



Kök Hücre Aktarımı Yapılan Çocuklarda Virüs Nedenli Solunum Yolu Enfeksiyonları

Viral Respiratory Tract Infections After Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Pediatric Patients

İmran Sağlık¹, Dilek Çolak¹

¹ Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Viroloji Bilim Dalı, Antalya, Türkiye

Özet

Abstract

Hematopoietik kök hücre/kemik iliği aktarımı (transplantasyonu) (HKHA) yapılan hastalarda virüs nedenli solunum yolu enfeksiyonları (VSYE) önemli bir hastalanım ve ölüm nedenidir. Son yıllarda konuyla ilgili farkındalığın artmasıyla birlikte hastaları bu enfeksiyonlardan koruyucu önlemler artırılmıştır. Ancak HKHA yapılan hastalarda VSYE sorun olmayı sürdürmektedir. HKHA'ya hazırlık için ve özellikle allojenik kök hücre aktarımı (AKHA) yapılan hastalarda graft versus host (konağa karşı yama) hastalığını (GVHH) önlemek için uygulanan immün baskılayıcı tedaviler hastaları virüs nedenli solunum yolu enfeksiyon etkenlerine daha duyarlı duruma getirmektedir. Erken tanı ve tedavi, bu enfeksiyonların yol açabileceği önemli art sorunları önleyebileceği ve enfeksiyon denetim önlemlerinin alınmasını sağlayabileceği için çok önemlidir. Son yıllarda tanıda yaygın olarak kullanılmaya başlanan çekirdek asidi testleri VSYE etkenlerinin zamanında, doğru ve güvenilir tanısını sağlamıştır. Özellikle çok sayıda etkeni aynı anda saptayabilen (multipleks) testlerin kullanılmaya başlanması geleneksel yöntemlerle saptanması güç olan etkenlerin tanısını kolaylaştırmıştır. Bu yazıda HKHA yapılan çocuklarda karşılaşılan VSYE ve etkenleri literatür gözden geçirilerek bir derleme biçiminde sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Hematopoietik hücre aktarımı, virüs nedenli solunum yolu enfeksiyonu, solunum yolu virüsleri, çocuklar

Viral respiratory tract infections (VRTI) after hematopoietic stem cell/ bone marrow transplantation (HSCT) are associated with severe morbidity and mortality. Although protective measures have been increased from VRTI for HSCT patients in recent years, these infections are still a serious problem.

Treatment regimens which applied for preparation of HSCT and immunosuppressive treatments, used to prevent graft versus host disease (GVHD), especially in patients who underwent allogeneic stem cell transplantation, can lead to suppression of the patients immune system and become more sensitive to the respiratory viral infectious agents. Early diagnosis and treatment are very important because they can prevent serious complications which can cause of these infections and ensure the infection control measures. Nucleic acid-based tests have begun to use widely in recent years, have provided rapid, accurate and reliable diagnosis of respiratory viral infectious agents. In particular, with the introduction of the multiplex molecular assays that able to simultaneously detect many pathogens, has facilitated the diagnosis of some pathogens which couldn't detected by conventional methods previously. In this article, VRTI, and viral respiratory infections agents encountered in HSCT performed children are presented as a literature review.

Keywords: Hematopoietic cell transplantation, viral respiratory infections, respiratory virus, pediatric

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

İmran Sağlık

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Viroloji Bilim Dalı, Antalya-Türkiye

E-mail: imransaglik@gmail.com

©Telif Hakkı 2017

Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneği -Makale metnine www.cocukenfeksiyon.org web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2017 by Pediatric Infectious Diseases Society -Available online at www.cocukenfeksiyon.org

Hematopoietik kök hücre/kemik iliği aktarımı (HKHA), çocuklarda hematolojik kötüdoğalı hastalık, immünyetmezlik, hemoglobinopati, kemik iliği yetmezliği ve doğuştan metabolik hastalıklar gibi birçok hastalığın tedavisinde başarıyla uygulanan bir yöntemdir. HKHA, hastanın kemik iliğinin bütünü ya da bir bölümünün boşaltılarak, sağlıklı kök hücrelerin buraya yerleşmesi ve çoğalması işlemlerinin bütünüdür. Aktarım amacıyla kullanılan kök hücreler periferik kan, kemik iliği ya da göbek kordonundan elde edilir. Hastaya, sağlıklı başka bir kişiden alınan kök hücreler verilirse allojenik kök hücre aktarımı (AKHA), kendi kök hücreleri toplanarak yeniden verilirse otolog kök hücre aktarımı terimleri kullanılır. Hangi tür aktarım yapılacağına hastalık ya da hastalığın durumuna göre karar verilir (1).

HKHA öncesinde, hastalığın denetimi ya da verilen kök hücrelerin yerleşmesini kolaylaştırmak için hasta ve hastalığa özgü olarak verilen, "hazırlama yaklaşımı" adlı, -kemoterapi, tam beden ışınlanması, immün baskılayıcı ilaçlar gibi- tedavi, pansitopeni ve bağışıklık dizgesinin baskılanmasına neden olur, hastalar birçok enfeksiyon etkenine olduğu gibi, virüs nedenli solunum yolu enfeksiyonu (VSYE) etkenlerine de daha duyarlı duruma gelir. Ayrıca AKHA yapılan hastalarda graft versus host hastalığı (GVHH)'ni önlemeye yönelik olarak uygulanan immün baskılayıcı tedavi, edinsel bağışıklık yetersizliğine neden olur ve enfeksiyon riskini artırır. VSYE'nin gelişmesinde, AKHA (özellikle akraba dışı vericiden), göbek kordonu kanı aktarımı, akut ya da süregen GVHH gelişmesi, lenfopeni, yetersiz engraftman, CMV seropozitifliği ve erkek cinsiyet risk etmenleri arasında sayılmaktadır (2-5). Aktarım sonrası ilk 100 günde VSYE sıklığı ve art sorunlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (4,6).

Çalışmalarda, florası bozulmuş farelerin, normal farelere göre, influenza A virüsüne daha duyarlı olduğu belirlenmiş, ayrıca antibiyotikle tedavi edilen farelerde, normal farelere göre, artan influenza virüsü titreleri ve patogenezi gösterilmiştir (7-9). Antibiyotikle tedavi edilen farelerde artmış virüs nedenli çoğalmanın ve hastalığın, azalmış virüse özgül T hücre (CD8+) ve IgG, IgM antikor yanıtıyla ilişkili bulunması, mikrobiyotası zayıflamış farelerde yetersiz uyumsal immün yanıt olduğunu düşündürmektedir (10). HKHA hastalarında, özellikle ağır nötropeni döneminde, bakteri ve mantar enfeksiyonlarının önlenmesi için verilen yüksek doz antibiyotik tedavileri normal solunum yolu florasını da bozduğundan, virüslerin yerleşmesi kolaylaştığı gibi, gelişen enfeksiyonun ağırlığı da etkilenebilir. Enfeksiyonun alt solunum yollarına ilerlemesi (%28.0-64.0) bu hastalarda daha kolay ve daha ölümcül olabilmektedir (3). Ayrıca VSYE ikincil bakteri ve mantar enfeksiyonlarına zemin hazırlayabilmektedir.

VSYE oranları, AKHA yapılan hastalarda (%6.5-21.0), otolog kök hücre aktarımı yapılan hastalara (%6.2-13.0) göre biraz

daha yüksek bulunmuştur. Benzer biçimde, alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) sıklığı, AKHA yapılan hastalarda (%3.5), otolog kök hücre aktarımı yapılan hastalara (%1.7) göre daha yüksek bulunmuştur. HKHA hastalarında VSYE sonrası ölüm oranı %9.4-10.0 olarak bildirilmiştir (3,4,11-13). Bu oranların kullanılan tanı yöntemine bağlı olarak biraz değişebileceği, ayrıca bu hastalarda birden çok etmenin ölüm oranına birikimsel etkisinin olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (3, 4,12).

HKHA sonrasında, çocuklarda solunumsal (respiratuar) sinsityal virüs (RSV), influenza A ve B virüsleri, rinovirüs, parainfluenza virüs (PIV), adenovirüs, koronavirüs ve metapnömovirüs, solunum yolu enfeksiyonu etkeni olarak bildirilmiştir. Enfeksiyonların görülme sıklığı normal toplumda olduğu gibi mevsimsel olarak değişebilmekte, RSV ve influenza virüslerine bağlı enfeksiyonlar kış, PIV enfeksiyonları sonbahar ve yaz aylarında, adenovirüs enfeksiyonları yıl boyunca görülebilmektedir (2,4,12).

Klinik Durumlar

İmmün dizgesi baskılanmış hastaların çoğunun üst solunum yolları etkilenir ve öksürük (en sık), burun akıntısı, ateş, burun tıkanıklığı, sinüzit, baş ağrısı, orta kulak enfeksiyonu, boğaz ağrısı, krup, hışıltı, yorgunluk, halsizlik, kas ağrısı gibi klinik bulgular ortaya çıkabilir. Enfeksiyonun yaygın duruma gelerek alt solunum yollarını etkilediği hastalarda bronşit, bronşiolit ve pnömoni ortaya çıkabilir. Bu hastalarda hipoksi ve solunum sıkıntısı gibi daha ağır bulgular görülebilir, radyolojik incelemelerde değişiklikler saptanabilir (2,3). Birden çok virüsün saptandığı hastalarda klinik bulguların daha ağır seyredebileceği, hastanede kalış süresinin daha uzun olabileceği bildirilmiştir (14). Klinik bulguların ağırlığı immün baskılanmayla doğrudan ilişkili bulunmuştur (15).

Tanı

Bütün virüs türü etkenler benzer klinik durumlara yola açabildiğinden, özgül tanı yalnızca laboratuvar incelemeleriyle sağlanabilmektedir. İmmün baskılanmış hastalarda erken tanı ve tedavi, bu enfeksiyonların yol açabileceği önemli art sorunları önleyebileceği için çok önemlidir. Solunum yolu virüslerinin saptanması için nazofarenks aspiratı, yıkantısı, trakea-alveol yıkaması gibi örnekler yararlıdır, ancak uygulama görece güçtür. Son yıllarda uygulamaya giren esnek flocket eküvyonlar, nozofarenksten örnek alınması ve taşınmasında kolaylık sağlamakta, solunum yolu virüslerinin yalıtılmasında oldukça yaygın olarak başarıyla kullanılmaktadır (16,17).

Doğrudan floresan antijen (DFA) testleri, hızlı ve görece ucuz bir yöntem olarak birçok laboratuvarında uygulanabilmesine karşın, duyarlılığı (%38-93) ve özgüllüğü (%65-100) düşüktür (16,18,19). Testin değerlendirilmesi deneyim gerektirir ve test için antijen elde edilebilecek virüs sayısı sınırlıdır (21). Hızlı antijen testleri ucuz, uygulanması kolay, teknik donanım

gerektirmeyen, yaklaşık bir saat içinde sonuç verebilen testlerdir, duyarlılık (%60-75) ve özgüllükleri (%50-100) oldukça değişkendir. Çocuklar gibi yüksek virüs titresi olan hastalarda görece daha duyarlı oldukları saptanmıştır. İnfluenza A ve B virüsleri ve RSV için "Food and Drug Administration (FDA)" onaylı testler vardır (18,20,21). Hızlı antijen testleri özellikle hasta giriş çıkışının hızlı ve çok olduğu acil servislerde yararlı bulunmuştur (22). Üstünlükleri nedeniyle birçok merkez tarafından uygulanıyor olsa da, DFA ve hızlı antijen testlerinin negatif sonuçlarının başka bir yöntemle daha doğrulanması gerektiği unutulmamalıdır (16, 18). VSYE etkenlerinin tanısında virüs kültürü altın ölçündür. Ancak, shel vial ya da R-miks gibi yöntemlerle sonuç süresi 24-72 saate düşmüş olsa da, geç sonuç verdiği ve teknik donanım gerektirdiğinden sınırlı sayıda merkezde uygulanabilmektedir (16,19). Çekirdek asidi testleri, bütün yöntemler arasında duyarlılığı en yüksek yöntemdir. Son yıllarda çok sayıda etkenin aynı anda hızlıca araştırılabildiği multipleks testlerin geliştirilmesi, çoğul etkenli enfeksiyonların kolayca saptanabilmesini sağlamıştır ve birçok merkezce yeğlenmektedir. Çekirdek asitlerinin saptanmasına yönelik olarak, saatler içinde sonuç verebilen, duyarlılık ve özgüllükleri çok yüksek, HKHA hastalarının solunum yolu enfeksiyonu tanısında oldukça yararlı olabilecek farklı yöntemler (gerçek zamanlı PZT, multipleks PZT, MALDI-TOF, lumineks teknolojisi, arrayler) bulunmaktadır (4,11,21,23,24). Bu testlerin uygulanmaya başlamasıyla, daha önce etken olarak bildirilmeyen virüsler saptanmaya başlanmış ve çoğul virüs nedenli enfeksiyonların tanısı kolaylaşmıştır (25). Çoğul virüs nedenli enfeksiyonların çocuklarda daha sık (%12-23) görüldüğü saptanmıştır (14, 26).

Respiratuar Sinsityal Virüs (RSV)

RSV, HKHA yapılan çocuklarda tanımlanmış en önemli VSYE etkenidir ve %14-28 oranında görülmektedir (2-4,11,13). İmmünyetmezlikli çocuklarda RSV enfeksiyonunun ölüm oranı %10.0-40.0 olarak bildirilmiştir (4,27).

RSV enfeksiyonları genellikle aralık-mart aylarında görülür. Çocuklarda art sorunlu olmayan üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlarına yol açar, bronşit, bronşiolit ve pnömonin sık bir nedeni olarak görülür (14,20,26). Ayrıca çoğul virüs nedenli enfeksiyonlarda en sık (rinovirüs ve RSV, adenovirüs ve RSV birlikteliği) saptanan virüstdür (14,26).

Bağışıklık sorunu olmayan çocuklarda belirtilerin ortalama süresi 4-10 gündür. Diğer virüs nedenli etkenlerle karşılaştırıldığında uzamış hışıltı, ateş ve öksürük görülebilir. HKHA hastalarında enfeksiyonun alt solunum yollarına ilerlemesi yüksek ölüm oranıyla (%9-29) sonuçlanabilir (2,15,25,28). Enfeksiyon genellikle solunum dizgesiyle sınırlıdır, ancak kalp ve karaciğer tutulumu bildirilen olgular vardır (29). Ayrıca RSV'ye bağlı ASYE olan, özellikle mekanik ventilasyon uygulanan erişkin HKHA hastalarında, RSV viremi görülebildiği, vireminin ölüm oranıyla ilişkili bulunduğu bildirilmiştir (15).

Hastanede bulaş oranı yüksektir (%30-40); RSV yatarak tedavi gören immün sorunlu hastalarda salgınlara yol açabilir (2, 13,25,30). Bulaşım, enfeksiyonlu bireyler ya da bulaşlı eşyalarla karşılaşma ya da sağlık çalışanları aracılığıyla gerçekleşir.

RSV enfeksiyonlarında destekleyici bakım ve özellikle ASYE riski olan hastalarda, sağlanabiliyorsa virüs karşıtı tedavi uygulanması önerilmektedir. Yapay bir nükleozid benzeşiği olan ribavirin en yaygın kullanılan virüs karşıtı ilaçtır, ağız, toplardamar ve solutum yoluyla kullanılabilir. Tek olarak ya da bağışıklık düzenleyici ilaçlarla birlikte uygulanan ribavirin tedavisinin enfeksiyonun alt solunum yollarına ilerlemesini önleyebildiği bildirilmiştir (31). Önemli RSV enfeksiyonlarında solutulan (inhaler) ribavirinin, mekanik ventilasyon ve hastanede yatış süresinin yanı sıra, yineleyen hışıltı ataklarını azalttığı, tedavide daha etkin olduğu, bununla birlikte diğer yollarla ribavirin uygulamasının da tedavide yarar sağladığı bildirilmiştir (2,5,15,28,31). Ancak bu alandaki veriler olgu sunumu, derleme, geriye dönük ya da denetimli olmayan çalışmalara dayanmaktadır. Sistemik ribavirinin hemoliz, lökopeni ve hiperbilirubinemi gibi, solutulan ribavirinin tıkayıcı (obstrüktif) solunum sıkıntısı gibi istenmeyen etkilerinin olması, ayrıca etkinliğine ilişkin denetimli klinik çalışmaların yetersizliği ilacın kullanımını sınırlamaktadır (28). Virüs karşıtı tedavinin yararı konusunda büyük çaplı, ileri dönük ve denetimli çalışmalara gereksinim vardır.

Tedavide bağışıklık düzenleyici ilaçlar da önerilmektedir. Enfeksiyonun art sorunlarını önlemek için toplardamar yoluyla immünglobulin (IVIG) ile edilgen immün koruma uygulanabilir. Hipo-gammaglobulinemisi olan hastalarda IVIG ile edilgen immün korumadan çok, palivizumab (RSV mono-klonal antikor) uygulanması daha yararlı bulunmuş, 2009'da uluslararası kılavuzlarda önerilmiştir (1). Ayrıca riskli kümelerdeki (erken yaş, nötropeni, lenfositopeni, GVHH, myelo-ablatif tedavi, kortikosteroid kullanımı, aktarımdan hemen sonra ya da pre-engraftman dönemi) hastaların belirlenerek yakın izlemi, enfeksiyonun ve art sorunlarının önlenmesinde yararlı olabilir (5,28,31).

Parainfluenza Virüs

Sonbahar ve yaz aylarında daha sık görülmekle birlikte, virüsün sıklığı %6.2-22, ölüm oranı %10.5-13 arasında değişmektedir. Virüsün alt tipleri arasında, etken olarak PIV tip 3 daha sık görülmektedir (2,4,11,32). Hastalara toplam beden ısınması ve AKHA uygulanmış olması, belirtili PIV enfeksiyonuyla ilişkili bulunmuştur. Genellikle normal çocuklarla benzer klinik bulgular görülmesine karşın, üst solunum yolunda başlayan enfeksiyon ilerleyerek krup, larengo-trakeit, pnömoni gibi ASYE'ye (%39) dönüşebilir, önemli solunum desteği gerektiren klinik durumlara neden olabilir (32). Tedavide ribavirin gibi kimi ilaçlar denenmiş, ancak yararlı olduğuna ilişkin kesin veriler elde edilememiştir (2, 3). Pnömoni gibi alt solunum yolu hastalığı olan hastalarda ikincil bakteri enfeksiyonlarının önlenmesine yönelik tedavi ve IVIG kullanımı önerilmektedir (31).

İnfluenza Virüs

İnfluenza virüsleri %4.5-22 oranında saptanmakta ve ölüm oranı yüksek enfeksiyonlara neden olabilmektedir (2-4,11). Sürece bakterilerin eklenmesi ölüm oranını artırabilir (25). Kış aylarında daha sık görülen ve salgınlara neden olabilen virüslerdir. Klinik olarak influenza enfeksiyonlarında görülen tipik öksürük, kas ve eklem ağrısı, baş ağrısı ve yüksek ateşle seyredebilir. İnfluenza tip A interstisyel pnömoni ve yüksek ölüm oranıyla ilişkili olabilirken, influenza tip B görece daha ılımlı seyrederek ve daha az görülür. Belirtisiz ya da çok az belirtisi olan HKHA hastalarında uzamış virüs saçılımı görülebilir. Bu durum yeni olgu ya da salgınlara, virüs karşıtı ilaç kullanımı durumunda dirençli çeşitlenmelerin ortaya çıkmasına neden olabilir (17,21).

Tedavide kimi merkezlerde M2 engelleyicileri (amantadin ve rimantadin) kullanılmakta, ancak yan etki ve artan direnç oranları kullanımı sınırlamaktadır. Virüs karşıtı tedavide nöraminidaz engelleyicisi ilaçlar (oseltamivir) yaygın olarak kullanılmaktadır. Tedaviye enfeksiyonun ilk 24 saatinde başladığında daha etkili olduğu bilinmektedir. Öte yandan, geç başlanan olgularda bile yararlı olabildiği bildirilmiştir. İlaç direnci varlığında eşlikli (kombine) virüs karşıtı tedaviler öne çıkmakta, ancak direnç saptanması ve eşlikli tedavi uygulanması donanım ve deneyim gerektirdiğinden birçok merkez bu konuda yetersiz kalmaktadır. İnfluenza mevsiminde oseltamivirle koruma uygulayan ya da solunum yolu enfeksiyonu bulguları olan riskli hastalarda etkenin saptanmasını beklemeden ampirik tedavi başlanmasının yararlı olduğunu bildiren merkezler vardır (3,21).

İnfluenza enfeksiyonlarında virüs karşıtı tedavi yanında aşı seçeneği de bulunmaktadır. Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği, yoğun kemoterapi alan hastalar ve son altı ay içinde anti-B hücre antikor alan (aşı yanıtı sağlanamama olasılığından ötürü) hastalar dışında, altı aylıktan büyük bütün immün düşkün hastalara ve ilgili sağlık çalışanlarına kas içi yoldan ölü (inaktif) influenza virüs aşısı uygulanmasını önermektedir. Bu hastalara ve aile bireylerine canlı influenza aşısı uygulanmamalıdır (1,33). Hastalığın önlenmesinde, özellikle hasta ve yakınlarının bilgilendirilerek aşılınması, salgın dönemlerinde daha dikkatli olunması, enfeksiyonlu bireyler ve kalabalık ortamlardan uzak durulması gibi koruyucu önlemlere özen gösterilmesi önerilmektedir.

Rinovirüs

Rinovirüslerin saptanma oranı geleneksel tanı yöntemleriyle düşüken, son yıllarda multipleks moleküler yöntemlerin kullanımının artmasıyla saptanma oranı (%28.1-58) artmıştır (2,6,34). Sağlıklı kişilerde genellikle kısa sürede kendiliğinden iyileşen rinovirüs enfeksiyonları, immün düşkün hastalarda daha uzun sürebilir, önemli art sorunlara neden olabilir. Ayrıca belirtisiz hastalarda virüs solunum yollarında uzun süre çoğalabilir, uzamış saçılım görülebilir. Bir çalışmada HKHA hastalarında rinovi-

rüs pozitifliğinin 30-174 gün sürebildiği bildirilmiştir. Virüs klinik olarak üst (%64) ve alt (%36) solunum yollarını etkileyebilir ve farklı genotipler (rinovirüs A, B ve C) nedeniyle yineleyen enfeksiyonlar görülebilir (17,34). HKHA hastalarında görülen rinovirüs enfeksiyonlarıyla ilgili yapılan çalışmalar sınırlıdır, enfeksiyonun öneminin anlaşılması için yeni çalışmalara gereksinim vardır.

Adenovirüsler

HKHA yapılan hastalarda %7-13.5 oranında adenovirüsle ilgili solunum yolu enfeksiyonu bildirilmektedir (2,4). Adenovirüs nedenli enfeksiyonlar yıl boyunca görülmekte, yüksek ölüm oranı (%30-50) ile seyredilmektedir. Diğer solunum yolu virüslerinden farklı olarak sistemik enfeksiyonlar da görülebilir. Adenovirüsler, solunum dizgesi dışında başka organları da etkileyerek gastroenterit, hepatit, nefrit ve hemorajik sistite neden olabilir (4,12,13,35). Önemli bir konu da adenovirüslerin, rinovirüslere benzer biçimde, HKHA hastalarının solunum yollarında uzun süre kalabileceği, klinik bulgu olmadığı dönemlerde bile saptanabileceğidir. Adenovirüs nedenli enfeksiyonlar, virüsün yeniden etkinleşmesi ya da yeni bir virüs nedenli bulaşım ile gelişebilir. HKHA sonrasında, çocuklarda adenovirüs viremisinin düzenli izlemi önerilmektedir (4,12).

Tedavide önerilen özgül bir ilaç yoktur. Hastanın durumuna göre, destekleyici tedavinin yanı sıra immün yanıtı baskılayan tedavilerden olabildiğince kaçınılması önemlidir. Virüs DNA polimerazı engelleyicisi olan sidofovir tedavide yararlı bulunsa da önemli istenmeyen etkileri nedeniyle kullanımı sınırlıdır (4,12,21).

Daha Seyrek Görülen Virüsler

Son yıllarda *multipleks* moleküler yöntemlerin kullanıma girmesiyle, düşük oranlarda, koronavirüsler (%2-11.2) ve metapnömovirüsler (%1.1-4) gibi yeni VSYE etkenleri bildirilmeye başlanmıştır (2,4,11). Enfeksiyonları klinik olarak diğer virüslerden ayırt edilemeyen bu virüslerin, HKHA yapılan çocuklarda neden olduğu enfeksiyonlara ilişkin veriler sınırlıdır.

Koruma ve Korunma

Virüs karşıtı ilaçların VSYE'nin tedavisindeki etkinliğine ilişkin kesin bulgular olmaması ve tedavi giderinin yüksekliği nedeniyle, en uygun yol enfeksiyonun önlenmesidir. İmmün baskılanmanın olabildiğince azaltılması, önemli enfeksiyonları önleme ve tedavi başarısının en önemli basamağıdır (19). HKHA öncesinde hastaların virüsler açısından taranmasının yararlı olabileceği ve solunum yolu enfeksiyonu belirtileri başlamadan önce virüslerin çekirdek asidi testleriyle saptanabileceğini bildiren çalışmalar vardır (12,25). HKHA hastalarında ayrı tutma (izolasyon) önlemleri alınırken, yüksek virüs yükü, uzamış virüs saçılımı, sağlık bakımıyla ilişkili enfeksiyon ve yüksek ölüm oranı olabileceği göz önünde tutulmalıdır (2,3,17,21,25,32). Hava süzmeli tek kişilik odalar, karşılaşma öncesi ve sonrası el yıkama, solunum yolu enfeksiyonu belirtileri olan aile bireyleri

ve sağlık çalışanlarının hastayla temasının önlenmesi gibi sıkı önlemler hastalık ve hastane içi bulaşımın önlenmesinde yarar sağlayabilir. Özellikle riskli kümedeki hastalarda ve sağlık çalışanlarında temas ayrı tutması (izolasyon), el temizliği, koruyucu maske ve eldiven kullanılması gibi ortak önlemlere uyulması çok önemlidir. Riskli hastaların, özellikle salgın dönemlerinde, enfeksiyon bulguları açısından düzenli ve yakın izlemi önerilmektedir (1-3).

Sonuç

Birçok hastalığın tedavisinde başarıyla uygulanan HKHA'nın sonrasında görülebilen VSYE önemli sorun olmaktadır. Son yıllarda moleküler yöntemler yardımıyla VSYE'lerin hızlı ve doğru tanısı sağlanmıştır. Ancak günümüzde bu özel hasta kümesinde VSYE'nin görülüm özellikleri, klinik özellikleri ve tedavi yöntemleriyle ilgili veriler sınırlıdır. Ayrıca solunum yollarıyla ilgili belirtilerin olduğu ya da olmadığı dönemlerde, moleküler yöntemlerle saptanan virüs ya da virüslerin klinik durumlarla ilişkisinin anlaşılabilmesi için yeni çalışmalara gereksinim vardır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - İS, DÇ; Tasarım - İS, DÇ; Denetleme - DÇ; Literatür Taraması - İS; Yazıyı yazan - İS; Eleştirel İnceleme - DÇ

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

1. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:1143-238. [CrossRef]
2. Choi JH, Hwa Choi E, Jin Kang H, et al. Respiratory viral infections after hematopoietic stem cell transplantation in children. *J Korean Med Sci* 2013;28:36-41. [CrossRef]
3. Luján-Zilbermann J, Benaim E, Tong X, et al. Respiratory virus infections in pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2001;33:962-8. [CrossRef]
4. Hutspardol S, Essa M, Richardson S, et al. Significant transplantation-related mortality from respiratory virus infections within the first one hundred days in children after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:1802-7. [CrossRef]
5. Gueller S, Duenzinger U, Wolf T, et al. Successful systemic high-dose ribavirin treatment of respiratory syncytial virus-induced infections occurring pre-engraftment in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2013;15:435-40. [CrossRef]
6. Piralla A, Zecca M, Comoli P, Girello A, Maccario R, Baldanti F. Persistent rhinovirus infection in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients with impaired cellular immunity. *J Clin Virol* 2015;67:38-42. [CrossRef]
7. Dolowy WC, Muldoon RL. Studies of germfree animals. I. Response of mice to infection with influenza A virus. *Proc Soc Exp Biol Med* 1964;116:365-71.
8. Ichinohe T, Pang IK, Kumamoto Y, et al. Microbiota regulates immune defense against respiratory tract influenza A virus infection. *Proc Natl Acad Sci* 2011;108:5354-9. [CrossRef]
9. Abt MC, Osborne LC, Monticelli LA, et al. Commensal bacteria calibrate the activation threshold of innate antiviral immunity. *Immunity* 2012;37:158-70. [CrossRef]
10. Robinson CM, Pfeiffer JK. Viruses and the microbiota. *Ann Rev Virol* 2014;1:55-69. [CrossRef]
11. Fisher BT, Danziger-Isakov L, Englund J, et al. Epidemiology of respiratory viral infections in pediatric solid organ transplant or hematopoietic stem cell transplant recipients. *San Diego: ID Week, 7-11 October 2015:(poster no)1195.*
12. Bredius RG, Templeton KE, Scheltinga SA, Claas EC, Kroes AC, Vossen JM. Prospective study of respiratory viral infections in pediatric hemopoietic stem cell transplantation patients. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:518-22. [CrossRef]
13. Lo MS, Lee GM, Gunawardane N, Burchett SK, Lachenauer CS, Lehmann LE. The impact of RSV, adenovirus, influenza, and parainfluenza infection in pediatric patients receiving stem cell transplant, solid organ transplant, or cancer chemotherapy. *Pediatr Transplant* 2013;17:133-43. [CrossRef]
14. Rodriguez-Martinez CE, Rodriguez DA, Nino G. Respiratory syncytial virus, adenoviruses, and mixed acute lower respiratory infections in children in a developing country. *J Med Virol* 2015;87:774-81. [CrossRef]
15. Waghmare A, Campbell AP, Xie H, et al. Respiratory syncytial virus lower respiratory disease in hematopoietic cell transplant recipients: viral RNA detection in blood, antiviral treatment, and clinical outcomes. *Clin Infect Dis* 2013;57:1731-41.
16. Sağlık I, Mutlu D, Ongut G, et al. Investigation of adenoviruses in children with lower respiratory tract infections. *Mikrobiyol Bul* 2013;47:282-94. [CrossRef]
17. Srinivasan A, Flynn P, Gu Z, et al. Detection of respiratory viruses in asymptomatic children undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:149-51. [CrossRef]
18. Bakerman P, Balasuriya L, Fried O, Tellez D, Garcia-Filion P, Dalton H. Direct fluorescent-antibody testing followed by culture for diagnosis of 2009 H1N1 influenza A. *J Clin Microbiol* 2011;49:3673-4. [CrossRef]
19. Sağlık I, Mutlu D, Öngüt G ve ark. Çocuklarda respiratuvar sinsiyal virüs (RSV) enfeksiyonlarının tanısında hücre kültürü ve direkt floresan antikor testi yöntemlerinin karşılaştırılması. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2015;45:22-9. [CrossRef]
20. Hacimustafaoglu M, Celebi S, Bozdemir SE, et al. RSV frequency in children below 2 years hospitalized for lower respiratory tract infections. *Turk J Pediatr* 2013;55:130-9.
21. Ison MG. Respiratory viral infections in transplant recipients. *Antivir Ther* 2007;12:627-38. [CrossRef]
22. Bonner AB, Monroe KB, Talley LI, Klasner A, Kimberlin DW. Impact of the rapid diagnosis of influenza on physician decision-making and patient management in the pediatric emergency department: results of a randomized, prospective, controlled trial. *Pediatrics* 2003;112:363-7. [CrossRef]
23. Poritz MA, Blaschke AJ, Byington CL, et al. FilmArray, an automated nested multiplex PCR system for multi-pathogen detection: development and application to respiratory tract infection. *PLoS One* 2011;6:e26047. [CrossRef]
24. Salez N, Vabret A, Leruez-Ville M, et al. Evaluation of four commercial multiplex molecular tests for the diagnosis of acute respiratory infections. *PLoS One* 2015;10:e0130378. [CrossRef]
25. Templeton KE. Why diagnose respiratory viral infection? *J Clin Virol* 2007;40(Suppl 1):S2-4. [CrossRef]
26. Çiçek C, Bayram N, Anil M, et al. Simultaneous detection of respiratory viruses and influenza A virus subtypes using multiplex PCR. *Mikrobiyol Bul* 2014;48:652-60. [CrossRef]

27. Sung L, Todd A Alonzo, Robert B Gerbing, et al. Respiratory syncytial virus infections in children with acute myeloid leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51:784-6. [\[CrossRef\]](#)
28. Molinos-Quintana A, Pérez-de Soto C, Gómez-Rosa M, et al. Intravenous ribavirin for respiratory syncytial viral infections in pediatric hematopoietic SCT recipients. *Bone Marrow Transplant* 2013;48:265-8. [\[CrossRef\]](#)
29. Eisenhut M. Extrapulmonar manifestations of severe respiratory syncytial virus infection-a systematic review. *Crit Care* 2006;10:R107. [\[CrossRef\]](#)
30. Shachor-Meyouhas Y, Zaidman I, Kra-Oz Z, Arad-Cohen N, Kaais I. Detection, control, and management of a respiratory syncytial virus outbreak in a pediatric hematology-oncology department. *J Pediatr Hematol Oncol* 2013;35:124-8. [\[CrossRef\]](#)
31. Chemaly RF, Shah DP, Boeckh MJ. Management of respiratory viral infections in hematopoietic cell transplant recipients and patients with hematologic malignancies. *Clin Infect Dis* 2014;59:S344-51. [\[CrossRef\]](#)
32. Srinivasan A, Wang C, Yang J, Shenep JL, Leung WH, Hayden RT. Symptomatic parainfluenza virus infections in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:1520-7. [\[CrossRef\]](#)
33. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2014;58:309-18. [\[CrossRef\]](#)
34. Loria C, Domm JA, Halasa NB, et al. Human rhinovirus C infections in pediatric hematology and oncology patients. *Pediatr Transplant* 2015;19:94-100. [\[CrossRef\]](#)
35. Ison MG. Adenovirus infections in transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2006;43:331-9. [\[CrossRef\]](#)