

# BAĞIŞIKLIĞI AZALMIŞ BİREYLERDE HASTANE İNFEKSİYONLARI

Mehmet Şükrü SEVER

*Nosocomial infections in immunosuppressed patients.*

Son yıllarda, modern ilaçların tedavi alanına girmesiyle, önceden kısa zamanda kaybedilen pek çok hasta, bağışıklığı azalmış şekilde de olsa, uzun süre yaşamak imkanına kavuşmuştur. Doku tiplendirme-sindeki gelişmeler ve yeni immünosupressif ilaçların bulunusu, değişik organ transplantasyonlarının tüm ülkelerde giderek artan sayıda yapılmasına yol açmıştır. Öte yandan, yurdumuzda henüz seyrek rastlanmasına rağmen, edinsel immün yetersizlikli hastaların sayısı dünyada hızla artmıştır. Sonuç olarak, hekimlerin tedavisi ile yükümlü olduğu bağışıklığı azalmış bireyler giderek çoğalmaktadır.

Söz konusu bireylerin temel hastalıkları ciddi olduğu ve uzun süreli tedaviyi gerektirdiği için, hastane ya da kliniklerde kaldıkları süreler de diğer hastalara kıyasla daha fazladır. Böylece hastane çevresinden gelen patojenler ve hastane infeksiyonları ile daha sık karşılaşırlar. Temel hastalıkların nedeni ile vücut savunma sistemleri yetersiz olduğu için, bu patojenlere karşı korunmaları tam değildir. Bağışıklığı azalmış bireylerde infeksiyöz ajanlar, diğer hastalardakine göre farklıdır. Örneğin, bu bireylerde, infeksiyondan sorumlu mikroorganizmaların % 80'inden fazlası hastanın kendi endojen mikrobik florasından kaynaklanır (6, 11, 20). Bu patojenlerin de yaklaşık yarısı hospitalizasyon esnasında kazanılır, çünkü altta yatan asıl hastalık nedeniyle, invazif olan pek çok tanı ve tedavi yöntemleri bu bireylere daha sık uygulanır ve patojenler hastane ortamından vücuda sokulur. Ajanlar, giriş yerinde önce kolonize olurlar, daha sonra da infeksiyona yol açarlar veya önceden kolonizasyon mevcut ise, yatrojenik girişimler sonucu deri mukoza bariyerinin ortadan kalkması ile bakteriyemiler ortaya çıkar. Hastane infeksiyonu etkeni olarak, immün depresyonu olmayanlarda sıkılıkla rastlananlara ilaveten, bu bireylerde *Aspergillus*, *Legionella*, *Pneumocystis* ve difteroid bakteri infeksiyonları sık görülür (11, 20). Diğer önemli bir konu; hastalardaki direnç azalması nedeniyle inflamasyonun tipik klinik ve laboratuvar bulgularının belgelenmesi, böylece tanı ve tedavide güçlüklerin ortaya çıkmasıdır.

Tümü ile bu durumlar, bağılıklığı azalmış bireylerde hastane infeksiyonlarının sıklık ve önemini vurgular.

## BAĞIŞIKLIK AZALMASINA YOL AÇAN BAŞLICA NEDENLER

İnsan vücutu, zararlı olması muhtemel eksojen veya endojen ajanlara karşı değişik savunma mekanizmaları ile kendini korur. Öztle, bunlar: 1. Lokal savunma mekanizmaları (deri-mukoza örtüsü, mukosiliyer hareketler v.b.) 2. İnflamatuar cevaplar (fagositik hücreler, kompleman v.b.) 3. Spesifik immün cevaplar (humoral ve hücresel immünite) başlıklar altında toplanabilir (13). Söz konusu mekanizmlardan bir veya birkaçının doğuştan veya edinsel olarak bütünlük ve fonksiyonunun bozulması bağılıklığı azalmış bireylere neden olur.

**1. Lokal savunma mekanizması bozuklukları:** Kontakt dermatit, tanı veya tedavi amacı ile yapılan tıbbi girişimler, sonda ve kateter uygulamaları gibi pek çok neden lokal savunma mekanizmalarını bozar. Bu hastalarda *Staphylococcus aureus* ve *Streptococcus pyogenes* başta olmak üzere bakteriyel infeksiyonlara sık rastlanır.

**2. Granülositopeni ve fagositik savunma bozuklukları:** Granülositler, konağa gelen infeksiyöz tehdidiñ, genellikle stafilocokların, Gram negatif bakterilerin ve mantarların lokalizasyon ve rezolüsyonunda önemli rol oynarlar. Granülositopeniye, özellikle hematolojik ve non-hematolojik malign tümörlerde, kemik iliği transplantasyonu sonrasında ve aplastik anemide rastlanır. Granülosit sayısı  $\text{mm}^3$  de 500'ün altına inince infeksiyon riski de çok artar (9). Bu hastalarda ortaya çıkan infeksiyonların hiç değilse yarısı hastane infeksiyonları şeklindedir. Patojen olarak *Pseudomonas aeruginosa* ve diğer Gram negatif bakteriler yanında protozoa, virüs, mikobakteriler ve *Salmonella*'lara sık rastlanır.

**3. Hücresel savunma mekanizması bozuklukları:** Bu duruma konjenital (Di George Sendromu, Nezelof Sendromu, kombine immün yetmezlik sendromu v.b.) ve edinsel (edinsel immün yetersizlik sendromu, immünosupressif tedavi, Hodgkin Hastalığı, melanom v.b.) olarak rastlanabilir (7). Böylece, bazı bakteri (*Listeria monocytogenes*, *Legionella*, *Mycobacteria* ve *Nocardia asteroides*), virüs (*Varicella zoster*, *Cytomegalovirus*, *Herpes simplex* virüsü), mantar (*Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*), protozoa (*Pneumocystis carinii*, *Toxoplasma gondii*, *Cryptosporidium*) ve helmint (*Strongyloides stercoralis*) infeksiyonları sık görülür (8, 9, 10, 15, 16).

**4. Humoral savunma mekanizması bozuklukları:** Hematolojik malign tümörler, nefrotik sendrom, lenfomalar ve splenektomize hastalarda humoralimmün disfonksiyona sık rastlanır. *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* gibi pato-jenler bu durumda sıklıkla infeksiyona yol açarlar. İmmünglobulin A yetersizliğinde giardiasis de sık görülebilir (7).

Özetle, bağılıklığı azalmış bireylerde, temel nedene bağlı olarak, infeksiyon tablolarına sebep olan patojenler değişkenlik gösterir.

### BAĞIŞIKLIĞI AZALMIŞ BİREYLERDE HASTANE İNFEKSİYONLARININ LOKALİZASYONU

**Bakteriyemiler:** Primer (belirgin odak saptanamayan) veya sekonder (belli bir odaktan yayılan) infeksiyonlar olarak ortaya çıkar. Primer bakteriyemilerde, olguların 1/3'ü ile yarısında temel neden infüzyon veya instrümentasyonla ilgilidir. Bağılıklığı azalmış bireyler, genellikle, beslenme, tedavi ve yoğun bakım için uzun süreli vasküler giriş gereksiniminde olduğundan ve bazı hastalarda mukoza ve epitel yüzeyleri tümör veya kemoterapi ile erozyona uğradığından dolayı bu tip infeksiyonlara eğilimlidirler. İnfüzyon setinin hatalı, verilen serumların kontamine olması veya ciltten mikropların girmesi, bakteriyemi ile sonuçlanır. Etiyolojik ajanlar içinde *S.aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *P.aeruginosa* ve *Klebsiella pneumoniae*'ye sık rastlanır.

Sepsislerin yaklaşık % 33'ünü fungemiler oluşturur ve mortalite %88'e kadar çıkabilir. Geniş spektrumlu antibiyotikler kullanılması, deri mukoza örtüsünün bütünlüğünün bozulması, başta *Candida* olmak üzere tüm mantarların sepsisine sık olarak yol açar (1). Bu nedenle rutin kan kültürlerinde üreme olmadığı zaman fungemi olasılığı düşünülerek özel besiyerlerine ekim yapılmalıdır. Pek çok halde tanı için, infekte olduğu düşünülen organın biyopsi materyalinin incelenmesi gerekebilir.

Bu hastalarda sepsisin klinik bulgularının silik olabileceği, ateş, taşikardi, taşipne, hipotansiyon, konfüzyon, uykusu hali, oligürü bulgularının bir tekinin bile sepsise işaret edebileceğinin unutulmamalıdır.

**Akciğer infeksiyonları:** Bağılıklığı azalmış bireylerde sık ve mortalitesi yüksek bir infeksiyon lokalizasyonudur. Klinik bulgular her zaman klasik pnömoni tablosunu yansıtmayabilir, onun için her şüphedilen olguda hızla akciğer grafisi çekilmelidir. Bazen ileri histopatolojik bulgulara karşın, akciğer grafilerinin normal olduğu saptanabilir. Balgamın rutin kültürleri yanında, alınan materyal *Legionella*, *Mycobacterium*, *Pneumocystis* ve helmintler gibi mutad olmayan orga-

nizmalar açısından da incelenmelidir (10). Transtrakeal aspirasyon, bronkoalveolar lavaj materyalinin incelenmesi bazen yararlı olabilir, serolojik testler bazı mantar ve virüs infeksiyonları için yol göstericidir. Tüm girişimler tanı koyduramaz ise hastanın durumuna göre, bronkoskopi, plevra ya da açık akciğer biyopsisi veya ampirik tedavi girişimlerinden biri uygulanır (9).

**Üriner sistem infeksiyonları:** Tüm hastane infeksiyonları içinde en çok görülenidir. Tekrarlanan kateter uygulamaları, tanı için genito-üriner sisteme yapılan manipülasyonlar, tümör veya radyasyona bağlı striktürlerin obstrüksiyonu nedeni ile bağışıklığı azalmış bireylerde de çok siktir. Bu hastalarda *Escherichia coli*, *P.aeruginosa* ve *Streptococcus faecalis* çok rastlanan patojenlerdir. *Candida* türleri de idrarda sık olarak görülür, ancak bu durum çoğu kez Foley kateteri uygulaması sonucu kolonizasyona bağlıdır ve kateterin çıkarılması, antibakteriyel ilaçların kesilmesi ile kaybolur. Az sayıda hastada bu odaktan fungemiler görülebilir.

**Post-operatif yara infeksiyonları:** Hastanede kalma süresini en çok uzatan infeksiyonlardır. Endojen (kolon, vagina gibi) veya eksojen kaynaklı olabilir. Neden; genellikle *S.aureus*, *S.epidermidis* veya Gram negatif çomaklardır. Bağışıklığı azalmış bireylerde, derin yara infeksiyonları hastanın morbidite ve mortalitesini önemli ölçüde arttırr. Derin peritransplant infeksiyonlar da bu kurala uyarlar ve kötü bir prognoza işaret ederler. Söz konusu hastalarda, transplantasyon nadiren başarılı olur ve % 75'e kadar varan oranlarda transplant nefrektomisi gereklidir. Sıklıkla da sepsis veya vasküler anastomozda anevrizma rüptürü ölümlere yol açar (1, 14).

**Merkez sinir sistemi infeksiyonları:** Bu hastalarda infeksiyona ait klinik belirtiler çok silik olabilir. Bazan subfebril ateş, başağrısı, uyku hali, generalize nöbetler, fokal nörolojik bulgular ortaya çıkabilir. Şüphe halinde, bilgisayarlı tomografi, lomber ponksiyon gibi tanı yöntemlerine hızla başvurmalıdır. Klinik bulgular infeksiyon için çok tipik ise, negatif beyin omurilik sıvısı bulgularına rağmen, ampirik antimikrobiyal tedaviye hemen başlamalıdır. *Listeria*, *Cryptococcus*, Gram negatif çomaklar, *Herpes*, *Aspergillus* bu hastalarda sık rastlanan patojenlerdir (10). Erken tanı ve tedavi halinde bile прогноз kötüdür.

**Deri ve mukoza infeksiyonları:** İtravenöz injeksiyon ve kateterler, tümör veya kemoterapiye bağlı erozyonlar nedeniyle deride hastane çevresinden gelen enterobakter, *Candida*, stafilocok ve streptokoklar sıkılıkla kolonize olurlar. Bağışıklığı azalmış bireylerde iltihabın kardinal belirtilerinden sadece ağrı olabilir ve hematolojik yolla yayılma ortaya çıkabilir.

*Varicella zoster* infeksiyonu hücresel kaynaklı immünite bozukluğunda sık görülür (1). Deri ve viseral organ tutulması ile ağır infeksiyon tabloları ortaya çıkabilir.

**İntraabdominal ve gastrointestinal infeksiyonlar:** Bağışıklığı azalmış bireylerde *H.simplex*, *Cytomegalovirus* ve *Candida* infeksiyonlarına bağlı, disfaji ve retrosternal ağrı ile seyreden özafajitler görülebilir. Bu hastalarda ortaya çıkan diyarelerde *Clostridium difficile* infeksiyonunun önemli yer tutabileceği bildirilmiştir (4). Tümör, cerrahi girişimden sonra sütür atması, viral infeksiyon ve sitotoksik etkilere bağlı olarak gastrointestinal kanal perforasyonları görülebilir. Bunun sonucu ortaya çıkan peritonit çok atipik seyreden; steroid tedavi alanlarda genel durum iyidir, iştah ve barsak sesleri normal olabilir (9). Atipik semptomatoloji kolesistit, pankreatit, divertikülit, subdiyafragmatik abseli hastalarda da görülebilir.

Özellikle böbrek transplantasyonlu hastalarda hepatit A, B, ve ne A - ne B virüsleri pek çok akut hepatitis sebebidir. Bu hastalarda akut viral hepatitis genellikle selim bir seyir gösterir. Ancak karaciğer fonksiyon bozukluğu gelişince hastaların oportünistik infeksiyonlara eğilimleri daha çok artarak ölümler ortaya çıkabilir (10).

### ATEŞLİ, BAĞIŞIKLIĞI AZALMIŞ BİREYLERE YAKLAŞIM

Bu hastalarda, infeksiyon mevcut olsa da, ateş her zaman görülmeyebilir; ayrıca her ateşin nedeni infeksiyon değildir. Rejeksiyon, tümör, ilaç aşırı duyarlığı, akciğer infarktüsü ve ateletikaziye bağlı olarak da ateş ortaya çıkabilir (9, 10). Buna karşın, infeksiyon varsa, hızla ilerleyip hastalarda ağır komplikasyonlara yol açabileceği için, tanıda gerekli uygun materyali aldıktan sonra hemen empirik tedaviye başlanmalıdır. Bu tür hastalarda yapılması gereklili inceleme yöntemleri tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Ateşli, bağışıklığı azalmış bireylerin incelenmesi.

---

#### A. İlk değerlendirme

1. Ayrıntılı fizik muayene
2. Akciğer filmi
3. İdrar tahlili
4. Kan, idrar, dışkı kültürleri
5. Diğer kültür örnekleri
6. Klinik duruma göre antibiyotik tedavisinin başlatılması

#### B. Ayrıntılı değerlendirme

1. Serolojik testler
  2. Ayrıntılı radyolojik incelemeler
  3. Uygun dokulardan biyopsi örnekleri alınması
-

## BAĞIŞIKLIĞI AZALMIŞ BİREYLERDEKİ HASTANE İNFEKSİYONLARININ TEDAVİSİ

Hastane infeksiyonlarının tedavisi ana hatları ile bağışıklığı normal ve azalmış bireyler arasında büyük farklılık göstermez. Bu hastalarda bağışıklığı azaltan primer neden bulunmaya, imkanlar ölçütsünde elimine edilmeye çalışılır ve spesifik tedavi yapılır.

Bu tür uygulamalara örnek olarak, yararları tartışmalı da olsa, nötropenili hastalarda lökosit transfüzyonları, granülosit rezervlerini mobilize etmek ve granülopoesi hızlandırmak için lityum karbonat, kalitatif lökosit bozukluğu olan hastalarda rifampisin kullanılması sayılabilir (9, 12). Hipogamaglobulinemik hastalarda (kan IgG düzeyi 200 mg/dl altında olanlarda) im. veya iv. gamaglobulin uygulamalarının ve bazı hastalar için cimetidine'in yararlı etkileri bildirilmiştir (13). Hipokomplemantemi hallerinde taze plazma infüzyonları ya da bulunabilirse spesifik eksik komponentler verilebilir (13). Hücresel immün yetersizliklerde tedavi imkanları genelde sınırlıdır. Interleukin-2, interferon, timus ekstreleri, levamisol, *Corynebacterium parvum*, BCG, denenen, bazı çalışmalara göre yararlı etkileri saptanan, ancak henüz tam oturmamış tedavi yöntemleridir (13).

**Bağışıklığı azalmış bireylerde ampirik tedavi için seçilecek antibiyotikler:** Bu hastalarda tüm infeksiyonlar hızla seyredebilir; bu nedenle kültür için gerekli örnekler alındıktan sonra, ampirik olarak geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine de başlanır. Önceleri *Pseudomonas* ve diğer Gram negatif bakterilere etkin antibiyotikler bu amaçla çok kullanılmıştır, ancak iv. kateterlerin giderek sıkılıkla uygulanması ile *S.aureus* ve *S.epidermidis* gibi Gram pozitif koklara yönelik tedavi girişimleri önem kazanmıştır (12).

İnisyal patojenlerin yaklaşık % 85'i bakteriyel kaynaklıdır ve olabildiğince geniş bir spektrum sağlanması için genellikle 2 veya 3 antibiyotik birarada kullanılır(12). Son yıllarda bu amaçla 3.jenerasyon sefalosporinler ve aminoglikozidler, geniş spektrumları da gözönüne alınarak, hastalarda sık kullanılmaktadır (3). Ancak *S.aureus'a* 3.jenerasyon sefalosporinlerin 1. jenerasyona göre daha az etkili olmaları, enterokok ve *Listeria*'ya etkisiz olmaları, sorun yaratmaktadır. Ampirik tedavi için infeksiyonun lokalizasyonu ve altta yatan immün defekte göre değişik seçenekler önerilmektedir. Örneğin; nötropenili hastalarda; akciğer, meninks ve yumuşak doku infeksiyonları için nafsilin + aminoglikozid + karbenisilin kombinasyonunun etkin olabileceği, buna karşılık hücresel immün yetersizlikli hastalarda; pnömoniler için nafsilin + aminoglikozid + eritromisin + ko-trimoksazol,

meninjıt için ampisilin + amfoterisin-B, selülit için nafsilin ve amino-glikozid kombinasyonlarının daha yararlı olacağı düşünülmektedir (9).

Son yıllarda bağılıklığı azalmış bireylerde dikkat çeken infeksiyonlardan olan legionellozdan şüphelenildiği anda eritromisin, pnömosistozdan şüphelenildiği anda ise ko-trimoksazol tedaviye eklenmelidir (8, 9, 19). Eğer hastaların ateşleri yedi ile on gün içinde düşmezse, tedaviyi değiştirmelidir. Böyle tedaviye cevabı geciken olgularda, mantar süperinfeksiyonlarının artışı dikkat çekmiş ve bazı merkezlerde ampirik antifungal tedavi uygulamalarına yol açmıştır (9, 10, 17, 19).

Tüm bu tedavi girişimlerine karşın, morbidite çok yüksek olduğu için bağılıklığı azalmış bireylerde, hastane infeksiyonlarından korunma özel önem taşır.

### BAĞIŞIKLIĞI AZALMIŞ BİREYLERDE HASTANE İNFEKSİYONLARINDAN KORUNMA

Korunmada dikkat edilmesi gereklı noktalar şöyle özetlenebilir:

1. Tanı ve tedavi amacıyla uygulanan invaziv yöntemler olabildiğince azaltılmalıdır.

2. Potansiyel patojenlerin arttırılmasından kaçınılmalı, bunun için de antimikrobik ilaçlar gereksiz yere kullanılmamalıdır.

3. Hastane infeksiyonlarının yayılması önlenmelidir. A) Direkt temas ile yayılmayı önlemede, sabunla basit el yıkama en etkin kontrol şeklidir. B) Aletler ile yayılmayı önlemek için, kullanılan tıbbi aletlerin sterilizasyonuna özen göstermelidir. C) Hava yolu ile yayılmada, bu grup hastaların, diğer hastalar ile ilgisini kesmeli, gerekirse izolasyon önlemleri alınmalıdır (11). Ayrıca *Legionella* infeksiyonlarına yol açabilmesi bakımından içme suları dikkatle incelenmeli, gerekirse kaynatılmalıdır (2, 16, 18).

4. Kolonize olan mikroflora azaltılmalıdır. Bunun için cilt antisепtiklerle temizlenmeli, topikal antibiyotikler kullanılmalı; özel indikasyonlarda oral yoldan emilmeyen antibiyotikler uygulanmalıdır (12). Nistatinli damlalar ile ağız yıkamak, veya nistatinli vaginal tamponlar *Candida* süperinfeksiyonu riskini azaltır.

5. Profilaktik antibiyotik uygulamaları: Profilaksi spesifik patojenlere karşı yapılrsa olumlu sonuç alma şansı artar. Splenektomize hastalarda penisilin profilaksi ile ağır pnömokok infeksiyonları, PPD testi pozitif olanlarda İNH ile tüberküloz önlenebilir. Profilakside en dikkat çeken ilaçlardan biri trimetroprim-sulfometoksazoldür. Çalışmalar bu ilaçın düşük doz uygulaması ile, bağılıklığı azalmış bireylerde, sadece pnömosistozun değil, aynı zamanda nokardioz, listerioz, legionelloz, pnömokok infeksiyonları, üriner sistem infeksiyonları ve

otitis media sıklığının da azaldığını vurgulamaktadır (5, 6, 10). Antifungal profilaksiden olumlu sonuçlar alınamamıştır (12). Antiviral ilaçlardan adenosine arabinoside ve acyclovir, *Herpes simplex* ve *Varicella zoster* için koruyucu olabilir, ancak *Cytomegalovirus'a* etki yapmaz (12).

6. Vücut savunması güçlendirilmelidir. Bu amaçla tedavi bölümünde de bahsedildiği gibi, spesifik defekt varsa, imkanlar ölçüsünde düzeltilmelidir. Aktif bağışıklığı artırmak için splenektomize hastalarda pnömokok ve *Pseudomonas* aşları, pasif immünizasyon için hepatitis B ve Herpes zoster'e karşı aşilar yararlıdır (6). Hastanın yeterli şekilde beslenmesi gerek yara iyileşmesini, gerekse immün direnci artırması bakımından önemlidir.

#### KAYNAKLAR

- 1- Brooks R G, Remington J S: Transplant related infections"J V Bennett, P F Brachman (eds): *Hospital Infections*, 2.baskı" kitabında s.581, Little Brown and Co, Boston (1986).
- 2- Gardner P, Arnow P M: Hospital acquired infections " E Braunwald, K S Isselbacher, R G Petersdorf, J D Wilson, J B Martin, A S Fauci (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 11.baskı" kitabında s.470, McGraw-Hill Book Co, New York (1987).
- 3- Gedikoğlu G, Koç L, Anak S, Devecioğlu Ö: Ceftriaxone and netilmycin combination for the treatment of infections in neutropenic, febrile children with neoplastic diseases, *Med Bull Istanbul* 20: 11 (1987).
- 4- Heard S R, O'Farrel D H, Crook S, Barnett M J, Tabaqchali S: The epidemiology of Clostridium difficile with use of a typing scheme: Nosocomial acquisition and cross infections among immunocompromised patients, *J Infect Dis* 153: 159 (1986).
- 5- Hughes W T, Kuhn S, Chaudhary S, Feldman S, Verzosa M, Aur R J A, Prati C, George S L: Succesful chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonitis, *N Engl J Med* 297: 1419 (1977).
- 6- Hughes W T, Townsed T R: Nosocomial infections in immunocompromised children, *Am J Med* 70: 412 (1981).
- 7- Joshi H, Schimpff S C: Infections in the compromised host "G L Mandell, R G Douglas Jr, J F Bennett (eds): *Principles and Practice of Infectious Disease*, 2.baskı "kitabında s.1644, Wiley Med Publ, New York (1985).
- 8- Kugler J W, Armitage J O, Helms C M: Nosocomial legionnaire's disease occurence in recipients of bone marrow transplants, *Am J Med* 71: 928 (1981).
- 9- Masur H: Infections in immunologically abnormal patients "R B Roberts (ed): *Infectious Diseases: Pathogenesis, Diagnosis, and Therapy*, 1.baskı" kitabında s.246, Year Book Med Publ Inc, Chicago (1986).
- 10- Peterson P K, Simmons R L : Infections in organ transplant recipients "G L Mandell, R L Douglas Jr , J F Bennett (eds): *Principles and Practice of Infectious Disease*, 2.baskı" kitabında s.1676, Wiley Med Publ, New York (1985).

- 11- Pizzo P A: The value of protective isolation in preventing nosocomial infections in high risk patients, *Am J Med* 70: 281 (1983).
- 12- Pizzo P A: Empiric therapy and prevention of infection in the immunocompromised host "G L Mandell, R G Douglas, Jr, J F Bennett (eds): *Principles and Practice of Infectious disease*, 2. baskı" kitabında s. 1680, Wiley Med Publ, New York (1985).
- 13- Root R K : The compromised host "J B Wyngaarden, L H Smith Jr (eds): *Cecil Textbook of Medicine*, 18.baskı"kitabında s. 1529, W B Saunders Co, Philadelphia (1988).
- 14- Rubin R H, Wolfson, J S, Cosimi A B, Tolkoft-Rubin N E: Infections in the renal transplant recipient, *Am J Med* 70: 405 (1981).
- 15- Stevens D A, Pier A C, Beaman B L : Laboratory evaluation of an outbreak of nocardiosis in immunocompromised hosts, *Am J Med* 71: 928 (1981).
- 16- Vereerstraeten P, Stolear J C, Schoutens-Serruys E, Maes N, Thys J P, Liesnard C, Rost F, Kinnaert P, Toussaint C: Erythromycin prophylaxis for legionnaire's disease in immunocompromised patients in a contaminated hospital environment, *Transplantation* 41: 52 (1986).
- 17- Walsh T J, Pizzo A: Treatment of systemic fungal infections: Recent progress and current problems, *Clin Microbiol Infect Dis* 7: 460 (1988).
- 18- Wenzel R P: Prevention and treatment of hospital acquired infections "J B Wyngaarden, L H Smith Jr (eds): *Cecil Textbook of Medicine*, 18. baskı" kitabında s. 1541, W.B. Saunders Co, Philadelphia (1988).
- 19- Young S L : Nosocomial infections in the immunocompromised adult, *Am J Med* 70: 398 (1981).
- 20- Young V M, Meyers M F, Moody M R, Schimpff S C: The emergence of coryneform bacteria as a cause of nosocomial infections in compromised hosts, *Am J Med* 70: 646 (1981).