



Türk Toraks Derneği
Turkish Thoracic Society

Türk Toraks Dergisi

Türk Toraks Derneği'nin yayın organıdır.

Turkish Thoracic Journal

Official journal of the Turkish Thoracic Society

Cilt 10 • Ek 4 • Haziran 2009
Volume 10 • Supplement 4 • June 2009

TÜRK TORAKS DERNEĞİ BAĞIŞIKLIĞI BASKILANMIŞ ÇOCUKLARDA GELİŞEN PNÖMONİ TANISI VE TEDAVİ UZLAŞI RAPORU

Editörler

Editors

Sema Umut, Sevgi Bartu Saryal

Editör Yardımcıları

Associate Editors

Zeynep Pınar Önen, Mehmet Polatlı, Gaye Ulubay, Atilla Uysal, T. Bahadır Üskül

İstatistik Danışmanı

Biostatistical Consultant

Ahmet Uğur Demir

Uluslararası Yayın Kurulu

International Editorial Board

Piergiuseppe Agostoni, *ITALY*

M. Selim Arcasoy, *USA*

Philippe Astoul, *FRANCE*

Y. İzzettin Barış, *TURKEY*

Ülkü Bayındır, *TURKEY*

Dominique MA Bullens, *BELGIUM*

Richard Casaburi, *USA*

Tuğrul Çavdar, *TURKEY*

Turgay Çelikel, *TURKEY*

Lütfi Çöplü, *TURKEY*

James E Hansen, *USA*

İlhan İnci, *SWITZERLAND*

Oya İtil, *TURKEY*

A. Fuat Kalyoncu, *TURKEY*

Ali Kocabaş, *TURKEY*

Emel Kurt, *TURKEY*

Muzaffer Metintaş, *TURKEY*

Zeynep Mısırlıgil, *TURKEY*

Dilşad Mungan, *TURKEY*

Gökhan M. Mutlu, *USA*

Gül Öngen, *TURKEY*

Kannan Ramar, *USA*

Joseph Roca, *SPAIN*

Israel Rubinstein, *USA*

Abdullah Sayiner, *TURKEY*

Z. Toros Selçuk, *TURKEY*

Nadja Triller, *SLOVENIA*

Haluk Türктаş, *TURKEY*

E. Sabri Uçan, *TURKEY*

Karlman Wasserman, *USA*

Adnan Yılmaz, *TURKEY*

Arzu Yorgancıoğlu, *TURKEY*

Türk Toraks Derneği adına Sahibi ve Sorumlu Yazı İşleri Müdürü

Owner and Responsible Manager on behalf of Turkish Thoracic Society

Muzaffer Metintaş

Adres: Turan Güneş Bulvarı 175/19 Oran-Ankara

Tel.: +90 312 490 40 50

Faks: +90 312 490 41 42

E-posta: toraks@toraks.org.tr

Web sitesi: www.toraks.org.tr



Aves Yayıncılık

Adres: Kızılelma cad. 5/3 34096 Fındıkzade-İstanbul

Tel.: +90 212 589 00 53

Fax: +90 212 589 00 94

E-posta: info@avesyayincilik.com

Baskı: Özgün Ofset Tic. Ltd. Şti.

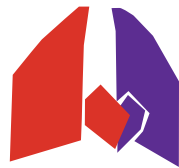
Baskı Tarihi: Haziran 2009

TÜRK TORAKS DERNEĞİ
BAĞIŞIKLIĞI BASKILANMIŞ ÇOCUKLARDA
GELIŐEN PNÖMONİ TANI VE TEDAVİ
UZLAŞI RAPORU

2009

HAZIRLAYANLAR

Uğur ÖZÇELİK (BaŐkan)
Refika HAMUTCU ERSU (Sekreter)
Mehmet CEYHAN
Tezer KUTLUK
Faik SARIALİOĐLU
Leman YEL
Duygu UÇKAN
Yıldız CAMCIOĐLU
Figen DEMİRKAZIK
Mualla ÇETİN
Nurdan TAÇYILDIZ
Nuran SALMAN
Barış KUŐKONMAZ



Türk Toraks Derneği
Turkish Thoracic Society



Türk Toraks Derneği
Turkish Thoracic Society

Türk Toraks Derneği Rehber ve Uzlaşı Raporları



The next generation biopharma leader

firmalarının koşulsuz eğitim desteğiyle yayınlanmıştır.

GİRİŞ ve AMAÇ

Çocuklarda çok sayıda hastalık bağışıklık sistemi yetmezliğine neden olabilir (Tablo 1). Bu hastalarda akciğerlerde oluşan infiltrasyonlarda infeksiyonlar ve infeksiyon dışı nedenler söz konusudur. Bağışıklık yetmezlikli çocuklarda sık görülen mikroorganizmalar ile gelişen pnömoniler genellikle ağır klinik seyir gösterir ve sağlıklı konakçıda hastalık yapmayan fırsatçı mikroorganizmalar ile ağır pnömoniler görülebilir. Bağışıklık yetmezliği olan çocuklardaki akciğer infeksiyonlarının mortalitesinin yüksek olması ve tanısının güç olması nedeni ile tanı ve tedavinin birçok disiplini içeren bir yaklaşım ile ve hızla gerçekleştirilmesi gereklidir.

Çocukluk çağındaki bağışıklığı baskılanmış hastalarda pnömoni tanı ve tedavi rehberinin hazırlanmasındaki amaç; daha çok 2. ve 3. basamakta karşılaşılan ve geniş hastalık gruplarını içeren bağışıklığı yetersiz çocuklarda görülen pnömonilerde; sık karşılaşılan etkenler, hastalığın klinik bulguları tanı ve tedavi yaklaşımları konusunda genel bilgilerin verilmesi; tanı ve tedavide hekimler arasında bir standardizasyonun sağlanmasıdır.

Bağışıklığı baskılanmış çocuklarda, hastalık ve bağışıklık sisteminin etkilenen kısmına göre akciğer infeksiyonlarında sık görülen mikroorganizmalar (Tablo 2) ve akciğer infeksiyonlarının ayırıcı tanısında görülebilecek infeksiyon dışı nedenler (Tablo 3) aşağıda tartışılmıştır.

BAĞIŞIKLIK SİSTEMİNİN BİRİNCİL EKSİKLİKLERİ

Bu hastalıklar genetik olarak geçen, bağışıklık sisteminin bir veya birden fazla alt grubunu etkileyen hastalıklardır. Bağışıklık sisteminin etkilenen kısmına göre akciğer infeksiyonlarına neden olan mikroorganizmalar farklılık gösterir (Tablo 2).

Antikor sistemi yetmezlikleri

Bu grupta yer alan X'e bağlı agammaglobülinemi (Bruton) hastalığı, otozomal resesif geçişli agammaglobülinemi ve sık görülen değişken (common variable) bağışıklık sistemi eksikliğinde başta *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* ve *Haemophilus influenzae* olmak üzere bakteriyel infeksiyonlar ve bunların bronşektazi gibi komplikasyonları sık görülür. Sık görülen değişken bağışıklık yetmezliğinde eşlik eden hücresel bağışıklık yetmezliğinin derecesine bağlı olarak bu hastalarda virüs, mantar (özellikle *P.jirovecii*) infeksiyonları da görülebilir. Ayrıca akciğerlerde infeksiyon dışı nedenlere bağlı kazeifiye olmayan granülomlar ve lenf bezlerinde büyüme sıklığı [3-6].

T ve B hücre kombine bağışıklık sistemi yetmezlikleri

Kombine bağışıklık yetmezliklerinde yaşamın ilk aylarından itibaren bakteriler, virüsler (sitomegalovirus "CMV" ve diğerleri) ve mantarlar (*P.jirovecii* ve diğerleri) ile gelişen ağır infeksiyonlar görülebilir. Bu grupta mikobakteri infeksiyonları da sıklığıdır. BCG aşısı ile aşılanmış çocuklarda aşı suşu (*Mycobacterium bovis*) ile oluşabilecek infeksiyonlar göz önünde tutulmalı ve bu çocuklara klinik belirtileri olmasa bile antitüberküloz tedavi verilmelidir [3-6].

Diğer iyi tanımlanmış bağışıklık yetmezlikleri

Wiskott-Aldrich sendromu ve ataksi-telenjiyektazi (AT) olan hastalarda tekrarlayan bakteriyel ve viral pnömonilere rastlanır. AT'de kronik akciğer hastalığı nörolojik bozukluklardan sonra başlıca ölüm nedenidir. AT'li hastalarda akciğer bulgularının ayırıcı tanısında parankimi tutan lenfoid tümörler de düşünülmelidir [7]. Hiper-IgE (Job) sendromunda ise stafilokoklar ile olan ağır akciğer infeksiyonları ve bunu izleyen kronik, dev pnömosel gelişimi tipiktir [3-6].

Tablo 1. Çocuklarda bağışıklık yetmezliğine neden olan durumlar [1,2]

- Bağışıklık sisteminin birincil eksiklikleri
 - Antikor yapım bozukluğunun baskın olduğu bağışıklık eksiklikleri (hümmoral bağışıklık sistemi yetmezlikleri)
 - T ve B hücresi bozuklukları (kombine bağışıklık sistemi yetmezlikleri)
 - Diğer iyi tanımlanmış bağışıklık eksiklikleri
 - Bağışıklık sisteminin regülasyon bozuklukları
 - Fagositer sistem eksiklikleri
 - Özgül olmayan bağışıklık bozuklukları
 - Otoinflamatuvar hastalıkları
 - Kompleman sistemindeki eksiklikler
- Bağışıklık sisteminin ikincil eksiklikleri
 - Edinsel bağışıklık yetmezlik sendromu (AIDS)
 - Kanserlerde ve tedavileri sırasında görülen bağışıklık yetmezlikleri
 - Hematopoetik kök hücre transplantasyonu
 - Solid organ transplantasyonu
 - Diğer: Bağışıklık sisteminin etkilediği diğer hastalıklar (orak hücreli anemi, malnütrisyon, kronik böbrek yetmezliği, diabetes mellitus gibi), kanser dışı nedenler ile bağışıklık sistemini baskılayan tedavilerin kullanıldığı durumlar (kollajen doku hastalıkları, nefrotik sendrom gibi)

Tablo 2. Bağışıklık sisteminin birincil yetmezliklerinde sık görülen pnömoni etkenleri [3-6]

Patojen	Etkilenen Bağışıklık Sistemi				
	T hücresi	Kompleman sistemi	B hücresi	Granülosit	TH1-makrofaj
Bakteriler	Mikobakteri Listeria	Streptokok Stafilokok <i>H. influenzae</i>	Streptokok Stafilokok <i>H. influenzae</i>	Stafilokok Psödomonas <i>Nocardia</i>	Mikobakteri Salmonella
Virüsler	CMV EBV VZV Respiratuar Virüsler				
Mantarlar	<i>Candida</i> <i>Aspergillus</i> <i>P. jirovecii</i>			<i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i>	
Protozoonlar	Toxoplasma <i>Cryptosporidium</i>				

CMV:Sitomegalovirüs; EBV: Ebstein- Barr Virüsü; VZV: Varisella-zoster virüsü

Tablo 3. Bağışıklık yetmezliği olan çocukta akciğer infeksiyonunun ayırıcı tanısında düşünülecek "infeksiyon dışı nedenler"

Pulmoner kanama
Pulmoner ödem
Solid tümörlerin metastazları
Lenfoproliferatif tümörlerde parankim infiltrasyonu
Antineoplastik ilaçların pulmoner toksisitesi
Radyasyon pnömonisi
Otoimmün /otoinflamatuvar hastalıkların akciğer tutulumu
Akut akciğer hasarı, akut solunum yetmezliği sendromu (ARDS)
Lenfoid interstisiyel pnömoni
Benign pulmoner nodüller
Bronşiolitis obliterans
Bronşiolitis obliterans organize pnömoni (BOOP)
Löko-aglütinasyon reaksiyonu
Pulmoner emboli
Pulmoner infarkt

Bağışıklık sisteminin regülasyon bozuklukları

Bu grupta hipopigmentasyon ile seyreden bağışıklık yetmezlikleri (Chediak-Higashi, Gricelli ve Hermansky-Pudlak sendromları), familial hemofagositik lenfositosisozlar, x'e bağlı lenfoproliferatif sendrom ve otoimmün lenfoproliferatif sendromlar yer alır. Aktive lenfosit ve "Natural-Killer" (NK) hücreleri ile veya otoimmün mekanizma ile akciğer tutulumu görülebilir [4-6].

Fagositer sistem hastalıkları

Konjenital nötropeniler, kronik granülomatöz hastalık, lökosit adezyon defektleri, bu grupta yer alan önemli hastalıklardır. Nötropenilerde bakterilere ve mantarlara bağlı akciğer infeksiyonları görülür. Kronik granülomatöz hastalıkta öldürme defekti nedeniyle katalaz-pozitif mikroorganizmalar (stafilokoklar ve *Serratia marcescens* gibi bazı Gram-negatif bakteriler) ile tekrarlayan pnömoniler, akciğer apseleri ve bronşektaziler gelişir. *Aspergillus* ve mikobakteri infeksiyonları da siktir. Son yıllarda tanımlanmış

olan Th1-makrofaj (İnterferon gama-İnterlökin 12) döngüsündeki eksikliklerde fagositer sistem hastalıkları grubunda yer almaktadır. Bu hastalarda tipik olarak mikobakteri ve salmonella infeksiyonları sık görülür [4-6].

Özgül olmayan bağışıklık sistemi bozuklukları

Bu gruptaki "Toll-like" reseptör sinyal iletim yolağındaki bozukluklardan "İnterlökin reseptör beta1 ilişkili kinaz-4" (IRAK-4) eksikliğinde özellikle *S. pneumoniae*'nin etken olduğu akciğer infeksiyonları sık görülür [4-6].

Otoinflamatuvar hastalıklar

Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF), TNF Reseptör Assosiyel Periodik Sendrom (TRAPS), Muckle-Wells sendromu, Ailevi Soğuk İnflamatuvar Sendrom, Neonatal Başlangıçlı Multisistem İnflamatuvar Hastalık (NOMİD), Kronik İnfantil Nörolojik Kutanöz ve Artiküler Sendrom (CİNCA), Blau sendromu gibi inflamatuvar hastalıklar bu grupta yer alır. Primer akciğer tutulumu veya ikincil akciğer infeksiyonlar görülebilir [4-6].

Kompleman sistemi eksiklikleri

Erken kompleman komponent eksikliklerinde, bakteriyel (*S.pneumoniae*, *S.pyogenes*, *H.influenzae*, *S.aureus*) akciğer infeksiyonları sık görülür [3-6].

BAĞIŞIKLIK SİSTEMİNİN İKİNCİL EKSİKLİKLERİ Edinsel bağışıklık yetmezliği sendromu (AIDS)

AIDS'li çocuklarda akciğerlerde beklenen infeksiyon etkenleri ve komplikasyonlar hastalığın aşamasına göre değişebilir (Tablo 4).

Çocukluk çağındaki insan bağışıklık yetmezliği virüsü (HIV) infeksiyonlarında invazif pnömokok pnömonileri ve *P.jirovecii* pnömonisi (PCP) erişkinlere göre daha sık görülür [8-10]. Yaşamın ilk yılında PCP gelişme riski %7-20'dir. Çocuklarda, erişkin AIDS'li hastalardan farklı olarak, CD4 sayıları çok düşmeden de (bebeklerde 1500, bir yaşından büyük çocuklarda 500/mm³ CD4 düzeylerinde bile) PCP görülebilir (10). Postmortem çalışmalar solunum yetmezliği bulguları ile kaybedilen HIV ile enfekte çocukların %29-67'sinde etkenin PCP olduğunu göstermektedir. HIV

pozitif özellikle küçük yaştaki çocuklarda hipoksi, takipne ile beraber interstisyel pnömoni bulgusu kuvvetle PCP'yi düşündürmelidir [11]. AIDS'li çocuklardaki akciğer sorunlarında deskvamatif interstisyel pnömoni, lenfoid interstisyel pnömoni (LIP), pulmoner lenfoid hiperplazi, Kaposi sarkomu ve lenfomalar gibi enfeksiyon dışı nedenlerde akla gelmelidir. Çocuklarda LIP erişkinlerden daha daha siktir [8,9,11,12].

Kanser ve tedavisi sırasında görülen bağışıklık yetmezlikleri

Kanserli hastalarda enfeksiyon gelişimini kolaylaştıran en önemli faktör nötropenidir. Nötropeni çocukluk çağı kanserlerinde yoğun kemoterapi protokollerinin son yıllarda daha yaygın kullanımı nedeni ile daha sık görülmektedir. Hematolojik olarak mutlak (absolu) nötrofil sayısının $1500/\text{mm}^3$ 'ün altında olması nötropeni olarak kabul edilirse de, enfeksiyon riski mutlak nötrofil sayısı $1000/\text{mm}^3$ 'ün altına düşünce artmaya başlar. Nötropenik ateş tanımında ise mutlak nötrofil sayısının $500/\text{mm}^3$ 'ün altında olmasına veya 1000 'in altında olup 500 'ün altına düşmesi bekleniyorsa nötropeni denilir [13,14]. Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) ateşli nötropeniye, nötropenik hastada oral yoldan alınan ateşin bir kez 38.3°C 'nin üstünde olması veya bir saatten uzun süren 38°C ve üzerinde ateş saptanması olarak tanımlamaktadır [14]. Amerikan Çocuk Kanserleri Çalışma Grubu (COG) ise oral yoldan (veya eş değeri aksillar veya timpanik) bir kez 38.3°C 'nin üstünde veya en az bir saat ara ile yapılan iki ölçümde 38°C ve üzerinde ateş varlığı olarak tanımlamaktadır [15]. Nötropenik hastalarda rektal ölçümler kullanılmamalıdır.

Nötropenik hastaların bir kısmı daha fazla enfeksiyon riski taşır. Nötropenin süresi önemlidir. Bir haftadan daha uzun süren nötropeni enfeksiyon riskini artırırken, kemik iliğinin hızla normale dönmesi riski azaltır. Aynı şekilde hızla gelişen nötropenide, yavaş gelişen nötropeniye oranla risk artmıştır. Altta yatan hastalık ve hastanın aldığı kemoterapinin türü de önemlidir. Nötrofillerin işlevlerinin etkilenmesi de riski artırmaktadır. Bu nedenle lösemi, Hodgkin ve Hodgkin dışı lenfomalarda enfeksiyon riski fazladır. Altta yatan hastalığın dalak ve diğer retiküloendotelial sistemi tutmuş olması enfeksiyon riskini artırır. Enfeksiyon giriş şansını artıran deri ve mukozal bütünlüğünün kaybılması, vücutta başka enfeksiyon odaklarının olması, yutma güçlüğü veya bilinç kaybı nedeni ile hastada aspirasyon riskinin artması diğer risk faktörleridir. Hastanın genel durum bozukluğu (hipotansiyon, şok, organ yetmezlikleri, malnütrisyon) enfeksiyona yanıtı ve tedavi seçeneklerini etkiler [13,15-17]. Çocukluk çağında aplastik anemi, konjenital siklik nötropeni, kanser dışı nedenlerle bağışıklığı baskılayan ilaçların kullanımına bağlı nötropeni görülürse de, çocuklarda nötropenin en sık nedeni antikanser tedavidir. Antikanser tedaviler nötropeni yanında bütün bağışıklık sistemini etkiler. Bu nedenle bakteriyel enfeksiyonların (*S.aureus*, *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Legionella pneumophila*) yanı sıra, *Candida* ve *Aspergillus* gibi mantar enfeksiyonları; varisella-zoster virüsü (VZV) ve CMV başta olmak üzere, respiratuar sinsityal virüs (RSV), adenovirüs, influenza virüs ve kızamık virüsüne bağlı viral pnömoniler siktir ve ağır seyredirler [18].

Tablo 4. AIDS'de sık görülen pnömoni etkenleri [8]

• Bakteri
Kapsüllü bakteriler (<i>S.pneumoniae</i> , <i>H.influenzae</i> , <i>S.aureus</i>), Gram-negatif bakteriler (<i>E.coli</i> , <i>Klebsiella</i> türleri, <i>P.aeruginosa</i>), Mikobakteriler (<i>M.tuberculosis</i> , MAC),
• Virüs
CMV, RSV, HSV, parainfluenza virüs, influenza virüs, adenovirüs
• Mantarlar
<i>P.jirovecii</i> , <i>C.albicans</i> , <i>Aspergillus</i> türleri, <i>H.capsulatum</i> , <i>C.neoformans</i> , <i>C.immitis</i>

Nötropenik olgularda dikkat edilmesi gereken durumlardan biri de hastada inflamatuvar yanıtın olmayabileceğidir. Bu durum kliniğe pürülan balgamın olmaması, akciğer dinleme ve radyolojik bulgularının olmaması şeklinde yansiyabilir. Bu nedenle nötropenik hastada sadece ateş bile tek başına pnömoni bulgusu olabilir. Böyle hastalarda tedavi yaklaşımı nötropenik ateşe yaklaşım şeklinde yapılır [13,15].

Hematopoetik kök hücre transplantasyonu yapılmış hastalarda görülen akciğer sorunları

Hematopoetik kök hücre transplantasyonunda (HKT) kök hücre kaynağı olarak, otolog veya allojenik kemik iliği, periferik kan (büyüme faktörleri ile mobilize) veya kordon kanı kullanılabilir. Transplant sonrası komplikasyonlar; allojenik veya otolog hücrelerin kullanılması, vericiye ait nedenler, hastalığın tanısı, evresi, eşlik eden diğer problemler (ko-morbidite), transplant öncesi ve sonrası uygulanan tedavilerden etkilenmektedir. Akciğer komplikasyonları, enfeksiyon veya enfeksiyon dışı nedenlere bağlı olarak görülebilir ve HKT'de en önemli morbidite ve mortalite nedenleri arasında yer almaktadır [19-29].

Transplantasyona gidecek hastada HKT sonrası görülebilecek komplikasyonları belirleyen faktörlerin saptanmasına yönelik detaylı incelemeler yapılması önemlidir. Altta yatan hastalık ile ilişkili olarak değerlendirmede önemli olan faktörler arasında, malign hastalıklarda akciğer toksisitesi olan kemoterapötik ilaçların kullanılması (Bleomisin, Busulfan, Siklofosfamid), radyoterapi uygulanması, geçirilen invazif mantar enfeksiyonu, torasik cerrahi, hastalığın akciğer tutulumu yer almaktadır. Bağışıklık yetmezliği olup, malign olmayan hastalığa sahip hastalarda tekrarlayan akciğer hastalıkları olması farklı nedenlere bağlı olabilir. Örneğin orak hücreli anemide akciğer infarktleri ve pulmoner hipertansiyon; nöro-metabolik hastalıklarda gastroözefagial reflü ve kronik aspirasyonlar görülebilir. HKT olacak hastada malnütrisyon bağımsız bir risk faktörüdür. Kronik özefajit, *Candida* ve Herpes simpleks virusu kolonizasyonuna yol açabildiğinden transplant öncesi dönemde araştırılmalıdır. HKT öncesi hazırlık rejiminin ağırlığı, yüksek doz Busulfan ve total vücut ışınlanması içermesi akciğer toksisitesi açısından risk oluşturur [19-21].

Ayrıntılı öykü, sistem sorgulaması ve fizik inceleme yanında HKT öncesi incelemeler arasında solunum fonksiyon testleri (SFT), akciğer grafileri, riskli hastalarda bilgisayarlı tomografi (BT) veya yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT) ile ayrıntılı incelemeler önerilir. Akciğer kapasitelerinin değerlendirilmesi için seçilmiş hastalarda

“altı dakikalık yürüme testi”, solunum kas kuvvet testi yapılarak gerektiğinde kas gücü düşük olan hastalar beslenme ve egzersizler ile desteklenmelidir [19,20].

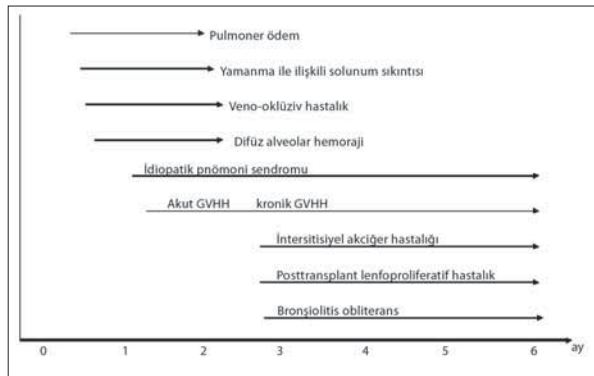
Hastalarda transplant sonrası geçen süreye göre rastlanan akciğer sorunları 3 dönemde incelenebilir: İlk 30 güne kadar olan süre, “engraftment” (yamanma) öncesi (veya hemen sonrası) fazı; 30-100 gün arası ikinci fazı ve 100 günden sonrası ise üçüncü fazı oluşturur. Bu fazlardaki infeksiyon dışı durumlar ve infeksiyonlar Şekil 1 a ve b’de özetlenmiştir [19,20].

Birinci faz

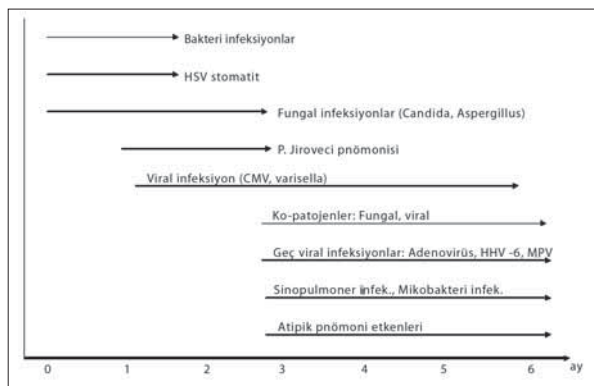
Bu dönemdeki sorunlar öncelikle nötropeniye bağlıdır. Mukozal ve cilt bütünlüğünün de kaybı nedeniyle ağırlıklı olarak bakteriyel (Gram pozitif ve Gram negatif), fungal (*Candida* ve *Aspergillus*) ve viral (HSV) infeksiyon riski artmıştır. Pulmoner ödem, orofaringeal mukozite eşlik eden aspirasyon pnömonisi, “peri-engraftman” solunum sıkıntısı sendromu, plevral efüzyon, pulmoner vasküler sorunlar (veno-oklüzif hastalık, pulmoner hipertansiyon), difüz alveolar hemoraji, akut “graft versus host” hastalığı (GVHH) ve infeksiyonlar da sık görülür.

İkinci faz

Erken transplant sonrası dönemde nötropeniden çıkış olur. Bakteriyel infeksiyonlar azalırken latent virus infeksiyonları (CMV, Varisella) ve mantar infeksiyonları (*Aspergillus*, *Candida*, *P. jirovecii*) daha sık görülür. Akut GVHH bu



Şekil 1 a. Transplant sonrası HKHT hastalarında infeksiyon dışı akciğer komplikasyonları
0-30 gün: Yamanma öncesi (veya erken yamanma dönemi)
≥31-100 gün: Yamanma sonrası dönem
>101 gün: geç dönem



Şekil 1 b. Transplant sonrası HKHT hastalarında infeksiyon dışı akciğer komplikasyonları

dönemde görülür ve akciğer bulgularına neden olabilir. İnfeksiyon dışı nedenler arasında ise pulmoner vasküler hastalıklar (tromboemboli), radyasyon pnömonisi, idiyopatik pnömonitis ile birlikte difüz akciğer hasarı, difüz alveolar hemoraji, lenfositik bronşit +/- akut GVHH, infeksiyonlar olarak sayılabilir. Bu dönemde görülebilen diğer bir pulmoner komplikasyon olan “pulmoner sitolitik trombus”te pulmoner nodüler lezyon hemorajik infarkta ait olup, bu tanının konulması gereksiz antifungal ve diğer toksik antibiyotiklerin kullanımının önlenmesi açısından önemlidir.

Üçüncü faz

Yüzüncü gün sonrası ise geç transplant sonrası dönemi kapsamaktadır. Bu dönemde kronik GVHH’da kullanılan yoğun bağışıklığı baskılayan tedavi, geçmiş immün yapılanma, fonksiyonel aspleni nedeni ile viral (CMV, Varisella, Adeno virus, HHV-6, MPV), fungal ve bakteriyel (mikobakteri, atipik pnömoni etkenleri ve özellikle kapsüllü organizmalar) etkenler ile olan infeksiyonlara eğilim artmıştır. Birden fazla etkenle infeksiyonların görülebileceği unutulmamalıdır. Genellikle GVH’a bağlı gelişen bronşiolitis obliterans tablosu bu dönemde görülür. Ayrıca bu dönemde radyasyon fibrozisi, post-transplant lenfoproliferatif hastalık, bronşiolitis obliterans organize pnömoni (BOOP), sekonder pulmoner alveolar proteinozis ve sekonder malignite görülebilmektedir.

HKT yapılmış hastalarda HKT sonrası döneme ve bulgulara göre tanı ve yaklaşım Şekil 2 ve 3’te özetlenmiştir.

Solid organ transplantasyonu yapılmış çocuklarda akciğer sorunları

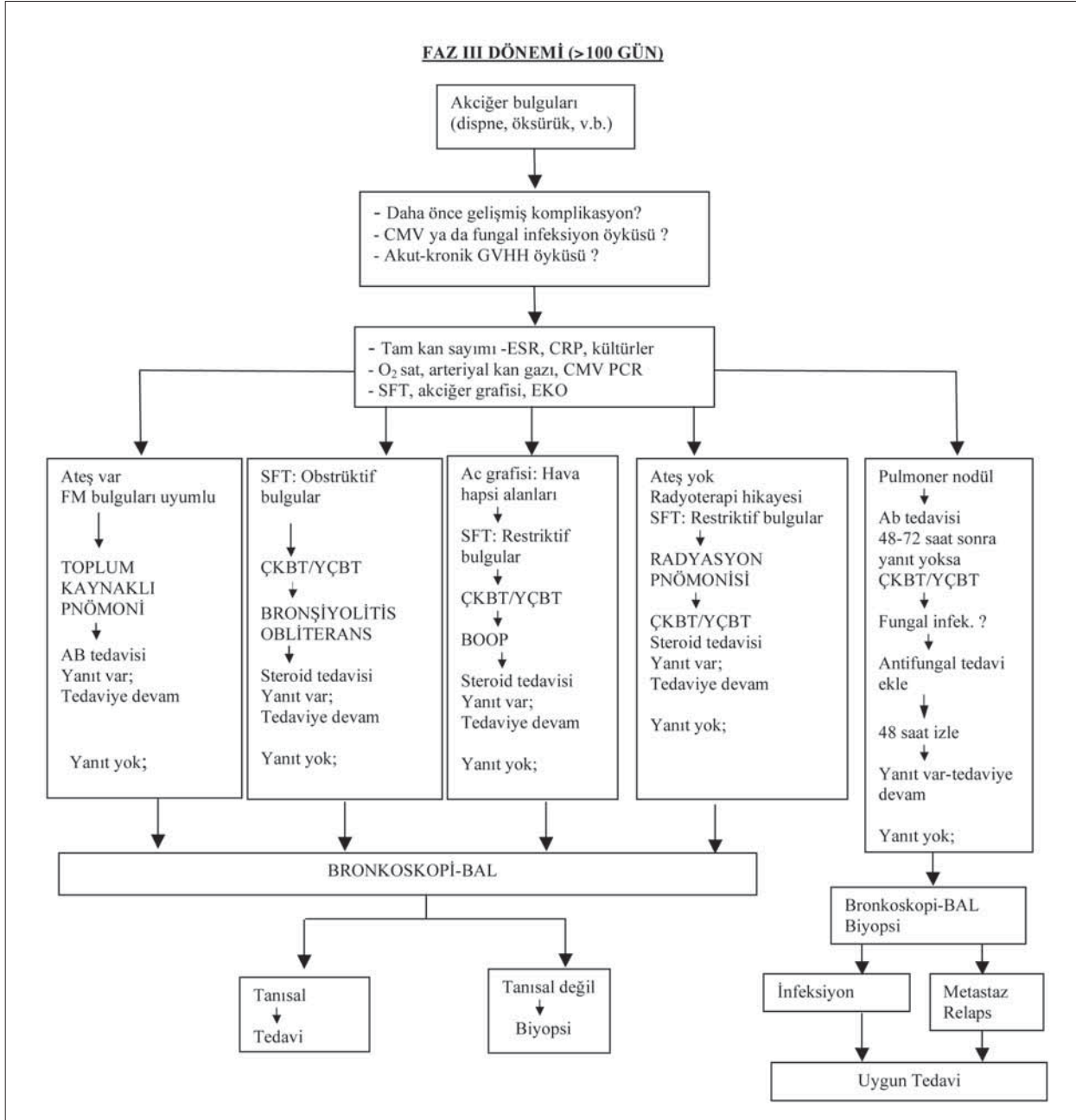
Organ transplantasyonları sonrası da akciğerlerde infeksiyonlar ve infeksiyon dışı sorunlar sıktır. Bağışıklık sistemini baskılayan tedavinin türü dışında, latent virus infeksiyonları da görülecek komplikasyonları belirler. Transplantasyon sonrası ilk ayda bakteriyel infeksiyonlar (*Pseudomonas* türleri, *Enterobacter* türleri, *Serratia* türleri, *S.aureus*, *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *L.pneumophila*) sıktır. İkinci ayda ise en sık CMV, herpes simpleks virüsü (HSV), VZV, Epstein-Barr virusu (EBV) gibi latent virüslerin reaktivasyonu görülür. Ayrıca EBV’ye bağlı lenfoproliferatif hastalık da görülebilir. Mantar (*Aspergillus* türleri, *Candida* türleri, *Mucorales* türleri, *P. jirovecii*) ve mikobakteri (*M. tuberculosis*, *M. kansasii*, *M. avium* kompleksi “MAC”) infeksiyonları da sıktır. Transplantasyon öncesi ayrıntılı risk faktörlerinin ve eşlik eden hastalıkların değerlendirilmesi, verici ve alıcının infeksiyon etkenleri özellikle CMV yönünden araştırılması çok önemlidir [30-33].

Bağışıklık yetmezliğinin diğer nedenleri Malnütrisyon

Öncelikle hücresel bağışıklık olmak üzere, humoral bağışıklık ve fagositer sistem baskılanır. Hücresel bağışıklığın önemli olduğu tüberküloz ile kızamık, VZV ve diğer viral etkenlerin yanı sıra Gram-negatif bakteriler, *S. aureus* ve anaeroplara bağlı pnömoniler sık görülür ve ağır seyredirler [34-36].

Orak hücreli anemi

Dalağın fonksiyon kaybı sonucu zamanla kazanılmış bir bağışıklık yetmezliği söz konusudur. Kapsüllü bakterilerin fagozozunda rol oynayan opsonin eksikliği nedeni ile özellikle



Şekil 3. Hemapoetik kök hücre transplantasyonu yapılan hastada faz 3'de (>100 gün) görülebilecek komplikasyonlar; tanı ve tedavi yaklaşımı
Pulmoner VOD: pulmoner venooklüzif hastalık; YÇBT: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi; ÇKBT: çok kesitli bilgisayarlı tomografi; SFT: solunum fonksiyon testi, ESR: eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C reaktif protein; EKO: ekokardiyografi, GVHH: Graft versus host hastalığı)

temozolomid'in radyoterapi ile birlikte kullanımında PCP için profilaksi önerilmektedir. Infliximab (Remicade) TNF alfa inhibitörü olarak etkisini göstermekte olup, başta tüberküloz olmak üzere mantarlar ve fırsatçı mikroorganizmalar ile infeksiyon riskini artırmaktadır [18,44,45].

Anikanser tedavide hedefe yönelik tedaviler ve biyoteropötikler erişkinlerde daha sık olmakla birlikte yaygın kullanılmaya başlanmıştır. Rituximab (Rituxan) normal ve malign B hücrelerinin yüzeylerinde CD20 antijenine bağlanarak etki eden monoklonal bir antikordur. B hücreli lenfomaların tedavisinde kullanımına bağlı olarak lenfopeni, lökopeni, trombositopeni ve anemi görülmektedir. İnterstitial pnömoni yapabilir. Hepatit B reaktivasyonu ve viral infeksiyon sıklığı artar. Ibritumomabtiuxetan

(Zevalin)'in sitopenik etkisi daha belirgindir. Anti CD52 antikoru olan Alemtuzumab (Campath) ise B hücreli Kronik myeloid lösemi (KML) tedavisinde kullanılmakta olup, ciddi sitopenik etkileri görülmektedir. Akut myeloid lösemi (AML) tedavisinde kullanılan anti CD33 antikoru olan Gemtuzumab ozogmicin (Mylotarg) normal myeloid hücrelerde ve myeloblastlardaki CD33 antijenine bağlanarak etki eder ve ciddi myelosüpresyona yol açarak bağışıklık sistemini etkiler. KML tedavisinde kullanılan Imatinib mesylate (Gleevec) nötropeniye neden olur [46-48].

TANI

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

Mikrobiyolojik yöntemler

Kültürler: Alınan örneklerin incelenmesinde klasik besiyerlerin yanı sıra tüberküloz için Löwenstein besiyeri, Middlebrook-BACTEC sistemi; mantarlar için Sabouraud-dekstroz agar gibi özgül besiyerlerine de ekim yapılmalıdır. Viral ajanların gösterilmesinde ise hücre kültürleri kullanılır [49-51].

A. Balgam kültürleri: Balgam çıkarabilen büyük çocuklarda direkt olarak ya da %3'lük NaCl inhalasyonu sonrası balgam örneği alınabilir. 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 aspiratlar kültür amacı ile kullanılabilir.

Nitelikli bir balgam örneği denilebilmesi için mikroskopik incelemede 100'lük büyütmede her sahada 25'den fazla lökosit ve 10'dan az epitel hücresi bulunmalıdır. Elde edilen sonuçlar dikkatle değerlendirilmeli, özellikle mantar üremelerinde ağızdan kontaminasyon olasılığı göz önünde tutulmalıdır [49-51].

B. Bronkoalveoler lavaj (BAL) kültürleri: BAL sıvısı bronkoskopi yapılan hastalarda radyolojik olarak tutulumun olduğu alandan, difüz patolojisi olanlarda ise sağ akciğer orta lobundan veya sol akciğer lingular segmentten alınır. Ayrıca bronkoskopi sırasında korumalı fırça yöntemi (PBS) ile de örnekler alınabilir [49-52]. Entübe çocuklarda bronkoskopik olmayan BAL' da yapılabilir. Çeşitli serilerde bağışıklığı yetmezliği olan çocuklardaki akciğer sorunlarında BAL'ın tanı koyduruculuk oranı %24-86 bulunmuştur [44-46]. Alınan kültürlerin anlamlı kabul edilebilmesi için kantitatif kültürlerde eşik düzeyi olarak kabul edilen mililitredeki koloni sayıları değişiklik gösterir. Eşik düzey, endotrakeal aspirasyonlarda 10^5 koloni/ml, BAL örneklerinde 10^4 koloni/ml, korumalı fırça yöntemi ile alınan örneklerde 10^3 koloni/ml ve üzerindeki değerlerde pozitif olarak kabul edilmelidir [47-49] (Bkz. Ek 3, 4).

C. Kan kültürleri: Akciğer infeksiyonu düşünülen bağışıklık yetmezliği olan her hastada kan kültürleri alınmalıdır.

D. Diğer kültürler: İnfeksiyon kaynağı olabilecek vücut sıvılarından, lezyonlardan ve biyopsi materyallerinden kültürler yapılmalıdır.

Boyama yöntemleri: Alınan örneklerden (balgam, BAL sıvısı, biyopsiler) non-spesifik bakteriler için Gram, mikobakteriler için aside dirençli, *P.jirovecii* için Gomori metenamin gümüş, Toluidin mavisi, Giemsa, PAS ve immünofluoresan, *Legionella pneumophila* için immünofluoresan boyamalar yapılır. Mantarlar için potasyum hidroksid tekniği kullanılır. Alınan örnekler akrinin oranj boyası ile boyanarak lökosit içindeki mikroorganizmalar gösterilebilir [16,49,52,53,60].

Antijen saptanması: RSV için nazofaringeal yıkama suyunda, Legionella için idrarda, CMV için kanda ve sekresyonlarda pp65 antijenin gösterilmesi, *C. neoformans* için serum veya BAL'da antijen saptanması yöntemleri uygulanabilir. *Aspergillus* için serumda "galaktomannan" antijenine bakılması ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi için düzeylerinin izlenmesi erişkinlerde yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Ancak çocuklarda galaktomannan içeren yiyeceklerin (pirinç, makarna) alınmasına bağlı yanlış-pozitif sonuçlar alınabileceği gibi negatif çıkması

invaziv *Aspergillus* infeksiyonlarını ekarte ettirmez. Kronik granülatöz hastalıklı çocuklarda *Aspergillus* infeksiyonu olmasına rağmen Galaktomannan testinin negatif çıkabileceği unutulmamalıdır. Beta gluklan antijeni tayini *Aspergillus* tanısında son yıllara kullanıma girmiştir. Çocuklarda deneyim kısıtlıdır [16,49,52,53,60-63].

İnterferon gamma testleri: Son yıllarda tüberküloz tanısında *M. tuberculosis*'e özgün CFP-10 ve ESAT-6 antijenlerine karşı gelişen interferon gamma yanıtını ölçmeye dayanan testlerdir. Ticari olarak Quantiferon-TB Gold IT ve T-SPOT testleri bulunur. Bağışıklığı baskılanmış hastalarda tüberkülin deri testinden (PPD) daha duyarlı olduğuna dair çalışmalar vardır. Çocuklarda deneyim daha kısıtlıdır [64-66].

Seroloji: CMV, RSV, EBV, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* gibi etkenleri göstermede seroloji kullanılabilir. Akut dönemde IgM pozitifliği ya da konvalesan dönemde IgG titresinde en az 4 kat artma ya da negatifken pozitifleşme anlamlı kabul edilir [49,52,53,60]. Bağışıklığı baskılanmış hastalarda artış görülmeyebileceği unutulmamalıdır.

PCR: CMV, *M. tuberculosis*, *P.jirovecii*, *Aspergillus türleri*, *M.pneumoniae*, *C. Pneumoniae* ve istenilen mikroorganizmaların PCR ile saptanması mümkündür [67-73].

CMV tanısı: Çocuklarda görülen bağışıklık yetmezliklerinde sık görülen bir etken olması ve tanıda bazı güçlükler olması nedeni ile bu kısımda bağışıklık yetmezliği olan çocukta CMV infeksiyonu tanısı ayrıca anlatılmıştır. CMV tanısı bağışıklık sistemi normal kişilerde daha çok serolojik testler ile yapılırken, bağışıklık yetmezlikli kişilerde virusun kendisinin, antijenlerinin veya nükleik asidlerinin gösterilmesi ile konulur. Serolojik testlerden IgG geçirilmiş infeksiyonda da pozitiftir. IgM ise her akut infeksiyonda pozitif olmadıysa, gerekse de akut infeksiyondan sonra uzun süre pozitif kalabildiğinden, serolojik tanı bağışıklığı baskılanmış kişilerde de güvenilir değildir. IgG'nin matürasyonunu gösteren avidite testi; bağışıklık yetmezliği olmayan kişilerde kullanılabilir; ancak bağışıklık yetmezliği olan kişilerde IgG'nin matürasyonu geç olduğundan kullanılmaz. Viremiyi gösteren CMV pp65 antijenemi testi ve CMV genomunun PCR yöntemi ile saptanması tanıda en güvenilir yöntemlerdendir. Virüs kültürü standardize olması, emek ve zaman alıcı olması, duyarlılığının yetersiz kalması nedeni ile tanıda kullanılmamaktadır. PCR çalışmalarında virusun gösterilmesi akut infeksiyon ile latent infeksiyonu ayıramadığından, geç mRNA'yı gösteren "reverse" transkriptaz (RT) PCR, kantitatif PCR (hastalığın gidişini izlemede de yardımcıdır) ve hücre dışı örneklerden DNA'nın veya RNA'nın saptanması akut hastalığı belirlemede kısmen daha yardımcıdır. "Nucleic acid sequence based amplification" (NASBA) tekniği ile "immediate early" antijen genlerinin saptanması üzerine son yıllarda çalışmalar vardır. Bu testlerin hiçbirinin tanı için %100 güvenilir olmadığı unutulmamalı ve test sonuçları klinik bulgular ile birlikte değerlendirilmelidir. CMV pnömonisinin tanısı için akciğer grafisinde interstisyel infiltrasyon olması, pulmoner sekresyonlarda CMV'nin antijeninin veya PCR ile nükleik asidin gösterilmesi, akciğer dokusunda veya alveoler makrofajlarda hücre içi inklüzyon cisimciklerinin saptanması gerekir [67-72].

Radyoloji

Yapılan çalışmalarda etkenin türü ile radyolojik bulgular arasında kesin ilişki saptanamamışsa da, bazı radyo-

lojik bulgular bazı mikroorganizmaları düşündürmektedir. Nötropenik hastalarda radyolojik görünümünün belirgin olmayabileceği unutulmamalıdır. Örneğin; hücreli bağışıklığı baskılanmış çocuklarda tüberküloz enfeksiyonunda da belirgin bir radyolojik bulgu görülmeyebilir. Akciğer tomografileri konvansiyonel grafilere yansımamış olan bulguları daha erken göstermesi, lezyonun tipini daha iyi tanımlaması nedeni ile bağışıklığı baskılanmış hastalarda sık tercih edilen bir radyolojik yöntemdir. Bilgisayarlı tomografi (BT) miliyer tüberküloz, PCP, mantar enfeksiyonlarını akciğer grafilerinden önce gösterebilir. Çok kesitli spiral BT (ÇKBT) sistemlerinin çözünürlüğü parankim lezyonlarının değerlendirilmesinde çoğu zaman yeterlidir. ÇKBT sistemlerinde rutinde elde olunan 5 mm kalınlığındaki kesitlerin değerlendirilmesinden sonra gerekirse daha ince kesitler elde edilebilir. Buzlu cam dansitesi, halo belirtisi, interstisyel kalınlaşma gibi parankimal lezyonların gösterilmesinde "yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi" (YÇBT) daha duyarlı olup, nefesini tutabilen çocuklarda kullanılabilir [74-79].

Bakteriyel enfeksiyonlarda radyolojik bulgular spesifik değildir. Direkt grafide fokal, segmenter, lobar konsolidasyonlar görülebilir. Geniş spektrumlu antibiyotiklerin rutin kullanımı nedeniyle hastaların yaklaşık %30'unda direkt akciğer grafisi normal olabilir [79]. BT, bakteriyel pnömonilerin tanısında başlangıçta gerekmez, ancak komplikasyon şüphesi varsa veya tedaviye yanıt vermiyorsa kullanımı gerekebilir. BT, nekrotizan pnömoni, abse ve ampiyemi göstermede direkt grafiden üstündür [78]. BT'de tipik olarak segmenter veya lobar dağılım gösteren konsolidasyonlar saptanır. Atipik olarak bilateral difüz konsolidasyonlar görülebilir. BT ve YÇBT, pnömoneye eşlik eden hava yolları değişikliklerini göstermede başarılıdır.

İnfeziyöz bronşit ve bronşiolit gibi hava yolları hastalıkları çeşitli bakteriyel, viral ve fungal etkenlere bağlı olarak gelişebilir. Piyojenik bakterilerin bronkojenik yayılımı sonucunda bronşiol duvarlarında genişleme ve kalınlaşma gelişir. YÇBT'de inflamatuvar materyalin bronşları tıkaması ve peribronşiyolar inflamasyon sonucunda küçük, sınırları keskin olmayan sentrilobüler dansiteler (tomurcuklanmış ağaç bulgusu), hava yollarındaki inflamasyonu gösteren dallanan çizgisel dansiteler ve bronkopnömoniye bağlı fokal konsolidasyonlar saptanır [79,80].

Başta CMV olmak üzere viral enfeksiyonlarda BT'de bronş duvarlarında kalınlaşma, küçük sentrilobüler nodüller, buzlu cam dansiteleri saptanır. Bunlar genellikle bilateral, difüz ve asimetrik dağılım gösterirler. Buzlu cam dansiteleri, peribronşiyal kalınlaşma ve lobular dağılım viral enfeksiyon lehinedir. Periferik segmenter veya lobar pnömoni viral enfeksiyonda nadir olup sekonder bakteriyel enfeksiyonu akla getirir [78].

İnvazif aspergillozide küçük ve orta çaptaki pulmoner arterler fungus hifi ile invaze olur ve tıkanır. Bunun sonucunda nekrotik hemorajik nodüller ve tabanı plevraya oturan hemorajik enfarktler oluşur. BT'de çevresinde buzlu cam dansitesinde halo bulunan nodüller ve kama şeklinde plevra tabanlı konsolidasyonlar görülür [79,81]. Nötropenik hastalarda nodül etrafındaki halo bulgusu invazif *Aspergillus* enfeksiyonunu desteklemekle birlikte, diğer mantar enfeksiyonlarında, viral enfeksiyonlarda, Wegener granülomatosisinde, Kaposi sarkomunda ve hemorajik metastazlarda da bu bulgu görülebilir. Nekrotik

dokunun komşu parankimden ayrılması sonucunda mantar topuna benzer şekilde hava kresenti oluşur. Hava kresenti genellikle hastanın nötropeniden çıkmasıyla eş zamanlı görülür. Mantar enfeksiyonlarında görülen nodüller, bakteriyel ve viral enfeksiyonlarda görülen nodüllerden daha büyüktür. Bir cm'den büyük nodüller ve halo bulgusu mantar enfeksiyonunu akla getirmelidir [82]. Bronşial *Aspergillus* enfeksiyonu ağır nötropenik hastalarda ve AIDS hastalarında ortaya çıkabilir. Klinik olarak akut trakeobronşit, bronşiolit ve bronkopnömoni görülür. *Aspergillus*'a bağlı akut trakeobronşitte genellikle radyolojik bulgu yoktur. Bronşiolitte YÇBT'de sentrilobüler nodüller, dallanan çizgisel ve nodüler dansiteler görülür; bunlar tomurcuklanmış ağaç görünümü oluştururlar. *Aspergillus* bronkopnömonisinde peribronşiyal konsolidasyonlar bulunur. Bu radyolojik bulgular diğer ajanların yol açtığı bronşiolit ve bronkopnömonilerde de bulunur [79].

Akciğer kandidiazisi hematogen veya endobronşiyal yayılım sonucunda gelişir. Endobronşiyal yayımla alt loblarda konsolidasyon ve nodüller görülür. Hematogen yayımla ise her iki akciğerde nodüller görülür. Bunlar patolojik olarak 2-4 mm çapında, genellikle ortası nekrotik nodüllerdir. YÇBT'de tek veya çok sayıda nodüller, buzlu cam dansiteleri veya konsolidasyonlar saptanır [82]. *Candida* enfeksiyonunda da nodüllerin çevresinde halo bulgusu bulunabilir, ancak hava kresenti bulgusu *Aspergillus* enfeksiyonlarına oranla çok daha nadir görülür [83].

Klinik olarak *P.jirovecii* pnömonisi olan hastalarda, akciğer grafisi normal veya normale yakınsa YÇBT tanıya yardımcı olur. BT'de tipik olarak perihiler dağılım gösteren yama tarzında veya coğrafi dağılım gösteren perihiler buzlu cam dansiteleri saptanır. Ek olarak, sıklıkla interlobüler septalarda kalınlaşma bulunur [84]. İnterstisyel kalınlaşma buzlu cam dansiteleri ile birlikte kaldırım taşı ("crazy paving") bulgusunu oluşturur. Parankimal konsolidasyonlar, çok sayıda nodüller, lenfadenopatiler, plevral efüzyon PCP'de nadiren görülür. Pentamidin ve trimetoprim-sulfametoksazol ile profilaksi yapılan AIDS hastalarında PCP'de apikal, ince duvarlı, kistik değişiklikler gelişebilir. Bu hastalarda pnömotoraks riski artar [84,85].

Bronkoskopi

Bronkoskopi direkt görüntü sağlama, mikrobiyolojik ve sitolojik değerlendirme için örnek elde edilebilmesi, biyopsi alınabilmesi nedeni ile tercih edilen bir yöntemdir.

Bağışıklık yetmezliği olan çocuklarda bronkoskopi özellikle şu durumlarda yapılır;

1. Uygun antimikrobiyal tedaviye rağmen ateşin devam etmesi, pnömoninin ağırlaşması,
 2. Atelektazi, lokalize hiperaerasyon gibi bronş tıkanmasını düşündüren radyolojik bulguların varlığı (endobronşiyal enfeksiyon, tümör gibi)
 3. Aynı bölgede tekrarlayan pnömoniler
- Bronkoskopi ve BAL şu durumlarda yapılmaz [86,87];
1. Hastada kardiovasküler instabilite varsa,
 2. Hastada kanama eğilimi varsa; Trombosit sayısı 20.000/mm³'ün altında ise bronkoskopi ve BAL önerilmez. Bronkoskopi sırasında pro-BAL (korumalı fırça yöntemi uygulanacaksa) trombosit sayısının 50.000/mm³'ün üzerinde olması istenir. Protrombin zamanı ve kanama zamanının %50'den fazla uzadı-

Tablo 5. Bağışıklığı yetmezliği olan çocuklarda radyolojik bulgulara göre enfeksiyon etkenleri

	Difüz interstisyel infiltrasyon	Lober, lobüler infiltrasyon	Nodül, kavite, apse oluşumu
Bakteri	<i>L.pneumophila</i> <i>M.pneumoniae</i> <i>C.pneumoniae</i>	<i>S.pneumoniae</i> <i>H.influenzae</i> <i>S.aureus</i> Gram-negatif basiller <i>M. tuberculosis</i> <i>Nocardia</i> türleri	<i>S.aureus</i> Gram-negatif basiller <i>M. tuberculosis</i> <i>L.pneumophila</i> <i>Nocardia</i> türleri
Virüs	CMV, RSV, VZV, HSV, Adenovirüs	Adenovirüs	
Mantar	<i>Candida</i> türleri, <i>Aspergillus</i> türleri <i>B. neoformans</i> , <i>H.capsulatum</i> <i>P.jirovecii</i>	<i>Aspergillus</i> türleri <i>C.neoformans</i> <i>Mucorales</i> türleri	<i>Aspergillus</i> türleri <i>C.neoformans</i> <i>P.jirovecii</i> *

ğı hastalarda da bronkoskopi ve BAL uygulanması önerilmez.

3. Hastada ağır hipoksi, ağır hiperkapni, ağır solunum yolu obstrüksiyonu ve pulmoner hipertansiyon varsa, bronkoskopi ve BAL uygulanması önerilmez.

Biyopsiler

Transbronşiyal, transtorasik, torakoskopik, video yardımcı torakoskopik biyopsiler (VATS) ve açık akciğer biyopsileri ile alınan örnekler mikrobiyolojik ve histopatolojik incelemeler için kullanılır. Teknik nedenlerle sıklıkla büyük çocuklarda ve sınırlı sayıda uygulabilen transbronşiyal biyopsilerde yalnızca negatif sonuçlar siktir. Bu işlem, *P.jirovecii* ve granümatöz enfeksiyonların tanımlanmasında daha yararlıdır. Transtorasik biyopsiler, daha çok periferik nodüller lezyonlarda BT eşliğinde uygulanır. Difüz lezyonlarda uygulandığında pnömotoraks olasılığı yüksektir. Tanı için altın standart olan VATS ve açık akciğer biyopsileri komplikasyon oranları yüksek ve uygulanması zor olduğundan, diğer yöntemlerle tanı konulamayan vakalarda kullanılır. Enfeksiyon dışı nedenleri de en iyi gösteren yöntemlerdir [88-91].

TEDAVİ

Etkene yönelik antimikrobiyal tedavi (5,13,15-17,51,62,63,72,92,93)

Bakteriler

Gösterilen mikroorganizmaların antimikrobiyal duyarlılığına göre seçilir. Antibiyotik tedavileri 14-21 gün süre ile, tedavi yanıtı uzun süren hastalarda gerekirse daha uzun uygulanır. Metisilin dirençli *S.aures* (MRSA) enfeksiyonlarında glikopeptidler (vankomisin, teikoplanin) kullanılır. Dirençli vakalarda linezolid bir seçenek olarak düşünülebilir.

M. tuberculosis:

İzoniazid+ rifampisin + pirazinamid+ etambutol veya streptomisin. Tedavi süresi en az 9 aydır.

Mycobacterium avium-intracellulare:

Klaritromisin veya azitromisin + etambutol + rifabutin veya siprofloksasin veya amikasin

Virüsler

CMV: Gansiklovir 2-6 hafta süreyle ,
Foskarnet kombine kullanımda veya sidofovir
VZV: Asiklovir 7-14 gün
RSV: İn hale ribavirin (Türkiye’de yok)

Mantarlar

***Candida albicans*:** Azol grubu antifungaller, amfoterisin B, kaspofungin**

Non-albican *Candida*: Amfoterisin B, duyarlılık testi sonucuna göre azol grubu antifungaller

***Aspergillus*:** Amfoterisin B, vorikonazol*, kaspofungin**, itrakonazol

***Mucor*:** Amfoterisin B

*Yeni antifungallerden azol grubundan olan vorikonazol ülkemizde çocuklar için de lisanslıdır. Erişkin çalışmalarında *Aspergillus* enfeksiyonlarında karşılaştırmalı sonuçlara göre ilk seçenek olarak kullanılması önerilmektedir, ancak çocuklarda bu konuda yeterli çalışma yoktur.

**Ekinokandin grubundan kaspofungin ülkemizde çocuklar için de lisan almıştır, diğer ilaçlara yanıt alınamadığında kullanımı düşünülmelidir.

Amfoterisin B tedavisinde öncelikle çok daha ucuz olmaları nedeni ile konvansiyonel (amfoterisin B deoksikolat) preparatlar tercih edilmelidir. Ancak yan etkileri daha fazla olduğundan hastalar yakın izlenmelidir.

Amfoterisin B'nin lipid formları aşağıdaki durumlarda kullanılmalıdır [60,92,93]

1. Başlangıçta böbrek yetmezliğinin olması (serum kreatinini 2.5 mg/dl'nin üzerinde ise veya kreatinin klerensi 25 ml/dakika'nın altında ise,
2. Tedavi altında kreatininde hızla yükselme olması
3. Diğer nefrotoksik ilaçların birlikte kullanılması
4. Konvansiyonel amfoterisin B'nin 500 mg (>10 mg/kg) ve üzerinde dozlarının tolere edilememesi

***P. jirovecii*:** Trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX) ilk tercihtir.

Pentamidin ikinci seçenektir;
Dapson kullanılabilir

Atavaquon; çocuklarda deneyim kısıtlıdır.

Steroid: Ağır hipoksinin eşlik ettiği durumlarda (2-4 mg/kg prednizolon 4 dozda, 7 gün tedaviye eklenir; daha sonra 7-12 gün içerisinde azaltılıp kesilmesi önerilir).

Diğer tedavi yöntemleri

Hematopoetik büyüme faktörleri (G-CSF veya GM-CSF): Rutin olarak kullanılmamalıdır. Seçilmiş vakalarda (klinik tablonun ağırlığı, önceden var olan ağır nötroopenik ataklarının varlığı gibi) nötroopenik vakalarda nötroopeniden çıkmayı kolaylaştıran hematopoetik büyüme faktörleri kullanılabilir. Bu ilaçların kullanımı sırasında ilaçlara ait akciğer yan etkilerinin olabileceği unutulmamalıdır. Özellikle GM-CSF kullanımı sırasında kapiller kaçış sendromu tablosu ile yüklenme, pulmoner ödem bulguları ortaya çıkabilir [13,94].

Granülosit transfüzyonu: Devamlı fakat geri dönüşebilir nötroopenisi ve ağır infeksiyonu olanlarda kullanılır. Alloimmünizasyon ve solunum sıkıntısı riskleri gözönünde tutulmalıdır [13,95].

İnterferon-Gama: İnsan rekombinant IFN- δ tedavisi hücre içi ve hücre dışı bakteri, virüs ve parazitlere karşı hücrel ve doğal bağışıklığı artırır. Kronik granülamatöz hastalıkta ciddi infeksiyonların engellenmesi için kullanılır. Bağışıklığı baskılanmış hastalarda tedaviye yanıt veremeyen mikobakteri ve mantar infeksiyonlarında tedaviye eklenebilir [13,96,97].

Cerrahi tedavi: Lokalize tek lezyonun olduğu *Aspergillus* infeksiyonlarında sistemik tedavinin yanı sıra lezyon cerrahi olarak çıkarılabilir [98,99].

Empirik Antibiyotik tedavisi

Bağışıklık yetmezliği olan çocuklarda görülen pnömonilerde mikrobiyolojik örneklerin alınmasını takiben acil empirik antimikrobiyal tedavi indikasyonu vardır. Bağışıklık yetmezliğinin tipine, o merkezdeki antibiyotik direnç özelliklerine göre seçim yapılır.

Nötroopenik olmayan kanserli çocuklarda görülen akciğer infeksiyonlarında tanı ve tedavi yaklaşımı

Nötroopenik olmayan kanserli çocukta yeni oluşan pulmoner infiltrasyona yaklaşımda hastanın klinik durumu, yaşı, daha önce aldığı antimikrobiyal tedavi, 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 4,5).

Lokalize/yama tarzında infiltrasyonu olan ve yakın zamanda hastaneye yatmamış olan bir çocukta daha çok toplumdan kazanılmış etkenler söz konusudur. Bu hastaya yaklaşım toplum kökenli pnömoniler gibidir (Bkz. Toraks Derneği Çocuklarda Toplumda Gelişen Pnömoniler Tanı ve Tedavi Uzlaşısı Raporu). Eğer hastaneye alındıktan 48 saat sonra gelişmiş veya taburcu olduktan 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 Uzlaşısı Raporu). *M.tuberculosis*'in bu tip hastalarda bir etken olabileceği unutulmamalıdır [13,14,16,17] (Şekil 4).

Nötroopenik olmayan kanserli çocukta akciğerlerde difüz/interstisyel bir infiltrasyon varsa etken *P.jirovecii*,

Legionella pneumophila, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia* türleri ve virüsler olabilir. Bu nedenle standard değerlendirmenin yanı sıra empirik olarak TMP-SMX ve makrolid tedavisi başlanır. Bu tedavi ile 4 gün sonraki değerlendirmelerinde düzelmeye göstermeyen hastalarda ÇKBT/YÇBT ve bronkoskopi-BAL uygulanır. Düzelmeyen ve etken bulunamayan vakalarda biyopsi düşünülmelidir (Şekil 5) [13,14,16,17].

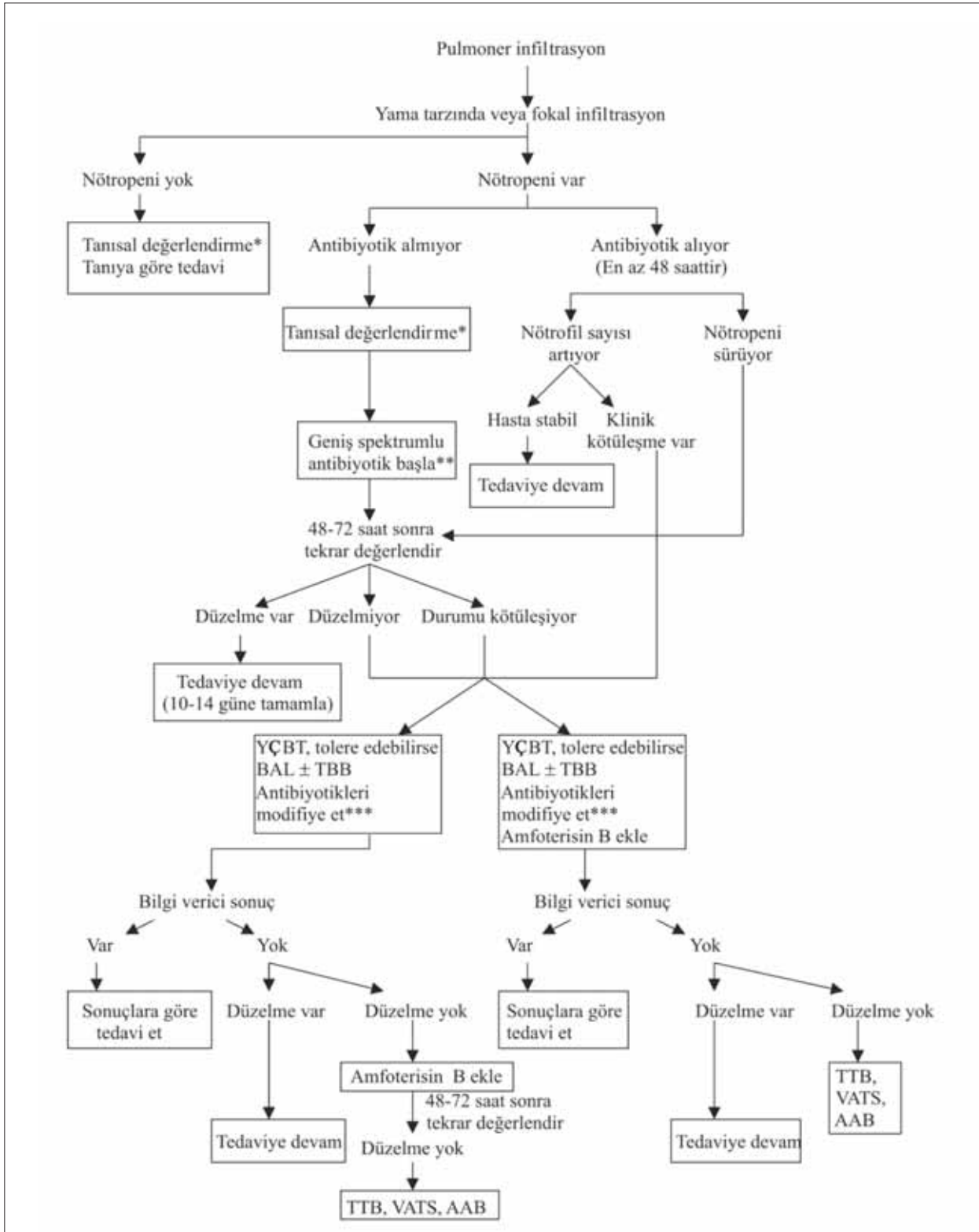
Nötroopenik çocuklarda görülen akciğer infeksiyonlarında tanı ve tedavi yaklaşımı

Nötroopenik çocukta akciğer grafisinde yama tarzında veya fokal infiltrasyon varsa, hastaya yaklaşımda tanısız değerlendirme sonrası geniş spektrumlu anti-pseudomonal beta-laktam tek başına [karbapenemler (imipenem/silastatin, meropenem), anti-pseudomonal sefalosporinler (sefepim)] veya anti-pseudomonal beta-laktam + aminoglikozid kombinasyonları başlanır [anti-pseudomonal penisilin (piperasilin/tazobaktam)+aminoglikozid; anti pseudomonal sefalosporin (seftazidim, sefepim, sefoperazon) + aminoglikozid; karbapenem (imipenem/silastatin, meropenem) + aminoglikozid] kombinasyonu şeklinde başlanır. Eğer hastada Gram-pozitif infeksiyon riski yüksek ise başlangıçtaki bu tedaviye glikopeptidler eklenebilir (vankomisin, teikoplanin) [13,14,16,17,100-103] (Şekil 4).

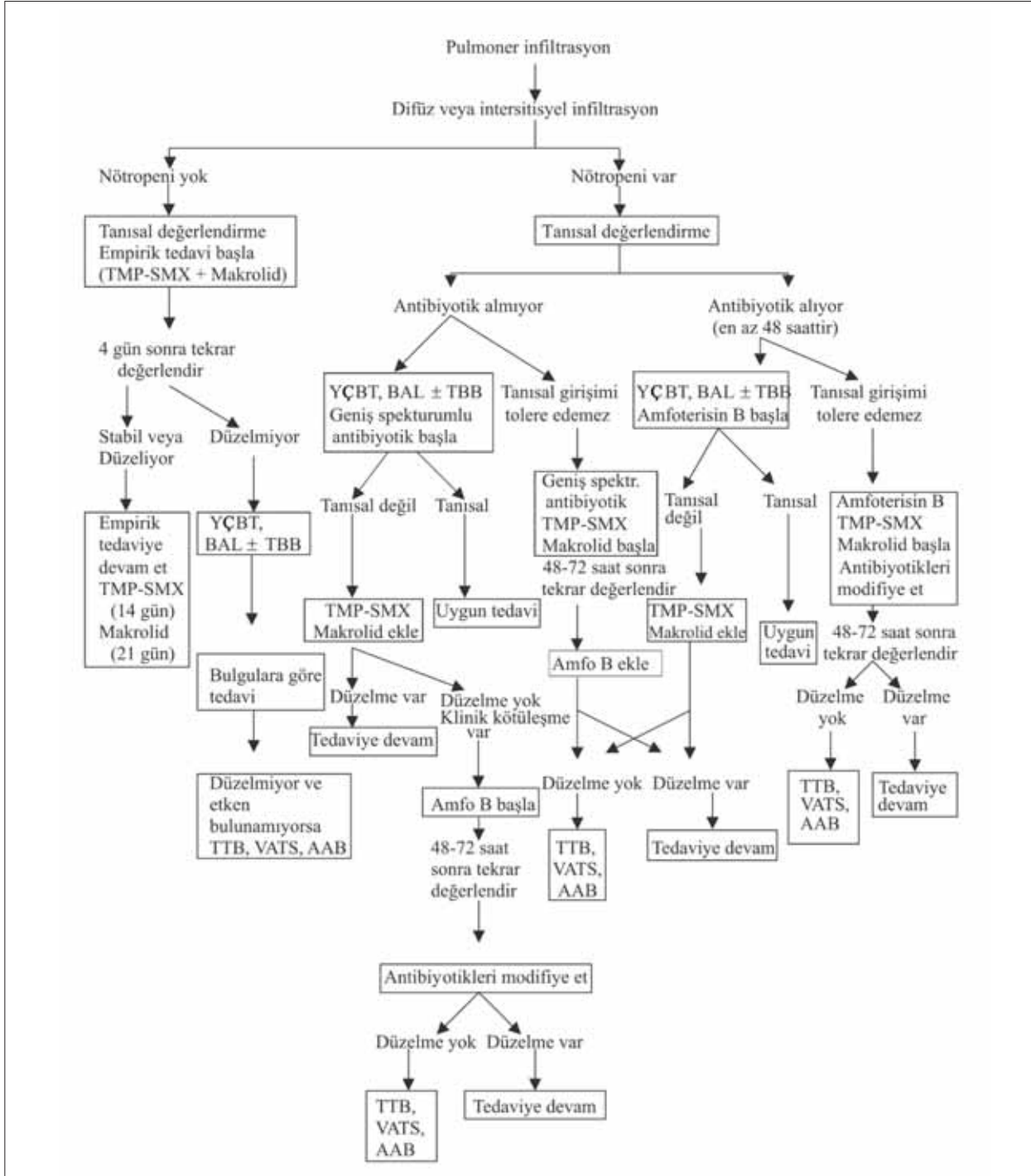
Glikopeptidlerin başlangıçta tedaviye eklenmesine neden olan bulgular

- 1) Hastada kateter infeksiyonunu düşündüren bulguların olması
- 2) Hastada ağır mukozit varlığı
- 3) Hastanın kültürlerinde penisilin ve sefalosporinlere dirençli pnömokok veya metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) üremesi
- 4) Hastanın daha önce siprofloksasin profilaksisinde olması
- 5) Hastada hipotansiyon veya şok bulgularının olması.

Hastanın 48-72 saat sonraki değerlendirmesinde hasta düzeliyorsa tedaviye devam edilir. Düzelmeyorsa daha ileri araştırma teknikleri kullanılır. ÇKBT/YÇBT, özellikle *Aspergillus* hakkında bilgi verici olabilir. Eğer kliniğin şartları uygunsa ve hastada engelleyici durum yoksa bu aşamada bronkoskopi, BAL ve transbronşiyal biyopsi (TBB) yapılması önerilir. Sonuçlara erişmeden önce hastanın aldığı antibiyotikler modifiye edilebilir. Bu modifikasyon, ilk gelişinde alınan kültür sonuçlarına göre değişiklik, empirik tedavide tek ilaç başlanmışsa kombine ilaca geçme şeklinde uygulanabilir. Son yıllarda çocuklarında içinde bulunduğu çalışmalarda nötroopenik ateş ile gelen hastalarda izlemde eklenen vankomisin tedavisinin prognoz üzerine önemli etkisinin olmadığı gösterilmiş olmasına karşın (102) bu dönemde özellikle MRSA'nın yaygın olduğu kliniklerde izlenen hastalarda glikopeptidlerin de tedaviye eklenmesi düşünülebilir (103). Bu aşamadan sonra durumu düzelmeyen hastalara antifungal kemoterapi (amfoterisin B)'nin başlanması önerilir. Hastanın klinik bulguları daha kötüye gidiyorsa veya fizik muayenede ağır mukozit, fungal özofajiti düşündüren belirgin yutma güçlüğü varsa antibiyotik değişikliklerinin yanında antifungal kemoterapi (amfoterisin B) hemen başlanır. Eğer yapılan tetkik sonuçları bilgi verici ise tedavi bu bulgular ışığında yeniden düzenlenir. Bilgi verici



Şekil 4. Bağışıklığı baskılanmış hastada akciğer grafisinde yama tarzında/fokal infiltrasyon olduğunda tanı ve tedavi yaklaşımı



Şekil 5. Bağışıklığı baskılanmış hastada akciğer grafisinde difüz/interstisyel infiltrasyon olduğunda tanı ve tedavi yaklaşımı

*Tanısal değerlendirme: Akciğer grafisi, balgam yayması ve kültürü, yatan hastada kan kültürü, seroloji, antijen tayinleri, PCR

**Geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi; monoterapi veya kombine tedavi şeklinde yapılır.

Monoterapi'de

1) İmipenem/silastatin 2) meropenem 3) sefepim 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.

Monoterapiye veya kombine tedaviye başlangıçta glikopeptidler (vankomisin, teikoplanin) aşağıdaki durumlarda eklenebilir:

- 1) Hastada katetere bağlı infeksiyondan şüpheleniliyorsa;

- 2) Hastada ağır mukozit bulguları varsa;
- 3) Hastanın daha önce alınmış kültürlerinde penisilinlere ve sefalosporinlere dirençli pnömokok veya MRSA üremesi olmuşsa;
- 4) Hastada hipotansiyon ve diğer şok bulguları varsa;
- 5) Hasta kinolon profilaksisi altında iken akciğer enfeksiyonu gelişmişse.

***Antibiyotik modifikasyonu

- 1) Başlangıçta empirik olarak monoterapi başlanan hastada kombine tedaviye geçilmesi
 - 2) MRSA'nın yaygın olduğu kliniklerde empirik olarak tedaviye glikopeptid eklenmesi
 - 3) Elde edilen kültür sonuçları ve antibiyotik duyarlılığına göre uygun antibiyotiğe geçilmesi şeklinde yapılabilir
- ****Akciğer grafiplerinde difüz/interstisyel infiltrasyonu olan hastalarda, başta CMV olmak üzere viral etkenler, *P.jirovecii*, *Legionella*, *Chlamydia*, *Mycoplasma* tanısına yönelik tanıtıcı tetkikler özellikle yapılmalıdır.

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

TBB: Transtorazyal biyopsi

TTB: Transtorazyal biyopsi

VATS ("video-assisted thoracoscopy"): Video yardımcı torakoskopi

AAB: Açık akciğer biyopsisi

sonuca ulaşılmayan ve durumu kötüleşen hastalarda biyopsi yöntemleri düşünülmelidir (TBB, VATS, AAB) (Şekil 5) [13,14,16,17].

Nötropenik çocukta akciğerlerde difüz/interstisyel infiltrasyon varsa

Hastanın başlangıçtaki standart değerlendirmesindeki testler CMV olasılığı göz önüne alınarak yapılmalıdır. Hasta daha önce antibiyotik almıyorsa, ÇKBT/YÇBT tetkiki yapılır. Eğer hasta tolere edebilirse BAL yapılır ve geniş spektrumlu anti-pseudomonal antibiyotik tedavisi başlanır. Yapılan tetkikler bilgi verici değilse, bu aşamada *P. 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 yine doku tanısı düşünülmelidir. Difüz/interstisyel infiltrasyon antibiyotik tedavisi altında gelişmiş ise ÇKBT/YÇBT ve tolere edebilen hastalarda BAL yapılır, amfoterisin B tedavisine başlanır. Sonuçlar bilgi verici değilse TMP-SMX ve makrolidler tedaviye eklenir. Hasta BAL'ı tolere edemiyorsa amfoterisin B ile 48-72 saat sonra düzelme yoksa antibiyotiklerin modifikasyonu ile birlikte, TMP-SMX ve makrolid tedavisi empirik olarak başlanır. Düzelme olmayan hastalarda biyopsi ile doku tanısı düşünülür [13,14,16,17] (Şekil 5).

KORUNMA

Bağışıklık yetmezliği olan çocuklar kesin indikasyonlar dışında hastaneye yatırılmamalı, gereksiz invazif işlemlerden kaçınılmalıdır. Nötropenik hastaların tam izolasyonu (tek kişilik oda, ziyaret yasağı, eldiven, gömlek ve maske kullanımı) gereklidir. El yıkama çok önemlidir. Girişimlerden önce gerekli aseptis/antiseptis kurallarına dikkat edilmelidir. Olanak varsa kemik iliği veya organ transplantasyonu yapılan hastalar laminer hava akımlı ortamlarda tutulmalıdır.

İmmünoprofilaksi (Aşılama) [13,104-107]

Çocukluk çağında bağışıklık yetmezliği olan çocuklarda aşılama özelliği taşıyor. Yetmezliğin tipine göre özel aşılama protokolleri vardır. Aşağıda yalnızca temel prensipler ve akciğer enfeksiyonlarından korunmada önemli aşılar bahsedilmiştir.

- Ağır antikor eksikliklerinde (agammaglobulinemi, sık değişken immün yetmezlik) 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 bağışıklık bozukluklarında hiç bir 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.
- Dalağın fonksiyonunun kaybedildiği 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 topik uygulamalarda bütün aşılar tedavi bitiminde yapılabilir. Aksi takdirde canlı aşı uygulamalarında tedaviden sonra en az bir ay beklemek gereklidir.
- Suçiçeği aşısı canlı aşı olmasına rağmen kanserli çocuklarda hastanın remisyonda olması, lenfopenik olmaması (>1.000/mm³) ve aşıdan en az bir ay önce ve sonra kemoterapi almaması şartıyla birer ay ara ile 2 dozda uygulanır.
- Bağışıklık yetmezliği olan tüm çocuklara (ve ev halkına) yıllık grip aşısı yapılmalıdır. Kanserli hastalarda kemoterapi bittikten erken 3 hafta sonra nötrofil ve lenfosit sayıları 1000/mm³ ve üzerine çıktıktan sonra uygulanmalıdır
- Kemik iliği 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 bağışıklık eksikliği 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.

Seroprolaksi [13,108,109]

- Hümorale bağışıklık yetmezliklerinde, selektif IgA eksikliği hariç, intravenöz gammaglobülin (IVIG) 400 (200-800) mg/kg 3-4 haftada bir uygulanmalıdır. Selektif IgA eksikliğinde IVIG anaflaksi riski

nedeni ile kullanılmamalıdır.

- Aşının kontrendike olduğu durumlarda suçiçeği teması varsa ilk 96 saat içinde varisella- zoster immün globülini (VZIG) uygulanmalıdır.
- Kızamık aşısı olmayan çocukların kızamıkla teması durumunda kızamık immünglobülini veya bulunamayan çocuklarda IVIG kullanılmalıdır.
- Hipogammaglobülinemisi olan ve bir yıl içinde iki veya daha fazla invazif bakteriyel infeksiyon geçiren HIV enfeksiyonu olan çocuklarda IVIG 400 mg/kg dozda 4 haftada bir uygulanabilir.

Kemoprofilaksi [10,13,104,107,109,110]

- Aspleni, orak hücreli anemi ve splenektomi durumlarında, ayrıca kronik GVHH olan HKT hastalarında aşılama durumuna bakılmaksızın 3 haftada bir benzatin penisilin veya devamlı penisilin V önerilmektedir.
- *M. tuberculosis* profilaksisi: PPD-pozitif hastalarda immünoşüpresif tedavi boyunca INH profilaksisi (5-10 mg/kg/gün, maksimum 300 mg) uygulanır. HIV-pozitif çocuklarda ise PPD yanıtının 5 mm'den büyük olduğu durumlarda INH profilaksisi 9-12 ay süre verilir.
- Bağışıklığı ileri derecede baskılanmış HIV-pozitif çocuklarda 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 rifabutin (maksimum 300 mg) günde bir kez kullanılabilir.
- Kemik iliği 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
 - Bağışıklık sisteminin birincil yetmezliklerinde, kemik iliği transplantasyonu sonrasında TMP-SMX ile PCP profilaksisi uygulanmalıdır.
 - HIV enfeksiyonlarında PCP profilaksisi,
 - Tüm 1 ay-12 ay arasında HIV ile enfekte veya şüpheli çocuklarda;
 - HIV ile enfekte 1-5 yaş arası çocuklarda; CD4 sayısı, 500/mm³, CD4 oranı %15'in altında ise;
 - HIV ile enfekte 6-12 yaş arasındaki çocuklarda; CD4 sayısı 200/mm³, CD4 oranı %15 'in altında ise;
 - HIV ile enfekte ve daha önce PCP geçirmiş çocuklarda uygulanır

Bu rapor 2002 yılında, Uğur ÖZÇELİK, Refika HAMUTCU ERSU, Mehmet CEYHAN, Tezer KUTLUK, Gülyüz ÖZTÜRK, Faik SARIALIOĞLU, İlhan TEZCAN, Duygu UÇKAN' dan oluşan çalışma grubunun hazırladığı raporun güncellenmesiyle hazırlanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Geha RS, Notarangelo LD, Casonova JL, et al. International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. Primary immunodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:776-94.
2. Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA. Immunodeficiency disorders: General considerations. In: Stiehm ER, ed. *Immunologic Disorders in Infants and Children*. 5 th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders Co, 2004:289-355.
3. Stiehm ER, Chin TW, Haas A, Peerless AG. Infectious complications of the primary immunodeficiencies. *Clin Immun Immunopathol* 1986;40:69-86.
4. Markowitz R, Kramer SS. The spectrum of pulmonary infection in the immunocompromised child. *Semin Roentgenol* 2000;35:171-80.
5. Cherry JD, Devile JG. Infection in the immunocompromised host. In: Stiehm ER, ed. *Immunologic Disorders in Infants and Children*. 5 th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders Co, 2004: 1310-59.
6. Buckley RH. Pulmonary complications of primary immunodeficiencies. *Pediatr Respir Rev* 2004; 5 (Suppl A): S225-33.
7. Yalçın B, Kutluk MT, Sanal Ö, et al. Hodgkin's disease and ataxia telangiectasia with pulmonary cavities. *Pediatr pulmonol* 2002;33:399-403.
8. Kattan M. Respiratory disorders in pediatric HIV infection. In: Chernick V, Boat T, Wilmott RW, Bush A eds. *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier, 2006:578-91.
9. Amman AJ. Pediatric Human Immunodeficiency virus infection. In: Stiehm ER, ed. *Immunologic Disorders in Infants and Children*. 5 th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders Co, 2004:878-951.
10. Abrams EJ. Opportunistic infections and other clinical manifestations of HIV disease in children. *HIV/AIDS in infants and children, and adolescents*. *Pediatr Clin North Am* 2000;47:79-108.
11. Fatti GL, Zar HJ, Swingler GH. Clinical indicators of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PCP) in South African children infected with the human immunodeficiency virus. *Int J Infect Dis* 2006;10:282-5.
12. Zar HJ. Chronic lung disease in human Immunodeficiency virus (HIV) infected children. *Pediatr Pulmonol* 2008;43:1-10.
13. Walsh TJ, Roilides E, Groll AH, Gonzales C, Pizzo PA. Infectious complications in the pediatric cancer patient. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Fifth ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 2006;1269-1329.
14. Hughes WT, Amstrong D, Bodey GP, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Infectious Diseases Society of America*. *Clin Infect Dis* 2002;34:730-50.
15. Wolff LJ, Altman AJ, Berkow RL, Johnson FL, Johnson L. The management of fever. In: *Supportive Care of Children with Cancer*. Baltimore, London: the Johns Hopkins Press; 2004:25-38.
16. Groll AH, Irwin RS, Lee JW, Pizzo PA, Walsh TJ. Management of specific infectious complications in children with leukemias and lymphomas. In: Patrick CC, ed. *Clinical Management of Infections in Immunocompromised Infants and Children*. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2001:111-43.
17. McCullers JA, Shenep JL. Assessment of management of suspected infection in neutropenic patients. In: Patrick CC, ed. *Clinical Management of Infections in Immunocompromised Infants and Children*. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2001:353- 87.
18. Chinen J, Shearer WT. Immunosuppression induced by therapeutic agents and environmental conditions. In: Stiehm ER, ed. *Immunologic Disorders in Infants and Children*. 5 th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders Co, 2004:858-70.
19. Michelson PH, Goyal R, Kurland G. Pulmonary complications of haematopoietic cell transplantation in children. *Pediatr Respir Rev* 2007;8:46-61.
20. Collaco JM, Gower WA, Mogayzel PJ Jr. Pulmonary dysfunction in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients: overview, diagnostic considerations, and infectious complications. *Pediatr Blood Cancer* 2007;49:117-26.
21. Veys P, Owens C. Respiratory infections following haemopoietic stem cell transplantation in children. *British Med Bull* 2002;61:151-74.
22. Lujan-Zilbermann J, Patrick CC. Infections in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. In:

- Patrick CC, ed. *Clinical Management of Infections in Immunocompromised Infants and Children*. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2001:195-211.
23. Bryant D. Pulmonary complications. In: Atkinson K, ed. *Clinical Bone Marrow and Blood Stem Cell Transplantation*. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2000:943-51.
 24. Atkinson K, Singhal S. Bacterial infections. In: Atkinson K, ed. *Clinical Bone Marrow and Blood Stem Cell Transplantation*. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2000:716-36.
 25. Atkinson K. Protozoal infections. In: Atkinson K, ed. *Clinical Bone Marrow and Blood Stem Cell Transplantation*. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2000:737-45.
 26. Tollemer J. Fungal infections. In: Atkinson K, ed. *Clinical Bone Marrow and Blood Stem Cell Transplantation*. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2000:746-57.
 27. Boström L, Ringden O. Viral infections. *Clinical bone marrow and blood stem cell transplantation*. In: Atkinson K, ed. *Clinical Bone Marrow and Blood Stem Cell Transplantation*. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2000:758-82.
 28. Atkinson K. Interstitial pneumonitis. In: Atkinson K, ed. *Clinical Bone Marrow and Blood Stem Cell Transplantation*. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2000:791-805.
 29. Palmas A, Tefferi A, Myers JL, et al. Late-onset noninfectious pulmonary complications after allogeneic bone marrow transplantation. *Br J Haematol* 1998;100:680-87.
 30. Miller WT, Jr. Pulmonary infections in patients who have received solid organ transplants. *Semin Roentgenol* 2000;19:152-70.
 31. Millan MT, Desai DM, So SKS. Infections following kidney transplantation in children. In: Patrick CC, ed. *Clinical Management of Infections in Immunocompromised Infants and Children*. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2001:144-63.
 32. Green M. Infectious complications of liver transplantation in children. In: Patrick CC, ed. *Clinical Management of Infections in Immunocompromised Infants and Children*. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2001:164-79.
 33. Kelly A. Current Issues in pediatric transplantation. *Pediatr Transplantation* 2006;10:712-20.
 34. Santos JI. Malnutrition, immunocompetence, and the risk of infection. In: Patrick CC, ed. *Clinical Management of Infections in Immunocompromised Infants and Children*. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2001:282-306.
 35. Kumar N, Miller WT. Mild immune deficiency and its consequences. *Semin Roentgenol* 2000;19:181-92.
 36. Cunningham-Rundles S, McNeely DF, Ananworanich J. Immune responses in malnutrition. In: Stiehm ER, ed. *Immunologic Disorders in Infants and Children*. 5 th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders Co, 2004: pp: 761-84.
 37. Wang WC. Sickle cell disease and other hemoglobinopathies. In: Patrick CC, ed. *Clinical Management of Infections in Immunocompromised Infants and Children*. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2001:224-41.
 38. Murphy T, Knight-Madden J. The lung in sickle cell disease. In: Chernick V, Boat T, Wilmott RW, Bush A eds. *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier, 2006:992-9.
 39. Mochizuki T, Aotsuka S, Satoh T. Clinical and laboratory features of lupus patients with complicating pulmonary disease. *Respir Med* 1999;93:95-101.
 40. Bouza E, Moya JGL, Munoz P. Infections in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Infect Dis Clin North Am* 2001;15:335-61.
 41. Platzker ACG. Pulmonary involvement in rheumatoid disorders of childhood. In: Chernick V, Boat T, Wilmott RW, Bush A eds. *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier, 2006:949-77.
 42. Ault BH, Jones DP, Wyatt RJ. Infections in children with renal disease In: Patrick CC, ed. *Clinical Management of Infections in Immunocompromised Infants and Children*. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2001:242-58.
 43. Lehrenbecher T, Foster C, Vasquez N, et al. Therapy-induced alterations in host defence in children receiving therapy for cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997;19:399-417.
 44. Layward K, Levinsky R, Butler M. Long-term abnormalities in T and B lymphocyte function in children following treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Br J Hematol* 1981;49:251-8.
 45. Smith MA. Evolving molecularly targeted therapies and biotherapeutics. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Fifth ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 2006;367-404.
 46. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/medwatch-online.htm>
 47. <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/alemtuzumab/default.htm>
 48. http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2003/03Oct_PL/Gleevec_PI.pdf
 49. Stokes DC. Diagnostic approach to pulmonary infections in the immunocompromised pediatric host. In: Chernick V, Boat T, Wilmott RW, Bush A eds. *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier, 2006:453-62.
 50. Dichter JR, Levine SJ, Shelhamer H. Approach to the immunocompromised host with pulmonary symptoms. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993;7:887-912.
 51. Mulinde J, Joshi M. The diagnostic and therapeutic approach to lower respiratory tract infections in the neutropenic patient. *J Antimicrob Chemother* 1998;41(Suppl D):51-5
 52. Baughman RP. The lung in the immunocompromised patient. *Respiration* 1999;66:95-109.
 53. Mayaud C, Cadranet J. A persistent challenge: the diagnosis of respiratory disease in the non-AIDS immunocompromised host. *Thorax* 2000;55:511-7.
 54. Rano A, Agusti C, Jimenez P, et al. Pulmonary infiltrates in non-HIV immunocompromised patients: a diagnostic approach using non-invasive and bronchoscopic procedures. *Thorax* 2001;56:379-87.
 55. Efrati O, Gonik U, Bielora B, et al. Fiberoptic bronchoscopy and bronchoalveolar lavage for the evaluation of pulmonary disease in children with primary immunodeficiency and cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:324-9.
 56. Morrow B, Argent A. Risks and complications of nonbronchoscopic bronchoalveolar lavage in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Pulmonol* 2001;32:378-84.
 57. Frankel LR, Smith DW, Lewiston NJ. Bronchoalveolar lavage for diagnosis of pneumonia in the immunocompromised child. *Pediatrics* 1988;81:785-8.
 58. Stokes DC, Shenep JL, Parham D, et al. Role of flexible bronchoscopy in the diagnosis of pulmonary infiltrates in pediatric patients with cancer. *J Pediatr* 1989;115:561-7.
 59. McCubbin MM, Trigg ME, Hendricker CM, Wagener JS. Bronchoscopy with bronchoalveolar lavage in the evaluation of pulmonary complications of bone marrow transplantation in children. *Pediatr Pulmonol* 1992;12:43-7.
 60. Ljungman P. Diagnosis and treatment of viral infections. In: 6th Meeting of the European Haematology Association-Educational Book. June 2001 pp:75-80.
 61. Poirier-Toulemonde AS, Milpied N, Cantarovich D, et al. Clinical relevance of direct quantification of pp65 antigenemia using flow cytometer in solid organ and stem cell transplant recipients. *J Clin Microbiol* 2000;38:3143-9.
 62. Müller FMC, Trusen A, Weig M. Clinical manifestations and diagnosis of invasive aspergillosis in immunocompromised children. *Eur J Pediatr* 2002;161:563-74.
 63. Segal BH, Walsh T. Current approaches to diagnosis and treatment of invasive aspergillosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:707-17.
 64. Liebeschuetz S, Bamber S, Ewer K, et al. Diagnosis of tuberculosis in South African children with a T-cell based assay : a prospective cohort study. *Lancet* 2004;364 :2196-203.
 65. Kobashi Y, Mouri K, Obase Y, et al. Clinical evaluation of Quantiferon TB-2G test for immunocompromised patients. *Eur Respir J* 2007;30:945-50.
 66. Çobanoğlu N, Özçelik U, Kalyoncu U et al. Interferon-gamma assays for the diagnosis of tuberculosis infection before using tumor necrosis factor –alpha blockers. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11: 1177-82.
 67. Vanpoucke H, Vlem BV, Vanholder R, Renterghem LV.

- Significance of qualitative polymerase chain reaction combined with quantitation of viral load in the diagnosis and follow-up of cytomegalovirus infection after solid-organ transplantation. *Intervirology* 1999;42:398-404.
68. Verweij PE, Latge JP, Rijs AJ, et al. Comparison of antigen detection and PCR assay using bronchoalveolar lavage fluid for diagnosing invasive pulmonary aspergillosis in patients receiving treatment for hematological malignancies. *J Clin Microbiol* 1995;33:3150-3.
 69. Grangeot-Kreos L, Cointe D. Diagnosis and prognostic markers of HCMV infection. *J Clin Virol* 2001;21:218-21.
 70. Szczepura A, Westmoreland D, Vinogradova Y, Fox J, Clark M. Evaluation of molecular techniques in prediction and diagnosis of cytomegalovirus disease in immunocompromised patients. *Health Technology Assessment* 2006 ; No :10.
 71. de Maar EF, Verschuuren EAM, Harmsen MC, The TH, van Son WJ. Pulmonary involvement during cytomegalovirus infection in immunosuppressed patients. *Transpl Infect Dis* 2003 ;5 :112-20.
 72. de la Hoz RE, Stephens G, Sherlock C. Diagnosis and treatment approaches to CMV infections in adult patients. *J Clin Virol* 2002 ;25 : S1-12.
 73. Durand-Joly I, Chabe M, Soula F, Delhaes L, Camus D, Dei-Cas E. Molecular diagnosis of *Pneumocystis pneumoniae*. *FEMS Immunol and Medical Biol* 2005 ;45 :405-10.
 74. 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.
 75. 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.
 76. Hiorns MP, Screaton NJ, Muller NL. Acute lung disease in the immunocompromised host. *Radiol Clin North Am* 2001;39: 1137-51.
 77. Jeanes AC, Owens CM. Chest imaging in the immunocompromised child. *Pediatr Respir Rew* 2002;3:59-69.
 78. Copley SJ. Application of computed tomography in childhood respiratory infections. *British Med Bull* 2002,61:263-79.
 79. Franquet T. High resolution computed tomography (HRCT) of lung infections in non-AIDS immunocompromised patients. *Eur Radiol* 2006;16:707-18.
 80. Worthy SA, Müller NL. Small airway diseases. *Radiol Clin North Am* 1998;3:163-73.
 81. Thomas KE, Owens CM, Veys PA. The radiological spectrum of invasive aspergillosis in children: a 10 year-review. *Pediatr Radiol* 2003;33:453-60.
 82. 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.
 83. 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.
 84. Franquet T, Gimenez A, Hidalgo A. Imaging of opportunistic fungal infections in immunocompromised patient. *Eur J Radiol* 2004;51:130-8.
 85. 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.
 86. Levine SJ, Stover DE. Bronchoscopy and related techniques. In: Shelhamer J, Pizzo PA, Parillo JE et al., eds. *Respiratory Disease in the Immunosuppressed Host*. Philadelphia: JP Lippincott, 1991:73-93.
 87. Wood Re, Postma D. Endoscopy of the airway in infants and children. *J Pediatr* 1988;112:1-6.
 88. Kramer MR, Berkman N, Mintz B, et al. The role of open lung biopsy in the management and outcome of patients with diffuse lung disease. *Ann Thorac Surg* 1998;65:198-202.
 89. Stefanutti D, Morais L, Fournet JC, et al. Value of open lung biopsy in immunocompromised children. *J Pediatr* 2000;137:165-71.
 90. Deterding RR, Wagener JS. Lung biopsy in immunocompromised children: when, how, and who. *J Pediatr* 2000;137:147-9.
 91. Hayes-Jordan A, Richardson S, Joglar J, Srivastava DK, Bowman L, Shochat SJ. Open lung biopsy in pediatric bone marrow transplant patients. *J Pediatr Surg* 2002;37:446-52.
 92. Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, et al. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2000;30:662-78.
 93. Maschmeyer G, Ruhnke M. Update on antifungal treatment of invasive *Candida* and *Aspergillus* infections. *Mycoses* 2004;47:263-76.
 94. Azoulay E, Attalah H, Harf A, Granulocyte colony-stimulating factor or neutrophil-induced pulmonary toxicity: myth or reality? *Chest* 2001;120:1695-701.
 95. Price TH. The current prospects for neutrophil transfusions for the treatment of granulocytopenic infected patients. *Transfus Med Rev* 2000;14:2-11.
 96. The international Chronic Granulomatous Disease Cooperative Study Group. A controlled trial of interferon gamma to prevent infection in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med* 1991;324:509-16.
 97. Pappas PG, Bustamante B, Ticona E, et al. Recombinant interferon-gamma 1b as adjunctive therapy for AIDS-related acute cryptococcal meningitis. *J Infect Dis* 2004;189:2185-91.
 98. Salerno CT, Ouyang DW, Pederson TS, et al. Surgical therapy for pulmonary aspergillosis in immunocompromised patients. *Ann Thorac Surg* 1998;65:1415-9.
 99. Gow KW, Hayes-Jordan AA, Billups CA, et al. Benefit of surgical resection of invasive pulmonary aspergillosis in pediatric patients undergoing treatment for malignancies and immunodeficiency syndromes. *J Pediatr Surg* 2003;38:1354-60.
 100. Kutluk T, Kurne O, Akyüz 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.
 101. Ariffin H, Ai CL, Lee CL, Abdullah WA. Cefepime monotherapy for treatment of febrile neutropenia in children. *J Pediatr Child Health* 2006 ;42:781-84.
 102. Feld R. Vancomycin as part of initial empirical antibiotic therapy for febrile neutropenia in patients with cancer: pros and cons. *Clin Infect Dis* 1999;29:503-7.
 103. Cometta A, Kern WV, Debock R, et al. An EORTC-IATG Double-blind Trial of Vancomycin versus placebo for persistent fever in neutropenic cancer patients given Piperacillin/tazobactam monotherapy. 41st Annual ICAAC 2001 Chicago. 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy December 16-19, 2001. L-774:50.
 104. 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.
 105. Verma A, Wade JJ. Immunization issues before and after solid organ transplantation in children. *Pediatr Transplan* 2006;10:536-48.
 106. 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.
 107. 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.
 108. 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.
 109. 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.
 110. Hebart H, Jahn G, Singzer C, Kanz L, Einsele H. CMV infection in bone marrow and solid organ transplant patients in era of antiviral prophylaxis. *HERPES* 2000;7:13-7.

EK 1. Bağışıklık eksikliği olan çocuklarda pnömoni tedavisinde kullanılan antimikrobiyal ilaçlar ve dozları

Amfoterisin B: 0.5-1,5 mg/kg/gün (Lipozomal Amp B: 1-3 mg/kg/gün)iv
Amikasin: 15 mg/kg/gün, 1 doz iv
Amoksisilin: 25-50 mg/kg/gün (dirençli pnömokoklarda 80 - 100 mg/kg/gün), 3 doz po
Amoksisilin-klavulanat: 45 mg/kg/gün amoksisilin, 2-3 dozda, po
Ampisilin: 200 – 400 mg/kg/gün, 4 doz iv
Ampisilin sulbaktam: 200-400 mg/kg/gün, 4 doz, iv
Aztreonam: 90-120 mg/kg/gün, 3 veya 4 doz, iv
Eritromisin: 30 - 50 mg/kg/gün, 4 doz po
İmipenem: 40-60 mg/kg/gün, 3 doz iv
Kasporfungin: 70 mg/m²/gün yükleme dozu, sonra 50 mg/m²/gün idame, 1 doz, iv
Klaritromisin: 15 mg/kg/gün, 2 doz po
Klindamisin: 15-25 mg/kg/gün (ağır infeksiyonlarda 25-40mg/kg/gün) 3-4 dozda iv,im
Linezolid: 30 mg/kg/gün, 3 dozda (12 yaş üzeri 20 mg/kg/gün, 2 dozda) po, iv
Meropenem: 60 mg/kg/gün, 3 doz, iv
Mezlosilin: 100-150 mg/kg/gün, 3 veya 4 doz, iv
Penisilin G: 250 - 400.000 U/ kg /gün, 4 veya 6 doz, iv
Piperasilin-tazobaktam: 6-12 mg/kg/gün, 3 veya 4 doz, iv
Prokain penisilin: 25-50.000U/kg/gün, 1-2 doz, im
Sefepim: 100-150 mg/kg/gün, 3doz, iv
Sefotaksim: 150-200 mg/kg/gün, 4 doz, iv
Seftriakson: 80-100 mg/ kg/gün, 2 doz, iv
Sefuroksim: 100-150 mg/kg/gün, 3 doz, iv
Sefuroksim aksetil: 20-30 mg/kg/gün, 2 doz po
Seftazidim: 100-150 mg/kg/gün, 3 doz iv
Sefoperazon: 100-150 mg/kg/gün, 3 doz iv
Siprofloksasin: 20-30 mg/kg/gün, 2 doz iv
Teikoplanin: 6-10 mg/kg/gün, 1 doz iv
Trimetoprim sulfametoksazol: 20 mg/kg/gün, 4 doz po (P. jirovecii tedavisinde)
Tobramisin: 5 mg/kg/gün, 1 veya 3 doz iv
Vankomisin: 40-60 mg/kg/gün, 4 veya 6 doz iv
Vorikonazol: 1. gün 6-8 mg/kg 12 saatte bir, sonra 7 mg/kg 12 saatte bir, iv

EK 2. El Yıkama

Hastane infeksiyonlarını önlemenin en önemli yolu el yıkamadır. Yüksek risklerin söz konusu olduğu yoğun bakım ünitelerinde, yenidoğan servislerinde veya epidemiyolojik olarak ciddi infeksiyonlara yol açan veya dirençli mikroorganizmaların ürediği hastaların bakımları sırasında, her hastayla direk temas öncesinde ve sonrasında eller yıkanmalı ve ayrıca aynı hastaya bakım verilirken farklı işlemler yapılacaktır işlemler sırasında da eller yıkanmalıdır.

El yıkamada kullanılacak çok farklı temizleyici maddeler olmasına rağmen, temel olarak; kalıp sabun, deterjan veya antimikrobiyal etkili temizlik maddeleri kullanılır. Sabun veya deterjan kullanılan el yıkamada mikroorganizmalar tutundukları bölgeden ayrılarak suyla beraber atılırlar, bu mekanik temizleme olarak adlandırılır. Antimikrobiyal ürünlerin kullanıldığı el yıkama işleminde ise mikroorganizmalar ölür veya büyümeleri durur. Bu mikroorganizmaların kimyasal olarak temizlenmesidir.

Derinin kalıcı ve geçici olmak üzere iki farklı florası mevcuttur. Kalıcı florayı oluşturan mikroorganizmalar deri üzerinde yaşar ve çoğalırlar. Geçici flora, çok kısa süreli olarak deri üzerine yerleşen ve yaşayan mikroorganizmalardan oluşur. Kalıcı deri florasının büyük kısmı deri üzerinde bulunurken, mikroorganizmaların yaklaşık %10-20'lik kısmı derin epidermal tabakalarda yer alır. Sabun ve deterjanlarla yapılan el yıkamayla derinin geçici florası uzaklaştırılabilir ancak derin tabakalardaki kalıcı flora uzaklaştırılamaz. Ancak antimikrobiyal ajanlar içeren temizleyicilerle el yıkandığında bu mikroorganizmaların önemli bir kısmı ölür veya inhibe olurlar. Derinin kalıcı florasını oluşturan mikroorganizmaların çoğunluğu virülan organizmalar değildir ve cilt infeksiyonu dışında ciddi, sistemik infeksiyonlara neden olmazlar. Ancak bu mikroorganizmalardan bir kısmı invazif işlem veya cerrahi geçiren hastalarda, kazanılmış veya doğumsal bağışıklık yetmezliği olanlarda ciddi enfeksiyonlara neden olabilir.

El yıkamada antimikrobiyal özellik taşıyan ürünlerin kullanımı, rutin hasta bakımı verilen üniteler için gerekli

değildir, ancak ekstra güvenlik sağlar. Gerek cerrahi, gerekse dahili yoğun bakım ünitelerinde ve yenidoğan servislerinde antimikrobiyal temizlik malzemeleri tercih edilmelidir.

Kalıp sabun kullanıldığında, sabunun bulunduğu yer, su akışına elverişli olmalıdır. Sıvı sabun temizlik açısından daha uygundur, ancak sıvı sabunun taşıyıcı kutuları sık temizlenmelidir ve sıvı sabun bittiğinde taşıyıcılar tam olarak temizlenmeli, kurutulmalı ve sabun ondan sonra kullanılmalıdır. Sabun azaldıkça ekleme yapılmamalıdır. Bu kurallara uyulmazsa sıvı sabun taşıyıcıları bakterilerle kontamine olabilir. Eller yıkandıktan hemen sonra kontaminasyonu önlemek için, muslukların eller kullanılmadan kapanacak şekilde (ayak pedalı, dirsekle kapatılacak şekilde) olması tercih edilir. Bu sistem yoksa el kurulan kağıt havlu ile tutularak kapatılmalıdır.

Eldiven giyilmesi, el yıkamanın gerekliliğini ortadan kaldırmaz. Hastanın mukozal yüzeyi, kan veya vücut sıvılarıyla temas olasılığının bulunduğu, kontamine diğer materyallerle temasın gerçekleşeceği durumlarda eldiven giyilse bile ellerin yıkanması şarttır. Lateks eldivenler (ve diğerleri) yırtılabileceği gibi bakteriler bu eldivenler üzerinde hızla çoğalabilirler. Eldiven çıkartıldıktan sonra da mutlaka eller yıkanmalıdır.

Teknik

El yıkama tekniği; rutin el yıkama işleminde düz, sade kalıp sabunlar tercih edilmeli, en az 10 saniye süre ile enerjik, eller ovuşturularak ve akan su altında durularak el yıkanmalıdır. El yıkanırken sıklıkla yıkamanın unutulduğu veya yüzeysel yapıldığı bölgelerin (parmak araları gibi) özellikle temizlenmesine özen gösterilmelidir. El yıkamadan sonra ellerin kurutulmasına özen gösterilmeli havlu veya kağıt kullanılacaksa, kurutma sırasında ellerin tekrar kontaminasyonunu önleyecek şekilde yerleştirilmelidir.

Alkollü el dezenfektanları el temizliğinde su ve sabunla el yıkamadan daha etkilidir.

EK 3. Çocuklarda bronko-alveoler lavaj (BAL) uygulaması

Teknik ile ilgili öneriler

1. 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.
2. Hastalar BAL süresince transkutanöz nabız oksimetresi ile sürekli izlenmelidir.
3. BAL, lezyon alanı sınırlı ise lezyonun bulunduğu lobdan, lezyon yaygın ise bazı teknik sebeplerle ve sıvı dönüşünün daha iyi olması nedeniyle sağ orta loba veya solda linguladan yapılmalıdır.
4. Lavaj için steril ve ısıtılmış (37°C) fizyolojik salin (%0.9 NaCl) kullanılmalı ve lavaj sıvısı miktarı 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.
5. 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 ilgili öneriler

6. Mikrobiyolojik incelemeler için yayma ve uygun besiyerlerine ekim yapılır.
7. BAL sıvıları mikrobiyolojik çalışmalar için örnek ayrıldıktan sonra tek katlı steril gazlı bezden geçirilmelidir.
8. İlk BAL sıvı örneğinin kullanılıp kullanılmaması konusunda fikir birliği oluşmamıştır. İlk örnek bronşiyal orijinli olup, geri alınan sıvı miktarı düşüktür ve sonraki örnekler nazaran daha fazla miktarda nötrofil, daha az miktarda lenfosit içermektedir.
9. Ayırıcı hücre sayımı için en az 300 hücre sayılmalıdır. Bu amaçla sitospin, yayma veya akım sitometre teknikleri kullanılabilir. Epitel hücreleri not edilmeli, fakat ayırıcı hücre sayımına dahil edilmemelidir.
10. BAL sıvısı hücresel olmayan ögeler için santrifüj edildikten sonra kullanılmalıdır. Bu maddelerin gerçek konsantrasyonlarını değiştirebileceğinden BAL sıvısı konsantrasyonunu değiştirmemelidir.
11. Potansiyel olarak patojenik bir mikroorganizmanın 10^4 kolonini üzerinde izole edilmesi tanısal olarak anlamlı kabul edilmelidir.