



# **Bağışıklığı Baskılanmış Çocuklarda Pnömoni Tanı ve Tedavi Uzlaşısı Raporu**

Editörler  
Zeynep Seda Uyan  
Nagehan Emiraliolu

[www.toraks.org.tr](http://www.toraks.org.tr)





# **Bağıışıklığı Baskılanmış Çocuklarda Pnömoni Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporu**

## **Editörler**

Zeynep Seda Uyan  
Nagehan Emiraliolu

## **Yazarlar**

Anıl Aktaş Tapısız  
Hacer Aktürk  
Burça Aydın  
Deniz Çağdaş Ayvaz  
Nazan Çobanoğlu  
Nagehan Emiraliolu  
Refika Ersu  
Saliha Esenboğa  
Barış Kuşkonmaz  
Tezer Kutluk  
Berna Oğuz  
Sedat Öktem  
Uğur Özçelik  
Burçin Şener  
İlhan Tezcan  
Zeynep Seda Uyan

## **Bağışıklığı Baskılanmış Çocuklarda Pnömoni Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu**

### **Editörler**

Zeynep Seda Uyan  
Nagehan Emiralioglu

**ISBN:** 978-605-72782-6-5

**Yayın Tarihi:** Nisan 2023

### **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](http://www.bulustasarim.com.tr) E-posta: [bulus@bulustasarim.com.tr](mailto:bulus@bulustasarim.com.tr)

Bu uzlaşi raporunun basım ve yayin 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

### **Anıl Aktaş Tapısız**

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

### **Hacer Aktürk**

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul

### **Burça Aydın**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Onkoloji Bilim Dalı, Ankara

### **Deniz Çağdaş Ayvaz**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İmmunoloji Bilim Dalı, Ankara

### **Nazan Çobanoğlu**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

### **Nagehan Emiralioglu**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

### **Refika Ersu**

Ottawa Üniversitesi Eastern Ontario Çocuk Hastanesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, Ottawa, Kanada

### **Saliha Esenboğa**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İmmunoloji Bilim Dalı, Ankara

### **Barış Kuşkonmaz**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

### **Tezer Kutluk**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Onkoloji Bilim Dalı, Ankara

### **Berna Oğuz**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Radyolojisi Bilim Dalı, Ankara

### **Sedat Öktem**

Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul

### **Uğur Özçelik**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

### **Burçin Şener**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

### **İlhan Tezcan**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İmmunoloji Bilim Dalı, Ankara

### **Zeynep Seda Uyan**

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul

## KISALTMALAR

<b>AAB:</b> Açık akciğer biyopsisi	<b>KFÖ:</b> Korunmalı fırça örneği
<b>ADA:</b> Adenozin deaminaz	<b>KGH:</b> Kronik granüloematöz hastalık
<b>AFOP:</b> Akut fibrinöz organize pnömoni	<b>KİY:</b> Kombine immün yetmezlikler
<b>AKİY:</b> Ağır kombine immün yetmezlikler	<b>KMKK:</b> Kronik mukokütanöz kandidiazis
<b>ALL:</b> Akut lenfoblastik lösemi	<b>KOP:</b> Kriptojenik organize pnömoni
<b>ALPS:</b> Otoimmün lenfoproliferatif sendrom	<b>LAD:</b> Lökosit adezyon defekti
<b>AML:</b> Akut miyeloid lösemi	<b>LRBA:</b> Lipopolysaccharide-responsive beige-like anchor protein
<b>APECED:</b> Otoimmün poliendokrinopati, kandidiyazis, ektoermal displazi	<b>MMS:</b> Mutlak monosit sayısı
<b>ARB:</b> Aside dirençli basil	<b>MNS:</b> Mutlak nötrofil sayısı
<b>ARDS:</b> Akut respiratuar distres sendromu	<b>MRG:</b> Manyetik rezonans görüntüleme
<b>ART:</b> Antiretroviral tedavi	<b>MRSA:</b> Metisilin dirençli S. aureus
<b>AT:</b> Ataksi telanjiektazi	<b>MSMD:</b> Mikobakteriyel hastalıklara Mendelyan yatkınlık
<b>BAL:</b> Bronkoalveolar lavaj	<b>NAAT:</b> Nükleik Asit Amplifikasyon Testi
<b>BT:</b> Bilgisayarlı tomografi	<b>NTM:</b> Non-tüberküloz mikobakteri
<b>CANDLE:</b> Kronik atipik notrofilik dermatoz, lipodistrofi, ateş	<b>PAP:</b> Pulmoner alveolar proteinozis
<b>CAPS:</b> Kriyoprin-ilişkili otoinflamatuvar sendrom	<b>PAPA:</b> Piyojenik artrit, piyoderma gangrenozum, akne
<b>CHARGE:</b> Kolobom, kalp defekti, koanal atrezi, büyüme gelişme geriliği, genital hipoplazi, kulak anomalisi/sağırılık	<b>PAS:</b> Periyodik asit-Schif
<b>CRP:</b> C-Reaktif Protein	<b>PEG-ADA:</b> Polietilen glikol modifiye adenozin deaminaz
<b>CTLA4:</b> Sitotoksik T lenfosit asosiy protein 4	<b>PERDS:</b> Periengraftman respiratuar distres sendromu
<b>DAH:</b> Diffüz alveoler hemoraji	<b>PİY:</b> Primer immün yetmezlik
<b>DFA:</b> Direkt floresan antikor testi	<b>RT-PCR:</b> Reverse transcriptase PCR
<b>DGS:</b> DiGeorge sendromu	<b>SFAS:</b> Somatik FAS mutasyonu
<b>DIRA:</b> IL1 reseptör antagonisti eksikliği	<b>SFT:</b> Solunum fonksiyon testi
<b>DITRA:</b> IL-36 reseptör antagonisti eksikliği	<b>SIGAD:</b> Selektif IgA eksikliği
<b>EV:</b> Epidermodisplazia verruciformis	<b>STAT:</b> Signal transducer and activator of transcription
<b>FHL:</b> Familyal hemofagositik lenfohistiositoz	<b>TB:</b> Tüberküloz
<b>G6PC3:</b> Glukoz 6 fosfataz katalitik alt ünite 3	<b>TBB:</b> Transbronşiyal biyopsi
<b>GLILD:</b> Granüloematöz lenfositik interstisyel akciğer hastalığı	<b>TRAPS:</b> TNF reseptörü ilişkili periyodik sendrom
<b>GVHH:</b> Graft versus host hastalığı	<b>TTB:</b> Transtorasik biyopsi
<b>HIDS:</b> Hiperimmünoglobulin D sendromu	<b>US:</b> Ultrasonografi
<b>HIES:</b> Hiperimmünoglobulinemi E sendromu	<b>VATS:</b> Video yardımcı torakoskopik cerrahi
<b>HIV:</b> İnsan immün yetmezlik virüsü	<b>WAS:</b> Wiskott-Aldrich sendromu
<b>HKHN:</b> Hematopoetik kök hücre nakli	<b>WHIM:</b> Siğil, hipogamaglobulinemi, enfeksiyonlar, miyelokateksis
<b>HPV:</b> Human papilloma virüs	<b>XLA:</b> X'e bağlı agamaglobulinemi
<b>HSE:</b> Herpes simpleks ensefaliti	<b>XLP:</b> X'e bağlı lenfoproliferatif hastalık
<b>IGGSD:</b> İmmünoglobulin alt grup eksikliği	<b>XMEN:</b> X'e bağlı immün yetmezlik, magnezyum defekti, EBV enfeksiyonu, neoplazi
<b>IPEX:</b> İmmünyetmezlik, poliendokrinopati, X'e bağlı	<b>YÇBT:</b> Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi
<b>IVIG:</b> İntravenöz immunglobulin	<b>YDİY:</b> Yaygın değişken immün yetmezlik
<b>İAH:</b> İnterstisyel akciğer hastalıkları	<b>VZIG:</b> Varisella- zoster immün globülini
<b>İPA:</b> İnvaziv pulmoner aspergillozis	
<b>İPS:</b> İdiyopatik pnömoni sendromu	

## İÇİNDEKİLER

Giriş ve Amaç .....	1
Primer İmmün Yetmezlikler ve Epidemiyoloji .....	1
Bağışıklığı Baskılanmış Hastalarda Pnömoni Epidemiyolojisi ve Etiyolojisi .....	3
Tanı .....	7
Mikrobiyolojik Tanı Yöntemleri .....	7
Radyoloji .....	15
Bronkoskopi .....	18
Bronko-Alveoler Lavaj (BAL) Uygulaması .....	18
Akciğer Biyopsileri .....	20
Primer ve Sekonder İmmün Yetmezliklerde Pnömoniler ve Tedavileri .....	21
Edinsel Bağışıklık Yetmezliği Sendromu (AIDS) ve Pnömoni .....	33
Hematolojik Malignensiler ve Hematopoetik Kök Hücre Nakli Yapılan Hastalarda Pnömoniler ve Tedavileri .....	35
Hematolojik Malignensilerde Pnömoniler .....	35
Hematopoetik Kök Hücre Nakil Hastalarında Pnömoni .....	37
Onkolojik Hastalıklarda Pnömoniler ve Kemoterapötiklere Bağlı Bağışıklık Yetmezliklerinde Pnömoniler .....	45
Tedavi ve Tedavi Akış Şemaları .....	49
Korunma .....	57

## TABLolar

Tablo 1. Primer immün yetmezlik sınıflaması.....	2
Tablo 2. Çeşitli immün yetmezliği olan bireylerde enfeksiyonla ilişkili organizmalar .....	4
Tablo 3. Bağışıklığı baskılanmış çocuklarda pnömoni etkenleri ve mikrobiyolojik tanı yöntemleri.....	7
Tablo 4. PİY'in solunum sistemi bulguları ve komplikasyonları .....	21
Tablo 5. Farklı PİY'lerde solunum yolu enfeksiyonlarından sorumlu patojenler.....	22
Tablo 6. PİY'de alt gruplara göre akciğer parankimi, mediasten, plevra, alt hava yolları ile ilişkili bulgular.....	23
Tablo 7. PİY'de tedavi .....	28
Tablo 8. PİY'de bakteriyel solunum yolu enfeksiyonlarından korunmak için profilaksi rejimleri .....	30
Tablo 9. HIV enfeksiyonunun pulmoner komplikasyonları .....	33
Tablo 10. Hematolojik malignitelerdeki pnömonilerde sıklıkla izole edilen mikroorganizmalar .....	36
Tablo 11. İdiyopatik pnömoni sendromunun modifiye tanımı .....	41
Tablo 12. Nötropenik ateşte enfeksiyon şiddeti ve komplikasyon riskini artıran faktörler .....	47

## ŞEKİLLER

Şekil 1: Çıkış zamanlarına göre HKHN sonrası görülen akciğer komplikasyonları.....	38
Şekil 2: HKHN hastalarında pulmoner infiltrasyonlar için tanısal değerlendirme yaklaşımı .....	43
Şekil 3: Bağışıklığı baskılanmış hastada akciğer grafisinde yama tarzında/fokal infiltrasyon olduğunda tanı ve tedavi yaklaşımı .....	52
Şekil 4: Bağışıklığı baskılanmış hastada akciğer grafisinde diffüz/interstisyel infiltrasyon olduğunda tanı ve tedavi yaklaşımı .....	53

## ÖNSÖZ

Bağışıklığı baskılanmış çocuklarda gelişen pnömoniler genellikle ağır klinik seyir gösteren ve sağlıklı konakçıda hastalık yapmayan fırsatçı mikroorganizmaların da yol açabildiği enfeksiyonlardır. Bu çocuklarda akciğer enfeksiyonlarının tanısının konulması güç ve mortalitesi yüksek olup tanı ve tedavinin hızla gerçekleştirilmesi önemlidir. Sık karşılaşılan etkenler, hastalığın klinik bulguları, tanı ve tedavi yaklaşımları konusunda bilgilerin verilmesi, tanı ve tedavide hekimler arasındaki ortak yaklaşımın sağlanması amacı ile Türk Toraks Derneği Çocuk Göğüs Hastalıkları Çalışma Grubu, ilgili diğer uzmanlık alanlarının iş birliği ile ilk kez 2002 yılında bir ulusal uzlaşısı raporu yayınlamış, 2009 yılında da bu rapor güncellenmiştir. Aradan geçen süre içerisindeki yeni bilgiler ve tıbbi gelişmeler ile uzlaşısı raporunun yeniden güncellenmesi gerekliliği ortaya çıkmış ve çalışma grubumuz öncülüğünde ilgili diğer uzmanlık alanlarının iş birliği ile bu güncellenmiş uzlaşısı raporu hazırlanmıştır.

Raporun hazırlanmasına büyük destek veren çalışma arkadaşlarımıza teşekkür eder, konu ile ilgilenen tüm meslektaşlarımıza yararlı olmasını dileriz.

**Doç. Dr. Nagehan Emirlioğlu**

**Prof. Dr. Zeynep Seda Uyan**

## GİRİŞ VE AMAÇ

Çocukluk çağında birçok hastalık bağışıklık sistemini etkileyebilir. Bağışıklık sisteminin kusurları, immün sisteme ait hücrelerin gelişmesinde, farklılaşmasında, immün yanıtın düzenlenmesinde rol alan kritik moleküllerin sayı ve/veya işlevsel eksikliklerine neden olan hastalıklardır. Birincil ve ikincil bağışıklık problemleri şeklinde ikiye ayrılırlar. Birincil bağışıklık problemleri (primer immün yetmezlikler (PİY)) kalıtsaldır. İkincil bağışıklık problemleri (sekonder immün yetmezlikler) ise ilaçlar (fenitoin, karbamazepin, kortikosteroidler, sülfasalazin, kemoterapi ilaçları, vs.), enfeksiyon hastalıkları (HIV, tüberküloz, CMV, EBV, kızamık, vs.), sistemik hastalıklar (nefrotik sendrom, ağır yanıklar, ağır ishal, intestinal lenfanjektazi, karaciğer yetmezliği, vs.) ve maligniteler (kronik lenfositik lösemi, lenfomalar, B hücreli maligniteler, vs.) nedeniyle bağışıklık sistemindeki değişiklikler sonucunda oluşur.

Bağışıklık problemi olan çocuklarda sık görülen mikroorganizmalar ile gelişen pnömoniler genellikle ağır klinik seyir gösterir. Sağlıklı konakçıda hastalık yapmayan fırsatçı mikroorganizmalar ile ağır pnömoniler görülebilir. Bağışıklık problemi olan çocuklarda akciğer enfeksiyonlarının mortalitesinin yüksek olması ve tanısının güç olması nedeni ile tanı ve tedavinin birçok disiplini içeren bir yaklaşım ile ve hızla gerçekleştirilmesi gerekir.

Çocukluk çağındaki bağışıklığı baskılanmış hastalarda pnömoni tanı ve tedavi rehberinin hazırlanmasındaki amaç; daha çok ikinci ve üçüncü basamakta karşılaşılan ve çeşitli bağışıklık problemi olan çocuklarda görülen pnömonilerde sık karşılaşılan etkenler, hastalığın klinik bulguları, tanı ve tedavi yaklaşımları konusunda genel bilgilerin verilmesi, tanı ve tedavide hekimler arasındaki ortak yaklaşımın sağlanmasıdır.

## PRİMER İMMÜN YETMEZLİKLER VE EPİDEMİYOLOJİ

Doğumsal ve kalıtsal hastalıklar kapsamında değerlendirilen bağışıklık sisteminin birincil problemleri çoğunlukla monogenik (tek gen) hastalıkları, daha az sıklıkla da poligenik (çok gen) hastalıkları kapsamaktadır. Birincil bağışıklık problemlerinin yani doğumsal immünite kusurlarının nadir görüldükleri düşünülmekte, dünyada görülme sıklıkları henüz tam olarak bilinmemektedir. Ancak yapılan epidemiyolojik çalışmalar sık görüldüklerini göstermektedir. Yeni nesil sekanslama teknikleri ile bu hastalıkların sayısı her geçen yıl artmaktadır. Genetik olarak tanımlanmış doğumsal immünite kusurlarının sayısı 2021 yılı itibarıyla 450'nin üzerindedir (1). Uluslararası İmmünoloji Toplulukları Uzman Komitesi tarafından on ana grupta sınıflandırılan doğumsal immünite kusurlarının ABD toplumunda görülme sıklığı 1/1200 olarak belirlenmiştir (1,2). Türkiye'de tüm PİY sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Uludağ Üniversitesi ve Ege Üniversitesi'nin ortak çalışmasında 30,5/100.000' tir (3). Bu hastalıkların bir grubunu oluşturan ağır kombine immün yetmezlikler ABD'de yenidoğan taraması (TREC) test verilerine göre 1/58.000 oranında iken; Konya'da yapılan bir pilot çalışmada ve grubumuzun dahil olduğu TUBİ-TAK projesi kapsamında yapılan çalışmada 1/10.000 oranındadır (4). Selektif IgA eksikliği ülkemizde 1/188 oranında bulunmuştur (5). Türkiye'de akraba evliliğinin yüksek oranda olması nedeniyle bağışıklık sistemi hastalıklarında otozomal resesif kalıtımın diğer toplumlarla karşılaştırıldığında belirgin olarak fazla olduğu bilinmektedir. PİY'li hastalarda ebeveyn akrabalık oranı normal popülasyondan üç kat fazla olarak saptanmıştır (6).

PİY, klinikte çok farklı tablolarla karşımıza çıkmaktadır. Bunlar:

1. Enfeksiyonlar,
2. Otoimmün hastalıklar,
3. Otoinflamatuvar hastalıklar,
4. Alerji,

5. İnflamasyon,
6. Lenfoproliferasyon ve kanserdir.

PİY, klinikte karşımıza genellikle enfeksiyon tabloları ile çıkmaktadır. Ancak yukarıda görülen bulgulardan sadece birinin veya birkaçının eşlik ettiği PİY tabloları da sıklıkla karşımıza çıkmaktadır.

İmmün yetmezliklerin klinik spektrumu geniştir. Bir uçta son derece ağır bir klinik tablo gösteren ağır kombine immün yetmezlikler varken diğer uçta daha hafif seyreden selektif immünglobulin A (sIgA) eksikliği gibi immün yetmezlikler bulunmaktadır. Pek çok mikroorganizmaya yatkınlıkla giden olgular yanında, özellikle belirli mikroorganizmalara özel olarak yatkınlığın söz konusu olduğu durumlar da mevcuttur. Otoimmün kan hastalıkları (otoimmün hemolitik anemiler, immün trombositopenik purpura veya organlara yönelik otoimmünite) immün sistem hastalıklarının seyrinde görülmektedir. İmmünojenik yanıtın düzenlenmesinde ve sonlandırılmasındaki eksiklikler yine değişik klinik tablolara yol açmakta, klinikte inflamatuvar hastalıklar, otoimmün hastalıklar, lenfoproliferasyon ve çeşitli kanserler ortaya çıkmaktadır.

### PİY ve Sınıflandırma

PİY, genel olarak immün sistemin etkilenen bileşenine göre sınıflandırılmaktadır ve on alt başlıkta incelenmektedir (Tablo 1) (1).

**Tablo 1. Primer immün yetmezlik sınıflaması**

1. Hüresel ve humoral immüniteyi etkileyen (kombine) immün yetmezlikler
2. Sendromik veya ilişkili özellikleri olan kombine immün yetmezlikler
3. Antikor eksikliklerinin ön planda olduğu immün yetmezlikler
4. İmmün disregülasyon ile giden immün yetmezlikler
5. Fagositer hücrelerin sayı ve/veya işlev eksikliği olan immün yetmezlikler
6. Doğal immün sistem eksiklikleri
7. Otoinflamatuvar hastalıklar
8. Kompleman eksiklikleri
9. Kemik iliği yetmezlikleri
10. Primer immün yetmezlik fenokopileri

Klinikte en sık karşılaşılan grup antikor eksiklikleri olup, tüm PİY'in yarısından çoğunu oluşturmaktadır. PİY gruplarının görülme sıklığına baktığımızda; Avrupa İmmün Yetmezlikler Derneği (European Society of Immunodeficiencies (ESID)) kayıt sistemindeki dağılım verilerine göre antikor eksiklikleri en sık görülen PİY'dir, ikinci sırada T hücre yetmezlikleri (kombine immün yetmezlikler) gelmektedir (7). Türkiye'de PİY'in otuz yılını değerlendiren Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 2011'de yapılan bir çalışmada antikor eksiklikleri en sık görülen PİY iken, kombine immün yetmezlikler ikinci sırada yer almış, oransal dağılıma baktığımızda ise ESID verilerinde görüldüğünden daha sık olduğu (%14) görülmüştür (8). Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 2013 yılında yapılan değerlendirmede de kombine immün yetmezliklerin %17,3'lük pay ile antikor eksikliklerinden sonra ikinci büyük grubu oluşturduğu saptanmıştır (9). Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 2020 yılında yapılan bir tez çalışmasında antikor eksiklikleri %56'luk oranda, kombine immün yetmezlikler ise %29'luk bir oranda, süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi ise %27,4'lük oranda saptanmıştır (10).

### KAYNAKLAR

1. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *Journal of Clinical Immunology* 2020;40:24-64.
2. Boyle J, Buckley R. Population prevalence of diagnosed primary immunodeficiency diseases in the United States. *Journal of Clinical Immunology* 2007;27:497-502.
3. Kilic SS, Ozel M, Hafizoglu D, et al. The Prevalances and patient characteristics of primary immunodeficiency diseases in Turkey—Two centers study. *Journal of Clinical Immunology* 2013;33:74-83.
4. Yorulmaz A, Artaç H, Kara R ve ark. Primer immün yetmezlikli 1054 olgunun retrospektif değerlendirilmesi. *Astım Allerji İmmünoloji* 2008;6:127-34.
5. Baştürk B, Sari S, Aral A, Dalgic B. Prevalence of selective immunoglobulin A deficiency in healthy Turkish school children. *Turk J Pediatr* 2011;53:364-8.
6. Hadizadeh H, Salehi M, Khoramnejad S, et al. The association between parental consanguinity and primary immunodeficiency diseases: A systematic review and meta-analysis. *Pediatric Allergy and Immunology* 2017;28:280-7.

7. Modell F, Puente D, Modell V. From genotype to phenotype. Further studies measuring the impact of a Physician Education and Public Awareness Campaign on early diagnosis and management of primary immunodeficiencies. *Immunologic Research* 2009;44:132-49.
8. Sanal O, Tezcan I. Thirty years of primary immunodeficiencies in Turkey. *Annals of New York Academy of Sciences* 2011;1238:15-23.
9. Odek C, Kendirli T, Doğu F, et al. Patients with primary immunodeficiencies in pediatric intensive care unit: outcomes and mortality-related risk factors. *J Clin Immunol* 2014;34:309-15.
10. Kocalı B. Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk İmmünoloji Bilim Dalında Primer İmmün Yetmezlik Tanısı İle İzlenen Hastaların Tanı Ve Klinik Özellikleri Açısından Değerlendirilmesi, Tez, Ankara: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2020.

## BAĞIŞIKLIĞI BASKILANMIŞ HASTALARDA PNÖMONİ EPİDEMİYOLOJİSİ VE ETİYOLOJİSİ

Akciğer enfeksiyonları, bağışıklığı baskılanmış bireylerde en yaygın görülen enfeksiyon hastalıkları arasındadır. Bağışıklığı baskılanmış bireylerde akciğer enfeksiyonlarına neden olduğu bilinen potansiyel patojenlerin spektrumu, yoğun ve çeşitli immünsupresif ajan kullanımı, uzun süreli hasta sağkalmı, antimikrobiyal dirençli patojenlerin ortaya çıkışı ve gelişmiş tanı testleri ile son yıllarda oldukça genişlemiştir. Bağışıklığı baskılanmış konaklarda, normal bireylerde düşük virülanslı olduğu bilinen organizmalar ile yaygın ve ciddi enfeksiyonlar görülebilir. Spesifik patojenlere duyarlılık, altta yatan immün yetmezliklere göre değişir. Son yıllarda rutin profilaksi verilmesi nedeni ile daha nadir görülen ve dirençli patojenlerle enfeksiyon riski artmıştır. Eşlik eden diğer hastalıklar ve medikal durumlar da hastalığın ciddiyetini artırabilir. Hastaların enfeksiyon riski değerlendirilirken aralıklı olarak kullanılan ajanlar da dahil olmak üzere tüm immünsupresif tedaviler gözden geçirilmelidir (1,2).

### Konak Duyarlılığı

Belirli patojenler ile olan enfeksiyon riski altta yatan immün yetmezliğe göre değişiklik gösterir (Tablo 2). Humoral immün yetmezlikleri olan hastalar, kapsüllü bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlar için risk altındadır (örneğin, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*). Ek olarak, humoral immün yetmezlikler, pnömokok aşısına karşı tam koruyucu antikor yanıtları-

nın gelişmesini engeller, ancak pnömokok enfeksiyonları aşılarda aşılınmamış bağışıklığı baskılanmış hastalara göre daha az şiddetli gibi görünmektedir.

T lenfosit aracılı immünitenin bozulduğu durumlarda hücre içi organizmalara bağlı enfeksiyonlar (örneğin, *Mycobacteria*, *Legionella*, *Nocardia*, *Strongyloides*) ve *Pneumocystis*, mayalar (örneğin, *Cryptococcus*), dimorfik mikozlar (örneğin, *Histoplasma*), küfler (örneğin, *Aspergillus*) ve herpes virüslere (örneğin, sitomegalovirüs [CMV]) bağlı enfeksiyon riski artar. CMV ayrıca sonraki fırsatçı enfeksiyonlarda (örn., *Pneumocystis* pnömonisi, *Aspergillus*) predispozan bir faktördür. Bu tür enfeksiyonlar, romatolojik hastalıklar veya inflamatuvar bağırsak hastalığı için devam eden T lenfosit immünsupresif veya immünomodülatör tedaviler alan hastalarda da belirgindir.

Nötropeni, özellikle mukozit ve kalıcı intravenöz kateterlerin varlığında endojen bakteri florası ve kandidemi ile enfeksiyona yatkınlık oluşturur. Küf mantarları, *Nocardia* ve metastatik stafilkokok enfeksiyonlarına bağlı akciğer enfeksiyonları, nötropeniye ek olarak nötrofil disfonksiyonu (kronik granüloematöz hastalık) olan hastalarda daha sık görülür ve ayrıca glukokortikoid ve/veya T hücre supresyonu alan hastalarda da görülür.

### Enfeksiyon Modelleri

Hastanın bağışıklık bozukluğu ile birlikte epidemiyolojik maruziyetler, akciğer enfeksiyonu paternini belirler. Bağışıklığı baskılanmış çocuklardaki akciğer enfeksiyonları toplum kaynaklı, sağlık bakımı ile ilişkili ve reaktivasyon gibi genel kategorilere ayrılabilir (3).

Tablo 2. Çeşitli immün yetmezliği olan bireylerde enfeksiyonla ilişkili organizmalar (2)

İmmün yetmezlik	Yaygın nedenler	Organizmalar
<b>Nötrofil Bozuklukları</b>		
Nötropeni	Kemoterapi Lösemi AIDS Viral enfeksiyonlar	Gram negatif basil (enterik ve nonenterik) <i>Staphylococcus aureus</i> Koagülaz negatif <i>Staphylococcus</i> Streptococci Mantar ( <i>Aspergillus</i> spp, <i>Candida</i> spp.)
Nötrofil kemotaksisi	Diabetes mellitus Siroz, alkolizm Üremi Hodgkin hastalığı Travma, yanık Tembel lökosit sendromu	<i>S. aureus</i> <i>Candida</i> spp Streptococci Mucorales
Nötrofil öldürme	Kronik granülomatöz hastalık Miyeloperoksidaz eksikliği	<i>S. aureus</i> <i>Escherichia coli</i> Mantar ( <i>Aspergillus</i> spp, <i>Candida</i> spp.)
<b>T lenfosit eksikliği</b>	HIV/AIDS Lenfoma Kemoterapi Transplantasyon Glukokortikoidler Viral enfeksiyonlar T hücre-tüketen antikorlar	Virüsler (latent herpesvirüsler, papillomavirüsler, respiratuvar virüsler) İntraselüler bakteri ( <i>Legionella</i> spp, mikobakteri) <i>Nocardia</i> spp Mantar ( <i>Pneumocystis jirovecii</i> , <i>Cryptococcus</i> spp, <i>Histoplasma capsulatum</i> ) Parazitler ( <i>Strongyloides</i> spp, <i>Toxoplasma</i> spp)
<b>B lenfosit eksikliği</b>	Multipl myeloma Akut lösemi Yanık Konjenital İlaçlar (anti B-hücre tedavileri, azotioprin, mikofenolat) Enteropatiler Plazmaferez Glukokortikoidler	Kapsüllü bakteri ( <i>Pneumococcus</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> ) <i>Salmonella</i> spp <i>Campylobacter</i> <i>Giardia</i>
<b>Dalak fonksiyonunu etkileyen durumlar</b>	Splenektomi Orak hücreli anemi Siroz	Kapsüllü bakteri ( <i>Pneumococcus</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>N. meningitidis</i> ) <i>Capnocytophaga</i>
<b>Kompleman eksikliği</b>	Konjenital/Kazanılmış eksiklikler	<i>S. aureus</i> Kapsüllü bakteri ( <i>Pneumococcus</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>N. meningitidis</i> )

### Toplumdan Kazanılmış Enfeksiyon

Bağışıklığı baskılanmış konakçıdaki bakteriyel pnömoni, çoğunlukla, bağışıklık sistemi yeterli konakçılar tarafından toplumdan edinilen aynı patojenleri içerir. Bakteriyel pnömoni sıklıkla viral solunum yolu enfek-

siyonlarının ardından gelişir. Risk altındaki konakçının popülasyondaki antimikrobiyal direnç potansiyeli genel popülasyondaki potansiyeli aşmaktadır. Pnömoninin yetersiz ampirik tedavisi, artan mortalite ile ilişkilendirilmiştir.

### Sağlık Bakımı ile İlişkili Enfeksiyon

Hastaneden edinilmiş etkenlerle hastaların kolonizasyonu, hastaneye yatışta erken ortaya çıkar. Hastane kaynaklı (nozokomiyal) veya sağlık bakımı ile ilişkili pnömoniler en yaygın olarak önceden akciğer hasarı olan hastalarda, entübasyon sırasında veya aspirasyonu takiben ortaya çıkar. Antimikrobiyal dirençli organizmalarla önceden kolonizasyona sahip immünsupresif hastalar özellikle risk altındadır. Bakteriyemi veya fungemi ile birlikte akciğerlere hematogen yayılım, nötropenik konaklarda ve santral kateteri olan hastalarda yaygındır.

ESKAPE patojenleri (yani, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, Klebsiella türleri, *Acinetobacter* spp, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Enterobacter* spp) genellikle hava yollarını kolonize eder. Bu nedenle; bu patojenler, nozokomiyal akciğer enfeksiyonlarının yaygın nedenleridir ve sıklıkla çoklu ilaca dirençlidir. Profilaksi için kullanılan florokinolonlara dirençli streptokoklar ve metisiline dirençli *Staphylococcus*, *Enterococcus* dahil olmak üzere gram pozitif organizmalar da bu konakçılarda pnömoni ile ilişkilendirilebilir.

Kistik fibrozis hastaları ve akciğer ve karaciğer nakli alıcıları da dahil olmak üzere tekrarlayan akciğer enfeksiyonları olan hastalarda, *Stenotrophomonas* ve *Burkholderia* spp ve ayrıca non-tüberküloz mikobakteriler (NTM), birden fazla antimikrobiyal tedaviye maruz kalmanın ardından antimikrobiyal direnç taşıyabilir veya geliştirebilir. NTM enfeksiyon oranları diğer enfeksiyon türleri ile karşılaştırıldığında düşük olmasına rağmen, transplantasyon yapılmış ve diğer bağışıklığı baskılanmış konaklarda NTM enfeksiyonları önemli morbiditeye neden olur.

### Reaktivasyon Enfeksiyonu

Latent enfeksiyonlar, ilk temastan yıllar sonra bağışıklığı baskılanmış konaklarda yeniden aktive olabilir. Akciğeri etkileyebilenler arasında herpes virüsleri (örneğin, sitomegalovirüs, varicella-zoster virüsü), kriptokokoz, histoplazmoz, toksoplazmoz veya mikobakteriyel enfeksiyonlar bulunur. İmmünsupresif ilaçlara başlamadan önce, hastalar ilgili latent enfeksiyonlar için taranmalıdır.

### Patojenler

#### Bakteriler

Akciğerlerinde infiltrasyon olan hastalarda toplum kaynaklı etken patojenler arasında *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Mycoplasma*, *Chlamydia* ve diğerleri bulunur. İmmünsupresyonun doğası ve süresi de dikkate alınması gereken önemli bir faktördür. Akut nötropeni, invaziv hastane kaynaklı veya kolonize organizmalar nedeniyle hızlı başlayan enfeksiyona neden olabilir (örneğin, *Pseudomonas*). Gram-negatif basiller ve *S. aureus* nötropenik hastalarda ve nötrofil fonksiyon defekti olan hastalarda siktir.

#### Virüsler

Solunum virüsleri, bağışıklığı baskılanmış kişilerde daha sık komplikasyonlara ve daha ciddi hastalıklara neden olur. Bu bireylerde solunum yolu virüsleri üst solunum yolu enfeksiyonundan alt solunum yolu enfeksiyonuna ilerlemeye eğilimlidir. Daha ağır enfeksiyonlara, uzun süreli semptomlara ve uzun süreli viral saçılıma neden olurlar. Önemli T hücre defekti olan kişilerde hastalık riski ve şiddeti en fazladır. Solunum yolu viral enfeksiyonunun gerçek insidansı bilinmemektedir, özellikle atipik bulgular yaygındır ve tanınmayabilir. İnfluenza, parainfluenza, respiratuvar sinsityal virüs (RSV), metapnömovirüs ve adenovirüs enfeksiyonları özel öneme sahiptir. İnsan metapnömovirüsü (hMPV), bağışıklığı baskılanmış çocukların ve yetişkinlerin giderek daha fazla tanınan bir patojenidir. İnfluenza, RSV ve hMPV, kuzey yarımkürede genellikle Kasım'dan Nisan'a kadar hastalığa neden olur; rinovirüs tipik olarak sonbahar ve ilkbaharda dolaşır ve adenovirüs ve parainfluenza yıl boyunca dolaşır (4).

CMV, bağışıklığı baskılanmış hastalarda, özellikle transplant alıcılarında en yaygın endişe duyulan virüslerden biridir. Primer CMV enfeksiyonu için en büyük risk altındaki solid organ alıcıları, donör seropozitif ve alıcı seronegatif olanlardır. Buna karşılık, hematopoetik kök hücre nakil (HKHN) alıcılarında nakli takiben CMV pnömonisi için en büyük risk, seronegatif kök hücrelerin seropozitif alıcısında ortaya çıkar (5). CMV insidansı,

immüsupresif tedavinin, özellikle organ ve kök hücre transplantasyonundaki T lenfosit tüketen tedavilerin yoğunluğu ile ilişkilidir. HKHN alıcısındaki akciğer hasarının çoğu, CMV antijenlerine karşı immün yanıtın kaynaklanmaktadır. Bu nedenle, hematopoetik kök hücre engraftmanı ile immün fonksiyonun yeniden ortaya çıkmasından sonraya kadar pnömonit sendromu ortaya çıkmayabilir. Antiviral profilaksinin yokluğunda, CMV pnömonisi genellikle solid organ naklinden 1 ila 4 ay sonra ortaya çıkar. Antiviral profilaksinin tamamlanması takiben veya greft reddi tedavisi ile geç enfeksiyon meydana gelebilir.

COVID-19 enfeksiyonu olan bağışıklığı baskılanmış hastalarda, normal konakçılara kıyasla daha yüksek bir ölüm oranı vardır. COVID-19 pnömonisi nedeniyle ventilatöre bağlanan ve muhtemelen yoğun glukokortikoid tedavisi gören hastalarda, *Aspergillus* spp, *Mucoraceae* spp dahil olmak üzere çoklu ilaca dirençli bakteri ve mantarlarla süperenfeksiyon insidansı artmıştır (6).

### Mantarlar

Fırsatçı mantar enfeksiyonları nötropenik ve T hücre fonksiyonlarını baskılayan tedavi alan hastalarda sıktır. *Aspergillus* spp, *Mucoraceae* spp ve *Fusarium* spp bu hastalardaki önemli etkenlerdir. *P. jirovecii* pnömonisi, bağışıklığı baskılanmış hastalarda en sık görülen akciğer enfeksiyonlarından biridir. Organ naklinden sonraki ilk altı ayda, uzamış nötropeni ile, yoğun immüsupresyon dönemlerinde ve sistemik glukokortikoid kullanımı ile risk en fazladır. Doğal enfeksiyon rezervuarı bilinmemektedir. Hayvan modellerinde enfeksiyonun aerosol yoluyla bulaşı gösterilmiştir. HIV ile enfekte hastalarda, böbrek nakli alıcılarında ve hematolojik malignitesi olan hastalarda görülebilir. Profilaksi almayan hastalarda, muhtemelen CMV'nin alveolar makrofajlar ve T lenfosit fonksiyonu üzerindeki inhibitör etkisi nedeniyle, *Pneumocystis* enfeksiyonunun ortaya çıkması CMV enfeksiyonu ile yüksek oranda ilişkilidir. İnvaziv pulmoner aspergilloz, hastane kaynaklı veya çevresel bir kaynaktan

edinilen primer enfeksiyondan kaynaklanabilir veya kronik kolonize olan hastada immüsupresyonu takiben ortaya çıkabilir. İnvaziv pulmoner aspergilloz riski, solunum yolu, sinüsler veya trakea kolonize olduğunda ve kemoterapi ve/veya allojenik hematopoetik hücre transplantasyonu (HCT) uygulanan ve graft-versus-host hastalığı olan akut lösemili hastalarda yüksektir. Diğer küfler (örneğin, *Scedosporium* spp, *Mucorales*) de hızla ilerleyen, dissemine enfeksiyona neden olabilir. Mukormikoz (önceden zigomikoz olarak adlandırılır), Kriptokokal pulmoner enfeksiyonun en büyük önemi, akciğerin sıklıkla merkezi sinir sistemini içeren dissemine enfeksiyon için giriş kapısı olmasıdır. *Candida* türleri balgamdan sıklıkla izole edilmesine rağmen, bağışıklığı baskılanmış konaklarda bile pulmoner invazyon vakaları oldukça nadirdir. Buna karşılık, *Candida* türleri ile fungemi sırasında akciğerlerin hematojen tutulumu meydana gelebilir.

### KAYNAKLAR

1. Di 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.
2. Barson WJ. Pneumonia in children: Epidemiology, pathogenesis, and etiology. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/pneumonia-in-children-epidemiology-pathogenesis-and-etiology>
3. Fishman JA. Approach to the immunocompromised patient with fever and pulmonary infiltrates. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-immunocompromised-patient-with-fever-and-pulmonary-infiltrates>
4. Lo MS, Lee GM, Gunawardane N, et al. The impact of RSV, adenovirus, influenza, and parainfluenza infection in pediatric patients receiving stem cell transplant, solid organ transplant, or cancer chemotherapy. *Pediatr Transplant* 2013;17:133-43.
5. Arslan D, Danziger-Isakov L. Respiratory viral infections in pediatric solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. *Curr Infect Dis Rep* 2012;14:658-67.
6. Marr KA, Platt A, Tornheim JA, et al. Aspergillosis Complicating Severe Coronavirus Disease. *Emerg Infect Dis* 2021;27:18-25.

## TANI

Öykü, fizik inceleme, mikrobiyolojik yöntemler ve radyolojik tetkikler tanıda kullanılır.

## MİKROBİYOLOJİK TANI YÖNTEMLERİ

Bağışıklığı baskılanmış çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonlarının doğru mikrobiyolojik tanısı başarılı bir tedavi için en önemli basamaklardan biridir. Etkeni saptamaya yönelik kapsamlı bir mikrobiyolojik inceleme hedefe yönelik tedaviyi sağlayarak hem tedavi başarısını olumlu etkileyecek hem de gereksiz veya fazla antibiyotik kullanımını önleyecek, antimikrobiyal yönetime olumlu katkı sağlayacak ve ilaç toksisitesini azaltacaktır (1).

Uygulanacak mikrobiyolojik tanı yöntemlerinin hastaya ait risk faktörleri, olası etkenler ve sağlık kuruluşunun olanakları çerçevesinde hasta özelinde bireyselleşmesi

uygundur. Günümüzde pek çok merkezde kullanılmakta olan hızlı moleküler tanı yöntemleri ve kültürde üreyen mikroorganizmaların tanımlanmasına yönelik MALDI-TOF-MS (Matriks assisted lazer desorption ionization time of flight mass spectrometry) gibi sofistike yöntemler bağışıklığı baskılanmış hastalarda pnömoni etkenlerinin doğru tanımlanmasında önemli ivme kazandırmıştır.

Pnömonide etkenler toplum ve hastane kaynaklı olmasına göre değişebilmektedir. Bağışıklığı baskılanmış çocuklarda gelişen pnömonilerde sık görülen toplum ve hastane kaynaklı etkenlerin yanı sıra fırsatçı etkenler de söz konusu olabilmektedir (1, 2). Özellikle okul öncesi yaştaki çocuklarda toplum kaynaklı pnömonilerin büyük oranda virüs kaynaklı olması göz önünde tutularak hızlı ve yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip moleküler tanı yöntemlerinin uygulanması önerilir (3). Olası pnömoni etkenlerine yönelik mikrobiyolojik tanı testleri, alınması gereken klinik örnekler ve test sonuçlarına yönelik değerlendirmeler Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3. Bağışıklığı baskılanmış çocuklarda pnömoni etkenleri ve mikrobiyolojik tanı yöntemleri

Etken	Tanı testi	Klinik Örnek
<b>Toplum kaynaklı etkenler</b>		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Gram boyama	Balgam
<i>Haemophilus influenzae</i>	Kültür (solunum yolu örneği ve kan kültürü)	BAL
Metisilin duyarlı <i>Staphylococcus aureus</i>	NAAT	Mini-BAL
<i>Moraxella catarrhalis</i>	NAAT	KFÖ
<i>Enterobacteriaceae (Klebsiella spp., E. coli)</i>	Plevral sıvıda pnömokok antijen testi	Kan Plevral mayi
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>	NAAT	Balgam
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Antikor araştırılması	BAL
<i>Legionella pneumophila</i>	İdrarda antijen DFA	Mini-BAL Nazofarengial sürüntü/aspirat Serum İdrar
Influenza virüs	NAAT	Nazofarengial aspirat/yıkama sıvısı/sürüntü
Parainfluenza virüs	DFA	Boğaz sürüntüsü
Koronavirüs	Hızlı antijen testleri*	BAL
Solunum sinsityal virüs	Shell-vial kültür	
Rhinovirüs		
Adenovirüs		
İnsan metapneumovirus		

Tablo 3 devam

Hastane kaynaklı ve fırsatçı etkenler		
<i>Enterobacteriaceae</i> (Çoklu dirençli türler)	Gram boyama	Balgam
Non-fermentatif gram negatif basiller ( <i>Pseudomonas</i> , <i>Acinetobacter</i> , <i>Stenotrophomonas spp.</i> )	Kültür (solunum yolu örneği ve kan kültürü)	BAL, mini-BAL Akciğer biyopsi örneği Kan
MRSA		
<i>Listeria monocytogenes</i>	Gram boyama	Balgam
<i>Nocardia spp.</i>	Modifiye ARB boyama	BAL/mini-BAL
<i>Rhodococcus equi</i>	Kültür	Akciğer biyopsi örneği
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	ARB boyama	Balgam
Non-tüberküloz mikobakteriler	Mikobakteri kültür NAAT	BAL/mini-BAL Akciğer biyopsi örneği
Sitomegalovirüs	CMV antijen testi	Kan
Herpes simplex virüs	NAAT (viral DNA)	BAL/mini-BAL
Varicella zoster virüs	RT-PCR (CMV mRNA) Histopatolojik inceleme	Balgam Akciğer biyopsi örneği
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	DFA Gomori metenamin gümüş, toluidin mavisi, Giemsa, PAS boyama ile direkt mikroskopi NAAT	BAL/mini-BAL Balgam Akciğer biyopsi örneği
<i>Aspergillus spp.</i> <i>Histoplasma spp.</i> <i>Blastomyces spp.</i> <i>Coccidioides spp.</i> <i>Cryptococcus spp.</i> <i>Mucorales spp.</i>	Galaktomannan antijen testi 1,3-Beta-D glukon testi  Kriptokok kapsül antijen testi Potasyum hidroksid (%10-30) veya KOH-kalkoflor beyazı ile boyama Gram boyama Mantar kültürü Kan kültürü	Antijen testleri için serum/BAL örneği  BAL/mini-BAL Akciğer biyopsi örneği Kan Balgam
<i>Toxoplasma gondii</i>	Antikor araştırılması NAAT	Serum Balgam BAL/mini-BAL Kan
<i>Strongyloides stercoralis</i>	Direkt mikroskopi  Antikor araştırılması	Balgam BAL/mini-BAL Serum

NAAT: Nükleik Asit Amplifikasyon Testi, BAL: Bronkoalveolar lavaj, KFÖ: Korunmalı fırça örneği, DFA: Direkt floresan antikor testi, MRSA: Metisilin dirençli *S. aureus*, ARB: Aside dirençli basil, RT-PCR: Reverse transcriptase PCR, PAS: Periyodik asit-Schiff

\*: ELISA veya immünokromatografi tabanlı hızlı antijen testleri ile alınan pozitif sonuç influenza ve RSV enfeksiyonlarında uygun tedavinin başlanması ve enfeksiyon kontrol önlemlerinin uygulanması için yararlı olabilir; ancak negatif sonuç varlığında tanı için mutlaka NAAT çalışılmalıdır.

## Örnek Alımı

Olası etkene ve hastanın kliniğine göre en uygun örnek ve tanı yöntemi seçilmelidir. Alt solunum yolu örnekleri fleksibl bronkoskopi ile alınan invaziv örnekler ve bronkoskopi olmaksızın alınan non-invaziv örnekler olarak iki gruba ayrılır. Uygulamada bakteriyel ve fungal etkenlerin kültürü ve direkt mikroskopik incelemesi için en çok tercih edilen örnek bronkoalveolar lavaj (BAL)'dır. Bakteriyel etkenler için BAL yanı sıra balgam, mini-BAL, korunmalı fırça örneği (KFÖ) veya akciğer aspiratları; viral etkenler içinse nazofarengial sürüntü/aspirat/yıkama sıvısı, endotrakeal aspirat/yıkama sıvısı veya BAL tercih edilebilir. Akciğer aspiratları ve uygun koşullar sağlandığında açık akciğer biyopsi örnekleri kesin tanı için en iyi örneklerdir (1, 2, 4).

Çocuk hastalarda nazal yıkama örneği veya nazal aspirat alınması göreceli olarak zordur (5). Viral pnömoni etkenlerine yönelik PCR testlerinde vizköz yapısı ve PCR inhibitörleri içermesi nedeniyle balgam örneği önerilmemekte olup, bronkoalveoler lavaj sıvıları daha uygun örneklerdir (3). Tanı duyarlılığını artırmak için üst solunum yolu örneklerinin BAL sıvısı veya trakeal sürüntü örneği ile birlikte havuzlanarak çalışılması önerilmektedir (6). Çalışmalar nazal sürüntü-orofarengial sürüntü örnek bileşiminin nazofarengial sürüntü/nazofarengial aspirat örnekleriyle eşdeğer olduğunu ortaya koymaktadır (3). Şiddetli pnömonisi olan olgularda üst solunum yolu örneklerinin yalancı negatif sonuç verebileceği akılda tutulmalıdır. Bağışıklığı baskılanmış hastada non-invaziv yöntemlerle alınan klinik örneklerde hızlı tanı testleri ile 24-48 saat içinde bir sonuca varılmadığında hızla daha kesin tanıya yönelik invaziv girişimlere başvurulmalıdır (7).

Bağışıklığı baskılanmış hastada semptom başlangıcından itibaren ilk beş gün içinde örnek alınması koşulu geçerli değildir; semptomatik hastada süre dikkate alınmadan viral etkenin tanısına yönelik örnek alınabilir, ancak postsemptomatik örnek alma süresi uzadıkça etkenin Nükleik Asit Amplifikasyon Testi (NAAT), direkt floresan antikor testi (DFA) veya kültürde saptanma olasılığı düşmektedir. Örneklerin laboratuvara iletilmesinde viral

transport besiyeri kullanılmalıdır. Akciğer biyopsi örnekleri serum fizyolojik içeren steril kaba konularak laboratuvara iletilmeli, formalin kullanılmamalıdır (3).

Enfeksiyon kaynağı olabilecek vücut sıvılarından, lezyonlardan alınan örnekler ve biyopsi materyalleri kültür, direkt mikroskopi ve/veya antijen saptanması ve/veya moleküler testler için kullanılmalıdır (1).

## Direkt Mikroskopik İnceleme

Solunum yolu örneklerinin uygun boyama yöntemleri ile hazırlanan yaymalarının direkt mikroskopik inceleme ile değerlendirilmesi özellikle mikobakteriler, *P. jirovecii* ve mantarların tanısında değerlidir.

*P. jirovecii* pnömonisi tanısında invaziv tekniklerle alınan örnekler tanıda daha değerlidir. Şüpheli hastaların tanısında, BAL veya balgam örneklerinin Gomori boyama ve DFA ile incelenmesi yüksek özgüllüğe sahiptir. Boyama yöntemlerine BAL-PCR ve 1, 3-Beta-D gluklan testlerinin eklenmesiyle duyarlılığın arttığı gösterilmiştir (5, 8, 9).

*L. pneumophila* tanısı için DFA yöntemi altın standart tanı testi olarak kabul edilmektedir. DFA özgüllüğü %95, duyarlılığı %25-75 arasında olup, DFA pozitif sonuçların diğer testlerle doğrulanması önerilir (2, 10).

Nazofarengial yıkama örneklerinden yapılan DFA testi hMPV, adenovirüs, RSV ve parainfluenza virüs tanısında yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olmakla birlikte moleküler yöntemlere göre dezavantajlıdır (11).

## Kültürler

### Balgam Kültürleri

Bakterilerin ve mantarların etken olduğu pnömoni olgularının büyük çoğunluğunda uygun şekilde alınmış balgam örneklerinin incelenmesi etkeni tanımlamaya yardımcı olur. Balgam çıkarabilen büyük çocuklarda ağız steril su veya serum fizyolojik ile çalkalandıktan sonra ekspektore edilen balgam örneği steril kapaklı kaba alınır. Spontan balgam çıkaramayan hastadan %3-10 konsantrasyonlarında değişebilen NaCl inhalasyonunu takiben indüklenmiş balgam örneği alınabilir. Optimum sonuç için indüklenmiş balgam örneği çoklu sayıda alınmalıdır.

İndüklenmiş balgam, görünüm açısından tükürüğe benzediğinden numunenin laboratuvar tarafından tükürük zannedilerek reddedilmemesi için istem kağıdına mutlaka “indüklenmiş balgam” notu eklenmelidir (2). İndüklenmiş balgam özellikle mikobakteri ve *P. jirovecii* tanısında yararlı olabilir, ancak negatif sonuç alındığında mutlaka moleküler yöntemlerle etkene ait DNA araştırılmalıdır (7). İndüklenmiş balgam örneği ile etkene yönelik bir sonuç elde edilememesi hâlinde hastadan bronkoskopi ile örnek alınması önerilir (1).

Küçük çocukların etkin öksürememeleri nedeniyle balgam örneklerinin elde edilmesi zordur, bu nedenle “açlık mide suyu” alınabilir. Açlık mide suyu örnekleri özellikle tüberküloz tanısında kullanılır. Entübe çocuklarda endotrakeal aspirat kültür amacı ile kullanılabilir.

Nitelikli bir balgam örneği denilebilmesi için mikroskopik incelemede 100'lük büyütmede her sahada 25'den fazla nötrofil ve 10'dan az epitel hücresi bulunmalıdır. Nötropenik hastalarda lökosit az sayıda olabileceği için Gram boyalı mikroskopik inceleme ile sınırlama yapılmaz, üreyen etkenler rapor edilir. Bu nedenle; örneklerin laboratuvar tarafından reddedilmemesi ve kültürlerin doğru değerlendirilmesi için istem formunda “bağıışıklığı baskılanmış hasta” ibaresi yer almalıdır. Bu bilgi özellikle *Enterobacteriaceae* spp. ve *P. aeruginosa* gibi fırsatçı etkenlerin raporlanması açısından da önemlidir (2).

Gram boyalı yaymalarda  $\geq 25$  nötrofil görülmesine rağmen 48 saat sonra üreme görülmezse yavaş üreyen mikroorganizmaların varlığı, rutin besiyerlerinde üremeyen etkenlerin veya anaerop etkenlerin varlığı veya durumun hastanın antibiyotik kullanımına bağlı olduğu düşünülmelidir (2).

Küf mantarı enfeksiyonu şüphesi varsa balgam en son tercih edilmesi gereken örnektir. Balgam kültürünün duyarlılığını artırmak için birden fazla örnek alınmalıdır; invaziv aspergilloz tanısı için önerilen optimum sayı üçtür. Gram boyama sonuçları değerlendirilirken, özellikle mantar üremelerinde ağızdan kontaminasyon olasılığı göz önünde tutulmalıdır (12, 13). Uzamış nötropenisi olan semptomatik olgularda balgam kültüründe küf üremesi, olası fungal pnömoniye işaret edebilir. Kesin tanı

için kültür sonucunun direkt mikroskopi, klinik bulgular ve histopatolojik verilerle birlikte değerlendirilmesi gerekir (12, 14).

#### **Bronkoalveoler Lavaj (BAL), Mini-BAL, Korunmalı Fırça Örneği (KFÖ) Kültürleri**

Bronkoskopi yoluyla örnek alınmasına hastanın durumuna göre karar verilmelidir. Deneyimli bir ekip varlığında klinik olarak stabil olmayan bir hastada dahi bronkoskopi yoluyla alınan örnekte çoklu fırsatçı etkenlerin tanımlanma olasılığı bulunmaktadır. BAL bağıışıklığı baskılanmış çocuklarda gelişen pnömonilerde özellikle de pulmoner aspergilloz şüphesi olduğunda önerilmektedir (12, 15). Bağıışıklığı baskılanmış çocuklarda BAL'ın tanı değeri %28-68 arasında değişmektedir (16). BAL sıvısı bronkoskopi yapılan hastalarda radyolojik olarak tutulumun olduğu alandan, difüz patolojisi olanlarda ise sağ akciğer orta lobundan veya sol akciğer lingular segmentten alınır (5). Bronşlar ve alveollerin distalinden sekresyon içeren alanın lavajıyla ayrı ayrı BAL örnekleri elde edilir. Uygun yapıldığında bu yöntemle bir milyon alveolün örneklendiği ileri sürülmektedir. Başlangıçta gelen sıvı üst solunum yolu mikrobiyotası içerdiğinden kantitatif kültür için kullanılmaz; ancak *Legionella*, mikobakteri veya mantar tanısı için kullanılabilir (7). Ayrıca bronkoskopi sırasında korunmalı fırça örneği (KFÖ) de alınabilir (1). BAL'la birlikte aynı seansta yapılan transbronşial biyopsi bağıışıklığı baskılanmış olgularda etken izolasyonunu %40'dan %70'e yükseltmektedir (17).

Entübe çocuklarda bronkoskop kullanmaksızın, entübasyon tüpü ya da trakeostomi kanülü aracılığıyla alt solunum yollarından örnek elde etmek için mini-bronkoalveolar lavaj (mini-BAL) da kullanılmaktadır. Mini-BAL yönteminde, mekanik ventilatöre bağlı çocuklarda trakeal tüpten steril salin enjeksiyonu uygulanıp aspire edilerek alt solunum yollarından örnek alınmaktadır. Ventilatör ilişkili pnömonilerde invaziv bronkoskopi yerine non-invasiv yöntemle (endotrakeal aspirat) alınan örneğin semi-kantitatif kültürle değerlendirilmesi önerilmektedir (18).

Kültürlerin kantitatif yöntemle çalışılması ve raporlamada eşik düzeylerin dikkate alınması gerekir. Kültürde-

ki üremelerin anlamlı kabul edilebilmesi için eşik düzey, endotrakeal aspiratlarda  $10^5$  koloni/ml, BAL örneklerinde  $10^4$  koloni/ml, KFÖ'de  $10^3$  koloni/ml olarak kabul edilmektedir (5, 7).

### Kan Kültürleri

Bağışıklığı baskılanmış hastalarda okült bakteriyemi olasılığı her zaman göz önünde tutularak pnömoni düşünülen olgularda kan kültürleri alınmalıdır. Pnömoni tanısında kan kültürünün duyarlılığı düşük ancak özgüllüğü yüksektir. Balgam ile kan kültüründe eş zamanlı üreme tanıyı kesinleştirir. Pozitif bir kan kültürü sonucu bakteriyel etkenlerin sıklıkta olduğu nötropenik hastalarda tanı koydurucu olup, gereksiz ileri invaziv tanı işlemlerini de önler (7). Bağışıklığı baskılanmış olgularda gelişen pnömonilerde kan kültürü %15-30 oranında pozitifdir. Solid organ transplant alıcılarında erken veya geç post-operatif dönemde bakteriyemi sık görülmekte olup, en sık izole edilen etkenler *S. aureus*, *P. aeruginosa* ve *Candida* türleridir. Sistemik veya fırsatçı mantar enfeksiyonu veya mikobakteri enfeksiyonu şüphesi hâlinde kan kültürünün uygun yöntemlerle değerlendirilmesi için laboratuvar bilgilendirilmelidir (7).

Kan kültüründe üreme oranını artırmak ve kontaminasyon oranını azaltmak için çocuklarda önerilen 1:5 oranında bir sulandırmayı sağlayan 20 ml kan kültürü besiyerine 4 ml kan aktarılmasıdır. Vücut ağırlığı 11 kg'dan az olan çocuklarda 1-1,5 ml, 11-17 kg arasında olan çocuklarda 7,5 ml kanın kan kültürü şişesine aktarılması uygundur (19). Kan örneğinin  $\geq 10$  ml olması durumunda erişkin tipte kan kültürü şişelerinin kullanılması daha uygundur. Seri kan kültürü örneklerinin alınması çocuk olgularda üreme açısından çok fark yaratmamaktadır ancak bağışıklığı baskılanmış olgularda 30 dakika arayla en az iki kan kültürü alınması önerilmektedir (20).

Kan kültüründe koagülaz negatif stafilokok, viridan grup streptokok, *Corynebacterium* spp., *Propionibacterium acnes*, *Bacillus* spp. veya bazı *Clostridium* türleri gibi cilt mikrobiyotasına ait üyelerin üremesi hâlinde etken-kontaminasyon ayırımının yapılması zordur. Bu durumda üreme saptanan kan kültürü sayısı önemlidir. Farklı bölgelerden kan kültürü alınması bu açıdan

değerlidir, çünkü birden fazla kültürde aynı mikroorganizmanın üremesi gerçek bakteriyemi etkeni olma olasılığını artırmaktadır. Seri alınan kan kültürü örneklerinden sadece birinin pozitif olması ise kontaminasyon lehine değerlendirilmelidir. Kan kültüründe üremenin saptanma süresi de karar süreçlerini etkilemektedir. Üremenin 24 saati aşan sürelerde saptanması üreyen bakterinin kontaminant olma olasılığını artırmaktadır (20).

### Virüs Kültürü

Virüslerin hücre kültürlerinde üretilmesi, sitopatik etki ve hemadsorpsiyonun gösterilmesi virüs tanısı için altın standart yöntemdir. Sonuç alma süresi haftalar aldığından yerine parainfluenzae virüs, RSV ve influenza virüs tanısında shell-vial yöntemi uygulanabilir. Ancak shell-vial yönteminde de 1-2 gün üreme süresi gerekmektedir olup, hücre serilerinde tüm virüsler üretilmemektedir. Bu nedenle viral pnömoni etkenlerinin tanısında günümüzde en çok güvenilen yöntem NAAT'dir (3, 5, 11).

### Diğer Kültürler

Enfeksiyon kaynağı olabilecek vücut sıvılarından, lezyonlardan ve biyopsi materyallerinden kültürler yapılmalıdır. Plevral sıvı örneği alınabildiğinde mutlaka Gram boya ve kültür yapılmalı, NAAT ve/veya antijen testleri uygulanmalıdır (21).

Şüpheli lezyon saptanması durumunda cilt biyopsi örneklerinin mikrobiyolojik ve patolojik değerlendirmesi mikobakteri, mantar, virüs, bakteri ve parazitlere bağlı bir pnömoniye ışık tutabilir.

### Antijen Testleri

Pnömoni tanısında klinik örneklerde antijen saptanması bazı etkenlerin hızlı tanısına katkı sağlamaktadır. Ancak antijen testlerinin bağışıklığı baskılanmış hastalardaki performansına yönelik yeterli çalışma bulunmamaktadır (7).

İdrarda *L. pneumophila* antijen testi sadece *L. pneumophila* serogrup 1'i saptar ancak olguların %80'i bu serogruba bağlıdır; hızlı ve %100 özgül sonuç tanı için değerlidir. Antijenüri enfeksiyonu takiben günler sonra başladığından hastalığın başlangıç dönemlerinde negatif

sonuç alınabilir. Bağıışıklığı baskılanmış hastalarda antijenüri 60 gün ve daha fazla sürebilir. Bazı gram negatif basil enfeksiyonlarında da yalancı pozitif sonuç alınabilir (7).

İdrarda pnömokok antijen testinin çocuklarda pnömoni tanısı için kullanımı uygun değildir. Pozitif sonuç sıklıkla üst solunum yolu taşıyıcılığı veya yakın zamanda yapılmış pnömokok aşısına bağlı olabilir (5, 21). Plevral sıvı örneklerinde pnömokok antijeni saptanması ise tanıyı destekler.

Serum galaktomannan antijen testi *Aspergillus* tanısı ve tedaviye yanıtın izlenmesi için erişkinlerde yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Ancak IVIG, transfüzyon ve beta-laktam antibiyotik kullanımına ve özellikle çocuklarda galaktomannan içeren yiyeceklerin (pirinç, makarna) alınmasına bağlı yanlış-pozitif sonuçlar alınabilir. BAL sıvısında yapılan galaktomannan testinin duyarlılığı serum testine göre daha yüksektir (7). Negatif sonuç invaziv aspergilloz varlığını ekarte ettirmez. Kronik granülomatöz hastalıklı çocuklarda *Aspergillus* enfeksiyonu olmasına rağmen galaktomannan testinin negatif çıkabileceği unutulmamalıdır (22).

Serum 1,3-beta-D-glukan testi düşük pozitif prediktif değere sahip olması nedeniyle invaziv fungal etkenlerin taranmasında zayıf bir yöntem olarak kabul edilmektedir. *Cryptococcus* ve *Mucorales* takımı mantarların araştırılmasında kullanılmaz. IVIG, hemodiyaliz, albümin tedavisi, *Pseudomonas* enfeksiyonları ve beta-laktam antibiyotik kullanımı yalancı pozitifliğe neden olabilir (8, 12, 13). *Aspergillus*, *Candida*, *P. jirovecii* şüphesi olduğunda elde edilen pozitif bir sonucun ek yöntemlerle doğrulanması gerekir (1).

Serum *Cryptococcus neoformans* kapsül antijen testinin kriptokokal pnömoni durumunda negatif sonuç verebileceği akılda tutulmalıdır. BAL sıvısında kriptokok antijen testi araştırılması daha yüksek duyarlılığa sahiptir.

İnvaziv ve fırsatçı mantar enfeksiyonlarının tanısında antijen testlerinin konvansiyonel kültür yöntemleri ile beraber kullanılması önerilir. Antijen testlerinin kullanımı bazı olgularda erken tanı ve dolayısıyla erken tedavi şansı sağlayabilir (12, 13).

Viral pnömoni etkenlerinin tanısında hızlı antijen testlerinin kullanımı influenza virüs A/B ve RSV ile sınırlıdır. Antijen testlerinin ekstra maliyeti, yalancı pozitif ve yalancı negatif sonuç olasılığı tanıda bu testlerin kullanımını yerine moleküler testleri daha ön plana çıkarmıştır (3). Viremiyi gösteren CMV pp65 antijenemi testi tanıda oldukça duyarlı, ancak non-spesifik bir belirleyicidir. Lökopenisi olan hastalarda negatif sonuç alınabileceği bilinmeli ve PCR ile viral yük saptanmalıdır. (5, 23)

### Serolojik Testler

Bağıışıklığı baskılanmış hastalarda tanı için serolojik testlerin kullanımı genel olarak kısıtlıdır. Bağıışıklığı baskılanmış hastalarda antikor artışı veya IgG avidite yükselmesi görülmeyebileceği unutulmamalıdır. Bu olgularda antikor testleri daha çok nakil öncesi hastanın serolojik profilini değerlendirmek için kullanılır.

### Moleküler Testler

Özellikle viral pnömoni etkenlerinin ve atipik bakterilerin hızlı tanısı için nazofarengial sürüntü/yıkama örneklerinde gerçekleştirilecek NAAT en uygun tanı yöntemidir (5, 7). *M. tuberculosis*, *P. jirovecii* şüphesi olduğunda balgam ve/veya BAL örneğinde de NAAT çalışması tanı koydurucu olabilir.

Son yıllarda kullanıma giren multipleks NAAT platformları ile çoklu viral ve bakteriyel etkenlere yönelik hızlı tanı kapasitesi yükselmiştir. Ülkemizde de pek çok merkezde RSV tip A ve B, influenza virüs tip A ve B, adenovirus, human metapneumovirus, parainfluenza virüs, rhinovirus, coronavirus, enterovirus gibi viral ve *Bordetella* spp., *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *L. pneumophila*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* gibi bakteriyel patojenleri saptayan paneller pnömoni tanısına yönelik olarak kullanılmaktadır (24, 25). Multipleks panellerin yanı sıra pnömoni etkeni bakterilerin (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *L. pneumophila*), *M. tuberculosis*, *P. jirovecii*, *Aspergillus* türleri ve diğer bazı etkenlerin tekli tanısı için PCR temelli yöntemler kullanılabilmektedir (5, 11, 26, 27, 28).

Viral ve atipik pnömoni etkenlerinin tanısında NAAT'nin duyarlılığı ve özgüllüğü DFA, viral kültür ve

serolojik testlere göre belirgin ölçüde yüksektir (5, 11). Olası viral pnömoni etkeninin tanımlanması hem gereksiz antibiyotik kullanımını önleyecek hem de uygun antiviral ilacın kullanımını sağlayacaktır. Ancak bakteriyel bir ko-enfeksiyon olasılığı her zaman akılda tutulmalıdır (21). PCR sonuçları klinik olarak değerlendirilirken, özellikle solid organ transplantasyonu ve hematopoietik kök hücre alıcılarında etkene ait nükleik asitin klinik örneklerde hastalığı takiben uzun süre saptanabileceği akılda tutulmalı, pozitif sonuçlar ek testlerle doğrulanmalı, hastanın kliniğiyle birlikte yorumlanmalıdır. Özellikle solid organ transplantasyonu olan hastalarda önemli bir patojen olan adenovirüs solunum örnekleri, idrar ve dışkıda uzun süre bulunabilmektedir. Adenovirüs DNA'sının çoklu bölgelerde pozitif saptanması her zaman adenovirüse bağlı hastalığı işaret etmez; histopatolojik inceleme kesin tanı için değerlidir (3).

Negatif nazofarengial PCR sonucu viral veya atipik bakteriyel pnömoni olasılığını dışlamaz. Yüksek şüphe durumunda PCR'ın bronkoskopi ile alınan örneklerde tekrarlanması uygundur (1). Aspergillus PCR ise yüksek duyarlılığa sahip olup, negatif prediktif değeri yüksektir (13).

Bağışıklığı baskılanmış çocuklarda CMV enfeksiyonları ayrı bir önem ve sıklıktadır. CMV seropozitif bağışıklığı baskılanmış çocuklarda, bağışıklığın baskılanmasını takiben CMV reaktivasyonu görülür. CMV özgül antikor saptanması ve/veya steril vücut sıvılarında virüsün gösterilmesi CMV enfeksiyonu tanısı için yeterli olabilir, ancak CMV hastalığı tanısı için yetersizdir (1). Bağışıklığı baskılanmış bireylerde shell-vial kültürle birlikte CMV pp65 antijenemi veya plazma ve/veya BAL'da yüksek viral yük saptanması tanı koydurucudur (5, 29). Yüksek viral yük CMV pnömonisi lehine değerlendirilirken, düşük viral yük daha çok solunum yolundan CMV atılımını düşündürür (1). PCR'ın genellikle antijenemiden önce pozitifleştiği, tedavi alan hastalarda ilk günlerde PCR testinde viral yükte bir artış saptanabileceği hatırlanmalıdır (23). Özellikle transplant hastalarında gelişen CMV hastalığının tanısında kanda kantitatif NAAT ile viral yükün gösterilmesi, doku biyopsi örnekleri veya diğer vücut sıvı-

larında CMV antijeninin veya yine kantitatif NAAT ve immünohistokimya ile virüse ait partiküllerin saptanması, CMV hastalığı gelişen organı belirlemede önemlidir (30).

Veziküler veya ülseratif cilt lezyonlarından alınan sürüntülerde PCR ile herpes simplex virüs veya varicella zoster virüs saptanması herpes veya varicella-zoster pnömonisini işaret edebilir (1).

### *Hasta-başı moleküler testler:*

Hızlı tanı amacıyla kullanıma giren hasta-başı moleküler testler 30 dakika gibi çok kısa sürelerde sonuç vermeleri, yüksek teknolojik altyapı ve eğitimli personel gerektirmemeleri nedeniyle çekici tanı seçenekleri olarak görünmektedir. Çocuk ve erişkinlerde influenza A/B ve RSV tanısında oldukça yüksek duyarlılık ve özgüllükleri rapor edilmektedir (31). Ancak kontaminasyona açık olmaları ve kalite kontrolden uzak olmaları şu an için bu testlerin güvenilirliğine yönelik zayıf noktalar (11). Hasta-başı moleküler testlerin kullanımı özellikle bağışıklığı baskılanmış hastaların nozokomiyal viral etkenlerden korunmasında, olası bir salgının sınırlandırılmasında önemli rol oynayabilir (3, 11).

## 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;158:1896-1911.
2. Solunum Sistemi Örnekleri Rehberi. Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği Yayınları, No: 10. 2015, Ankara. ISBN: 978-605-84108-5-5. <https://www.klimud.org/public/uploads/files/solunum-sistemi-ornekleri.pdf> (Ağustos 2021'de erişildi)
3. Charlton CL, Babady E, Ginocchio CC, et al. Practical Guidance for Clinical Microbiology Laboratories: Viruses Causing Acute Respiratory Tract Infections. *Clin Microbiol Rev* 2019; 32:e00042-18.
4. Hammitt LL, Murdoch DR, Scott JA, et al. Specimen collection for the diagnosis of pediatric pneumonia. *Clin Infect Dis* 2012;54:132-9.
5. Miller JM, Binnicker MJ, Campbell S, et al. A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2018 Update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology. *Clin Infect Dis* 2018;67:e1-e94.

6. Hirsch HH, Martino R, Ward KN, et al. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis and treatment of human respiratory syncytial virus, parainfluenza virus, metapneumovirus, rhinovirus, and coronavirus. *Clin Infect Dis* 2013;56:258-266.
7. Carroll KC, Adams LL. Etiology, epidemiology and diagnosis of lower respiratory tract infections in immunocompromised patients. *Microbiol Spec* 2016; 4:DMIH2-0029. <http://doi:10.1128/microbiolspec.DMIH2-0029-2016>
8. Alanio A, Hauser PM, Lagrou K, et al. ECIL guidelines for the diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients, *J Antimicrob Chemother* 2016;71:2386-96.
9. Tekinşen FF, Koç AN. Klinik Örneklerde Çeşitli Yöntemlerle *Pneumocystis jirovecii* Araştırılması. *Mikrobiyol Bul* 2013; 47: 658-67.
10. Pierre DM, Baron J, Yu VL, Stout JE. Diagnostic testing for Legionnaires' disease. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2017;16:59.
11. Das S, Dunbar S, Tang YW. Laboratory Diagnosis of Respiratory Tract Infections in Children –the State of the Art. *Front Microbiol* 2018; 9:2478.
12. Lamoth F, Alexander BD. Nonmolecular methods for the diagnosis of respiratory fungal infections. *Clin Lab Med* 2014;34:315-36.
13. Hage CA, Carmona EM, Epelbaum O, et al. Microbiological laboratory testing in the diagnosis of fungal infections in pulmonary and critical care practice: an official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200: 535-50.
14. Patterson TF, Thompson GR, Denning WD, 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:e1-e60.
15. de Blic J, Midulla F, Barbato A, et al. Bronchoalveolar lavage in children. ERS task force on bronchoalveolar lavage in children. *European Respiratory Society. Eur Respir J* 2000;15:217-31.
16. Nadimpalli S, Foca M, Satwani P, et al. Diagnostic yield of bronchoalveolar lavage in immunocompromised children with malignant and non-malignant disorders. *Pediatr Pulmonol* 2017; 52:820-6.
17. Jain P, Sandur S, Meli Y, et al. Role of flexible bronchoscopy in immunocompromised patients with lung infiltrates. *Chest* 2004;125:712-22.
18. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 2016; 63:e61-111.
19. Huber S, Hetzer B, Crazzolara R, Orth-Höller D. The correct blood volume for paediatric blood cultures: a conundrum? *Clin Microbiol Infect* 2020;26:168-73.
20. Kan Dolaşımı Örnekleri Rehberi. Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği Yayınları, No: 13. 2017, Ankara. ISBN: 978-605-84108-7-9. <https://www.klimud.org/public/uploads/content/files/Kan%20Dola%C5%9F%C4%B1m%C4%B1%20%C3%B6rnekleri.pdf> (Ağustos 2021'de erişildi)
21. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, et al. The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011; 53: e25-e76.
22. King J, Henriët SSV, Warris A. Aspergillosis in Chronic Granulomatous Disease. *J Fungi (Basel)* 2016; 26:15.
23. Özkarataş E, Özbek A, Avkan Oğuz V, Sayiner AA. Solid Organ Nakli Alıcılarında CMV Antijenemi Testi ve CMV-DNA PCR Sonuçlarının Karşılaştırılması. *Mikrobiyol Bul* 2016; 50: 044-052.
24. Appak Ö, Duman M, Belet N, Sayiner AA. Viral respiratory infections diagnosed by multiplex polymerase chain reaction in pediatric patients. *J Med Virol* 2019; 91:731-7.
25. Ağca H, Akalın H, Ali R, ve ark. Nötropenik Hastaların Solunum Yolu Örneklerinde Viral Etkenlerin Araştırılması. *Türk Mikrobiyoloji Cem Derg* 2019;49:125-131. <http://doi:10.5222/TMCD.2019.125>
26. Tschiedel E, Goralski A, Steinmann J, et al. Multiplex PCR of bronchoalveolar lavage fluid in children enhances the rate of pathogen detection. *BMC Pulmonary Medicine* 2019;19:132.
27. Esposito S, Mencacci A, Cenci E, et al. Multiplex Platforms for the Identification of Respiratory Pathogens: Are They Useful in Pediatric Clinical Practice? *Front Cell Infect Microbiol* 2019;9:196.
28. Scheuerman O, Barkai G, Mandeboim M, et al. Human metapneumovirus (hMPV) infection in immunocompromised children. *J Clin Virol* 2016;83:12-6.
29. Adler SP, Marshall B. Cytomegalovirus infections. *Pediatrics in Review* 2007;28: 92-100.
30. Gerna G, Baldanti F. Brief molecular diagnostic criteria for human cytomegalovirus infection/disease. *Expert Review of Molecular Diagnostics* 2019;9:773-75.
31. Azar MM, Landry ML. Detection of Influenza A and B Viruses and Respiratory Syncytial Virus by Use of Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988 (CLIA)-Waived Point-of-Care Assays: a Paradigm Shift to Molecular Tests. *J Clin Microbiol* 2018;56:e00367-18.

## RADYOLOJİ

Bağışıklığı baskılanmış çocuklarda pnömoninin genel popülasyonda görülenden daha kötü seyirli olabileceği ve bu çocukların fırsatçı enfeksiyonlara karşı savunmasız oldukları dikkate alındığında pnömoni ile ilişkili yüksek morbidite ve mortaliteden kaçınmak için erken tanı konulması ve tedavinin başlanması çok önemlidir.

Pnömoninin değerlendirilmesi için ilk seçenek görüntüleme yöntemi akciğer grafisidir. Posteroanterior ve yan radyografiler alınmalıdır. Kolay erişilmesi, maliyetinin ve radyasyon maruziyetinin düşük olması avantajlarıdır. Bununla birlikte; bağışıklığı baskılanmış ve özellikle nötropenik çocuklarda semptomlar pnömoni lehine olmasına rağmen akciğer grafisinde erken dönemde (ilk 72 saat) hiç anormallik görülmeyebilir veya belli-belirsiz bulgular izlenebilir. Bu nedenle; bu grup hastalarda duyarlılığı ve özgülüğü radyografiye göre daha yüksek olan toraks bilgisayarlı tomografi (BT) tetkiki yapılması kuvvetle önerilir (1-8). BT'nin özellikle parankimal bulguları göstermesinin yanında tüberküloz şüphesinde mediastinal ve hiler lenfadenopatileri göstermede de duyarlılığı daha fazladır. Mediasten ve hiler bölgelerde lenfadenopati varlığının değerlendirilmesi için (özellikle tüberküloz araştırılıyor ise) tetkik intravenöz kontrast madde verilerek yapılmalıdır.

Bağışıklığı baskılanmış çocuklarda toraks BT'nin akciğer radyografisine göre dört majör üstünlüğü vardır. Birincisi; pnömoninin varlığı, paterni ve yaygınlığı BT ile daha iyi gösterilir. İkincisi; pnömoninin yanı sıra varolabilecek diğer anomaliler ortaya çıkarılır. Üçüncüsü; bronkoskopi, iğne aspirasyonu, drenaj kateteri takılması gibi invaziv işlemlerin planlanmasına daha kesin ve doğru olarak karar verilir. Dördüncüsü; tedaviye yanıtın değerlendirmesinde daha objektif ve duyarlı olunmasına olanak sağlar (8-10).

Dekübit akciğer grafisi plevral efüzyonu göstermede iki yönlü akciğer grafisine ek olarak çekilebilir ancak tüm hemitoraksın opak olduğu durumlarda sıvı seviyelenmesini gösteremeyeceği için faydasızdır. Ultrasonografi (US) parapnömonik efüzyonu/ampiyemi saptamada, miktarını

ve karakterizasyonu belirlemede kullanılacak görüntüleme yöntemidir. US ayrıca drenaj yapılacak ve göğüs tüpü takılacak hastalarda kılavuz görüntüleme yöntemi olarak kullanılır ve tedaviden sonra takipte rezidü sıvı değerlendirilmesi için de faydalıdır (8,11,12). Ultrasonografinin en önemli avantajı radyasyon maruziyetinin olmamasıdır. Ancak unutulmamalıdır ki, pulmoner enfeksiyonlarda parankimal bulguların US ile değerlendirilmesi tetkiki yapan kişinin deneyimine bağlıdır. Her ne kadar konsolidasyon, sıvı dolu kavite ve abse US ile seçilebilse de yaygınlığın ve bulguların bütün olarak daha detaylı değerlendirilmesi için toraks BT tetkiki daha faydalıdır. Özellikle süpüratif akciğer komplikasyonlarının ve bunların plevral efüzyon/ampiyem ayrımında, rekürren pnömoni ve kronik hastalık durumlarında BT endikasyonu vardır.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) her ne kadar pnömoniyi değerlendirmek için rutin olarak kullanılmaz ise de radyasyon maruziyeti olmayan bir tetkik olması nedeniyle çocuklarda özellikle immün yetmezliği ve kronik hastalığı olan ve tekrarlayan görüntüleme gerektiren durumlarda kullanımı artmaya başlamıştır. Pulmoner MRG ile ilgili başlıca problem esas olarak normal akciğer parankiminin düşük proton yoğunluğu nedeni ile duyarlılığın az olması ve kardiyak/solunum hareket artefaktlarının görüntüyü olumsuz etkilemesidir. Ayrıca; çekim süresinin BT'ye göre belirgin olarak daha uzun olması küçük çocuklarda sedasyon/anestezi ihtiyacı gerektirmektedir. MRG pulmoner enfeksiyonlarda parankimdeki erken, küçük ve hafif değişiklikleri göstermede BT kadar duyarlı değilse de MR teknolojisindeki yüksek performanslı sistem ve hızlı sekans gelişmeleri akciğer parankimine yönelik umut verici çalışmaların sunulmasına olanak sağlamıştır (13-15).

Akciğer enfeksiyonu olan bağışıklığı baskılanmış çocuklarda yapılan MRG ile BT'nin karşılaştırıldığı bir çalışmada konsolidasyon, ateletazi, plevral efüzyon ve lenf nodlarının tespitinde iki tetkik arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ayrıca; 5 mm'den büyük nodüllerin BT'ye benzer şekilde MRG ile saptanabildiği gösterilmiştir. Buzlu cam dansitelerini göstermede ise MRG'nin BT'ye göre özgülüğü daha az bulunmuştur (16). Bu bilgiler ışığında özellikle radyasyonun etkilerine

daha fazla duyarlı olan DNA onarım eksikliği bulunan immün yetmezlikli çocuklarda (ataksi-telenjektazi, Bloom sendromu ve Fankoni anemisi gibi) tekrarlayan takip görüntülemelerde MRG'nin kullanılması radyasyona bağlı etkilerin görülmesini azaltacaktır (16).

Bağıışıklığı baskılanmış çocuklarda pnömoni yalnızca sağlıklı çocukta pnömoneye neden olan etkenlerle değil aynı zamanda immün yetmezliğin tipine ve ciddiyetine bağlı olarak fırsatçı etkenlerle de gelişir (8). Radyolojik bulgular bir patojen için özgül olmasa da, klinik bulguların immün yetmezliğin tipi, şiddeti ve görüntüleme paterni ile birlikte düşünülmesi ayırıcı tanıyı daraltabilir (8).

Bakteriyel pnömonilerde tipik olarak segmenter veya lobar konsolidasyon görülebilmekle birlikte atipik olarak bilateral diffüz konsolidasyonlar da izlenebilir. Beraberinde hiler ve mediastial lenfadenopatiler eşlik edebilir. Geniş spektrumlu antibiyotiklerin rutin kullanımı nedeniyle hastaların yaklaşık üçte birinde akciğer radyografi bulguları normal olabilir (6). Nekrotizan pnömoni, abse ve ampiyemi göstermede BT radyografiden daha üstündür (5).

Bağıışıklığı baskılanmış çocuklarda sıkça karşılaşılan klinik bir durum fungal enfeksiyon olasılığıdır. Fungal enfeksiyonlarda ayırt ettirici BT bulgusu nodüllerin izlenmesidir. Bu nodüller genellikle küme yapmış periferik yerleşimli, keskin sınırlı olmayan özelliktedir. Kavitasyon içerebilirler veya çevrelerinde buzlu cam halkası izlenebilir (halo işareti). BT'de "halo işareti" nonspesifik bir bulgu olup nodülün çevresindeki akciğer parankiminde hemoraji ya da neoplastik, inflamatuvar infiltrasyonu temsil eder. Bağıışıklığı baskılanmış hastalarda BT'de halo işareti en sık aspergillozis, mukormikozis ve kandida gibi fungal enfeksiyonlarda görüleceği gibi viral enfeksiyonlarda (örneğin CMV ve Herpes enfeksiyonu gibi), organize pnömonilerde ve kanamalarda da görülebilir (8-10, 17). Nekrotik dokunun komşu parankimden ayrılması sonucunda mantar topuna benzer şekilde hava kresenti oluşur. Bu bulgu daha çok *Aspergillus* enfeksiyonlarında görülür. Hava kresenti genellikle hastanın nötropeniden çıkmasıyla eş zamanlı görülür. Mantar enfeksiyonlarında görülen

nodüller genellikle bakteriyel ve viral enfeksiyonlarda görülen nodüllerden daha büyüktür (18, 19).

*Pneumocystis jiroveci* immün sistemi baskılanmış hastalarda görülebilen fırsatçı bir patojendir. Akciğer grafisi normal veya normale yakınsa BT tanıya yardımcı olur. Klasik görüntüleme bulguları yaygın bilateral, daha çok perihiler veya orta - alt zonlarda yama tarzında veya coğrafik dağılım gösteren buzlu cam dansiteleri şeklinde izlenir. Ek olarak sıklıkla interlobüler septalarda kalınlaşma bulunur (20). İnterstisyel kalınlaşma buzlu cam dansiteleri ile birlikte kaldırım taşı ("crazy paving") bulgusunu oluşturur. Parankimal konsolidasyonlar, çok sayıda nodüller, lenfadenopatiler ve plevral efüzyon *Pneumocystis jiroveci* pnömonisinde nadiren görülür. Pentamidin ve trimetoprim-sulfametoksazol ile profilaksi yapılan AIDS hastalarında apikal, ince duvarlı, kistik değişiklikler gelişebilir. Bu hastalarda pnömotoraks riski artar (20,21).

Başta CMV olmak üzere viral enfeksiyonlarda BT'de soliter veya multipl buzlu cam dansiteleri, küçük sentrilobüler nodüller, bronş duvarlarında kalınlaşmalar görülür. Genellikle bilateral, diffüz ve asimetrik dağılım gösterirler. Periferik segmenter ve lobar pnömoni viral enfeksiyonlarda nadir olup sekonder bakteriyel enfeksiyonları akla getirir (5,7).

Lenfositik interstisyel pnömoni subakut pnömoninin bir formu olup HIV pozitif çocuklarda çeşitli immünolojik düzensizlik durumlarında görülür. EBV enfeksiyonu ile ilişkili lenfoid proliferasyonların oluşturduğu mikronodüller ile karakterizedir. Akciğer grafisinde diffüz, bilateral nodüler veya retikülonodüler patern izlenir (4,8). Bunların yanı sıra konsolidasyon, bronşektazi ve mediastinal lenfadenopati izlenebilir (8).

Tüberkülozun radyolojik bulguları bağıışıklık sistemi baskılanmış ve normal olan çocuklarda benzerdir. Ancak mediastinal lenf nodları ve bronkojenik yayılım daha çok HIV pozitif hastalarda görülür. BT'de fokal konsolidasyon alanları, sentrilobüler nodüller ve tomurcuklanmış ağaç ("tree-in-bud") görünümü daha çok apikal ve üst lobların posterior segmentini tutar. Kavitasyon, lenfadenopati ve plevral efüzyon eşlik edebilir (7).

## KAYNAKLAR

1. Heussel CP, Kauczor HU, Heussel GE, et al. Pneumonia in febrile neutropenic patients and in bone marrow and blood stem-cell transplant recipients: use of high-resolution computed tomography. *J Clin Oncol* 1999;17:796-805.
2. Archibald S, Park J, Geyer R, Hawkins DS. Computed tomography in the evaluation of febrile neutropenic pediatric oncology patients. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:5-10.
3. Hiorns MP, Sreaton NJ, Muller NL. Acute lung disease in the immunocompromised host. *Radiol Clin North Am* 2001;39: 1137-51.
4. Jeanes AC, Owens CM. Chest imaging in the immunocompromised child. *Pediatr Respir Rev* 2002;3:59-69.
5. Copley SJ. Application of computed tomography in childhood respiratory infections. *British Med Bull* 2002;61:263-79.
6. Franquet T. High resolution computed tomography (HRCT) of lung infections in non-AIDS immunocompromised patients. *Eur Radiol* 2006;16:707-18.
7. Frankuet E. Pneumonia. *Seminars in Roentgenology* 2017; 52 (1):27-34.
8. Eslamy HK, Newman B. Pneumonia in Normal and Immunocompromised Children: An Overview and Update. *Radiol Clin N Am* 2011; 49:895-920.
9. Mori M, Galvin JR, Barloon TJ, et al. Fungal pulmonary infections after bone marrow transplantation: evaluation with radiography and CT. *Radiology* 1991;178(3):721-6.
10. Wilson S, Grundy R, Vyas H. Investigation and management of a child who is immunocompromised and neutropenic with pulmonary infiltrates. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2009;94:129-37.
11. Riccabona M. Ultrasound of the chest in children (mediastinum excluded). *Eur Radiol* 2008;18: 390-9.
12. Kim OH, Kim WS, Kim MJ, et al. US in the diagnosis of pediatric chest diseases. *Radiographics* 2000; 20:653-71.
13. Peltola V, Ruuskanen O, Svedstroöm E. Magnetic resonance imaging of lung infections in children. *Pediatr Radiol* 2008;38:1225-31.
14. Hebestreit A, Schultz G, Trusen A, et al. Follow-up of acute pulmonary complications in cystic fibrosis by magnetic resonance imaging. *Acta Paediatr* 2004; 93:414-6.
15. Puderbach M, Eichinger M. The role of advanced imaging techniques in cystic fibrosis follow-up: is there a place for MRI? *Pediatr Radiol* 2010;40:844-9.
16. Ozcan HN, Gormez A, Ozsurekci Y, et al. Magnetic resonance imaging of pulmonary infection in immunocompromised children: comparison with multidetector computed tomography. *Pediatr Radiol* 2017; 47:146-53.
17. Lee YR, Choi YW, Lee KJ, et al. CT halo sign: the spectrum of pulmonary diseases. *Br J Radiol* 2005;78:862-5.
18. Dante L, Escuissato DL, Gasparetto EL, Marchiori E. Pulmonary infections after bone marrow transplantation: High resolution CT findings in 111 patients. *AJR* 2005;185:608-15.
19. Janzen DL, Padley SPG, Alder BD, Müller NL. Acute pulmonary complications in immunocompromised non-AIDS patients: comparison of diagnostic accuracy of CT and chest radiography. *Clin Radiol* 1993;47:159-65.
20. Franquet T, Gimenez A, Hidalgo A. Imaging of opportunistic fungal infections in immunocompromised patient. *Eur J Radiol* 2004;51:130-8
21. Fujii T, Nakamura T, Iwamoto A. Pneumocystis pneumonia in patients with HIV infection: clinical manifestations, laboratory findings, and radiological features. *J Infect Chemother* 2007;13:1-7

## BRONKOSKOPI

Çocukların havayollarının endoskopik olarak değerlendirilmesi işlemi ilk kez 1980 yılında başlamış ve o zamandan beri giderek gelişme göstermiştir (1). Kullanılan fleksibl bronkoskopların dış çaplarının giderek küçülmesi daha küçük yaştaki çocuklara da fleksibl bronkoskopik değerlendirme yapılabilmesini sağlamıştır. Yararının risklerine ağır bastığı durumlarda fleksibl bronkoskopi uygulaması tanı konulması açısından büyük önem taşır. Bu nedenle; bağışıklığı baskılanmış çocuklarda gelişen pnömoninin etkeninin belirlenmesinde ve dolayısıyla tedavi edilmesinde fleksibl bronkoskopi uygulamasının önemli bir yeri vardır. Bağışıklığı baskılanmış olan hastalarda pnömoni tedavisine ampirik olarak başlamadan önce bronkoskopi yapılarak BAL ile alınan sıvı örneğinin mikrobiyolojik testler için gönderilmesi tanısal anlamda yüksek bir değere sahiptir (1).

Bağışıklığı baskılanmış çocuklarda fleksibl bronkoskopi endikasyonları:

- Hastaya ampirik antibiyotik tedavisi başlanması planlanıyorsa, tedaviden önce (1).

- Uygun antimikrobiyal tedaviye rağmen 48 saat içerisinde ateş, takipne ve çekilmeler gibi klinik bulguların devam etmesi veya giderek kötüleşmesi (tedavi başarısızlığı olması) (2).
- Belli bir bölgede havalanma artışı veya atelektazi gibi bronş lümeninde kısmi veya tam tıkanmayı düşündürülen klinik ve radyolojik bulgunun olması (3).
- Düzelmeyen pnömoni olması (4, 5).

## KAYNAKLAR

1. Midulla F, de Blic J, Barbato A, et al. Flexible endoscopy of paediatric airways. Eur Respir J 2003; 22: 698–708.
2. Harris M, Clark J, Coote N, et al. Community Acquired Pneumonia in Children Guideline Group On behalf of the British Thoracic Society Standards of Care Committee. Thorax 2011;66:ii1eii23.
3. Faro A, Wood RE, Schechter MS, et al. Official American Thoracic Society Technical Standards: Flexible Airway Endoscopy in Children. Am J Respir Crit Care Med 2015;191: 1066–80.
4. Finch S, Chalmers JD. Brief Clinical Review: Non-responding Pneumonia. EMJ Respir 2014;2:104-11.
5. Kirkland SH, Winterbauer RH. Slowly resolving chronic and recurrent pneumonia. Clin Chest Med 1991;12: 303–18.

## BRONKO-ALVEOLER LAVAJ (BAL) UYGULAMASI

### Teknik ile İlgili Öneriler (1)

- Bronkoalveolar lavaj (BAL), 9 yaşından küçük çocuklarda 3.5-3.7 mm, daha büyük çocuklarda ise 4.6-4.9 mm dış çapına sahip fleksibl fiberoptik bronkoskoplar kullanılarak yapılmalıdır.
- Hastalar BAL süresince transkutanöz nabız oksimetresi ile sürekli izlenmelidir.
- BAL, lezyon alanı sınırlı ise lezyonun bulunduğu lobdan, lezyon yaygın ise bazı teknik sebeplerle ve sıvı dönüşünün daha iyi olması nedeniyle sağ orta lobdan veya solda linguladan yapılmalıdır.

- Lavaj için steril ve ısıtılmış (37°C) fizyolojik salin (%0,9 NaCl) kullanılmalı ve lavaj sıvısı miktarı maksimum 3 ml/kg olmalıdır. Bu miktar vücut ağırlığı 20 kg'ın altında olan hastalarda 3 eşit kısma ayrılmalı, 20 kg'dan daha ağır olan hastalarda ise her bir lavaj için maksimum 20 ml olacak şekilde bölünmelidir.
- Uygulama, verilen sıvının en az %40'ı geri alınabilmiş ise ve lavaj sıvısı (ilk lavaj örneği hariç) az miktarda epitel hücresi içeriyor ise teknik olarak "iyi bir lavaj" olarak kabul edilmektedir.

### Bulguların Yorumlanması ile İlgili Öneriler

- Sağlıklı çocuklarda BAL hücre dağılımı şöyledir:  $\geq$ 80 alveoler makrofaj (bu hücrelerin varlığı lavajın alveol seviyesinde yapılabildiğini de gösterir; eğer bronş

epitel hücre sayısı çok olursa lavajın daha çok bronş seviyesinde yapıldığı anlaşılır), %8-16 lenfosit, %2 nötrofil,  $\leq$ %1 eozinofil (2).

- Bronkoskopun supraglottik alandan kontamine olması riskinin bertaraf edilebilmesi için kültür sonuçları niceliksel olarak raporlanmalıdır. Bir mikroorganizmanın mililitrede en az  $10^4$  koloni oluşturu ünite (cfu/ml) düzeyinde izole edilmesi enfeksiyon tanısı açısından anlamlı kabul edilmekle birlikte bağıışıklığı baskılanmış çocuklarda daha az miktarda mikroorganizmanın izole edilmesi anlamlı kabul edilebilir (3). Ancak, üreme olmasına rağmen BAL hücre analizinde nötrofil azsa ya da yoksa veya Gram boyamada mikroorganizma görülmediyse kültür sonucu kontaminasyon olarak değerlendirilebilir (2).
- BAL sıvısında genelde bulunmayan *Pneumocystis carinii*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Legionella pneumophila*, *Nocardia*, *Histoplasma*, *Blastomyces*, *Mycoplasma*, influenza virüsü, respiratuar sinsityal virüs gibi mikroorganizmaların saptanması tanı koyulması için yeterlidir. Tersine, herpes simplex virüs, sitomegalovirüs (CMV), *Aspergillus*, tüberküloz dışı mikobakteri, *Candida* ve bakterilerin BAL sıvısında saptanmış olmasını dikkatle yorumlamak gerekir (4).
- BAL sıvısı galaktomannan düzeyi eşik değerinin 1,0 olarak kabul edilmesinin invaziv aspergilloz tanısında duyarlılığı %86'dır (5).

- Bağıışıklığı baskılanmış hastalarda CMV viral yükü eşik değerinin 34800 IU/mL olarak kabul edilmesinin CMV pnömonisi tanısında duyarlılığı %91,7, özgüllüğü %100'dür (6).
- Sitopatolojik değerlendirme; malignite, yutma disfonksiyonuna bağı kronik aspirasyon veya gastro-özefajial reflü (lipid yüklü makrofaj düzeyi araştırılarak); diffüz alveoler hemoraji (hemosiderin yüklü makrofaj varlığı); pulmoner alveoler proteinozis açısından (PAS boyası ile boyanan plakların varlığı) yapılabilir (3).

## KAYNAKLAR

1. Ratjen F, Bredendiek M, Brendel M, et al. Differential cytology of bronchoalveolar lavage fluid in normal children. *Eur Respir J* 1994;7:1865-1870.
2. Picinin IF, Camargos PA, Marguet C. Cell profile of BAL fluid in children and adolescents with and without lung disease. *J Bras Pneumol* 2010;36:372-85.
3. Connett GJ. Bronchoalveolar lavaj. *Paediatric Respiratory Reviews* 2000; 1: 52-56.
4. de Blic J, Midulla F, Barbato A, et al. Bronchoalveolar lavage in children. ERS Task Force on bronchoalveolar lavage in children. *European Respiratory Society. Eur Respir J* 2000;15:217-31.
5. Zou M, Tang L, Zhao S, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Detecting Galactomannan in Bronchoalveolar Lavage Fluid for Diagnosing Invasive Aspergillosis. *PLOS ONE* 2017; 12: e0190459.
6. Beam E, Germer JJ, Lahr B, et al. Cytomegalovirus (CMV) DNA quantification in bronchoalveolar lavage fluid of immunocompromised patients with CMV pneumonia. *Clinical Transplantation* 2018;32:e13149.

## AKCİĞER BİYOPSİLERİ

Transbronşiyal, transtorasik, torakoskopik, video yardımcı torakoskopik (VATS) biyopsiler ve açık akciğer biyopsileri ile alınan örnekler mikrobiyolojik ve histopatolojik incelemeler için kullanılır. Mikrobiyolojik araştırma için gönderilen örneklerin formole konulmadan, serum fizyolojik içerisinde en kısa sürede laboratuvara ulaştırılması istenir. Histopatolojik çalışmalar bağıışıklığı baskılanmış hastalarda görülebilen enfeksiyon dışı komplikasyonların tanısının yanı sıra, granülomlar gibi bazı enfeksiyonlara özgün yapıların tanımlanması ve mikroorganizmaların alınan örneklerde gösterilmesi için de yararlıdır (1).

Bağıışıklığı baskılanmış çocuklarda açık akciğer biyopsilerinin tanıya katkısı %18-80'dir (2,3). Ancak komplikasyon oranları da eşlik eden hastalıklara bağılı olarak %2-52 arasında değişir (2-4). Son yıllarda VATS uygulama kolaylığı ve daha az komplikasyona yol açması nedeni ile daha çok tercih edilen bir teknik hâline gelmiştir (5). Her iki yöntemde de pnömotoraks en sık görülen komplikasyondur. Ancak biyopsiye karar verirken, hastaya özgü koşullar da göz önünde tutularak ciddi komplikasyonların olabileceği akıld tutulmalıdır (6-8).

Bağıışıklığı baskılanmış onkolojik hastalığı olan çocuk hastalarda VATS ile alınan doku örneklerinin invaziv mantar enfeksiyonlarının saptanmasında BAL örneklerinden daha etkin oldukları gösterilmiştir (9).

Bağıışıklığı baskılanmış çocuklarda görüntüleme yöntemi eşliğinde perkütan iğne biyopsilerinin etkinliğini değerlendiren bir çalışmada, tanısal değeri %60 olarak bulunmuştur. Görüntüleme yöntemi olarak USG veya BT kullanılmıştır. Bu çalışmada komplikasyon oranı %30'dur. Hemoptizi ve pnömotoraks en sık görülen komplikasyonlardır ve iki hasta ciddi akciğer kanaması ile kaybedilmiştir (10).

Daha yeni bir yaklaşım olarak alınan doku örneklerinde kültür yanı sıra, "metagenomic next generation sequencing" (mNGS) yapılması mikroorganizmanın varlığı veya yokluğu göz önüne alınarak ve hızlı tanı koydurucu özelliği ile enfeksiyon etkenlerinin gösterilmesine katkı sağlayabilir (11).

## 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;158:1896-1911
2. Armenian SH, La Via Wv, Siegel SE, Mascarenhas L. Evaluation of persistent pulmonary infiltrates in pediatric oncology patients. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:165-72.
3. Snyder CL, Ramsay NK, McGlave PB, et al. Diagnostic open-lung biopsy after bone marrow transplantation. *J Pediatr Surg* 1990;25:871-6.
4. Davies L, Dolgin S, Kattan M. Morbidity and mortality of open lung biopsy in children. *Pediatrics* 1997;99:660-4.
5. Gluer S, Schwerk N, Reismann M, et al. Thoracoscopic biopsy in children with diffuse parenchymal lung disease. *Pediatr Pulmonol* 2008;43:992-6.
6. Naiditch JA, Barsnes KA, Rothstein. The utility of surgical lung biopsy in immunocompromised children. *J Pediatr* 2013;162:133-6
7. Goldstein G, Keller N, Bilik R, et al. Do immunocompromised children benefit from having surgical lung biopsy performed. *Acta Haematol* 2015;133:205-9.
8. Ortega-Laureano L, Santiago T, Maron G, et al. Surgical lung biopsy in children after hematopoietic cell transplantation. *J Pediatr Surg* 2018;53:1129-33.
9. Hodgman EI, Compton J, Qureshi FG, Murphy JT. Diagnosis of invasive fungal infection among pediatric oncology patients. *J Pediatr Hematol Oncol* 2019;41:596-600.
10. Cleveland H, Chau A, Jeng Z, et al. Percutaneous lung biopsy in immunocompromised pediatric patients. *J Vasc Interv Radiol* 2020;31:93-8.
11. Li H, Gao H, Meng H, et al. Detection of pulmonary infectious pathogens from lung biopsy tissues by metagenomic next-generation sequencing. *Front Cell Infect Mikrobiol* 2018;8:205.

## PRİMER VE SEKONDER İMMÜN YETMEZLİKLERDE PNÖMONİLER VE TEDAVİLERİ

### Giriş

Primer immün yetmezlikler (PİY); artık doğuştan immün sistem kusurları olarak adlandırılmaktadır, immün sistem hücrel ve humoral bileşenlerinin kantitatif veya kalitatif eksikliği ile seyreden kalıtsal hastalıklardır (1). Akciğerler PİY hastalıklarında etkilenen doku ve organların başında gelmektedir. Klinik olarak PİY hastaları akciğere ait bulgular ile sıklıkla başvururlar ve bu şekilde tanı alabilirler. PİY hastalıklarında enfeksiyonlar tekrarlayan tedaviye dirençli, fırsatçı enfeksiyonlar ile seyreder. Enfeksiyonlar ve immün disregülasyon; kaviter lezyonlar, pnömoseller, nodüller, granülom ve fibroze neden olabileceği gibi, hastalarda astım, bronşektazi, bronşiolitis obliterans gelişmesine de yol açabilirler (2) (Tablo 4). PİY hastalarında mediasten, akciğer parankimi, alt hava yolları, plevra geri dönüşümsüz olarak etkilenebilir. Bu hastalarda bulguların iyi tanınması hem tanıda hem de izlemede hastaların komplikasyonlarının en aza indirilmesi açısından önemli olacaktır (3).

Primer immün yetmezlik tanısında gecikme, destek tedavilerinin verilememesi (antibiyotik-antiviral profilaksi, parenteral immünglobulin replasman tedavisi (IgRT),

immünomodülatuar tedaviler, vs.) ve düzenli poliklinik takiplerinin yapılamaması komplikasyon gelişim riskini artırır. Doku-organ hasarı işlevsel bozukluğun artması ile sonuçlanır ve giderek artan oksijen ihtiyacı, solunum yetmezliği, akciğer nakil ihtiyacına neden olur.

### PİY’de Akciğer Enfeksiyonları

#### Tekrarlayan Akciğer Enfeksiyonları

Tekrarlayan akciğer enfeksiyonları yılda en az iki veya toplamda o güne dek en az üç akciğer enfeksiyonu tanısı konulmuş olması şeklinde tanımlanır ve çocukluk dönemi yanında erişkinlerde de hekimleri PİY açısından uyarması gereken durumların başında gelmektedir. Patojenler altta yatan immün yetmezliğe göre değişmektedir (Tablo 5). Antikor üretiminde sorun olan immün yetmezliklerde sık görülmektedir ve genelde solunum yolu bakterileri etkindir. *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma türleri*, *Staphylococcus türleri*, *Moraxella türleri*, *Pseudomonas aeruginosa*, viral etkenler sebep olabilir. Eşlik eden durumlar için alınan ayrıntılı öykü, aile öyküsü; ayırıcı tanıları açısından önemlidir.

Tekrarlayan enfeksiyonların aynı lob veya bölgede olması durumlarında yapısal anormalliklerin (yabancı cisim, malign veya benign kitle, pulmoner sekestrasyon), yutma disfonksiyonu, gastroözefageal reflü gibi durumların da olabileceği düşünülmelidir. Özellikle aynı bölge-

Tablo 4. PİY’in solunum sistemi bulguları ve komplikasyonları (3)

Enfeksiyon dışı komplikasyonlar	Enfeksiyöz komplikasyonlar	Kronik akciğer hastalığı	Kronik inflamatuvar hastalık	Benign lenfoproliferatif hastalık	Malign neoplazm
-Bronşiyal anormallikler (bronşektazi, bronş duvarı kalınlaşması, atelektazi, mukus tıkaçları, amfizem, bül, pnömosel)	-Otit -Rinosinüzit -Bronşit -Pnömoni	-Fibrozis -Pulmoner hipertansiyon -Kor pulmonale	-Granülom -İnterstisyel akciğer hastalığı türleri	-Parankimal lenfoid hiperplazi -Reaktif folliküler hiperplazi	-Solid organ tümörleri (leiomyom, adenokarsinom) -Lenfoma
-Akciğer parankiminde anormallikler (nodül, kavite)	-Ampiyem -Akciğer apsesi	-Solunum yetmezliği		-Mediastinal lenfadenopati	-Timik tümörler -Akciğer metastazları
-Ventilasyon anormallikleri (obstruktif, restriktif, miks)		-Alerjiler			
-Larenkste anjioödem					

de olan tekrarlayan enfeksiyon durumlarında bu tanılar dışlanmalıdır. Akciğerlerin farklı bölgelerinde olması; immün yetmezlik şüphesi açısından daha anlamlıdır. Ancak; ataksi telanjiektazi gibi nörolojik semptomları, yutma disfonksiyonu ile birlikte immün yetmezlik hastaları da olabildiği akılda bulundurulmalıdır. Bu durumlarda PİY hastalarının da yalnızca kronik aspirasyona ikincil aynı bölgede (sağ üst lob gibi) tekrarlayan enfeksiyonlar ile başvurabilecekleri unutulmamalıdır.

Tekrarlayan enfeksiyonlar; doku hasarına neden olmaları nedeniyle bronşial duvarların kalınlaşması, bronşektazi, hava hapsi, atelektazi gibi durumlara, hastaneye sık ve uzun süreli yatış öyküleri nedeniyle büyüme ve uzun dönemde gelişme geriliğine yol açabilmektedirler. Özellikle bu komplikasyonlara bağlı olarak tekrarlayan enfeksiyonlar önemlidir ve altta yatan immün yetmezliğin tanısı konulup tedavilerinin düzenlenmesi ve hastaların yakın takibi ile komplikasyonlar önlenmektedir.

#### Tedaviye Dirençli Akciğer Enfeksiyonları

Toplum kaynaklı pnömonilerde antibiyotik kullanım süresinin uzaması, pnömoninin komplike olması (ampiyem, akciğer absesi, multilober infiltrasyon) hastanede yatış ve parenteral antibiyoterapi ihtiyacının olması, pnömoni tedavisi için cerrahi müdahaleye ihtiyaç duyulması durumudur. Tüm bu durumların hekimleri PİY immün yetmezlikler açısından uyarması gerekir.

#### Fırsatçı/Alışılmamış Patojenlerle Olan Akciğer Enfeksiyonları

Toplumda altta yatan herhangi bir hastalığı olmayan insanlarda; enfeksiyon yapması beklenmeyen veya çok nadir etken olabilen patojenler ile akciğer enfeksiyonu olması durumudur. Tüberküloz-dışı mikobakteriyel enfeksiyonlar, *Pneumocytis jirovecii*, *Pseudomonas*, *Burkholderia*, Cytomegalovirus (CMV), mantarlar (*Aspergillus*, *Blastomyces*, *Histoplasma*) ve parazitler gibi etkenler görülebilir.

Ağır kombine immün yetmezliklerde (AKİY), fagositer fonksiyon bozukluklarında özellikle fırsatçı etkenler ile akciğer enfeksiyonları çok sıktır. Bu yüzden bu hastalıkların erken dönemde tanı alması, AKİY'lerde hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) yapılması, beklenen yaşam süresini uzatabilir ve enfeksiyonların sıklığını azaltabilir. Antikor eksiklikleri fırsatçı enfeksiyonlar açısından daha düşük risklidir.

#### PİY Alt Gruplarına Göre Sık Görülen Pnömoniler

PİY 2019 yılında yayınlanan son sınıflamaya göre on alt gruptan oluşmaktadır (4). Farklı PİY alt gruplarında ortaya çıkan solunum sistemi komplikasyonları Tablo 6'te verilmiştir.

Tablo 5. Farklı PİY'lerde solunum yolu enfeksiyonlarından sorumlu patojenler

Kombine İmmün Yetmezlikler	Antikor Eksiklikleri	Fagositer Sistem Hastalıkları	Kompleman Eksiklikleri
-Kapsüllü bakteriler ( <i>S.pneumonia</i> , <i>S.aureus</i> , <i>H.influenza</i> , <i>M.catarrhalis</i> )	-Kapsüllü bakteriler ( <i>S.pneumonia</i> , <i>S.aureus</i> , <i>H.influenza</i> , <i>M.catarrhalis</i> )	-Katalaz pozitif mikroorganizmalar ( <i>Burkholderia</i> , <i>P.aeruginosa</i> , <i>S.aureus</i> , <i>Serratia</i> )	-Kapsüllü mikro- organizmalar ( <i>Neisseria</i> türleri ve <i>S.pneumonia</i> )
-Virüsler (RSV, adenovirüs, parainfluenza, CMV)	-Diğer bakteriler ( <i>Bordetella</i> <i>pertussis</i> )	-Mantarlar ( <i>Aspergillus</i> , <i>Candida</i> , <i>Nocardia</i> )	
-Fırsatçı bakteriler ve mantarlar ( <i>P.aeruginosa</i> , <i>P.jirovecii</i> )	-Fırsatçı bakteriler ( <i>P.aeruginosa</i> )		
-Atipik mikobakteriler	-Atipik bakteriler ( <i>Mycoplasma</i> , <i>Chlamydia</i> )		
-Mantarlar ( <i>Aspergillus</i> , <i>Candida</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Cryptococcus</i> )			

Tablo 6. PİY’de alt gruplara göre akciğer parankimi, mediasten, plevra, alt hava yolları ile ilişkili bulgular (3)

Primer immün yetmezlik	Solunum sistemi komplikasyonu
<b>Hücrel ve humoral immün sistemin etkilendiği immün yetmezlikler</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ağır kombine immün yetmezlikler (T-B+, T-B-)</li> <li>Kombine immün yetmezlikler (Sendromik özellikleri olanlar dahil)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fırsatçı etkenler ile (<i>Pneumocystis jirovecii</i>) akciğer enfeksiyonları</li> <li>Ağır viral pnömoniler (Sitomegalovirus gibi)</li> <li>Beklenmedik etkenler ile oluşan akciğer enfeksiyonlarına eşlik eden şiddetli solunum yetmezliği</li> <li>Radyosensivite ve malignite (Lenfoma, solid tümörler, lösemi gibi) (Artemis, DNAPKcs defekti, Cernunnos/XLF defekti, DNA ligaz 4 eksikliği gibi)</li> <li>Tekrarlayan, persistan pulmoner/ sinopulmoner enfeksiyonlar (viral, bakteriyel, fungal)</li> <li>Akciğer apsesi, pnömatosel gibi komplikasyonlar (Otozomal dominant Hiper Ig E sendromu gibi)</li> <li>Dissemine <i>M. tuberculosis</i> enfeksiyonu</li> <li>İmmüdisregülasyon, otoimmünite (ZAP 70 defekti), granüloamatöz lezyonlar (RhoH defekti)</li> <li>İnterstisyel akciğer hastalığı</li> <li>Vaskülit (MHC sınıf I eksikliği)</li> <li>EBV ilişkili lenfoproliferasyon</li> <li>Mediastinal lenfadenopati</li> <li>Alveolar proteinozis (ADA eksikliği)</li> <li>Premature doğuma bağlı akciğer bulguları (STN1 defekti gibi)</li> <li>Kardiak malformasyonlar ile ilişkili akciğer bulguları (DiGeorge sendromu, CHARGE sendromu, TBX1 defekti gibi)</li> </ul>
<b>Antikor eksikliği olan immün yetmezlikler</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>B lenfositlerin ağır eksikliği veya tamamen yokluğu ile birlikte tüm serum immünglobulin izotiplerinin ağır eksikliği, agammaglobulinemi (XLA gibi)</li> <li>B lenfositlerin az sayıda veya normal olması ve beraberinde en az iki serum immünglobulin izotipinin ağır eksikliği (YDİY fenotipi)</li> <li>B lenfositlerin normal sayıda olması ile birlikte yüksek/normal Ig M düzeyi, serum Ig G ve Ig A ağır eksikliği (Hiper Ig M sendromu)</li> <li>B lenfosit sayısının genellikle normal olduğu, izotip, hafif zincir veya fonksiyon bozuklukları</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tekrarlayan pnömoni ve fırsatçı etkenler ile akciğer enfeksiyonları (Kapsüllü piyojenik bakteriler; <i>Heemophilus influenzae</i>, <i>Streptococcus pneumoniae</i>, Staphylococcus, mikoplazma türleri, enterovirusler)</li> <li>Bronşektazi</li> <li>Bronşiolitis obliterans</li> <li>Rekürren bronşiolitis</li> <li>İnterstisyel akciğer hastalığı (GLILD)</li> <li>Organize pnömoni</li> <li>Akciğerde parankimal lenfoid hiperplazi-lenfoproliferatif bozukluklar (AICDA-<i>activation-induced cytidine deaminase</i>, UNG-<i>uracil N-glycosylase activity</i> yokluğuna bağlı izotip sınıflı değişim bozuklukları)</li> <li>Lenfoma, timoma</li> <li>Otoimmünite</li> </ul>

Tablo 6 devam

Fagositlerin sayı veya fonksiyonlarının konjenital bozuklukları	
<ul style="list-style-type: none"><li>Konjenital nötropeniler</li><li>Solunumsal patlama bozuklukları (kronik granulomatoz hastalık)</li><li>Hareket bozuklukları (LAD1-2-3, Shwachman Diamond sendromu)</li><li>Diğer non-lenfoid defektler (GATA2 defekti, konjenital pulmoner alveolar proteinozis)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Tekrarlayan piyojenik-abse formasyonu ve mantar ile akciğer enfeksiyonları (Katalaz pozitif bakteriler, <i>Burkholderia cepacia</i>, <i>Serratia marcescens</i>, <i>Aspergillus</i> alt grupları)</li><li>Tekrarlayan ve persistan akciğer enfeksiyonları</li><li>Yapısal kalp anomalileri (G6PC3 defekti), kardiyomiyopati (Barth sendromu)</li><li>Artmış malignite riski (lösemi)</li><li>Alveolar proteinozis (CSF2RB, CSF2RA gen defektleri)</li></ul>
İmmün disregülasyon ile giden immün yetmezlikler	
<ul style="list-style-type: none"><li>Familiyal hemofagositik lenfohistiyositik (FHL) sendromlar (perforin, UNC13D/Munc 13-4, Syntaxin 11, FAAP 24 defektleri)</li><li>Hipopigmentasyon ile olan FHL (Chediak-Higashi, Gricelli, Hermansky-pudlak sendromları)</li><li>Regülatör T hücre defektleri (IPEX, CD25 eksikliği, LRBA eksikliği, STAT3 GOF mut.)</li><li>Lenfoproliferasyon ile birlikte olan veya olmayan otoimmünite [APECED (APS-1), ITCH eksikliği]</li><li>Otoimmün lenfoproliferatif sendrom (ALPS)</li><li>Kolit ile seyreden immüendisregülasyon hastalıkları (IL-10 defekti, NFAT5)</li><li>EBV duyarlılığı ve lenfoproliferatif durumlar (CD27 eksikliği, XLP 1 ve 2, XMEN)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>EBV enfeksiyonunu takiben lenfoproliferatif hastalık; mediasten tutulumu</li><li>Lenfoproliferasyon, otoimmünite, lenfadenopatiler</li><li>Rekürren sinopulmoner enfeksiyonlar (viral, bakteriyel etkenler)</li><li>Rekürren bakteriyel, fungal, mikobakteriyel enfeksiyonlar (RLTPR gen defekti)</li><li>Pulmoner fibrozis (Hermansky-Pudlak sendromu tip 2)</li><li>İnterstiyel akciğer hastağı (CTLA4 defekti)</li><li>Artmış malignite riski, lenfomalar</li></ul>
Doğal immünite bozuklukları	
<ul style="list-style-type: none"><li>MSMD</li><li>Epidermodysplasia verruciformis (HPV duyarlılığı) (EVER1, 2 defektleri, WHIM)</li><li>Ağır viral enfeksiyonlara yatkınlık yaratan hastalıklar (STAT1, STAT2, IRF7 defektleri)</li><li><i>Herpes simplex</i> ensefaliti (TLR3, UNC93B1, TRAF3 gibi defektler)</li><li>İnvaziv fungal enfeksiyonlara yatkınlıkla gidenler (CARD9 defekti)</li><li>Mukokutanöz kandidiazise yatkınlık ile gidenler (IL-17RA, ACT 1 defektleri)</li><li>Bakteriyel duyarlılık ile giden TLR sinyal yolağında bozukluklar (IRAK 1, IRAK 4)</li><li>Hematopoetik olmayan dokular ile ilişkili diğer immün bozukluklar (Osteopetrozis ile ilişkili SNX10 defekti)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Mikobakteriler ile enfeksiyonlara duyarlılık, rekürren-persistan akciğer enfeksiyonları</li><li>Candida ile enfeksiyonlar (RORc defekti),</li><li>İnvaziv fungal enfeksiyonlar (CARD9)</li><li>Virusler ile şiddetli enfeksiyonlar</li><li>Kapsüllü bakteriyel enfeksiyonlar</li><li>Abse, pnömatosel</li></ul>

Tablo 6 devam

Otoinflamatuvar hastalıklar	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Tip 1 interferonopatiler (Aicardi-Goutieres sendromu, CANDLE vb)</li> <li>İnflamazom defektleri</li> <li>İnflamazom ile ilişkili olmayan durumlar (ADA2 eksikliği)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tekrarlayan bakteriyel ve viral enfeksiyonlar</li> <li>İnflamatuvar akciğer hastalığı, akciğer tutulumu</li> <li>Makrofaj aktivasyon sendromu, akciğer tutulumu</li> <li>İnterstiyel akciğer hastalığı (COPA defekti gibi)</li> <li>Tekrarlayan serozit</li> </ul>
Kompleman eksiklikleri	
<ul style="list-style-type: none"> <li>C1q eksikliği</li> <li>C2 eksikliği</li> <li>C3 eksikliği</li> <li>CD55 eksikliği</li> <li>C5, C6, C7, C8, C9 eksiklikleri</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kapsüllü bakteriler ile akciğer enfeksiyonları, piyojenik akciğer enfeksiyonları-abseler</li> <li>Otoimmünite</li> <li>Plevral ve perikardiyal effüzyon, konjestif kalp yetmezliği (CD 55 eksikliğinde olan protein kaybettiren enteropatinin ikincil etkilerine bağlı)</li> <li>Bronşektazi</li> </ul>
Fenokopiler	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Otoantikör ilişkili hastalıklar (IFN-gamma'ya karşı, GM-CSF'ye karşı, IL-6'ya karşı)</li> <li>Somatik mutasyonlara bağlı hastalıklar (ALPS-SFAS)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lenfadenopatiler</li> <li>Pulmoner alveolar proteinozis</li> <li>Mikobakteriyel, fungal enfeksiyonlar</li> <li>Fırsatçı etkenler ile enfeksiyonlar</li> </ul>

**ADA:** Adenozin deaminaz, **ALPS:** Otoimmün lenfoproliferatif sendrom, **APECED:** Otoimmün poliendokrinopati kandidiazis, ektodermal distrofi, **CANDLE:** Kronik atipik nötrofilik dermatoz, lipodistrofi ateş, **CHARGE:** Kolobom, kalp defekti, koanal atrezi, büyüme gelişme geriliği, genital hipoplazi, kulak anomalisi/sağırılık, **CTLA4:** Sitotoksik T lenfosit asosiy protein 4, **GLILD:** Granülomatöz lenfositik interstiyel akciğer hastalığı, **G6PC3:** Glukoz 6 fosfataz katalitik alt ünite 3, **HPV:** Human papilloma virüs, **IPEX:** İmmünyetmezlik, poliendokrinopati, X'e bağlı, **LAD:** Lökosit adezyon defekti, **LRBA:** Lipopolysaccharide-responsive beige-like anchor protein, **MSMD:** Mikobakteriyel hastalıklara Mendelyan yatkınlık, **SFAS:** somatik FAS mutasyonu, **STAT:** Signal transducer and activator of transcription, **XLA:** X'e bağlı agramaglobulinemi, **XMEN:** X'e bağlı immün yetmezlik, magnezyum defekti, **EBV:** enfeksiyonu, neoplazi, **XLP:** X'e bağlı lenfoproliferatif hastalık, **YDİY:** Yaygın değişken immün yetmezlik

### Ağır Kombine/ Kombine İmmün Yetmezlikler

Kombine immün yetmezliklerin (KİY) en tipik akciğer bulgusu yaşamın ilk aylarından itibaren bakteriler, virüsler ve mantarlar ile gelişen enfeksiyonlardır. T hücre yetmezliği olan hastalar, herpes virüsleri (*Herpes simplex*, *Varicella zoster* ve CMV) gibi virüslerle fırsatçı enfeksiyonlara karşı oldukça hassastır. Genellikle parainfluenza tip 3, respiratuvar sinsityal virüs (RSV), CMV, adenovirus veya *Pneumocystis jirovecii* ilerleyici pnömونيye neden olmaktadır. T hücre yetmezliklerine antikör üretimindeki anormallikler de eşlik edebilir. Bu nedenle; bu hastalarda, primer antikör eksikliği olan hastalara benzer patojenlerle enfeksiyonlar da olabilir. Pnömoniler birden fazla organizmaya bağlı olabilir. Bu grupta mikobakteri enfeksiyonları da sıktır. BCG aşısı ile aşılınmış çocuklarda aşı suşu (*Mycobacterium bovis*) ile oluşabilecek enfeksiyonlar göz

önünde tutulmalı ve bu çocuklara klinik belirtileri olmasa bile antitüberküloz tedavi verilmelidir (5).

### Sendromik Kombine İmmün Yetmezlikler

DiGeorge sendromu (DGS) olanlar, hücrel immün yetmezliği olan diğer çocuklarda olduğu gibi, fırsatçı organizmalar (yani virüsler ve *Pneumocystis jirovecii*) ile enfeksiyonlara yatkındır. Viral pnömoniler veya *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi en sık görülen pulmoner problemlerdir.

Wiskott-Aldrich sendromunda (WAS) polisakkarit antijenlere antikör yanıtı yetersizdir; protein antijenlere karşı antikör yanıtı kısmen bozulmuştur. Bu nedenle; bu hastalar polisakkarit kapsüllü organizmalar (örn., pnömokok, *Haemophilus influenzae*, meningokok) ile enfeksiyona özellikle duyarlıdır. Piyojenik enfeksiyonlar genellikle

bir yaşından önce başlar ve menenjit, orta kulak iltihabı, pnömoni ve sepsis şeklinde görülebilir. Pnömokok, *Pneumocystis jiroveci* ve herpes virüsleri gibi ajanlarla akciğer enfeksiyonları yaygındır. Görüntüleme bulguları arasında tekrarlayan pnömoni, sinüzit ve mastoidit bulunur.

Ataksi telanjiektazi (AT), ilerleyici serebellar ataksi, okülökutanöz telanjiektazi (3-6 yaşlarında başlar), tekrarlayan bronkopulmoner enfeksiyonlar (bireylerin yaklaşık %80'inde) ve artmış malignite insidansı ile karakterize otozomal resesif bir hastalıktır. Pulmoner komplikasyonlar arasında tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar, bronşektazi ve fibrozis yer alır. Radyasyona maruziyetle artan kanser riski nedeniyle, iyonize radyasyon içeren görüntüleme çalışmaları dikkatli bir şekilde yapılmalıdır.

Hiperimmünoglobulinemi E sendromu (HIES), serum IgE düzeyi yüksekliği, bebeklik döneminde başlayan cilt, akciğerler, iç organlar veya diğer bölgelerdeki stafilokok apseleri ile karakterize bir durumdur. En yaygın enfeksiyöz etken stafilokoktur. Pulmoner komplikasyonlar, pnömatosel oluşumuyla komplike olan tekrarlayan stafilokok pnömonilerini içerir. Persistan tek veya çoklu pnömatosellerin varlığı, bu sendromun en çarpıcı radyografik özelliğidir. Bu akciğer kistleri kalıcı olabilir, genişleyebilir ve bakteri ve mantarlarla süper enfekte olabilir (2,5).

### Antikor Eksiklikleri

PİY alt gruplarında en yaygın olan antikor bozukluklarıdır. Antikor eksikliği olan hastaların büyük çoğunluğunda solunum sistemi bulguları ön plandadır. Üst solunum yolu enfeksiyonları yanında kronik pulmoner belirtiler önemli bir sorun oluşturmaktadır. Tekrarlayan pnömoniler ve bronşektazi gelişimine yatkınlık söz konusudur. Yaygın değişken immün yetmezlik (YDİY)'li hastalar tipik olarak kapsüllü ve atipik mikroorganizmalarla tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar ile başvururlar. Enfeksiyonların dışında interstisyel akciğer hastalığı ve malignite gelişme riski de artmıştır. X'e bağlı agamaglobulinemi (XLA) olan hastalarda da hücre dışı kapsüllü mikroorganizmalar, Mikoplazma türleri ve daha nadiren *S. aureus* ve *Pseudomonas* ile tekrarlayan pnömonilere yatkınlık vardır. IgRT, primer antikor eksikliklerinin yönetimine ve pnömoni riskinde azalmaya kritik katkıda

bulunmuştur. Bununla birlikte; yeterli IgRT' ye ve buna bağlı olarak daha iyi prognoza rağmen, bronşektazi ve solunum fonksiyon testlerinde progresif düşüş görülmekte, bu durum da yaşam kalitesini azaltmaktadır. Ayrıca, granüloamatöz lenfositik interstisyel akciğer hastalığı gibi inflamatuvar ve interstisyel akciğer komplikasyonları, antikor eksikliği olan hastaların genel morbiditesine önemli ölçüde katkıda bulunur. Enfeksiyon-dışı akciğer sorunları tahmin edilenden çok daha sık gelişmekte ve tedavileri zor olmaktadır. Bu nedenle akciğer fonksiyonundaki bozulmayı en aza indirmek için akciğerin ve üst solunum yollarının yapısal ve fonksiyonel durumunun düzenli olarak değerlendirilmesi ve uygun tedavilerin uygulanması gerekir (2,6-9).

### İmmüdisregülasyonla Giden İmmün Yetmezlikler

İmmün yetmezlik spektrumunu kapsayan immüdisregülasyon, otoimmünite ve kronik akciğer hastalıklarına yatkınlık yaratır. İmmüdisregülasyonla giden PİY'den hipopigmentasyon ile seyreden immün yetmezlikler (Chediak-Higashi, Gricelli ve Hermansky-Pudlak sendromları), familyal hemofagositik lenfohistiositozlar (FHL), X'e bağlı lenfoproliferatif sendrom ve otoimmün lenfoproliferatif sendromlar, LRBA, CTLA4 eksikliği gibi regülatuar T hücre bozuklukları yer almaktadır. Aktive lenfosit ve "Natural-Killer" (NK) hücrelerinin inflamasyona katkısı ile veya otoimmün mekanizmalar ile akciğer tutulumu görülebilir. Solunum yolu enfeksiyonları LRBA eksikliği olan hastalarda sıklıkla bildirilmektedir. Akciğer nodülleri ve granüloamatöz lenfositik interstisyel akciğer hastalığı (GLILD), immüdisregülasyonla giden PİY'lerin enfeksiyöz olmayan akciğer belirtileri arasında yer almaktadır (10,11).

### Fagositer Sistem Hastalıkları

Fagositik hücreler, diğer hücre içi mikroorganizmaların yanı sıra piyojenik bakteri ve mantarlara karşı konak savunmasında büyük öneme sahiptir. Konjenital nötropeniler, kronik granüloamatöz hastalık (KGH), lökosit adezyon defektleri (LAD) bu grupta yer alan önemli hastalıklardır. Fagositer sistem hastalığı olan hastalarda tekrarlayan piyojenik enfeksiyonlar ve mantar enfeksiyonlarına yatkınlık vardır. Enfeksiyon etkeni olan orga-

nizmalar arasında *Pseudomonas*, *Serratia marcescans*, *Staphylococcus aureus* gibi bakteriler, *Aspergillus* ve *Candida* gibi mantarlar bulunur.

KGH olan hastalar klinik olarak katalaz pozitif mikroorganizmalarla tekrarlayan bakteri ve mantar enfeksiyonlarıyla başvururlar. Pnömoni, akciğer apsesi ve/veya ampiyem en sık başvuru bulgularıdır. Bu hastalarda *Aspergillus*, *S. aureus*, *Nocardia*, *Burkholderia* gibi mikroorganizmaların yanı sıra *M. tuberculosis* ve tüberküloz dışı mikobakteri enfeksiyonlarına yatkınlık söz konusudur (2,10,11).

### Doğal İmmün Sistem Hastalıkları

Etkene spesifik immün yetmezlikler veya özgül olmayan immün yetmezlikler olarak bilinen bu hastalık grubunda mikobakteriler ile enfeksiyonlara duyarlılık, tekrarlayan veya persistan akciğer enfeksiyonları, CARD9 eksikliğinde invaziv mantar enfeksiyonları, influenza gibi ağır virüs enfeksiyonları, apse ve pnömatosel oluşumu görülebilmektedir. Bu gruptaki "Toll-like" reseptör sinyal iletim yolağındaki bozukluklardan "İnterlökin reseptör beta1 ilişkili kinaz-4" (IRAK-4) eksikliğinde özellikle *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli* gibi ajanların neden olduğu akciğer enfeksiyonları sık görülür (2,12).

### Otoinflamatuvar Hastalıklar

Otoinflamatuvar hastalıklar doğal immün sistem hastalıklarıdır. İnflamazom aracılı hastalıklar, tip 1 interferonopatiler, tekrarlayan ateş sendromları bu grup hastalıklardandır. Tekrarlayan bakteri ve virüs enfeksiyonları görülebilmekle birlikte inflamatuvar akciğer hastalığı ve interstisyel akciğer hastalığı daha sık görülmektedir. Tedavide kullanılan biyolojik ajanlara ikincil akciğer enfeksiyonuna yatkınlık olabilir (13).

### Kompleman Eksiklikleri

Kompleman eksikliklerinin klinik bulguları genellikle antikör eksikliği olan hastaların bulgularına benzerdir. Öte yandan; C2, C4 veya C9'da eksiklikleri olan bazı hastalar tamamen semptomsuz kalabilir. Erken kompleman component eksikliklerinde, bakteriyel (*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae*, *S. aureus*) akciğer enfeksiyonları sık görülür (2,12).

### İmmün Fenokopiler

PİY fenokopileri somatik mutasyonlar ya da kazanılmış antisitokin otoantikörler aracılığı ile ortaya çıkmaktadır. Anti-IFN-gamma otoantikörlerine bağlı mikobakteriyel hastalığa karşı Mendelian duyarlılığı (MSMD-Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases) hastalığına benzer dissemine tüberküloz-dışı mikobakteri enfeksiyonları; anti-IL-17A, anti-IL-17F ve anti-IL-22 otoantikörlerine bağlı kronik mukokütanöz kandidiyazis; anti-IL-6 otoantikörlerine bağlı stafilokokkal deri enfeksiyonları ve anti-GM-CSF otoantikörlerine bağlı pulmoner alveolar proteinozis gelişmektedir (14,15). COVID19 enfeksiyonuna yatkınlık oluşturan immün mekanizmaların araştırıldığı çalışmalarda özellikle 65 yaş üstü erkeklerde hastalığın ağır seyretmesinin tip 1 interferonlara karşı kazanılmış otoantikörlere bağlı olduğu bulunmuştur (16).

### PİY ve Akciğer Bulgularının Önlenmesi ve Tedavisi

Akciğer bulguları olan PİY hastalarında önlem ve tedavi yöntemleri, altta yatan PİY alt gruplarına göre değişmekte olup Tablo 7'te özetlenmiştir. Tüm tedaviler multidisipliner olarak immünoloji uzmanı, göğüs hastalıkları uzmanı, radyolog, patolog, hemşire, göğüs fizyoterapisti, psikolojik destek birimleri ile birlikte yönetilmelidir.

AKİY nedeniyle takip edilen hastalara; fırsatçı etkenler ile enfeksiyonların (*Pneumocystis jiroveci*, fungal patojenler, vb) önlenmesi için antibiyotik (trimetoprim-sulfametaksazol-TMP-SMX) profilaksisi ve aynı zamanda antifungal profilaksi verilmektedir. Parenteral IgRT başlanması (400-600 mg/kg; aylık-21 günde bir, sc/iv), gelişebilecek rekürren veya persistan, ağır ve komplikasyonla seyredabilen enfeksiyon tablolarını engellemektedir. Serum Ig G düzeyi ile ilgili farklı öneriler mevcuttur. Enfeksiyonların önlenmesi için 5-17gr/dl aralığında tutulması, bronşektazi olması durumunda daha yüksek dozlarda IgRT planlanabilmektedir. Bu hastalar tanı almadan önce (AKİY şüphesi olan hastalara BCG aşısı gibi canlı aşılardan yapılmamaktadır.) yapılan BCG aşısı öyküsü olması durumunda tüberküloz için tedavi veya profilaksi protokollerinin düzenlenmesi akciğer tutulumu ve diğer

organların tutulumunu engellemek için gerekmektedir. Annede CMV pozitifliği olması durumunda, uygun izolasyon yöntemleri uygulanmalı, anne sütüne ara verilmesi düşünülmelidir. Tüm bu tedavi ve profilaksi protokollerinin uygulanması ve akciğer komplikasyonlarının azaltılması için hastaların erken tanı alabilmesi çok önemlidir.

Antikor eksikliklerinde tedavinin temeli, hastalarda eksik olan immünglobulini yerine koyarak enfeksiyon sıklığını azaltmaktır. IgRT, antibiyotik profilaksisi, aşılama pnömonileri önlemek için kullanılan tedavilerdir.

Fagositer sistem hastalıklarında, antibakteriyel ve antifungal profilaksiler enfeksiyon sıklığını azaltmaktadır. MSMD ve KGH'de subkutan interferon-gama uygulanabilir. Hematopoetik kök hücre nakli fagositer sistem hastalıklarının bir kısmında kalıcı tedavi şansı sağlamaktadır.

Özellikle bronşiektazi ile komplike seyreden hastalarda göğüs fizyoterapisi ile hava yolu temizliği tedavilerin önemli bir bileşenidir. Göğüs fizyoterapi ve temizleme teknikleri HRCT görüntüleri değerlendirilerek planlanmalı ve hastalar bilgilendirilmeli, eğitilmeli ve tedavi uyumları aralıklı olarak değerlendirilmelidir.

Tüm PİY alt tiplerinde enfeksiyon ataklarında antimikrobiyal ve antiviral tedavilerin uygulanması önem taşır. Enfeksiyonların önlenmesi açısından gerekli hijyen kurallarına uyulması, uygun IGRT ve antibiyotik, antiviral ve antifungal profilaksilerinin düzenlenmesi ve poliklinik takiplerinde hastaların yeni başlayan semptomlar açısından iyi sorgulanması, muayene bulgularıyla birlikte değerlendirilmesi uzun dönem komplikasyonları azaltabilir (7,17,18). PİY'lerde pnömonilerin önlenmesine yönelik önerilen profilaktik ajanlar Tablo 8'te yer almaktadır.

Tablo 7. PİY'de tedavi (17)

PİY Alt Tipi	Ig Replasman Tedavisi	HKHN	Gen Tedavisi	
<b>Kombine immün yetmezlikler</b>				
<b>AKİY (IL2RG, ADA)</b>	Evet	Evet	Evet	• Canlı aşılama yasak: Tamamında
<b>AKİY (diğer)</b>	Evet	Evet	Hayır	• PCP profilaksisi: tüm AKİY, CD40L, CD40
<b>CD40L eksikliği</b>	Evet	Evet	Hayır	• İhtiyaç olduğunda antimikrobiyaller
<b>KİY (diğer)</b>	Evet	Çoğunlukla	Hayır	• Kan ürünleri ışınlanmalı, CMV negatif olmalı: Tamamında
				• ADA: PEG-ADA
				• CD40, CD40L: G-CSF
<b>Sendromik KİY</b>				
<b>WAS</b>	Evet	Evet	Evet	• Canlı aşılama yasak: Çoğunda
<b>AT</b>	Bazı hastalarda	Hayır	Hayır	• Multidisipliner yaklaşım: Çoğunda
<b>DGS</b>	Bazı hastalarda	Hayır	Hayır	• WAS: splenektomi
<b>Diğer sendromlar</b>	Bazı hastalarda	Bazı hastalarda	Hayır	• DGS: timik transplantasyon
<b>HİES tip 1</b>	Hayır	Hayır	Hayır	• İhtiyaç durumunda immünmodülasyon
				• İhtiyaç durumunda kemoterapi
<b>Antikor eksiklikleri</b>				
<b>Agamaglobulinemi</b>	Evet	Hayır	Hayır	• Canlı aşılama yasak: agamaglobulinemi, YDİY
<b>YDİY</b>	Evet	Nadiren	Hayır	• Antibiyotikler: Tamamında
<b>Diğer antikor eksiklikleri</b>	Evet	Hayır	Hayır	• Splenektomi: YDİY
				• İmmünmodülasyon: YDİY
				• Kemoterapi: YDİY
				• Pnömonokok aşısı: SIGAD, IGGSD,

Tablo 7 devam

<b>İmmüdisregülasyon</b>				
<b>FHL</b>	Hayır	Evet	Hayır	<ul style="list-style-type: none"> <li>• İhtiyaç duyulduğunda antimikrobialler</li> <li>• İhtiyaç duyulduğunda kemoterapi</li> <li>• İhtiyaç duyulduğunda immünmodulatorlar</li> </ul>
<b>ALPS</b>	Hayır	Evet	Hayır	
<b>IPEX</b>	Hayır	Evet	Hayır	
<b>APECED</b>	Hayır	Hayır	Hayır	
<b>Diğer</b>	Bazı hastalarda	Bazı hastalarda	Hayır	
<b>Fagositer sistem hastalıkları</b>				
<b>Nötropeni</b>	Hayır	Evet	Hayır	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Canlı bakteriyel aşılarda yasak: Tamamında</li> <li>• Antimikrobiyal profilaksi: Tamamında</li> <li>• IFN-<math>\gamma</math>: KGH</li> <li>• Cerrahi ve dental debridman: KGH, LAD-</li> <li>• Granülosit transfüzyonu: KGH, LAD-I</li> <li>• G-CSF: nütropeniler</li> <li>• Fukoz: LAD-II</li> </ul>
<b>KGH</b>	Hayır	Evet	Evet	
<b>LAD</b>	Hayır	Evet	Hayır	
<b>İnnate (doğal) immün sistem defektleri</b>				
<b>NEMO eksikliği, diğer NF-<math>\kappa</math>B defektleri</b>	Evet	Evet	Hayır	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Canlı aşılarda yasak: NF-<math>\kappa</math>B</li> <li>• PCP profilaksisi: NF-<math>\kappa</math>B</li> <li>• Antimikrobiyal profilaksi: NF-<math>\kappa</math>B, KMKK</li> <li>• G-CSF: WHIM sendromu</li> <li>• Antiviral profilaksi: HSE</li> </ul>
<b>MSMD</b>	Bazı hastalarda	Bazı hastalarda	Hayır	
<b>KMKK</b>	Hayır	Hayır	Hayır	
<b>WHIM sendromu</b>	Evet	Bazılarında	Hayır	
<b>HSE</b>	Hayır	Hayır	Hayır	
<b>EV</b>	Hayır	Hayır	Hayır	
<b>Otoinflamatuvar hastalıklar</b>	Hayır	Hayır	Hayır	
				<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sitokin (IL-1, TNF, IL-6) inhibitörleri: CAPS, DIRA, PAPA, PSMB8, TRAPS</li> <li>• Steroidler: Blau sendromu, DITRA, HIDS, TRAPS</li> <li>• Retinoidler: DITRA</li> <li>• Kolşisin: TRAPS</li> </ul>
<b>Kompleman eksiklikleri</b>	Hayır	Hayır	Hayır	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antibiyotikler: Tamamında</li> <li>• Pnömonokok aşısı: C1, C2, C3, C4</li> <li>• Meningokok aşısı: C5-C9</li> <li>• İmmünomodulatorlar: C1, C2, C4, faktör H ve faktör I</li> </ul>
<b>Sitokin otoantikor- aracılı hastalıklar</b>	Bazı hastalarda	Hayır	Hayır	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Plazmaferez</li> <li>• Rituximab</li> <li>• Sitokin desteği</li> </ul>

**ADA:** Adenozin deaminaz, **AKİY:** Ağır kombine immün yetmezlik, **ALPS:** Otoimmün lenfoproliferatif sendrom, **AT:** Ataksi telanjiektazi, **CAPS:** Kriyoprin-ilişkili otoinflamatuvar sendrom, **CMV:** Sitomegalovirus, **DGS:** DiGeorge sendromu, **DIRA:** IL1 reseptör antagonisti eksikliği, **DITRA:** IL-36 reseptör antagonisti eksikliği, **EV:** Epidermodisplazia verruciformis, **FHL:** Familial hemofagositik lenfhistiositoz, **HIDS:** Hiperimmünoglobulin D sendromu, **HİES:** Hiper immünoglobulin E sendromu, **HSE:** Herpes simpleks ensefaliti, **IGGSD:** İmmünoglobulin alt grup eksikliği, **IPEX:** İmmünyetmezlik, polindokrinopati, X'e bağlı, **KGH:** Kronik granümatöz hastalık, **KİY:** Kombine immün yetmezlik, **KMKK:** Kronik mukokütanöz kandidiazis, **LAD:** Lökosit adezyon defekti, **MSMD:** Mikobakteriyel hastalıklara Mendelyan yatkınlık, **PAPA:** Piyojenik artrit, piyoderma gangrenozum, akne, **PEG-ADA:** Polietilen glikol modifiye adenozin deaminaz, **PİY:** Primer immün yetmezlik, **SIGAD:** Selektif IgA eksikliği,, **TRAPS:** TNF reseptörü ilişkili periyodik sendrom, **WAS:** Wiskott-Aldrich sendromu, **WHIM:** Siğil, hipogamaglobulinemi, enfeksiyonlar, miyelokateksis, **YDİY:** Yaygın değişken immün yetmezlik

Tablo 8. PİY’de bakteriyel solunum yolu enfeksiyonlarından korunmak için profilaksi rejimleri (17)

Antibiyotik	Çocuklar için tedavi rejimi	Erişkinler için tedavi rejimi
Amoksisilin (gerekli ise klavulonat ile kombinasyon düşün)	10-20 mg/kg günde bir veya günde iki kez	500-1000 mg günde bir veya günde iki kez
Trimetoprim (TMP)/ sulfametaksazol (SMX) (TMP için doz)	5 mg/kg günde bir veya günde iki kez	160 mg günde bir veya günde iki kez
Azitromisin	10 mg/kg haftada bir veya 5 mg/kg gün aşırı	500 mg haftada bir veya 250 mg gün aşırı
Klaritromisin	7.5 mg/kg günde bir kez veya günde iki kez	500 mg günde bir kez veya günde iki kez
Doksisiklin	>8 yaş: 25-50 mg günde bir kez veya günde iki kez	100 mg günde bir kez veya günde iki kez
İnhale ajanlar Gentamisin Tobramisin	>6 yaş: 80 mg günde iki kez, 28 gün uygulanacak, 28 gün uygulanmayacak veya 21 gün uygulanacak, 7 gün uygulanmayacak >6 yaş: 300 mg günde iki kez, 28 gün uygulanacak, 28 gün uygulanmayacak	

### Sekonder İmmün Yetmezlikler

Sekonder immün yetmezlikle ilişkili olabilecek durumlar arasında solid organ transplantasyonu, kök hücre nakli ve greft versus host hastalığı (GVHD), HIV, kızamık, EBV, ağır sepsis, milier tüberküloz, lepra gibi enfeksiyonlar, malnütrisyon ve obezite, malignansiler, Diabetes mellitus, ağır karaciğer hastalığı, üremi, orak hücreli anemi, adrenal yetmezlik gibi sistemik hastalıklar, SLE gibi kollajen doku hastalıkları, nefrotik sendrom, protein kaybettiren enteropati, ağır yanıklar gibi lenfosit veya antikor kaybına yol açan hastalıklar, immüsupresif veya immünomodülatör ilaç kullanımı, radyoterapi uygulaması, splenektomi sonrası, prematürite ve yaşlılık yer alır.

#### Kök Hücre Nakli, Greft Reddi, Graft versus Host Hastalığı ve Solid Organ Nakli Yapılmış Çocuklarda Akciğer Sorunları

Doku ve organ transplantasyonları sonrası da akciğerlerde enfeksiyonlar ve enfeksiyon dışı sorunlar sıklıkla görülür. Kullanılan immüsupresif ajanlar ve latent virüs enfeksiyonları ortaya çıkabilecek akciğer komplikasyonlarının belirleyicisidir.

Kök hücre naklinde hazırlık rejimi nedeniyle gelişen sitopeni enfeksiyon riskini artırır. Greft reddi birincil hastalığın tekrarlaması ile sonuçlanırken, eğer nakil nedeni primer immün yetmezlik ise hastalık bulgularının tekrar

ortaya çıkması ile sonuçlanır. Graft versus host hastalığı da dokularda inflamasyon, fibrozis ve otoimmün bulgulara neden olur, enfeksiyon riskini artırır.

Solid organ transplantasyonu sonrası ilk ayda bakteriyel enfeksiyonlar (*Pseudomonas* türleri, *Enterobacter* türleri, *Serratia* türleri, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *L. pneumophila*) sıklıkla görülür. İkinci ayda ise en sık CMV, herpes simpleks virüsü (HSV), VZV, Epstein-Barr virusu (EBV) gibi latent virüslerin reaktivasyonu veya EBV ilişkili lenfoproliferatif hastalık görülebilir. Mantar (*Aspergillus* türleri, *Candida* türleri, *Mucormycosis* türleri, *P. jirovecii*) ve mikobakteri (*M. tuberculosis*, *M. kansasii*, *M. avium kompleksi* (MAC)) enfeksiyonları da sıklıkla görülür.

Transplantasyon öncesi risk faktörlerinin ve eşlik eden hastalıkların ayrıntılı değerlendirilmesi, verici ve alıcının fırsatçı enfeksiyon etkenleri, özellikle CMV yönünden araştırılması çok önemlidir (19-21).

#### Malnütrisyon ve Obezite

Yetersiz beslenen çocuklarda, doğal veya adaptif immünitede yetersizlik oluşmaktadır. Tekrarlayan enfeksiyonlar bu hastalarda ölümün ana nedenleridir. Yetersiz beslenme sonucunda immün sistemde etkilenen fonksiyonlar şöyle sıralanabilir: Cilt ve bağırsak epitel bariyerinde ortaya çıkan değişiklikler, granülositlerin mikrobisidal aktivitelerinde azalma, dolaşımdaki dendritik hücrelerde,

B lenfositlerinde ve kompleman sistemi proteinlerinde kantitatif azalma, tükürük ve gözyaşında bulunan salgısal IgA'da azalma, lenfoid organların atrofisi, geç tip aşırı duyarlılık yanıtlarında bozulma ve Th2 yanıtında baskınlık. Yetersiz beslenen çocukların çoğunda aşılara yanıt yeterli gibi görünse de, spesifik aşı yanıtlarının zamanlaması, kalitesi ve uzun ömürlülüğü etkilenebilir. Tüberküloz, kızamık, VZV ve diğer viral etkenlerin yanı sıra Gram-negatif bakteriler, *S. aureus* ve anaeroplara bağlı pnömoniler sık görülür ve ağır seyredeler (22).

Beslenme bozukluklarının diğer ucunda obezite yer almaktadır. Obez bireyler daha sık enfeksiyon geçirmekte ve enfeksiyonlar daha şiddetli seyretmektedir. Bu durum, diğer komorbiditelerin yokluğunda obezite ile SARS-CoV-2 enfeksiyonunun şiddeti arasında güçlü bir ilişki olduğunu gösteren son çalışmalarla desteklenmektedir. Hastalıkta artan sitokinler, özellikle polarize M1 makrofajların toplanmasına neden olur. Bu hücreler, serbest yağ asitleri ile birlikte, yüksek bir pro-inflamatuar molekül üretimini sürdürürler. Bu kümülatif etki, kronik inflamasyon ve hipersitokinemiye neden olup doğal immünitelyi etkiler ve ağır COVID-19 vakalarında makrofaj aktivasyonunun aracılık ettiği hiper-inflamatuar yanıt için zemin oluşturur (23).

Vitamin B12, folik asit eksiklikleri hematopoitik sistemin tüm hücreleri, bu nedenle de özellikle lenfoid ve miyeloid serinin hücrelerini içeren immün sistem üzerine de etki gösterir ve enfeksiyon riskinde artışla seyredir.

### Enfeksiyonlar

HIV, EBV, kızamık gibi virüsler, özellikle hücrel immünitelyi baskılayarak diğer virüs ve mantar enfeksiyonlarına duyarlılık oluştururlar.

### Orak Hücreli Anemi

Orak hücreli anemide fonksiyonel bir aspleni olması nedeniyle polisakkarit antijenlere karşı immün yanıt yetersizdir ve kapsüllü mikroorganizmaların dolaşımdan temizlenememesine bağlı enfeksiyona bağlı ölüm riski artmıştır. *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Salmonella* ve diğer Gram-negatif basillere bağlı

akciğer enfeksiyonları sıktır. Bu hastalarda ani başlayan öksürük, dispne, göğüs ağrısı, ateş, balgam çıkarma gibi bulgularla karakterize 'akut göğüs sendromu' görülür. Bu tablodan, enfeksiyonların yanında, vasküler trombozlar ve infarktlar da sorumlu olabilir. Beş yaş altı çocuklarda profilaktik penisilin kullanımı güvenli ve faydalı bir yaklaşımdır ve dalak fonksiyonunda bozulmaya bağlı olarak ortaya çıkan pnömokok bakteriyemisi insidansını %85 oranında azaltmıştır. Ayrıca; pnömokok aşılardan yaygın kullanımı da ölümlerin azaltılmasına büyük ölçüde katkı sağlamıştır (24).

### Diabetes Mellitus

*S. aureus*, Gram-negatif mikroorganizmalar (*K. pneumoniae*, *E. coli*, *Enterobacter* türleri, *P. aeruginosa*), *M. tuberculosis* ve mantarlara (*Mucor*, *Aspergillus*, *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis*) bağlı pnömoniler sık görülür; ağır ve komplikasyonlarla seyredeler (19).

### Kollajen Doku Hastalıkları

Kollajen doku hastalıklarında hastanın aldığı immünesupresif ilaçların yanı sıra immün disregülasyon, hücrel ve humoral immünitelenin baskılanması, fagositer sistemin etkilenmesi, dalak ve retikuloendotelial sistem tutulumu olan hastalarda mikroorganizmanın eliminasyonunun bozulması enfeksiyon riskini artırır. Viral (VZV, CMV, EBV), bakteriyel (*S. pneumoniae*, mikobakteriler) ve mantar (*Aspergillus* türleri, *Nocardia* türleri, *P. jirovecii*) enfeksiyonları sık görülür. Kollajen doku hastalıklarının tedavisinde yaygın olarak kullanıma giren anti-TNF ilaç tedavileri sonucu özellikle tüberküloz enfeksiyonlarına eğilim artmıştır (19).

### Nefrotik Sendrom ve Kronik Böbrek Yetmezliği

Çocukluk çağında primer nefrotik sendrom (NS), proteinüri, ödem, hipoalbuminemi ve hiperlipidemi varlığı ile karakterize bir hastalıktır. NS'nin olası komplikasyonları yelpazesi içinde, insidansı %8 ile 84 arasında değişen tekrarlayan enfeksiyonlar vardır. Bu enfeksiyonların oluşumunu kolaylaştıran faktörler şöyle sıralanabilir: Hücre aracılı immünitelye sorunlar, immünesupresif tedavi kullanımı, yetersiz beslenme, immünglobulin, properdin, faktör B ve kompleman proteinleri gibi spesifik proteinlerin

idrarla kayıpları nedeniyle ortaya çıkan tekrarlayan enfeksiyonlar vardır. Gram-pozitif ve Gram-negatif bakteriler, mantarlar ve mikobakterilere bağlı pnömoniler siktir (25).

### Prematürite, Yenidoğan ve Yaşlılık Dönemi

Prematürite durumunda ve yenidoğan döneminde immün sistemin matürasyonunun tam olmaması nedeniyle özellikle bakteriyel enfeksiyonlara eğilim vardır. İlk iki yaşta polisakkarit antijenlere antikor oluşturma yetersizdir. Yaşlılıkta ise timik involüsyon nedeniyle hücrel immünite eksikliği vardır.

### KAYNAKLAR

1. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *Journal Of Clinical Immunology* 2020;40:24-64.
2. Patrawala M, Cui Y, Peng L, et al. Pulmonary Disease Burden in Primary Immune Deficiency Disorders: Data from USIDNET Registry. *Journal of Clinical Immunology* 2020;40:340-9.
3. Jesenak M, Banovcin P, Jesenakova B, Babusikova E. Pulmonary manifestations of primary immunodeficiency disorders in children. *Frontiers In Pediatrics* 2014;2:77.
4. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification. *Journal Of Clinical Immunology* 2020;40:66-81.
5. Buckley RH. Pulmonary complications of primary immunodeficiencies. *Paediatric Respiratory Reviews*2004;5 Suppl A:S225-33.
6. Baumann U, Routes JM, Soler-Palacin P, Jolles S. The Lung in Primary Immunodeficiencies: New Concepts in Infection and Inflammation. *Frontiers In Immunology* 2018;9:1837.
7. Hanitsch L, Baumann U, Boztug K, et al. Treatment and management of primary antibody deficiency: German interdisciplinary evidence-based consensus guideline. *European Journal Of Immunology* 2020;50:1432-46.
8. Verma N, Grimbacher B, Hurst JR. Lung disease in primary antibody deficiency. *Lancet Respiratory Medicine* 2015;3:651-60.
9. Maglione PJ. Chronic Lung Disease in Primary Antibody Deficiency: Diagnosis and Management. *Immunology And Allergy Clinics Of North America* 2020;40:437-59.
10. Chan AY, Torgerson TR. Primary immune regulatory disorders: a growing universe of immune dysregulation. *Current Opinion In Allergy And Clinical Immunology* 2020;20:582-90.
11. Krone KA, Winant AJ, Vargas SO, et al. Pulmonary manifestations of immune dysregulation in CTLA-4 haploinsufficiency and LRBA deficiency. *Pediatric Pulmonology* 2021;56:2232-41.
12. Owayed A, Al-Herz W. Sinopulmonary Complications in Subjects With Primary Immunodeficiency. *Respiratory Care* 2016;61:1067-72.
13. Fremont ML, Crow YJ. STING-Mediated Lung Inflammation and Beyond. *Journal Of Clinical Immunology* 2021;41:501-14.
14. Ku CL, Chi CY, von Bernuth H, Doffinger R. Autoantibodies against cytokines: phenocopies of primary immunodeficiencies? *Human Genetics* 2020;139:783-94.
15. Singh A, Jindal AK, Joshi V, et al. An updated review on phenocopies of primary immunodeficiency diseases. *Genes & Diseases* 2020;7:12-25.
16. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science* 2020;370(6515).
17. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Journal Of Allergy And Clinical Immunology* 2015;136:1186-205 e1-78.
18. Cinetto F, Scarpa R, Pulvirenti F, et al. Appropriate lung management in patients with primary antibody deficiencies. *Expert Review Of Respiratory Medicine* 2019;13:823-38.
19. Aleem MS, Sexton R, Akella J. Pneumonia In An Immunocompromised Patient. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557843/*
20. Mombelli M, Lang BM, Neofytos D, et al. Burden, epidemiology, and outcomes of microbiologically confirmed respiratory viral infections in solid organ transplant recipients: a nationwide, multi-season prospective cohort study. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2021;21:1789-800.
21. Manuel O, Estabrook M, American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of P. RNA respiratory viral infections in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clinical Transplantation* 2019;33:e13511.
22. Bourke CD, Berkley JA, Prendergast AJ. Immune Dysfunction as a Cause and Consequence of Malnutrition. *Trends In Immunology* 2016;37:386-98.
23. Korakas E, Ikonomidis I, Kousathana F, et al. Obesity and COVID-19: immune and metabolic derangement as a possible link to adverse clinical outcomes. *American Journal Of Physiology Endocrinology And Metabolism* 2020;319:E105-E9.
24. Kato GJ, Piel FB, Reid CD, et al. Sick cell disease. *Nature Reviews Disease Primers* 2018;4:18010.
25. Alfakeekh K, Azar M, Sowailmi BA, et al. Immunosuppressive burden and risk factors of infection in primary childhood nephrotic syndrome. *Journal Of Infection And Public Health*. 2019;12:90-4.

## EDİNSEL BAĞIŞIKLIK YETMEZLİĞİ SENDROMU (AIDS) VE PNÖMONİ

Akciğer problemleri, genellikle insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu tanısının konulmasına neden olan klinik tablolardır. Akut enfeksiyondan çeşitli kronik akciğer hastalıklarına uzanan bir yelpazede karşımıza çıkabilirler (Tablo 9) (1). Çocukluk çağı HIV enfeksiyonunda önleyici ve tedavi edici yaklaşımların gelişmesiyle hem HIV enfekte çocuk sayısı hem de HIV enfeksiyonuna bağlı mortalite azalmıştır. Ancak, pnömoni HIV ile enfekte çocuklarda en önemli morbidite ve mortalite nedeni olarak önemini korumaktadır. Özellikle beş yaşından küçük çocuklarda HIV enfeksiyonu ağır pnömoni ve pnömoniye bağlı ölüm açısından önemli bir risk faktörüdür. Pulmoner yakınmaları olan HIV hastalarında etkenin belirlenmesi, uygun tedavinin başlanması ve prognoz açısından önemlidir. Bakteriyel pnömoni HIV ile enfekte çocuklarda en sık saptanan alt solunum yolu enfeksiyonudur. En sık saptanan bakteriyel patojenler arasında *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* ve *Pseudomonas aeruginosa* vardır (2,3,4). İnvaziv pnömokokal hastalık riski genel popülasyona göre daha yüksek olup bu durum artmış nazofarengeal pnömokok kolonizasyonuna bağlanmıştır (5). Yakın zamanda Zambia’da 103’ü HIV ile enfekte toplam 617 pnömonili çocuğu kapsayan bir çalışmada; bakteriler %50,6 ile HIV enfekte çocuklarda en sık akciğer grafisi pozitif pnömoni etkeni olarak saptanmıştır. Tek tek incelendiğinde ise *S. pneumoniae* %19,8, *S. aureus* %12,7, *H. influenzae* %6,8, *Enterobacteriaceae* %6,4 oranında pnömoni etkeni olarak bulunmuştur (6). Bakteriyel pnömoni belirti ve bulguları ile radyolojik özellikleri genel olarak HIV ile enfekte olmayan çocuklar ile benzerdir. Empirik tedavide ampisilin+gentamisin veya seftriakson önerilmektedir (1,2).

*Pneumocystis jirovecii* HIV ile enfekte çocuklarda pnömoniye en sık neden olan fırsatçı enfeksiyondur. Yukarıda belirtilen çalışmada da %24,9 ile tek başına en sık saptanan etken olmuştur (5). Bu sonuç, HIV ile enfekte çocuklarda trimetoprim-sulfametoksazol (TMP/SMX) profilaksisinin ve uygun klinik tablo ile başvuran olgularda empirik yüksek doz TMP/SMX tedavisinin önemini vurgulamaktadır. Özellikle profilaksi ve antiret-

roviral tedavi (ART) almayıpnömoni ile başvuran HIV ile enfekte infantlarda en sık görülen patojen *Pneumocystis jirovecii*’dir. Klinik bulgular, genellikle akut başlangıçlı öksürük, ateş, taşikardi ve hipoksidir. Olguda HIV RNA yükünün yüksek saptanması *Pneumocystis jirovecii* için oldukça tahmin ettiricidir. CD4+ T hücre sayısı ise özellikle küçük çocuklarda daha az faydalıdır. Çünkü, bebeklerin yaklaşık dörtte birinde *Pneumocystis jirovecii* tanısı sırasındaki CD4+ T hücre sayısı >1500 hücre/mm<sup>3</sup> olabilmektedir. TMP/SMX tedavisinin yanında hipoksik *Pneumocystis jirovecii* olgularında sistemik kortikosteroid tedavisi faydalı bulunmuştur ve önerilmektedir (1,7).

HIV epidemisinin yaşandığı bölgelerde tüberküloz (TB) insidansı da artmıştır. HIV enfeksiyonu tüberküloza yatkınlık yaratmakta, *M. tuberculosis* enfeksiyonu da HIV ile enfekte olgularda immünsupresyonu ve AIDS tablosuna ilerleyişi hızlandırmaktadır. *M. tuberculosis* enfeksiyonu, HIV ile enfekte çocuklarda hastalık ve yaygın hastalığa daha hızlı ilerlemektedir. Mortalite HIV ile enfekte olmayanlara göre daha yüksektir. Antiretroviral tedavi ile TB insidansı azalmış olsa da ART almakta olan HIV ile enfekte çocuklarda TB riski HIV negatif çocuk-

Tablo 9. HIV enfeksiyonunun pulmoner komplikasyonları (1)

Akut akciğer hastalığı
İnfeksiyonlar
Bakteriyel
Viral
Mikobakteriyel
Fungal
Mikst (çoklu) enfeksiyonlar
Kronik akciğer hastalığı
Kronik enfeksiyon
İnterstitial pnömoni - Lenfositik interstitial pnömoni, deskuamatif interstitial pnömoni gibi
Maligniteler - Kaposi sarkomu, lenfoma gibi
İmmün rekonstitüsyon inflamatuvar sendromu (IRIS)
Bronşektazi
Bronşiyolitisi obliterans
Diğer: Aspirasyon pnömonitisi, astım, pulmoner hipertansiyon gibi

lara göre daha yüksektir. TB ve HIV arasındaki bu ilişki nedeniyle TB tanısı konulan çocuklarda HIV enfeksiyonu araştırılmalıdır. Ters durumda, kilo kaybı veya solunum semptomları ile başvuran HIV ile enfekte çocuklarda da TB araştırılmalıdır. HIV ile enfekte çocuklarda TB klinik belirti ve bulguları HIV ile enfekte olmayanlarla genel olarak benzerdir. Ancak, daha ciddi hastalık ve milyer hastalık, TB menenjit gibi daha sık akciğer dışı tutulum olabilir. Akciğer TB'unda klinik tablo genellikle kronik öksürük ve gelişme geriliği şeklinde olmakla birlikte hastalar akut pnömoni ile de başvurabilir (1).

Virüsler giderek daha sıklıkla HIV ile enfekte çocuklarda pnömoni etkeni olarak bildirilmektedir. En sık RSV olmak üzere influenza, parainfluenza, human metapneumovirus ve adenovirus genel popülasyonla benzer şekilde en yaygın solunum yolu virüsleri olarak karşımıza çıkmaktadır. İnfluenza söz konusu olduğunda mümkün olduğunca erken dönemde (ideal olarak ilk 72 saatte) oseltamivir başlanmalıdır. Bunların dışında bağıışıklığı normal kişilerde ciddi pnömoni yapması beklenmeyen CMV, kızamık ve varicella zoster virüsleri HIV ile enfekte çocuklarda ciddi pnömoniye neden olabilir. Varicella enfeksiyonunda asiklovir veya valasiklovir verilir. Kızamık geçiren hastalara yüksek doz A vitamini verilmelidir. CMV özellikle ART almayan ciddi immünsupresyonu olan olgularda pnömoniye neden olmaktadır. Solunum sekresyonlarında saptanması mutlaka hastalığı göstermeyebilir. Diğer patojenlerle birlikte saptanabilir, mevcut tabloya katkısının saptanması zor olabilir. Kesin tanı akciğer biyopsisi gerektirebilir. CMV pnömonisinin tedavisinde 2-3 hafta süreyle intravenöz gansiklovir kullanılmalıdır. Klinik iyileşme saptandığında oral valgansiklovire geçilip toplam tedavi 6-8 haftaya tamamlanabilir. Ciddi immünsupresyonu devam eden olgularda nüksü önlemek için valgansiklovir profilaksisi verilmelidir (1,2).

HIV ile enfekte çocuklarda pnömoni gelişimini önlemek için öncelikle erken dönemde ART başlanmalıdır. Bağıışıklama çok önemli bir başka stratejidir. Rutin çocukluk çağı aşılama şemasında yer alan konjuge pnömokok aşısı, *Haemophilus influenzae* tip b aşısı, pertussis aşısı gibi inaktif aşuların tamamı HIV ile enfekte çocuklarda uygulanmalıdır. Altı aylıktan itibaren yıllık influenza

aşılması önerilmektedir. İki yaş üzerinde rutin konjuge pnömokok aşılmasına ek olarak 23 valanlı polisakkarid pnömokok aşısı yapılmalıdır. HIV enfeksiyonu, çocuklarda konjuge menigokok aşılması için bir endikasyondur. CD4+ T hücre sayısı ve yüzdesine göre ağır immünsupresyonu olmayan (en az 6 aydır CD4+ T hücre yüzdesi  $\geq$ 15 ve CD4+ T hücre sayısı  $\leq$  5 yaş  $\geq$ 750/mm<sup>3</sup> ve  $>$ 5 yaş  $\geq$ 200/mm<sup>3</sup> olması) HIV ile enfekte çocuklarda canlı viral aşular olan kızamık-kızamıkçık-kabakulak aşısı ve su çiçeği aşılması önerilir. BCG aşısı yapılmamalıdır. TMP/SMX profilaksisi ve aktif tüberküloz teması, tüberkülin deri testi veya interferon gamma salınım testi pozitifliği gibi durumlarda izoniazid profilaksisi verilmelidir. Beslenmenin mümkün olan en iyi şekilde sağlanması ve ev içi hava kirliliğinin azaltılması pnömoni gelişimini önlemede faydalı olacaktır (1,4).

## KAYNAKLAR

1. Zar H, Gray D. Respiratory Disorders in Human Immunodeficiency Virus-Infected Children and Adolescents. In: Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children. (Eds: Wilmott RW, Deterding R, Li A, Ratjen F, Sly P, Zar HJ, Bush A), 9th edition, Elsevier, 2019, Philadelphia, p: 968-980. e4.
2. Nuttall JJC. Current antimicrobial management of community-acquired pneumonia in HIV-infected children. Expert Opin Pharmacother 2019;20:595-608.
3. Theodoratou E, McAllister DA, Reed C, et al. Global, regional, and national estimates of pneumonia burden in HIV-infected children in 2010: a meta-analysis and modelling study. Lancet Infect Dis 2014;14:1250-58.
4. Gray DM, Zar HJ. Community-acquired pneumonia in HIV-infected children: a global perspective. Curr Opin Pulm Med 2010;16:208-16.
5. Gill CJ, Mwanakasale V, Fox MP, et al. Impact of human immunodeficiency virus infection on Streptococcus pneumoniae colonization and seroepidemiology among Zambian women. J Infect Dis 2008;197:1000.
6. Seidenberg P, Mwananyanda L, Chipeta J, et al. The Etiology of Pneumonia in HIV-infected Zambian Children: Findings From the Pneumonia Etiology Research for Child Health (PERCH) Study. Pediatr Infect Dis J 2021;40:S50-S58.
7. Pneumocystis jirovecii Infections. In: Red Book: 2021-2024 Report of the Committee on Infectious Diseases, 32nd ed, Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH (Eds), American Academy of Pediatrics, Itasca, IL 2021. p.595-601.

## HEMATOLOJİK MALİGNENSİLER VE HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLI YAPILAN HASTALARDA PNÖMONİLER VE TEDAVİLERİ

### HEMATOLOJİK MALİGNENSİLERDE PNÖMONİLER

Çocukluk çağında en sık görülen hematolojik maligniteler lösemi ve lenfomalardır. Çocuklarda lösemiye bağlı en sık görülen pulmoner komplikasyon pnömonilerdir. Yapılan çalışmalarda sıklığı %6,4 olmakla birlikte, özellikle kemoterapinin indüksiyon ve konsolidasyon fazında sıklığının arttığı gösterilmiştir (1).

Klinik bulgular; soğuk algınlığı benzeri semptomlar gibi hafif olabilirken, yatarak tedavi gerektiren daha şiddetli alt solunum yolu semptomları veya mekanik ventilasyon desteği gerektirecek kadar şiddetli olabilir (1). Ayrıca hematolojik malignitesi olan çocuklarda, sıklıkla zayıflamış inflamatuvar süreç ve bağışıklık yanıtının bozulması nedeniyle enfeksiyonların klinik ve laboratuvar bulguları maskelenebilir. Sonuç olarak, pnömoni; öksürük, dispne veya plöritik göğüs ağrısı gibi solunum semptomları olmaksızın sadece subakut ateş ile kendini gösterebilir (2,3). Detaylı değerlendirmeye ayrıntılı öykü ve fizik muayene ile başlanmalıdır. Fizik muayenede pnömoniyi düşündürecek, ral, hipoksi, takipne, solunum sıkıntısı işaretleri olabilir. Şiddetli pnömoni, solunum yetmezliği, sepsis, çoklu organ yetmezliği ya da septik şoka neden olabilir.

Laboratuvar incelemelerinde, tam kan sayımı, C-Reaktif Protein (CRP), prokalsitonin yanısıra venöz kateeterleri varsa her lümeninden kan kültürü de alınmalıdır. Ayrıca enfeksiyon etkenini saptama olasılığını artırmak için ilk ateş sırasında periferik venden de kan kültürü alınmalıdır (4).

Solunum semptomları oluştuğunda akciğer grafisi ile birlikte nazofaringeal sürüntü ya da yıkamadan kültür ve/veya moleküler analizler yapılabilir. Yapılan bir çalışmada febril nötropenisi olan ancak solunum semptomları olmayan çocuklarda çekilen akciğer grafisinin ek bir yarar sağlamadığı görülmüştür (5). Solunum semptomları olan, ancak akciğer grafisinde bulgu saptanmayan çocuklarda

nötrofil sayısı düzeldikten sonra bu bulguların ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır (2).

Akciğer grafisi çekilmesi; ateşi ısrarcı olan ya da lökosit ve nötrofil sayısı yüksek olup ateşi olan olgularda önerilmektedir. Bakteriyel enfeksiyonlar, hava bronkogramının eşlik ettiği alveolar konsolidasyonlar gibi özgün olmayan radyolojik bulgulara neden olurlar. Viral enfeksiyonlar, buzlu cam ya da retiküler opasiteler şeklinde görülürler. Mantar enfeksiyonları özellikle Aspergillus türleri buzlu camın çevrelediği nodüler lezyonlar (halo ya da menisküs işareti) şeklinde bulgu verir. Ayrıca odağı bulunamayan uzamış febril nötropenili çocuklarda akciğer tomografisi çekilebileceği unutulmamalıdır.

Viral enfeksiyon tanısı çoğunlukla viral PCR panelleri ile konulurken, viral kültürler ya da direkt floresan antikor immünoassay de kullanılabilir. Mantar enfeksiyonlarının tanısı ise mikroskopi, kültür, galaktomannan ve PCR ile konulmaktadır. Galaktomannan düzeyi serumda bakılabileceği gibi akciğer enfeksiyonunu göstermede daha spesifik olan bronkoalveolar lavaj (BAL)'da da bakılabilir (6). Bakteri, mantar ve virüsler için birçok test yapılmasına rağmen özellikle febril nötropenisi olan hastalarda mikrobiyolojik tanı konulamaz. Hastaların çoğu ampirik başlanan geniş spektrumlu tedavilerle düzelir (7). Ancak; ampirik tedavilerle düzelmeyen ve klinik olarak kötüleşme görülen vakalarda daha invaziv işlemlerin yapılması önerilir. Prokalsitonin, CRP gibi belirteçlerin ölçümü, tedavi yanıtı iyi olmayan hastaları erken saptamak için faydalıdır (8).

İnvaziv işlemler, gerçek enfeksiyon etkeninin saptanmasını, ilaç duyarlılık testlerinin yapılmasını ve uygun tedavinin planlanmasını sağlayabilir. Bu amaçla bronkoalveolar lavaj, bilgisayarlı tomografi gözetiminde ince iğne aspirasyonu veya açık biyopsi yapılabilir (9-13). Lösemili hastalarda yapılan bir çalışmada hastaların %70'inde BAL ile mikrobiyolojik etken gösterilebilmiş, biyopsi sonuçlarına göre hastaların %77'sinde, BAL sonuçlarına göre

Tablo 10. Hematolojik malignitelere pnömonilerde sıklıkla izole edilen mikroorganizmalar

Virüsler	Bakteriler	Mantarlar
Rhinovirüs (RhV)	<i>Pseudomonas spp.</i>	<i>Aspergillus spp.</i>
Respiratuar Sinsityal Virüs (RSV)	<i>Klebsiella spp.</i>	<i>Candida spp.</i>
Influenza A	<i>Escherichia coli</i>	<i>Fusarium spp.</i>
Parainfluenza (PIV)	<i>Streptococcus pneumonia</i>	<i>Pneumocystis jirovecii</i>
Human Bocavirüs (HBoV)	<i>Staphylococcus aureus</i>	
Human Metapnömovirüs (HMOV)	<i>Nocardia spp.</i>	
Sitomegalovirüs (CMV)	<i>Group D enterococcus</i>	
Human Herpesvirüs (HHV-6/7/8)	<i>Mycoplasma spp.</i>	
Adenovirüs	<i>Chlamydia trachomatis</i>	
Coronavirus (SARS-CoV-2)		

%83'ünde antibiyotik değişikliği yapılmıştır (14). Yapılan çalışmalarda bronkoskopi yapılan vakaların çok azında geçici hipoksi veya pulmoner kanama gibi komplikasyonlar gözlenmiş olup BAL alınması diğer yöntemlere göre daha etkili ve güvenli bulunmuştur (15-17). Çocuk ve erişkinlerin akciğer lezyonlarının BAL ya da açık akciğer biyopsisi ile değerlendirildiği 53 çalışmanın meta-analizinde enfeksiyonları tespit etme açısından BAL ile açık biyopsi karşılaştırıldığında fark gözlenmezken komplikasyon riski daha az görülmüştür. Bu nedenle; enfeksiyondan şüphelenildiğinde BAL tercih edilmelidir (18).

Virüs, bakteri veya mantarlar hematolojik malignensilerde pnömoni etkeni olabilir (Tablo 10). En sık tespit edilen virüs Rhinovirus olmakla birlikte, RSV, Influenza A, Parainfluenza, Bocavirus, Metapnömovirus ve CMV sıklıkla saptanan sorumlu viral etkenlerdir (8,19). SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile ilgili yapılmış çalışmalarda çoğu vakaların hafif ya da asemptomatik geçirildiğine dair bulgular vardır (20,21). Hematolojik malignensili çocuklardaki koronavirüs pnömonilerinin tedavi prensipleri ile ilgili rehberler hazırlanmıştır ancak daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır (22). Nötropeni, bakteriyel enfeksiyonlar için ana predispozan faktördür. Gram negatif bakteriler nötropenik pnömonide en sık izole edilen organizmalardır (23,24). Yapılan çalışmalarda alınan örneklerde *Aspergillus* sıklığında artış gözlenirken, ko-trimaksazol profilaksisi nedeniyle *Pneumocystis jirovecii* vakalarında azalma gözlenmektedir (25,26). Hematolojik malignitesi olan çocuklarda, pulmoner komplikasyonlara bağlı mor-

talite %20 civarında olup, mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastalarda bu oran %90'lara çıkmaktadır (23).

## KAYNAKLAR

1. Koskenvuo M, Mottonen M, Rahiala J, et al. Respiratory viral infections in children with leukemia. *Pediatr. Infect Dis J* 2008; 27: 974–80.
2. Freifeld A.G, 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: 427–31.
3. Kotloff RM, Ahya VN, Crawford SW. Pulmonary complications of solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:22–48.
4. Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B, et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients: 2017 update. *J Clin Oncol* 2017; 35:2082–94.
5. Renoult E, Buteau C, Turgeon N, et al. Is routine chest radiography necessary for the initial evaluation of fever in neutropenic children with cancer? *Pediatr Blood Cancer* 2004; 43: 224–28.
6. Ruhnke M, Bohme A, Buchheidt D, et al. Diagnosis of invasive fungal infections in hematology and oncology—guidelines from the Infectious Diseases Working Party in Haematology and Oncology of the German Society for Haematology and Oncology (AGIHO). *Ann Oncol* 2012; 23: 823–33.
7. Cerdeira Barreiro N, Santiago-Garcia B, Casas I, et al. Detection of Respiratory Viruses in the Clinical Outcome of Children With Fever and Neutropenia. *Pediatr Infect Dis J* 2020; 39: 533–38.
8. Baraka A, Zakaria M. Presepsin as a diagnostic marker of bacterial infections in febrile neutropenic pediatric patients with hematological malignancies. *Int J Hematol* 2018; 108: 184–91.

9. Collaco JM, Gower WA, Mogayzel PJ, et al. Pulmonary dysfunction in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients: Overview, diagnostic considerations, and infectious complications. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 49: 117–26.
10. Elbahlawan LM, Avent Y, Montoya L, et al. Safety and Benefits of Bronchoalveolar Lavage and Lung Biopsy in the Management of Pulmonary Infiltrates in Children With Leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2016; 38: 597–601.
11. Furuya ME, Gonzalez-Martinez F, Vargas MH, et al. Guidelines for diagnosing and treating pulmonary infiltrates in children with acute leukaemia: Impact of timely decisions. *Acta Paediatr* 2008; 97: 928–34.
12. Jayasuriya G, Lin B, Keogh SJ, Selvadurai H. Pulmonary Complications of Malignancies and Blood and Marrow Transplantation. *Pulm. Complicat. Non Pulm Pediatr Disord* 2017; 51–77.
13. Eroglu-Ertugrul NG, Yalcin E, Oguz B, et al. The value of flexible bronchoscopy in pulmonary infections of immunosuppressed children. *Clin Respir J* 2020;14:78-84.
14. Elbahlawan L, Rains KJ, Stokes DC. Respiratory Care Considerations in the Childhood Cancer Patient. *Respir Care* 2017;62:765–75.
15. Furuya ME, Ramirez-Figueroa JL, Vargas MH, et al. Diagnoses unveiled by early bronchoscopy in children with leukemia and pulmonary infiltrates. *J Pediatr Hematol Oncol* 2012; 34:596–600.
16. Elbahlawan LM, Avent Y, Montoya L, et al. Safety and Benefits of Bronchoalveolar Lavage and Lung Biopsy in the Management of Pulmonary Infiltrates in Children With Leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2016; 38: 597–601.
17. Rao U, Piccin A, Malone A, et al. Utility of bronchoalveolar lavage in the diagnosis of pulmonary infection in children with haematological malignancies. *Ir J Med Sci* 2013; 182: 177–83.
18. Chellapandian D, Lehrnbecher T, Phillips B, et al. Bronchoalveolar lavage and lung biopsy in patients with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2015; 33: 501–9.
19. Mikulska M, Cesaro S, de Lavallade H, et al. Vaccination of patients with haematological malignancies who did not have transplantations: Guidelines from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis* 2019; 19: e188–99.
20. Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics* 2020; 145:e20200702.
21. Lu X, Zhang L, Du H, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med* 2020;382: 1663–65.
22. Yang C, Li C, Wang S. Clinical strategies for treating pediatric cancer during the outbreak of 2019 novel coronavirus infection. *Pediatr Blood Cancer* 2020; 67: e28248.
23. Erdur B, Yilmaz S, Oren H, et al. Evaluating pulmonary complications in childhood acute leukemias. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008; 30: 522–26.
24. Chaoui D, Legrand O, Roche N, et al. Incidence and prognostic value of respiratory events in acute leukemia. *Leukemia* 2004; 18: 670–75.
25. Segal BH, Bow EJ, Menichetti F. Fungal infections in nontransplant patients with hematologic malignancies. *Infect Dis Clin N Am* 2002; 16: 935–64.
26. Neumann S, Krause SW, Maschmeyer G, et al. Primary prophylaxis of bacterial infections and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with hematological malignancies and solid tumors: Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2013; 92: 433–42.

## HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKİL HASTALARINDA PNÖMONİ

### Giriş

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN); hematolojik hastalıklar, kanserler ve genetik hastalıklar gibi çok çeşitli hastalıklar için küratif bir tedavi şeklidir (1,2). Nakil alanındaki gelişmeler sonucunda nakil yapılan hasta sayılarında ve yaşam oranlarında artış olmuştur. Bunlara bağlı olarak, kısa (nakil sonrası ilk 100 gün) ve uzun dönem (nakilden 100 gün sonra) komplikasyonların önemi daha

da artmıştır (1,2,3). Nakil hastalarında en önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden olan akciğer komplikasyonlarının görülme oranı %20-60 arasında değişmektedir (4,5). Bu komplikasyonların oranı ve ağırlığı, hazırlık rejimi yoğunluğu ve tipi, nakil sonrası hastanın immünojenik iyileşme durumu, nakil endikasyonu olan hastalık, nakil tipi (allojenik veya olog) ve nakil öncesinde akciğer hastalığı bulunması gibi faktörlere bağlı olarak değişmektedir (4). Tanının zamanında konulamaması nedeniyle uygun tedavi başlanmasında gecikme ve uzun süreli ampirik yaklaşımlar sonucunda mortalite artar (6).

Akciğer komplikasyonları enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz komplikasyonlar olmak üzere iki ana grupta sınıflandırılır. Ayrıca, komplikasyonun gelişme zamanına bağlı olarak faz I (nakil sonrası ilk 30 gün; engraftman öncesi), faz II (nakil sonrası 30-100 gün) ve faz III (nakilden 100 gün sonra) olmak üzere üçe ayrılır (Şekil 1) (7).

### Enfeksiyöz Komplikasyonlar

Son yıllarda, erken tanı, etkin profilaksi ve tedavi yaklaşımları sonucunda, nakil sonrası enfeksiyon ilişkili ölümlerde azalma görülmekle beraber, akciğer enfeksiyonları önemli bir sorun olmaya devam etmektedir (8). Akciğer grafisi genel olarak, ne enfeksiyöz etiyolojileri birbirinden ayırt edici, ne de enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz komplikasyonları ayırt edici özellikler taşır. Bu da akciğer komplikasyonlarını daha karmaşık hale getirir. Sıklıkla bronkoskopi ile spesifik nedenin tanısı, uygun tedavi kararının verilmesinde kritik önem taşımaktadır (3).

### Bakteriyel Pnömoni

Nötropenik fazda tipik bakteriyel pnömoni etkenleri gram negatif basil ve gram pozitif koklardır (9). Spesifik antiteler, *Stenotrophomonas maltophilia* hemorajik pnö-

monisi, *Streptococcus viridans* ilişkili ARDS, nozokomiyal lejyonellozisi içerir. Semptom ve bulgular atipik olabildiği gibi, hızlı progresyon da görülebilir. Hipoksemi tek bulgu olabilir ve hızlıca akciğer bilgisayarlı tomografisini (BT), mümkünse tanısal bronkoskopiye ve antibiyotik tedavisinin bir an önce başlanmasını gerektirir (9). Bakteriyel pnömoni nakil sonrası 100 günden sonra daha az görülür. Bu hastalarda genellikle etkenler *Streptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae* gibi kapsüllü bakterilerdir (1). Akciğer grafisi vakaların %50'sinde negatif olduğundan, görüntüleme için BT önerilir (8). Ampirik tedavi başlarken dirençli bakteri ile kolonizasyon hikayesi göz önünde bulundurulmalıdır (9). Özellikle *Pseudomonas* ve *Klebsiella* türleri gibi mortalitesi yüksek etkenler nedeniyle, geniş spektrumlu antibiyotiklerin hızlıca başlanması gerekir (8).

Yaygın patojenler dışında HKHN hastalarında Nokardiya gibi organizmalar da pnömoniyeye yol açabilir (1). Özellikle başlangıç antibiyotik tedavisine cevap vermeyen hastalarda akla getirilmelidir (8). Nokardiya pnömonisi, çoğunlukla; steroid alan ama pneumocystis için profilaktik trimetoprim sulfametoksazol kullanılmayanlarda gelişir

	Faz I (ilk 30 gün) Engraftman öncesi	Faz II (30-100 gün) Engraftman sonrası	Faz III (100 günden sonra) Geç dönem
Hasta immün sistem defekti	Nötropeni, mukozit, kateter, akut GVHH	Hücrel immünite bozukluğu Akut GVHH	Hücrel ve humoral immünite bozukluğu, kronik GVHH
Enfeksiyöz	Gram (-) bakteri Gram (+) bakteri Aspergillus HSV	Aspergillus Pneumosisis Mikobakteriyel CMV TSV (PIF, RSV, influenza, adenovirüs)	Kapsüllü bakteri Nokardiya Aspergillus Mikobakteriyel CMV TSV (PIF, RSV, influenza, adenovirüs)
Non-enfeksiyöz	KKH PERDS	VOH DAH IPS	BOS KOP ILD

BOS: bronşiolitis obliterans sendromu, KKH: konjestif kalp hastalığı, CMV: sitomegalovirus, KOP: kriptojenik organize pnömoni, TSV: toplum kaynaklı solunum virüsleri, DAH: diffüz alveolar hemoraji, GVHH: graft-versus-host hastalığı, HSV: herpes simpleks virüs, IPS: idiyopatik pnömoni sendromu, PERDS: periengraftman respiratuar distress sendromu, RSV: respiratuar sinsiyal virüs, VOD: venooklusiv hastalık. \*Chi ve ark. yayımından alınmıştır (7).

Şekil 1: Çıkış zamanlarına göre HKHN sonrası görülen akciğer komplikasyonları

(1). Bilgisayarlı tomografi bulguları hızlıca kavitasyona ilerleyebilen nodüller, kitleler ve konsolidasyonu içerir. Balgam veya bronkoalveoler lavaj (BAL) örneklerinde etkenin izolasyonu ile tanı doğrulanır (8).

Mikobakteriyel pnömoni nakil sonrası seyrek olarak görülse de (1), morbidite ve mortalite oranı diğer tüberküloz (Tb) vakalarından daha yüksektir (10). Mikobakteriyel enfeksiyonların ortanca başlangıç zamanı yaklaşık nakil sonrası 250 gündür (1). Atipik bulgular ve akciğer dışı hastalık yaygın olarak görülür (8). Nakil yapılmayan Tb hastalarındaki klasik akciğer görüntüleri, bu hastalarda bulunmayabilir (1). Bunların yerine diffüz lobar-segmental infiltrasyon, interstisyel pnömoni ve erişkin respiratuvar distress sendromu, periferik pulmoner nodüller ve diffüz alveoler hemorajiyi içeren, spesifik olmayan görüntüleme bulguları vardır (11). İmmünsüpresif ilaçlar ile anti-Tb ilaçların etkileşimi, ilaç yan etkilerinde artış ve bu konuda çalışma kısıtlılığı, tedavide güçlükler neden olur (8, 10). Tüberküloz dışı mikobakteriyel enfeksiyonlar da pnömoniyeye neden olmaktadır ve nakil sonrası 5 yıllık izlemde görülme oranı %2,5 olarak rapor edilmiştir (12).

### Mantar Pnömonisi

Nakil hastalarında invaziv mantar enfeksiyonunun (İME) yıllık insidansı %1,3-10 arasında değişmektedir (8). Kanıtlanmış veya olası İME, nakil sonrası bir yılda görülen ölümün bağımsız ve güçlü bir göstergesidir (13). İnvaziv küf mantarlarının kaba mortalitesi %60'a kadar çıkabilir (2).

Mantar enfeksiyonlarının en sık görünen formu invaziv pulmoner aspergillozistir (İPA). Klinik şüphe yüksek olduğunda bile İPA tanısını koymakta zorluklar vardır. Nakil hastalarında bulgular genellikle spesifik değildir ve mantar dışı enfeksiyondan ve hatta non-enfeksiyöz komplikasyonlardan ayırt etmek güçtür (13). Graft versus host hastalığı (GVHH) nedeniyle steroid kullananlarda İPA sıklıkla ateşsiz seyredir (1). Akciğer görüntülemesi spesifik olmayabilir. Görüntüleme; "halo bulgusu" ve hilal şeklinde hava işareti, kama şeklinde konsolidasyon, segmental veya lobar konsolidasyon veya kaviter lezyonun eşlik ettiği düzgün sınırlı dens lezyon gözlenebilir (14). Bunlar içinde buzlu cam opasitesinde halo ile çevrili

nodül, akciğer aspergillozisi için tanıda özellikle önemlidir. Sentrilobüler mikronodüller, anjiyoinvaziv hastalık-tan çok bronkoinvaziv hastalığa işaret eder ve solunum örneklerinin mikolojik analizlerinin duyarlılığı açısından önemlidir (1).  $\beta$ -D-glukan ve galaktomannan, aspergillus antijenlerinin belirlenmesi için İPA tanısı ve tarama amacı ile yaygın olarak kullanılan testlerdir. Ancak; bu testlerin yalancı pozitif veya yalancı negatif serum değerleri rapor edilmektedir (8). BAL örneklerinden yapılan testlerin duyarlılığı seruma göre daha yüksektir (15). BAL'da aspergillus PCR'in duyarlılığı ve özgüllüğü İPA için yüksek olsa da erişimi yaygın değildir (8). İPA beklenen hastalarda koenfeksiyonun sık olması BAL endikasyonunu güçlendirir (1). Balgam, BAL ve diğer vücut sıvıları ve cilt örneklerinin boyama teknikleri ile kültür ve direkt mikroskopik inceleme, mikrobiyolojik tanı için çok önemli yere sahiptir. Kültür ayrıca mantar türlerinin ve antifungal hassasiyetinin belirlenmesini de sağlar. Kan kültürlerinin yaygın hastalıkta bile küfler için negatif olduğu bilinmektedir (13). Histopatolojik inceleme, tanı için altın standart olsa da koagülasyon bozukluğu gibi çeşitli nedenlerden dolayı klinisyenler genellikle istekli davranmazlar. Bu nedenle tanı; görüntüleme (özellikle akciğer BT) ve mikrobiyolojik testlere dayanır ve çoğu invaziv mantar hastalığı "olası" ve hatta "mümkün" olarak kategorize edilir (13). İPA'da mortalite yüksek olduğu için agresif ve hızlı tedavi gerekir (16). İPA'da ilk basamak tedavi vorikonazol veya itraconazol ile monoterapidir (17).

Aspergillus dışı küf mantarı enfeksiyonları oldukça düşük oranlarda (< %0,3) görülür (18). Bu enfeksiyonlar Mukor ve Rhizopus türlerine bağlı gelişebilir. Mukormikozis enfeksiyonları nadir görülür ancak sıklıkla fatal seyreder. Mukormikozis tedavisi; amfoterisin B ile beraber cerrahi rezeksiyonu içerir (1).

Mantar profilaksisinde flukonazol kullanıldığı için, invaziv fungal enfeksiyonlar içinde kandida riski önemli ölçüde azaltılmıştır (13). Öte yandan bu yaklaşım; flukonazole duyarlı *Candida albicans* enfeksiyonlarının sıklığını azaltırken, flukonazole dirençli *Candida glabrata* ve *Candida krusei* gibi non-albicans kandida enfeksiyonlarının sıklığında artışla sonuçlanmıştır (13).

*Pneumocystis jiroveci* enfeksiyonu insidansı trimetoprim-sulfametoksazol profilaksisi alanlarda oldukça düşüktür (19). Bu enfeksiyon genellikle pentamidin veya atovakuon gibi diğer tip profilaksi alanlarda gelişir. Bu vakaların çoğunda latent enfeksiyonun reaktivasyonu söz konusudur. *Pneumocystis jiroveci* enfeksiyonu, nakil sonrası ortanca 14,5 ayda gelişen geç dönem komplikasyondur ve çoğunlukla profilaksinin erken kesildiği hastalarda gözlenir (1).

### Viral Pnömoniler

Sitomegalovirüs (CMV) pnömonisi: Gansiklovir ile erken dönem önleyici tedavi sonrası CMV pnömönisi sıklığında dramatik düşüş olmuştur (3). Kesin tanı, akciğer dokusunda inklüzyon cisminin görüldüğü biyopsi ile konulsa da kan veya BAL'da PCR ile CMV pozitifliğinin saptanması ile tedavi başlanır. İlk basamak tedavi gansiklovir ve CMV immünglobulininden oluşur (8).

Solunum yolu virüsleri: Moleküler biyolojik tanısal yöntemlerin gelişimi ile nakil hastalarında toplum kaynaklı viral solunum yolu enfeksiyonları daha çok saptanmaya başlanmıştır (1). Bunlar; influenza virüsü, respiratuvar sinsityal virüs, parainfluenza virüsü, insan metapnömovirüsü, insan rinovirüsü ve koronavirüsü içerir ve prognozları kötüdür. Ayrıca viral enfeksiyonlar, pulmoner fungal enfeksiyonların gelişimini de kolaylaştırır (3). Respiratuvar virüs enfeksiyonları ile ilgili önemli bir diğer nokta da akciğer fonksiyonlarında bozulma, bronşiolitis obliterans, idiyopatik pnömoni sendromu, idiyopatik interstisyel pnömoni gibi non-enfeksiyöz akciğer komplikasyonları ile ilişkili olduklarının bulunmasıdır (1,8). Toplum kaynaklı alt solunum yolu viral enfeksiyonlarının BT görüntüleri benzerlik gösterir ve sıklıkla küçük sentrilobüler nodüller, tomurcuklanmış ağaç görünümü, yama şeklinde bilateral buzlu cam opasiteleri ve konsolidasyonu içerir (1).

COVID-19: SARS-CoV 2 ve daha yaygın bilinen adı ile COVID-19 semptomları nakil hastalarında genel popülasyondakine benzer şekilde, ateş, öksürük, nefes darlığı ve halsizliktir (8). Tanı için en yaygın yöntem nazofarengeal sürüntü örneklerinden RT-PCR testidir. Oksijen veya mekanik ventilasyon ihtiyacı olanlarda deksameta-

zon başlanmasının uygun olduğu düşünülmektedir (20). Remdesivir alt solunum yolu tutulumu olanlarda hastanede kalış süresini kısaltır. Mortalite oranı genel popülasyona göre daha yüksektir (8).

### Enfeksiyon Dışı Akciğer Komplikasyonları

Geçmişte akciğer komplikasyonlarının yaklaşık yarısı enfeksiyona sekonder iken, enfeksiyon profilaksisi ve tanı ve tedavideki gelişmeler sonucunda denge, enfeksiyöz olmayan akciğer komplikasyonlarına doğru kaymıştır (2,5). Enfeksiyon dışı akciğer komplikasyonlarının nakil sonrası enfeksiyon dışı mortalitedeki payı %50'lere ulaşmaktadır (5).

### İdiyopatik Pnömoni Sendromu

İdiyopatik pnömoni sendromu (İPS) aktif alt solunum yolu enfeksiyonu, kardiyak veya renal fonksiyon bozukluğu ve iyatrojenik sıvı yüklenmesi olmaksızın, yaygın alveoler hasar olarak tanımlanır (5). Modifiye İPS tanı kriterleri Tablo 11'de gösterilmiştir (6). İPS sıklığı %2-10 arasında değişir ve tanımı birçok klinik sendromu içermektedir (4). Bunlar arasında akut respiratuvar distres sendromu, diffüz alveoler hemoraji (DAH), periengraftman respiratuvar distres sendromu (PERDS), akut interstisyel pnömoni, gecikmiş pulmoner toksisite sendromu, sayılabilir. Hastaların %62-69'unda mekanik ventilasyon ihtiyacı gelişir (6). Tedavide standart yaklaşım; yüksek dozlarda sistemik kortikosteroid ve destekleyici bakımdan oluşur. Mortalite oranı oldukça yüksek (%60) olup; mekanik ventilasyon ihtiyacı olanlarda bu oran %100'e çıkabilmektedir (1).

### Periengraftman Respiratuvar Distres Sendromu (PERDS)

PERDS, İPS'in bir alt grubu olarak sınıflandırılrsa da farklı klinik bulgular ile seyrederek ve prognozu daha iyidir (4). İzole olarak veya engraftman sendromunun bir parçası olarak ortaya çıkabilmektedir. İnsidansı %3,5-5 arasında değişmektedir (21). Kardiyak fonksiyon bozukluğu ve enfeksiyon olmadan (22), nötrofil engraftmanı sırasında gelişen ateş, dispne, hipoksemi, akciğer grafisinde bilateral pulmoner infiltrasyon ile karakterizedir (21). Son yıllarda, kortikosteroid tedavisine erken dönemde başlan-

Tablo 11. İdiyopatik pnömoni sendromunun modifiye tanımı\*

1. Yaygın alveoler hasar kanıtı
  - (a) Akciğer grafisi veya BT'de multilober opasiteler
  - (b) Pnömoni semptom ve bulguları (öksürük, dispne, takipne, raller)
  - (c) Anormal pulmoner fizyoloji bulguları  
Alveolo-arteriyel oksijen farkında artış; O<sub>2</sub> desteği tedavisi ihtiyacı  
Yeni veya artmış restriktif SFT anormalliği
2. Aktif alt solunum yolu enfeksiyonu olmaması
  - (a) Negatif testler
    - (i) Bakteri: bakteri, asit-fast basil, Nokardia, Lejyonella, Mikoplazma için boyama ve kültür
    - (ii) Virüs: kültür, DFA ve solunum virüsleri için PCR (adenovirüs, influenza, parainfluenza, metapnömovirüs); 'shell vial' kültürü (VMV, RSV), CMV, VZV, HSV için DFA; viral inklüzyonlar için sitopatoloji
    - (iii) Mantar: boyama ve kültür, Aspergillus türleri için serum ve BALS galaktomannan ELISA, bazı klinik durumlarda Zygomycetes diğer non-Aspergillus küfleri için PCR
  - (b) Diğer muhtemel patojenler açısından düşünülecek testler: HHV6, rinovirüs, koronavirüs
  - (c) Klinik durum izin verirse ve daha az invaziv testler yetersizse akciğer biyopsisi
3. Pulmoner fonksiyon bozukluğunu açıklayacak kalp yetmezliği, akut böbrek hasarı veya iyatrojenik sıvı yüklenmesi gibi alternatif nedenlerin olmaması

**BALS:** Bronkoalveolar lavaj sıvısı, **CMV:** Sitomegalovirus, **DFA:** Direkt floresan antikor boyama, **ELISA:** Enzim bağlı immüno sorbent analizi, **HHV6:** İnsan herpesvirus 6, **HSV:** Herpes simpleks virüs, **PCR:** Polimeraz zincir reaksiyonu, **RSV:** respiratuvar sinsiyal virüs, **VZV:** Varisella zoster virüsü. \*Vande Vusse ve ark. yayınından alınmıştır (12).

ması ve destekleyici tedavi verilmesi sayesinde, mortalite oranları %7-10'a düşmüştür (21,22).

### Diffüz Alveoler Hemoraji

Diffüz alveoler hemoraji (DAH) tipik olarak engraftman öncesinde veya engraftman sırasında gelişir, daha geç dönemde görüldüğü de bildirilmektedir. Sıklığı %2-6 arasında değişmektedir (4). Klinik bulguları; ateşin eşlik edebildiği dispne, produktif olmayan öksürük ve hemoptiziden oluşur (1,6). Bu hastalarda hızlı bir şekilde solunum yetmezliğine gidış gözlenebilir (4). DAH tanımı için aşağıdakilerden birisinin bulunması gereklidir; (i) en az %20 hemosiderin yüklü makrofaj, (ii) alveoler yüzeyde en az %30 kan, (iii) seri lavajlarda ilerleyici kanlı görünüm (6). Akciğer görüntülemesinde çoğunlukla santral ve baziler dağılım gösteren infiltrasyonlar saptanır (2). Yüksek çözünürlüklü BT bulguları; interlobüler septal kalınlaşmanın eşlik edebildiği, perihiler bölgede orta ve

alt zonlarda daha belirgin olmak üzere diffüz buzlu cam opasitesini (Arnavut kaldırımı görünümü) içerir (23). Tedavi stratejileri; yüksek doz kortikosteroid ile trombo-sit transfüzyonu, antifibrinolitik ve pro-coagülanlardan oluşan destekleyici tedavidir (6). Prognozu kötüdür ve mortalite oranı %64-100 arasında değişmektedir (2).

### Kriptojenik Organize Pnömoni

Kriptojenik organize pnömoni (KOP), pnömoni-yi taklit eden ve enfeksiyöz olmayan akciğer hasarıdır. Sıklıkla geç dönem komplikasyonu (ortanca başlangıç zamanı 100-108 gün) olarak kabul edilse de nakil sonrası erken dönemde de görülebilir (4, 6). Subakut hastalık ile karakterize olup (6) klinik bulguları spesifik değildir ve produktif olmayan öksürük, ateş ve ilerleyici dispneyi içerir (4). Akciğer görüntülemesinde tek taraflı veya iki taraflı yama tarzında konsolidasyonlar ve buzlu cam opasiteleri ile subplevral ve peribonşiyal bant benzeri patern

görülür. Kesin tanı için akciğer biyopsisi gerekse de tipik klinik bulgular varlığında ve enfeksiyöz pnömoniyi dışlayan bronkoskopi ile tedavi başlanabilir (6). Tedavide kortikosteroidler kullanılır (0.5-1 mg/kg prednizolon) ve doz azaltılması aylar içinde yavaş yavaş yapılır. Doz azaltma sırasında tekrar önemli bir risktir (4)

### **Akut Fibrinöz Organize Pnömoni**

Akut fibrinöz organize pnömoni (AFOP) son yıllarda tanımlanmış olup, az sayıda hastada nakil sonrası erken veya geç dönemde nadir olarak rapor edilmiştir (4). Klinik bulguları öksürük, ateş ve dispne oluşur. Subakut klinik bulgular yanında solunum yetmezliği ile sonuçlanan ilerleyici ve yıkıcı bir seyri de olabilir. Akciğer görüntülemesi bulguları; nodüler infiltrasyon veya periferik ve multifokal hava boşluğu opasitelerini içerir (4). KOP ile beraberliği bildirilmiştir ve bu durumda KOP prognozunu kötüleştirir (6). Kesin tanı biyopsi bulguları ile konulur. Yüksek doz kortikosteroid, etanersept ve mikofenolat mofetil ile iyileşme bildirilmiştir (4)

### **Gecikmiş Pulmoner Toksikite Sendromu**

Gecikmiş pulmoner toksikite sendromu İPS'in alt tiplerinden birisidir (12). Ortanca başlama zamanı, nakil sonrası 45 gündür (21-149 gün arası). Klinik bulguları efor dispnesi, prodüktif olmayan öksürük, difüzyon kapasitesinde azalma olup, sıklıkla ateş bu bulgulara eşlik eder. Radyografik bulguları bilateral buzlu cam alanları, lineer nodüler, konsolidatif veya miks opasiteleri içerir. Steroid tedavisi ile vakaların %90'dan fazlasında iyileşme görülür (12).

### **Sekonder Pulmoner Alveoler Proteinozis**

Sekonder pulmoner alveolar proteinozis (PAP), makrofaj fonksiyon bozukluğu sonucunda surfaktan ve amorf periyodik asit Schiff (PAS) pozitif lipoproteinlerin terminal bronşiyol ve alveol içerisinde birikimi ile karakterizedir (6). İnsidansı bilinmese de oldukça nadir olduğu düşünülmektedir. Klinik bulguları öksürük, dispne, hipoksemiden oluşur. Akciğer görüntülemesinde Arnavut kaldırımı görünümü ile diffüz buzlu cam opasiteleri görülür (1). Tanıda enfeksiyonun dışlanması ve bronkoskopi ile BAL sıvısının opak sütlü görünümde olması ve

makrofajlar içerisinde PAS pozitif materyalin gösterilmesi önemlidir. Kesin tanı akciğer biyopsisi ile konulur. Sekonder PAP'ın optimum tedavisi ve GM-CSF'in tedavideki yeri bilinmemektedir. Diğer PAP hastalarında olduğu gibi akciğer lavajı tedavide kullanılır (6).

### **İnterstisyel Akciğer Hastalıkları**

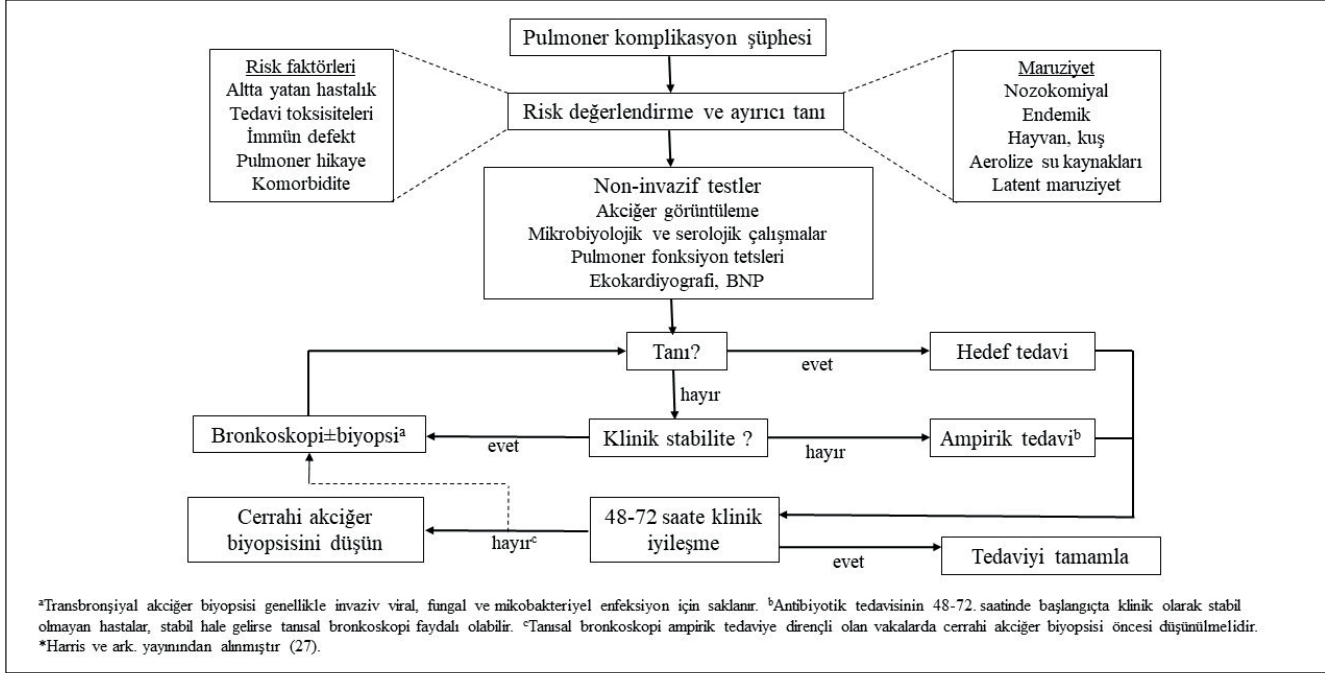
İnterstisyel akciğer hastalıkları (İAH), uzun dönem enfeksiyon dışı akciğer komplikasyonlarının %12-60'ını oluşturur. Nakil ile İAH arası süre bir çalışmada 11,3 ay olarak bulunmuştur (1). Nakil sonrası farklı paternlerde tanı almaktadır. Bunlar; spesifik olmayan interstisyel akciğer hastalığı, diffüz alveoler hasar, lenfoid interstisyel pnömoni, eozinofilik pnömoni ve akut fibrinöz organize pnömoniyi içerir (24). BT görüntüsündeki paterne göre tanımlanır (örneğin buzlu cam opasitesi hakimiyeti veya alveoler konsolidasyon). İAH restriktif tipte solunum bozukluğuna yol açar (1).

### **Pulmoner Sitolitik Trombi**

Hemen hemen her zaman sadece çocuklarda allojenik nakil sonrası görülen bu komplikasyonun insidansı %1,2-2,4'dür ve ortanca başlangıç zamanı 3 aydır (1,3-11,3 ay). Klinik bulguları ateş, öksürük, solunum sıkıntısıdır (6). Radyolojik bulgular küçük periferik nodüllerden diffüz opasitelere kadar değişir. Akut ve kronik GVHD ile güçlü ilişkisi olduğu bildirilmekte olup tedavide kortikosteroidler kullanılır (6)

### **Plöroparankimal Fibroelastozis**

İlk kez 2011 yılında tanımlanan (25) bu komplikasyon çok nadir görülen bir interstisyel pnömonidir (sıklığı %0,28) (1). Nakilden yıllar sonra tanı konulmaktadır. Tanıda oldukça önemli olan BT görüntüleri: plevral ve subplevral kalınlaşma, subplevral retikülasyon, traksiyon bronşektazisi ve volüm kaybıdır ve izlemde alt loblara yayılım olur. Solunum fonksiyon testleri restriktif solunum bozukluğunu gösterir (1). Kronik GVHD ile ilişkisi tartışmalıdır (26). Sıklıkla hava kaçıışı sendromu eşlik eder, etkin bir medikal tedavi seçeneği bulunmamakta olup prognoz kötüdür. Bu hastalarda olgu bazlı olarak akciğer transplantasyonu düşünülebilir (1).



Şekil 2: HKHN hastalarında pulmoner infiltrasyonlar için tanısal değerlendirme yaklaşımı

## Sonuç

Akciğer komplikasyonları, HKHN hastalarında en önemli mortalite ve morbidite nedenleri arasındadır. Son yıllarda enfeksiyöz komplikasyonların tanısı, önlenmesi ve tedavisi konusundaki gelişmelerle beraber, akciğer komplikasyonları arasında enfeksiyöz olmayanlar biraz daha ön plana çıkmıştır. Komplikasyonların tanısı için genel tanısal yaklaşımlar Şekil 2'de sunulmuştur (27). Akciğer komplikasyonlarının spesifik nedenlerinin klinik ve radyolojik olarak birbirlerine benzerlik göstermesi sonucunda kesin tanı konusunda güçlükler devam etmektedir. Her ne kadar mikrobiyolojik etkenlerin gösterilmesi açısından moleküler testler konusunda gelişmeler olsa da klinik pratikte ampirik tedaviler başlanabilmekte, bu da komplikasyonların tedavisinde başarı oranını azaltmaktadır. Kesin tanının konulması ve buna bağlı olarak daha spesifik tedavilerin uygulanabilmesi için yeni tanı yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Bondeelle L, Bergeron A. Managing pulmonary complications in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Rev Respir Med* 2019; 13: 105-19.
2. Diab M, ZazaDitYafawi J, Soubani AO. Major Pulmonary Complications After Hematopoietic Stem Cell Transplant. *Exp Clin Transplant* 2016; 14: 259-70.
3. Ford ES, Crothers K, Cheng GS. Pulmonary infections in the hematopoietic cell transplant patient. *Curr Opin Infect Dis* 2020; 33: 205-13.
4. Ahya VN. Noninfectious acute lung injury syndromes early after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Chest Med* 2017; 38: 595-606.
5. Carreras E, Cooke KR. Noninfectious pulmonary complications. In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, ed. *The EBMT Handbook, Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. Cham: Springer Nature, 2019: 393-402
6. Vande Vusse LK, Madtes DK. Early onset noninfectious pulmonary syndromes after hematopoietic cell transplantation. *Clin Chest Med* 2017; 38: 233-48.
7. Chi AK, Soubani AO, White AC, Miller KB. An update on pulmonary complications of hematopoietic stem cell transplantation. *Chest* 2013; 144: 1913-22.

8. Shiari A, Nassar M, Soubani AO. Major pulmonary complications following Hematopoietic stem cell transplantation: What the pulmonologist needs to know. *Respir Med* Aug-Sep 2021;185:106493.
9. Averbuch D. Bacterial Infections. In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, ed. *The EBMT Handbook, Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. Cham: Springer Nature, 2019:265-72.
10. Pena T, Klesney-Tait J. Mycobacterial infections in solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Chest Med* 2017;38: 761-70.
11. Aguado JM, Silva JT, Samanta P, Singh N. Tuberculosis and transplantation. *Microbiol Spectr* 2016; 4.
12. Beswick J, Shin E, Michelis FV, et al. Incidence and risk factors for nontuberculous mycobacterial infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018; 24: 366-72.
13. Maertens JA. Invasive fungal infections. In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, ed. *The EBMT Handbook, Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. Cham: Springer Nature, 2019:273-80.
14. 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.
15. Nguyen MH, H. Leather H, Clancy CJ, et al. Galactomannan testing in bronchoalveolar lavage fluid facilitates the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematologic malignancies and stem cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17: 1043-50.
16. De La Cruz O, Silveira FP. Respiratory Fungal Infections in Solid Organ and Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin Chest Med* 2017; 38 :727-39.
17. 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: 433-44.
18. Afessa B, Abdulai RM, Kremers WK, et al. Risk factors and outcome of pulmonary complications after autologous hematopoietic stem cell transplant. *Chest* 2012; 141: 442-50.
19. 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.
20. Calzetta L, Aiello M, Frizzelli A, et al. Dexamethasone in Patients Hospitalized with COVID-19: Whether, When and to Whom. *J Clin Med* 2021; 10: 1607.
21. Baj B, Wang XX, Gao Y, et al. Prior anti-PD-1 therapy as a risk factor for life-threatening peri-engraftment respiratory distress syndrome in patients undergoing autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2021; 56: 1151-58.
22. Afessa B, Abdulai RM, Kremers WK, et al. Risk factors and outcome of pulmonary complications after autologous hematopoietic stem cell transplant. *Chest* 2012; 141: 442-50.
23. Tanaka N, Kunihiro Y, Kobayashi T, et al. High-resolution CT findings of idiopathic pneumonia syndrome after haematopoietic stem cell transplantation: based on the updated concept of idiopathic pneumonia syndrome by the American Thoracic Society in 2011. *Clin Radiol* 2016; 71: 953-59.
24. Schlemmer F, Chevret S, Lorillon G, et al. Late-onset noninfectious interstitial lung disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Respir Med* 2014; 108:1525-33.
25. von der Thüsen JH, Hansell DM, Tominaga M, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis in patients with pulmonary disease secondary to bone marrow transplantation. *Mod Pathol* 2011; 24: 1633-39.
26. Bergereon A. Late-Onset Noninfectious Pulmonary Complications After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin Chest Med* 2017; 38: 249-62.
27. Harris B, Geyer AI. Diagnostic Evaluation of Pulmonary Abnormalities in Patients with Hematologic Malignancies and Hematopoietic Cell Transplantation. *Clin Chest Med* 2017; 38: 317-31.

## ONKOLOJİK HASTALIKLARDA PNÖMONİLER VE KEMOTERAPÖTİKLERE BAĞLI BAĞIŞIKLIK YETMEZLİKLERİNDE PNÖMONİLER

Çocuk kanserlerinde tedavi başarısı ve sağ kalım hızı gelişmiş ülkelerde %80'in üzerindedir. Bu başarıda yoğun kemoterapi protokollerinin, cerrahi ve radyoterapi tekniklerinde gelişmelerin payı olduğu kadar, destek bakım ve tedavilerinin kalitesi, komplikasyonların kontrolü ve tedavilerinin de payı vardır. Antikanser etkinliği artırmak için kullanılan yoğun dozlarda kemoterapi ve radyoterapi şemaları nedeniyle en sık görülen sorunlardan biri nötropenik dönemde ateşli enfeksiyonlardır. Kanserli çocuklarda kanserin kendisi de nötropeni yapabilir veya nötrofil fonksiyonlarında bozulmaya neden olabilir. Kanserlin tanısı, tedavisinin içeriği, yoğunluğu ve süresi nötropeninin derinliğini ve enfeksiyonun şiddetini belirler. Kanserli çocuklarda virulansı düşük etkenler ile enfeksiyonlar veya toplumda sık görülen ve normalde hafif enfeksiyon yapan etkenlerle şiddetli enfeksiyonlar görülebilir (1-10).

Retiküloendotelial sistem kanserlerinde kanserin doğası nedeni ile, solid tümörlerde yoğun ve yüksek anti-neoplastik ilaç dozları veya yüksek dozda ve geniş alana verilen radyoterapi nedeni ile bağışıklık sistemi baskısı daha fazla ve uzun sürer. Lösemi ve lenfomalarda kemik iliğinin infiltrasyonuna bağlı gelişen nötropeni, nötrofil fonksiyon bozukluğu, kortikosteroid ve anti-CD20 antikoru kullanımı fonksiyonel nötropeni ve hipogamaglobulinemiye neden olur, daha kemoterapi başlamadan önceki dönemde enfeksiyon eğilimi artar. Yüksek riskli, metastatik ve tekrarlayan solid tümörlerde yoğun kemoterapi şemaları yanında immünoterapi, hedefe yönelik biyolojik ajanlar ve kimerik antijen reseptörü değiştirilmiş (CAR-T) hücresel tedaviler fırsatçı mikroorganizmalar ile enfeksiyonların sıklığını ve şiddetini artırır. Venöz kateter varlığı, bozulmuş mukozal bariyerler, yutma güçlüğü, bilinç kaybı veya diğer nörolojik sorunlar nedeni ile artan aspirasyon riski pnömoni gelişimine zemin hazırlar (1,5,10-13).

Kanser tanısı ve tedavisi alan çocuk ve ergenlerde bağışıklığın baskılanması nedeni ile nötropenik ateş (veya febril nötropeni) en sık görülen ve acil müdahale gerektiren enfeksiyon tablosudur, aynı zamanda önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Kanserli çocuklarda nötropeni mutlak nötrofil sayısının (MNS) veya absölu nötrofil sayısının  $500/\text{mm}^3$  altında olması ile tanımlanır; MNS  $500-1000/\text{mm}^3$  arasında olup 48 saat içinde  $500/\text{mm}^3$  altına düşmesi beklenen hastalar da nötropenik kabul edilir. Enfeksiyon riski MNS  $500/\text{mm}^3$  altında yüksektir,  $100/\text{mm}^3$  altına indiğinde ise risk daha da artar. Nötropenik hastalarda ateş yaşamı tehdit edebilecek bir enfeksiyonun tek bulgusu olabilir. Ancak ateş olmadan da ciddi enfeksiyonlar görülebilir. Genel durumun bozulması, hipotermi, hipotansiyon veya bilinç değişikliği kanserli nötropenik hastalarda ateş olmasa bile ciddi enfeksiyona işaret edebilir; bu hastalar nötropenik ateş gibi değerlendirilir ve tedavi edilirler (1,5,6,10,11,13,14).

Nötropenik hastalarda oral yol ile ölçülen vücut ısısının bir kez  $38,3^\circ\text{C}$  veya üzerinde ölçülmesi, bir saatten uzun süren  $38^\circ\text{C}$  ve üzerinde ateş veya son 12 saatte  $38^\circ\text{C}$  üzerinde ölçülen iki değer, nötropenik ateş veya febril nötropeni olarak tanımlanır. Nötropenik hastalarda rektal ateş ölçümü mukozal travmaya neden olacağından ve enfeksiyon riski yaratacağından önerilmez. Oral ısının eşdeğeri olan aksiller veya timpanik ölçüm ile de değerlendirme yapılabilir. Aksiller ölçümde bir kez  $\geq 37,7^\circ\text{C}$  veya bir saatten uzun süren  $\geq 37,4^\circ\text{C}$  vücut ısısı ateş olarak kabul edilir (6).

Nötropenik kanserli hastalarda pnömoni sıklığı %2,4-8,5 arasında bildirilmektedir. Kanserli hastalarda gelişen pnömonilerde komplikasyon sıklığı 5 kat fazladır (1,12,15). Nötropenik ateşli kanserli çocuklarda solunum yolu enfeksiyonlara karşı hassastır, enfeksiyon kolaylıkla yayılır, solunum yetmezliğine neden olabilir ve yaşamı tehdit edebilir. Bu nedenle, kanserli hastalarda pnömoni tanısının erken konularak tedavinin hızla başlanması veya güçlendirilmesi önem taşır. Ateşli ve kemoterapiye bağlı nötropenisi olan çocuklarda kemoterapi şeması, kemoterapötikler ve dozları ile çevresel maruziyetlerin ayrıntılı öyküsü alınmalıdır. Glukokortikoidler farmakolojik dozlarda nötrofil migrasyonu, fagositoz ve intraselüler bak-

terisidal aktiviteyi düşürürler, makrofaj fonksiyonlarını bozarlar; bu nedenle doku invaziv mantar enfeksiyonları, intraselüler bakteriler, virüsler ve protozoonlar ile enfeksiyon riski artar. Antimetabolitler ve alkilleyici ajanlar hücre proliferasyonunu etkileyerek B ve T hücre sitopenisi ve fonksiyon bozukluğu yaparlar. Temozolomid alanlarda *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi görülebilir; enfeksiyon riski temozolomid kullanım süresi uzadıkça ve steroid ile birlikte kullananlarda artar. Bu nedenle temozolomid alacak hastalarda profilaksi önerilir. Rituksimab özellikle B hücre sitopenisi ve hipogamaglobulinemi yapar; fatal bakteriyel, fungal ve viral enfeksiyonlar veya reaktivasyonlara neden olabilir. Hedefe yönelik yeni tedavilerin de pnömonitise neden oldukları, bu etkinin özellikle PD-1 ve PDL-1 inhibitörlerinde (sitotoksik kemoterapi ile karşılaştırıldığında) daha fazla olduğu bildirilmektedir (11-13,16,17).

Yakınmalar ve klinik bulgular hafif üst solunum yolu enfeksiyonu yakınmalarından mekanik ventilasyon ihtiyacı olacak ağırlıkta solunum sıkıntısına kadar geniş bir yelpazede olabilir, bulgular yalnızca solunum sisteminde sınırlı olmayabilir. Fizik incelemede oskültasyon ile ral duyulabilir, hipoksi, takipne ve dispne görülebilir. Başvuru sırasında bulunmasa da tedavi sırasında yeni gelişen akciğer grafilerinde infiltrasyon veya hipoksi ciddi akciğer enfeksiyonunun işareti olabilir. Nötropeniye bağlı olarak inflamatuvar yanıt düşüklüğü klinik bulguları maskeler; bu hastalarda balgam, öksürük veya plöretik göğüs ağrısı hiç olmayabilir. Ağır pnömonilerde solunum yetmezliği, sepsis şok ve çoklu organ yetmezlikleri de klinik tabloya hızla eklenebilir (1,11,13,16). Bu nedenle her nötropenik ateşli hastanın başvuru sırasında ve izleminde solunum sistemi yakınma ve bulguları dikkatle izlenmelidir.

Kanserli çocuklarda pnömoni toplumdan kazanılmış, nazokomiyal ve çevresel faktörler ile olabileceği gibi latent enfeksiyonların reaktivasyonları da görülebilir. Hastane dışı en sık pnömoni etkeni solunum yolu viral patojenleridir, ardından bakteriyel etkenler gelir. En sık saptanan viral patojenler rhinovirus, respiratuvar sinsityal virus, influenza A, parainfluenza, bocavirus, metapneumovirus, sitomegalovirus, herpesvirus, adenovirus,

koronavirüs'lardır (7-10,18,19). Yoğun tedavi almakta olan kanserli çocuklarda lökopeni ve lenfopeni varlığında COVID-19 enfeksiyonlarının daha şiddetli geçirildiği bildirilmiştir (20). Hastanede yatmakta olan çocuklarda kateter ilişkili veya cilt ve mukoza kaynaklı bakteriyemi ve fungemiye bağlı pulmoner enfeksiyonlar daha sık görülür. ESKAPE patojenleri olarak gruplanan *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Enterobacter* suşları ile *Streptococcus pneumonia*, *Nocardia* ve *Chlamydia* suşları ve *Mycoplasma* en sık rastlanan bakteriyel nazokomiyal pnömoni etkenleridir. Fungal etkenler arasında *Aspergillus*, *Candida*, *Fusarium* ve *Pneumocystis jirovecii* sayılabilir (2,3,5,16).

İlk laboratuvar incelemeleri arasında kateteri olan hastalardan (tünelli kateteri olanlarda her iki lümeninden) mutlaka kateter kültürü ve periferik venden kan kültürü alınmalıdır (3,19,21,22). Nötropenik ateş nedeniyle yatırılan ve solunum sistemi yakınması olmayan çocuklara başka risk faktörü yoksa akciğer grafisi çekilmesi önerilmez, ancak solunum yakınmaları olan hastalara mutlaka akciğer grafisi çekilmelidir (23). Solunum yakınmaları olan çocuklarda bile başlangıçta nötropeni ve inflamatuvar yanıt azlığı nedeniyle direkt akciğer grafisi normal olabilir. Radyolojik bulgular nötropeni düzeldiğinde görünür hale gelir. Ateşi devam eden hastalarda yeniden değerlendirme için akciğer grafisi tekrarlanabilir. Ampirik geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine rağmen ateşin 96 saatten uzun sürdüğü yüksek riskli nötropenik hastalarda fungal enfeksiyon düşünülmeli, bu hastalara toraks bilgisayarlı tomografisi çekilmelidir. Erken dönemde bilgisayarlı tomografi ile görüntüleme tanıya önemli ölçüde yardımcı eder. Bu önerinin kanıt değeri düşük olsa da kılavuzlarda kuvvetle önerilmektedir (1,6,13,16).

Nötropenik ateşli hastaların tedavileri tanı sırasında yapılacak risk değerlendirmesi ile planlanır. Risk grupları hastanın yakınma ve bulguları, MNS, kanser tanısı, beklenen nötropeni süresi, kemoterapi şeması ve kemoterapiden sonra geçen süre gibi özelliklere göre belirlenir, hastalar yüksek veya düşük riskli olarak gruplanır. Pnömonisi olan hastalar her zaman yüksek riskli grupta

değerlendirilerek tedavileri planlanır. Yüksek riskli nötroopenik ateş özellikleri Tablo 12’da verilmiştir. Bu özelliklerin önemli kısmı az hasta içeren tek merkez sonuçlarına dayanmaktadır (1,24,25). Çok sayıda çocuk hastanın dahil edildiği meta-analizlerde çoklu regresyon analizleri kanser tipi (AML), klinik olarak düşkün görünüm, çok yüksek ateş ( $\geq 39.3^{\circ}\text{C}$ ), düşük mutlak monosit sayısı (MMS) ve düşük lökosit sayısını enfeksiyona bağlı komplikasyonları, morbidite ve mortaliteyi artıran en önemli belirleyiciler olarak öne çıkmaktadır (6,10,20,25,26).

Kanserli çocuklarda pulmoner tromboemboli, pulmoner metastazlar, radyasyon pnömonisi, akut akciğer hasarı, pulmoner ödem veya akut solunum yetmezliği sendromunun pnömoni ile karışabileceği unutulmamalıdır. Antineoplastik ilaçlara bağlı olarak ortaya çıkan pulmoner toksisite de pnömoni benzeri tablo yapabilir. Toksikite genellikle geç dönemde ortaya çıkar. Öksürük, dispne, ateş ve hipoksi gibi klinik bulgular olabilir ve bunlar enfeksiyöz pnömoni düşündürülebilir. Akciğer muayenesi genellikle normaldir; yine de akciğer bazallerinde ral duyulabilir, direkt grafide infiltrasyon ve opasiteler, efüzyon, fokal konsolidasyon alanları görülebilir. İlaçlara bağlı pnömoni genellikle tedavi başladıktan hemen sonra ortaya çıkar, ilaç kesildiğinde bulgular geriler. Antineoplastik ilaçlardan nitrozüre türevleri ve bleomisin pulmoner fibrozis yapabilir, hedefe yönelik immünoterapi ilaçları ile pnömoni görülebilir. Gemsitabin, paklitaksel, siklofosamid ve doksorubisin karbonmonoksit difüzyon kapasitesini düşürür. Siklofosamid, gemsitabin ve mitomisin gaz transfer bozukluğu yaparlar. Radyoterapi ile verildiklerinde karmustin, doksorubisin, etoposid, gefitinib, gemsitabin, paklitaksel ve trastuzumab radyasyon pnömonisi yapabilir. Radyasyon pnömonisi radyoterapiden 30-90 gün sonra ortaya çıkar, radyasyon sahasına uyan alanda infiltrasyon görülmesi tipiktir (13,16).

**Tablo 12. Nötroopenik ateşte enfeksiyon şiddeti ve komplikasyon riskini artıran faktörler**

Yaş (<5 yaş)
Cinsiyet (kız)
Kanser tipi (AML, yüksek riskli ALL)
Kemik iliği tutulumu
Remisyon durumu (tekrarlayan veya dirençli hastalık)
Komorbid hastalıklar (böbrek yetmezliği, akciğer parankim hastalığı gibi)
Kemoterapi yoğunluğu
Kemoterapiden sonra geçen süre (<7 gün)
Santral venöz kateter varlığı ve tipi (tünelli)
Hastanede yatıyor olma
Klinik olarak düşkün veya kötü görünüm
Fokal enfeksiyon odağı varlığı (pnömoni, tiftit, perianal apse)
Önceki ataklarda kullanılan veya kullanılmakta olan antibiyotikler
Mukozit varlığı ve şiddeti
Başvuru sırasında ateş ( $>38,5^{\circ}\text{C}$ )
Solunum güçlüğü
Solunum hızı
Diyastolik kan basıncı
Sistolik kan basıncı
Şok bulguları
Nabız sayısı
Mutlak monosit sayısı
Mutlak nötrofil sayısı
Lökosit sayısı
Trombositopeni ( $<20.000/\text{mm}^3$ )
Anemi ( $\text{Hb}<7\text{g/dL}$ )
C-reaktif protein
İnterlökin 8
İnterlökin 6
Prokalsitonin

**ALL:** Akut lenfoblastik lösemi, **AML:** Akut miyeloid lösemi

## KAYNAKLAR

1. Ammann RA, Bodmer N, Hirt A, et al. Predicting adverse events in children with fever and chemotherapy-induced neutropenia: the prospective multicenter SPOG 2003 FN study. *J Clin Oncol* 2010;28:2008-14.
2. Zajac-Spychala O, Wachowiak J, Gryniwicz-Kwiatkowska O, et al. Prevalence, Epidemiology, Etiology, and Sensitivity of Invasive Bacterial Infections in Pediatric Patients Undergoing Oncological Treatment: A Multicenter Nationwide Study. *Microb Drug Resist* 2021;27:53-63.
3. Raad C, Behdenna A, Fuhrmann C, et al. Trends in bacterial bloodstream infections and resistance in immunocompromised patients with febrile neutropenia: a retrospective analysis. *Eur J Pediatr* 2021;180:2921-30.
4. Karavanaki K, Kossiva L, Sklavou R, et al. Infections in Children With Cancer: The Role of the Presence or Absence of Neutropenia. *Pediatr Emerg Care* 2021;37:155-60.
5. Lehrnbecher T, Fisher BT, Phillips B, et al. Guideline for Antibacterial Prophylaxis Administration in Pediatric Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin Infect Dis* 2020;71:226-36.
6. Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B, et al. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: 2017 Update. *J Clin Oncol* 2017;35:2082-94.
7. Duzova A, Kutluk T, Kanra G, et al. Monotherapy with meropenem versus combination therapy with piperacillin plus amikacin as empiric therapy for neutropenic fever in children with lymphoma and solid tumors. *Turk J Pediatr* 2001;43:105-9.
8. Demir HA, Kutluk T, Ceyhan M, et al. Comparison of sulbactam-cefoperazone with carbapenems as empirical monotherapy for febrile neutropenic children with lymphoma and solid tumors. *Pediatr Hematol Oncol* 2011;28:299-310.
9. Kutluk T, Kurne O, Akyuz C, et al. Cefepime vs. Meropenem as empirical therapy for neutropenic fever in children with lymphoma and solid tumours. *Pediatr Blood Cancer* 2004;42:284-6.
10. Üstün C. (2019) Kanserli Çocuklarda Febril Nötropeni Risk Grubunu Belirleyen Faktörler ve Güvenli Taburculuk Süresi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara. (Danışman: Prof. Dr. G. Burça Aydın)
11. Voulgaridou A, Athanasiadou KI, Athanasiadou E, et al. Pulmonary Infectious Complications in Children with Hematologic Malignancies and Chemotherapy-Induced Neutropenia. *Diseases* 2020;8.
12. Leibovitz E, Kapelushnik J, Alsanaa S, et al. Comparison of the etiologic, microbiologic, clinical and outcome characteristics of febrile vs. non-febrile neutropenia in hospitalized immunocompetent children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2020;39:2415-26.
13. Elbahlawan L, Rains KJ, Stokes DC. Respiratory Care Considerations in the Childhood Cancer Patient. *Respir Care* 2017;62:765-75.
14. Anderson K, Bradford N, Edwards R, et al. Improving management of fever in neutropenic children with cancer across multiple sites. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2021;30:e13413.
15. Thangthong J, Anugulruengkitt S, Lauhasurayotin S, et al. Predictive Factors of Severe Adverse Events in Pediatric Oncologic Patients with Febrile Neutropenia. *Asian Pac J Cancer Prev* 2020;21:3487-92.
16. Spahr J, Weiner DJ, Stokes DC, Kurland G. Pulmonary Disease in the Pediatric Patient With Acquired Immunodeficiency States. *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children* 2019:923-43.e7.
17. Rapoport BL, Shannon VR, Cooksley T, et al. Pulmonary Toxicities Associated With the Use of Immune Checkpoint Inhibitors: An Update From the Immuno-Oncology Subgroup of the Neutropenia, Infection & Myelosuppression Study Group of the Multinational Association for Supportive Care in Cancer. *Front Pharmacol* 2021;12:743582.
18. Obrova K, Grumaz S, Remely M, et al. Presence of viremia during febrile neutropenic episodes in patients undergoing chemotherapy for malignant neoplasms. *Am J Hematol* 2021;96:719-26.
19. Alali M DM, Danziger-Isakov LA, Elmuti L, et al. Pediatric Febrile Neutropenia: Change in Etiology of Bacteremia, Empiric Choice of Therapy and Clinical Outcomes. *J Pediatr Hematol Oncol* 2020;42:e445-e51.
20. Mukkada S, Bhakta N, Chantada GL, et al. Global characteristics and outcomes of SARS-CoV-2 infection in children and adolescents with cancer (GRCCC): a cohort study. *The Lancet Oncology* 2021;22:1416-26.
21. Petty LA, Sokol EA, Bartlett AH, et al. Repeated Blood Cultures in Pediatric Febrile Neutropenia: Would Following the Guidelines Alter the Outcome? *Pediatr Blood Cancer* 2016;63:1244-9.
22. 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:e56-93.
23. Renoult E, Buteau C, Turgeon N, et al. Is routine chest radiography necessary for the initial evaluation of fever in neutropenic children with cancer? *Pediatr Blood Cancer* 2004;43:224-8.
24. Rondinelli PI, Ribeiro Kde C, de Camargo B. A proposed score for predicting severe infection complications in children with chemotherapy-induced febrile neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006;28:665-70.
25. Phillips RS, Sung L, Ammann RA, et al. Predicting microbiologically defined infection in febrile neutropenic episodes in children: global individual participant data multivariable meta-analysis. *Br J Cancer* 2016;114:623-30.
26. Ojha RP, Asdahl PH, Steyerberg EW, Schroeder H. Predicting bacterial infections among pediatric cancer patients with febrile neutropenia: External validation of the PICNICC model. *Pediatr Blood Cancer* 2018;65.

## TEDAVİ VE TEDAVİ AKIŞ ŞEMALARI

### Etkene Yönelik Antimikrobiyal Tedavi

#### Bakteriler

Tedavide kullanılacak ilaçlar uygun klinik örnekte üretilen mikroorganizmaların antimikrobiyal duyarlılıklarına göre seçilir. Bağıışıklığı normal olan kişilerde gelişen toplum kaynaklı pnömonide tedavi süresi 5-7 gün olarak önerilmektedir. Ancak, bağıışıklığı baskılanmış hastalarda gelişen pnömonilerin tedavi süresi ile ilgili net bir kanıta dayalı öneri yoktur. Genel olarak uygulanan tedavi süresi 14-21 gün olmakla birlikte, tedavi süresine altta yatan bağıışıklık yetmezliğinin özelliğine, -varsa- saptanan spesifik etkene, akciğer tutulumunun derecesine, komplikasyon gelişip gelişmemesine ve hastanın tedaviye yanıtına göre karar verilmelidir. Metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA) infeksiyonlarında glikopeptidler (vankomisin, teikoplanin) kullanılır. MRSA pnömonisinde glikopeptidlere alternatif olarak linezolid de kullanılabilirliğini belirten yetişkin çalışmaları, rehber önerileri ve daha az sayıda pediyatrik çalışma da vardır (1-5).

#### *Mycobacterium Tuberculosis*

İzoniazid+ rifampisin + pirazinamid+ etambutol kullanılır, kültür antibiyogram sonuçlarına göre tedavide düzenlemeler yapılabilir. Tedavi süresi en az 9-12 aydır (6).

#### *Mycobacterium Avium-Intracellulare*

Makrolid temelli üçlü rejimler kullanılır ve makrolid olarak öncelikle azitromisin tercih edilir: Azitromisin (klaritromisin) + rifampisin (rifabutin) + etambutol önerilen rejimlerdir.

Kaviter veya ilerlemiş bronşektazik olgularda başlangıç tedavisine ilk 2-3 ay boyunca parenteral amikasin veya streptomisin eklenir (7-9).

#### Virüsler

**Sitomegalovirus:** İntravenöz gansiklovir ile tedaviye başlanır, klinik ve laboratuvar yanıt alınmaya başlanıp oral emilim problemi olmadığında oral valgansiklovir ile teda-

viye devam edilebilir. Tedavi süresine olgu bazında klinik yanıt ve haftalık CMV viral yük takibine göre (ardışık iki hafta boyunca negatif viral yük olması) karar verilir, minimum süre 2 haftadır. Gansiklovir direnci ya da yanıtısızlığı durumunda foscarnet kullanılır. Gansiklovir + foscarnet ikili kullanımı da bazı merkezlerde uygulanmakla birlikte tekli foscarnet tedavisine göre daha yararlı olup olmadığı tartışmalıdır. Foscarnet'e alternatif olarak cidofovir kullanılabilir, ancak bu ilaçla ilgili hem klinik tecrübe daha azdır, hem de ciddi nefrotoksisite potansiyeli kullanımını sınırlamaktadır. CMV pnömonisinde CMV-immünglobulin kullanımının yararı tartışmalıdır. Bazı merkezlerde özellikle ağır olgularda kullanılmaktadır (10-15).

**Varicella-zoster virusu:** Asiklovir 7-14 gün önerilir. Asiklovir temin edilemediğinde gansiklovir verilebilir. Ağır varicella pnömonisinde steroid kullanımından yarar sağlandığını belirten çalışmalar olmakla birlikte mortalite üzerine olumlu etkisi gösterilememiştir. Ağır olguların tedavisinde intravenöz varicella immünglobulin kullanımının faydalı olabileceğine dair yayınlar vardır (13, 16-18).

**Respiratuvar Sinsityal Virus:** İnhaler veya oral ribavirin kullanılır. Oral ribavirin, inhaler forma ulaşılamadığında yan etkiler dikkatle izlenerek verilebilir. Ağır immünsupresyon ve ciddi hastalıkta immünmodulator tedaviler (IVIg, palivizumab) kullanılabilir (19-21).

#### Mantarlar

**Candida spp:** Akciğer tutulumu çoğunlukla hematojen yayılım ile olduğundan kandidemi gibi tedavi edilebilir. Ekinokandin (caspofungin veya micafungin) veya liposomal amfoterisin B kullanılır. Basamak azaltma stratejisi olarak hastanın stabilizasyonu ve varsa kan kültürlerinin sterilizasyonu sonrası duyarlılık sonuçlarına göre uygun ise tedaviye flukonazol ile devam edilebilir. Kritik hastalığı ve ağır immünsupresyonu olmayan ve daha önce flukonazol verilmemiş hastalarda flukonazol ilk tercih olarak da kullanılabilir. Tedavi süresi enfeksiyonun yayılımına, belirti ve bulguların gerilemesine ve altta yatan immün durumun düzelmesine bağlı olarak değişkendir (22-26).

**Aspergillus:** Kanıtlı veya olası invaziv aspergilloz primer tedavisinde ilk tercih vorikonazol ve liposomal amphotericin B'dir. İkinci seçenek tedavi olarak caspofungin ve seçili durumlarda ilk seçenek antifungaller ile ekino-kandin kombinasyonları kullanılabilir. Tedavi süresi en az 6-12 hafta olarak önerilmekle birlikte net bir tedavi süresi tanımlanmamıştır. Tedavinin kesilmesi kararı verilirken klinik yanıt, nötropenin iyileşmesi, kök hücre nakli sonrası engrafmanın olması gibi immüsupresyon düzeyindeki iyileşmeler göz önünde bulundurulmalıdır (22,24, 26-29).

**Mucor:** İlk seçenek tedavi liposomal amfoterisin B'dir. Kurtarma tedavisinde posakonazol kullanılabilir. Kombinasyon tedavileri kullanılmakla birlikte monoterapiye üstünlükleri kanıtlanmış değildir (22,24,26,28)

**P. jirovecii:** Trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX) ilk tercihtir, genellikle intravenöz uygulanır. Hafif hastalık varsa veya başlangıç intravenöz tedaviye iyi yanıt alınması durumunda emilim problemi olmayan hastalarda oral tedavi düşünülebilir. Tedavi süresi 21 gündür. TMP-SMX verilemediğinde intravenöz pentamidin alternatif olarak kullanılabilir. Çocuklarda kullanım ve deneyim kısıtlı olmasına rağmen diğer alternatif tedavi seçenekleri arasında TMP+dapsone, primakin+klindamisin ve atovaquone vardır. Orta-ağır hastalık varsa (oda havasında arteryel oksijen basıncının < 70 mmHg olması) hastalığın erken döneminde (ilk 72 saat içinde) steroid tedavisi başlanması önerilmektedir. On üç yaş altı çocuklarda 2x1mg/kg/doz ve >13 yaş çocuklarda 2x20 mg oral prednizon 5 gün süreyle verildikten sonra 14 gün içinde azaltılarak kesilmesi önerilmektedir (30-32).

### Diğer Tedavi Yöntemleri

#### Hematopoetik Büyüme Faktörleri (G-CSF veya GM-CSF)

Nötropenik vakalarda nötropeniden çıkmayı kolaylaştıran hematopoetik büyüme faktörlerinin profilaktik kullanımının tüm nedenlere bağlı enfeksiyon oranlarında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle; febril

nötropeni gelişme olasılığı belli bir oranın üzerinde olan kemoterapi rejimlerinden sonra hematopoetik büyüme faktörlerinin primer profilaksi amacıyla kullanımı önerilmektedir. Febril nötropeni geliştiğinde tedavi amacıyla kullanılmaları ise tartışmalıdır ve rutin olarak önerilmemektedir. Seçilmiş febril nötropenik vakalarda (beklenen nötropeni süresinin uzun ve nötropeni derecesinin ağır olması, klinik tablonun ağır olması, önceden var olan ağır nötropenik ataklarının varlığı gibi) kullanılabilir. Bu ilaçların özellikle bazı kemoterapötik ilaçlarla birlikte kullanımı sırasında akciğer yan etkilerinin olabileceği unutulmamalıdır. Büyüme faktörlerinin etkisiyle nötrofil sayılarının artmaya başladığı dönemde enfeksiyon varlığı ARDS gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Özellikle GM-CSF kullanımı sırasında kapiller kaçış sendromu tablosu ile yüklenme, pulmoner ödem bulguları ortaya çıkabilir (22,23,25,27,33-35)

#### Granülosit Transfüzyonu

Ağır nötropenik ve nötropenisinin uzun süreli (>1 hafta) olacağı öngörülen ve ağır enfeksiyonu olup antimikrobiyal tedaviye yanıtı yeterli olmayan hastalarda kullanılabilir. Kronik granülatöz hastalıkta dirençli invaziv fungal enfeksiyon tedavisinde de kullanılabilir. Alloimmünizasyon ve pulmoner reaksiyonlara bağlı solunum sıkıntısı riskleri göz önünde bulundurulmalıdır (23,27,36,37).

#### İnterferon-Gama

İnterferon gama (IFN) primer olarak T hücreleri tarafından salınan ve hem doğuştan hem de edinsel bağışıklıkta önemli olan bir sitokindir. Özellikle hücre içi patojenlerin kontrolünde rol almaktadır. Kronik granülatöz hastalıkta standart olarak profilakside kullanılır. Bazı merkezlerde kronik granülatöz hastalığı olan hastaların aktif enfeksiyon tedavilerinde de verilmekle birlikte bu konuda net veri yoktur ve tartışmalıdır. Mikobakteriyel hastalıklara Mendelian yatkınlık yaratan bazı genetik hastalıklarda antimikrobiyal tedaviye yanıt vermeyen mikobakteri ve mantar enfeksiyonlarında tedaviye eklenebilir (38-41)

### Cerrahi Tedavi

Lokalize ve kolay ulaşılabilir lezyonun olduğu *Aspergillus* enfeksiyonlarında sistemik tedavinin yanı sıra lezyon cerrahi olarak da çıkarılabilir, olgu bazında değerlendirilebilir (27,29).

### Empirik Antibiyotik Tedavisi (42-45)

Bağışıklık yetmezliği olan çocuklarda görülen pnömonilerde etkeni saptamaya yönelik mikrobiyolojik örneklerin alınmasını takiben vakit kaybetmeden empirik antimikrobiyal tedavi başlanmalıdır. Etkene yönelik etkin tedavi verilebilmesi için spesifik mikrobiyolojik tanı çok önemli olduğundan mümkün olan tüm tanısal testlerin yapılması önerilir. Empirik tedaviye hastanın alta yatan bağışıklık yetmezliğinin tipine, yakın zamanda antibiyotik kullanım öyküsüne, daha önceki mikrobiyolojik verilerine, epidemiyolojik özelliklerine, radyolojik bulgularına, klinik belirti ve bulgularına ve mevcut pnömoninin ağırlığına göre karar verilir. Profilaksi olarak verilen antimikrobiyal ilaçların empirik tedavide kullanılmaması gerekir.

### Nötropenik Olmayan Kanserli Çocuklarda Görülen Akciğer Enfeksiyonlarında Tanı ve Tedavi Yaklaşımı (42-45)

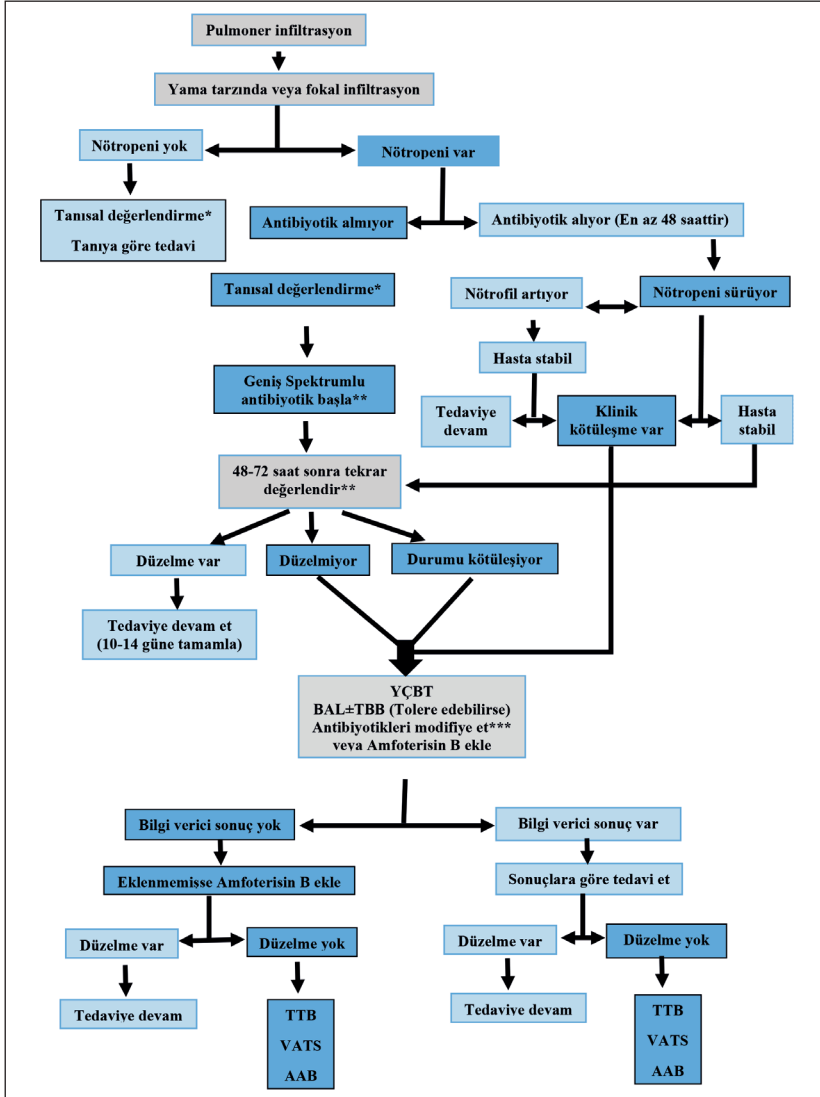
Nötropenik olmayan kanserli çocukta yeni oluşan pulmoner infiltrasyona yaklaşımda hastanın yaşı, klinik durumu, pnömoninin ciddiyeti, daha önce aldığı antimikrobiyal tedavi, temas öyküsü, önceki üremeleri, yakın zamanda hastaneye yatıp yatmamış olması ve radyolojik bulguları göz önünde tutulur. Akciğerdeki infiltrasyonun lokalize/yama tarzında veya difüz/interstisyel olmasına göre beklenen pnömoni etkenleri ve tedavileri değişiklik gösterir (Şekil 3,4). Lokalize/yama tarzında infiltrasyonu olan ve yakın zamanda hastaneye yatmamış olan bir çocukta daha çok toplumdan kazanılmış bakteriyel etkenler söz konusu olabilir. Bu hastaya yaklaşım toplum kökenli pnömoniler gibidir (Bkz. Toraks Derneği Çocuklarda Toplumda Gelişen Pnömoniler Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu). Eğer hastaneye yatırıldıktan 48 saat sonra gelişmiş veya taburculuktan sonraki 48 saat içinde başlayan bir pnömoni söz konusu ise yaklaşım hastane kaynaklı pnömonilerde olduğu gibidir. (Bkz. Toraks Derneği

Çocuklarda Hastanede Gelişen Pnömoniler Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu). *M. tuberculosis*'in bu tip hastalarda bir etken olabileceği unutulmamalıdır (Şekil 3). Nötropenik olmayan kanserli çocukta akciğerlerde difüz/interstisyel bir infiltrasyon varsa etken *Pneumocystis jirovecii*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia* türleri ve virüsler olabilir. Bu nedenle standart değerlendirmenin yanı sıra ampirik olarak TMP-SMX ve makrolid tedavisi başlanır. Bu tedavi ile 4 gün sonraki değerlendirmelerinde düzelme göstermeyen hastalarda çok kesitli bilgisayarlı tomografi (ÇKBT)/ yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT) ve bronkoskopi-BAL uygulanır. Düzelmeyen ve etken bulunamayan olgularda biyopsi düşünülmelidir (Şekil 4)

### Nötropenik Kanserli Çocuklarda Görülen Akciğer Enfeksiyonlarında Tanı ve Tedavi Yaklaşımı (42-52)

Ateşli ve nötropenik bir kanser hastasında akciğer grafisinde yama tarzında veya fokal infiltrasyon varsa, tanısal değerlendirme sonrası geniş spektrumlu anti-pseudomonal bir beta-laktam antibiyotik [sefepim, piperasilin tazobaktam veya karbapenem (imipenem/silastatin, meropenem)] başlanır. Dirençli gram negatif bakteriyel etken açısından risk faktörleri olan veya klinik olarak stabil olmayan hastalarda geniş spektrumlu anti-pseudomonal bir beta-laktam antibiyotik ile birlikte aminoglikozid başlanır. Atipik etkenlerin düşünülmesi hâlinde tedaviye makrolid eklenebilir. Ancak; toplumdan kazanılmış nötropenik veya nötropenik olmayan pnömonilerde tek başına beta laktam tedavisinin, beta laktam+makrolid/kinolon kombine tedavisinden farklı sonuç vermediğini gösteren çalışmalar da vardır. Glikopeptidlerin başlangıç tedavisinde yer alması önerilen durumlar aşağıda belirtilmiştir:

- 1) Hastada kateter enfeksiyonunu düşündüren bulguların olması
- 2) Hastada hipotansiyon veya şok bulgularının olması veya hemodinamik instabilite olması
- 3) Genel durumu kritik ve ağır pnömonisi olan hasta (MRSA veya sefalosporin dirençli *S. pneumoniae* şüphesi olduğunda)



Şekil 3: Bağışıklığı baskılanmış hastada akciğer grafisinde yama tarzında/fokal infiltrasyon olduğunda tanı ve tedavi yaklaşımı

\*Tanısız değerlendirme: Akciğer grafisi, balgam yayması ve kültürü, yatan hastada kan kültürü, seroloji, solunum yolu patojenlerine yönelik PCR veya antijen testleri

\*\* Geniş spektrumlu antibiyotik olarak tedavisinde öncelikle monoterapi tercih edilir. Hangi durumlarda kombine tedavi uygulanacağı metin içinde ayrıntılandırılmıştır.

Monoterapi'de;

1) Sefepim 2) Piperasilin tazobaktam 3) meropenem kullanılabilir.

Kombine tedavide;

1) Geniş spektrumlu anti-pseudomonal penisilin (piperasilin/tazobaktam) + aminoglikozid (amikasin, tobramisin);

2) Anti-pseudomonal sefalosporin (seftazidim, sefoperazon, sefepim) + aminoglikozid;

3) Karbapenem (imipenem/silastatin, meropenem) + aminoglikozid kullanılabilir.

4) Geniş spektrumlu Beta laktam tedaviye glikopeptid eklenebilir.

\*\*\*Antibiyotik modifikasyonu

1) Başlangıçta empirik olarak monoterapi başlanan hastada kombine tedaviye geçilmesi

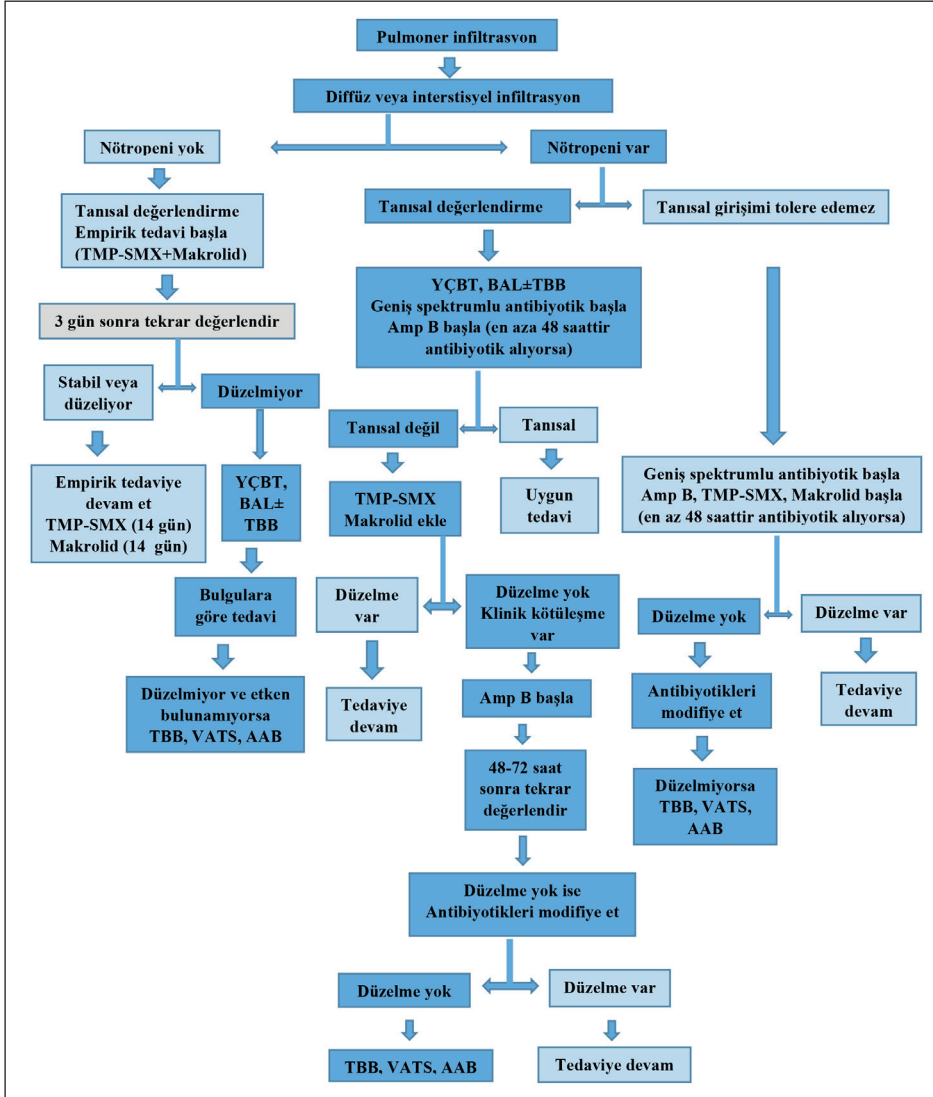
2) Tedaviye glikopeptid eklenmesi

3) Elde edilen kültür sonuçları ve antibiyotik duyarlılığına göre uygun antibiyotiğe geçilmesi şeklinde yapılabilir

\*\*\*\*Akciğer grafilerinde difüz/interstisyel infiltrasyonu olan hastalarda, başta CMV olmak üzere viral etkenler, Pjirovecii, Legionella, Chlamydia, Mycoplasma tamsına yönelik tanısız tetkikler özellikle yapılmalıdır.

YÇBT: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi. Nefesini tutamayan küçük çocuklarda yerine çok kesitli bilgisayarlı tomografi (ÇKBT) yapılabilir,

TBB: Transbronşiyal biyopsi, TTB: Transtoraksik biyopsi, VATS ("video-assisted thoracoscopy"): Video yardımlı torakoskopi, AAB: Açık akciğer biyopsisi



Şekil 4: Bağıışıklığı baskılanmış hastada akciğer grafisinde diffüz/ interstiyel infiltrasyon olduğunda tanı ve tedavi yaklaşımı

\*Tanısal değerlendirme: Akciğer grafisi, balgam yayması ve kültürü, yatan hastada kan kültürü, seroloji, solunum yolu patojenlerine yönelik PCR veya antijen testleri

\*\* Geniş spektrumlu antibiyotik olarak tedavisinde öncelikle monoterapi tercih edilir. Hangi durumlarda kombine tedavi uygulanacağı metin içinde ayrıntılandırılmıştır.

Monoterapi'de;

1) Sefepim 2) Piperasilin tazobaktam 3) meropenem kullanılabilir.

Kombine tedavide;

1) Geniş spektrumlu anti-pseudomonal penisilin (piperasilin/tazobaktam) + aminoglikozid (amikasin, tobramisin);

2) Anti-pseudomonal sefalosporin (seftazidim, sefoperazon, sefepim) + aminoglikozid;

3) Karbapenem (imipenem/silastatin, meropenem) + aminoglikozid kullanılabilir.

4) Geniş spektrumlu Beta laktam tedaviye glikopeptid eklenebilir.

\*\*\*Antibiyotik modifikasyonu

1) Başlangıçta empirik olarak monoterapi başlanan hastada kombine tedaviye geçilmesi

2) Tedaviye glikopeptid eklenmesi

3) Elde edilen kültür sonuçları ve antibiyotik duyarlılığına göre uygun antibiyotiğe geçilmesi şeklinde yapılabilir

\*\*\*\*Akciğer grafilerinde diffüz/interstiyel infiltrasyonu olan hastalarda, başta CMV olmak üzere viral etkenler, Pjirovecii, Legionella, Chlamydia, Mycoplasma tanısına yönelik tanısal tetkikler özellikle yapılmalıdır.

YÇBT: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi. Nefesini tutamayan küçük çocuklarda yerine çok kesitli bilgisayarlı tomografi (ÇKBT) yapılabilir,

TBB: Transbronşiyal biyopsi, TTB: Transtoraksik biyopsi, VATS ("video-assisted thoracoscopy"): Video yardımlı torakoskopi, AAB: Açık akciğer biyopsisi

- 4) Hastada ağır mukozit varlığı
- 5) Hastada deri veya yumuşak doku enfeksiyonu varlığı
- 6) Hastanın kültürlerinde gram pozitif üreme sinyali bildirilmesi
- 7) Hastanın kültürlerinde sefalosporinlere dirençli pnömokok veya MRSA üremesi olması
- 8) Bilinen MRSA kolonizasyonu olan hasta

Hastanın 48-72 saat sonraki değerlendirmesinde hasta düzeliyorsa tedaviye devam edilir. Düzelmeyorsa daha ileri araştırma teknikleri kullanılır. Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT) veya çok kesitli bilgisayarlı tomografi (ÇKBT) özellikle *Aspergillus* hakkında bilgi verici olabilir. Tüberküloz olasılığı da akılda tutulmalıdır. Eğer kliniğin şartları uygunsa ve hastada engelleyici bir durum yoksa bu aşamada bronkoskopi, BAL ve transbronşiyal biyopsi (TBB) yapılması önerilir. Sonuçlara erişmeden önce hastanın başlangıç antibiyotik tedavisi modifiye edilebilir. Bu modifikasyon, ilk gelişinde alınan kültür sonuçlarına göre değişiklik, empirik tedavide tek ilaç başlanmışsa kombine ilaca geçme, spektrum genişletme veya yukarıda belirtilen durumlarda glikopeptid ekleme şeklinde uygulanabilir. Bu aşamadan sonra durumu düzelmeyen hastalara antifungal tedavi başlanması önerilir. Hastanın klinik bulguları daha kötüye giderse veya fizik muayenede ağır mukozit veya fungal özofajiti düşündüren belirgin yutma güçlüğü varsa veya ateş  $\geq 96$  saattir devam ediyorsa antibiyotik değişikliklerinin yanında antifungal tedavi hemen başlanır. Pnömoni, ateşli dönemin başında değil de daha sonra geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi altında iken gelişirse fungal etioloji daha olasıdır. Bu süreç içinde tetkik sonuçları bilgi verici olur ise tedavi bu bulgular ışığında yeniden düzenlenir. Bilgi verici sonuca ulaşamayan ve durumu kötüleşen hastalarda biyopsi yöntemleri düşünülmelidir (Transbronşiyal biyopsi (TBB), ("video-assisted thoracoscopy": Video yardımcı torakoskopi (VATS), açık akciğer biyopsisi (AAB)) (Şekil3).

### Nötropenik Kanserli Çocukta Akciğerlerde Difüz/İnterstisyel İnfiltrasyon Varsa Tedavi Yaklaşımı (42-52)

Nötropenik hastada interstisyel pnömoni nispeten daha nadirdir. Böyle bir durumda tetkik ve empirik tedavi düzenlenirken *Pneumocystis jirovecii*, İnfluenza ve diğer solunum yolu virüsleri, CMV, *Mycoplasma* ve *Chlamydia* en olası etkenler olarak göz önünde bulundurulmalıdır. Hastada febril nötropeni başlangıcında difüz/interstisyel infiltrasyon varsa ÇKBT/YÇBT tetkiki istenir, eğer hasta tolere edebilirse BAL yapılır ve geniş spektrumlu anti-pseudomonal antibiyotik tedavisi başlanır. Yapılan tetkikler bilgi verici değilse, bu aşamada *Pneumocystis jirovecii*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia* türleri, *Mycoplasma pneumoniae* enfeksiyonları olasılığına karşın TMP-SMX ve makrolid tedavisi empirik olarak hastanın almakta olduğu geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine eklenir. Yapılan tetkiklerinde bilgi verici sonuca ulaşılmayan hastalarda düzelme yoksa tedaviye amfoterisin B eklenir, izlemlerinde antibiyotik değişiklikleri yapılabilir. Bu tedavi altında da düzelme yoksa doku tanısı düşünülmez. Difüz/interstisyel infiltrasyon, febril nötropenin başında değil de antibiyotik tedavisi altında gelişmiş ise ÇKBT/YÇBT ve tolere edebilen hastalarda BAL yapılır ve amfoterisin B başlanır. Sonuçlar bilgi verici değilse TMP-SMX ve makrolidler tedaviye eklenir. Hasta bronkoskopiye tolere edemiyorsa amfoterisin B başlanır ve 48-72 saat sonra düzelme yoksa antibiyotiklerin modifikasyonu ile birlikte, TMP-SMX ve makrolid tedavisi empirik olarak eklenir. Düzelme olmayan hastalarda biyopsi ile doku tanısı düşünülür (Şekil 4).

### KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Revised WHO classification and treatment of pneumonia in children at health facilities: evidence summaries, 2014. WHO Press, Geneva, Switzerland ISBN: 978 92 4 150781 3. [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/137319/9789241507813\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/137319/9789241507813_eng.pdf)
2. 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:e45-e67.

- Kato H, Hagihara M, Asai N, et al. Meta-analysis of vancomycin versus linezolid in pneumonia with proven methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Glob Antimicrob Resist* 2021;24:98-105.
- Kaplan SL, Patterson L, Edwards KM, et al; Linezolid Pediatric Pneumonia Study Group. Pharmacokinetics and Upjohn. Linezolid for the treatment of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Linezolid Pediatric Pneumonia Study Group. Pediatr Infect Dis J* 2001;20:488-94.
- Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Executive Summary: Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 2016;63:575-82.
- T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Tüberküloz tanı ve tedavi rehberi. Ankara, 2019. [https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/tuberkuuloz\\_db/haberler/Tuberkuuloz\\_Tani\\_Ve\\_Tedavi\\_Rehberi\\_/Tuberkuuloz\\_Tani\\_ve\\_Tedavi\\_Rehberi.pdf](https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/tuberkuuloz_db/haberler/Tuberkuuloz_Tani_Ve_Tedavi_Rehberi_/Tuberkuuloz_Tani_ve_Tedavi_Rehberi.pdf)
- Kurz SG, Zha BS, Herman DD, et al. Summary for Clinicians: 2020 Clinical Practice Guideline Summary for the Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc* 2020;17:1033-1039.
- Nontuberculous mycobacteria (environmental mycobacteria, mycobacteria other than *Mycobacterium tuberculosis*). In: *Red Book: 2021-2024 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 32nd ed, Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH (Eds), American Academy of Pediatrics, Itasca, IL 2021. p.814-822.
- 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):905-913.
- Bateman CM, Kesson A, Powys M, Wong M, Blyth E. Cytomegalovirus Infections in Children with Primary and Secondary Immune Deficiencies. *Viruses* 2021;13(10):2001.
- Doan TT, Phung TT, Pham HV, et al. Effect of ganciclovir for the treatment of severe cytomegalovirus-associated pneumonia in children without a specific immunocompromised state. *BMC Infect Dis*. 2013;13:424.
- Erard V, Guthrie KA, Seo S, et al. Reduced Mortality of Cytomegalovirus Pneumonia After Hematopoietic Cell Transplantation Due to Antiviral Therapy and Changes in Transplantation Practices. *Clin Infect Dis* 2015;61:31-9.
- Singh N, Haidar G, Limaye AP. Infections in Solid-Organ Transplant Recipients. In: *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases* (Eds: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ), 9<sup>th</sup> edition, Elsevier, 2020, Philadelphia, p: 3672-3697.e4
- Schulz U, Solidoro P, Müller V, et al. CMV Immunoglobulins for the Treatment of CMV Infections in Thoracic Transplant Recipients. *Transplantation* 2016;100:S5-10.
- Cytomegalovirus Infection. In: *Red Book: 2021-2024 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 32nd ed, Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH (Eds), American Academy of Pediatrics, Itasca, IL 2021. p.294-300.
- Varicella-Zoster Virus Infections. In: *Red Book: 2021-2024 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 32nd ed, Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH (Eds), American Academy of Pediatrics, Itasca, IL 2021. p.831-843.
- Mirouse A, Vignon P, Piron P, et al. Severe varicella-zoster virus pneumonia: a multicenter cohort study. *Crit Care* 2017;21:137.
- Mangioni D, Grasselli G, Abbruzzese C, et al. Adjuvant treatment of severe varicella pneumonia with intravenous varicella zoster virus-specific immunoglobulins. *Int J Infect Dis* 2019;85:70-73.
- Manuel O, Estabrook M; American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. RNA respiratory viral infections in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant* 2019;33:e13511.
- Balassa K, Salisbury R, Watson E, et al. Treatment stratification of respiratory syncytial virus infection in allogeneic stem cell transplantation. *J Infect* 2019;78:461-467.
- Beaird OE, Freifeld A, Ison MG, et al. Current practices for treatment of respiratory syncytial virus and other non-influenza respiratory viruses in high-risk patient populations: a survey of institutions in the Midwestern Respiratory Virus Collaborative. *Transpl Infect Dis* 2016;18:210-5.
- Otto WR, Green AM. Fungal infections in children with haematologic malignancies and stem cell transplant recipients. *Br J Haematol* 2020;189:607-624.
- Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016;62:e1-50.
- Katragkou A, Roilides E. Best practice in treating infants and children with proven, probable or suspected invasive fungal infections. *Curr Opin Infect Dis* 2011;24:225-9.
- Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, et al; ESMO Guidelines Committee. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2016;27:v111-v118.
- 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.
- Patterson TF, Thompson GR, 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:e1-e60.
- Evans SE, Ost DE. Pneumonia in the neutropenic cancer patient. *Curr Opin Pulm Med* 2015;21:260-71.

29. Ledoux MP, Guffroy B, Nivoix Y, et al. Invasive Pulmonary Aspergillosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2020;41:80-98.
30. Pneumocystis jirovecii Infections. In: Red Book: 2021-2024 Report of the Committee on Infectious Diseases, 32nd ed, Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH (Eds), American Academy of Pediatrics, Itasca, IL 2021. p.595-601.
31. Maschmeyer G, Helweg-Larsen J, Pagano L, et al; 6th European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-6), a joint venture of The European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), the International Immunocompromised Host Society (ICHS) and The European LeukemiaNet (ELN). ECIL guidelines for treatment of Pneumocystis jirovecii pneumonia in non-HIV-infected haematology patients. *J Antimicrob Chemother* 2016;71:2405-13.
32. Ding L, Huang H, Wang H, He H. Adjunctive corticosteroids may be associated with better outcome for non-HIV Pneumocystis pneumonia with respiratory failure: a systemic review and meta-analysis of observational studies. *Ann Intensive Care* 2020;10:34.
33. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, et al. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2015;33:3199.
34. Rhee CK, Kang JY, Kim YH, et al. Risk factors for acute respiratory distress syndrome during neutropenia recovery in patients with hematologic malignancies. *Crit Care* 2009;13:R173.
35. Jeong GH, Lee KH, Lee IR, et al. Incidence of Capillary Leak Syndrome as an Adverse Effect of Drugs in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med* 2019;8:143.
36. Price TH, Boeckh M, Harrison RW, et al. Efficacy of transfusion with granulocytes from G-CSF/dexamethasone-treated donors in neutropenic patients with infection. *Blood* 2015;126:2153-61.
37. Marciano BE, Allen ES, Conry-Cantilena C, et al. Granulocyte transfusions in patients with chronic granulomatous disease and refractory infections: the NIH experience. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:622-625.
38. Slack MA, Thomsen IP. Prevention of Infectious Complications in Patients With Chronic Granulomatous Disease. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2018;7:S25-S30.
39. Yu HH, Yang YH, Chiang BL. Chronic Granulomatous Disease: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2021;61:101-113.
40. Wu UI, Holland SM. Host susceptibility to non-tuberculous mycobacterial infections. *Lancet Infect Dis* 2015;15:968-80.
41. Spadari CC, Wirth F, Lopes LB, Ishida K. New Approaches for Cryptococcosis Treatment. *Microorganisms* 2020;8:613.
42. Harper MB, Lee GM, McIntosh K. Pneumonia in the Immunocompromised Host. In: Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases (Eds: Long SS, Prober CG, Fischer M), 5<sup>th</sup> edition, Elsevier, 2018, Philadelphia, p:257-261.e1.
43. Castagnola E, Viscoli C, Mikulska M. Prophylaxis and Empirical Therapy of Infection in Cancer Patients. In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases (Eds: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ), 9<sup>th</sup> edition, Elsevier, 2020, Philadelphia, p: 3628-3653.e5
44. Fishman JA. Approach to the immunocompromised patient with fever and pulmonary infiltrates. Blumberg EA, Bond S, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Erişim tarihi: 24.11.2021.)
45. 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.
46. Evans SE, Ost DE. Pneumonia in the neutropenic cancer patient. *Curr Opin Pulm Med* 2015;21:260-71.
47. Voulgaridou A, Athanasiadou KI, Athanasiadou E, et al. Pulmonary Infectious Complications in Children with Hematologic Malignancies and Chemotherapy-Induced Neutropenia. *Diseases* 2020;8:32.
48. Maschmeyer G, Carratalà J, Buchheidt D, et al. Diagnosis and antimicrobial therapy of lung infiltrates in febrile neutropenic patients (allogeneic SCT excluded): updated guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Oncol* 2015 ;26:21-33.
49. Seok H, Ko JH, Peck KR, et al. Treatment of community-onset pneumonia in neutropenic cancer patients:  $\beta$ -lactam monotherapy versus combination antibiotic regimens. *Pneumonia (Nathan)* 2019;11:2.
50. Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B, et al. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: 2017 Update. *J Clin Oncol* 2017;35:2082-2094.
51. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, et al; ESMO Guidelines Committee. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2016;27:v111-v118.
52. Escrihuela-Vidal F, Laporte J, Albasanz-Puig A, Gudiol C. Update on the management of febrile neutropenia in hematologic patients. *Rev Esp Quimioter* 2019;32:55-58.

## KORUNMA

Bağıışıklık yetmezliğı olan çocuklar kesin endikasyonlar dışında hastaneye yatırılmamalı, gereksiz invaziv işlemlerden kaçınılmalıdır. Nötropenik hastaların tam izolasyonu (tek kişilik oda, ziyaret yasağı, eldiven, gömlek ve maske kullanımı) gereklidir. El yıkama çok önemlidir. Girişimlerden önce gerekli asepsi/antisepsi kurallarına dikkat edilmelidir. Olanak varsa kemik iliğı veya organ transplantasyonu yapılan hastalar laminer hava akımlı ortamlarda tutulmalıdır.

### İmmünoprofilaksi (Aşılama)(1-4)

Çocukluk çağında bağıışıklık yetmezliğı olan çocuklarda aşılama özellik taşıır. Yetmezliğın tipine göre özel aşılama protokolleri vardır. Aşağıda yalnızca temel prensipler ve akciğer enfeksiyonlarından korunmada önemli aşılar bahsedilmiştir.

- Ağır antikor eksikliklerinde (agammaglobulinemi, yaygın değıışken immün yetmezlik, kombine immün yetmezlikler ve sendromik kombine immün yetmezlik grubunun büyük bölümü) canlı viral ve canlı bakteri aşıları (BCG) yapılmamalıdır.
- Hafif antikor eksikliklerinde (IgA, IgG sub grup eksikliklerinde) canlı aşıların uygulanması güvenli görülmektedir. Ancak yine de gelişebilecek komplikasyonlar açısından dikkatli olunmalıdır.
- T lenfosit ve kombine B ve T hücre immün bozukluklarında hiçbir canlı aşı yapılmamalıdır.
- Fagositer sistem bozukluğu olan hastalarda canlı bakteri aşıları dışındaki aşılar yapılabilir.
- Kompleman eksikliklerinde tüm aşılar yapılabilir. Rutin program dışındaki pnömokok, *H. influenzae* tip b, meningokok aşıları yapılmalıdır.
- Dalak fonksiyonunun kaybedildiğı orak hücreli anemide ve splenektomili vakalarda pnömokok ve *H. influenzae* tip b aşısı yapılmalıdır.
- Kanser kemoterapisi bittikten sonra en az 3 ay süre ile canlı aşı yapılmaz. Bu süre uygulanan kemoterapi protokolüne göre uzayabilir.

- Kortikosteroid alan hastalarda standart dozda (<2 mg/kg/gün), kısa süreli (<2 hafta) ve topikal uygulamalarda (cilt veya göze uygulama) bütün aşılar tedavi bitiminde yapılabilir. İnhal ve nazal kortikosteroid tedavisi alan hastalarda canlı aşılar uygulanabilir. Aksi takdirde canlı aşı uygulamalarında tedaviden sonra en az bir ay beklemek gereklidir.
- Bağıışıklık yetmezliğı olan tüm çocuklara (ve ev halkına) yıllık grip aşısı yapılmalıdır. Kanserli hastalarda kemoterapi bittikten en erken 3 hafta sonra nötrofil ve lenfosit sayıları 1000/mm<sup>3</sup> ve üzerine çıktıktan sonra uygulanmalıdır.
- Suçiçeğı aşısı canlı aşı olmasına rağmen kanserli çocuklarda hastanın remisyonda olması, lenfopenik olmaması (>1.000/mm<sup>3</sup>) ve aşıdan en az bir ay önce ve sonra kemoterapi almaması şartıyla birer ay ara ile 2 dozda uygulanır.
- Kemik iliğı transplantasyonu sonrası; 12 aylık bir süreden sonra aşılar başlanması önerilmektedir. Genellikle canlı aşılar 24 ay sonra başlanır.
- HIV enfeksiyonu geçiren çocuklara rutin inaktif aşılar ve pnömokok ve grip aşıları uygulanmalıdır. Ayrıca ağır immün yetmezlik ortaya çıkmadan önce (CD4 sayısı 12 ay altında <750, 1-5 yaşda <500, 6-12 yaşda <200'den ise) BCG ve kabakulak-kızamık-kızamıkçık (MMR) aşıları uygun yaşta yapılmalıdır.

### Seropofilaksi (5,6)

- Humoral bağıışıklık yetmezliklerinde, selektif IgA eksikliği hariç, intravenöz gammaglobülin (IVIG) 400-600 mg/kg 3-4 haftada bir subkutan/intravenöz uygulanmalıdır. Selektif IgA eksikliğinde IVIG anafilaksi riski nedeni ile kullanılmamalıdır.
- Aşının kontrendike olduğı durumlarda su çiçeğı teması varsa ilk 96 saat içinde varisella-zoster immün globülini (VZIG) uygulanmalıdır.
- Kızamık aşısı olmayan çocukların kızamıkla teması durumunda kızamık immünglobülini, eğer kızamık immünglobülini bulunamaz ise IVIG kullanılmalıdır.

- Hipogammaglobülinemisi olan ve bir yıl içinde iki veya daha fazla invaziv bakteriyel enfeksiyon geçiren HIV enfeksiyonu olan çocuklarda IVIG 400 mg/kg dozda 4 haftada bir uygulanabilir.

### Kemoprofilaksi (1,4,6,7)

- Aşleni, orak hücreli anemi ve splenektomi durumlarında, ayrıca kronik graft versus host hastalığı (GVHH) olan hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HKT) yapılan hastalarda aşılama durumuna bakılmaksızın 3 haftada bir benzatin penisilin veya devamlı penisilin V önerilmektedir. Fagositer sistem hastalıklarında, günlük Trimetoprim/sulfametoksazol (TMP-SMX) ve itrakonazol gibi antifungal profilaksiler enfeksiyon sıklığını azaltmaktadır.
- *M. tuberculosis* profilaksisi: İmmünoşüpresif tedavi alan PPD-pozitif hastalarda INH profilaksisi (5-10 mg/kg/gün, maksimum 300 mg) 9-12 ay süreyle uygulanır. HIV-pozitif çocuklarda da PPD yanıtının 5 mm'den büyük olduğu durumlarda INH profilaksisi 9-12 ay süre ile verilir.
- Bağıışıklığı ileri derecede baskılanmış HIV-pozitif çocuklarda *Mycobacterium avium complex* (MAC) profilaksisi için klaritromisin 7.5 mg/kg/gün iki dozda veya 20 mg/kg azitromisin haftada bir kez (maksimum 1200 mg) veya 5 mg/kg azitromisin (maksimum 250 mg) her gün veya 5 mg/kg rifabutın (maksimum 300 mg) günde bir kez kullanılabilir.
- Kemik iliğı ve organ transplantasyonları sonrası riskli hastada CMV için gansiklovir ile profilaksi uygulanmaktadır. Yüksek dozda asiklovirin de CMV profilaksisinde rolü olabileceğini ileri süren çalışmalar da vardır.
- *P. jirovecii* profilaksisi uygulanan durumlar
  - Bağıışıklık sisteminin birincil yetmezliklerinde, kemik iliğı transplantasyonu sonrasında TMP-SMX ile *P. jirovecii* profilaksisi uygulanmalıdır.

- HIV enfeksiyonlarında *P. jirovecii* profilaksisi,
  - Tüm 1 ay-12 ay arasında HIV ile enfekte veya şüpheli çocuklarda;
  - HIV ile enfekte 1-5 yaş arası çocuklarda; CD4 sayısı, 500/mm<sup>3</sup>, CD4 oranı %15'in altında ise;
  - HIV ile enfekte 6-12 yaş arasındaki çocuklarda; CD4 sayısı 200/mm<sup>3</sup>; CD4 oranı %15'in altında ise;
  - HIV ile enfekte ve daha önce *P. jirovecii* geçirilmiş çocuklarda uygulanır.

### KAYNAKLAR

1. Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA eds. Immunization in special clinical circumstances: Immunocompromised children. Red Book 2006. 27th ed. American Academy of Pediatrics: Elk Grove Village IL. 2006:71-85.
2. Verma A, Wade JJ. Immunization issues before and after solid organ transplantation in children. *Pediatr Transplan* 2006;10:536-48.
3. Gruber WC. Immunizations in the immunocompromised host. In: Patrick CC, ed. *Clinical Management of Infections in Immunocompromised Infants and Children*. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2001:511-36.
4. Conway JH. Prevention of infection. In: Patrick CC, ed. *Clinical Management of Infections in Immunocompromised Infants and Children*. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2001:537-61.
5. Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA eds. Passive immunization. Red Book 2006. 27th ed. American Academy of Pediatrics: Elk Grove Village IL. 2006: 54-66.
6. Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA eds. Human Immunodeficiency virus infection. Red Book 2006. 27th ed. American Academy of Pediatrics: Elk Grove Village IL. 2006: 378-401.
7. Hebart H, Jahn G, Singzer C, et al. CMV infection in bone marrow and solid organ transplant patients in era of antiviral prophylaxis. *HERPES* 2000;7:13-7.



**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>