

5. İmmünsüpresif Hastalarda Viral Pnömoniler: Ne Zaman ve Nasıl?

Uzm. Dr. Gülbahar DARILMAZ YÜCE, Prof. Dr. Şule AKÇAY

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Bağışıklığı baskılanmış hastaların enfeksiyonlara karşı direnci azalmıştır. Solunum yolunun çevresel etkenlere sürekli ve kolay maruziyeti nedeniyle bağışıklığı baskılanmış hastalarda akciğer enfeksiyonları oldukça yaygın olarak gözlenmektedir. Günümüzde virüsler toplum ve hastane kaynaklı pnömonilerde oldukça sık izole edilmektedir. Bakteriyel patojenler kadar morbidite ve mortalite nedeni olmaktadır. Bağışıklığı baskılanmış hastalarda; influenza, parainfluenza, respiratuar sinsitiyal virüs, koronavirüs, metapnömovirüs ve rinovirüs solunum yolu viral enfeksiyonlarının en yaygın nedenleridir. Bağışıklığı baskılanmış hastalar bilinen yaygın patojenlerin yanı sıra, fırsatçı patojenler nedeniyle de enfeksiyon riski altındadır. Bu hasta grubunda viral pnömoni semptomları, enfeksiyon süresi, hastalık seyri, buluşturıcılık süresi, radyolojik bulgular, tanı ve tedavi yaklaşımı farklı olabilmektedir. Bu yazıda bağışıklığı baskılanmış hastalarda viral pnömoni tanı ve tedavi yaklaşımı ulusal ve uluslararası rehberler ışığında derlenmiştir.

GİRİŞ

Bağışıklık sisteminde baskılanma doğuştan ve kazanılmış olmak üzere iki şekilde gözlenmektedir. Bağışıklığı baskılanmış hastaların enfeksiyonlara karşı direnci azalmıştır. Bağışıklık sisteminde baskılanma yani immünsüpresyon humoral ve hücrel kaynaklı olabilmektedir (1). Günümüzdeki tıbbi gelişmeler dünyada bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerin popülasyonunda bir artışa yol açmıştır. Dünya çapında AIDS gibi edinilmiş hastalıkları olanlar, hematolojik ve solid organ malignitesi nedeniyle kemoterapi alanlar, solid organ veya kök hücre transplantasyonu gibi nedenlerle immünsüpresif tedavi alanlar, otoimmün hastalıklar nedeniyle biyolojik ajan kullananlar artmıştır ve bu hastalar viral pnömoniler için en fazla risk altında bulunan gruptur. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde yetişkin nüfusun %3'ünün çeşitli nedenlerle bağışıklığı baskılanmıştır. Her yıl

100.000'den fazla kişiye solid organ nakli (SOT) uygulanmaktadır ve hematolojik hastalıklar nedeniyle 50.000'den fazla kişi hematopoietik kök hücre nakli (HSCT) ile tedavi edilmektedir. Bu tedaviler hastaların yaşam süresini arttırırken uzun dönem boyunca bağışıklık sistemini baskılanmış halde bırakmaktadır (1-4). İkincil immün yetmezlik hem T hem de B lenfositlerin işlevlerini etkileyen steroid, siklofosfamid, azatioprin, mikofenolat, metotreksat, leflunomid, siklosporin, takrolimus ve rapamisin gibi ilaçlardan da kaynaklanmaktadır (5). HIV enfeksiyonu, yaygın enfeksiyonların seyrini potansiyel olarak değiştirebilecek humoral ve hücre aracılı bağışıklıkta azalmaya neden olmaktadır (6). Bu hastalarda bağışıklık disfonksiyonu en sık CD4 T-hücrelerinin bozulmasından kaynaklanır. Antijenlere ve mitojenlere karşı azalan yanıt vardır. İnterlökin-2 ve diğer sitokinler azalır. HIV enfeksiyonunda, nötralize edici antikolarlar

da viral replikasyonu ve enfeksiyonu kontrol etmede etkisiz kalmaktadır (7). Beslenme bozuklukları da doğrudan bağışıklık sistemi ile ilişkilidir. Beslenme; hücre aracılı bağışıklığı, antikor üretimini, fagosit fonksiyonunu ve sitokin sentezini etkiler. Obezite de bozulmuş bağışıklık tepkilerine neden olabilir. Obezite de lenfosit işlevinde değişiklikler gözlenmektedir. Sitotoksitesite ve fagositlerin mikroorganizmaları öldürme yeteneği azalmaktadır (8). İmmünsüpresyon nedenleri Tablo 1'de listelenmiştir (5).

Solunum yolunun çevresel etkenlere sürekli ve kolay maruziyeti nedeniyle bağışıklığı baskılanmış hastalarda akciğer enfeksiyonları oldukça yaygın olarak gözlenmektedir. Toplum kökenli pnömoniler nedeniyle hastanede yatan hastaların %20-30'unu immün sistemi baskılanmış hastalar oluşturmaktadır (9). Viral pnömoniler, tüm dünyada önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Pnömoniye neden olan organizmalar, incelenen popülasyona, patojenleri saptamak için kullanılan tanı yöntemine ve virüslerin mevsimsel dağılımına bağlı olarak çalışmalar arasında büyük farklılıklar göstermektedir. Viral pnömoniler, özellikle bağışıklığı baskılanmış hastalarda iyi tanımlanmıştır ve bu grup hastalarda ciddi solunum yolu hastalığına ve ölüme neden olmaktadır. Pek çok çalışma, viral patojenlerin toplum kökenli pnömoninin (TKP) önemli bir nedeni olduğunu göstermektedir ancak influenza dışındaki virüsler şimdiye kadar hastaneye yatmayı gerektiren ciddi pnömoni nedeni olarak gözardı edilmiştir (10). Bağışıklığı yeterli ve bağışıklığı baskılanmış yetişkinlerde toplumdan edinilmiş pnömoni vakalarının %1 ile 23'ünde viral bir etyoloji

belirlenmiştir ve influenza virüsü en yaygın viral etken olarak saptanmıştır (11). Bazı yazarlar viral patojenlerin, TKP'de bakteriyel patojenlerden daha sık gözlemlendiğine dikkat çekmiştir (12,13). Virüsler hastane kaynaklı pnömonilerde de (HKP) bakteriyel patojenler kadar sık izole edilmektedir ve bakteriyel patojenler kadar morbidite ve mortalite nedeni olmaktadır (14,15).

Bağışıklığı baskılanmış hastalarda; influenza, para-influenza, respiratuar sinsitiyal virüs, koronavirüs, metapnömovirüs ve rinovirüs solunum yolu viral enfeksiyonlarının en yaygın nedenleridir. Bu enfeksiyonların çoğu mevsimseldir ve bu virüsler üst solunum yolu enfeksiyonlarına (ÜSYE), alt solunum yolu enfeksiyonlarına (ASYE) ve pnömoneye neden olmaktadır. Bununla birlikte, immün sistemi baskılanmış hastaların viral enfeksiyon seyri sırasında kötü sonuçlarla karşılaşmaları daha olasıdır ve bu hastalarda daha fazla oranda pnömoni, solunum yetmezliği ve mortalite gözlenmektedir. Solunum yolu viral enfeksiyonlarının tedavisinde son on yılda ilerlemeler kaydedilmiştir, ancak yine de viral enfeksiyonların yönetimi zordur çünkü virüsler, çoğalmak için konağı kullanan hücre içi parazitleridir ve antiviral ajanların konak hücrelerine zarar vermemesi için spesifik viral bileşenleri hedeflemesi gereklidir. Bağışıklığı baskılanmış hastalarda birden fazla enfeksiyon ajanı aynı anda bulunabilmektedir (1). Bilinen yaygın patojenlerin yanı sıra, bağışıklığı baskılanmış hastalar fırsatçı patojenler nedeniyle de enfeksiyon riski altındadır (1,2). İmmün yetmezliğin nedenine göre olası viral patojenler Tablo 2'de listelenmiştir (5).

Bu hastaların viral enfeksiyonların seyri sırasında ortalama 19 güne kadar virüs yaydıkları ve uzun bir süre boyunca bulaştırıcı oldukları belirlenmiştir. Çoğu hasta, bulaştırıcı oldukları zamanın büyük kısmında asemptomatiktir. Daha önemlisi, bu vakaların çoğunda uzun konakçılık dönemlerinde yayıldıkları virüslerin ilaç direnci mutasyonları geliştirdikleri bulunmuştur. Bu durum bağışıklığı baskılanmış hastaların ilaca dirençli viral suşların toplumda yayılması için de bir kaynak olduğunu düşündürmektedir (2). Üst solunum yolunda solunum virüslerinin tespiti, bu virüsün pnömoninin altında yatan neden olduğu anlamına gelmeyebilir. Nazofarengeal sürüntü gibi üst solunum yolu örnekleri kullanıldığında, pnömoninin nedeninden farklı bir üst solunum yolu enfeksiyonu da gösterilebilir (15). Bu nedenle bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda bronkoskopi ile bronkoalveolar lavaj (BAL) genellikle etyolojiyi değerlendirmek için kullanılmaktadır. Aynı

Tablo 1. İmmünsüpresyon nedenleri (5).

• Primer immün yetmezlikler
• Kanserler
• Kanser kemoterapisi alanlar
• CD4 T lenfosit sayısı < 200 hücre/mL veya yüzdesi < %14 olan HIV enfeksiyonu olan hastalar
• Solid organ nakli olanlar
• Hematopoetik kök hücre nakli olanlar
• 14 gün boyunca günde 20 mg prednizon veya eşdeğeri dozla kortikosteroid tedavisi veya kümülatif olarak doz > 600 mg prednizon almış olmak
• Biyolojik immün modülatörler kullanmak
• Hastalığı modifiye eden antiromatizmal ilaçlar veya diğer immünsüpresif ilaçların kullanılması (örneğin; siklosporin, siklofosfamid, hidroksiklo-rokin, metotreksat)

Tablo 2. İmmün yetmezliğin nedenine göre olası viral patojenler (5).

Spesifik İmmün Yetmezlik	Olası Viral Patojen
• AIDS	Sitomegalovirüs
• T hücre tükenmesi (anti-timosit globulin, Alemtuzumab)	Varicella-zoster, herpes simpleks, sitomegalovirüs
• Hipogamaglobulinemi (yaygın değişken immün yetmezlik, Multipl Miyelom, CD19/20 hedef alan tedaviler, örneğin; Rituximab)	Solunum virüsleri (influenza, Solunum sinsitiyal virüsü, Metapnömovirüs, Parainfluenza, Adenovirüs, Enterovirüs)
• Kalsinörin inhibitörleri (Siklosporin ve Takrolimus)	Sitomegalovirüs
• Antimetabolitler (Mikofenolat mofetil, Azatioprin, 6-MP, Fludarabin)	Sitomegalovirüs, suçiçeği, solunum virüsleri (eğer B hücre si bozulması varsa)
• Tümör nekroz faktör inhibitörleri	Varicella-zoster
• Janus kinaz sinyal inhibitörleri (örneğin; İbrutinib, Dasatinib)	Sitomegalovirüs
• Kortikosteroidler	Varicella-zoster, herpes simpleks, sitomegalovirüs
• Diğer - Ustekinumab - Bortezomib	Sitomegalovirüs Varicella zoster

virüs için negatif bir nazofaringeal sürüntü örneği olan bir hastada BAL örneği pozitif saptanabilir. Bu nedenle ilk nazofaringeal PCR testi negatif saptandığında viral enfeksiyon için yüksek klinik şüphe ve radyolojik bulgular varlığında bronkoskopi eşliğinde bronkoalveolar lavajda PCR bakılması önerilmektedir (16). Bağışıklığı baskılanmış hastalarda viral pnömonilerde erken tanı ve tedavi önemlidir. Erken tanı ve tek örnekte tüm virüsleri tarayabilmek amacıyla 2008 yılında ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) multiple solunum virüslerinin aynı anda tespiti için ilk multipleks PCR testini onaylamıştır (17). Yaşlı ve bağışıklığı baskılanmış hastalarda pnömoni atipik belirtilerle seyrebilmektedir. Bu grup hastalarda tanısız zorluklar yaşanabilmektedir (18). Bağışıklığı baskılanmış hastaların akciğer sorunlarını değerlendirmede bilgisayarlı tomografi (BT) akciğer grafisine göre daha özgündür, ayırıcı tanı açısından bilgi sağlama, lezyonları erken yakalama ve tanısız girişimler öncesinde lezyonları lokalize etme konusunda daha yararlıdır. Viral pnömonilerde gözlenen görüntüleme bulguları Tablo 3'te verilmiştir. (19).

ORTOMİKSOVİRÜSLER

İnfluenza Pnömonisi

İnfluenza, Ortomiksovirus ailesine ait nükleoprotein ve matriks proteinine göre A, B ve C olarak sınıflandırılan bir RNA virüsüdür. Özellikle kış aylarında İnfluenza salgınları ortaya çıkmaktadır. İnfluenzanın her yıl maruz kaldığı gen mutasyonuna antijenik sü-

rüklenme adı verilir ve mevsimsel olaylardan sorumludur. İnfluenza pandemilerine ise yeni hemaglutinin veya nöraminidaz alt tiplerine bağlı ortaya çıkan antijenik kayma neden olmaktadır. İnfluenza virüsleri, her yerde bulunan solunum yolu patojenleridir. Yüksek hastalık yükünden sorumludur. İnfluenza A virüsü, hemaglutinin ve nöraminidaza göre H1N1, H1N2 ve H3N2 gibi alt tiplere ayrılmıştır. İnfluenza B ise, Yamagata ve Victoria olarak alt tiplere ayrılmıştır (12,13,20,21). İnfluenza tip A virüsünün neden olduğu (swine) domuz gribi, H1N1, H1N2, H2N1, H3N1, H3N2 ve H2N3 alt tiplerini içerir (22). Kuş gribi, İnfluenza tip A'nın H5N1 alt tipinden kaynaklanır ve çoğu insan enfeksiyonu, enfekte kuşlarla yakın temastan sonra ortaya çıkar. İnfluenza A (H5N1) için ölüm oranı %60'a kadar çıkmıştır. Kuş gribinin en yaygın görüntüleme bulgusu çok odaklı konsolidasyondur. Bildirilen BT bulguları arasında fokal, çok odaklı veya yaygın buzlu cam opasitesi (GGO) ve konsolidasyon alanları bulunur. Sentrilobuler nodüller, psödokaviteasyon, pnömatosel oluşumu ve lenfadenopati de sıklıkla görülmektedir. Hastalığın seyri sırasında plevral efüzyon ve kaviteasyon da gelişebilir. Bağışıklığı baskılanmış hastalarda akut solunum sıkıntısı sendromuyla sonuçlanan hızlı ilerleyen bir pnömoni gözlenmektedir (23). H5N1 kuş gribi suşu ve H1N1 domuz gribi suşu 2009-2010 influenza A salgınında, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) yaklaşık 16.000 ölüm bildirmiştir ve bu ölümlerin çoğu, altta yatan risk faktörü olan hastalarda gözlenmiştir (24).

Tablo 3. Viral pnömonilerde görüntüleme bulguları (29).

• Adenovirüs pnömonisi	Multifokal konsolidasyon ve buzlu cam opasiteleri
• Rhinovirüs pnömonisi	Konsolidasyonlu veya konsolidasyonsuz multifokal buzlu cam opasiteleri
• Koronavirüs pnömonileri	Multifokal konsolidasyon ve periferik baskın buzlu cam opasiteleri
• İnfluenza virüs pnömonisi	Buzlu cam opasiteleri olan/olmayan ve merkezi ve/veya perihiler dağılım ile multifokal konsolidasyon
• Parainfluenza virüs pnömonisi	Multifokal konsolidasyon, buzlu cam opasiteleri ve sentrilobüler nodüller
• RSV pnömonisi	Airway-centric paterne sahip multifokal konsolidasyon ve sentrilobüler nodüller
• HMPV pnömonisi	Bronşiyolit paternli sentrilobüler nodüller
• CMV pnömonisi	Multiple ill-defined küçük nodüllerin bulunduğu/bulunmadığı diffüz buzlu cam opasiteleri

Bir grip mevsiminde, ABD’de İnfluenza pnömonisine bağlı ölüm oranı %5.6-11.1 arasında değişmektedir. Hastaneye kabul edilen laboratuvar onaylı İnfluenza vakalarını içeren bir kohort çalışmasında, pnömonili olanlar, pnömonisiz olanlarla karşılaştırıldığında yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatış (%27’ye karşı %10), mekanik ventilasyon ihtiyacı (%18’e karşı %5) ve ölüm oranlarının (%9’a karşı %2) pnömonisi olan influenza vakalarında daha yüksek olduğu görülmüştür (25).

İnfluenza, hapşırma, öksürme ve konuşma sırasında ortama yayılan aerosollerle bulaşır. Bir-iki günlük kuluçka döneminden sonra boğaz ağrısı, öksürük, ateş, baş ağrısı, miyalji ve halsizlik gelişir. İnfluenzanın başlıca komplikasyonu, en sık olarak 65 yaş üstü, kardiyovasküler veya pulmoner sistem hastalığı, diabetes mellitus, böbrek hastalığı, hemoglobinopati veya bağışıklık sistemi baskılanması olan hastalarda gözlenen pnömonidir (26). İnfluenza virüsü, solunum epitel hücrelerinde çoğalır ve replikasyon, nazofarenkse yerleştikten yaklaşık 48 saat sonra pik yapar. Hastalığın erken evreleri sıklıkla trakeobronşit ve nötrofilik bronkopnömoniyi gösterir. Hava yolu tıkalıdır ve mononükleer hücre infiltrasyonları ve epitel hücrelerinin dejenerasyonu gözlenir. Daha sonraki aşamada, parankimal değişiklik intraalveolar ödem, kanama, nekrotizan bronşit ve alveolar hasarın yanı sıra konsolidasyon gözlenmektedir (27-29). İnfluenza enfeksiyonu ile bakteriyel koenfeksiyon, hastalık şiddetinde, hastaneye yatışta ve hatta ölüm oranlarında bir artışla ilişkilidir. İnfluenza pnömonili vakaların %60’ında kopatojenler de izole edilmiştir. İnfluenza *Staphylococcus aureus* (genellikle metisiline dirençli), *Streptococcus pneumoniae* veya *Streptococcus pyogenes*’in neden olduğu ikincil bakteriyel pnömoniyeye yatkınlık yaratmaktadır. Bunları *Haemophilus*

influenzae ve grup A *Streptococcus* izlemektedir (30). Alt solunum yolu enfeksiyonuna ilerleme riski ve kötü sonuçlar, konakçı faktörleri ve viral faktörlerle ilişkilidir. İleri yaş, daha yüksek APACHE II skoru, diabetes mellitus ve sepsisin koenfeksiyonlara yatkınlık yaratan risk faktörleri olduğu belirtilmektedir. Bu nedenle ağır influenza pnömonili hastalarda eş zamanlı antiviral ve antibiyotik tedavisi önerilmektedir. “Infectious Disease Society of America (IDSA)”, hastanede yatan hastalarda antibakteriyel tedavi için kılavuz olarak tanısal testlerin uygun kullanımını önermektedir. Önerilen antibakteriyel tedavi, seftaksim, seftriakson ve solunum florokinolonlarını içermektedir. Vankomisin, Linezolid veya Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*’a (MRSA) yönelik diğer ajanlarla tedavi, MRSA enfeksiyonu doğrulanmış veya uyumlu klinik prezentasyonu (yani şok ve nekrotizan pnömoni) olan hastalar için önerilmektedir (31,32). Bağışıklığı baskılanmış ve hastaneye yatırılmış, influenza olduğu doğrulanmış 100 hastanın takibinde hastaların yarısında pnömoni meydana geldiği, hematolojik malignitesi olan hastalarda, İnfluenza tip A enfeksiyonunun, pnömoni açısından daha riskli olduğu belirlenmiştir (20).

Genel olarak, birden fazla komorbiditesi olan yaşlı hastalar, solid organ nakli (SOT) ve hematopoietik kök hücre nakli (HSCT) hastaları, pnömoniyeye, solunum yetmezliğine, sekonder bakteriyel enfeksiyona ve ölüme ilerleme açısından daha yüksek risk altındadır. ÜSYE’den ASYE’ye ilerleme risk faktörleri derin lenfositopeni (mutlak lenfosit sayısı < 200 hücre/mL), 65 yaş üzeri ve nötropeni (mutlak nötrofil sayısı < 500 hücre/mL) olarak belirlenmiştir. Mortalite pnömoni, bakteriyel ve fungal süper enfeksiyonlar gibi komplikasyonlarla ilişkilidir. Mutlak lenfosit sayısı < 200 hücre/mL olması ve İnfluenzaya yönelik

antiviral tedavi almamış olmak mortalite için bağımsız risk faktörü olarak belirlenmiştir. Bağışıklığı baskılanmış hastalarda İnfluenza tedavi edilmediğinde mortalite oranı %25-40 arasında değişmektedir. Başvurudan sonra 48 saat içinde başlanan erken antiviral tedavi, daha iyi prognoz ile ilişkilendirilmiştir (31,33,34). Viral pnömonilerde önerilen antiviral ilaçlar Tablo 4'te verilmiştir. Bildirilen en büyük lösemi ve İnfluenza hasta serisinde, hastaların %39'unda pnömoni gelişmiştir. Öksürük ve nefes darlığı en sık görülen belirtilerdir. Hastaların yarısında lenfopeni bulunmuştur ve bunların %25'inde

İnfluenza başlangıcından sonraki bir ay içinde mantar enfeksiyonu gelişmiştir (35). HSCT popülasyonunda ve hematolojik malignitesi olan hastalarda İnfluenza salgınlarının zamanlaması, genel popülasyondaki mevsimsel salgınlarla aynı zamanlamaya sahiptir. HSCT alıcılarında influenza enfeksiyonu insidansının %30, influenza sonrası mortalitenin %13 olduğu saptanmıştır. HSCT alıcısı ve lenfopenili hastalarda influenza sonrası bakteriyel ve fungal patojenlerle daha yüksek bir süperenfeksiyon riski vardır. Bu hastalarda solunum yetmezliğine ilerleme ile mortalite gelişir ve şaşırtıcı bir şekilde, sistemik

Tablo 4. Viral pnömonilerin tedavisinde kullanılan ilaçlar (10).

Oseltamivir	İnfluenza pnömonisi ve-komplike olmayan influenza enfeksiyonu	5 gün boyunca günde iki kez 75 mg oral * Kritik hastalar için daha uzun süre	Böbrek yetmezliği için doz ayarlaması gerekiyor. CrCl < 50
Peramivir	Komplike olmayan influenza enfeksiyonu	İntravenöz 600 mg tek doz *Komplike influenza için beş güne kadar tekrarlanan günlük doz.	Ciddi influenza enfeksiyonu ve influenza B için etkinlik oluşturulmadı. Böbrek yetmezliği için doz ayarlaması gerekiyor. (CrCl) < 50
Zanamivir	Komplike olmayan influenza enfeksiyonu	* İntravenöz Zanamivir araştırma ilacı, Oseltamivire dirençli influenza suşları için klinik kullanım mevcuttur.	İnhale form influenza pnömonisi için tavsiye edilmez.
Ribavirin	*Çoğunlukla immün sistemi baskılanmış hastalarda RSV enfeksiyonu için kullanılır, anekdot olarak şiddetli PIV ve HMPV enfeksiyonu için kullanılır	* Her 8 saatte 2 saatin üzerinde 2 g aerosol haline getirilmiş ± intravenöz immünglobulin * Sistemik oral veya intravenöz (doz değişken) ± intravenöz immünglobulin	Lojistik olarak yönetimi zor mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda ventilatör uygulama sisteminde birikerek arızaya neden olabilir. Hemolitik anemi Teratojenik, HCW için özel ilaç kullanımı gerektirir.
Cidofovir	* İmmün sistemi baskılanmış ve immün sistemi yeterli hastalarda şiddetli adenovirus enfeksiyonu	* Haftalık intravenöz 5 mg/kg/doz, tedavi süresi değişken, genellikle semptomlar düzeleneye kadar	Nefrotoksisite, intravenöz hidrasyon ve oral probenesid ile eşzamanlı olarak önceden var olan böbrek hastalığında CrCl < 55 kontrendikedir.
Asiklovir	Varicella Pnömonisi HSV Pnömonisi	En az 7 gün boyunca her 8 saatte bir intravenöz 10 mg/kg/doz	Nörotoksisite ve nefrotoksisite CrCl < 50 için doz ayarlaması gerekir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda nörotoksisite daha yaygın olabilir.
Gansiklovir	*CMV Pnömonisi	En az 2 hafta boyunca her 12 saatte bir intravenöz 5 mg/kg/doz	Hematolojik toksisite (anemi, trombositopeni, lökopeni), nefrotoksisite ve gastrointestinal semptomlar. CrCl < 70 için doz ayarlaması gerekir.

* Etiket dışı kullanım.

kortikosteroid kullanımı ve otolog HSCT koruyucu faktörler olarak görülmüştür (30,34,36).

SOT alıcıları arasında, akciğer nakli hastaları en yüksek influenza enfeksiyonu riski altındadır (37). Akciğer nakli alıcısı İnfluenza geçiren çoğu hastada hastaneye yatmayı gerektiren pnömoni gözlenmiştir. İlk belirtilerin sadece solunum yolu semptomları değil, spesifik olmayan gastrointestinal semptomlar da olduğu belirtilmiştir. İnfluenza enfeksiyonundan kısa bir süre sonra bazı hastalarda kronik akciğer allogreft reddinin bir belirtisi olduğu düşünülen bronşiyolitits obliterans'a ilerleme gözlenmektedir (38). İnfluenza enfeksiyonu ve bronşiyolitits obliterans arasında bir ilişki bulunmuştur (39). SOT alıcılarında greft disfonksiyonu ve reddi dahil olmak üzere ekstrapulmoner komplikasyonlar gözlenebilmektedir (38,40-44).

İnfluenza enfeksiyonları, kanserli hastalarda da yüksek morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Aktif kanser tanısı ve influenza enfeksiyonu olanların üçte birinde pnömoni gözlenmiştir. Ölüm oranı %10 bulunmuştur (13,45).

HIV enfeksiyonu olan hastalarda İnfluenza pnömonisi hakkında çok az veri vardır, çünkü esas olarak immün yetmezliklerine rağmen bu popülasyonda önemli bir klinik problem değildir. Bu hastalarda İnfluenza pnömonisinin semptomları arasında dispne, kuru öksürük ve nefes darlığı yer almaktadır ve hastalar nadiren mekanik ventilasyona ihtiyaç duymaktadır (13).

İnfluenza ilişkili aspergilloz, hastaneye yatıştan sonra erken dönemde ortaya çıkan YBÜ'nde influenza'nın sık ve ciddi bir komplikasyonudur (46). Bağışıklığı baskılanmış hastalarda İnfluenza enfeksiyonu sırasında rabdomiyoliz ve miyokardit gibi olağan dışı komplikasyonlar da gözlenmektedir (47).

Risk grubundaki hastalarda İnfluenza virüsünün hızlı ve doğru teşhisi önemlidir. İnfluenza enfeksiyonlarının tanısında hızlı antijen testleri, hücre kültürü ve RT-PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) gibi çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Bunlar arasında hücre kültürü ve RT-PCR altın standarttır (48). Duyarlılığı yüksek olan hücre kültürü ve RT-PCR gibi yöntemler pahalıdır ve zaman alıcı olduğundan poliklinik şartlarında kullanılmamaktadır. Hızlı ve kolay olması nedeniyle poliklinikte hızlı antijen tanı testleri kullanılmaktadır. Hızlı antijen tanı testleri solunum sekresyonlarında viral antijenlerin immünolojik olarak tespit edilmesidir. Nazofarengeal sürüntü örneklerinde çalışılmaktadır. Hızlı antijen tanı testleri dakikalar içinde sonuç verdikleri için avantajlıdır. Bu

testler influenza A ve B arasında ayırım yapar, ancak alt tipler hakkında bir fikir vermezler. İnfluenza A'nın tespitinde İnfluenza B'den daha hassastır. Risk grubundaki şüpheli olgularda negatif sonuçlar alındığında tanıyı kesinleştirmek amacıyla RT-PCR veya hücre kültürü gibi altın standart test yöntemlerine başvurmak gerekmektedir (49,50). İnfluenza hızlı antijen testleri PCR ile karşılaştırıldığında duyarlılığı %27, özgüllüğü ise %97 olarak verilmiştir (51). Viral kültür hala altın standart tanı yöntemidir ancak virüsün sitopatik etkilerinin doku kültüründe belirgin hale gelmesi 48-72 saat sürer. Balgam ve nazal yıkamalar, virüsün izolasyonu için boğaz sürüntülerinden üstündür. Klinik semptomlarla ilgili olarak testin zamanlaması duyarlılığı etkiler ve viral bulaşma zirve yaptığındadır (hastalık başladıktan 24-48 saat sonra) en iyi örnekler elde edilir. PCR temelli testler kültürden daha duyarlıdır hem influenza A hem de B'ye özgüdür, bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısı ve diğer örneklerde düşük miktarlarda influenza RNA'sı tespit edilebilmektedir (13).

İnfluenza pnömonisinde radyografiler, genellikle alt loblarda, fokal konsolidasyon alanları veya bilateral retikülönodüler opasite alanları gösterir. Hızlı birleşen ve yaygın alveolar hasarı veya süperenfeksiyonu düşündüren, düzensiz veya nodüler konsolidasyon alanları sıklıkla görülür ve üç hafta içinde düzelir. Altta yatan hematolojik malignitesi olan hastalarda iki taraflı yamalı konsolidasyonlar, küçük nodüller ve düzensiz buzlu cam opasitesi (GGO) bildirilmiştir. Bununla birlikte, H1N1 salgını sırasında sağlıklı konakçılarda da benzer bulgular bildirilmiştir. Plevral efüzyon nadirdir. Akut solunum sıkıntısı sendromu gelişen olgularda daha yaygın akciğer hasarı gözlenmektedir (29). HSCT alıcılarında radyolojik görüntülerde yaygın interstisyel patern daha sık gözlenmekle birlikte; fokal pulmoner infiltratlar da tarif edilmiştir. Bu infiltrasyonlar agresif ve hızlı ilerleme eğilimine sahiptir (52). AIDS'li hastalarda düzensiz, nodüler veya interstisyel infiltrasyonlar gözlenmiştir (13). Bağışıklığı baskılanmış grupta önemli ölçüde daha fazla sayıda radyografik anormallik kaydedilmiştir ve bu durum, pulmoner tutulum ve komplikasyon risklerinin arttığına işaret etmiştir. Pnömoni, sekonder bakteriyel enfeksiyonlar ve diğer pulmoner komplikasyonlar açısından yüksek risk altında olan immün sistemi baskılanmış kişilerde semptom ve belirtilerin varlığı veya yokluğu yeterli hastalık göstergesi olmayabilir bu nedenle görüntüleme yöntemleri bu hastalarda özellikle önemli olmaktadır (2). Sağlıklı yetişkinlerde, influenza virüsü, bağışıklık

tepkisi ile derhal temizlenir fakat immün yetmezliği olan hastalarda, viral replikasyon günlerce kontrol edilemeyebilir. Erken antiviral tedavi alan hastalarda mortalitenin azaldığı bilinmektedir. Bu nedenle antiviral tedavinin en geç semptomlar başladıktan sonra 48 saat içinde başlaması gerektiği belirtilmektedir (53,54). Bununla birlikte, hasta komplikasyonlar açısından yüksek risk grubundaysa, influenza pnömonisi için yüksek klinik şüphe varsa, tedaviye başvuru zamanı ne olursa olsun başlanmalı ve alternatif bir tanı yoksa, influenza test sonucu negatif olsa bile tedaviye devam edilmelidir. İnfluenza pnömonisi ciddi olan hastalar ikincil bir bakteriyel pnömoni açısından değerlendirilmelidir (54,55).

İnfluenza tedavisi için iki tip ilaç mevcuttur: M2 inhibitörleri (Amantadin ve Rimantadin) ve Nöroaminidaz (NA) inhibitörleri (Zanamivir ve Oseltamivir).

Amantadin ve rimantadin yalnızca influenza A'ya karşı etkilidir; verimli viral replikasyon için gerekli ve viral membranda proton kanalı oluşturan M2 proteinini hedefler. Bazı çalışmalar, M2 inhibitörlerinin lösemili hastalarda ve HSCT alıcılarında pnömoniyeye ilerleme oranını %76'dan %35'e düşürdüğünü göstermiştir. Bununla birlikte, direncin hızlı gelişimi kullanımını sınırlamaktadır. Direnç, molekülün transmembran kısmında tek bir nükleotid değişikliği ile oluşur, nöroaminidaz veya hemaglutinindeki mutasyonlardan kaynaklanmaktadır ve tedavinin başlamasından iki-üç gün sonra gelişebilir. Amantadin ile merkezi sinir sistemi yan etkileri (anksiyete, uykusuzluk, sersemlik ve halüsinasyonlar) bildirilmiştir ve bu etkiler yaşlı hastalarda daha yaygındır. M2 inhibitörleri antikolinergik etkilere sahiptir, glokoma olan hastalarda kontrendikedir (13,56).

NA inhibitörleri Zanamivir ve Oseltamivir, influenza A ve B'ye karşı etkilidir, enfekte olmuş hücrelerden influenza virüsünün salınmasını engeller. Yetişkinlerde her iki ilacın da ortalama semptom süresini bir gün kısalttığı belirtilmektedir. Ek olarak, Oseltamivirin virüs salınım süresini de kısalttığı gösterilmiştir. Zanamivir ve Oseltamivirin, pnömoni gibi influenza ilişkili komplikasyon insidansını plaseboya göre önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir. NA inhibitörlerinin yan etkileri genellikle hafiftir. Oseltamivir ile tedavi edilen hastaların %15'inde bulantı ve kusma meydana gelir, ancak genellikle tedavinin ilk günü ile sınırlıdır. Diğer yan etkiler arasında deliryum, halüsinasyon, konfüzyon, anormal davranış, konvülsiyon, ensefalit ve ciddi cilt reaksiyonları bulunur. İnhalasyon yoluyla uygulanan Zanamivir, astım dahil kronik solunum yolu hastalığı olan hastalarda bronkospazm

ve solunum fonksiyonunda düşüşe neden olabilmektedir ve bu nedenle bu hastalarda kontrendikedir (13). Oseltamivir ile tedavi semptom süresi, komplikasyon, hastaneye yatış ve mortalitede azalma sağlamıştır (54).

Oseltamivirin İnfluenza pnömonisi progresyon insidansını; HSCT alıcılarında influenza A ve B için %18'den %0'a, hematolojik maligniteli hastalarda influenza A pnömonisi için %48'den %12'ye, influenza B pnömonisi için %32'den %7'ye azalttığı saptanmıştır (34). Oseltamivirin akciğer nakli alıcılarında İnfluenza enfeksiyonunu komplikasyonsuz olarak azalttığı belirtilmiştir (56). NA inhibitörlerine direnç, bağışıklığı baskılanmış hastalarda daha fazla ortaya çıkmaktadır (57-60). Bağışıklığı baskılanmış hastalarda, influenza tedavisindeki ana sorunlardan birisi de daha yüksek influenza virüs yükü ve daha uzun süreli viral salınımdır (30). Pek çok uzman, viral replikasyon durana kadar tedaviye devam edilmesini önermektedir; buna göre tedavi tipik olarak onaylanmış beş günlük tedaviden daha fazla olmalıdır. ABD Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi (CDC) tarafınca; normalde beş günlük doz yeterliyken ağır veya bağışıklığı baskılanmış hastalar için daha uzun süre (10 gün) tedavi önerilmektedir (54). Bazı uzmanlar yüksek doz oseltamivir (günde iki kez 150 mg) kullanılmasını da önermektedir (61). İnfluenza tedavisi için CDC tarafından önerilen FDA onaylı dört antiviral ilaç vardır:

- Oseltamivir fosfat
- Zanamivir
- Peramivir
- Baloksavir marboksil

Peramivir, intravenöz tedavidir ve iki yaş ve üzeri kişilerde erken grip tedavisi için onaylanmıştır. İshale neden olabilir, daha az yaygın yan etkiler de bildirilmiştir. Baloxavir, ağızdan tek doz olarak kullanılır ve 12 yaş ve üstü kişilerde gribin erken tedavisi için onaylanmıştır. Hamileler, emziren anneler, komplike veya ilerleyen hastalığı olan hastalar için önerilmez çünkü bu hastalarda baloxavir kullanımına ilişkin bilgi yoktur (31,55). Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda Oseltamivire dirençli virüs bulaşma riskini azaltmak için enfeksiyon kontrol önlemlerinin kullanılması hayati önem taşımaktadır. Nozokomial yayılmayı sınırlamak için el hijyeni gibi standart enfeksiyon kontrol önlemlerinin yanı sıra temas ve damlacık izolasyonunun kullanılması önerilmektedir. Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar, influenza

virüsünü daha uzun süre yaydığından, hastalık süresince izolasyona devam edilmelidir (31). İnfluenza ve influenza ilişkili komplikasyonları önlemenin en etkili yolu aşı olmaya devam etmektedir. 2010 yılından bu yana, CDC'nin Aşılama Uygulamaları Danışma Komitesi kontrendikasyonları olmayan tüm kişiler için yıllık grip aşısı yapılmasını önermektedir. Aşılama için optimum zamanlama, influenza aktivitesinin başlamasından önce olmalıdır (10). Kılavuzlar, tüm transplant alıcılarına ve yakın temashılarına, inaktif influenza aşısının yıllık olarak yapılmasını önermektedir. İnfluenza aşılmasının etkinliği, sağlıklı kontrollere kıyasla SOT ve HSCT alıcılarında daha az gibi görünmektedir. Ayrıca, bu hastalarda aşıya humoral bir yanıt verdiklerinde bile, antikor titresi zirvesi ve süresi, sağlıklı kontrollere kıyasla daha azdır. Sağlık personelinin, aile üyelerinin ve ziyaretçilerin de grip mevsiminin başlarında her yıl aşılanması önerilmektedir (13,61-63). Hematolojik malignitesi olan hastalarda yıllık bir doz inaktif İnfluenza aşısı önerilmektedir. HSCT alıcılarında aşının etkinliği; nakil ve aşılama arasındaki süreye, aşılama sırasındaki lenfosit sayısına, immunglobulin düzeylerine, kronik graft versus host hastalığı varlığına ve son 12 ay içinde Rituksimab kullanımına bağlı olarak değişebilir. Aşılamaya, nakil sonrası altıncı aydan itibaren influenza sezonu başlangıcı ile birlikte ve nakil sonrası birinci yılda başlanmalı, yılda bir tekrar edilmelidir. Salgın durumunda nakilden sonra üçüncü aydan itibaren aşı yapılabileceği belirtilmektedir (64). Machado ve ark., HSCT alıcılarında %80'lik bir aşı etkinlik oranı olduğunu belirtmiştir (65). SOT alıcılarında aşılama için en uygun zaman nakilden önceki dönemdir. Nakilden sonraki ilk yıl dahil olmak üzere, inaktif aşı ile yıllık olarak aşılama önerilmektedir. Özellikle influenza sezonunda aşılama nakilden sonra bir ay içinde başlanması ve üç-altı ay sonra aşı tekrarı yapılması önerilmektedir. İnaktif aşılardan üç ve dört valanlı formülasyonları önerilmektedir. Canlı atenüe aşı ancak nakil öncesi uygulanabilir. Romatolojik hastalıklarda inaktif influenza aşısı kullanılmalı ve tüm erişkinlerde olduğu gibi her yıl tekrarlanmalıdır. Metotreksat, TNF inhibitörleri, Rituksimab ve Abataseptin'in aşı yanıtını azalttığı gösterilmiştir. Tosilizumab ve Tofasitinib ile yapılan çalışmalarda aşı yanıtında bozulma izlenmemiştir. HIV ile enfekte tüm hastalara inaktif influenza aşısı önerilmektedir. Etkinliğinin bu hastalarda %27-78 arasında değiştiği gösterilmiştir. Yüksek doz influenza aşısı standart doz ile karşılaştırıldığında daha yüksek titrede antikor oluşturmaktadır, ancak rehberin yayınlandığı dönem itibarıyla ülkemizde yüksek doz grip aşısı bulunmamaktadır (64).

PARAMİKSOVİRÜSLER

Respiratuar sinsityal virüs (RSV), Parainfluenza virüs (PIV) ve Human Metapneumovirüsü (HMPV) paramiksoviruslerdir ve önemli solunum yolu patojenleridir. Bu virüs enfeksiyonları genellikle erken çocukluk döneminde edinilir. Neredeyse tüm yetişkinler seropozitifdir, ancak bağışıklık uzun süreli değildir ve yetişkinlikte yeniden enfeksiyon meydana gelebilir (10).

RSV Pnömonisi

Respiratuar sinsityal virüs, paramiksovirus familyası, pnömovirus alt ailesine ait zarflı tek sarmallı bir RNA virüsüdür. RSV'nin A ve B olmak üzere iki türü vardır. Kuzey yarımkürede, Kasım ayından itibaren mevsimsel salgınlar ortaya çıkar. Ocak veya Şubat aylarında zirve yapmakla birlikte Nisan ayına kadar sürer. RSV, her yaşta insanda akut solunum yolu hastalığına neden olur. Solunum yolu virüsleri arasında RSV yüksek düzeyde bulaşıcılığı nedeniyle özellikle önemlidir. Bulaşma genellikle virüs içeren salgılarla, fomitlerle, doğrudan temas yoluyla ya da damlacık yoluyla gerçekleşebilir. RSV'nin nazokomiyal salgınları da belgelenmiştir (13,66). Geleneksel olarak çocukların patojeni olan RSV, özellikle yaşlılar ve immün sistemi baskılanmış yetişkinlerde de pnömoniye neden olmaktadır (67). Şiddetli kombine immün yetmezlik hastaları, lösemili hastalar, HSCT veya akciğer nakli alıcıları, astımlı hastalar, bakımevinde yaşayan yaşlılar ve kronik akciğer hastalığı olanlar ile 2500 metrenin üzerinde yaşayanlar RSV pnömonisi riski altındadır (67-69).

Hastalar genellikle üst solunum yolu enfeksiyonu semptomlarından pnömoni ile başvurur. Hırıltı, RSV pnömonisinde yaygın bir özelliktir (70). RSV ve PIV nazofarengeal epitelde replike olur, akciğerlere yayılır ve küçük hava yollarının epitel hücrelerinin dökülmesi ile bronşiyolit geliştirir. RSV, PIV ve HMPV pnömonisinin BT bulguları benzerdir. Pnömonide radyolojik olarak buzlu cam opasitesi, multifokal düzensiz konsolidasyon ve bronşiyal duvar kalınlaşması belirtisi olan sentrilobüler nodüller gözlenmektedir. RSV, bronkovasküler demetler boyunca konsolidasyonlu veya konsolidasyonsuz, tomurcuksuz ağaç opasitesi ve bronşiyal duvar kalınlaşması alanları ile hava yolu merkezli bir dağılım göstermektedir (29). Hematolojik maligniteleri olan hastalarda genel popülasyonda olduğu gibi ÜSYE olarak başlar ve daha şiddetli ASYE'ne ilerleme eğilimi gösterir (70).

HSCT alıcılarının yaklaşık %5'ini etkilemektedir ve enfeksiyon pnömoniye yol açtığına önemli mor-

bidite ve mortaliteye yol açmaktadır. Pnömoniye ilerleme %18-55 arasında değişmektedir. HSCT'den sonraki ilk birkaç ayda RSV pnömonisi gelişme riski ve ölüm oranları daha yüksektir; diğer risk faktörleri arasında greft versus host hastalığı varlığı, ileri yaş ve miyeloablative koşullandırma yer almaktadır (71-73).

RSV SOT alıcılarında da pnömoniye yol açabilir. Akciğer transplant alıcılarında RSV enfeksiyonu, greft reddi, akciğer fonksiyon testlerinde azalma ve Bronşiolitis Obliterans ile ilişkili morbiditeye yol açmaktadır (74).

RSV pnömonisinin tedavisi daha çok destekleyicidir. Ribavirin çocuklarda RSV tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır. Bununla birlikte, bağışıklığı baskılanmış hastalarda özellikle de akciğer nakli ve HSCT alıcıları arasında, sistemik veya aerosol Ribavirin, intravenöz immüno globulinlerle veya tek olarak endikasyon dışı kullanılmıştır. Aerosol, oral veya intravenöz Ribavirin arasında karşılaştırmalı veri yoktur. Mevcut araştırmaların çoğu, RSV pnömonisi olan immün sistemi baskılanmış hastalarda Ribavirin kullanımını desteklemektedir. Çalışmalar, aerosol haline getirilmiş Ribavirin hastalığın erken döneminde kullanımının alt solunum yolu enfeksiyonuna ilerlemeyi önlediğini ve RSV pnömonisi olan hastalarda mortaliteyi azalttığını göstermiştir (75,76). Sistemik Ribavirin kullanımıyla artmış hemolitik anemi geliştiğini gösteren önceki çalışmaların aksine, daha yeni çalışmalar, oral Ribavirin çeşitli derecelerde immünsüpresyonu olan hastalarda iyi tolere edildiğini göstermiştir (77,78). Oral Ribavirin tedavisi ile RSV pnömonisi olan akciğer transplant hastalarında mortalitede azalma gözlenmiştir. Bronşiolitis obliterans gelişimi engellenmiştir (79,80). Akciğer nakli olan hastalarda RSV enfeksiyonunda akciğer fonksiyonunu korumak için inhale Ribavirin, kortikosteroidler ve intravenöz immüno globulin içeren agresif bir çoklu ilaç rejimi önerilmektedir (81). Palivizumab RSV monoklonal antikordur ve çocuklarda RSV'nin neden olduğu ciddi alt solunum yolu enfeksiyonlarının önlenmesi için 1998 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda profilaksi ve tedavide kullanımı iyi bilinmemektedir ve bu nedenle önerilmemektedir (10). Bir kök hücre transplantasyon biriminde sıkı enfeksiyon kontrol önlemlerine ek olarak Palivizumab kullanımının, nazokomiyal bir RSV salgınını kontrol etmede etkili olduğu gösterilmiştir. HSCT alıcılarında iyi tolere edilmiştir (82). RSV enfeksiyonunun önlenmesi ve tedavisi için birçok ilaç deneme aşamasındadır. Araştırma aşamasında olan Presatovir virüs-hücre

füzyon sürecini bloke eden güçlü ve seçici bir RSV füzyon inhibitörüdür (83).

Metapnömovirüs Pnömonisi

HMPV virüsü ilk olarak 2001 yılında tanımlanmıştır; virüsün yapısı RSV'ye benzer ve bu virüs üst ve alt solunum yolu enfeksiyonuna neden olabilir. HMPV pnömonisi, immünkompetan erişkinlerde toplum kökenli pnömoninin %4'ünü oluşturur ve kış aylarında yaygındır (84). Ciddi hastalık riski, kronik kardiyorespiratuvar hastalığı olan ve immün sistemi baskılanmış yaşlı hastalarda daha yüksektir (33). HMPV, HSCT alıcılarında %5 enfeksiyon, %60 pnömoni ve %10-40 oranında mortaliteye neden olmaktadır. Pnömoniye ilerleme risk faktörleri sistemik yüksek doz kortikosteroid kullanımı ve düşük lenfosit sayıdır (85).

HMPV akciğer epitelini enfekte ederek inflamatuvar bir kaskad başlatır. HMPV pnömonisi olan hastalarda grafiler multilobar infiltrasyonlar göstermektedir. Hematolojik maligniteli hastalarda bilateral dallanan sentrilobüler nodüller ve buzlu cam opasitesi dikkat çekmektedir. Plevral efüzyon yaygın değildir (29).

SOT alıcılarında esas olarak akciğer nakli alıcılarına odaklanılmıştır. Akciğer alıcılarında hastalık şiddetine göre asemptomatik enfeksiyon, hafif enfeksiyon, greft reddi ve mortalite şeklinde farklı klinik tablolar gözlenmiştir (86). Akciğer nakli olan hastalarda, bazı çalışmalar HMPV enfeksiyonunun akut ve kronik allogreft reddi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (87). Kanserli hastalarda da önemli morbiditeye neden olmaktadır ve nötropeni ve/veya lenfopeni mortalite için önemli risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (88).

HMPV'nin önlenmesi veya tedavisi için onaylanmış bir tedavi bulunmamaktadır. Hem IVIG hem de Ribavirin in vitro aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir. Oral, aerosolize veya intravenöz Ribavirin ve intravenöz immüno globulin, ciddi ve bağışıklığı zayıflamış hastalarda kullanılmıştır. Ribavirin, bazı HMPV vakalarında başarılı bulunmuş ancak tam olarak etkili olduğu gösterilememiştir. HMPV pnömonisinin tedavisi büyük ölçüde destekleyicidir (89-92).

Parainfluenza Virüs Pnömonisi

PIV, Paramiksovirus ailesi üyesi tek sarmallı bir RNA virüsüdür. PIV solunum yolu hastalığına neden olan dört serotipten oluşur. PIV orta kulak iltihabı, konjunktivit, farenjit, krup, bronşit ve pnömoni geliştirebilmektedir. PIV nazofarengeal

epitelde çoğalır, akciğerlere yayılır, solunum yolunun silialı epiteline bağlanır ve küçük hava yollarının epitel hücrelerinin dökülmesiyle seyreden bronşiolit ve pnömoni oluşturur. PIV-3, pnömoni ile hastaneye yatırılan yetişkinlerde en yaygın serotiptir. Sağlıklı yetişkinlerde, PIV enfeksiyonu asemptomatik olabilir veya hafif üst solunum yolu enfeksiyonuna neden olabilir. Astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı alevlenmesi ile ilişkilidir. PIV pnömonisinde PIV dışı pnömonilere göre, hırıltılı solunum daha sık bildirilmiştir (10,29). Yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda en sık tespit edilen ikinci virüsdür (%20.8) ve bakteriyel koenfeksiyon yaygındır (93). İleri yaş, steroid kullanımı ve immünyetmezlik pnömoniye ilerleme ve ciddi hastalıkla ilişkilidir. Hematolojik malignitesi olanlarda ve HSCT alıcılarında yaygın bir hastalık ve ölüm nedenidir. Alt solunum yolu enfeksiyonuna ilerleme için risk faktörleri, nakil sonrası erken başlayan enfeksiyon, steroid kullanımı ve diğer patojenlerle koenfeksiyondur. HSCT alıcılarında, PIV pnömonisi erken evrelerde %50 ve altıncı ayda %75 oranında mortaliteye neden olmaktadır. PIV pnömonisi olan tüm hastalar için ortalama ölüm oranı %27 bulunmuş olup, mortalite için risk faktörleri, lenfopeni, steroid kullanımı, kopatojenlerin varlığı ve malignitedir (93,94).

Toraks tomografisinde, buzlu cam opasiteleri ve bakteriyel pnömoniyeye benzer şekilde multifokal düzensiz konsolidasyonlar gözlenmektedir. Hastaların yaklaşık dörtte birinde bronşiyal duvar kalınlaşması bulgusu olan sentrilobüler nodüller bulunmaktadır (95).

PIV pnömonisi için kanıtlanmış etkin bir tedavi yoktur. Ribavirin, PIV'e karşı antiviral aktiviteye sahiptir ve immün sistemi baskılanmış hastalarda PIV ilişkili pnömoninin tedavisi için farklı formlarda kullanılmıştır. Bronşiyolitisi obliteransda azalma dahil olmak üzere bazı faydalarla ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, tedavinin klinik faydası belirsizdir. Kontrol çalışmalarının yokluğu, pozitif sonuca dair net kanıt eksikliği nedeniyle, bağışıklığı baskılanmış hastalarda Ribavirin kullanımı için haklı bir öneri yapılamamaktadır. Antiviral tedavi ile kortikosteroidlerin eş zamanlı kullanımının etkili olduğu ve solunum yetmezliğine yol açan konak inflamatuvar yanıtını baskılayabileceği düşünülmektedir (96,97). Suramin, hemaglutinin-nöraminidaz inhibitörü olarak memeli epitel hücrelerinde viral replikasyonu inhibe eder. PIV enfeksiyonu için potansiyel bir tedavi olabileceği belirtilmektedir (98).

PİCORNAVİRÜSLER

Rinovirüs Pnömonisi

Picornavirüs ailesinin bir üyesi olan rinovirüs, 100'den fazla serotip içerir. A, B ve C olmak üzere üç türe ayrılır. Toplumda burun akıntısı ve öksürüğe neden olan en yaygın virüslere dendir. Yetişkinlerde soğuk algınlığı ve kendi kendini sınırlayan hafif üst solunum yolu enfeksiyonlarının yarısından sorumludur. Alt solunum yolu hastalığı ve pnömoniyeye neden olur. Astımı tetikler. RSV, PIV ve influenza virüs enfeksiyonu ile karşılaştırıldığında benzer sonuçlara sahiptir (10,99). Şiddetli pnömoni ve mortalite oranları açısından, rinovirüs A (%18.6), B (%21.4) ve C (%20) arasında farklılık gözlenmemektedir (100). Rinovirüsün solunum epitelinde sitopatik etkisi yoktur; ancak epitelyal bariyerin bozulmasına neden olarak vasküler geçirgenliğin ve mukus sekresyonunun artmasına neden olur. Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar enfeksiyona daha yatkındır (101). Yoğun bakım ünitesine yatırılması gereken şiddetli pnömonili hastalarda en sık tanımlanan viral patojendir (93). HSCT hastalarında saptanan en yaygın solunum yolu virüsleridir. HSCT alıcılarının %10-30'unda gözlenmektedir (99).

Alt solunum yolu enfeksiyonu olan hastalarda düşük monosit sayısı, yüksek oksijen ihtiyacı ve tanıdan önce 1 mg/kg/gün'den yüksek dozda steroid kullanımı, mortalite ile anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur. Rinovirüs alt solunum yolu enfeksiyonu sonrası ölüm oranı, RSV, PIV ve influenza ile benzer bulunmuştur. Bakteriyel koenfeksiyon yaygın değildir (%18.5) ve influenzadan daha azdır. Mortalitenin kopatojenlerin varlığından etkilenmediği belirtilmektedir (102,103). Rinovirüs enfeksiyonu ortalama virüs salınımının 9.5 gün olduğu bilinmektedir. Ancak HSCT alıcıları uzun süreli viral salınımına (21 günden-89 güne kadar) neden olmaktadır. Başlangıçtaki yüksek viral yükler, uzun süreli salınım ile ilişkilidir (99,104). Akciğer transplant alıcılarında yüksek semptom skoruna sahip hastalar, daha yüksek bir rinovirüs yüküne sahip olma eğilimindedir (105). Akciğer transplant alıcısı 98 vakada 2 ölümcül vaka dahil olmak üzere, ÜSYE epizodlarının yaklaşık yarısında (%48.5) ve ASYE epizodlarının üçte birinde (%35.3) rinovirüs etken olarak saptanmıştır (106). İkiyüzelli akciğer transplant hastası arasında 116 solunum yolu epizodunun %33.9'unda geriye dönük olarak tanımlanmıştır. Alt solunum yolu enfeksiyonu bağımsız olarak akut red ve kronik allograft hastalık/disfonksiyon ile ilişkili bulunmuştur (107).

Şiddetli rinovirüs pnömonisi olan hastalarda, multifokal buzlu cam opasiteleri, bilateral düzensiz konsolidasyonlar ve interlobüler septal kalınlaşmalar kaydedilmiştir (29).

Rinovirüs enfeksiyonu için kanıtlanmış etkili bir tedavi yoktur. Proteaz proteinini hedefleyen antiviral tedavi, orta düzeyde klinik etki sağlamıştır. Test edilen diğer bir antiviral sınıfı, virüs ve konak hücre reseptörleri arasındaki bağlanmayı önleyen kapsid bağlayıcı ilaçlardır; bunlardan Pleconaril, FDA tarafından yan etkiler nedeniyle reddedilmiştir ve Vapendavir bir klinik çalışmada birincil sonlanım noktalarını karşılayamamıştır (10).

ADENOVİRÜS PNÖMONİSİ

Adenovirüsler, zarflı DNA virüsleridir ve geniş bir hastalık kliniği yelpazesine sahiptir. 7 alt grup (A-G) ve 52 serotipi mevcuttur. Akciğer hastalığına ağırlıklı olarak 1, 2, 3, 4, 5, 7, 14 ve 21 serotipleri neden olmaktadır. Adenovirüsün bulaşması solunum yolu, kişiden kişiye temas, fomitler veya fekal-oral yolla olabilir. Adenovirüs pnömonisi tipik olarak yeni doğanlar, bağışıklığı baskılanmış hastalar ve okul/askeri kamp popülasyonlarında daha sık gözlenmektedir (108,109). Hastalık lokalize veya yaygın olabilir, pnömoni, gastrointestinal hastalık, hepatit ve nefrit dahil olmak üzere birçok organ sistemini etkileyebilir. En yaygın formları pnömoni ve enterokolittir. İki veya daha fazla organ tutulumu olduğunda yaygın hastalık söz konusudur. Adenovirüs türleri A, B ve C de sırasıyla %36, %24 ve %30 oranında yüksek mortalite ile ilişkilirken, D, E ve F türleri nadiren yaşamı tehdit eden enfeksiyonlara neden olmaktadır. Adenovirüs enfeksiyonu, greft yetmezliği ile ilişkilendirilmiştir (110,111).

Toplumda adenovirüs enfeksiyonu salgınları bildirilmiştir ve adenovirüs serotip 14'ün neden olduğu ciddi vakalar ileri yaş, kronik altta yatan durumlar ve düşük lenfosit sayıları ile ilişkilendirilmiştir. Hastalar farenjit, laringotrakeobronşit, bronşiyolit veya bronkopnömoni ile başvurur. Çoğu immün sistemi yeterli hastada adenovirüs pnömonisi hafiftir ve iki hafta içinde geçer. Adenovirüs, terminal bronşiyollerin distalini etkiler ve nekrotizan bronkopnömoninin eşlik ettiği bronşiyolite neden olur. Solunum yolu epitel hücre lizisine neden olabilir. Monositopeni, multilobar infiltrasyon ve plevral efüzyon, immünkompetan erişkinlerde solunum yetmezliği ile ilişkilidir. Pnömonide immünkompetan hastalarda bile ölüm oranı %26.7 bulunmuştur. Bağışıklığı baskılanmış hastalarda ciddi pnömoni, akut solunum sıkıntısı

sendromu ve şiddetli ölümcül durumlara neden olmaktadır (29,112). İmmünsüpresyon durumunda yaygın Adenoviral enfeksiyonların kökeninin latent Adenovirüs enfeksiyonunun endojen reaktivasyonu olduğu düşünülmektedir. Adenovirüsün latent enfeksiyon oluşturma yeteneği, klinik örneklerde DNA varlığının yorumlanmasında zorluklara yol açmaktadır (110). Adenovirüsün doku hasarına neden olan sitoliz yaptığı ve hasarlı pulmoner kapillerlerin solunum yetmezliğine katkıda bulunduğu bilinmektedir. Ayrıca, C5a üreten fagositik hücrelerin aktivasyonu, oksidanların oluşumu, sitokin salınması ve sonunda bir sitokin fırtınası ile sonuçlanan düzensiz bir kompleman aktivasyonu gelişmektedir. Adenovirüs pnömonisi olan hastalar, yaşa ve hastalık öncesi koşullara bakılmaksızın ARDS ve hızlı kötüleşme gösterirler; bu nedenle agresif tedavi ve dikkatli takip zorunludur (113).

SOT hastalarında enfeksiyonların çoğu transplantasyondan sonraki ilk birkaç ayda teşhis edilmektedir. SOT alıcıları arasında Adenovirüs enfeksiyon insidansı, transplantasyondan sonraki ilk altı ay içinde %5-22'dir (114). Enfeksiyonların çoğu sporadiktir, ancak hastanede yatan SOT hastalarında nazokomiyal bulaşma tanımlanmıştır. Enfeksiyonlar virüsün reaktivasyonu nedeniyle de ortaya çıkabilir, çünkü alt grup C'deki bazı serotipler T lenfositler, tonsiller, adenoidler, bağırsak ve idrar yollarında latent bir enfeksiyona neden olmaktadır. Asemptomatik virüs enfeksiyonu semptomların yokluğunda, virüsün vücut sıvısında (kan, üst solunum yolu örnekleri, idrar ve dışkı) kültür, antijen testi veya PCR ile saptanmasıdır. SOT alıcılarında asemptomatik viremi yaygındır (%6.5-22.5) (115-117). Akciğer naklinde flu-like hastalık, nekrotizan pnömoni ve bronşiyolit obliterans gözlenmektedir. Transplanttan sonraki erken adenovirüs hastalığı Adenovirüs reaktivasyonunu ya da donör kaynaklı enfeksiyonu gösterir. İmmünsüpresyonun derecesi, bağımsız bir risk faktörü gibi görünmektedir. Kılavuzların mevcut güncellemesi, Adenovirüs sürveyans testinin asemptomatik alıcılarda yapılmaması gerektiğini vurgulamaktadır. Seri kantitatif PCR, semptomatik bir hastada tedaviye yanıt kararında rol oynayabilir (115,118). HSCT alıcıları arasında insidansı oldukça değişken olmakla birlikte %3-47 aralığındadır. HSCT yapılan hastaların %10.5'inde bir Adenovirüs enfeksiyonu meydana gelir; genç yaş, alternatif donör greftleri ve akut graft-versus-host hastalığı enfeksiyon için risk faktörleridir (29,112). Allojeniklerde otolog ile karşılaştırıldığında insidans çok daha yüksektir (119). Genellikle trans-

plantasyondan sonraki ilk 100 gün içinde tespit edilmiştir (114). Mutlak lenfosit sayısı < 300 hücre/ μ L olması kötü sonuçlar ile ilişkilendirilmiştir (120). Semptomatik adenovirüs enfeksiyonu olan 76 yetişkin HSCT alıcısı arasında mortalite oranı %26 bulunmuştur. Mortalite oranları pnömoni (%73) ve yaygın hastalık (%61) olanlarda daha yüksek bulunmuştur. Şiddetli lenfopeni, şiddetli graft-versus-host hastalığı (GVHD), HLA-uyumsuz transplantasyon, in vivo veya in vitro T-hücre depleasyonu, birden fazla bölgeden izolasyon, yüksek viral yük yüksek mortalite ile ilişkilidir (114,119). Adenovirüs pnömonisi allojenik greft alıcılarında %80'e varan yüksek bir mortalite taşımaktadır. T hücre tükenmesini (depleasyon) içeren alternatif donör transplantasyonu giderek daha fazla gerçekleştirildiğinden, adenovirüs enfeksiyonu yetişkin allo-HSCT'de artan bir etkiye sahiptir (119). Adenovirüs HIV ile enfekte hastaların %12-28'inde görülür. Mortalite CD4 sayısı ile ilişkilidir. (CD4 sayısı > 200/mm³ ise %17, < 200/mm³ ise %38) (114).

Adenovirüs pnömonisinde, çoğunlukla düzensiz konsolidasyonlar (%86.7), iki taraflı multifokal buzlu cam opasiteri (%66.7) ve plevral effüzyon (%73.3) gözlenmektedir. Tek taraflı hava bronkogramı içeren fokal opasite, lobar veya segmental dağılım da gözlemlenmektedir. Böyle bir radyolojik bulgu varlığında özellikle antibiyotiklere yanıt yetersiz, balgam Gram boyası ve kültürü negatif olduğunda adenovirüs enfeksiyonu akılda tutulmalıdır. Özellikle, ARDS'ye ilerlemiş hastalar, BT'de büyük bir tutulum ve plevral effüzyon göstermeye eğilimlidir. Hastalığın başlamasından sonraki bir hafta içinde, fokal konsolidasyon baskın bulgu olmaktadır. Bağışıklığı baskılanmış hastalar dalgalanma veya iyileşmeden ziyade ilerleyici bir radyolojik kötüleşme göstermişlerdir. Bu nedenle özellikle immün sistemi baskılanmış hastalarda radyolojik verilerin yakın takibi önemlidir. Parankimal anormallikler, hastaların çoğunda hastalığın başlangıcından yaklaşık iki hafta sonra hiçbir fibrozis görülmeden gerileme göstermiştir. Bronşiektazi, bronşiyolitisi obliterans ve tek taraflı hiperlüsens akciğer (Swyer-James-Macleod) sendromu gibi adenovirüs pnömonisinin uzun vadeli sekelleri gelişebilmektedir (29,112,113). Adenovirüs enfeksiyonu sırasında lökopeni, trombositopeni ve yüksek karaciğer enzimleri saptanmaktadır (121).

Adenovirüs enfeksiyonları için mevcut tanı yöntemleri viral kültür, doğrudan antijen tespiti, moleküler yöntemler ve histopatolojidir. Seroloji ve elektron mikroskopu klinik uygulamada rutin olarak kulla-

nılmamaktadır. Kullanılan teşhis yöntemleri enfeksiyon bölgesine ve toplanan örneğe bağlıdır. Biyopsi örneklerinin histopatolojik analizi, tanı için altın standart olmaya devam etmektedir. PCR kullanılarak viral genom tespiti, adenovirüs tanısında yaygın olarak kullanılmaktadır. Büyük ölçüde viral kültürün ve diğer eski teşhis yöntemlerinin yerini almıştır. Histopatolojik tanı mümkün olmadığında kullanılabilir. Kan, solunum sekresyonları, doku örnekleri ve dışkı PCR ile test edilebilir (115). Bir hastanın Adenovirüse özgü bağışıklık tepkisinin değerlendirilmesi, tedavi ihtiyacını belirlemeye yardımcı olabilir. SOT alıcılarını etkili bir immün yanıt varlığı açısından izleme olanağı sunabilir. Adenovirüse özgü T-hücre monitörizasyonu için adenovirüs kapsidinin en immünojenik kısmı olan hekson proteini kullanılmaktadır. Potansiyel olarak toksik antiviral tedaviye başlama veya idamekararında hastaların belirlenmesi için faydalı olabilir (122).

Tedavi stratejileri arasında antiviral ajanlar, immün-modülasyon ve adaptif immünoterapi yer alır. Tedavinin ilk ve en önemli bileşeni, destekleyici bakım ve bağışıklığı baskılamada azalmanın sağlanmasıdır. Şu anda hangi immünsüpresif ajanın azaltılacağı veya kesileceği ya da ne zaman yeniden başlatılacağı konusunda bir fikir birliği yoktur. Hastalığın iyileşmesinin antiviral tedaviye mi yoksa immünsüpresyonun azaltılmasına mı atfedebileceğini belirlemek zordur. Adenovirüs enfeksiyonlarının tedavisi için FDA tarafından onaylanmış antiviral ajan yoktur. Cidofovir ve Ribavirin kullanımı olgu sunumları ve olgu serilerine dayanmaktadır. Viral DNA polimerazı inhibe eden bir sitozin nükleotid analogu olan Cidofovir, tüm serotiplere karşı in vitro aktiviteye sahiptir. Ancak önemli nefrotoksisite (%50) ve nötropeni (%20) etkileri vardır. Çoğu transplant merkezinde intravenöz Cidofovir, şiddetli, progresif veya dissemine Adenovirüs hastalığının tedavisi için standart uygulama olarak kabul edilir. Cidofovir rejimleri genellikle merkeze özgü protokollere dayanmaktadır. Doz, böbrek fonksiyonuna göre ayarlanmalıdır. Nefrotoksisite riskini en aza indirmek için hiperhidrasyon ve Probenesid uygulanmalıdır. Hemodiyaliz hastalarında ilacın intrasellüler dağılımını sağlamak için Cidofovir uygulamasından bir saat önce ve dört saat sonra hemodiyalizin durdurulmasına dikkat edilmelidir. Endike ise, antiviral tedaviye, başlangıçta pozitif olan bölgelerden üç negatif Adenovirüs örneğinin dökümantasyonuna göre ve semptomlar gerileyene kadar devam edilmelidir. Asemptomatik Adenovirüs enfeksiyonu için Cidofovir uygulaması

genellikle gerekli değildir ve nefrotoksisite riski hastalığın ilerleme riskine karşı değerlendirilmelidir. Ribavirin ve Gansiklovir tedavi için önerilmemektedir. İntravenöz immünooglobulinler, özellikle hipogammaglobulinemili seçilmiş hasta grubunda faydalı olabilir. Adaptif T-hücre tedavisi ümit verici yeni bir seçenektir, ancak henüz SOT alıcılarında kullanımını destekleyen hiçbir veri yoktur. Allo-HSCT'den sonra viral enfeksiyonun kontrolü için T-hücre yanıtı zorunlu olduğundan, selektif olmayan donör lenfosit transfüzyonu uygulanmıştır, ancak bu yaklaşımın güvenliği ciddi GVHD riski nedeni ile sınırlı kalmıştır. Yaygın hastalık adjuvan adaptif immünoterapiye rağmen olumsuz seyredebilmektedir (115,119). Cidofovirin oral yoldan kullanılan lipid konjugatı Brincidofovirin, ağır vakalarda Adenovirüs tedavisi için umut verici bir ilaç olabileceği düşünülmektedir (123). Adenovirüs-4 ve 7 için canlı aşı formülasyonu, Ekim 2011'de ABD'de askeri birliklerde başarıyla kullanılmıştır. Tip 4 ve 7'ye karşı gelişen antikörlerin diğer serotiplere karşı çapraz koruma sağladığı düşünülmektedir (114).

HERPES VİRÜSLERİ

Akut veya kronik enfeksiyona neden olabilen büyük DNA virüsleridir. Herpesvirüsler, dokuda latent kalma yeteneğine sahiptir. Herpes Simpleks Virüs (HSV) tip 1 ve 2, Varisella Zoster Virüsü (VZV), Epstein-Barr virüsü (EBV), Sitomegalovirüs (CMV) ve Herpesvirüs 6 ve 7 dahil olmak üzere bir dizi ciddi patojenik Herpesvirüs vardır. Herpesvirüs solunum yolu enfeksiyonları, birincil enfeksiyon ve yeniden aktivasyon şeklinde gösterilmiştir. HSV-1, HSV-2, EBV ve CMV'nin akciğer tutulumu, ağırlıklı olarak bağışıklığı baskılanmış konakçılarda gösterilmiştir (29).

CMV Pnömonisi

CMV, herpesvirüs ailesinin üyelerinden bir DNA virüsüdür. Beta Herpes alt ailesinde yer almaktadır. Tek enfeksiyon kaynağı insandır. CMV, dünya çapında her yerde bulunan bir virüsdür. Seroprevalansı coğrafi olarak değişir, sosyoekonomik düzeyi yüksek toplumlarda yetişkinler arasındaki seropozitiflik oranı %50-60, gelişmekte olan toplumlarda ise %90-100'dür. Kadınlarda, yaşlılarda ve geliri düşük olanlarda daha yüksektir. Zayıf sosyo-ekonomik durum ve yakın temas viral bulaşmayı kolaylaştırmaktadır. Enfeksiyon genellikle enfekte vücut sıvılarıyla temas yoluyla yaşamın erken dönemlerinde edinilir. Pek çok vücut sıvısında bulunduğu için; cinsel ilişki, kan transfüzyonu, solid organ veya kemik iliği transplantasyonu, emzirme ve virüsü saçan kişilerle yakın

temas gibi yollarla bulaşabilmektedir. Gebelik döneminde geçirildiğinde ise vertikal yolla bulaş söz konusudur. Primer enfeksiyon sonrasında CMV vücutta hayat boyu latent olarak kalmaktadır. İnkübasyon süresi 4-12 haftadır (124,125). Ülkemizde yedi yaş öncesi %82.1 olan seroprevalans oranı bu yaştan sonra %96.8'e yükselmiş ve CMV enfeksiyonu açısından yedi yaş üzerinde olmak istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (126). Diğer herpes virüsleri (HHV-6 ve HHV-7) ile enfeksiyon CMV hastalığına zemin hazırlayabilir, ancak klinik sonuç üzerinde herhangi bir etkisi yoktur (127).

Doğuştan gelen veya CMV'ye özgü bağışıklık bozuklukları: TLR gen polimorfizmleri, mannoz bağlayıcı lektin eksikliği veya polimorfizmi, kemokin ve sitokin kusurları, CMV'ye özgü CD4 + ve CD8 + T hücrelerinde programlanmış hücre ölümüdür (125). İnterstisyel fibrositler, alveolar epitel hücreleri ve endotel hücreleri, CMV enfeksiyonunun hedef hücreleridir. CMV pnömonisi, fibrinöz eksüdalı yaygın alveolar ödem ile akut interstisyel pnömonidir. Multifokal nodüler infiltrasyon enfekte hücre alanlarını temsil eder (29). İmmünokompetan bireylerdeki enfeksiyonların çoğu iyi huylu ve kendi kendini sınırlayan enfeksiyonlar olsa da CMV, transplant alıcıları gibi bağışıklığı baskılanmış kişilerde önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. SOT alıcıları arasında rutin CMV profilaksisi uygulanmasından önce, CMV hastalığı tipik olarak transplantasyondan sonraki ilk üç ay içinde ortaya çıkmaktaydı. Antiviral profilaksinin tamamlanmasından sonra donör pozitif/alıcı negatif (D+/R-) hastalarda geç başlangıçlı CMV hastalığı ortaya çıktığı için epidemiyoloji değişmiştir. CMV enfeksiyonu ve hastalığı insidansı, organ naklinin türüne, verici ve alıcının serolojik durumuna ve kullanılan önleme stratejilerine göre değişmektedir. Mevcut veriler, CMV hastalığı insidansının transplantasyondan bir yıl sonra %1-2 olduğunu göstermektedir. Bu hastalar, toplum ortamlarında doğal bulaşma yoluyla enfeksiyonu alabilirler. Kan ürünleri, virüsü aktarabilir ve bu nedenle bu hastalar, kan tranfüzyonu gerektiriyorsa, CMV negatif kan ürünleri almalıdır. Antiviral profilaksi alan hastalardaki CMV hastalığı, antiviral ilaç uygulamasının kesilmesinden sonra ortaya çıkar. Bu durum "geç başlangıçlı CMV hastalığı" olarak adlandırılır. Geç başlangıçlı CMV hastalığı, allogreft yetmezliği ve mortalite ile ilişkili olmaya devam etmektedir. CMV D-/R- durumu olan hastalar en düşük CMV hastalığı riski taşırlar. CMV seropozitif donörden D(+) organ alan CMV seronegatif R(-) hastalar, allogreftte iletilen latent virüsün

reaktivasyonundan kaynaklanan birincil CMV hastalığı açısından yüksek risk altındadır. “Yüksek riskli” D+/R- hastalar, kullandıkları ilaçlardan kaynaklı etkili bir bağışıklık tepkisi oluşturma yeteneğinden yoksundur. İmmünsüpresyon, immünsüpresif ajanların tipi, süresi ve dozu, yaş ve altta yatan komorbiditeler gibi birçok belirleyiciden etkilenen dinamik bir durumdur. CMV ile allogreft reddi arasında iki yönlü bir ilişki vardır. Allogreft reddi, CMV’yi yeniden aktive eden proinflamatuvar bir ortam yaratır ve allogreft reddi tedavisi, viral replikasyonu kontrol etmek için gerekli bağışıklık tepkisi oluşturma yeteneğini bozar. Allogreft reddi, CMV D+/R- karaciğer ve böbrek nakli hastalarında geç başlangıçlı CMV hastalığının ortaya çıkışı ile güçlü bir şekilde ilişkilidir (125).

Kalp naklinden sonraki ilk ayda antiviral profilaksi ve ardından önleyici tedavi alan kalp alıcılarında, ilk yıldaki CMV enfeksiyonu insidansı %47 ve hastalık insidansı %7.5 saptanmıştır (128). 6-12 ay süreyle antiviral profilaksi alan akciğer transplant alıcıları arasında CMV hastalığı insidansı %14,9, D(+) grupta ise %26.6 bulunmuştur (129). Akciğer ve ince bağırsak nakli alıcıları, böbrek ve karaciğer nakli alıcılarına kıyasla daha yüksek CMV enfeksiyonu riski taşırlar; bu durum immünsüpresyonun yoğunluğu ve transplante edilen lenfoid doku miktarı ile ilişkilidir. T hücrelerini azaltan veya fonksiyonlarını bozan tedaviler (Antitimosit globulinler veya Alemtuzumab) CMV enfeksiyonu riskini arttırmaktadır. Ancak bazı yeni immünsüpresif ilaçlar daha düşük bir CMV enfeksiyonu riski ile ilişkilendirilmiştir. mTOR inhibitörleri (Sirolimus, Everolimus) kullanımında CMV enfeksiyon riskinin daha düşük olduğu bildirilmiştir (130,131).

CMV enfeksiyonu genellikle grip benzeri hastalık, ateş ve halsizlikle başlar, sıklıkla lökopeni ve trombositopeni gözlenmektedir. CMV hastalığı, nakledilen organın tipine bağlı olarak, sırasıyla karaciğer, böbrek, akciğer, kalp ve pankreas nakli alıcılarında hepatit, nefrit, pnömoni, miyokardit ve pankreatit şeklinde ortaya çıkabilir. CMV’nin immünmodülatör özellikleri nedeniyle bir dizi dolaylı etkiye neden olduğu bilinmektedir. Bunlar; artmış bakteriyemi riski, invaziv mantar enfeksiyonları, karaciğer transplantasyonundan sonra tekrarlayan hepatit C ve EBV ilişkili post-transplant lenfoproliferatif bozukluk gibi malignitelerdir. CMV aynı zamanda, endotel hücrelerinin enfeksiyonu ile ilişkili olan artmış vasküler tromboz ile ilişkilendirilmiştir. Akut ve kronik allogreft reddi ve allogreft başarısızlığı, böbrek transplantasyonundan sonra kronik allogreft nefropatisi, karaciğer transplantasyonundan sonra hepatik arter

trombozu, kalp transplantasyonundan sonra koroner vaskülopati ve akciğer transplantasyonundan sonra bronşiyolitisi obliterans gelişebilmektedir. Son zamanlarda CMV, transplantasyondan sonra yeni başlayan diabetes mellitus oluşumu ile ilişkilendirilmiştir (125).

Allojenik HSCT sonrası CMV reaktivasyonu, CMV seropozitif hastalarda %30-60, seronegatif hastalarda ise %0-12 oranında gözlenmektedir (132). CMV enfeksiyonu tipik olarak, HSCT’den sonraki ilk 100 gün içinde görülür ve başlıca pnömoni ve gastrointestinal hastalığa yol açar. Ancak profilaktik antiviral ilaçların kullanımıyla birlikte HSCT’den sonraki 100 günden daha geç dönemde görülmektedir ve CMV pnömoni oranı %50’den fazladır (133). Rekürrens kronik GVHH gelişen ve immünsüpresyon süresi uzayan hastalarda gözlenmektedir. CMV hastalığı antiviral profilaksinin bittiği dönemde ortaya çıkmaktadır (134). HIV ile enfekte kişilerde, CMV pnömonisi prevalansı %20-60 arasında değişmektedir (135). Enflematuvar romatolojik hastalıklar ve CMV arasında, diğer bazı virüslerde olduğu gibi benzer, sebep sonuç ilişkisi kurulamamıştır. Bu hastalıkların tedavisinde kullanılan immünsüpresif ilaçların etkisi ile ortaya çıkan fırsatçı enfeksiyonlar arasında CMV enfeksiyonları da sayılmaktadır. Ancak bu komplikasyonun, kullanılan ilaçlara bağlı olup olmadığı net olarak ortaya konamamıştır (136).

CMV pnömonisinin sınıflandırılması:

Kanıtlanmış: Akciğer dokusunda virüs izolasyonu, hızlı kültür, histopatoloji, immünhistokimya veya DNA hibridizasyon teknikleri ile belgelenmiş CMV ile birlikte pnömoninin klinik semptomları ve/veya belirtileri (görüntüleme yeni infiltrasyonlar, hipoksi, takipne ve/veya dispne).

Muhtemel: CMV virüsü izolasyonu, BAL sıvısı kültürü veya BAL sıvısında CMV DNA miktarının klinik semptomlar ve/veya pnömoni belirtileri ile birlikte tespiti. Şu anda CMV DNA’sı için kesin bir eşik değeri yoktur.

Olası: Kanıtlanmış veya muhtemel kriterlerin olmaması.

Belirsiz: Kanıtlanmış veya muhtemel kriterlerin olmaması ve CMV dışındaki yaygın solunum yolu virüsünün eşzamanlı izolasyonu.

CMV tanısı ve takibinde kullanılan testler: Sero-loji, virüs kültürü, histopatoloji, antijen tayini (pp65 antijeni), Kantitatif Nükleik Asit Tespiti (KNAT) (genellikle PCR yöntemi kullanılmaktadır), Hücre-

sel İmmün Assay'lerdir. Bugün için ülkemizde ve dünyada rutin olarak kullanılan testler; nakil öncesi dönemde ELİSA yöntemi ile Anti CMV IgG takibi ve transplantasyon sonrasında hastalık şüphesi olduğunda KNAT testi ve histopatolojidir (136). CMV NAT'nin en büyük dezavantajı, test standardizasyonunun olmaması nedeniyle laboratuvarlar arasında test sonuçlarının değişkenliğidir. 2010 yılında, DSÖ laboratuvarlar arasında standardizasyon sağlamak için uluslararası bir referans yayınlamıştır ancak henüz beklenen standardizasyon sağlanamamıştır, bu nedenle CMV DNA miktarı aynı örnekte farklı PCR kitleri ile farklı sonuçlar verebilmektedir (125). Bronkoalveolar lavaj ve BOS'da kantitatif PCR çalışmasının tanıda yardımcı olabileceği vurgulanmıştır (130). CMV pnömonisinde tek başına CMV PCR ile tanının kesin olmadığı düşünülmeyle birlikte, BAL da CMV PCR tespitinin yüksek prediktif değerini gösteren bazı çalışmalar yayınlamıştır. Çok yakın zamanda, iki bağımsız çalışma bronşiyal lavajda PCR işleminin (biyopsi ile ilişkili kanama riskinden kaçınmak için) CMV pnömonisi tanısında invazif akciğer biyopsisinin yerini alabileceğini göstermiştir (137). SOT alıcılarında CMV enfeksiyon riskini değerlendirmek için seroloji ve CMV'ye özgü hücresel bağışıklığı ölçen yeni immünolojik testler kullanılabilir (138).

CMV pnömonisinde baskın radyolojik bulgular bilateral asimetrik GGO, küçük sentrilobüler nodüller ve hava bronkogramı içeren konsolidasyondur. Kalınlaşmış interlobüler septalar da görülmektedir. Bununla birlikte, kitle benzeri infiltratlar AIDS'li hastalarda daha sık gözlenmektedir. Erken dönemde, kemik iliği naklinden 100 gün sonrasına kadar, en yaygın gözlenen iki patojen CMV ve anjiyoinvaziv Aspergillozdur. *Pneumocystis jirovecii* de kemik iliği naklinden sonra erken dönemlerde ortaya çıkmaktadır. CMV veya *Pneumocystis*'e bağlı pnömoni arasındaki ayırım, hastalığın erken evresinde özellikle BT görüntülerinde bilateral GGO görüldüğünde zordur. Ancak küçük nodüller ve konsolidasyon CMV pnömonisinin tipik özellikleridir, apikal dağılım ve homojen GGO ise *Pneumocystis carinii* pnömonisi olan hastalarda daha sık görülmektedir (29).

SOT alıcılarında CMV hastalığını önlemek için iki ana tedavi stratejisi vardır: antiviral profilaksi ve önleyici tedavi. Nakil alıcılarında CMV enfeksiyonu için en riskli dönem nakilden sonra immünsüpresyonun en yoğun olduğu ilk üç aydır. Bu nedenle tüm hastalara veya risk altındaki hastalara transplantasyonun 10. gününden itibaren, tanımlanmış bir süre için (üç-altı ay) antiviral ilaç tedavisi uygulan-

maktadır (136). Bazı merkezlerde, en yüksek risk döneminde antiviral profilaksi kullanılan ve orta riskli dönemde önleyici tedaviye geçilen hibrit bir yaklaşım kullanılmaktadır. Antiviral profilaksinin avantajları, ilaç uygulamasının kolaylığı, diğer herpes virüslerin (HSV, VZV, EBV, HHV-6) neden olduğu enfeksiyonlardan korunma, allogreft reddi, fırsatçı enfeksiyonlar ve mortalite gibi CMV ile ilişkili "dolaylı" etkilerin azaltılmasıdır (125). Bugün için proflekside kullanılan antiviral ajanlar Valgansiklovir ve Gansiklovirdir. Ciddi lökopeni gelişen böbrek alıcılarında alternatif olarak yüksek doz oral Valasiklovir kullanılabilir. Yeni bir ajan olan Letermovirle ilgili başarılı ilk sonuçlar mevcutsa da henüz rehber önerisi aşamasında değildir. Profilaksi süresi seropozitif alıcılarda kısa süre (üç ay) önerilirken, seronegatif alıcılar ve seropozitif olduğu halde immünsüpresyon artışına gidilen (rejeksiyon tedavisi gibi) alıcılarda veya farklı organ tiplerinde (akciğer, kompozit doku nakli gibi) daha uzundur (6-12 ay) (130). Bazı hastalarda antiviral profilaksi bitimini takiben gelişen CMV pnömonisi bildirilmiştir. Bunun nedeni bu dönemde devam eden immünsüpresyon nedeniyle CMV spesifik hücresel bağışıklığın gelişmemiş olmasıdır. Geç dönem CMV hastalığı için risk faktörleri D+/R- serodurum, immünsüpresyonun yüksek doz uygulanması, akciğer transplantasyonu ve allograft rejeksiyonudur (136).

CMV pnömonisi tedavisinde tercih edilen ilaç intravenöz Gansiklovirdir. Oral Valgansiklovir'in etkinliği belirlenmemiştir. Ek olarak CMV immünglobulin kullanmanın yararına ilişkin sınırlı veri vardır. Fos-carnet ve Cidofovir, dirençli enfeksiyonların tedavisi için ayrılmıştır (139). Hastalığın tedavisi sırasında mutlaka böbrek fonksiyonları takip edilmeli ve buna göre doz ayarlanmalıdır. Tedavi sırasında düzenli aralıklarla kan sayımı yapılmalıdır. Lökopeni geliştiği durumlarda tedavide değişiklik, kesme veya doz ayarlamasına gidilmez, öncelikle granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) başlanarak yanıt beklenir. Tedavi süresince optimal Gansiklovir ve Valgansiklovir dozunun kullanılması; etkin yanıt alınması, direnç ve yan etki gelişiminin önlenmesi için çok önemlidir. Eş zamanlı rejeksiyon sürecindeki hastalar dışında; ağır CMV hastalığı, yetersiz klinik yanıt, yüksek viral yük ve sitopeni varlığında immünsüpresif doz veya sayısının azaltılması önerilir. CMV hastalığı tedavisinde alternatif tedavi ajanı Foskarnettir. SOT hastalarında Asiklovir, Valasiklovir, CMV immünglobulin önerilmez. Optimum tedavi süresi hastanın tedavi yanıtı ve vireminin düzelmesi ile kişisel bazda yapı-

lır. En kısa tedavi süresi iki haftadır. Tedavi süresince haftalık viremi takibi yapılmalıdır, bir veya ardışık iki negatif sonuç bulunduğu takdirde tedavi sonlandırılabilir. Tedavi sırasında özellikle başlangıçta viral yük azalmayabilir hatta artabilir, bu durum tedavi değişikliği gerektirmez (136). Birçoğu çeşitli araştırma aşamalarında olmasına rağmen, şu anda mevcut bir CMV aşısı bulunmamaktadır. CMV aşısı, glikoprotein B konjugatı ile çalışma aşamasındadır (139).

Herpes Simpleks Virus Pnömonisi

Herpesvirüs alfa alt ailesinin üyesidir. Herpes simpleks virüsü, mukokütanöz enfeksiyonlar, merkezi sinir sistemi enfeksiyonları ve iç organ enfeksiyonları dahil olmak üzere çeşitli hastalıklarla ilişkili bir DNA virüsüdür. HSV tip 1 ve 2'nin pnömoniye neden olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, virüsün asemptomatik saçılımı ile hastalığı ayırt etmek zordur. Herpesvirüsler, MHC I ve II moleküllerini hücre yüzeyinden down-regüle ederek bağışıklık sisteminden kaçarlar. Birincil enfeksiyondan sonra, konakçıda ganglion nöronları içinde latent bir durumda kalabilirler. Enfeksiyonun yeniden aktivasyonu, belirli bir nöron dermatomunda meydana gelir. Özellikle bağışıklığı baskılanmış konakta pnömoni ortaya çıkabilir (13,140).

HSV pnömonisi nadirdir ve sağlıklı kişilerde iyi tolere edilir ancak immün sistemi baskılanmış ve hava yolları çeşitli yollarla travmatize olmuş hastalarda daha ağır seyretmektedir. Predispozan konak faktörleri arasında şiddetli yanıklar, edinilmiş immün yetmezlik sendromu (AIDS), malignite, organ nakli, entübasyondan kaynaklanan travma, duman inhalasyonu ve kronik sigara içimi sayılabilir. Birincil HSV enfeksiyonu, kutanöz veya oral vezikül sıvısı yoluyla yakın kişisel temasla bulaşmaktadır. Alt solunum yolu tutulumu için iki olası yol vardır: aspirasyon, orofaringeal enfeksiyonun alt solunum sistemine yayılması ve sepsisli hastalarda hematogen yayılım. HSV enfeksiyonu patolojik değerlendirmede üç tür pulmoner tutulum gösterebilir: nekrotizan trakeobronşit, nekrotizan pnömoni ve interstisyel pnömoni. Solunum yolu enfeksiyonu olan hastalarda ateş, produktif öksürük, nefes darlığı ve trakeal ülserlerle ilişkili psödomembranların neden olduğu üst hava yolu tıkanıklığı gözlenmektedir. HSV hava yollarında ve alveollerde sitopatik etkilere sahiptir. İntranükleer inklüzyon içeren mononükleer veya multinükleer epitel hücrelerinin varlığı, HSV pnömonisini düşündürmektedir. Bronkoalveolar lavaj sıvısı, biyopsi dokusu ve bronşiyal fırça örneklerinde multinükleasyon

ve intranükleer inklüzyon (Cowdry A tipi) gibi sitopatik hücresel değişiklikler gözlenmektedir (141). Açık akciğer biyopsisi yapılan HSV pnömonili bir hastada BT görüntülerindeki GGO alanları yaygın alveolar hasara karşılık gelmiştir. HSV pnömonisinde BT de bilateral simetrik diffüz GGO (%72) ve multifokal konsolidasyonlar (%52) ve interlobüler septal kalınlaşmalar (%24) gözlenmiştir. Kaldırım taşı görüntüsü *Pneumocystis* pnömonisini, nodüller anjiyoinvaziv mantar enfeksiyonlarını ve lobar konsolidasyon bakteriyel pnömoniyi taklit eder. Nodüler patern HSV pnömonisine göre VZV pnömonisinde daha yaygın olarak gözlenmektedir. İmmün sistemi baskılanmış ve immünkompetan hastaların BT bulguları arasında farklılık gözlenmemiştir (29,142,143).

Amerikan Transplantasyon Derneği'nin Bulaşıcı Hastalıklar Uygulama Topluluğu'nun güncellenmiş kılavuzlarına göre transplant alıcılarının çoğu HSV-1 veya 2 için seropozitifdir. İmmün sistemi yeterli kişilerle karşılaştırıldığında, SOT alıcılarında daha şiddetli klinik belirtiler gözlenir ve tedaviye yanıt daha yavaştır (144). Ampirik antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen pnömonili, bağışıklığı baskılanmış olguların %42.2'sinde BAL da HSV-1 PCR pozitifliği ve %24.4 hastada viral yük 103-107 kopya/mL arasında değişen HSV-1 pnömonisi saptanmıştır. HSV pnömonisi için yatkınlık yaratan faktörler boğaz sürüntüsünde HSV-1 pozitifliği ve SOT bulunmuştur (145). Bazı çalışmalar BAL'daki HSV viral yükü ile kötü sonuçlar arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (146). Pnömoni ile birlikte BAL sitolojisinde pozitif sitopatik etki, hastanede kalış süresinde artış ve mekanik ventilasyon ihtiyacı ile ilişkili bulunmuştur. İmmünsüpresif hastalarda HSV pnömonisinin klinik belirtileri ateş, nefes darlığı, plöritik göğüs ağrısı ve öksürüktür (147).

YBÜ'ne kabul edilen septik şok hastalarının %26'sında HSV viremi prevalansı bildirilmiştir. Klinik olarak kötüleşen uzun süreli ventile edilen hastaların %21'inde histolojik olarak kanıtlanmış HSV bronkopnömonisi olduğu yayınlanmıştır. Antibiyotiğe dirençli ventilatör ilişkili pnömonisi olan tüm hastalarda solunum sekresyonlarında HSV'nin test edilmesi ve 105 kopya/mL'den fazla tespit edilirse Asiklovir tedavisinin başlanmasını öneren yayınlar vardır (148).

İmmün sistemi baskılanmış hastalarda mukokütanöz lezyon varlığında nükleozid analogları ile tedavi önerilmektedir: Oral Asiklovir, Valasiklovir veya Famsiklovir. Tedaviye lezyonlar tamamen iyileşene kadar ve minimum beş-yedi gün devam edilmelidir.

Bununla birlikte, yaygın, viseral tutulum olduğunda, daha yüksek intravenöz dozlar uygulanmalıdır. Tedavi en az 14 gün verilmeli, santral sinir sistemi tutulumu eşlik ettiğinde 21 güne kadar uzatılmalıdır. Solid organ nakli yapılan hastalarda HSV profilaksisi CMV profilaksisi ile veya CMV için profilaksi almayan hastalarda Asiklovir, Valasiklovir veya Famsiklovir ile yapılmaktadır (149).

Varicella Zoster Virüs Pnömonisi

Varicella-zoster virüsü, insanları enfekte eden DNA herpes virüslerinden biridir. Çocuklarda birincil enfeksiyon veya suçiçeği ve yetişkinlerde reaktivasyon veya zona şeklinde seyreden iki klinik duruma sebep olmaktadır. Varicella-zoster virüsü enfeksiyonu (yani suçiçeği) genellikle çocuklarda kendi kendini sınırlayan iyi huylu bir hastalıktır. Ancak yaygın suçiçeği-enfeksiyonu %9-50 ölüm oranlarına neden olabilir ve pnömoni en yaygın ve ciddi komplikasyonudur. Primer suçiçeğinde akciğerlere yayılma (%50), herpes zoster hastalarına (%5) göre daha yüksektir. Döküntü, VZV pnömonisinden önce gözlenmektedir. Ancak sorumlu vakalarda tanıyı doğrulamak için serolojik değerlendirme yapılabilir. Üst solunum yolu salgıları ve veziküllerdeki sıvıda enfekte viral parçacıklar, bulunabilir (13). Ana risk faktörü, ileri yaştır. Yaşlı bireylerde VZV'ye özgü hücre aracılı bağışıklıkta fizyolojik bir düşüş olmaktadır. Bağışıklığı baskılanmış hastalarda yaygın hastalık riski artmaktadır. GVHH, VZV yayılmasının bir prediktörüdür. Çocuklardan elde edilen verilere göre, pnömoninin en iyi prediktörü başlangıçtaki mutlak lenfosit sayısıdır. Pnömoni genellikle kutanöz lezyonların başlamasından bir-altı gün sonra ortaya çıkar. Ancak öksürük, takipne ve göğüste sıkışma gibi semptomlar kutanöz lezyonların ortaya çıkmasından önce başlayabilir (13,150,151).

Yaşlı veya bağışıklığı baskılanmış hastalarda pnömoni akut solunum sıkıntısı sendromuna ilerleyen tabloya neden olabilir (152). HSCT alıcıları, VZV reaktivasyonu ve ilişkili komplikasyonlar için yüksek risk altındadır. Mortalitenin immünosüpresif tedavi alan hastalarda (%62.5) ve GVHH gelişenlerde (%75) daha yüksek olduğu bilinmektedir (153). Solid organ nakli alıcıları genellikle genel popülasyondakilere benzer birincil Varicella semptomları ve tipik olarak ateş ile başvurur. SOT alıcıları, birincil suçiçeği geliştirirken pnömoni gibi komplikasyonlar açısından daha büyük risk altındadır. SOT alıcılarında iç organ tutulumu, şiddetli cilt hastalığı ve yaygın intravasküler pıhtılaşma ortaya çıkabilir. Bakteriyel süperenfeksiyon ve nadiren nekrotizan fasiit gibi ikincil komplikasyonlar da morbidite ve mortalitede artışa neden olmaktadır (154).

YBÜ'nde takip edilen şiddetli VZV pnömonili 102 hastanın yarısında altta yatan immün yetmezlik bulunmuştur. Esas olarak bozulmuş hücresel immün yanıt (lenfoproliferatif bozukluklar, solid organ transplant alıcıları için immünsüpresif ilaçlar ve/veya steroid maruziyeti) ile ilişkilidir. Fiberoptik bronkoskopi yapılan hastaların %36'sında bronş mukozasında veziküler lezyonlar saptanmıştır. Önceki otopsi çalışmaları, bu lezyonların hem üst ve alt solunum yollarında bakteriyel koenfeksiyonu arttıran nekrotik ve hemorajik odaklardan sorumlu olduğunu göstermiştir. Hastalarda yüksek oranda bakteriyel koenfeksiyon (%69) gelişmiştir. Hastaların yarısından fazlası invaziv mekanik ventilasyona ihtiyaç duymuştur ve bunların %80'inde ARDS gelişmiştir. YBÜ'nde mortalite %43'e ulaşmıştır (152). İlk hastalıktan iyileşme ile birlikte, akciğer parankiminde rastgele dağılmış küresel birleşik olabilen çok sayıda 5-10 mm'lik nodüller gözlenir. Değişik boyutlarda (1-10 mm) dağınık küçük kalsifikasyonlar görülebilir. Bu küçük kalsifiye nodüller, akciğer tüberkülozu veya pnömokonyoz gibi hastalıklarla karışabilir, ancak suçiçeği enfeksiyonu olan hastalarda bu kalsifikasyonlar genellikle çok küçüktür (2-3 mm), çok sayıdadır ve sentrilobüllerden ziyade rastgele dağılmıştır. Histolojik olarak nodüller, hyalinize kollajen ve nekrotik dokuyu çevreleyen lamelli fibröz kapsülden oluşur. Deri lezyonlarının düzelmesinden sonra, küçük akciğer nodülleri tipik olarak bir hafta içinde kaybolur ya da birkaç hafta devam edebilir. BT de genellikle her iki akciğerde yaygın GGO, yamalı GGO ve nodüller gözlenir. Hiler lenfadenopati ve plevral efüzyon nadir olarak bulunabilir. Akciğer transplantasyonu yapılan hastalarda mediastinal lenfadenopati ve interlobüler septal kalınlaşma bildirilmiştir. Bu bulgular, antiviral tedavi sonrası cilt lezyonlarının iyileşmesiyle ortadan kalkar. Aktif suçiçeği olan ve küçük nodüllerle yeni pulmoner infiltratları olan hastalarda, Zoster virüs pnömonisi düşünülmeli ve dışlanmalıdır (29).

Suçiçeği enfeksiyonu tanısı genellikle klinik bulgulara (döküntü, pulmoner semptomlar ve suçiçeği olan bir hastayla temas öyküsü) dayanarak konulabilir. Bronkoalveolar lavaj (BAL) örneğinin PCR analizi ile Varicella pnömonisi tanısı kesinleştirilebilir. Gerektiğinde viral kültür ve direkt floresan antikor testi kullanılabilir (13,150,151). VZV ve HSV, birincil enfeksiyondan sonra nöral ganglionlarda yaşam boyu latent kalabilen virüslerden bu nedenle SOT sonrası profilaksi kullanılmazsa alıcıların %70'inde enfeksiyon görülebilir. Antiviral profilaksinin, SOT'u takiben altı ay ve HSCT'yi takiben bir yıl boyunca verilmesi

tavsiye edilmektedir (150,155). *Varicella* pnömonisi şüphesi olan hastalarda, yüksek doz Asiklovir ile tedavi gecikmeden başlanmalı ve en az yedi gün devam etmelidir. Yardımcı tedavi olarak steroid kullanımı tartışmalıdır (156).

İmmünokompetan yetişkinlerde VZV primer enfeksiyonu ve reaktivasyonunu önlemek için etkili aşilar vardır fakat bu aşilar canlı virüs aşiları oldukları için immünsüpresif hastalarda kontrendikedir. Hastalığı önleme esas olarak antiviral stratejilere odaklanmıştır (155). Zoster aşısı canlı/atenüe ve rekombinant olmak üzere iki formda mevcuttur. Elli yaş üzeri nakil adaylarında aşı nakilden en az dört hafta önce önerilirken nakil sonrası yalnızca rekombinant aşı uygulanabilir. Aşı immünsüpresif/immünmodülatuar tedavi alan hastalarda kontrendikedir. Ancak son yıllarda bu hastalardaki zona zoster riskinin yüksekliğini göz önüne alarak, seçilmiş, düşük doz immünsüpresyon alan hastalarda herpes zoster aşısının yapılabileceği belirtilmektedir. Özellikle janus kinaz inhibitörü alan hastalar herpes zoster reaktivasyonu açısından yüksek risklidir. Amerikan Romatoloji Cemiyeti, 50 yaş üzerindeki immünkompetan romatoloji hastalarında zoster aşısını önermektedir. Düşük doz immünsüpresyon alan hastalarda herpes zoster aşılması için bir uzman görüşü alınabilir. Zoster aşısı biyolojik ajan, Siklosporin A, Siklofosfamid, yüksek doz sistemik steroid (iki haftadan uzun süre ≥ 20 mg/gün prednizon veya eşdeğeri), yüksek doz Metotreksat, yüksek doz Azatiopirin, yüksek doz Merkaptopürin, Leflunomid, Mikofenolat Mofetil kullananlarda kontrendikedir. Bununla birlikte, düşük doz immünsüpresif tedavi alan, immünsüprese olması beklenen ya da immünbaskılayıcı bir hastalıktan düzelmiş olan hastalarda da aynı ilkelerin geçerli olduğu belirtilmiş, rekombinant aşı için daha kapsayıcı bir öneri henüz yapılmamıştır. HIV'da Varisella aşısı CD4 sayısı $> 200/\text{mm}^3$ olan hastalarda önerilir. Ciddi immünsüpresyonda yapılmaz. Önceden bağışıklık kanıtı olmayan hastaya VZV teması olduğunda temas sonrası profilaksi endikedir (65).

Epstein-Barr Virüsü

Epstein-Barr virüsü, B lenfositlerini ve faringeal epitel hücrelerini enfekte eder. Doğrudan kişiden kişiye temas yoluyla yayılır. Epstein-Barr virüsü enfeksiyonunun neden olduğu Enfeksiyöz Mononükleoz, genellikle sinsi başlangıçlı ateş/halsizlik, tonsiller faranjit ve lenfadenopati dahil olmak üzere üçlü semptomla ortaya çıkmaktadır. Birkaç hafta veya ay içinde sekel bırakmadan düzelir ancak nörolojik, hematolojik,

hepatik, solunumsal veya psikolojik komplikasyonlar eşlik edebilir. Enfeksiyöz mononükleozun intoratorasik tutulumu çok nadirdir. Nadiren Enfeksiyöz Mononükleozlu hastalarda hızlı ilerleyen solunum yolu hastalığı bildirilmiştir. Patolojik incelemede interstisyel pulmoner infiltrasyonda bronkovasküler demetler ve interlobüler septa boyunca mononükleer inflamatuvar hücreler belirgindir. Bu tek çekirdekli hücreler, alveolar eksüdalarda da mevcuttur. En sık görülen radyolojik anormallikler mediastinal lenfadenopatidir ve nadiren interstisyel infiltratlar ve yaygın GGO görülebilir. Splenomegali yaygındır. Lenfomatoid granülomatoz, lenfoma ve transplantasyon sonrası lenfoproliferatif bozukluk gibi Epstein-Barr virüs enfeksiyonu ile ilişkili çeşitli lenfoproliferatif bozukluklar gözlenmektedir (29).

PARVOVİRÜSLER

Bocavirüs, ilk kez 2005 yılında çocuklardan alınan nazofarengal aspirat örneklerinden izole edilen tek sarmallı bir DNA virüsüdür. Hastanede yatan çocuklarda yapılan yakın tarihli prospektif bir çalışmada, insan Bocavirüsün %9,9'luk bir insidansla RSV (%39,8), Rinovirüs (%30,6) ve Adenovirüsden (%15) sonra en sık tespit edilen dördüncü virüs olduğu gösterilmiştir. Bocavirüs enfeksiyonlarının %75'i diğer virüslerle birlikte gelişmektedir (157,158). Hafif soğuk algınlığı, bronşiyolit, astımda alevlenme veya bronkopnömoniyeye neden olmaktadır. Özellikle bağışıklığı baskılanmış yetişkinlerde şiddetli pnömoni gelişebilir. Bu virüs yeni keşfedilen bir patojendir ve görüntüleme bulguları tam olarak belirlenmemekle birlikte akciğer grafisinde yaygın bilateral yamalı konsolidasyon ve GGO, BT'de interlobüler septal kalınlaşma ile bronkovasküler demetler boyunca yama şeklinde konsolidasyon ve ağırlıklı olarak her iki alt lobda retikülönodüler infiltrasyonlar geliştirdiği belirtilmektedir (29,159).

KORONA VİRÜSLER

Koronavirüsler pediatrik, geriatrik ve immün sistemi baskılanmış hastalarda üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlarına (pnömoni ve bronşiyolit) akut solunum sıkıntısı sendromuna neden olabilen patojenler olarak kabul edilmektedir (160). SARS koronavirüs, 2003 yılında dünya çapında bir salgının ardından Koronavirüs ailesinin bir üyesi olarak tanımlanmıştır. 2012 yılında Orta Doğu'da MERS olarak tanımlanan başka bir koronavirüs salgını meydana gelmiştir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim reseptörü, potansiyel bir SARS virüsü reseptörüdür ve vasküler geçirgenliği etkileyen renin-anjiyotensin sisteminin negatif

bir düzenleyicisidir. Akciğerlerde ve böbreklerde bol bulunan bu reseptör nedeniyle akciğer en sık etkilenen organdır. Koronavirüs kodlu proteinler, akciğer, böbrek ve karaciğerde hücre apoptozunu indükler. Koronavirüs bağışıklık tepkisinden kaçabilir ve konak immün sistem hücrelerinde apoptoza neden olabilir. BT görüntülerinde geniş GGO ve konsolidasyonla birlikte subplevral ve baziller lezyonlar olarak görünmektedir. Kavitasyon nadirdir (29).

COVID-19 Pnömonisi

Etken virüs DSÖ tarafınca "Ciddi Akut Solunumsal Sendrom-Koronavirüs-2 (SARS-CoV-2)" ve neden olduğu hastalık ise Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) olarak adlandırılmıştır (161,162). SARS-CoV-2 rapor edilen 78.604.532 doğrulanmış vaka ve 1.744.235 ölümlle küresel bir pandemiye yol açmıştır (163). SARS-CoV-2'nin esas olarak solunum damlacıkları ve yakın temas yoluyla yayıldığı düşünülmektedir (164). COVID-19'un inkübasyon süresi 1-14 gündür (ortalama beş-yedi gün). Semptomların başlamasından önce pik viremi meydana gelmektedir. Bu durum, asemptomatik veya minimal semptomatik hastaların da hastalığı yayma potansiyeli olduğunu düşündürmektedir (165). Hastaneye yatırılan hastalarda, hastalık belirtilerinin başlangıcından hastaneden çıkışa kadar geçen ortalama süre 22 gündür. İnvaziv mekanik ventilasyon gerektiren hastalarda belirtilerin başlamasından ölüme kadar geçen süre ortalama 14 gündür (166). Enfekte hastaların %20'sinde hastane yatışı, %5'inde yoğun bakım ve mekanik ventilatör ihtiyacı olmaktadır (165). COVID-19 enfeksiyonunun özellikleri SARS-CoV ve MERS-CoV ile benzerlik taşımaktadır (167). Genel viral enfeksiyon belirtileri ile hastalık başlar. Hafif şiddetteki hastalarda ateş, üst solunum yolu semptomları, boğaz ağrısı ve gastrointestinal sistem belirtileri gözlenirken, orta-şiddetli hastalarda nefes darlığı, takipne, hipoksi taşikardi ve yorgunluk vardır. Şiddetli hastalarda oksijen satürasyonu %90'ın altına inerken, inotrop desteği gerektiren hipotansiyon ve akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) gelişmektedir. Kritik hastalarda ise solunum yetmezliği, septik şok ve çoklu organ yetmezliği gözlenmektedir (165).

İmmünsüpresif hastalar, immünkompetan hastalara kıyasla daha şiddetli enfeksiyon ve daha fazla bakteriyel/fungal süperenfeksiyon riski altındadır (168). Şiddetli COVID-19 hastalığı, diğer viral enfeksiyonlarda gözlenen (SARS-CoV, MERS, EBV) sitokin salınım sendromu ve ikincil hemofagositik lenfositosisoz özelliklerine sahiptir. COVID-19 ile enfekte immün-

süpresif hastalarda kullanılan immünsüpresif tedavinin bu enfeksiyondaki artmış inflamatuvar yanıtı hafifletme olasılığı halen araştırılmaktadır (169,170).

Kanserli hastalarda genel nüfusa göre (%30'a karşı %16) daha sık COVID pnömonisi gözlenmiş ve daha yüksek mortalite (%5,6'ya karşı %2.3) saptanmıştır (171). ABD, Kanada ve İspanya'dan COVID-19 ve kanserli 928 hastanın katıldığı retrospektif bir kohort çalışmasında solid tümörlerden en sık meme (%21) ve prostat (%16) saptanmış, %22'sinde hematolojik malignite gözlenmiş ve hastaların %39'unun aktif kanser tedavisi altında olduğu kaydedilmiştir. Hastalarda %40 hastane yatışı, %13 entübasyon ve %13 mortalite saptanmıştır (172). Akciğer kanserli hastalarda semptomlar kanser dışı popülasyonla benzer bulunmuştur; ateş, kuru öksürük, dispne ve diyare en sık gözlenen semptomlardır. Sağlık hizmeti görmüş olmak hem Çin hem de ABD'de enfeksiyon için önemli bir risk faktörü olarak saptanmıştır (173,174). Kanserli hastaların şiddetli COVID-19 pnömonisi geliştirme olasılığının daha yüksek olduğu bulunmuştur (175). Maligniteli hastaların YBÜ-yatış, mekanik ventilasyon ve ölüm oranlarının daha yüksek olduğu görülmüştür (173,176,177). İmmünoterapi ve tirozin kinaz inhibitörleri gibi tedaviler daha kötü sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (172,178).

SOT alıcıları arasında yaygın başvuru semptomları ateş, kuru öksürük ve ishal olmuştur, hastaların çoğunda lenfopeni ve yüksek C-reaktif protein (CRP) gözlenmiştir. Renal transplant alıcılarında mekanik ventilasyon dahil komplikasyon oranları, ABD'de %39 (179), İran'da %75'dir (180). SOT alıcıları arasındaki ölüm oranı, %5-67 arasında değişmektedir (181). SOT yapılmış (böbrek, akciğer, karaciğer, kalp, kalp-böbrek) 90 hastanın incelendiği bir çalışmada %18 lik bir mortalite oranı saptanmıştır (182). SOT alıcıları arasında COVID-19 tedavileri çalışmaya göre önemli ölçüde farklılık gösterse de, azalmış immünsüpresyon tedavinin temelini oluşturmuştur. Bu çalışmalardaki hastaların çoğunda (%90) antimetabolit tedavisi kesilmiş ve daha küçük bir oranda kalsinörin inhibitörü kesilmiş veya azaltılmıştır (%70) (183). SOT alıcıları arasında, immünsüpresyonun sürdürüldüğü ve hastaların iyileştiği vakaları açıklayan pek çok çalışma da vardır (183-185). COVID-19, küresel bir sağlık krizi haline gelmiştir. Renal transplant alıcılarında diğer viral enfeksiyonların tedavisinde genellikle immünsüpresyonda azaltma önerilmektedir; bununla birlikte, SARS-CoV 2 ile enfekte hastalarda immünsüpresyonun yönetiminde en uygun yaklaşımı öneren güncel bir kılavuz mevcut değildir. SARS-

CoV-2 tedavisinde kritik hastalar dışında kortikosteroidlerden kaçınılması tavsiye edilmektedir. Renal transplant alıcılarında COVID-19 vakaları, hastalık şiddeti, transplantasyondan itibaren geçen süre, başlangıçtaki immünoşüpresif tedavi ve COVID-19 tedavisi sırasında immünoşüpresyonda yapılan değişiklikler bakımından büyük farklılıklar göstermektedir ancak tüm çalışmalarda hastalık şiddetinin ve ölüm oranının arttığı gözlenmektedir (186). Transplantasyon veya otoimmün hastalık nedeniyle Siklosporin kullanımının ciddi Covid-19 için ek bir risk oluşturduğuna dair hiçbir kanıt yoktur. Hatta birkaç bağımsız çalışma, in vitro olarak Siklosporinin Koronavirüs replikasyonunu engellediğini ikna edici bir şekilde göstermiştir. Siklosporin analogu Alisporivir'in in vitro olarak SARS-CoV-2'yi inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu bulgular ilgi çekicidir, ancak şiddetli COVID-19 olasılığını azaltmak veya morbiditeye neden olan immün fırtınayı veya akut solunum sıkıntısı sendromunu (ARDS) tedavi etmek için koruyucu bir etki olduğuna dair hiçbir klinik kanıt yoktur. Bu konuda randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulduğu belirtilmektedir (187). İmmünoşüpresif rejimlerdeki değişiklikler ve uygulanması gereken antiviral tedaviler dahil olmak üzere bu hastaların optimal yönetimi bilinmemektedir.

Romatolojik hastalığı olan hastalarda COVID-19 prevalansının genel popülasyondakine benzer olduğu kaydedilmiştir (188). Çeşitli romatolojik, dermatolojik, nörolojik ve gastrointestinal hastalıklar nedeniyle biyolojik tedavi veya hastalığı modifiye eden antiromatizmal ilaçlar alan hastalarda semptomlar COVID-19 için tipik ve görülme sıklığı toplumdakine benzer bulunmuştur. Anti-TNF kullanımı enfeksiyon riskinde artış ile ilişkili görülmemiştir (181,189). Romatolojik hastalığı olan 52 COVID-19 hastasının semptomlarında ve hastane yatış oranında fark bulunmazken YBÜ'ne yatış ve mekanik ventilasyon ihtiyacının daha yüksek olduğu kaydedilmiştir. Mortalitede anlamlı farklılık saptanmamıştır (190).

COVID-19 olan HIV (+) hastaların %25-100'ü hastaneye yatış ve %11-56'sı YBÜ yatışı gerektirmiştir, çoğu çalışmada mortalite oranı %0-28 arasında değişmektedir. HIV hastaları, şiddetli COVID-19 hastalığı için bilinen immün yetmezlik nedeniyle daha şiddetli COVID-19 riski altında olabilir ancak öte yandan HIV, şiddetli COVID-19'a karşı koruyucu olabilir, çünkü immünoşüpresyon COVID-19'un sitokin fırtınasını baskılamaya yardımcı olabilir ve bazı antiviraller teorik olarak SARS-CoV-2'ye karşı aktiviteye sahip olabilir. Örneğin; Tenofovirin SARS-CoV-2

RNA polimerazına bağlandığı gösterilmiştir. Bazı proteaz inhibitörlerinin SARS-CoV-2'ye karşı aktiviteye sahip olabileceği umulsa da mevcut veriler Lopinavir/Ritonavir veya Darunavirin etkinliğini desteklememektedir (181). İspanya'dan COVID-19 olan 51 HIV hastanın vaka serisinde, COVID-19'un klinik, laboratuvar ve radyolojik parametreleri genel popülasyonda görülene benzer olarak bildirilmiştir (191).

Bağışıklığı zayıflamış hasta popülasyonlarında eşlik eden komorbiditelerin yaygınlığı, sağlık bakımı eşitsizlikleri, sağlık hizmeti kaynaklarına erişim ve terapötiklerin rolü farklı sonuçların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Şu ana kadar biriken literatürün çoğu, önyargı açısından potansiyeli olan vaka raporları, vaka serileri ve kohort çalışmalarından oluşmaktadır. Yayınlanmış literatüre göre bağışıklığı baskılanmış hasta popülasyonlarında COVID-19 hakkında birkaç sonuç çıkarabilmiştir; ilk olarak, bağışıklığı baskılanmış hastalar, COVID-19'un tipik klinik belirtilerine sahip gibi görünmektedir. İkinci olarak, kanser hastaları ve SOT alıcıları, şiddetli COVID-19 hastalığı açısından daha yüksek risklidir. Üçüncüsü, biyolojik ilaç alan hastaların daha şiddetli COVID-19 riski altında olup olmadıkları henüz belli değildir. Dördüncüsü, HIV'in daha yüksek şiddetli hastalık riski oluşturup oluşturmadığı kesin değildir (181).

Özetle COVID-19 hızlı ve fulminan bir seyir izleyerek ölümcül bir hastalığa neden olabilecek çeşitli komplikasyonlara yol açabilir. Görülen yaygın komplikasyonlar pnömoni, sepsis, multiorgan yetmezliği, ARDS, hipotansiyon, miyokardit, akut böbrek yetmezliği, rabdomiyoliz ve yaygın damar içi pıhtılaşmadır (DIC). Bazı olgularda klinik semptomlar ile laboratuvar ve görüntüleme bulgularının şiddetinde tutarsızlık vardır. Bu hastalarda hızlı klinik bozulma gelişebilir ve yakın izlem gereklidir (164,167,192,193). Görüntüleme bulgularında genellikle her iki akciğerin de dahil olduğu bilateral, multifokal, düzensiz gölgeler, buzlu cam opasiteleri ve konsolidasyonlar görülmektedir. İlk başvuruda hafif ve orta dereceli hastaların %17.9'unda, şiddetli hastaların ise %2.9'unda radyolojik anormallik gözlenmemiştir. Hastaların çoğunda total hücre sayısı normal olmakla birlikte, üçte birinde lökopeni görülebilir, ancak lökositöz nadirdir. Lenfopeni bu hastalarda yaygın olarak görülmektedir. Prokalsitonin seviyeleri tipik olarak yükselmez ve yüksek seviyelerin varlığı, bakteriyel bir enfeksiyon şüphesini akla getirebilir (192).

Günümüzde COVID-19 için güvenilirliği ve etkinliği kanıtlanmış spesifik bir tedavi bulunmamaktadır. Bu hastalığa etkili bir tedavi bulabilmek amacıyla çok sayıda ilaçla 100'den fazla randomize kontrollü çalışma yapılmaktadır (194).

KAYNAKLAR

1. Letourneau AR, Issa NC, Baden LR. Pneumonia in the immunocompromised host. *Curr Opin Pulm Med* 2014; 20: 272-9.
2. Memoli MJ, Athota R, Reed S, et al. The natural history of influenza infection in the severely immunocompromised vs nonimmunocompromised hosts. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 214-24.
3. Franquet E. Pneumonia. *Semin Roentgenol* 2017; 52: 27-34.
4. Harpaz R, Dahl RM, Dooling KL. Prevalence of Immunosuppression Among US Adults, 2013. *JAMA* 2016; 316: 2547-8.
5. Ramirez JA, Musher DM, Evans SE, et al. Treatment of Community-Acquired Pneumonia in Immunocompromised Adults: A Consensus Statement Regarding Initial Strategies. *Chest*. 2020 Jun 16: S0012-3692 (20) 31681-0.
6. Klein MB, Lu Y, DelBalso L, Coté S, Boivin G. Influenzavirus infection is a primary cause of febrile respiratory illness in HIV-infected adults, despite vaccination. *Clin Infect Dis* 2007; 45(2): 234-40.
7. Tchatchouang S, Nzouankeu A, Donkeng V, et al. Prevalence of Opportunistic Pathogens *Pneumocystis jirovecii* and *Tubercle Bacilli* in HIV-Infected Patients with Respiratory Infections in Yaounde, Cameroon. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2019; 35: 428-429.
8. Rehman AM, Woodd SL, Heimbürger DC, et al. Changes in serum phosphate and potassium and their effects on mortality in malnourished African HIV-infected adults starting antiretroviral therapy and given vitamins and minerals in lipid-based nutritional supplements: secondary analysis from the Nutritional Support for African Adults Starting Antiretroviral Therapy (NUSTART) trial. *Br J Nutr* 2017; 117: 814-21.
9. Di Pasquale MF, Sotgiu G, Gramegna A, et al; GLIMP Investigators. Prevalence and Etiology of Community-acquired Pneumonia in Immunocompromised Patients. *Clin Infect Dis* 2019; 68: 1482-93.
10. Dandachi D, Rodriguez-Barradas MC. Viral pneumonia: Etiologies and treatment. *J Investig Med*. 2018;66(6):957-965.
11. Camps Serra M, Cervera C, Pumarola T, et al. Virological diagnosis in community-acquired pneumonia in immunocompromised patients. *Eur Respir J* 2008;31(3):618-24.
12. Cavallazzi R, Ramirez JA. Influenza and Viral Pneumonia. *Clin Chest Med*. 2018;39(4):703-721.
13. Vigil KJ, Adachi JA, Chemaly RF. Viral pneumonias in immunocompromised adult hosts. *J Intensive Care Med*. 2010;25(6):307-26.
14. Shorr AF, Zilberberg MD, Micek ST, Kollef MH. Viruses are prevalent in non-ventilated hospital-acquired pneumonia. *Respir Med*. 2017;122:76-80.
15. Hong HL, Hong SB, Ko GB, et al. Viral infection is not uncommon in adult patients with severe hospital-acquired pneumonia. *PLoS One*. 2014;9(4):e95865.
16. Lachant DJ, Croft DP, McGrane Minton H, et al. Nasopharyngeal viral PCR in immunosuppressed patients and its association with virus detection in bronchoalveolar lavage by PCR. *Respirology*. 2017;22(6):1205-1211.
17. Balada-Llasat J-M, LaRue H, Kelly C, et al. Evaluation of commercial ResPlex II v2.0, MultiCode®-PLx, and xTAG® respiratory viral panels for the diagnosis of respiratory viral infections in adults. *Journal of Clinical Virology* 2011; 50: 42-5.16.
18. Hoshina T, Nanishi E, Kanno S, et al. The utility of biomarkers in differentiating bacterial from non-bacterial lower respiratory tract infection in hospitalized children: difference of the diagnostic performance between acute pneumonia and bronchitis. *Journal of Infection and Chemotherapy* 2014; 20: 616-20.
19. Pecham D, Elliot M.W. Pulmonary infiltrates in the immunocompromised: diagnosis and management. *Thorax* 2002;57(suppl 2): ii3-ii7
20. Schnell D, Mayaux J, de Bazelaire C, et al. Risk factors for pneumonia in immunocompromised patients with influenza. *Respir Med*. 2010;104(7):1050-6.
21. Joseph C, Togawa Y, Shindo N. Bacterial and viral infections associated with influenza. *Influenza Other Respir Viruses*. 2013 Sep;7 Suppl 2(Suppl 2):105-13.
22. Rewar S, Mirdha D, Rewar P. Treatment and Prevention of Pandemic H1N1 Influenza. *Ann Glob Health*. 2015;81(5):645-53.
23. Qureshi NR, Hien TT, Farrar J, Gleeson FV. The radiologic manifestations of H5N1 avian influenza. *J Thorac Imaging*. 2006;21(4):259-64.
24. Mauskopf J, Klesse M, Lee S, Herrera-Taracena G. The burden of influenza complications in different high-risk groups: a targeted literature review. *J Med Econ*. 2013;16(2):264-77.
25. Bennett N, Thomas A, Schaffner W, Finelli L. Pneumonia among adults hospitalized with laboratory-confirmed seasonal influenza virus infection-United States, 2005-2008. *BMC Infect Dis*. 2015; 15: 369.
26. Ressel GW. ACIP releases 2002 guidelines on the prevention and control of influenza. Advisory Committee on Immunization Practices. *Am Fam Physician*. 2002; 66: 894, 896, 899-900.
27. Nakajima N, Sato Y, Katano H, et al. Histopathological and immunohistochemical findings of 20 autopsy cases with 2009 H1N1 virus infection. *Mod Pathol*. 2012;25(1):1-13.
28. Taubenberger JK, Morens DM. The pathology of influenza virus infections. *Annu Rev Pathol*. 2008; 3: 499-522.
29. Koo HJ, Lim S, Choe J, et al. Radiographic and CT Features of Viral Pneumonia. *Radiographics*. 2018;38(3):719-739.
30. Nichols WG, Guthrie KA, Corey L, Boeckh M. Influenza infections after hematopoietic stem cell transplantation: risk factors, mortality, and the effect of antiviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2004;39(9):1300-6.
31. Shahani L, Ariza-Heredia EJ, Chemaly RF. Antiviral therapy for respiratory viral infections in immunocompromised patients. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2017;15(4):401-415.
32. Jain S, Self WH, Wunderink RG, et al; CDC EPIC Study Team. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. *N Engl J Med* 2015; 373: 415-27.

33. Ramsey CD, Kumar A. Influenza and endemic viral pneumonia. *Crit Care Clin.* 2013;29(4):1069-86.
34. Chemaly RF, Ghosh S, Bodey GP, et al. 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; 85: 278-87.
35. Chemaly RF, Torres HA, Aguilera EA, et al. Raad II. Neuraminidase inhibitors improve outcome of patients with leukemia and influenza: an observational study. *Clin Infect Dis.* 2007;44(7):964-7.
36. Boeckh M. The challenge of respiratory virus infections in hematopoietic cell transplant recipients. *Br J Haematol.* 2008;143(4):455-67.
37. Vilchez RA, McCurry K, Dauber J, et al. Influenza virus infection in adult solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2002;2(3):287-91.
38. Garantziotis S, Howell DN, McAdams HP, et al. Influenza pneumonia in lung transplant recipients: clinical features and association with bronchiolitis obliterans syndrome. *Chest.* 2001;119(4):1277-80.
39. Hohlfeld J, Niedermeyer J, Hamm H, et al. Seasonal onset of bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 1996;15(9):888-94.
40. Ison MG, Hayden FG. Viral infections in immunocompromised patients: what's new with respiratory viruses? *Curr Opin Infect Dis.* 2002;15(4):355-67.
41. Dulek DE, Mueller NJ; AST Infectious Diseases Community of Practice. Pneumonia in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019;33(9):e13545.
42. Billings JL, Hertz MI, Savik K, Wendt CH. Respiratory viruses and chronic rejection in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2002;21(5):559-66.
43. Gabriel R, Selwyn S, Brown D, et al. Virus infections and acute renal transplant rejection. *Nephron.* 1976;16(4):282-6.
44. Khalifah AP, Hachem RR, Chakinala MM, et al. Respiratory viral infections are a distinct risk for bronchiolitis obliterans syndrome and death. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 181-7.
45. MJ. Respiratory viral infections are a distinct risk for bronchiolitis obliterans syndrome and death. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(2):181-7.
46. Hermann B, Lehnert N, Brodhun M, et al. Influenza virus infections in patients with malignancies -- characteristics and outcome of the season 2014/15. A survey conducted by the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Haematology and Medical Oncology (DGHO). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017;36(3):565-573.
47. Vanderbeke L, Spriet I, Breyneert C, et al. Invasive pulmonary aspergillosis complicating severe influenza: epidemiology, diagnosis and treatment. *Curr Opin Infect Dis.* 2018;31(6):471-480.
48. Bosaeed M, Kumar D. Seasonal influenza vaccine in immunocompromised persons. *Hum Vaccin Immunother.* 2018; 14: 1311-22.
49. Nam MH, Jang JW, Lee JH, et al. Clinical performance evaluation of the BD Veritor System Flu A + B assay. *J Virol Methods.* 2014; 204: 86- 90.
50. Ghebremedhin B, Engelmann I, König W, König B. Comparison of the performance of the rapid antigen detection actim Influenza A&B test and RT-PCR in different respiratory specimens. *J Med Microbiol.* 2009; 365-70.
51. Chartrand C, Leeftang MM, Minion J, et al. Accuracy of rapid influenza diagnostic tests: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012;156(7):500-11.
52. Uyeki TM, Prasad R, Vukotich C, et al. Low sensitivity of rapid diagnostic test for influenza. *Clin Infect Dis* 2009; 48: e89-92.
53. Scott JD, Englund JA, Myerson D, Geballe AP. Influenza A pneumonia presenting as progressive focal infiltrates in a stem cell transplant recipient. *J Clin Virol.* 2004;31(2):96-9.
54. Shah DP, Ghantaji SS, Mulanovich VE, et al. Management of respiratory viral infections in hematopoietic cell transplant recipients. *Am J Blood Res.* 2012;2(4):203-18.
55. McGeer A, Green KA, Plevneshi A, et al. Toronto Invasive Bacterial Diseases Network. Antiviral therapy and outcomes of influenza requiring hospitalization in Ontario, Canada. *Clin Infect Dis.* 2007;45(12):1568-75.
56. <https://www.cdc.gov/flu/treatment/whatyoushould.htm>
57. Ison MG, Gubareva LV, Atmar RL, et al. Recovery of drug-resistant influenza virus from immunocompromised patients: A case series. *J Infect Dis.* 2006 Mar 15;193(6):760-4.
58. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Oseltamivir-resistant novel influenza A (H1N1) virus infection in two immunosuppressed patients-Seattle, Washington, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58(32):893-6.
59. Memoli MJ, Hrabal RJ, Hassantoufighi A, et al. Rapid selection of a transmissible multidrug-resistant influenza A/H3N2 virus in an immunocompromised host. *J Infect Dis.* 2010;201(9):1397-403.
60. Chan PA, Connell NT, Gabonay AM, et al. Oseltamivir-resistant 2009-2010 pandemic influenza A (H1N1) in an immunocompromised patient. *Clin Microbiol Infect.* 2010; 16: 1576-8.
61. Deyde VM, Sheu TG, Trujillo AA, et al. Detection of molecular markers of drug resistance in 2009 pandemic influenza A (H1N1) viruses by pyrosequencing. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(3):1102-10.
62. Danziger-Isakov L, Kumar D; AST Infectious Diseases Community of Practice. Vaccination in solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 2013;13 Suppl 4:311-7.
63. Kumar D, Blumberg EA, Danziger-Isakov L, et al. AST Infectious Diseases Community of Practice. Influenza vaccination in the organ transplant recipient: review and summary recommendations. *Am J Transplant.* 2011;11(10):2020-30.
64. Centers for Disease Control and Prevention; Infectious Disease Society of America; American Society of Blood and Marrow Transplantation. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *MMWR Recomm Rep.* 2000 Oct;49(RR-10):1-125, CE1-7. Erratum in: *MMWR Recomm Rep.* 2004;53(19):396.

5. İmmünsüpresif Hastalarda Viral Pnömoniler: Ne Zaman ve Nasıl?

65. Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği Erişkin Bağışıklama Çalışma Grubu Erişkin Bağışıklama Rehberi 2019.
66. Machado CM, Cardoso MR, da Rocha IF, et al. The benefit of influenza vaccination after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2005;36(10):897-900.
67. Bont L. Nosocomial RSV infection control and outbreak management. *Paediatr Respir Rev.* 2009;10 Suppl 1:16-7.
68. Falsey AR, Walsh EE. Respiratory syncytial virus infection in adults. *Clin Microbiol Rev.* 2000;13(3):371-84.
69. 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.
70. Choudhuri JA, Ogden LG, Ruttenber AJ, et al. Effect of altitude on hospitalizations for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics.* 2006;117(2):349-56.
71. Martino R, Rámila E, Rabella N, et al. Respiratory virus infections in adults with hematologic malignancies: a prospective study. *Clin Infect Dis.* 2003;36(1):1-8.
72. Abbas S, Raybould JE, Sastry S, de la Cruz O. Respiratory viruses in transplant recipients: more than just a cold. *Clinical syndromes and infection prevention principles.* *Int J Infect Dis.* 2017;62:86-93.
73. 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.
74. Khanna N, Widmer AF, Decker M, et al. Respiratory syncytial virus infection in patients with hematological diseases: single-center study and review of the literature. *Clin Infect Dis.* 2008;46(3):402-12.
75. Kumar D, Erdman D, Keshavjee S, et al. Clinical impact of community-acquired respiratory viruses on bronchiolitis obliterans after lung transplant. *Am J Transplant.* 2005;5(8):2031-6.
76. Boeckh M, Englund J, Li Y, et al; NIAID Collaborative Antiviral Study Group. Randomized controlled multicenter trial of aerosolized ribavirin for respiratory syncytial virus upper respiratory tract infection in hematopoietic cell transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2007;44(2):245-9.
77. 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(12):1731-41.
78. Marcelin JR, Wilson JW, Razonable RR; Mayo Clinic Hematology/Oncology and Transplant Infectious Diseases Services. Oral ribavirin therapy for respiratory syncytial virus infections in moderately to severely immunocompromised patients. *Transpl Infect Dis.* 2014;16(2):242-50.
79. Gorcea CM, Tholouli E, Turner A, et al. Effective use of oral ribavirin for respiratory syncytial viral infections in allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients. *J Hosp Infect.* 2017;95(2):214-217.
80. Burrows FS, Carlos LM, Benzimra M, et al. Oral ribavirin for respiratory syncytial virus infection after lung transplantation: Efficacy and cost-efficiency. *J Heart Lung Transplant.* 2015;34(7):958-62.
81. Mitchell PO, Lawrence EC. Efficacy of oral ribavirin in lung transplant patients with respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. *J Heart Lung Transplant.* 2009;28(1):67-71.
82. Liu V, Dhillon GS, Weill D. A multi-drug regimen for respiratory syncytial virus and parainfluenza virus infections in adult lung and heart-lung transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2010;12(1):38-44.
83. Kassis C, Champlin RE, Hachem RY, et al. Detection and control of a nosocomial respiratory syncytial virus outbreak in a stem cell transplantation unit: the role of palivizumab. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010;16(9):1265-71.
84. Chemaly RF, Dadwal SS, Bergeron A, et al. A phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of presatovir for the treatment of respiratory syncytial virus upper respiratory tract infection in hematopoietic-cell transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2020;71(11):2777-2786.
85. Johnstone J, Majumdar SR, Fox JD, Marrie TJ. Human metapneumovirus pneumonia in adults: results of a prospective study. *Clin Infect Dis.* 2008;46(4):571-4.
86. 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.
87. Dare R, Sanghavi S, Bullotta A, et al. Diagnosis of human metapneumovirus infection in immunosuppressed lung transplant recipients and children evaluated for pertussis. *J Clin Microbiol.* 2007;45(2):548-52.
88. Dosanjh A. Respiratory metapneumoviral infection without co-infection in association with acute and chronic lung allograft dysfunction. *J Inflamm Res.* 2015;8:79-82.
89. El Chaer F, Shah DP, Kmeid J, et al. Burden of human metapneumovirus infections in patients with cancer: Risk factors and outcomes. *Cancer.* 2017;123(12):2329-2337.
90. Park SY, Baek S, Lee SO, et al. Efficacy of oral ribavirin in hematologic disease patients with paramyxovirus infection: analytic strategy using propensity scores. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(2):983-9.
91. Shachor-Meyouhas Y, Ben-Barak A, Kassis I. Treatment with oral ribavirin and IVIG of severe human metapneumovirus pneumonia (HMPV) in immune compromised child. *Pediatr Blood Cancer.* 2011;57(2):350-1.
92. Egli A, Bucher C, Dumoulin A, et al. Human metapneumovirus infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Infection* 2012;40:677-84
93. Choi SH, Hong SB, Ko GB, et al. Viral infection in patients with severe pneumonia requiring intensive care unit admission. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(4):325-32.
94. Shah DP, Shah PK, Azzi JM, Chemaly RF. Parainfluenza virus infections in hematopoietic cell transplant recipients and hematologic malignancy patients: A systematic review. *Cancer Lett.* 2016;370(2):358-64.
95. Kim MC, Kim MY, Lee HJ, et al. CT findings in viral lower respiratory tract infections caused by parainfluenza virus, influenza virus and respiratory syncytial virus. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(26):e4003.

96. Wright JJ, O'driscoll G. Treatment of parainfluenza virus 3 pneumonia in a cardiac transplant recipient with intravenous ribavirin and methylprednisolone. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24(3):343-6.
97. Shima T, Yoshimoto G, Nonami A, et al. Successful treatment of parainfluenza virus 3 pneumonia with oral ribavirin and methylprednisolone in a bone marrow transplant recipient. *Int J Hematol.* 2008;88(3):336-340.
98. Bailly B, Dirr L, El-Deeb IM, et al. A dual drug regimen synergistically blocks human parainfluenza virus infection. *Sci Rep.* 2016;6:24138.
99. Pochon C, Voigt S. Respiratory Virus Infections in Hematopoietic Cell Transplant Recipients. *Front Microbiol.* 2019;9:3294.
100. Choi SH, Hong SB, Kim T, et al. Clinical and molecular characterization of rhinoviruses A, B, and C in adult patients with pneumonia. *J Clin Virol.* 2015;63:70-5
101. Kennedy JL, Turner RB, Braciale T, et al. Pathogenesis of rhinovirus infection. *Curr Opin Virol* 2012;2(3):287-293.
102. Seo S, Waghmare A, Scott EM, et al. Human rhinovirus detection in the lower respiratory tract of hematopoietic cell transplant recipients: association with mortality. *Haematologica.* 2017;102(6):1120-1130.
103. Choi SH, Huh JW, Hong SB, et al. Clinical characteristics and outcomes of severe rhinovirus-associated pneumonia identified by bronchoscopic bronchoalveolar lavage in adults: comparison with severe influenza irüs-associated pneumonia. *J Clin Virol.* 2015;62:41-7.
104. Ogimi C, Xie H, Leisenring WM, et al. Initial High Viral Load Is Associated with Prolonged Shedding of Human Rhinovirus in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Recipients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24(10):2160-2163.
105. Ambrosioni J, Bridevaux PO, Aubert JD, et al. Role of rhinovirus load in the upper respiratory tract and severity of symptoms in lung transplant recipients. *J Clin Virol.* 2015;64:1-5.
106. Peghin M, Hirsch HH, Len Ó, et al. Epidemiology and Immediate Indirect Effects of Respiratory Viruses in Lung Transplant Recipients: A 5-Year Prospective Study. *Am J Transplant.* 2017;17(5):1304-1312.
107. Ison MG, Hirsch HH. Community-Acquired Respiratory Viruses in Transplant Patients: Diversity, Impact, Unmet Clinical Needs. *Clin Microbiol Rev.* 2019;32(4):e00042-19.
108. Ison MG, Hayden RT. Adenovirus. *Microbiol Spectr.* 2016 Aug;4(4) (doi: 10.1128/microbiolspec.DMIH2-0020-2015).
109. Lamson DM, Kajon A, Shudt M, et al. Detection and Genetic Characterization of Adenovirus Type 14 Strain in Students with Influenza-Like Illness, New York, USA, 2014-2015. *Emerg Infect Dis.* 2017;23(7):1194-1197.
110. Engelmann I, Coiteux V, Heim A, et al. Severe Adenovirus Pneumonia Followed by Bacterial Septicaemia: Relevance of Co-Infections in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Infect Disord Drug Targets.* 2016;16(1):69-76.
111. Kim YJ, Boeckh M, Englund JA. Community respiratory virus infections in immunocompromised patients: hematopoietic stem cell and solid organ transplant recipients, and individuals with human immunodeficiency virus infection. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007;28(2):222-42.
112. Tan D, Zhu H, Fu Y, et al. Severe Community-Acquired Pneumonia Caused by Human Adenovirus in Immuno-competent Adults: A Multicenter Case Series. *PLoS One.* 2016;11(3):e0151199.
113. Cha MJ, Chung MJ, Lee KS, et al. Clinical Features and Radiological Findings of Adenovirus Pneumonia Associated with Progression to Acute Respiratory Distress Syndrome: A Single Center Study in 19 Adult Patients. *Korean J Radiol.* 2016;17(6):940-949.
114. Lynch JP 3rd, Kajon AE. Adenovirus: Epidemiology, Global Spread of Novel Serotypes, and Advances in Treatment and Prevention. *Semin Respir Crit Care Med.* 2016;37(4):586-602.
115. Florescu DF, Schaenman JM; AST Infectious Diseases Community of Practice. Adenovirus in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019;33(9):e13527.
116. Garnett CT, Pao CI, Gooding LR. Detection and quantitation of subgroup C adenovirus DNA in human tissue samples by real-time PCR. *Methods Mol Med.* 2007;130:193-204.
117. Echavarría M. Adenoviruses in immunocompromised hosts. *Clin Microbiol Rev.* 2008;21(4):704-15.
118. Humar A, Kumar D, Mazzulli T, et al; PV16000 Study Group. A surveillance study of adenovirus infection in adult solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2005;5(10):2555-9
119. Hubmann M, Fritsch S, Zoellner AK, et al. Occurrence, risk factors and outcome of adenovirus infection in adult recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Virol.* 2016;82:33-40.
120. Sester M, Leboeuf C, Schmidt T, Hirsch HH. The "ABC" of Virus-Specific T Cell Immunity in Solid Organ Transplantation. *Am J Transplant.* 2016;16(6):1697-706.
121. Kim SJ, Kim K, Park SB, et al. Outcomes of early administration of cidofovir in non-immunocompromised patients with severe adenovirus pneumonia. *PLoS One.* 2015; 10: e0122642.
122. Imahashi N, Nishida T, Ito Y, et al. Identification of a novel HLA-A*24:02-restricted adenovirus serotype 11-specific CD8+ T-cell epitope for adoptive immunotherapy. *Mol Immunol.* 2013;56(4):399-405.
123. Hiwarkar P, Amrolia P, Sivaprakasam P, et al; United Kingdom Paediatric Bone Marrow Transplant Group. Brincidofovir is highly efficacious in controlling adenoviremia in pediatric recipients of hematopoietic cell transplant. *Blood.* 2017;129(14):2033-2037.
124. Cannon MJ, Schmid DS, Hyde TB. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. *Rev Med Virol.* 2010;20(4):202-13.
125. Ramanan P, Razonable RR. Cytomegalovirus infections in solid organ transplantation: A review. *Infect Chemother* 2013; 45: 260-71.
126. Ataman S, Colak D, Günseren F, ve ark. Antalya'da sitomegalovirus seroepidemiolojisinin toplum kaynaklı kesitsel bir çalışma ile araştırılması ve Türkiye verilerinin derlenmesi [Investigation of cytomegalovirus seroepidemiology in Antalya with a population-based cross-sectional study and review of related data in Turkey]. *Mikrobiyol Bul.* 2007;41(4):545-55.

5. İmmünsüpresif Hastalarda Viral Pnömoniler: Ne Zaman ve Nasıl?

127. Humar A, Asberg A, Kumar D, et al; VICTOR study group. An assessment of herpesvirus co-infections in patients with CMV disease: correlation with clinical and virologic outcomes. *Am J Transplant.* 2009;9(2):374-81.
128. Mendez-Eirin E, Paniagua-Martín MJ, Marzoa-Rivas R, et al. Cumulative incidence of cytomegalovirus infection and disease after heart transplantation in the last decade: effect of preemptive therapy. *Transplant Proc.* 2012;44(9):2660-2.
129. Hammond SP, Martin ST, Roberts K, et al. Cytomegalovirus disease in lung transplantation: impact of recipient seropositivity and duration of antiviral prophylaxis. *Transpl Infect Dis.* 2013;15(2):163-70.
130. Razonable RR, Humar A. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients-Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019;33(9):e13512.
131. Brennan DC, Legendre C, Patel D, et al. Cytomegalovirus incidence between everolimus versus mycophenolate in de novo renal transplants: pooled analysis of three clinical trials. *Am J Transplant.* 2011;11(11):2453-62.
132. George B, Pati N, Gilroy N, et al. Pre-transplant cytomegalovirus (CMV) serostatus remains the most important determinant of CMV reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the era of surveillance and preemptive therapy. *Transpl Infect Dis.* 2010;12(4):322-9.
133. De la Cámara R. CMV in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2016;8(1):e2016031.
134. Boeckh M, Leisenring W, Riddell SR, et al. Late cytomegalovirus disease and mortality in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants: importance of viral load and T-cell immunity. *Blood.* 2003;101(2):407-14.
135. Grønborg HL, Jespersen S, Hønge BL, et al. Review of cytomegalovirus coinfection in HIV-infected individuals in Africa. *Rev Med Virol.* 2017;27(1).
136. Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği Sitomegalovirüs Tanı, Tedavi Uzlaşı Raporu Nisan 2020.
137. Marchesi F, Pimpinelli F, Ensoli F, Mengarelli A. Cytomegalovirus infection in hematologic malignancy settings other than the allogeneic transplant. *Hematol Oncol* 2018; 36: 381-91.
138. Kotton CN. CMV: Prevention, Diagnosis and Therapy. *Am J Transplant.* 2013;13 Suppl 3:24-40.
139. Boeckh M, Stevens-Ayers T, Travi G, et al. Cytomegalovirus (CMV) DNA Quantitation in Bronchoalveolar Lavage Fluid From Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients With CMV Pneumonia. *J Infect Dis.* 2017;215(10):1514-1522.
140. Hammer MM, Gosangi B, Hatabu H. Human Herpesvirus Alpha Subfamily (Herpes Simplex and Varicella Zoster) Viral Pneumonias: CT Findings. *J Thorac Imaging.* 2018; 33: 384-9.
141. Ishihara T, Yanagi H, Ozawa H, Takagi A. Severe herpes simplex virus pneumonia in an elderly, immunocompetent patient. *BMJ Case Rep.* 2018;2018:bcr2017224022 (doi: 10.1136/bcr-2017-224022).
142. Chong S, Kim TS, Cho EY. Herpes simplex virus pneumonia: high-resolution CT findings. *Br J Radiol* 2010; 83: 585-9.
143. Brodoefel H, Vogel M, Spira D, et al. Herpes-Simplex-Virus 1 pneumonia in the immunocompromised host: high-resolution CT patterns in correlation to outcome and follow-up. *Eur J Radiol.* 2012;81(4):e415-20.
144. Lee DH, Zuckerman RA; AST Infectious Diseases Community of Practice. Herpes simplex virus infections in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019;33(9):e13526.
145. Luzzati R, D'Agaro P, Busca A, et al. Herpes simplex virus (HSV) pneumonia in the non-ventilated immunocompromised host: Burden and predictors. *J Infect* 2019; 78: 127-33.
146. Frobert E, Billaud G, Casalegno JS, et al. The clinical interest of HSV1 semi-quantification in bronchoalveolar lavage. *Journal of Clinical Virology* 2013;58:265-8.
147. Aisenberg GM, Torres HA, Tarrand JJ, et al. Herpes simplex virus lower respiratory tract infection in patients with solid tumors. *Cancer.* 2009;115(1):199-206.
148. Schuierer L, Gebhard M, Ruf HG, et al. Impact of acyclovir use on survival of patients with ventilator-associated pneumonia and high load herpes simplex virus replication. *Crit Care.* 2020;24(1):12.
149. Lee DH, Zuckerman RA; AST Infectious Diseases Community of Practice. Herpes simplex virus infections in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019;33(9):e13526.
150. Lewis DJ, Schlichte MJ, Dao H Jr. Atypical disseminated herpes zoster: management guidelines in immunocompromised patients. *Cutis.* 2017;100(5):321;324;330
151. Sato A, Amada N, Kikuchi H, et al. Pneumonia due to varicella-zoster virus reinfection in a renal transplant recipient. *Transplant Proc.* 2009;41(9):3959-61.
152. Mirouse A, Vignon P, Piron P, et al. Severe varicella-zoster virus pneumonia: A multicenter cohort study. *Crit Care* 2017; 21: 137.
153. Baumrin E, Cheng MP, Kanjilal S, et al. Severe Herpes Zoster Requiring Intravenous Antiviral Treatment in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation Recipients on Standard Acyclovir Prophylaxis. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(8):1642-1647.
154. Pergam SA, Limaye AP; AST Infectious Diseases Community of Practice. Varicella zoster virus in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019; 33: e13622.
155. Zuckerman RA, Limaye AP. Varicella zoster virus (VZV) and herpes simplex virus (HSV) in solid organ transplant patients. *Am J Transplant.* 2013 Feb;13 Suppl 3:55-66; quiz 66.
156. Gregorakos L, Myrianthefs P, Markou N, et al. Severity of illness and outcome in adult patients with primary varicella pneumonia. *Respiration* 2002;69:330-4.
157. Christensen A, Nordbø SA, Krokstad S, et al. Human bocavirus commonly involved in multiple viral airway infections. *J Clin Virol* 2008; 41: 34-7.
158. Calvo C, García-García ML, Pozo F, et al. Infections and coinfections by respiratory human bocavirus during eight seasons in hospitalized children. *J Med Virol* 2016; 88: 2052-8.

159. Kupfer B, Vehreschild J, Cornely O, et al. Severe pneumonia and human bocavirus in adult. *Emerg Infect Dis* 2006;12(10):1614-1616.
160. Galante O, Avni YS, Fuchs L, et al. Coronavirus NL63-induced adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193(1):100-101.
161. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579:270-3.
162. Jiang F, Deng L, Zhang L, et al. Review of the Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J Gen Intern Med* 2020; 35:1545-9.
163. <https://covid19.who.int/>
164. Zhou M, Zhang X, Qu J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a clinical update. *Front Med* 2020; 14:126-35.
165. Varghese GM, John R, Manesh A, et al. Clinical management of COVID-19. *Indian J Med Res* 2020; 151:401-10.
166. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, et al. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med* 2020; 26:450-2.
167. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395:497-506.
168. Manuel O, Estabrook M; American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. RNA respiratory viral infections in solid organ transplant recipients: guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant* 2019; 33:e13511.
169. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science* 2020; 368:473-4.
170. Schett G, Sticherling M, Neurath MF. COVID-19: risk for cytokine targeting in chronic inflammatory diseases? *Nat Rev Immunol* 2020; 20:271-2.
171. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020;323(13):1239-1242.
172. Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet*. 2020; 395:1907-18.
173. Mehta V, Goel S, Kabarriti R, et al. Case fatality rate of cancer patients with COVID-19 in a New York Hospital system. *Cancer Discov*. 2020; 10:935-41.
174. Yu J, Ouyang W, Chua MLK, Xie C. SARS-CoV-2 Transmission in patients with cancer at a tertiary care hospital in Wuhan, China. *JAMA Oncol*. 2020; 6:1108-10.
175. Tian J, Yuan X, Xiao J, et al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 disease severity in patients with cancer in Wuhan, China: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Oncol*. 2020; 21:893-903
176. Dai M-Y, Liu D, Liu M, et al. Patients with cancer appear more vulnerable to SARS-CoV-2: a multi-center study during the COVID-19 outbreak. *Cancer Discov*. 2020; 10:783-91.
177. Liang W, Guan W, Chen R. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: A nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020; 21: 335-7.
178. Yang K, Sheng Y, Huang C, et al. Clinical characteristics, outcomes, and risk factors for mortality in patients with cancer and COVID-19 in Hubei, China: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Oncol*. 2020; 21:904-13.
179. Akalin E, Azzi Y, Bartash R, et al. Covid-19 and kidney transplantation. *N Engl J Med*. 2020; 382:2475-7.
180. Abrishami A, Samavat S, Behnam B, et al. Clinical course, imaging features, and outcomes of COVID-19 in kidney transplant recipients. *Eur Urol*. 2020;78(2):281-286.
181. Fung M, Babik JM. COVID-19 in Immunocompromised Hosts: What We Know So Far. *Clin Infect Dis*. 2021;72(2):340-350.
182. Pereira MR, Mohan S, Cohen DJ, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: initial report from the US epicenter. *Am J Transplant*. 2020; 20:1800-8.
183. Wang J, Li X, Cao G, et al. COVID-19 in a kidney transplant patient. *Eur Urol*. 2020; 77:769-70.
184. Bussalino E, De Maria A, Russo R, Paoletti E. Immunosuppressive therapy maintenance in a kidney transplant recipient SARS-CoV-2 pneumonia: A case report. *Am J Transplant*. 2020; 20:1922-4.
185. Seminari E, Colaneri M, Sambo M, et al. SARS Cov2 infection in a renal transplanted patient: a case report. *Am J Transplant*. 2020; 20:1882-4.
186. Johnson KM, Belfer JJ, Peterson GR, et al. Managing COVID-19 in Renal Transplant Recipients: A Review of Recent Literature and Case Supporting Corticosteroid-sparing Immunosuppression. *Pharmacotherapy* 2020; 40:517-24.
187. Poulsen NN, von Brunn A, Hornum M, Blomberg Jensen M. Cyclosporine and COVID-19: Risk or favorable? *Am J Transplant*. 2020 Aug 10;10.1111/ajt.16250.
188. Emmi G, Bettiol A, Mattioli I, et al. SARS-CoV-2 infection among patients with systemic autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2020; 19:102575.
189. Khan N, Patel D, Xie D, et al. Impact of anti-TNF and thiopurines medications on the development of COVID-19 in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide VA cohort study. *Gastroenterology*. 2020;S0016-5085(20)34737-5.
190. D'Silva KM, Serling-Boyd N, Wallwork R, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) and rheumatic disease: a comparative cohort study from a US "hot spot." *Ann Rheum Dis*. 2020;79(9):1156-1162.
191. Vizcarra P, Pérez-Ellías MJ, Quereda C, et al. Description of COVID-19 in HIV-infected individuals: A single-centre, prospective cohort. *Lancet HIV*. 2020;7(8):e554-e564.
192. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382:1708-20.
193. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis* 2020; 34:101623.
194. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Erişkin Hasta Tedavisi. 9 Ekim 2020, Ankara.