



T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ HASTALARDA ÜST ve ALT SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARINDA VİRAL ETKENLERİN TESPİT EDİLMESİ

Dr. Cemile ARSLAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Süheyla Kömür

ADANA, 2021

TEŞEKKÜR

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji asistanlığımın başladığı andan uzmanlığıma kadar geçen süre boyunca bana yol gösteren, bilimin ışığında doğru olanı seçmeme yardımcı olan, hasta hekim ilişkisi dahil her açıdan desteklerini hissettiğim saygıdeğer hocalarıma; öncelikle tez öğrencisi olmaktan gurur duyduğum hocam Doç. Dr. Süheyla Kömür'e, Prof. Dr. Behice Kurtaran'a, Doç. Dr. Aslıhan Ulu'ya, Doç. Dr. Ferit Kuşcu'ya, Dr. Öğr. Üyesi A. Seza İnal'a ve bizlerin daha iyi, daha çalışkan hekimler olarak yetişmemiz adına hiçbir zaman desteğini esirgemeyen Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı başkanı sayın Prof. Dr. Yeşim Taşova'ya, tez sürecimde desteklerini esirgemeye, her koşulda yanımda olan sayın hocam prof. Dr. Fügen Yarkın'a teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Birlikte çalışmaktan çok büyük zevk duyduğum ve birlikte bu kadar güzel bir ekip olduğumuz için beni gerçekten şanslı hissettiren, her koşulda birbirimize destek olduğumuz sevgili asistan arkadaşlarıma, ve beraber çalıştığımız, emek verdiğimiz tüm hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma yardımları için teşekkür ederim.

Tez çalışmam sırasında benden yardımlarını yüce gönüllülükle esirgemeyen, tezimde çalıştığımız numuneleri tek tek büyük bir titizlikle çalışan Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'ndan sevgili biyolog Serap Özen'e, tez çalışmam sırasında bana gerekli tüm yardımlarda bulunan ve destek olan sevgili asistan arkadaşım Arş. Gör. Dr. Merve Sancioğlu'na teşekkür ederim.

Bugüne kadar beni yetiştiren canım annem babama, canım kardeşlerim Yasemin, Şefik, Seren ve Ali'ye tez sürecindeki en zor zamanlarımda bana her konuda destek olan sevgili eşim Uzm. Dr. Cihan Yeşil'e sonsuz sevgilerimi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Cemile ARSLAN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLolar LİSTESİ	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ	viii
KISALTMALAR	ix
ÖZET	xii
ABSTRACT	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Hematolojik Maligniteler	3
2.1.1. Lösemiler	3
2.1.1.1. Akut Lenfoblastik Lösemi	3
2.1.1.2. Akut Myeloid Lösemi	4
2.1.1.3. Kronik Lenfositler Lösemi	5
2.1.1.4. Kronik Myeloid Lösemi	6
2.1.2. Lenfomalar	7
2.1.2.1. Hodgkin Lenfoma	7
2.1.2.2. Non-Hodgkin Lenfoma	7
2.1.3. Plazma Hücre Hastalıkları	8
2.1.3.1. Multipl Miyelom	8
2.1.4. Myelodisplastik Sendrom	11
2.2. Hematolojik Maligniteli Hastalarda Enfeksiyona Yatkınlığın Oluşmasını Etkileyen Faktörler	11
2.2.1. Enfeksiyonlara Karşı Artan Duyarlılığın Mekanizması	12
2.2.1.1. Nötropeni	12
2.2.1.2. Anormal T Hücreli Bozulmuş Hücreyel İmmün Fonksiyon	13
2.2.1.3. Anormal B Hücreli Bozulmuş Humoral İmmün Fonksiyon	13
2.2.1.4. Cilt Bütünlüğünü Bozan Santral Venöz Kateterler	13
2.2.1.5. Splenektomi	14
2.2.1.6. Kemoterapiye Bağlı İmmünsüpresyon	14

2.3. Sistemlere Göre Enfeksiyonlar	15
2.3.1. Merkezi Sinir Sistemi Enfeksiyonları.....	15
2.3.2. Gastrointestinal Sistem Enfeksiyonları	16
2.3.3. Cilt Enfeksiyonları.....	17
2.3.4. Kardiyovasküler Enfeksiyonlar	17
2.3.5. Solunum Yolu Enfeksiyonları	18
2.3.5.1. Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları	18
2.3.5.2. Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları	19
2.3.5.2.1. Bakteriyel Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları.....	19
2.3.5.2.2. Fungal Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları	20
2.3.5.2.3. Viral Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları	20
2.4. Viral Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları Etkenleri	21
2.4.1. Respiratuvar Sinsityal Virüs	21
2.4.1.1. Viral Yapı ve Patogenez	21
2.4.1.2. Epidemiyoloji.....	23
2.4.1.3. Klinik Bulgular	23
2.4.1.4. Tanı ve Tedavi	24
2.4.1.5. Önleme ve Aşı.....	24
2.4.2. İnsan Metapnömovirüs	25
2.4.2.1. Viral Yapı ve Patogenez	25
2.4.2.2. Epidemiyoloji.....	26
2.4.2.3. Klinik Bulgular	27
2.4.2.4. Tanı ve Tedavi	27
2.4.2.5. Önleme ve Aşı.....	28
2.4.3. İnfluenza Virüs	28
2.4.3.1. Viral Yapı ve Patogenez	28
2.4.3.2. Epidemiyoloji.....	30
2.4.3.3. Klinik Bulgular	30
2.4.3.4. Tanı ve Tedavi	30
2.4.3.5. Önleme ve Aşı.....	31
2.4.4. Parainfluenza virüs	32
2.4.4.1. Viral Yapı ve Patogenez	32

2.4.4.2. Epidemiyoloji.....	33
2.4.4.3. Klinik Bulgular	33
2.4.4.4. Tanı ve Tedavi	33
2.4.4.5. Önleme ve Aşı.....	34
2.4.5. Rinovirüs	34
2.4.5.1. Viral Yapı ve Patogenez	34
2.4.5.2. Epidemiyoloji.....	35
2.4.5.3. Klinik Bulgular	35
2.4.5.4. Tanı ve Tedavi	36
2.4.5.5. Önleme ve Aşı.....	36
2.4.6. Adenovirüsler	36
2.4.6.1. Viral Yapı ve Patogenez	36
2.4.6.2. Epidemiyoloji.....	37
2.4.6.3. Klinik Bulgular	38
2.4.6.4. Tanı ve Tedavi	38
2.4.6.5. Önleme ve Aşı.....	39
2.4.7. Koronavirüsler	39
2.4.7.1. Viral Yapı ve Patogenez	40
2.4.7.2. Epidemiyoloji.....	40
2.4.7.3. Klinik Bulgular	41
2.4.7.4. Tanı ve Tedavi	41
2.4.7.5. Önleme ve Aşı.....	42
2.4.8. Bokavirüs.....	42
2.4.8.1. Viral Yapı ve Patogenez	42
2.4.8.2. Epidemiyoloji.....	43
2.4.8.3. Klinik Bulgular	43
2.4.8.4. Tanı ve Tedavi	44
2.4.8.5. Önleme ve Aşı.....	44
2.5. Solunum Yolu Enfeksiyonu Etkeni Virüslerde Kullanılan Tanısal Yöntemler ...	44
2.5.1. Hücre Kültürü	45
2.5.2. Antijen Tespiti	46
2.5.3. Polimeraz Zincir Reaksiyonu	47

2.5.3.1. Ters Transkripsiyon İle Ribonükleik Asit Aranması	48
2.5.3.2. Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu	48
3. GEREÇ ve YÖNTEM	50
3.1. Çalışma Düzeni	50
3.2. Çalışmaya Dahil Etme Kriterleri	51
3.3. Hasta Örneklerinin Toplanması	51
3.4. Hasta Örneklerinin Çalışılması	52
3.4.1. Viral RNA ve DNA ekstraksiyonu	52
3.4.2. ARVI Screen Real-TM PCR protokolü	53
3.4.3. Reverse Transkripsiyon	54
3.4.4. Multipleks real-time PCR amplifikasyonu	54
3.4.5. İnfluenza A/B r-gene real-time PCR protokolü	55
3.5. İstatistiksel Değerlendirme	56
4. BULGULAR	57
5. TARTIŞMA	65
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	74
KAYNAKLAR	77
EKLER	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
EK-2. Aydınlatılmış Onam Formu	88
EK-3. Veri Toplama Formu	90

TABLÖLER LİSTESİ

Tablo No:

Sayfa No:

Tablo 1. Hastaların primer tanı dağılımı	57
Tablo 2. Hastaların ek kronik hastalık dağılımları	58
Tablo 3. Hastalarda klinik tabloya eşlik eden diğer enfeksiyonlar	59
Tablo 4. Hastalara ilişkin laboratuvar bulgularının dağılımı	59
Tablo 5. Hastaların akciğer bilgisayarlı tomografi bulguları	60
Tablo 6. Akciğer bulgusu ile bazı parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesi	61
Tablo 7. Akciğer bulgusuna göre bazı parametrelerin karşılaştırılması	61
Tablo 8. Virüs tespit edilen hastaların yaş, primer tanı ve akciğer tomografi bulguları	63

ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Şekil No:</u>	<u>Sayfa No:</u>
Şekil 1. Respiratuvar sinsityal virüs'ün yapısı.....	22
Şekil 2. Metapnömovirüs'ün yapısı.....	26
Şekil 3. İnfluenza virüsün yapısı	29
Şekil 4. Paraifluenza virüsün yapısı.....	32
Şekil 5. Rinovirüs yapısı.....	35
Şekil 6. Adenovirüs'ün yapısı.....	37
Şekil 7. Koronavirüs'ün yapısı	40
Şekil 8. Bokavirüsün yapısı-1	42
Şekil 9. Bokavirüsün yapısı-2.....	43
Şekil 10. Hastalarda PZR ile tespit edilen virüs çeşitleri ve sıklığı	62

KISALTMALAR

ABH	: Akut Böbrek Hastalığı
AIDS	: Akkiz İmmün Yetmezlik Sendromu
ALL	: Akut Lenfoblastik Lösemi
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AML	: Akut Myeloid Lösemi
ARDS	: Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ASYE	: Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları
BAL	: Bronkoalveolar Lavaj
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
CMV	: Sitomegalovirüs
COVID-19	: Koronavirüs Enfeksiyon Hastalığı-19
CRP	: C-reaktif Protein
DIK	: Dissemine İntravasküler Koagülasyon
DM	: Diyabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribonükleik asit
EBV	: Epstein-Barr Virüs
EIA	: Enzim İmmünotesti ile Antijen Arama
EKG	: Elektrokardiyografi
ELISA	: Enzim Bağlı İmmunosorbent Deneyi
EPO	: Eritropoetin
FDA	: Amerikan Gıda Ve İlaç Dairesi
FISH	: Floresan İn-situ Hibridizasyon
G-CSF	: Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör
GİS	: Gastrointestinal Sistem
GVHD	: Greft Versus Host Hastalığı
HBvV	: İnsan Boka Virüs
HHV	: İnsan Herpes Virüs
HIV	: İnsan İmmün Yetmezlik Virüs
HL	: Hodgkin Lenfoma

HMPV	: İnsan Metapnömovirüs
HPIV	: İnsan Parainfluenza Virüs
HSV	: Herpes Simpleks Virüs
HRIV	: Rinovirüs
HT	: Hipertansiyon
IFA	: İmmüno Floresan Antijen Arama
IVIG	: İntravenöz İmmünglobülin
JCV	: Jhon Cunningham Virüs
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KİT	: Kemik İliği Transplantasyonu
KLL	: Kronik Lenfositik Lösemi
KHN	: Kök Hücre Nakli
KML	: Kronik Myeloid Lösemi
KMML	: Kronik Monomyelositer Lösemi
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KT	: Kemoterapi
KV	: Koronavirüs
MALT	: Mukoza İlişkili Lenfoid Doku
MDS	: Myelodisplastik Sendrom
MERS-CoV	: Ortadoğu Solunum Yolu Sendromu-Koronavirüs
MGUS	: Monoklonal Gammopati
MM	: Multiple Myeloma
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NAAT	: Nükleik Asit Çoğaltma Testi
NHL	: Non-Hodgkin Lenfoma
NLPHL	: Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma
Ph	: Philadelphia Kromozomu
POEMS	: Polinöropati, Organomegali, Endokrinopati, M protein ve Cilt Değişiklikleri
PV	: Polisitemia Vera
PZR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

RNA	: Ribon�kleikasit
RNP	: Ribonükleoprotein
RSV	: Solunum Sinsitiyal Virüs
RT-PCR	: Ters Transkripsiyon ile Ribonükleik Asit Aranması
SARS-CoV	: Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu-Koronavirüs
SOT	: Solid Organ Alıcıları
SSS	: Santral Sinir Sistemi
ÜSYE	: Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu
VZV	: Varisella Zoster Virüs
WHO	: Dünya Saėlık �rg�t�



ÖZET

Hematolojik maligniteli hastalarda üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlarında viral etkenlerin tespit edilmesi

Amaç: Hematolojik maligniteli hastalarda viral solunum yolu enfeksiyonları önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Bu çalışmada solunum yolu enfeksiyonlarında viral etkenlerin sıklığının belirlenmesi ve etkenlerin tanımlanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya hastanemiz Dahiliye Hematoloji Bilim Dalı'nda yatırılarak takip edilen hastalar dahil edildi. Solunum yolu enfeksiyonu bulguları olan hastalardan ilk başvurlarında alınan nazofarengeal sürüntü örnekleri multipleks polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi ile çalışıldı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, primer hastalık tanısı, komorbid hastalıkları, kemoterapi ve steroid kullanımı, kemik iliği transplant öyküsü, solunum semptomları, akciğer bilgisayar tomografi bulguları, serum beyaz küre, lenfosit, nötrofil ve trombosit sayıları, biyokimyasal parametreleri, ek olarak hastalarda tespit edilen viral etkenler kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya yaş ortalaması 48 olan 43 hasta dahil edildi. Hastalarımızın % 62,8'i erkekti. En sık primer hastalık tanısı akut myeloid lösemi (% 34,9) oldu. Hastalarımızın % 41,8'inde en az bir solunum yolu virüsü tespit edildi. En sık tespit ettiğimiz virüs İnfluenza A (% 23,3) idi. Lenfopenisi olan hastalarımızın % 61,1'inde en az bir virüs izole edildi. Hastalarımızdaki alt solunum yolu enfeksiyonu oranı % 60,5'ti. Pnömonisi olan hastalarda radyolojik görüntülemeye en sık buzlu cam dansiteleri (% 32,6) saptandı ve bu hastaların büyük bir kısmında yakın zamanda kemoterapi alma öyküsü vardı. Kemik iliği nakil öyküsü ve 65 yaş üstü olan hastaların çoğunda pnömoni tespit edildi.

Sonuç: Hematolojik malignite nedeniyle izlenip solunum yolu enfeksiyonu tablosu ile gelen hastalarda virüsler azımsanmayacak sıklıkta etkindir. Bu hastalarda en sık tespit edilen virüsler Respiratuvar sinsityal virüs, İnfluenza A ve B, Parainfluenza virüs, Rinovirüs, İnsan metapnömovirüs, Adenovirüs, Koronavirüs ve Bokavirüs olup PZR gibi yöntemler hızlı tanıda değerlidir.

Anahtar sözcükler: Hematolojik malignite, Solunum yolu viral enfeksiyonu, PZR.

ABSTRACT

Detection of viral agents in upper and lower respiratory tract infections in patients with hematological malignancies

Objective: Viral respiratory tract infections are an important cause of morbidity and mortality in patients with hematological malignancies. In this study, it was aimed to determine the frequency of viral agents in respiratory tract infections and to define the factors.

Materials and Methods: Patients hospitalized and followed up in the Department of Internal Medicine Hematology were included in the study. Nasopharyngeal swab samples taken from patients with respiratory tract infection findings at their first admission were studied using the multiplex polymerase chain reaction method. Patient's age, gender, diagnosis of primary disease, comorbid diseases, chemotherapy and steroid use, bone marrow transplant history, respiratory symptoms, lung computer tomography findings, serum white blood cell, lymphocyte, neutrophil and thrombocyte counts, biochemical parameters, additional viral the factors were recorded.

Results: 43 patients with a mean age of 48 years were included in the study. % 62,8 of our patients were men. The most common primary disease diagnosis was acute myeloid leukemia (% 34,9). At least one respiratory tract virus was detected in % 41,8 of our patients. The most common virus we detected was influenza A (% 23,3). At least one virus was isolated in % 61,1 of our patients with lymphopenia. The lower respiratory tract infection rate in our patients was % 60,5. In patients with pneumonia, ground glass densities (% 32,6) were detected most frequently on radiological imaging, and most of these patients had a history of recent chemotherapy. Most patients with a history of bone marrow transplant and over 65 years of age had pneumonia. The most common accompanying infection was bacterial pneumonia (% 13,9).

Conclusion: Viruses are an important factor in patients who are followed up for hematological malignancy and present with respiratory tract infection. The most frequently detected viruses in these patients are Respiratory syncytial virus, Influenza A and B, Parainfluenza virus, Rhinovirus, Human metapneumovirus, Adenovirus, Coronavirus and Bocavirus, and methods such as PCR are valuable in rapid diagnosis.

Key words: Hematological malignancy, Respiratory viral infection, PCR.

1. GİRİŞ

Dünya üzerinde, üst ve alt solunum yolu enfeksiyonuna neden olan çok sayıda viral enfeksiyon etkeni tanımlanmıştır. Sağlıklı kişilerde, 2-60 yaşlarında, bu enfeksiyonlar konağın bağışıklık sistemi tarafından genellikle baskılanır ve hastalık semptomları üst solunum yolu enfeksiyon belirtileri ile sınırlı kalır. Enfekte kişiler sadece hafif ve geçici soğuk algınlığı benzeri semptomlar yaşarlar. Bununla birlikte, 2 yaşından küçük çocuklarda, 65 yaşından büyük yetişkinlerde, kronik akciğer hastalığı, nöromüsküler hastalığı, hava yolu anomalileri, astım veya hemodinamik olarak önemli konjenital kalp hastalığı olan hastalarda ve ayrıca bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda solunum semptomları daha yaygın, şiddetli ve yaşamı tehdit eden tablolar ile karşımıza çıkmaktadır. ⁽¹⁻³⁾

İnsan vücudunda immünsüpresyona neden olan farklı durumlar vardır. Bunlar arasında, bazı kanser türleri, özellikle hematolojik maligniteler önemli immünsüpresyon nedenleri arasındadır ve doğrudan bağışıklık sistemini etkileyerek ciddi akut solunum yolu hastalıkları için elverişli koşullar oluştururlar. ⁽⁴⁾ Son yıllarda hematolojik malignite tedavisinde yaşanan ilerlemelerle birlikte daha çok sayıda hasta tanımlanmaktadır. Tıbbi teknoloji ve uygulamalardaki bu gelişmeler, hastaların yaşam sürelerini uzatmakla beraber bu, hematolojik maligniteli hastalarda enfeksiyon gelişime ihtimalini arttırmaktadır.

Bu hastalarda bakteriyel ve fungal etkenler gibi, viral etkenler de önemli mortalite ve morbidite nedenidir. ⁽⁵⁻⁶⁾ Solunum yolu enfeksiyonlarıyla ilgili yapılan çalışmalarda İnfluenza A, İnfluenza B, İnsan Rinovirüs (HRIV), Respiratuvar Sinsityal Virüs (RSV), Koronavirüs (KV), İnsan Parainfluenza Virüs (HPİV), ve nispeten yakın zamanda etken olarak tanımlanmış İnsan Metapnömovirüs (HMPV) ve İnsan Bokavirüs (HBoV) sıklıkla karşımıza etken olarak çıkan virüsler arasındadır. ⁽⁷⁻⁹⁾ Bu hasta popülasyonunda, bu virüsler genel popülasyonda olduğu gibi üst solunum yolu enfeksiyonlarına neden olurlar. Çalışmalarda bu virüs enfeksiyonlarının; lösemi, lenfoma, myelom, karsinom ve sarkom olguları başta olmak üzere, hematolojik kanserli hastalarda alt solunum yolu enfeksiyonu tablolarına ilerlediği ve ölümlere neden olabildiği bildirilmiştir. ⁽¹⁰⁾

Bu viral etkenler hastalarda klinik olarak kendisini sadece ateş ile gösterebileceği gibi semptomları oldukça silik olabilir. Bu durum hastaların uzun süre çok sayıda ampirik antibiyoterapi kullanmasına yol açmaktadır. Çoklu ilaca dirençli bakterilerin tedavisi günümüzün en önemli sorunudur ve uygunsuz antibiyotik kullanımı bu durumun temel nedenlerindendir. ⁽¹¹⁻¹⁴⁾ Tanı geciktikçe toksisite gibi sorunlar ortaya çıkmakta ve mortalite oranları da artış göstermektedir. ⁽¹⁵⁾ İnfluenza için olanlar dışında, şu anda mevcut olan antiviraller etkinlik açısından sınırlıdır ve/veya toksisite potansiyelleri yüksektir. Etkenlerin sebep olduğu ciddi klinik sonuçlar ve tedavideki sınırlı yaklaşımlar nedeniyle, etkenlerin kısa sürede tespiti son derece önem kazanmıştır.

Son yıllarda moleküler tanıların yaygın kullanımı ile, bu enfeksiyonların klinik hastalıklarının epidemiyolojisi ve spektrumu daha iyi karakterize edilebilmektedir. ⁽¹⁶⁾ Solunum yolu viral enfeksiyonların tespiti; nazofarengeal aspirat, nazal ve/veya boğaz sürüntülerinde, balgam örnekleri, trakeal aspiratlar veya Bronko-alveolar Lavaj (BAL) örnekleri ile elde edilir. Günümüzde solunum yolu viral enfeksiyonlarının teşhisinin, genel olarak bundan sonra polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) olarak anılacak olan kantitatif nükleik asit çoğalma testleri (NAAT) ile yapılması önerilmektedir.

Bu çalışmada, solunum yolu enfeksiyon bulguları olan hematolojik maligniteli olgularda viral etkenlerin, güvenilirliği yüksek bir test olan PZR yöntemini kullanılarak erken tespiti amaçlanmıştır. Böylece ülkemize ilişkin viral solunum yolu etkenlerinin çalışma süresince prevalansının belirlenmesine katkı sağlanması ve literatür ile karşılaştırılması ve tartışmaya açılması sağlanacaktır. Ayrıca asemptomatik yada septomatik olan viral etkenlerin saptanması sayesinde, uygun tedaviyle pnömoni ve pnömoni ile ilişkili mortalite azaltılabilir ve gereksiz antibiyotik tüketimi önlenir. Viral etkenlerin hızlı tespiti ile gerekli izolasyon önlemlerinin alınarak hastane kaynaklı salgınların önüne geçilmesine de bu çalışmaların önemli bir katkısı olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hematolojik Maligniteler

Hematopoetik hücrelerin yapımı embriyogenez ile birlikte başlar ve fetal karaciğer, timus ve kemik iliğinde fetal hayat boyunca devam eder. Kan hücrelerinin üretilme süreci, normal koşullarda oldukça karmaşık olsa da bir düzen içinde kemik iliğinde ve timusta belli mikro anatomik çevrelerde gerçekleşmekte ve bu hücreler, olgun morfolojiye sahip işlevsel hücreler olarak çevre kanına geçmektedirler. ⁽¹⁷⁾

Bu süreçlerin herhangi bir evresinde, erken dönem ya da olgunlaşmış hücrelerde ve onların sürecini belirleyen genlerde meydana gelen genetik değişimler, kalıtsal faktörler, çevresel ve kimyasal maruziyetin etkisi hematolojik malignitelerin ortaya çıkmasına neden olur. Her yaş ve cinsiyeti etkileyen bu hastalıklarda klinik ani başlar ve tedavi edilmez ise mortalite ile sonuçlanır. ⁽¹⁷⁾

2.1.1. Lösemiler

2.1.1.1. Akut Lenfoblastik Lösemi

Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL), kemik iliğindeki malign klonal bir hastalıktır. Bu hastalıkta, erken lenfoid prekürsörlerin çoğalması ve ilikteki normal hematopoetik hücrelerin yerini alması hastalığın patogenezi oluşturur. ALL çocukluk dönemi lösemilerinin % 80'inden sorumludur, 3-7 yaşları arasında sıktır. Erişkinlerde de görülebilir ve tüm erişkin lösemilerinin % 20 sini oluşturur. ⁽¹⁸⁾ Etiyolojide radyasyon, kemoterapi, benzen, kromozom anormallikleri ön plana çıkmaktadır.

Akut lenfoblastik lösemnin belirti ve bulguları aşağıda belirtilmiştir:

- Ateş, halsizlik, çarpıntı, baş dönmesi ve efor dispnesi gibi anemi bulguları
- Dissemine İntravasküler Koagülasyon (DİK) tablosu, trombüs oluşumu ve pıhtılaşma problemleri (peteşi, purpura ve ekimozlar) gibi kanama bulguları
- Ele gelen lenfadenopati
- Mediastinal kitle ile ilgili semptomlar (örn: nefes darlığı)
- Kemik ağrısı (şiddetli ve sıklıkla atipik olabilir)
- Sol üst kadranda dolgunluğu ve splenomegaliye bağlı erken tokluk (olguların yaklaşık % 10'u)

- Lökostaz belirtileri (örn: solunum zorluğu, değişen mental durum)
- Lösemik hücrelerle deri infiltrasyonundan kaynaklanan döküntüler
- Tonsillitten pnömoniye değişkenlik gösteren enfeksiyon tabloları

ALL de tanıda; kan sayımı, periferik yayma, koagülasyon faktörleri, laktat dehidrogenaz, ürik asit, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri kullanılmaktadır. Göğüs grafisi ve tomografisi, EKG ve kemik iliği aspirasyon biyopsisi tanı için diğer gerekli yöntemlerdir. Kemik iliği materyalinden de tanı için aşağıdaki yöntemler çalışılmaktadır:

- Histoloji- İmmün histokimya / akış sitometrisi
- Sitogenetik floresan in-situ hibridizasyon
- Polimeraz zincirleme reaksiyonu

Akut lenfoblastik lösemnin tedavisi, hasta yaşına ve Philadelphia kromozom durumuna göre sınıflandırılır. ALL nin tedavisinde kullanılan yöntemler şu şekilde sıralanabilir:

- İndüksiyon kemoterapisi
- Konsolidasyon kemoterapisi
- Bakım kemoterapisi
- Philadelphia kromozom pozitif hastalar için tirozin kinaz inhibitörlerinin dahil edilmesi
- CD20 + hastaları için rituksimab dahil edilmesi
- Merkezi sinir sistemi profilaksisi için intratekal kemoterapi
- Kök hücre nakli
- Destekleyici bakım (örn. Kan ürünleri, antibiyotikler, büyüme faktörleri) ⁽³⁵⁾

2.1.1.2. Akut Myeloid Lösemi

Akut myeloid lösemi (AML), hematopoetik öncüllerin gelişimin erken bir aşamasında tutulduğu kemik iliğindeki kötü huylu bir hastalıktır. Çoğu AML alt tipinin, kemik iliğindeki % 20'den fazla blast hücresini tutması ile diğer hematolojik

hastalıklardan kolayca ayırıcı tanısı yapılabilir. Akut myeloid lösemideki altta yatan patofizyoloji, gelişimin en erken aşamalarında kemik iliği hücrelerinin olgunlaşmasını içerir. Öncül hematolojik bozukluklar (MDS, PV, Fankoni anemisi) ailesel sendromlar, çevresel maruziyetler ve ilaç maruziyetleri dahil olmak üzere AML'nin oluşumunda çeşitli faktörler rol oynamaktadır. Bununla birlikte, yeni tanı AML ile başvuran çoğu hastanın tanımlanabilir bir risk faktörü yoktur.

Akut myeloid lösemili hastalar kemik iliği yetmezliği, lösemik hücrelerle organ infiltrasyonu veya her ikisinden kaynaklanan semptomlarla tanı alır. Semptom ve bulgular ALL ile benzerdir. Akut lenfoblastik lösemide olduğu gibi AML için yapılan çalışmalarda da kan testleri, kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi (kesin tanı testleri) ve genetik anormalliklerin analizi yer almaktadır. Akut myeloid lösemi tedavisinde günümüzde genel olarak birçok klinikte sitozin-arabinozid, idarabusin, fludarabin, mitaksantronlu rejimlerin yanında allojenik ve otolog kök hücre nakli kullanılmaktadır. (19)

2.1.1.3. Kronik Lenfositler Lösemi

Kronik Lenfositler Lösemi (KLL), olgun görünümlü neoplastik B lenfositlerin periferik kan, kemik iliği, lenf düğümü, dalak ve karaciğer gibi lenfoid bileşimi olan dokularda artışı ile karakterize bir neoplazmdır. Hastalık daha çok ileri yaş popülasyonunda görülür, ortalama görülme yaşı 70 olmakla birlikte 3. ve 4. dekatta tanı alan hastalar da mevcuttur. Hastalar tanı anında asemptomatik olabileceği gibi; B semptomları (kilo kaybı, ateş, gece terlemesi), anemiye bağlı solukluk, trombositopeniye bağlı kanama, lenf nodu veya organ tutulumuna bağlı semptomlar, hipogamaglobulinemiye bağlı sık enfeksiyon öyküsü ile de başvurabilir. KLL’de tanıda hemogram, periferik yayma, periferik kandan akım sitometrik inceleme gereklidir. Diğer lösemilerden farklı olarak, KLL ile açıklanamayan sitopeniler olmadıkça kemik iliği incelemesi gerekli görülmemektedir. Tanı için çevresel kandaki monoklonal B-lenfosit sayısının mm^3 ’te 5000’in üzerinde olması, periferik yaymada küçük olgun lenfositlerin görülmesi ve bu lenfositlerin akım sitometrisinde KLL için özgün imünofenotipik özellik (CD5, CD19, CD23, CD20, CD79b, FMC7) taşıması gerekmektedir. (20) KLL tanısı alan hastaların tanı anından itibaren sağkalımı 2 yıldan 20 yıla kadar değişmektedir. Bu nedenle sağkalım beklentisi farklı olan hastaları ayırmak

için çeşitli evrelendirme sistemleri oluşturulmuştur. Bunlardan Rai ve Binet evreleme sistemleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Her iki evreleme sisteminde de lenfadenopati, hepatomegali/splenomegali, anemi ve trombositopeni evreyi belirleyici faktörlerdir.

KLL tanısı alan hastalarda tedavi kararı Uluslararası Kronik Lenfositik Lösemi Çalışma Grubu'nun 2008'de güncellediği tedavi endikasyonlarına göre verilir. KLL tanısı alan hastaların bir kısmı (düşük riskli Binet Evre A veya RAİ Evre 0 hastalar) tedavisiz izlemle normal popülasyonla aynı sağkalım sürelerine sahipken, bir kısmı ise agresif hastalık nedeniyle kısa sürede kaybedilmektedir. Ancak son yıllarda KLL tedavisindeki gelişmeler sonucu tedavi endikasyonu olan hastalarda kullanılan yeni rejimler ile hastalıksız sağ kalım ve yanıt oranları artmıştır. Kullanılan tedaviler, klorambusil, siklofosamid, vinkristin, doksorubisin, prednizon, fludarabin, kladribin, monoklonal antikorlar (rituksimab, ofatumumab ve obinutuzumab) ve ibrutinib, idelalisib gibi hücre içi yolak inhibitörleri şeklinde sıralanabilir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda FCR (fludarabin-siklofosamid-rituksimab) ve alemtuzumablı rejimlerle yüksek tam remisyon ve total yanıt oranı elde edildiği ve progresyonsuz sağkalımın arttığına dair veriler saptanmıştır. ⁽²⁰⁾

2.1.1.4. Kronik Myeloid Lösemi

Kronik Myeloid Lösemi (KML), miyeloid seri hücrelerinin aşırı ve kontrolsüz çoğalmasıyla karakterize, primitif hematopoetik kök hücrenin klonal bir hastalığıdır. Erişkinlerde yeni tanı konan lösemilerin % 20'sini oluşturur. ⁽³⁸⁾ 1960 yılında Peter Nowel ve David Hungerford tarafından KML'li hastalarda anormal bir kromozom tanımlanmış ve bu kromozom bulunduğu şehrin adı ile Philadelphia kromozomu (Ph) olarak isimlendirilmiştir. KML tanısı, periferik kan yayması ve kemik iliği incelemesi ile birlikte karyotip analizinde Ph kromozomu varlığının veya Floresan İn-situ Hibridizasyon (FISH) ya da Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) yöntemi ile BCR-ABL füzyon geninin saptanması ile konur. ⁽²¹⁾

Hastalığın erken evrelerinde semptom olmazken, hastalığın ilerlemesi ile yorgunluk, ateş, gece terlemesi, kilo kaybı, splenomegaliye bağlı karın sol üst kısmında dolgunluk şikâyetleri ortaya çıkar. Hastalık kronik, akselere ve blastik evre olmak üzere üç kısma ayrılır. Evre ilerledikçe hastalığın seyri kötüleşir. Son evrede akut lösemi kliniği gelişir ve tedavisi güçtür. Tedavide kronik evrede lokoferaz, bisülfan ve

hidroksiüre yararlıdır ancak kür sağlamaz. İnterferon tedavisinin Ph kromozomunu azalttığı gösterilmiştir. Bugün için KML’de kür potansiyeli olan tek tedavinin allojeneik kemik iliği transplantasyonu olması fakat uygun donör yetersizliği nedeniyle çok az sayıda kişiye uygulanabilmesi, transplantasyon için uygun donörü olmayan hastalarda uygulanan interferon- α tedavisine rezistans veya intolerans gelişebilmesi gibi durumlar KML’de tedavi seçeneklerini kısıtlamaktadır. Bu aşamada tirozin kinaz inhibitörü olan imatinib tedavisi alternatif olarak klinik kullanımda yerini almıştır. İmatinip tedavisinin yan etkileri nedeniyle son zamanlarda 2. kuşak tirozin kinaz inhibitörü olan dasatinip ve nilotinib kullanıma girmiştir. ⁽²²⁾

2.1.2. Lenfomalar

Lenfoma lenfositlerin oluşturduğu bir kanser tipidir. Lenf dokusunun malign tümörüne verilen genel bir isimdir. Kanser ya normal hücrelerin hızla çoğalması veya normal lenfositlere göre daha uzun süre yaşamaları ile oluşur. Malign lenfoid hücreler de normal lenfositler gibi lenf düğümü, dalak, kemik iliği, kan ve diğer organlarda çoğalır. Lenfoma; Hodgkin lenfoma ve Hodgkin dışı lenfoma adı altında iki büyük gruba ayrılır. ⁽²³⁾

2.1.2.1. Hodgkin Lenfoma

İlk kez tarif eden Thomas Hodgkin’in adı ile anılan hastalıktır. Hodgkin lenfomanın nedeni, kesin olarak bilinmemektedir. Her yaşta ortaya çıkabilmekle birlikte daha çok genç erişkinlerde görülür. Erkeklerde daha sık ortaya çıkar. En sık klasik Hodgkin Lenfoma (HL) alt tipi (% 95) görülürken daha az sıklıkla Nodüler Lenfosit Predominant HL (NLPHL) alt tipi görülür (% 5). Tanı için eksizyonel lenf düğümü biyopsisi tercih edilmelidir. Evrelemede Ann Arbor sistemi kullanılır. Tedavide adriamisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin (ABVD), bleomisin, etoposid, adriamisin, siklofosamid, onkovin, prokarbazin, prednizon (BEACOPP) gibi kemoterapi rejimleri ile birlikte radyoterapi kullanılabilir. ⁽¹⁸⁾

2.1.2.2. Non-Hodgkin Lenfoma

NHL’lar görülme sıklığına göre Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma, Foliküler Lenfoma, Marjinal Zon Lenfoma, *Mantle* Hücreli Lenfoma ve T Hücreli Lenfoma

olmak üzere çeşitlere ayrılır. HL'dan farkı, biyopatolojik yapısıdır. Her yaşta görülebileceği gibi yaş gruplarına bakıldığında 30-45 ve 80'li yaşlarda iki kez pik yapar. Tanı için eksizyonel lenf nodu biyopsi veya ektranodal tutulumu var ise (MALT lenfoma gibi) ilgili organı ilgilendiren doku biyopsisi ile tanı konur. Evrelemede Ann Arbor evrelemesi kullanılır. Risk gruplarına göre tedavi verilir. En sık kullanılan tedavi rejimleri: rituksimab-siklofosamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizon (R-CHOP), siklofosamid, etoposid, prokarbazin, prednizon (CEPP), etoposide, prednizolon, onkovin, siklofosamid, hidroksidaunorubisin (EPOCH) veya siklofosamid, etoposid, vinkristin, prednizon (CEOP) gibi rejimlerdir.⁽¹⁸⁾

2.1.3. Plazma Hücre Hastalıkları

Plazma hücre hastalıkları; Multiple Miyelom (MM), İkincil Monoklonal Gamopati, Önemi Bilinmeyen Monoklonal Gammopati (MGUS), POEMS sendromu, Amiloidoz, Ağır ve Hafif Zincir Hastalıkları ile Waldenström Makroglobulinemisini kapsayan genel bir isimdir.⁽¹⁹⁾ Ancak çalışmamıza aldığımız plazma hücre hastalıkları başlığı altındaki hastaların hepsinin MM tanısı olması sebebiyle MM anlatılacaktır.

2.1.3.1. Multipl Miyelom

Multipl miyelom (MM), MGUS'tan Plazma Hücresi Lösemisi'ne kadar değişen geniş bir yelpazedeki hastalıkların bir parçası olan önemli bir hematolojik malignitedir. İlk olarak 1848'de tarif edilen MM, malign plazma hücrelerinin proliferasyonu ve sonrasında gelişen Monoklonal Paraprotein (M proteini) ile karakterizedir.

MM belirti ve bulguları, acil tedavi gerektiren ciddi semptomatik komplikasyonlar ile asemptomatik belirti ve bulgulara kadar değişebilir. Bunlar:

- Kemik ağrısı
- Patolojik kırıklar
- Omurilik sıkışması (patolojik kırıktan kaynaklı)
- Zayıflık, halsizlik
- Kanama, anemi
- Enfeksiyon (sıklıkla pnömokok türleri)
- Hiperkalsemi

- Böbrek yetmezliği
- Nöropatiler.

Hastaların geneli ilgisiz sorunlar veya halsizlik, çabuk yorulma, bel ağrısı gibi nonspesifik şikayetler ile doktora başvururlar. Bu sebepler ile değerlendirilirken rutin kan tetkikleri sırasında MM'den şüphe edilerek tanı konulur. Hastaların üçte birinde, genellikle aksiyal iskeleti tutan bir patolojik kırık meydana geldikten sonra tanı konur.

Bir MM hastasının fizik muayenesinde şu bulgular elde edilebilir:

- Göz muayenesinde: Eksüdatif maküla dekolmanı, retinal hemoraji veya pamuk yünü lekeleri
- Dermatolojik değerlendirme: Trombositopeniden kaynaklı ekimoz veya purpura, anemiden kaynaklı solgunluk; Ekstramedüller Plazmasitomalar (en yaygın olarak aerodesteransif sistemde fakat aynı zamanda orbital, kulak kanalı, kutanöz, gastrik, rektal, prostatik, retroperitoneal alanlarda da görülebilir)
- Kas iskelet sistemi muayenesi: Özellikle aksiyel sistemde kemik hassasiyeti veya ağrı
- Nörolojik değerlendirme: Duyusal seviye değişimi, omurilik sıkışmasına karşılık gelen bir dermatomun altındaki his kaybı, nöropati, miyopati, olumlu Tinel işareti veya pozitif Phalen işareti
- Abdominal muayene: Hepatosplenomegali
- Kardiyovasküler değerlendirme: Kardiyomegali

Amiloidozu olan MM hastalarında, karakteristik muayene bulguları aşağıdakileri içerir:

- Omuz pedi işareti
- Makroglossi
- Tipik deri lezyonları- Deri altı nodüller
- Post-proktoskopik peripalpebral purpura (öksürük, kusma, Valsalva manevrası veya spirometrik test sırasında zorla ekspirasyon durumunda göz kapağı altında kanama)

- Karpal tünel sendromu

MM tanısında kullanılan testler

- Monoklonal protein için serum ve idrar deęerlendirmesi
- Serum serbest hafif zincir testi
- Kemik iliği aspirasyonu ve / veya biyopsi
- Serum beta2-mikroglobulin, albümin ve laktat dehidrojenaz lm
- Standart metafaz sitogenetik
- Floresan in situ hibridizasyon
- Kemik surveyi
- MRG

MM tanısında kullanılan rutin laboratuvar testleri aşağıdakileri içerir:

Tam kan sayımı ve periferik yayma, sedimentasyon, C-reaktif protein, kapsamlı metabolik panel (rneęin, toplam protein, albümin ve globulin, üre, kreatinin, ürik asit seviyeleri), Bence Jones proteininin (kappa-lambda hafif zincirleri), protein ve kreatinin klerensinin nicelleştirilmesi için 24 saatlik idrar toplanması, serum viskozitesi

MM tedavi ve yönetimi:

Günümüz şartlarında MM'e yönelik tam küratif bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Bununla birlikte, otolog kök hücre nakli, radyoterapi ve bazı durumlarda cerrahi bakım gibi yaklaşımlar, bu hastalığın yan etkilerinin ortaya çıkmasını engellemeye , hastalığın ciddiyetini azaltmaya ve ilişkili komplikasyonları yönetmeye yardımcı olmuştur.

Klinikte MM'ye yönelik yüksek doz birçok kemoterapi ve otolog kök hücre nakli kullanılmaktadır. MM'li hastalarda kullanılan kemoterapi rejimleri şunları içerir:

- Thalidomide, ya tek bir ajan olarak ya da steroidler ya da melfalan ile birlikte
- Lenalidomid ve deksametazon
- Bortezomib ve melfalan
- VAD (vinkristin, doksorubisin ve deksametazon)
- Melfalan ve prednizon
- Karfilzomib, Daratumumab, Elotuzumab, Iiksazomib de yeni kullanılmaya başlanan ilaçlardandır. ⁽¹⁹⁾

2.1.4. Myelodisplastik Sendrom

Myelodisplastik Sendromlar (MDS) displastik ve yetersiz sayıda kan hücrelerinin üretimi ve değişen oranlarda akut lösemiye dönüşüm riski ile karakterize, heterojen bir grup malign kök hücre hastalığıdır. Bu hastalıklar kendiliğinden veya mutajenik ajanlara maruziyet sonrasında meydana gelebilmektedir. Hastalık primer MDS şeklinde olabileceği gibi, antineoplastiklere sekonder MDS şeklinde de karşımıza çıkabilmektedir. MDS 5 tip gruba ayrılır ve sınıflamada WHO sınıflaması kullanılmaktadır. Klinikte yaygın vücut ağrısı, eklem ve kol bacak ağrısı, halsizlik, morarmalar, özellikle solunum yolu enfeksiyon tabloları görülür. Tanı için açıklanamayan bir sitopeni, en az iki seride morfolojik miyelodisplazi, edinsel klonal sitogenetik anomali veya blast oranının %5 ten büyük olması şartlarından en az ikisini sağlamalıdır. ⁽¹⁷⁾

Prognoz tiplere göre değişkenlik göstermekle birlikte, sıklıkla AML'ye transformasyon görülebilmektedir. Tedavi primer ve destek tedavilerinden oluşmaktadır. Destek için lökositten fakir eritrosit transfüzyonu, demir şelasyonu, EPO, G-CSF önerilmektedir. Primer tedavide anti-timosit glabulin veya siklosporin, anjiyogenez inhibitörleri, talidomid, amifostin, 5-azasitidin ve arenik trioksin önerilmektedir. Ancak bunlara rağmen kür tedavi allojenik kemik iliği naklidir. KMML için son yıllarda imatinib kullanımı oldukça fayda sağlamaktadır. ⁽¹⁷⁾

2.2. Hematolojik Maligniteli Hastalarda Enfeksiyona Yatkınlığın Oluşmasını Etkileyen Faktörler

Hematolojik maligniteler biyoloji ve davranış modelleri ile oldukça değişken bir kanser grubudur. Son yıllarda hematolojik malignitelerin hem primer hastalık tedavileri hem de destek tedavilerindeki gelişmeler bu hasta grubunun sağkalım süresini uzatmıştır. Bununla birlikte hematolojik maligniteli hastalar, gerek aldıkları kemoterapi, radyoterapiler ve kök hücre nakilleri, gerekse hastalıklarının getirdiği immünsüpresyon nedeniyle immün sistemi önemli derecede baskılanmış bir hasta grubudur. Bu nedenle bu hastalar morbidite ve mortalitesi yüksek olan ciddi enfeksiyon tabloları ile savaşılmaktadırlar. ⁽²²⁻²⁴⁾

Ayrıca uzun ve yoğun tedavileri takiben hastanede kalış sürelerinin uzaması hastane enfeksiyonlarının da işin içine girdiği ciddi enfeksiyon tablolarına yol

açmaktadır. ⁽²²⁻²⁴⁾ Uzamış antibiyotik kullanımı ve çeşitli etkenlere karşı uzun süre profilaktik antibiyotik kullanımı antibiyotik direnç mekanizmalarının gelişmesine yol açmaktadır. Bu hastalarda uygun zamanda doğru antibiyotik kullanılmadığında kültür ve mikrobiyolojik verilere göre daha sonra uygun antibiyotiklere geçilse de mortalite yüksek oranda artmaktadır. ⁽²⁵⁾ Ayrıca bu hastalara verilen parenteral nütrisyonlar fungal enfeksiyonlara yatkınlığı arttırmaktadır. Anemi ve trombositopeni için yapılan transfüzyon tedavileri transfüzyon ilişkili bakteriyel sepsislere yol açmaktadır. Kök hücre nakli sonrası graft versus host hastalığına (GVHD) bağlı mukozal savunma yetersizliği oluşmakta, bunu tedavi etmek amaçlı yüksek doz kortikosteroid kullanımı da hücrel immünyetmezlik oluşturmaktadır. ⁽²⁶⁾

2.2.1. Enfeksiyonlara Karşı Artan Duyarlılığın Mekanizması

Hematolojik malignansili hastalarda enfeksiyon duyarlılığını arttıran birden fazla faktör vardır. Bu ortak faktörler şu şekildedir: ⁽²⁵⁾

1. Fagositozun bozulmasına neden olan nötropeni
2. Hücrel immün defektli anormal T hücreleri
3. Humoral immün defektli anormal B hücreleri
4. Cilt bütünlüğünü bozan santral venöz kateterler
5. Splenektomi sonrası suboptimal retikuloendotelyal sistem
6. Kemoterapi ilişkili immünsüpresyon

2.2.1.1. Nötropeni

Nötropeni lösemilerde sık karşılaşılan çok önemli bir immün defektir. Bu hastalara verilen indüksiyon kemoterapileri derin nötropeni ile sonuçlanmaktadır. Bu tablo hastaları gram pozitif kok, gram negatif basil ve mantar enfeksiyonlarına karşı daha savunmasız hale getirir. Bu hastalardaki en önemli enfeksiyon nedeni nötropeni olmakla birlikte nötropeni süresi ve derinliği enfeksiyonun şiddeti açısından önemlidir. Bu hastalarda nötrofil sayısı normal olsa da anormal göç ve fagositöz yeteneği nedeniyle bakteri ve mantarlara karşı ilk savunma hattı olan nötrofil fonksiyonları kaybedilmiş olacaktır. Febril nötropeni bu hastalar için bilinen önemli bir sorundur. Mutlak nötrofil sayısı 100'ün altında olan ve nötropeni tablosu 7 gün kadar süren

hastaların yüksek riskli nötropeni tablosunda olduğu kabul edilmektedir. Bu hastalarda ön planda kan dolaşımı enfeksiyonları saptanırken, pulmoner, orofarengeal, gastrointestinal, üriner ve cilt enfeksiyonları bu enfeksiyon tablosunu takip etmektedir. (27-28)

2.2.1.2. Anormal T Hücreli Bozulmuş Hücresel İmmün Fonksiyon

T hücre disfonksiyonu daha çok HL ve T Hücreli Lenfomalar ile Saçlı Hücreli İLösemiler’de görülmektedir. Akut ve kronik lösemilerde de bazı T hücre fonksiyonları bozulabilir. Bunun yanında verilen steroid tedavisi, radyoterapi, siklosporin, azotioprin, takrolimus ve fludarabin tedavileri de hücresel immüniteyi bozmaktadır. Hücresel immünite hücre içi patojenlere karşı koruma sağlar. Bu nedenle bu hastalarda hücre içi patojen olan *Listeria*, *Legionella*, *Salmonella*, *Nocardia*, *Pneumocystis*, *Toxoplasma*, *Cryptosporidium*, *Mycobacteria*, *Candida*, *Cryptococcus*, *Histoplasma* ve Herpes Simpleks Virüs (HSV) enfeksiyonlarına karşı yatkınlık oluşur. (25)

2.2.1.3. Anormal B Hücreli Bozulmuş Humoral İmmün Fonksiyon

İmmünglobulinler B lenfositler tarafından üretilir. MM, Waldenstrom Makroglobulinemi ve Ağır Zincir Hastalığı; immünoglobulin anormallikleri ve plazma hücrelerinin anormal üretimi ile karakterizedirler. Bunların yanında KLL’de immünoglobulin üretimi kusurlu olan bir malign B lenfosit bozukluğudur. İmmünoglobulinler, kapsüllenmiş organizmalara, yani *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve *Neisseria meningitidis*’e karşı koruma sağlar. Humoral disfonksiyonu olan hastalar, sinüzit, pnömoni, menenjit veya sepsis gibi kapsüllü etkenlerin oluşturduğu enfeksiyon tabloları için risk altındadırlar. (29)

2.2.1.4. Cilt Bütünlüğünü Bozan Santral Venöz Kateterler

Santral venöz kateterlerin kullanımı bu hasta grubunda giderek artmaktadır. Bu durum cilt bütünlüğünün bozmasına ve nozokomiyal flora ile kolonizasyona neden olmaktadır. Bu hastalarda gram pozitif koklar gram negatif basillere göre ön plana çıkmaktadır. Stafilokok ve Streptokok türleri, enterokoklar, enterik gram-negatif çubuklar ve *Kandida*, kateterle ilişkili enfeksiyonlarda izole edilen yaygın organizmalardır. Çıkış yeri enfeksiyonları, tünel enfeksiyonları ve kateterle ilişkili kan

dolaşımı enfeksiyonları olmak üzere üç tür merkezi venöz kateter enfeksiyonu tanımlanmıştır. ⁽³⁰⁾

2.2.1.5. Splenektomi

KML, HL ve Saçlı Hücreli Lösemi tedavisinde gerek görüldüğünde splenektomi yapılabilir. Splenektomi, kapsüllü organizmalara ve belirli parazitlere karşı bozulmuş antikor tepkisine ve optimal olmayan opsonizasyona yol açar. Splenektomi uygulanmış kişiler *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. meningitides*, *Capnocytophaga canimorsus* ve *Babesia* ile enfeksiyon riski altındadır. Splenektomili hastalar bu kapsüllü bakterilerle fulminan sepsis riski altındadır ve bu bireyler bu organizmaların kapsüler polisakkaritlerine karşı aşılanmalıdır. ⁽³¹⁾

2.2.1.6. Kemoterapiye Bağlı İmmünsüpresyon

Kemoterapötik ajanlar, bağışıklık sisteminin farklı bileşenlerini hedefleyerek hastaları enfeksiyonlara karşı savunmasız hale getirir. Etki mekanizmalarına bağlı olarak, bağışıklık sisteminin bir veya birden fazla kısmını etkileyebilirler. Kemoterapi ayrıca gastrointestinal bariyerin bozulmasına ve bağırsak florasının kan dolaşımına karışmasına neden olur. İndüksiyon kemoterapisi, myelosupresif ilaçların bir kombinasyonundan oluşur ve hastaların çoğunda nötropeni ile sonuçlanır. Bazı kemoterapötik ajan grupları ise, çok fazla myelosupresyon yapmadan hücrel ve/veya humoral immün sisteme etkileyebilir. Alemtuzumab gibi monoklonal antikorların ve fludarabin gibi pürin analoglarının, hücrel bağışıklık sistemi üzerinde derin etkileri vardır. Alkilleyici ajanlar ile ön tedavi sonrası enfeksiyonlar gelişebilir. Fludarabin ve klorambusilli, steroidli kombinasyonlarla tedaviler sonrası çok sık pnömoni ve sepsis tabloları karşımıza çıkmaktadır. Mikobakteriyel ve HSV enfeksiyonları da ön tedavi grubunda daha yaygındır. ⁽³²⁾

Alemtuzumab, hem T hem de B lenfositlerinde bulunan CD52'ye yönelik monoklonal antikorlardan biridir ve bu ajanlarla tedavi, derin lenfopeni ile sonuçlanır. Son çalışmalar, KLL hastalarında Alemtuzumab ile tedavi sonrası CMV enfeksiyonunda artış olduğunu göstermektedir. ⁽³³⁾

Klinik uygulamada monoklonal antikorların kullanımı ile tüberküloz enfeksiyonunun hücre içi patojenler, *Listeria*, *Toxoplasma*, *Legionella* ile reaktivasyonu ve Herpes, Hepatit B ve C virüsleri ile enfeksiyonlar bildirilmiştir.

Hematolojik malignitelerde yüksek doz glukokortikoidlerin kullanılması hücrel bağışıklığa müdahale eder ve hastaları *Listeria*, *Legionella*, *Brucella* ve *Salmonella* gibi hücre içi patojenler için risk altına sokar ve ayrıca *Pneumocystis jiroveci* gibi mantarlar, Toksoplazma gibi hücre içi parazitler ve tüberkülozun latent reaktivasyonu için yüksek risk oluşturur. Kemik iliği ablasyonu sonrası kök hücre nakli yapılan hastalar, nötropeni ve ardından uzun süreli hücrel immün disfonksiyondan muzdariptir. Bu da gram pozitif ve gram negatif bakteriler, aspergillus gibi mantarlar ve özellikle CMV ve HSV-1 ve 2 gibi virüsler için uygun koşullar oluşturmaktadır. ⁽³⁴⁾

2.3. Sistemlere Göre Enfeksiyonlar

2.3.1. Merkezi Sinir Sistemi Enfeksiyonları

Menenjit, beynin meninkslerinin iltihaplanmasıdır ve baş ağrısı, ense sertliği, ateş, fotofobi gibi semptomlar ile kendini gösterir. Nötropenik bir hastada meningeal irritasyonun tipik belirti ve semptomları görülmeyebilir. Splenektomi uygulanan hastalar, kapsüllü bakteriler olan *S. pneumoniae*, *H. Influenzae* ve *N. meningitides* tarafından menenjit riski altındadır. Steroid ile kemoterapi alan KLL ve lenfoma hastaları, *Listeria* ve Kriptokok ile menenjit riski altındadır. ⁽³⁵⁾ Tanı serebral görüntüleme ve BOS direkt incelemesi ve kültürü ile konur ve tedavide ampirik yada kültüre yönelik antibiyotik tedavisi planlanır. Kapsüllü bakteriler, üçüncü kuşak sefalosporine duyarlıdır. Ampisilin, *Listeria* için tercih edilen ilaçtır. Kriptokok menenjiti amfoterisin b ve flusitozin indüksiyonu ve ardından flukonazol konsolidasyon tedavisi ile tedavi edilir.

Ensefalit, şuur bulanıklığı, baş ağrısı, ateş ve focal nörolojik belirtiler olarak ortaya çıkabilir. Hücre aracılı bağışıklığı etkileyen hematolojik maligniteler ve kemoterapiler, HSV, suçiçeği-zoster virüsü, CMV ve JC virüsü gibi virüslerle ensefaliti tetikleyebilir. *Listeria* ve Toksoplazma ensefaliti, sitotoksik kemoterapi ve prednizon kullanan hastalarda karşımıza çıkmaktadır. ⁽³⁶⁾ Tanıda örnekleme sonrası PZR, serolojik tetkikler, santral görüntüleme ve BOS analizi ile konur. Asiklovir, gansiklovir,

valgansiklovir ve foskarnet yaygın olarak kullanılan antivirallerdir. Asiklovir, CMV'ye karşı sınırlı aktiviteye sahiptir. JC virüs enfeksiyonları bu hastalarda oldukça mortal seyretmektedir.

Sülfadiazin ile kombine pirimetamin, toksoplazmoz için tercih edilen ilaçtır. Beyinde kitle, baş ağrısı, nörolojik defisit, nöbet ve ateşle kendini gösterebilir. Benzer lezyonlar Nocardia, *Cryptococcus*, Aspergillus ve Epstein-Barr Virüsü (EBV) ile ilişkili lenfomada da görülebilmektedir. Kesin tanı beyin biyopsisi ile konur. Trimetoprim sulfametoksazol, mantar benzeri bakteriler olan Nocardia için tercih edilen ilaçtır. Vorikonazol, invaziv aspergillosus için tercih edilen ilaçtır.⁽³⁷⁾

2.3.2. Gastrointestinal Sistem Enfeksiyonları

Ağız boşluğu, immünsüpresif tabloda etken olabilecek mukozite neden olabilen aerobik ve anaerobik bakterileri barındırır. *Streptococcus viridans* bu hastalarda bakteriyemi ve doğal kapak endokarditi için iyi bilenen bir etkindir. Çoğu *S.viridans* suşu, penisiline duyarlıdır. Bu hastalarda görülen orofaringeal ve özofageal kandidiyaz, flukonazol veya kaspofungin gibi ekinokandinler ile tedavi edilebilir. Tiflit veya nekrotizan enterokolit, indüksiyon kemoterapisi alan hematolojik maligniteleri olan hastalarda görülen bir durumdur. Çekum en yaygın tutulum yeridir. Nötropeni ve kombinasyon kemoterapisi kolon mukozal hasarına neden olarak Kandida, gram-pozitif, gram-negatif ve anerobik bakteriler dahil polimikrobiyal flora ile enfeksiyonlara neden olur. Sağ alt kadranda ağrısı, ateş ve kanlı ishal ile kendini gösterir. Görünlemede tanı için kontrastlı Bilgisayarlı Tomografi (BT) yardımcıdır. Stabil hastalar geniş spektrumlu antibiyotikler, nötropeni tedavisi ve istirahatinden fayda görür. Peritoneal belirtiler veya klinik bozulma cerrahi müdahaleyi gerektirebilir.⁽³⁸⁾ Kemoterapi sonrası *Clostridium difficile* kaynaklı ishaller gelişebilir. Önceden antibiyotik kullanımı, ileri yaş ve çoklu komorbid durumlar gelişimini kolaylaştırıcı faktörlerdir. Hastanede yatan hastaların % 50 kadarı *C. difficile* ile kolonize olur ve asemptomatik bir enfeksiyon rezervuarı görevi görür.⁽³⁹⁾ Birden fazla sulu dışkı ve kramplı karın ağrısı ile kendini gösterir. İleri tabloda hastalarda ileus, perforasyon ve toksik megakolon gelişebilir. Lokositoz ve kreatinin yükselmesi kötü prognoz göstergesidir. Hafif ila orta dereceli hastalık metronidazol ile tedavi edilir ve şiddetli hastalık oral vankomisin ile tedavi edilir. Toksik megakolon veya kolon perforasyonu subtotal kolektomi gerektirir.⁽²⁵⁾

2.3.3. Cilt Enfeksiyonları

Selülit, deri ve deri altı dokusunun yüzeysel bir enfeksiyonudur ve ağrı, ısı artışı ve kızarıklık ile kendini gösterir. Genellikle mikroorganizma girişi ciltte küçük bir çatlaktan kaynaklanır. *Staphylococcus aureus* ve Grup A Streptokoklar genellikle etkindir. Nekrozu ve doku kaybını önlemek için immünsüpresif hastalarda selülit agresif bir şekilde tedavi edilmelidir. Daha önce antibiyotik tedavisi gören hastalarda *Escherichia coli*, *Psödomonas* ve mantarlarla selülit gelişebilir. Amoksisilin-klavulanat, klindamisin, kinolonlar ve anti-psödomonal penisilin kullanımı uygundur. Ektima gangrenozum, *Pseudomonas aeruginosa* bakteriyemileri sonrası gelişebilir. Çoğunlukla bası olmayan bölgelerde görülen, merkezi nekroza ilerleyen ağrısız yuvarlak bir papül olarak başlar. Deri bölgelerini besleyen küçük kan damarlarının bakteriyel tıkanmasından kaynaklanır. Bazen *E. coli* ve metisiline dirençli *S. aureus* benzer lezyonlara neden olabilir. Tedavisi antibiyotik ve cerrahi debridmandır. ⁽⁴⁰⁾

Yaygın kandida enfeksiyonunda papüller, maküller veya püstüller görülebilir. Bu tür lezyonlarda biyopsi tanısız olabilir. Hematolojik maligniteleri olan hastalarda kateter çıkış enfeksiyonları da yaygındır. Bu tabloda kateterlerin çıkış bölgesinde kızarıklık ve ısı artışı olur. Çoğu zaman topikal veya oral antibiyotiklerle tedavi edilebilir. Tünel enfeksiyonu ise, kateter tünelinin enfeksiyonu anlamına gelir ve deri altı kateter boyunca sertleşme ve hassasiyet ile kendini gösterir. Tünel enfeksiyonları en iyi şekilde kateterin çıkarılması ve oral veya parenteral antibiyotiklerle tedavi edilir. ⁽⁴¹⁾

2.3.4. Kardiyovasküler Enfeksiyonlar

Bakteriyel endokardit, sağ atriya yerleştirilen intravenöz kateterlerden, kalp kapakçıklarındaki hasardan ve bakteriyemiden kaynaklanabilir. Endokardit yeni üfürümler, kalp yetmezliği veya immünolojik veya embolik fenomen ile kendini gösterir. Değiştirilmiş Duke kriterleri, endokarditin doğru teşhisi için histolojik, laboratuvar, EKG ve klinik kriterleri kullanır. Geleneksel patojenlere olan koagülaz negatif staph, *S. aureus*, *S. viridans* ve enterokoklara ek olarak bağışıklığı baskılanmış hastalarda, dirençli gram negatif basiller ve mantarlar ile endokardit riski artmıştır. Tedavi, uzun sürelidir ve etkene yönelik antibiyotikleri içerir. Tedaviye rağmen dirençli endokardit tablosu veya hemodinamik bozulma belirtileri, kapak replasmanına ihtiyaç olduğunu gösterir. Bunlara ek olarak HL olan hastalar, *Salmonella* ile endovasküler

enfeksiyon riski altındadır. Ayrıca kemik iliği alıcılarında bakteriyel olmayan trombotik endokardit tanımlanmıştır. ⁽⁴²⁾

2.3.5. Solunum Yolu Enfeksiyonları

Hematolojik maligniteli hastalarda % 50-70 oranında enfeksiyon tabloları görülmekte olup bunların çoğu üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlarıdır. ⁽⁴³⁾ Bu hastalarda pulmoner enfeksiyonlar önemli bir mortalite nedeni haline gelmiştir. ⁽⁴⁴⁾ Kemik iliği nakil alıcılarında pulmoner infiltrasyon ve mekanik ventilasyon varlığında mortalite % 90'lara ulaşmaktadır. ⁽⁴⁵⁾ Solunum yolu enfeksiyonları üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) gibi karşımıza çıkabileceği gibi bu hasta grubunda ciddi ölümcül alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) tabloları da geliştirebilmektedirler. ⁽⁴⁶⁾

2.3.5.1. Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları

Bu hasta grubunda tam klinik öykü ve muayene, solunum yolu enfeksiyonu tanısını koymada çok önemlidir. Kanıtlanmış ÜSYE larinks üstü alınan numunelerde solunum etkeninin tespiti şeklinde tanımlanmaktadır. Bu numuneler nazal veya boğaz sürüntüleri veya nazofarengeal aspirat ve yıkamalardan elde edilir. Üst solunum yolu hastalığı tanısı ise etken tespitinin yanında semptom varlığı ve/veya enfeksiyon bulgularının varlığı ile konulabilir. ⁽⁴⁶⁾ Solunum yolu enfeksiyonu etkenleri bakteriyel, fungal, viral ya da mikobakteriyel olabilir. Ancak ÜSYE'lerde etkenler genelde viraldir. ⁽⁴⁵⁾

Klinik tablolar anatomik bölgelere göre nazofarenjit, farenjit, sinüzit, larenjit, laringotrakeit şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Nazofarenjit tablosunda hastalar soğuk algınlığı semptomları ile başvururlar. En sık tespit edilen etkenler viral olup bunlar; RIV, İnfluenza A, B, C, HPIV, RSV, Koronavirüs tipleri ve Adenovirüsler'dir. Akut sinüzit ise nazal mukoza ve sinüslerin iltihaplanması sonucu karşımıza çıkmaktadır. Akut sinüzit tablosu soğuk algınlığına göre daha uzun sürelidir ve ek semptom olarak yüzde sinüsler üzerinde ağrı, koku almada azalma ve öksürük sıklıkla eklenir. Pürülan burun akıntısı ve iyileşmeden sonra tekrar semptomlarda kötüleşme, etkenin bakteriyel olduğuna işaret eder. En sık bakteriyel etkenler *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*'dir. Farenjit tabloları ise solunum yolu semptomlarına ek olarak faringeal eritem ve şişlik, eksudatif tonsiller ve uvula ödemi ile kendini gösterir. Viral

etkenler de olabileceği gibi, bakteriyel etken olarak en sık beta hemolitik A grubu Streptokoklar tespit edilmektedir. Laringotrakeit tablolarında ses kısıklığı, inspiratuvar stridor tabloya eklenir. En sık viral etken HPIV'dır. Influenza A ve B, RSV, Adenovirüsler diğer etkenlerdir. Bakteriyel olarak *Mycoplasma pneumoniae* önemli etkenler arasındadır.⁽⁴⁷⁾

2.3.5.2. Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları

ASYE larenksin altından alınan örneklerde solunum yolu etkeninin tespit edilmesi, alt solunum yolu hastalığı ise buna ek olarak pulmoner infiltrasyon, hipoksi ve patolojik balgam varlığı olarak tanımlanabilir.⁽⁴⁶⁾ Ancak bu hastalarda pnömoni kendini nötropeni nedeniyle atipik semptomlarla gösterebilir. Pürülan balgam ve pnömonik konsolidasyon alanları olmayabilir. Hastalar sadece ateş, halsizlik ve nefes darlığı ile gelebilirler. Tanı için balgam, trakeal aspirat, BAL ve kan kültürleri ile akciğer görüntülemesi ön planda önerilmektedir.⁽²⁵⁾ Bu hastalardan tanı içi alınan örnekler mümkün olduğunca alt solunum yolundan alınmalıdır.⁽⁴⁶⁾ Bu hastalarda izole edilen etkenler ÜSYE 'ler gibi bakteriyel, viral, fungal olabilir.

2.3.5.2.1. Bakteriyel Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları

Immün sistemi normal olan hastalar toplumdan edinilmiş hem gram pozitif hem gram negatif etkenler ile enfekte olurken, bu hasta grubunun orofaringeal flora değişikliği ile birlikte dirençli gram negatif pnömoniler geliştirme riski daha fazladır. Bu hastalarda bakteriyel etkenler *S. pneumoniae*, *H. influenzae* ve dirençli gram negatiflerde en sık Klebsiella ve Psödomonas'lardır. Psödomonaslar özellikle nötropenik hastalarda oldukça mortal seyretmektedir. Bu pnömoniler radyolojik olarak en sık lobüler bilateral ve bazal infiltrasyonlar oluştururlar. Son zamanlarda muhtemelen kateter uygulamalarından kaynaklı, dirençli gram pozitif mikroorganizmalarda da artış saptanmıştır. *S. pneumoniae*, *S. viridans* ve özellikle nötropenik hastalarda *S. aureus* enfeksiyonları dikkati çekmektedir. Bu etkenler sonrası bakteriyemiler, takiben pnömoni ve ARDS tabloları sık bildirilmiştir.⁽⁴⁸⁾ Diğer sık bir bakteriyel etken olan mikobakterilerce ise en sık kavitasyonlar görülmektedir. Bronkopnömoni ve yamalı infiltratlar ise sıklıkla atipik patojenler, Mycoplasma ve Legionella'da görülmektedir. Kültürler için bronkoalveolar lavaj numunesi, direkt

floresan antikor boyama ve PZR, teşhis edilmesi zor enfeksiyonlar için yardımcı olabilir.⁽²⁵⁾

2.3.5.2.2. Fungal Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları

Akciğer mantar enfeksiyonları, bağışıklığı baskılanmış hastalarda başlıca ölüm nedenidir. Nötropenik hastalarda Aspergillus, Candida, Cryptococcus ve Mucormycosis ile fırsatçı enfeksiyonlar ortaya çıkar. Histoplazma ve Coccidioides gibi organizmalarla latent enfeksiyonun yeniden aktivasyonu, anormal hücrel bağışıklığı olan hastalarda görülebilir. Aspergillus, nötropenik kanser hastasında ve kemik iliği nakli hastalarında fungal pnömoninin en yaygın nedenidir. Uzamış nötropeni, steroid tedavisi, geniş spektrumlu antibiyotikler ve GVHD hastayı aspergillus enfeksiyonuna yatkın hale getirir. Nötropenik hastalarda mortalitenin % 60'a, kemik iliği nakli hastalarında ise % 90'a kadar çıktığı bildirilmektedir. Aspergillus pulmoner enfeksiyonu vasküler invazyonla karakterizedir ve enfeksiyon ilerledikçe hemorajik enfarktüsle nekrotizan pnömoni gelişir. Enfeksiyon çoğunlukla plevral yüzeylere bitişik, etrafı buzlu cam dansitesi olan konsolidasyon alanları içinde birden çok yamalı nodüller oluşturur. Diğer bir önemli etken olan mukor, daha çok nötropenisi, lenfoproliferatif hastalığı olan hastalarda sık olmamakla birlikte karşımıza çıkabilmektedir. Candida pnömonileri ise primer olarak nadirdir ve kandidemi sonrası görülebilir. Kriptokokal akciğer enfeksiyonu ise aspergillus pnömonisinden çok daha az yaygınlıkta görülür ve radyografik olarak kaviteyonlu veya kaviteyonsuz, tekli veya çoklu nodüller şeklinde görünür.⁽⁴⁸⁾

2.3.5.2.3. Viral Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları

Bu hasta grubunda viral enfeksiyon tabloları her sistemi tutabilmektedir. Ancak bu viral etkenler sıklıkla solunum yolu enfeksiyonlarına neden olurlar. Viral solunum yolu enfeksiyonları asemptomatik olabildiği gibi immün sistemi baskılanmış kişilerde pnömoni ve solunum yetmezliğine kadar giden hayatı tehdit eden tablolar şeklinde görülebilirler. Kemik iliği nakli hastasında CMV viral pnömoninin en yaygın nedenidir. En sık nakilden 50 ile 60 gün sonra görülür. CMV pnömonisindeki radyolojik bulgular, genellikle retikülonodüler veya nodüler olan diffüz interstisyel opasiteleri veya yaygın hava boşluğunu içerir. Teşhis bronkoskopi ile yapılır. Erken teşhis ve tedavi gansiklovir

ve yüksek doz immünoglobulin, hayatta kalma oranını artırmıştır. Genel olarak HSV daha az yaygındır ve derin nötropeni sırasında ortaya çıkar. Göğüs radyolojisinde fokal veya multifokal opasiteler oluşturabilir. Bu hasta grubunda diğer bir viral etken ise nadir olmakla birlikte VZV'dir. ⁽⁴⁸⁾

Bu etkenlerden daha nadir olmakla birlikte toplumda sık görülen diğer viral pnömoni etkeni olan virüsler de karşımıza çıkmaktadır. Bu etkenlerin başlıcaları; RSV, HMPV, HPIV, İnfluenza virüsler, Adenovirüsler, Koronavirüsler, Bokavirüsler (HBoV)'dir. Bu etkenler son yıllarda bu hasta grubunda mortalite ve morbiditelere neden olabileceği için önem aşımaya başlamıştır. ⁽¹⁵⁾ Tezimizin PZR kitinde de bu viral etkenler çalışılmaktadır.

2.4. Viral Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları Etkenleri

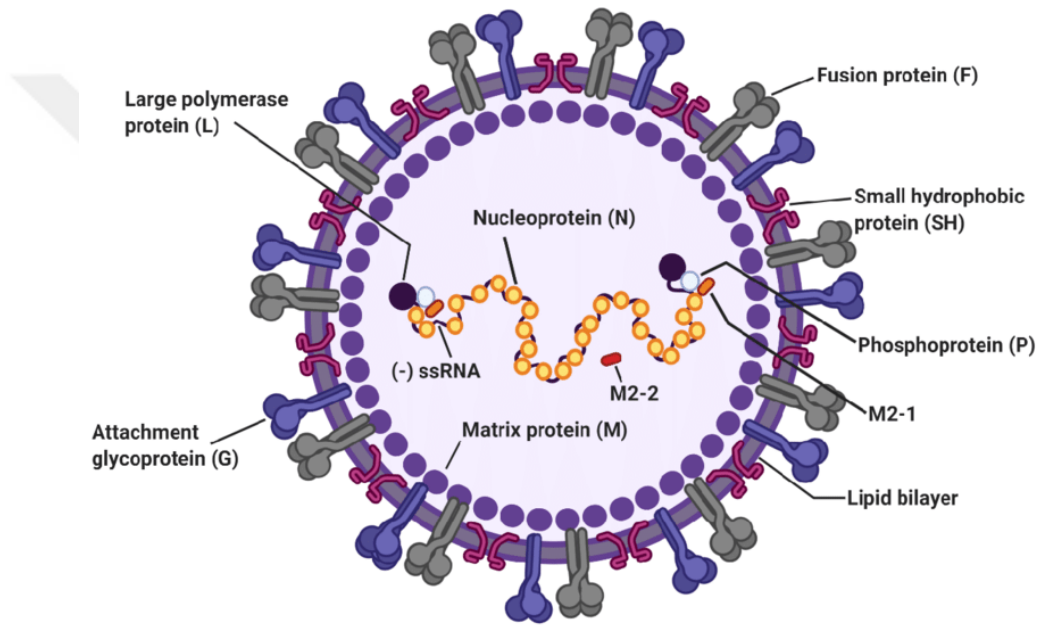
2.4.1. Respiratuvar Sinsityal Virüs

1956 yılında, Morris ve arkadaşları tarafından şempanzelerde gelişen solunum semptomları sonrası yeni bir virüs izole edildi. Önce şempanze koriza ajanı olarak adlandırıldı. Sonraki 10 yılda doku kültürlerinde oluşturduğu dev sinsityal yapılar nedeniyle bu virüse solunum sinsityal virüs adı verildi. İlerleyen süreçte yapılan epidemiyolojik çalışmalar, bu virüsün bebek ve çocuklarda çok ciddi solunum yolu enfeksiyonları oluşturan bir etken olduğunu ortaya koydu. RSV' nin erişkinlerde ciddi klinik tablolara yol açabileceği son 10 yılda ortaya çıktı. Ancak bu ciddi klinik tablonun daha çok, bağışıklığı zayıflamış erişkinler, kardiyopulmoner problemleri olan hastalar ve uzun süre bakım evlerinde kalan yaşlı popülasyonda olabileceği tespit edildi. ⁽⁴⁹⁾

2.4.1.1. Viral Yapı ve Patogenez

İnsan respiratuvar sinsityal virüs, pneumovirüs cinsinin *paramyxoviridae* ailesinin üyesi olan zarflı, negatif polariteli, segmentsiz tek sarmallı RNA virüsüdür. Genomu 15.222 kb uzunluğunda nükleotid içerir. Gen sırası; NS1, NS2, N, P, M, SH, G, F, M2 ve L'dir. Virüs yaklaşık 11 protein kodlar. Bu proteinler F ve G zarf yüzey glikoproteinleri, M1, M2-1, M2-2 matriks proteinleri, NS1 ve NS2 virion proteinleri, SH proteini ve N, D, L nükleotid kapsül proteinleridir. F proteini füzyon proteindir. Ayrıca F proteinini sinsityal yapı oluşumundan sorumludur. Anti-RSV monoklonal

antikor yanıtının ana hedefleri füzyon ve G proteinleridir. ⁽⁴⁹⁾ G proteini konak hücreye bağlanmayı sağlar. Bu virüs yüzey G protein değişkenliklerine göre A ve B ana alt gruplara ayrılmıştır. A grubu daha sık ve daha yayımlıdır. Ancak aynı dönemde iki tipinde görüldüğü salgınlar bildirilmiştir. ⁽⁵⁰⁾ M proteini, virüsün zarfı ile ribonükleoproteini (RNP) arasında bir köprü görevi görür. Bu iki parçayı bir arada tutar ve virionun toplanmasında ve tomurcuklanmasında rol oynar. M proteini ayrıca viral RNP'leri bağlayarak bu viral yapıların hücresel plazma membran konumuna taşınmasını sağlar. ⁽⁴⁾



Şekil 1. Respiratuvar sinsityal virüs'ün yapısı

Ortalama 2-8 gün süren inkübasyon süresi sonrası RSV nazofarinks epitelinde replike olur. Virüs en çok üst hava yollarının siliyalı hücrelerini, küçük bronşiyollerin epitelini ve tip 1 pnömositleri enfekte eder. Nazofariks epitelinde 4-6 günlük çoğalma sonrası klinik ÜSYE semptomları ile başlayabilir. Bundan 1-3 gün sonra alt solunum yolu epiteline yayılır ve çoğalır. Primer enfeksiyon bronşiolit şeklindedir ve bronş duvarında mononükleer hücre infiltrasyonu, bronş duvarı ödemi ve nekroz görülür. Nekroz sonrası dökülen epiteller hava yolunu daraltır. Hava yolunda nekrozlar, mukus üretimi, hava yolu ödemi, silya aktivitelerinde azalma, bronşial daralma ve gaz alışverişinde bozulma gerçekleşir. Bu tablo ASYE semptomları ile kendini gösterir. RSV enfeksiyonunda hem T- helper 1 hem T-helper 2 aracılı immün yanıt vardır. ⁽⁵¹⁾

Enfeksiyonun temizlenmesinde hem humoral hem hücrel immünite rol oynar. İlk tepki erken doğal immün yanıttır ve IL-8 salınımı ile hastalığın şiddeti arasında korelasyon vardır. ⁽⁵²⁾

2.4.1.2. Epidemiyoloji

RSV enfeksiyonunun tek kaynağı insandır. Hastalığın şiddetini viral yükün fazla olması belirleyebilir. ⁽⁵³⁾ İnfant ve küçük çocuklarda, bronşiolit ve pnömoninin en yaygın sebebidir. Hemen hemen tüm çocuklar üç yaşına gelinceye kadar infekte olurlar. RSV ile tekrarlayan enfeksiyon yaygındır ve yaş grubuna göre korunma görülmez. Büyük çocuklarda ve immünitesi yeterli erişkinlerde RSV enfeksiyonu nadiren ağırdır ve genellikle ÜSYE veya trakeobronşit gibi manifestasyonlara neden olur. ⁽⁵⁴⁾ Özellikle Lösemi, KHA ve Solid Organ Kanseri olan hastalarda da ciddi RSV enfeksiyonları tespit edilmiştir. Özellikle bu hasta grubunda RSV kaynağının nozokomiyal olarak hastane personeli ve ziyaretçiler olduğu düşünülmektedir. ⁽⁵⁵⁾ Ayrıca RSV enfeksiyonu kemik iliği engraftmanından önce daha mortal seyretmekte iken engraftman sonrası ve solid organ alıcılarında daha hafif klinik ile karşımıza çıkmaktadır. ⁽⁵⁶⁾

2.4.1.3. Klinik Bulgular

RSV hastalığı 3-5 gün süren kuluçka döneminin ardından bebeklerde burun akıntısı, konjesyon ve bazen ateş şeklinde ÜSYE bulguları ile başlar. İmmünsüpresif hastalarda da klinik genelde ÜSYE bulguları ile başlar ve pnömoniye ilerleyebilir. ⁽⁵⁵⁾ Bu tabloda öksürük ve nefes darlığı ön planlardır. Bu hasta grubunda kliniğin ciddiyeti hastanın immünsüpresyon derecesine bağlıdır. Ciddi myelosüpresyonu olan Lösemi'li hastalarda klinik daha çok pnömoni ile kendini gösterir ve mortal seyredebilir. Özellikle kemik iliği transplan alıcılarında RSV pnömoni riski daha fazladır. ⁽⁵⁷⁾

Radyolojide bakteriyel pnömoniden çok farklı bulgu olmaz. Genelde bilateral parankimde konsolidasyonlar görülür. Nadiren lobar pnömoniler ve interstisyel tutulumlar da görülebilir. Daha az sıklıkta plevral efüzyon eşlik edebilir. ⁽⁴⁹⁾ RSV pnömonisi olan hastalarla yapılan bir çalışmada hastaların %40'inde konsolidasyon alanları görülmüştür. Bu alanların % 35'i lobar olarak değerlendirilmiştir. ⁽⁵⁸⁾

2.4.1.4. Tanı ve Tedavi

Tanıda kullanılabilen yöntemler; hücre kültürü, immüno Floresan antijen arama (IFA), enzim immünotesti ile antijen arama (EIA), ters transkripsiyon ile RNA aranması (RT-PCR) şeklindedir. Ayrıca serolojik olarak RSV'ye özgü IgM ve IgG antijenlerinin gösterilmesi de akut ve geçirilmiş enfeksiyon için yol gösterici olabilir. Yetişkinlerde daha az viral yük olduğundan ve yayılım süresi daha kısa olduğundan bu hastalarda tanı için kültür duyarlı bir yöntem değildir. IFA ve EIA yöntemleri ileri yaş için kültürden bile daha az duyarlıdır. Serolojik yöntemler ile ilgili çalışmalar çok anlamlı bulunmamıştır. RT-PCR yöntemi ise özellikle immünsüpresif hastalarda diğer yöntemlerden daha hızlı ve daha duyarlıdır. ⁽⁴⁹⁾

Tedavi hem destek hem de antiviral tedaviler düşünülmelidir. Destek tedavisi olarak öncelikle sıvı tedavileri, oksijen desteği olmak üzere, bazı hasta gruplarında (Astım, KOAH) bronkodilatör ve kortikosteroid tedavileri önerilebilir. Bunun yanı sıra sekonder bakteriyel enfeksiyonun kanıtlandığı durumlarda antibakteriyel ajanlar önerilebilir. Tedavide onaylanmış ajan ciddi bir başarı sağlamasa da aerosol ribavirindir. Ribavirine ek olarak RSV profilaksisinde poliklonal yüksek titreli RSV immünglobulin ve insanlaştırılmış F spesifik monoklonal antikor onay almıştır. ⁽⁴⁹⁾

Komorbiditesi olmayan hastalarda antiviral tedavi genelde önerilmez. Ancak kardiyopulmoner hastalığı olan ya da immünsipresif hasta grubunda antiviral tedaviye gereksinim vardır. Çünkü bu hasta grubunda daha çok pnömoni şeklinde görülmektedir ve hastalık kritik seyredebilmektedir. Bu nedenle yeni spesifik antivirallere gereksinim duyulmaktadır. ⁽⁵⁷⁻⁶⁰⁻⁶¹⁾

İmmünsüpresif hasta grubunda immünglobulin tedavileri ile birlikte ya da tek başına intravenöz, oral ya da aerosol ribavirin denenmiştir. İntravenöz ribavirin tedavide etkin görülmemiştir. Aerosol ribavirin ve immünglobulin kombinasyonu yararlı bulunmuştur. ⁽⁶²⁾ Tedavinin solunum yetmezliği gelişmeden önce başlanması mortaliteyi % 100 etkilemektedir. ⁽⁶³⁾

2.4.1.5. Önleme ve Aşı

Diğer tüm enfeksiyonlar gibi RSV enfeksiyonunun da önlenmesi enfeksiyon kontrol stratejilerinden geçer. Bunların en önemlisi el yıkamadır. Eldiven giyme, önlük giyme, hastanın izolasyonu, hastaya müdahalede ekipman giyimi, özellikle transplant

alıcılarında hızlı test ile enfeksiyonun taranıp erken tanısı tedavisi ve hastanın izolasyonu, 12 yaş altı ziyaretçilerin yasaklanması, personel eğitimi başlıca diğer kontrol önlemleridir. ⁽⁴⁹⁾

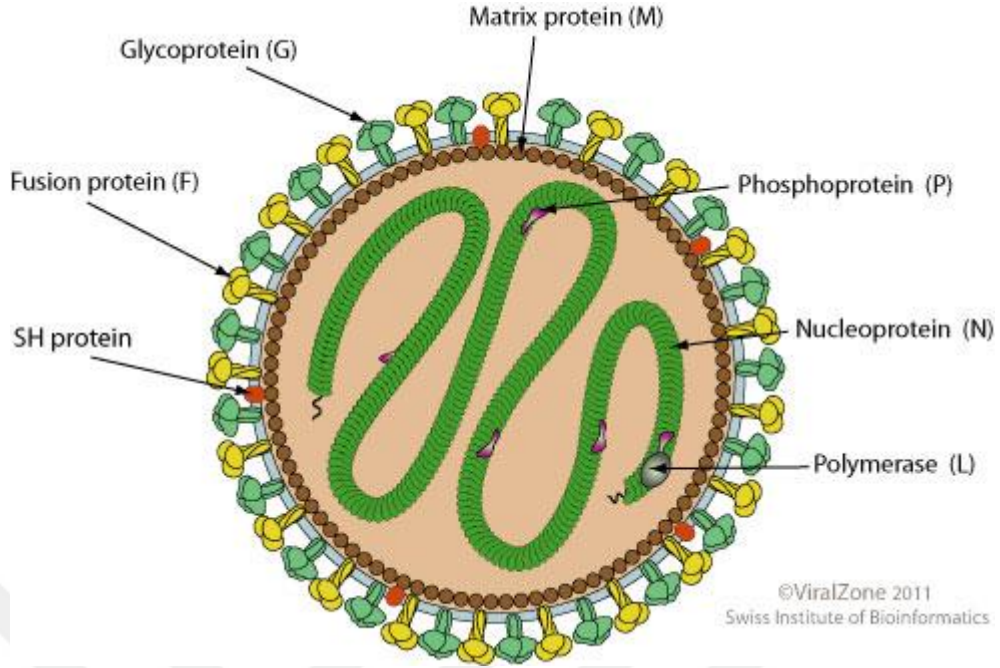
Bu güne kadar RSV için net bir aşı ortaya atılmamıştır. Ancak saflatırılmış F proteini (PFP-2; Wyeth-Lederle) ile yapılan aşı denemelerinde antikor titrelerinde artışlar gözlenmiştir. ⁽⁶⁴⁾ Ayrıca intranazal zayıflatılmış canlı aşılarda da denenmiştir. Bazı hasta gruplarında kombine verilmelerine rağmen bu aşılarda koruyuculuğu oldukça zayıf bulunmuştur. ⁽⁶⁵⁾

2.4.2. İnsan Metapnömovirüs

İnsan metapnömovirüs (HMPV) çocuklarda, bağışıklığı baskılanmış hastalarda ve yetişkinlerde üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlarının sık görülen bir nedenidir. Bu virüs 2001 yılında Hollanda'da Van den Hogen ark.ları tarafından çocukların nazofarengeal aspiratından keşfedildi. İnsanlar dışında bazı kuş türleri ve makak maymunlarında da hastalık oluşturduğu gözlemlenmiştir. ⁽⁶⁶⁻⁶⁷⁾

2.4.2.1. Viral Yapı ve Patogenez

İnsan metapnömovirüs, lipir zarflı, negatif-duyarlı, tek sarmallı bir RNA virüsü olup, RSV ve HPIV virüslerini de içeren *Paramyxoviridae* ailesinin *paramyxovirinae* alt tipinin bir üyesidir. Konakçı hücrelere giriş için gerekli olan bir transmembran füzyon proteini olan F proteini, hücre yüzeylerindeki integrinlere bağlanarak çalışır. Yapısında ek olarak N (Nükleoprotein), L (viral polimeraz), P (fosfoprotein) proteinleri bulunur. Viral G (glikozillenmiş ek protein), SH (küçük hidrofobik protein) ve M 1-2 (matriks proteini) proteinleri, tıpkı RSV'nin NS-1 ve NS-2 proteinleri gibi, konakçının bağışıklık sistemini baskılamaya yardımcı olur. ^(67,72)



Şekil 2. Metapnömovirüs'ün yapısı

Bu virüs 4 alt sınıfa ayrılan A ve B genetik gruplarından oluşur. Bunlar; A1, A2, B1 ve B2 gruplarıdır. Çalışmalarda bu 4 farklı tip arasında hastalık şiddeti bakımından farklılık bulunmamıştır. Enfeksiyon hava yolu epitelinde enflamasyona neden olur ve epitelde lenfosit monosit akışı ve hava yolu ödemi gelişir ve klinik belirtiler ortaya çıkar.⁽⁶⁷⁾

2.4.2.2. Epidemiyoloji

Toplumun neredeyse tamamı 5 yaşına kadar bu virüsle enfekte olmuştur.⁽⁶⁹⁾ Bağışıklık bırakmadığından kaynaklı olarak erişkin hastalarda da tespit edilmektedir. Ilıman iklimlerde, daha çok kış aylarında RSV epidemilerine paralel olarak seyretmektedir.⁽⁷⁰⁾ Geçiş genellikle, geniş partiküllü aerosollerini içeren kontamine sekresyonlar veya kontamine yüzeylerle direk veya yakın temas ile olur. Nozokomiyal infeksiyonlar da tespit edilmiştir. Hastalık tablosu normal bireylerde RSV'ye benzerken küçük çocuklarda, bağışıklığı baskılanmış hastalarda ve yaşlılarda daha ağır olgular bildirilmiştir.⁽⁷¹⁻⁷²⁾

2.4.2.3. Klinik Bulgular

İnkübasyon periyodu 3-5 gündür. Klinik belirtiler RSV enfeksiyonu ile benzerdir. ÜSYE tipik olarak rinore, öksürük, ateş, burun tıkanıklığı, nefes darlığı, boğaz ağrısı ve krup gibi spesifik olmayan semptomlarla karakterizedir. Bununla birlikte, ASYE belirtileri çok daha yaygındır ve daha sıklıkla hastaneye yatışı gerektirir. Bronşiolit, pnömoni ve akut astım alevlenmeleri, pediatrik hastalarda alt solunum yolu HMPV hastalığının sık görülen formlarıdır. Daha az görülen belirtiler arasında hemoptizi, hırıltılı solunum, bronşit, akut orta kulak iltihabı, konjonktivit, kusma ve ishal gibi gastrointestinal semptomlar, makulopapüler döküntü, artmış karaciğer transaminaz seviyeleri ve ateşli nöbetler bulunur. Nadiren bazı vakalarda HMPV enfeksiyonuna bağlı ensefalit tabloları bildirilmiştir. ⁽⁶⁷⁾

Akut orta kulak iltihabı, tek başına HMPV enfeksiyonu veya eş zamanlı *S. pneumoniae* enfeksiyonu ile ortaya çıkabilir. Yetişkinlerde HMPV, KOAH'ın yanı sıra pnömoni ve Astım ile ilişkilidir. Adenovirüs ve grip gibi diğer virüslerle ortak enfeksiyon yaygın olmasına rağmen, hastalığın şiddeti ile ilişkilendirilmemiştir. ⁽⁶⁷⁾

İmmün yetmezliği olan veya altta yatan kalp ve solunum patolojisi olan hastalar, yüksek oksijen desteği ve hatta mekanik ventilasyon ihtiyacı ile akut solunum yetmezliğine yol açan ciddi hastalık riski altındadır. Bu savunmasız hastaların tekrarlayan enfeksiyon yaşama olasılığı daha yüksektir. ⁽⁶⁷⁾ Ayrıca hematolojik maligniteli hasta grubunda yapılan çalışmalarda HMPV enfeksiyonuna rastlanmış, bunların bir kısmında pnömoni gelişmiş ve mortal seyretmiş hastalar tespit edilmiştir. ⁽⁷³⁾ Bazı çalışmalar ise bu virüsün bu hasta grubunda hafif semptomlarla klinik prezentasyon gösterdiğini ortaya koymuştur. ⁽⁸⁸⁾ Ayrıca diğer bir çalışmada hematolojik maligniteli hastalarda bu viral etken sonrası enfeksiyonda, steroid kullanımı ve lenfopeni varlığının ASYE'ye ilerlemede etkili olduğu bulunmuştur. ⁽⁷⁴⁾

2.4.2.4. Tanı ve Tedavi

Radyografik bulgular genellikle spesifik değildir. Tanıda en duyarlı teknik nazofarengeal sürüntüden RT-PCR çalışmasıdır. ⁽⁶⁷⁾ Tedavi destek tedavisi şeklindedir. Çoğu bağışıklığı yeterli hasta, spesifik müdahaleler olmadan tam bir iyileşmeye ulaşır. RSV alt solunum yolu enfeksiyonlarında olduğu gibi, oral alımı azalmış hastalar için intravenöz hidrasyon ve gerektiği kadar ek oksijen, tedavinin

temelini oluşturur. Son çalışmalar destek tedavisinde beta agonist, epinefrin ve kortikosteroidlerin de yeri olduğunu ortaya koymuştur. Tedavide immünsüpresif hastalarda aerosol ribavirin ve intravenöz immünglobulin denenebilir ancak oral ribavirinin etkinliği bulunmamıştır. Transmembran Füzyon proteini, HMPV'nin 4 alt grubunun tamamında yüksek bir özdeşliğe (>% 90) sahiptir, bu da onu aşilar, profilaksi ve tedavi için monoklonal antikorların geliştirilmesinde çekici bir hedef haline getirir. (67)

2.4.2.5. Önleme ve Aşı

En önemli bulaş önleme yöntemi el yıkamadır. Eldiven giyme, önlük giyme, hastanın izolasyonu, hastaya müdahalede ekipman giyimi, personel eğitimi başlıca diğer kontrol önlemleridir. Canlı zayıflatılmış aşilar, kimerik aşilar, virüs benzeri partiküllerden yapılan aşilar ve F proteinini hedefleyen füzyon inhibitörleri dahil olmak üzere diğer profilaksi ve tedavi biçimleri de incelenmektedir. (67)

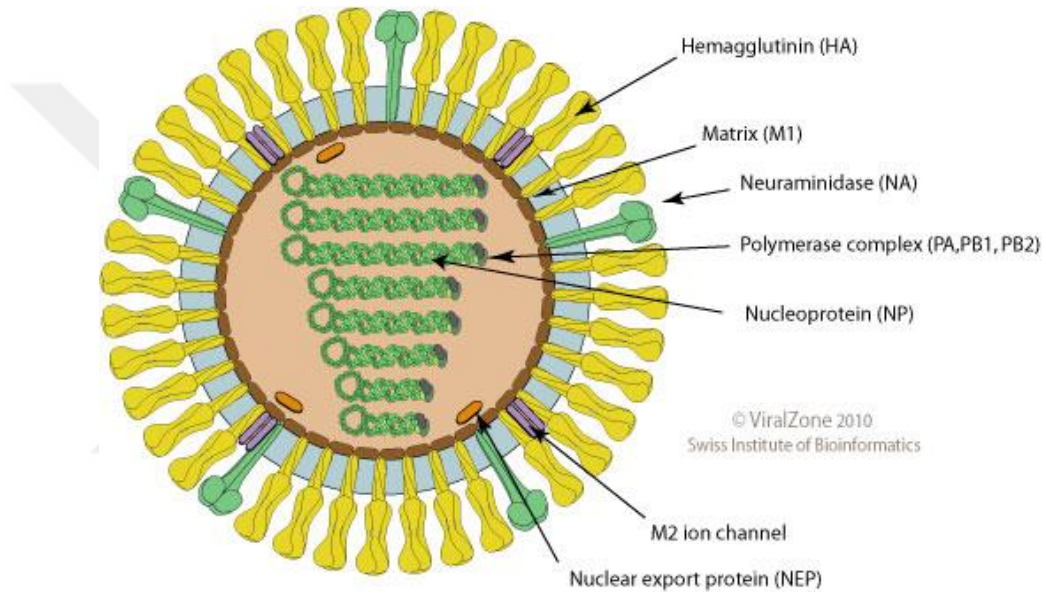
2.4.3. İnfluenza Virüs

İnfluenza ateş, öksürük, baş ağrısı, halsizlik ve miyalji ile seyreden akut viral bir enfeksiyon hastalığıdır. Epidemik ve pandemilere yol açtığı ve pulmoner komplikasyonlara neden olduğu için ayrıca önem taşımaktadır. İlk influenza pandemisi 1580 yılında kaydedilmiştir. Bundan sonra 31 pandemi kayıt altına alınmış olup, 1918-1919 daki pandemide 21 milyon kişinin ölümüne neden olmuştur. İnfluenza A virüsü 1933'te, influenza C virüsü 1950'de izole edilmiştir. 1936'da virüs embriyonlu tavuk yumurtasında izole edilmiş, 1941'de virüsün hemaglutinasyon özelliği tespit edilmiştir. İlk influenza aşısı 1940'ta bulunmuş, ilk canlı aşı 2003 yılında onaylanmıştır. (75-76)

2.4.3.1. Viral Yapı ve Patogenez

İnfluenza virüsleri *ortomyxoviridae* ailesinden 80-120 nm çapında negatif polariteli tek sarmallı RNA virüsleridir. Nükleokapsid ve matriks proteinlerine göre üç antijenik tipi vardır. İnfluenza A ve B sekiz segmentli, İnfluenza C yedi segmentli bir genoma sahiptir. Bu virüslerin 8 yapısal proteini vardır. Üç büyük RNA segmenti PB1, PB2 ve PA isimli polimeraz proteinlerini kodlarken, orta büyüklükteki 3 segment RNA sentezinde görev alan nükleoproteinleri (NP) ve zarf glikoproteinleri olan hemagglutinin

(HA) ve nörmindazı (NA) kodlar. Hemagglutininler (HA1, HA2) konak hücreye bağlanma ve replikasyon başlangıcında rol alırlar. Nöraminidazlar ise solunum yolundaki müsin bariyeri uzaklaştırarak hemagglutinin bağlanmasını kolaylaştırır ve olgun virüsün hücreden tomurcuklanmasını sağlar. Bunlara karşı gelişen antikorlar koruyuculuk sağlar. İnfluenza A ve B de HA (1,2,3) ve NA (1,2) bulunurken, influenza C de HEF (hemagglutinin-esteraz-füzyon) proteinleri bulunur. M1 matriks proteini olup, influenza A da M2, influenza B de NB olarak adlandırılan ikinci matriks proteinleri bulunur. ⁽⁷⁵⁻⁷⁸⁾



Şekil 3. İnfluenza virüsün yapısı

İnfluenza A insan, at, kuş, deniz memelileri, kedi, köpek, domuzda, influenza B insanda, influenza C ise domuz ve insanda hastalık yapar. ⁽⁷⁵⁾ Virüs 56 derecede ve asit, formaldehit, eter ile inhibe olur.

İnfluenza virüsüne alt solunum yolu hücreleri, özellikle silli epitel hücreleri, alveoler hücreler, müköz gland hücreleri ve makrofajlar duyarlıdır. Bunların enfeksiyonundan sonra nekroz ve siliyer aktivitede bozulma başlar. Bu da sekonder bakteriyel enfeksiyonlara olanak sağlar. Nötrofil kemotaksisi ve alveoler makrofaj inaktivasyonu sonrası komplikasyonlar şiddetlenir. ⁽⁷⁷⁾

2.4.3.2. Epidemiyoloji

İnfluenza sekresyonların solunması ile ve enfekte yüzeylere temas ile bulaşır. Her yaşta görülür. Çocuklarda daha sıktır ancak yaşlı ve immünsüpresiflerde pnömoni gelişme oranları daha yüksektir. Daha çok kış aylarında başlayan 5-8 haftalık epidemiler oluşturur. Epidemi ve pandemiler antijenik drift ve antijenik shift sonucu virüs yapısındaki değişimler sonrası duyarlı kişilerin hastalanması ile oluşur. Bu değişiklikler İnfluenza A'da daha sıktır. ⁽⁷⁵⁻⁷⁹⁻⁸⁰⁾

2.4.3.3. Klinik Bulgular

İnfluenza 1-2 günlük bir inkübasyon sonrası, titreme ile yükselen ateş, baş ağrısı, miyalji, halsizlik, iştahsızlık ile başlar. Göz hareketlerinde ağrı, boğaz ağrısı, burun tıkanıklığı ve akıntı, kuru öksürük diğer semptomlardır. Fizik muayenede servikal lenfadenopati, ronküs ve lokalize ral eşlik eder. Çocuklarda ateş daha ön plandadır. Krup ve bronşiolit tabloları sıktır. Beraberinde özellikle İnfluenza B ve çocuklarda bulantı, kusma, ishal görülebilir. ⁽⁷⁸⁾

Kronik akciğer ve kalp hastalığı olanlarda, 3. trimestirdaki gebelerde primer viral pnömoniye ilerleme oranı yüksektir. Akciğer diffüz bilateral tutulur. Mortalite çok yüksektir. Sekonder bakteriyel pnömoni daha çok yaşlılarda, kronik hastalığı olanlarda görülür. Klinik düzeldikten sonra tekrar ateş ve infiltrasyon ile kendini gösterir. En sık etkenler *H. influenzae*, *S. pneumoniae* ve *S. aureus* 'tur. ⁽⁸¹⁾

Bu virüs kemik iliği nakil alıcıları ve hematolojik maligniteli hastalarında oldukça ağır seyredebilir. Hastalığın şiddeti allojenik nakil durumu, semptom başlamadan önce lenfopeni, nötropeni ve ko-enfeksiyon varlığı ile belirlenebilmektedir. Ayrıca bu hastalarda mortalite; ileri yaş, hipoksemi, mekanik ventilasyon ve gecikmiş antiviral tedavi ile ilişkilendirilmiştir. ⁽⁴⁾

2.4.3.4. Tanı ve Tedavi

Virüs hastalığın ilk 3 gününde burun, boğaz, nazofarengeal sürüntü ve balgamdan izole edilebilir. Tanı için hücre kültürü, hızlı antijen saptama yöntemi, nükleik asit hibridizasyon ve PZR testleri, kompleman fiksasyon testi ve hemaglutinasyon inhibisyon testleri kullanılır. Virüsü saptamada en duyarlı ve özgün test RT-PCR testidir. ⁽⁷⁵⁻⁷⁶⁾ Antiviral tedaviye semptomların başlangıcından sonra 48

saat içinde başlanmalıdır. Özellikle immünsüpresif hasta grubundaki erken tedavinin pnömoni gelişimini engelleme ve sağkalımda etkili olduğu bulunmuştur. İnfluenza A ve İnfluenza B tedisinde direnç nedeniyle primer tedavi nöraminidaz inhibitörleri olup bunlar oseltamivir, zanamivir ve peramivirdir. Oseltamivirin normal dozu 75 mg/gün olup tedavi süresi 5 gündür. Daha yüksek dozda, daha uzun kullanımın daha faydalı olduğuna yönelik yeterli veri yoktur. Oseltamivir ayrıca mevsimsel salgın döneminde yaşlılarda bakım evlerinde profilakside, ev içi temas sonrası profilakside oldukça başarılı bulunmuştur. Ayrıca çocuk ve gebelerde de kullanımı uygundur. Zanamivir ise oseltamivire göre zayıf öneri kategorisindedir. Oseltamivir dirençli enfeksiyonlarda laninamivir Japonya’da kullanılmaktadır. Favipiravirin de etkili olduğuna yönelik yayınlar ve mevcut olsada FDA onayı yoktur. ⁽¹⁶⁾

M2 inhibitörleri amantadin ve rimantadin İnfluenza A da etkili iken, İnfluenza B ve C de etkili olması için oral verilemeyecek kadar yüksek dozlarda verilmelidir. Direnç nedeniyle bu ajanların kullanımı pek yaygın değildir. ⁽⁷⁶⁾

Rutin destek tedavileri önerilse de steroid tedavisinin faydası gösterilememiştir. Ribavirinin influenza için klinik kullanımda onayı yoktur. Ayrıca oseltamivir profilaksisi rutin olaak immünsüpresif hastalarda önerilmemektedir. Bunun nedeni direnç gelişiminin önlenmesidir. ⁽¹⁶⁾

2.4.3.5. Önleme ve Aşı

Kış aylarında kalabalık ortamlardan kaçınma, el yıkama, temas ve damlacık izolasyon önlemlerine uyulması, aşı ve kemoprofilaksi önlemede etkin yöntemlerdir. İnaktif ve canlı atenue aşı olmak üzere iki çeşit aşı bulunmaktadır. İnaktif aşı her yıl bir önceki yıl saptanan influenza alt tipleri ve suşlarına göre hazırlanır. Her yıl mevsimsel grip başlamadan önce tek doz önerilir. Yaşlılarda, kronik hastalığı olanlarda ve immünsüpresiflerde etkinliği daha düşüktür. Gebelerde tüm dönemlerde ve emzirenlerde aşı önerilir. Aşı 6 aydan büyük herkese önerilir. Canlı aşı ise intranazal uygulanır. Ülkemizde bulunmamaktadır. 49 yaş altı gebe olmayan sağlıklı erişkinlere önerilmektedir. ⁽⁸²⁾

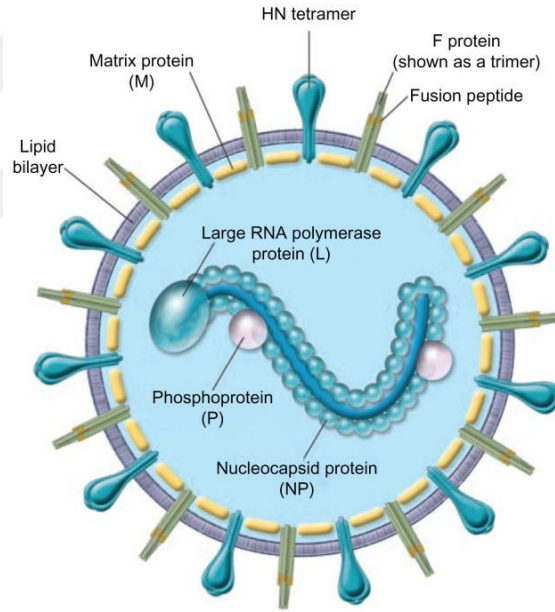
Aşının tüm hastalarda olduğu gibi immünsüpresif hasta grubunda da hastalığın önlenmesine, hastalık oluşsa bile hafif klinik ile atlatılmasına olanak sağlayacağı düşünülmektedir. ⁽¹⁶⁾

2.4.4. Parainfluenza virüs

Parainfluenza virüsleri 1956-1960 yılları arasında pediatrik hasta grubunda solunum yolu enfeksiyonlarında hücre kültürü ile ilk kez izole edilmiştir. Genellikle hafif solunum yolu semptomları ile kendini gösterirken, pediatrik hasta grubunda laringotrakeobronşitin önemli bir nedenidir. ⁽⁸³⁾

2.4.4.1. Viral Yapı ve Patogenez

HPIV *paramyxoviridae* ailesine ait *paramyxovirinae* alt ailesine bağlı bir vürüstür. HPIV'nin 1-2-3-4 olmak üzere 4 farklı serotipi bulunur. Bu virüs zarflı, pleomorfik, helikal yapıda, tek zincirli, negatif polariteli RNA virüsüdür. 6 genomu 6 adet yapısal protein kodlar. Bunlar L (polimeraz), P (fosfoprotein), N (nükleokapsid), HN (hemagglutinin-nöraminidaz), F (füzyon), M (membran) proteinleridir. ⁽⁸³⁾



Şekil 4. Paraifluenza virüsün yapısı

HPIV 50 derecedeki sıcaklıkta, organik çözücülerle, ultraviyole ve kurutma ile inaktive olur. Bu virüs, önce üst solunum yolu epitel hücrelerini enfekte eder. Dev hücre ve hücre lizisi oluşturur. Nadiren viremiye neden olur. Genelde üst solunum yolunda nezle benzeri bir tablo ile lokalizedir. Nadiren alt solunum yoluna ilerler ve laringotrakeobronşite yol açar. Virüse karşı hücresel bağışıklık önemli rol oynar ve HA ve F proteinlerine karşı gelişen antikorlar enfeksiyonun kontrolü için önemlidir. ⁽⁸³⁾

2.4.4.2. Epidemiyoloji

Bu virüs büyük damlacıklar ve kontamine yüzeylere temas ile bulaşır. Primer enfeksiyon genelde 5 yaş altı çocuklarda görülür. Enfeksiyon sonrası bağışıklık kısa sürer ve çok sayıda serotip varlığı nedeniyle tekrarlı enfeksiyonlar sıktır. Re-enfeksiyonlar hafif seyredir. HPIV-1 ve HPIV-3 en sık rastlanan tiplerdir. HPIV-1 ve HPIV-2 ana krup etkenleridir. HPIV-4 en hafif klinik formdur. HPIV-1 sonbahar, HPIV-3 ilkbahar, yaz aylarında salgınlar yapar. ⁽⁸³⁾

2.4.4.3. Klinik Bulgular

İnkubasyon süresi 2-6 gündür. HPIV genelde hafif seyirli ÜSYE ile kendini sınırlar. Otit, farenjit, konjunktivit tabloları geliştirir. Ancak HPIV-1,2 ve 3, beş yaş altı çocuklarda, yaşlılarda ve immünsüpresif hasta grubunda hastaneye yatış gerektiren şiddetli ASYE tablolarına yol açabilir. HPIV-1 ve 2 krup tablosu oluştururken, HPIV-3 pnömoni ve bronşiolit yapabilmektedir. ⁽⁸³⁾

Özellikle HPIV-3 hematolojik maligniteli hastalarda baskın tiptir ve diğer serotiplere kıyasla daha şiddetli enfeksiyon tablolarına, pnömoni tablolarına yol açmaktadır. Çoğu çalışmada mortlite ile ilişkili grup olarak göze çapmaktadır. Yapılan çalışmalarda ASYE'ye ilerlemede diğer viral etkenlerle benzer şekilde; allojenik nakil, nakil sonrası erken evrede olma, steroid kullanımı, lenfopeni ve nötropeni ilişkili bulunmuştur. ⁽¹⁶⁾

2.4.4.4. Tanı ve Tedavi

HPIV tipleri serolojide tiplendirilemez. Tiplendirme için hücre kültürü ve PZR yöntemleri gerekmektedir. En iyi örnek alınma yeri viral replikasyonun en sık olduğu nazofarinkstir. Direkt ve indirekt floresan antikor boyama testleri diğer bir özgül yöntemdir. ⁽⁸³⁾ Tedavide kruplu çocuklarda tıkanıklık için glukokortikoid ve epinefrin kullanılabilen seçeneklerdir. Ribavirin tedavide çok etkin bulunmamıştır. Yeni ajanlar için çalışmalar devam etmektedir. Bu hastalarda aeorolize ve sistemik ribavirinin tek başına ya da IVIG ile kombinasyonunda fayda sağlanmamıştır. Bu virüse özgü lisans almış herhangi bir antiviral bulunmamaktadır. ⁽¹⁶⁻⁸³⁾

2.4.4.5. Önleme ve Aşı

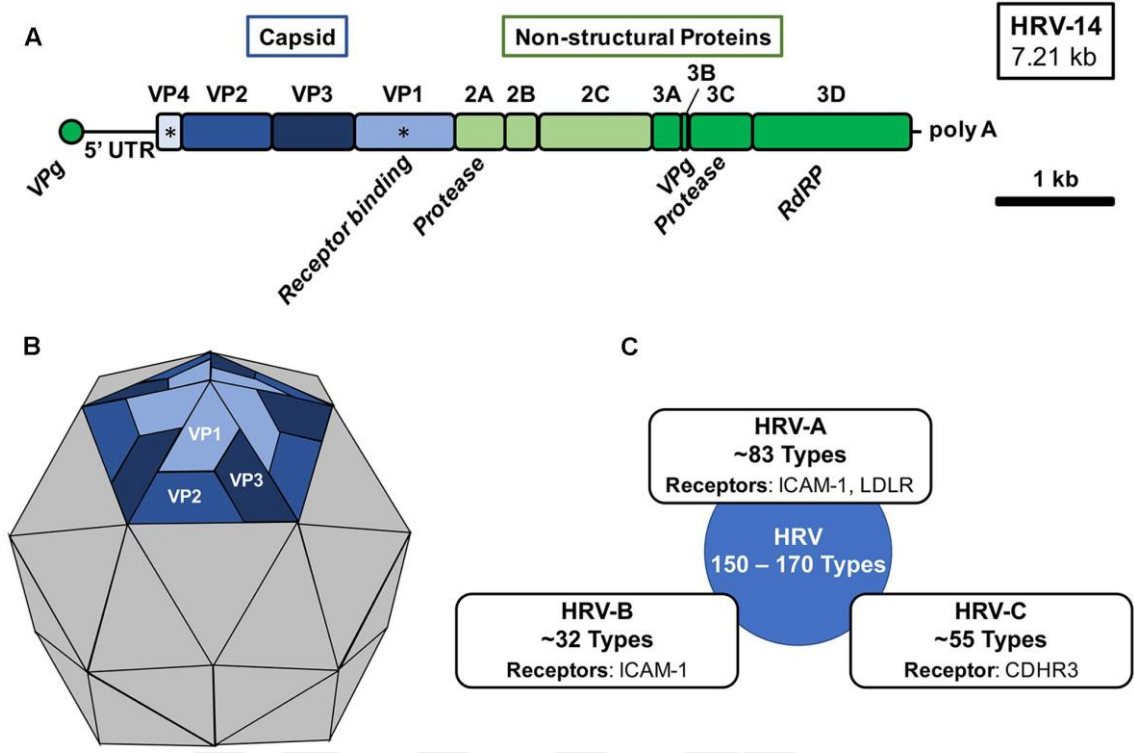
Aseptomatik tabloda virüsün yayılımı kolaydır. Etkenin yayılımını önlemek zor olsada, el yıkama ve solunum salgıları ile yüzeylerin kontaminasyonunun önlenmesi hastane içi yayılımı önlemek için önemlidir.

2.4.5. Rinovirüs

HRIV ilk defa 1950 yılında soğuk algınlığı etkeni olarak tanımlanmıştır. Tüm dünyada ve tüm yıl boyunca üst solunum yolu enfeksiyonunun en sık etkenidirler. Bu virüs sadece benign bir ÜSYE etkeni olarak düşünülürken günümüzde KOAH ve astım hastalarında alevlenme, çocuklarda ciddi bronşiyolit, immünsüprese hastalarda ve yaşlılarda mortal seyreden pnömoni etkeni haline gelmiştir. ⁽⁸⁴⁾

2.4.5.1. Viral Yapı ve Patogenezi

Bu virüs *picarnoviridae* ailesinin bir üyesi olup, çıplak nükleokapsidli, pozitif polariteli tek sarmallı bir RNA virüsüdür. Bu virüs filogenetik sekans analizleri ile A, B ve C gruplarına sınıflandırılmıştır. Yaklaşık 150 serotipi bulunmaktadır. Bu nedenle bağışıklık gelişmesi ve aşı bulunması oldukça güçtür. Bu virüs diğer enterovirüsler gibi GİS’de çoğalmaz ve aside, ısıya duyarlıdır. Ancak enfekte tozlarda saatlerce canlı kalabilir. İnsandan insana direkt temas, cansız yüzeylerle temas ve aerosol yolları ile bulaşır. Virüs çoğunlukla nazal mukozada çoğalır ve eller ile çevreye yayılır. Reseptörleri intersellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve düşük dansiteli lipoprotein reseptör’e (LDRL) bağlanarak hücreye alınır. Çoğaldıktan sonra özellikle immünsüpresif hastalarda ASYE’ye kadar giden ciddi klinik tablolara neden olabilir. ⁽⁸⁴⁾



Şekil 5. Rinovirüs yapısı

2.4.5.2. Epidemiyoloji

Virüs özellikle yılın soğuk aylarında enfeksiyon oluşturur. Sosyal temasın arttığı zamanlarda bulaş yüksek oranlardadır. Birden fazla serotip aynı anda dolaşıma katılabilir. Bu nedenle aynı serotiple olmasa da re-enfeksiyon sıktır. Genelde bulaş insandan insana olmaktadır. Salgınlar nedeniyle her yıl ciddi bir okul devamsızlığı ve iş gücü kaybı oluşturmaktadır. ⁽⁸⁴⁾

2.4.5.3. Klinik Bulgular

Klinik asemptomatik enfeksiyon, soğuk algınlığı, akut otitis media, rinosinüit gibi ÜSYE tablolarına yol açar. Hastalar burun tıkanıklığı ile başlayabilen burun akıntısı, hapşırtma, genel halsizlik, boğaz ağrısı, öksürük semptomları ile gelirler. Ayrıca krup, bronşiolit, pnömoni gibi ASYE tablolarına ilerleyebilir. Ayrıca kronik pulmoner hastalıklarda da ciddi alevlenmelere neden olabilir. ⁽⁸⁴⁾

Hematolojik maligniteli hastalarda en sık izole edilen virüstür. Bu hasta popülasyonunda da çoğunlukla ÜSYE tablosu geliştirse de ASYE tabloları ve bu tablolara progresyon tespit edilmiştir. ⁽¹⁶⁾

2.4.5.4. Tanı ve Tedavi

Virüslerin çoğu türleri "soğuk algınlığı" benzeri belirtiler verir ve daha da ileri tanımlama yapılması genellikle gerekli değildir. Genellikle küçük belirtiler ve mevsimsel enfeksiyonlara dikkat yeterlidir. Diğer viral patojenler gibi en duyarlı test multipleks PZR testleridir. Serolojik testlerle tanı konmaz. Ciddi klinik tablo gelişebilecek hastalarda kullanımı fayda sağlayacaktır. ⁽⁵³⁾ Bu virüs için etkili herhangi bir antiviral ajan yoktur. Pleconaril, vapendavir, pirodavir, rupintrivir gibi antiviraller deneme aşamasındadır. Pleconaril son yıllarda ön plana çıkmaktadır. Rehidratasyon ve hava yolunun açık tutulması iyileşmede fayda sağlayacaktır. Ancak ateş halinde vücut ısısının çok düşürülmemesine dikkat edilmelidir. Aksi taktirde virüse uygun sıcaklık sağlanıp viremi oluşması kolaylaştırılabilmektedir.

2.4.5.5. Önleme ve Aşı

Bu virüs için herhangi bir aşı bulunmamaktadır. Korunma için el hijyeni, maske kullanımı ve sosyal mesafe önerilmektedir. ⁽⁸⁴⁾

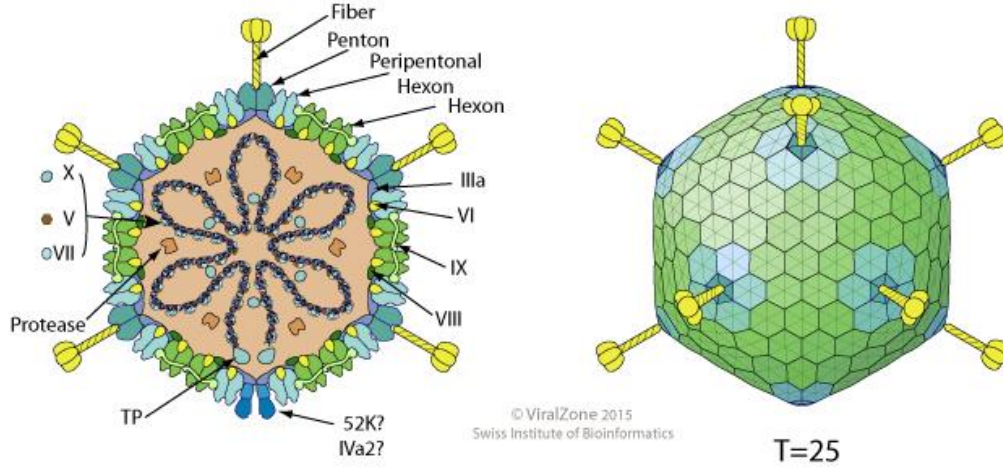
2.4.6. Adenovirüsler

Bu virüs ilk olarak 1953'te çocukların adenoid dokularından izole edildi ve adına adenoid dejenerasyon ajanı dendi. Sonrasında 1954'te acemi asker birliğinde solunum yolu etkeni olarak RI-67 adlı virüs bulundu. 1956'da ise iki virüsün aynı virüs olduğu keşfedildi ve adına Adenovirüs dendi. Adenovirüsler başta solunum yolu olmak üzere gastrointestinal sistem ve gözü de tutabilmektedir. Çoğu Adenovirüs enfeksiyonu subklinik ve aylarca dokuda persiste kalabilir. ⁽⁸⁵⁻⁸⁶⁾

2.4.6.1. Viral Yapı ve Patogenez

Adenovirüsler doğada çok yaygın bulunurlar ve insan dışında bir çok hayvan türünde hastalık etkenidirler. Adenovirüsün 5 cinsinden biri olan Mastadenovirüs insanı enfekte eden cinsleridir. Bu cins 25 çeşittir ve 7'si insanları enfekte eder. Bunlar A, B1, B2, C, D, E, F, G'dir. Çalışmamızın multipleks PZR kitinde B, C ve E türleri çalışılmaktadır. Bu virüs, zarfsız, iksohedral kapsidli, doğrusal çift zincirli DNA virüsüdür. Kapsid üzerindeki hekzon ve fiber polipeptidler virüsün antijenik yapısını

oluşturur. Fiber antijenler serotiplemede önem taşır. Fiber proteinlerin oturduğu penton proteinleri ise toksin benzeri aktivite ile sitopatik etkiden sorumludur. ⁽⁸⁷⁻⁸⁸⁾



Şekil 6. Adenovirüs'ün yapısı

Adenovirüsler sadece epitelial hücrelerde replike olur. Enfekte ettiği hücreler birbirine yapışık kümeler oluşturan bazofilik inklüzyonlar içeren bir görüntü oluşturur. Akut enfeksiyon oluşturabildiği gibi tonsillerde kalıp latent ve kronik enfeksiyonlara neden olabilir. Adenovirüse karşı humoral immünite ön plandadır. ⁽⁸⁷⁻⁸⁸⁾

2.4.6.2. Epidemiyoloji

Adenovirüs enfeksiyonu tüm yıl boyunca endemiktir ve her yaş grubunda görülür. Bu virüs kış ve ilkbahar aylarında bölgesel solunum yolu enfeksiyonu salgınlarına, yaz aylarında yüzme havuzu ilişkili (özellikle tip 3, 4 ve 7) faringokonjunktival ateş salgınlarına neden olmaktadır. Bulaş doğrudan temas, aerosol bulaş, fekal-oral yol, kontamine sular ve okular aletler ile gerçekleşir. Enfekte kişi virüsü solunum ve dışkı ile yayar. Gaita ile bulaş 30 aya kadar gösterilmiştir. ⁽⁸⁹⁾ Tip 1 ve 2 5-6 yaş çocukların adenoid dokularından izole edilmiştir. Asemptomatik yada ÜSYE benzeri klinik gelişir. Tip 3, 4 ve 7 genç erişkinlerde üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu tablosu ile en çok izole edilen etkenlerdir. Askeri birliklerde özellikle tip 4 ve 7 solunum yolu enfeksiyonu kliniği ile salgınlara yol açmaktadır. ⁽⁹⁰⁾ En sık gastroenterit nedeni olan serotipler ise 40 ve 41'dir. ⁽⁸⁵⁾

2.4.6.3. Klinik Bulgular

Adenovirüs enfeksiyonu kendini genellikle farenjit, faringokonjuktival ateş, konjuktivit, boğmaca benzeri hastalık, keratokonjuktivit, bronşiolit, pnömoni, akut hemorajik sistit, gastroenterit şeklinde gösterir. Klinik genelde hafiftir. Semptomatik olduğunda nazal konjesyon, ateş, nezle, farenjit, öksürük görülür. ⁽⁸⁵⁾ C türü genelde ÜSYE, B türü daha çok pnömoni tabloları ile karşımıza çıkmaktadır. ⁽⁹¹⁾

Bu virüs enfeksiyonu göz bulguları ile geldiğinde ateş farenjit ve halsizlik yanında foliküler konjuktivit ve lenfadenopatiler ile kendisini gösterir. Bunun yanında baş ağrısı, ishal ve ciltte kızarıklık da eklenebilir. Tek veya her iki gözde gelişebilir ve 10 günde sekelsiz iyileşir. Yüzme havuzları sonrası gelişen keratokonjuktivitte fotofobi, gözde ödem ve ağrı, göz yaşarması gelişir. Aynı zamanda bu virüs 2 yaş altı çocuklarda en sık viral gastroenterit etkenidir. Hafif ateş, bulantı kusma, kansız sulu lökosit içermeyen ishal gelişir. Hemorajik sistit tablosu ise en sık serotip 11 nedenlidir ve ani hematüri, dizüri ve sık idrar yapma şeklinde ortaya çıkar. ⁽⁸⁵⁾

Ayrıca bu virüs immün sistemi baskılanmış olan kanser hastaları, transplant alıcıları ve AIDS hastalarında ölümcül hastalık tablolarına yol açabilmektedir. Enfeksiyon endojen reaktivasyon yada genelde nozokomiyal bulaş ile primer enfeksiyon sonrası gelişebilir. Bu hasta grubunda pnömoni, hepatit, hemorajik sistit, kolit, pankreatit, meningeonsefalit ve disemine hastalığa neden olabilir. Özellikle KİT hastalarında bu enfeksiyon siktir ve mortalitesi yüksektir. Bu alıcılarda genelde A, B ve C grupları izole edilmiştir. ⁽⁹²⁾ Ayrıca bu hastalarda viral yükün yüksekliği invazif yaygın hastalık ile ilişkili bulunmuştur. ⁽¹⁶⁾

2.4.6.4. Tanı ve Tedavi

Adenovirüsler dışkı, boğaz sürüntüsü, nazofarengeal sürüntü, konjuktival sürüntü, idrar, BOS, kan ve biyopsi örneklerinden hücre kültürü ile izole edilebilirler. Diğer yöntemler seroloji saptanması (kompleman fiksasyon testi, immüno floresans, lateks aglütinasyon), elektron mikroskop ile antijen saptanması ve en duyarlı olan nükleik asit testleri (özellikle RT-PCR), tiplendirme için nötralizasyon testi kullanılmaktadır. ⁽⁹³⁾

Adenovirüsün spesifik bir tedavisi olmamakla birlikte parenteral ribavirin iyi bir seçenek olabilir. Ayrıca özellikle immünsüpresif hasta grubunda sidofovir kullanımı son

zamanlarda oldukça başarı göstermektedir. Ancak nefrotoksisite, oküler toksisite ve myelosüpresyon yan etkileri nedeniyle kullanımı ile ilgili çekinceler vardır. Brincidofovir, diğer bir önerilen ajan olup çalışma aşamasındadır. Bu nedenle tedavide önerilen net bir ajan henüz yoktur. ⁽¹⁶⁻⁸⁹⁾

2.4.6.5. Önleme ve Aşı

El yıkama önemli olmakla birlikte su ve sabun adenovirüsü tamamen ortadan kaldırmak için yeterli değildir. Alkol ve klorheksidin de yeterli değildir. Ev çamaşır suyu beşte bir oranında sulandırıldığında bir dakikada virüsü yok eder. Ayrıca 56 derecede 30 dakikada, 60 derecede 2 dakikada ve otoklavla naktive olur. ⁽⁸⁹⁾

Bu virüs için rutin bir profilaksi önerisi yoktur. Ayrıca Amerika’da askerlere uygulanan ve 4 ve 7. serotipler için hazırlanan oral canlı aşı dışında aşısı mevcut değildir. Bu aşının da etkinliği halen tartışma konusudur. ⁽⁸⁵⁾

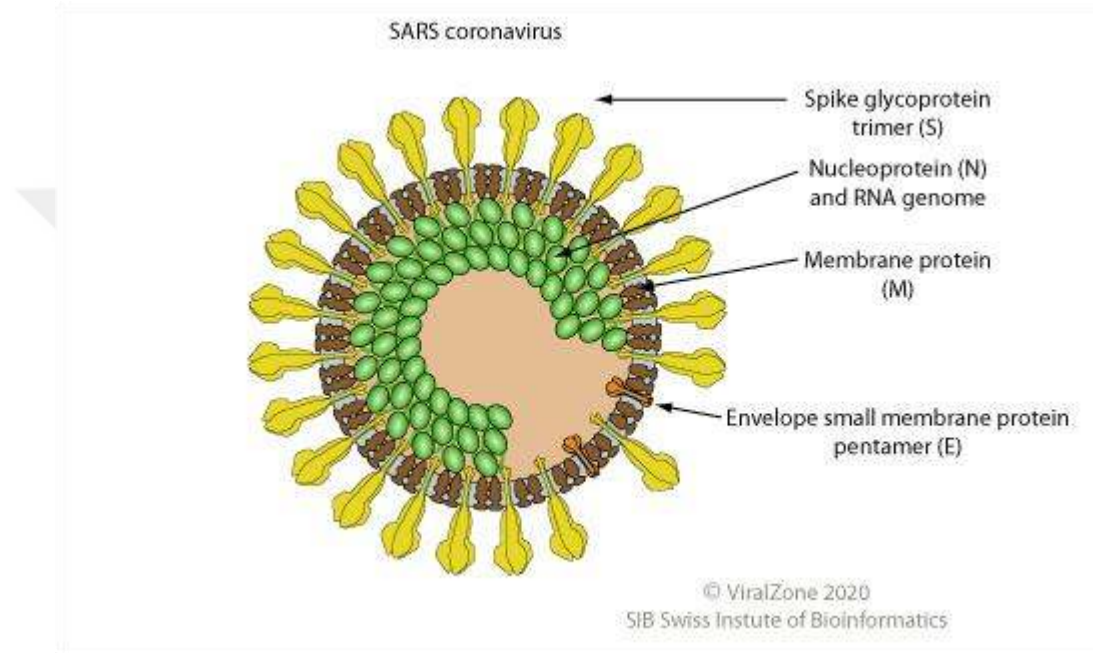
2.4.7. Koronavirüsler

Bu virüsün ilk olarak 1960 yılında tavuklarda bronşite, domuzlarda gastroenterite ve kemirgenlerde hepatite neden olduğu bulunmuştur. İnsanda bir öğrencide soğuk algınlığı şeklinde ilk defa tespit edilmiş üstündeki çıkıntılar taca benzetildiği için adına koronavirüs denmiştir. SARS-CoV-1’e kadar bu virüslerde mortalite tespit edilmemiştir. Bu virüslerden insan etkeni olan ve betakoronavirüs olarak adlandırılan tipler HuCoV-OC43, HuCoV-229E, HuCoV-NL63 ve HuCoV-HUK1 şeklindedir ve çalışmamızda bu 4 tip serotip çalışılmaktadır. ⁽⁹⁴⁻⁹⁵⁾

İnsanda soğuk algınlığına neden olduğu bilinen koronavirüsler 2002-2003’te 774 kişinin ölümüne neden olan SARS-CoV-1 salgını olarak karşımıza çıkmıştır. 2012’de MERS-CoV tespit edilmiş ciddi tabolara neden olmuş ancak bulaştırıcılığı düşük bulunmuştur. Sonrasında 2019 yılında yeni tip koronavirüs (SARS-CoV-2, COVID-19) şeklinde adlandırılan, milyonlarca kişinin ölümüne neden olan ve halen devam eden yeni bir salgın gerçekleşmiştir. Böylece bilinen insan ve hayvan koronavirüslerinin yanına SARS-CoV-1, MERS-CoV ve SARS-CoV-2 eklenmiştir. ⁽⁹⁴⁻⁹⁵⁾

2.4.7.1. Viral Yapı ve Patogenez

Bu virüsler pozitif polariteli, tek iplikli, 30kb uzunluğunda zarflı RNA virüsleridir. Zarf yapısı çift lipit katmanlı olup yapısında membran (M), nükleokapsid (N), zarf (E), spike (S), hemagglutinin esteraz (HE) proteinleri bulunur. S proteinleri hücre reseptörlerine tutunmayı sağlar ve doku tropizmi gösterir. HE, HuCoV-OC43 ve bazı hayvan Koronavirüs'lerinde bulunur. ⁽⁹⁶⁾



Şekil 7. Koronavirüs'ün yapısı

Solunum yolu enfeksiyonu tablolarında inkubasyon periyodu genelde 2 gündür. Bu virüs nazofarinks silyalı epitelde çoğalmakta sonrasında kemokin ve interlökin üretimi ve soğuk algınlığı tablosu başlamaktadır. Pnömoni tablosunda akciğer patolojisinde alveol ve interstisiyumda çok çekirdekli dev hücreler, makrofajlarda belirgin artış, ve alveollerde diffüz hasar görülmektedir. ⁽⁸³⁾

2.4.7.2. Epidemiyoloji

Koronavirüsler dünyanın her yerinde her yaş grubunda solunum yolu enfeksiyonuna neden olmaktadır. Ilıman bölgelerde kış ve ilkbahar aylarında daha sık enfeksiyon oluşturmaktadır. Genelde 2-3 yılda bir salgınlar oluşturmaktadır. Virüs bağışıklık oluşturmamakta re-enfeksiyonlar görülmektedir. Solunumdan daha kısa süre,

gaitadan uzun süre saçılım söz konusudur. Yaşlılar, immünsüpresiflerde daha ciddi enfeksiyonlara; KOAH, astımlı hastalarda ataklara neden olmaktadır. ⁽⁸³⁾

2.4.7.3. Klinik Bulgular

Klinik tablo asemptomatik, soğuk algınlığı benzeri tablo, pnömoni ve ARDS tablosuna kadar değişkenlik gösterebilmektedir. Kliniği virüsün serotipi ve konak faktörleri (yaş, ko-morbidite, immünsüpresyon) etkileyebilmektedir. Hafif tablo, ateş, öksürük, halsizlik, miyalji ile kendini göstermektedir. Klinik ilerlerse bronşiyolit ve pnömoni tabloları gelişmektedir. Hastalarda bu durumda ateş ön planda olup, kuru öksürük, dispne ve mekanik ventilasyon gerekliliği ile giden solunum yetmezliği diğer bulgulardır. ⁽⁸³⁾

Hematolojik maligniteli bir grup hastada yapılan çalışmada nakil sonrası ilk 1 yıllık dönemde hastaların %10'unda koronavirüs enfeksiyonu tespit edilmiş, bu hastaların yaklaşık yarısı enfeksiyonu asemptomatik geçirmiştir. Ancak bu hasta grubunda ASYE tablosu ve mortalite de nadir olsa da saptanmıştır. ⁽¹⁶⁾

Radyojide başlangıçtaki buzlu cam görüntüsü hastalık ilerledilçe fokal, mulifokal yada diffüz konsolidasyonlara dönüşmektedir. Tomografi direkt grafiden daha duyarlıdır. Özellikle subplevral dağılımlı buzlu cam ve konsolidasyon alanları dikkati çekmektedir. ⁽⁹⁷⁻⁹⁹⁾

2.4.7.4. Tanı ve Tedavi

Koronavirüslerin kültürde üretilmeleri oldukça zordur. Dışkıda bulunan virüs partikülleri elektron mikroskopu ile gösterilebilmektedir. Solunum yolu ile atılan hücreler immünofloresan ile görülebilmektedir. RNA-RNA hibridizasyonu ve RT-PCR tekniği virüslerin tiplendirmesinde önemli yöntemlerdir. ⁽⁸³⁾ Koronavirüslerin tedavisinde önceden antiviral kullanımı yoktu. SARS-CoV-1 tedavisinde kinolonlar, 2. ve 3. Kuşak sefalosporinler, ribavirin kullanılmış ancak faydaları görülmemiştir. ⁽¹⁰⁰⁻¹⁰¹⁾ Sonrasında lopinavir/ritonavir, sistemik steroidler, interferon tedavileri kullanılmış ve prognozu iyi yönde değiştirdikleri gözlenmiştir. ⁽¹⁰²⁾ COVID-19 için çeşitli antivirallerin, steroidlerin, plazma tedavilerinin, IL-1 ve IL-6 inhiitörlerinin kullanımı denenmekte, bazıları ile iyi sonuçlar alındığına ait veriler elde edilmektedir. Ancak çalışmalar devam etmektedir ve net bir tedavi protokolü bulunmamaktadır.

2.4.7.5. Önleme ve Aşı

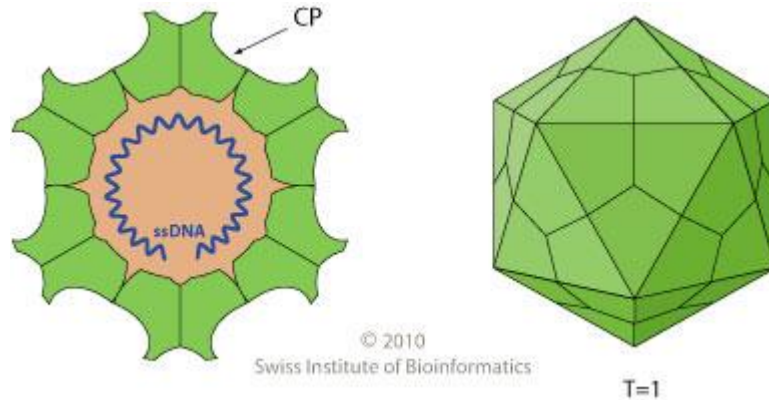
Bulaş en çok solunum sekresyonlarına temas ve aerosolizasyon içeren tıbbi işlemlerle olmaktadır. korunma için el yıkama, işlemler sırasında N95 maske kullanımı, temas önlemleri (gereklilik halinde eldiven, önlük, gözlük, yüz koruyucu kullanımı), sosyal ortamlarda cerrahi maske, sosyal mesafe kuralları ve el dezenfektan kullanımı ön plandadır. Bu virüse karşı aşı çalışmaları devam etmektedir.

2.4.8. Bokavirüs

Parvoviridae ailesinin yeni bir üyesi olarak tanımlanan HBoV-1, ilk kez 2005 yılında İsveç'te alt solunum yolu infeksiyonu gözlenen çocukların klinik örneklerinden soyutlandı. Daha sonra dışkı örneklerinde HBoV-2, 3 ve 4 tanımlanmıştır. Bu serotipler daha çok erişkinlerde tespit edilmiştir. HBoV-1 daha çok immün sistemi baskılanmış hastalarda tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalar, bu virüsün özellikle 5 yaşın altındaki çocuklarda akut ASYE'lerde etken olduğunu gösterdi. ⁽¹⁰³⁻¹⁰⁴⁾

2.4.8.1. Viral Yapı ve Patogenez

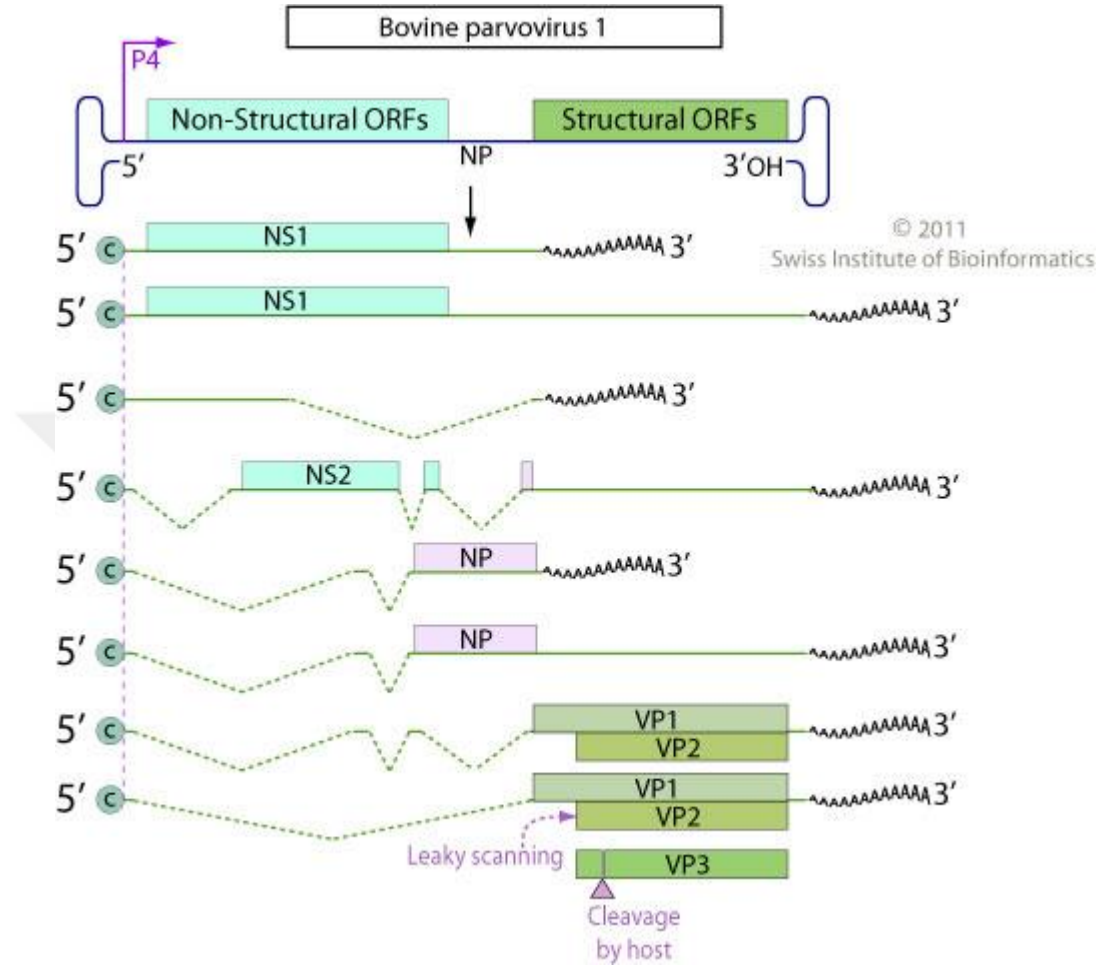
DNA virüsleri içerisinde yer alan *Parvovirinae* alt ailesinde omurgalı hayvanlarda ve insanlarda hastalık yapan 5 ayrı virüs cinsinden biri olan HBoV, lineer tek sarmallı DNA genomu içeren, ikozahedral kapsidli ve zarfsız bir virüstür.



Şekil 8. Bokavirüsün yapısı-1

Virüs yapısında NP1 ve NS1 olmak üzere iki yapısal olmayan protein ve VP1 ve VP2 olarak isimlendirilen iki kapsid proteini bulunur. Bu proteinlerin işlevi net bir

şekilde ortaya konulamamış olup hücreye giriş ve replikasyon aşamasında görev aldıkları düşünülmektedir. ⁽¹⁰⁴⁾



Şekil 9. Bokavirüsün yapısı-2

2.4.8.2. Epidemiyoloji

HBoV tüm dünyada genelde 2 yaş altı çocuklarda nazofarengeal, idrar, dışkı ve kan örneklerinden izole edilmiştir. Genelde sonbahar sonu ve kış başında tespit edilse de ilkbahar ve yaz aylarında da vakalar bildirilmiştir. ⁽¹⁰⁴⁾

2.4.8.3. Klinik Bulgular

Yapılan çalışmalar Bokavirüs'ün süt çocukluğu döneminde ve kronik hastalığı olan veya immünsüpresif erişkinlerde ateşli bir enfeksiyon etkeni olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca bu virüsün asemptomatik vakalarda tespiti sıktır. Klinikte ön planda olarak RSV, HRIV, HPIV ve Adenovirüs tip 4 ve 6 ile ko-enfeksiyon şeklinde

karşımıza çıkmaktadır. Diğer bakteriyel ve fungal enfeksiyonlarla da beraberliği tespit edilmiştir. Bu ko-enfeksiyonların, virüsün vücuttan atılımın uzun sürmesinden kaynaklandığı öne sürülmektedir. HBoV, solunum yolu enfeksiyonu ile uyumlu klinik bulgular yanında gastrointestinal ve deri ile ilgili yakınmalarla da karşımıza çıkabilmektedir. Ateş, öksürük, rinore, akut otitis media, farenjit, karın ağrısı, diare, dispne ve deri bulguları yaklaşık olarak bir hafta sürmekle birlikte fizik bakıda genel durumu iyi ve hastaneye yatış gereksinimi olmayan hastalar olabilmektedir. Bu kendi kendini sınırlayan ÜSYE benzeri klinik dışında hırıltılı solunum, bronşiolit, solunum sıkıntısı, pnömoni gibi tablolara da neden olabilmektedir. Ayrıca oksijen ihtiyacı ve ciddi yoğunbakım takibi gerektiren alt solunum yolu enfeksiyonu vakaları da belgelenmiştir. ⁽¹⁰⁵⁾

Bokavirüs enfeksiyonu hematolojik maligniteli hastalarda nadir olsa da tespit edilmiştir. Vakalarda genelde belirgin gürültülü bir klinik saptanmamıştır. Klinik olarak ASYE'na ilerleme ve mortalite olan vakalar daha çok bokavirüs ile farklı bir virüsün ko-enfeksiyonu sonrası tespit edilmiştir. ⁽¹⁶⁾

2.4.8.4. Tanı ve Tedavi

Virüs nükleik asit yöntemleri ile rahatça gösterilmekte olup son yıllarda elektron mikroskopu ile Parvovirüs benzeri partiküllerin HBoV'e özgü antikorlar ile tespiti ve yapısal proteinlerine karşı gelişen antikorların saptanması yeni yöntemlerdir. Bu virüsün herhangi bir serolojik tipi için bulunmuş spesifik bir tedavi mevcut değildir.

2.4.8.5. Önleme ve Aşı

Aşısı yoktur. Korunma diğer viral enfeksiyon etkenleri gibi el hijyeni ve izolasyon önlemlerinden geçmektedir.

2.5. Solunum Yolu Enfeksiyonu Etkeni Virüslerde Kullanılan Tanısal Yöntemler

Solunum yolu enfeksiyonları dünyada her yıl önemli bir mortalite ve morbidite nedenidirler. Bunlar arasında viral enfeksiyonlar da önemli bir yer kaplamaktadır. Yaşlıları, 5 yaş altı çocukları, komorbid hastalığı olan erişkinleri ve immünsüpresif hastaları ciddi olarak etkileyebilmekte, hastane yatışlarını arttırmaktadır. Bu da ciddi bir

maddi yüke sebep olmaktadır. Ayrıca viral enfeksiyon tanısı klinik ile net koyulamadığından gereksiz antibiyotik kullanımı ve direnç sorununu beraberinde getirmektedir. Bu nedenle tanısal amaçlı bir çok test yöntemi geliştirilmiştir. Bunun yanında virüslerin hızlı ve doğru tanısı salgınların kontrol altına alınması için de büyük önem taşımaktadır. Hangi yöntem kullanılırsa kullanılsın virüsün doğru tespiti için örneklerin vireminin en yoğun olduğunun düşünüldüğü dönemde alınması, uygun koşullarda ve en kısa sürede transportu, virüs tipine göre tespit edilmenin en olası olduğu numunede çalışılması kullanılan yöntem kadar önem taşımaktadır. ⁽¹⁵⁾

Solunum yoluna yerleşen bu virüslerin tanısında kullanılan yöntemleri; hücre kültürü, antijen tespiti ve moleküler teknikler olarak üç başlık altında inceleyebiliriz.

2.5.1. Hücre Kültürü

Virüsler yapay besiyerlerinde üreyemediklerinden hücre kültürlerinde veya başka bir canlı sistemde üremelidirler. Bir çok virüs tanısında altın standart hücre kültüründe üretilme iken, bu yöntem moleküler tekniklere göre daha az duyarlı, uzun süreli ve daha zahmetli olduğundan yaygın kullanılmamaktadır. Hücre kültürleri; maymun böbreği ve amniyon zarından elde edilen primer hücre kültürü, insan fibroblast hücrelerinden oluşan ve kısıtlı pasaj imkanı sağlayan diploid hücre kültürleri ve sınırsız pasaj imkanı tanıyan HEP-2, HELA, MDCK gibi devamlı hücre kültürleri ile EBV, HHV6, HHV 8, HIV gibi etkenlerin üretilmesinde kullanılan hematopoetik hücre kültürleri olarak ayrılabilirler. ⁽¹⁰⁶⁾

Günümüzde hücre kültürü, tanı yöntemi olarak tercih edilmemesine rağmen, araştırma amaçlı çalışmalarda virüslerin üretiminde, aşı çalışmalarında, interlökin ve interferon gibi sitokinlerin üretiminde, hematopoetik büyüme faktörü ve büyüme hormonu, monoklonal antikor, rekombinant trombolitik ajan ve koagülasyon faktörleri üretiminde kullanılmaktadır. ⁽¹⁰⁶⁾

Solunum yoluna yerleşen virüslerden Adenovirüs, HRIV, RSV ve HPIV, gırtlak epidermal karsinoma (HEP-2) hücrelerinde; HPIV ve HMPV böbrek epitel hücrelerinde (LLC ve MK-2); HRIV servikal adenokarsinoma hücrelerinde (HELA) ve İnfluenza virüs köpek böbrek epitel hücrelerinde (MDCK) üreyebilmektedir. ⁽¹⁰⁷⁾ Yeni geliştirilen hücre tipleri inkübasyon süresini kısaltmayı ve virüs hücre bağlanmasını kolaylaştırmayı hedeflemektedir. İnfluenza virüs izolasyonunu arttırmak için 2,6-sialik

asit reseptörleri arttırılmış SIAT-MDCK hücreleri, Koronavirüs, HRIV, Adenovirüs, HPIV ve Influenza virüslerin üreyebildiği, viral enfeksiyonları inhibe eden Tip-1 interferon salgılama özelliği azaltılmış veya ortadan kaldırılmış insan hepatoselüler karsinoma hücreleri (HuH7) geliştirilmiş ve viral enfektiviteyi arttırıp inkübasyon süresini kısaltan tekli ya da çoklu shell-vial santrifüj yöntemi gibi teknikler kullanıma girmiştir. ⁽¹⁰⁸⁻¹⁰⁹⁾

2.5.2. Antijen Tespiti

Klinik örnekten direkt antijen tespitine olanak sağlayan, floresan antikor boyama (IFA), immunperoksidaz boyama ve ELISA gibi tanı yöntemleri günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. Floresan antikor boyama yönteminde, floresan ile işaretli antikor, muayene maddesinde var olan antijen ile birleşmekte ve bu durumda oluşan kompleks, yaydığı floresan ışımının floresan mikroskobu altında saptanması ile belirlenmektedir. İmmunperoksidaz boyamada ise floresan boyama ile aynı mekanizma geçerlidir; ancak antikorlar, floresan yerine peroksidaz boyası ile işaretlenmiştir ve sonuçlar ışık mikroskopunda değerlendirilmektedir. ELISA yönteminde ise katı faz üzerine bağlanmış olan viral antikorlar, muayene maddesi içerisindeki antijen ile birleşmekte, ortama enzim ile işaretli antiviral antikorların da eklenmesiyle kompleks oluşumu gerçekleşmekte, pozitif olgular substratın ilave edilmesiyle oluşan renklenme ile saptanmaktadır. ⁽¹⁰⁷⁾

IF yöntemi ile solunum yoluna ait örneklerde RSV, İnfluenza virus, HPIV, adenovirus, *Coxsackie* virüs; deriye ait örneklerde HSV, VZV antijenleri araştırılabilmektedir. Viral antijenler enzim immün assay (EIA) yöntemleri ile de araştırılabilir ve birkaç saat içinde sonuç verilir. IF yöntemi ile benzer olarak örnek kalitesi burada da çok önemlidir. Viral antijenlerin araştırılabildiği bir diğer yöntem lateks aglütinasyon yöntemidir ve dakikalar içerisinde sonuç verilebilir. Bu yöntemin duyarlılığının düşük olması en önemli dezavantajıdır. ⁽¹¹⁰⁾

Antijen varlığının gösterilmesi prensibine dayanan yöntemlerin kısa sürede sonuç vermeleri, uygulamalarının kolay olması, virüsün taşınma sırasında geçirdiği sürenin testin performansını etkilememesi gibi avantajları olmasına rağmen, moleküler yöntemlerle karşılaştırıldıklarında, duyarlılık ve özgüllükleri, hem daha düşüktür, hem de ticari kitlelere göre değişkenlik göstermektedir. ⁽¹¹¹⁻¹¹³⁾

2.5.3. Polimeraz Zincir Reaksiyonu

Tanıda kullanılan geleneksel tanı testleri (hücre kültürü, antikor testleri) zamanla daha duyarsız, zaman alıcı ve zahmetli bulunduğu için oluşan taleple nükleik asit amplifikasyon testleri gibi yeni teknikler bulunmuş ve rutin kullanıma geçmiştir. Bu teknikler daha duyarlı ve daha hızlı olup, birden fazla etkeni aynı anda tespit edebilen teknikler olduklarından ön plana çıkmışlardır. ⁽¹⁵⁾ Yapılan bir karşılaştırma çalışmasında Multipleks PZR'ın direkt floresan antikor ve hücre kültrü yöntemlerine göre % 30-50 kadar virüs tespitinde daha tanısallığı ortaya konmuştur. ⁽¹¹⁴⁾

PZR *in vitro* kimyasal bir reaksiyondur ve DNA zincirini kopyalayabilen DNA polimeraz aracılı hedef nükleik asit ve dizinin sınırsız sentezini ile sağlanmaktadır. Bir PZR reaksiyonu hedef DNA, iki oligonükleotid primer, ısıya dayanıklı DNA polimeraz, eşit olarak karıştırılmış deoksiribonükleotid trifosfatlar (dNTP, dATP, dCTP, dGTP ve dTTP), MgCl₂, KCl ve bir Tris-HCl tampon içermektedir. PZR işleminin başında karışım hedef DNA'nın iki zincirinin birbirinden ayrılması için ısıtılır ve sonrasında diziye spesifik primerlerin hedef DNA'ya yapışması için ısı düşürülür. DNA polimeraz enzimi daha sonra bağlanmış olan primeri, 3' ucundan başlayarak uzatır. Uzatmış primer uzantıları ısıtılma ile hedef DNA'dan ayrılır. İşlem tekrar başa döner ve orjinal hedefler gibi her bir ürün bir sonraki aşamalarda oluşacak bağlanma ve uzamalarda kalıp olarak kullanılmaktadır. Her bir siklusun sonunda PZR ürünleri teorik olan çift zincir şeklinde oluşacaktır. Böylece hedef dizi, reaksiyonu sonunda 2ⁿ kat amplifiye edilmiş olacaktır. Tüm işlemler siklus sayıları, reaksiyon karışım tutulacağı zaman ve ısı ayarlarını kontrol eden *Thermal Cycler* denilen cihazda gerçekleşmektedir. İdeali 20 siklus sonundaki 10⁶ katlık amplifikasyona ulaşma ve 30 siklus sonunda 10⁹ katlık amplifikasyon oluşmasıdır. ⁽¹¹⁵⁾

Günümüzde tanısallık viroloji alanında, yapılacak olan işleme ve amaca bağlı olarak değişen PZR çeşitleri, aynı anda farklı etkenlerin tanısına olanak sağlayan çoklu (multipleks) PZR uygulamaları, RNA'nın tespit edilebilmesini sağlayan ters transkriptaz PZR teknikleri (revers transkriptaz, RT-PZR), çoğalan parçacıkların hedef olarak kullanıldığı içiçe (nested) PZR yöntemi ve gerçekleşen çoğalma işleminin aynı anda görüntülenebildiği gerçek zamanlı (Real Time) PZR yaklaşımı şeklinde sıralanmaktadır. ⁽¹¹⁶⁾

Çalışmamızda örnekler RT-PZR tekniği sonrası Real Time PZR ile çalışılmaktadır.

2.5.3.1. Ters Transkripsiyon İle Ribonükleik Asit Aranması

Klasik PZR ile çoğalmanın gerçekleşebilmesi için ortamda çift zincirli DNA bulunmalıdır. Başlangıçtaki hedef bölgenin RNA olması durumunda, öncelikle RNA'nın revers transkriptaz enzimi ile çift zincirli DNA'ya dönüştürülmesi gerekmektedir.

Revers transkriptaz enzimi, ilk aşamada tek zincirli RNA'yı RNA: DNA hibrit zincirine dönüştürmekte, sonrasında yeni sentezlenen DNA'nın uç kısmından kıvrılarak, ilk sentezlenen DNA'ya homolog olan ikinci zinciri oluşturmaktadır. Yeni oluşan çift zincirli DNA, komplementer ya da kopya DNA (cDNA) olarak isimlendirilmektedir. Bu yöntem ile elde edilen cDNA, klasik PZR yöntemiyle çoğaltılıp görüntülenebilmektedir.

Real-Time-PZR uygulamasında ise, cDNA oluşturma ve PZR işlemleri birleştirilmektedir. PZR solüsyonuna revers transkriptaz enzimi ile birlikte RNA ilave edilmekte, çoğalma esnasında kullanılan ısı protokolünün öncesine 50°C'de 30-60 dakikalık yeni bir aşama eklenmektedir. 50°C ile başlayan ilk aşamada revers transkriptaz enzimi ile RNA'dan DNA sentezlenmekte, 95°C'lik ayrılma aşamasında ısı nedeniyle revers transkriptaz enzimi inaktive olmakta ve PZR protokolü klasik bağlanma ve uzama aşamaları ile devam etmektedir. RT-PZR işlemi özellikle RNA virüslerinin tanısında işlem süresini oldukça kısalttığı için yaygın olarak kullanılmaktadır. ⁽¹¹⁶⁾

2.5.3.2. Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu

Real Time PZR uygulaması, PZR solüsyonuna floresan özellikli boyaların ve ısı döngü cihazına bilgisayarın eklenmesiyle, DNA amplifikasyonlarının gerçek zamanlı görüntülenmesini sağlayan bir PZR yöntemidir. Çoğalan hedef bölgenin görüntülenmesini sağlayan floresan özellikteki boya; SYBR Green teknolojisinde olduğu gibi serbest halde, Akrep problemlerinde olduğu gibi primere bağlı veya TaqMan problemlerinde olduğu gibi proba bağlı olabilmektedir. Real Time PZR işlemi, çoğalmanın görüntülenemeyecek kadar az olduğu taban değer, logaritmik çoğalmanın gözlemlendiği ekspanansiyel faz ve PZR solüsyonunun içerisindeki çoğalma için gerekli olan

malzemelerin tükendiği plato fazından oluşmaktadır. Reaksiyonun sonunda izlenen çoğalmanın düzeyi oluşan ürün miktarı ile doğru orantılıdır. Ürünün çoğalmaya başladığı ve eşik değeri geçtiği döngü numarası (CT), ürün konsantrasyonu ile ters orantılı olmakta, ürün miktarı ne kadar çok ise, çoğalmanın başladığı döngüye o kadar erken ulaşılmakta, CT değeri o kadar düşük tespit edilmektedir. Real Time PZR yöntemiyle, miktar tayini yapılmış standart örnekler kullanılarak kantitasyon yapmak mümkündür.

Real Time PZR uygulamalarından, çift zincirli DNA'nın arasına girerek çoğalmanın izlenmesini sağlayan SYBR Green boyasının kullanıldığı çalışmalarda, çoğalmanın gerçekleşmesinin ardından tüm çift zincirli DNA'ların ayrılmasını sağlayan erime analizi (melting curve) işlemi gerçekleştirilerek, çoğalan ürünün niteliği ve çoğalan materyalin tek bir ürüne ait olup olmadığı anlaşılabilmektedir.

Real Time PZR yönteminde çoğalan ürünün görüntülenmesini sağlayan, hedef DNA'ya bağlanan, floresan ile işaretli, oligonükleotid yapıdaki diziler prob olarak isimlendirilmekte ve farklı mekanizmalarla çalışan prob tipleri bulunmaktadır. Bu problemler; hidroliz (TaqMan) problemleri, saç tokası problemleri (molecular Beacon), akrep (scorpion) problemleri, hibridizasyon temelli, Floresan Rezonans Enerji Transferi (FRET) Problemleridir. ⁽¹¹⁷⁾

2000'li yıllarda moleküler yöntemlerin kullanımının yaygınlaşmasıyla hem yeni virüsler tanımlanmış (İnfluenza virüs H5N1, H7N7, H7N3, HMPV, SARS-CoV-1, Koronavirüs-NL63, HKU1) hem de bilinen virüslerin özellikleri ile ilgili daha detaylı veriler toplanmaya başlanmıştır. Günümüzde en son teknoloji ürünü olan, duyarlılığı oldukça yüksek, 2-3 saatte sonuç veren, multipleks Real Time PZR yöntemi ile solunum virüslerinin süratli ve kesin tanısını koymak mümkün hale gelmiştir. ⁽¹¹⁸⁻¹¹⁹⁾

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışma Düzeni

Bu tez çalışmasında Ekim 2019-Mart 2020 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Dahiliye Hematoloji Bilim Dalı kliniğinde yatırılarak takip ve tedavi edilen hematolojik maligniteli erişkin hastalardan, ateş ve diğer üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu belirtileri olan, laboratuvar ve radyolojik olarak viral enfeksiyon etkeni düşündürecek bulgusu olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Aydınlatılmış onam alındıktan sonra hastaların nazofarengeal bölgelerinden sürüntü alındı ve solunum virüslerinin varlığı açısından tarandı.

Çalışma için gerekli olan bilgiler, hasta anamnezi, hastanenin bilgi otomasyon medulla sistemi kayıtlarından elde edildi. Çalışmaya erişkin hastalar dahil edildi ve yaş sınırlaması yoktu. Çalışmada toplam 43 olgu yer aldı. Hastalarımızın 27'si erkek, 16'sı kadın idi. Bu hastalarda veri toplama aracı olarak hasta takip formu kullanılmış olup formda hematolojik maligniteli solunum yolu enfeksiyonu tablosunda olduğu düşünülen hastalarla ilgili demografik özellikler (ad-soyad, yaş, cinsiyet) kaydedildi. Primer hematolojik tanılar not edildi. Hastaların tanıları AML, ALL, KML, KLL, KMML, MM, HL, NHL, MDS, Myelofibrozis, Fakoni anemisi idi. Eşlik eden komorbiditeler (DM, HT, KAH, KBH, KOAH, Diğer), hafta olarak en son kemoterapi alma zamanları, son 2 ay içinde en az 0.5 mg/kg dan, en az 2 hafta steroid kullanma öyküleri varlığı, KHN öyküleri, zamanı ve türü kaydedildi. Solunum yolu semptom varlığı sorgulandı. Bu semptomlar; ateş, balgam, baş ağrısı, halsizlik, burun akıntısı, boğaz ağrısı, kas ağrısı, bulantı, öksürük, nefes darlığı, iştahsızlık ve ishal idi. Eşlik eden süperenfeksiyon varlığı (bakteriyel ya da fungal) kaydedildi. Laboratuvar bulguları (beyaz küre, mutlak nötrofil sayısı, mutlak lenfosit sayısı, hemoglobin düzeyi, trombosit sayısı, sedimentasyon düzeyi, üre düzeyi, kreatinin düzeyi, AST ve ALT düzeyi, CRP düzeyi) örnek alınma gününde alınan kan değerlerinden alındı. Mutlak nötrofil ve lenfosit sayısı 500'ün altında olan hastalar, lenfopenik ve nötropenik kabul edildi. Akciğer bilgisayarlı tomografisi resmi raporları kaydedildi. Viral pnömoni düşündürecek akciğer bilgisayarlı tomografi bulguları, buzlu cam dansisiteleri, konsolidasyon alanları, retikülonodüler dansisiteler, peribronşial tomurcuklanmış ağaç görünümü, peribronşial duvar kalınlaşması, plevral efüzyon varlığı olarak kabul edildi. Olgu bazında başlangıçta

ÜSYE yanında ASYE varlığı netleştirildi. Çalışma süresince hasta takip formunda yer alan parametreler her bir hasta için doldurulmuştur.

Başvuru sonrası hastaların viral solunum yolu enfeksiyonu düşündürecek semptomları değerlendirildi. ÜSYE, yeni başlayan nazal, faringeal veya laringeal iritasyon varlığı ile birlikte akciğer dinleme bulgusu ve akciğer görüntülemelerinde bulgu olmayan hastalar olarak tanımlandı. Bunun yanında ASYE ise belirti ve semptomları (öksürük, raller, hırıltılı solunum) olan hastalarda yeni bir pulmoner infiltratın veya viral enfeksiyon düşündürecek görüntüleme bulgularının gelişmesi ile tanımlandı. ÜSYE semptomları olan ve bunun yanında pnömonisi olan hastaların ek olarak bir ASYE'si olduğu kabul edildi. Viral enfeksiyon beraberinde sekonder bakteriyel ya da fungal enfeksiyon varlığı, aynı epizod sırasında, başlangıçta olmayıp ilerleyen süreçte alınan balgam ve nazofarengeal aspirat kültürleri ile akciğer bilgisayarlı tomografi görüntülemeleri ile değerlendirildi. Çalışma sonucu alınan örneklerde birden fazla virüs tespit edilmesi durumu ko-enfeksiyon olarak kabul edildi.

3.2. Çalışmaya Dahil Etme Kriterleri

Tez çalışmasında, Ekim 2019-Mart 2020 tarihleri arasında, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Dahiliye Hematoloji kliniğinde takip edilen;

- > 18 yaş olan
- Primer hematolojik malignite tanısı olan
- Semptomlarını açıklayan eş zamanlı başka bir bakteriyel/fungal enfeksiyon kaynağı bulunmayan hastalar çalışmaya dahil edildi.

3.3. Hasta Örneklerinin Toplanması

Hasta örnek alma işleminin basamakları ile ilgili bilgilendirildikten sonra hastanın işlem sırasında kendini arkaya doğru çekmemesi için yaslanarak oturması sağlandı. İşlem sırasında ağızdan nefes alması ve gözlerini kapaması söylenen hastanın alnından tutup steril nazofaringeal floocked eküvyon (*Copan Diagnostics, Italy*) yüze dik açıda burun deliğine yavaşça kondu. Eküvyon, kontaminasyonu engellemek amacıyla burun iç yüzeyine değdirilmeden burun ve kulak memesi arasındaki mesafe kadar nazal

boşluğun tabanına paralel şekilde direnç hissedilinceye kadar arkaya doğru ilerletildi. Direnç hissedildiğinde eküvyon 10-15 saniye nazıkçe döndürülerek hücrelerin toplanması sağlandı. Hiçbir yere temas ettirilmeden yavaşça geri çekilen eküvyon, içinde 3 ml PBS (*Phosphate Buffered Saline*) bulunan, hastanın adı ve soyadı ile etiketlenmiş transport tüpüne kondu.

3.4. Hasta Örneklerinin Çalışılması

43 hastadan alınan nazofaringeal sürüntü örneklerinde solunum yolu virusları olan *human respiratory syncytial virus* (hRSV); *human metapneumovirus* (hMPV); *human parainfluenza virus-1-4* (hPIV); OC43, E229, NL63, ve HKUI *human coronavirus* (hCoV); *human rhinovirus* (hRIV); *human B, C, ve E adenovirus* (hAdv) ve *human bocavirus* (hBoV) varlığı multipleks real-time PCR testi olan ARVI Screen Real-TM kiti (*Sacace Biotechnologies, Italy*) ile araştırıldı. Ayrıca İnfluenza A ve B virus tespiti için İnfluenza A/B r-gene real-time PCR kiti (*Argene, BioMérieux, France*) kullanıldı.

3.4.1. Viral RNA ve DNA ekstraksiyonu

Nazofaringeal sürüntü örneklerinden İnfluenza A ve B virus, HRSV, HMPV, HCoV, HPIV, HRIV, adenovirus ve HBoV için RNA/DNA ekstraksiyonu için Ribo-Sorb RNA/ DNA purifikasyon kiti (*Sacace Biotechnologies, Italy*) kullanıldı.

Ribo-Sorb RNA/DNA izolasyon kiti çalışılınca kadar +4 °C’de saklandı. *Lysis Solution* ve *Washing Solution* çalışma esnasında içerisindeki kristaller çözülünceye kadar oda sıcaklığında bekletildi. Nazofaringeal sürüntü örnekleri ekstrakte edilinceye kadar -70 °C’de saklandı.

1. Steril, kapaklı 1,5 ml kapaklı tüplere 450 µl *Lysis Solution* ve 10 µl *Internal Control RNC C+ (IC RNA)* eklendi. Pipetaj yapıldı ve 5 dakika oda ısısında inkübe edildi.
2. Hasta örneğinden 100 µl alınıp *Lysis* solüsyonu ve *IC* içeren tüplere eklendi. Tüpler vortekslendi ve santrifüjlendi.
3. Ayrıca negatif kontrol için Cneg işaretli tüpe 100 µl C– Negative Control eklendi.

4. Tüpler vortekslendi ve 5000g'de 5 saniye santrifüj edildi ve supernatant RNA ekstraksiyon için yeni bir tüpe aktarıldı.
5. Sorbent kuvvetlice vortekslendi ve her tüpe 25 µl eklendi.
6. Tüpler 5-7 saniye vortekslendi ve periyodik olarak vortekslenerek bütün tüpler oda sıcaklığında 10 dakika inkübe edildi.
7. Tüpler 10000 g'de 1 dakika santrifüjlendi ve mikropipet ile ve peleti dağıtmadan, süpernatant tüpten alındı ve atıldı.
8. Her tüpe 400 µl *Washing Solution* eklendi. Kuvvetlice vortekslenip 1 dakika 10000g de santrifüj edildi, miktopipet ile peleti dağıtmadan süpernatant tüpten alındı ve atıldı.
9. Her tüpe 500 µl %70'lik Ethanol eklendi. Kuvvetlice vortekslenip 1 dakika 10000g de santrifüj edildi, miktopipet ile peleti dağıtmadan süpernatant tüpten alındı ve atıldı.
10. Bir önceki adım tekrarlandı.
11. Her tüpe 400 µl Aseton eklendi. Kuvvetlice vortekslenip 1 dakika 10000g de santrifüj edildi, miktopipet ile peleti dağıtmadan süpernatant tüpten alındı ve atıldı.
12. Tüm tüpler kapakları açık halde 60°C de 10 dakika inkübe edildi.
13. Peletler 50 µl RNA-eluent ile resüspanse edildi. Periyodik olarak vortekslenerek 60°C de 10 dakika inkübe edildi. Tüpler maksimum (12000-16000 g) hızda 2 dakika santrifüjlendi.
14. Süpernatant kullanıma hazır RNA/DNA içerdiğinden aynı gün RNA'dan cDNA sentezi için real-time-PCR yapıldı veya test yapılana kadar -80 °C'de saklandı.

3.4.2. ARVI Screen Real-TM PCR protokolü

Real-time PCR ana reaksiyon karışımları kontaminasyonun engellenmesi için ayrı bir odada *laminar flow* kabinde hazırlandı. PCR reaksiyonunda ısı iletiminden kaynaklanabilecek sorunların en az düzeye indirilmesi için ince duvarlı DNase ve RNase enzimlerinden arındırılmış steril 0.2 mL'lik PCR tüpleri (*Axygen*) kullanıldı. Real-time PCR testleri *Bio-Rad iQ5 PCR (USA)* cihazında gerçekleştirildi. *ARVI Screen Real-TM PCR* testi RNA'dan cDNA sentezi için reverse transkripsiyon ve multipleks real-time PCR amplifikasyonu olmak üzere iki aşamadan oluşmaktadır.

3.4.3. Reverse Transkripsiyon

RNA'dan cDNA sentezi için reverse transkripsiyon aşaması *MJ Mini Personal Thermal Cycler* (Bio-Rad, USA) cihazında gerçekleştirildi. *Reverta-L* transkripsiyon kiti çalışılınca kadar -20°C'de saklandı.

1. Reaksiyon karışımı hazırlanması: 1 reaksiyon için; steril bir tüpte 25 µl RT- mix içerisine 1 µl *RT-G-mix-1* eklendi ve 5-10 saniye vortekslenip kısaca santrifüjlendi. RT-mix karışımından her hasta için 20 µl ve 1,0 µl *M-MLV* (*Reverse transcriptase*) eklendi ve pipetaj yapıp 5-7 saniye santrifüjlendi.
2. Her hasta için 0.2 mL'lik PCR tüplerine 20 µl *Reaksiyon Mix*'ten eklendi.
3. Her tüpe 20 µl RNA örnekleri kondu ve pipetaj yapıldı.
4. Tüpler *Thermal Cycler*'a yerleştirildi ve 37 °C'de 30 dakika inkübe edildi.
5. Elde edilen cDNA örneklerinin üzerine 40 µl *TE Buffer* eklenerek 1:2 oranında dilüe edildi.

Dilüe edilmiş DNA örnekleri -20 °C'de 1 hafta ve -70 °C'de yıl boyu saklanabilir.

3.4.4. Multipleks real-time PCR amplifikasyonu

ARVI Screen Real-TM kiti (*Sacace Biotechnologies, Italy*) içerisinden çıkan RSV ve HMPV için PCR-mix-1 RSV ve HMPV, HPIV için PCR-mix-1 HPIV 1/3 ve HPIV 2/4, HCoV için PCR-mix-1 HCoV (E229/NL-63, OC43/HKU-1), Adenovirus ve HBoV için PCR-mix-1 HADV-HBoV ve HRIV için PCR-mix-1 HRIV kullanıldı.

ARVI Screen Real-TM PCR amplifikasyonu aşamaları;

1. Real-time RT-PCR kitleri buzdolabından çıkarıldıktan sonra *Reagen'lerin* çözünmesi beklendi. Ardından vortekslenip kısa bir süre spin atıldı.
2. Her bir hasta örneği, pozitif ve negatif kontroller için içerisinde her bir virusa ait spesifik primer ve problemler bulunan her bir hasta için 10 µl PCR-mix-1, 5.0 µl PCRmix-2-FRT ve 0.5 µl TaqF polimeraz steril bir tüp içerisinde karıştırıldı. Tüpü vortekslenip, sonra kısa süre santrifüjlendi. Bu prosedür her bir virusun PCR-mixi için tekrarlandı.

3. Hazırlanan Reaksiyon Mix'ten 15 µl alınarak steril 0.2 mL'lik PCR tüplerine eklendi.
4. PCR mix üzerine sırasıyla hastalara ait cDNA örneklerinden 10 µL, negatif kontrolden 10 µL ve pozitif kontrolden 10 µl eklendi.
5. Toplam 25 µl PCR reaksiyon karışımı içeren PCR tüpleri Bio-Rad iQ5 PCR cihazına yerleştirildi.
6. Cihaz ilk denaturasyon için 95°C'de 15 dakika, amplifikasyon için her siklus 95°C'de 10 saniye, 54°C'de 25 saniye annealing ve 72°C'de 25 saniye elongasyon olmak üzere 10 siklustan oluşan ön replikasyon ve ardından amplifikasyon, annealing ve elongasyon aşamalarının tekrarlandığı 35 siklustan oluşan aynı ısı döngüsü programında çalıştırıldı. Floresan okuma 35 siklustan oluşan ısı döngüsünün annealing aşamasında gerçekleşti.
7. Test başladıktan yaklaşık 2 saat sonra sonuçlar değerlendirildi. Test sonuçları FAM, JOE ve ROX kanallarında değerlendirildi ve eşik değerin üstündeki değerler pozitif olarak kabul edildi.

3.4.5. İnfluenza A/B r-gene real-time PCR protokolü

İnfluenza A/B r-gene real-time PCR kiti (*Argene, BioMérieux, France*) buzdolabından çıkarıldıktan sonra reagenlerin çözünmesi beklendi. Ardından vortekslenip kısa bir süre spin atıldı. Reverse transkriptaz enzimi 1/10 oranında distile su ile dilüe edildi.

1. Her bir hasta örneği, pozitif ve negatif kontroller için içerisinde her bir virusa ait spesifik primer ve probler bulunan 15 µl amplifikasyon premix ve 0.15 µl dilüe edilmiş reverse transkriptaz'dan oluşan karışımdan 15 µl alınarak steril 0.2 mL'lik PCR tüplerine eklendi.
2. PCR mix üzerine sırasıyla hastalara ait DNA ekstraktlarından 10 µL, negatif kontrolden 10 µL ve pozitif kontrolden 10 µl eklendi.
3. Toplam 25 µl PCR reaksiyon karışımı içeren PCR tüpleri *Bio-Rad iQ5 PCR* cihazına yerleştirildi. Cihaz reverse transkripsiyon için 50°C'de 5 dakika, Taq polimerazın aktivasyonu için 95°C'de 15 dakika ve ardından amplifikasyon için her siklus 95°C'de 10 saniye, 60°C'de 40 saniye *annealing* ve 72°C'de 25

saniye elongasyon olmak üzere 45 siklustan oluşan ısı döngüsü programında çalıştırıldı. Floresan okuma ısı döngüsünün *annealing* aşamasında gerçekleşti.

4. Test başladıktan yaklaşık 2 saat sonra sonuçlar değerlendirildi. Test sonuçları FAM ve HEX kanallarında değerlendirildi ve eşik değerin üstündeki değerler pozitif olarak kabul edildi.

3.5. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmada elde edilen verilerin değerlendirilmesinde istatistiksel analiz için SPSS (IBM SPSS Statistics 24) paket programı kullanıldı. Bulguların yorumlanmasında frekans tabloları ve tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Normal dağılıma uygun olmayan ölçüm değerleri için parametrik olmayan yöntemler kullanıldı. Parametrik olmayan yöntemlere uygun şekilde, iki bağımsız grubun ölçüm değerleri ile karşılaştırılmasında ‘Mann-Whitney U test (Z-tablo değeri) yöntemi kullanıldı. İki nitel değişkenin ilişkilerinin incelenmesinde ‘Pearson-x kare çapraz tabloları kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması $48,74 \pm 18,44$ (18-83) olup hastalarımızın 10'u (% 23,2) 65 yaş üstüydü. Hastaların 27'si (% 62,8) erkek, 16'sı (% 37,2) kadın idi. Hematolojik malignite tanısı olarak en sık AML (n=15, % 34,9), 2. sıklıkta MM (n=7, % 16,3), saptandı. Hastaların primer tanı dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Hastaların primer tanı dağılımı

Değişken (n=43)	N	%
Hastalık tanısı		
AML	15	34,9
ALL	5	11,6
KLL	3	7,0
KML	1	2,3
Multiple Myelom	7	16,3
Hodgkin Lenfoma	2	4,7
Non-Hodgkin Lenfoma	3	7,0
KMML	1	2,3
MDS	4	9,3
Miyelofibrozis	1	2,3
Fankoni anemisi	1	2,3

Hastaların 17'sinde (% 39,5) eşlik eden en az bir kronik hastalık vardı. Hastaların ek kronik hastalık dağılımı tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Hastaların ek kronik hastalık dağılımları

Değişken (n=43)	N	%
Ek hastalık*		
Diyabet	7	18,9
HT	8	21,6
KAH	6	16,2
KBH	3	8,1
KOAH	3	8,1
Diğer	10	27,1

Hastaların 38'inin (% 88,4) kemoterapi alma öyküsü vardı. Bu hastaların 32'si (% 84,2) KT'sini son 2 ay içinde almıştı. Bunun yanında hastaların 8'inde (% 18,6) KİT öyküsü mevcuttu. KİT öyküsü ise, 5'inde (% 11,6) allojenik nakil, 3'ünde (% 6,9) otolog KİT şeklindeydi. Hastaların 15'inde (% 34,9) son 2 ay içinde steroid kullanım öyküsü mevcuttu.

Çalışmaya alınan hastaların hepsinde halsizlik (% 100), 35'inde ateş (% 81,4), 34'ünde öksürük (% 79,1), 28'inde iştahsızlık (%65,1), 23'ünde balgam (%53,5), 17'sinde kas ağrısı (% 39,5), 15'inde nefes darlığı (% 34,9), 13'ünde baş ağrısı (% 30,2), 13'ünde burun akıntısı (%30,2), 12'sinde boğaz ağrısı (% 27,9), 8'inde bulantı (% 18,6), 3'ünde ishal (% 7) şikayeti mevcuttu.

Hastaların 14'ünde (%32,6) eşlik eden başka bir enfeksiyon tablosu olup bunlardan 6'sında (%43,2) bakteriyel pnömoni tespit edildi. Hastalarda klinik tabloya eşlik eden diğer enfeksiyonlar tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Hastalarda klinik tabloya eşlik eden diğer enfeksiyonlar

Değişken (n=43)	N	%
Enfeksiyon türü		
Bakteriyel pnömoni	6	43,2
Fungemi	1	7,1
Paraziter gastroenterit	1	7,1
Fungal akciğer enfeksiyonu	1	7,1
Adenoviral konjuktivit	1	7,1
Bakteriyemi	1	7,1
Sinüzit	1	7,1
Bakteriyel üriner sistem enfeksiyonu	1	7,1
Fungal mukozit	1	7,1

Tüm hastaların 16'sında (% 37,2) nötrofil sayısı 500'ün altında, 15'inde (% 41,9) ise lenfosit sayısı 500'ün altında idi. Hastaların laboratuvar sonuçları Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Hastalara ilişkin laboratuvar bulgularının dağılımı

Ölçüm (n=43)	Ortalama	Standart			
		sapma	Medyan	Min.	Max.
Nötrofil ($10^3/\mu\text{L}$)	4458,14	8902,98	1500,0	0,0	45200,0
Lenfosit ($10^3/\mu\text{L}$)	1928,61	5511,61	700,0	0,0	36200,0
CRP (mg/L)	105,89	129,03	56,5	1,0	445,0
BK ($10^3/\mu\text{L}$)	15560,47	54228,44	3000,0	0,0	352000,0
PLT ($10^3/\mu\text{L}$)	121488,37	129378,25	78000,0	4000,0	483000,0
AST (U/L)	40,02	75,67	20,0	9,0	391,0
ALT (U/L)	32,91	50,04	15,0	5,0	266,0

Tüm hastaların 17'sinde (% 39,5) ilk başvuruda sadece üst solunum yolu enfeksiyonuna özgü bulguları vardı. Geriye kalan 26 (%60,5) hastada beraberinde pnömoni tablosu tespit edildi. Bu hastalarda akciğer bilgisayarlı tomografi görüntülemelerinde viral pnömoniyi düşündürecek çeşitli radyolojik bulgular vardı. En sık buzlu cam dansisiteleri (% 32,6), konsolidasyon alanları (%14) ve retikülönodüler dansisiteler (% 16,3) dikkati çekti. Bu radyolojik bulgular tablo 5'te detaylı olarak belirtilmiştir.

Tablo 5. Hastaların akciğer bilgisayarlı tomografi bulguları

Değişken (n=43)	n	%
Akciğer bulgusu	26	60,5
Buzlucam dansiteleri	14	32,6
Konsolidasyon alanları	6	14,0
Retikülo nodüler dansiteler	7	16,3
Peribronşial tomurcuklanmış ağaç görünümü	3	7,0
Peribronşial duvar kalınlaşması	2	4,7
Plevral efüzyon	7	16,3

Pnömonisi olan hastaların (n=26, % 60,4) 23'ünün (% 88,4) kemoterapi alma öyküsü vardı. Bu hastaların 21'i (% 80,7) KT'sini son 2 ay içinde almıştı. Bunun yanında hastaların 5'i allojenik 2'si otolog olmak üzere 7'sinde (% 26,9) KİT öyküsü mevcuttu. Pnömonisi olan hastaların 8'inde (% 30,7) son 2 ay içinde steroid kullanım öyküsü mevcuttu.

Pnömonisi olan vakalarda en sık saptanan klinik semptomlar, halsizlik (n=26, % 100), ateş (n=22, % 84,6), öksürük (n=23, % 88,4) ve balgam (n=17, % 65,3) şikayetleriydi. Ayrıca bu hastaların yarısında (n=13, % 50) eşlik eden diğer enfeksiyonlar mevcuttu.

Pnömonisi olan hastaların (n=26, %60,4) çoğunda lenfopeni (n=10, %38,5) ve nötropeni (n=8, %30,8) yoktu. Hastaların nötrofil ve lenfosit sayıları ve nötropeni lenfopeni derinliğine göre akciğer bulgusu olup olmaması arasında analiz yapılmıştır. Akciğer bulgusu ile nötropeni ve lenfopeni arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu (p>0,05). Tablo 7'de bu oranlar verilmiştir.

Tablo 6. Akciğer bulgusu ile bazı parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesi

Akciğer bulgusu Değişken	Var (n=26)		Yok (n=17)		İstatistiksel analiz*
	N	%	N	%	Olasılık
Nötrofil sayısı					
<500	8	30,8	8	47,1	$\chi^2=0,574$
>500	18	69,2	9	52,9	p=0,449
Lenfosit sayısı					
<500	10	38,5	8	47,1	$\chi^2=0,059$
>500	16	61,5	9	52,9	p=0,808

*İki nitel değişkenin ilişkilerinin incelenmesinde “Pearson- χ^2 ” çapraz tabloları kullanılmıştır.

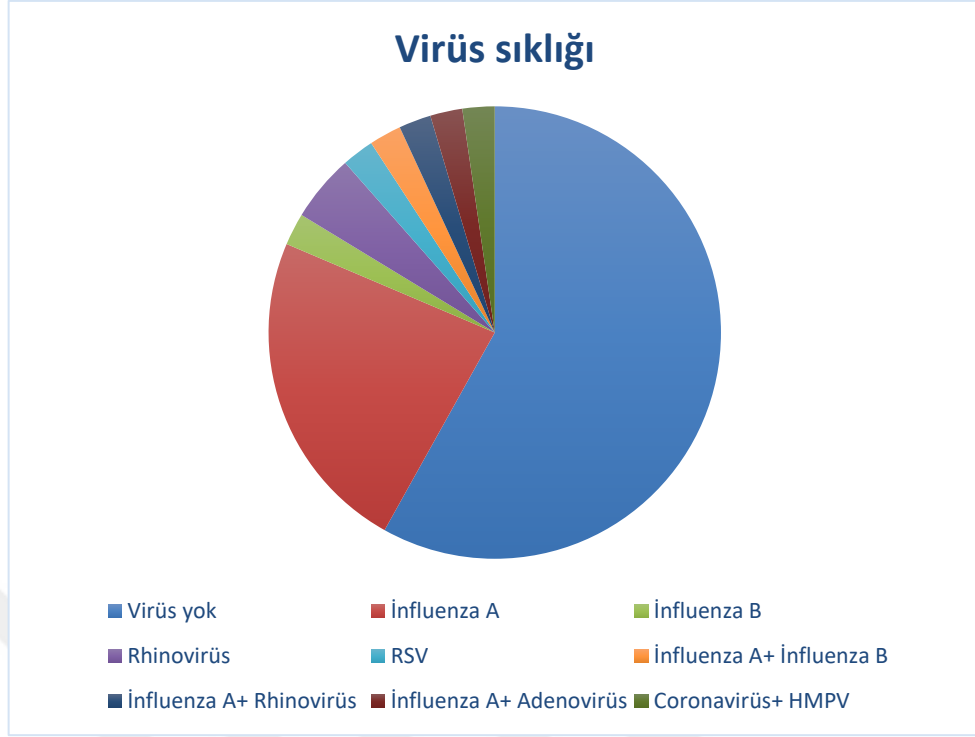
Akciğer bulgusuna göre yaş (yıl), nötrofil ve lenfosit sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p>0,05).(tablo 8)

Tablo 7. Akciğer bulgusuna göre bazı parametrelerin karşılaştırılması

Akciğer bulgusu Değişken	Var (n=26)		Yok (n=17)		İstatistiksel analiz*
	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [Min-Max]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [Min-Max]	Olasılık
Yaş (yıl)	52,27±16,20	56,5 [18,0-74,0]	43,35±20,78	39,0 [18,0-83,0]	Z=-1,604 p=0,109
Nötrofil	5873,08±11029,87	1900,0 [0,0-45200,0]	2294,12±3121,79	600,0 [0,0-9100,0]	Z=-1,021 p=0,307
Lenfosit	1203,85±1360,14	750,0 [0,0-6500,0]	3037,08±8642,46	600,0 [0,0-36200,0]	Z=-0,473 p=0,636

*Normal dağılıma sahip olmayan iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Çalışmada Toplam 43 hastanın 18’inde (% 41,8) virüs tespit edildi. Hastalarda en sık (n=10, % 23,3) tespit edilen virüs İnfluenza A idi. Hastaların 2’sinde (% 4,8) sadece Rinovirüs (% 2,3), 1’inde İnfluenza A ile rinovirüs (% 2,3), 1’inde sadece İnfluenza B virüs (%2,3), 1’inde İnfluenza A ile influenza B virüs (%2,3), 1’inde İnfluenza A ile Adenovirüs (%2,3), 1’inde sadece RSV (% 2,3), 1’inde Koronavirüs ile hMPV (% 2,3) tespit edildi. (Şekil 1)



Şekil 10. Hastalarda PZR ile tespit edilen virüs çeşitleri ve sıklığı

Çalışmada virüs tespit edilen hastaların yaş, primer tanı ve tomografi bulguları olgu bazında tek tek tablo 6’da incelenmiştir.

Tablo 8. Virüs tespit edilen hastaların yaş, primer tanı ve akciğer tomografi bulguları

Olgu numarası	Tespit edilen virus	Yaş/ Cinsiyet	Primer tanı	Radyolojik bulgu
Olgu 1	Influenza A	65/ Erkek	MDS	Buzlu cam dansiteleri
Olgu 2	Influenza A	57/ Kadın	MDS	Bulgu yok
Olgu 3	Influenza A	66/ Erkek	KLL	Buzlu cam dansiteleri Retikülonodüler dansiteler
Olgu 4	Influenza A	64/ Kadın	MM	Buzlu cam dansiteleri
Olgu 5	Influenza A	55/ Erkek	ALL	Bulgu yok
Olgu 6	Influenza A	61/ Kadın	MM	Retikülonodüler dansiteler Plevral efüzyon
Olgu 7	Influenza A	57/ Erkek	AML	Retikülonodüler dansiteler
Olgu 8	Influenza A	27/ Kadın	Non-hodgkin lenfoma	Peribronşiyal tomurcuklanmış ağaç görünümü
Olgu 9	Influenza A	26/ Kadın	Non-hodgkin lenfoma	Peribronşiyal tomurcuklanmış ağaç görünümü
Olgu 10	Influenza A	75/ Kadın	MDS	Bulgu yok
Olgu 11	Rinovirüs	57/ Erkek	Myelofibrozis	Bulgu yok
Olgu 12	Rinovirüs	39/ Erkek	AML	Bulgu yok
Olgu 13	Influenza B	41/ Erkek	AML	Konsolidasyon alanları
Olgu 14	RSV	18/ Erkek	ALL	Buzlu cam dansiteleri
Olgu 15	Influenza A+ Rinovirüs	74/ Erkek	KLL	Buzlu cam dansiteleri
Olgu 16	Influenza A + Influenza B	56/ Kadın	MM	Buzlu cam dansiteleri
Olgu 17	Influenza A + Adenovirüs	22/ Erkek	ALL	Bulgu yok
Olgu 18	Koronavirüs + HMPV	46/ Erkek	ALL	Retikülonodüler dansiteler Plevral efüzyon

Olgular değerlendirildiğinde; 7 İnfluenza A olgusu, bir İnfluenza A ile Rinovirüs ko-enfeksiyon olgusu, bir İnfluenza B olgusu, bir İnfluenza A ile İnfluenza B ko-enfeksiyon olgusu, bir RSV olgusu ve bir Koronavirüs ile hMPV ko-enfeksiyon olgusunda ÜSYE semptomlarına eşlik eden pnömoni tablosu mevcuttu. Bunun yanında 2 Rinovirüs enfeksiyonu, 3 influenza A enfeksiyonu ve İnfluenza A ile adenovirüs ko-enfeksiyon olgularında akciğerde radyolojik bulgu saptanmadı ve ÜSYE şeklinde tespit edildi.

Virüs tespit edilen 18 (% 41,8) hastanın 16'sında (% 37,2) KT öyküsü vardı. Bu hastaların 14'ü (% 77,7) KT'sini son 2 ay içinde almıştı. KİT öyküsü olan 3 hastada virüs tespit edildi. Virüs tespit edilen KİT hastalarının 2'si allojenik, 1'i otolog nakilli idi. Virüs tespit edilen hastaların 7'sinde (% 16,2) son 2 ay içinde steroid kullanım öyküsü vardı.

Virüs tespit edilen hastalarda da tüm hastalar gibi sık gözlenen şikayetler (halsizlik (% 100), ateş (% 83,3), balgam (% 66,6) ve iştahsızlık (% 55,5)) benzer sıklıkta mevcuttu. Bu hastaların bir kısmında (n=5, % 27,7) eşlik eden farklı enfeksiyonlar mevcuttu. Bu enfeksiyonların 2'si bakteriyel pnömoni iken 1'i fungal fırsatçı akciğer enfeksiyonu şeklindeydi. Virüs izole edilen 18 hastanın 7'sinde (% 38,8) nütropeni, 11'ide (% 61,1) lenfopeni mevcuttu.

Virüs tespit edilen olgulardan sadece İnfluenza B olgusu ölüm ile sonuçlandı. Olguda DM ve ABH mevcuttu. Halen KT almaktaydı ve 24 ay önce allojenik KİT öyküsü vardı. Ayrıca eşlik eden bir fırsatçı fungal akciğer enfeksiyonu vardı.

5. TARTIŞMA

Hematolojik maligniteli hastalar, hastalık ilişkili immün savunmada bozulma, nötropeni, splenektomi, fagosit direnci, deri ve mukoza direnci ve immünsüpresif tedavilerden kaynaklı ikincil immünsüpresyon tabloları gibi çok çeşitli faktörler nedeniyle ciddi bir immünsüpresyon altındadırlar. Bu durum beraberinde ciddi ve hayatı tehdit eden enfeksiyon tablolarını getirmektedir. ^(25,120)

Hematolojik maligniteli hastalarda solunum yolu enfeksiyonları en yaygın enfeksiyonlardır. ⁽³³⁾ En sık karşılaşılan bakteriyel etkenler *S. pneumoniae*, *H.influenzae*, enterobakterler, *Pseudomonas* türleri ve mikobakteriler iken, en sık fungal etkenler ise *Aspergillus* türleri ve *Pneumocystis* enfeksiyonlarıdır. ⁽²⁵⁾ DePasse J ve ark.nın bir çalışmasında 123'ü ALL, 62'si AML, 185 Akut Lösemi'li hasta değerlendirilmiş, hastalarda en sık tanımlanan enfeksiyonlar pnömoni tabloları ve mukozit olarak saptanmıştır. Tespit edilen enfeksiyon etkenleri sıklık sırası ile koagülaz negatif stafilokoklar, gram negatif enterik bakteriler ve mantarlar olmuştur. Ancak viral etkenler çalışmada değerlendirilmemiştir. ⁽¹²¹⁾ Hardak ve ark.nın hematolojik maligniteli pulmoner infiltrasyonu olan 336 hastada yaptıkları bir çalışmada, 436 BAL örneği çalışılmıştır. Toplam 270 patojen saptanırken, en sık fungal etkenler (n=199) saptanmış, bunu bakteriyel etkenler (n=44) ve sonrasında viral etkenler (n=23) takip etmiştir. Enterobakterler (n=10), *P. aeruginosa* (n=10), *Legionella pneumophila* (n=10) en sık bakteriyel etkenler iken, en sık viral etkenler İnfluenza (n=11) ve HPIV (n=5) olmuştur. ⁽¹²²⁾

Solunum yolu semptomları ile gelen hastalarda zor ulaşılan tanı yöntemleri, viral enfeksiyonların göz ardı edilmesini kolaylaştırmakta, gereksiz ampirik antibiyoterapi kullanımı, direnç sorununu karşımıza çıkarmakta ve bu durumlar bu hasta grubundaki morbidite ve mortaliteye katkı sağlamaktadır. Artan sayıda rapora rağmen, bu sorunları ortadan kaldırmak için, hematolojik maligniteleri olan erişkinlerde solunum yolu virüsü enfeksiyonları ile ilgili yeni prospektif çalışmalara gereksinim vardır. Solunum yolu enfeksiyonu etkeni olan virüsler, hematolojik malignitesi olan hastalarda ciddi pnömoninin potansiyel nedenleri olarak kabul edilmiştir. ⁽²⁾ Özellikle KHN alıcıları arasında CMV, RSV, son yıllarda HMPV, İnfluenza A ve B virüsleri, Koronavirüsler ve HPIV, özellikle ciddi solunum yolu enfeksiyonu kaynaklı morbiditesi

ve mortalitesinin nedenleri olarak iyi tanımlanmıştır. ^(44, 45, 46) Adenovirüsler ise hem izole solunum enfeksiyonlarına hem de yaygın visseral sendromlara neden olmaktadır. ⁽¹²³⁾ Çalışmamızdaki hastalarımızın % 41,8 'inde bir solunum yolu etkeni virüs tespit edildi. İnfluenza A virüsü en sık (% 23,3) tespit edilen virüstü. Tespit edilen diğer virüsler HRIV (% 4,8), İnfluenza B virüsü (% 2,3), İnfluenza A ile HRIV (% 2,3) ko-enfeksiyonu, influenza A ile İnfluenza B virüs (% 2,3) ko-enfeksiyonu, İnfluenza A ile Adenovirüs (% 2,3) ko-enfeksiyonu, RSV (% 2,3) ve Koronavirüs ile HMPV (% 2,3) ko-enfeksiyonu oldu. Literatür değerlendirildiğinde, Martino R. ve ark.nın bir çalışmasında 157 örnekte toplam 75 virüs (% 47,7) tespit edilmişti. Bunlar sıklık sırası ile İnfluenza A (% 35), RSV (% 4,4), Parainfluenza (% 4,4), Enterovirüs (% 3,8), Adenovirüs (% 2,5) olarak raporlanmıştı. Çalışmamızdan farklı olarak Rinovirüs, Bokavirüs ve HMPV çalışılmamıştır. Genel olarak bakıldığında bu çalışmada çalışmamızda olduğu gibi birden fazla virüsün tespit edildiği epizodlar da bulunmuştur. ⁽²⁾ Atilla E. ve ark. tarafından ülkemizde yapılan başka bir çalışmada ise çalışmaya allojenik KHN yapılmış, ÜSYE klinik tablosunda olan PZR ile solunum yolu virüsü tespit edilmiş 39 hasta dahil edilmiştir. En sık tespit edilen ajanlar RSV (n=7) ve Parainfluenza virüsler (n=7) olmuştur. Bu virüsleri Koronavirüs (n=6), Rinovirüs (n=5), İnfluenza virüs (n=3), HMPV (n=1) ve Adenovirüs (n=1) izlemiş olup az sayıda olsa da birden fazla viral etken birlikteliği de saptanmıştır. ⁽¹²⁴⁾ Murali S. ve ark.nın bir çalışmasında ise çalışmada ÜSYE semptomu olan hematolojik maligniteli 70 hastadan 82 örnek alınmış ve 32 (% 39) epizodda bir veya daha fazla virüs DFA ve PZR yöntemleri ile tespit edilmiş. Tespit edilen virüsler sırası ile RSV (% 14,6), İnfluenza B (% 4,8), İnfluenza A (% 1,2), Koronavirüs (% 6), Parainfluenza (% 1,2) ve HMPV (% 1,2) olmuş. ⁽¹²⁵⁾ MM ve NHL hastalarında yapılan başka bir solunum yolu enfeksiyonu çalışmasında 211 hasta çalışmaya dahil edilmiş olup, 90 epizod incelenmiştir. En sık tespit edilen etkenler virüsler olup (%28), bunlar Parainfluenza, HMPV, İnfluenza ve RSV olmuştur. ⁽¹²⁶⁾ Çalışmamızda tespit edilen virüsler literatürdeki çalışmalar ile uyumlu bulunmuştur. ^(123,127-129) Çalışmalardaki virüs sıklıkları farklılık göstermektedir. Bu durumun örneklerin alındığı dönemdeki epidemiyolojik farklılıklardan kaynaklı olabileceği düşünülmüştür. Mevsimsel değişiklikler bilindiği üzere etkenlerin çeşitliliğini ve o dönemki etken yüzdesini etkilemektedir. Örneğin RSV sıklıkla sonbahar, kış ve ilkbaharda, PIV-1 sonbahar ve kış aylarında, PIV2 sonbaharda, PIV3

ilkbahar ve yaz aylarında, İnfluenza kış aylarında, HMPV geç kış ve erken ilkbahar aylarında, Rinovirüs her mevsimde görülebilmektedir. ⁽⁴⁶⁾ Hasta solunum örneklerinin sonbahar ve kış döneminde alınması virüs morfolojisini etkilediği düşünüldü. Aynı zamanda tespit edilen virüs çeşidini, bölgemizin o dönemki epidemik durumunun da etkileyebileceği düşünüldü. Çalışmamızda en sık İnfluenza A virüsüne rastlamamız, örnek alındığı dönemin İnfluenza sezonu olmasına bağlanabilir. Çalışmamızda tespit edilemeyen etken Bokavirüs oldu. Kullandığımız virüs tespit tekniği Bokavirüs için oldukça duyarlı olmasına rağmen tespit edilememesinin nedeninin diğer viral patojenlere göre hem bu hasta grubunda hem de tüm popülasyonda daha nadir görülmesi ile ilişkilendirildi. Ayrıca Bokavirüs enfeksiyonları hafif klinik seyirlidir. ⁽¹³⁰⁾ Bu nedenle hasta seçimi semptomatik hastalardan yapıldığı için karşılaşma olasılığımız ciddi şekilde azalmıştır.

Bunun yanında belirgin ÜSYE veya ASYE belirtileri olan hastalarımızın önemli bir kısmında (% 58,1) solunum yolu virüsü tespit edilmedi. Bu durum hastalarda mevcut tabloyu açıklayacak viral dışı veya tespit edilememiş başka bir enfeksiyon etkeni olabileceğini düşündürmektedir. İtalya’da yapılan çok merkezli bir çalışmada immünsüpresif hasta grubunda pnömoni prevelans ve etiyolojisi araştırılmış. Çalışmaya 596 immünsüpresif hasta dahil edilmiş. Çalışmada bakteriyemi ön planda olmasına rağmen buna ek olarak pnömoni tabloları da tespit edilmiş. En sık tespit edilen bakteriyel pnömoni etkenleri *S. pneumoniae* (% 8,4), *Legionella* (% 2,2) olmuş. Bunu diğer bakteriler takip etmiş olup bunlar, *P. aeruginosa* (% 5,9), *K. pneumoniae* (% 3,7), MSSA (% 3,4), MRSA (% 2), *H. influenzae* (% 1,7) olmuş. Sıklık sıralaması, *P. jirovecii* (% 2,2), *Aspergillus fumigatus* (% 1,3) ve *Mycobacterium tuberculosis* (% 0,8) şeklinde tespit edilmiştir. Viral etkenler en nadir tespit edilenler olup; İnfluenza virüs (% 4,7), RSV (% 1,0), HMPV (% 0,6) ve Koronavirüs (% 0,3) olmuş. ⁽¹³¹⁾ Oren ve ark.nın yaptığı hematolojik maligniteli ASYE klinik tablosu olan hastalarda BAL ile alınan örnekler çeşitli yöntemlerle çalışılmış ve 188 fungal, 44 bakteriyel, 27 viral olmak üzere 259 patojen tespit edilmiştir. ⁽¹³²⁾ Ayrıca virüs tespit edilememesinin diğer sebeplerinin hastalık etkeninin bizim çalıştığımız kitte olmayan bir virus olabileceği, nazofarengeal sürüntünün uygunsuz şekilde alınmış olması veya örnek alımından, transferinden ve çalışma tekniklerinden kaynaklanan yalancı negatiflik olması olabileceği düşünüldü.

Solunum yolu enfeksiyonlarında özellikle KHN alıcılarında polimikrobiyal enfeksiyonlar sıktır. Ayrıca bu hastalarda ateş, dispne, hemoptizi tabloları daha yaygındır ve mekanik ventilasyon ihtiyacı oranları daha yüksek bulunmuştur. ⁽¹²²⁾ Bu hastalarda literatürde sık karşılaşılan patojen birlikteliği aspergillus ile gram negatif bakteriyel etkenler (özellikle *P. aeruginosa*), *S. aureus*, *P.jiroveji* ve CMV olmuştur. ^(133,134) Hardak ve ark.nın çalışmasında saptanan patojenler değerlendirildiğinde, örneklerde 174 (% 79,5) hastada tek patojen saptanırken 45 (% 20,5) hastada polimikrobiyal etken saptanmıştır. Bu hastalardan 10 hastada *P.jiroveji* ve Aspergillus birlikteliği, 8 hastada gram negatif bakteri ve Aspergillus birlikteliği, 8 hastada solunum yolu virüsü ile Aspergillus birlikteliği, 1 hastada mikst viral, bir hastada viral ve bakteriyel polimikrobiyal enfeksiyon tespit edilmiştir. ⁽¹²²⁾ Çalışmamızda 6 hastada bakteriyel, 1 hastada fungal pnömoni tespit edildi. Bu hastalardan virüs tespit ettiğimiz ve bakteriyel pnömonisi birlikteliği olan 2, fungal pnömonisi olan 1 hastamız oldu. Bu 3 hastamızdan 2'sinde İnfluenza A ve bakteriyel pnömoni birlikteliği, 1 hastamızda İnfluenza B fungal pnömoni birlikteliği tespit edildi. Fungal enfeksiyon birlikteliği olan olgumuz kaybedildi. Hardak ve arkadaşlarının çalışmasında da görüldüğü üzere polimikrobiyal enfeksiyonlar azımsanmayacak kadar yaygın olup çok çeşitli olabileceği gibi, özellikle fungal enfeksiyon birliktelikleri konusunda dikkatli olunmalı ve 1 vakamızda olduğu gibi ciddi mortal enfeksiyonlara sebebiyet vereceği akılda tutulmalıdır.

Literatür değerlendirildiğinde hematolojik maligniteli hastalarda lösemiler en sık enfeksiyon riski altında olan gruptadırlar. Bunu lenfoproliferatif hastalıklar ve diğerleri takip etmektedir. ⁽¹³²⁾ Özellikle kemoterapi sonrası nötropenik dönemde AML hastalarında mortalitenin nedenlerinin %50'si enfeksiyon kaynaklıdır. ⁽¹³⁵⁻¹³⁷⁾ Ayrıca ALL hastalarında özellikle kortikosteroid kullanımı sonrası ciddi enfeksiyonlar gelişebilmektedir. ⁽¹³⁸⁾ Enfeksiyonlar, ayrıca lenfoproliferatif hastalıklar olan MM ve KLL hastalarında morbidite ve mortalitenin ana nedenidir. Tedavideki son gelişmeler, MM ve KLL hastalarında remisyon süresini ve relaps fazları arasındaki süreyi uzatmış ve bu durum kümülatif immünosupresyona ve daha yüksek enfeksiyon riskine yol açmıştır. ⁽¹²⁰⁾ Çalışmamıza dahil edilen 43 hasta yakından incelendiğinde, hastalarımızda en sık tespit edilen primer hastalık tanısı AML (% 34,9) oldu. Bunu sıklık sırasına göre MM (% 16,3), ALL (% 11,6), MDS (% 9,3), NHL (% 7), KLL (% 68

7) ve HL (% 4,7) takip ediyordu. Literatüre baktığımızda Martino R. ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, çalışmaya hematolojik malignitesi ve ÜSYE ve/veya ASYE kliniği olan 130 hasta dahil edilmiş. Hastaların primer hastalık tanısı sıklık sırası ile Akut Lösemi /MDS (% 47), NHL (% 22), MM (% 18), KLL (% 11), KML (% 10), HL (% 8) ve diğerleri (% 3) şeklindeydi. ⁽²⁾ Murali S. ve ark.nın hematolojik maligniteli hastalarda solunum yolu viral etkenlerini tespit ettiği çalışmasında primer hastalık tanıları sıklıkla Lösemi (% 29), Lenfoma (% 17) ve MM (% 4) olmuştur. ⁽¹²⁵⁾ Chemaly ve ark.nın yaptığı bir çalışmada ise 343 hasta epizodunda solunum yolu virüsü tespit edilmişti. Tanı dağılımlarına bakıldığında hastaların % 67'sinin KHN olduğu görülmüştür. Primer hastalık tanılarının ön planda lösemi (% 18) olduğu görülmüş olup bunu lenfomalar (% 8) HL (% 4) ve MM (% 3) takip etmiş. ⁽¹³⁹⁾ Hasta sayımız genel bir fikir yürütmek için yeterli olmasa da bu hasta grubunda enfeksiyonlara yatkınlığa bakıldığında diğer literatürler de incelenmiş olup, literatürde ön planda en sık ALL, AML, MM ve MDS hastalarında viral solunum yolu enfeksiyonu etkenlerinin izole edildiği görülmüştür. ⁽¹⁴⁰⁻¹⁴³⁾ Çalışmamızda da literatür ile benzer hematolojik malignite tanılarında, benzer sıklıkta viral enfeksiyonlara rastlanmıştır.

Çalışmamızdaki hastalar değerlendirildiğinde, HT (% 21,6), DM (% 18,9), KAH (% 16,2) gibi komorbiditelerinin varlığını saptandı. HT ve DM olan tüm olgularımızda ASYE mevcuttu ve bir kısmında çeşitli viral etkenler tespit edildi. Çalışmalarda hipertansiyon kontrolünün bu hasta grubunda özellikle zor olduğu gösterilmiştir. ⁽¹⁴⁴⁾ Ayrıca uzamış bir hiperglisemik durum, antioksidan bağımlı hücreler arası mikrobiyal eliminasyonu bozarak tekrarlayan enfeksiyonlara yatkınlık yaratmaktadır. ⁽¹⁴⁵⁾ AML hastalarında yapılan bir çalışmada hiperglisemili hastalarda sepsis ve mortaliteye gidişin daha kolay olduğu gösterilmiştir. ⁽¹⁴⁶⁾ Bu durum bize, özellikle bu tür multisistemik etkileri olan komorbiditeler varlığında bu hastalarda enfeksiyon açısından daha dikkatli olunması gerekliliğini düşündürmektedir.

Hematolojik maligniteler için tedavi gören hastalarda, tedaviye sekonder humoral ve hücrel defektler gelişebilmektedir. ⁽¹⁴⁷⁾ Örneğin, KLL veya diğer B hücresi neoplazmaları olan hastalarda, altta yatan löseminin indüklediği veya tedavinin indüklediği (anti-CD20) hipogamaglobinemi gelişebilir. Benzer şekilde, fludarabin ve/veya alemtuzumab (anti-CD52) tedavisi ile takip edilen KLL hastalarında tedavi sonrası yardımcı ve sitotoksik T-hücresi fonksiyonlarında derin, sıklıkla kalıcı kusurlar

gelişebilir. ^(148,149) MM'da özellikle borteomid gibi tedaviler HSV, VZV, CMV gibi viral enfeksiyonların insidansını arttırmıştır. ⁽¹⁵⁰⁾ Kemoterapi ile indüklenen agranülositozlu bireylerde, granülosit seviyesindeki düşüş ve geç toparlama nedeniyle enfeksiyon tabloları daha geç düzelmekte ve mortalite de artmaktadır. ⁽¹⁵¹⁾ Ayrıca antineoplastik ajanlar sonrası kemotaksis ve fagositoz fonksiyonlarında bozulma ve nötrofillerin hücre içi mikroorganizmaları ortadan kaldırma yeteneğinde hasarlanma görülebilmektedir. Ayrıca yüksek doz kurtarma kemoterapisi alan hastalarda 4 haftadan fazla süren kullanımda, ilaca bağlı derin ve sıklıkla uzun süren miyelosupresyon dönemleri görülebilmektedir. ⁽¹⁵²⁾ Çalışmalarda da özellikle lösemi tedavisinde indüksiyon kemoterapisi sonrası nötropenik tabloda enfeksiyonlara yatkınlığın oldukça arttığı gösterilmiştir. ⁽¹⁵³⁾ Bu durumlar kemoterapiye sekonder gelişir ve enfeksiyon insidansını önemli ölçüde artırır. Granülositopeni ya da granülosit defekti olan hastalarda sık karşılaşılan mikroorganizmalar; *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *E. coli*, *P.aeruginosa*, Streptokok ve Klebsiella türleri, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter* spp., Enterobakterler, aspergillus türleri, *Fusarium solani*, Mukormikoz, HSV 1 ve 2, VZV türleridir. Humöral immün defekt gelişen hastalarda *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. meningitidis*, *Giardia lamblia*, *P. jiroveci* VZV, Ekovirüs ve Enterovirüs'lerdir. İki defektin de geliştiği durumlarda görülen bakteriyel ve fungal etkenler benzer olup tabloya solunum yolu enfeksiyonu etkeni virüslerden özellikle; İnfluenza virüs, HPIV, RSV ve Adenovirüs eklenmektedir. ⁽¹⁵⁴⁾ Hastalarımızın büyük bir kısmında (% 88,8) yakın zamanda KT alma öyküsü mevcuttu. Bu hastaların büyük bir kısmı (% 77,7) KT'sini son 2 ay içinde almıştı. Ayrıca viral patojen tespit ettiğimiz 18 hastanın büyük bir kısmında (% 88,8) KT öyküsü vardı. Bu durum gelişen enfeksiyon tablolarının KT ile ilişkili olabileceğini ve hastaların diğer enfeksiyonlar gibi viral enfeksiyonlara da daha açık hale gelebileceğini, bu enfeksiyon tablolarının daha uzun süreli ve mortal klinik tablolara neden olabileceğini destekler niteliktedir.

Hematolojik maligniteli hasta grubunda sık karşılaştığımız başka önemli bir tablo febril nötropenidir. Febril nötropeni tablosunda etkenin hızlı bir şekilde tespiti hastanın sağkalımı için oldukça önem taşımaktadır. Febril nötropenili hastalarda enfeksiyonlar % 25 oranında mikrobiyolojik olarak doğrulanırken, % 22 oranında klinik olarak belgelenmektedir. Ancak % 58 oranında kaynağı bilinmeyen bir enfeksiyon grubu mevcuttur. ⁽¹³⁴⁾ Bu hasta grubundaki febril nötropeni nedenlerinden biri de viral

solunum yolu enfeksiyonlardır. Yeni PZR teknikleri ile tespitleri oldukça hız kazanmıştır. Torres ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, FEN hastaları çalışmaya dahil edilmiş ve 525 hastada toplam 1044 FEN epizodu değerlendirilmiştir. Hastaların % 46'sında en az bir solunum yolu virüsü izole edilmiştir. En sık tespit edilen solunum yolu virüsleri Rinovirüs, RSV, Parainfluenza, İnfluenza, Adenovirüs ve İnsan Metapnömovirüs olmuştur. ⁽¹⁵⁵⁾ Meena ve ark.nın febril nötropeni epizodunda olan ve olmayan iki grup ile yapılan karşılaştırma çalışmasında hasta grubunun % 76,5'inde, kontrol grubunun ise % 48,6'sında en az bir solunum yolu virüsü tespit edilmiştir. Tespit edilen virüsler en sık Rinovirüs (% 36,8) ve RSV (% 13,6) olmuştur. Sonuç olarak febril nötropeni tablosunun viral solunum yolu enfeksiyon insidansını arttırdığı görülmüştür. ⁽¹⁵⁶⁾ Çalışmamızda nötropenik hastalarımızın % 43,7'sinde, nötropenik olmayan hastalarımızın % 40,7'sinde virüs tespit edildi. Bu durum hasta sayısının kısıtlı olmasına bağlanabilir.

Viral enfeksiyonlarda lenfopeni çoğu zaman tanı için klinik bir ipucu olabilmektedir. Viral solunum yolu enfeksiyonlarında hastalık başında erken lenfopeni veya hastalık seyrinde lenfopenide derinleşme sık karşılaşılan durumlardandır. ⁽¹⁵⁷⁾ Lenfopeninin viral enfeksiyonlarda bir prognostik faktör olarak kullanımı halen tartışma konusudur. Bazı çalışmalar lenfopeninin viral solunum yolu enfeksiyonlarında pnömoni tablosu geliştirme ve mortalite ile ilişkili olabileceğini vurgulamaktadır. ^(139,158) Hastalarımız değerlendirildiğinde lenfopenisi olan hastaların % 61,1'inde bir solunum yolu virüsü izole edildi. Lenfopenisi olmayan hastalarımızdaki viral etken tespit oranımız % 28 bulundu. Bu sonuç, bir viral solunum yolu enfeksiyonundan şüphelenmemiz için lenfopeni varlığının iyi bir belirteç olabileceği düşündürmektedir.

Kök hücre nakli alıcılarında viral solunum yolu enfeksiyonları önemli morbidite ve mortalite nedenidir. ⁽⁴⁶⁾ Passweg ve ark.nın KHN alıcılarında yaptığı bir çalışmada, hastaların tümü trasplant öncesi viral solunum yolu enfeksiyonu açısından taranmış, virüs tespit edilen hastalarda transplant sonrası daha yüksek mortalite saptanmıştır. Bu nedenle bu hasta grubunda viral enfeksiyonların saptanması halinde mümkün ise transplantasyonun ertelenmesi önerilmektedir. ⁽¹⁵⁹⁾ Hastalarımız değerlendirildiğinde 8 (% 18,6) hastamızda önceden KHN öyküsü mevcuttu. Bu alıcıların 7'sinde ASYE tespit edildi ve 3'ünde viral etken tespit edildi. Az sayıda olan bu hasta grubundaki bu yüksek oranlar bize durumun öneminin bir kez daha altını çizdi.

Hematopoetik hücre transplantasyonu veya hematolojik malignite tedavisi gören hastalarda, hücrel ve humoral immünitede bozulmalar sonrası daha çok ÜSYE'ye neden olan RSV, İnfluenza A ve B gibi virüsler bu hastalarda yine normal popülasyona benzer şekilde daha çok ÜSYE'ye neden olmaktadır. ⁽¹⁶⁰⁾ Ayrıca bu hasta grubunda yapılan diğer çalışmalarda normal popülasyona oranla ASYE tablolarının gelişme ihtimalinin daha yüksek olduğu görülmüştür. ^(3,128,139,161) Bu da beraberinde mortalite oranlarını arttırmaktadır. ⁽¹⁶²⁾ Çalışmamıza dahil edilen hastaların % 60,5'inde ilk başvuruda ASYE tablosu görüldü. Ancak sonuçlarımız değerlendirildiğinde hastalarımızda pnömoni oranlarının yüksek oluşu, merkezimizin 3. basamak bölge hastanesi ve eğitim araştırma hastanesi olması nedeniyle, çalışmamıza daha çok yaygın solunum semptomları olan, ağır klinik tablo ile yatırılarak takip edilen hastaların dahil edilmesinden kaynaklı olabileceği düşünüldü.

Hematolojik maligniteli hastalarda akciğer hastalığının enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan nedenlerini ve ayrıca enfeksiyöz etkenlerden viral, fungal veya bakteriyel enfeksiyonları ayırt etmede BT önemli bir görüntüleme aracıdır. Viral pnömoniler KHN hasta grubunda, genel popülasyona benzer radyolojik bulguları içerir. Sıklıkla görülen radyolojik görüntü genellikle bilateral sentrilobüler yerleşimli nodüler ve yama tarzında infiltrasyon alanları, peribronşial buzlu cam dansisiteleri ve konsolidasyon alanları şeklindedir. Bunlara ek olarak bronşiyal duvar kalınlaşması, tomurcuklanmış ağaç görünümü, bronşiyolit tablosu gelişmiş ise hapsolmuş hava görüntüleri gelişebilir. ^(160,163,164) Franquet ve ark.nın 26 KHN alıcısında viral pnömoni BT bulgularının incelendiği bir çalışmada, hastaların (n=24) % 92'sinde buzlu cam dansisiteleri, (n=17) % 65'inde sentrilobüler nodüler dansisiteler, (n=16) % 61'inde peribronşiyal duvar kalınlaşması, (n=9) % 35'inde konsolidasyon alanları ve daha azında plevral efüzyon ve bronşiyal dilatasyon tespit edilmiştir. ⁽¹⁶⁵⁾ Hastalarımız BT bulgularında ise literatür ile uyumlu olarak sıklık sırasına göre sıralandığında buzlu cam dansisiteleri (% 32,6), nodüler dansisiteler (% 16,3) ve konsolidasyon alanları (% 14) görüldü. Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak plevral efüzyon (% 16,3) da dikkati çekmiştir. Bu nedenle plevral efüzyon tablosunun başka nedenlerle gelişebileceği gibi, viral pnömoniyi düşündürecek diğer önemli bir radyolojik bulgu olabileceği de akılda tutulmalıdır.

Hematolojik maligniteli hastalarda viral enfeksiyon etkenlerinin ASYE şeklinde klinik tablo oluşturma durumu için literatürde çeşitli risk faktörleri belirlenmiştir. En iyi bilinen risk faktörleri arasında şiddetli lenfopeni gelmektedir. Chemaly ve ark. KHN hastalarında viral pnömoni ile şiddetli lenfopeniyi ilişkili bulmuş bunu Ljungman ve ark. ile Martino ve ark.nın çalışmaları desteklemiştir. ^(123,128,139) Ayrıca Martino ve ark.nın çalışmasında ASYE gelişimi için risk faktörleri değerlendirildiğinde; akraba dışı donörden KHN varlığı, lenfoid maligniteler, başlangıçta lenfopeni ve nötropeni varlığı, şiddetli GVHD varlığı risk faktörü olarak anlamlı bulunmuştur. ⁽¹³⁹⁾ Çalışmamızda hastalarımızın lenfopeni ve nötropeni ile akciğer bulgularının varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunamadı. Bu sonucun hasta sayısının kısıtlı olmasına bağlı olabileceği düşünüldü. Hasta kaynaklı diğer risk faktörleri; miyeloablatif koşullandırma rejimleri, alemtuzumab, fludarabin veya anti-timosit globulin gibi T hücreleri üzerine etkili kemoterapötik ajanlar, akut GVHD, 65 yaş üstü olmak, hipoalbuminemi, kümülatif doz steroid kullanımı sıralanabilir. ⁽¹⁶⁶⁾ Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak ASYE ile başvuran hastaların % 80,7'si son 2 ay içinde KT almıştı. Veriler değerlendirildiğinde 65 yaş ve üstü olan hastalarımızın % 80'inde ASYE varlığı görüldü. Bu nedenle ileri yaşın genel popülasyonda olduğu gibi bu hasta popülasyonunda da enfeksiyona yatkınlığı arttırabileceği düşünüldü.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Hematolojik malignite nedeniyle izlenip solunum yolu enfeksiyonu tablosu ile gelen hastalarda virüsler azımsanmayacak sıklıkta etkindir. Bu immünsüpresif hastaların solunum yolu virüsleriyle enfeksiyon oranının belirlenmesi, erken tanı ile risk altında olan hastaların klinik ilerleyişinin önlenmesi ve erken dönemde tedavi ile klinik iyileşmenin hızlanması amacıyla yaptığımız çalışmada solunum yolu enfeksiyonu etkenlerinin tespit oranlarının solunum yolu virüsleri tespit edilmesiyle aydınlatılabildiği görülmüştür.

Hastalarımızın % 41,8'inde en az bir solunum yolu virüsü tespit edilmiştir. Bunların içinde en sık tespit edilen virüsler İnfluenza A başta olmak üzere İnfluenza B, Rinovirüs, Respiratuvar sinsityal virüs, İnsan Metapnömovirüs, Adenovirüs ve Koronavirüs olmuştur. Çalışmamızda en sık İnfluenza A virüsüne rastlamamız, örnek alındığı dönemin İnfluenza sezonu olmasına bağlanabileceği düşünülmüştür.

Hastalarımızda İnfluenza A ile Rinovirüs, İnfluenza A ile İnfluenza B virus, İnfluenza A ile Adenovirüs ve Koronavirüs ile hMPV ko-enfeksiyonları saptanmıştır. Hematolojik maligniteli hasta grubunda da viral etkenlerin aynı epizotda tespit edilebileceği bir kez daha gözlemlenmiştir.

Hastalarımızdan 2'sinde influenza A ve bakteriyel pnömoni birlikteliği, 1'inde influenza B fungal pnömoni birlikteliği tespit edilmiştir. Viral ko-enfeksiyonların yanında diğer etkenlerle virüslerin birlikteliğine de dikkat edilmesi gerektiği düşünülmüştür.

Viral patojen tespit ettiğimiz 18 hastanın büyük bir kısmında (% 88,8) KT öyküsü vardı. Bu durum gelişen enfeksiyon tablolarının KT ile ilişkili olabileceğini ve hastaların diğer enfeksiyonlar gibi viral enfeksiyonlara da daha açık hale gelebileceğini düşündürdü.

Hastalarımız değerlendirildiğinde lenfopenisi olan hastaların % 61,1'inde bir solunum yolu virüsü izole edildi. Bu sonuç, bir viral solunum yolu enfeksiyonundan şüphelenmemiz için lenfopeni varlığının iyi bir belirteç olabileceği düşündürmektedir.

Hastalarımızdan KHN yapılan 8 hastadan 7'sinde ASYE tespit edildi ve 3'ünde viral etken tespit edildi. Az sayıda olan bu hasta grubundaki bu yüksek oranlar bize

KHN yapılan hastalarda viral solunum yolu enfeksiyonlarının pnömoni insidansından artış için bir risk faktörü olabileceğini düşündürdü.

Çalışmamıza dahil edilen solunum yolu semptomu olan hastaların % 60,5'inde ilk başvuruda ASYE tablosu görüldü. Bu durum bize bu viral etkenlerin sıklıkla ÜSYE tablosu geliştirdiği bilinmekle beraber, bu hasta grubunda ASYE tablosu ile karşımıza çıkma ihtimallerinin primer hastalığın getirdiği immünsüpresyondan da kaynaklı olabileceği düşündürdü.

Hastalarımız BT bulgularında ise viral pnömoni radyolojik bulguları ile uyumlu olarak, sıklık sırasına göre sıralandığında buzlu cam dansisiteleri (% 32,6), nodüler dansisiteler (% 16,3) ve konsolidasyon alanları (% 14) görüldü. Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak plevral efüzyon (% 16,3) da dikkati çekmiştir. Bu nedenle plevral efüzyon tablosunun başka nedenlerle gelişebileceği gibi, viral pnömoniyi düşündürecek diğer önemli bir radyolojik bulgu olabileceği düşünülebilir.

Çalışmamızda hastalarımızın lenfopeni ve nötropeni ile akciğer bulgularının varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunamadı. Bu sonucun hasta sayısının kısıtlı olmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak ASYE ile başvuran hastaların % 80,7'si son 2 ay içinde KT almıştı. Veriler değerlendirildiğinde 65 yaş ve üstü olan hastalarımızın % 80'inde ASYE varlığı görüldü. Bu nedenle ileri yaşın genel popülasyonda olduğu gibi bu hasta popülasyonunda da enfeksiyona yatkınlığı arttırabileceği düşünülebilir.

Bunun yanında belirgin ÜSYE veya ASYE belirtileri olan hastalarımızın önemli bir kısmında (% 58,1) solunum yolu virüsü tespit edilmemiştir. Bunun sebepleri;

- Hastalık etkeninin bizim çalıştığımız kitte olmayan bir virus olması
- Nazofarengeal sürüntünün uygunsuz şekilde alınmış olması
- Tespit edemediğimiz bakteriyel ve fugal bir pnömoni olması
- Örnek alımından, transferinden ve çalışma tekniklerinden kaynaklanan yalancı negatiflik olması olabilir.

Günümüzde viral solunum yolu virüslerinin saptanmasında yeni geliştirilen yöntemlerle tanıda kolaylık sağlanmaktadır. PZR 8 saat içinde sonuç verebildiğinden

hızlı, kolay, güvenilir ve konvansiyonel metotlara alternatif ama pahalı bir laboratuvar metodudur. Kültürde  retilmesi çok zor olan bazı virusların laboratuvarda tanımlanmasını sağlar. İnfluenza A ve B, RSV gibi antiviral tedaviden faydalanabilecek viruslar için erken tanı önemlidir. Multipleks PZR erken tanı için tercih edilebilir bir yöntemdir. Böylece, erken antiviral tedaviye geçilmesinin sağlanıp, gereksiz antibiyotik tedavisi alınması ve hastalığın nazokomiyal geçişinin engellenmesi gibi avantajları beraberinde getirecektir. Ayrıca bu hasta grubunda viral pnömoni etkenlerinin bilinmesi aşı çalışmaları için yol göstericidir.



KAYNAKLAR

1. Walsh EE, Peterson DR, Falsey AR. Risk factors for severe respiratory syncytial virus infection in elderly persons. *J Infect Dis.* 2004;189(2):233–8. doi: 10.1086/380907. [PubMed: 14722887].
2. Dawson-Caswell M, Muncie HL Jr. Respiratory syncytial virus infection in children. *Am Fam Physician.* 2011;83(2):141–6. [PubMed: 21243988].
3. Holman RC, Curns AT, Cheek JE, Bresee JS, Singleton RJ, Carver K, et al. Respiratory syncytial virus hospitalizations among American Indian and Alaska Native infants and the general United States infant population. *Pediatrics.* 2004;114(4):e437–44. doi: 10.1542/peds.2004-0049. [PubMed: 15466069].
4. Arjeysi Y, Goudarzi H, Eslami G, Faghihloo E. Viral Respiratory Infections in Patients with Cancer. *Iran J Cancer Prev* 2017 February; 10(2):e8084.
5. Paulsen GC, Danziger-Isakov L. Respiratory viral infections in solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Chest Med* 2017;38(4):707–26.
6. Renaud C, Campbell AP. Changing epidemiology of respiratory viral infections in hematopoietic cell transplant recipients and solid organ transplant recipients. *Curr Opin Infect Dis* 2011;24(4):333–43.
7. Yeolekar LR, Damle RG, Kamat AN, Khude MR, Simha V, Pandit AN. Respiratory viruses in acute respiratory tract infections in Western India. *Indian J Pediatr* 2008; 75: 341-5.
8. Allander T, Jartti T, Gupta S, et al. Human bocavirus and acute wheezing in children. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 904-10.
9. Sloots TP, Whiley DM, Lambert SB, Nissen MD. Emerging respiratory agents: new viruses for old diseases? *J Clin Virol* 2008; 42: 233-43.
10. Martino R, Rámila E, Rabella N, Muñoz JM, Peyret M, Portos JM, Laborda R, Sierra J. Respiratory virus infections in adults with hematologic malignancies: a prospective study. *Clin Infect Dis.* 2003 Jan 1;36(1):1-8. doi: 10.1086/344899. Epub 2002 Dec 9. PMID: 12491194; PMCID: PMC7202548.
11. Mouton RP, Hermans J, Simoons-Smit AM, HoogkampKorstanje JAA, Degener JE, van Klingeren B. Correlations between consumption of antibiotics and methicillin resistance in coagulase negative staphylococci. *J Antimicrob Chemother* 1990;26:573-83.
12. Gerding DN, Larson TA, Hughes RA, Weiler M, Shanholtzer C, Peterson LR. Aminoglycoside resistance and aminoglycoside usage: Ten years of experience in one hospital. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35: 1284-90.
13. Manikal VM, Landman D, Saurina G, Oydna E, Lal H, Quale J. Endemic carbapenem-resistant *Acinetobacter* species in Brooklyn, New York: Citywide prevalence, interinstitutional spread, and relation to antibiotic usage. *Clin Infect Dis* 2000;31:101-6.
14. Monsen T, Ronnmark M, Olofsson C, Wistrom J. Antibiotic susceptibility of staphylococci isolated in blood cultures in relation to antibiotic consumption in hospital wards. *Scand J Infect Dis* 1999;31:399-404.
15. Huang HS, Tsai CL, Chang J, Hsu TC, Lin S, Lee CC. Multiplex PCR system for the rapid diagnosis of respiratory virus infection: systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2018 Oct;24(10):1055-1063. doi: 10.1016/j.cmi.2017.11.018. Epub 2017 Dec 5. PMID: 29208560; PMCID: PMC7128951.

16. Fontana L, Strasfeld L. Respiratory Virus Infections of the Stem Cell Transplant Recipient and the Hematologic Malignancy Patient. *Infect Dis Clin North Am.* 2019 Jun;33(2):523-544. doi: 10.1016/j.idc.2019.02.004. Epub 2019 Mar 30. PMID: 30940462; PMCID: PMC7126949.
17. Aydın Y, Başlar Z, Apak H, Hematolog Olmayanlar için Hematolojik Maligniteler.İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. İstanbul Türkiye, 24-25 Kasım 2005, Sempozyum Dizi No: 45
18. Lenfoma Tanı ve Tedavi Kılavuzu-Türk Hematoloji Derneği
19. Robert S. Hillman, Kenneth A. Ault, Michel Leporrier HMR. Hematology in Clinical Practice-LANGE. 2012.
20. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008;111:5446-56
21. Tefferi A, Thiele J, Orazi A et al. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel. *Blood* 2007;110:1092-7.
22. Bow EJ. Infection risk and cancer chemotherapy: impact of the chemotherapeutic regimen in patients with lymphoma and solid tissue malignancies. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41(Suppl D): 1-5.
23. Demir M. Yoğun Bakım Ünitesine Yatan Hematolojik Kanserli Hastalarda Prokalsitonin Düzeyinin Enfeksiyon Tanısındaki Değeri ve Mortalite Üzerine Etkisi. Uzmanlık Tezi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, 2018.
24. Akova M, Akalın E. Nötropenik hastalarda ateş. *Hacettepe Tıp Dergisi* 1988; 21: 71-87.
25. Khayr W, Haddad RY, Noor SA. Infections in hematological malignancies. *Dis Mon.* 2012 Apr;58(4):239-49. doi: 10.1016/j.disamonth.2012.01.001. PMID: 22449371.
26. Demiraslan H, Yıldız O, Kaynar L, ve ark. Febril nötropenik hastalardan izole edilen mikroorganizmalar ve antimikrobiyal duyarlılıkları: 2005 yılı verileri. *Erciyes Tıp Derg* 2007; 29(5): 376-80.
27. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, et al. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966;64:328-40.
28. Zinner SH. Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: emphasis on gram-positive and resistant bacteria. *Clin Infect Dis* 1999;29:490-4.
29. Pilarski LM, Andrews EJ, Mant MJ, et al. Humoral immune deficiency in multiple myeloma patients due to compromised B-cell function. *J Clin Immunol* 1986;6(6):491-501.
30. Raad II, Hanna HA. Intravascular catheter-related infections: new horizons and recent advances. *Arch Intern Med* 2002;162:871-8.
31. Price VE, Dutta S, Blanchette VS, et al. The prevention and treatment of bacterial infections in children with Asplenia or hyposplenia: practice considerations at the Hospital for Sick Children, Toronto. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46:597-603.
32. Morrison VA. Management of infectious complications in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Hematology* 2007;332-8.

33. Morrison VA. Infectious complications in patients with chronic lymphocytic leukemia: pathogenesis, spectrum of infection, and approaches to prophylaxis. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009;9(5):365-70.
34. Badiee P, Alborzi A. Detection of *Aspergillus* species in bone marrow transplant patients. *J Infect Dev Ctries* 2010;4(8):511-6.
35. Ainoda Y, Hirai Y, Shoji T, et al. Listeriosis in non-Hodgkin's lymphoma following outpatient R-CHOP therapy. *Kansenshogaku Zasshi* 2010;84(5):602-5.
36. Adurthi S, Mahadevan A, Bantwal R, et al. Diagnosis of cerebral toxoplasmosis. *Ann Indian Acad Neurol* 2011;14(2):145-6.
37. Batchelor TT, Grossman SA, Mikkelsen T, et al. Rituximab monotherapy for patients with recurrent primary CNS lymphoma. *Neurology* 2011;76(10):929-30.
38. Cloutier RL. Neutropenic enterocolitis. *Hematol/Oncol Clin North Am* 2010; 24(3):577-84.
39. Thipmontree W, Kiratisin P, Manatsathit S, et al. Epidemiology of suspected *Clostridium difficile*-associated hospital-acquired diarrhea in hospitalized patients at Siriraj Hospital. *J Med Assoc Thai* 2011;94(Suppl 1):S207-16.
40. Chan YH, Chong CY, Puthuchearu J, et al. Ecthyma gangrenosum: a manifestation of *Pseudomonas* sepsis in three paediatric patients. *Singapore Med J* 2006;47(12):1080-3.
41. Mollee P, Jones M, Stackelroth J, et al. Catheter-associated bloodstream infection incidence and risk factors in adults with cancer: a prospective cohort study. *J Hosp Infect* 2011;78(1):26-30.
42. Heineman HS, Jensen WN, Cooper WM, et al. Hodgkin's disease and *Salmonella typhimurium* Infection. *JAMA* 1964;188:632-4.
43. Kurrle E., Rhaduri S., Krieger D., Gaus W.: Risk Factors for Infections of Oropharynx and Respiratory Tract in Patients with Acute Leukemia, *The Journal of Infectious Diseases* vol. 144, no: 2, 128-136, August 1981.
44. 56. Alıcı Ö, Akbaş E, Alıcı S. Kanser hastalarında fırsatçı enfeksiyonlar. *Türk Onkoloji Dergisi* 2008; 23(3):153-162.
45. Aronchick JM. Kanser ve kemik iliği nakli yapılan hastalarda akciğer enfeksiyonları. *Semin Roentgenol.* 2000 Nisan;35(2):140-51. doi: 10.1053/ro.2000.6152. PMID: 10812651.
46. Shorr AF, Susla GM, O'Grady NP. Pulmonary infiltrates in the non-HIV-infected immunocompromised patient: etiologies, diagnostic strategies, and outcomes. *Chest.* 2004 Jan;125(1):260-71. doi: 10.1378/chest.125.1.260. PMID: 14718449.
47. Dignan FL, Clark A, Aitken C, Gilleece M, Jayakar V, Krishnamurthy P, Pagliuca A, Potter MN, Shaw B, Skinner R, Turner A, Wynn RF, Coyle P; Haemato-oncology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology; British Society for Blood and Marrow Transplantation and the UK Clinical Virology Network. BCSH/BSBMT/UK clinical virology network guideline: diagnosis and management of common respiratory viral infections in patients undergoing treatment for haematological malignancies or stem cell transplantation. *Br J Haematol.* 2016 May;173(3):380-93. doi: 10.1111/bjh.14027. Epub 2016 Apr 7. PMID: 27060988; PMCID: PMC7161808.
48. Grief SN. Upper respiratory infections. *Prim Care.* 2013 Sep;40(3):757-70. doi: 10.1016/j.pop.2013.06.004. Epub 2013 Jul 12. PMID: 23958368; PMCID: PMC7127764.
49. Aronchick JM. Pulmonary infections in cancer and bone marrow transplant patients. *Semin Roentgenol.* 2000 Apr;35(2):140-51. doi: 10.1053/ro.2000.6152. PMID: 10812651.

50. Falsey AR, Walsh EE. 2000. Respiratory syncytial virus infection in adults. *Clin Microbiol Rev* 13:371–384.
51. Englund, J. A., L. J. Anderson, and F. S. Rhame. 1991. Nosocomial transmission of respiratory syncytial virus in immunocompromised adults. *J. Clin. Microbiol.* 29:115–119.
52. Hall CB. Respiratory syncytial virüs. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 7th edition: Churchill Livingstone, 2009:2207-2221.
53. Van Drunen Littel van den HS, Watkiss ER. Pathogenesis of respiratory syncytial virüs. *Current opinion in virology* 2012;2:300-305.
54. Uyar M. Bronşiyolit Tanısı Alan 0-2 Yaş Grubu Çocuklarda İnsan Bokavirüs ve Diğer Solunum Virüslerinin Sıklığının Araştırılması. Uzmanlık Tezi, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mersin, 2011.
55. Thwates R, Piercy J. Nasocomial respiratory syncytial virus infection in neonatal units in the United Kingdom. *Acta Pediatric Suppl* 2004; 444: 23-25
56. Harrington, R.D., T.M. Hooton, R.C. Hackman, G.A. Storch, B. Osborne, C. A. Gleaves, et al. 1992. An outbreak of respiratory syncytial virus in a bone marrow transplant center. *J. Infect. Dis.* 165:987–993.
57. Englund, J.A., C.J. Sullivan, M.C. Jordan, L.P. Dehner, G.M. Vercellotti, and H. H. Balfour. 1988. Respiratory syncytial virus infection in immunocompromised adults. *Ann. Intern. Med.* 109:203–208.
58. Whimbey, E., R. B. Couch, J. A. Englund, M. Andreef, J. M. Goodrich, I. Raad, et al. 1995. Respiratory syncytial virus pneumonia in hospitalized adult patients with leukemia. *Clin. Infect. Dis.* 21:376–379.
59. Dowell, S. F., L. J. Anderson, H. E. J. Gary, D. D. Erdman, J. F. Plouffe, T. M. J. File, et al. 1996. Respiratory syncytial virus is an important cause of community-acquired lower respiratory infection among hospitalized adults. *J. Infect. Dis.* 174:456–462.
60. Walsh, E. E., A. R. Falsey, and P. A. Hennessey. 1989. Respiratory syncytial virus and other infections in persons with chronic cardiopulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 160:791–795.
61. Whimbey, E., J. A. Englund, and R. B. Couch. 1997. Community respiratory virus infections in immunocompromised patients with cancer. *Am. J. Med.* 102:10–18
62. Lewinsohn, D. M., R. A. Bowden, D. Mattson, and S. W. Crawford. 1996. Phase I study of intravenous ribavirin treatment of respiratory syncytial virus pneumonia after marrow transplantation. *Antimicrob. Agents Chemother.* 40:2555–2557.
63. Whimbey, E., R. E. Champlin, J. A. Englund, N. Q. Mirza, P. A. Piedra, J. M. Goodrich, et al. 1995. Combination therapy with aerosolized ribavirin and intravenous immunoglobulin for respiratory syncytial virus disease in adult bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 16:393–399.
64. Falsey, A. R., and E. E. Walsh. 1996. Safety and immunogenicity of a respiratory syncytial virus subunit vaccine (PF2-2) in ambulatory adults over age 60. *Vaccine* 14:1214–1218
65. Karron, R. A., P. F. Wright, J. E. Crowe, Jr., M. L. Clements, J. Thompson, M. Makhene, et al. 1997. Evaluation of two live, cold-passaged, temperature-sensitive respiratory syncytial virus vaccines in chimpanzees and in human adults, infants, and children. *J. Infect. Dis.* 176:1428–1436.

66. Van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J, et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med* 2001;7:719-24.
67. Williams JV, Harris PA, Tollefson SJ, Halburnt-Rush LL, Pingsterhaus JM, Edwards KM, Wright PF, Crowe JE Jr. Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children. *N Engl J Med*. 2004 Jan 29;350(5):443-50. doi: 10.1056/NEJMoa025472. PMID: 14749452; PMCID: PMC1831873.
68. Tang WY, Crowe JE. Respiratory syncytial virüs and human metapneumovirüs. In Versalovic J, Carroll KC, Funke G, Jorgensen JH, Landry ML, Warnock DW (eds) *Manual of Clinical Microbiology USA*: Washington DC, 2011:1357-1371.
69. Walsh EE, Peterson DR, Falsey AR. Human metapneumovirus infections in adults: another piece of the puzzle. *Arch Intern Med*. 2008;168(22):2489–96. doi: 10.1001/archinte.168.22.2489. [PubMed: 19064834].
70. Bastien N, Ward D, Caesele P, et al. Human metapneumovirus infection in the Canadian population. *J Clin Microbiol* 2003;41:4642-4646
71. Badur S, Abacıoğlu H. Moleküler, Klinik ve Tanısal Viroloji, 2006. Bölüm 5: 61-75
72. Sandrock C, Stollenwerk N. Acute Febrile Respiratory Illness in the ICU. *Chest* 2008; 133:1221-1231.
73. Williams JV, Martino R, Rabella N, Otegui M, Parody R, Heck JM, et al. A prospective study comparing human metapneumovirus with other respiratory viruses in adults with hematologic malignancies and respiratory tract infections. *J Infect Dis*. 2005;192(6):1061–5. doi: 10.1086/432732.[PubMed: 16107960].
74. Seo S, Gooley TA, Kuypers JM, et al. Human metapneumovirus infections following hematopoietic cell transplantation: factors associated with disease progression. *Clin Infect Dis* 2016;63(2):178–85.
75. Treanor JJ. Influenza virüs In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. New York: Churchill Livingstone, 2005:2060-2087
76. Treanor JR. Influenza virüs In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. New York: Churchill Livingstone, 2010: 2265-2288
77. Clarke LM, Bromberg K. Human respiratory viruses In: Armstrong D, Cohen J (eds) *Infectious Diseases* London: Mosby Harcourt Publishers Ltd;1999; section 8: 9.1
78. Wright PF, Neuzil KM. Influenza viruses. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR (eds). *Infection Diseases*. Philadelphia: WB Saunders Company, 2004:1987-1997
79. Killbourne ED. Perspectives on pandemics: A research agenda. *J Infect Dis* 1997; 176 (Suppl 1): S 29-31
80. Dolin R. Influenza In: Lango DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J et al (eds) *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York, McGraw Hill Companies, 18 th ed, 2012, 18 th ed: 1493-1499.
81. Simonsen L, Fukuda K, Schonberg LB. The impact of influenza epidemics on hospitalizations. *J Infect Dis* 2000;181:831.
82. Dolin R, Hirsch MS, Thorner AR. Seasonal influenza vaccination in adults Up To Date, 2013, www.uptodate.com

83. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Etkenlere Göre Enfeksiyonlar 2*. 4. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, **2017**.
84. Jacobs SE, Lamson DM, St. George K, Walsh TJ. Human Rhinoviruses. *Clinical Microbiology Reviews* 2013;26(1):135-162.
85. Echavarria M. Adenoviruses. In: Zuckerman AJ., Banatvala JE, Schoub BD, Griffiths PD, Mortimer P (eds.) *Principles and Practice of Clinical Virology*. 6th ed. UK: Wiley-Blackwell 2009; 463-488
86. Wold WSM. and Horwitz MS. Adenoviruses. In: Knipe DM, Howley PM (eds.) *Fields Virology*, 5th ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins 2006; 2396-2437.
87. www.ictvonline.org/virusTaxonomy.asp?version=2011 erişim tarihi: 31 Ekim 2012(ICTV Virus Taxonomy.2011).
88. Adenoviruses. In: Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA (eds) *Medical Microbiology*, 6th ed., Philadelphia: Mosby Elsevier, 2008; 509-516.
89. Robinson C and Echavarria M. Adenoviruses In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA (eds) *Manual of Clinical Microbiology* 9th ed., Washington DC:ASM Press, 2007; 1589-1600.
90. Stephen GB. Adenovirus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds) *Principles and Practice of Infectious Diseases* 6th ed., New York: Livingstone Inc, 2005; 1835-1841.
91. Kajon AE, Mistchenko AS, Videla C et al. Molecular Epidemiology Of Adenovirus Acute Lower Respiratory Infections Of Children In The South Cone Of South America (1991-1994). *Journal of Medical Virology* 1996;48: 151-56.
92. Kroes AC, de Klerk EP, Lankester AC et al. Sequential Emergence of Multiple Adenovirus Serotypes After Pediatric Stem Cell Transplantation. *J Clin Virol*, 2007; 38 (4): 341-334.
93. Moro MR, Bonville CA, Suryadevara M et al. Clinical Features, Adenovirus Types, and Local Production of Inflammatory Mediators in Adenovirus Infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(5):376-80.
94. McIntosh K: Coronaviruses, *Clinical Virology*. Richman D, Whitley R, Hayden F Eds. Washington, DC, ASM Press, 2002, p. 1087- 96
95. Geller C, Varbanov M, Duval RE: Human Coronaviruses: Insights into environmental resistance and its influence on the development of new antiseptic strategies. *Viruses*. 4, 2012:3044-3068
96. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol*. 2015;1282:1-23. doi: 10.1007/978-1-4939-2438-7_1. PMID: 25720466; PMCID: PMC4369385.
97. Wong KT, Antonio GE, Hui DS, et al: Severe Acute Respiratory Syndrome: Radiographic appearances and pattern of progression in 138 patients. *Radiology*. 228, 2003:401-406
98. Nicolaou S, Al-Nakshabandi NA, Muller NL:SARS: Imaging of Severe Acute Respiratory Syndrome. *AJR Am J Roentgenol*. 180, 2003:1247-1249
99. Muller NL, Ooi GC, Khong PL, et al: Severe Acute Respiratory Syndrome: Radiographic and CT Finding. *AJR Am J Roentgenol*. 181, 2003:3-8
100. Stroher U, DiCaro A, Li Y, et al: Severe Acute Respiratory Syndrome Related Coronavirus is Inhibited By Interferon- alpha. *J Infect Dis*. 189,2004: 1164-1167.

101. Rainer TH, Cameron PA, Smit D, et al: Evaluation Of WHO Criteria for Identifying Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome Out of Hospital: Prospective observational study. *BMJ*. 326, 2003: 1354-1358.
102. Groneberg DA, Poutanen SM, Low DE, et al: Treatment and Vaccines for Severe Acute Respiratory Syndrome. *Lancet Infect Dis*. 5, 2005:147-155.
103. Allander T, Tammi MT, Eriksson M, et al Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102:12891-6.
104. Lindler J, Madrow S. A Novel Parvovirus to Infect Humans. *Intervirology* 2008; 51: 116-122.
105. Özsürekci Y, Aykaç K, Başaranoğlu S, Öncel EK, Alp A, Cengiz AB, Kara A, Ceyhan M. Çocuklarda bokavirus enfeksiyonları: Hacettepe Üniversitesi deneyimi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2016; 59: 120-125.
106. Öztürk SS. Cell Culture Technology. İçinde Öztürk SS, Hu WS, editörler. *Cell Culture Technology for Pharmaceutical and Cell Based Therapies*; 2006. pp. 1-13.
107. Storch GA. Diagnostic Virology. İçinde Knipe D, Howley PM editörler. *Fields Virology*. London: Lippincott Williams and Wilkins; 2007. pp. 566-604.
108. Matrosovich M, Matrosovich T, Carr J, Roberts NA. ve Klenk HD. Overexpression of the Alpha-2,6 Sialyltransferase in MDCK Cells Increases Influenza Virus Sensitivity to Neuraminidase Inhibitors. *J Virol* 2003; 77: 8418–8425.
109. McAdam AJ ve Riley A. Developments in Tissue Culture Detection of Respiratory Viruses. *Clin Lab Med* 2009; 29: 623–634.
110. Çolak D. Hızlı Viral Tanı Testleri. Febril nötropeni portalı. Ankara, 2004: 59.
111. Aslanzadeh J, Zheng X, Li H, Tetreault J, Ratkiewicz I, Meng S ve ark. Prospective Evaluation of Rapid Antigen Tests for Diagnosis of Respiratory Syncytial Virus and Human Metapneumovirus Infections. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 1682- 2008.
112. Liao RS, Tomalty LL, Majury A, Zoutman DE. Comparison of Viral Isolation and Multiplex Real-Time Reverse Transcription-PCR for Confirmation of Respiratory Syncytial Virus and Influenza Virus Detection by Antigen Immunoassays. *J Clin Microbiol* 2009; 47: 527-532.
113. Borek AP, Clemens SH, Gaskins VK, Aird DZ, Valsamakis A. Respiratory Syncytial Virus Detection by Remel Xpect, Binax Now RSV, Direct Immunofluorescent Staining, and Tissue Culture. *J Clin Microbiol* 2009; 44: 1105- 1107.
114. Babady NE. The FilmArray® respiratory panel: an automated, broadly multiplexed molecular test for the rapid and accurate detection of respiratory pathogens. *Expert Rev Mol Diagn* 2013;13:779e88.
115. Ellis JS, Zambon MC. Molecular diagnosis of influenza. *Rev Med Virol* 2002; 12: 375-89
116. Buckingham L, Flaws ML. Nucleic Acid Amplification. İçinde Buckingham L, Flaws ML, editörler. *Molecular Diagnostics Fundamentals, Methods and Clinical Applications*. ABD; 2007. pp. 121-154.
117. Pryor RJ, Wittwer C. Real Time Polymerase Chain Reaction and Melting Curve Analysis . İçinde Lo YMD, Chiu RWK, Chan KCA editörler. *Clinical Applications of PCR*. ABD; 2006. pp. 19-32.
118. Mahony JB. Detection of Respiratory Viruses by Molecular Methods. *Clin Microbiol Rev* 2008; 21: 719-747.

119. Erensoy S. Viral Enfeksiyonların Tanısında Nükleik Asit Testleri ve Filogenetik Analiz. İçinde Us AD, Ergünay K, editörler Moleküler, Klinik ve Tanısal Viroloji 2012. pp. 727-746.
120. Friman V, Winqvist O, Blimark C, Langerbeins P, Chapel H, Dhalla F. Secondary immunodeficiency in lymphoproliferative malignancies. *Hematol Oncol*. 2016 Sep;34(3):121-32. doi: 10.1002/hon.2323. Epub 2016 Jul 12. PMID: 27402426.
121. Depasse J, Caniza MA, Quessar A, Khattab M, Hessissen L, Ribeiro R, Cherkaoui S, Benchekroun S, Matthay KK. Infections in hospitalized children and young adults with acute leukemia in Morocco. *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Jun;60(6):916-22. doi: 10.1002/pbc.24365. Epub 2013 Feb 28. PMID: 23450753.
122. Hardak E, Avivi I, Berkun L, Raz-Pasteur A, Lavi N, Geffen Y, Yigla M, Oren I. Polymicrobial pulmonary infection in patients with hematological malignancies: prevalence, co-pathogens, course and outcome. *Infection*. 2016 Aug;44(4):491-7. doi: 10.1007/s15010-016-0873-3. Epub 2016 Jan 20. PMID: 26792011.
123. Ljungman P, Ward KN, Crooks BN, et al. Respiratory virus infections after stem cell transplantation: a prospective study from the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2001;28: 479-484.
124. Atilla E, Sahin D, Atilla PA, Dolapci I, Tekeli A, Bozdog SC, Yuksel MK, Toprak SK, Ilhan O, Arslan O, Ozcan M, Gurman G, Topcuoglu P. Upper respiratory viral infections in patients with haematological malignancies after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: a retrospective study. *Antivir Ther*. 2018;23(6):523-527. doi: 10.3851/IMP3224. PMID: 29424696.
125. Murali S, Langston AA, Nolte FS, Banks G, Martin R, Caliendo AM. Detection of respiratory viruses with a multiplex polymerase chain reaction assay (MultiCode-PLx Respiratory Virus Panel) in patients with hematologic malignancies. *Leuk Lymphoma*. 2009 Apr;50(4):619-24. doi: 10.1080/10428190902777665. PMID: 19373660.
126. Lavi N, Avivi I, Kra-Oz Z, Oren I, Hardak E. Community-acquired respiratory infections are common in patients with non-Hodgkin lymphoma and multiple myeloma. *Support Care Cancer*. 2018 Jul;26(7):2425-2431. doi: 10.1007/s00520-018-4079-3. Epub 2018 Feb 9. PMID: 29427192.
127. Wolffromm A, Porcher R, Legoff J, Peffault de Latour R, Xhaard A, de Fontbrune FS, Ribaud P, Bergeron A, Socié G, Robin M. Viral respiratory infections diagnosed by multiplex PCR after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: long-term incidence and outcome. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014 Aug;20(8):1238-41. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.04.004. Epub 2014 Apr 13. PMID: 24732781; PMCID: PMC7110602.
128. Martino R, Porras RP, Rabella N, et al. Prospective study of the incidence, clinical features, and outcome of symptomatic upper and lower respiratory tract infections by respiratory viruses in adult recipients of hematopoietic stem cell transplants for hematologic malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005;11:781-796.
129. Champlin RE, Whimbey E. Community respiratory virus infections in bone marrow transplant recipients: the M.D. Anderson Cancer Center experience. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2001;7(Suppl):8S-10S.
130. Piñana JL, Madrid S, Pérez A, Hernández-Boluda JC, Giménez E, Terol MJ, Calabuig M, Navarro D, Solano C. Epidemiologic and Clinical Characteristics of Coronavirus and Bocavirus Respiratory Infections after Allogeneic Stem Cell Transplantation: A Prospective Single-Center Study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018 Mar;24(3):563-570. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.11.001. Epub 2017 Nov 15. PMID: 29155041; PMCID: PMC7110838.

131. Di Pasquale MF, Sotgiu G, Gramegna A, Radovanovic D, Terraneo S, Reyes LF, Rupp J, González Del Castillo J, Blasi F, Aliberti S, Restrepo MI; GLIMP Investigators. Prevalence and Etiology of Community-acquired Pneumonia in Immunocompromised Patients. *Clin Infect Dis*. 2019 Apr 24;68(9):1482-1493. doi: 10.1093/cid/ciy723. PMID: 3122287; PMCID: PMC6481991.
132. Oren I, Hardak E, Zuckerman T, Geffen Y, Hoffman R, Yigla M, Avivi I. Does molecular analysis increase the efficacy of bronchoalveolar lavage in the diagnosis and management of respiratory infections in hemato-oncological patients? *Int J Infect Dis*. 2016 Sep;50:48-53. doi: 10.1016/j.ijid.2016.07.011. Epub 2016 Jul 30. PMID: 27484225.
133. Alangaden GJ, Wahiduzzaman M, Chandrasekar PH; Bone Marrow Transplant Group. Aspergillosis: The most common community-acquired pneumonia with gram-negative Bacilli as copathogens in stem cell transplant recipients with graft-versus-host disease. *Clin Infect Dis*. 2002 Sep 15;35(6):659-64. doi: 10.1086/342061. Epub 2002 Aug 23. PMID: 12203161.
134. Hakim H, Flynn PM, Knapp KM, Srivastava DK, Gaur AH. Etiology and clinical course of febrile neutropenia in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2009;31(9):623-629. doi:10.1097/MPH.0b013e3181b1edc6.
135. Cannas G, Pautas C, Raffoux E, et al. Infectious complications in adult acute myeloid leukemia: analysis of the Acute Leukemia French Association-9802 prospective multicenter clinical trial. *Leuk Lymphoma*. 2012;53:1068-1076.
136. Sung L, Buxton A, Gamis A, et al. Life-threatening and fatal infections in children with acute myeloid leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2012;34:e30-e35.
137. Even C, Bastuji-Garin S, Hicheri Y, et al. Impact of invasive fungal disease on the chemotherapy schedule and event-free survival in acute leukemia patients who survived fungal disease: a case-control study. *Haematologica*. 2011;96:337-341.
138. Ishihara Y, Kimura S, Akahoshi Y, Harada N, Nakano H, Kameda K, Ugai T, Wada H, Yamasaki R, Kawamura K, Sakamoto K, Ashizawa M, Sato M, Terasako-Saito K, Kikuchi M, Nakasone H, Yamazaki R, Kanda J, Kako S, Tanihara A, Nishida J, Usuki K, Kanda Y. Impact of D-index and L-index on pulmonary infection in induction chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia and lymphoblastic lymphoma. *Hematology*. 2016 Jan;21(1):19-25. doi: 10.1179/1607845415Y.0000000051. Epub 2015 Sep 9. PMID: 26352559.
139. Chemaly RF, Ghosh S, Bodey GP, Rohatgi N, Safdar A, Keating MJ, Champlin RE, Aguilera EA, Tarrand JJ, Raad II. Respiratory viral infections in adults with hematologic malignancies and human stem cell transplantation recipients: a retrospective study at a major cancer center. *Medicine (Baltimore)*. 2006 Sep;85(5):278-87. doi: 10.1097/01.md.0000232560.22098.4e. PMID: 16974212.
140. McCarthy AJ, Kingman HM, Kelly C, Taylor GS, Caul EO, Grier D, Moppett J, Foot AB, Cornish JM, Oakhill A, Steward CG, Pamphilon DH, Marks DI. The outcome of 26 patients with respiratory syncytial virus infection following allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1999 Dec;24(12):1315-22. doi: 10.1038/sj.bmt.1702078. PMID: 10627641.
141. Olkinuora HA, Taskinen MH, Saarinen-Pihkala UM, Vettenranta KK. Multiple viral infections post-hematopoietic stem cell transplantation are linked to the appearance of chronic GVHD among pediatric recipients of allogeneic grafts. *Pediatr Transplant*. 2010 Mar;14(2):242-8. doi: 10.1111/j.1399-3046.2009.01226.x. Epub 2009 Aug 17. PMID: 19691523.
142. Barker JN, Hough RE, van Burik JA, DeFor TE, MacMillan ML, O'Brien MR, Wagner JE. Serious infections after unrelated donor transplantation in 136 children: impact of stem cell source. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005 May;11(5):362-70. doi: 10.1016/j.bbmt.2005.02.004. PMID: 15846290.

143. Pelland-Marcotte MC, Hwee J, Pole JD, Nathan PC, Sung L. Incidence of infections after therapy completion in children with acute lymphoblastic leukemia or acute myeloid leukemia: a systematic review of the literature. *Leuk Lymphoma*. 2019 Sep;60(9):2104-2114. doi: 10.1080/10428194.2019.1573369. Epub 2019 Feb 18. PMID: 30774019.
144. Gavrilaki E, Gkaliagkousi E, Grigoriadis S, Anyfanti P, Douma S, Anagnostopoulos A. Hypertension in hematologic malignancies and hematopoietic cell transplantation: An emerging issue with the introduction of novel treatments. *Blood Rev*. 2019 May;35:51-58. doi: 10.1016/j.blre.2019.03.003. Epub 2019 Mar 14. PMID: 30898309.
145. Engelich G, Wright DG, Hartshorn KL. Acquired disorders of phagocyte function complicating medical and surgical illnesses. *Clin Infect Dis* 2001; 33:2040–8.
146. Ali NA, O'Brien JM Jr, Blum W, Byrd JC, Klisovic RB, Marcucci G, Phillips G, Marsh CB, Lemeshow S, Grever MR. Hyperglycemia in patients with acute myeloid leukemia is associated with increased hospital mortality. *Cancer*. 2007 Jul 1;110(1):96-102. doi: 10.1002/cncr.22777. PMID: 17534900.
147. Safdar A, Armstrong D. Infectious morbidity in critically ill patients with cancer. *Crit Care Clin* 2001; 17:531–370.
148. Robak T. Alemtuzumab for B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Expert Rev Anticancer Ther* 2008; 8:1033–51.
149. Elter T, Vehreschild JJ, Gribben J, Cornely OA, Engert A, Hallek M. Management of infections in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with alemtuzumab. *Ann Hematol* 2009; 88:121–32.
150. Nucci M, Anaissie E. Infections in patients with multiple myeloma in the era of high-dose therapy and novel agents. *Clin Infect Dis*. 2009 Oct 15;49(8):1211-25. doi: 10.1086/605664. PMID: 19769539.
151. Safdar A, Bodey G, Armstrong D. Infections in patients with cancer— overview. In: Safdar A, ed. *Principles and practice of cancer infectious diseases*. New York, New York: Springer Science; 2011:3–15.
152. Engelich G, Wright DG, Hartshorn KL. Acquired disorders of phagocyte function complicating medical and surgical illnesses. *Clin Infect Dis* 2001; 33:2040–8.
153. Parikh S, Goswami P, Anand A, Panchal H, Patel A, Kulkarni R, Shastri B. Clinical and microbiological profile of infections during induction phase of acute myeloid leukemia. *Gulf J Oncolog*. 2018 May;1(27):18-23. PMID: 30145547.
154. Safdar A, Armstrong D. Infections in patients with hematologic neoplasms and hematopoietic stem cell transplantation: neutropenia, humoral, and splenic defects. *Clin Infect Dis*. 2011 Oct;53(8):798-806. doi: 10.1093/cid/cir492. Epub 2011 Sep 2. PMID: 21890754.
155. Torres JP, De la Maza V, Kors L, Villarroel M, Piemonte P, Izquierdo G, Salgado C, Tordecilla J, Contardo V, Farfán MJ, Mejías A, Ramilo O, Santolaya ME. Respiratory Viral Infections and Coinfections in Children With Cancer, Fever and Neutropenia: Clinical Outcome of Infections Caused by Different Respiratory Viruses. *Pediatr Infect Dis J*. 2016 Sep;35(9):949-54. doi: 10.1097/INF.0000000000001209. PMID: 27518750.
156. Meena JP, Brijwal M, Seth R, Gupta AK, Jethani J, Kapil A, Jat KR, Choudhary A, Kabra SK, Dwivedi SN, Dar L. Prevalence and clinical outcome of respiratory viral infections among children with cancer and febrile neutropenia. *Pediatr Hematol Oncol*. 2019 Sep;36(6):330-343. doi: 10.1080/08880018.2019.1631920. Epub 2019 Sep 12. PMID: 31512959.

157. Sharon N, Talnir R, Lavid O, Rubinstein U, Niven M, First Y, Tsivion AJ, Schachter Y. Transient lymphopenia and neutropenia: pediatric influenza A/H1N1 infection in a primary hospital in Israel. *Isr Med Assoc J*. 2011 Jul;13(7):408-12. PMID: 21838182.
158. Vakil E, Sheshadri A, Faiz SA, Shah DP, Zhu Y, Li L, Kmeid J, Azzi J, Balagani A, Bashoura L, Ariza-Heredia E, Chemaly RF. Risk factors for mortality after respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection in adults with hematologic malignancies. *Transpl Infect Dis*. 2018 Dec;20(6):e12994. doi: 10.1111/tid.12994. Epub 2018 Sep 21. PMID: 30195271; PMCID: PMC6329612.
159. Passweg JR, Khanna N, Halter J. Respiratory viral infections prior to and after allogeneic haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol*. 2020 Feb;188(4):486-487. doi: 10.1111/bjh.16215. Epub 2019 Oct 1. PMID: 31573073.
160. Green ML. Viral Pneumonia in Patients with Hematopoietic Cell Transplantation and Hematologic Malignancies. *Clin Chest Med*. 2017 Jun;38(2):295-305. doi: 10.1016/j.ccm.2016.12.009. PMID: 28477640; PMCID: PMC7115723.
161. Renaud C, Campbell AP. Changing epidemiology of respiratory viral infections in hematopoietic cell transplant recipients and solid organ transplant recipients. *Curr Opin Infect Dis*. 2011 Aug;24(4):333-43. doi: 10.1097/QCO.0b013e3283480440. PMID: 21666460; PMCID: PMC3210111.
162. Schiffer JT, Kirby K, Sandmaier B, Storb R, Corey L, Boeckh M. Timing and severity of community acquired respiratory virus infections after myeloablative versus non-myeloablative hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2009 Aug;94(8):1101-8. doi: 10.3324/haematol.2008.003186. PMID: 19644142; PMCID: PMC2719033..
163. Kanne JP, Godwin JD, Franquet T, Escuissato DL, Müller NL. Viral pneumonia after hematopoietic stem cell transplantation: high-resolution CT findings. *J Thorac Imaging*. 2007 Aug;22(3):292-9. doi: 10.1097/RTI.0b013e31805467f4. PMID: 17721347.
164. Miller WTJ, Mickus TJ, Barbosa EJ, et al. CT of viral lower respiratory tract infections in adults: comparison among viral organisms and between viral and bacterial infections. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 197(5):1088–95.
165. Franquet T, Rodriguez S, Martino R, Giménez A, Salinas T, Hidalgo A. Thin-section CT findings in hematopoietic stem cell transplantation recipients with respiratory virus pneumonia. *AJR Am J Roentgenol*. 2006 Oct;187(4):1085-90. doi: 10.2214/AJR.05.0439. PMID: 16985161.
166. Vakil E, Evans SE. Viral Pneumonia in Patients with Hematologic Malignancy or Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin Chest Med*. 2017 Mar;38(1):97-111. doi: 10.1016/j.ccm.2016.11.002. Epub 2016 Dec 16. PMID: 28159165; PMCID: PMC5373482.

EK-2. Aydınlatılmış Onam Formu

Hematolojik kanserli hastalarda viral solunum yolu enfeksiyon etkenlerinin tespiti

Çalışmamızda hastanemiz hematoloji bölümünde takip edilmekte olan ve solunum yolu enfeksiyonu düşünülen kanser hastalarımızda gelişen viral solunum yolu enfeksiyonlarının erken tespit edilmesi ve tedavi edilmesi amaçlanmıştır.

Sizin ve sizin gibi benzer hastalığa sahip takip ettiğimiz hastalarda hastalığın neden olduğu bir bağışıklık sistemi düşüklüğü söz konusudur. Bu durum sizin, bazı solunum yolu enfeksiyonlarına karşı diğer hastalara göre daha savunmasız olmanıza neden olmaktadır. Bu enfeksiyonlar geliştiğinde erken tanı konulduktan sonra uygun tedavi verilemez ise; ateşe, düşüklüğe, halsizlik nedenli güç kaybına ve nefes darlığı gibi rahatsız edici durumlara sebebiyet verebilmektedir. Bu çalışmada bu virüs enfeksiyonlarını hastalık hali ilerlemeden tespit etmeyi ve elde edilen sonuçlarla uygun tedavileri mümkün olan en kısa sürede başlama olanağı bulmayı amaçlamaktayız. Bunun için sizden çalışma için gerekli olan boğaz sürüntü örneklerinin alınması gerekmektedir. Sizden sonra gelecek hastalar için de bu enfeksiyonlar erken dönemde öngörülmüş olacaktır. Sonuçlar öncelikle bilimsel amaçla kullanılacak, kişisel bilgileriniz gizli tutulacak, sorun saptanması halinde durum size bildirilecek ve alınması gereken önlemler konusunda ayrıntılı bilgilendirme yapılacaktır. Parasal bir bedel ödemenizi gerektirmeyen ve size de bir ödeme yapılması söz konusu olmayan bu çalışmaya katılmama ve katıldıktan sonra çekilme hakkınız bulunmaktadır. Bu hakkınızı kullanmanız tedavide aksamalara neden olmayacaktır. Ek bilgi talebiniz olursa sözlü olarak karşılanacaktır.

Araştırmamıza katılmayı kabul ediyorsanız, lütfen aşağıdaki bölüme adınızı-soyadınızı yazıp tarih ve imza atınız. Teşekkür ederiz.

**SÖZ KONUSU ARAŞTIRMAYA, YUKARIDA BELİRTİLEN KOŞULLAR
ÇERÇEVESİNDE HİÇBİR BASKI VE ZORLAMA OLMAKSIZIN KENDİ
RIZAMLA KATILMAYI KABUL EDİYORUM.**

**TARİH
AD-SOYADI**

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel.

İmza

EK-3. Veri Toplama Formu

Hematolojik maligniteli hastalarda viral solunum yolu enfeksiyon etkenleri

Hasta no:

Dosya no:

Yaş:

Adı- Soyadı:

Cinsiyet:

Primer hastalık tanısı:

Eşlik eden hastalıklar:

DM:

HT:

KAH:

KBH:

KOAH:

Diğer:

Aldığı KT tedavileri:

KHN öyküsü:

Steroid kullanım öyküsü:

Semptomlar:

Ateş: var yok

Boğaz ağrısı: var yok

Öksürük: var yok

Nefes darlığı: var yok

Kas ağrısı: var yok

Balgam: var yok

İştahsızlık: var yok

Halsizlik: var yok

İshal: var yok

Baş ağrısı: var yok

Burun akıntısı: var yok

Eşlik eden diğer enfeksiyonlar:

Laboratuvar:

BK:

Ast:

Lenfosit sayısı:

CRP:

Hg:

Alt:

Nötrofil sayısı:

Plt:

Kreatinin:

BUN:

Akciğer tomografi bulguları:

ÜSYE yanında ASYE varlığı: var yok

Tespit edilen viral etken: