

Nötropenik Hastaların Solunum Yolu Örneklerinde Viral Etkenlerin Araştırılması

Investigation of Viral Agents in the Respiratory Tract Samples of Neutropenic Patients

Harun Ağca*[©], Halis Akalın**[©], Rıdvan Ali***[©], Ezgi Demirdöğen Çetin****[©], Burcu Dalyan Cilo*[©]
Esra Kazak**[©], Fahir Özkalemkaş***[©], Beyza Ener*[©]

*Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bursa

**Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bursa

***Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Bursa

****Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı, Bursa

Öz

Amaç: Toplum kaynaklı viral solunum yolu enfeksiyonları sık görülmekte ve önemli oranda morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Ancak, hastanede yatan ve immün sistemi baskılanmış hastalarda bu etkenlerin dağılımı iyi bilinmemektedir. Bu çalışmada, hematolojik malignitesi olan nötropenik hastalardan eşzamanlı alınan nazofarinks sürüntüleriyle (NS) bronkoalveolar lavajı (BAL) örneklerinde viral etkenlerin araştırılması ve iki örneğin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Hastanemiz hematoloji kliniğinde 01.12.2013 ile 31.12.2015 tarihleri arasında yatarak tedavi gören, nötrofil sayısı <500/mL ve ateşi >38°C'in olan ve bronkoskopi yapılmış 50 maligniteli hasta çalışmaya dâhil edildi. NS örneği BAL örneği ile aynı gün alındı. Bu örneklerdeki virüsler, 21 solunum etkenini mültipleks gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu ile belirleyebilen ticari bir kitle arandı.

Bulgular: Solunum yolları enfeksiyonu şüphesi ile bronkoskopi yapılan 50 hastanın 31'inde (%62) BAL ve/veya eşzamanlı alınan NS örneklerinde en az bir virüs saptandı. Yalnız BAL örnekleri dikkate alındığında hastaların %38'inde, yalnız NS örnekler dikkate alındığında ise hastaların %40'ında viral etken bulundu. Her iki örnekte de coronavirus (NL63, 229E, OC43, HKU1) ile parainfluenza virüs (1, 2, 3, 4) tiplerinin, BAL örneklerinde ise influenza virüs (A, B, A/H1N1) tiplerinin belirgin olarak fazla olduğu belirlendi. BAL örneklerinde belirlenen 25 viral etkenden yalnızca altı tanesine (%24) NS örneklerinde rastlanıldı. Örneklerde viral etkenlere kış aylarında daha fazla olmakla beraber, tüm yıl boyunca rastlanıldı.

Sonuç: NS örneklerinde saptanan viral etkenlerin BAL örneklerinde saptananlarla çok uyumlu olmadığı görülmüş ve bu hasta grubunda NS sonuçlarına temkinli yaklaşılması düşünülmüştür. BAL örneklerinde duyarlılığı yüksek yeni tanı yöntemleri ile viral etken aranması ve bulguların klinik verilerle ve diğer patojenlerle değerlendirilmesiyle daha iyi yorum yapılabileceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Virüs, solunum yolu enfeksiyonu, PCR

ABSTRACT

Objective: Viral respiratory infections are frequently seen and lead to substantial amount of morbidity and mortality. Unfortunately the distribution of these agents are not well known in immunosuppressed inpatients. We aimed to detect viral agents in the nasopharyngeal (NS) and bronchoalveolar (BAL) samples which were concurrently obtained from patients with neutropenic hematologic malignancy.

Methods: A total of 50 patients diagnosed of hematologic malignancies with neutrophil counts lower than 500/mL and fever (>38°C) who were hospitalized between 12.01.2013 and 12.31.2015 in the hematology department that were investigated with bronchoscopy were enrolled in the study. NS and BAL samples were obtained on the same day. Viruses in these samples were searched by a commercial multiplex Real-Time PCR assay kit that enables identification of 21 respiratory viral agents.

Results: At least one virus was detected in BAL and/or NS samples concurrently obtained from 31 (62%) of 50 patients. Viruses were detected in 38% of BAL and 40% of nasopharyngeal swab samples. More frequently coronaviruses (types NL63, 229E, OC43, and HKU1), and parainfluenza viruses (types 1, 2, 3, and 4) were detected in both samples; while influenza viruses (types A, B, and A/H1N1) were found in BAL samples as predominant agents. Six of the 25 agents detected in BAL samples were also detected in NS samples.

Conclusion: It was found that viruses detected in BAL samples were not in much accordance with viruses detected in NS samples, and it was considered that NS results should be evaluated carefully. It was considered that viral analyses in BAL samples should be performed by highly sensitive, new diagnostic methods and taking the clinical findings and other pathogens into consideration would lead to better interpretation of the results.

Keywords: Virus, respiratory infection, PCR

Alındığı tarih:

04.12.2018

Kabul tarihi:

21.05.2019

Yayın tarihi:

30.09.2019

ORCID Kayıtları

H. Ağca 0000-0002-2651-2034

H. Akalın 0000-0001-7530-1279

R. Ali 0000-0001-6486-3399

E. D. Çetin 0000-0002-7400-9089

B. D. Cilo 0000-0002-6158-9360

E. Kazak 0000-0002-7380-2501

F. Özkalemkaş 0000-0001-9710-134X

B. Ener 0000-0002-4803-8206

✉ drharunagca@yahoo.com

GİRİŞ

Solunum yolu enfeksiyonları çok farklı mikroorganizma grubu ile hem toplum hem de hastane kaynaklı olarak gelişebilir. Etken yelpazesi geniş olan bu enfeksiyonların virüslerle oluşması daha çok çocuk ve ileri yaşlarda karşımıza çıkmakta olup, çoğunlukla toplum kaynaklıdır. Viral etkenler arasında influenza, parainfluenza, respiratory syncytial virus ve picornavirus en sık görülenleridir. Viral solunum yolu enfeksiyonları asemptomatik olabildiği gibi özellikle küçük çocuklar, yaşlılar ve immün sistemi baskılanmış kişilerde pnömoni ve solunum yetmezliğine kadar giden ağır tablolar şeklinde de görülebilir⁽¹⁾.

Hematolojik malign hastalığı olan kişilerdeki önemli komplikasyonlardan biri de enfeksiyonlardır. Bu hastalarda, hem hastalığın özelliğinden hem de kullanılan kemoterapötik ilaçlara bağlı olarak ciddi nötrope ni ve nötrofil fonksiyon bozuklukları vardır. Bu nedenle gelişen enfeksiyonlar hızlı seyir gösterir. İnhalasyonla bulaşan etkenlerin kontrolü ise oldukça zordur. Yapılan bazı çalışmada, malign hastalığı olan ve immün sistemi baskılanmış hastalarda akut solunum yetmezliğinin hayatı tehdit eden bir durum olduğu gösterilmiştir⁽²⁻⁷⁾. Özellikle hematolojik malignite nedeniyle tedavi gören hastalarda mortalite oranları %70'e kadar yükselmektedir⁽⁷⁻¹²⁾. Solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan bakteriyel ve fungal etkenleri belirlemek daha kolay olup, bunlara karşı antimikrobik ajanlar da oldukça fazla bulunmaktadır. Buna karşın, hem tanısının zor olması hem de tedavi seçeneklerinin azlığı nedeniyle bu hasta grubunda virüslerin etkisi iyi bilinmemektedir. Rutin uygulamalarda viral etkenler aranmadan doğrudan antibiyotik tedavisine başlanmakta, bu durum aşırı ilaç kullanım ile maliyet artışına neden olmaktadır^(1,13).

Günümüzde öncelikle virüsleri hedefleyen multiplex gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile çalışan ticari sendromik kitlerin ve viral enfeksiyonların tedavisinde kullanılabilecek ilaçların sayısı her geçen gün artmaktadır^(1,14-19). Bu durum

özellikle enfeksiyon seyri hızlı olan hematolojik maligniteli hastalar için büyük bir şanstır. Zaten çok fazla ilaç kullanımı olan bu hastalarda hızlı bir şekilde viral etkeni göstermek hem gereksiz ilaç kullanımını azaltacak hem de hedefe yönelik tedaviyi sağlayacaktır. Bu çalışmada amacımız, hastanemiz hematoloji kliniğinde yatan nötropenik hastalardaki viral etkenleri bronkoalveolar lavaj (BAL) ve nazofarinks sürüntülerinde (NS) araştırmak, bu iki örneği karşılaştırmak ve bu hasta grubundaki viral sürveyans ile ilgili katkı sağlamaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hastalar ve Örnekler: Uludağ Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Hematoloji Kliniği'nde 01.12.2013 ile 31.12.2015 tarihleri arasında yatarak tedavi gören, nötrofil sayısı <500/mL ve ateşi >38°C'ın olan ve solunum yolları enfeksiyonu şüphesi ile bronkoskopi yapılmış 50 maligniteli hasta çalışmaya dâhil edildi. Bronkoskopinin yapıldığı aynı gün hastalardan NS örneği de alındı ve her iki örnek viral etkenlerin araştırılması amacıyla kullanıldı. Çalışmanın insanlardan elde edilen materyallerin kullanıldığı prospektif araştırma olması nedeniyle, "Helsinki Bildirgesi"ne uygun olarak Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2012-25/17 no'lu karar ile onay alındı.

Nazofaringeal sürüntü örneklerinin alınması için Copan FLOOQSwabs (Copan, İtalya) sürüntü çubuğu kullanıldı. Alınan NS örneği UTM-RT (Copan, İtalya) taşıma besiyerine aktarıldı ve -20°C'da çalışılana kadar saklandı. BAL örneklerinin alınması için "American Thoracic Society" (ATS) klinik uygulama kılavuzlarına göre fiberoptik bronkoskopi uygulandı⁽²⁰⁾. Akciğer bilgisayarlı tomografi görüntülerindeki lezyon içeren bölgelerden örnekler alındı. Oda ısısındaki steril serum fizyolojikten yaklaşık 100-200 ml, periferik bronşiyol ve alveollara ulaşacak şekilde verildi. Negatif basınç uygulanarak verilen hacmin en az %60'ı çekildi⁽²¹⁾. Laboratuvara ulaştırılan örnekler çalışılana kadar -20°C'da saklandı.

Gerçek Zamanlı PCR: Nazofaringeal sürüntü ve BAL örneklerinde bulunan viral nükleik asitler (DNA/RNA) "QIAamp Mini Elute virüs Spin" (QIAGEN, Almanya) kiti ile izole edildi. RT-PCR için "FTD respiratory pathogens 21 plus" (Fast-track Diagnostics, Malta) ticari kiti kullanıldı ve çoğaltma işlemi "Rotor-Gene Q" (Qiagen, Almanya) cihazında yapıldı. Multipleks RT-PCR esasına göre çalışılan test ile solunum yolu enfeksiyonu etkeni virüslerden; influenza A, B, influenza A H1N1, human rhinovirus, human coronavirus NL63, 229E, OC43, HKU1, parainfluenza 1, 2, 3, 4, human metapneumovirus, human bocavirus, respiratory syncytial virus A/B, adenovirus, human enterovirus, human parechovirus üretici firma önerileri doğrultusunda arandı.

İstatistiksel Analiz: İstatistiksel analiz IBM SPSS Statistics v20 programı (SPSS Inc, Chicago, ABD) kullanılarak ki-kare testi ile gerçekleştirildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hastalardan 10'u kadın (%20), 40'ı erkek (%80) idi. Hastalar 20-77 yaş aralığında olup yaş ortalaması 44 olarak bulundu. Elli hastanın 31'inin (%62) BAL ve/veya NS örneklerinde toplamda 53 viral etken saptandı. Hastalardan 11'inin yalnızca BAL örneğinde, 12'sinin yalnızca NS örneğinde ve 8'inin de her iki örneğinde virüs bulundu. Her iki örnekte de coronavirus (NL63, 229E, OC43, HKU1) ile parainfluenza virüs (1,2,3,4) tiplerinin; BAL örneklerinde ise influenza virüs (A,B, A/H1N1) tiplerinin belirgin olarak fazla olduğu belirlendi (Tablo 1). BAL örneğinde

virüs saptanan hastaların 12'sinde, influenza virüsü saptanan hastaların ise tamamında (5 hasta) eksitus olduğu görüldü.

Tablo 2'de BAL ve NS örneklerinde virüs saptanan 31 hastada görülmektedir. Hastalardan alınan BAL örneklerinin 19 tanesinde (%38) 25 viral etken, NS örneklerinin ise 20 tanesinde (%40) 28 viral etken

Tablo 2. Bronkoalveolar lavaj ve nazofarinks örneklerinde virüs saptanan hastalar.

	Yaş	Cinsiyet	Bronkoalveolar lavaj		Nazofarinks sürüntüsü	
			Virüs 1	Virüs 2	Virüs 1	Virüs 2
1	45	E	hCoV HKU1	-	hCoV HKU1	-
2	53	E	hCoV HKU1	PIV1	hCoV HKU1	-
3	30	E	hCoV 229	Flu A H1N1	hCoV 229	-
4	74	K	RSV A/B	HCoV 229	RSV A/B	-
5	36	E	hMPV	-	hMPV	hCoV 229
6	25	E	PIV4	Flu A H1N1	PIV4	-
7	77	K	PIV4	Flu A H1N1	HCoV	hBoV
8	21	K	Flu A	-	RSV A/B	PIV4
9	34	E	hCoV 229	-	-	-
10	20	K	hCoV 229	-	-	-
11	59	E	hCoV 229	PIV3	-	-
12	28	E	hCoV OC43	-	-	-
13	51	E	PIV1	-	-	-
14	56	E	hCoV OC43	-	-	-
15	22	E	hCoV HKU1	-	-	-
16	46	E	hCoV HKU1	-	-	-
17	34	E	PIV3	-	-	-
18	26	K	PIV3	-	-	-
19	57	K	Flu B	-	-	-
20	45	K	-	-	hCoV OC43	PIV3
21	52	E	-	-	PIV3	-
22	30	E	-	-	hCoV 229	-
23	40	E	-	-	PIV3	-
24	22	K	-	-	hRV	-
25	57	E	-	-	hCoV 229	hCoV OC43
26	65	E	-	-	hCoV HKU1	-
27	52	E	-	-	PIV3	-
28	77	E	-	-	hCoV 229	hCoV HKU1
29	60	E	-	-	hCoV 229	hCoV OC43
30	36	E	-	-	Flu A	hPeV
31	54	E	-	-	hCoV HKU1	-

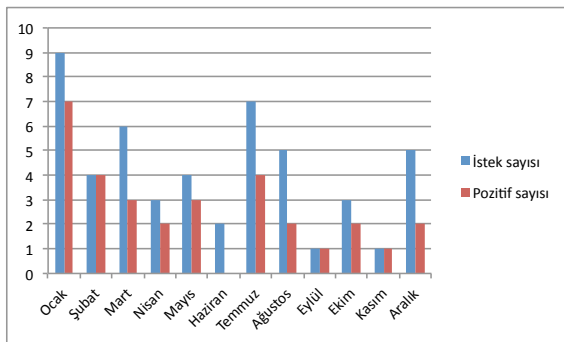
hCoV: coronavirus; PIV: parainfluenza; Flu: influenza; RSV: respiratory syncytial virus; hMPV: human metapneumovirus; hBoV, human bocavirus; hRV, rhinoviruses; hPeV, human parechoviruses

Tablo 1. Otuzbir hastanın BAL ve nazofaringeal sürüntü örneklerinde saptanan virüslerin sayısı.

	Bronkoalveolar Lavaj	Nazofaringeal Sürüntü	Toplam
Coronavirus	11 (%44)	15 (%53.8)	26 (%49.1)
Parainfluenza virüs	7 (%28)	6 (%21.4)	13 (%24.5)
İnfluenza virüs	5 (%20)	1 (%3.6)	6 (%11.3)
Respiratory syncytial virus	1 (%4)	2 (%7.1)	3 (%5.7)
Human metapneumovirus	1 (%4)	1 (%3.6)	2 (%3.8)
Human rhinovirus	-	1 (%3.6)	1 (%1.9)
Human bocavirus	-	1 (%3.6)	1 (%1.9)
Human parechovirus	-	1 (%3.6)	1 (%1.9)
Toplam saptanan virüs	25	28	53

saptandı. İki örnek arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Hem BAL hem de NS örneğinde virüs bulunan sekiz hastanın altısında iki tarafta da aynı virüs görüldü. Ancak BAL örneğinde influenza A olan dört hastanın (3, 6, 7, 8 no'lu hastalar) NS örneğinde bu virüse rastlanmadı. Bunun ötesinde BAL örneğinde çeşitli virüsler saptanan 11 hastanın NS örneğinde herhangi bir viral etken bulunamadı. Toplamda BAL örneklerinde belirlenen 25 viral etkenden yalnızca altı tanesine (%24) NS örneklerinde rastlanıldı.

Örneklerin herhangi birinde viral etken saptanmasının oranlarına aylara göre bakıldığında en çok pozitifliğin Ocak ayında görüldüğü (7 hastada), bunu Şubat ve Temmuz aylarının (4 hastada) takip ettiği belirlendi (Şekil 1). Viral enfeksiyonların sık görüldüğü Aralık-Mart döneminde örnek gönderilen 24 hastanın 16'sında (%67); seyrek görüldüğü Nisan-Kasım döneminde örnek gönderilen 26 hastanın 15'inde (%58) pozitiflik saptandı (Şekil 1). Aradaki fark anlamlı bulunmadı.



Şekil 1. İstek yapılan örnek sayısı ve pozitiflik saptanan örnek sayısının aylara göre dağılımı.

TARTIŞMA

Solunum yolları virüsleri sıklıkla bebek ve küçük çocuklarda görülmekle beraber, erişkinlerde ve özellikle hematolojik malinite nedeniyle bağışıklık sistemi baskılanmış olanlarda sıklığı iyi bilinmemektedir. Bu çalışma, ülkemizde hematolojik malignitesi olan nötropenik hastalarda solunum yolu enfeksiyonu etkeni virüsleri araştıran ilk çalışmadır. Solunum yol-

ları enfeksiyonu şüphesi ile bronkoskopi yapılan 50 hasta alınmış ve BAL örneklerindeki viral etkenler araştırılmıştır. Eşzamanlı olarak alınan NS örneklerinin BAL örnekleri ile uyumuna bakılmıştır. Toplamda hastaların %62'sinde, BAL örnekleri dikkate alındığında %38, NS örnekleri dikkate alındığında ise %40'ında viral etken bulunmuştur.

Moleküler yöntemlerin kullanıldığı çalışmalarda, erişkinlerde solunum yolları virüslerine %3.6 ile %42.2 oranında rastlanılmıştır. Bu büyük aralık, örneklerin (BAL, NS, trakeal aspirat örnekleri gibi) ve/veya hasta popülasyonlarının farklılığından kaynaklanmaktadır. Hematolojik maliniteli hastalarla yapılan çalışmalarda ise direkt BAL örneklerinden veya alt solunum yolu enfeksiyonu bulguları olan hastaların çeşitli örneklerinden belirlenen viral etkenlerin oranı %20-57 arasında biraz daha yüksek ve daha dar aralıktadır^(6,7,22,23). Bizim çalışmamızda da hematolojik maliniteli hastaların BAL örneklerinde saptadığımız viral etkenlerin oranı (%38) literatürle uyumludur.

Bu çalışmada, BAL ile eş zamanlı NS örneklerine de bakılmıştır. NS örneğinin alınması kolay olup, pahalı ekipman istemeyen, ciddi deneyim gerektirmeyen ve invazif olmayan bir işlemdir. NS örneğinin viral etkeni doğru olarak göstermesi, özellikle trombositopeni nedeniyle bronkoskopi yapılması zor olan hematolojik maliniteli hastalarda son derece önemlidir. Ancak, çalışmamızda iki örnek arasında aynı virüsü belirleme oranı %24 olarak düşük bulunmuş ve en önemli viral solunum yolu etkeni olan influenza virüsü, eksitüsle sonlanan beş hastanın NS örneğinde tespit belirlenememiştir. Sistemik olarak iki örneği aynı anda değerlendiren çalışma sayısı azdır. Soccia ve ark.⁽²⁴⁾ tarafından akciğer nakli yapılan hastalardaki benzer bir karşılaştırmada, çalışmamızda olduğu gibi hastalarının %7'sinde NS örneğinde herhangi bir virüs olmadan BAL örneğinde virüs saptanmıştır. Bunun ötesinde araştırmacılar, yalnızca üst solunum yolları örneklerinde viral etken belirlenmesinin, alt solunum yolları enfeksiyonunu göstermediğini vurgulayarak NS örneğinin alt solunum yolu enfeksiyonlarındaki düşük etkinliğini belirtmişlerdir⁽²⁴⁾.

Dolayısıyla alt solunum yolu enfeksiyonu belirtileri gösteren hematolojik maligniteli hastalarda NS örneğindeki viral etkenlere temkinli yaklaşmak ve diğer etiyolojik ajanları da titizlikle aramak gerekir.

Çalışmamızda, her iki örnekte de en fazla saptanan (BAL: %44; NS: %53.8) coronavirus tipleri olmuştur. Coronavirus'ler nezle olgularının %10-30'una sebep olan etkenlerdir. Hematolojik maliniteli hastalarda % 6.7-15.4 oranında alt solunum yolu enfeksiyonu etkeni olarak karşımıza çıkabilse de asemptomatik saçılmanın %41'lere ulaşabildiği gösterilmiştir⁽²⁵⁾. Hematolojik maliniteli hastalardaki viral enfeksiyonları derleyen "European Conference on Infections in Leukaemia" (ECIL 4) kılavuzu yeni nükleik asit amplifikasyon testlerinin viral etkenlerin saptanmasını arttırdığını vurgulamaktadır. Bu kılavuza göre alt veya üst solunum yollarında hastalık bulguları olmadan virüsü belirlemek "viral enfeksiyon (asemptomatik)", hastalık bulguları olduğunda virüsü belirlemek "viral enfeksiyon hastalığı" olarak tanımlanır⁽²⁶⁾. Çalışmamızda, BAL örneği alınan hastaların hepsinde gerek klinik olarak gerekse radyolojik olarak alt solunum yolu enfeksiyon bulguları vardır. Ancak, coronavirus'lerin farklı viral etkenler veya diğer patojenlerle sıklıkla beraber bulunduğu gösterilmiş, enfeksiyon etkeni açısından değerlendirmenin iyi yapılması vurgulanmıştır⁽²⁷⁻³¹⁾. Bu çalışmamızda da altı BAL örneğinde iki virüs varlığı saptanmış, yarısında da coronavirus bulunmuştur. Ancak bu çalışma klinik verileri değerlendiren bir çalışma olmadığından ve yalnızca viral sürveyans amacıyla yapıldığından hastalar gerek bakteriyel veya fungal enfeksiyon gerekse diğer virüs enfeksiyonları açısından incelenmemiştir. Daha ilerle klinik validasyon çalışması planlanmaktadır.

Coronavirus tiplerinden sonra ikinci sırada görülen parainfluenza virüs tiplerinde de %17.9 asemptomatik saçılma vardır⁽³²⁾. Buna karşılık hematolojik maliniteli hastalarda özellikle tip 3 %2-7 oranında enfeksiyon oluşturabilir. Coronavirus'lerden farklı olarak daha agresif bir virüs olup, bronchiolitis obliterans'a kadar gidebilen ağır tablolara yol açabilir⁽²⁶⁾.

Çalışmamız klinik validasyon çalışması olmadığı için coronavirus'larda olduğu gibi yorum yapmak bu virüs için de doğru değildir.

Çalışmamızda BAL, örneklerinde %20 oranında saptadığımız influenza virüs tipleri ile %4 oranında saptadığımız respiratory syncytial virus tiplerinde asemptomatik saçılma daha enderdir⁽²⁶⁾. Her ikisinin de viral enfeksiyon hastalığı oluşturma olasılığı yüksek olup, klinik verilerle doğrulanmalıdır. Özellikle influenza virüsü virülansı, hızlı ilerleyişi, aşısı ve tedavisinin bulunmasıyla diğer virüslerden farklıdır ve çalışmamızda da BAL'da influenza virüsü bulunan beş hastanın tamamında eksitus olmuştur. Dolayısı ile bu tür hastalarda rutin olarak BAL örneğinde bu virüsü hızlı sonuç veren RT-PCR vb. testlerle erken saptayıp tedaviyi başlatılabilmek önemlidir. Günümüzde tedavide kullanılan zanamivir, oseltamivir gibi ajanların varlığı, özgül tanı ve tedavinin önemini vurgulamaktadır⁽³³⁾. Ayrıca viral enfeksiyonlara tanı konulmasıyla, hastalara uygulanan gereksiz antibiyotik tedavilerinin getirdiği, maliyet, yan etki ve kaynak israfından kaçınılacaktır⁽¹³⁾. Bunun ötesinde influenza virüs salgını olduğunda bu tür hastaların korunması ve yakın çevresinin aşılmasının önemi de unutulmamalıdır⁽²⁶⁾.

Solunum yolu viral enfeksiyonları çocuklarda ve kış aylarında daha fazla görülmektedir. Ülkemizde çocuk ve erişkinlerde yapılan sürveyans çalışmalarında Kasım-Mart aylarında daha fazla viral etkenlerin saptandığı ve en sık influenza, respiratory syncytial virüs, parainfluenza, adenovirus, ve rhinovirus'lara rastlandığı bildirilmiştir^(34,35). Çalışmamızda, en fazla coronavirus tiplerinin olması ve her ne kadar kış aylarında daha fazla olsa da yıl boyunca dalgalı bir seyir göstermesi bir farklılıktır. Çalışmamızda yer alan hastaların nötropenik, immünesupresif tedavi alan hastalardan oluşması bu farklılıkların en önemli nedeni olarak değerlendirilmiştir. Zaten hematolojik hastalarda viral enfeksiyonların yıl boyu görülebileceğinden ve farklı virüslerle karşılaşılabilen söz edilmektedir⁽²⁶⁾.

Sonuç olarak, bu çalışma hematolojik maliniteli erişkin hastalarda yapılmış viral sürveyans çalışmasıdır. Oldukça özgül bir grupta BAL ve NS örnekleri viral etkenleri açısından karşılaştırılmıştır. NS örneklerinin BAL ile çok uyumlu olmadığı saptanmış, BAL yapılmadığı durumlarda NS örneğinde saptanan virüslere temkinli yaklaşılması düşünülmüştür. Çocuklar ve genel toplumdan farklı olarak bu hasta grubunda coronavirus sıklığı dikkati çekmiş, ancak bu virüsün önemine daha geniş hasta grubuyla yapılan klinik validasyon çalışmalarıyla varılabileceği sonucuna varılmıştır.

TEŞEKKÜR

Bu çalışma Uludağ Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir (KUAP (T) - 2013/5).

KAYNAKLAR

1. Gunson RN, Collins TC, Carman WF. Real-time RT-PCR detection of 12 respiratory viral infections in four triplex reactions. *J Clin Virol.* 2005;33(4):341-4. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2004.11.025>
2. Azoulay E, Thiéry G, Chevret S, et al. The prognosis of acute respiratory failure in critically ill cancer patients. *Medicine (Baltimore).* 2004;83(6):360-70. <https://doi.org/10.1097/01.md.0000145370.63676.fb>
3. Azoulay E, Alberti C, Bornstain C, et al. Improved survival in cancer patients requiring mechanical ventilatory support: impact of noninvasive mechanical ventilatory support. *Crit Care Med.* 2001;29(3):519-25. <https://doi.org/10.1097/00003246-200103000-00009>
4. Azoulay E, Mokart D, Rabbat A, et al. Diagnostic bronchoscopy in hematology and oncology patients with acute respiratory failure: prospective multicenter data. *Crit Care Med.* 2008;36(1):100-7. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000295590.33145.C4>
5. López-Medrano F, Aguado JM, Lizasoain M, et al. Clinical implications of respiratory virus infections in solid organ transplant recipients: a prospective study. *Transplantation.* 2007;84(7):851-6. <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000282788.70383.8b>
6. 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. <https://doi.org/10.1086/344899>
7. Chemaly RF, Ghosh S, Bodey GP, et al. 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(5):278-87. <https://doi.org/10.1097/01.md.0000232560.22098.4e>
8. Ebbert JO, Limper AH. Respiratory syncytial virus pneumonia in immunocompromised adults: clinical features and outcome. *Respiration.* 2005;72(3):263-9. <https://doi.org/10.1159/000085367>
9. Ghosh S, Champlin RE, Englund J, et al. Respiratory syncytial virus upper respiratory tract illnesses in adult blood and marrow transplant recipients: combination therapy with aerosolized ribavirin and intravenous immunoglobulin. *Bone Marrow Transplant.* 2000;25(7):751-5. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1702228>
10. Hohenthal U, Nikoskelainen J, Vainionpää R, et al. Parainfluenza virus type 3 infections in a hematology unit. *Bone Marrow Transplant.* 2001;27(3):295-300. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1702776>
11. Ljungman P. Prevention and treatment of viral infections in stem cell transplant recipients. *Br J Haematol.* 2002;118(1):44-57. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2002.03515.x>
12. 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. <https://doi.org/10.1086/425004>
13. Lundborg CS, Olsson E, Mölstad S, et al. Antibiotic prescribing in outpatients: a 1-week diagnosis-prescribing study in 5 counties in Sweden. *Scand J Infect Dis.* 2002;34(6):442-8. <https://doi.org/10.1080/00365540110080647>
14. Diaz A, Barria P, Niederman M, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized patients in Chile: the increasing prevalence of respiratory viruses among classic pathogens. *Chest.* 2007;131(3):779-87. <https://doi.org/10.1378/chest.06-1800>
15. Brittain-Long R, Nord S, Olofsson S, Westin J, Anderson LM, Lindh M. Multiplex real-time PCR for detection of respiratory tract infections. *J Clin Virol.* 2008;41(1):53-6. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2007.10.029>
16. Creer DD, Dilworth JP, Gillespie SH, et al. Aetiological role of viral and bacterial infections in acute adult lower respiratory tract infection (LRTI) in primary care. *Thorax.* 2006;61(1):75-9. <https://doi.org/10.1136/thx.2004.027441>
17. Bellau-Pujol S, Vabret A, Legrand L, et al. Development of three multiplex RT-PCR assays for the detection of 12 respiratory RNA viruses. *J Virol Methods.* 2005;126(1-2):53-63.

- <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2005.01.020>
18. Kuypers J, Wright N, Ferrenberg J, et al. Comparison of real-time PCR assays with fluorescent-antibody assays for diagnosis of respiratory virus infections in children. *J Clin Microbiol.* 2006;44(7):2382-8.
<https://doi.org/10.1128/JCM.00216-06>
 19. Coiras MT, Pérez-Breña P, Garcia ML, Casas I. Simultaneous detection of influenza A, B, and C viruses, respiratory syncytial virus, and adenoviruses in clinical samples by multiplex reverse transcription nested-PCR assay. *J Med Virol.* 2003;69(1):132-44.
<https://doi.org/10.1002/jmv.10255>
 20. Meyer KC, Raghu G, Baughman RP, et al. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: The clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(9):1004-14.
<https://doi.org/10.1164/rccm.201202-0320ST>
 21. Clinical application of fiberoptic bronchoscopy. In Kitamura S (Ed): *A Colour Atlas of Clinical Application of Fiberoptic Bronchoscopy.* Tokyo, Japan, Wolfe, 1990:107-125.
 22. Garbino J, Soccia PM, Aubert JD, et al. Respiratory viruses in bronchoalveolar lavage: a hospital-based cohort study in adults. *Thorax.* 2009;64(5):399-404.
<https://doi.org/10.1136/thx.2008.105155>
 23. Drieghe S, Ryckaert I, Beuselinck K, Lagrou K, Padalko E. Epidemiology of respiratory viruses in bronchoalveolar lavage samples in a tertiary hospital. *J Clin Virol.* 2014;59(3):208-11.
<https://doi.org/10.1016/j.jcv.2013.12.008>
 24. Soccia PM, Aubert JD, Bridevaux PO, et al. Upper and lower respiratory tract viral infections and acute graft rejection in lung transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2010;51(2):163-70.
<https://doi.org/10.1086/653529>
 25. Milano F, Campbell AP, Guthrie KA, et al. Human rhinovirus and coronavirus detection among allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Blood.* 2010;115(10):2088-94.
<https://doi.org/10.1182/blood-2009-09-244152>
 26. Hirsch HH, Martino R, Ward KN, Boeckh M, Einsele H, Ljungman P. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): Guidelines for diagnosis and treatment of human respiratory syncytial virus, parainfluenza virus, metapneumovirus, rhinovirus, and coronavirus. *Clin Infect Dis.* 2013;56(2):258-66.
<https://doi.org/10.1093/cid/cis844>
 27. Nickbakhsh S, Thorburn F, Von Wissmann B, McMenamin, Gunson RN, Murcia PR. Extensive multiplex PCR diagnostics reveal new insights into the epidemiology of viral respiratory infections. *Epidemiol Infect.* 2016;144(10):2064-76.
<https://doi.org/10.1017/S0950268816000339>
 28. Morikawa S, Kohdera U, Hosaka T, Ishii K, Akagawa S, Hiroi S, Kase T. Seasonal variations of respiratory viruses and etiology of human rhinovirus infection in children. *J Clin Virol.* 2015;73:14-9.
<https://doi.org/10.1016/j.jcv.2015.10.001>
 29. Lagare A, Maïnassara HB, Issaka B, Sidiki A, Tempia S. Viral and bacterial etiology of severe acute respiratory illness among children <5 years of age without influenza in Niger. *BMC Infect Dis.* 2015;14:15:515.
<https://doi.org/10.1186/s12879-015-1251-y>
 30. Liu T, Li Z, Zhang S et al. Viral etiology of acute respiratory tract infections in hospitalized children and adults in Shandong Province, China. *Virol J.* 2015;14;12:168.
<https://doi.org/10.1186/s12985-015-0388-z>
 31. Uhlenhaut C, Cohen JI, Pavletic S, et al. Use of a novel virus detection assay to identify coronavirus HKU1 in the lungs of a hematopoietic stem cell transplant recipient with fatal pneumonia. *Transpl Infect Dis.* 2011;14(1):79-85.
<https://doi.org/10.1111/j.1399-3062.2011.00657.x>
 32. Peck AJ, Englund JA, Kuypers J, et al. Respiratory virus infection among hematopoietic cell transplant recipients: evidence for asymptomatic parainfluenza virus infection. *Blood.* 2007;110(5):1681-8.
<https://doi.org/10.1182/blood-2006-12-060343>
 33. Khazeni N, Bravata DM, Holty JE, Uyeki TM, Stave CD, Gould MK. Systematic review: safety and efficacy of extended-duration antiviral chemoprophylaxis against pandemic and seasonal influenza. *Ann Intern Med.* 2009;151(7):464-73.
<https://doi.org/10.7326/0003-4819-151-7-200910060-00143>
 34. Çiçek C, Arslan A, Karakuş HS, ve ark. Akut solunum yolu enfeksiyonu olan hastalarda solunum viruslarının prevalansı ve mevsimsel dağılımı, 2002-2014. *Mikrobiyol Bul.* 2015;49(2):188-200.
<https://doi.org/10.5578/mb.9024>
 35. Appak Ö, Duman M, Belet N, Sayiner AA. Viral respiratory infections diagnosed by multiplex polymerase chain reaction in pediatric patients. *J Med Virol.* 2019; 91(5):731-7.
<https://doi.org/10.1002/jmv.25379>