

BAĞIŞIKLIK SİSTEMİ BASKILANMIŞ HASTALARIN PNÖMONİLERİNDE LABORATUVAR YÖNTEMLERİNİN AKILCI KULLANIMI

Gökhan AYGÜN

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL
gokhanaygun67@yahoo.com

ÖZET

Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda akciğer tutulumu infeksiyon ya da infeksiyon dışı nedenlerle oluşmakta ve özellikle infeksiyonlar yüksek oranda ölüme neden olmaktadır. Klinik ve radyolojik olarak yapılan incelemeler etiyolojik tanıyı sağlayamamakta ve etkin tedavi yaklaşımları geliştirilememektedir. Ampirik tedaviler bir çok sorunu (toksikite, tedavi süresi, direnç, maliyet...gibi) beraberinde getirdiği için etkeni belirlemek çok önemli bir adımdır. Fakat bu hastalarda tanısal girişimleri kısıtlayan birçok sorun da bulunmaktadır. Etkin bir yaklaşım ancak multidisipliner bakış açısı, girişimlerin hızla yapılabilmesi ve örneklerin uygun ve deneyimli laboratuvarlarda değerlendirilmesi ile mümkün olabilecektir.

Anahtar sözcükler: bağışıklığı baskılanmış hastalar, fırsatçı infeksiyonlar, pnömoni, tanı

SUMMARY

Rationalizing the Laboratory Methods in Pneumonia of the Immunocompromised Host

Involvement of the pulmonary system may be due to infectious or noninfectious etiology in immunocompromised patients where infections are mainly responsible for the high mortality. Clinical and radiologic investigations often fail to reveal the etiology and therefore, effective treatment measures may not be taken. Since empirical therapy usually brings various problems (toxicity, unknown duration of treatment, increased resistance, cost....) with itself, the detection of the causative agent is of utmost importance. On the other hand, a number of restrictions may prevent necessary investigations to such patients. An effective approach would only be possible by a multidisciplinary point of view, performing necessary invasive procedures and when the samples are studied by appropriate laboratories and well-educated staff.

Keywords: diagnosis, immunocompromised patients, opportunistic infections, pneumonia,

Bağışıklık sistemi baskılanmış hasta (BBH) sayısı son yıllarda giderek artmaktadır. Hem kan ve ilik (KİT) hem de solid organ transplantasyonlarında (SOT) artış, giderek artan oranlarda steroid kullanımı ve immun sistemi baskılayıcı diğer tedaviler, “Human Immunodeficiency Virus” (HIV) pozitif olgulardaki artış bu hastalarla daha sık karşılaşılmasına neden olmaktadır. Bu hasta grubunda klinik ve laboratuvar bulgular silik ya da atipik olmakta, çok sayıda etken klinik olarak ayırlamayacak tablolara neden olabilmektedir. BBH’da pulmoner lezyonların yaklaşık % 80 kadarının infeksiyon kaynaklı olarak belirlenmesine karşın, hastalığın kendisi ya da tedavi girişimleri benzer klinik tabloları ortaya çıkarabilmektedir^(17,19,36,61,80). Örneğin lösemi olgularında kemoterapi öncesi saptanan yaygın pulmoner infiltrasyonlarda çoğu kez infeksiyon dışı etkenlerin sorumlu olduğu

belirlenmektedir⁽⁶⁵⁾. Yeni immunsupresif tedaviler farklı klinik tablolara zemin hazırlamakta ve sorunu daha da karmaşık hale getirmektedir⁽⁷¹⁾. BBH’da solunum sistemi tutulumu çoğu kez mortalite nedeni olmakta ve bu sorunun önemini daha da arttırmaktadır^(4,19,61,80).

Tanı için önerilen girişimlerin birçok hastada uygulanmıyor olması sorunun çok önemli başka bir boyutunu oluşturmaktadır. Sıklıkla yapılan ampirik tedavi yaklaşımları pahalı, toksik ve kimi zaman zararlı olabilmektedir. Tüm etkenleri kapsamaya çalışan tedavi yaklaşımları bir çok sorunu (direnç, tedavi süresi, spektrum dışı bir etken,...) beraberinde getirmektedir. Etkeni tanımlamada gecikme mortalitenin artışında çok önemli bir neden olarak belirlenmiştir. Bu yüzden etiyolojik tanı girişimleri büyük önem taşımaktadır^(4,17,21,46,61).

Tüm bu bilgiler ışığında BBH'da pnömoni yaklaşımında laboratuvarın etkin ve akılcı kullanımının önemi bir kez daha ortaya çıkmaktadır. Bu yaklaşımın ilk basamağında bu hasta grubunda multidisipliner bir yaklaşımın hakim olması gerektiği çok açıktır. Bu hastalara yaklaşım boyutunda mutlaka primer sorumlu birim yanında, infeksiyon hastalıkları, radyoloji, göğüs hastalıkları, göğüs cerrahisi, anestezi/yoğun bakım ünitesi, mikrobiyoloji ve patoloji birimlerinden hekimler tanı aşamasında görev almalıdır. Uygun yaklaşım ancak aktif, deneyimli ve hızlı davranabilen bir ekip ile mümkün olabilecektir^(4,66). Bu yazıda BBH'da akciğer lezyonu nedenleri, temel yaklaşım basamakları ve özellikle bu hasta grubunda önemli etkenlere ait tanı önerileri gözden geçirilmeye çalışılacaktır.

İnfeksiyon dışı nedenlerle gelişen pulmoner hastalıklar

Bu hastalıklar arasında en sık karşımıza çıkan tablolar; kemoterapiyle ilişkili ilaç toksisitesi, radyasyon pnömonisi, pulmoner hemoraji, emboli, kardiyojenik pulmoner ödem, erişkinin sıkıntılı solunum sendromu (ARDS) ve altta yatan hastalığa ait tutulumlardır (Tablo 1)^(55,61).

İlaçlara bağlı toksisite sıklıkla kronik fibrozis/pnömoni ya da aşırı duyarlık reaksiyonu olarak başlarken nadiren kardiyojenik olmayan pulmoner ödem olarak ortaya çıkabilir. Özellikle bleomisin kullanımına bağlı gelişen çok sayıda olgu tanımlanmıştır. CO difüzyon kapasitesinde düşme tanımda faydalı olabilecek bir bulgu olsa da tanıda diğer olasılıkları dışlamak gereklidir^(55,63). Son yıllarda sıklıkla kullanılan interferon tedavilerinde de akciğer lezyonları oluşabileceği belirtilmektedir⁽⁴⁵⁾.

Radyasyon pnömonisi radyoterapi uygulanan bölgede belirgin olan, erken (2-4 ay sonra) ya da geç (6-12 ay sonra) gelişen klinik bulgularla ortaya çıkar. Kuru öksürük, dispne ve sıklıkla eşlik eden ateş, hipoksi klinikte sık rastlanan

bulgulardır. Tutulumun radyoterapi alanında olması önemli bir ipucudur fakat bu tanı diğer olasılıkların dışlanmasıyla mümkün olmaktadır^(4,55).

Kardiyojenik ve kardiyojenik olmayan akciğer ödemi yaygın interstisyel tutulum ve dispne, yaygın kreptan raller ve hipoksi kliniği ile ortaya çıkar. Kardiyojenik nedenler hızla araştırılmalı ve dışlanmalı, sonrasında ARDS yönünden değerlendirilmelidir. Kullanılan ilaçlar, transfüzyona bağlı akciğer ödemi akla gelmelidir. Özellikle kemik iliği transplantasyonu sonrasında sık rastlanan bir tablodur^(64,77).

Pulmoner (alveolar) hemoraji lösemi ve kemik iliği transplant hastalarında, özellikle trombositopenik süreçte ortaya çıkar. İlerleyici dispne, hipoksi, öksürük ile karakterizedir ve hemoptizi olguların yarısından azında görülür. Hematokrit düzeylerinde düşme, difüzyon kapasitesinde artış ve bronkoalveolar lavaj sıvısında hemosiderin yüklü makrofajların görülmesiyle tanı konulabilir^(61,64).

Primer hastalığa ait pulmoner tutulum karşımıza çıkabilir. Lösemi, lenfoma, bağ dokusu hastalıklarına bağlı tutulum en sık rastlanan tutulumlardır. Ayrıca HIV pozitif olgularda ve uzun süreli immunsupresif tedavi gören olgularda (transplantasyon) akciğer kaynaklı tümörler özellikle Kaposi sarkomu, *Epstein Barr Virus* (EBV) ile ilişkili lenfoproliferatif hastalık ortaya çıkabilmektedir^(58,61,77).

Bronşiyolitits obliterans genelde kemik iliği transplantasyonu sonrası ortaya çıkar (3-12 ay sonra). Efor dispnesi, takipne ve kuru öksürük bulguları saptanır. Akciğer grafisi normal olabilir. Yüksek rezolüsyonlu tomografide hipoatüasyon alanları ve segmental bronşial dilatasyon saptanabilir. Solunum fonksiyon testlerinde obstrüktif değişimler saptanır. Bu tabloya pnömoni eklendiğinde (BOOP) restriktif bulgular, balgam, ateş daha ön plana çıkan bulgulardır^(55,61,64,73,74).

Tablo 1: Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda infeksiyon dışı akciğer lezyonları.

Bağışıklık sistemi baskılanma nedeni (İmmün yetmezlik tablosu)	İnfeksiyon dışı nedenler
Akut lösemi (tedavi öncesi en sık nedenler : kanama, kardiyak ödem, lösemik tutulum)	Lösemik infiltrasyon, hemoraji, lökostaz, ilaç toksisitesi, hiperlökositik reaksiyon, alveolar proteinozis
Solid organ transplantasyonu	Böbrek: Akciğer ödemi, emboli, malignite Karaciğer: Ventilatörden ayrılma sorunu, plevral efüzyon, atelektazi, ARDS (erişkinin sıkıntılı solunum sendromu) Kalp: Cerrahi komplikasyonlar, akciğer ödemi, lenfoproliferatif hastalık Akciğer: Reperfüzyon ödemi, rejeksiyon (ilk 3 hafta), obliteratif bronşiolit
Kemik iliği transplantasyonu	Akciğer ödemi, alveolar kanama, idiyopatik interstisyel pnömoni, Graft-Versus-Host hastalığı, aspirasyon, nekrotizan bronşiolitits obliterans
Tüm immünyetmezlikler (immün yetmezlik tipi ile ilişkisiz)	Kardiyak pulmoner ödem, pulmoner emboli, oksijen toksisitesi, yeni malignite, aspirasyon, ARDS, hemoraji, radyasyon pnömonisi
Pulmoner hastalık oluşturan ilaçlar	Azatiopürin, bleomisin, busulfan, klorambusil, siklofosamid, hidroksiüre, melfalan, mitomisin, nitrozüre, prokarbazin,

İnfeksiyonlar

BBH'da pnömoni kliniğine çok farklı etkenler neden olmakta ve etkenlerin tümünü kapsayabilecek bir yaklaşım mümkün olamamakta, etiyolojik tanı burada önem kazanmaktadır. Bunun yanında pnömoni gelişimi sürecinde temel bazı konular gözönüne alınarak etkenler tahmin edilebilmektedir⁽¹⁷⁾.

a) Toplum/hastane kaynaklı pnömoniler: BBH toplum kaynaklı pnömonilerinde etkenler genelde sağlıklı kişilerde saptanan etkenlerden çok farklı değildir. *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* etkenlerin yaklaşık % 85'ini oluştururlar. Atipik etkenler arasında *Legionella*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* saptanan etkenlerdir. Splenektomili olgularda ve antikör sentezi kusuru olan olgularda pnömokok başta olmak üzere kapsüllü bakteri infeksiyonlarının çok hızlı ve ağır seyredebileceği, T-lenfosit ve makrofaj kusuru olanlarda *Legionella* infeksiyonlarının çok ağır seyredebileceği hatırlanmalıdır. HIV pozitif olgularda *Pneumocystis jirovici* (*carinii*) ilk akla gelecek etken olmalıdır. Sitomegalovirus (CMV), *Mycobacterium avium-intracellulare*, *Nocardia*, *Cryptococcus neoformans*, *Salmonella* da bu grupta hatırlanmalıdır^(4,17,19). Aslında ülkemizde bu etkenlerle gelişen pnömoniler HIV tanısına götüren klinik tablolar olarak dikkat çekmektedir. Özel hasta gruplarında diğer etkenler de akla gelmelidir : Kanatlılarla teması olanlarda *Chlamydia psittaci*, çiftlik hayvanları ile ilgisi olanlarda *Coxiella burnetti*, seyahat hikayesi olanlarda yöresel etkenler (*Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides*, melioidoz....) akla gelmelidir. Kistik fibroz, bronşektazi, daha önce akciğer sorunları olan olgularda *Pseudomonas aeruginosa* özellikle hatırlanması gereken bir etkidir. Son yıllarda polimikrabiyal akciğer infeksiyonları giderek daha sık tanımlanmaktadır^(7,12). Özellikle viral infeksiyonların salgınlar yarattığı aylarda gelişen pnömoni olgularında viral etkenler [özellikle *Respiratuar Sinsisyal Virus* (RSV) ve influenza] mutlaka hatırlanmalıdır^(8,23). BBH'da toplumda gelişen infeksiyonlarda ülkemizde tüberküloz hiç bir zaman unutulmamalıdır^(11,59,78).

Hastanede gelişen pnömonilerde özellikle bakteriyel

etkenler arasında *Klebsiella pneumoniae* başta olmak üzere enterik bakteriler, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* [özellikle metisiline dirençli (MRSA)] yoğun bakım birimi ile ilişkili olgularda ayrıca *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter baumannii* ilk sıralarda akla gelmelidir. Hastanede gelişen olgularda (özellikle nütropenik olgularda) *Aspergillus*, zigomisetler başta olmak üzere küf mantarları ilk sıralarda saptanan etkenlerdir. *P.jirovici* (*carinii*) hastanede bulaşabileceği düşünülen, buna karşın CMV sıklıkla nüks ile gelişen infeksiyonlara neden olur⁽¹⁷⁾. CMV özellikle küf mantarları ile gelişen pnömoni ve sistemik hastalıklarda çok önemli bir yardımcı etken olarak saptanmaktadır^(36,53). Hastane kaynaklı *Legionella* pnömonisi çok önemli bir tanıdır ve tek bir olgu bile salgın olarak değerlendirilmelidir⁽³⁶⁾. Tamirat varlığında *Aspergillus* pnömonisi salgınları bildirilmektedir^(41,51).

b) Bağışıklık yetersizliğine göre olası pnömoni etkenleri: Transplantasyon sonrası dönemde beklenen en olası etkenler transplantasyondan sonraki dönemlere göre değişiklikler gösterir^(19,66,72). SOT sonrası ilk bir ay içinde özellikle nozokomiyal pnömoniler ve bakteriyel etkenler ön planda karşımıza çıkarken sonraki dönemde *P.jirovici* (*carinii*), *Aspergillus*, *Nocardia*, CMV, mikobakteriler karşımıza daha sık çıkarlar. KİT sonrasında ise ilk olarak bakteriyel etkenler ve *Aspergillus* pnömonilere neden olabilirken özellikle infeksiyon dışı nedenler (pulmoner ödem, ARDS, pulmoner hemoraji, veno-okluzif hastalık) mutlaka akla gelmelidir. Sonraki dönemlerde *Aspergillus*, *P.jirovici* (*carinii*), CMV, adenovirus gibi etkenler karşımıza çıkabilir^(17,21,64). Son yıllarda özellikle transplant olgularının toplum kaynaklı pnömonilerinde RSV ve influenza giderek sık rastlanan etkenler haline gelmiştir⁽⁸⁾.

HIV pozitif fakat immunolojik defekt gelişmemiş olgularda (CD4 800-1000) toplum kaynaklı pnömoni etkenleri karşımıza çıkmaktayken immun sistem bozulmaya başladığında (CD4 250-100) toplum kaynaklı pnömoniler yanında Kaposi sarkomu, lenfoma gibi akciğerleri tutan infeksiyon dışı diğer nedenlerle karşılaşılabilenkte, CD4 <250 olduğunda ise bunların yanında ve daha büyük olasılıkla *P.jirovici* (*carinii*)

Tablo 2: Bağışıklık kusuru ve olası pnömoni etkenleri.

Bağışıklık kusuru (İmmun yetersizlik)	Olası etkenler
B-lenfosit kusuru, Splenektomi/aspleni	S.pneumoniae, H.influenzae, diğer kapsüllü bakteriler
Nütropeni (<500/mm ³)	P.aeruginosa, enterik bakteriler (E.coli, Klebsiella spp.,...), S.aureus, Aspergillus, zigomisetler, Candida (pnömoni seyrek)
T-hücre yetmezliği	Mikobakteriler [TBC, M.avium-intracellulare(MAI)] CMV, Herpes Simplex Virus (HSV), Varicella-Zoster Virus (VZV), Nocardia, Legionella, Salmonella, Listeria, Cryptococcus neoformans, Pneumocystis jirovici (Histoplasma capsulatum....), Toxoplasma gondii, Strongyloides stercoralis
Steroid tedavisi (>20 mg prednison/gün) ve /veya sitotoksik tedavi	P.aeruginosa, S.aureus, (Listeria), Nocardia, enterik bakteriler (E.coli, Klebsiella,...), mikobakteriler, C.neoformans, P.jirovici, Aspergillus, zigomisetler, CMV,VZV,HSV

ve ayrıca CMV, kriptokok, mikobakteri infeksiyonları.... gibi fırsatçı infeksiyonlar ön plana geçmektedir^(16,32,58,73,74). Antiretroviral tedavi altındaki HIV pozitif olgularda bakteriyel pnömoni ve lenfoma saptanma olasılığı belirgin artış göstermiştir^(14,73).

Sık rastlanan diğer bağışıklık kusurları ve olası etkenler tablo 2’de gösterilmiştir.

c) Radyolojik bulgulara göre yaklaşım: Radyolojik bulgular günümüzde BBH’da pnömoni kliniğine yaklaşımda “anahtar” rol oynamaktadır. Radyolojik yaklaşımda düz grafiler, bulguların geç ortaya konabilmesi, yönelimi sağlayan bilgilerin yeterince ayırtedilememesi nedeniyle sınırlı değere sahiptir. Bugün bu hasta grubunda tercih edilen yaklaşım yüksek rezonanslı bilgisayarlı tomografi (YRBT) ile lezyonları incelemek ve değerlendirmektir. Bazı durumlarda radyolojik inceleme taniya oldukça önemli katkı sağlarken (halo belirtisi ve hilal belirtisi ile invaziv aspergilloz tanısı) çoğu etiyolojik tanıma imkan vermemektedir^(17,34). Nötropenide lezyonlar belirgin değil iken hasta nötropeniden çıkıp düzelenken radyolojik bulgular daha da artış göstererek yanıltıcı olabilirler^(2,19,30).

Radyolojik tutulumu göre tanısal yaklaşım, tabloda özetlenmiştir (Tablo 3). Ayrıca bazı görünümde de etkeni tahmin etmek bakımından yol gösterici olabilir. Nodüler lezyonlar akut bir infeksiyonda *Legionella* yönünden önemli bir ipucu iken kronik/subakut olgularda özellikle nokardia, aspergillus ve kriptokok akla gelmelidir. Akut bir infeksiyonda

kavitasyon *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella*, *S.aureus* başta olmak üzere bakteriyel pnömonileri fakat subakut/kronik olgularda kavitasyon nokardia, aspergillus, mikobakteri infeksiyonları ve anaerobik akciğer absesi olasılığını akla getirir. Yaygın akciğer tutulumu ve hipoksemi varlığında olasılıkla viral etkenler ve *P.jirovici (carinii)* akla gelmelidir. Plevral efüzyon varlığı CMV ve *P.jirovici (carinii)* olasılığından uzaklaştıran bir bulgudur. *Aspergillus* ve diğer küf infeksiyonlarında halo belirtisi (erken dönem) ve hilal belirtisi (geç dönem) oldukça faydalı radyolojik bulgulardır^(17,34,80).

BBH pnömoni olgularında yaklaşım: Bu hasta grubunda klinik yaklaşım genelde etkeni saptamakta çok fayda sağlamamakla beraber bağışıklık sistemini bozan temel sorun ve radyolojik değerlendirme belirli oranda yaklaşımımızı belirlemektedir. Özellikle infeksiyon dışı nedenleri saptayabilmek açısından iyi bir sorgulama en önemli basamaktır^(4,43,72,80). İlk olarak sorgulamada pnömoninin toplum ya da hastane kaynaklı olduğuna karar vermeli ve hastalar olası kaynak yönünden (kuşlar, hayvanlarla temas, salgın, tamirat....) sorgulanmalıdır^(17,72). Hastanede tamirat varlığında gelişen pnömonilerde (özellikle nötropenik hastalardaki pnömonilerde) aspergillus ilk olarak akla gelmeli ve olası bir salgın yönünden etkin bir sürveyans başlatılmalıdır^(6,41,51).

Bazı klinik ve laboratuvar bulgular etkeni tahmin etmek aşamasında fayda sağlar. Pnömoni ile birlikte ortası nekrotik, çevresi ekimotik/eritemli lezyonlar (ektima gangrenosum) sıklıkla *P.aeruginosa* infeksiyonunu (nadiren *Aeromonas*, vibriolar) akla getirir. *Aspergillus*, zigomisetler, trikosporon

Tablo 3: Radyolojik tutulum, olası nedenleri ve önerilen tanısal girişimler^(17,19,46).

İnfiltrasyon	Tanısal girişim	Olası etkenler	İnfeksiyon dışı nedenler
LOKAL			
Erken dönem (akut)	Kan ve balgam kültürü, Balgam Gramı, Legionella antijeni (idrara, solunum sistemi örneği)	Enterik bakteriler, <i>P.aeruginosa</i> , Pnömokok, <i>H.influenzae</i> , <i>S.aureus</i> , <i>Legionella</i>	Kalp yetmezliği (Fantom tümörü), Pulmoner emboli
Subakut/kronik	YRBT Bronkoscopi/ ±biopsi (açık ?/ transbronşiyal?)	<i>Aspergillus</i> , <i>Nocardia</i> , <i>C.neoformans</i> TBC, MAI, (histoplasma)	Primer hastalık, Metastaz, (Kaposi) BOOP
BİLATERAL/YAYGIN			
Akut	Arter kan gazları (hipoksi ?), İndüklenmiş balgam, Bronkoscopi, Galyum sintigrafisi	<i>P.jirovici (carinii)</i> , CMV, RSV, influenza, (<i>Legionella</i> , <i>Mycoplasma</i>)	Kardiyojenik ödem, ARDS, Alveolar hemoraji
Subakut/kronik	BAL/TBB (Viral kültür) (DFA;PZR), Galyum sintigrafisi	RSV, CMV, Human Herpes-6, TBC (milier tbc)	İlaç toksisitesi, Radyasyon, Lökoaglutinasyon, Lenfanjitis karsinomatoza Lösemik tutulum, Üremik akciğer, BOOP, interstisyel pnömoni

infeksiyonları seyrinde nekrotik deri lezyonları gözlenebilir. Sistemik kandida infeksiyonları sırasında tipik nodüler deri lezyonları ortaya çıkabilse de, bu olgularda kandida pnömoni etkeni olarak çok nadiren karşımıza çıkar. *C.neoformans* deride nodüler lezyonlara neden olabilir. Nokardia infeksiyonlarında akciğer tutulumu yanında beyin ve deri altı dokuda abseler de sık olarak saptanır. Ağız içinde ve çevresinde tipik lezyonların varlığı HSV pnömonisini akla getirmelidir. Ağız içi, dil, dişetinde ülserasyonlar sistemik *H.capsulatum* infeksiyonlarında belirlenebilir. T-lenfosit yetmezliği belirgin bir hastada pnömoni ve merkezi sinir sistemi tutulumu ön planda ise nokardia, *C.neoformans*, mikobakteri infeksiyonları akla gelmelidir. BBH'da pnömoni ile ishal varlığında *Legionella*, HSV, *Strongyloides stercoralis*, CMV ve özellikle HIV pozitif olgularda *Cryptosporidium* spp. akla gelmelidir. Karaciğer enzimlerinde artış CMV, *Legionella* başta olmak üzere birçok sistemik yayılımda saptanabilirken hiponatremi *Legionella* infeksiyonları, yüksek laktat dehidrojenaz seviyeleri *P.jirovici (carinii)* infeksiyonları yönünden yardımcı testlerdir^(69,72,80). Hipoksi saptanması bazı olgularda CMV, RSV ve infeksiyon dışı tablolara (ARDS....) işaret edebileceği de hipoksi en sık *P.jirovici (carinii)* infeksiyonlarında saptanan bir tablodur ve pek çok olguda radyolojik bulgulardan çok daha önce ilk bulgu hipoksi olabilmektedir^(44,80).

BBH pnömoni olgularında etkene yönelik tanısal yaklaşım: En hızlı, mümkünse tedavi başlanmadan önce alınacak örnekler etkenin saptanmasında çok önemlidir. Fakat bu olgularda yaklaşım çoğu kez ampirik tedavi yaklaşımı ile birlikte gerekli incelemeleri zorunlu kılar ve bu etkeni saptama aşamasında çok önemli bir sorundur^(4,12,17,79). Bu amaçla kullanılacak örnekler şöyle sıralanabilir:

Balgam/uyarılmış balgam: Balgam incelemesi bu hastalara klinik yaklaşım konusunda en temel adımı oluşturur. Balgam örneği ile ulaşılabilecek bilgiler kısıtlı ve kaliteli bir balgam örneği elde edebilme olasılığı düşük de olsa balgam örneği hızlı, basit ve invaziv olmayan bir yöntemdir. Her hastada önce balgam örneği alınmasına çalışılmalı, bu konuda hastaya yardımcı olunmalıdır. Kaliteli balgam örneği 100x büyüme ile incelenen alanlarda >25 lökosit ve < 10 yassı epitel hücresi saptanan balgam olarak tanımlanabilir. Nötropenik hastalarda lökosit sayısının bu kadar olamayabileceği hatırlanmalı ve < 10 yassı epitel olan mukoid/pürülan görümlü örnekler ileri incelemeye alınmalıdır. Balgam örneği alındıktan sonra hızla laboratuvara ulaştırılmalı (en geç 2 saat içinde) ve laboratuvar hasta ve istenen incelemeler konusunda mutlaka bilgilendirilmelidir^(7,12,79,80).

Balgam örneklerinde Gram, Ziehl-Neelsen (EZN), Giemsa boyama (gereğinde floresans yöntemlerle boyamalar: DFA) rutin olarak yapılmalıdır. Direkt inceleme (gereğinde KOH ile) ihmal edilmemelidir. Gram preparatı yapıldığında lökosit

kümelere özellikle *Nocardia* yönünden dikkatle incelenmelidir. Gram preparatında baskın mikroorganizma belirlenmeli ve kültür sonuçları bu bilgi ışığında değerlendirilmelidir. Bu inceleme özellikle *Streptococcus pneumoniae* için oldukça güvenilir bir inceleme olarak belirtilmektedir^(7,79).

Kültür amacıyla rutin besiyerleri (kanlı agar, çukulatamsı agar, MacConkey agar) önerilir. *Nocardia* düşünülen olgularda kanlı agar ve çukulatamsı agar besiyerlerinde inkübasyon süreleri uzatılarak kültürde saptanması mümkün olabilir⁽⁵⁷⁾. *Legionella* için özel besiyerlerine (BCYE agar) ekim yapılabilir. Mantar kültürü yapılabilir fakat sonuçların çok dikkatle yorumlanabileceği hatırlanmalıdır. Balgam örneğinde kandida elemanlarının görülmesi (maya hücreleri, yalancı hif) genelde her zaman kolonizasyon ya da orofaringeal kandida infeksiyonu anlamına gelse de laboratuvar mutlaka durumu bildirmelidir. Balgamda rastlanan hif yapıları (bölme/bölmesiz) BBH grubu için çok önemli ve bazen tanıya götürücü bir adım olduğundan hızla kliniklere bildirilmelidir^(6,60,68).

Ülkemizde tüm solunum sistemi örneklerinde mutlaka mikobakteri araştırılmalıdır^(11,59,78). Özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda mutlaka hızla EZN değerlendirilmesi yapılmalıdır. Bazen çeşme ve depo sularında bulunabilen tüberküloz dışı mikobakteriler (atipik mikobakteriler) örneğe bulaşıp yalancı pozitifliğe neden olabilirler^(20,47,60).

Uyarılmış balgam örneği özellikle *P. jirovici (carinii)* ve mikobakteriler için yararlı bir incelemedir, diğer etkenler açısından değeri kısıtlıdır. Diş macunu kullanılmadan ıslak bir diş fırçası ile dişler, ağız ve dil mukozası steril distile su ile işlemden 5-10 dakika önce temizlenir. Ağız steril su veya serum fizyolojik ile çalkalanır. Ultrasonik bir nebulizatör yardımıyla 20-30 ml % 3 NaCl solüsyonu inhale edilerek oluşan balgam incelenir⁽⁷⁹⁾.

Kan kültürü: Pnömoni düşünülen tüm BBH'larda mutlaka kan kültürü alınmalıdır. Bu özellikle pnömokoksik pnömonilerde ve bu hasta grubunun hastanede gelişen pnömonilerinde etkeni belirlemede çok faydalı olabilmektedir⁽⁷⁾.

Plevra sıvısı incelenmesi: Eğer pnömoni olgularında plevra sıvısı da saptanıyorsa mutlaka incelenmelidir. Bu örnek etkeni saptamak açısından faydalı olabilir. Plevra sıvısından yapılacak mikrobiyolojik inceleme yanında eksüda/transüda ayrımı da faydalı bilgiler sağlayabilir^(7,80).

Transtrakeal aspirasyon (TTA): Önceleri çok sık uygulanan TTA giderek önemini ve uygulama sıklığını kaybetmektedir. Orofaringeal flora ile kontaminasyonu önlemesi yanında anaerobik kültüre de imkan vermesi başlıca avantajlarıdır. Fakat günümüzde bronkoskopik işlemler bu uygulamanın yerini almışlardır⁽⁴⁾.

Bronkoskopik işlemler: Bronkoskop kullanılarak yapılan bu incelemeler arasında bronkoalveolar lavaj (BAL), bronşiyal

yıkama, korunmuş fırça yöntemi (KFY) örnekleri, transbronşiyal biyopsi (TBB) sayılabilir. Mini BAL, pro-BAL uygulamaları pahalı ve genelde çok seyrek uygulanan modifiye edilmiş bronkoskopik işlemlerdir. Bu işlemler invaziv işlemlerdir ve öncelikle hasta ve hasta yakınları bilgilendirilmeli ve işlemler konusunda aydınlatılmış onamları alınmalıdır (4,17,18,66).

Bu işlemlerin yapılabilmesi için mutlaka belirli koşulların sağlanmış olması gereklidir: Oksijen desteği altında $paO_2 < 60$ mm Hg olan ya da paO_2/FiO_2 oranı 200'den düşük olan, trombositleri $20,000/mm^3$ altında olan, protrombin zamanı (INR), kanama zamanı değerlerinde % 50 üzerinde uzama saptanan olgularda uygulanamayacaktır. Trombositopeni günlük trombosit süpsansiyonu uygulamaları ile giderilebiliyor olsa da bronkoskopik işlemler konusunda en önemli/engelleyici sorun trombositopeni olmaya devam etmektedir(4,40,66).

BAL, bronşiyal yıkama ile karıştırılmamalıdır. BAL distal havayollarına kadar ulaşabilen bir uygulama iken bronşiyal yıkama örnekleri sadece proksimal havayollarını temsil etmekte ve BBH pnömoni olgularında pek faydalı olamamaktadır. Yaygın lezyonlar varlığında orta lobdan (hatta her iki akciğer orta loblarından) lokalize lezyonlarda en yoğun tutulum saptanan bölgelerden inceleme yapılması önerilir(19,66,79).

Alınan örneklerde kantitatif bakteri kültürleri yapılmalı ve 10,000 koloni /ml üzeri anlamlı üreme olarak tanımlanmalı ve yorumlanmalıdır. Alınan BAL örneğinin yarısı sitolojik inceleme için gönderilmeli, kalan örnekten % 10 kadarı ileri incelemeler için ayrılıp $-70^{\circ}C$ 'de saklanmalı, kalanı vortekslenerek dilüsyonlar ile kantitatif olarak ekilmeli ve kültürler izlenmelidir. Diğer örnek, gerekiyorsa mukoliz ve eritrosit lizisi sonrasında santrifüjlenerek (1000 rpm, 10-20 dakika) sedimentten ayrıntılı inceleme yapılmalıdır. Bu incelemede Gram, EZN (rutin, Kinyoun), Giemsa, mantar boyası (Kalkoflor beyazı ...), direkt inceleme, floresans boyamalar (*P.jirovici*, *Legionella*, viruslar...) ve moleküler biyolojik incelemeler yapılabilir. Eğer istek varsa 1500-1800 rpm 15-20 dakika santrifüj sonrasında oluşan sediment diğer etkenlerin kültürü (virus, *Legionella*, mikobakteri,...) için kullanılabilir(4,66,80).

Korunmuş fırça yöntemi tek kullanımlık fırçalar gerektirmesi nedeniyle pahalı bir yöntemdir. Özellikle bakteriyel etken düşünüldüğünde daha üstün bir yöntemdir. Korunmuş fırça, örnek alınacak segmentten daha proksimalde tutularak kontaminasyon önlenmelidir. Trombosit sayısının $>50,000 /mm^3$ olması önerilmektedir. Örnek alımını takiben çıkarılan fırça 1 ml ringer laktat içeren kap içine kesilerek aktarılır ve vortekslenir. Kültür bu solüsyondan yapılır(19,79). Rutinde önerilmese bile çıkarılan fırçanın steril bir lama sürülmesi ve bu örneklerin Gram ile boyanması uygulama etkinliğini arttırabilir(66). Kantitatif değerlendirme yapılması ve 1,000 koloni/ml üzeri üremelerin anlamlı olarak

değerlendirilmesi önerilir.

Bronkoskop kullanılarak yapılacak bir diğer inceleme TBB'dir. Bu uygulama bronkoskopik incelemeler arasında en invaziv, en yüksek morbiditesi olan uygulamadır. BAL için gereken koşullar ve trombositin $> 50,000/mm^3$ olması gerektiği bilinmelidir. CMV pnömonisi, invaziv mantar infeksiyonları, mikobakteri infeksiyonları ve infeksiyon dışı nedenleri ortaya koyabilmek açısından çok önemli bir yaklaşımdır. Yaygın olgularda alt lobdan, lokalize lezyonlarda ilgili bölgeden 4-6 biyopsi alınması önerilir(19,66). Özellikle dikkat edilmesi gereken örneklerin hem mikrobiyoloji hem patoloji laboratuvarlarına ayrı ayrı gönderilmesidir. Bu süreçte unutulmamalıdır ki mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen örnek serum fizyolojik içinde olmalı, asla alkol ya da formol içine konulmamalıdır.

Açık akciğer biyopsisi (AAB) ve video yardımcı torakoskopik cerrahi (VATS): Duyarlılık ve özgüllük yönünden en yüksek oranlara sahip invaziv uygulamalardır. Trombosit sayısı $> 100,000/mm^3$ olmalı, INR/kanama zamanı/pıhtılaşma zamanı beklenenin % 150'sinden uzun olmamalıdır. Plevraya 3 cm'den daha yakın olmayan lokalize lezyonlar ya da tek akciğer ventilasyonu yapılamayacak olgularda AAB tercih edilmelidir. Fakat bu girişimin öngörülen faydayı sağlayabilmesi açısından klinisyen, işlemi uygulayacak kişiler ve laboratuvar elemanlarının görüş ve önerilerinin alınması yerinde olacaktır. Özellikle ilerleyici akciğer hastalığı nedeniyle giderek kötüleşen ve bronkoskopik girişimlerin sorunu çözemediği olgularda, bağımsızlık yetmezliği olan hastalarda ve ayrıca mekanik ventilasyonda olan hastalarda BAL tanı sağlamadığında önerilmektedir(18,19). White(70) hematolojik malignitesi olan hastalarda 67 AAB uygulamasını değerlendirmiş ve lokal lezyonlarda yaygın lezyonlara kıyasla daha başarılı sonuçlar alındığını, % 62 uygulamada spesifik tanı konulduğunu ve % 57 uygulama ile tedavi değişimi yapıldığını bulmuştur. Nötropenik olgularda ve mekanik ventilasyon ihtiyacı olanlarda AAB çok az fayda sağlamış ve çok riskli bulunmuştur. VATS, AAB ile kıyaslandığında güvenli bir alternatif olarak belirlenmiştir. Komplikasyon % 13, major komplikasyon % 3 olarak bulunmuş ve bir olgu kaybedilmiştir. Sonuç olarak AAB/VATS her hastada ayrıca tartışılmalı ve ona göre karar verilmelidir(19,61).

Transtorasik ince iğne aspirasyonu (TİİA): Bir görüntüleme yöntemi eşliğinde steril olarak 20-25 G (ince) iğne ile toraks duvarı ve plevra delinerek hedef bölgeden örnek almaya dayanan bir uygulamadır. Periferik lokalizasyonlu 1 cm'den büyük nodüller ve kaviteler özellikle hedef dokuyu oluşturur. Özellikle malignite olasılığında çok faydalıdır ve pnömoni olgularında bu lezyondan yapılacak aspirasyonla etkenin gösterilebileceği belirtilmektedir. BBH pnömonilerinde % 70'e yakın oranlarda tanı koymada faydalı olabilmektedir. Kanama eğilimi, büllöz akciğer hastalığı, pulmoner

Tablo 4: İnvaziv uygulamalar: Kullanım alanları ve komplikasyonlar^(18,19).

	BAL	TBB	AAB	TİİA
Ateş	% 5	% 0.8	-	-
Minör kanama	< % 1	% 0-12	% 2-3	Seyrek
Majör kanama (>50-100 ml)	Seyrek	% 3	% 3	Seyrek
Solunum yetmezliği, hemoptizi	% 2	% 0.7	% 4-7	% 3-5
Pnömotoraks	Seyrek	% 5	% 6-11	% 12-25
Mortalite	Seyrek	<% 0.2	% 0.6-3	0
	Fırsatçı infeksiyonlar (CMV, TBC, P.jirovici, mantar, Legionella), kanama, bakteri (KFY), *İlaç toksisitesi, metastaz % 40-65 tanıda faydalı		Vaskülit, ilaç toksisitesi, malignite ve infeksiyonlarda tanı koydurucu	Lokalize lezyon BBH infeksiyon % 73-75 normal konak malignite % 95, benign lezyon % 88 tanısal

hipertansiyon, pnömonektomi varlığında uygulanmamaktadır (18,19,66). Bir çalışmada seçilen hematolojik malignite ve KİT olgularında lokalize lezyonların tanısında başarıyla TİİA kullanılmış fakat % 20 uygulamada pnömotoraks gelişmiştir (75).

İnvaziv uygulamaların kullanım alanları ve komplikasyonları tablo 4’de gösterilmiştir.

Serolojik yöntemler: Genel hatlarıyla antikora dayalı serolojik metodlar BBH’larda pnömonilerin değerlendirilmesinde çok az öneme sahiptir. Atipik patojenlerle gelişen infeksiyonlarda (*Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Legionella*, ...) antikor tayini geç olarak tanıma yardımcı olabilen testlerdir. BBH’ların çoğu antikor yanıtı geliştirmek konusunda sorunlar yaşadığından antikor testleri bu grupta faydalı olamamaktadır (60).

Antijen tayini ise bazı etkenler açısından son derece faydalı olmaktadır. İdrarda *Legionella pneumophila* serogrup 1 antijen tayini oldukça duyarlı ve özgül bir test olarak hızlı tanıda önerilen bir tanı vasıtasıdır^(7,69). Son yıllarda idrarda pnömokok antijen tayini de hızlı bir test olarak önerilmeye başlanmıştır⁽⁷⁾. Viruslara ait antijenler DFA yöntemiyle aranmakta ve özellikle nazofarinksten alınan örneklerde yapılan incelemeler özgün ve spesifik sonuçlar vermektedir. *P.jirovici* yönünden özel boyamalar yanında DFA ile yapılan boyamalar oldukça özgül ve duyarlı incelemelerdir. İnvaziv mantar infeksiyonları için antijen tayinleri giderek önem kazanan tanı testleri haline gelmektedir^(6,69). Ayrıca özellikle alınan alt solunum yolu örneklerinde interlökinler, belirli adhezyon molekülleri araştırmalarının infeksiyon ve diğer nedenleri ayırabildiği belirtilmektedir⁽³¹⁾.

Moleküler biyolojik yöntemler: Örneklerde etkene ait genetik materyalin aranmasına dayalı moleküler mikrobiyoloji yöntemleri ve özellikle polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) BBH infeksiyonlarında son derece önemli bir alan konumuna gelmiştir. Özel donanımlı, pahalı laboratuvarlara ihtiyaç

duyulması, kontaminasyon olasılığının yüksek olması ve standartların henüz sağlanmamış olmasına rağmen gelecekte bu yöntemlerin özellikle BBH grubunda en önemli tanı vasıtası olacağı düşünülmektedir. Özellikle viruslar, atipik pnömoni etkenleri, *P.jirovici* ve mikobakteri infeksiyonlarında PZR temeline dayalı çok sayıda çalışmada yüksek duyarlılık ve özgüllük oranları bildirilmektedir^(6,10,26,54,60).

Diğer yöntemler: Galyum sintigrafisi ile etkenlerin tahmin edilmesi mümkün olabilir. Özellikle HIV pozitif olgularda galyum sintigrafisi yaygın parenkimal tutulum gösteriyorsa *P.jirovici* (*carinii*) pnömonisini ilk sırada düşündürür. CMV, RSV ve *P.jirovici* infeksiyonlarında hipoksemi varlığında fakat infiltrasyon belirgin değilken yapılacak galyum sintigrafisi faydalı olabilir. Lenf düğümlerinde de tutulum varlığında *Mycobacterium avium-intracellulare* infeksiyonu akla gelmelidir^(1,17,80).

BBH pnömoni olgularını üç ana grup altında incelemek ve temel adımları sunmak olasılık dahilindedir. Toraks Derneğinin bu konuda yaklaşımları içeren bir rehberi bulunmaktadır⁽⁶⁶⁾:

A- Nötropenik olmayan olgular: Bu olgularda ilk adım radyolojik olarak fokal ya da yaygın tutulum olmasına bağlı olarak değişir. Balgam, kan kültürü ve varsa plevra örnekleri alınmalı, beklenmeden ampirik tedaviye başlanmalı (toplum kaynaklı ya da hastane kaynaklı pnömoni olmasına göre tedavi değişiklik gösterir), tedaviye yanıt alınmadığında yüksek rezolüsyonlu tomografi (YRBT) ile incelemeler ve BAL/TBB yapılmalı, tedavi sonuçlarına göre yönlendirilmelidir. Bu incelemelere rağmen yanıt alınamıyor ve akciğer lezyonları ilerliyor ise AAB/VATS gündeme gelmelidir^(19,66).

Yaygın/interstisyel tutulum varlığında temel örnekler alınıp incelemeler ve ampirik tedavi başlanmalı (bu olgularda makrolid/kinolon ve kotrimoksazol önerilir) ve tanı konulmadı ise beklenmeden YRBT ve BAL/TBB yapılmalı ve sonuç alınmadığında fokal lezyonlardaki gibi AAB/VATS düşünülmelidir.

Bu hasta grubunda *P.jirovici* profilaksisi almıyorsa bu etkene yönelik, riskli grupta ise CMV mutlaka araştırılmalıdır. Özellikle uygun mevsimde (kış) ve salgın varlığında RSV ve influenza yönünden nazofaringeal örnek incelemeleri faydalı olacaktır^(8,15).

B- Nötropenik olgular: Bu olgular febril nötropenik olgular olarak karşımıza çıkarlar ve yüksek riskli grupta yer alırlar⁽²⁷⁾. Akciğer tutulumu fokal ise öncelikle nötropenik ateş periyodu başında ya da tedavi altında geliştiği bilinmelidir. Eğer nötropenik atak başında ise balgam örneği, kan kültürleri, varsa plevra sıvısı örneği alınarak ampirik tedavi başlanır (antipsödomonal tedavi)^(17,19,61,66). Bu tedavi balgam örneği alınmadı ya da örnek tanı koyduramadı ise tedavi yanıtına göre değerlendirilir ve yanıt yoksa ampirik tedavi altında gelişen infiltrasyon gibi devam edilir. Ampirik antibiyotik tedavisi altında gelişen fokal infiltrasyonda ise YRBT incelemesi, BAL/TBB ile örnek alınması, hemokültürün tekrarı ve ampirik antifungal başlanıp izlenmesi önerilir^(2,17,24,30,37,42,49,66). Bu dönemde galaktomannan/glukan antijenemisi önemli bir yol gösterici olabileceğinden istenmelidir^(41,50). Tanı konulamadı ve yanıt alınmadı ise AAB/VATS düşünülmelidir. Tanı konuldu fakat uygun tedaviye rağmen iyileşme sağlanamıyorsa özellikle transplant hastalarında CMV araştırılması ve çok etkenli infeksiyon yönünden yeniden değerlendirme önerilir^(46,53,60). BAL örneklerinde PZR, antijen tayini gibi yeni teknikler tanıda giderek daha önemli hale gelmektedir⁽²⁶⁾.

Yaygın/interstisyel tutulum varlığında hemokültürler ve uyarılmış balgam alınmalı ve ampirik tedavi (antipsödomonal tedavi+kotrimoksazol) başlanmalıdır. Tanı konulamadığında YRBT incelemesi, BAL/TBB ile örnek alınması, hemokültürün tekrarı ve ampirik antifungal başlanıp izlenmesi önerilir. Yanıtsız olgularda AAB/VATS denenmelidir. Viral etkenler yönünden incelemeler (RSV, influenza) akılda tutulmalıdır^(8,66).

C- HIV pozitif olgularda yaklaşım: HIV pozitif bir olgu pnömoni kliniği ile geldiğinde ilk sırada *P.jirovici (carinii)* akla gelmeli, uyarılmış balgam örneği, hemokültür örnekleri ile tanı koymaya çalışılmalı, tanı konulamazsa ampirik kotrimoksazol tedavisi ile hemen BAL/TBB uygulanmalıdır. Pulmoner semptomları olan fakat akciğer grafisi normal görünen bir hasta için de aynı yaklaşım uygulanmalıdır. Bu girişimlerde tanı konulamadı ise hastanın klinik gidişine göre karar vermek yerinde olacaktır. İlerleyici hastalığı olan olgularda açık akciğer biyopsisi ya da tekrarlanan TBB faydalı olabilir. CD4 sayısı >200-250 olan olgularda ise pnömoninin toplum ya da hastanede gelişmesine bağlı olarak gereken uygulamalar/tedavilerin yapılması önerilir^(16,58,74). Antiretroviral tedavi (HAART) sürecinde bakteriyel pnömoninin ve lenfomalarının daha sık olarak rastlandığı ve balgam Gram preparatı ile tanı değerinin arttığı

belirlenmektedir⁽¹⁴⁾. Son yıllarda HIV pozitif olgularda toplum kaynaklı viral etkenler (RSV, influenza...) önem kazanmaktadır⁽³²⁾.

BBH'da sıklıkla karşılaşılan etkenlere yönelik yaklaşımlar: Son yıllarda çok sayıda tanılabilir test geliştirilmekle birlikte etkenlere bağlı olarak tercih edilmesi gereken örnekler ve kullanılacak testler, bu testlerin duyarlılık, özgüllük ve tanılabilirlik değerleri oldukça farklılık göstermektedir. Tanı, ancak uygun örnek/uygun test ve deneyimli bir laboratuvar varlığında sağlanabilmektedir.

Tüm etkenler açısından en uygun örnek AAB ya da BAL/TBB örnekleri olarak belirtilmektedir. Fakat bu örneklerin her zaman alınması mümkün olamamaktadır. Balgam örnekleri *P.jirovici (carinii)* için önerilmezken diğer etkenler açısından oldukça faydalıdır. Uyarılmış balgam örnekleri sadece mikobakteri infeksiyonları ve *P.jirovici (carinii)* için önerilmektedir. Nazofaringeal örnekler klamidya ve mikoplazma için kullanılabilirse de özellikle solunum sistemi virus infeksiyonları için en çok önerilen örneklerdir.

Bakteriler rutin olarak Gram preparatı ve kültür metodları ile araştırılabilirler. Gram preparatı etkeni tahmin etmek ve tedaviyi yönlendirmek açısından son derece faydalı ve hızlı bir testtir. Kültür 2-4 gün içinde sonuçlanır. Antibiyotik tedavisi başlanmış olması özellikle kültür sonuçlarının değerini azaltan en temel sorundur^(7,12,79).

Legionella, BBH için önemli bir patojendir. Tanısı için özel incelemeler yapılması gereklidir. En sık etken olarak *L.pneumophila* serotip 1 belirleniyorken diğer serotipler ve diğer *Legionella*'lar nadiren etken olarak karşımıza çıkabilmektedir. Gram yöntemiyle boyanmaz ve ancak özel boyalarla gösterilebilir. Tanıda DFA incelemesi kullanılabilirse de duyarlılık % 33-70 arasında değişmektedir. Kültürü ancak özel besiyerleri (BCYE agar) kullanılarak sağlanabilir ve 3-5 gün içinde sonuç vermektedir. Duyarlılık % 80, özgüllük % 100'dür. Tedaviden ciddi olarak olumsuz etkilenir. Antikor tayini ile tanı BBH grubunda faydalı olmamaktadır. İdrarda antijen tayini (ELİSA ya da immunokromotografik metodlar) son derece faydalı, hızlı testlerdir. Duyarlılıkları % 70-80, özgüllükleri % 97-100 olarak belirlenmiştir. Sadece *L.pneumophila* serotip 1 saptanabiliyor olması önemli bir noktadır^(7,60,69). PZR bazı merkezlerde kullanılan bir tanı metodu konumundadır. Duyarlılığı % 64-100 arasında, özgüllüğü % 88-100 arasında bulunmuştur; boğaz sürüntüsünde bile tanınabileceği belirtilmiş fakat standardize edilmemiş bir yöntem durumundadır^(52,69).

Nocardia özellikle bazı BBH'larda çok önemli bir pnömoni etkenidir. Gram ve modifiye EZN boyamaların çok dikkatle incelenmesi tanıda en önemli aşamayı oluşturur. Özellikle Gram preparatı tanıda en önemli metoddur. Kültürlerde birkaç haftada üretilmesi tanıda fayda sağlayabilir. PZR metodu üretilen *Nocardia*'ların tanımlanmasında

kullanılmaktadır⁽⁵⁷⁾.

Mikobakteriler BBH grubunda önemli patojenlerdir (20,47). *M.tuberculosis* dışında diğer mikobakteriler de akciğerler başta olmak üzere çok sayıda farklı organ tutulumuna neden olabilirler. Aside dirençli boyamalar (EZN) ve floresans boyamalar (auromin-rodamin) hızlı tanı için çok faydalı testlerdir. Fakat boyamaların pozitif sonuçlanması için bakteri yoğunluğu önemlidir. Bir örnekte 10⁶ bakteri/ml varken sonuç hep pozitif bulunurken 10⁴ bakteri/ml varlığında % 60 oranında pozitif sonuç alınmaktadır. Kültür en güvenilir tanı metodu olmasına karşın 4-6 haftalık süre gerektirmesi yüzünden sorun yaratmaktadır. MGIT, BACTEC gibi otomatize sistemler ile kültürde daha kısa sürelerde üretmek mümkün olabilmektedir (3,47,60). Mikobakteri infeksiyonları konusunda en umut bağlanan testler moleküler biyolojik yöntemlerdir. Tüberküloz tanısı için örnekten etkeni amplifiye ederek tanıya kullanılabilecek testler (MTD, AMPLICOR....) bugün EZN pozitif olgularda tanımlayıcı testler olarak önerilmektedir (3,13,47). Moleküler biyolojik yöntemler bugün özellikle mikobakteri infeksiyonlarında etkenin tanımlanmasında ve direncin çabuk saptanmasında kullanılmaktadır⁽⁴⁷⁾.

HIV pozitif olgularda klinik bulgu olmadan saptanan radyolojik bulguların çoğundan mikobakterilerin sorumlu olabileceği ve bu lezyonların mutlaka araştırılması gerektiği belirtilmiştir⁽²²⁾. Türkiye’de renal transplant sonrası % 4.1-4.2 oranlarında saptanmış, 351 allogeneik KİT olgusunda 5 tüberküloz saptanmıştır^(11,59,78).

Mycoplasma pneumoniae ve klamidya (*Chlamydia*) ile gelişen pnömonilerde etkenin üretilmesi mümkündür. Fakat mikoplazma için gereken 7-10 günlük süre ve % 50-90 arasında değişen özgüllük oranları nedeniyle, klamidyalardan üretilmesi için de gereken hücre kültürü ihtiyacı nedeniyle rutinde kültür pek kullanılmamaktadır. Serolojik testler geç dönemde sonuç vermekte ve BBH’da sıklıkla antikör sentezi ile ilgili sorunlar da bulunmaktadır. Bu yüzden bu etkenler için PZR ağırlıklı moleküler biyolojik yöntemler gündeme gelmekte ve önerilmektedir^(52,60).

Çok sayıda virus BBH’da pnömoni nedeni olabilmektedir. En sık CMV, HSV,VZV, EBV, HHV-6, adenovirus, influenzavirus, RSV, parainfluenzavirus, kızamık virusu ve pikornaviruslar karşımıza etken olarak çıkmaktadır⁽⁶⁰⁾. Virüslerin solunum yollarında varlıkları DFA, ELİSA ile antijen tayini ya da PZR ile nükleik asit tayini ile yapılabilir. Kültür önerilen en güvenilir metod olmakla beraber bazı virüsler için uzun süre gerektirmesi, teknik ve uygun hücre kültürleri sağlama sorunları nedeniyle sadece belirli merkezlerde kullanılabilir^(36,60). Belki “lamelli şişe” denebilecek bir yöntem olan “Shell vial” yöntemi ile kısa sürelerde kültür ile tanı konulması sağlanabilmektedir. Virüslerin solunum yollarında saptanması infeksiyonu gösterir fakat bu pnömoni anlamına gelmez. Pnömoni saptanmayan

olgularda da solunum yollarında virus varlığı (HSV,CMV...) gösterilebilmektedir. İnfluenza, parainfluenza ve RSV solunum yollarında (nazofarinks, influenza için ayrıca ağız içi, orofarinks) gösterildiğinde infeksiyon için kesin kanıt olarak kabul edilirler^(8,36,60). BBH’da yaygın tutulumlu bir pnömoni varlığında virüsler mutlaka hatırlanmalıdır. MD Anderson Kanseri Merkezi’nde lösemi ve KİT sonrası takipteki hastaların sürveyansı sürecinde çoğu hastaneye yatması gereken 668 solunum sistemi infeksiyonundan 181’inde (% 27.1) virüsler (RSV, influenza, rinovirus...) etken olarak saptanmıştır⁽¹⁵⁾. Salgın varlığında influenza ve RSV akla gelmeli ve üst solunum yolu örneklerinde kültür, DFA ya da PZR ile etkenin gösterilmesinin çok değerli bir tanı olacağı hatırlanmalıdır^(8,15,23).

Transplant hastalarının tümünde ve beklenenden farklı olarak, tedaviye yanıtız tüm BBH pnömonilerinde zeminde CMV mutlaka hatırlanmalı ve araştırılmalıdır^(36,53). CMV başta olmak üzere diğer virus pnömonileri için biopsi incelemeleri, virus yanında virusa ait değişimlerin (baykuş gözü inklüzyonlar: CMV...) gösterilmesinin kesin tanı için gerekli olacağı unutulmamalıdır. CMV antijenemi ve PZR ile kanda DNA tayini pnömoni tanısı konulmasında değil fakat CMV olasılığının dışlanmasında çok faydalıdır. Transplant alıcılarında CMV pnömonisi pulmoner hastalığa ait bulgu ve/veya belirtilerin varlığı ve etkenin BAL ya da dokuda belirlenmesiyle tanımlanır. Etkenin belirlenmesi için virus izolasyonu, histopatolojik bulgular, immunohistokimyasal analiz ve in situ hibridizasyon önerilirken, PZR ile CMV pozitif saptanmasının pnömoni tanısı için tek başına kullanılamayacağı belirtilmektedir⁽³⁹⁾.

Pneumocystis jirovici (carinii), artık mantar olarak tanımlanmış fırsatçı bir patojendir. Solunum yollarında varlığının gösterilmesi tanı koydurucudur. BAL+/-TBB ile alınan örnekte > % 90 duyarlılıkta saptanmaktadır. Uyarılmış balgam örneklerin tanısal değeri % 50-90 arasında bulunmuştur. Laboratuvar incelemelerinde deneyimli bir personelin bulunması tanı olasılığını belirgin olarak arttırmaktadır. Örneklerde kist duvarını boyayan toluidin mavisi ya da methenamin gümüşleme (Gomori-Grocot) boyaları kullanılmaktadır. Giemsa boyası ise kist içi sporozoitleri ve trofozoitleri boyamaktadır. Özellikle Giemsa boyası maya hücreleri başta olmak üzere diğer hücre yapılarını da boyayabildiğinden çok dikkatle değerlendirilmesi gereken boyamadır. Monoklonal antikörlerin kullanıldığı DFA boyama teknikleri ise çok daha duyarlı ve özgül olarak etkenin saptanmasını sağlamaktadır^(44,60). Günümüzde PZR *P.jirovici (carinii)* tanısında son derece duyarlı ve özgül bir test olarak kullanılmakta ve tercih edilmektedir^(44,54). PZR metodu orofarinks yıkantı suyunda da *P.jirovici (carinii)* tanısı sağlayabilmektedir ve bu özellikle pediatrik hastalarda, hipoksik olgularda çok önemli bir avantaj oluşturmaktadır⁽²⁵⁾. Aerosolize pentamidin kullanımı farklı klinik tablolara ve tanıya sorunlara

neden olmaktadır⁽²⁸⁾. Antiretroviral tedavi (HAART) sürecinde sıklığı azalmış bile olsa hala *P.jirovici (carinii)* pnömonileri HIV pozitif olgularda en önemli pnömoni etkeni olmaya devam etmektedir⁽⁷⁴⁾.

Fırsatçı mantarlar arasında *Candida* ve *Aspergillus* cinsleri başta olmak üzere diğer fırsatçı küfler önemli etkenler olarak sıralanabilirler. Tüm fırsatçı mantar enfeksiyonları tanısında “altın standart” doku invazyonunun gösterilmesidir^(5,41,60,61). Bunun yanında solunum sistemi örneklerinde tipik hif yapılarının görülmesi ve kültürde (tercihen tekrarlanan örneklerde) *Aspergillus* cinsi mantarların (özellikle *A.fumigatus*) üretilmesi yüksek riskli hastalarda önemli bir tanısal değere sahiptir^(60,67). Aynı yaklaşım zigomisetler, *Fusarium* gibi küf mantarları için de söylenebilir. Fakat tüm solunum örneklerinde saptanan küf üremeleri hastaların özelliklerine göre kişisel olarak anlamlandırılmalıdır⁽³⁸⁾. *Candida* cinsi mantarların solunum sistemi örneklerinde gösterilmesi ve üretilmesi tanı değeri çok düşük olan bulgulardır. Otopsi örneklerinde kandida pnömonisi saptanan 36 olgu ele alındığında balgam kültürünün duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerleri sırasıyla % 85, % 60, % 42, % 93 bulunmuş, aynı oranlar BAL kültürü yapıldığında sırasıyla % 71, % 57, % 29, % 89 olarak belirlenmiş ve kültür incelemelerinin kandida pnömonisi için güvenilir bir tanı olmayacağı vurgulanmıştır⁽³⁵⁾. *Cryptococcus neoformans*, kolonizasyon yapabiliyor olsa da kültürde üretilmesi oldukça değerli bir bulgudur ve *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis* solunum sistemi örneklerinde üretildiğinde tanısaldır. *Fusarium* cinsi mantarlarla ya da *C.neoformans* ile gelişen pnömonilerde etken kan kültüründe üretilebilirken diğer mantar pnömonilerinde kan kültürünün tanı değeri yok denecek kadar azdır⁽⁶⁰⁾.

Etkeni üretmek mümkün olmadığında ya da etkene ulaşamadığında antijen/antikör testleri ve moleküler biyolojik yöntemler kullanılabilirler. İnvaziv aspergillus enfeksiyonlarında galaktomannan antijenleri olası aspergillus enfeksiyonu tanısında faydalı olabilmektedir^(6,41). Son zamanlarda beta-glukan testinin daha güvenilir bir test olabileceği belirtilmektedir⁽⁵⁰⁾. Serum örnekleri dışında BAL örneklerinde galaktomannan antijeni tayini ile tanı konulabileceği⁽³³⁾ hatta antijen miktarının izlenmesi ile hastalığın takibinin yapılabileceği de belirtilmiştir⁽⁹⁾. *H.capsulatum* antijeni ve antikoru tanıda kullanılabilir fakat ancak referans laboratuvarlarında uygulanabilmektedir. Sistemik *C.neoformans* enfeksiyonları için polisakkarid antijenlerin serumda saptanması son derece faydalı iken pnömonilerde tanı değeri kısıtlı fakat BAL örneklerinde antijen tayini başarılı bulunmuştur⁽⁶⁾. PZR ile mantar nükleik asidinin aranması (panfungal PZR) hızlı ve özgül olacağı öngörülerek büyük umutlar bağlanmış bir tanı metodudur. Fakat solunum yollarında bulunabilen mantar elemanları, inhibitör yapılar, işlemin kirlenebilme olasılığı gibi çok sayıda sorunu barındırması standart bir PZR testi için

daha zamana ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir⁽⁶⁰⁾. *Aspergillus* PZR testleri ise giderek daha çok denenmekte ve gerek kan, gerek BAL örneklerinde yüksek duyarlılık ve özgüllükle kullanılabileceği umulmaktadır^(29,48,56,62,76). Serumda *Aspergillus* DNA testinin kolonizasyon, invaziv enfeksiyon ayırımına imkan verdiği fakat tedaviyi izlemde faydalı olmadığı belirtilmiştir⁽⁷⁶⁾. Antijen ve PZR ile DNA tetkiklerinin hematolojik malignite ve KİT dışı olgulardaki tanısal değeri henüz belirginleşmemiştir. Günümüzde aspergillus pnömonileri başta olmak üzere diğer fırsatçı mantar enfeksiyonları tanısı için çok sayıda testi aynı anda içeren yaklaşım modelleri önerilmektedir^(26,29,41).

Sonuç olarak BBH’larda pnömoni tanısı koymak ve etiyojik ajanı ortaya çıkarmak son derece zor bir konudur. Bu hasta grubunda etkeni belirleyebilmek ve etkili tedaviyi başarıyla yapabilmek için aktif, girişimsel işlemlerin mümkün olduğunca sık yapılabileceği ve örnekleri en iyi şekilde değerlendirebilecek bir ekibe ihtiyaç duyulmaktadır. Bu süreç çoğu kez ampirik tedavi ile bir arada yürümelidir. Her merkez kendi gerçeklerine uygun bir ekip ile bu hastaları izlemeli ve aktif bir tanı/tedavi yaklaşımı geliştirmelidir.

KAYNAKLAR

1. Abdel-Dayem HM, Bag R, DiFabrizio L et al: Evaluation of sequential thallium and gallium scans of the chest in AIDS patients, J Nucl Med 1996;37:1662-7.
2. Akova M: Nötropeni ve akciğer, “Ekim N, Uçan ES (eds): Solunum Sistemi İnfeksiyonları” kitabında s.513-21, Toraks Derneği Yayını, İstanbul (2001).
3. American Thoracic Society Workshop: Rapid diagnostic tests for tuberculosis. What is the appropriate use?, Am J Respir Crit Care Med 1997;155:1804-14.
4. Arseven O: Bağışıklığı baskılanmış hastada pnömoni, Klimik Derg 1995;8:3-9.
5. Ascioğlu S, Rex JH, de Pauw B et al: Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus, Clin Infect Dis 2002;34:7-14.
6. Bag R: Fungal pneumonias in transplant recipients, Curr Opin Pulm Med 2003;9:191-6.
7. Bartlett JG: Diagnostic test for etiologic agents of community-acquired pneumonia, Infect Dis Clin North Am 2004;18:809-27.
8. Bodey GP: Community respiratory viral infections in the immunocompromised host: past, present, and future directions, Am J Med 1997;102(Suppl 3A):77-80.
9. Boutboul F, Alberti C, Leblanc T et al: Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: increasing antigenemia is associated with progressive disease, Clin Infect Dis 2002;34:939-43.
10. Buchheidt D, Baust C, Skladny H, Baldus M, Bräuninger S, Hehlmann

- R: Clinical evaluation of a polymerase chain reaction assay to detect *Aspergillus* species in bronchoalveolar lavage samples of neutropenic patients, *Br J Haematol* 2002;116: 803-11.
11. Budak-Alpdogan T, Tangun Y, Kahyaoglu-Besik S et al: The frequency of tuberculosis in adult allogeneic stem cell transplant recipients in Turkey, *Biol Blood Marrow Transplant* 2000;6:370-4.
 12. Carrol KC: Laboratory diagnosis of lower respiratory tract infections: controversy and conundrums, *J Clin Microbiol* 2002;40:3115-20.
 13. Catanzaro A, Perry S, Claridge JE et al: The role of clinical suspicion in evaluating a new diagnostic test for active tuberculosis. Results of a multicenter prospective trial, *JAMA* 2000;283:639-45.
 14. Cordero E, Pachon J, Rivero A et al: Usefulness of sputum culture for diagnosis of bacterial pneumonia in HIV-infected patients, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21:362-7.
 15. Couch RB, Englund JA, Whimbey E: Respiratory viral infections in immunocompetent and immunocompromised persons, *Am J Med* 1997; 102(Suppl 3A):2-9.
 16. Cowan MJ, Shelhamer JH, Levine SJ: Acute respiratory failure in the HIV-seropositive patient, *Crit Care Clin* 1997;13:523-51.
 17. Cunha B: Pneumonias in the compromised host, *Infect Dis Clin North Am* 2001;15: 591-611.
 18. Çelenk M, Kanat F, Gönüllü U: Pnömoni tanısında ve değerlendirilmesinde invaziv yöntemler, "Numanoğlu N, Willke (Topçu) A (eds): Güncel Bilgiler Işığında Pnömoniler" kitabında s. 173-218, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara (2000).
 19. Dichter JR, Levine SJ, Shelhamer JH: Approach to the immunocompromised host with pulmonary symptoms, *Haematology/Oncology Clin North Am* 1993;7:887-911.
 20. Doucette K, Fishman JA: Nontuberculous mycobacterial infection in hematopoietic stem cell and solid organ transplant recipients, *Clin Infect Dis* 2004;38:1428-39.
 21. Fishman JA, Rubin RH: Infection in organ-transplant recipients, *N Engl J Med* 1998; 338:1741-51.
 22. Gold JA, Rom WN, Harkin TJ: Significance of abnormal chest radiograph findings in patients with HIV-1 infection without respiratory symptoms, *Chest* 2002;121:1472-7.
 23. Gül G, Saba R, İnan D et al: Febril nötropenik atak sırasında saptanan respiratuar sinsizyal virus pnömonisi ve tedavi yaklaşımı, *Flora* 2004; 9:147-9.
 24. Hauggarrd A, Ellis M, Ekelund L: Early chest radiography and CT in the diagnosis, management and outcome of invasive pulmonary aspergillosis, *Acta Radiologica* 2002;43:292-8.
 25. Helveg-Larsen J, Skov Jensen J, Benfield T, Gemer-Svendsen UJ, Lundgren B: Diagnostic use of PCR for detection of *Pneumocystis carinii* in oral wash samples, *J Clin Microbiol* 1998;36:2068-72.
 26. Hohenthal U, Itälä M, Salonen J et al: Bronchoalveolar lavage in immunocompromised patients with haematological malignancy-value of new microbiological methods, *Br J Haematol* 2003;74:203-11.
 27. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP et al: 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer, *Clin Infect Dis* 2002;34:730-51.
 28. Jules-Elysee KM, Stover DE, Zaman MB, Bernard EM, White DA: Aerosolized pentamidine: effect on diagnosis and presentation of *Pneumocystis carinii* pneumonia, *Ann Intern Med* 1990;112:750-7.
 29. Kawamura S, Maesaki S, Noda T et al: Comparison between PCR and detection of antigen in sera for diagnosis of pulmonary aspergillosis, *J Clin Microbiol* 1999; 37:218-20.
 30. Kılınç O, Uçan ES: Febril nötropeni ve akciğerler, "İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S (eds): İç Hastalıklar" kitabında s. 665-7, Güneş Kitabevi, Ankara (2003).
 31. Kiehl MG, Ostermann H, Thomas M, Birkfellner T, Kienast J: Inflammatory mediators in BAL fluid as markers of evolving pneumonia in leukocytopenic patients, *Chest* 1997;112:1214-20.
 32. King JC: Community respiratory viruses in individuals with Human Immunodeficiency Virus infection, *Am J Med* 1997;102 (Suppl 3A):19-24.
 33. Klont RR, Mennink-Kersten MASH, Verweij PE: Utility of *Aspergillus* antigen detection in specimens other than serum specimens, *Clin Infect Dis* 2004;39:1467-74.
 34. Kodallı N: İmmünsüpresif hastalarda pulmoner tutulumda radyolojik tanı, 4. Febril Nötropeni Simpozyumu, Program ve Özet Kitabında s. 108-9, Antalya (2001).
 35. Kontoyiannis DP, Reddy BT, Torres HA et al: Pulmonary candidiasis in patients with cancer, *Clin Infect Dis* 2002;34:400-3.
 36. LaRocco MT, Burgert SJ: Infection in the bone marrow transplant recipient and role of the microbiology laboratory in clinical transplantation, *Clin Microbiol Rev* 1997; 10:277-97.
 37. Lee JW, Pizzo PA: Management of the cancer patient with fever and prolonged neutropenia, *Haematology/Oncology Clin North Am* 1993; 7:937-60.
 38. Lionakis MS, Kontoyiannis DP: The significance of isolation of saprophytic molds from the lower respiratory tract in patients with cancer, *Cancer* 2004;100:165-72.
 39. Ljungman P, Griffiths P, Paya CV: Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients, *Clin Infect Dis* 2002;34:1094-7.
 40. Martinez C, Subira M, Lopez R, Buj J, Sureda A, Brunet S: Clinical usefulness of bronchoalveolar lavage in haematologic patients with suspected pulmonary infection (letter), *Eur J Haematol* 1995;55:344-5.
 41. Martino R, Subira M: Invasive fungal infections in hematology: new trends, *Ann Hematol* 2002;81:233-43.
 42. Maschmeyer G, Beinert T, Buchheidt D et al: Diagnosis and antimicrobial therapy of pulmonary infiltrates in febril neutropenic patients, *Ann Hematol* 2003;82(Suppl 2): S118-26.
 43. McCabe RE: Diagnosis of pulmonary infections in immunocompromised patients, *Medical Clin North Am* 1988;72:1067-89.
 44. Miller RF: *Pneumocystis carinii* infection in non-AIDS patients, *Curr Opin Infect Dis* 1999;12:371-7.
 45. Mitduri J, Sierra-Hoffman M, Hurley D, Winn R, Beissner R, Carpenter J: Spectrum of pulmonary toxicity associated with the use of interferon therapy for hepatitis C: case report and review of the literature, *Clin Infect Dis* 2004;39:1724-9.

46. 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.
47. Munoz P, Rodriguez C, Bouza E: Mycobacterium tuberculosis infection in recipients of solid organ transplants, *Clin Infect Dis* 2005;40:581-7.
48. Musher B, Fredricks D, Leisenring W, Balajee A, Smith C, Marr KA: Aspergillus galactomannan enzyme immunoassay and quantitative PCR for diagnosis of invasive aspergillosis with bronchoalveolar lavage fluid, *J Clin Microbiol* 2004;42:5517-22.
49. Ninane V: Radiological and invasive diagnosis in the detection of pneumonia in febrile neutropenia, *Int J Antimicrobiol Agents* 2000;16:91-2.
50. Odabasi Z, Mattiuzzi G, Estey E et al: β -D-glucan as a diagnostic adjunct for invasive fungal infections: validation, cutoff development, and performance in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome, *Clin Infect Dis* 2004; 39:199-205.
51. Perfect JR, Cox GM, Lee JY et al: The impact of culture isolation of Aspergillus species: a hospital based survey of aspergillosis, *Clin Infect Dis* 2001;33:1824-33.
52. Ramirez JA, Ahkee S, Tolentino A, Miller RD, Summersgill JT: Diagnosis of Legionella pneumophila, Mycoplasma pneumoniae, or Chlamydia pneumoniae lower respiratory infection using the polymerase chain reaction on a single throat swab specimen, *Diagn Microbiol Infect Dis* 1996;24:7-14.
53. Razonable RR, Paya CV, Smith TF: Role of the laboratory in diagnosis and management of cytomegalovirus infection in hematopoietic stem cell and solid-organ transplant recipients, *J Clin Microbiol* 2002;40:746-52.
54. Ribes JA, Limper AH, Espy MJ, Smith TF: PCR detection of Pneumocystis carinii in bronchoalveolar lavage specimens: analysis of sensitivity and specificity, *J Clin Microbiol* 1997;35:830-5.
55. Rosenow EC III, Wilson WR, Cockerill FR III: Pulmonary disease in the immunocompromised host (first of two parts), *Mayo Clin Proc* 1985;60:473-87.
56. Sanguinetti M, Posteraro B, Pagano L et al: Comparison of real-time PCR, conventional PCR, and galactomannan antigen detection by enzyme-linked immunosorbent assay using bronchoalveolar lavage fluid samples from hematology patients for diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis, *J Clin Microbiol* 2003;41:3922-5.
57. Saubolle MA, Sussland D: Nocardiosis: review of clinical and laboratory experience, *J Clin Microbiol* 2003;41:4497-501.
58. Sayiner A: HIV (+) hastalarda gelişen pnömoniler, "Ekim N, Uçan ES (eds): Solunum Sistemi İnfeksiyonları" kitabında s.541-56, Toraks Derneği Yayını, İstanbul (2001).
59. Sayiner A, Ece T, Duman S et al: Tuberculosis in renal transplant recipients, *Transplantation* 1999;68:1268-71.
60. Shelhamer JH, Gill VJ, Quinn TC et al: The laboratory evaluation of opportunistic pulmonary infections, *Ann Intern Med* 1996;124:585-99.
61. Shorr AF, Susla GM, O'Grady NP: Pulmonary infiltrates in the non-HIV-infected immunocompromised patient, *Chest* 2004;125:260-71.
62. Skladny H, Buchheidt D, Baust C et al: Specific detection of Aspergillus species in blood and bronchoalveolar lavage samples of immunocompromised patients by two-step PCR, *J Clin Microbiol* 1999;37:3865-71.
63. Sleijfer S: Bleomycin-induced pneumonitis, *Chest* 2001;120: 617-24.
64. Tabak L: Transplant alıcıları ve akciğer. "Ekim N, Uçan ES (eds): Solunum Sistemi İnfeksiyonları" kitabında s.522-40, Toraks Derneği Yayını, İstanbul (2001).
65. Tenholder MF, Hooper BG: Pulmoner infiltrates in leukemia, *Chest* 1980;78:486-91.
66. Toraks Derneği: Bağışıklığı Baskılanmış Erişkin Hastalarda Tanı ve Tedavi Rehberi, 2002, Toraks Derg 2002;3(Ek4):29-42.
67. Wald A, Leisenring W, van Burik JA, Bowden RA: Epidemiology of Aspergillus infections in a large cohort of patients undergoing bone marrow transplantation, *J Infect Dis* 1997;175:1459-66.
68. Warnock DW: Fungal infections in neutropenia: current problems and chemotherapeutic control, *J Antimicrob Chemother* 1998;41 (Suppl D): 95-105.
69. Waterer GW, Baselski V, Wunderink RG: Legionella and community-acquired pneumonia: a review of current diagnostic tests from a clinician's viewpoint, *Am J Med* 2001;110:41-8.
70. White DA: The utility of open lung biopsy in patients with hematologic malignancies, *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:723-9.
71. White DA: Drug-induced pulmonary infection, *Clin Chest Med* 2004; 25:179-87.
72. Wilson WR, Cockerill FR III, Rosenow EC III: Pulmonary disease in the immunocompromised host (second of two parts), *Mayo Clin Proc* 1985;60:610-31.
73. Wolff AJ, O'Donnell AE: Pulmonary manifestations of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy, *Chest* 2001;120:1888-93.
74. Wolff AJ, O'Donnell AE: HIV-related pulmonary infections: a review of the recent literature, *Curr Opin Pulm Med* 2003;9:208-12.
75. Wong PW, Stefanec T, Brown K, White DA: Role of fine-needle aspirates of focal lung lesions in patients with hematologic malignancies, *Chest* 2002;121:527-32.
76. Yamakami Y, Hashimoto A, Yamagata E et al: Evaluation of PCR for detection of DNA specific for Aspergillus species in sera of patients with various forms of pulmonary aspergillosis, *J Clin Microbiol* 1998; 36:3619-23.
77. Yen KT, Lee AS, Krowka MJ, Burger CD: Pulmonary complications in bone marrow transplantation: a practical approach to diagnosis and treatment, *Clin Chest Med* 2004; 25:189-201.
78. Yıldız A, Sever MŞ, Türkmen A et al: Tuberculosis after renal transplantation: experience of one Turkish centre, *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1872-5.
79. York MK, Gilligan P: Lower respiratory tract cultures, "Isenberg HD (ed.): Clinical Microbiology Procedures Handbook, 2. ed" kitabında s. 3.11.2.1-15, ASM Press, Washington D.C.(2004).
80. Yüce A, Çakır N: Bağışıklık yetmezliği pnömonileri, "Numanoğlu N, Willke (Topçu) A (eds): Güncel Bilgiler Işığında Pnömoniler" kitabında s. 229-58, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara (2000).