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 86:56-64.
29. Latge JP, Kobayashi H, Debeaupuis JP, et al. Chemical and immunological characterization of the extracellular galactomannan of *Aspergillus fumigatus*. *Infect Immun* 1994;62:5424-33.
30. Mercier T, Guldentops E, Lagrou K, Maertens J. Galactomannan, a surrogate marker for outcome in invasive aspergillosis: finally coming of age. *Front Microbiol* 2018;9:661.
31. Mercier T, Castagnola E, Marr KA, Wheat LJ, Verweij PE, Maertens JA. Defining galactomannan positivity in the updated EORTC/MSGERC consensus definitions of invasive fungal diseases. *Clin Infect Dis* 202;72:S89-S94.
32. Karageorgopoulos DE, Vouloumanou EK, Ntziora F, Michalopoulos A, Rafailidis PI, Falagas ME. β -D-Glucan Assay for the diagnosis of invasive fungal infections: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2011;52:750-70.
33. Lamoth F, Akan H, Andes D, et al. Assessment of the Role of 1,3- β -d-Glucan Testing for the Diagnosis of Invasive Fungal Infections in Adults. *Clin Infect Dis* 2021;72(Suppl 2):S102-108.
34. Türk Toraks Derneği, Erişkinlerde Toplumda Gelişen Pnömoniler Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu (2021).
35. Murphy CN, Fowler R, Balada-Llasat JM, et al. Multicenter Evaluation of the BioFire FilmArray Pneumonia/Pneumonia Plus Panel for Detection and Quantification of Agents of Lower Respiratory Tract Infection. *J Clin Microbiol* 2020;58(7):e00128-20.
36. Lee S, Hwang KA, Ahn JH, Nam JH. Evaluation of EZplex MTBC/NTM Real-Time PCR kit: diagnostic accuracy and efficacy in vaccination. *Clin Exp Vaccine Res* 2018;7:111-18.
37. Accessed at: <https://www.uptodate.com/contents/use-of-interferon-gamma-release-assays-for-diagnosis-of-latent-tuberculosis-infection-tuberculosis-screening-in-adults>.

38. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(7):e45-e67.
39. Walter JM, Wunderink RG. Testing for respiratory viruses in adults with severe lower respiratory infection. *Chest* 2018;154:1213–1222.
40. Lachant DJ, Croft DP, Minton HM et al. Nasopharyngeal viral PCR in immunosuppressed patients and its association with virus detection in bronchoalveolar lavage by PCR. *Respirology* 2017;22:1205–1211.
41. Longworth SA, Daly JS. Management of infections due to nontuberculous mycobacteria in solid organ transplant recipients—Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transpl* 2019;33:e13588.
42. Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect Dis* 2019;19:e405-e421.
43. White PL, Mengoli C, Bttagne S, et al. Evaluation of Aspergillus PCR protocols for testing serum specimens. *J Clin Microbiol* 2011;49:3842-8.
44. Younga AY, Juarez MML, Evans SE. Fungal Pneumonia in Patients with Hematologic Malignancy and Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin Chest Med*. 2017;38(3):479–91.
45. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, et al., Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium, *Clin Infect Dis* 2020;71(6):1367–76.
46. Means RT Jr. The anaemia of infection. *Baillière's Clin Haematol* 2000;13:151-62.
47. Hatipoğlu H, Erkal S, Türkmen S, Engerek N, Kurt K, Şiraneci R. Enfeksiyon hastalıklarının tanısında laboratuvar bulguları. *JOPP Derg* 2011;3(1):5-11.
48. Musafa MM. Cytomegalovirus infection and disease in the immunocompromised host. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:249-259.
49. Tsukahara T, Yaguchi A, Horiuchi Y. Significance of monocytosis in varicella and herpes zoster. *J Dermatol* 1992;19:94-98.
50. Rothenberg ME. Eosinophilia. *N Engl J Med* 1998;338:1562-1600.
51. Auletta JJ, Shurin SB. Eosinophilia. What does it mean? *Contemp Pediatr* 2000;17:61-71.
52. Gaglani B, Gupta S, Chavez O, Libardo R. Influenza as a cause of SIADH related hyponatremia: a case report. *J Clin Diagn Res* 2017;11:10-11.
53. Karakioulaki M, Stolz D. Biomarkers in Pneumonia-Beyond Procalcitonin. *Int J Mol Sci* 2019;20(8):2004.
54. Morley D, Torres A, Cillóniz C, Martin-Loeches I. Predictors of treatment failure and clinical stability in patients with community acquired pneumonia. *Ann. Transl. Med* 2017;5(22):443.
55. Salluh JIF, Souza-Dantas VC, Póvoa P. The current status of biomarkers for the diagnosis of nosocomial pneumonias. *Curr Opin Crit Care* 2017;23(5):391–97.
56. Prucha M, Bellingan G, Zazula R. Sepsis biomarkers. *Clin Chim Acta* 2015;440:97–103.
57. Póvoa P. C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. *Intensive Care Med*. 2002;28(3):235-43.
58. Pieri, G, Agarwal B, Burroughs AK. C-reactive protein and bacterial infection in cirrhosis. *Ann Gastroenterol* 2014;27(2):113–20.
59. Youssef J, Novosad SA, Winthrop KL. Infection Risk and Safety of Corticosteroid Use. *Rheum Dis Clin North Am* 2016;42(1):157–76 ix-x.
60. Povoia P, Martin-Loeches, Ramirez P, et al. Biomarker kinetics in the prediction of VAP diagnosis: Results from the BioVAP study. *Ann Intensive Care* 2016;6(1):32.
61. Meisner M. Update on procalcitonin measurements. *Ann Lab Med* 2014;34(4):263-73.
62. Christ-Crain M, Muller B. Procalcitonin in bacterial infections—Hype, hope, more or less? *Swiss Med Wkly*. 2005;135(31-32):451–60.
63. El-Solh AA, Vora H, Knight PR 3rd, Porhomayon J. Diagnostic use of serum procalcitonin levels in pulmonary aspiration syndromes. *Crit Care Med* 2011;39(6):1251-56.
64. Tang BM, Eslick GD, Craig JC, McLean AS. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007;7(3):210-7.
65. Gilbert DN. Procalcitonin and pulmonary aspiration: another possible interpretation. *Crit Care Med* 2011;39(8):2019-20;
66. Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J* 1990;265(3):621-36.
67. Andrijevic I, Matijasevic J, Andrijevic L, Kovacevic T, Zaric B. Interleukin-6 and procalcitonin as biomarkers in mortality prediction of hospitalized patients with community acquired pneumonia. *Ann Thorac Med*. 2014;9(3):162-7.
68. Zobel K, Martus P, Pletz MW, Ewig S, Prediger M, Welte T, Bühling F; CAPNETZ study group. Interleukin 6, lipopolysaccharide-binding protein and interleukin 10 in the prediction of risk and etiologic patterns in patients with community-acquired pneumonia: results from the German competence network CAPNETZ. *BMC Pulm Med*. 2012 Feb 20;12:6.

69. Nishimoto N, Terao K, Mima T, Nakahara H, Takagi N, Kakehi T. Mechanisms and pathologic significances in increase in serum interleukin-6 (IL-6) and soluble IL-6 receptor after administration of an anti-IL-6 receptor antibody, tocilizumab, in patients with rheumatoid arthritis and Castleman disease. *Blood* 2008;112(10):3959-64.
70. Kishimoto, T. IL-6: From its discovery to clinical applications. *Int Immunol* 2010;22(5):347-52.
71. Hummel M, Rudert S, Hof H, et al. Diagnostic yield of bronchoscopy with bronchoalveolar lavage in febrile patients with hematologic malignancies and pulmonary infiltrates. *Ann Hematol* 2008;87(4):291-97.
72. Brownback KR, Thomas LA, Simpson SQ. Role of bronchoalveolar lavage in the diagnosis of pulmonary infiltrates in immunocompromised patients. *Curr Opin Infect Dis* 2014;27(4):322-28.
73. Shannon VR, Andersson BS, Lei X, et al. Utility of early versus late fiberoptic bronchoscopy in the evaluation of new pulmonary infiltrates following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2010;45(4):647-55.
74. Maschmeyer G, Donnelly JP. How to manage lung infiltrates in adults suffering from haematological malignancies outside allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2016;173(2):179-89.
75. Marr KA, Laverdiere M, Gugel A, Leisenring W. Antifungal therapy decreases sensitivity of the Aspergillus galactomannan enzyme immunoassay. *Clin Infect Dis* 2005;40(12):1762-69.
76. Joos L, Chhajaj PN, Wallner J, et al. Pulmonary infections diagnosed by BAL: a 12-year experience in 1066 immunocompromised patients. *Respir Med* 2007;101(1):93-97.
77. Maertens J, Maertens V, Theunissen K, et al. Bronchoalveolar lavage fluid galactomannan for the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematologic diseases. *Clin Infect Dis* 2009;49(11):1688-93.
78. Clancy CJ, Jaber RA, Leather HL, et al. Bronchoalveolar lavage galactomannan in diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis among solid-organ transplant recipients. *J Clin Microbiol* 2007;45(6):1759-65.
79. Reinwald M, Spiess B, Heinz WJ, et al. Diagnosing pulmonary aspergillosis in patients with hematological malignancies: a multicenter prospective evaluation of an Aspergillus PCR assay and a galactomannan ELISA in bronchoalveolar lavage samples. *Eur J Haematol* 2012;89(8):120-27.
80. Santamuara J, Mangino DA, Stover DE. The lung in the immunocompromised host: diagnostic methods. *Respiration* 1999;66:481-90.
81. Sayiner A. Diagnostic techniques and algorithms in respiratory disease of immunosuppressed patients. *Proceedings of the 1st Mediterranean Congress on Interventional Diagnosis for Thorax Diseases* (ed:G.Antypas). Monduzzi Editore, Bologna, Italy, 1996:617-24.
82. Cazzadori A, Di Perri G, Todeschini G, et al. Transbronchial biopsy in the diagnosis of pulmonary infiltrates in the immunocompromised patients. *Chest* 1995;107(1):101-106.
83. Kontoyiannis DP. Rational approach to pulmonary infiltrates in leukemia and transplantation. *Best Pract Res Clin Haematol* 2013;26:301.
84. Yan Y, Fu J, Kowalchuk RO, et al. Exploration of radiation-induced lung injury, from mechanism to treatment: a narrative review. *Transl Lung Cancer Res* 2022;11(2):307-22.
85. Wang Z, Huo B, Wu Q, et al. The role of procalcitonin in differential diagnosis between acute radiation pneumonitis and bacterial pneumonia in lung cancer patients receiving thoracic radiotherapy. *Sci Rep* 2020;10(1):2941.
86. Kunihiko Y, Tanaka N, Kawano R, Matsumoto T, Kobayashi T, Yujiri T, Kubo M, Gondo T, Ito K. Differentiation of pulmonary complications with extensive ground-glass attenuation on high-resolution CT in immunocompromised patients. *Jpn J Radiol.* 2021;39:868-76.
87. Al-Umairi R, Tarique U, Moineddin R, et al. CT patterns and serial CT Changes in lung Cancer patients post stereotactic body radiotherapy (SBRT). *Cancer Imaging* 2022;22(1):51.
88. Johkoh T, Lee KS, Nishino M, et al. Chest CT Diagnosis and Clinical Management of Drug-related Pneumonitis in Patients Receiving Molecular Targeting Agents and Immune Checkpoint Inhibitors: A Position Paper from the Fleischner Society. *Radiology* 2021;298(3):550-66.
89. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* 2018;378(2):158-68.
90. Suresh K, Voong KR, Shankar B, et al. Pneumonitis in non-small cell lung cancer patients receiving immune checkpoint immunotherapy: incidence and risk factors. *J Thorac Oncol* 2018;13:1930-39.
91. Naidoo J, Wang X, Woo KM, et al. Pneumonitis in patients treated with Anti-Programmed Death-1/Programmed Death Ligand 1 therapy. *J Clin Oncol* 2017;35:709-17.
92. O'Kane GM, Labbé C, Doherty MK, et al. Monitoring and management of immune-related adverse events associated with programmed cell death protein-1 axis inhibitors in lung cancer. *Oncologist* 2017;22:70-80.
93. Roubinian N. TACO and TRALI: biology, risk factors, and prevention strategies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2018(1):585-594.
94. Voelker MT, Spieth P. Blood transfusion associated lung injury. *J Thorac Dis* 2019;11(8):3609-3615.
95. Ufuk F, Bayraktaroğlu S, Rüksan Ütebey A. Drug-induced lung disease: A brief update for radiologists. *Diagn Interv Radiol* 2023;29(1):80-90.
96. Omer AK, Kim HT, Yalamarti B, et al. Engraftment syndrome after allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults. *Am J Hematol* 2014;89(7):698-705.

97. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2005;11(12):945-56.
98. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(3):389-401.e1.
99. Hershman M, Simpson S. Thoracic Infections in Solid Organ Transplants: Radiological Features and Approach to Diagnosis. *Radiol Clin North Am* 2022;60:481-95.
100. Ram S, Verleden SE, Bell AJ, et al. Quantitative CT Correlates with Local Inflammation in Lung of Patients with Subtypes of Chronic Lung Allograft Dysfunction. *Cells* 2022;11:699.
101. Panoskaltsis-Mortari A, Griese M, Madtes DK, et al. American Thoracic Society Committee on Idiopathic Pneumonia Syndrome. An official American Thoracic Society research statement: noninfectious lung injury after hematopoietic stem cell transplantation: idiopathic pneumonia syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183(9):1262-79.
102. Glanville AR, Benden C, Bergeron A, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome after lung or haematopoietic stem cell transplantation: current management and future directions. *ERJ Open Res* 2022;8(3):00185-2022.
103. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF Jr, et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA.* 2011;306(17):1891-901.
104. Rosengarten D, Fruchter O, Bakal I, Kramer MR. Lung cancer in lung transplant recipients: experience of a tertiary hospital and literature review. *Lung Cancer.* 2011;74(2):280-83.
105. Luskin MR, Heil DS, Tan KS, et al. The Impact of EBV Status on Characteristics and Outcomes of Posttransplantation Lymphoproliferative Disorder. *Am J Transplant* 2015;15(10):2665-73.
106. Shahid S, Prockop SE. Epstein-Barr virus-associated post-transplant lymphoproliferative disorders: beyond chemotherapy treatment. *Cancer Drug Resist* 2021;4(3):646-664.
107. Palmucci S, Galioto F, Fazio G, et al. Clinical and radiological features of lung disorders related to connective-tissue diseases: a pictorial essay. *Insights Imaging* 2022;13:108.
108. Ganeshan D, Menias CO, Lubner MG, Pickhardt PJ, Sandrasegaran K, Bhalla S. Sarcoidosis from Head to Toe: What the Radiologist Needs to Know. *Radiographics.* 2018;38:1180-1200.
109. Franquet T, Franks TJ, Lee KS, et al. Human Oncoviruses and Thoracic Tumors: Understanding the Imaging Findings. *Radiographics.* 2022;42:644-60.
110. Carter BW, Lichtenberger JP 3rd, Benveniste MK, et al. Revisions to the TNM Staging of Lung Cancer: Rationale, Significance, and Clinical Application. *Radiographics.* 2018;38:374-391.
111. Javadi S, Menias CO, Karbasian N, et al. HIV-related Malignancies and Mimics: Imaging Findings and Management. *Radiographics* 2018;38:2051-68.
112. Duzgun SA, Durhan G, Demirkazik FB, Akpınar MG, Ariyurek OM. COVID-19 pneumonia: the great radiological mimic. *Insights Imaging* 2020;11(1):118.
113. Schmitz A, Schacht M, Butty S. Repeat angiography in patients undergoing conventional catheter-directed thrombolysis for submassive pulmonary embolism: a large single-center experience. *Diagn Interv Radiol* 2021;27:664-70.

BÖLÜM IV. TEDAVİ, TAKİP ve KORUNMA

IV.A. Empirik Tedavi Yaklaşımı

BBH'de hem toplum kökenli sıradan etkenlerle, hem de fırsatçı etkenlerle gelişebilen pnömoni, ciddi bir morbidite ve mortalite nedenidir (1). Erken tanı ve tedavi çok önemlidir, ancak kesin tanı konulması ve pnömoni etkeninin saptanması zordur. Bu yüzden tanıya yönelik incelemeler sürerken hastalara empirik tedavi başlanması gerekir (2).

Bağıışıklık baskılanması olmayan hastalarda pnömoni tedavisi için çok sayıda rehber yayımlanmıştır. Bu rehberlerle pnömoni olgularında başlangıç empirik tedavinin standardize edilmesi hastaların prognozunu olumlu etkilemiştir. Fakat bu rehberler karmaşık özellikleri, olası etkenlerin çeşitliliği, antibiyotik etkinliği ile ilgili prospektif, geniş kapsamlı çalışmaların yokluğu nedeniyle BBH grubunu içermemiştir (3). Oysa bu hastalarda erken ve yeterli empirik tedavi başlanması çok önemlidir.

TGP tablosu ile gelen BBH'de ilaca dirençli bakteriler için ek risk faktörü yoksa başlangıç empirik tedavi temel solunum patojenlerine yönelik olarak planlanmalıdır. Bu koşullarda bağıışıklığı baskılanmamış, hastaneye yatışı gereken TGP olguları gibi tedavi başlanabilir. Bu noktada dönem özelliklerine göre solunumsal virüsleri de düşünmek gerekir. Hastanın öyküsü, laboratuvar sonuçları, görüntüleme bulguları dirençli bir bakteri veya oportunistik etken olasılığını düşündürdüğünde veya mikrobiyolojik sonuçları beklemenin ciddi gecikmeye ve mortalite artışına yol açma olasılığı bulunduğu empirik tedavi temel solunumsal patojenlerin ötesine genişletilmelidir (3).

Nötropenik hastada veya hastaneye yatış ve geniş spektrumlu antibiyotik tedavi öyküsü olduğunda, ya da dirençli gram negatif basille kolonizasyon varlığında başlangıç empirik antibiyotik tedavisi, *P. aeruginosa* dahil dirençli gram negatif basilleri kapsayacak şekilde planlanmalıdır. Önceki 12 ay içinde metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA) ile enfeksiyon veya kolonizasyon söz konusu olduğunda ve yara bakımı gibi sorunlar varlığında başlan-

gıçta MRSA'ya yönelik tedavi eklenebilir; ancak tetkikler MRSA varlığını düşündürmezse anti-MRSA antibiyotikler kesilmelidir (3).

P. jirovecii (PCP) için koruyucu tedavi almayan, ciddi hücresel immün yetmezliği olan veya HIV tanılı bir olguda her iki akciğerde üst zonlarda daha belirgin olan, diffüz yamalı buzlu cam alanları varlığında başlangıç empirik tedavi, PCP'yi de kapsayacak şekilde genişletilmelidir (1,3,4).

Uzun süreli ciddi nötropenisi olan, buzlu cam halosu ve/veya kavitasyonun izlendiği olgularda empirik tedaviye *Aspergillus* gibi mantarları da kapsayacak bir tedavi eklenmelidir. Mukormikoz invazif aspergilloza benzer radyolojik özellikler gösterir; fakat önceden vorikonazol tedavisi öyküsü, sinüs tutulumu, ters halo bulgusunun olması mukormikozu düşündürmeli ve empirik tedavi buna göre planlanmalıdır (3,4).

Pnömoni tablosu olan solid organ veya hematopoeitik kök hücre alıcısı bir olguda, akciğer veya beyin absesi varlığında empirik olarak *Nocardia* tedavisinin eklenmesi gündeme gelmelidir. Başlangıç empirik antibakteriyel tedavi *Nocardia* suşlarına etkiliyse ayrıca ilaç eklenmesi gerekmez (3).

Yakın zamanda akciğer veya kök hücre nakli yapılmış bir olguda diffüz interstisyel infiltratlar, asimmetrik buzlu cam alanları, küçük sentrilobuler nodüller izlendiğinde CMV için empirik tedavi tartışılmalıdır (1,3).

Mikobakteriler, parazitler için empirik tedavi önerilmemektedir (3).

IV.B. Bakteriyel Pnömoni Tedavisi

BBH'de karşımıza çıkan etkenler çoğunlukla bakterilerdir. Bağıışıklık baskılanmasının nedenine göre ve her hastanın klinik durumuna göre etkenler gözetilerek tedavi belirlenebilir. Ancak tablolarda yer aldığı üzere BBH'de çok çeşitli patojenler etken olabilir. Antimikrobiyal tedavi etkene göre değişiklik göstereceğinden ve çoğunlukla zor ve yan etki potansiyeli yüksek tedaviler gerektiğinden, empirik tedavi başlanmadan önce etken mikroorganizmanın belirlenebilmesi için mümkün olan bütün tanısal

işlemler yapılmalıdır. Hangi tanısal işlemlerin yapılacağı hastanın durumuna, risk faktörlerine, olası etkenlere ve eldeki olanaklara göre belirlenmelidir.

BBH'de toplumda gelişen pnömoni tedavisi öncelikle bu etkenlere yönelik olmalıdır. Dirençli bakterilerle enfeksiyon riski yoksa, uygun tedavinin geç başlanması hasta hayatını tehdit etmeyecekse ve hızlı tanı testleri olanaklı ise empirik tedavi geniş olmak zorunda değildir (3). Son bir yılda dirençli gram negatif bakterilerle kolonizasyon veya enfeksiyon öyküsü olanlarda, hastaneye yatıp geniş spektrumlu antibiyotik kullananlarda, trakeostomi, nötropeni veya altta yatan akciğer hastalığı (kistik fibroz, bronşektazi, steroid ve antibiyotik kullanımı gereken KOAH) olanlarda empirik tedavi *P. aeruginosa* dahil olmak üzere dirençli gram negatifleri kapsayacak şekilde geniş tutulmalıdır (3). Tedavide kullanılacak ajanlar lokal epidemiyolojik veriler ışığında seçilmelidir (5). Kalp, akciğer, karaciğer veya kök hücre nakli yapılmış, TMP-SMZ profilaksisi kullanmayan hastalarda akciğer veya beyin absesi söz konusu ise empirik tedavi *Nocardia* türlerini de kapsamalıdır. Bu durumda eğer empirik tedavi imipenem veya linezolid içeriyorsa, başka ilaç eklemeye gerek yoktur. Aksi takdirde tedaviye TMP-SMZ (15mg/kg/gün TMP olacak şekilde) veya linezolid eklenmelidir (3). Etkenin dirençli olması veya kişinin bağışıklık yetmezliğinin bulunması antibiyotik tedavi süresinin uzatılmasını gerektirmez (5). Antibiyotik tedavisi; uzun süreli antibiyotik kullanımının hastaya zarar vereceği (sekonder enfeksiyonlar, yan etkiler, ilaç etkileşimleri) ve antibiyotik direncini artıracığı gerçeği gözetilerek hastanın klinik yanıtı ve etkenin spesifik tedavisine ilişkin literatür bilgisi ışığında mümkün olan en kısa sürede kesilmelidir.

IV.C. Antifungal Tedavi

Antifungal Profilaksi

Nötropeni süresinin 7 günden kısa olması beklenen hastalara antifungal profilaksi önerilmez (6). Allojenik HKHN alıcıları veya akut lösemi nedeniyle remisyon induksiyonu ya da kurtarma induksiyon kemoterapisi alanlar gibi yüksek riskli olgularda invazif kandida en-

feksiyonu gelişme riski yüksektir. Bu olgularda profilaksi amacıyla flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, mikafungin ve kaspofungin kullanılabilir. Flukonazol profilaksisi *C. glabrata* ve *C. krusei* gibi flukonazol dirençli suçların seçilmesine neden olabilir.

Ancak invazif aspergilloz riski yüksek olan akut miyeloid lösemi, miyelodisplastik sendrom nedeni ile yoğun kemoterapi alan olgularda invazif aspergillozu önlemeye yönelik posakonazol profilaksisi (primer profilaksi) önerilir (6,7).

Geçmişte invazif aspergilloz öyküsü olan, nötropeni süresinin 2 haftadan uzun sürmesi beklenen allojenik ya da olog transplant alıcıları, hemotopoetik kök hücre nakli öncesindeki uzun süreli nötropeni döneminde olanlara küflere karşı posakonazol ile profilaksi (sekonder profilaksi) uygulaması önerilmektedir (6,7).

HIV ile enfekte bireylerde CD4 T lenfosit sayısı 200 hücre/mm³'ün altına düştüğünde fırsatçı enfeksiyon riski artmaktadır. *P. jirovecii* pnömonisi gelişme riskini önlemek amacıyla trimetoprim-sülfametoksazol ile profilaksi önerilmektedir (8).

Antifungal Tedavi

Hematolojik malignite/Hematopoetik kök hücre alıcıları

Yüksek riskli hastalar: Nötropeni süresi 7 günden fazla olup, 4-7 gün antibiyotik tedavisi almasına rağmen inatçı ya da tekrarlayan ateşi olan hastalarda invazif fungal enfeksiyonlar (İFE) araştırılmalı, empirik antifungal tedavi açısından değerlendirilmelidir. Hasta küf mantarlarına karşı profilaksi almakta ise, almakta olduğu antifungal ajan dışında küflere etkili farklı sınıftan bir antifungal ajan ile *iv* tedaviye geçilmesi düşünülmelidir (9). Ateşi 4-7 gün süreyle devam eden, klinik durumu stabil olan, toraks BT'de İFE düşündürecek bir bulgu ya da aspergillus veya kandida enfeksiyonunu düşündüren serolojik bir test sonucu olan hastalara preemptif tedavi düşünülmelidir (10).

Düşük riskli hastalar: Nötropeni süresi <7 gün olan hastalar düşük riskli kabul edilir. Bu olgularda İFE riski de düşüktür. Bu nedenle empirik antifungal tedavi başlanması önerilmez (10).

Fungal Pnömonilerde Tedavi

İnvazif pulmoner aspergilloz: Tedavide ilk seçenek olarak önerilen ajan intravenöz vorikonazoldür. Azol tedavisinin kullanılmadığı ya da tolere edilemediği durumlarda lipozomal Amfoterisin B'nin tercih edilmesi önerilmektedir. Ekinokandinler, invazif aspergillozun primer tedavisinde önerilmemektedir. Ancak kurtarma tedavisinde kullanılabilir. Posakonazol ve isavukonazol de tedavide kullanılacak ajanlar arasında yer almaktadır (9).

Vorikonazol, ilk gün 12 saat ara ile 6 mg/kg, takip eden günlerde 12 saat ara ile 4 mg/kg dozda kullanılır. Lipozomal amfoterisin B'nin ise 3 mg/kg/gün dozda kullanılması önerilmektedir. Bu tedavilerle klinik ve radyolojik düzleme sağlanırsa oral vorikonazol veya itraconazol ile idame tedavisine geçilir.

Bu tedavilere yanıt alınamayan olguların kurtarma (salvage) tedavilerinde intravenöz posakonazol, kaspofungin veya mikafungin kullanılabilir. İstene klinik yanıt elde edildikten sonra, tedaviye oral vorikonazol veya itraconazol ile devam edilebilir. Antifungal tedavinin yetersiz kaldığı fokal veya kronik nekrotizan aspergillozu olan hastalarda lezyonun cerrahi eksizyonu düşünülebilir. Kombine antifungal tedavinin monoterapiye bir üstünlüğü gösterilmemiştir. Ancak tedaviye refrakter veya tedavi altında progresyon gösteren olgularda denenebilir (9).

Mukormikoz (zigomikoz): Tercih edilen ajan ≥ 5 mg/kg/gün dozda lipozomal amfoterisin B'dir. Tedavinin ilk haftasının sonunda klinik tabloda ve gaz alışverişinde bozulma, BT kontrollerinde yeni infiltratların saptanması durumunda tedavi başarısızlığı düşünülmelidir. Ancak bu durumun farklı bir ajanla gelişen ikinci bir enfeksiyon, immün yeniden yapılanma, altta yatan malignitenin ilerlemesi veya kemoterapiye bağlı ilaç toksisitesi gibi nedenlerle de olabileceği akılda bulundurulmalıdır (10).

***Pneumocystis jirovecii* pnömonisi (PCP):** Ateş, birkaç haftadır devam eden ve giderek artan nonproduktif öksürük, takipne, dispne, tomografide saptanan bilateral interstiyel infiltratlar ve alveoloarterial oksijen farkında artış PCP'yi düşündürmelidir. PCP şüphesi olan olgular-

da tedavideki gecikme mortal sonuçlara neden olacağından, indüklenmiş balgam veya BAL örnekleri alındıktan sonra hemen TMP/SMZ (TMP 15–20 mg/kg/gün) tedavisi intravenöz yolla başlanmalıdır. Parsiyel oksijen basıncının $PO_2 \geq 70$ mmHg veya alveoloarteriyel oksijen farkının < 45 mmHg olduğu hafif veya orta PCP olgularında oral tedavi düşünülebilir. PCP tanısı kanıtlanmış olgularda TMP/SMZ tedavisine en az iki hafta devam edilmelidir. Bu süre HIV ile enfekte olgularda en az üç hafta olmalıdır. Erken dönemde tedavi başlanan olgularda tedavinin ilk haftasının sonunda klinik düzleme görülmeye başlar. Klinik düzelmenin gözlenmediği olgularda TMP/SMZ direnci düşünülmelidir. $PaO_2 < 70$ mmHg olan HIV ile enfekte olgularda tedaviye prednizolon eklenmesi önerilmektedir. Steroid tedavisi 21 gün içinde hastanın klinik durumu da değerlendirilerek azaltılıp kesilmelidir. HIV ile enfekte bireyler dışında kalan PCP'li olgularda steroid tedavisinin yeri tartışmalıdır. PCP tedavisi almış olan HIV ile enfekte bir bireye günde tek doz TMP-SMZ (tablet/forte tablet) ya da ayda bir kez 300 mg inhaler pentamidin ile sekonder profilaksi uygulanması önerilmektedir. ART başlandıktan sonra üç aydan uzun süre CD4 sayısı > 200 hücre/mm³ olan bireylerde sekonder profilaksi kesilebilir (8).

IV.D. Mikobakteriyel Enfeksiyonların Tedavisi

Mikobakteriyel enfeksiyonlar bağışıklığı baskılanmış kişilerde tanısal ve terapötik zorluklarla seyreden bir hastalık grubudur. Bu hasta grubunda tüberküloz en sık gelişen mikobakteriyel enfeksiyondur. Mevcut antimikobakteriyel ilaçlar ile immünsupresif tedaviler arasındaki çoklu ilaç etkileşimleri nedeniyle enfeksiyonların tedavisi karmaşıktır ve yakın takip gerektirir. BBH'de aktif mikobakteriyel hastalıkların gelişimini önlemek adına, hasta kişide LTBE araştırılması ve saptanması durumunda koruyucu tedavinin verilmesi yaşamsal önem taşır (11).

İlaç Duyarlı Tüberküloz Tedavisi

Tüberküloz (TB) görülme sıklığı, BBH'de normal popülasyona göre 20-74 kat yüksek, ölüm oranı ise %40 düzeyindedir. TB, özellikle HIV ile enfekte bireylerde

yüksek oranda mortal seyreder. Bu hasta grubunda TB klinik özellikleri bağışıklık baskılanma derecesine göre gelişir ve TB tedavisi temel olarak genel popülasyon ile aynıdır (12,13). Direnç durumu bilinmeyen TB hastaları için tedavide tercih edilen standart tedavi; 2 aylık dörtlü [izoniazid (INH), rifampisin (RIF), pirazinamid (PZA) ve etambutol (EMB)] tedavisi ardından 4 aylık INH ve RIF ile idame fazından oluşan rejimdir (12,13). Ülkemizde BBH gruplarında TB ve tüberküloz dışı mikobakteri (TDM) enfeksiyonlarının tedavi ve takibi Sağlık Bakanlığı denetiminde Tüberküloz Daire Başkanlığı çatısında verem savaş dispanserleri ve referans hastanelerde yürütülmektedir.

Solid Organ Transplantasyonu (SOT) ve TB tedavisi

İmmüsupresif hastalardan SOT alıcılarında TB tedavisine yönelik öneriler, genel popülasyonda belirtilenlere benzerdir; ancak iki farklı özellik vardır: (a) rifamisinlerin (rifampisin; RIF, rifabutin; RB veya rifapentin; RP) immünosupresif ilaçlardan kalsinörin inhibitörleri ailesi (siklosporin, takrolimus), rapamisin ve steroidlerle olan etkileşimi ve (b) tedavi süresi değişikliğidir (13,14).

SOT alıcısında rifamisin kullanımı

SOT alıcılarında TB tedavisinde kullanılan rifamisinler (özellikle rifampisin), siklosporin, takrolimus, rapamisin (sirolimus), everolimus ve kortikosteroidlerin serum konsantrasyonlarını azaltır. Bu durum organ rejeksiyon riskini artırır. Bu nedenle, bu hastalarda RIF kullanımı kalsinörin inhibitörlerinin dozunun yaklaşık üç ile beş kat artırılması ve immüsupresan ilaçların kan konsantrasyonlarının yakından izlenmesini gerektirir. Rifapentin, rifampisinden daha zayıf bir sitokrom P450 indükleyicisi olması nedeniyle tedavide tercih edilebilir (13-16).

INH, RMP ve PZA hepatotoksik etkileri nedeniyle başta karaciğer nakli olmak üzere tüm SOT olgularında, karaciğer enzimleri yakından izlenerek kullanılabilir. Aminoglikozitler kalsinörin inhibitörlerinin nefrotoksisite riskini artırır. Florokinolonlar, özellikle hepatotoksisite gelişen veya karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda bir alternatif olabilir. Bununla birlikte, bu ilaçların

genel popülasyonda akılcı olmayan kullanımı ile, son yıllarda *M. tuberculosis*'in florokinolonlara karşı direncinin artması ilişkilendirilmiştir.

Özellikle artralji ve tendinopati olmak üzere florokinolonlarla uzun süreli tedaviye bağlı yan etkileri görülebilir. Pirazinamid ve levofloksasin kombinasyonu, gastrointestinal yan etkiler nedeniyle de iyi tolere edilmez (13-16).

INH'a duyarlı lokalize ve şiddetli olmayan TB formları olan hastalarda;

- INH, EMB ve PZA (veya levofloksasin) ile başlangıcın ardından 12-18 ay INH ve EMB (veya pirazinamid) önerilir. Üçüncü bir ilaç dahil edildiğinde süre 12 aya kadar kısalabilir. RIF kullanılıyorsa immüsupresanların seviyeleri yakından takip edilmeli ve siklosporin veya takrolimus dozu artırılmalıdır.

Şiddetli formlar, disemine veya INH'a karşı direnç şüphesi veya kanıtı olan hastalarda;

- INH'a RIF veya rifabutin, EMB ve PZA (veya levofloksasin) eklenerek, INH ve RIF veya rifabutin ile tedavi en az dokuz ay sürdürülmelidir (11-16).

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) ve TB

TB, HKHN alıcılarında SOT alıcılarına göre yaklaşık 10 kat daha az, genel popülasyona göre ise 10-40 kat daha siktir (15). Klinik ve radyolojik belirtiler invazif bir mantar enfeksiyonuna benzeyebilir. Hastaların %15'inden fazlasında karaciğer, dalak, böbrek, kemik, kemik iliği, merkezi sinir sistemi ve eklemleri etkileyen akciğer dışı TB olabilir. HKHN alıcılarında aktif TB'nin yönetimi SOT alıcıları ile aynıdır (12).

Biyolojik tedavi alan hastalar ve TB

TNF antagonistleri dahil olmak üzere biyolojik ajanlar; sitokinlerin veya bunların reseptörlerinin (TNF, IL-1, IL-6R), B veya T lenfositlerin kalıcı bloke veya inhibe edilmesinin uzun vadeli etkilerine yol açar (13,17). Biyolojik tedavi alan hastalarda aktif TB'nin yönetimi, genel popülasyon ile aynıdır.

HIV ve TB

HIV enfeksiyonu olan hastalarda TB tedavisi, HIV enfeksiyonu olmayan hastaların tedavisine kıyasla bazı yönlerden farklılık gösterir. ART ihtiyacı, özellikle rifamisinler ve antiretroviral ajanlar arasında olmak üzere ilaç etkileşimleri, aralıklı TB tedavisi kullanımı sırasında direnç gelişimi ve klinik kötüleşme olarak yorumlanabilecek paradoksal reaksiyonlar bu farklılıklardan bazılarıdır.

HIV enfeksiyonu varlığında ilaca duyarlı akciğer TB tedavisinin süresi ile ilgili çalışmalarda, tedavinin devam fazı uzadıkça nüks riskinin azaldığını gösterilmiştir. Ancak, bu çalışmaların çoğunluğu randomize olmayan kohortlar olup, rutin ART kullanım çağından önce tamamlanmış ve aralıklı rejimleri test etmiştir. Benzer şekilde, HIV ile enfekte hastalarda aralıklı TB tedavi rejimlerinin kullanılması ve düşük CD4 lenfosit sayıları, yüksek relaps oranları ve ilaç direncinin ortaya çıkması ile ilişkilendirilmiştir (18). HIV ile ilişkili TB tedavisinin, nüks ve rifamisin direncinin ortaya çıkmasını önlemek için hem başlangıç hem de devam fazlarında günlük olarak verilmesi önerilmektedir.

ART alan HIV ile enfekte hastalarda, ilaca duyarlı akciğer TB tedavisi için standart 6 aylık günlük rejimin kullanılması uygundur. TB tedavisi sırasında ART almayan hastalarda, INH ve RIF ile devam fazını 3 ay daha uzatarak toplam 9 ay tedavi verilmesi önerilmektedir (12,13).

TB tedavisi sırasında ART kullanımı ile AIDS ilişkili durumların gelişme riski ve ölüm oranları önemli ölçüde azalır. TB ve HIV enfeksiyonu olan hastaların antitüberküloz tedavi sırasında ART alması önerilmektedir. ART ideal olarak CD4 sayısı <50 hücre/ μ L olan hastalarda 2 hafta içinde ve CD4 sayısı \geq 50 hücre/ μ L olan hastalarda 8-12 hafta içinde başlanmalıdır.

HIV enfeksiyonu ve TB olan hastalarda, antitüberküloz ve antiretroviral tedavilere başladıktan sonra TB semptomlarında, bulgularında veya klinik belirtilerinde paradoksal kötüleşme riski yüksektir. Bu reaksiyonlar muhtemelen ART'nin neden olduğu immün yanıtın yeniden yapılanmasının bir sonucu olarak gelişir ve immün rekonstitüsyon inflamatuvar sendromu (IRIS) olarak

adlandırılır. IRIS'in daha erken ART başlanan ve CD4+ hücre sayısı <50 hücre/ μ L olan hastalarda daha yaygın olduğu kaydedilmiştir (19). IRIS belirtileri arasında yüksek ateş, kötüleşen solunum semptomları, lenfadenopati, merkezi sinir sistemi lezyonları, pulmoner parankimal infiltrasyonlar, yeni gelişen veya artan plevral efüzyonlar ve intraabdominal veya retroperitoneal abseler yer alır. IRIS'in yönetimi semptomatiktir. Hafif IRIS'li olgularda tedavilere ibuprofen gibi antiinflamatuvar ajanlar eklenebilir. Daha şiddetli IRIS vakalarında kortikosteroid tedavisi [1,25 mg/kg/gün (50-80 mg/gün); 2-4 hafta] etkilidir. Plevral efüzyonları veya abseleri olan hastalarda drenaj gerekli olabilir (20).

IV.E. Tüberküloz Dışı Mikobakteri (TDM) Tedavisi

Mycobacterium cinsi, çeşitli tür ve alttür gruplarından oluşmaktadır. *Mycobacterium tuberculosis* kompleksi, *Mycobacterium leprae* kompleksi ve *Mycobacterium ulcerans* dışındaki türlerin geri kalanı TDM olarak adlandırılır ve çevrede yaygın olarak bulunabilirler. TDM en sık bronşektazi veya KOAH gibi altta yatan yapısal hava yolu hastalığı durumunda görülür (21). TDM akciğer hastalığının insidansı ve prevalansı tüm dünyada özellikle yaşlı ve bronşektazisi olan bireylerde artmaktadır (22).

TDM akciğer hastalığı ile ilgili takip ve tedavi kriterleri konusunda, bir klinik rehber oluşturulmuştur (23).

TDM için tanı kriterlerini karşılayan hastalarda, özellikle pozitif aside dirençli basil (ARB) balgam yaymaları ve/veya kaviter akciğer hastalığı varlığında, dikkatle izlem yerine tedaviye başlanması tavsiye edilmektedir.

TDM tanı kriterleri

- 1) Klinik; Pulmoner veya sistemik semptomlar
- 2) Radyolojik; Akciğer grafisinde radyolojik nodüller veya kaviter opasiteler veya YÇBT'de çoklu küçük nodüller ile bronşektazi

Her ikisinin varlığı ve diğer tanıların uygun şekilde dışlanması

3) Mikrobiyolojik

* En az iki ayrı balgam örneğinden alınan pozitif kültür sonuçları

veya

* En az bir bronşiyal yıkama veya lavajdan elde edilen pozitif kültür sonuçları

Veya

* Mikobakteriyel histolojik özelliklere; granümatöz inflamasyon veya ARB pozitif transbronşiyal veya akciğer biyopsisi ve kültür pozitifliği

* Mikobakteriyel histolojik özellikleri; granümatöz inflamasyon veya ARB pozitif biyopsi ve bir veya daha fazla balgam veya bronşiyal yıkama pozitifliği

TDM türlerine göre kistik fibrozis ve HIV enfeksiyonu olmayan kişiler için tedavi önerileri aşağıda özetlenmiştir (23). TB hastalarında olduğu gibi TDM olgularının tedavisi Sağlık Bakanlığı rehberi doğrultusunda yapılmaktadır.

Mycobacterium avium complex (MAC): MAC pulmoner hastalığı olan hastalarda, empirik tedavi yerine makrolidler ve amikasin için duyarlılığa dayalı tedavi uygulanmalıdır.

Makrolide duyarlı MAC pulmoner hastalığı olan hastalarda, makrolid içeren 3 ilaçlı (bir makrolid ve EMB dahil) ve klaritromisin yerine azitromisin bazlı bir rejim önerilmektedir.

Kaviter olmayan nodüler/bronşektatik makrolide duyarlı MAC pulmoner hastalığı olan hastalarda, günlük makrolid bazlı rejim yerine haftada üç gün makrolid bazlı rejim önerilir. Kaviter veya ciddi/ilerlemiş nodüler bronşektazi makrolide duyarlı MAC akciğer hastalığı olan hastalarda günlük makrolid bazlı bir rejim uygundur. Makrolide duyarlı MAC tanılı hastaların pulmoner hastalığı kültür negatifleşmesinden sonra en az 12 ay tedavi edilmelidir. Kaviter veya ilerlemiş/şiddetli bronşektazi veya makrolid dirençli MAC pulmoner hastalığı olan hastalarda, başlangıç tedavi rejimine paranteral amikasin veya streptomisin dahil edilmelidir (21-23).

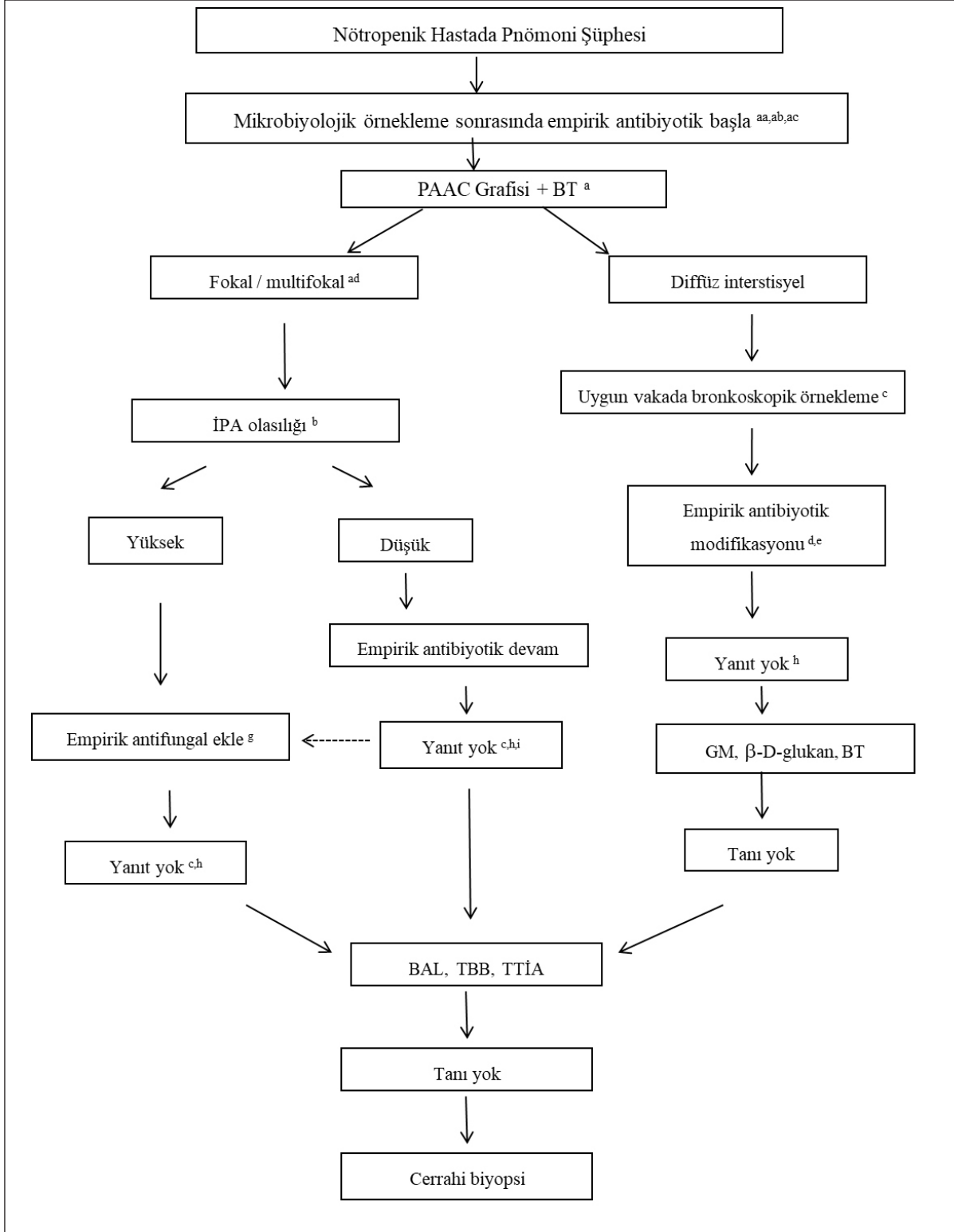
Mycobacterium kansasii: *M. kansasii* pulmoner hastalığı olan hastalarda, empirik tedavi yerine RIF için duyarlılığa dayalı tedavi uygulanmalıdır. Rifampisine duyarlı *M. kansasii* akciğer hastalığı olan hastalarda RIF, EMB ve INH veya makrolid rejimi ile üçlü tedavi rejimi uygulanmalıdır. *M. kansasii* akciğer hastalığı olan hastaların tedavisinde parenteral amikasin ve streptomisin tedavisinin yeri yoktur. İNH, EMB ve RIF rejimi ile tedavi edilen *M. kansasii* pulmoner hastalığı olan tüm hastalarda, ilaçlar günlük olarak verilmeli ve en az 12 ay tedavi edilmelidir (23-25).

Mycobacterium xenopi: *M. xenopi* pulmoner hastalığı olan hastalarda en az 3 ilaç içeren günlük rejim; RIF, EMB ve bir makrolid ve/veya bir florokinolon (moksifloksasin) önerilmektedir. Kaviter veya ilerlemiş/şiddetli bronşektazi olan hastalarda *M. xenopi* pulmoner hastalığı, tedavi rejimine parenteral amikasin uzman görüşüyle eklenmelidir. *M. xenopi* pulmoner hastalığı olan hastalarda, kültür negatifleşmesinden sonra tedavinin en az 12 ay daha devam ettirilmesi önerilmektedir (21-23).

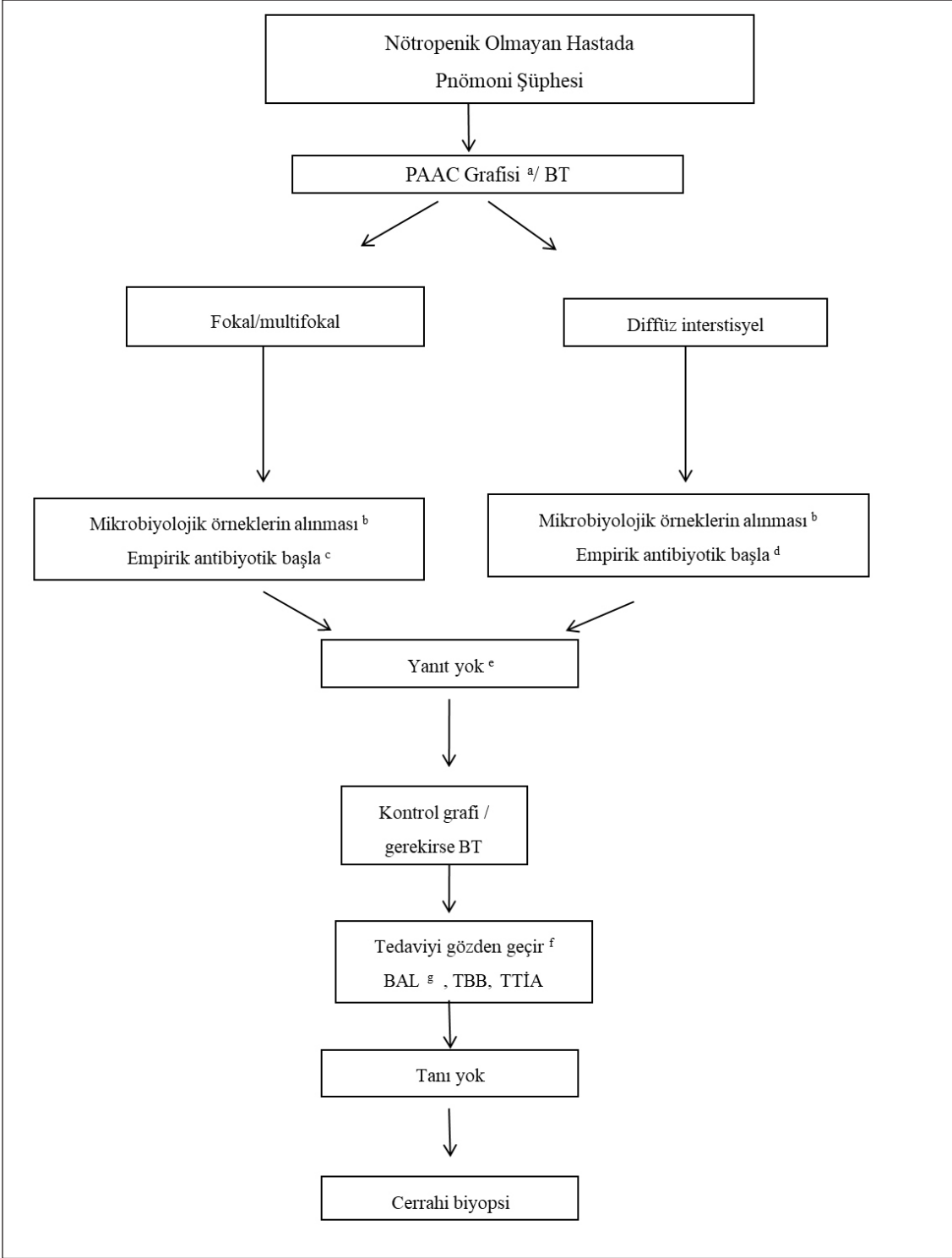
Mycobacterium abscessus: *M. abscessus* akciğer hastalığı olan hastalarda empirik tedavi yerine makrolidler ve amikasin için duyarlılığa dayalı tedavi uygulanmalıdır. Makrolidler için, potansiyel indüklenebilir makrolid direncini değerlendirmek için erm(41) geninin 14 günlük inkübasyonu ve/veya dizilimi gereklidir. İndüklenebilir veya mutasyonel makrolid direncine sahip suşların neden olduğu *M. abscessus* pulmoner hastalığı olan hastalarda, makrolid çoklu ilaç rejiminde aktif bir ilaç olarak sayılmasa da immünmodülatör özellikleri nedeniyle makrolid içeren bir rejim önerilmektedir. TDM pulmoner hastalığı olan seçilmiş hastalarda, uzman konsültasyonu sonrasında medikal tedaviye adjuvan olarak cerrahi rezeksiyon yapılabilir.

IV.F. Tanı ve Tedavi Algoritmaları

BBH'de pnömoni düşünülen hastalara yaklaşım, nötropenik ve non-nötropenik olgular olmak üzere iki grupta irdelenmiştir (Şekil 3,4).



Şekil 3: Pnömoni düşünölen nötropenik hastada tanı ve tedavi algoritması



Şekil 4: Pnömoni düşünölen nötropenik olmayan hastada tanı ve tedavi algoritması

Şekil 3

- aa: Antipsödomonal etkili beta-laktam antibiyotik başlanmalıdır.
- ab: Hasta hipotansif veya şokta ise, MRSA ile kolonize ise, takip edildiği üniteye dirençli gram pozitif bakterilerle enfeksiyon sıklığı yüksek ise, gram pozitif bakterilere bağlı klinik olarak dökümanite edilmiş enfeksiyon var ise (kateter çıkış yerinden pürülan akıntı vb.) glikopeptid veya linezolid eklenmesi düşünülebilir. Uzun süre kortikosteroid tedavisi alan hastalarda *Legionella* enfeksiyonu akla gelmelidir.
- ac: Antipsödomonal beta-laktam ile tek ajanlı tedavi, aminoglikozitli kombinasyonlar kadar etkilidir. Hastada dirençli gram negatif bakteri enfeksiyonu düşünülüyorsa tedaviye kolistin veya aminoglikozit eklenebilir (tedavi seçenekleri ve dozları için bkz.: Ek 1).
- ad: Fokal / multifokal tutulumu olan hastalarda fungal enfeksiyonlara yönelik mikrobiyolojik incelemeler (serum galaktomannan, β -D-glukan, aspergillus PZR) yapılmalıdır.
- a: Solunumsal yakınması olan BBH'de akciğer grafisi ve toraks BT eş zamanlı çekilmelidir. Takiplerde hastanın klinik durumuna göre uygun görüntüleme yöntemi seçilir.
- b: İPA (İnvazif pulmoner aspergilloz): nötrofil sayısı $<100/\text{mm}^3$ olması, nötropeni süresinin 10 günden uzun olması veya hemoptizi, plöretik göğüs ağrısı gibi klinik bulgular ya da BT'de hale (halo) belirtisi / hial belirti varlığında veya serum galaktomannan, β -D-glukan, aspergillus PZR pozitifliği durumunda İPA olasılığı yüksektir.
- c: Uygun vakalarda mikrobiyolojik örnekleme (bronkoskopik örneklemeler, solunum yolu virüsleri PZR, vb.) yapılmalıdır.
- d: Diffüz infiltratları olan nötropenik hastada başlanan antipsödomonal tedaviye ek olarak *P. jirovecii*, atipik bakteriler (*Legionella*, *Chlamydia*, *Mycoplasma*) ve solunum yolu virüsleri göz önünde bulundurularak modifikasyon yapılır.
- e: Hastanın durumu izin veriyorsa (oksijen saturasyonu, hemodinami, trombosit sayısı vb.) tedavi modifikasyonu öncesinde BAL yapılması önerilir.
- g: Empirik ve etkene yönelik antifungal tedavi için bkz.: Ek 1.
- h: Yanıt yok: Tedavi altında klinik ve radyolojik kötüleşme olması veya kliniği stabil hastada ateşin 5-7 gün-

lük tedaviye rağmen devam etmesi. Hasta nötropeniden çıkma aşamasında ise klinik durumda kötüleşme olmaksızın radyolojik bulguların paradoksal olarak kötüleşebileceği unutulmamalıdır.

- i: Hastanın klinik durumu uygunsa invazif girişimsel örneklemeler (bronkopskopi ve/veya TTİA) yapılarak sonuç beklenmeksizin antifungal tedavi eklenmelidir.

Şekil 4

- a: PA akciğer grafisi normal saptanan hastada ya da grafide konsolidasyon dışı bulgular (diffüz infiltrasyon, nodül vb.) varlığında BT çekilmelidir.
- b: Mikrobiyolojik örnekler: kan kültürü, balgam kültürü, indüklenmiş balgam örnekleri, varsa plevral sıvı örnekleme, nazofarengeal sürüntü, hastanın klinik durumu uygun ise erken dönemde bronkopskopi ile BAL örnekleme yapılmalıdır.
- c: Bu olgular altta yatan hastalığı olan toplumda gelişen pnömoni hastaları gibi değerlendirilmeli ve empirik tedavi beta-laktam + makrolid veya solunum yolu florokinolonları şeklinde düzenlenmelidir. Pnömoni hastanede gelişmiş ise hastanede gelişen pnömoniler için geçerli önerilere uyulmalıdır. Dirençli enfeksiyon olasılığı veya yoğun bakım yatışı gereken ciddi hastalarda antipsödomonal beta-laktam tedaviye veya kolistin eklenmelidir. Klinik ve radyolojik bulgulara göre olası etkenlere yönelik tedaviler eklenebilir.
- d: Bu grupta, solunum yolu florokinolonu + kotrimoksazol kombinasyonu önerilir. Hastanın PCP profilaksi öyküsü, CMV, COVID veya *Legionella* enfeksiyonu için riskli grupta olması, antimikrobiyal tedavi öyküsü ve organ alıcısı ise enfeksiyonun zamanı (Şekil 1 ve 2), rejeksiyon veya GvHH varlığı, böbrek ve karaciğer fonksiyonları göz önünde bulundurularak tedavi modifiye edilebilir. İnfluenza mevsiminde bu kombinasyona oseltamivir eklenebilir. Dirençli enfeksiyon olasılığı veya yoğun bakım yatışı gereken ciddi hastalarda antipsödomonal beta laktam aminoglikozid veya kolistin ile kombine edilebilir.
- e: Yanıt yok: Tedavi altında klinik ve radyolojik kötüleşme olması veya kliniği stabil hastada ateşin 5-7 günlük tedaviye rağmen devam etmesi.
- f: Hastanın immünsupresyon durumu, klinik/radyolojik bulgular, lokal epidemiyolojik veriler gözönüne alınarak antimikrobiyal tedavi düzenlenir.
- g: Daha önce yapılmadı ise yapılması önerilir.

IV.G. Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi ve Komplikasyonlar

İmmüsupresyona neden olan geniş bir durum ve hastalık spektrumu söz konusu olduğundan, bu hastalar-daki tedavi yanıtının hastanın özellikleri ve pnömoninin şiddetine göre bireyselleştirilmiş şekilde takip edilmesi uygun olacaktır. İlk değerlendirme esnasında solunumsal semptomların ve radyolojik bulguların silik olabileceği, tedavi başladıktan sonraki süreçte bu hastaların hızla kötüleşebileceği unutulmamalıdır. Bu sebeple bu hastaların klinik, radyolojik, mikrobiyolojik ve laboratuvar parametreleri yakın takip edilmelidir. Altta yatan immüsupresyon nedeni ve de olası patojen ve direnç durumu gözeticilerle başlanan empirik tedavinin, örneklerde elde edilen spesifik patojen ve kültür antibiyogram sonucuna göre revize edilmesi önerilmektedir.

İmmünitesi baskılanmış hastalarda immüsupresyon ortadan kalkarken İRİS kaynaklı klinik bozulmanın meydana gelebileceği bilinmektedir. Bu hastalarda meydana gelen klinik bozulma durumunda İRİS ve tedavi başarısızlığı ayırımının yapılması önemlidir (24).

TGP olan hastaların yaklaşık %20'sini immüsupresif hastalar oluşturur (25). Genel bir konsensus olmamakla birlikte BBH'de meydana gelen TGP tedavi yanıtının diğer hastalarla benzer olduğu kabul edilmektedir (26,27). TGP'de uygun tedaviye başladıktan sonra yaş, alkolizm, eşlik eden komorbiditeler ve hastanın performansı ile patojenin virölansı, duyarlılığı gibi faktörlere bağlı olmakla beraber, genel olarak üçüncü günde klinik stabilitenin sağlanması beklenmektedir (28). İmmüsupresyonun şiddeti ve süresine göre klinik stabilite sağlanma süresi daha uzun olabilmektedir (29). Farklı kriterler mevcut olsa da, genel olarak klinik stabilite, vital bulguların normal sınırlar içerisinde olması, normal mental durum ve hipoksinin ortadan kalkması olarak tarif edilmektedir. Başvuru anındaki hastalığın şiddeti klinik stabilite süresine etki eden önemli bir diğer faktördür (30).

İmmüsupresif hastalarda tedavi başarısızlığı açısından belirgin bir zamanı olmasa da, TGP'de tedavi başladıktan 1-3 gün içerisinde mekanik ventilasyon ihtiyacının doğması ve/veya septik şok ve/veya ölüm meydana gelmesi erken tedavi başarısızlığı, dördüncü gün ve sonra-

sında klinik stabilitenin sağlanamaması veya kliniğin kötüleşmesi geç tedavi başarısızlığı olarak tanımlanmaktadır (25,30).

CRP, PCT ve IL-6 gibi serum biyobelirteçleri tedavi yanıt takibinde etkilidir. Ancak özellikle CRP'nin, daha geç salgılanması ve geç pik yapması nedeniyle erken tedavi başarısızlığını saptamada etkisi sınırlıdır (31).

Sık Görülen Fırsatçı Patojenlere Yanıtın Değerlendirilmesi

PCP: Yakın klinik ve radyolojik takiple ilacın kesilmesine neden olacak yan etki veya toksisite olmadığı sürece birinci sırada başlanan tedavinin en az 4-8 gün devam edilmesi önerilmektedir. İlk 3-5 gün içinde erken ve geri dönüşümlü klinik bozulma tipiktir ve tedaviye bağlı fungal lizis nedeniyle meydana geldiği düşünülmektedir. Ko-enfeksiyonlar dışlandıktan sonra yukarıda tarif edilen süre sonrasında klinik iyileşme olmaması ve oksijen ihtiyacında artış olmasının; tedavi başarısızlığı olarak kabul edilebileceği ve bu durumda alternatif tedaviye geçilebileceği belirtilmektedir. Serum BDG seviyesinin tedavi ile genel olarak düşme eğilimi gösterdiği, bununla birlikte tedavi yanıt takibi için uygun olmadığı belirtilmiştir (31,32).

İPA: Tedavi yanıt değerlendirmesi düzenli aralıklarla klinik semptom ve bulguların izlenmesi ve radyolojik görüntüleme ile yapılmalıdır. Radyolojik görüntülemenin hangi sıklıkla yapılacağı net olmamakla birlikte, hastaya göre bireyselleştirilmiş takip önerilmektedir. Nötropenik İPA hastalarında tedavinin birinci haftasında özellikle nötropeniden çıkma zamanında hemoptizi ve/veya radyolojik kötüleşme meydana gelebilmektedir (33,34). Birinci haftadan sonraki radyolojik progresyon mortalite ile ilişkili bulunmuştur (35).

Hematolojik malignitesi ve HKHN olan hastalarda tedavi öncesi serum galaktomannan düzeyi yüksek ise, tedavi yanıt takibi için kullanılabilirliği belirtilmektedir. Tedavi yanıt takibi açısından BDG kullanımı için yeterli veri mevcut değildir (36).

İPA'da tedavi başarısızlığı tespit edilirse buna yönelik mantar tür ayırımının yapılması, azol direncinin değerlendirilmesi ve serum azol düzeyine bakılması önerilmektedir (37).

CMV: Yanıt değerlendirilmesi için veriler sınırlıdır. Genel olarak SOT sonrası gelişen CMV enfeksiyonlarında (retinit, pnömoni, GİS tutulumu vb.) tedavinin klinik düzelme ve CMV-DNA eradikasyonu sağlanana kadar en az iki hafta verilmesi ve tedavi başladıktan sonra haftalık viral yük takibi yapılması önerilmektedir. Klinik iyileşme olmasına rağmen ilk birkaç hafta içerisinde CMV-DNA sayısının değişmemesi veya artması durumunda tedavi değişikliği önerilmemektedir. Uygun doz ve süre ile tedaviye rağmen viral yükün değişmemesi/artması veya semptomatik iyileşmenin sağlanamaması durumunda anti-viral ilaç direncinden şüphelenilmelidir (38).

TDM: Yanıt değerlendirmesi için spesifik bir kriter mevcut değildir. Tedavi boyunca klinik, radyolojik ve sistemik inflamasyon biyobelirteçlerinin periyodik takip edilmesi ve 4-12 haftada bir mikrobiyolojik yanıt açısından hastaların değerlendirilmesi önerilmektedir (39,40).

Komplikasyonlar

BBH'de gelişen pnömonilerde gelişebilecek en sık komplikasyonlar süperenfeksiyon, ilaç toksisitesi, ampiyem, sepsis, pnömotoraks ve akut solunum sıkıntısı sendromudur (ARDS). Uygun antibiyotik tedavisi ve solunum desteğine rağmen sepsis ve/veya solunum yetmezliği gelişmesi yetersizliğinin açık göstergeleridir. Diğer göstergeler; oksijenasyonda azalma, hipotansiyon vb. gibi objektif kriterler ile birlikte subjektif semptomlarda (dispne, öksürük) artıştır. Tedavi başarısızlığının nedenleri genellikle iki kategoride yer alır:

- 1- Başlangıçtaki enfeksiyonun progresyonu:** Uygun antibiyotik tedavisine rağmen BBH'de disregüle konak immün yanıtı nedeniyle enfeksiyona karşı yeterli yanıt alınamayabilir. Enfeksiyon akciğer parankimi dışına yayılarak ampiyem, bakteriyemi, endokardit vb. gelişebilir.
- 2- Komplikasyonların gelişmesi:** Enfeksiyöz veya non-enfeksiyöz komplikasyonlar gelişebilir. Süperenfeksiyonlar, hastanede gelişen enfeksiyonlar, kateter ilişkili enfeksiyonlar, idrar yolu enfeksiyonları tedavi başarısızlığının sık nedenleridir. En sık non-enfeksiyöz komplikasyonlar ise miyokard enfarktüsü, kardi-

yak aritmiler, konjestif kalp yetmezliği, pulmoner emboli, inme gibi nedenlerdir.

IV.H. Korunma

Riskli bireylerde hastalık oluşumunu önlemek, çoğu zaman oluşacak hastalığın tedavisinden daha kolay ve etkili olmaktadır.

1. Aşı

İnfluenza Aşısı

İnfluenza virus enfeksiyonunun BBH'de normal popülasyona göre daha sık komplikasyonlarla seyrettiği, antiviral direncin daha sık olduğu ve hastalık yayılımının daha uzun sürdüğü bilinmektedir (41). Bu nedenlerle bu bireylere influenza aşısı yapılması gerekmektedir.

İnfluenza aşılarında ana immünojen hemaglutininidir. Daha öncesinde üçlü (trivalan) olan inaktif influenza aşısı 2013-14 sezonunda dördü (kuadrivalan) aşı olarak lisans almıştır; influenza A/H3N2 ve H1N1 ve iki farkı influenza B suşu içermektedir (42). Ülkemizde kullanımda olan influenza aşısı da kuadrivalan aşıdır.

Aşı yanıtı esas olarak CD4⁺ T hücreleri ile ilişkilidir, immünkompetan bireylerde 14-21 gün içerisinde antikor seviyesi koruyucu düzeye ulaşır ve altı ay kadar devam eder. Antikor yanıtı değişik çalışmalarda %40-80 arasında değişmektedir. Bu oran yaşlı bireyler ile BBH'de daha düşüktür. Aşılamada asıl hedef influenza kaynaklı hastane yatışlarının ve ölümlerin önlenmesidir. Maksimum koruyuculuk için aşının mümkünse immünsupresif tedaviden ya da transplantasyondan önce yapılması, lökopeni olması durumunda aşılamının yapılmaması, yakın temaslı bireylerin de aşılanması önerilmektedir (42). Ayrıca yüksek doz aşılama, intradermal aşılama, adjuvan içerikli aşı kullanımı da BBH'de önerilen bağışıklama stratejilerindedir (41). Amerika Aşı Uygulamaları Öneri Komitesi (ACIP)'nin son yayınlanan kılavuzunda 65 yaş üstü bireylere de, beklenen immün yanıt alınmadığı için influenza aşısının adjuvanlı, yüksek doz ya da rekombinan formunun yapılması önerilmektedir (43).

Aşı etkinliğinin zamanla azalması ve influenza virüsünün antijenik değişiklik yapması nedenleri ile aşı yıllık olarak tekrarlanmalıdır. Her yılın aşısı bir önceki grip sezonunda tespit edilen suşlara yönelik üretilmektedir. Etken ajanların tespiti için ülkemizde de influenza sürveysi yapılmaktadır (44).

COVID-19 Aşısı

SARS-CoV-2 enfeksiyonunun bağışıklığı baskılanmış bireylerde şiddetli seyretme ihtimali daha yüksektir. Sağlıklı erişkinlerin %95'i hastalığı asemptomatik geçirirken, BBH'de hastaneye yatış oranı %40-44'tür. Hastalık yayılımı da daha uzun olmaktadır. Üstelik COVID-19 aşısı uygulandıktan sonra aşı antikor yanıtı normal popülasyonda %90-94 iken, BBH'de bu oran %59-72'ye düşmektedir. Bu nedenle antikor yanıtını artırmak için bir ay ara ile yapılan iki dozluk birincil aşılardan (BNT162b2 mRNA) en az 21 gün sonra ek doz önerilmektedir (45). Yeni varyantlara göre aşı önerileri değişebilir.

Pnömonok Aşısı

İki tip pnömonok aşısı; konjuge (PCV13) ve polisakarit (PPSV23) aşı kullanılmaktadır. Konjuge aşı T hücre aracılı immün yanıt oluşturur; koruyuculuğu uzun sürer, tek doz yapılması yeterlidir (46). Konjuge aşılardan invazif pnömonok hastalıktan %75, bakteriyemik olmayan pnömonok pnömoniden ise %46 oranında koruduğu bildirilmektedir (47). Polisakarit aşı daha fazla suş içermesine rağmen, B hücre aracılı immün yanıt oluşturduğu için koruyuculuğu zaman içerisinde azalmaktadır. Bu nedenle tekrarı gerekmektedir (46). Çalışmalarda polisakarit aşının invazif pnömonok hastalıktan %14-41 oranında koruduğu ve etkinliğinin beş yıl içerisinde giderek azaldığı gösterilmektedir (48,49). Çocukluk çağında pnömonok aşısının yapılmaya başlanması ile erişkinler arasındaki hastalık yükü de azaltılmıştır, fakat aşı koruyuculuğunun serotip değişikliği nedeniyle düşük olduğu düşünülmektedir (50). Bu nedenle ACIP'in güncel önerisi 15 ve 20 yaşlarındaki konjuge aşılardır (51). Ülkemizde ulaşılabilen aşılardan önerildiği hasta grupları Tablo 10'da özetlenmektedir (50). Bağışıklığı baskılanmış hastalarda tıbbi durumlara göre bağışıklama önerileri ise Ek-5'te özetlenmiştir.

Varicella Zoster (Suçiçeği) Aşısı

Varicella Zoster aşısı (VZA) canlı atenüe bir aşıdır. BBH'de yapılması kontrendikedir. Bulaşın önlemesi için bu hastaların yakın temaslarının ve onlara bakım veren sağlık personelinin 4-8 hafta ara ile iki doz şeklinde aşılanması önerilir. Aşı sonrası nadiren suçiçeği benzeri döküntü görülebilir; bu döküntülerden bulaş olması ihtimali oldukça düşüktür (<%1) (46). VZA sonrası döküntü gelişen olguların ağır immünsupresyonu olan hastalarla teması durumunda göz önünde bulundurulmalıdır.

Herpes Zoster (Zona) Aşısı

Zona zoster enfeksiyonu sırasında immünkompetan bireylerde dahi %37 oranında kutanöz disseminasyon görülebilmektedir. Bu yayılım viral invazyonun göstergesi olabilir; kutanöz disseminasyon olan hastalarda %10-50 oranında pnömoni, hepatit, ensefalit, dissemine intravasküler koagülopatiyeye eşlik eder. İnvazyon olması durumunda ise, tedaviye rağmen %5-15 fatal seyredebilir. Ölümlerin çoğu pnömoni kaynaklıdır (52).

Bu nedenle bağışıklama oldukça önemlidir. İki tür zona aşısı vardır. İlki 2006'da FDA tarafından onaylanmış olan ve 60 yaş ve üzeri immünkompetan bireyler için kullanıma giren canlı attenüe zona aşısıdır. Yaş sınırı 2011 yılında 50'ye düşürülmüştür. Bu aşı BBH'de kontrendikedir. İkincisi henüz ülkemizde bulunmayan rekombinant zoster aşısı (RZA)'dır (46). RZA; adjuvanlı kombinasyon halinde rekombinant glikoprotein E içeren iki dozluk (her biri 0,5 mL) bir alt birim aşıdır (53). İki doz arasında en az dört hafta olmak üzere ortalama 2-6 ay ara ile uygulanır (46). ACIP, öncesinde sadece 50 yaş ve üzeri BBH için önerirken Ekim 2021'den itibaren 19 yaş ve üzerindeki bağışıklığı baskılanmış ya da baskılanacak olanlara da iki doz RZA önermektedir (53).

Meningokok Aşısı

Meningokoklar sıklıkla menenjit ve bakteriyemi yapmakla beraber bakteriyemik pnömoni, artrit, perikardit gibi diğer invazif hastalıklara da neden olabilmektedir. Hatta bakteriyemi olmadan pnömoni, konjonktivit, üretrit gibi invazif olmayan formlarla da karşımıza çıkabilir.

Meningokok enfeksiyonları immünkompetan bireylerde dahi çok hızlı ilerler, mortalite ve morbiditesi yüksektir. Bu nedenle risk gruplarının aşılması önemlidir (54).

Hastalık etkeni olan *N. meningitidis*'in tüm dünyada salgınlara neden olan serogrupları; A, B, C, W, X ve Y'dir. Bu serogruplara karşı polisakkarit ve konjuge aşılardan vardır. A, C, W ve Y serogruplarına etkili olan üç tane konjuge kuadrivalan aşı vardır: MenACWY-D (difteri toksoidi ile konjuge, Menectra), MenACWY-CRM (Oligosakkarit difteri CRM₁₉₇ ile konjuge, Menveo), MenACWY-TT (tetanoz toksoidi ile konjuge, Nimenrix). Serogrup B'ye etkili 2 aşı vardır; MenB-FHbp, MenB-4C (Bexsero). Ülkemizde MenB-FHbp ve polisakkarit aşılardan bulunmamaktadır.

Aspleni, geç kompleman (C5-9) komponent yetmezliği, orak hücreli anemi olan ve kompleman inhibitörü (ör; ekulizumab, ravulizumab) kullanan hastalara ve salgın sırasında risk altında olacak olan bakımevi hastalarına MenACWY ve MenB aşılardan; HIV enfeksiyonu olan hastalara ise sadece MenACWY önerilmektedir. Bu hasta gruplarına konjuge kuadrivalan aşılardan sekiz hafta ara ile iki doz yapılması, sonrasında risk devam ediyorsa beş yılda bir tekrarı önerilir. MenB-4C ise bir ay ara ile iki doz önerilir. Booster doz bir yıl sonrasında yapılır. Sonrasında risk devam ediyorsa 2-3 yılda bir kez tekrarlanır (54).

Kompleman eksikliği olan hastalarda aşı etkinliğini gösteren veriler kısıtlıdır. O nedenle aşılardan yapılması halinde dahi yüksek riskli kabul edilmelidir. Anatomik aspleni olan hastalarda ise bir doz MenACWY aşısı ile antikor yanıtı sağlıklı bireylerden düşüktür, fakat iki doz yapıldığında istenen koruyuculuk sağlanır. Aspleni ve HIV enfeksiyonu olan hastalarda aşı etkinliğinin optimal düzeyde olabilmesi için pnömokok aşılardan tamamlanmasından en az dört hafta sonra meningokok aşılardan başlanmalıdır (54).

H. influenzae Tip B (Hib) Aşısı

H. influenzae'nin en virulan suşu tip B'dir. Menenjit, sepsis, pnömoni, perikardit, septik artrit, osteomyelit, sellülit etkeni olabilir. Esas olarak beş yaş altı çocuklarda hastalık etkeni olsa da, BBH'de de artmış risk söz konusudur. Özellikle splenektomi/aspleni, orak hücreli anemi,

immünglobulin yetmezliği, kompleman eksikliği, kök hücre nakli, kemoterapi ve/veya radyoterapi öyküsü, HIV enfeksiyonu, düşük akciğer hastalıkları (kistik fibrozis, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, bronşektazi), alkolizm ve 65 yaş üstü olan kişilerde risk daha yüksektir. Hib aşısı dünyada ve ülkemizde çocukluk çağı aşılardan arasındadır. Ulusal Çocukluk Dönemi Aşılama Takvimi'nde 2,4,6 ve 18. aylarda yapılan karma aşı içerisinde yer almaktadır (55). Bu aşılardan ile Hib'e bağlı ölümler %90 azalmıştır (56). Yetişkinlerde ise kök hücre nakli olanlara (nakilden 6-12 ay sonra başlanmak üzere) 4 hafta arayla 3 doz, splenektomili hastalara (elektif ameliyatlarda 2 hafta önceden, acil ameliyatlarda ise en az 2 hafta sonra) 1 doz aşı önerilir (57). BBH'de mevcut klinik duruma göre güncel aşı önerileri Tablo 10'da özetlenmektedir.

2. Bağıışıklığı Baskılanmış Hastanede Yatan Hastada Dikkat Edilmesi Gereken Enfeksiyon Kontrol Önlemleri

Hastanede yatan BBH'de pnömoninin önlenmesi için rutin enfeksiyon kontrol önlemlerine dikkat edilmelidir. Standart önlemler olan el hijyeni ve koruyucu ekipman kullanımı önemlidir. Bulaşıcı hastalık şüphesi veya dirençli patojenlerin tespitinde gerekli izolasyon önlemleri alınmalıdır. Salgınlardan belirlenmesi, empirik tedavinin en uygun şekilde düzenlenmesi için sürveyansın aktif şekilde yürütülmesi gerekmektedir (58).

Yoğun bakım takibi gereken hastalarda mümkün olduğunca entübasyon yerine invazif olmayan pozitif basınçlı ventilasyon yöntemlerinin tercih edilmesi, sedasyonun azaltılması, yatak başının 30-45° yükseltilmesi, erken egzersiz programlarının uygulanması önerilir (58). Respiratuvar bakım ekipmanının sterilizasyon ve dezenfeksiyonu için CDC/HICPAC rehberi takip edilmelidir (59).

BBH'ye bakım veren sağlık çalışanlarının aşılması da ayrıca önemlidir. İlgili birimlerde görevlendirilmeden önce Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak ve suçiçeği aşı öykülerinin bilinmesi, gereğinde rapellerinin yapılması, influenza ve COVID-19 aşılardan tamamlanmış olması BBH'ye hastane kaynaklı bulaşların engellenmesi adına oldukça önemlidir (60-63).

Tablo 10: Bağışıklığı baskılanmış hastalarda tıbbi durumlara göre bağışıklama önerileri (45).

Aşı	Gebelik	Bağışıklığı baskılanmış hasta (HIV hariç)	HIV enfeksiyonu CD4 sayısı		Aspleni, kompleman eksikliği	Son dönem böbrek yetmezliği ya da hemodiyaliz	Kalp ya da akciğer hastalığı, alkolizm	Kronik karaciğer hastalığı	Diyabet
			<%15 ya da <200mm ³	≥%15 ya da ≥200mm ³					
İnaktif influenza aşısı			Yılda bir doz						
Canlı atenué influenza aşısı			Kontrendike						
KKK aşısı	Kontrendike	Kontrendike	Endikasyon olması halinde 1 ya da 2 doz						
Suçiçeği aşısı	Kontrendike	Kontrendike		2 doz					
RSV aşısı	Mevsimsel *	**		**					
RZA		19 yaş ve üzerinde 2 doz			50 yaş ve üzerinde 2 doz				
Pnömokok aşısı		1 doz PCV20 veya 1 doz PCV13 + sonrasında PPSV23							
MenACWY		Endikasyona göre 1 ya da 2 doz							
MenB		Endikasyona göre 2 ya da 3 doz							
Hib aşısı		Yalnızca kemik iliği transplant alıcılarında 3 doz			1 doz				

HIV: İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü, **KKK:** Kızamık Kızamıkçık Kabakulak, **RZA:** Rekombinan Zoster Aşısı, **Hib:** *Haemophilus influenzae* tip b

*Gebeliğinin 32-36. haftalarını Eylül-Ocak ayları arasında geçirenlere tek doz aşı önerilir.

**≥60 yaş bireylere, enfeksiyonu şiddetli geçireceği öngörülen riskli gruplara (kronik akciğer, karaciğer, böbrek, kalp hastalığı, hematolojik hastalık, bağışıklığı baskılayan durum, diyabetes mellitus, kronik ya da progresif nörolojik/nöromusküler hastalık vb.) tek doz aşı önerilir.

- Yaş kriterlerini karşılayan, dökümanate aşı ya da enfeksiyon öyküsü olmayan bireylere aşı önerilir.
- Bu bireylere ek risk faktörü ya da başka bir endikasyonu olduğunda aşı önerilir.
- Bu bireylere aşılama kararının klinik olarak verilmesi önerilir.
- Bu bireylerde aşılama ile elde edilecek fayda muhtemel advers etkiden fazla ise aşı için değerlendirilmesi önerilir.
- Bu bireylerde aşılama kontrendikedir ya da önerilmez.
- Öneri bulunmamaktadır.

3. Profilaksi

Sitomegalovirüs (CMV)

CMV enfeksiyonu immünkompetan bireylerde sıklıkla asemptomatiktir, nadiren mononükleoz benzeri tablo yapabilir. Ancak BBH'de organ hasarı yanında mortaliteye dahi neden olabilir. Toplumumuzda CMV enfeksiyonu seropozitiflik oranının %90'ın üzerinde olduğu da göz önüne alındığında SOT alıcıları, hematopoetik kök hücre nakil alıcıları ya da organ rejeksiyonu durumlarında profilaksinin uygun zamanda ve dozda, uygun ilaçla yapılması, AIDS hastaları, biyolojik ajan ve glukokortikoid gibi immünsupresif ajan kullanan hastalarda klinik bulgulara göre CMV reaktivasyonu göz önünde bulundurulmalıdır (64).

İmmünsupresif tedavilerin en yoğun verildiği, dolayısıyla ile CMV enfeksiyonu için en riskli olan dönem ilk üç aydır. Profilaksi transplantasyonun 10. gününde başlanır, kullanılan immünsupresif ajana göre 3-6 ay devam edilir (Tablo 11). Rejeksiyon gelişen hastalarda organ nakli süresinden bağımsız olarak 1-3 ay arası ek profilaksi ve

rilmesi önerilir. Profilakside ilk tercih olarak valgansiklovir (1 x 900 mg / gün, po) ya da gansiklovir (5 mg/kg/gün, IV) önerilir. Gansiklovirin ciddi lökopeniye neden olması halinde valasiklovir (4 x 2 gr/gün, po) verilebilir. Bu ilaçların CMV enfeksiyon kontrolü açısından birbirlerine üstünlükleri yoktur (64). Yan etki gelişimi açısından dikkatli değerlendirilmelidir. En sık karşılaşılan yan etki lökopenidir, ki bu durum solid organ nakil alıcılarında bakteriyel ve fungal enfeksiyon riskini artırmaktadır (65).

Allojenik HKHN alıcılarında CMV reaktivasyon riski otolog olanlardan 2-5 kat daha fazladır. Bu hastalarda profilaksi için asiklovir veya valasiklovir verilirken beraberinde viremi monitörizasyonu önerilmektedir. Valgansiklovir ve gansiklovir profilaksisi ise miyelosupresyon yan etkilerinden dolayı bu hastalarda önerilmez. Yan etkileri çok daha az olan letermovir 2017'de US Food and Drug Administration ve Avrupa İlaç Ajansı tarafından onay almıştır ve profilakside kullanılmaya başlanmıştır. Çalışmalarda gösterilen yüksek etkinlik, klinik kullanımlarda da gözlemlenmiştir (65). Nakil sonrası 28 gün içerisinde başlanıp 100. güne kadar devam edilmesi öneri-

Tablo 11: Sitomegalovirüs enfeksiyonu profilaksisinde kullanılan ajanlar

Ajan	Uygulanma yolu	Doz	SOT alıcısı	HKHN alıcısı	Major toksisitesi	Önemli ilaç etkileşimi	Diğer herpes virüslere etkinliği	Kaynaklar
Gansiklovir	IV	5 mg/kg/gün	Önerilir	Önerilmez	Sitopeni	Yok	HSV1-2, VZV, HHV6	(64,66)
Valgansiklovir	Po	900 mg/gün	Önerilir	Önerilmez	Sitopeni	Yok	HSV1-2, VZV, HHV6	(64,66)
Valasiklovir*	Po	4x2gr/gün	İkinci tercih**	Önerilir	TTP, HÜS, nöropsikiyatrik yan etkiler	Yok	HSV1-2, VZV, HHV6	(66)
Asiklovir	IV, Po	6x800 mg/gün	İkinci tercih**	Önerilir	Akut böbrek yetmezliği	Yok	HSV1-2, VZV, HHV6	(66)
Letermovir	IV, Po	480 mg/gün	Önerilmez	Önerilir	Bulantı	Siklosporin, Vorikonazol, Takrolimus, Sirolimus, Statinler, Ergot alkaloidleri	Yok	(64,66)

HKHN: Hematopoetik kök hücre nakli, HÜS: Hemolitik üremik sendrom, IV: İntravenöz, Po: Peroral, SOT: Solid organ nakli, TTP: Trombotik trombositopenik purpura

* Ciddi karaciğer yetmezliğinde önerilmez. ** Yalnızca böbrek nakil alıcılarında, ciddi lökopeni olması halinde tercih edilebilir.

lir. Bazı immünsupresif ve antifungal ajanlarla olan ilaç etkileşimine dikkat edilmelidir (66). Ayrıca letermovirin direnç bariyerinin düşük olması nedeniyle CMV enfeksiyonunda kullanılmadığı, sadece profilakside endikasyonunun olduğu unutulmamalıdır (65). CMV profilaksisi için önerilen ajanlar Tablo 11’de özetlenmiştir.

İnfluenza

Klinisyenler influenza sezonu boyunca riskli gruba profilaksi vermek için dikkatli olmalıdır. Grip olması halinde komplikasyon gelişme ihtimali yüksek olan bireyler, kontrendike olduğu ya da temin edilemediği için influenza aşısı yapılamamış olan ya da aşı yapıldığı halde düşük immün yanıt beklenen bağıışıklığı baskılanmış hastalara (HKHN hastaların ilk 6-12 aylık döneminde ve akciğer nakil alıcıları) temas öncesi profilaksi önerilir. Bu amaçla oseltamivir ya da inhaler zanamivir kullanılır. Günde tek doz olmak üzere influenza sezonu boyunca kullanılır. Temas sonrası profilaksi ise en geç 48 saat içerisinde başlanmalı ve 10 gün boyunca günde tek doz verilmelidir. Temas sonrası 48 saatten fazla süre geçmişse ya da semptomlar başlamışsa profilaksiden söz etmek mümkün olmaz; empirik antiviral tedavi düzenlenmelidir (67).

Tüberküloz

Tüberküloz primer enfeksiyonu sonrası sıklıkla (%95) latent enfeksiyon gelişir; immünkompetan bireylerde hayat boyu %5 oranında reaktivasyon görülür. BBH’de bu oran artmaktadır. Bu nedenle bağıışıklığı baskılanmış olan ya da bağıışıklık baskılayan tedavi verilecek olan hastalara LTBE taraması yapılması; tespit edildiğinde (TDT \geq 5mm veya IGST pozitifliği) de tedavi edilmesi önerilir (68). Bu tedavinin hastalık gelişimini önleyici etkisinin yüksek olduğu gösterilmiştir (69).

LTBE saptanan aşağıda belirtilmiş olan hasta gruplarına koruyucu tedavi verilmesi önerilir (68):

1. HIV pozitif kişiler
2. TNF alfa inhibitörü başlanacak olan hastalar
3. Kortikosteroid (15 mg prednizolon eşdeğeri, 1 aydan uzun süre) kullanan hastalar

4. Kronik böbrek yetmezliği nedeniyle diyaliz yapılan hastalar
5. Organ ya da hematolojik transplant alıcı ve verici adayları
6. Silikozis hastaları

Koruyucu tedavide ilk seçenek izoniyaziddir (5 mg/kg/gün, maksimum 300 mg/gün) ve BBH için 9 ay verilir. İzoniyazid direnci varlığında ya da yan etki nedeniyle kullanılmadığında rifampisin (10 mg/kg/gün, maksimum 600 mg/gün) 4 ay kullanılır. Kısa süreli tedavi gerektiğinde izoniyazid ve rifampisin aynı dozlarda 3 ay verilebilir. Rifampisin kullanılması gereken fakat ilaç etkileşimi nedeniyle kullanılmayan hastalarda ise izoniyazid ve rifapentin haftada bir kez, 3 ay süreyle verilir (İzoniyazid 15mg/kg/gün, maksimum 900mg. Rifapentin \geq 50 kg kişilerde 900 mg/gün, 32-49 kg ise 750 mg/gün) (68).

***Pneumocystis jirovecii* pnömonisi (PCP)**

PCP esas olarak HIV ile ilişkili koenfeksiyonlarda akla gelse de, tüm immünoterapi ve kemoterapi ilişkili immünsupresyon ve nötropenide sıklığı artmaktadır ve önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (70).

PCP profilaksisi için en sık kullanılan ajan TMP-SMZ’dir. Bu ajanın aynı zamanda toksoplazma, *Nocardia* ve *Actinomyces* türlerine de etkinliği vardır. TMP-SMZ 80/400 mg/gün, 160/800 mg/gün ya da haftada üç gün şeklinde kullanılabilir. TMP-SMZ verilemeyen hastalarda ilk tercih atovakuondur. Endikasyon dışı kullanım ile 1500 mg/gün dozda kullanılabilir. Yağlı yiyeceklerle beraber alınması önerilir. Hematolojik toksisite yan etkisi göz ardı edilebilecek hastalarda, glukoz-6-fosfat dehidrojenaz enzim eksikliği de yoksa dapson 100 mg/gün kullanılabilir. Methemoglobinemi riski dikkatle değerlendirilmelidir. Aerosolize pentamidin de ikinci seçenek ilaçlardır; hematolojik toksisitesi yoktur, ilaç etkileşimi yoktur ve doz aralığı uzun bir kullanım süresi vardır (300 mg/ay). Fakat, allojenik HKHN hastalarında önemli olan toksoplazmoz, bakteriyel enfeksiyonlar gibi diğer enfeksiyon etkenlerine etkinliği bulunmamaktadır. Ayrıca sağlık çalışanlarının inhalasyonu durumunda toksisiteye neden olabileceğinden gerekli güvenlik önlemleri alınmalıdır (70).

Etkenin intravenöz olarak da kullanılabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (71-73).

PCP profilaksisinin sitotoksik ilaç ile beraber başlaması önerilir (70). Profilaksi süresi ise immünesupresif tedavi süresince ve bazı durumlarda bitiminden 6-12 ay sonrasına kadar, bazı durumlarda ömür boyu verilmelidir (74) (Ek 2). Mutlak nötropeni (nötrofil sayısının $\leq 500/\mu\text{l}$) olan ve >7 gün sürmesi beklenen hastalara da nötropeniden çıkana kadar PCP profilaksisi önerilir (70).

Meningokok

İnvazif meningokokal hastalık riskinin arttığı cerrahi splenektomi, kompleman inhibitörü (ekulizumab, ravulizumab vb.) kullanımı olan hastalarda aşı sonrası koruyucu antikor düzeyi oluşana kadar (ortalama bir ay) penisilin V 2x250 mg/gün ya da siprofloksasin 500 mg/gün önerilmektedir (70).

Kaynaklar

1. Murali S, Marks A, Heeger A, et al. Pneumonia in the Immunocompromised Host. *Semin Roentgenology* 2021;57:90-104.
2. Japanese Respiratory Society. Pneumonia in Immunocompromised Patients. *Respirology* 2009; 14(suppl 2): s44-50.
3. Ramirez JA, Musher DM, Evans SE, et al. Treatment of Community Acquired Pneumonia in Immunocompromised Adults. A Consensus Statement Regarding Initial Strategies. *Chest* 2020; 158: 1896-1911.
4. Azoulay E, Russel L, Van de Louw A, et al. Diagnosis of Severe Respiratory Infections in Immunocompromised Patients. *Intensive Care Med* 2020; 46: 298-314.
5. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, et al. Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and Pseudomonas aeruginosa with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-P. aeruginosa). *Clin Infect Dis* 2021;72(7):1109-16.
6. Castagnola E, Mikulska M, Viscoli C. Prophylaxis and Empirical therapy of Infection in Cancer Patients. In: Benett JE, Dolin R, Blaser MJ editors. *Mandell, Douglas and Benett's Principles Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. Philadelphia:2015.p.3395-413.
7. Maertens J, Marchetti O, Herbrecht R, et al. European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3-2009 update. *Bone Marrow Transplant*. 2011;46(5):709-18.
8. Weyant RB, Kabbani D, Doucette K, Lau C, Cervera C. Pneumocystis jirovecii: a review with a focus on prevention and treatment. *Expert Opin Pharmacother*. 2021;22(12):1579-1592.
9. Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;63(4):e1-e60.
10. Tissot F, Agrawal S, Pagano L, et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica* 2017;102(3):433-444.
11. Machuca I, Vidal E, de la Torre-Cisneros J, Rivero-Román A. Tuberculosis in immunosuppressed patients. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2018;36(6):366-374.
12. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2016;63(7):e147-e195.
13. TC Sağlık Bakanlığı Tüberküloz tanı ve Tedavi Rehberi,2019. ISBN: 978-975-590-717-8 Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1129. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/tuberkuloz_db/dosya/rehberler/Tuberkuloz_Tani_ve_Tedavi_Rehberi.pdf
14. Subramanian AK, Theodoropoulos NM; Infectious Diseases Community of Practice of the American Society of Transplantation. Mycobacterium tuberculosis infections in solid organ transplantation: Guidelines from the infectious diseases community of practice of the American Society of Transplantation. *Clin Transplant*. 2019;33(9):e13513.
15. Meije Y, Piersimoni C, Torre-Cisneros J, Dilektaşlı AG, Aguado JM; ESCMID Study Group of Infection in Compromised Hosts. Mycobacterial infections in solid organ transplant recipients. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20 Suppl 7:89-101.
16. Benito N, García-Vázquez E, Horcajada JP, et al. Clinical features and outcomes of tuberculosis in transplant recipients as compared with the general population: a retrospective matched cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(7):651-8.
17. Gómez-Reino JJ, Carmona L, Descalzo MÁ. Risk oftuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. *Arthritis Rheum*. 2007;57:756-61.
18. Burman W, Benator D, Vernon A, et al. Acquired rifamycin resistance with twice-weekly treatment of HIV-related tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:350-6.
19. Luetkemeyer AF, Kendall MA, Nyirenda M, et al. Tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome in A5221 STRIDE: timing, severity, and implications for HIV-TB programs. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014; 65:423-8.
20. Meintjes G, Wilkinson RJ, Morroni C, et al. Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS* 2010; 24:2381-90.

21. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al; ATS Mycobacterial Diseases Subcommittee; American Thoracic Society; Infectious Disease Society of America. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:367–416.
22. Henkle E, Hedberg K, Schafer S, Novosad S, Winthrop KL. Population-based incidence of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease in Oregon 2007 to 2012. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12:642–7.
23. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. *Eur Respir J*. 2020;56(1):2000535.
24. Singh N, Perfect JR. Immune reconstitution syndrome associated with opportunistic mycoses. *Lancet Infect Dis*. 2007 Jun;7(6):395-401.
25. Di Pasquale MF, Sotgiu G, Gramegna A, et al; GLIMP Investigators. Prevalence and Etiology of Community-acquired Pneumonia in Immunocompromised Patients. *Clin Infect Dis*. 2019 Apr 24;68(9):1482-1493
26. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(7):e45-e67.
27. Christensen D, Feldman C, Rossi P, et al; Community-Acquired Pneumonia Organization Investigators. HIV infection does not influence clinical outcomes in hospitalized patients with bacterial community-acquired pneumonia: results from the CAPO international cohort study. *Clin Infect Dis*. 2005;41(4):554-6.
28. Aliberti S, Dela Cruz CS, Amati F, Sotgiu G, Restrepo MI. Community-acquired pneumonia. *Lancet*. 2021;398(10303):906-919.
29. Madeddu G, Porqueddu EM, Cambosu F, et al. Bacterial community acquired pneumonia in HIV-infected inpatients in the highly active antiretroviral therapy era. *Infection*. 2008;36(3):231-6.
30. Menendez R, Torres A. Treatment failure in community-acquired pneumonia. *Chest*. 2007 Oct;132(4):1348-55.
31. Morley D, Torres A, Cillóniz C, Martin-Loeches I. Predictors of treatment failure and clinical stability in patients with community acquired pneumonia. *Ann Transl Med*. 2017;5(22):443.
32. <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-opportunistic-infections/pneumocystis-0>, Erişim zamanı:05.01.2023
33. Segal BH, Herbrecht R, Stevens DA, et al. Defining responses to therapy and study outcomes in clinical trials of invasive fungal diseases: Mycoses Study Group and European Organization for Research and Treatment of Cancer consensus criteria. *Clin Infect Dis*. 2008;47(5):674-83.
34. Patterson KC, Streck ME. Diagnosis and treatment of pulmonary aspergillosis syndromes. *Chest*. 2014;146(5):1358-1368.
35. Vehreschild, J.J., Heussel, C.P., Groll, A.H. et al. Serial assessment of pulmonary lesion volume by computed tomography allows survival prediction in invasive pulmonary aspergillosis. *Eur Radiol* 2017,(27), 3275–3282.
36. Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, Morrison VA, Nguyen MH, Segal BH, Steinbach WJ, Stevens DA, Walsh TJ, Wingard JR, Young JA, Bennett JE. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016 Aug 15;63(4):e1-e60.
37. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, Denning DW, Groll AH, Lagrou K, Lass-Flörl C, Lewis RE, Munoz P, Verweij PE, Warris A, Ader F, Akova M, Arendrup MC, Barnes RA, Beigelman-Aubry C, Blot S, Bouza E, Brüggemann RJM, Buchheidt D, Cadranel J, Castagnola E, Chakrabarti A, Cuenca-Estrella M, Dimopoulos G, Fortun J, Gangneux JP, Garbino J, Heinz WJ, Herbrecht R, Heussel CP, Kibbler CC, Klimko N, Kullberg BJ, Lange C, Lehrnbecher T, Löffler J, Lortholary O, Maertens J, Marchetti O, Meis JF, Pagano L, Ribaud P, Richardson M, Roilides E, Ruhnke M, Sanguinetti M, Sheppard DC, Sinkó J, Skiada A, Vehreschild MJGT, Viscoli C, Cornely OA. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect*. 2018 May;24 Suppl 1:e1-e38.
38. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, et al. The Transplantation Society International CMV Consensus Group. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. *Transplantation*. 2018;102(6):900-931.
39. Haworth CS, Floto RA. Introducing the new BTS Guideline: Management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD) *Thorax* 2017;72:969-970.
40. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, et al. Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline. *Clin Infect Dis*. 2020;71(4):e1-e36.
41. Akbulut MH, Civriz Bozdağ S. İmmün yetmezliği olan sağlık personelinin aşılınması. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2022. P.74-7.
42. Treanor JJ. Influenza (Including Avian Influenza and Swine Influenza). In Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. (eds) *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. Canada: Elsevier Saunders, 2015: 2000-24.
43. Grohskopf LA, Blanton LH, Ferdinands JM, et al. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on İmmunization Practices_United States, 2022-23 Influenza Season. *MMWR Recomm Rep* 2022;71(No. RR-1):1-28.
44. Mevsimsel Grip. <https://grip.gov.tr/tr/haftalik-influenza-raporu>. Erişim tarihi 8.12.2022.

45. CDC. Adult İmmünization Schedule. <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/adult-conditions.html#table-conditions>. 22.02.2024
46. Türkiye EKMUD Erişkin Bağışıklama Rehberi 2019. <https://www.ekmud.org.tr/emek/rehberler/1-ekmud-rehberleri>. Erişim tarihi:30.11.2022
47. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M , et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med*. 2015;372(12):1114.
48. Djennad A, Ramsay ME, Pebody R, et al. Effectiveness of 23-Valent Polysaccharide Pneumococcal Vaccine and Changes in Invasive Pneumococcal Disease Incidence from 2000 to 2017 in Those Aged 65 and Over in England and Wales. *Eclinical-Medicine*. 2018;6:42. Epub 2019 Jan 2.
49. Shimbashi R, Suzuki M, Chang B, et al. Effectiveness of 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine against Invasive Pneumococcal Disease in Adults, Japan, 2013-2017. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(10):2378.
50. Matanock A, Lee G, Gierke R, Kobayashi M, Leidner A, Pilishvili T. Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Among Adults Aged ≥65 Years: Updated Recommendations of the Advisory Committee on İmmünization Practices. *MMWR*. 2019;68:46. 1069-75.
51. Kobayashi M, Farra JL, Gierke R, et al. Use of 15-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Among U.S. Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on İmmünization Practices_United State, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71:109-117.
52. Centers for Disease Control and Prevention. [Prevention of Herpes Zoster]. *MMWR Early Release* 2008;57:1-39
53. Anderson TC, Masters NB, Guo A, et al. Use of Recombinant Zoster Vaccine in Immunocompromised Adults Aged ≥19 Years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71:80–84.
54. Mbaeyi SA, Bozio CH, Duffy J, et al. Meningococcal Vaccination: Recommendations of the Advisory Committee on İmmünization Practices, United States, 2020. *MMWR Recomm Rep* 2020;69(9).
55. Şengelen M, Gençer S. Sağlık çalışanlarında meningokok ve Hib aşılama. Tosun S, editör. Sağlık Çalışanlarının Aşılama. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2022. P.60-7.
56. Slack MPE, Cripps AW, Grimwood K, Mackenzie GA, Ulanova M. Invasive Haemophilus influenzae Infections after 3 Decades of Hib Protein Conjugate Vaccine Use. *Clin Microbiol Rev*. 2021;34(3):e0002821.
57. CDC. Adult İmmünization Schedule. <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/adult-conditions.html> Erişim tarihi:18.12.2022.
58. Türk Toraks Derneği Erişkinlerde Hastanede Gelişen Pnömoni Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporu.
59. Rutala WA, Weber DJ. The Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). Guideline for Disinfection and Sterilization in Healthcare Facilities Guideline for Disinfection and Sterilization in Healthcare Facilities 2008; Available at:[https://www.cdc.gov/hicpac/pdf/guidelines/Disinfection Nov 2008. pdf](https://www.cdc.gov/hicpac/pdf/guidelines/Disinfection%20Nov%202008.pdf). Aralık 2022.
60. Sezen Ö, Baran Aksakal FN. Sağlık çalışanlarında Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak Aşılması. Tosun S, editör. Sağlık Çalışanlarının Aşılama. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2022. p.24-30.
61. Uyaroğlu OA, Ağalar C. Sağlık çalışanlarında suçiçeği ve zoster aşılması. Tosun S, editör. Sağlık Çalışanlarının Aşılama. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2022. p.31-7.
62. Çeken S, Akan H. Sağlık çalışanları ve grip aşılı. Tosun S, editör. Sağlık Çalışanlarının Aşılama. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2022. p.38-46.
63. Şenol Akar Ş, Taşbakan M. COVID-19 aşılması. Tosun S, editör. Sağlık Çalışanlarının Aşılama. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2022. p.50-5.
64. EKMUD Sitomegalovirüs Tanı, Tedavi Uzlaş Raporu Nisan 2020 <https://www.ekmud.org.tr/emek/rehberler/1-ekmud-rehberleri> erişim tarihi: 22.12.2022.
65. Jakharia N, Howard D, Riedel DJ. CMV Infection in Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Prevention and Treatment Strategies *Curr Treat Options Infect Dis* (2021) 13:123–140.
66. Hakki M, Aitken SL, Danziger-Isakov L, et al. American Society for Transplantation and Cellular Therapy Series: #3—Prevention of Cytomegalovirus Infection and Disease After Hematopoietic Cell Transplantation and Cellular Therapy 27:707-719.
67. Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. *IDSA Influenza Clinical Guidelines* 2018. *CID* 2019;68 (15 March). E1-47
68. Sağlık Bakanlığı Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/tuberkuloz_db/haberler/Tuberkuloz_Tani_Ve_Tedavi_Rehberi_/Tuberkuloz_Tani_ve_Tedavi_Rehberi.pdf Erişim tarihi:26.12.2022
69. Iseman MD. Klinisyenler için Tüberküloz Kılavuzu. Çeviren: Ş. Özkar. (Tüberkülozun koruyucu tedavisi). Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul. 2002: s. 355-398.
70. Classen AY, Henze L, Lilienfeld-Toal M, et al. Primary prophylaxis of bacterial infections and Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with hematologic malignancies and solid tumors: 2020 updated guidelines of the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology (AGIHO/DGHO). *Annals of Hematology* (2021) 100:1603–1620.

71. Lim MJ, Stebbings A, Lim SJ, et al (2015) IV pentamidine for primary PJP prophylaxis in adults undergoing allogeneic hematopoietic progenitor cell transplant. *Bone Marrow Transplant* 50:1253–1255.
72. Curi DA, Duerst RE, Badke C, et al. IV pentamidine for Pneumocystis jirovecii pneumonia prophylaxis in pediatric allogeneic stem cell transplant patients. *Bone Marrow Transplant* 2016; 51:1394–1396.
73. Sweiss K, Anderson J, Wirth S, et al (2018) A prospective study of intravenous pentamidine for PJP prophylaxis in adult patients undergoing intensive chemotherapy or hematopoietic stem cell transplant. *Bone Marrow Transplant* 53:300–306.
74. Maertens J, Cesaro S, Maschmeyer G. et al. ECIL guidelines for preventing Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71: 2397–2404.

EK-1: Bağışıklığı baskılanmış hastada gelişen pnömonilerin tedavisinde kullanılan antimikrobiyal ajanlar

Etken veya Endikasyon	Amtimikrobiyal Tedavi (doz, süre)	Yorum
Empirik Antipsödomonal Tedavi	Antipsödomonal Sefalosporin	Psödomonasa yönelik empirik tedavi planlanırken o bölge/ünitedeki direnç durumu mutlaka dikkate alınmalıdır. Beta-laktam antibiyotikler hafif-orta hastalıkta ve direncin yaygın olmadığı durumlarda tek başına yeterlidir. Ancak antimikrobiyal direncin yaygın olduğu bölge/ünitelere direnç olasılığına karşı tedaviye aminoglikozit ve/veya kolistin eklenebilir. Aminoglikozitler ve kolistin eklenen hastalarda nefrotoksite açısından dikkatli olunmalıdır. Karbapenem dirençli <i>Enterobacteriaceae</i> türleri ile gelişen enfeksiyonlarda duyarlılık testleri yapılarak seftazidim-avibaktam veya seftolozan-tazobaktam tedavisi kullanılabilir.
	Sefepim 3 x 2 gr	
	Seftazidim ^a 3 x 2 gr	
	Karbapenemler ^b	
	İmipenem 4 x 500 mg	
	Meropenem ^c 3 x 1-2 gr	
	Betalaktam-Betalaktamaz inhibitörü	
	Piperasilin-Tazobaktam 4 x 4.5 gr	
	Sefaperazon-Sulbaktam 3 x 2 gr	
	Antipsödomonal kinolonlar ^d	
	Siprofloksasin 2-3 x 400 mg	
	Levofloksasin 1 x 750-1000 mg	
	Aminoglikozitler	
	Gentamisin 5-7 mg/kg/gün	
Amikasin 15 mg/kg/gün		
Empirik Antifungal Tedavi	Caspofungin 70 mg yükleme, 50 mg idame	Empirik tedavide hematoloji-onkoloji hastalarında Caspofungin öncelikle daha az yan etki nedeniyle önerilmektedir. Bu grupta diğer antifungallerin etkinliğine ilişkin kanıtlar olmakla beraber daha zayıf düzeydedir. HIV pozitif hastalarda ilaç etkileşimleri değerlendirilerek tedavi ajanı planlanabilir.
	Lipozomal Amfoterisin B 3 mg/kg	
	Vorikonazol ^e 2 x 6 mg/kg ilk gün, 2 x 4 mg/kg idame	
	Mikafungin 100 mg/gün	
<i>Aspergillus</i> türleri	Vorikonazol ^e 2 x 6 mg/kg ilk gün, 2 x 4 mg/kg idame	Vorikonazol İPA tedavisinde ilk seçenek ajandır. Tedaviye yanıtızlık veya intrinsek dirençli aspergillus türü (<i>A. calidoustus</i>) söz konusu ise L-AmfoB tercih edilmelidir. Vorikonazol serum düzey takibi yapılması önerilir. <i>A. terreus</i> tedavisinde AmfoB kullanılmamalıdır.
	Lipozomal Amfoterisin B 3 mg/kg	
	Caspofungin 70 mg yükleme, 50 mg idame	
Mukormikoz	Lipozomal Amfoterisin B 5 mg/kg/gün	Mukormikoz tedavisi glisemi kontrolü, immüsupresyonun azaltılması, cerrahi debridmanı içermelidir. L-AmfoB (5mg/kg/gün dozunda) ilk tercih ajandır.
	Posakonazol kapsül 300 mg/gün (idame tedavisinde)	

EK-1 devam

<i>Fusarium</i>	Lipozomal Amfoterisin B 3-5 mg/kg/gün Vorikonazol ^e 2 x 6 mg/kg ilk gün, 2 x 4 mg/kg idame Posakonazol kapsül 300 mg/gün	Fusarium türleri fungemi ile seyredebilir. Ciltte nodüler lezyonlar görülmesi tipiktir. Kandidemi ile karışabilir. Tedavide ekinokandinlerin yeri yoktur.
<i>Cryptococcus neoformans</i>		
Hafif orta pnömoni	Flukonazol 400 mg (6mg/kg)/gün oral veya Vorikonazol ilk gün 2 x 400mg, idame 2 x 200mg oral veya Posakonazol kapsül ilk gün 2 x 300 mg, idame 300 mg	Ağır olgularda indüksiyon tedavisinde L-Amfo B ile birlikte flusitozin ilk tercih tedavi olmakla birlikte flusitozin ülkemizde bulunmadığı için yerine flukonazol kullanılabilir. HIV pozitif kişilerde antiretroviral tedavi geciktirilmelidir. Kriptokok tedavisi başlandıktan en erken 4-6 hafta sonra ART başlanmalıdır)
Ağır pnömoni/ disemine hastalık	İndüksiyon (2 hafta): L-AmfoB 3-4 mg/kg + Flukonazol 800-1200 mg Konsolidasyon (8 hafta): Flukonazol 800 mg İdame (12 ay): Flukonazol 400 mg	
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	TMP-SMZ (10-20 mg/kg/gün TMP dozunda) Primakin (30 mg/gün baz) oral + Klindamisin ^f Atovaquone 2 x 750 mg/gün oral susp. (yemekle)	PCP tedavisinde TMP-SMZ kullanamayan hastalarda Caspofungin + Klindamisin tedavisinin etkili olduğunu gösteren çok sayıda olgu sunumu bulunmaktadır. Oda havasında PaO ₂ <70mmHg olan hastalara prednizolon (2 x 40 mg ilk 5 gün, 2 x 20 mg ikinci 5 gün, 2 x 10 mg 11gün) verilmelidir
<i>Nocardia</i> türleri		
Hafif - orta pnömoni	TMP-SMZ (15 mg/kg/gün TMP dozunda) oral	Akciğer nokardiyoz olgularında mutlaka kraniyal görüntüleme yapılmalıdır. Akciğerle beraber SSS tutulumu da varsa 3'lü tedavi (TMP-SMZ+ İmipenem+ amikasin) verilmelidir.
Ağır pnömoni	TMP-SMZ (15 mg/kg/gün TMP dozunda) İV + Amikasin 2 x 7.5 mg/kg veya İmipenem 4 x 500 mg + Amikasin 2 x 7.5 mg/kg Tedavi süresi: Nüks riski nedeniyle tedavi 12 aydan kısa olmamalıdır. Klinik iyileşme olmak kaydıyla 6. haftadan sonra oral tedaviye geçilebilir.	<i>Nocardia</i> türlerinde antibiyotik direnci söz konusu olabileceğinden tedavi antibiyotik duyarlılık sonuçlarına göre planlanmalıdır.
<i>Rhodococcus equi</i>	Rifampin 600 mg/gün Azitromisin 500mg ilk gün, 250 mg idame Klaritromisin 2 x 500 mg, Eritromisin 4 x 500 mg Moksifloksasin 400 mg, Levofloksasin 500 mg Siprofloksasin 2 x 750 mg	Tedavi mutlaka 2 ilaçla (rifampin + makrolid veya kinolon) kombine olmalıdır. Rifampin kullanılmıyorsa makrolid veya kinolon yanına vankomisin, linezolid, aminoglikozid veya imipenemden ikisi eklenerek 3'lü tedavi verilmelidir. Tedavi süresi nüksleri önlemek için en az 2 ay olmalıdır.

EK-1 devam

CMV	Gansiklovir 2 x 5mg/kg/gün 14-21 gün ardından valgansiklovir 900 mg/gün po. 3 hafta Foskarnet 3 x 60 mg/kg veya 2 x 90 mg/kg 14-21 gün ardından 90-120 mg/gün 3 hafta Cidofovir 5mg/kg haftada bir kez 2 hafta, ardından 5 mg/kg 15 günde bir	Foskarnet ve cidofovir nefrotoksite riski yüksek ilaçlardır. Bol hidrasyon ve böbrek fonksiyonlarının yakın takibi gerekir. Her iki ilaç da ülkemizde bulunmamaktadır.
İnfluenza	Oseltamivir 2 x 75 mg oral Zanamivir 2 x 5mg inhaleler Standart tedavi süresi 5 gündür. Bu olgularda 10 güne kadar uzatılabilir.	İlk 48 saat içinde tedavi başlanmalıdır. Ne kadar erken başlarsa o kadar iyi yanıt alınır. Viral yük yüksek olabileceğinden BBH'de 48 saatten sonra başvursalar da tedavi verilmelidir. Zanamivir KOAH ve astım hastalarında bronkospazma neden olabilir.
COVID-19	Molnupiravir 2 x 800 mg, 5 gün Konvalesan plazma (Anti-SARS-CoV-2 antikor düzeyi yüksek olan vericiden toplanmış olmalı) Deksametazon 6mg/gün veya eşdeğer steroidler (hidrokortizon 150 mg, metilprednizolon 32 mg, prednizon 40 mg) 10 gün veya taburcu olana kadar kullanılabilir. Oksijen ihtiyacı olan veya entübe hastalar dışında kullanılmamalıdır	COVID-19'un viral fazında kullanılacak ve ülkemizde bulunan tek ilaç molnupiravirdir. COVID-19 tedavisinde ilk seçenek olarak önerilen nirmatrelvir-ritonavir ve remdesivir ülkemizde yoktur. Monoklonal antikor preparatları da bulunmamaktadır. Bu nedenle özellikle ağır seyirli hastalarda molnupiravir yanısıra konvalesan plazma verilmelidir.
Respiratuvar Sinsityal Virus (RSV)	Ribavirin (aerosolize veya oral) Aerosolize ribavirin solüsyonu (60mg/ml toplam 2g) hazırlanıp 2 saat süreyle günde üç kez, 10-14 gün uygulanır. Farklı doz ve süreler de bildirilmektedir. Oral yolla 2-3 x 600-800 mg veya 10 mg/kg yükleme dozu, 20mg/kg/gün (3'e bölünerek) 10-14 gün kullanılabilir.	RSV tedavisi esas olarak destekleyici tedavi ve immüsupresyonun azaltılmasıdır. Ribavirinin ve ülkemizde bulunmayan palivizumab'ın (monoklonal antikor) etkinliği tartışmalıdır. Ağır olgularda kombine verilebilir. Aerosolize ribavirin için özel nebulizatör gerekir. Teratojen olduğundan gebe sağlık çalışanları temas etmemelidir. Oral ribavirinin mortalite ve morbiditeyi azalttığına dair küçük olgu serileri bulunmamaktadır.
Parainfluenza Virus (PIV)	Ribavirin?	PIV tedavisi esas olarak destekleyici tedavi ve immüsupresyonun azaltılmasıdır. Ribavirinin etkili olduğuna dair kanıtlar yetersizdir. Yan etki riski daha ağır basmaktadır. Sekonder enfeksiyon sıklığı yüksektir. Bu açıdan yakın takip önerilir.

EK-1 devam

Adenovirüs	Cidofovir 5mg/kg haftada bir kez 2 hafta ardından 5 mg/kg 15 günde bir. Her cidofovir infüzyonundan 3 saat önce, 3 ve 9 saat sonra 1.25 gr probenecid uygulanır. Renal toksiteyi azaltmak için haftada 3 gün 1mk/kg dozunda uygulanabilir.	Destekleyici tedavi ve immüsupresyonun azaltılması esastır. Özellikle Hematolojik kök hücre nakli yapılan hastalarda mortal seyrettiğinden, tedavi bu hasta grubuna önerilir. Bol İV hidrasyonla ve yakın takiple verilmelidir.
------------	--	---

İPA: İnvazif pulmoner aspergilloz, **ART:** Antiretroviral tedavi, **TMP-SMZ:** Trimetoprim-sülfametoksazol, **PCP:** *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi

- #: Ülkemizde ruhsatlı olmayan ve yurt dışı ilaç listesinde yer almayan ajanlar dahil edilmemiştir.
- a: Seflazidimin oral streptokoklar dahil olmak üzere gram pozitif bakterilere karşı etkinliği sınırlı olduğu için gram pozitif bakteri enfeksiyonu (oral mukozit varlığı) riski söz konusu olduğunda tek başına kullanılmamalıdır.
- b: Karbapenemlerin özellikle septik şok gibi ağır enfeksiyon bulguları olan hastalarda uzamış infüzyon ile verilmesi önerilir.
- c: Ağır enfeksiyon ve septik şok tablosunda 3 x 2 gram (3 saatlik infüzyonla) kullanılması önerilir.
- d: Kinolon profilaksisi almakta olan veya son 3 ayda kinolon kullanmış olan hastalarda tercih edilmemelidir.
- e: Vorikonazolün İV formu siklodekstrin içerdiğinden kreatinin klirensi 50 ml/dk altında olan hastalarda oral formu tercih edilmelidir. Oral form ilk gün 2 x 400 mg, idame 2 x 200-300 mg (4mg/kg) olarak kullanılabilir.
- f: Klindamisin PCP dozu 3 x 900 mg veya 4 x 600 mg İV, 3 x 600 mg veya 4 x 450 mg oral.

EK-2: Endikasyonlarına göre *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi(PCP) profilaksi süreleri

Endikasyon	TMP/SMX Süresi
HIV CD4 <200/µl* CD4<total lenfositlerin %14'ü	CD4 sayısı >100/µl artana ve HIV RNA negatifliği en az 3 ay süre ile sağlanana kadar
Solid organ nakli (SOT) Bütün SOT hastaları İnce bağırsak ve akciğer nakil alıcıları Kalp ve karaciğer nakil alıcıları Artan duyarlılık dönemleri	Nakil sonrası 6-12 ay Ömür boyu Ömür boyu (bazı görüşlerce önerilmektedir) Çözümüne kadar
Hematolojik maligniteler ALL Allojenik HKHN Alemtuzumab Fludarabin/siklofosfamid/rituksimab Steroid kullanımı (>20 mg prednizon, >4 hafta) R-CHOP14 ya da BEACOPP verilen lenfoma	İndüksiyondan bakımın sonuna kadar Engraftmandan sonra 6 ay ve immüsupresyon devam ettiği sürece Tedavi tamamlandıktan sonra >6ay Tedavi tamamlandıktan sonra ≥6ay Steroid dozu <20 mg/gün olana kadar Profilaksi için bireysel risk faktörleri değerlendirilir
Beyin tümörü için radyoterapi/metastaz+yüksek doz steroid	
Romatolojik İndüksiyon tedavisi alan GPA Steroid kullanımı (>20 mg prednizon, >4 hafta)	İndüksiyon tedavi süresi boyunca Steroid dozu <20 mg/gün olana kadar

ALL: Akut Lenfoblastik Lösemi, **ART:** Antiretroviral tedavi, **GPA:** granüloematöz polianjitis, **HIV:** İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü, **HKHN:** Hematopoetik kök hücre nakli

*: *European AIDS Clinical Society Guidelines 2023. <https://www.eacsociety.org/media/guidelines-12.0.pdf>. 22.01.2024*

EK-3: β -D-glukan testinin farklı hasta gruplarında kullanımı

Hasta popülasyonu	Negatif testin İFE dışlama gücü	Pozitif testin antifungal tedavi başlanmasına etkisi
Hematolojik malignite	NPV düşük olduğundan negatif test hastalığı (İFE) dışlamaz.	EORTC-MSG* kriterleri ve diğer tanı testleri pozitif ise art arda gelen iki pozitiflik antifungal tedavi gerektirir.
Solid organ alıcıları	İFE olasılığı klinik olarak düşük ise negatif test hastalığı dışlar.	PPV düşük olduğundan antifungal tedavi gerektirmez.
Diğer immünsupresif hastalar **	İFE olasılığı klinik olarak düşük varsayılıyorsa negatif test hastalığı dışlar.	PPV düşük olduğundan antifungal tedavi gerektirmez.
YBÜ hastaları	IC açısından klinik veriler yeterli değilse negatif test hastalığı dışlar. İA'da NPV düşük olduğundan hastalığı dışlamaz.	IC için yüksek riskli hasta ise art arda gelen iki pozitif örnek antifungal tedavi gerektirir. İA'da PPV düşük olduğundan antifungal tedavi gerektirmez.

IA: İnvazif aspergilloz, **IC:** İnvazif kandidoz, **İFE:** İnvazif fungal enfeksiyon; **NPV:** Negatif prediktif değer; **PPV:** Pozitif prediktif değer, **YBÜ:** Yoğun bakım ünitesi

*: EORTC-MSG: European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group;

** : Otoimmün bozukluklar veya diğer hastalıklar için uzun süreli immünsupresif tedavi alan hastalar, solid organ tümörü veya kemoterapiye bağlı kısa süreli (<10 gün) nötropeni olan hastalar

EK-4: *Aspergillus* PZR için öneriler

Hasta popülasyonu	Örnek	Yorum
Hematolojik malignite ve KİT hastaları	Kan (serum, plazma, tam kan)	Tek kan örneğinde pozitiflik; duyarlılığı %88, özgüllüğü %79,6. Art arda gelen iki kan örneğine pozitiflik; duyarlılık %75, özgüllük %95,1
Hematolojik malignite ve KİT hastaları	BAL	Antifungal tedavi kullanmayan hastalarda daha iyi performans
Yüksek riskli YBÜ hastaları	BAL	Ticari kitlerin duyarlılığı bu hasta grubunda yüksektir
Hematolojik malignite ve KİT hastaları	BAL	PZR ile birlikte GM testinin çalışılması en iyi ve doğru sonucu verir

BAL: Brokoalveolar lavaj, **GM:** Galaktomannan, **KİT:** Kemik iliği transplantasyonu, **PZR:** Polimeraz zincir reaksiyonu, **YBÜ:** Yoğun bakım ünitesi

EK-5: Bağışıklığı baskılanmış hastalarda tıbbi durumlara göre bağışıklama önerileri

Tıbbi durum	Altta yatan hastalık	PCV13 ≥19y	PPSV23 19-64y	PCV13 ≥65y	PPSV23 ≥65y
İmmünkompetan bireyler	-Alkolizm -Kronik kalp hastalığı -Kronik akciğer hastalığı -Kronik karaciğer hastalığı -Sigara içiciliği	Önerilmez	1 doz	Klinik karar	PCV13 yapıldıysa ≥1 yıl sonra, 65 yaş öncesi PPSV23 yapıldıysa ≥5 yıl sonra
	-Kohlear implant -Beyin omurilik sıvısı kaçağı	1 doz	PCV13'ten ≥8 hafta sonra	Daha önce yapılmadıysa 1 doz	PCV13'ten ≥8 hafta sonra ve 65 yaş öncesi yapılan PPSV23'ten ≥5 yıl sonra
Bağışıklığı Baskılanmış Bireyler	Aspleni Hemoglobinopatiler Kronik renal yetmezlik Konjenital/kazanılmış immün yetmezlikler Yaygın malignite HIV enfeksiyonu Hodgkin hastalığı İyatrojenik immünsupresyon Lösemi Lenfoma Multiple myeloma Nefrotik sendrom Solid organ nakli	1 doz	2 doz İlk doz PCV13'ten ≥8 hafta sonra, İkinci doz ilk PPSV23'ten ≥5 yıl sonra	Daha önce yapılmadıysa 1 doz	PCV13'ten ≥8 hafta sonra ve 65 yaş öncesi yapılan PPSV23'ten ≥5 yıl sonra



TÜRK TORAKS DERNEĞİ

Turan Güneş Bulvarı, Koyunlu Sitesi

No: 175/19 Oran-Çankaya, ANKARA

Tel: (312) 490 40 50

E-posta: toraks@toraks.org.tr

Web: <https://www.toraks.org.tr>