

# Hematopoetik Hücre Naklinde Diğer Enfeksiyonlar

Mustafa ÇETİN

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, Hematoloji Bilim Dalı

## HEMATOPOETİK HÜCRE NAKLİNDE DİĞER ENFEKSİYONLAR

Hematopoetik kök hücre naklini komplike eden bakteriyel enfeksiyonlar "bakınız: Febril Nötropeni", mantar enfeksiyonları "bakınız: Fungal Hastalık" ve bir kısım viral enfeksiyon etkenleri " bakınız: CMV Enfeksiyonları" ilgili başlıklarda irdelendi. Burada diğer viral etkenler incelenmiştir.

## HEMATOPOETİK HÜCRE NAKLİNDE DİĞER VİRÜSLER

Viral enfeksiyonlar hematopoetik kök hücre naklini (HKHN) izleyen morbitite ve mortalitenin başta gelen nedenleri arasında yer almaktadır. Herpes virüsler; sitomegalovirüs (CMV), herpes simpleks virüs (HSV) ve varisella-zoster virüs (VZV) HKHN sonrası klinik viral enfeksiyonlarının büyük bir kısmından sorumludurlar. Ek olarak, Ebstein-Barr virüs (EBV)'ün diğer spesifik klinik görünümleri tanımlanmasına rağmen hastaların % 0,6'sında HKHN sonrası malign lenfoproliferatif hastalık komplikasyonu ile ilişkilidir. CMV'ler bu kursun diğer bölümlerinde detaylarıyla tartışıldı.(Bakınız). Bu bölümün amacı; virolojiye, epidemiyolojiye, patogeneze, immuniteye ve her virüsün yaptığı klinik tabloya HKHN yapılan denekler üzerine odaklanarak yeniden bir bakış sağlamaktır. Tartışma tanı korunma ve tedavi metodlarına bir yeniden bakış içerir, HKHN sonrasında her bir virüs enfeksiyonunun morbidite ve mortalitesinin bir özetinde bulunmaktadır.

### 1) HERPES VİRÜSLER

#### 1a) Herpes Simpleks Virüs

Herpes Simplex Virus (HSV) sık görülen patojenik herpes virus türlerinden biridir. İki temel tipi

arasında, Tip 1 genellikle orofarenksi infekte eder ve trigeminal ganglionda latent enfeksiyon yapar. Tip 2 ise genelde genital ve perineal bölgeyi infekte eder ve lumbosakral duyu ganglionunda latent enfeksiyon oluşturur. HSV HKHN yapılan hastalarda şiddetli mukozit ve özefajitin en sık görülen enfeksiyöz nedenidir. Zaman zaman ensefalit, hepatit ve pnömoni nedeniyle önemli morbidite ve mortalite nedeni olmaktadır. Ancak Asiklovir (ASV)'in klinik kullanıma girişi HSV enfeksiyonuna yaklaşımda kilometre taşı olmuştur.

Kemik İliği Transplantasyonu Sonrası İnfeksiyon: HSV seropozitifliği bulunan antiviral profilaksi almamış kemik iliği transplantasyon hastalarının %70-80'inde virus reaktif olur. Hazırlama rejiminden ortanca 17 gün sonra izole edilebilir. Aslında klinik olarak gözlenen tüm enfeksiyonlar virus reaktivasyonu nedeniyle meydana gelmektedir. İnfeksiyonların yaklaşık %85'i oral kaviteyi tutarken %15'i genital bölgeyi tutar. Günümüzde etkili ajanlar ile antiviral profilaksi yapılması nedeniyle şiddetli viral enfeksiyonlara daha nadir rastlanmaktadır. ASV kullanılmaya başlamadan önce, kemik iliği transplantasyon hastalarında oluşan pnömoninin %5'inin nedeni HSV idi ve bunlardan bazıları fatal seyredebiliyordu (5). Yine, az sayıda hastada HSV'e (genellikle tip 2) bağlı fatal seyreden hepatit bildirilmiştir (4). Bu hastalarda, en belirgin semptomlar ateş ve karın ağrısı olup karakteristik deri bulguları olmaması nedeniyle HSV'den şüphelenilmeyebilir. ASV ile erken tedavinin yararlı olduğu görülmüştür.

Vidarabin, HSV ensefaliti tedavisinde yararlı iken, immüno-kompromize hastalardaki mukokutanöz enfeksiyonların tedavisinde daha az etkili olduğu görülmüştür. HKHN hastalarında, HSV enfeksi-

yonunu önlemek için yapılan ilk profilaktik çalışma yaklaşık 10 yıl önce yapılmasına rağmen günümüzde de geçerliliğini korumaktadır. Bu çalışmada, ASV'e profilaktik olarak, kemik iliği transplantasyonundan 3 gün önce başlanmış ve 18 gün devam edilmiştir. ASV alan 10 hastadan hiçbirinde reaktivasyon gözlenmezken, plasebo alan 10 hastadan 7'sinde reaktivasyon gözlenmiştir. ASV alan 10 hastadan 7'sinde 3-53. günler arasında virüs yayılmasının devam ettiği görülmüştür. Bu çalışmanın sonuçları kemik iliği transplantasyonu yapılan hastalarda ASV profilaksisinin etkin olduğunu fakat latent infeksiyonu elimine etmediğini göstermektedir. Çalışmada, ASV'e bağlı toksik etki gözlenmezken kemik iliği " recovery" süresinde gecikme olmamıştır.

Emilimi iyi olan ilaç öncülerinin bulunmasıyla ASV yanında yeni antiherpetik ilaçlar da tedavi seçenekleri arasına girmiştir. Bu ilaçlardan, valasiklovir (VASV) ASV'in L-valil esteridir. Karaciğer ve ince barsaklarda ASV ve L-valin'e metabolize olur. Biyoyararlanımı oral ASV'den 3-5 kat daha fazladır. Famsiklovir (FSV) ASV'in diasetil 6-deoksi analogudur. Aldehid oksidaz aracılığıyla asiklik guanin türevi olan pensiklovir'e (PSV) dönüştürülür. PSV'in antiviral aktivitesi ASV'ye benzerdir. FSV gansiklovir (GSV) gibi ASV ve VASV ile aynı direnç paternini paylaşır. GSV aynı zamanda HSV'e karşı aktif olduğu için CMV tedavisinde GSV uygulandığı zaman bu hastalara aynı zamanda ASV, VASV veya FSV vermek gereksizdir.

**Önerilen Tedavi Programı:** Son yıllarda oral Emilimi iyi olan çok sayıda anti-HSV ilacı ile birlikte intravenöz ASV iyi tolere edebilen hastalarda kullanılmaktadır. Kemik iliği transplantasyon hastalarında HSV profilaksi ve tedavisinde kullanılan ilaç listesi tabloda verilmiştir.

**Sonuçlar:** Yaklaşık 20 yıl kadar önce ASV'in kliniğe girişi ile birlikte HSV profilaksisi ve infeksiyonlarının tedavisi yeni bir yön kazanmıştır. Klinik çalışmalar, HKHN'nin başlangıcında yapılan HSV profilaksisi ve tedavisinde ASV'in etkinliğini göstermiştir. Bugün için HSV'ye karşı transplantasyonun erken döneminde ASV, VASV veya FSV kullanılarak yapılan profilaksi evrensel nitelik kazanmıştır. Risk dönemi iyi tanımlanarak yapılan profilaksi transplantasyon sonrası yaygın olarak gözükken ağırlı herpetik mukozit ve özefagiti önleyebilir. Eğer dirençli virüslerle bu tablo ortaya çıkarsa foskarnet ile tedavi daha etkilidir.

Kemik iliği transplantasyonunu takiben ortaya çıkan herpes viruslerin yol açtığı komplikasyonlar; (1) herpes simplex viruse bağlı mukozit, (2) sitome-

**Tablo.** Böbrek fonksiyonu normal olan erişkinlerde önerilen dozlar

Doz	Araık
<b>HSV Profilaksisi</b>	
<b>Asiklovir</b>	
Intravenöz	
250 mg/m <sup>2</sup>	8-12 saatte bir
02.5 mg/m <sup>2</sup>	4 saatte bir
5 mg/kg	8-12 saatte bir
Oral	
200 mg	günde 4 kez
800 mg	günde 2 kez
<b>Valasiklovir</b>	
Oral: 500 mg	günde 2 kez
<b>Famsiklovir</b>	
Oral: 250-500 mg	günde 2 kez
<b>HSV Tedavisi</b>	
<b>Asiklovir</b>	
Intravenöz	
250 mg/m <sup>2</sup>	8 saatte bir, 7-10 gün süreyle
5-10 mg/kg	8 saatte bir, 7-10 gün süreyle
Oral: 200-400 mg	günde 5 defa, 7-10 gün süreyle
<b>Valasiklovir</b>	
Oral: 500-1000 mg	günde 3 kez
<b>Famsiklovir</b>	
Oral: 500 mg	günde 3 kez
<b>Asiklovire dirençli HSV tedavisi</b>	
<b>Foskarnet</b>	
Intravenöz	
40 mg/kg	8 saatte bir

gali virüse bağlı hepatit, (3) varisella zorster virüsüne bağlı yaygın hastalık ve (4) human herpes virus tip 6'ya bağlı ensefalittir. Bu komplikasyonlar antiviral ilaçlarla engellenebilmekte veya tedavi edilebilmektedir. Bir diğer herpes virüs ailesinden olan Epstein Barr Virüs (EBV) diğer litik viral enfeksiyonlardan tamamen farklı olarak kemik iliği transplantasyonu yapılan hastalarda post transplant lenfoproliferatif hastalığa (PTLH) yol açmaktadır. PTLH konvansiyonal antiviral ilaçlarla engellenemez ve tedavi edilemez bir komplikasyondur.

**İb) Hematopoetik Kök Hücre Alıcılarında EBV Enfeksiyonu:** Hemopoetik Kök Hücre Nakli (HKHN) sırasında kullanılan yoğun immüno-supresif ve myeloablatif tedavi sonucu EBV enfeksiyonu reaktivasyon veya kan ürünleri ile direkt inoklasyon sonucu ortaya çıkmaktadır. PTLH primer enfeksiyonda dahi gösterilmiştir. Ağızda lökoplaki ilk defa ve çoğunlukla immünkompromize hastalarda (AIDS) gözlenmiş takiben HKHN alıcılarında da gösterilmiştir. Çoğunlukla asiklovir tedavisine iyi cevap veren yavaş gidişli bir klinik seyir göstermektedir. HKHN'den sonra serolojik değerlendirme

oldukça sorunlu olup kan ürünleri ile geçen VCA ve EBNA antikörlerinin pasif geçişi söz konusudur. Kan vericilerin % 80 ile 90'ı EBNA ve VCA antikörlerine sahiptir. Bu nedenle nakilden önce seronegatif olan hastalarda ve seronegatif kemik iliği vericilerinde bu antikör transplantasyondan birkaç gün sonra görülür. Kan yoluyla pasif olarak geçen bu antikörler transfüzyonların kesilmesinden sonra zamanla ortadan kaybolmaktadır. Bazı hastalarda primer enfeksiyon görülür ve antikör titreleri artar. Yine de HKHN alıcılarında primer enfeksiyon enfeksiyöz mononükleoziste görülen tipik serolojik değişiklikler (IgM anti VCA antikör veya heterofil antikörler) gözlenmeyebilir. Pasif humoral immünite primer enfeksiyonun karakteristik serolojik değişikliklerini engelleyebilir ancak viral enfeksiyonun oluşmasından veya PTLH gelişimini engelleyemez. HKHN'den sonra EBV spesifik sitotoksik T lenfosit prokürlelerinin oranında yoğun bir azalma gözlenmekte ancak transplantasyondan 6 ay sonra normale dönmektedir. Bu T cell azalmanın şiddeti T hücre azaltılmış kök hücre alıcılarında ve manipüle edilmemiş kök hücre alıcıları arasında fark yoktur.

**İc) Post-Transplant Lenfoproliferatif Hastalık:** PTLH kemik iliği transplantasyonu takiben ortaya çıkan hayatı tehdit eden bir organ komplikasyonudur. Solid organ alıcılarında insidansı %1-10 arasında değişmektedir. En yüksek oranda kalp, akciğer transplantasyonlarında rapor edilmiştir. Kemik iliği transplantasyonları alıcılarında ise insidans % 0,6 gibi düşük % 24 gibi özellikle mismatch T hücre azaltılmış graflarda izlenmektedir. PTLH diğer lenfoproliferatif hastalıklarda olduğu gibi EBV yol açtığı B hücre patolojisi olarak ortaya çıkmaktadır. Kemik iliği alıcılarında T hücre depleasyonu, akraba olmayan donör veya tam uygun olmayan donör kullanımı GVHD engellemek için kullanılan bir takım ilaçlar (antitimosit globulin, anti T hücre monoklonal antikörler) ve GVHD'nin bizzat kendisi PTLH için bir risk faktörü olarak ortaya çıkmaktadır. Ancak en önemli risk faktörü T hücre depleasyonudur. PTLH solid organ veya kemik iliği transplantasyonu alıcılarındaki risk periyodu farklıdır. Solid organ transplantasyonundan sonra yıllarca risk sürmesine rağmen kemik iliği transplantasyonu alıcılarında özellikle ilk 6 ay risklidir. Solid organ transplantasyonu alıcılarında devamlı immünosupresyon kemik iliği alıcılarında ise genellikle kısa süreli immünosupresyon tedavisi beklide altta yatan nedendir. Ancak bir kısım araştırmacılar EBV spesifik sitotoksik T hücre prokürserlerinin bu ilk 6 aylık dönemde azaldığı veya

yok olduğunu takiben ortaya çıktığını göstermişlerdir.

**Tedavi ve engelleme:** Tedavi konusunda yapılan çok sayıda araştırmada; (1) immünosupresif tedavinin kesilmesi veya azaltılması, (2) gansiklovir veya asiklovir gibi antiviral ajanların kullanılması, (3) interferon alfa ve immunglobulin gibi immünomodilatör tedavi (4) anti B cell monoklonal tedavinin kullanılması, (5) ve konvansiyonel kemoterapi gibi uygulamalar denenmiştir. Ancak son yıllarda ortaya çıkan hücre tedavisi dışında dramatik cevaplar bildirilmemiştir. Memorial Sloan Kettering hastanesinden bildirilen 5 vakalık bir seride PTLH donör lökosit infüzyonu ile tedavi edildi. Vakaların hepsinde ateş, ilerleyici LAP ve monomorfik diffüz larg cell lenfoma hücrelerinden oluşan histolojik karakteri içeriyordu. Donör lökosit sayısı ( $1 \times 10^6$  CD3 (+) hücre kilogramı) EBV transformettiği donör hücrelerine karşı immün cevabı oluşturacak ancak ağır GVHD oluşturmayacak düzeyde verildi. Tüm hastalarda tam patolojik ve klinik cevap sağlandı. Üstelik infüzyondan 14-30 gün gibi kısa süre içerisinde elde edilen klinik cevap sürekli idi ve ek bir tedavi de gerektirmedi. PTLH tedavisinde Donör lökosit infüzyonunun bu dramatik etkinliğinin gösterilmesinden sonra EBV spesifik sitotoksik T hücrelerinin tümör gelişimini engellediği de gösterildi. St Jude Children's Research hastanesinde zenginleştirilmiş EBV spesifik donör T hücreleri ile tedavi edilmiştir. Bu hücreler irradiye donör kaynaklı sitotoksik donör lenfositlerinden hazırlanmıştır. 3 hastanın haftalık  $1 \times 10^7$  m<sup>2</sup> ile artan dozlarda  $5 \times 10^2$  m<sup>2</sup> dozlarda 4 haftalık uygulamada tamamında tam cevap elde edilmiştir. Ateş, LAP ve pulmoner infiltrasyonlar düzeltilmiştir.

Kısaca; EBV enfeksiyonları bir kısım tümöral transformasyonlara (burkitt lenfoma, hodgkin hastalığı ve nazofarenks kanseri) ve kemik iliği alıcılarında posttransplant lenfoproliferatif hastalığa yol açmaktadır. Primer enfeksiyonu takiben B hücrelerinde latend kalan virüsler B hücre kompartmanında yayılmaktadır. EBV spesifik sitotoksik T hücre cevabı EBV yayılmasını ve proliferasyonunu sınırlamaktadır. Enfekte B hücrelerinde saklanan virüslerin viral antijen ekspresyonları da oldukça sınırlıdır. Hemopoetik kök hücre uygulananlarda yoğun ablatif tedavi rejimleri alıcıdaki enfekte B lenfositlerinin donör B lenfositlerini de enfekte etmesine yol açmaktadır. Transplantasyonu takip eden ilk 6 ay boyunca PTLH gelişme riski artmaktadır. Son yıllarda adoptif sellüler immünoterapi veya donör lökosit infüzyonu veya EBV spesifik sitotoksik T lenfosit infüzyonları çok sayıda hastada

dramatik iyileşmeye yol açmıştır.

#### **Id) Varisella Zoster Virüs**

Varicella-Zoster Virus (VZV), herpes virüs ailesinin diğer patojenleri gibi HKHN hastalarında şiddetli enfeksiyonlara neden olabilir. Diğer immüno-supresif hastalarda olduğu gibi, transplantasyon sonrası gelişen ciddi VZV enfeksiyonları T-lenfosit fonksiyonlarındaki azalma ile ilişkilidir. VZV enfeksiyonları daha önceden virüsle karşılaşmış veya latent enfeksiyon nedeniyle sık rekürrens görülen hastalarda meydana gelir. Primer VZV enfeksiyonu sistemik olarak kendini halsizlik, ateş ve karakteristik veziküler döküntülerle gösteren varisella veya "suçiçeği" enfeksiyonu oluşturur. Primer enfeksiyon sonrası dorsal ganglion hücrelerinde latent olarak yerleşir. VZV'e karşı serumda IgG tipinde antikorlar saptanması primer enfeksiyona ait bir kanıttır ve hastanın virüsle latent olarak enfekte olduğunun göstergesidir. Latent VZV genellikle lokalize dermatom sahasında veziküler erüpsiyonlarla karakterize herpes zoster'e neden olur. Rekürren VZV enfeksiyonu HKHN hastalarında klinik olarak varicelladan ayrılamayan atipik yaygın herpes zoster enfeksiyonu meydana getirir.

HKHN sonrası gelişen VZV enfeksiyonunun klinik bulgularının tanımlanmasına ek olarak geçen 10 yıl içinde HKHN hastaları arasında VZV'e konak cevabı ve viral patogenezin aydınlatılması konusunda belirgin ilerleme kaydedilmiştir. Günümüzde primer veya rekürren VZV enfeksiyonuna bağlı hastalıklar antiviral tedavi ile efektif olarak tedavi edilmektedir.

**Rekürren Enfeksiyon:** Transplantasyon sonrası 9-12. aylar arasında enfeksiyon meydana gelen hastalar şiddetli varisella enfeksiyonu yönünden yüksek risk altındadır. HKHN yapılan hastalarda varisellanın potansiyel komplikasyonları diğer immünokompromize hastalarda görülen primer VZV enfeksiyonlarındaki klinik deneyimlere dayanarak, daha önceden tahmin edilebilir. HKHN alıcıları, solid tümör veya lenfoproliferatif malignitelerin tedavisine bağlı immüno-supresyon gelişen hastalarla karşılaşılabilir. Olgu sayısı çok olan bir seride, bu hastaların %32'sinde varisella enfeksiyonunun seyri sırasında viseral yayılım görülmüş ve VZV enfeksiyonun akciğerler, karaciğer ve santral sinir sistemine (SSS) yayıldığı tespit edilmiştir. Tüm hastalar arasında mortalite oranı %7 iken bu oran varisella pnömonisi gelişen hastalarda %25 olarak tespit edilmiştir. Viseral tutulum riski mutlak lenfosit oranı 500/  $\mu$ L'den az olan hastalarda daha yüksektir. Eğer mutlak lenfosit sayısı 100 hücre/  $\mu$ L

altına inerse viseral tutulum oranı %71'e yükselmektedir.

**Lokalize Herpes Zoster:** Locksley ve ark.'nın 231 HKHN hastasında yaptığı bir çalışmada, transplantasyon sırasında seropozitiflik saptanan transplant alıcılarında VZV enfeksiyonunun en sık görülen klinik formunun %85 oranında lokalize herpes zoster olduğu tespit edilmiştir (1). Lokalize herpes zoster döküntüsü öncesi dermatom sahasında şiddetli ağrı ve parestezi meydana geldiği gözlenmiştir.

**Kutanöz ve viseral yayılım:** Sağlıklı bireylerin aksine HKHN hastalarında sıklıkla kutanöz yayılım görülür. Kutanöz yayılım primer dermatom sahasının dışında 5'den fazla veziküler lezyon tespit edilmesi şeklinde tanımlanır. Kutanöz yayılım HKHN alıcılarının %24'ünde meydana gelir ve transplantasyon sonrası erken veya geç dönemde rekürren VZV enfeksiyonu geçiren hastalar arasında daha sıktır.

**Tanı:** 1); İmmunofloresans yöntemle enfekte hücrelerin tespiti: Kutanöz VZV enfeksiyonunun tanısının hızlı bir şekilde gerçekleşmesini sağlayan optimal yöntem taze lezyondan alınan epitel hücrelerinin alınması ve bu örneğin VZV antijenlerine karşı geliştirilen floresan-konjuge monoklonal antikorlarla boyanmasıdır. Bu yöntem direkt floresan antijen testi veya DFA tekniği olarak bilinir. Doku kültürü hücrelerinde virus izolasyonu: VZV, klinik örneklerde virus izolasyonu için standart doku kültürü kullanılarak tespit edilebilir. 2); Viral DNA tespiti: VZV DNA dizisi, in situ hibridizasyon veya Southern Blot işlemi için radioaktif madde veya biyotin işaretli prob kullanılarak saptanabilir. 3); Serolojik tanı: HKHN alıcılarının VZV antikorları için taranması transplantasyon öncesi immun durumun belirlenmesinde değerli bir yöntemdir. VZV antikorlarının tespitinde en duyarlı yöntemler membran antijeninin floresan antikor ile boyanması (FAMA) ve radioimmünassay (RIA)'dir.

**Antiviral Tedavi:** Asiklovir günümüzde, primer ve rekürren VZV enfeksiyonu tedavisi için kullanılan ilaç asiklovirdir. 10 mg/kg veya 250-500 mg/m<sup>2</sup> intravenöz asiklovir verilmesini takiben 15-25  $\mu$ g/mL plazma konsantrasyonlarına ulaşılır. Pediatrik hastalara oral olarak günde dört kez 600 mg/m<sup>2</sup> dozunda verildiğinde yaklaşık olarak 1.0-1.5  $\mu$ g/mL maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşıldığı görülmüştür. Günde beş kez verilen oral 200 mg asiklovir (erişkin için yaklaşık 115 mg/m<sup>2</sup>) ile 0.5  $\mu$ g/mL, birim doz 600 mg'a artırıldığında ise 1,3  $\mu$ g/mL plazma konsantrasyonu elde edilmiştir.

**Herpes Zoster Tedavisi:** Asiklovir immünkomp-

remize hastalardaki rekürren VZV enfeksiyonlarının tedavisinde etkili olduğu klinik çalışmalarla gösterilmiştir. Asiklovir 500 mg/m<sup>2</sup> veya 10 mg/kg dozunda 8 saatte bir intravenöz olarak verilir. Tedaviye 7 gün veya yeni lezyon oluşumunun kesilmesinden 2 gün sonrasına kadar devam edilmelidir.

**Diğer Antiviral Bileşikler:** Valasiklovir ve famsiklovir immüno-kompresimize hastalarda herpes zoster tedavisi için onay almış yeni ilaçlardır (109-111). Foskarnet, asiklovir tarafından inhibe edilmeyen VZV türlerine karşı antiviral aktiviteye sahiptir. Vidarabin, immüno-kompresimize hastalarda VZV enfeksiyonlarının tedavisinde klinik yararı ilk olarak gösterilmiş antiviral ajandır. VZV'ü farklı bir yoldan inhibe eder. Fakat asiklovire kıyasla daha az etkilidir. Dihidroksi-propoksi-metilguanin (gansiklovir, DHPG) VZV'e karşı asiklovirle eşit oranda in vitro antiviral aktiviteye sahiptir. Yüksek toksisitesi nedeniyle etkinliği klinik çalışmalarla kanıtlanmamıştır.

### **Ie) Human Herpes Virüs Tip 6 ( HHV-6)**

İnsanlarda en yaygın bulunan virüslere dendir. İlk kez 1986 da Salahuddin tarafından tanımlanmıştır. Diğer herpes virüslere benzer olarak zarflı, yaklaşık 100 nm boyundadır. HHV-6 ilk izolasyon kayıtları immüno-suprese hastaların periferik kan hücrelerinden izole edilmiş iken; şimdilerde sağlıklı insanların tükürüklerinden izole edilmektedir. Lenfotropik bir virüs olup, invitro olarak CD4 lenfositlerde üretilmektedir. Seroprevalans çalışmalarında sağlıklı popülasyonun %90'dan fazlasının enfekte olduğu saptanmıştır. Erken çocukluk döneminde HHV-6 ile ilişkili tek hastalık Roseola Infantumdur.

HKHN'lilerde HHV-6'nın klinik gidişi bilinmemektedir. Asano tarafından periferik kan MN hücrelerinde HHV-6 tanımlanmış 3 pediatrik HKHN hastasında; ateş ve döküntü tanımlanmışlardır. HKHN popülasyonunda HHV-6 enfeksiyonu Yoshikawa tarafından büyük bir çalışmada 25 hasta prospektif olarak takip edilmiş ve HKHN sonrası 2 ay boyunca serolojik olarak kan ve kemik iliğinden HHV -6 izole edilmiştir. Bütün hastalar ve donörler HHV-6 için seropozitif fakat hiç birinde virüs kültürüne edilmemiştir. HHV-6 HKHN sonrası 10 (%40) hastada 14 ve 22.günlerde izole edilmiştir. İki hastada antikor titresinde belirgin artış saptanmış, 4 hasta cilt döküntüsü, bunların 3 ünde ise konkomitant ateşli hastalık saptanmıştır. İntertisyel pnömoni ve kemik iliği yetmezliği de ek olarak rapor edilmiş. Fakat bu klinik sendromlarda HHV-6'nın

kofaktör yada sebep olduğunu gösterebilmek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

HHV-6 laboratuvarında izolasyona dirençli bir virüs olup; en iyi izolasyon periferik kan MN hücreleri ile normal kort kanı lenfositlerinde ko-kültivasyon yoluyla yapılabilmektedir. Virüs tükürükte bulunabilmekte ve diğer dokularda özellikle böbrekte de izole edilebilmektedir. İlk raporlar immüno-florasan tekniklerin kullanıldığı serolojik testlerde gösterildi. Son yıllarda antikomplement immüno-florasan ile artmış sensitivite ve spesifite gösterilmiştir. HHV-6'nın standart kültürlerinde takibindeki zorluklar nedeni ile PCR identifikasyonu kullanılabilir. Kantitatif PCR tekniği pozitif kültür yokluğunda HHV-6 aktif replikasyonu belirlemede daha yararlı bir testtir.

HHV-6; HKHN hastalarındaki patogenezi-immünolojisi-önleme ve tedavi-morbidite ve mortalitedeki rolü hakkında daha ileri çalışmalara ihtiyaç göstermektedir. HHV-6 klinik uygulamalarda kullanılan asiklovir dozuna dirençli gibi görünmekte fakat diğer antiviral ajanlara örneğin karşı fosfonasetik asit'e duyarlı olabilir.

### **II) NON-HERPES VİRÜSLER**

Herpes virüslerden rölaf olarak daha az dikkat çeken ve hakkında daha az bilgi bulunan diğer virüsler veya non-herpes virüslerdir. Bu bölümde immüno-süpresyonla birlikte latent ve reaktif hale gelen Adeno virüs, solunumsal virüsler ve HKHN sonrası potansiyel bir problem olarak daha az bildirilen Parvovirüs B19 , Enterovirüsler (coxsacivirüs, echovirüs ) rotavirüs, kızamık virüsü , BK virüs ve JC virüsleri içine alan diğer DNA virüsleri tartışılmıştır.

#### **IIa) Adeno Virüs**

Adenovirüs çekirdekte toplanan ve çoğalan zarfsız bir DNA virüsüdür. Adenovirüsün bulaşması ya damlacık yoluyla veya fekal-oral yolla olur. Adenovirüs mukozaya girer ve epitelyal hücreleri inflamasyon ve nekrozla sonuçlanacak şekilde enfekte eder. Sonradan gelen viremi ile birlikte böbreklerde, dalakta, karaciğerde ve akciğerde enfeksiyon HKHN alıcısı hastalarda santral sistem enfeksiyonlarına göre daha sık görülen invaziv enfeksiyon çeşitleridir. Adenovirüs latent ve kronik hale geldiği için asemptomatik hastalarda tekrarlamalar sık oluşabilir. Ana nedeni bilinmese de görülen bir çok enfeksiyonların reaktivasyon olduğu sanılmaktadır. HKHN sonrası adenovirüs enfeksiyonunun mevsimsel paterni olmayan reaktivasyonu için virüs izolasyonu; CMV enfeksiyonuna benzer bir zamanlama gösterir. (Örneğin hem CMV, hem de

adenovirüs izolasyonunun zamanı HKHN sonrası ortalama 2-3 aydır )

İmmün sistemi baskılanmış konakçılarda adenovirüs enfeksiyonu için bildirilmiş en sık deneyim HKHN yi veya karaciğer veya böbrek naklini izleyen tanımlamalardan gelir (Tablo 1). Enfeksiyonun şiddeti diğer DNA virüslerinde olduğu gibi immüno-süpresyonun derecesiyle artmaktadır. HKHN alıcılarında adenovirüs enfeksiyonunu gözden geçiren Shields ve arkadaşları 1976 ve 1982 arası, 1051 hastanın 51'inde (% 5) adenovirüs enfeksiyonu tanımlamışlardır. Transplantasyon ile virüs izolasyon zamanı 13 ile 199 gün arası değişmiştir (Ortalama 44 gün). Akut Graft Versus Hastalığıyla (GVHD) adenovirüs enfeksiyonu ilişkisi bu çalışmada gözlenmiştir. Diğer çalışmalarda HKHN sonrası serotip III5'in yaygın olduğu rapor edilmiştir.

Ambinder ve ark.;HKHN sonrası adenovirüs enfeksiyonu insidansını [502 ilik nakli alıcısının 19'unda (%4)] benzer oranda saptadı. Serotip 11 bu çalışmada en yaygın olarak tespit edildi ve hemorajik sistik ile ilişkili idi. Serotip I , 5 ve 33 de izole edildi. Bir başka çalışmada Wasserman ve ark.; 96 Pediatrik HKHN alıcısının virolojik incelemesinde 17 hastada (%18) adenovirüs enfeksiyonu tanımladı. Bu HSV den sonra ikinci en çok izole edilen virüstü. Bu çalışmada serotip 12 en sık izole edildi. GVHD ile adenovirüs ilişkisi not edildi. Flomberg ve arkadaşları yeni bir çalışmada benzer bulguları rapor ettiler. Bununla birlikte bu çalışmada adenovirüs enfeksiyonu insidansı % 31 gibi yüksek gözlemlendi. HKHN izleyen klinik görünümün primer enfeksiyona veya latent enfeksiyon reaksiyonuna mı bağlı olup olmadığı bilinmemektedir. Epidemiyolojik veriler; diğer latent DNA virüsleri ile görülen enfeksiyonun mevsimsel olmaması ile latent enfeksiyonun reaktivasyonunu çağrıştırmaktadır. Shields ve meslektaşlarının çalışmasına göre hastalarda asemptomatik enfeksiyonun görülme sıklığını belirlemek mümkün değildir. Çünkü hastaların büyük bir kısmında yüksek ateş (n: 34), karaciğer enzim düzeyleri (n:43) ve renal fonksiyon değerlerinin yükselmesi (n:13) vardı. Bunlardan 31'i i HSV veya CMV ile veya her ikisi ile birlikte enfekte olmuşlardı. 51 enfekte hastanın 10 nunda İnvaziv enfeksiyon gelişti ve bunların 7'sinde akciğer enfeksiyonu tanımlanmıştı. İdrarlarında adenovirüs bulunan 5 hastanın 2 sinde klinik olarak önemli renal yetersizlik vardı. Karaciğerde virüs saptanan 2 hastada klinik olarak Hepatit bulguları görüldü. Dissemine enfeksiyonu olan hastaların yarısı öldüler. Hastalığın kaynağı açıklanamadı fakat enfeksiyonun reaktivasyonu olduğu sanılmak-

**Tablo 1.** İmmün sistemi baskılanmış konakçılarda adenovirüs enfeksiyonu

	Shields ve ark.	Ambinder ve ark.	Wasserman ve ark.	Flomberg ve ark.
Toplam Bakılan Hasta sayısı	1,051	502	96	201
Toplam enfeksiyon sayısı	51	19	17	42
<b>Kültür</b>				
İdrar	22	10	9	NR
Gaita	13	NR	11	NR
Boğaz	25	NR	3	NR
Hemalüri	10	4	1	NR
Doku biyopsisi	10	NR	2	7
Akciğer	7	NR	2	5
Böbrek	5	NR	1	2
Buğul	2	NR	-	0
Karaciğer	2	NR	1	4
Dolak	2	NR	1	4
Enfekteli	0	NR	0	1
Adenovirüse bağlı ölüm	5	2	1	1

tadır. Flomberg ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların % 13,5'nde çoklu organ sistemi tutulumu vardı. Bunlarda akciğer tutulumu en sık gözlenen tutulum iken karaciğer, böbrekler, santral sinir sistemi ve göz tutulumu bunu takip ediyordu. Sanorgan adenoviral hastalığın klinik görünüm non spesifikdir. Hepatit transaminaz yüksekliği şeklinde görülür. Pnömoni HKHN sonrası görülen viral-diffüz interstisyel pnomoni özelliklerini gösterir. Santral sinir sistemi enfeksiyonu genellikle nonspesifik ve yaygın ensefalopati şeklinde görüldü. Ambinder ve arkadaşlarının çalışmasında idrarında adenovirüs serotip 11 görülen ve hemorajik sistiti olan hastalar arasındaki ilişki en az üç farklı çalışmada bulunmuştur. Flomberg ve arkadaşlarının çalışmasında tip III5 hemorajik sistitin nedeni olarak bulunmuştur. Bununla birlikte hemorajik sistit insidansını %20 olarak bildirildiği bir merkezde adenovirüsün hemorajik sistit nedeni olarak görülmesi oranı sadece % 0,7'dir. Adenovirüs Tip 5 allogenik transplantasyondan sonra görülen fulminan hepatitin nedeni olarak bildirilmektedir.

Adeno virüs tanısı, rutin viral doku kültürleri, immünflorasans yada kan idrar, boğaz, gaita veya dokuda santrifüj kültür teknikleri kullanılarak konulabilir. Bütün bu tekniklerin hepside yüksek derecede sensitiv ve spesifiktir. Fibroblastların veya heteroploid hücrelerin standard izolasyonunda adenovirüsün sitopatik etkisi inokülasyondan son-

ra 5-7 günde belirgin hale gelmektedir. Tanı ayrıca viral antijenin enfekte dokuda gösterilmesi ile konabilir. Serolojilerin erken HKHN sonrası dönemde sınırlı değeri olduğu sanılmaktadır. Dissemine enfeksiyonu bulunan hastalarda biyopsi veya bronkoalveoller lavaj uygulanabilir.

Herhangi bir klinik tablo için adenovirüs enfeksiyonuna yönelik bilinen bir profilaksi yoktur. Ayrıca gansiklovir veya fosfonoasetik asitin adenovirüse karşı invitro aktiviteleri olmasına rağmen tedavide etkili olduğu gösterilebilen herhangi bir çalışmada yoktur. Interferon Alfa, İn hale ribavirin ve daha yakın zamanda iv ribavirin yaygın enfeksiyonun ve hemorajik sistitin tedavisinde kullanılmıştır. İlaveten yüksek titrelerde adenovirüse karşı nötralizan antikor içeren insan immün serumu tedavisi ile kombine immün yetersizlik ve yaygın enfeksiyonu olan hastalarda başarılı bulunmuştur. Daha çok kabul edilen tedavi yöntemi destekleyici tedavidir.

Sonuç olarak; Adenovirüs primer solunumsal bulaşmanın bir sonucu olmaktan çok muhtemelen latent virüsünün reaksiyonunun sonucu olarak HKHN alıcılarının yaklaşık %4-30'unu enfekte etmiş görünmektedir. Adenovirüs CMV epidemiyolojisi benzer bir şekilde enfeksiyonların büyük bir kısmı asemptomatiktir ve transplantasyondan sonra 2. ile 3. ayda gözlenir. İnsidans HKHN sırasında çocuklarda daha yüksek olabilir. Dissemine adenovirüs enfeksiyonu görüldüğünde primer olarak üriner sistem, karaciğer ve akciğerler etkilenir. Bunların %50-70'i ölümlü sonuçlanır. Serotip 11 hemorajik sistitle en sık ilişkilidir. GVHD adenovirüs enfeksiyonunun hem gelişmesinde hem de şiddetinde bir risk faktörüdür. Mevcut tedavi sadece destek tedavisinden oluşur. Çünkü adenovirüsün önlenmesinde veya tedavisinde kanıtlanmış bir yöntem yoktur. Geç enfeksiyon kronik GVHD olan hastalarda görülebilir.

### **İb) Solunumsal Virüsler**

Solunumsal virüsler HKHN sonrası morbidite ve mortalitenin bir önemli sebebi olarak artarak değer kazanmaktadır. Bu tip enfeksiyonlar kış ayları sırasında hastaların % 20 kadarında görülebilir. Nakilden önce edinilen solunumsal virüs enfeksiyonu klinik bulguları HKHN sonrası ilk haftalarda görülür. Alternatif olarak hastalar HKHN'yi takiben enfeksiyonu ya enfekte olmuş aile bireylerinden ve sağlıklı insanlardan yada diğer bireylerden alabilirler. HKHN'yi takiben en yaygın izole edilen solunumsal virüsler sıklık sırasıyla, solunumsal sinsityal virüs (RSV), parainfluenza tip I, 3 ve 2,

**Tablo 2.** FHCRC'inde solunumsal virüs izolatları (1990-1996)

Solunumsal virüs	Oran (%)
Respiratory syncytial virus	44 (35 %)
Parainfluenza	30 (30 %)
Tip I	18
Tip II	4
Tip III	16
Rhinovirüs	31 (25 %)
İnfluenza	14 (11 %)
Tip A	12
Tip B	2

rhinovirüs ve influenza tip A ve B'dir. Bu derlemenin amacına uygun olarak adenovirüsler diğerlerinden ayrı olarak tanımlanabilirler, çünkü onlar ya reaktivasyon yoluyla ya solunumsal yolla yada oral-fekal bulaşımından edinilebilirler.

FHCRC derlemesinde; her yıl kasım ayından mayısa kadar üst yada alt solunum yolları semptomları bulunan hastalarda elde edilen rutin kültür verilerini birleştirdi. Veriler solunumsal virüslerin yıldan yıla tiplerinde ve atak sayılarında geniş bir çeşitlilik gösterdiler. RSV en sık görülen enfeksiyon etkeniydi, bunu parainfluenza tip I ve 3, rhinovirüs ve influenza tip A takip ediyordu. Viroloji Laboratuvarları Genel Komitesi her sezon boyunca toplumda ortaya çıkan virüsleri yansıtan farklı tipleri ve zamanlamalarını gösterdi. Her yıl Parainfluenzanın dağılımında farklılıklar bulundu ve haziran 1994'de toplumda RSV görülme sıklığı düşmesiyle FHCRC de sadece bir tane RSV vakası ortaya çıktı. Bu mevsimler boyunca FHCRC'de 1989'dan 1990'a, 1994'den 1997'ye kadar izlenen RSV baskınlığı dışında herhangi bir virüs tipi baskın bulunmadı.

**Solunumsal Sinsityal Virüs (RSV):** RSV paramixovirüs ailesinden bir pneumovirüs olarak sınıflandırılır. Tek sarmallı RNA içerir ve en az iki bilinen antijenik subgrubu vardır (A ve B). Genel inkübasyon periyodu 1-4 gündür. RSV, diğer taraftan sağlıklı infantlarda pnomoni ve bronşiolitin büyük bir bölümünün sebebidir. Genellikle sağlıklı erişkinlerde komplike olmayan üst solunum yolu enfeksiyonu veya febril bronşit olarak görülür. Başlangıç RSV enfeksiyonları yüksek oranda otitis media ve alt solunum yolu tutulumuyla komplike olur. RSV, kanserli, şiddetli kombine immün yetmezlikli, HKHN ve solid organ transplantasyonunu takip eden dönemi içeren immünkompremize hastalarda tanımlanmış en sık görülen solunumsal virüsdür.

**Parainfluenza Virüs:** Parainfluenza virüsü tek sarmallı RNA içeren gelişmiş bir paramixovirüsdür.

Bu virüsün dört serotipi vardır. Bu serotipler içerisinde tip I ,2,3 en sık görülenleridir. Parainfluenza antijenik olarak influenzadan daha stabildir. Parainfluenza virüsünün inkubasyon periyodu 1-4 gündür. Normal çocuklarda yaygın olarak üst üste gelen klinik olmasına rağmen parainfluenza tip I için larengotrakeiti, tip II için krup veya üst solunum yolu enfeksiyonunu, tip III ise şiddetli alt solunum yolu enfeksiyonuna yol açar. Normal erişkinlerde semptomlar tüm üç serotip için nonspesifik üst solunum yolu enfeksiyonu, sinüzit veya daha az sıklıkla alt solunum yolu enfeksiyonu olarak görülebilir. HKHN sonrası parainfluenza enfeksiyonu olarak parainfluenza tip III en sık görülürken, takiben azalan sıklıkla tip II, tip I ve tip 4'dür. FHCRC'nin 38 vakalık tecrübesinde, 18'i parainfluenza tip I'e, 16'sı parainfluenza tip III'e, 4'ü parainfluenza tip II 'ye bağlı idi.

**İnfluenza:** İnfluenza virüsler ortomixovirüsler ailesine aittir. Zarflı, tek sarmallı, pleomorfik RNA virüsüdür. İnfluenza üç büyük tipe ayrılır. Tip A en sık olanıdır; takiben tip B gelir; İnfluenza tip C normal popülasyonda dahi sık görülmemesi ile birlikte HKHN'yi takiben vaka bildirilmemiştir. İnfluenza tip A'nın inkubasyon periyodu kısadır ve inokulasyondan sonra ortalama 2 gündür. Bulaşma direkt damlacık yoluyla veya solunumsal sekresyonlar aracılığı ile olur. Hemen bütün hastalarda ateşli veya ateşsiz üst solunum yolu semptomları vardır. HKHN alıcılarında enfeksiyon tipik influenza enjeksiyonunda görülen myalji, baş ağrıları, soğuk algınlığı olmadan sabit yüksek ateşle seyredebilir. İnfluenza tip A interstisyel pnömoninin diğer formlarından ayırt edilemeyen alt solunum yolu enfeksiyonuna neden olabilir ve yüksek mortaliteyle ilişkili olabilir. İnfluenza tip B HKHN'yi takiben daha az yaygınlıktan görüldüğü farzedilir çünkü toplumda genellikle 2-3 yılda bir tekrarlayan yaygınlığı daha az olan epidemilere neden olur. İnfluenza tip B FHCRC'de (bakınız tablo 2) 5 yıldan fazla sürede 14 influenza izolasyonunun sadece 2'sinde rapor edilmiştir.

**Rhinovirüs ve Diğer Daha Az Sıklıkla Görülen Solunumsal Virüsler:** Rhinovirüs pikornavirüsler içerisinde küçük, çıplak tek sarmallı RNA ile karakterize bir virüstür. Yaklaşık 100 kadar serotipi vardır. Bunlar normal konakçılarda genellikle hafif üst solunum yolu semptomlarına neden olurlar. Rhinovirüs HKHN sonrası üst solunum yolu enfeksiyonu nedeni olarak daha az sıklıkla bildirilmiştir. FHCRC de yapılan 6 yıllık deneyimde solunum sisteminde izole edilmiş üçüncü sıklıkta etkendi (Bakınız Tablo 2). Koronavirüs ve kızamık vi-

rüsü solunumsal enfeksiyonlara neden olan diğer RNA virüsleridir. HKHN alıcılarında koronavirüslerin neden olduğu enfeksiyonlar bildirilmemiştir. Bununla birlikte kızamık virüsü döküntüyle veya döküntüsüz giden şiddetli dev hücreli pnömoninin, immünkompromise hastalarda şiddetli santral sinir sistemi enfeksiyonlarının etkeni olarak tanımlanmıştır.

**Patogenez ve İmmünite:** Genellikle solunumsal virüsler solunum yolu epitelinin tutarlar. RSV, parainfluenza veya influenza için viremi ve dissemine enfeksiyon bildirilmemiştir. Bu adenovirüslerde gözlenenin tam tersidir. Solunumsal virüsler primer olarak silli epitelde çoğalırlar ve burada inflamasyona ve nekroza neden olurlar. Bu virüsler ayrıca dokularada direkt olarak toksiktirler. Normal konakçılarda mekanik ve selüler konakçı cevapları şiddetli olarak yetersizliğinde ortaya çıkar HKHN yapılanlarda da özel olarak çalışmamasına rağmen bu yetersizliğin daha kötü olduğu farzedilir. Solunumsal virüs izolasyonu zamanında HKHN alıcılarında CMV enfeksiyonu veya bakteriyel enfeksiyon ile birlikte koenfeksiyon görülmesi sık değildir.

**Solunumsal Viral Enfeksiyonlarının Klinik Belirtileri ve Pnömoni:** HKHN sonrası solunumsal viral enfeksiyonların insidansı ve ciddiyeti hakkında henüz çok az bilgi vardır. Solunumsal virüsler hakkında çalışmalar virüs tespit sıklığının az oluşu, çeşitlilik göstermeleri ve yıldan yıla mevsimsel değişim göstermeleri nedeni ile sınırlıdır. HKHN sonrası solunumsal virüs enfeksiyonları ve morbidite ilişkili çok az yayın vardır. Birkaç geniş çaplı tecrübeler sonucunda üst solunum yolunun enfeksiyonunun alt solunum yoluna gelmesiyle -RSV ile enfeksiyon sonrası %50 civarında pnömoni- geliştiği bildirilmiştir (Tablo 3). Bu üst solunum yolunun enfeksiyonunun alt solunum yoluna gelmesi oranı influenza için ise daha düşüktür. Tüm tip I için %32'den %22'ye kadar değişmekle birlikte tip II için %33, tip III için %22'dir. Bazı verilerde bu oran rhinovirüs için çok daha düşüktür (Tablo 3). Birçok pnömoni vakasında etiyolojiden bağımsız olarak üst solunum yolu enfeksiyonu öncelik eder. Çoğu RSV ve influenza'nın klinik prezantasyonu baz alınarak tanımlanmıştır. Pnömoni semptomları gelişmeden öncesinde yüksek ateş ve üst solunum yolu enfeksiyonları görülür. Bazı hastalarda pnömoniyeye gidiş biraz hızlıdır. Üst solunum yolu enfeksiyonun başlangıcından saatler ve günler sonra ortaya çıkar. FHCRC çalışmasında RSV den ölüm engraftman durumundan bağımsız olarak yüksek iken (Tablo 4) engraftman öncesi RSV enfeksiyonu olanlarda pnömoni gelişme riski daha



**Tablo 3.** HKHN sonrası solunumsal virüs enfeksiyonları

Virüs	Toplam	Üst Solunum Yolu (NPT)	Balgam	Alt Solunum Yolu (BAL)
RSV	47	24 (51 %)	-	23 (49%)
<b>Parainfluenza</b>				
Tip I	18	6 (33%)	8 (45%)	4 (22 %)
Tip II	3	2 (66 %)	-	1 (33 %)
Tip III	51	40 (78 %)	-	11 (22 %)
<b>Influenza</b>				
Tip A	17	16 (94 %)	-	1 (6 %)
Tip B	4	3 (75 %)	-	1 (25 %)
Rhinovirüs	29	28 (97 %)	-	1 (3 %)

NPT: Nazofarengeal boğaz yıkama

yüksek idi. Bütün bu virüslerle sinüs tutulumu; sinüs kültürü nadir yapılmasına rağmen sıkıdır.

HKHN sonrası RSV hakkında ikinci büyük çalışma Minnesota Üniversitesinde 16 yıllık [1253 hastada 27 (%2)] parainfluenza virüs tecrübelerini rapor ettiler; 27 hastanın sekizinde sadece üst solunum yolu enfeksiyonu, 19'unda (%70) üst solunum yolu enfeksiyonu ile birlikte veya tek başına alt solunum yolu enfeksiyonu vardı. Ondokuz hastanın 6 (%32)'sı parainfluenza pnömonisi nedeni ile öldü. En sık izole edilen [27 hastanın 19'u (%70)] parainfluenza tip III idi. Her 4 tipte genellikle sinüzit eşlik ediyordu. HKHN sonrası enfeksiyonun ortaya çıkış süresi ortalama 23 gün idi ve mevsimsel bir özellik yoktu.

### Tanı

Genellikle solunumsal virüsler çeşitli yöntemler ile elde edilen sekresyon veya solunum yolu epiteli içeren dokudan faydalanılarak tanımlanabilir. Solunumsal virüsler boğaz nazal veya nazofarengeal/boğaz materyalleri elde edilse de en iyisi nazal yıkamadır. Nazal yıkama 3-5 ml normal salin solusyonu burnun posterior kısmına verildikten sonra enjektörle aspirasyon tuzağı veya burundan akan sıvı materyalin temiz toplama kabında toplanmasıyla elde edilir. Bazıları sadece nazofarengeal örneklemenin BAL ile tanı konulabilen alt solunum yolu enfeksiyonu tanısı atlanabileceğini iddia etmektedir. Her ne kadar BAL pnömoni için kullanılan bir tanı metodu olsada hangi kaynağın en verimli olduğuna dair tartışma mevcuttur. Yaş, klinik tablo izole edilen virüs tipi sonuçları etkileyebilir. HKHN de hangi örneğin en iyi olduğunu gösterir bir çalışma yoktur. Fakat çoklu kültür ve tekniklerin kombine edilmesi tanı verimliliğini artıracaktır. Örnekler salgılardaki epitel hücreleri veya

akciğer dokusunun direkt immünohistokimyasal boyanması ile antikor enzim immünosorbant yöntemi ile antijen tespiti gibi yöntemler kullanılarak tetkik edilebilir. Shell vialler hücre kültürü ile üretilebilirliği artırılabilir. Virüslere karşı antikor yanıtının yetersiz olması nedeni ile serolojik tanı anlamlı değildir (Herpes virüs vs).

### Profilaksi

Vakaların birçoğu için efektif tedavi yöntemi geliştirilemediği için genel olarak en iyi yol HKHN sonrası solunumsal enfeksiyonu önlemektir. En iyi profilaksi maruziyetten kaçınmaktır. Üst solunum yolu enfeksiyon semptomları olan aile fertleri ve sağlık personeli hastadan uzak kalmalı ve virüs mevsiminde güvenli bölgede tutulmalıdır. Semptomatik olmayan hastalar tarafından kullanılan alanları ayırmak için semptomatik hastaları bir araya getirmekte fayda vardır. Üst solunum yolu atak mevsiminde el yıkama gereksinimi önemle uygulanmalıdır. Maske kullanımı tartışmalıdır. Maske kullanımı diğer karma yöntemlerin hassasiyetini azalttığına inanılır (özellikle geçişini önleyen el yıkama işlemi gibi)

Aşılar sadece influenza A ve B için kullanılabilir. HKHN durumunda hastanın maruziyetini azaltmak için sağlık personelinin ve aile fertlerinin yıllık aşılınması sınırlı bir etkiye sahiptir. HKHN sonrası erken dönemde influenza aşısının kullanımı ile ilgili çalışma yoktur. Bununla birlikte bu yaklaşım hastaların immün cevabın olmadığı veya çok az olduğu dönemde meydana geldiğinden faydalı olmaz gibi görülmektedir. HKHN öncesi solunumsal virüs tespit edilmiş ise uygun olması durumunda HKHN'nin ertelenmesi göz önünde bulundurulmalıdır. (Özellikle transplantasyon sonrası erken dönemde mortal seyreden RSV ve parainfluenza tip III)HKHN'den sonra amantadin profilaksisi ile ilgili henüz çalışmalar yapılmamıştır. Ancak Aşı stratejisi, sağlık çalışanları, aile üyeleri ve transplantasyon hastalarında daha uygun olabilir. Literatürlerde yayınlanan influenza A dan korunmada amantadin profilaksisi özellikle hastane içi bulaşmayı önlemeye yönelik çalışmalardır.

### Tedavi

Destek tedavisi ve parsiyel komplikasyonlar değerlendirildiğinde akciğerin sekonder bakteriyel enfeksiyonları ve erişkin ve çocuklarda en sık tedavi edilen RSV'dir. RSV tedavisinde tek ajan olarak kullanılan aerosol ribavirin tedavisinin yararları henüz gösterilememiştir ve mortalite hızı yüksektir. Faz I yapılan küçük bir çalışmada iv. ribavirin tedavisinin RSV yok edilmesi ve mortaliteyi azaltıl-

masında yararı gösterilememiştir. RSV'nin tedavisinde elde edilen en önemli pozitif kanıtlar aerosol ribavirin + IVIG ile birlikte ve özellikle erken enfeksiyon dönemindedir (13 hastada yaşam oranı %70 olarak bulunmuştur). Bununla birlikte kontrollü yapılan çalışmalar yoktur. Diğer solunumsal enfeksiyonlarda (parainfluenza ve influenza tip B) aerosol ribavirin kullanımı hakkında vaka raporları vardır. Went ve arkadaşları tarafından 27 hastalık parainfluenza enfeksiyonunda 9 hasta (2'si üst solunum yolu enfeksiyonu ve 7'si pnömoni idi.) aerosol ribavirin ile tedavi edildi. Tedavi grubundaki 9 hastanın ve 7'si tedavi edilmeyen 18 hastanın 14'ü yaşadı ( $p>0,005$ ).

İnfanlarda yüksek doz RSV spesifik immüno- globulin ve RSV spesifik monoklonal antikorlar kullanılarak yapılan iv. tedavide alt solunumsal sistem enfeksiyonları (bronşiolit ve pnömoni) tedavisinde yararları araştırılmıştır. RSV spesifik Ig tedavisi ile virüs yayılımı ve enfeksiyon süresi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha kısa oksijenizasyon daha iyi idi.. RSV monoklonal antikor kullanımı sonuçları henüz yeterli değildir ancak elde edilen veriler cesaret vericidir. Kök hücre nakli yapılan hastalarda RSV monoklonal antikor kullanımı sonuçları henüz bilinmemekle birlikte pnömoniyi önlemeye yönelik yararı olabilir.

Tablo 4; 1990 yılından sonra FHCRC de görülen RSV pnömonisinin neden olduğu iki büyük epideminin sonuçları ve verilerini içermektedir. Bütün hastalar önceki yıllarda aerosol ribavirin tedavisini almakta idi. Son epidemide preemptive aerosol ribavirin kültür pozitif hastalarda günlük verilmiş pnömoninin progresyonu önlenmeye çalışılmıştır. Tabloda görülen veriler hastalığa yaklaşımda efektif görülmekle birlikte pnömoninin insidansını azaltmamıştır, ancak pnömoninin neden olduğu mortaliteyi azalmıştır.

**Solunumsal Virüs Enfeksiyonlarının Morbidite ve Mortaliteye Etkisi:** HKHN den sonrasında RSV virüs enfeksiyonlarının önemi artık tam olarak anlaşılmıştır. Her yıl RSV enfeksiyonlarının çeşitleri artmaktadır. Öncelikle yapılması gereken çalışmalar yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkili olan pnömoninin azaltılmasına yönelik olmalıdır. Solunumsal virüslerden RSV mortalite ve morbidetinin en önemli kaynağı olarak tanımlanmıştır. Bunu influenza ve parainfluenza izlenmektedir. HKHN'den sonra RSV yönelik efektif bir tedavi henüz yoktur. Bununla birlikte aerosol ribovirin tek başına veya Ig ile birlikte kullanılmıştır. RSV IVIG ile aerosol ribavirin pre-emptiv tedavisi RSV'nin pnömonilerine tedavi etmeye yönelik araştırmalarda birlikte kul-

**Tablo 4.** 1990 yılından sonra FHCRC de görülen RSV pnömonisi epidemilerinin sonuçları

Salgın Yılı	#Pnömoni / #Total enfeksiyon (%)	Mortalite / RSV Pnömonisi (%)
1990	18/31 (58 %)	14/18 (78 %)
Engraftment öncesi	11/14 (79 %)	9/11 (82 %)
Engraftment sonrası	7/17 (41 %)	5/7 (71 %)
1994	10/32 (31 %)	8/10 (80 %)
1996	7/25 (28 %)	2/7 (29 %)

lanılmalıdır.

### IIc) Nadir Görülen Virüsler:

**Parvovirüs B19:** Parvovirüsler 18-26mm boyunda küçük zarfsız ve tek sarmallı DNA virüsleridir. Parvovirüsler kedi ve köpek gibi birçok hayvanda enfeksiyon yapabilmekteki. 1975 de parvovirüs B19 asemptomatik kan donörlerinden izole edilmiştir. Seroepidemiyolojik çalışmalarda genç erişkinlerin %60'ının geçirilmiş enfeksiyon olduğunu göstermiştir. Virüs solunumsal yada kan yoluyla geçiyor gibi görünmektedir. Viremi DNA probu ile gösterilebilir. Parvovirüs B19 kemik iliği kültüründe üretilmekte ve immatür eritrosit progenitor hücrelerde tespit edilebilmektedir. Parvovirüs B19 hemolitik anemili hastalarda çoğunlukla aplastik kriz ile ilişkilidir. Ayrıca küçük çocuklarda ateş, myalji, iştahsızlık, dantel (lace-like) gibi döküntüsü ve slapped cheek (tokat atmış yüzü) görüntüsü ile karakterize kendi kendine sınırlayan bir hastalığın Eritema infeksiyozumun da sebebidir. Ayrıca romatoid aritridli bazı vakalarla da ilişkilidir.

Parvovirüs B19 patogenezi hakkında çok az bilgi vardır. Öncelikli olarak humoral immünitadaki kapsid proteine karşı oluşturan nötralize eden antikorların konakçı defansında major rol oynadığı düşünülmektedir. IgM Antikorlar normal kişilerde akut enfeksiyon tanısında kullanılabilir. HKH alıcısında serolojinin değeri tartışmalıdır. HKH alıcısından parvovirüs B19' un sebep olduğu ilk ağır anemi vakası Weiland tarafından retikülozopeni ile birlikte kemik iliğinde inklüzyon hücreleri olarak bildirilmiştir. Viremi elektron mikroskopta dot-blot hibridizasyon ve PCR'a dökümante edilebilmektedir. Bir başka HKH alıcısında Pure red cell aplazi rapor edilmiş. Tedavisi destek tedavisinden ibaretir.

**Enterovirüs:** Pikorna virüs ailesine ait; coxsackie virüs, echovirüs ve diğer serotipler enterovirüs olarak bilinir. Virüs 22-30 nm boyunda, zarfsız,

tek sarmallı RNA içerir ve hücre sitoplazmasında çoğalır. Bu virüslerin çoğu doku kültürlerinde çoğalırlarken; coxsackie A virüs serotipleri primer inokulasyon için yenidoğan fareye ihtiyacı vardır. Virüs boğaz yada dışkıda ayrıca BOS ve diğer vücut sıvılarında da izole edilebilir. Asemptomatik enfeksiyon normal konakçıda yaygın olup sonbahar ve yaz aylarında daha yaygındır. Genellikle fekal-oral yolla bulaşır. Virüsün yayılımı oro-farenksde 1-4 haftaya, alt GİS de ise 18. haftaya kadar sürebilir. Viremik yayılım konakta sık ve birçok organı etkiler.

HKHN alıcısında enterovirüs enfeksiyonu rapor edilmiştir. Bunlardan biri coxsackie A ilişkili diare'den 14 yataklı bir üniteye 3 hafta üzerinde bir sürede enfekte 7 hastanın 6'sında ölümle sonuçlanmıştır. Coxsackie A antijeninin dışkı yada boğazdan tespiti saptanmıştır. Otopsideki patolojik bulgu olarak gastrointestinal villüslerde köpüklü ve vakuollu epitel bulunmuştur. HKHN sonrası coxvirüs gastroenteriti 78 hastanın 4'ünün dışkısında tanımlanmış, adenovirüs ve rotavirüsden sonra en yaygın 3'ü etkendir. Coxsackie 4 hasta ölmüş, 2'sinde adenovirüse ko-enfeksiyonu tespit edilmiş.

**Rotavirüs:** Çift sarmallı RNA'lı 60-70 nm ve çift kapsül içeren virüslerdir. Normal konakçıda kusma, diare ve sıklıkla düşük dereceli ateşe yol açan virüs; duodenum ve jejunumda enfeksiyonuna sebep olur. Enfeksiyon sıklıkla kış aylarındadır ve bulaşma oral-fekal yoldadır. Tanı elektron mikroskop yada ELİSA ile konulmaktadır. HKHN alıcılarında dairenin ikinci sıklıkta sebebidir ve bir çalışmada gastroenteritle seyreden 9 hastadan 5 inde ölümle sonuçlanmıştır. Spesifik bir tedavisi yok. Destek tedavisi uygulanıyor.

**BK Virüs:** Polyomavirüs ailesinden; çocukların çoğunda orta derecede solunum yolu enfeksiyonunu takiben böbrekte latent enfeksiyona yol açan bir virüsdür. HKHN ve renal transplantasyon sonrası İdrarda tespit edilebilir. BK virüs ELİSA veya DNA hibridizasyon yöntemi ile tespit edilebilir. BK virüs ile ilgili birçok klinik sendrom vardır. Bir çalışmada belirgin olarak allojenik HKHN olanlarda otolog HKHN ye göre daha yaygın olduğu görülmüştür. Tedavi destek tedavisidir.

### Sonuç

HKHN sonrasında meydana gelen viral enfeksiyonların etkileri ve epidemiyolojileri bilinmesi için hala bir çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Bununla birlikte tedavi destek tedavisi tedavinin dışındaki tedavi modaliteleri açıkça ortaya konulmalıdır. Par-

vovirüs enfeksiyonu genel popülasyonda nispeten daha sık görülmesi, kan ürünlerinden geçebilmesi ve kemik iliği kök hücrelerini enfekte ettiği için özellikle dikkat edilmelidir. Bu nedenle; parvovirüs enfeksiyonlarının daha fazla tanınmaya ve araştırılmaya ihtiyaç vardır.

Transplantasyon sonrasında meydana gelen dairede entero virüs daha fazla dikkat çekmekte ise de, dikkatli yapılacak gözlem ve muayene ile enterik virüslerin etkileri hakkında daha fazla bilgi elde edilebilir.

### KAYNAKLAR

1. Thomas D, Blume KG, Forman SJ. Hematopoetic Stem Cell Transplantation. Second Edition, Publish: Blackwell Scienc, USA, 1999.
2. Martin DR, Marlowe RL, Ahearn JM, Determination of the role for CD21 during Epstein-Barr virus infection of B-lymphoblastoid cell. J Virol, 1994;68:4716-4726.
3. Raab-Traub N, Flynn K. The structure of the temrini of the Epstein-Barr virüs as a marker of clonal cellular proliferation. Cell 1986; 47:883-889.
4. Yao QY, Ogan P, Rowe M, ET AL. The Epstein-Barr virus. Host balance in acute infectious mononucleosis patients receiving acyclovir anti-viral therapy. In J Cancer 1989; 2397-2446.
5. Chen F, Zou JZ, di Renzo L, et al. A subpopulation of normal B cells latently infected with Epstein-Barr virus resembles Burkitt Lymphoma cells in expressing EBNA-1 but not EBNA-2 or LMP1. J Virol 1995; 69:3752-3758.
6. Khanna R, Burrows SR, Kurilla MG, et al. Localization of Epstein-barr virus cytotowic T cell epitopes using recombinant vaccinia: Implications for vaccine development. J Exp Med 1992; 176:169-176.
7. Wu TC, Mann RB, Epstein J, et al. Abundant expression of EBER 1 small nuclear RNA in nasopharyngeal carcinoma: A morphologically distinctive target for detection of Epstein-Barr virus in formalin-fixed paraffin-embedded carcinoma specimens. Am J Pathol 1991; 138:1461-1469.
8. Pallesen G, Hamilton-Dutoit SJ, Zhou X, The association of Epstein-Barr virus (EBV) with T cell lymphoproliferations and Hodgkin's disease: Two new developments in the EBV field. Adv Cancer Res 1993; 62:179-239
9. Gratama JW, Zutter MM, Minarovits J, et al. İmmunohistology of Epstein-Barr virus encoded growth-transformation-associated proteins in lymphoproliferations of bone-marrow transplant recipients. Int J Cancer 1991; 47:188-192.
10. Zutter MM, Martin PJ, Laszewski M, et al. Epstein-Barr virus -related lymphoproliferative disorders following bone marrow transplantation: An immunologic and genotypic analysis. Mod Pathol 1989; 2.
11. Simon M, Bartram CR, Friedrich W, et al. Fatal B-cell lymphoproliferative syndrome in allogeneic marrow