

7. İmmünsüpresif Hasta Enfeksiyonlarına Yoğun Bakım Yaklaşımı

Uzm. Dr. Özlem IŞIK¹, Prof. Dr. Akın KAYA²

¹ Şereflikoçhisar Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Ankara

² Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar; hem primer immün yetmezlikli hastaların yaşam süresinin uzaması hem de immünsüpresif tedavilerin uygulama alanının genişlemesi, hematopoetik kök hücre nakli ve solid organ transplantasyonunun daha fazla sayıda hastaya uygulanabilir olması nedeniyle erişkin yoğun bakımlarında takip edilen önemli bir hasta grubunu oluşturmaktadır. Bağışıklığı baskılanmış hastalar heterojen bir grup olup, enfeksiyon tanısı, tedavi ve profilaksisindeki gelişmelere karşın enfeksiyonlar hala önemli bir mortalite nedenidir. İmmünsüpresyona bağlı olarak inflamasyon ve enfeksiyon bulgularının silik ve alışıldandan farklı olması sebebiyle klinisyenleri enfeksiyon odağının belirlenmesi, tanısı ve tedavi açısından zorlamaktadır. Bu hasta grubunda uygun antimikrobiyal ve destekleyici tedavinin vaktinde başlanması ve mümkünse immünsüpresyonun azaltılması sonuçları önemli ölçüde iyileştirebilir. Bu yazıda hem immünsüpresif hasta gruplarının özelliklerinden hem de bu hasta gruplarında tanısı ve tedaviye yönelik yaklaşımdan söz edilecektir.

Hematolojik maligniteler ve solid organ tümörlerinin tedavisindeki gelişmeler; solid organ transplantasyonu (SOT) ve hematopoetik kök hücre naklinin (HKHN) daha geniş bir hasta grubuna uygulanabilir hale gelmesi; hastalığı modifiye eden anti-romatizmal ilaçların (DMARDs) artan endikasyonları ve İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü (HIV) ile enfekte birey sayısının çoğalmasıyla bağışıklığı baskılanmış hasta sayısı artmaktadır. Bağışıklığı baskılanmış hastalarda altta yatan nedene göre değişkenlik göstermekle birlikte akciğer komplikasyonları hastaların yarısından fazlasında görülmektedir. Enfeksiyonlar da bu komplikasyonların %75'inden sorumludur (1). Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda enfeksiyonlar yoğun bakım ünitelerine (YBÜ) kabulün önde gelen nedenlerinden biridir. Toplum kökenli pnömoni ve bakteriyemilerin yanı sıra yoğun bakım ünitesinde takip edilirken ortaya çıkan enfeksiyonlar da önemli bir sorundur.

SIK KARŞILAŞILAN İMMÜN YETMEZLİKLER

Bağışıklığı baskılanmış hastalar (BBH) heterojen bir grup olup, konjenital (birincil/primer) ya da edinsel birçok nedeni kapsamaktadır. Konjenital immün yetmezliklerde antijenlere karşı yanıtta kusurlar spesifik ve iyi tanımlanmış olup, pediatrik YBÜ'lerde erişkinlere kıyasla daha sık görülür.

PRİMER İMMÜN YETMEZLİK

Primer immün yetmezlikler her yaşta görülebilir ve bir grup olgu da erişkin dönemde tanılmaktadır. Tekrarlayan, tedavisi zor, atipik mikroorganizmalardan kaynaklanan enfeksiyonlar; gelişme geriliği, tekrarlayan otit, pnömoni, sinüzit atakları; ailede primer immün yetmezlik öyküsü; karaciğer ve diğer organlarda abse oluşumu; hepatomegali; splenome-

gali varlığında akla primer immün yetmezlik tanısı gelmeli ve ileri tetkik planlanmalıdır (2).

T hücre kusuruna bağlı immün yetmezlikler hayatın ilk aylarında ağır seyirli enfeksiyonlarla belirti verir. B lenfositlere bağlı immün yetmezliklerde ise anneden geçen antikörlerin koruyuculuğundan dolayı yaklaşık altıncı aydan sonra klinik bulgular ortaya çıkabilir. T lenfositler, B lenfositlerin antikör yanıtında da rol aldığından T lenfosit kusurları antikör yanıtını da bozarak kombine immün yetmezliğe neden olabilir (3).

B hücre bozuklukları en sık görülen primer immün yetmezliklerdir. Bruton agamaglobulinemisi, selektif Ig A eksikliği, yaygın değişken immün yetmezlik bu grupta yer almaktadır. B hücre bozukluklarında kapsüllü bakteri enfeksiyonlarına yatkınlık artar (3).

Hüresel ve adaptif immün sistem yetmezliklerinin yanında doğal immün sistemin bazı hastalıkları da immün yetmezliğe neden olabilir. Akciğerde ve deride tedaviye dirençli piyojenik bakteriler ve fungal etkenlerin neden olduğu enfeksiyonlarla karakterize kronik granümatöz hastalık bu gruptaki immün yetmezliklerdendir (Tablo 1) (3,4).

EDİNSEL İMMÜN YETMEZLİKLER

Erişkin yoğun bakım ünitelerinde takip edilen hastalar çoğunlukla edinsel immün yetmezliği olanlardır. Bu gruptaki hastalar hematolojik veya solid malignite öyküsü olanlar; solid organ transplantasyonu

(SOT) ve hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) alıcıları; HIV enfeksiyonu olanlar ve romatoid artrit ve diğer otoimmün hastalıklar nedeniyle immünsüpresif tedavi alan hastalar olarak değerlendirilecektir.

Hematolojik ve Solid Malignite Öyküsü Olanlar

Hematolojik ve solid malignitesi olan hastalarda kemoterapiye bağlı nötropeni sıklıkla görülür. Nötropeni erişkinde nötrofil sayısının $< 1500/\text{mm}^3$ olması olarak tanımlanır. Nötrofil sayısına göre hafif ($1000-1500/\text{mm}^3$), orta ($500-1000/\text{mm}^3$) ve ağır ($< 500/\text{mm}^3$) olarak sınıflandırılır. Nötrofil sayısının 100'ün altında olması ise derin nötropeni olarak adlandırılır. Nötropenik bir hastada nötropeni süresi ve nötropenin derecesi enfeksiyon riskinde belirleyicidir. Ağır nötropenide ve nötropeni süresi yedi günden uzun olduğunda enfeksiyon riski belirgin artar (5,6).

Hematolojik malignitelerde splenektomi öyküsü de varsa *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. meningitidis* gibi kapsüllü bakteri enfeksiyonlarına yatkınlığı arttırmaktadır (7). Etken genellikle *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* gibi gram-negatif bakterilerdir, ancak gram-negatif etkenlere karşı profilaktik antibiyotik kullanımı ve kateter kullanımının yaygınlaşması gram-pozitif etkenlerin de önemini arttırmıştır (8).

Kimerik antijen reseptörü (CAR) T hücre tedavisi de son yıllarda bazı hematolojik malignitelerin tedavisinde kullanılan bir tedavidir. Bu tedavide hem maligniteye bağlı immünsüpresyon hem önceki kemote-

Tablo 1. Başlıca primer immün yetmezlikler ve yatkınlığın arttığı enfeksiyon etkenleri.

İmmün yetmezlik	Enfeksiyon etkenleri
T hücre defektleri Di George Sendromu Pürin nükleozid fosforilaz eksikliği	<i>P. jirovecii</i> , virüsler
B lenfosit defektleri Brutonagamaglobulinemisi Selektif IgA eksikliği IgGsubgrupekslikleri Hiper IgM sendromu	<i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>P. jirovecii</i>
Kombine immün yetmezlikler Yaygın değişken immün yetmezlik Ağır kombine immün yetmezlik Wiskott-Aldrich Sendromu Ataksi Telenjektazi sendromu	<i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>P. jirovecii</i> , virüsler
Fagosit defektleri Kronik granümatöz hastalık Chediak-Higashi sendromu	<i>S. auerus</i> , <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Aspergillus</i>
Kompleman bozuklukları	Kapsüllü bakteriler, gram-negatif enterik basiller

rapiler hem de sitokin salınım sendromu ve bunun tedavisinde kullanılan yüksek doz steroid ve IL-6 inhibitörleri (tosilizumab) enfeksiyon riskini arttırmaktadır (9,10).

Solid Organ Transplantasyonu ve Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Etkin profilaksi ve immünsüpresif tedavide değişimle birlikte enfeksiyöz komplikasyonlarda azalmaya karşın enfeksiyonlar hem HKHN'de hem de SOT yapılan hastalarda hala önemli bir sorundur.

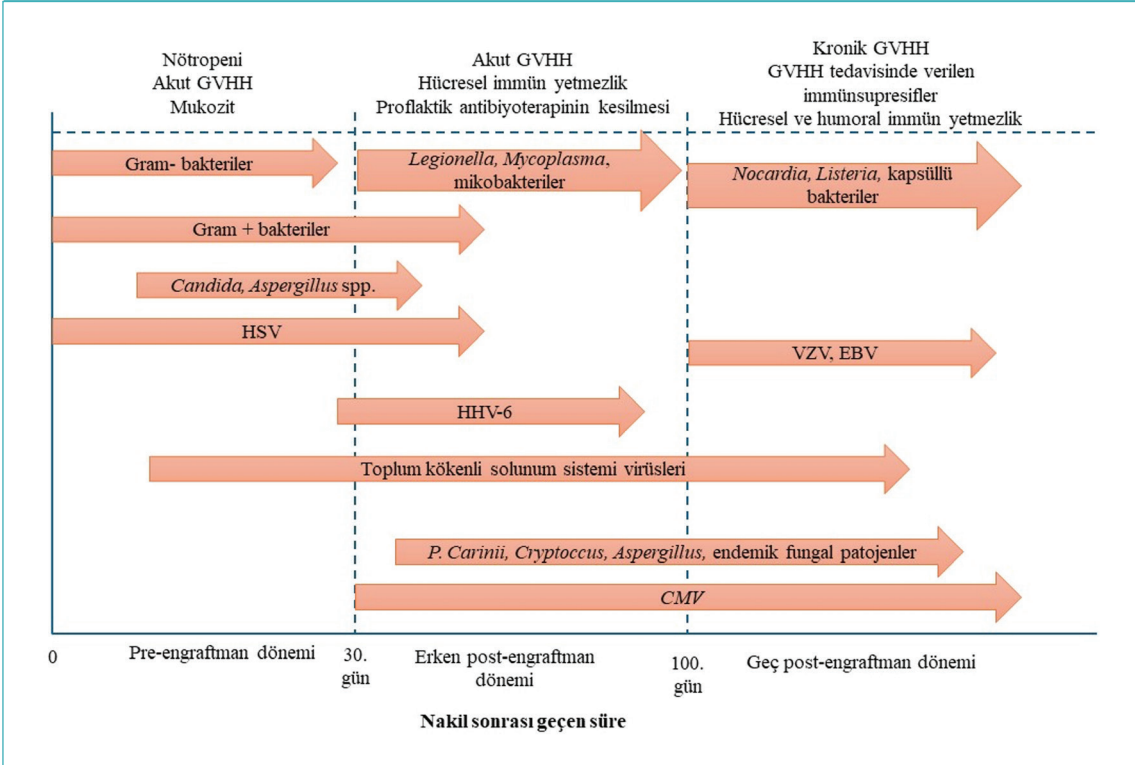
HKHN son yıllarda yeni kök hücre kaynaklarının bulunması, hazırlık rejimlerinin uygulanmasındaki gelişmeler ile daha fazla sayıda hastaya uygulanabilen bir tedavidir. HKHN sonrası dönem bağışıklık baskılanması durumuna göre üç evreye ayrılır. Enfeksiyon riski ve patojen mikroorganizmalar bu dönemlere göre farklılık göstermektedir. Preengraftman döneminde (0-30 gün) nötropeni, hazırlık rejimi ve mukoza hasarı enfeksiyon riskini arttıran temel faktörlerdir. Bu dönemde febril nötropeniye benzer olarak bakteriler en önemli enfeksiyon etkenidir. Erken postengraftman döneminde (30-100 gün) hücresel bağışıklık baskılanması ön plandadır, allogenik nakil yapılan hastalarda akut greft versus host hastalığı

(GVHH) ve buna yönelik tedaviler enfeksiyon riskini arttırmaktadır. Bu dönemde fungal (*Aspergillus* spp., *P. jirovecii*, *Candida* spp., endemik mantarlar), viral (Herpes simplexvirus (HSV), Sitomegalovirus (CMV), toplum kökenli solunum sistemi virüsleri) enfeksiyonlar görülmektedir. Geç postengraftman döneminde ise hücresel ve humoral immünitinin yeniden yapılanması devam etmektedir (8,11,12). Eşlik eden GVHH'nin immün sistem yapılanmasını engellemesinin yanında GVHH profilaksisinde kullanılan siklosporin, takrolimus, kortikosteroid gibi immünsüpresifler de enfeksiyonlara yatkınlığı arttırmaktadır. Siklosporin ve takrolimus kalsinörini inhibe ederek lenfosit aktivasyonunu baskılar. Kortikosteroidler ise lenfosit ve makrofaj fonksiyonlarını baskılar (4). Geç postengraftman döneminde erken postengraftman döneminde görülen patojenlerin yanı sıra Varicella-zoster virüsü (VZV) ve kapsüllü bakteri enfeksiyonları da görülmektedir (Şekil 1) (8,11,12).

Romatoid Artrit ve Diğer Otoimmün Hastalıklar

Romatoid artrit ve diğer otoimmün hastalıkların tedavisinde kullanılan kortikosteroidler ve DMARDs (azatioprin, sulfasalazin, penisilamin, siklosporin, lenflunomid, hidroksiklorokin, metotreksat) önemli

Şekil 1. Hematopoetik kök hücre nakli sonrası enfeksiyöz pulmoner komplikasyonlarının zamana göre dağılımı.



ölçüde bağışıklık baskılanmasına ve enfeksiyonlara neden olmaktadır.

Günümüzde romatoid artrit tedavisinde TNF- α inhibitörleri (örneğin etanersept, infliksimab, adalimumab, sertolizumab ve golimumab), IL-6 inhibitörleri (örneğin; tosilizumab ve sarilumab), IL-1 β inhibitörleri (anakinra), CD80/86 inhibitörleri (abatasept) ve CD20 proteinine karşı antikor (rituksimab) başta olmak üzere çeşitli “biyolojik” ajanlar yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu ilaçların kullanım alanı gittikçe genişlemektedir. Riskli popülasyonda tedavi başlanmadan önce interferon gama salınım testi (IGRA) ile latent tüberküloz için tarama yapılması önerilmektedir (15). *Histoplasma*, *Candida*, *Pneumocystis jirovecii*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Nocardia*, *Salmonella*, *Listeria*, *Brucella*, *Bartonella*, tüberküloz dışı mikobakteriler, *Leishmania* ve *Toxoplasma* enfeksiyonlarının da “biyolojik ilaçların” kullanımıyla ilişkili olduğu bilinmektedir (4).

HIV Enfeksiyonu

HIV enfeksiyonu hala yaygın görülmekle birlikte etkin antiretroviral tedavinin uygulanmasıyla edinilmiş bağışıklık yetersizliği sendromu (AIDS) vakaları daha az sayıda görülmektedir. HIV CD4 + T lenfositler, monosit, makrofaj, dendritik hücreler ve mikrogial hücreleri enfekte eder. CD4+ T lenfositlerin sayısındaki azalma bu hücrelerin B lenfositler ve makrofajlar üstündeki düzenleyici etkisini de azalttığı için hem hücresel hem humoral yanıtta azalma olur. CD4+ T lenfosit sayısındaki azalma *P. jirovecii* pnömonisi, mikobakterial enfeksiyonlar, fungal (kriptokok menenjit) ve viral enfeksiyonlara (CMV) yatkınlık yaratır (Tablo 2). HIV enfeksiyonu ve hepatit C virüs koinfeksiyonu da görece yaygın olduğundan karaciğer yetmezliği de bu hastalarda immün yetmezliğe katkıda bulunur (4,16).

TANISAL YAKLAŞIM

BBH heterojen bir gruptur. Örneğin; kemoterapiye bağlı nötropenisi olan bir hastada görülen enfeksiyon

etkenleri infliksimab alan romatoid artritli bir hastada gözlenen farklı olabilir. Bir kategori içindeki hastalarda da farklı HKHN veya solid organ alıcıları farklı derecede immün yetmezliğe ve enfeksiyona duyarlılığa sahiptir. Akut veya kronik GVHH ya da greft reddi nedeniyle yüksek doz immünsüpresif tedavi alan hastaların fırsatçı enfeksiyonlara yatkınlığı daha fazladır. Solid organ nakli alıcılarında bağışıklık fonksiyonunu ölçmeye yönelik girişimler olmuştur ancak enfeksiyon riskini öngören bir yöntem henüz bulunmamıştır (17). Bununla birlikte HIV enfeksiyonunda CD4+ T lenfosit sayısı ve HIV-RNA ölçümü (viral yük) enfeksiyon riskini öngörmektedir. Örneğin; CD4 + T lenfosit sayısı 500 hücre/mm³’ten fazla olan hastaların fırsatçı patojenle enfekte olma olasılığı düşükken; CD4 sayısı 200-500 hücre/mm³ olanlar *Mycobacterium tuberculosis* gibi patojenlerle enfekte olabilirken CMV veya *Mycobacterium avium* kompleks gibi fırsatçı patojenlerle enfekte olma ihtimalleri düşüktür. CD4 sayısı 200 hücre/mm³’ün altında olan hastalarda fırsatçı enfeksiyon riski artmaktadır (4,18).

Spesifik çevresel maruziyetler ve hasta kişiyle temas öyküsü BBH’de detaylı sorgulanmalıdır. Ayrıca, hastane içindeki çevresel risklerde dikkate alınmalıdır. Örneğin; hastane içindeki inşaat faaliyetleri invazif pulmoner aspergilloz için risk oluştururken klima soğutma üniteleri, içme suyu veya duşlardan aerosolizasyon yoluyla su kaynaklı lejyonella enfeksiyonu için önemlidir (19). Ayrıca, birçok mantar ve bakteri enfeksiyonu da su kaynaklı olabilir. Özetle, immünsüpresyonun net durumu ve çevresel maruziyetler değerlendirilmelidir (4).

İmmünokompetan bir hastada semptomlar, bulgular ve noninvaziv laboratuvar test sonuçları göz önüne alındığında tek bir birleştirici tanı genellikle her şeyi açıklayabilir. Ancak BBH’de semptomlar ve bulgular müphem olduğundan ayırıcı tanı daha zordur. BBH’de primer hastalık ve buna yönelik alınan tedaviler immün sistemin farklı bileşenlerini etkileyebilir ve eş zamanlı birden fazla enfeksiyon etkeni

Tablo 2. CD4+ T lenfosit sayısına göre insan immün yetmezlik virüsü ile enfekte hastalarda pulmoner enfeksiyonların etiolojisi.

	CD4+ hücre sayısı			
	> 500	200-500	50-200	< 50
Mikroorganizma	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>M. tuberculosis</i>	<i>M. tuberculosis</i> <i>P. jirovecii</i> <i>Cryptococcus</i>	<i>P. jirovecii</i> <i>Cryptococcus</i> <i>Sitomegalovirus</i> <i>Mycobacterium avium</i> kompleks <i>Aspergillus</i>

olabilir. Nötropenik bir hastada aynı anda bakteriyel pnömoni ve invazif pulmoner aspergilloz olabilirken HIV enfeksiyonu olan BBH'de *P. jirovecii* pnömonisi ve insan herpes virüs (HHV)-8 enfeksiyonu (Kaposi sarkomu) nedeniyle eş zamanlı pulmoner infiltratlar olabilir (4).

Çoklu enfeksiyon olasılığı ciddi enfeksiyonu olan BBH'de erken invaziv test ihtiyacının önemini de arttırmaktadır. Açıklanamayan ciddi toplum kökenli pnömonisi olan hastalarda antimikrobiyal tedavi başlamadan alınan bronkoalveolar lavajdan bakteriler, mikobakteriler, *Nocardia*, mantarlar, *Legionella*, CMV, toplum kökenli solunum virüsleri ve *P. jirovecii* enfeksiyonunun hızlı tanısı için gram boyama, aside dirençli boyama, doğrudan floresan antikör testleri,

polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ve sitolojik analiz tetkikleri yapılabilir. Fungal enfeksiyon şüphesinde kütle spektrometresi, matris destekli lazer desorpsiyon/ionizasyon ve DNA sekanslama gibi yeni tekniklerin kullanılması hızlı tanıda faydalıdır. Etken patojenlerin mümkün olduğunca hızlı bir şekilde tanımlanması hayati önem taşımaktadır. Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda tanısal yaklaşımın ana hatları Tablo 3'te verilmiştir (4).

MAJÖR SEMPTOMLAR

Akciğer Enfeksiyonları

Pnömoni, BBH'de mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerindedir. Enfeksiyona neden olan patojen genellikle solunum yoluyla ulaşır ancak ba-

Tablo 3. İmmünsüpresif hastalarda enfeksiyonlara tanısal yaklaşım.

<p>Anamnez ve önceki kayıtların gözden geçirilmesi <u>Semptomların ortaya çıkış ve seyir hızı</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Ağır/hızlı seyir: piyojen bakteriler, <i>P. jirovecii</i>, virüsler Subakut/kronik seyir: Tüberküloz, <i>Nocardia</i>, CMV, aspergilloz <p><u>Akciğer dışı bulgular</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Döküntü (makülopapüler döküntü varsa hücresel bağışıklık baskılanmışsa <i>C. neoformans</i>) Konvülsiyon (<i>Nocardia</i> spp., <i>Listeria</i> spp.) Diyare (<i>Legionella</i>) <p><u>İmmünsüpresyon derecesi</u></p> <ul style="list-style-type: none"> HIV viral yükü CD4 lenfosit sayısı Nakilden sonra geçen süre GVHH ve akut rejeksiyon için almakta olduğu tedavi Yakın dönemli kullanılan immünsüpresif tedaviler Yakın dönemli kullanılan antiretroviral ilaçlar <p>Fırsatçı patojenlere karşı profilaksi öyküsü</p> <p><u>Aşılar</u></p> <p><u>Olası çevresel maruziyetler</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Tüberküloz temas öyküsü Hastanede inşaat varlığı Su kaynakları Nakil hastalarında donör/alıcı CMV ve toksoplazma-serolojisi 	<p><u>Solunum sistemi</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pnömoni/plevral efüzyon/pnömotoraksa ilişkin bulgular <p><u>Kardiyovasküler sistem</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Protez kapak sesi, üfürüm varlığı <p><u>Abdomen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Hepatomegali/splenomegali Peritonit bulgusu <p><u>Nörolojik muayene</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Nöbet öyküsü Meninks irritasyon bulgusu Kraniyal sinirlerin muayenesi <p>Laboratuvar testleri</p> <p><u>Noninvaziv</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Tam kan sayımı, beyaz küre alt gruplarının dağılımı Kan, balgam ve idrar kültürü Üriner <i>Legionella</i>, pnömokok, <i>Histoplasma</i> spp. antijeni Galaktomannan <p><u>İnvaziv</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Bronkoalveoler lavaj Plevra sıvısı örnekleme Endoskopi/kolonoskopi Karaciğer/böbrek biyopsisi Kemik iliği aspirasyonu
<p>Fizik muayene</p> <p><u>Cilt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> GVHH'ye ilişkin bulgular Kutanöz nodüller (kriptokok venokardiya için) Kaposi sarkomuna ilişkin bulgular Müköz membranlar ve ağızda Candida plakları 	

CMV: Sitomegalovirus, HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü, GVHH: Greft versus host hastalığı.

zen hematojen yayılım da olabilmektedir. On milimetreden büyük partiküller genellikle üst solunum yollarında sıkışır veya öksürük ve mukosilyer klirens ile uzaklaştırılır. Çoğu bakterinin boyutu 0,5 ila 2 mm arasında değişir ve terminal hava yollarına ve alveollere ulaşarak enfeksiyona neden olabilir. Alveollerde, alveolar makrofajlar ilk savunma hattıdır. Daha sonra, polimorfonükleer nötrofillerden oluşan bir inflamatuvar yanıt önemlidir. Son olarak, spesifik T ve B-lenfositlerin antijene spesifik immün yanıtları birçok patojene karşı başarılı savunmada rol oynar. Ancak immün yetmezlikli hastalarda bağışıklık yanıtı yetersiz olduğundan hastalığın semptom ve bulguları silik ve alışıldan farklı olabilir.

BBH'de immünojenik yanıtta temel eksikliği saptamak mümkün olsa da bu hasta grubunda çoğunlukla konak savunmasında eş zamanlı birden çok eksiklik bulunur. Örneğin bir nakil alıcısı aynı zamanda entübe olabilir, santral venöz kateteri bulunabilir, diyabet gibi ek komorbiditeleri bulunabilir ve rejeksiyonu ve GVHH'yi önlemek için immünsüpresif ilaçları kullanıyor olabilir. Tüm bu faktörler genel bağışıklıkta önemli rol oynar ve her biri kendine özgü patojene duyarlılığı artırır. SOT ve HKHN alıcılarında, belirli akciğer enfeksiyonu nedenleri nakil sonrası belirli zamanlarda daha sık görülür. Benzer şekilde, HIV enfeksiyonu olan hastalarda farklı CD4 lenfosit sayılarında spesifik akciğer enfeksiyonu nedenleri daha sık görülmektedir (Tablo 2) (4).

Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda klinik bulguların yanı sıra radyolojik bulgular da silik olabilir (20). Görüntüleme ilk önerilen tetkik akciğer grafisidir. Ancak normal bir akciğer grafisi pnömoniye ekarte ettirmez. Toraks bilgisayarlı tomografi (BT) radyolojik bulguları akciğer grafisine göre daha erken dönemde gösterdiği için sıklıkla çekilmektedir (21,22). BBH'de pulmoner nodüllerin ayırıcı tanısında mantarların (özellikle *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis* ve *Aspergillus fumigatus*), *Nocardia* spp., mikobakteriler, *Rhodococcus equi* ve *Bartonella*'nın neden olduğu enfeksiyonların yanında malignite ve nakil sonrası lenfoproliferatif bozukluklar gibi enfeksiyon dışı nedenler de yer almaktadır. Kaviter lezyonların ayırıcı tanısında ise mikobakteriler, invazif pulmoner aspergilloz, lejyonelloz yer alır. BBH'de pulmoner enfeksiyonun ayırıcı tanısının yapılabilmesi için bronkoskopi gibi erken ve agresif tanı stratejilerinin kullanımı ve alınan örneklerin mikrobiyolojik açıdan kapsamlı tetkiki oldukça önemlidir (4).

Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonları

Enfeksiyöz ajanların çoğu santral sinir sistemine (SSS) hematojen yayılım yoluyla ulaşır. İstisnalar arasında enfekte trombüslerin emisser venler içinde retrograd yayılımı, olfaktor sinir boyunca yayılım ve bir enfeksiyon odağından komşuluk yoluyla yayılım yer alır. *N. meningitidis*'in neden olduğu bakteriyel menenjit splenektomi geçirmiş hastalar haricinde nispeten nadir görülmektedir. Buna karşın pnömokok menenjit HKHN alıcılarında ve HIV enfeksiyonu olanlarda daha sık görülmektedir (23,24). *Listeria monocytogenes* menenjit hücrel immün yetmezlikle ilişkilidir (25). BBH'de SSS enfeksiyonlarının ayırıcı tanısında *Nocardia* spp. ve mikobakteriler de göz önünde bulundurularak tetkikler planlanmalıdır.

SSS'de mantar enfeksiyonları menenjite veya yer kaplayan lezyonlara neden olabilir. Kriptokokal menenjit ilerlemiş HIV enfeksiyonunda (CD4 lenfosit sayısı < 100 hücre/mm³) görülebildiği gibi transplant alıcılarında da görülebilir (26). Klinik genellikle subkuttur ancak kafa içi basınç artışına bağlı bulgular da görülebilir. Yaygın mantar enfeksiyonları genellikle ilk olarak akciğerde ortaya çıkar, multiorgan yayılımının sonucunda beyne de yayılarak kitle lezyonları oluşturabilir. Bu vakalarda mortalite oranı son derece yüksektir (4).

SSS'yi etkileyen en yaygın protozoal patojen *Toxoplasma gondii*'dir. HIV enfeksiyonunda daha sık görülmektedir ancak diğer immün yetmezliklerde de vakalar bildirilmiştir (27).

Virüsler de BBH'de SSS enfeksiyonlarına neden olabilir. Asiklovir profilaksisinin yaygın kullanımıyla herpes ensefaliti daha nadir görülmektedir. Ancak HHV-6 gibi daha yeni herpes virüslerinden bazıları, nakil alıcılarında sinir sistemi enfeksiyonlarıyla ilişkilendirilmiştir (24). CMV meningoensefaliti HIV enfeksiyonu olanlarda transplant alıcılarında görülebilir (29). Ayrıca, bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda Varisella-Zoster Virüsü (VZV) ile yaygın enfeksiyonlar ortaya çıkabilir.

SSS enfeksiyonunda ampirik tedavi başlanmadan tanısal işlemler yapılmalıdır. Beyin omurilik sıvısı (BOS) alındıysa gram boyama ve aside dirençli boyama; viral etkenlerin ve mikobakteriyel enfeksiyonların hızlı tanısı için PZR tetkikleri yapılmalıdır. Kriptokok menenjit şüphesi varsa hızlı antijen tespiti yapılabilir. Beyinde kitle lezyonu olan hastalar için lomber ponksiyon her zaman mümkün olmayabilir. İnvaziv tetkikler yapılmadan önce hastalar cilt lez-

yonları (kriptokokkoz veya nokardiyoz için) ve pulmoner tutulum açısından değerlendirilmelidir (4).

Gastrointestinal Sistem Enfeksiyonları

Ciddi gastrointestinal sistem (GİS) enfeksiyonları dehidratasyon ve visseral perforasyon nedeniyle yoğun bakım ünitesinde takip edilebilir. GİS enfeksiyonlarının ayırıcı tanısı da tıpkı diğer sistem enfeksiyonlarında olduğu gibi kapsamlı ve karmaşıktır. Enfektif özofajit ve gastrit etiolojisinde en sık rol oynayan organizmalar *Candida spp.*, CMV ve HSV'dir; bazen diğer organizmaların da dahil olduğu görülür.

Candida özofajiti, AIDS hastalarında sık görülen fırsatçı bir enfeksiyondur. Şiddetli özofagus kandidiyazı için risk faktörleri arasında geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi, steroid tedavisi, diyabet, cilt yanıkları, radyoterapi ve HKHN yer almaktadır. *C. albicans* en sık teşhis edilen organizma olmakla birlikte *C. krusei* ve *C. glabrata* gibi diğer türlerde etken olabilir. Üst GİS endoskopi ile alınan biyopsi tanıda altın standarttır (4).

Diyare, BBH'de malnutrisyon, dehidratasyon, malabsorbsiyon ve bağırsak perforasyonu gibi ciddi komplikasyonlara neden olabilen farklı etiyojilere bağlı sık görülen bir sorundur. BBH'de diyare etiolojisinde enfeksiyonların dışında malignite, GVHH ve ilaçlar da yer almaktadır (4,30).

Uzun süreli çoklu antibiyotik kullanımı *Clostridium difficile* kolonizasyonuna ve psödomembranöz enterokolite neden olur. *Salmonella* gibi enterik bakteriyel patojenler, bağışıklık sistemi zayıf hastalarda özellikle HIV ile enfekte hastalar olmak üzere artan sıklıkta görülmektedir. *Shigella*, *Campylobacter jejuni*, *E. coli* ve *Yersinia spp.* diğer bakteriyel nedenlerdendir (4,31).

CMV, bağışıklık sistemi baskılanmış tüm popülasyonlarda ciddi kolite neden olabilir. Sistemik enfeksiyon kanıtı olmaksızın (yani periferik kandaki PZR negatif) CMV koliti ortaya çıkabilir (32).

TEDAVİ

Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda ampirik antibiyotik tedavisi seçimi geniş ayırıcı tanılar ve direnç riski (uzun süreli hastanede yatış ve daha önce sık antibiyotik kullanımı) nedeniyle genellikle zordur. Ampirik tedaviye başlamadan önce tanıda yardımcı olabilecek örneklerin alınması uzun süreli, pahalı ve gereksiz tedavilerin önüne geçebilir. Ampirik tedavi hastaya ilişkin risk faktörleri, anamnez, fizik muayene ve eski tıbbi kayıtlar dikkate alınarak düzenlenmelidir. BBH'de ciddi pnömoni gibi durumlarda

vankomisin, siprofloksasin, meropenem, amfoterisin (veya vorikonazol), gansiklovir ve trimetoprim/sülfametoksazolden oluşan ampirik rejimler metisiline dirençli *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Legionella*, mantarlar, CMV ve *P. jirovecii*'nin potansiyel enfeksiyonlarını kapsamak için gerekli olabilir.

Toplumda gelişen pnömoni (TGP) tablosu ile gelen BBH'de dirençli patojenler için ek risk faktörü yoksa TGP olguları gibi tedavi verilebilir. Nötropenik ya da hastaneye yatış öyküsü olan ya da geniş spektrumlu antibiyotik kullanım öyküsü olan hastalarda başlangıçtaki ampirik tedavinin *P. aeruginosa* başta olmak üzere gram-negatif basilleri de kapsamaya gerekmektedir. Tedavide kullanılacak ilaçlar lokal epidemiyolojik veriler dikkate alınarak seçilmelidir (33,34).

P. jirovecii için profilaksi almayan HIV tanılı olgular ve hücrel immün yetmezlikli hastalarda ampirik tedavi PCP'yi de kapsamalıdır (33,35).

Uzun süreli nötropenik seyreden, toraks BT'de buzlu cam ve/veya kavite bulguları olan hastalarda *Aspergillus*'u kapsayacak antifungal tedavi eklenmelidir. İlk seçenek antifungal vorikonazoldür. Vorikonazol kullanmış ya da kullanamayan hastalarda amfoterisin B önerilir (33,35).

Trimetoprim-sülfametoksazol profilaksisi almayan HKHN ve SOT alıcılarında beyin absesi ve akciğer tutulumu varlığında ampirik tedavi *Nocardia*'yı da kapsayacak şekilde planlanmalıdır. Ampirik tedavi imipenem veya linezolid içeriyorsa *Nocardia* için ilaç eklemeye gerek yoktur (33).

KAYNAKLAR

1. Rosenow EC 3rd, WR Wilson, and FR Cockerill, 3rd. Pulmonary disease in the immunocompromised host. 1. Mayo Clin Proc, 1985; 60(7): p. 473-87.
2. McCusker, C, J Upton, and R Warrington. Primary immunodeficiency. Allergy Asthma Clin Immunol 2018; 14(Suppl 2): p61.
3. Bonilla FA, DA Khan, ZK Ballas, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol 2015; 136(5): p. 1186-205. e1-78.
4. McGloughlin SA and DL Paterson, Infections in the immunocompromised patient in Textbook of Critical Care. p. 989-997.
5. Frater, JL. How I investigate neutropenia. Int J Lab Hematol, 2020; 42 Suppl 1: p. 121-132.
6. Freifeld AG, EJ Bow, KA Sepkowitz, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. Clin Infect Dis 2011; 52(4): p. e56-93.

7. Weitzman SA, AC Aisenberg, GR Siber, and DH Smith. Impaired humoral immunity in treated Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1977; 297(5): p. 245-8.
8. Harris, B and AI Geyer. Diagnostic Evaluation of Pulmonary Abnormalities in Patients with Hematologic Malignancies and Hematopoietic Cell Transplantation. *Clin Chest Med* 2017; 38(2): p. 317-331.
9. Kochenderfer JN, Rosenberg SA. Treating B-cell cancer with T cells expressing anti-CD19 chimeric antigen receptors. *Nat Rev Clin Oncol*, 2013; 10(5): p. 267-76.
10. Bupha-Intr O, Haeusler G, L Chee, et al. CAR-T cell therapy and infection: a review. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2021; 19(6): p. 749-758.
11. Sahin, U, SK Toprak, PA Atilla, et al. An overview of infectious complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Infect Chemother* 2016; 22(8): p. 505-14.
12. Cheng GS. Pulmonary Function and Pretransplant Evaluation of the Hematopoietic Cell Transplant Candidate. *Clin Chest Med* 2017; 38(2): p.307-316.
13. Kotloff RM, VN Ahya, Crawford SW. Pulmonary complications of solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170(1): p. 22-48.
14. Küpeli E, Eyüboğlu F, Haberal M. Pulmonary infections in transplant recipients. *Curr Opin Pulm Med* 2012; 18(3): p.202-12.
15. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001; 345(15): p.1098-104.
16. Benito N, Moreno A, Miro JM, Torres A. Pulmonary infections in HIV-infected patients: an update in the 21st century. *Eur Respir J* 2012; 39(3): p. 730-45.
17. Kowalski R, Post D, Schneider MC, et al. Immune cell function testing: an adjunct to therapeutic drug monitoring in transplant patient management. *Clin Transplant* 2003; 17(2): p. 77-88.
18. Mellors JW, Kingsley LA, Rinaldo CR Jr, et al. Quantitation of HIV-1 RNA in plasma predicts outcome after seroconversion. *Ann Intern Med* 1995; 122(8): p. 573-9.
19. Palmore TN, Stock F, White M, et al. A cluster of cases of nosocomial legionnaires disease linked to a contaminated hospital decorative water fountain. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009; 30(8): p. 764-8.
20. Franquet T. Imaging of pneumonia: trends and algorithms. *Eur Respir J* 2001; 18(1): p. 196-208.
21. Patino Gonzalez A, Modahl L, Kowal D. High-Yield Imaging Review of Pulmonary Infections. *Semin Ultrasound CT MR* 2020; 41(1): p. 63-73.
22. Heussel CP, Kauczor HU, Heussel G, et al. Early detection of pneumonia in febrile neutropenic patients: use of thin-section CT. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 169(5): p. 1347-53.
23. Engelhard D, Cordonnier C, Shaw PJ, et al. Early and late invasive pneumococcal infection following stem cell transplantation: a European Bone Marrow Transplantation survey. *Br J Haematol* 2002; 117(2): p. 444-50.
24. Flannery, B, RT Heffernan, LH Harrison, et al. Changes in invasive Pneumococcal disease among HIV-infected adults living in the era of childhood pneumococcal immunization. *Ann Intern Med*, 2006. 144(1): p. 1-9.
25. Clauss, HE and B Lorber. Central nervous system infection with *Listeria monocytogenes*. *Curr Infect Dis Rep*, 2008. 10(4): p. 300-6.
26. Wu, G, RA Vilchez, B Eidelman, et al. Cryptococcal meningitis: an analysis among 5,521 consecutive organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis*, 2002. 4(4): p. 183-8.
27. Cibickova, L, J Horacek, P Prasil, et al. Cerebral toxoplasmosis in an allogeneic peripheral stem cell transplant recipient: case report and review of literature. *Transpl Infect Dis*, 2007. 9(4): p. 332-5.
28. Abdel Massih, RC and RR Razonable. Human herpesvirus 6 infections after liver transplantation. *World J Gastroenterol*, 2009. 15(21): p. 2561-9.
29. Hubacek, P, P Keslova, R Formankova, et al. Cytomegalovirus encephalitis/retinitis in allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipient treated successfully with combination of cidofovir and foscarnet. *Pediatr Transplant*, 2009. 13(7): p. 919-22.
30. Cox, GJ, SM Matsui, RS Lo, et al. Etiology and outcome of diarrhea after marrow transplantation: a prospective study. *Gastroenterology*, 1994. 107(5): p. 1398-407.
31. Owens, RC, Jr., CJ Donskey, RP Gaynes, et al. Antimicrobial-associated risk factors for *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis*, 2008. 46 Suppl 1: p. S19-31.
32. Razonable, RR. Cytomegalovirus infection after liver transplantation: current concepts and challenges. *World J Gastroenterol*, 2008. 14(31): p. 4849-60.
33. Ramirez, JA, DM Musher, SE Evans, et al. Treatment of Community-Acquired Pneumonia in Immunocompromised Adults: A Consensus Statement Regarding Initial Strategies. *Chest*, 2020. 158(5): p. 1896-1911.
34. Tamma, PD, SL Aitken, RA Bonomo, et al. Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-P. aeruginosa). *Clin Infect Dis*, 2021. 72(7): p. 1109-1116.
35. Azoulay, E, L Russell, A Van de Louw, et al. Diagnosis of severe respiratory infections in immunocompromised patients. *Intensive Care Med*, 2020. 46(2): p. 298-314.