



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI ENSTİTÜSÜ

VE

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SOLUNUM YOLU VİRAL PATOJENLERİNİN PEDIATRİK KARACİĞER
NAKLİNDE ETKİLERİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Hilal PARILDAR TİRYAKİ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Selda HANÇERLİ TÖRÜN

İSTANBUL-2022



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI ENSTİTÜSÜ

VE

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SOLUNUM YOLU VİRAL PATOJENLERİNİN PEDIATRİK KARACİĞER
NAKLİNDE ETKİLERİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Hilal PARILDAR TİRYAKİ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Selda HANÇERLİ TÖRÜN

İSTANBUL-2022

Önsöz

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, yoğun temposu içinde tezimin tüm aşamalarında bana her zaman değerli vaktini ayıran, tez danışmanım olduğu için kendimi şanslı hissettiğim değerli hocam Sayın Prof. Dr. Selda Hançerli Törün'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi birikimlerini bizlerden esirgemeyen ve bugüne gelmemde büyük emekleri olan başta Çocuk Sağlığı Enstitüsü Müdürümüz Prof. Dr. Emine Gülbin Gökçay, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Zeynep Karakaş olmak üzere, İTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ve Çocuk Sağlığı Enstitüsü'nün tüm saygıdeğer öğretim üyelerine,

Tez çalışmam boyunca yardımlarını esirgemeyen, desteğini hep hissettiğim Sayın Doç. Dr. Zerrin Önal'a,

Tez çalışmamın istatistiksel analizinde yardımları olan, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Sayın Doç. Dr. Alev Bakır'a,

Kliniğimizde birlikte çalıştığımız tüm değerli uzman, asistan arkadaşlarım, hemşire, personel ve Çocuk Sağlığı Enstitüsü ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı çalışanlarına,

Hayatımın her anında destek ve emeği geçen canım annem, babam ve kardeşlerime,

Varlıklarıyla huzur bulduğum, bu zorlu süreci keyifli kılan biricik eşim Tarık'a ve canım oğlum Kerem'e

Sonsuz teşekkürler.

Dr. Hilal PARILDAR TİRYAKİ

2022

SIK KULLANILAN KISALTMALAR

ADV:	Adenovirus
ALT:	Alanin aminotransferaz
ARDS:	Akut solunum sıkıntısı sendromu
AST:	Aspartat aminotransferaz
ASYE:	Alt solunum yolu enfeksiyonu
BA:	Biliyer atrezi
CMV:	Sitomegalovirüs
EBV:	Ebstein-Barr virüs
CRP:	C-reaktif protein
FDA:	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
hBoV:	İnsan bokavirüsü
hCoV:	Koronavirüsler
RV:	Rinovirüs
HSCT:	Hematopoetik kök hücre nakli
hMPV:	İnsan metapneumovirusü
KC:	Karaciğer
KNI:	Kalsinörin inhibitörü
MMF:	Mikofenolat mofetil
PCT:	Prokalsitonin
PFIC:	Progresif Ailesel İntrahepatik Kolestaz
PİV:	Parainfluenza virüs
RSV A/B:	Respiratuvar sinsisyal virüs
RT-PZR:	Revers transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu
SARS:	Siddetli akut solunum yolu sendromu
ÜSYE:	Üst solunum yolu enfeksiyonu
VSP:	Viral solunum paneli
YBÜ:	Yoğun bakım ünitesi

TABLO LİSTESİ

Tablo-3.1. Pediatrik KC nakil endikasyonları

Tablo-3.2. Sıklıkla kullanılan immüsupresif ilaçların bazı antimikrobiyallerle etkileşimi

Tablo-3.3. İmmüsupresyon tipi ile ilişkilendirilmiş enfeksiyonlar ve etki mekanizmaları

Tablo-3.4. Pediatrik KC nakli sonrası uzun dönem takipte karşılaşılan sorunlar

Tablo-3.5. Transplantasyon sonrası enfeksiyöz komplikasyonların zamanlaması

Tablo-5.1. Hastaların demografik özellikleri

Tablo-5.2. Viral solunum yolu enfeksiyonu saptanan hastaların başvurudaki demografik özellikleri

Tablo-5.3. Viral etkenlere göre demografik özelliklerin karşılaştırılması

Tablo-5.4. Viral etkenler ve kullanılan immüsupresif ajanların karşılaştırılması

Tablo-5.5. Saptanan viral etkenler ve başvuru aylarına göre dağılımı

Tablo-5.6. Başvuru şikayeti ve viral etken arasındaki ilişkinin karşılaştırılması

Tablo-5.7. Fizik muayene bulguları ile viral etken arasındaki ilişkinin karşılaştırılması

Tablo-5.8. Akciğer grafi bulguları ile viral etken arasındaki ilişkilerin karşılaştırılması

Tablo-5.9. Hastane yatışı olan ve olmayan hastaların akciğer grafi bulgularının karşılaştırılması

Tablo-5.10. Hastane yatışı, YBÜ yatışı ile viral etken arasındaki ilişkilerin karşılaştırılması

Tablo-5.11. Viral etkenlere göre tedavi (antibakteriyel, antiviral) oranlarının karşılaştırılması

Tablo-5.12. Koenfeksiyon, immüsupresif kesimi, prognoz ile viral etken arasındaki ilişkilerin karşılaştırılması

Tablo-5.13. Hastalara ilişkin laboratuvar bulgularının dağılımı

Tablo-5.14. EBV saptanma oranı, CMV saptanma oranı viral etken karşılaştırılması

Tablo-5.15. Hastane yatışı olan ve olmayan hastaların laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil-5.1. Hastaların primer hastalıklarının dağılımı

Şekil-5.2. Hastalarda VSP ile tespit edilen virüsler ve sıklıkları

Şekil-5.3. Saptanan viral patojenlerin gruplara göre dağılımı

Şekil-5.4. Aylara göre viral etkenlerin dağılımı

Şekil-5.5. Başvuru şikayetlerinin dağılımı

Şekil-5.6. Hastaların fizik muayene bulgularının dağılımı

Şekil-5.7. Hastaların akciğer grafi bulguları

Şekil-5.8. Viral etkene göre hastane yatış oranının dağılımı

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
SIK KULLANILAN KISALTMALAR.....	II
TABLO LİSTESİ	III
ŞEKİL LİSTESİ	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
1. TÜRKÇE VE İNGİLİZCE ÖZETLER	1
1.1. Türkçe Özet	1
1.2. İngilizce Özet.....	3
2. GİRİŞ VE AMAÇ	5
3. GENEL BİLGİLER.....	7
3.1. PEDIATRİK KARACİĞER NAKLİ.....	7
3.1.1. Tarihçe	7
3.1.2. Endikasyonlar	7
3.1.3. Kontrendikasyonlar	8
3.1.4. Zamanlama	9
3.1.5. Nakil sonrası immünsupresif tedavi	9
3.1.6. Nakil sonrası uzun dönem takipte karşılaşılan sorunlar	12
3.2. PEDIATRİK KARACİĞER NAKLİ SONRASI ENFEKSİYONLAR.....	13
3.3. VİRAL SOLUNUM YOLU PATOJENLERİ.....	16
4. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	24
4.1. Hasta grupları	24
4.2. Veri toplama	25
4.3. İstatistiksel Analiz	25
5. BULGULAR.....	27
5.1. ÇALIŞMA GRUBU VE ÖZELLİKLERİ	27
5.2. HASTALARIN VİRAL SOLUNUM YOLU ENFEKSİYON DÖNEMLERİNİN ÖZELLİKLERİ	28
5.3. HASTANE YATIŞI OLAN GRUBUN VE YOĞUN BAKIM DESTEĞİ VERİLEN GRUBUN ÖZELLİKLERİ.....	38
5.4. LABORATUVAR BULGULARI.....	42
6. TARTIŞMA	45

7. SONUÇ.....	57
8. EKLER.....	59
EK-1:	59
9. KAYNAKLAR	61



1. TÜRKÇE VE İNGİLİZCE ÖZETLER

1.1. Türkçe Özet

Solunum Yolu Viral Patojenlerinin Pediatrik Karaciğer Naklinde Etkileri

Amaç: Karaciğer nakli yapılmış pediatrik hastalarda viral solunum yolu enfeksiyonlarının etkenlerinin belirlenmesi, erken tanı ve tedavi ile risk altında olan hastalarda klinik ilerleyişin önlenmesi, profilaksi seçenekleri ve viral enfeksiyonun primer hastalığın klinik seyri üzerine etkisini gözden geçirerek ulusal epidemiyolojik verilere katkıda bulunmak amaçlanmıştır.

Hastalar ve Yöntem: Çalışmaya İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı Polikliniği'nden takipli Ocak 2016-Aralık 2020 tarihleri arasında solunum yolu enfeksiyon bulgusu ile başvuran ve viral solunum paneli bakılan 0-18 yaş arası KC nakilli 45 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların 87 viral solunum yolu enfeksiyon dönemi değerlendirilmiştir. Hastaların retrospektif olarak demografik özellikleri, primer hastalığı, aldığı immünsupresif tedaviler, başvuru şikayetleri, fizik muayene, laboratuvar bulguları ve tedavi süreçlerine yönelik veriler incelenmiştir.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen karaciğer nakilli 45 pediatrik hastanın, viral solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle başvurularının hepsi değerlendirildiğinde 87 başvurunun %66.7'si (n=58) kız, %33.3'ü (n=29) erkekti. Başvuru yaş ortalamaları 59.3 ± 44.6 ay olup, 5 ile 173 ay arasında değişmekteydi. Hastaların 73'ünde (%84) tek viral etken, 14'ünde (%16) ise karma enfeksiyon saptandı. En sık saptanan etken RV (%41.4) olup bunu RSV (%13.8) ve İnfluenza (%12.6) izledi. RSV enfeksiyonu olan hastaların %72.7 sinde hırıltı, öksürük şikayeti olup; RV, hCoV, Karma gruba kıyasla anlamlı oranda daha fazla saptandı ($p=0.038$). Diğer viral etkenler arasında klinik bulgu, laboratuvar ve radyolojik bulgu bakımından ayırt edici bir fark saptanmadı. RSV saptanan hastaların yatış süresinin, hCoV saptanan hastalara göre anlamlı fazla olduğu görüldü ($p=0.041$). Rinovirüs enfeksiyonu saptanan hastalarda immünsupresif tedavinin azaltılma yapmadan aynı dozdan devam edilme oranı diğer etkenlere göre anlamlı şekilde daha fazlaydı ($p=0.024$). Hastane yatışı olan grubun CRP, PCT değerleri ve CRP yüksekliği görülme oranı, hastane yatışı olmayan gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla $p=0.002$, $p=0.005$, $p=0.012$). Dört hasta (%4.6) yoğun bakım desteği aldı ve RV tespit edilen pulmoner arter stenozu olan bir hasta kaybedildi.

Sonuç: Karaciğer nakilli çocuklarda solunum yolu enfeksiyonlarının etiyolojisinin erken tespiti, gereksiz antibiyotik kullanımını azaltabilir, immünsupresyonun yönetimini

kolaylaştırabilir ve hastane kaynaklı enfeksiyonları azaltmak için uygun izolasyon koşullarınının sağlanmasını hızlandırabilir. Bununla birlikte viral solunum yolu enfeksiyonlarında mevcut tedaviler sınırlı olup, yeni antiviral ilaçlar ve profilaksi seçeneklerine ihtiyaç vardır. Çalışmamız, bu özel hasta grubunda, profilaksi ve yeni tedavi seçeneklerinin gündeme gelmesi için yol gösterici olacaktır.



1.2. İngilizce Özet

Effects of Respiratory Viral Pathogens on Liver Transplantation in Children

Aim: The objective is to contribute to national epidemiologic data by identifying the causative agents of viral respiratory infections in pediatric liver transplant patients, preventing clinical progression in high-risk patients through early diagnosis and treatment, evaluating prophylaxis options, and examining the impact of viral infection on the clinical course of primary disease.

Methods: The study included 45 liver transplant patients, aged 0 to 18 years, followed up between January 2016 and December 2020 by Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Department of Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, who were diagnosed with respiratory tract infection and whose viral respiratory panel was examined. 87 viral respiratory infections in these patients were evaluated. Data on patients' characteristics, underlying disease, immunosuppressive treatments, complaints, physical examination, laboratory findings, and treatment procedures were retrospectively analyzed.

Results: Of the 45 pediatric liver transplant patients included in the study, 87 viral respiratory infections were evaluated. 66.7% (n=58) of patients were female and 33.3% (n=29) were male. The mean age at admission was 59.3 ± 44.6 months and ranged from 5 to 173 months. A single viral pathogen was found in 73 patients (84%) and more than one pathogen (mixt group) in 14 patients (16%). The most frequently detected virus was RV (41.4%), followed by RSV (13.8%) and influenza (12.6%). While 72.7% of patients with RSV infection complained of wheezing and cough, fewer patients in the RV, hCoV, and mixed groups were admitted with these complaints ($p=0.038$). There was no difference between the viral agents in terms of clinical, laboratory, and radiological findings. The length of hospital stay of patients with RSV infection was significantly longer than that of patients with hCoV infection ($p=0.041$). In patients with rhinovirus infection, the rate of continuation of immunosuppressive therapy at the same dose without reduction was significantly higher than for other viral factors ($p=0.024$). The CRP, PCT values and incidence of elevated CRP in the patients who required hospitalization were significantly higher than the group that did not require hospitalization (respectively $p=0.002$, $p=0.005$, $p=0.012$). Four patients (4.6%) required intensive care admission, and one patient with pulmonary artery stenosis died during the RV infection period.

Conclusion: Early detection of the etiology of respiratory tract infections in children with liver transplants can reduce unnecessary antibiotic use, facilitate the management of immunosuppression, and accelerate the establishment of appropriate isolation conditions to reduce hospital-acquired infections. However, current treatments for viral respiratory tract infections are limited, and new antiviral drugs and prophylaxis options are needed. Our study will be a guide for prophylaxis and new treatment options for this special patient group.



2. GİRİŞ VE AMAÇ

Solunum yolu enfeksiyonları, çocuklarda en sık görülen enfeksiyonlar olarak tanımlanmaktadır. Viral enfeksiyonların tanı ve tedavisi üzerinde yapılan çalışmalar, immün sistemi baskılanmış veya kronik hastalığı olan kişilerde önemli morbidite ve mortalite nedeni olduğunu göstermiştir (1).

Pediyatrik karaciğer (KC) naklinde, cerrahideki ilerlemelere ve iyileştirilmiş immünsupresyon rejimlerine bağlı olarak sağkalım oranları artmıştır. İmmünsupresyondaki gelişmeler, akut hücresele rejeksiyon ve greft kaybı oranını azaltmıştır. Bununla birlikte, güçlü immünsupresyon, yaşamı tehdit eden enfeksiyon ve diğer yan etkiler için bir risk oluşturmaktadır (2). Sistemik immünsupresyon, KC nakil alıcılarını transplantasyon sonrası bakteri, virüs ve mantar enfeksiyonlarına duyarlı hale getirir. Genellikle nakil sonrası enfeksiyonun tipik sistemik belirti ve semptomları yoktur veya hafif atipik semptomlarla başvuru olur ve ateş olmayabilir. İnvaziv prosedürler genellikle kültür için doku temini ve antimikrobiyal tedaviye rehberlik etmek için gereklidir. (3). Solid organ nakli sonrası gelişen enfeksiyonların zamanlaması genellikle öngörülebilmektedir; bu sayede enfeksiyonla mücadelede profilaktik tedaviler ve immünsupresif rejimler düzenlenebilmektedir (4).

Enfeksiyonlar, solid organ nakilli hastalarda önde gelen ölüm nedenlerindendir. Respiratuar sinsisyel virüs (RSV), İnfluenza, Parainfluenza virüs (PİV), Adenovirüs (ADV), Rinovirüs (RV) ve diğer Pikornavirüsler gibi solunum virüsleri, bu hasta grubunda önemi giderek artan patojenler olarak kabul edilmektedir. Ateşli solid organ nakilli bir hastada viral etiolojinin erken tespiti antibiyotiklerin aşırı kullanımının önlenmesi, uygun enfeksiyon kontrol önlemlerinin alınması, immünsupresyon tedavisinde gerekli düzenleme ve uygun antiviral tedaviyi sağlayabilir ve sonuçları iyileştirebilir (5). Viral kültür, monoklonal antikorlar ile antijen tespiti ve seroloji gibi daha tanınmış tanısal testler ya yeterince duyarlı değildir ya da klinik olarak yararlı olamayacak kadar yavaştır. Bu, DNA'yı saptamak için kalitatif ve kantitatif real time polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PZR) kullanımının artmasına neden olmuştur. Son yıllarda kullanıma giren 'viral solunum yolu panelleri' bu konuda yenilik ve kolaylık getirmiştir.

Viral solunum yolu enfeksiyonları her merkezin kendi epidemiyolojik verileri, endemik/epidemik enfeksiyonları, konağın durumu ve kullanılan immünsupresif tedavinin farklı olması nedeniyle çok çeşitlidir. Bu çalışmanın amacı KC nakli yapılmış çocuk hastalarda viral solunum yolu enfeksiyonlarının etkenleri, enfeksiyon oranının belirlenmesi,

erken tanı ile risk altında olan hastaların klinik ilerleyişinin önlenmesi ve erken dönemde tedavi ile klinik iyileşmenin hızlanması, profilaksi seçenekleri, viral enfeksiyonun primer hastalığın klinik seyri üzerine etkisini gözden geçirerek ulusal epidemiyolojik verilere katkıda bulunmaktır.



3. GENEL BİLGİLER

3.1. PEDIATRİK KARACİĞER NAKLİ

3.1.1. Tarihçe

Dünyada ilk başarılı KC nakli, 1963 yılında, Thomas E. Starzl tarafından, biliyer atrezi tanılı üç yaşında bir çocuğa kadavradan yapılmış ancak hasta kontrolsüz kanama nedeniyle ameliyat sırasında kaybedilmiştir. Sonraki yirmi yılda; nakledilen organ, alıcı seçimi, operatif-perioperatif dönemin yönetimi, immüsupresyon ve enfeksiyöz komplikasyonlarda zorluklar yaşanmıştır. Bu alandaki ilerlemelerle beraber, immüsupresif ajan olarak siklosporinin kullanılmasıyla sağkalım oranları artmış ve KC nakli deneysel bir prosedürden standart bir tedaviye dönüşmüştür (6, 7). 1989 yılında pediatrik olguda ilk canlı vericili KC nakli gerçekleştirilmiştir. 1994 yılında, takrolimusun immüsupresif tedavi olarak onaylanmasıyla beraber KC nakil alıcılarında bir yıllık sağ kalım %80'lere ulaşmıştır; günümüzde ise sağkalım %90'ların üzerindedir (8).

3.1.2. Endikasyonlar

Çocukluk çağında KC yetersizliği ve son dönem KC hastalığı birçok nedenle oluşabilmektedir. Ülkemizde olduğu gibi, tüm dünyada da pediatrik KC naklinin en önemli endikasyonu kolestatik KC hastalıklarıdır. Pediatrik yaş grubunda KC nakli uygulanan hastaların büyük bir kısmını biliyer atrezili (BA) hastalar oluşturmaktadır (9). Biliyer atrezi dışında nakil endikasyonu oluşturan kolestatik KC hastalıkları, progresif ailesel intrahepatik kolestaz (PFIC), Alagille Sendromu, sendromik olmayan biliyer hipoplazi (safra yolları azlığı) ve primer sklerozan kolanjittir.

Pediatrik KC naklinin en sık ikinci sebebi metabolik hastalıklardır (10). Kistik fibrozis, alfa-1 antitripsin eksikliği, tirozinemi, üre siklus defekti, organik asidemiler, Crigler-Najjar sendromu ve neonatal hemokramatozisli hastalar bu grupta yer almaktadır. Metabolik hastalıklarda KC nakli, diğer yaşamsal organlarda birincil hastalığa bağlı ilerleyici bir etkilenme söz konusu değilse yapılabilir (11). Akut KC yetersizliği de çocuklarda KC naklinde önemli bir endikasyondur. Pediatrik KC nakil endikasyonları aşağıda detaylı olarak sınıflandırılmıştır (12-14) (Tablo 3.1).

Tablo 3.1. Pediatrik KC nakil endikasyonları

Kolestatik hastalıklar	Akut karaciğer yetersizliği (AKY)
Biliyer atrezi Sklerozan kolanjit Alagille sendromu PFIC Nonsendromik intrahepatik safra yolu azlığı Safra asit metabolizması bozuklukları Neonatal hepatit Parenteral nutrisyonla ilişkili kolestatik KC hastalığı	Otoimmün hepatit Viral hepatitler Toksik hepatitler (mantar, halotan vs.) Parasetamol toksisitesi
Metabolik hastalıklar	Tümörler
Alfa-1 antitripsin eksikliği Tirozinemi tip 1 Wilson hastalığı Kistik fibrozis Glikojen depo hastalığı tip IV Siroza yol açan karbonhidrat metabolizması bozuklukları Üre siklüs bozuklukları Crigler Najjar sendromu tip 1 Primer hiperoksalüri Organik asidemiler Familyal hiperkolesterolemi	Hepatoblastom Hemangioendotelyoma Hepatosellüler karsinom (HCC)
	KC hastalığına bağlı nakil düşündüren komplikasyonlar
	Ekstrahepatik BA için başarısız portoenterostomi (6. aydan sonra persistan sarılık) İnatçı asit Ensefalopati Spontan bakteriyel peritonit Persistant hiponatremi Portal hipertansif komplikasyonlar (ciddi hipersplenizm, varis kanaması) Hepatorenal sendrom Hepatopulmoner sendrom Hepatik osteodistrofi (tekrarlayan kırıklar) Büyüme geriliği İnatçı kaşıntı, yorgunluk

3.1.3. Kontrendikasyonlar

Pediatrik KC nakli mutlak kontrendikasyonları; ekstrahepatik maligniteler (tedavisi mümkün olmayan), ağır kalıcı nörolojik hasar varlığı, multisistemik organ yetersizliği, kontrol altına alınamamış sepsis, diğer major organları etkileyen düzeltilmesi olanaksız anomaliler (böbrek, kalp, akciğerler, immün yetersizlik vb.) olarak sayılabilir (13).

3.1.4. Zamanlama

Pediyatrik KC nakline y6nlendiren başlıca durum akut KC yetersizliği veya akut dekompanseasyon ile mevcut hastalığın progresyonudur. Zamanlama hastalığın seyrine bağlı olabilir. Bazı metabolik hastalıklarda erken sevk, multisistemik komplikasyonları ve geri d6n6şu olmayan organ hasarlarını 6nleyebilir. Değerlendirme s6recinin amacı, nakil endikasyonunu doğrulamak, son d6nem KC hastalığı ile ilişkili komplikasyonları (asit, kaşıntı, portal hipertansiyon, maln6trisyon, vitamin eksiklikleri ve gecikmiş b6y6me) değerlendirmek, alternatif tedavileri tartışmak, kontrendikasyonları belirlemek ve transplantasyon 6ncesi tıbbi tedaviyi ve bağışıklamayı sağlamaktır. Başarı, doğru endikasyon, multidisipliner yaklaşım ve doğru zamanlama ile sağlanır. Zamanlama için objektif kriterlere gereksinim duyulduğundan g6n6m6ze kadar farklı skorumlama sistemleri kullanılmışsa da, hastalık şiddetini kesin olarak sınıflandırabilecek net bir skorumlama sistemi bulunmamaktadır. Child-Turcotte-Pugh (CTP), MELD (Son D6nem KC Hastalığı için Model; 12 yaş 6st6 için) ve PELD (Pediyatrik Son D6nem KC Hastalığı için Model; 12 yaş altı için) yararlanılan skorumlama sistemleridir (15).

3.1.5. Nakil sonrası imm6nsupresif tedavi

Transplante edilen KC grefti, alıcının immun sistemi tarafından yabancı bir doku olarak algılanır ve T lenfositlerin hakim olduğu bir immun yanıtı neden olur. Pediyatrik KC naklinde başarı, b6y6k 6l6de bu T h6cre aracılı akut rejeksiyon epizodlarının kontrol6yle sağlanmaktadır. Pediyatrik KC naklinde akut h6cresele rejeksiyon ve kronik rejeksiyon insidansı sırasıyla %49.7 ve %9 gibi y6ksek oranlarda bildirilmiştir (16). Giderek T h6creye y6nelik daha g6l6 imm6nsupresif ilaçların kullanılması ile akut h6cresele rejeksiyondan kaynaklanan greft kaybı oranları da azalmaktadır (15). G6n6m6zde nakil sonrası kullanılan imm6nsupresif ilaçlar; kortikosteroidler, kalsin6rin inhibit6rleri (KNI) (siklosporin, takrolimus), antimetabolitler (mikofenolat mofetil (MMF)), m-TOR inhibit6rleri (sirolimus, everolimus), spesifik antik6rler (ATG (Anti-timosit globulin), ALG (Anti-lenfosit globulin), anti-CD3 antik6ru (Muromonab-OKT3), IL-2 resept6r6 monoklonal antik6rleri (Basiliksimab ve Daklizumab)'dır. Takrolimus, steroide dirençli akut red epizodu ve nefrotoksisite oranlarının daha az olması, greft sağkalımının daha y6ksek olması nedeniyle siklosporine kıyasla daha çok tercih edilen kalsin6rin inhibit6r6d6r. Mikofenolat mofetil, KNI ile kombinasyon halinde, imm6nsupresyonun s6rd6r6lmesinde destekleyici tedavi olarak kullanılır. Kronik rejeksiyon, tedaviye dirençli rejeksiyon veya KNI'nın ağır yan etkilerinin oluşması durumunda da başarı

ile kullanılmaktadır. İmmüsupresif tedavide toksisiteyi en aza indirirken immünmodölatör etkilerini sağlamak için ilaç seviyeleri ve dozları yakından izlenmelidir (15, 17). Antimikrobiyal tedavi başlanacak olan hastalarda ise ilaç etkileşimleri göz önünde bulundurulmalı, etkin immüsupresif doz ayarlanmalıdır. İlaç etkileşimi, etkin immüsupresif doz düzenlemesi Tablo 3.2’de detaylı belirtilmiştir (18).

İmmüsupresyonun hümmoral ve hüccresel bağışıklık üzerine olan etkisi, nakil alıcısında belirli enfeksiyonlara yatkınlık oluşturur. Etki mekanizmalarıyla ilişkili olarak T lenfosit baskılanması viral, B lenfosit baskılanması kapsüllü bakteri, kortikosteroidler Pneumocystis ve diğer mantarlar enfeksiyonlarına karşı konağı açık hale getirir. İmmüsupresyon tipi ile ilişkilendirilmiş enfeksiyonlar ve etki mekanizmaları Tablo 3.3’te detaylı olarak belirtilmiştir (19, 20).

Tablo 3.2: Sıklıkla kullanılan immünsupresif ilaçların bazı antimikrobiyallerle etkileşimi

Antimikrobiyal Ajan	İmmünsupresif Ajan	Etkileşim	Öneri	Kanıt Düzeyi
Antibakteriyel				
Siprofloksasin	CSA, TAC	Olası immünsupresif düzeyinde artış	İlaç düzeyi takibi	B
Levofloksasin	CSA	Olası immünsupresif düzeyinde artış	İlaç düzeyi takibi	A
Eritromisin	CSA, TAC, <u>SRL</u> , EVR	İmmünsupresif düzeyinde artış	Kullanılmamalı	A
Klaritromisin	CSA, TAC, <u>SRL</u> , EVR	İmmünsupresif düzeyinde artış	Kullanılmamalı / immünsupresif dozu 1/2 azaltılmalı	A
Azitromisin	CSA, TAC, SRL, EVR	İmmünsupresif düzeyinde artış	İlaç düzeyi takibi	A
Rifampisin	CSA, TAC, <u>SRL</u> , EVR, MMF	İmmünsupresif düzeyinde azalma	Kullanılmamalı / İlaç düzeyi takibi	A
Gentamisin, Amikasin	CSA, TAC	Nefrotoksisite	Kullanılmamalı / İlaç düzeyi ve renal fonksiyon takibi	A
Linezolid	MMF, AZA	Miyelosupresyon	Lökosit ve trombosit düzeyi takibi	B
Sulfonamid	MMF, AZA, CSA, TAC	Miyelosupresyon Nefrotoksisite	Lökosit,hematokrit ve trombosit düzeyi takibi	B
Tetrasiklin	CSA, TAC, SRL, EVR	İmmünsupresif düzeyinde artış	İlaç düzeyi takibi	B
Metranidazol	CSA, TAC, SRL, EVR	Olası immünsupresif düzeyinde artış	İlaç düzeyi takibi	B
Klindamisin	CSA, TAC, SRL, EVR	Olası immünsupresif düzeyinde azalma	İlaç düzeyi takibi	C
Antifungal				
Vorikonazol	CSA, TAC, <u>SRL</u> , EVR	İmmünsupresif düzeyinde artış	CSA 1/2, TAC 1/3 azaltılmalı	A
Posakonazol	CSA, TAC, <u>SRL</u> , EVR	İmmünsupresif düzeyinde artış	CSA 1/4, TAC 1/3 azaltılmalı	A
Flukonazol	CSA, TAC, SRL, EVR	İmmünsupresif düzeyinde artış	CSA ve TAC dozu 1/3 azaltılmalı	A
Kaspafungin	CSA	Kaspafungin düzeyinde artış	AST/ALT düzeyi takibi	B
Mikafungin	CSA	CSA düzeyinde azalma	İlaç düzeyi takibi	A
Antiviral				
Gansiklovir Valgansiklovir	MMF, AZA	Nötropeni	Lökosit düzeyi takibi	B
Oseltamivir	CSA, TAC, MMF	TAC düzeyinde %13 artış	İlaç düzeyin takibi	A

Altı çizgili immünsupresif ajanın ilgili antimikrobiyallerle kullanımı kontrendikedir.

CSA: Siklosporin, TAC:Takrolimus, SRL:Sirolimus, EVR:Everolimus, MMF:Mikofenolat Mofetil, AZA:Azatiopürin

Tablo 3.3: İmmüsupresyon tipi ile ilişkilendirilmiş enfeksiyonlar ve etki mekanizmaları

İlaç	Etki mekanizması	Enfeksiyonlar
Glukokortikoidler	Sitokin salınımı ve kemotaksisinin engellenmesi	Bakteri, mantar (pneumosisis jiroveci) enfeksiyonları, hepatit B ve C aktivasyonu
Takrolimus/Siklosporin	CD4 T hücreleri tarafından IL-2 ve diğer sitokinlerin üretiminin inhibisyonu	Viral replikasyonu artırır, dış eti enfeksiyonları, hücre içi patojenler ile enfeksiyon
Mikofenolat mofetil	B ve T hücre proliferasyonunun inhibisyonu, lökopeni	Erken bakteriyel enfeksiyon, geç başlangıçlı CMV enfeksiyonu
Sirolimus	T hücre aktivasyonu ve proliferasyonunun inhibisyonu	Pneumocystis jiroveci kaynaklı pulmoner enfeksiyonlar, idiyosenkratik interstisyel pnömoni
Anti lenfosit globulin	T hücre proliferasyonunun inhibisyonu	Herpes virüs aktivasyonu, ateş, sitokin salınımı
Azatioprin	B ve T hücre proliferasyonunun inhibisyonu, azalmış antikor üretimi	Nötropeni, HPV enfeksiyonu
Ritüksimab	B hücre inhibisyonu	Bakteriyel ve viral enfeksiyonlar

3.1.6. Nakil sonrası uzun dönem takipte karşılaşılan sorunlar

Karaciğer naklinde görülen komplikasyonların çoğu hem postoperatif erken dönemde hem de geç dönemde klinik sorun oluşturabilmektedir; bu nedenle komplikasyonların zamansal olarak keskin bir ayrımının yapılabilmesi güçtür.

Pediyatrik KC nakil alıcıları, merkezden merkeze değişmekle birlikte, nakil sonrası ortalama 3-5 gün, Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi (ÇYBÜ)'nde takip edilmektedir. Nakil sonrası hastanede ortalama kalış süresi 15-20 gün olup hastaların yaklaşık üçte birinde, genellikle sepsis veya rejeksiyon nedeniyle ilk 3 ay içinde yeniden hastaneye yatış mevcuttur. Erken dönemde hastaların yaklaşık %30'unda akut rejeksiyon meydana gelir, fakat immüsupresif tedaviye yanıt iyidir. Hepatik arter trombozu, hepatik ven trombozu ve portal ven trombozu gibi vasküler komplikasyonların görülme sıklığı ortalama %5-10 arasındadır. Safra yolu komplikasyonları %10-20 oranında olup, 10 kg'ın altındaki alıcılarda vasküler ve biliyer komplikasyonlar daha sık görülmektedir (8).

Pediyatrik KC nakli sonrası uzun dönem takipte karşılaşılan sorunlar aşağıda detaylı sınıflandırılmıştır (21, 22) (Tablo 3.4.).

Tablo 3.4.: Pediyatrik KC nakli sonrası uzun dönem takipte karşılaşılan sorunlar

• Primer Nonfonksiyon • Vasküler Komplikasyonlar ✓ Hepatik arter trombozu ✓ Portal ven trombozu • Safra Yolu Komplikasyonları • Greft Rejeksiyonu ✓ Hiperakut rejeksiyon ✓ Akut Rejeksiyon ✓ Kronik Rejeksiyon	• Enfeksiyon • Renal disfonksiyon • Diyabetes Mellitus Gelişimi • Obezite, Metabolik Sendrom ve Hiperlipidemi • Primer Hastalık Nüksü • Nörolojik komplikasyonlar • Malignite/Posttransplant Lenfoproliferatif Hastalık
--	--

3.2. PEDİYATRİK KARACİĞER NAKLİ SONRASI ENFEKSİYONLAR

Enfeksiyonlar; solid organ nakli yapılan çocuklarda önemli morbidite ve mortaliteye sebep olabilen ciddi komplikasyonlardır. Nakil öncesi enfeksiyon risk faktörlerinin tanımlanması, nakil sonrası dönemde enfeksiyonların önlenmesi için stratejilerin en uygun şekilde kullanılmasına olanak sağlar. Pediyatrik KC nakil alıcılarında enfeksiyon risk faktörleri nakil öncesi riskler, operasyon sırasındaki riskler ve nakil sonrası riskler olarak sınıflandırılmaktadır (23).

Nakil öncesi riskler: Altta yatan hastalığın mevcut durumu postoperatif morbidite ve mortalite ile doğrudan ilişkilidir (4). Alıcının yaşı, nakil sonrası yaşanan enfeksiyonların tiplerini ve şiddetini etkileyen önemli bir faktördür. Erken yaşta yapılan nakillerde; immünsupresif tedavi altında yeniden aktive olabilecek, yaşam boyu süren latent enfeksiyon oluşturan patojenlerle (CMV, tüberküloz) karşılaşma olasılığı daha düşüktür (23). Bununla birlikte süt çocuklarında toplum kökenli viral etkenler ile (RSV, PİV gibi) enfeksiyonlar,

erişkine göre daha mortal seyredebilmektedir. Rutin aşılarını tamamlamadan nakil olan küçük çocuklar, aşı ile önlenabilir enfeksiyonlar açısından risk altındadır (23). Nakil sonrası uygun zamanda aşı takvimi tamamlansa bile, posttransplant aşılama ile tam koruma oluşup oluşmadığı belirsizdir. Verici kaynaklı aktif ya da latent enfeksiyonlar için de serolojik testler sonunda profilaktik tedavi prosedürleri geliştirilmiştir.

Operasyon riskleri: Ameliyatın uzunluğu, iskemi süresi, kontamine operasyon alanı ve kanama, enfeksiyon riskini arttıran perioperatif risk faktörleri olarak sayılabilir (4, 24). Kullanılan cerrahi teknikler de postoperatif enfeksiyöz komplikasyon oranlarını etkilemektedir (4). Ayrıca; pediatrik nakillerde sıklıkla erişkin organı kullanıldığından, organ boyutuna bağlı olarak tromboz, nekroz ve anastomoz kaçağı riski daha fazla olabilmektedir (23).

Nakil sonrası riskler: İmmünsupresifler, enfeksiyon için ana risk faktörüdür. Karaciğer nakil alıcılarında kullanılan immünsupresif rejimler, toksisiteyi ve yan etkileri en aza indirmeyi hedeflese de tüm immünsupresif kombinasyonlar alıcılarda fırsatçı enfeksiyonlar için risk oluşturmaktadır. Bu sadece transplantla ilişkili yaygın patojenler (CMV, Ebstein Barr Virus (EBV)) için değil, aynı zamanda RSV ve İnfluenza gibi toplumdan edinilmiş viral patojenler için de geçerlidir (23). Genel popülasyonda viral solunum yolu enfeksiyonları daha çok toplum kökenli iken, nakil alıcılarında hastane kaynaklı bulaş daha sıktır. Klinik seyir nakil sonrası erken dönemde agresif olma eğilimindedir (25).

Solid organ nakilleri sonrası gelişen enfeksiyonların zamanlaması genellikle öngörülebilmektedir (Tablo 3.5.). Bununla birlikte profilaktik tedaviler, immünsupresiflerin değiştirilmesi veya ek cerrahi işlem gereksinimi gibi müdahaleler daha kolay belirlenebilmektedir. Klinik olarak önemli enfeksiyonların çoğu ilk 180 gün içinde meydana gelmektedir. Alıcılardaki olası enfeksiyon nedenlerini değerlendirirken, risk dönemlerini üç ana başlıkta değerlendirmekte fayda vardır (4).

Tablo 3.5.: Transplantasyon sonrası enfeksiyöz komplikasyonların zamanlaması (4)

Erken dönem (0-1 ay)	Ara dönem (1-6 ay)	Geç dönem (>6 ay)
Bakteriyel enfeksiyonlar *Gram negatif enterik basil <i>İnce bağırsak/KC/kalp nakli</i> *Pseudomonas/Burkholderia spp. <i>Kistik fibroz: akciğer nakli</i> *Gr pozitif mikroorganizma <i>Tüm transplant tipleri</i>	Viral enfeksiyonlar *CMV <i>Tüm nakil tipleri, Seronegatif alıcı/seropozitif verici</i> *EBV <i>Tüm nakil tipleri, Seronegatif alıcı, İnce bağırsak yüksek risk</i> *VZV <i>Tüm nakil tipleri</i>	Viral enfeksiyonlar *EBV <i>Tüm nakil tipleri</i> *VZV <i>Tüm nakil tipleri</i> *Toplum kökenli viral enfeksiyonlar <i>Tüm nakil tipleri</i>
Mantar enfeksiyonları *Tüm nakil tipleri	Fırsatçı enfeksiyonlar *Pneumocystis jirovecii <i>Tüm nakil tipleri</i> *Toxoplasma gondii <i>Seronegatif kalp alıcıları</i>	Bakteriyel enfeksiyonlar *Pseudomonas/Burkholderia spp <i>Kistik fibroz: akciğer</i> *Gram negatif enterik basil <i>İnce bağırsak</i>
Viral enfeksiyonlar *Herpes simpleks <i>Tüm nakil tipleri</i> *Nazokomiyal solunum yolu virusları <i>Tüm nakil tipleri</i>	Bakteriyel enfeksiyonlar *Pseudomonas/Burkholderia spp <i>Kistik fibroz: akciğer</i> *Gram negatif enterik basil <i>İnce bağırsak</i>	Mantar enfeksiyonları *Aspergillus spp. <i>Akciğer nakil</i>

Erken dönem (nakil sonrası 0–30 gün); önceden mevcut olan durumların reaktivasyonu veya ameliyat komplikasyonları ile ilişkilidir. Bakteriler ve mantarlar, nakil sonrası ilk 30 gün içinde en sık rastlanan patojenlerdir (26). Nakil sonrası gelişen tüm bakteriyel enfeksiyonların %50’den fazlası erken dönemde meydana gelmektedir (26). Greft ilişkili viral enfeksiyonlar ve parazitik enfeksiyonlar nadir görülmekte ve immünsuprese konak ile ilişkilendirilmektedir (27). Erken dönemde görülen hastane kaynaklı İnfluenza, PİV ve RSV gibi viral solunum yolu enfeksiyonları şiddetli seyretme eğilimindedir (28).

Ara dönem (nakil sonrası 30-180 gün); vericinin organından, kan ürünlerinden ve alıcı içinde reaktif olan latent patojenlere atfedilen enfeksiyonların tipik başlangıç zamanıdır. Bu dönem aynı zamanda “fırsatçı enfeksiyonların” ortaya çıkması öngörülen dönemdir. En sık görülen fırsatçı mikroorganizmalar CMV, EBV, Hepatit B virüsü, Hepatit C virüsü, BK virüs, herpes virüsler ve solunum yolu virüsleridir.

Geç dönem (nakil sonrası >180 gün); enfeksiyon oranları ve ciddiyeti azalmakta, immüsupresif tedavilerin azaltılması ile ilişkili olduğu düşünülen görece stabilizasyon dönemi başlamaktadır. Bu dönemde solunum yolu virüsleri, pnömokok gibi etkenlerle toplumdan kazanılmış pnömoni daha sık olarak görülür. Rejeksiyon veya altta yatan hastalıkla ilişkili olarak artmış immüsupresif gereksinimi olan alıcılar, geç fırsatçı enfeksiyonlar için risk altındadır.

3.3. VİRAL SOLUNUM YOLU PATOJENLERİ

Akut solunum yolu enfeksiyonları çocuklarda görülen en yaygın enfeksiyonlardır ve yaklaşık %80’inden virüsler sorumludur. En yaygın saptanan solunum yolu virüsleri RSV, human metapneumovirüs (hMPV), ADV, PİV tip 1, PİV tip 2, PİV tip 3, İnfluenza virüs tip A ve B, RV ve human Coronavirüs’tür (hCoV). Klinik belirtiler soğuk algınlığı gibi üst solunum yolu enfeksiyonundan (ÜSYE), pnömoni, bronşit ve bronşiolit gibi alt solunum yolu enfeksiyonuna (ASYE) kadar değişir (29).

ASYE başlıca pnömoni olmak üzere yenidoğan ve küçük çocuklarda hastaneye yatışın en önemli sebebidir ve 5 yaş altındaki çocuklarda tüm ölümlerin yaklaşık %20’sinden sorumludur. Üst solunum yolu enfeksiyonlarında en sık saptanan patojenler RV, RSV, PİV ve İnfluenza virüsleriyken, alt solunum yolu enfeksiyonlarının en yaygın nedeni RSV’lerdir (30, 31). Rinovirüs ve hCoV enfeksiyonları hafif seyirliken, bu virüslerden kaynaklanan ciddi ASYE de nadiren görülebilmektedir (29).

Solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan virüslerin çoğu mevsimsel prevalans farklılıklarına sahiptir. İnfluenza, RSV ve hCoV sıklıkla kış aylarında görülürken, hBoV ve hMPV yıl boyunca, RV çoğunlukla ilkbahar ve sonbahar aylarında daha fazla gözlenmektedir. Parainfluenza virüsleri ise tipe özgü mevsimsel prevalans gösterir. Rinovirüs hariç Enterovirüsler yaz aylarında pik yapma eğilimindedir (32).

Solid organ nakli veya hematopoetik kök hücre nakli (HSCT) yapılan hastalar bu enfeksiyonlardan kaynaklanan mortalite ve morbidite için önemli bir risk altındadır. Erken tedavi olanakları sınırlı olsa da aşılama, antiviral profilaksi ve uygun enfeksiyon kontrol önlemleri dahil olmak üzere önleyici tedbirler, nakil alıcılarında solunum yolu enfeksiyonları ile ilişkili morbidite ve mortalitenin azaltılması için gereklidir (33). Bu hasta grubunda RSV, PİV, İnfluenza A, İnfluenza B ve adenovirüs literatürde ciddi hastalığa neden olan solunum yolu patojenleri olarak bildirilmiştir (34). Birçok çalışmada RSV sık rastlanan patojen olarak tanımlanmıştır. Sıklıkla toplum kökenli bir enfeksiyon olarak kabul edilse de, hastane kaynaklı bulaş da yaygındır (33).

RSV özellikle bebekler ve küçük çocuklarda olmak üzere çocukluk çağıının en önemli bronşiyolit etkenidir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, çocuklardaki akut solunum yolu enfeksiyonlarının %60'ından fazlasında RSV sorumludur. Ayrıca, enfeksiyonunun zirve yaptığı mevsimsel dönemde, bir yaşından küçük çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonlarının %80'den fazlasını RSV oluşturmaktadır (35). Hemen hemen bütün çocuklar 2 yaşına kadar en az bir defa RSV ile enfekte olmaktadır. Morbidite ve mortalite, prematüre ve kronik akciğer hastalığı olan bebeklerde (kistik fibrozis, bronkopulmoner displazi ve interstisyel akciğer hastalığı gibi) ya da doğuştan kalp hastalığı olan bireylerde belirgin derecede yüksektir (36, 37).

RSV enfeksiyonu, çocuklarda belli başlı klinik belirtilerin ortaya çıkmasına sebep olmaktadır. Bu belirtilerin ciddiyeti hastaların komorbiditelerine, yaşlarına, çevresel maruziyetlerine ve geçirilmiş enfeksiyon öykülerine dayanarak değişebilmektedir. Tipik olarak enfeksiyon, mukozal inflamasyonun belirti ve bulguları, üst solunum yolu irritasyonu ile başlar. Burun akıntısı, burun tıkanıklığı ve hışırtı gibi semptomlar yaygın şekilde gözlenir. Enfeksiyonun başlangıcından birkaç gün sonra öksürük, tıkalı hava yollarındaki direncin üstesinden gelebilmek için artan solunum sıkıntısı ile alt solunum yolu tutulumunun klinik bulguları gelişmektedir (35, 38). Bronşiyolit gelişen hastalarda artan öksürük genellikle alt solunum yolu tutulumunun ilk belirtisidir; takibinde takipne, dispne, artan solunum çabası ve beslenme güçlüğü görülür. Dinlemekle akciğerlerde hışıltı, krepitasyonlar, ekspiryum uzunluğu vardır. Akciğer grafileri tamamen normal olabileceği gibi havalanma artışı, peribronşiyal kalınlaşma ve atelektazi görülebilir (38).

RSV enfeksiyonunda yakın izlem, intravenöz sıvı ve oksijen desteği tedavinin temelini oluşturmaktadır. Bronkodilatörlerin (α ve β adrenerjikler ve antikolinerjikler) bronşiyolitli çocuklarda rutin kullanımı önerilmemektedir. Güçlü atopi özgeçmiş, aile öyküsü, virüsün tetiklediği hışıltı ya da astım öyküsü varsa, bronkodilatörler denenebilir, belirgin yanıt

alınmadığı takdirde kesilmelidir. Nebülize adrenalin, sistemik ya da inhale kortikosteroidler, lökotrien reseptör antagonistlerinin rutin kullanımı önerilmemektedir (39, 40).

Ribavirin, guanozin analogu olarak işlev gören, virüsün çoğalmasını durduran RSV enfeksiyonunun spesifik tedavisi için lisanslı tek antiviral ajandır. Yan etki profili nedeniyle (kemik iliği baskılanması, potansiyel kanserojen ve teratojen) rutin olarak kullanılması önerilmemektedir (41). İmmün sistemi baskılanmış çocuklar sağlam çocuklara göre daha fazla viral yüke sahip olup, daha uzun süre virüs yayarlar. Kontrollü çalışmalar bulunmamakla birlikte, ribavirin tedavisinin kemik iliği ve organ nakli yapılan veya ağır klinik tabloda olan hastalarda daha etkili olabileceği belirtilmektedir (42).

RSV-İmmünoglobulin (RSV-IVIG, RespiGam), yüksek RSV nötralizan antikorlu vericilerden elde edilen, hiperimmün poliklonal immünoglobulin preparatıdır. İlk kez 1996’da onay alan RSV-IVIG’in yüksek riskli süt çocuklarında hastane yatışını azalttığı görülmüştür. Fakat, hastanede yatış ve uzun süreli infüzyon gerekliliği, yüksek hacimli dozlar nedeniyle sıvı yüklenmesi, ani siyanotik yan etkiler, kan yoluyla bulaşan patojen riski ve canlı-zayıflatılmış aşılardan, uygulamadan en az dokuz ay sonra yapılması gerekliliği gibi nedenlerden dolayı kullanımından vazgeçilmiştir (43).

Palivizumab, RSV F proteininin A antijenik bölümündeki bir epitopa yönelik olarak rekombinant DNA teknolojisiyle üretilmiş hümanize bir IgG1 monoklonal antikordur. Virüsün, solunum epitel hücrelerine yapışmasını önleyerek RSV replikasyonunu azaltmaktadır ve yüksek riskli hastalarda RSV’ye bağlı ciddi alt solunum yolu enfeksiyonlarını engellemede onaylanmış tek immunoprofilaksi tedavisidir. RSV mevsimi boyunca aylık olarak (en çok 5 doz) kas içine enjeksiyon şeklinde uygulanır; kullanımı maliyetinden dolayı yüksek riskli bebeklerin bir alt grubu ile sınırlıdır (44).

RSV’ye bağlı enfeksiyon/ASYE açısından yüksek risk grubunda olan solid organ nakilli hastalarda semptomlar burun akıntısı, öksürük şeklinde olabileceği gibi atipik şikayetlere de neden olabilir. Semptomatik tedavi her zaman yeterli olmayabilir. Bu bağlamda, palivizumab profilaksisinin kullanımı, antiviral veya pasif immünoterapi ajanları tedavide fayda sağlayabilir. Bu yüksek riskli hastalarda RSV immünoprofilaksisi için çalışmalar halen daha yeterli olmayıp, devam etmektedir. Transplantasyon veya güçlendirilmiş immünsupresyondan sonra erken dönemde görülen RSV enfeksiyonu, artan hastalık şiddeti ile ilişkilendirilmiştir (45). Artan hastalık şiddetine ek olarak İnfluenza A ve B, PİV ve adenovirüs dahil olmak üzere belirli viral enfeksiyonlar da solid organ nakilli hastalarda rejeksiyon riskini artırabilmektedir (33).

İnfluenza virüs enfeksiyonu “grip” olarak isimlendirilen ateş, öksürük, baş ağrısı, halsizlik, kas ağrıları gibi bulgular veren bir solunum yolu hastalığı olup, virüsün ve konağın özelliklerine bağlı olarak klinik, asemptomatikten ciddi hastalığa kadar değişmektedir (46). Hastalığın bir parçası olan kuru öksürük, boğaz ağrısı, burun tıkanıklığı ve akıntısı genellikle ateş geçtikten sonra devam etmektedir. Öksürük en sık görülen semptomdur. Mide bulantısı, kusma, ishal gibi gastrointestinal semptomlar da görülebilmektedir. Grip, özellikle yüksek riskli popülasyonlarda (65 yaş üstü yetişkinler, gebeler, kronik hastalığı olanlar, bağışıklık sistemi baskılanmış bireyler) ciddi hastalığa veya ölüme neden olabilir. Tüm yaş gruplarında komplike influenza (hastaneye yatış gerektiren hastalık veya altta yatan kronik bir hastalığın alevlenmesi) olan kişilerde, özellikle 6 ay ve daha küçük bebeklerde ölüm oranı daha yüksektir (47, 48).

İnfluenza ile ilişkili komplikasyonlardan sekonder bakteriyel pnömoni oldukça sık gözlenir. Klasik sunumu influenza enfeksiyonu sonrasında bir iyileşme periyodunun ardından tekrarlayan ateş, öksürük, balgam şeklindedir. En sık olarak Streptococcus pneumoniae ve Staphylococcus aureus etkindir. Pnömoniye ek olarak bronşiolit, krup, kronik bronşit veya astım alevlenmeleri dahil olmak üzere influenzanın diğer birçok pulmoner komplikasyonu mevcuttur. Miyozit, Reye sendromu, miyokardit, perikardit ve toksik şok sendromu diğer komplikasyonlarındandır (47).

İnfluenza, özellikle 2 yaşından küçük çocuklarda ve altta yatan ciddi kronik hastalığı olanlarda akut otitis media, rinosinüzit, ateşli nöbetler, dehidratasyon veya ensefalopati ile komplike olabilir (49). Hem KC nakli öncesi hem de sonrasında, pediatrik ve yetişkin KC nakli alıcılarında spesifik problemlere de neden olmaktadır. Bunlar arasında pulmoner ve ekstrapulmoner komplikasyonlar, greft disfonksiyonu ile rejeksiyon gelişimi, İnfluenza virüsünün uzun süreli saçılımı ve artan ilaç direnci sayılabilir. Bu hastalarda üst solunum yolu enfeksiyonunun uygun teşhisi ve hızlı tedavisi gerekmektedir (50).

Tedavi genellikle kendi kendini sınırlayan hastalıkta, hafif veya orta dereceli vakalarda destekleyicidir; yatak istirahati, dehidratasyonu engellemek için bol sıvı alımı, solunum yollarının nemlendirilmesi ve ateş düşürücü asetaminofen gibi ajanların kullanımını içerir (48). İnfluenza şüphesi olan, komplikasyon riski yüksek veya hastaneye yatış gerektiren ciddi hastalığı olan çocuklara antiviral tedavi başlanmalıdır (51). Oseltamivir ve zanamivir, şu anda tedavi için mevcut olan iki nöraminidaz inhibitörüdür. Oral olarak verilen oseltamivir ve inhalasyon yoluyla verilen zanamivir, semptomların başlamasından sonraki 48 saat içinde verildiğinde bağışıklığı yeterli hastalarda hastalık süresini 1 gün kısaltabilir. Yeterli veri olmamasına rağmen, İnfluenza enfeksiyonunda HSCT ve SOT alıcılarının, bağışıklığı yeterli

bireylerle aynı doz ve sürede tedavi edilmesi önerilir (52). Peramivir ise oral ve inhale antiviral ilaçların başarısızlığını takiben intravenöz tedavi gerektiren, hastanede yatan yetişkin ve pediatrik hastalarda influenza enfeksiyonunun tedavisi için kullanıma giren nörominidaz inhibitörüdür (53).

Grip yayılımını azaltmada el hijyeni, öksürme veya hapşırmada kişinin burnunu ve ağzını kapatması önemlidir. Hastalıktan korunmanın en etkili yolu ise aşılama. Altmış yılı aşkın süredir kullanılan güvenli aşılar mevcuttur. Aşıdan kaynaklanan bağışıklık, zamanla azaldığından gripten korunmak için yıllık aşılanma önerilir. Aşılar, ancak aşı suşları ile dolaşımdaki virüs suşları arasında antijenik eşleşme varsa etkilidir. İntramüsküler olarak enjekte edilen inaktif influenza aşıları tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır (51). Solid organ nakilli hastalarda da mevcut profilaksi, üç değerlikli inaktif aşı ile yıllık aşılamayı içerir.

Parainfluenza virüs, hem üst hem de alt solunum yolu hastalığı ile ilişkilidir. Tüm üst solunum yolu enfeksiyonlarının %18-%45'inden sorumludur. Hastalık spektrumu tipik olarak orta kulak iltihabı, farenjit, konjonktivit, krup, trakeobronşit ve pnömoniye içerir. Yaygın olmamakla birlikte enfeksiyon kliniği apne, bradikardi, parotit, respiratuar distress sendromu, diseminat enfeksiyon şeklinde de görülebilir. Burun akıntısı, farenjit ve düşük dereceli ateş, PİV'in neden olduğu ÜSYE'nin ortak özellikleridir, servikal lenfadenopati genellikle görülmez (54, 55).

Parainfluenza virüs tip-1, laringotrakeobronşitin en sık etkenidir ve sıklıkla 6 ay-2 yaş arasında görülmektedir. Krupun ayırt edici klinik bulguları; laringeal tıkanıklık, nefes darlığı ve inspiratuar stridorun eşlik ettiği, havlar tarzda öksürüktür. Semptomlar tipik olarak uygun tedavi ile 1-3 gün içinde düzelir, ancak 7 güne kadar devam edebilir. Bir iyileşme döneminden sonra kötüleşen semptomlar varlığında, ikincil bakteriyel enfeksiyonların değerlendirilmesi gerekmektedir (54). Tüm PİV türleri (özellikle PİV-1 ve PİV-3); RSV ve hMPV'nin neden olduğu hastalıktan ayırt edilemeyen bronşiyolite neden olurlar. Bronşiyolit vakalarının %5-%15'i PİV'den kaynaklanmaktadır. Ateş, taşipne, retraksiyonlar, hışıltılı solunum, raller ve hava hapsi yaygın özellikleridir (55).

Hematopoetik kök hücre/solid organ transplantasyon alıcıları, malignitesi olan, kemoterapi, steroid tedavisi alan ve immün sistemi baskılanmış çocuk ve yetişkinler PİV-3 enfeksiyonuna bağlı ciddi klinik seyirli pnömoni açısından risk altındadırlar. Böbrek ve KC nakil alıcılarında akut rejeksiyonla ilişkili izole PİV enfeksiyonu vakaları tanımlanmıştır (56). Tüm PİV türleri pnömoni ile ilişkilendirilmiş olsa da hastaneye yatışlarda en sık PİV-1 ve

PİV-3 suçlanmaktadır. Tedavi için etkinliği kanıtlanmış bir antiviral ajan bulunmamaktadır, genellikle sağlıklı çocuklarda ve yetişkinlerde semptomatiktir (54).

Genel olarak viral solunum yolu enfeksiyonlarının en yaygın nedeni ilkbahar, yaz ve sonbahar aylarında RV iken, kış aylarında İnfluenza ve RSV'dir (57). Bugüne kadar, bronşiolit tanısı konan bir yaştan altındaki bebeklerin yaklaşık %20-40'ı RV ile enfekte veya koenfekte saptanmıştır; bu oran üç yaştan altındaki hastanede yatan bebekler düşünüldüğünde yaklaşık %50'ye kadar çıkmaktadır (58).

Rinovirüs, genellikle rinore, burun tıkanıklığı, boğaz ağrısı, öksürük, baş ağrısı ve halsizlik ile karakterize, birçok solunum yolu virüsü ve atipik bakterinin neden olabileceği "soğuk algınlığı" olarak isimlendirilen klinik sendroma neden olur (59). Soğuk algınlığı, ortalama 2 günlük kuluçka süresi ve 7-14 günlük bir semptom süresi ile bağışıklığı yeterli konakçılarda kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır (60). Diğer üst solunum yolu enfeksiyonları arasında akut otitis media, rinosinüzit ve krup bulunur. Alt solunum yolu enfeksiyonlarında giderek daha fazla oranda tanımlanmaktadır; bronşiolit ve toplum kökenli pnömonide yaygın olarak saptanmaktadır (59).

Rinovirüs, pediatrik solid organ alıcılarında en yaygın solunum yolu viral patojeni olarak rapor edilmiştir. İlkbahar ve sonbahar aylarında mevsimsel bir zirveye sahiptir. Enfeksiyonların çoğu üst solunum yolu ile sınırlı olsa da transplant alıcılarında klinik olarak anlamlı hastalığa neden oldukları kabul edilmiştir. Rinovirüs enfeksiyonuna bağlı ölümlerin çoğu koenfeksiyonlarla ilişkilendirilmiştir (53). Onaylanmış bir antiviral tedavi mevcut olmayıp, semptomlara yönelik destek tedavisi verilir. Transplant alıcılarında da tedavi seçenekleri büyük ölçüde destekleyici bakım ve immünosupresyonun azaltılması ile sınırlıdır (25).

Adenovirüs enfeksiyonları serotiplerinin çeşitliliği ve farklı doku tropizmleri sebebiyle geniş bir yelpazede gözlenmektedir. Akut solunum yolu hastalığı, pnömoni, akut foliküler konjonktivit, epidemik keratokonjonktivit ve gastroenterit enfeksiyonlarına sebep olur. Bebeklerde farenjit ve faringokonjonktival ateş sık görülür. Hemorajik sistit, hepatit, hemorajik kolit, pankreatit, nefrit veya meningoensefalit ile ilişkilendirilmiştir (61). Solunum yolu enfeksiyonlarının tipik semptomları ateş, öksürük ve boğaz ağrısıdır. Gastrointestinal semptomlar, özellikle çocuklarda eş zamanlı olarak gözlenebilir. Bağışıklığı yeterli hastalarda semptomlar genellikle kendiliğinden (2 hafta içinde) azalır. Pnömoni, yenidoğanların ve süt çocuklarının %20 kadarında görülür, ancak bağışıklığı yeterli yetişkinlerde nadirdir. Bununla birlikte, önceden sağlıklı olan çocuklarda adenovirüs pnömonisine bağlı ölümler bildirilmiştir (61).

Adenovirüs enfeksiyonları solid organ naklinden 2-3 ay sonra gözlenmekte olup ilk semptomlar ateş, enterit, karaciğer enzimlerinde yükselme ve sekonder pansitopeniyi içerir (62). Nakledilen organ genellikle adenovirüs ile ilişkili hastalığın birincil bölgesidir. Hastalarda bildirilen klinik bulgular arasında pnömoni, hepatit, nefrit, hemorajik sistit, enterit ve disemine hastalık yer almaktadır (63). İnsidans genellikle transplantasyondan sonraki ilk 6 ay içinde %5-%22'dir. En yaygın olarak; KC nakli alıcılarında, pediatrik nakil alıcılarında, antilenfosit antikörleri alan hastalarda ve donör-pozitif/alıcı-negatif adenovirüs durumu olan hastalarda görülür (64). Solid organ transplant alıcılarında tedavinin temeli destekleyici bakım ve immünsupresyonun azaltılmasına dayanmaktadır. Antiviral tedavinin kullanımı prospektif randomize klinik çalışmalarla desteklenmemektedir. Bununla birlikte, intravenöz sidofovir, çoğu nakil merkezinde şiddetli, ilerleyici veya disemine adenovirüs hastalığının tedavisi için standart uygulama olarak kabul edilmektedir (65).

Metapnömovirüs, her yaştan insanda, özellikle küçük çocuklar, yaşlılar ve bağışıklığı baskılanmış kişilerde üst ve alt solunum yolu enfeksiyonuna neden olabilir. Üst solunum yolu enfeksiyonları tipik olarak burun akıntısı, öksürük ve boğaz ağrısı gibi spesifik olmayan semptomlarla karakterizedir. Daha az sıklıkta akut otitis media, kusma ve ishal gibi gastrointestinal semptomlar, makülopapüler döküntü ve ateşli nöbetler görülebilir. Bronşiolit, pnömoni ve akut astım alevlenmeleri pediatrik hastalarda hMPV'ye bağlı ASYE'nin en sık görülen klinik tablolarıdır. Bebeklik döneminde görülen bronşiolitin önde gelen nedeni olmasına rağmen, 5 yaş altı çocuklar grubunda hMPV'ye bağlı bronşiolit ile hastane yatışı RSV'ye göre daha düşük oranda rastlanmaktadır (66).

Solid organ nakil alıcıları arasında ise solunum yolu enfeksiyonunun bir nedeni olarak giderek daha fazla tanımlanmaktadır. Diğer viral enfeksiyonlarda olduğu gibi, hMPV ile enfeksiyonlar üst solunum yolu enfeksiyonundan pnömoniye ilerleyebilir ve hatta %50'ye varan ölüm oranları görülebilir. Sistemik kortikosteroid kullanımı, düşük lenfosit sayısı ve solunum yetmezliği hastalığın pnömoniye ilerlemesiyle ilişkili faktörlerdir (25).

Metapnömovirüs için onaylanmış bir tedavi veya aşı mevcut değildir, bu nedenle bu alanda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (25). İmmünkompetan hastaların çoğunda, spesifik müdahaleler olmadan destekleyici tedavi ile tam bir iyileşmeye ulaşmak mümkündür. Bununla birlikte ribavirin hMPV'ye karşı in vitro aktiviteye sahiptir. Akciğer nakil alıcısı ve başka bir bağışıklığı baskılanmış hastayı içeren birçok çalışmada hMPV pnömonisinin tedavisinde ribavirinin, IVIG ile kombinasyon halinde kullanımının etkili olduğu bildirilmiştir (67).

Bocavirüs, solunum ve gastrointestinal sistem enfeksiyonlarında saptanmış bir patojendir. RV, ADV, RSV gibi diğer viral patojenlerin yanı sıra *Streptococcus* spp ve *Mycoplasma pneumoniae* gibi bakterilerle yüksek oranda koenfeksiyon gösterir (68). Özellikle de, RSV ile koenfeksiyon % 89.5 oranı ile en sık görülmektedir (69). Ortaya çıkan bu tablo, hBoV'un gerçek bir patojen olmayıp zararsız bir virüs olabileceğine dair hipotezin oluşmasına neden olmuştur. Bugün hala hBoV'un patogenezi ile ilgili olarak kısıtlı bilgiler mevcuttur (70, 71).

Klinik belirtiler hafif üst solunum yolu enfeksiyonlarından, şiddetli pnömoniye kadar uzanmaktadır. Virüsün saptandığı hastalarda gözlenen başlıca semptomlar öksürük, ateş, boğaz ağrısı, baş ağrısı, mide bulantısı ve kas ağrısıdır (72). Bu kendi kendini sınırlayan ÜSYE benzeri klinik dışında hırıltılı solunum, bronşiolit, solunum sıkıntısı, pnömoni gibi tablolara da neden olabilmektedir (73). Pediatrik solid organ transplant alıcılarında hBoV enfeksiyonlarına ilişkin çok az rapor bulunmaktadır.

HBoV enfeksiyonuna özel olarak onay almış bir tedavi ve aşı bulunmamaktadır. Ciddi vakalarda semptomatik tedaviler gerekebilir ve diğer viral solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisi ile benzerlik göstermektedir.

Koronavirüsler, dünyanın her yerinde her yaş grubunda solunum yolu enfeksiyonuna neden olmaktadır. Klinik tablo asemptomatik, soğuk algınlığı benzeri tablodan, pnömoni ve akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) tablosuna kadar değişkenlik gösterebilmektedir. Kliniği, virüsün serotipi ve konak faktörleri (yaş, komorbidite, immüsupresyon) etkileyebilmektedir. Hafif tablo, ateş, öksürük, halsizlik, miyalji ile kendini göstermektedir. Klinik ilerlediğinde bronşiolit, pnömoni ve mekanik ventilasyon desteği gereken solunum yetmezliği gelişebilmektedir. Koronavirüslerin bir kısmı (229E, NL63, OC43, HKU1) ÜSYE ile ilişkiliyken, diğer hCoV'ler (şiddetli akut solunum sendromu (SARS-CoV-1), Orta Doğu solunum sendromu (MERS-CoV), SARS-CoV-2) şiddetli solunum yolu hastalığı ve salgınlarla ilişkilidir (74).

Solid organ nakilli çocuklarda SARS-CoV-2'ye bağlı hastalık şiddeti ve klinik sonuçlara ilişkin veriler azdır. Güncel literatürde enfeksiyonunun hafif bir klinik prezentasyon gösterdiği saptanmıştır. İmmüsupresyon nedeniyle yüksek riskli grup olarak kabul edilse de, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun solid organ nakilli hastalarda hastalık şiddeti veya sağkalımı etkilemediği gösterilmiş olup; immüsupresif tedavinin kesilmemesi ve tedavi planlarının ertelenmemesi önerilmektedir (75-77). SARS-CoV-2 enfeksiyonu insidansı ile ilgili olarak literatürde henüz yeterli bilgi birikimi bulunmamaktadır.

4. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı Polikliniği'nden takipli Ocak 2016-Aralık 2020 tarihleri arasında solunum yolu enfeksiyon bulgusu ile başvuran ve viral solunum paneli bakılan 0-18 yaş arası KC nakilli 45 hasta dahil edildi. Bu hastaların 87 viral solunum yolu enfeksiyon dönemi değerlendirildi. Hastaların retrospektif olarak demografik özellikleri, primer hastalığı, aldığı immünsupresif tedaviler, başvuru şikayetleri, fizik muayene, laboratuvar bulguları ve tedavi süreçlerine yönelik veriler incelendi.

Çalışma, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 28/06/2019 tarihindeki toplantısında 12 sayılı, 913 numaralı karar ile onaylandı.

4.1. Hasta grupları

Çalışmaya dahil edilme ve dahil edilmeme kriterleri aşağıda belirtilmiştir.

- Çalışmaya dahil edilme kriterleri:
 - ✓ KC nakilli,
 - ✓ 0-18 yaş aralığında,
 - ✓ Viral solunum panelinde patojen saptanan hastalar
- Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:
 - ✓ 18 yaşın üstünde olan hastalar,
 - ✓ Viral solunum panelinde patojen saptanmayan hastalar

Hastalar primer hastalıklarına göre; kolestatik KC hastalıkları (biliyer atrezi, PFIC, Alagille Sendromu, sendromik olmayan biliyer hipoplazi, primer sklerozan kolanjit), kronik dekompanse KC hastalıkları (tümörler, metabolik hastalıklar, fibrokistik KC hastalıkları, diğer) ve akut KC yetersizliği (viral hepatitler, toksik hepatitler) olarak gruplandırıldı. Verici, canlı ve kadavra olarak 2 gruba ayrıldı. Transplantasyon zamanı mevsimlere göre sınıflandırıldı. Başvuru zamanı ay olarak belirtildi. Nakil sonrası ilk 30 günde saptanan enfeksiyonlar erken dönem, 2-6. aylar arasında saptanan enfeksiyonlar ara dönem, 6. aydan sonra saptanan enfeksiyonlar geç dönem olarak gruplandırıldı.

Fizik muayene bulguları, ateş, solunum sistemi bulguları (postnazal akıntı, orofarengeal hiperemi, kriptik tonsillit, oskültasyon bulguları), gastrointestinal sistem bulguları ve dispne olarak gruplandırıldı. Viral solunum panelinde birden fazla patojen

saptanan grup karma, sayıca diğer etkenlere göre az oranda olan İnfluenza virüsleri, PİV, HMPV, ADV ise diğer virüsler olarak gruplandırıldı. Komplikasyon/koenfeksiyon kanıtlanmış kan, idrar veya balgam kültürü pozitifliği olarak kabul edildi. Antimikrobiyaller, antibakteriyal, antifungal, antiviral olarak gruplandırıldı. Antibiyotik gereksinimi olmayan, hısıltılı solunum, nefes darlığı, ekspiryum uzunluğu gibi bulguları olan hastaların hidrasyon, inhale steroid (budesonid) ve inhale beta-2 agonist bronkodilatör (salbutamol sulfat) tedavileri semptomatik tedavi başlığıyla kaydedildi.

İmmüsupresyon tedavisindeki değişiklikler; tüm immüsupresif ilaçlar aynı anda kesildiyse immüsupresif tedavinin kesilmesi, herhangi bir immüsupresif ilaç kesildi veya dozu azaltıldıysa immüsupresif tedavinin azaltılması olarak sınıflandırıldı.

Laboratuvar bulgularında referans değerler Çocuk Erişkin Laboratuvar Referans Değerleri El Kitabı'na göre belirlendi (78).

4.2. Veri toplama

Hastalardan yazılı onam alınarak, epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar verileri geriye dönük olarak dosyalardan, hastanenin bilgi otomasyon sistemi ve İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvar kayıtlarından tarandı.

Bu hastalara ait cinsiyet, transplantasyon yaşı, transplantasyon tipi (canlı/kadavra), başvuru yaşı, primer hastalığı, aldığı immüsupresif tedavi, başvuru şikayeti, fizik muayene bulguları, laboratuvar, görüntüleme sonuçları, viral solunum panelinde saptanan patojenler, eşlik eden CMV, EBV enfeksiyonları, bakteriyel, fungal, viral koenfeksiyonlar, hastane ve yoğun bakım yatış gereksinimi, yatış esnasında aldığı antimikrobiyal tedavi, enfeksiyona bağlı immüsupresif tedavinin yönetimi ve komplikasyonlarına yönelik veriler izlem formlarına kaydedildi (Ek-1).

4.3. İstatistiksel Analiz

Veriler Excel programında düzenlenip, analizler SPSS 21 paket programında yapılmıştır. Sürekli verilerin normalliği Shapiro Wilk, Q-Q plot ve histogram grafikleri ile değerlendirilmiştir. Sürekli veriler ortalama $\pm$ standart sapma, ortanca (minimum-maksimum) ile, kategorik veriler frekans ve yüzde ile gösterilmiştir. Kategorik verilerin analizinde Ki kare testi ve Fisher exact testinden uygun olan kullanılmıştır. Sürekli verilerin analizinde veriler

normal dağılmadığı için iki grup karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi, üç ve daha fazla grup karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Kruskal Wallis testinde anlamlı sonuç alınan karşılaştırmaların post hoc analizinde Dunn testi kullanılmıştır. Tüm testler çift yönlü ve $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

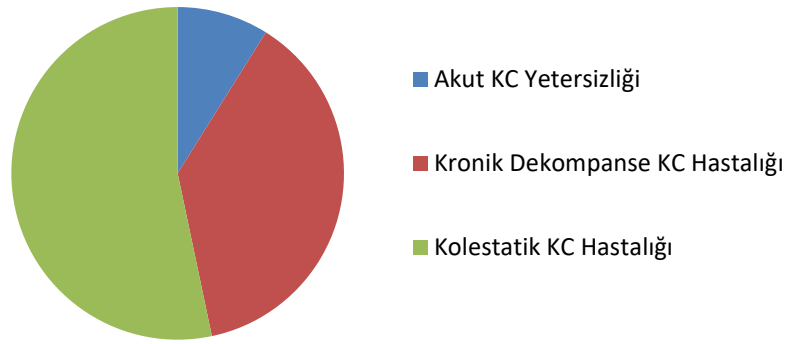


5. BULGULAR

Çalışmaya İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı Polikliniği'nden takipli KC nakilli 45 hasta dahil edildi. Bu hastaların 87 viral solunum yolu enfeksiyon dönemi değerlendirildi.

5.1. ÇALIŞMA GRUBU VE ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya dahil edilen hastaların %57.8'i (n=26) kız, %42.2'si (n=19) erkektir. Transplant yaşlarının ortalaması 43.5 ± 46.3 ay olup 5-172 ay arasında değişmektedir. Primer hastalık %53.3'ünde (n=24) kolestatik KC hastalığı, %37.8'inde (n=17) kronik dekompanse KC hastalığı, %8.9'unda (n=4) ise akut KC yetersizliğidir (Şekil 5.1.).



Şekil 5.1. Hastaların primer hastalıklarının dağılımı

Hastaların %28.9'unun (n=13) transplant dönemi ilkbaharken, %17.8'inin (n=8) yaz, %24.4'ünün (n=11) sonbahar, %28.9'unun (n=13) kıştı. Hastaların %93.3'ü (n=42) canlı vericiden nakil olmuşken, %6.7'si (n=3) kadavradan nakil olmuştur. Hastaların demografik özellikleri **Tablo 5.1**'de sunulmuştur.

Tablo 5.1. Hastaların demografik özellikleri

	n (%)	Ortalama ± SD	Median (min-max)
Cinsiyet			
Kız	26 (57.8)		
Erkek	19 (42.2)		
Transplant yaşı, ay		43.5 ± 46.3	20 (5-172)
Primer hastalık			
Kolestatik KC hastalığı	24 (53.3)		
Kronik Dekompanse KC hastalığı	17 (37.8)		
Akut KC Yetersizliği	4 (8.9)		
Transplant dönemi			
İlkbahar	13 (28.9)		
Yaz	8 (17.8)		
Sonbahar	11 (24.4)		
Kış	13 (28.9)		
Verici			
Canlı	42 (93.3)		
Kadavra	3 (6.7)		

SD: standart deviasyon

5.2. HASTALARIN VİRAL SOLUNUM YOLU ENFEKSİYON DÖNEMLERİNİN ÖZELLİKLERİ

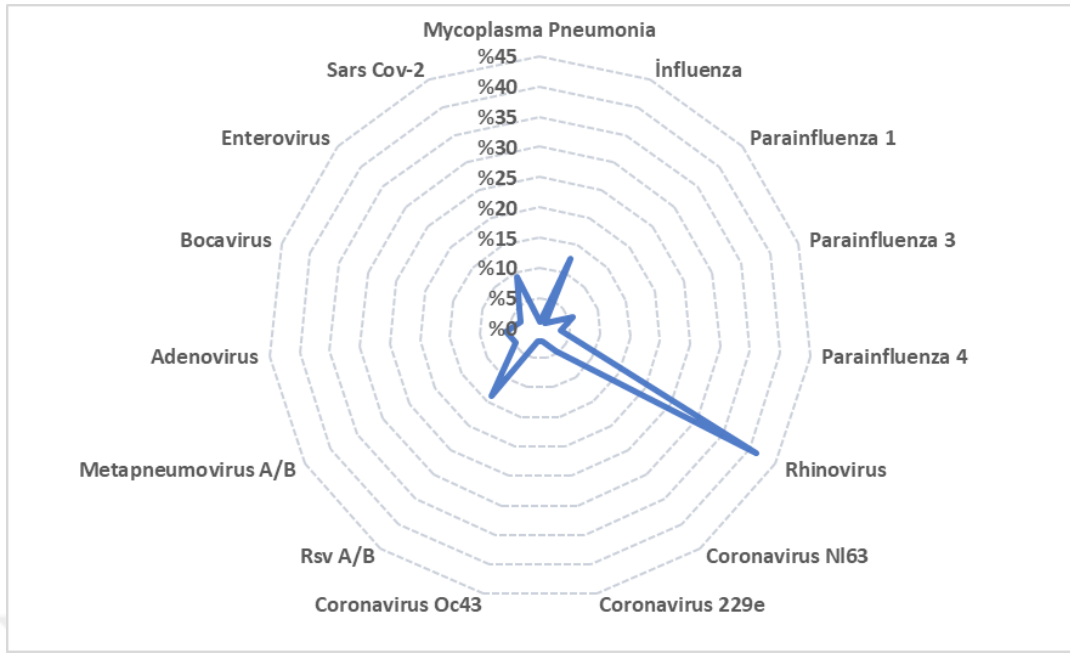
Viral solunum yolu enfeksiyonu olan hastaların başvurularının hepsi değerlendirildiğinde 87 başvurunun %66.7'si (n=58) kız, %33.3'ü (n=29) erkektir. Başvuru yaş ortalamaları 59.3 ± 44.6 ay olup, 5 ile 173 ay arasında değişmektedir. Transplant yaşları ortalaması ise 36 ± 37.5 ay olup, 5 ile 172 ay arasında değişmektedir. Primer hastalık %59.8'inde (n=52) kolestatik KC hastalığı, %32.2'sinde (n=28) kronik dekompanse KC hastalığı, %8'inde (n=7) ise akut KC yetersizliğidir. Hastaların %28.7'sinin (n=25) transplant dönemi ilkbaharken, %12.6'sının (n=11) yaz, %33.3'ünün (n=29) sonbahar, %25.3'ünün (n=22) kıştır. Hastaların %93.1'i (n=81) canlı vericiden nakil olmuşken, %6.9'u (n=6) kadavradan nakil olmuştur. İmmünsupresif ajan olarak hastaların %95.4'ü (n=83) takrolimus, %20.7'si (n=18) mikofenolat mofetil, %2.4'ü (n=3) siklosporin, %12.6'sı (n=11) kortikosteroid, %1.1'i (n=1) everolimus kullanmaktadır. Hastaların demografik özellikleri Tablo 5.2'de verilmiştir.

Tablo 5.2. Viral solunum yolu enfeksiyonu saptanan hastaların başvuruındaki demografik özellikleri

	n (%)	Ortalama ± SD	Ortanca (min-max)
Başvuru yaşı, ay		59.3 ±44.6	50 (5-173)
Cinsiyet			
Kız	58 (66.7)		
Erkek	29 (33.3)		
Transplant yaşı, ay		36 ± 37.5	20 (5-172)
Primer hastalık			
Kolestatik KC hastalığı	52 (59.8)		
Kronik Dekompanse KC hastalığı	28 (32.2)		
Akut KC Yetersizliği	7 (8)		
Transplant dönemi			
İlkbahar	25 (28.7)		
Yaz	11 (12.6)		
Sonbahar	29 (33.3)		
Kış	22 (25.3)		
Verici			
Canlı	81 (93.1)		
Kadavra	6 (6.9)		
İmmünsupresif tedavi			
Takrolimus	61 (70.1)		
Siklosporin	2 (2.3)		
Everolimus	1 (1.1)		
Takrolimus, MMF, Kortikosteroid	6 (6.8)		
Takrolimus, MMF	12 (13.8)		
Takrolimus, Kortikosteroid	4 (4.6)		
Siklosporin, Kortikosteroid	1 (1.1)		

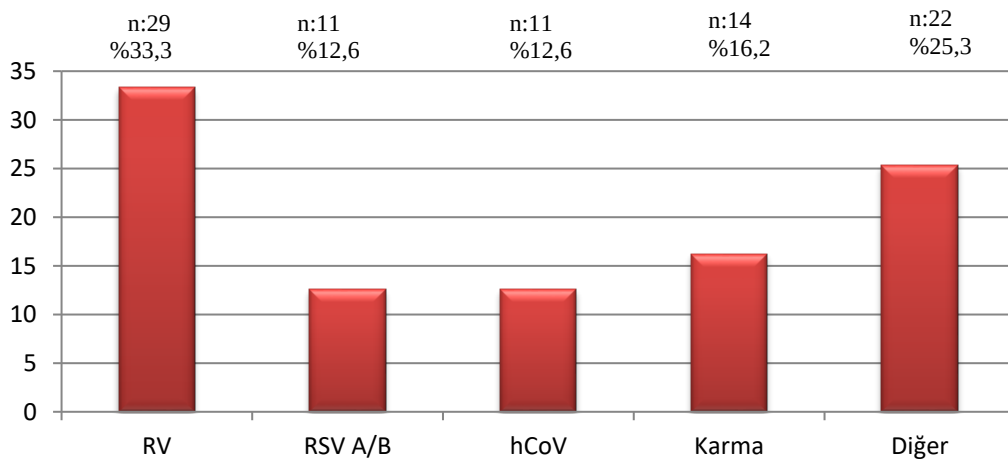
SD: standart deviasyon

Hastalarda VSP ile tespit edilen virüs çeşitleri ve sıklığı incelendiğinde; %12.6'sı (n=11) **İnfluenza**, %1.1'i (n=1) PİV-1, %5.7'si (n=5) PİV-3, %3.4'ünde (n=3) PİV-4, %41.4 (n=36) **RV**, %4.6'sı (n=4) hCoV-Nl63, %2.3'ü (n=2) hCoV-229e, %2.3'ü (n=2) hCoV-Oc43, %9.2'si (n=8) Sars Cov-2, %13.8'i (n=12) **RSV A/B**, %4.6'sı (n=4) HMPV, %5.7'i (n=5) ADV, %3.4'ü (n=3) hBoV, %4.6'sı (n=4) Enterovirustür. Birden fazla patojen saptanan hastalar ayrıca karma olarak adlandırılan grupta toplandı. Hastalarda VSP ile tespit edilen virüs çeşitleri ve sıklığı **Şekil 5.2**'te gösterilmiştir.



Şekil 5.2. Hastalarda VSP ile tespit edilen virüsler ve sıklıkları

Karma olarak adlandırılan grupta, 14 hastadan 7'sinde (%50) RV ile PİV, İnfluenza/hBoV, hCoV, ADV birlikteliği; 4'ünde (%28.5) PİV ile ADV, Enterovirus, hCoV, RSV A/B birlikteliği, 2'sinde (%14.2) Enterovirus ile İnfluenza, hBoV birlikteliği, 1'inde ise İnfluenza ile hCoV birlikteliği saptanmıştır. Karma gruptaki virüsler ayrı alındığında sayıca az oranda olan İnfluenza virüsleri, PİV, hMPV, ADV ise diğer virüsler olarak gruplandırıldı. Saptanan viral patojenlerin gruplara göre dağılımı **Şekil 5.3.**'te gösterilmiştir.



Şekil 5.3. Saptanan viral patojenlerin gruplara göre dağılımı

Viral etkenlere göre başvuru yaşları karşılaştırıldığında gruplar arası **istatistiksel anlamlı fark olduğu görülmüştür ($p=0,002$)**. Post hoc analizde hCoV saptanan hastalarda, RSV A/B ve Karma viral etken olanlara göre başvuru yaşlarının daha büyük olduğu

saptanmıştır. Viral etkenlere göre transplant yaşları karşılaştırıldığında gruplar arası **istatistiksel anlamlı fark olduğu görülmüştür ($p=0.001$)**. Post hoc analizde hCoV saptanan hastalarda transplanta yaşı diğer viral etkenlere göre anlamlı olarak büyüktür. Viral etkenlere göre cinsiyet, primer hastalık, transplant dönemi arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür (sırasıyla $p=0.876$, $p=0.618$, $p=0.554$). Viral etkenlere göre demografik özelliklerin karşılaştırılması Tablo 5.3'te sunulmuştur.

Tablo 5.3. Viral etkenlere göre demografik özelliklerin karşılaştırılması

	Viral etken (n)					P
	RV (29)	hCoV (11)	RSVA/B (11)	Karma (14)	Diğer (22)	
Başvuru yaşı, ay Medyan (min-max)	22 (5-127) ^{a,b}	54 (13-172) ^a	10 (5-69) ^b	10.5 (5-62) ^b	18.5 (5-143) ^{a,b}	0.002¹
Cinsiyet, n (%)						
Kadın	20 (69)	6 (54.5)	8 (72.7)	10 (71.4)	14 (63.6)	0.876 ²
Erkek	9 (31)	5 (45.5)	3 (27.3)	4 (28.6)	8 (36.4)	
Transplant yaşı, ay Medyan (min-max)	50 (5-147) ^a	132 (56-173) ^b	26 (7-160) ^a	44 (5-106) ^a	42 (9-158) ^a	0.001¹
Primer hastalık, n (%)						
Kolestatik KC Hastalığı	18 (62.1)	5 (45.5)	9 (81.8)	9 (64.3)	11 (50)	0.618 ³
Kronik Dekompanse KC Hastalığı	10 (34.5)	4 (36.4)	2 (18.2)	4 (28.6)	8 (36.4)	
Akut KC Yetersizliği	1 (3.4)	2 (18.2)	0 (0)	1 (7.1)	3 (13.6)	
Transplant dönemi n(%)						
İlkbahar	12 (41.4)	2 (18.2)	3 (27.3)	3 (21.4)	5 (22.7)	0.554 ³
Yaz	2 (6.9)	3 (27.3)	3 (27.3)	1 (7.1)	2 (9.1)	
Sonbahar	7 (24.1)	3 (27.3)	4 (36.4)	5 (35.7)	10 (45.5)	
Kış	8 (27.6)	3 (27.3)	1 (9.1)	5 (35.7)	5 (22.7)	

¹Kruskal Wallis test, ²Ki kare test, ³Fisher exact test

Farklı harfler post-hoc karşılaştırmada birbirinden farklı sütunları göstermektedir.

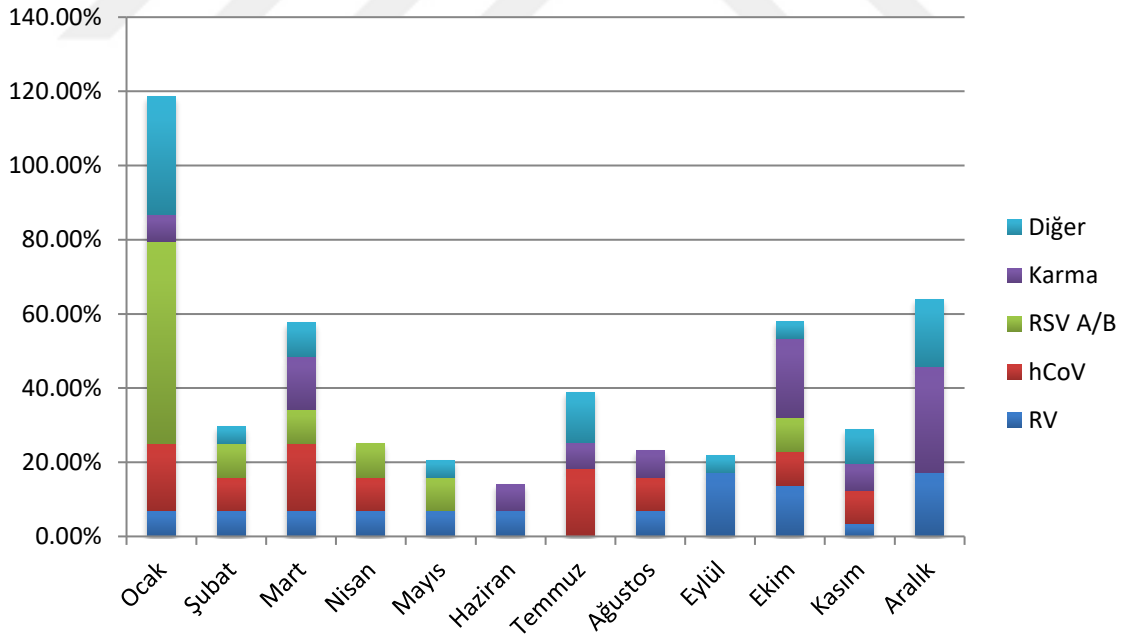
Saptanan viral patojenler ile takrolimus, MMF, siklosporin ve kortikosteroid kullanımları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırasıyla $p=1.00$, $p=0.209$, $p=1.00$, $p=0.737$). Viral etkenler ve kullanılan immünsupresif ajanların karşılaştırılması Tablo 5.4'te sunulmuştur.

Tablo 5.4. Viral etkenler ve kullanılan immünsupresif ajanların karşılaştırılması

Kategoriler	Viral etken (n)					P
	RV (29)	hCoV (11)	RSVA/B (11)	Karma (14)	Diğer (22)	
İmmünsupresif ajan						
Takrolimus	27 (93.1)	11 (100)	11 (100)	13 (92.9)	21 (95.5)	1.00 ¹
MMF	3 (10.3)	4 (36.4)	4 (36.4)	2 (14.3)	5 (22.7)	0.209 ¹
Siklosporin	1 (3.4)	0 (0)	0 (0)	1 (7.1)	1 (4.5)	1.00 ¹
Kortikosteroid	2 (6.9)	2 (18.2)	1 (9.1)	2 (14.3)	4 (18.2)	0.737 ¹
Everolimus	1 (3.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-

¹Fisher exact test

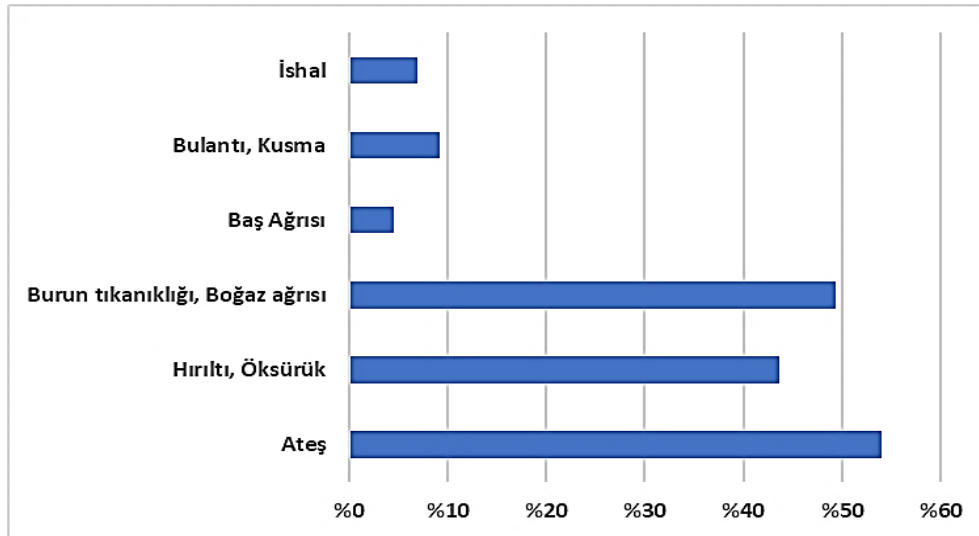
Enfeksiyonlar en sık nakil sonrası geç dönemde (%70.1) görülmüş olup, bunu ara dönem (%23) ve erken dönem (%6,9) takip etmektedir. Saptanan viral etkenler ve başvuru ayına göre dağılımı incelendiğinde; RV en yüksek Eylül ve Aralık ayında, hCoV en yüksek Ocak, Mart, Temmuz aylarında, RSV A/B en yüksek Ocak ayında, Karma etkenler en yüksek Aralık ayında, diğer etkenler ise en yüksek Ocak ayında görülmüştür. Saptanan viral etkenler ve başvuru ayına göre dağılımı Tablo 5.5. ve Şekil 5.4.'te sunulmuştur.

**Şekil 5.4.** Aylara göre viral etkenlerin dağılımı

Tablo 5.5. Saptanan viral etkenler ve başvuru ayına göre dağılımı

Başvuru ayı	Viral etken (n), n (%)				
	RV	hCoV	RSVA/B	Karma	Diğer
	(29)	(11)	(11)	(14)	(22)
Ocak	2 (6.9)	2 (18.2)	6 (54.5)	1 (7.1)	7 (31.8)
Şubat	2 (6.9)	1 (9.1)	1 (9.1)	0 (0)	1 (4.5)
Mart	2 (6.9)	2 (18.2)	1 (9.1)	2 (14.3)	2 (9.1)
Nisan	2 (6.9)	1 (9.1)	1 (9.1)	0 (0)	0 (0)
Mayıs	2 (6.9)	0 (0)	1 (9.1)	0 (0)	1 (4.5)
Haziran	2 (6.9)	0 (0)	0 (0)	1 (7.1)	0 (0)
Temmuz	0 (0)	2 (18.2)	0 (0)	1 (7.1)	3 (13.6)
Ağustos	2 (6.9)	1 (9.1)	0 (0)	1 (7.1)	0 (0)
Eylül	5 (17.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4.5)
Ekim	4 (13.8)	1 (9.1)	1 (9.1)	3 (21.4)	1 (4.5)
Kasım	1 (3.4)	1 (9.1)	0 (0)	1 (7.1)	2 (9.1)
Aralık	5 (17.2)	0 (0)	0 (0)	4 (28.6)	4 (18.2)

Tüm hastalarda en çok görülen şikayet ateştir (%54). Hastaların %43.7'sinde hırıltı-öksürük, %49.4'ünde burun tıkanıklığı-boğaz ağrısı, %9.2'sinde bulantı-kusma, %4.6'sında baş ağrısı, %6.9'unda ishal görülmüştür (Şekil 5.5).

**Şekil 5.5.** Başvuru şikayetlerinin dağılımı

Hastaların %56'sının (n=49) birden fazla şikayeti mevcuttur ve viral etkenler ile arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.827$). Viral etkenler ile ateş, hırıltı-öksürük, burun tıkanıklığı-boğaz ağrısı ve ishal görülme oranları arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (sırasıyla $p=0.088$, $p=0.086$, $p=0.436$, $p=0.122$). RSV A/B enfeksiyonu olan hastaların %72.7 sinde hırıltı, öksürük şikayeti olup; RV, hCoV, Karma gruba kıyasla **istatistiksel anlamlı oranda daha fazla saptanmıştır ($p=0.038$)**. Viral etkenler ile bulantı-kusma görülme oranları arasında **istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.023$)**. Post-hoc analizde ise gruplar arası anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür. Başvuru şikayeti viral etken arasındaki ilişkinin karşılaştırılması Tablo 5.6'de sunulmuştur.

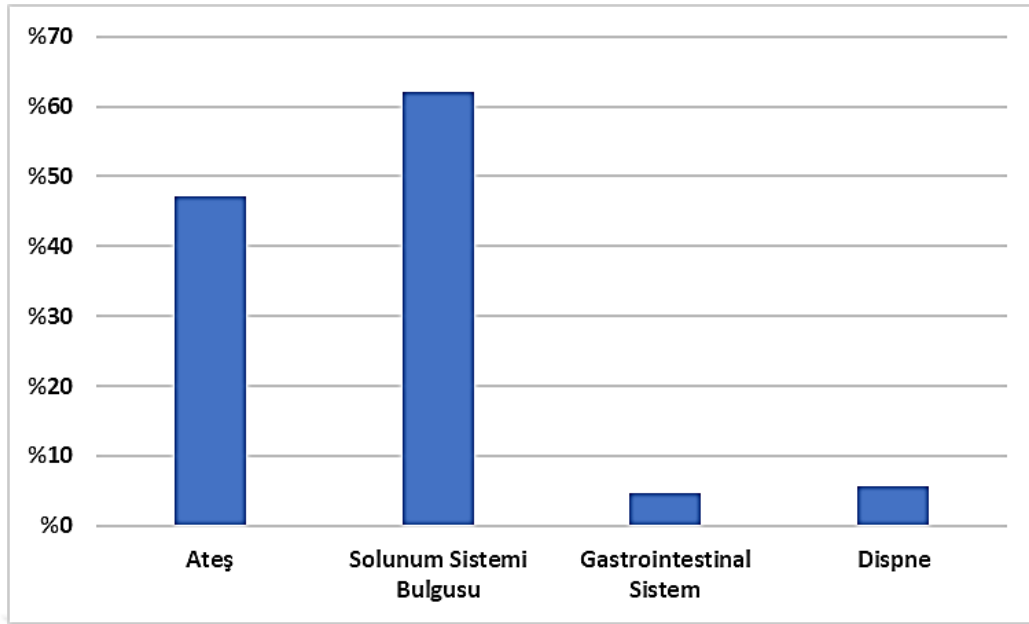
Tablo 5.6. Başvuru şikayeti viral etken arasındaki ilişkinin karşılaştırılması

Şikayet	Viral etken (n) , n(%)					P
	RV (29)	hCoV (11)	RSVA/B (11)	Karma (14)	Diğer (22)	
Ateş	12 (41.4)	7 (63.6)	5 (45.5)	6 (42.9)	17 (77.3)	0.088 ²
Hırıltı, Öksürük	11 (37.9)	2 (18.2)	8 (72.7)	8 (57.1)	9 (40.9)	0.086 ²
Burun Tıkanıklığı, Boğaz Ağrısı	17 (58.6)	6 (54.5)	6 (54.5)	4 (28.6)	10 (45.5)	0.436 ²
Baş Ağrısı	3 (10.3)	1 (9.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Bulantı, Kusma	2 (6.9) ^a	2 (18.2) ^a	0 (0) ^a	4 (28.6) ^a	0 (0) ^a	0.023³
İshal	2 (6.9)	3 (27.3)	0 (0)	0 (0)	1 (4.5)	0.122 ³

¹Kruskal Wallis test, ²Ki kare test, ³Fisher exact test

Farklı harfler post-hoc karşılaştırmada birbirinden farklı sütunları göstermektedir.

Fiziksel muayenede en çok solunum sistemi bulguları (postnazal akıntı, orofarengeal hiperemi, kriptik tonsillit, solunum dinleme bulguları) saptanmıştır (%62.1). Hastaların %47.1'inde ateş, %4.6'sında gastrointestinal sistem bulguları, %5.7'sinde ise dispne mevcuttur (Şekil 5.6).



Şekil 5.6. Hastaların fizik muayene bulgularının dağılımı

Viral etkenlere göre fizik muayene bulguları karşılaştırıldığında ateş, solunum sistemi bulgusu ve dispne görülme oranları arasında anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür (sırasıyla $p=0.076$, $p=0.147$, $p=0.575$). Diğer etkenler grubunda ateş %72.7 ($n=16$) oranında görülmüş olup; bu orandaki yükseklik İnfluenza enfeksiyonuna bağlanmıştır. İnfluenza virüsü saptanan hastaların %87.5'inde ($n=7$) ateş saptanmıştır. Fizik muayene bulguları ile viral etken arasındaki ilişkinin karşılaştırılması Tablo 5.7'de sunulmuştur.

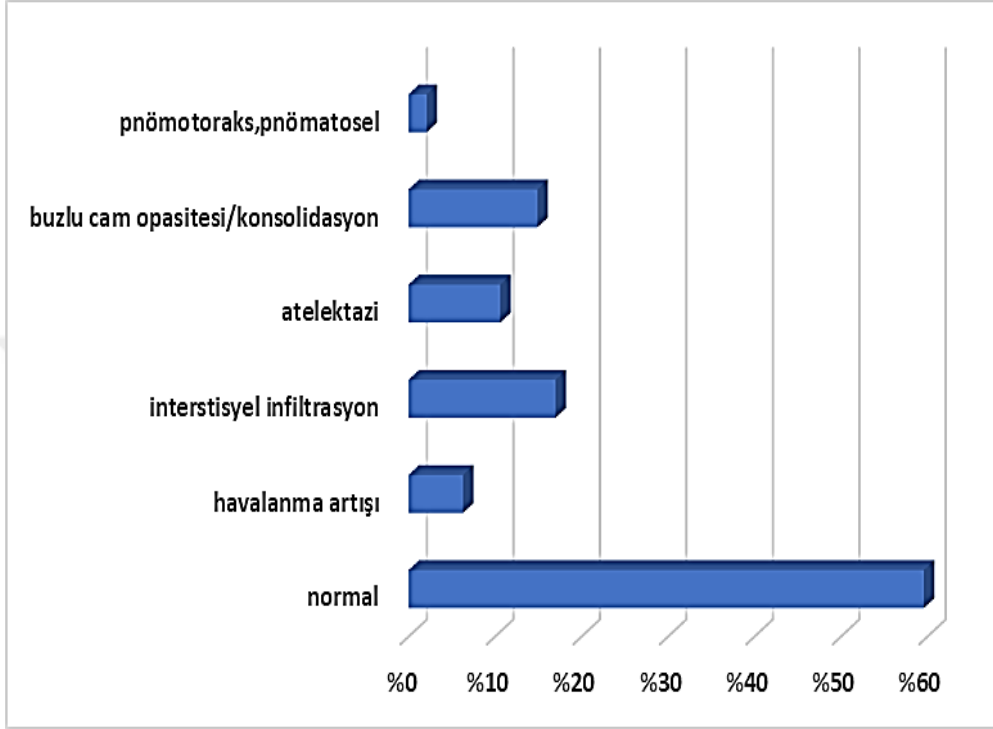
Tablo 5.7. Fizik muayene bulguları ile viral etken arasındaki ilişkinin karşılaştırılması

FM bulguları	Viral Etken (n), n(%)					P
	RV (29)	hCoV (11)	RSVA/B (11)	Karma (14)	Diğer (22)	
Ateş	12 (41.4)	4 (36.4)	3 (27.3)	6 (42.9)	16 (72.7)	0.076 ²
Solunum Sistemi	20 (69)	3 (27.3)	7 (63.6)	10 (71.4)	14 (63.6)	0.147 ²
Gastrointestinal Sistem	2 (6.9)	2 (18.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Dispne	2 (6.9)	1 (9.1)	1 (9.1)	1 (7.1)	0 (0)	0.575 ³

¹Kruskal Wallis test, ²Ki kare test, ³Fisher exact test

Hastaların 47'sine (%54) akciğer grafisi çekilmiştir. Bu grafilerin %59.6'sı ($n=28$) normal olarak değerlendirilirken, %6.3'ünde ($n=3$) havalanma artışı, %17'sinde ($n=8$) interstisyel infiltrasyon, %10.6'sında ($n=5$) atelektazi, %14.9'unda ($n=7$) buzlu cam

opasitesi/konsolidasyon, %2.1'inde (n=1) pnömatosel saptanmıştır. Hastaların akciğer grafi bulguları Şekil 5.7'de sunulmuştur. Hastaların grafilerinden bazı örnekler Resim 1-4'te sunulmuştur.



Şekil 5.7. Hastaların akciğer grafi bulguları



Resim 1: 49 aylık, kistik fibrozis tanılı kız hastada nakil sonrası geç dönemde görülen İnfluenza virüse bağlı ateletazi



Resim 2: 34 aylık, PFIC tanılı kız hastada nakil sonrası ara dönemde görülen RV'e bağlı interstisyel infiltrasyon



Resim 3: 126 aylık, akut KC yetersizliği tanılı erkek hastada nakil sonrası geç dönemde hMPV'e bağlı havalanma artışı



Resim 4: 46 aylık, PFIC tanılı kız hastada nakil sonrası geç dönemde görülen Karma enfeksiyona bağlı buzlu cam opasitesi/konsolidasyon (PİV-3+ADV)

Rinovirüs saptanan hastalarda %20.7, RSV A/B saptananlarda %27.3, Karma grupta %28.6, diğer grubunda ise %27.3 oranında akciğer grafi bulgusu mevcuttur. Coronavirüs enfeksiyonu olan hastalarda akciğer grafileri normal olarak değerlendirilmiştir. Viral etkenlere göre akciğer grafisinde bulgu mevcut olan ve grafisi normal olarak değerlendirilen grup karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür. ($p=0.540$) (Tablo 5.8).

Tablo 5.8. Akciğer grafi bulgusu ile viral etken arasındaki ilişkilerin karşılaştırılması

Akciğer Grafisi	Viral Etken n (%)					P
	RV (29)	hCoV (11)	RSVA/B (11)	Karma (14)	Diğer (22)	
Yok	16 (55.2)	7 (63.6)	5 (45.5)	3 (21.4)	9 (40.9)	0.540 ¹
Normal	7 (24.1)	4 (36.4)	3 (27.3)	7 (50)	7 (31.8)	
Bulgu mevcut	6 (20.7)	0 (0)	3 (27.3)	4 (28.6)	6 (27.3)	

¹Fisher exact test, Karşılaştırmaya grafi yok satırı dahil edilmemiştir.

Hastane yatışı olan 45 hastanın 33'üne (%63.4) akciğer grafisi çekilmiştir, 12'sinin (%16.7) grafisi normal olarak değerlendirilmiştir, 21 (%46.7) hastada ise grafide bulgu mevcuttur. Hastane yatışı olmayan 42 hastanın ise 14'üne (%33.4) akciğer grafisi çekilmiş olup, 7'sinin (%16.7) grafisi normal olarak değerlendirilmiştir, 7'sinde (%16.7) ise bulgu saptanmıştır. Hastane yatışı olan (n=45) ve olmayan (n=42) hastalarla akciğer grafisi bulguları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık görülmemiştir ($p=0,384$) (Tablo 5.9).

Tablo 5.9. Hastane yatışı olan ve olmayan hastaların akciğer grafi bulgularının karşılaştırılması

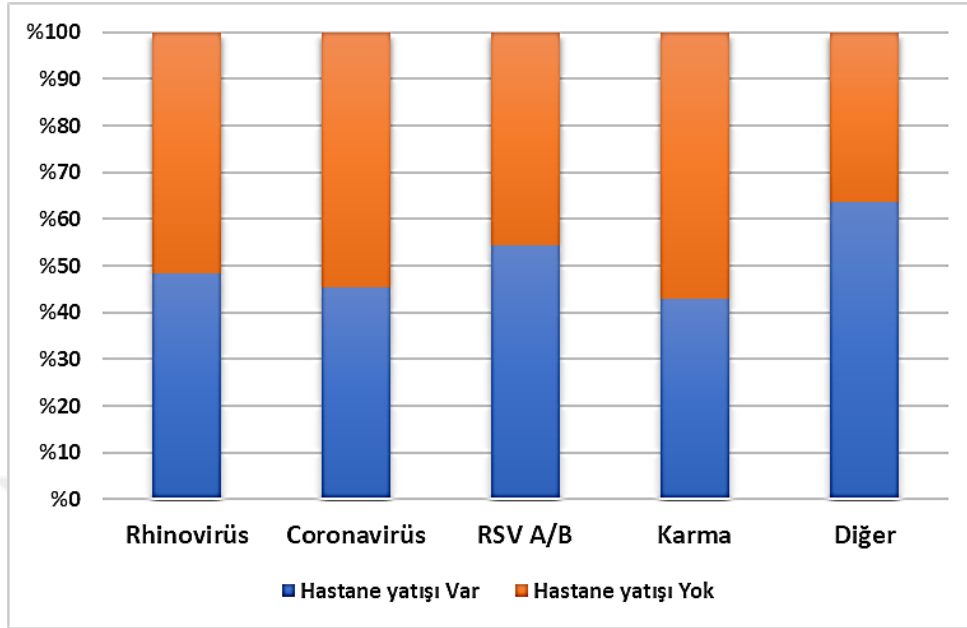
Akciğer Grafisi	Hastane yatışı n(%)		P
	Var (45)	Yok (42)	
Yok	12 (26.7)	28 (66.7)	0.384 ¹
Normal	12 (16.7)	7 (16.7)	
Bulgu mevcut	21 (46.7)	7 (16.7)	

¹ Ki kare test, Karşılaştırmaya grafi yok satırı dahil edilmemiştir.

5.3. HASTANE YATIŞI OLAN GRUBUN VE YOĞUN BAKIM DESTEĞİ VERİLEN GRUBUN ÖZELLİKLERİ

Hastaların 38'i (%43.7) hastaneye yatırılarak; 42'si (%48.3) ise ayaktan izlenmiştir. Yedi (%8) hastanın ise 4'ünde nakil sonrası erken dönemde, 2'sinde ara dönemde, 1'inde ise geç dönemde olmak üzere mevcut hastane yatışında viral solunum yolu patojeni saptanmıştır. Viral etkenlere göre bakıldığında; RV saptanan hastaların %48.3'ü, hCoV saptanan hastaların %45.5'i, RSV A/B saptanan hastaların % 54.5'i, karma etken saptanan hastaların %42.9'u,

diğer grubun ise %63.6'sı hastaneye yatırılarak izlenmiştir. Viral etkenlere göre hastane yatış oranları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür ($p=0.729$) (Şekil 5.8).



Şekil 5.8. Viral etkene göre hastane yatış oranının dağılımı

Hastane yatışı olanlarda ortalama yatış süresi 17 (min 1, max 180) gündür. Viral etkenlere göre yatış süreleri **istatistiksel anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0.041$)**. Post hoc analizlerde RSV A/B saptanan hastaların yatış süresinin, hCoV saptanan hastalara göre anlamlı fazla olduğu saptanmıştır, diğer viral etkenler arasında fark bulunmamıştır.

Hastaların 4'ü (%4.6) YBÜ'de izlenmiştir. Yoğun bakım ünitesinde kalma süresi ortalama 20 (min 5, max 38) gündür. Viral etkenlere göre yoğun bakım yatış oranları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.546$) (Tablo 5.10). Bu hastalar;

- 7 aylık, biliyer atrezi tanılı, nakil sonrası serviste takip edilirken 12. gününde ateş, taşikardi, solunum sıkıntısı, sepsis tablosuyla YBÜ yatışı yapılan, RSV enfeksiyonu saptanıp 11 gün mekanik ventilasyon desteği ile takip edilen hasta,
- 5 aylık, biliyer atrezi tanılı, nakil sonrası YBÜ'de pnömoni tanısı ile takip edilen, pulmoner arter stenozu, uzamış entübasyonu olan, trakeal sürüntüde RV ve *Pnömosistis carini* saptanıp takibinde nakilden 20 gün sonra ARDS tablosuyla kaybedilen hasta,

- 5 aylık, biliyer atrezi tanılı, nakil sonrası YBÜ’de mekanik ventilasyon desteğiyle izlenirken 13. gününde ateşi olup, PİV-3 ve hCoV-229E enfeksiyonu saptanan hasta,
- 64 aylık, PFIC tanılı nakil sonrası geç dönemde öksürük, burun tıkanıklığı ile başvurup, mekanik ventilasyon gerektirecek solunum sıkıntısı olması üzerine YBÜ’ye yatırılıp RV enfeksiyonu saptanan hastadır.

Tablo 5.10. Hastane yatışı, YBÜ yatışı ile viral etken arasındaki ilişkilerin karşılaştırılması

	Viral Etken (n)					P
	RV (29)	hCoV (11)	RSV A/B (11)	Karma (14)	Diğer (22)	
Hastane yatışı, n(%)						
Var	14 (48.3)	5 (45.5)	6 (54.5)	6 (42.9)	14 (63.6)	0.729 ²
Yok	15 (51.7)	6 (54.5)	5 (45.5)	8 (57.1)	8 (36.4)	
Süresi	7	3	15	5.5	8	0.041¹
Medyan (Min-Max)	(3-50) ^{a,b}	(1-8) ^a	(5-180) ^b	(2-132) ^{a,b}	(3-15) ^{a,b}	
YBÜ yatışı n(%)						
Var	2 (6.9)	0 (0)	1 (9.1)	1 (7.1)	0 (0)	0.546 ³
Yok	27 (93.1)	11 (100)	10 (90.9)	13 (92.9)	22 (100)	
Süresi	(5-20)	-	17	38	-	
(Min-Max)						

¹Kruskal Wallis test, ²Ki kare test, ³Fisher exact test

Farklı harfler post-hoc karşılaştırmada birbirinden farklı sütunları göstermektedir.

Hastaların 75’inde (%86.3) koenfeksiyon görülmemiştir. On bir (%12.6) hastada eş zamanlı bakteriyel enfeksiyon, 1 (%1.1) hastada ise eş zamanlı CMV reaktivasyonu saptanmıştır.

Rinovirüs saptanan hastaların 6’sında eş zamanlı bakteriyel enfeksiyon saptanmıştır. Bu hastalarda idrar kültüründe *E. Coli*, *Klebsiella pneumonia*, kan kültüründe *E. Coli*, *Klebsiella pneumonia*, balgam kültüründe *Klebsiella pneumonia*, *Pnömosistis carini* üremeleri mevcuttur. RSV A/B saptanan hastaların 2’sinde idrar kültüründe *E. Coli*, kan kültüründe dirençli *Klebsiella pneumonia*, Karma enfeksiyon grubunda ise 2 hastada kan kültüründe *Klebsiella pneumonia*, idrar kültüründe *Morganella morganii* üremeleri mevcuttur. Bir hastada ise ADV ile birlikte kan kültüründe alfa hemolitik streptokok üremesi saptanmıştır. Parainfluenza-4 enfeksiyonu olan bir hastada eş zamanlı CMV enfeksiyonu

olduğu görülmüştür. Viral etkenlere göre koenfeksiyon oranları arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,311$).

Hastaların 27'sine antibakteriyel, 8'ine antiviral, 5'ine ise hem antibakteriyel hem de antiviral tedavi verilmiştir. Viral etkenler ile antibakteriyel tedavi kullanma oranları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.465$) (Tablo 5.11). Fakat RV saptanan hastalara antibakteriyel tedavi başlanma oranı (%48.3) oldukça yüksektir. Antiviral tedavi olarak valgansiklovir, yalnızca bir hastaya eş zamanlı CMV enfeksiyonu saptandığından başlanmış olup, diğer hastalara oseltamivir tedavisi verilmiştir. Karma viral etkenler saptanan hastaların %21.4'ü ($n=3$) ve diğer viral etkenler grubunun %45.5'i ($n=10$) antiviral tedavi almıştır. Dört hastaya semptomatik tedavi verilmiş olup 43 hastaya ise tedavi verilmemiştir.

Tablo 5.11. Viral etkenlere göre tedavi (antibakteriyel, antiviral) oranlarının karşılaştırılması

Tedavi	Viral Etken n (%)					P
	RV (29)	hCoV (11)	RSV A/B (11)	Karma (14)	Diğer (22)	
Antibakteriyel	14 (48.3)	2 (18.2)	4 (36.4)	4 (28.6)	9 (40.9)	0.465 ¹
Antiviral	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (21.4)	10 (45.5)	-

¹Fisher exact test

Hastalara enfeksiyon dönemlerinde immünsupresif tedavi düzenlemesi yapılmaktadır. Hastalardan 28'inin (%32.2) immünsupresif tedavisi kesilmemiş, 40'ının (%46) tamamen kesilmiş, 19 (%21.8) hastada ise doz azaltılmıştır. Viral etkenlere göre immünsupresif tedavi kesimleri arasında **istatistiksel anlamlı fark olduğu görülmüştür ($p=0.024$)**, RV enfeksiyonu saptanan hastalarda immünsupresif tedavinin kesilmeme oranının anlamlı oranda daha fazla olduğu saptanmıştır. İmmünsupresif tedavi yönetimine bakıldığında; RSV A/B saptananlarda daha çok doz azaltma yapıldığı, hCoV saptananlarda, karma grupta ve diğer grupta sıklıkla immünsupresiflerin tamamen kesildiği görülmüştür.

Hastaların prognozu değerlendirildiğinde 5 aylık, biliyer atrezi tanılı nakil sonrası erken dönemde RV enfeksiyonu saptanan hasta dışında kaybedilen hasta olmamıştır. Bu hastada kesin ölüm sebebi viral solunum yolu enfeksiyonuna bağlanamamıştır. Koenfeksiyon, immünsupresif kesimi, prognoz ile viral etkenler arasındaki ilişkilerin karşılaştırılması Tablo 5.12'de sunulmuştur.

Tablo 5.12. Koenfeksiyon, immünsupresif kesimi, prognoz ile viral etken arasındaki ilişkilerin karşılaştırılması

	Viral Etken (n)					
	RV (29)	hCoV (11)	RSV A/B (11)	Karma (14)	Diğer (22)	<i>P</i>
Koenfeksiyon <i>n (%)</i>						
Yok	23 (79.3)	11 (100)	9 (81.8)	12 (85.7)	20 (91)	0.311 ³
Bakteriyal	6 (20.7)	0 (0)	2 (18.2)	2 (14.3)	1 (4.5)	
Diğer Viral enfeksiyon	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4.5)	
İmmünsupresif kesimi, <i>n(%)</i>						
Yok	15 (51.7) ^a	3 (27.3) ^{a,b}	4 (36.4) ^{a,b}	3 (21.4) ^{a,b}	3 (13.6) ^b	0.024 ³
Var	10 (34.5) ^a	6 (54.5) ^a	2 (18.2) ^a	20 (71.4) ^a	12 (54.5) ^a	
Doz azaltma	4 (13.8) ^a	2 (18.2) ^a	5 (45.5) ^a	1 (7.1) ^a	7 (31.8) ^a	
Prognoz, <i>n(%)</i>						
Tam Şifa	28 (96.6)	11 (100)	11 (100)	14 (100)	22 (100)	-
Ex	1 (3,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

¹Kruskal Wallis test, ²Ki kare test, ³Fisher exact test

Farklı harfler post-hoc karşılaştırmada birbirinden farklı sütunları göstermektedir.

5.4. LABORATUVAR BULGULARI

Hastaların başvuru sırasındaki laboratuvar değerleri incelenip, minimum-maximum, medyan değerleri hesaplanmıştır (Tablo 5.13). Hastaların başvurudaki tam kan sayımı değerleri yaşa göre incelendiğinde %61.9’unda (n=52) anemi, %29.8’inde (n=25) lökopeni, %9.5’inde (n=8) nötropeni, %48.2’sinde (n=42) lenfopeni, %33.2’sinde (n=28) ise trombositopeni saptanmıştır. Kırk üç (%51.8) hastanın CRP değeri 5 mg/L’nin üzerinde, 8 (%14) hastanın ise PCT değeri 0.5 ng/mL’nin üzerinde bulunmuştur. Yaşa göre bakıldığında 38 (%43.7) hastada ALT yüksekliği, 26 (%29.9) hastada ise AST yüksekliği saptanmıştır. Hastaların %38.8’inde (n=19) EBV DNA, %8.3’ünde (n=4) CMV DNA saptanmış olup, önceki laboratuvar değerleri ile kıyaslandığında bunların sadece birinde yeni saptanan CMV DNA pozitifliği olduğu görülmüştür.

Tablo 5.13. Hastalara ilişkin laboratuvar bulgularının dağılımı

	n (%)	Ortalama $\pm$ SD	Medyan (min-max)
Lökosit (/ μ L)		7717,4 $\pm$ 4560,2	6745 (2000-30710)
Lökopeni	25 (29.8)		
PNL (/ μ L)		4255,4 $\pm$ 3299,9	3400 (500-17800)
Nötropeni	8 (9.5)		
Lenfosit (/ μ L)		2516,5 $\pm$ 1776,6	1900 (260-10100)
Lenfopeni	42 (48.3)		
Hemoglobin (g/dL)		10,6 $\pm$ 1,8	10,4 (6,6-15,6)
Anemi	52 (61.9)		
Trombosit (/ μ L)		205855,9 $\pm$ 93595,5	188400 (45300-505000)
Trombositopeni	28 (33.3)		
AST (U/L)		63,4 $\pm$ 91,6	39 (19-658)
AST yüksekliği	26 (29.9)		
ALT (U/L)		55,7 $\pm$ 63,5	36 (7-393)
ALT yüksekliği	38 (43.7)		
CRP (mg/L)		21,7 $\pm$ 39	6 (0-189)
CRP yüksekliği	43 (51.8)		
PCT (ng/ml)		0,36 $\pm$ 0,88	0,09 (0-4,8)
PCT yüksekliği	8 (14)		
EBV DNA (kopya/ml)		1767 $\pm$ 9391,6	0 (0-66430)
Pozitifliği	19 (38.8)		
CMV DNA (kopya/ml)		36,8 $\pm$ 146,8	0 (0-825)
pozitifliği	4 (8.3)		

EBV DNA ve CMV DNA saptanma oranları viral etkenlerle karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunamamıştır (sırasıyla $p=0.114$, $p=0.694$) (Tablo 5.14).

Tablo 5.14. EBV saptanma oranı, CMV saptanma oranı viral etken karşılaştırılması

Kategoriler	Viral Etken n (%)					
	RV	hCoV	RSVA/B	Karma	Diğer	P
EBV saptanma oranı	11 (55)	1 (16.7)	1 (20)	0 (0)	6 (46.2)	0.114 ¹
CMV saptanma oranı	1 (5.6)	1 (16.7)	0 (0)	0 (0)	2 (14.3)	0.694 ¹

¹Fisher exact test

Hastane yatışı olan ve olmayan hastalar iki gruba ayrılıp, laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında; lökosit, PNL, lenfosit, hemoglobin, trombosit, AST, ALT ölçümleri

arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırasıyla $p=0.805$, $p=0.441$, $p=0.214$, $p=0.939$, $p=0.441$, $p=0.489$, $p=0.568$). Aynı zamanda lökopeni, nötropeni, lenfopeni, anemi, trombositopeni, AST yüksekliği, ALT yüksekliği ve PCT yüksekliği görülme oranları arasında da anlamlı farklılık görülmemiştir (sırasıyla $p=0.601$, $p=1.00$, $p=0.445$, $p=0.314$, $p=0.122$, $p=0.796$, $p=0.627$, $p=0.134$).

Hastane yatışı olan grubun CRP değerleri ve CRP yüksekliği görülme oranı, hastane yatışı olmayan gruba göre **anlamlı olarak daha yüksektir (sırasıyla $p=0.002$, $p=0.012$)**. Hastane yatışı olan grubun prokalsitonin düzeyleri, hastane yatışı olmayan gruba göre **anlamlı olarak yüksektir ($p=0.005$)** (Tablo 5.15).

Tablo 5.15. Hastane yatışı olan ve olmayan hastaların laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Kategoriler	Hastane yatışı (n)		P
	Var (45)	Yok (42)	
Lökosit (/µL) <i>Medyan (Min-Max)</i>	6860 (2000-30710)	6575 (2000-17020)	0.805 ¹
Lökopeni, n(%)	12 (27.3)	13 (32.5)	0.601 ²
PNL (/µL) <i>Medyan (Min-Max)</i>	3650 (500-17800)	3100 (900-13400)	0.441 ¹
Nötropeni n(%)	4 (9.1)	4 (10)	1.00 ³
Lenfosit (/µL) <i>Medyan (Min-Max)</i>	1700 (260-6900)	2200 (800-10100)	0.214 ¹
Lenfopeni n(%)	24 (54.5)	18 (46.2)	0.445 ²
Hemoglobin <i>Medyan (Min-Max)</i>	10,4 (6,6-14,6)	10,4 (7-15,6)	0.939 ¹
Anemi n(%)	25 (56.8)	27 (67.5)	0.314 ²
Trombosit <i>Medyan (Min-Maks)</i>	192900 (45300-505000)	188400 (92200-446700)	0.441 ¹
Trombositopeni n(%)	18 (40.9)	10 (25)	0.122 ²
AST (U/L) <i>Medyan (Min-Max)</i>	39 (19-658)	38,5 (20-294)	0.489 ¹
AST yüksekliği n(%)	14 (31.1)	12 (28.6)	0.796 ²
ALT (U/L) <i>Medyan (Min-Max)</i>	37 (7-393)	32 (12-307)	0.568 ¹
ALT yüksekliği n(%)	21 (46.7)	17 (41.5)	0.627 ²
CRP (mg/L) <i>Medyan (Min-Max)</i>	12 (0,3-189)	2,95 (0-71)	0.002¹
CRP yüksekliği n(%)	29 (64.4)	14 (36.8)	0.012²
PCT (ng/ml) <i>Medyan (Min-Max)</i>	0,13 (0-4,8)	0,05 (0-0,54)	0.005¹
PCT yüksekliği n(%)	7 (20)	1 (4.5)	0.134 ³

¹Mann Whitney U test, ²Ki kare test, ³Fisher exact test

6. TARTIŞMA

1967'de Starzl tarafından yapılan ilk başarılı KC naklinden bu yana cerrahi tekniğin gelişmesi, yeni immünsupresif tedavi modalitelerinin kullanıma girmesi ve yeni antimikrobiyal ilaçların bulunmasıyla son çeyrek yüzyılda büyük aşamalar kaydedilmiştir. Nakil sonrası sağkalımın %80–90'lara ulaşmasıyla beraber KC nakli, 1983'te FDA tarafından klinik uygulanabilir bir tedavi yöntemi olarak kabul edilmiştir (79). Nakil sonrası morbidite ve mortalitenin önemli bir nedeni olan enfeksiyonların önlenmesi ve erken tanınip tedavi edilmesi başarılı bir KC nakli için çok önemlidir. Viral solunum yolu enfeksiyonları, bu hastalar için önemli bir tehdit olarak kabul edilmektedir. Mevcut antiviral tedaviler sınırlı olup, güvenli tedavi ve profilaksi seçenekleri için çalışmalara ihtiyaç vardır (34). Biz de çalışmamızda İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı Polikliniği'nden takipli 45 KC nakilli hastanın 87 viral solunum yolu enfeksiyon dönemini değerlendirdik.

Danziger-Isakov ve ark.larının 2019 yılında ABD'de yaptığı çok merkezli çalışmada 159 solid organ nakilli pediatrik hastanın (%44'ü KC nakilli) 181 viral solunum yolu enfeksiyonu değerlendirilmiştir (80). Lo ve ark.larının 2013 yılında Boston'da yaptığı çalışmada 166 HSCT veya solid organ nakilli (11'i KC nakilli) pediatrik hastanın 208 viral solunum yolu enfeksiyonu çalışmaya dahil edilmiştir (81). KC nakilli RSV enfeksiyonu saptanan hastalarla yapılan çalışmalarda; Pohl ve ark.ları 17 hasta, Bass ve ark.ları 1 hasta, Blanchard ve ark. 2 hasta, Rand ve ark.ları ise 5 hasta bildirmişlerdir (82-85).

Solid organ nakilli hastaları içeren çalışmalar daha çok akciğer nakilli hastaları kapsamaktadır. Literatüre bakıldığında pediatrik KC nakilli hastalardaki viral solunum yolu enfeksiyonlarını değerlendiren çalışmaların sınırlı sayıda olduğu görülmektedir. Dolayısıyla KC nakilli pediatrik hastalarda viral solunum yolu enfeksiyonlarının etkisini değerlendiren çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmamız, tek merkezli ve yalnızca KC nakilli pediatrik hastaların dahil edilmesi sebebiyle küçük bir örneklem boyutuna sahip olsa da, bu hasta grubunda birden fazla viral etkenin değerlendirildiği tek merkezli nadir çalışmalardandır.

Çalışmamızdaki hastaların %57.8'i (n=26) kız, %42.2'si (n=19) erkektir. Başvuru yaşları medyan 50 ay (min 5, max 173) olup ortalama 59.3 aydır.

Danziger-Isakov ve ark.larının yaptığı çalışmada hastaların %45'i kız (n=72), %55'i erkek (n=87) olup, medyan yaş 20.6 aydır (80). Lo ve ark.larının yaptığı çalışmada hastaların %49'u erkek, %51'i kızdır. Yaşlarının medyan değeri 51,6 ay (min 2, max 252) olup ortalama 73,2 aydır (81). Tran ve ark.larının yaptığı çalışmada 25 solid organ nakilli hastanın medyan

yaşı 24 aydır (min 12, max 108) (5). İncelenen çalışmalarda farklı yaş grubundaki hastalar dahil edilmiş olup, çalışmamızda olduğu gibi erkek kız oranı arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Solid organ nakli sonrası gelişen enfeksiyonların zamanlaması genellikle öngörülelebilmektedir. Nakil sonrası erken dönemde bakteri ve mantar enfeksiyonları daha sık görülürken, toplum kökenli viral enfeksiyonlara geç dönemde daha sık rastlanmaktadır (4). Çalışmamızda saptanan viral solunum yolu enfeksiyonları nakilden ortalama 699 gün sonra meydana gelmiştir. Nakil sonrası dönem olarak bakıldığında, enfeksiyonların 6'sı (%6.9) erken dönemde, 20'si (%23) ara dönemde, 61'i (%70.1) ise geç dönemde saptanmıştır.

Fisher ve ark.larının 2015 yılında HSCT veya solid organ nakilli (71'i KC nakilli) pediatrik hastaları içeren çalışmasında enfeksiyonlar nakilden ortalama 74 gün sonra meydana gelmiştir (86). Danziger-Isakov ve ark.larının yaptığı çalışmada medyan 99 gün sonra, Lo ve ark.larının yaptığı çalışmada medyan 541 gün (ortalama 967 gün) sonra, Tran ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 3'ü (%12) erken dönemde, 11'i (%44) ara dönemde, 11'i (%44) geç dönemde olmak üzere nakil sonrası medyan 870 günde saptanmıştır (5, 80, 81). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak viral solunum yolu enfeksiyonlarının nakil sonrası geç dönem ve ara dönemde daha sık saptandığı görülmüştür.

Genel olarak RV pediatrik solid organ nakil alıcılarında en yaygın solunum yolu viral patojeni olarak rapor edilmiştir (53). Çalışmamızda da en sık saptanan viral patojen RV (n=36, %41.4) olup, bunu RSV A/B (n=12, %13.8) ve İnfluenza (n=11, %12.6) izlemiştir. Karma olarak adlandırılan grupta ise 14 hastadan 7'sinde (%50) RV ile diğer virüslerin birlikteliği saptanmıştır.

Danziger-Isakov ve ark.larının yaptığı çalışmada en sık saptanan viral patojen RV (n=82, %45) olup, bunu RSV (n=40, %22), PİV (n=29, %16), hMPV (n=20, %11) İnfluenza (n=19, %10) izlemiştir. Karma enfeksiyonların beşinde RV ile hMPV/PİV, dördünde RSV ile diğer virüslerin birlikteliği görülmüştür (80). Fisher ve ark.larının yaptığı çalışmada en sık saptanan viral patojen RV olup (%51), bunu RSV (%17), PİV (%17), İnfluenza (%10), hMPV (%8) ve hCoV (%2) izlemiştir (86). Lo ve ark.larının yaptığı çalışmada en sık RSV A/B (%42) saptanmış olup bunu PİV (%26), ADV (%19) ve İnfluenza (%12) izlemiştir. Fakat çalışmaya RV enfeksiyonu olan hastalar dahil edilmemiştir (81). Çalışmalardaki virüslerin dağılımları farklılık göstermekte olup bu durumun örneklerin alındığı dönemdeki epidemiyolojik farklılıklardan kaynaklı olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak en sık saptanan patojen RV olup ikinci sıklıkta ise RSV A/B görülmüştür.

Solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan virüslerin çoğu mevsimsel prevalans farklılıklarına sahiptir. İnfluenza virüsü, hCoV ve RSV A/B kış aylarında en yüksek oranda görülürken ADV, hBoV, hMPV ve RV her mevsim görülebilmektedir. Rinovirüs ilkbahar ve sonbaharda pik yapma eğilimindedir. Parainfluenza virüsleri ise tipe özgü mevsimsel prevalans gösterir (32, 87). Nakilli hastalarda viral solunum yolu enfeksiyonlarının mevsimsel prevalansı genel popülasyonla benzerdir (88). Çalışmamızda en sık başvuru Ocak ayında olup bunu Aralık ve Ekim ayları izlemiştir. RV enfeksiyonu yıl boyunca görülürken RSV A/B özellikle kış ve ilkbaharda görülmüştür.

Danziger-Isakov ve ark.larının yaptığı çalışmada, en fazla başvuru Şubat ayında görülmüştür. Metapneumovirüs, İnfluenza ve RSV A/B ile enfeksiyon öncelikle sonbahar ve kış aylarında meydana gelirken, PIV ve RV yıl boyunca meydana gelmiştir (80). Lopez-Medrano ve ark.larının İspanyada yaptığı çalışmada 67 yetişkin solid organ nakilli hastada 81 viral solunum yolu enfeksiyonu atağı saptanmış, en fazla atak Şubat ayında olurken bunu Aralık ve Mart ayları takip etmiştir (89). Çalışmamızda viral patojenlerin mevsimsel prevalansı incelenen çalışmalarla uyumlu saptanmıştır.

Viral solunum yolu enfeksiyonu ile ilişkili yaygın görülen semptomlar arasında ateş, burun tıkanıklığı, burun akıntısı, gözlerde sulanma, öksürük, balgam, boğaz ağrısı, hırıltılı solunum, nefes darlığı ve ateş bulunmaktadır (45). Nakilli hastalarda asemptomatik enfeksiyondan şiddetli pnömoni ve ölüme kadar çok çeşitli klinikler ortaya çıkabilmektedir (90). Etiyolojiye bakıldığında etkene has özel bir bulgu bulunmamaktadır (91). Çalışmamızda hastalarda en sık görülen şikayet ateştir (%54). Fizik muayenede ise en sık solunum sistemi bulguları (postnazal akıntı, orofarengeal hiperemi, kriptik tonsillit, solunum dinleme bulguları) saptanmıştır (%62.1). Viral etkenlere göre fizik muayene bulguları karşılaştırıldığında ise ateş, solunum sistemi bulgusu ve dispne görülme oranları arasında anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür (sırasıyla $p=0.076$, $p=0.147$, $p=0.575$). Hasta sayısı az olduğundan istatistiksel olarak anlamlı olmasa da İnfluenza virüsü saptanan hastaların %87.5'inde ($n=7$) ateş mevcut olup diğer etkenlere göre daha yüksek oranda saptanmıştır.

Lo ve ark.larının yaptığı çalışmada en sık görülen şikayet ateş olup özellikle İnfluenza virüs enfeksiyonu olan hastalarda saptanmıştır (81). Danziger-Isakov ve ark.larının yaptığı çalışmada en sık ateş (%54) ve alt solunum yolu enfeksiyonu bulguları (%35) saptanmıştır. Ateş en çok İnfluenza virüsü saptanan hastalarda (%79), RSV'de (%43-45) ve daha az sıklıkla hMPV, PIV'de görülmüştür (80). Lopez-Medrano ve ark.larının yaptığı çalışmada İnfluenza virüs enfeksiyonu saptanan 6 hastanın 5'inde ateş mevcuttur (89). Kumar ve ark.larının yaptığı çok merkezli çalışmada 25'i pediatrik olmak üzere 616 HSCT veya solid organ nakilli

İnfluenza virüsü saptanan hastalarda en sık semptomlar ateş (%60), öksürük (%85) ve burun akıntısıdır (%45) (92). Mauch ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada İnfluenza virüsü saptanan 12 pediatrik solid organ nakilli (4'ü KC nakilli) hastanın hepsinde ateş şikayeti olup, solunum sistemi ve GİS bulguları mevcuttur (93).

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak, ateşin İnfluenza virüsü enfeksiyonu için yüksek pozitif predikatif değeri olduğu görülmüştür. İnfluenza enfeksiyonunun ilk 48 saatinde nöraminidaz inhibitörü uygulanmasının, enfeksiyonun pnömoniye dönüşme riskini azalttığı gösterilmiştir. İnfluenza mevsiminde ateşle birlikte soğuk algınlığı belirtileri olan solid organ nakilli hastalarda; nöraminidaz inhibitörü başlanması geciktirilmemelidir (89).

Bağışıklığı baskılanmış hastalarda RSV A/B enfeksiyonu ateş, öksürük, nefes darlığı ve burun akıntısı ile kendini gösterir (74). Solid organ nakli veya HSCT uygulanan hastalarda, RSV A/B enfeksiyonlarının tipik olarak transplantasyonu takiben ilk 2 yıl içinde ortaya çıktığı, artan hastalık şiddeti, uzun süreli RSV saçılımı ve daha yüksek viral yüklerle ilişkili olduğu saptanmıştır (94, 95). Çalışmamızda RSV A/B enfeksiyonu olan hastaların %72.7 sinde hırıltı, öksürük şikayeti olup; RV, hCoV, Karma gruba kıyasla **istatistiksel anlamlı oranda daha fazla saptanmıştır ($p=0.038$)**.

RSV A/B enfeksiyonu saptanan KC nakilli pediatrik hastalarla yapılan çalışmalarda Blanchard ve ark.larının bildirdiği iki hastada da hırıltı şikayeti mevcuttur (85). Lerret ve ark.larının yaptığı çalışmada biliyer atrezi tanılı 2,5 yaşında hasta nakil sonrası ara dönemde öksürük, hırıltı, solunum sıkıntısı ile başvurmuştur (96). Pohl ve ark.ları tarafından 17 hasta ile yapılan çalışmadaki yaygın semptomlar takipne, öksürük, ateş ve burun tıkanıklığıdır (82). Chu ve ark.larının ABD'nde 2008 ve 2013 yılları arasında bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarla yaptıkları çalışmada, solid organ nakilli RSV A/B saptanan hastaların %60'ında (n=6) ateş, %70'inde (n=7) ise öksürük şikayeti görülmüştür (97). Çalışmamızdaki veriler literatürle uyumlu bulunmuş olup, viral solunum yolu patojenlerinin neden olduğu enfeksiyonlar klinik olarak tam ayırt edilemese de hırıltı, öksürük şikayeti olan nakilli hastalarda ön planda RSV A/B enfeksiyonu olabileceği düşünülmelidir.

Diğer solunum yolu patojenleri ile karşılaştırıldığında RSV A/B enfeksiyonunun bronşit, bronşiolit ve pnömoni ile daha sık ilişkili olduğu saptanmıştır (74). Hastaların %18-28'inde kendini sınırlayan ÜSYE'den, hızlıca şiddetli ASYE'ye ilerleyebileceği görülmüştür (95). Bronşiolit saptanan hastalarda akciğer grafisinde genellikle havalanma artışı, atelektazi veya infiltrasyon gibi bulguların olduğu akut radyografik değişiklikler mevcuttur. Çalışmamızda çekilen akciğer grafilerinin %59.6'sı (n=28) normal olarak değerlendirilirken,

%6.3'ünde (n=3) havalanma artışı, %17'sinde (n=8) interstisyel infiltrasyon, %10.6'sında (n=5) atelektazi, %14.9'unda (n=7) buzlu cam opasitesi/konsolidasyon, %2.1'inde (n=1) pnömotosel saptanmıştır. RSV enfeksiyonu saptanan 11 hastanın 6'sına akciğer grafisi çekilmiş olup, 3'ünde akut radyografik değişiklikler mevcuttur. Hastalardan birinde interstisyel infiltrasyon, 2 hastada ise atelektazi ile birlikte buzlu cam opasitesi/konsolidasyon mevcuttur.

Blanchard ve ark.larının KC nakilli RSV saptanan iki olgu sunumunda hastaların akciğer grafisinde peribronşial kalınlaşma mevcuttur (85). Pohl ve ark.ları tarafından yapılan çalışmada KC nakli sonrası RSV enfeksiyonu saptanan 17 hastanın 12 sinde akut radyografik değişiklikler kaydedilmiştir (82). Chu ve ark.larının bağışıklık sistemi baskılanmış RSV A/B enfeksiyonu saptanan hastalarla yaptıkları çalışmada akciğer grafisi çekilen 37 hastanın 10'unda (%27) akut radyografik değişiklikler saptanmış olup en yaygın bulgunun alveolar infiltrasyon (n=4; %40) olduğu görülmüştür (97). Çalışmamız literatürle birlikte değerlendirildiğinde, akciğer grafi bulgularının, ASYE etiyojisine yönelik spesifik bilgi vermediği öngörülmüştür.

Viral solunum yolu enfeksiyonları solid organ nakilli hastalar dahil olmak üzere bağışıklık sistemi baskılanmış çocuklarda hastane yatışlarının önde gelen nedenlerinden biri olup önemli morbidite ve mortaliteyle ilişkilidir (80). Çalışmamızda hastaların 38'i (%43.7) hastaneye yatırılarak izlenmiştir. Yedi (%8) hastanın ise 4'ünde nakil sonrası erken dönemde, 2'sinde ara dönemde, 1'inde ise geç dönemde olmak üzere mevcut hastane yatışında viral solunum yolu patojeni saptanmıştır. Viral etkenlere göre hastane yatış oranları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür ($p=0.729$). Hastane yatış süresi ortalama 17 (min 1, max 180) gündür. Viral etkenlere göre yatış süreleri karşılaştırıldığında RSV A/B saptanan hastaların yatış süresi, hCoV saptanan hastalardan fazla olduğu görülmüştür. Bu durumun **istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p=0.041$)**.

Lo ve ark.larının yaptığı çalışmada 166 HSCT veya solid organ nakilli (11'i KC nakilli) pediatrik hastada viral solunum yolu enfeksiyonlarının yarısı hastane yatışı gerektirmiş olup ek olarak enfeksiyonların %48'i başka nedenlerle hastaneye yatırılmış hastalarda meydana gelmiştir. Mortalite ile en sık ADV ilişkilendirilmiştir. Hastanede kalış süresi en uzun (medyan 35 gün) ADV'te saptanmıştır (81). Lopez-Medrano ve ark.larının İspanyada yaptığı çalışmada 67 yetişkin solid organ nakilli hastanın %5'inin (n=4) hastaneye yatışı gerekmiştir (89). Toplam 947 solid organ nakilli hasta ile yapılan dört çalışmadan elde

edilen verilerin derlenmesinde İnfluenza virüsü enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatış %57-71, YBÜ’nde izlem %11-16, pnömoni %22-35 ve ölüm %4-7.8 oranında saptanmıştır (74, 92, 98-100). Literatüre bakıldığında yetişkin hasta grubuna oranla pediatrik hastalarda hastane yatış oranının daha fazla olduğu görülmüştür. Mevcut çalışmalar daha çok retrospektif olarak yatan hastaları değerlendirdiğinden, hastane yatış oranları net olarak değerlendirilememiştir.

Çalışmamızda hastaların 4’ü (%4.6) YBÜ’nde izlenmiştir. Bunların 3’ü biliyer atrezi tanılı, 12 aydan küçük, nakil sonrası erken dönemdeki hastalardır. Yoğun bakım ünitesinde kalma süresi ortalama 20 (min 5, max 38) gündür. Hastaların 2’sinde RV, 1’inde RSV A/B, birinde ise PİV-3 ve hCoV-229E ile karma enfeksiyon saptanmıştır. Viral etkenlere göre YBÜ yatış oranları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.546$). Yoğun bakım yatışı olan hastaların hepsine mekanik ventilasyon desteği verilmiştir.

Danziger-Isakov ve ark.larının yaptığı çalışmada hastaların %28’inin ($n=45$) YBÜ yatışı gerekmiştir. Viral etkenlere göre YBÜ yatış oranları RV’de ise %33 ($n=11$), RSV A/B’de %28 ($n=11$), PİV’de %24 ($n=7$), hMPV’de %20 ($n=4$), İnfluenza virüsünde %11 ($n=2$) olarak saptanmıştır. Hastaların %28’ine mekanik ventilasyon desteği verilmiştir (80). Feldman ve ark.larının yaptığı çalışmada İnfluenza virüsü saptanan hastaların %15’inde YBÜ yatışı, %9,9’unda ise mekanik ventilasyon desteği, RSV A/B saptanan hastaların ise %22’sinde YBÜ yatışı, %4,8’inde ise mekanik ventilasyon desteği gerekmiştir (101). Mauch ve ark.larının yaptığı çalışmada İnfluenza virüsü saptanan 12 pediatrik solid organ nakilli (4’ü KC nakilli) hastanın 10’u hastaneye yatırılarak tedavi edilmiş, 2 hastanın ise YBÜ yatışı yapıp mekanik ventilasyon desteği verilmiştir (93). Evashuk ve ark.larının sunduğu 9 aylık biliyer atrezi tanılı hastada nakil sonrası erken dönemde hMPV saptanmış, mekanik ventilasyon ve sonrasında ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) desteği ile YBÜ’de izlenmiştir (102). Literatüre bakıldığında nakilli hastalarda viral etkenlerin çoğunluğunu değerlendiren çalışmalar kısıtlı olup, bu çalışmalarda da viral etkenlere göre YBÜ yatışında anlamlı fark saptanmamıştır. Tek viral etkeni değerlendiren çalışmalarda ise RSV A/B enfeksiyonuna bağlı YBÜ yatışlarının fazlaca olduğu görülmüştür.

Bazı çalışmalarda, yoğun immünsupresif tedavinin kullanıldığı nakil sonrası erken dönemdeki RSV A/B enfeksiyonunun, morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğu görülmüştür (85). Literatüre bakıldığında, bağışıklık sistemi baskılanmış çocukların RSV A/B enfeksiyonu nedeniyle hastanede kalış süresinin ortalama 6-10 gün olduğu, %29 kadarında YBÜ izlemi ve %21 oranında mekanik ventilasyon desteği gerektiği gösterilmiştir (95). Çalışmamızda ise RSV enfeksiyonu saptanan 11 hastanın medyan yaşı 26 ay (min 7 ay- max 160 ay) olup 5

hasta 24 aydan küçüktür. Hastaların 5'i (%45.5) ayaktan tedavi görmüş, 5 (%45.5) hastanın servis yatışı yapılmış, 1 (%9) hastanın ise nakil sonrası 12. gününde YBÜ yatışı gerekmiş ve mekanik ventilasyon desteği verilmiştir. Yoğun bakımda izlenen bu hastanın eş zamanlı kan kültüründe dirençli *Klebsiella pneumonia* üremesi saptanmıştır.

RSV A/B enfeksiyonu saptanan hastaları içeren vaka sunumları incelenmiştir. Lerret ve ark.larının sunduğu biliyer atrezi tanılı, doğumsal kalp hastalığı, reaktif hava yolu hastalığı olan 2,5 yaşında hasta nakil sonrası ara dönemde başvurmuş, mekanik ventilasyon desteği için YBÜ'ye yatırılmış, takibinde solunum yetmezliği nedeniyle kaybedilmiştir (96). Pohl ve ark.larının yaptığı çalışmada 17 hastanın median yaşı 20 ay (9-75 ay) olup nakilden ortalama 24 gün sonra başvurmuşlardır. Kaybedilen iki hasta nakil sonrası erken dönemde olan hastalardır (82). Bass ve ark.larının paylaştığı Alagille sendromlu 1 yaşında bir hasta nakil sonrası mekanik ventilasyondan ayrılamamış, altıncı günü ateş nedeniyle alınan kültüründe *Candida albicans* üremesi ve eş zamanlı RSV A/B enfeksiyonu saptanmıştır (84). Blanchard ve ark.larının sunduğu yaşları 8 ay ve 10 ay olan hastaların sırasıyla biri mekanik ventilasyon ihtiyacı nedeniyle YBÜ'de, diğeri ise serviste izlenmiş, enfeksiyonlar ara dönem ve geç dönemde görülmüştür (85). Robinson ve ark.larının yaptığı çalışmada solid organ nakilli 14 hastanın medyan yaşı 70,8 ay (min 14 ay- max 212 ay) olup iki hasta 24 aydan küçüktür. Çalışmadaki hastalardan altısı (%25) ayaktan tedavi görmüş, 11 (%46) hastanın servis yatışı yapılmış, 7 (%29; 4'ü KC nakilli) hastanın ise YBÜ yatışı gerekmiştir. Yoğun bakım ünitesinde yatışı olan hastaların beşinin (1'i KC nakilli) mekanik ventilasyon desteği ihtiyacı olmuş ve iki hasta RSV enfeksiyonu nedeniyle kaybedilmiştir (103). Rand ve ark.larının yaptığı çalışmada 5 hastanın 2'sinde enfeksiyon nakil sonrası erken dönemde olup uzun süre mekanik ventilasyon desteği gerekmiştir. Bu hastalardan birinin ise eş zamanlı bakteriyel ve fungal koenfeksiyonu olup kaydedilmiştir (83).

Çalışmamız enfeksiyon dönemi, yaş, koenfeksiyon gibi risk faktörlerini analiz etmek için çok küçük bir örneklem boyutuna sahip olsa da literatürle tutarlı şekilde RSV enfeksiyonunun erken dönemde geçirilmesi, eşlik eden koenfeksiyonların YBÜ yatışında risk faktörü olup bunun da güçlendirilmiş immüsupresyonla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Hastaların yaşlarına bakıldığında erken yaşta geçirilen RSV A/B enfeksiyonunun YBÜ yatışı ve mekanik ventilasyon ihtiyacını artırabileceği düşünülmektedir.

Etiyolojide rol olan viral solunum yolu patojenlerinin çeşitliliği, hastaneye ASYE tanısıyla yatırılan çocukların diğerlerinden izolasyonunun sağlanmasını ve diğer çocuklarda

da nazokomiyal viral ASYE'nin önlenmesini gerektirmektedir (25). Çalışmamızda hastaların 7'sinde (%8) mevcut hastane yatışında viral solunum yolu patojeni saptanmış olup, bunların 2'si RSV A/B, 3'ü RV, 1'i karma (PİV-3 ve hCoV-229E), 1'i ise hMPV enfeksiyonudur.

Lo ve ark.larının yaptığı çalışmada hastane yoluyla bulaşma potansiyeli olan 69 enfeksiyon tanımlanmış olup 30'u RSV A/B, 21'i ADV, 13'ü PİV ve 5'i İnfluenza virüs enfeksiyonudur (81). Mombelli ve ark.larının solid organ nakilli erişkin hastalarla yaptığı çalışmada 696 enfeksiyonun %7'si hastane kaynaklı enfeksiyon olarak tanımlanmıştır (104). Solunum yolu enfeksiyonlarının genel popülasyonda toplum kökenli olduğu bilinmektedir, ancak nakilli hastalarda hastane kaynaklı bulaşma sıklıkla görülmektedir. Bu da enfeksiyon kontrol önlemleriyle bu enfeksiyonların bir kısmının önlenebileceğini göstermektedir.

RSV A/B enfeksiyonu için mevcut tedavi yalnızca destekleyici olduğundan, yüksek riskli hastalarda hastalığın önlenmesi çok önemlidir (94). Virüsün her yerde bulunan doğası nedeniyle, özellikle hastanede yatan hastalarda, risk altındaki konakta RSV enfeksiyonunun önlenmesi zordur (85). KC nakilli RSV A/B enfeksiyonu saptanan hastalarla; Robinson ve ark.larının yaptığı çalışmada YBÜ yatışı gereken yedi hastanın dördünde, Pohl ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 17 hastanın 13'ünde, Blanchard ve ark.larının yaptığı çalışmada ise iki hastadan birinde hastane kaynaklı RSV enfeksiyonu saptanmıştır (82, 85, 103). Çalışmamızda ise biri YBÜ yatışı gerektiren; iki hastane kaynaklı RSV enfeksiyonu saptanmıştır. Mevcut çalışmalar hastane kaynaklı RSV enfeksiyonunun azımsanmayacak kadar çok sık olduğunu; enfeksiyon kontrol önlemlerinin çok daha ucuz ve uygulanabilir bir RSV önleme stratejisi olabileceğini ve vurgulanması gerektiğini göstermiştir.

Bununla birlikte Palivizumab profilaksisi sınırlı hasta grubunda RSV hastalığının önlenmesi için onaylanmıştır. Yüksek riskli bebeklerde ve küçük çocuklarda RSV ile ilişkili ASYE'yi önlemede etkili olduğu gösterilmiştir (105). Solid organ nakil alıcılarında Palivizumab profilaksisi RSV enfeksiyonuna bağlı nakildeki gecikmeyi, indüksiyon immünsupresyonu sonrası uzun süreli viral reaktivasyon riskini, enfeksiyon ile ilişkili morbiditeyi önleyebilir; fakat yeterli çalışma bulunmadığından henüz onay almamıştır. Çoğu hastanın tedavisi için destekleyici bakım tek başına yeterli olsa da, bağışıklığı baskılanmış konakta RSV enfeksiyonunun tedavisi için mevcut antiviral veya pasif immünoterapi ajanlarının kullanımı veya profilaktik önlemler düşünülmelidir (85).

Nakilli hastalarda viral solunum yolu enfeksiyonlarında bakteriyel ve fungal koenfeksiyonlar sıkça bildirilmiştir. Bu farklı enfeksiyöz ajanların rolünü, hastalık şiddetine olan katkılarını ve hangisinin ana neden olduğunu analiz etmek zordur. Çalışmamızda

hastaların 11'inde (%12.6) eş zamanlı bakteriyel enfeksiyon kaydedilmiştir. Bunların 6'sı RV enfeksiyonu olan hastalarda olup, en sık saptanan patojenler ise *E. Coli* ve *Klebsiella pneumonia*'dır. Viral etkenlere göre bakteriyel koenfeksiyon oranları arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,311$).

Tran ve arkadaşlarının yaptığı hastaların 3'ünde bakteriyel koenfeksiyon mevcut olup, 2 hastada *Pseudomonas*, 1 hastada *Mycobacterium* saptanmıştır (5). Asner ve ark.larının bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarla yaptığı çalışmada RSV enfeksiyonunu takiben bakteriyel koenfeksiyonu olan 18 (%15.4) hastada, *Pseudomonas aeruginosa* ($n=4$, %22.2), *Streptococcus pneumoniae* ($n=4$, %22.2) ve *Staphylococcus aureus* ($n=2$, %11.1) kan kültürlerinden ve/veya solunum örneklerinden izole edilen en yaygın patojenlerdir (106). Mombelli ve ark.larının çalışmasında bakteriyel koenfeksiyon hastaların %7.6'sında ($n=53$) belgelenmiş olup, 15'inde *Pseudomonas aeruginosa*, 11'inde *Streptococcus pneumoniae*, 11'inde *Haemophilus Influenzae*, 2'sinde *Staphylococcus aureus* ve 14'ünde diğer bakteriler raporlanmıştır (104). Evashuk ve ark.larının sunduğu hMPV enfeksiyonu olan hastanın eş zamanlı trakeal aspirat kültüründe *E. Coli* üremesi saptanmıştır (102). Kumar ve ark.larının yaptığı çalışmada İnfluenza enfeksiyonu saptanan solid organ nakilli 237 hastanın 13'ünde (%6) balgam kültüründe eş zamanlı bakteriyel enfeksiyon saptanmış olup, 5'i *Staphylococcus aureus*, 5'i *Pseudomonas aeruginosa*, 3'ü ise diğer organizmaları içermektedir (100)

Bakteriyel ve fungal koenfeksiyonlar daha çok yatan hastalarda gözlenmiştir. Hastane kaynaklı bulaşların çok sık olduğu göz önüne alındığında her merkezin kendine özgü mikroorganizma çeşitliliğine sahip olması kaçınılmazdır. Çalışmamızda en sık saptanan patojenler *E. Coli* ve *Klebsiella pneumonia* olup, literatüre bakıldığında en sık *Pseudomonas aeruginosa* ve *Streptococcus pneumoniae* saptandığı görülmüştür.

EBV ve CMV'nin, bağışıklığı baskılanmış kişilerde yaygın fırsatçı enfeksiyon ajanlarından olduğu bilinmektedir (107). Çalışmamızda da PİV-4 enfeksiyonu olan bir hastada eş zamanlı CMV enfeksiyonu saptanmıştır.

Kumar ve ark.larının solid organ nakilli hastalarla yaptığı çalışmada İnfluenza virüs enfeksiyonu olan 237 hastanın 8'inde (%3) eş zamanlı CMV viremi saptanmıştır (100). Wang ve ark.larının EBV ve/veya CMV enfeksiyonu saptanan hastalarla yaptıkları çalışmada, CMV enfeksiyonu saptanan hastaların %81.3'ünde diğer patojenlerle koenfeksiyon saptanmıştır. Hastaların geneline bakıldığında RSV A/B saptanan hastaların %29'unda, ADV saptanan hastaların %35.5'inde, İnfluenza virüsü saptanan hastaların %20'sinde, PİV-3

saptanan hastaların ise %20'sinde eş zamanlı EBV ve/veya CMV enfeksiyonu mevcuttur (107). Xie ve ark.larının HSCT yapılmış hastaları içeren çalışmasında RSV A/B ve PIV enfeksiyonlarının CMV reaktivasyonu riskini artırdığı gösterilmiştir (108) Çoklu patojen ile enfeksiyonu olan hastalarda primer enfeksiyon tam olarak ayırt edilememektedir. EBV ve/veya CMV enfeksiyonu başka bir patojenle enfeksiyon sırasında reaktif olabilir veya bağışıklık sistemini baskılayarak başka bir organizma ile enfeksiyonu hızlandırabilmektedir. Nakilli hastalarda viral solunum yolu enfeksiyon dönemlerinde, diğer viral reaktivasyonların da olabileceği unutulmamalıdır.

Çalışmamızda hastane yatışı olan ve olmayan hastalar iki gruba ayrılıp, laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında; lökosit, PNL, lenfosit, hemoglobin, trombosit, AST, ALT ölçümleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırasıyla $p=0.805$, $p=0.441$, $p=0.214$, $p=0.939$, $p=0.441$, $p=0.489$, $p=0.568$). Hastane yatışı olan grubun CRP, PCT değerleri ve CRP yüksekliği görülme oranı, hastane yatışı olmayan gruba göre **anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (sırasıyla $p=0.002$, $p=0.005$, $p=0.012$).**

Zachariah ve ark.larının SARS-CoV-2 enfeksiyonu saptanan 50 pediatrik hasta ile yaptıkları çalışmada, yüksek CRP ve PCT seviyelerinin ciddi hastalık ve YBÜ yatışı ile ilişkili olduğu görülmüştür (109). Cowman ve ark.larının SARS-CoV-2 enfeksiyonu nedeniyle hastane yatışı olan 819 hasta ile yaptıkları çalışmada ise bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda PCT'in daha yüksek seyrettiği görülmüş. Prokalsitonini yüksek hastalarda kanıtlanmış bir koenfeksiyon ve ciddi hastalıkla birlikte daha yüksek oranda YBÜ yatışı saptanmıştır (110). Çalışmamızda bakteriyel koenfeksiyonların hepsi yatan hasta grubunda saptanmıştır. Özellikle YBÜ yatışı olan hastalarda yüksek CRP değerleri görülmüştür. Yatan hasta grubundaki CRP ve PCT yükseklikleri ciddi hastalık ve koenfeksiyonlarla ilişkilendirilmiştir.

Solid organ nakilli hastalarda viral solunum yolu enfeksiyonlarında mevcut profilaksi ve tedavi seçenekleri İnfluenza virüs enfeksiyonu ile sınırlı olup, immünsupresyonun azaltılması, destekleyici bakım ve eşlik eden bakteriyel, fungal enfeksiyonların tedavisini içerir (1). Çalışmamızda hastaların 27'sine antibakteriyel, 8'ine antiviral, 5'ine ise hem antibakteriyel hem de antiviral tedavi verilmiştir. Viral etkenler ile antibakteriyel tedavi kullanma oranları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.465$). Fakat RV saptanan hastalarda antibakteriyel tedavi başlanma oranının (%48.3) oldukça yüksek olduğu görülmüş olup, 14 hastanın 6'sında eş zamanlı kanıtlanmış bakteriyel enfeksiyon saptanmıştır. Bu da

solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan virüslerin hızlı ve duyarlı tanısının gereksiz antibiyotik kullanımının engellenebilmesi ve bu virüslerin neden olabilecekleri hastane enfeksiyonlarının önlenmesi açısından çok önemli olduğunu göstermektedir.

Karaciğer nakilli hastalarda enfeksiyon dönemlerinde immünsupresif tedavi yönetimi oldukça tartışmalıdır, ancak immünsupresif tedavinin azaltılması veya kesilmesi yaşamı tehdit eden enfeksiyonlarda genel olarak kabul edilen bir seçenektir (111, 112). Çalışmamızda enfeksiyon döneminde hastalardan 28'inin (%32.2) immünsupresif tedavisi kesilmemiş, 40'ının (%46) tamamen kesilmiş, 19 (%21.8) hastada ise doz azaltılmıştır. Viral etkenlere göre immünsupresif tedavi kesimleri arasında **istatistiksel anlamlı fark olduğu görülmüştür ($p=0.024$)**, RV enfeksiyonu saptanan hastalarda immünsupresif tedavinin kesilmeme oranının anlamlı oranda daha fazla olduğu saptanmıştır. İmmünsupresif tedavi yönetimine bakıldığında; RSV A/B saptananlarda daha çok doz azaltma yapıldığı, hCoV saptananlarda, karma grupta ve diğer grupta sıklıkla immünsupresiflerin tamamen kesildiği kaydedilmiştir. Rinovirüs enfeksiyonunun diğer etkenlere göre daha hafif seyri nedeniyle immünsupresif tedavide yüksek oranda değişiklik yapılmadığını düşünmekteyiz. Enfeksiyonla komplike KC nakilli hastalarda immünsupresif tedavi yönetimine ilişkin veriler kısıtlı olup, çalışmalara ihtiyaç vardır.

Nakilli hastalarda RSV, İnfluenza, hMPV, PİV ve ADV enfeksiyonlarında ÜSYE'den ASYE'ye ilerleme ve ciddi hastalık görülme riski daha fazladır. Alt solunum yolu enfeksiyonu olan hastalarda %40-60'a varabilen ölüm oranları bildirilmiştir. Rinovirüs ve hCoV enfeksiyonları hafif seyretme eğilimindedir, ancak bu virüslerden kaynaklanan ciddi ASYE da nadiren görülebilmektedir (29). Rinovirüs enfeksiyonuna bağlı ölümlerin çoğunun koenfeksiyonlarla ilişkili olduğu görülmüştür (45).

Çalışmamızda 5 aylık, biliyer atrezi tanılı, nakil sonrası YBÜ'nde pnömoni tanısı ile takip edilen, pulmoner arter stenozu, uzamış entübasyonu olan, trakeal sürüntüde RV ve *Pnömosistis carini* saptanıp takibinde nakilden 20 gün sonra ARDS tablosuyla kaybedilen bir hasta kaydedilmiştir. Eşlik eden morbiditesi ve bakteriyel koenfeksiyonu olan hastada ölüm direk viral solunum yolu enfeksiyonuna bağlanmamıştır. Çalışmamızda aynı zamanda enfeksiyona bağlı organ reddi kaydedilmemiştir.

Pohl ve ark.ları tarafından her ikisi de transplantasyonun 10 günü içinde olmak üzere iki ölümle sonuçlanan 17 RSV A/B enfeksiyonu tanımlanmıştır (82). Robinson ve ark.larının HSCT ve solid organ nakilli hastaları içeren çalışmasında 2 ölümle sonuçlanan 24 RSV

enfeksiyonu tanımlanmıştır (103). Lerret ve ark.larının yaptığı çalışmada biliyer atrezi tanılı 2,5 yaşında hasta nakil sonrası ara dönemde RSV A/B enfeksiyonu nedeniyle kaybedilmiştir (96). Lo ve ark.larının yaptığı çalışmada 17 ölümün yedisi (%41) doğrudan viral solunum yolu enfeksiyonuna bağlanmış olup, 5 ölümden ise enfeksiyonun ikincil bir katkıda bulunduğu düşünülmüştür. En sık saptanan patojen ADV olup, hastaların 9'u nakil sonrası erken dönemde (medyan 26 gün) kaybedilmiştir (81). Danziger-Isakov ve ark.larının yaptığı çalışmada kaybedilen 7 (%4) hastadan 2'si muhtemel solunum yolu enfeksiyonuna (RSV A/B ve PİV enfeksiyonu) bağlı ölüm olarak kaydedilmiştir (80). Tran ve ark.larının yaptığı çalışmada 2'si RSV A/B, 1'i ADV enfeksiyonuna bağlı 3 hasta kaybedilmiştir (5).

Çalışmamızda mortalite oranı düşük olup, direkt enfeksiyona bağlı ölüm kaydedilmese de, literatüre bakıldığında viral solunum yolu enfeksiyonlarının bu özel hasta grubunda ciddi morbidite ve mortaliteye neden olduğu görülmüştür. Nakil sonrası erken dönemde geçirilen viral solunum yolu enfeksiyonlarının mortalite ile ilişkili olduğu; özellikle RSV A/B enfeksiyonunun daha mortal seyrettiği saptanmıştır. Mevcut çalışmalara bakıldığında viral solunum yolu patojenleriyle akut rejeksiyon veya kronik allograft disfonksiyonu arasında kesin bir ilişki kurulamamış olup, büyük prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (113).

7. SONUÇ

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı Polikliniği'nden takipli Ocak 2016 - Aralık 2020 tarihleri arasında solunum yolu enfeksiyon bulgusu ile başvuran ve viral solunum paneli bakılan 0-18 yaş arası KC nakilli 45 hastanın 87 viral solunum yolu enfeksiyon dönemi değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak en sık saptanan viral etken RV'tür (%33.3). Bunu RSV A/B (%12.6) ve hCoV (%12.6) izlemiştir. On dört (%16.2) hastada birden fazla viral etken saptanmış olup karma enfeksiyonlar olarak adlandırılmıştır. Viral etkenlere göre başvuru şikayetleri karşılaştırıldığında RSV A/B enfeksiyonu olan hastaların %72.7'sinde hırıltı, öksürük şikayeti olup; RV, hCoV, Karma gruba kıyasla **istatistiksel anlamlı oranda daha fazla saptanmıştır ($p=0.038$)**. Hasta sayısı az olduğundan istatistiksel olarak anlamlı olmasa da İnfluenza virüsü saptanan hastaların %87.5'inde ($n=7$) ateş mevcut olup diğer etkenlere göre daha yüksek oranda saptanmıştır. Çalışmamızdaki veriler literatürle uyumlu bulunmuş olup, viral solunum yolu patojenlerinin neden olduğu enfeksiyonlar klinik, radyolojik ve laboratuvar parametreleriyle tam olarak ayırt edilememektedir. Nakilli hastada hırıltı, öksürük şikayeti varlığında ön planda RSV A/B enfeksiyonu olabileceğini akılda tutup, İnfluenza mevsiminde, ateşle birlikte soğuk algınlığı belirtileri olduğunda ise nöraminidaz inhibitörü başlamakta geç kalınmamasını vurgulamak gerekir.

RSV A/B enfeksiyonu KC nakilli hastalarda önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Çalışmamızda, hastane yatış süresine bakıldığında RSV A/B saptanan hastalarda daha uzun olup, hCoV saptanan hastalara göre **istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.041$)**. Çalışmamız, yaş, enfeksiyon dönemi, kullanılan immünsupresif tedavi gibi şiddetli RSV A/B enfeksiyonu risk faktörlerini analiz etmek için küçük bir örneklem boyutuna sahip olduğundan değerlendirmemiz kısıtlanmıştır.

Karaciğer nakilli pediatrik hastalarda, özellikle nakil sonrası erken dönemde geçirilen RSV A/B enfeksiyonunun, uzun süreli hastane yatışı, eşlik eden bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar, YBÜ yatışı ve mekanik ventilasyon desteği gereken şiddetli hastalık seyriyle ilişkili olduğu literatürle uyumlu olarak görülmüştür. Bununla birlikte Palivizumab profilaksisi sınırlı hasta grubunda RSV A/B enfeksiyonunun önlenmesi için onay almış olup, yüksek riskli bebeklerde ve küçük çocuklarda RSV A/B ile ilişkili ASYE'yi önlemede etkili olduğu gösterilmiştir (105). Solid organ nakil alıcılarında Palivizumab profilaksisi, RSV A/B enfeksiyonuna bağlı nakildeki gecikmeyi, indüksiyon immünsupresyonu sonrası uzun süreli

viral reaktivasyon riskini, enfeksiyon ile ilişkili morbiditeyi ve mortaliteyi önleyebileceğinden nakil adayları ve nakilli hastaları kapsayacak şekilde gündeme gelmelidir.

Sonuç olarak KC nakilli çocuklarda solunum yolu enfeksiyonlarının etiolojisinin erken tespiti, gereksiz antibiyotik kullanımını azaltabilir, immüsupresyonun yönetimini kolaylaştırabilir ve hastane kaynaklı enfeksiyonları azaltmak için uygun izolasyon koşullarının sağlanmasını hızlandırabilir. Bununla birlikte viral solunum yolu enfeksiyonlarında mevcut tedaviler sınırlı olup, yeni antiviral ilaçlar ve profilaksi seçeneklerine ihtiyaç vardır. Çalışmamız, bu özel hasta grubu için olan profilaksi ve yeni tedavi seçeneklerinin gündeme gelmesi için yol gösterici olacaktır.



8. EKLER

EK-1:

HASTA TAKİP FORMU

ADI SOYADI:

PROTOKOL:

DOĞUM TARİHİ:

YAŞI/ CİNSİYETİ:

PRİMER HASTALIĞI:

TRANSPLANT TARİHİ VE TİPİ:

İMMÜNSUPRESİF AJAN :

REJEKSİYON TARİHİ:

BAŞVURU TARİHİ:

BAŞVURU ŞİKAYETİ:

FİZİK MUAYENE:

LABORATUVAR TETKİKLERİ:

HEMOGRAM :

AST: ALT: T.BİL./D.BİL: GGT: ALP:

T.PROT: ALB: INR:

CRP: PROKALSİTONİN: EBV: CMV:

VSP-PCR:

GÖRÜNTÜLEME:

TEDAVİ:

ANTİMİKROBİYAL TEDAVİ:

ANTİVİRAL TEDAVİ:

ANTİFUNGAL TEDAVİ:

HASTANEDE YATIŞ :

SÜRESİ:

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİ YATIŞI:

SÜRESİ:

İMMÜNSUPRESİF TEDAVİ KESİMİ:

KOMPLİKASYON: YOK

BAKTERİYEL SÜPERENFEKSİYON

FUNGAL ENFEKSİYON

DİĞER VİRAL REAKTİVASYON

REJEKSİYON

PROGNOZ:1-TAM ŞİFA

2-REJEKSİYON

3-EX

9. KAYNAKLAR

1. Paulsen GC, Danziger-Isakov L. Respiratory Viral Infections in Solid Organ and Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin Chest Med*. 2017;38(4):707-26.
2. Shepherd RW, Turmelle Y, Nadler M, Lowell JA, Narkewicz MR, McDiarmid SV, et al. Risk factors for rejection and infection in pediatric liver transplantation. *Am J Transplant*. 2008;8(2):396-403.
3. Pedersen M, Seetharam A. Infections After Orthotopic Liver Transplantation. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2014;4(4):347-60.
4. Green M. Introduction: Infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13 Suppl 4:3-8.
5. Tran TT, Gonzalez IA, Tekin A, McLaughlin GE. Lower respiratory tract viral infections in pediatric abdominal organ transplant recipients: a single hospital inpatient cohort study. *Pediatr Transplant*. 2013;17(5):461-5.
6. Yoshida EM, Hussaini T. Liver transplantation: the past, the present and the legacy of Dr. Thomas Starzl. *AME Medical Journal*. 2018;3(1).
7. Zarrinpar A, Busuttil RW. Liver transplantation: past, present and future. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2013;10(7):434-40.
8. Rawal N, Yazigi N. Pediatric Liver Transplantation. *Pediatr Clin North Am*. 2017;64(3):677-84.
9. Diem HV, Evrard V, Vinh HT, Sokal EM, Janssen M, Otte JB, et al. Pediatric liver transplantation for biliary atresia: results of primary grafts in 328 recipients. *Transplantation*. 2003;75(10):1692-7.
10. Arnon R, Kerkar N, Davis MK, Anand R, Yin W, González-Peralta RP. Liver transplantation in children with metabolic diseases: the studies of pediatric liver transplantation experience. *Pediatr Transplant*. 2010;14(6):796-805.
11. Kayler LK, Rasmussen CS, Dykstra DM, Punch JD, Rudich SM, Magee JC, et al. Liver transplantation in children with metabolic disorders in the United States. *Am J Transplant*. 2003;3(3):334-9.
12. Mario Uribe M, Bessie Hunter M, Andrea Alba G. Trasplante hepático pediátrico estudio descriptivo de la experiencia recogida por el grupo de trasplante pediátrico de clínica las condes y hospital luis calvo mackenna. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2010;21(2):254-65.
13. Kohli R, Cortes M, Heaton ND, Dhawan A. Liver transplantation in children: state of the art and future perspectives. *Arch Dis Child*. 2018;103(2):192-8.
14. Laura Cristoferi GM, Mario Strazzabosco, and Luca Fabris. Pediatric Hepatology and Liver Transplantation. D'Antiga L, editor 2019. 201-18 p.
15. Pham YH, Miloh T. Liver Transplantation in Children. *Clin Liver Dis*. 2018;22(4):807-21.
16. Ng VL, Alonso EM, Bucuvalas JC, Cohen G, Limbers CA, Varni JW, et al. Health Status of Children Alive 10 Years after Pediatric Liver Transplantation Performed in the US and Canada: Report of the Studies of Pediatric Liver Transplantation Experience. *The Journal of Pediatrics*. 2012;160(5):820-6.e3.
17. Miloh T, Barton A, Wheeler J, Pham Y, Hewitt W, Keegan T, et al. Immunosuppression in pediatric liver transplant recipients: Unique aspects. *Liver Transpl*. 2017;23(2):244-56.
18. Trofe-Clark J, Lemonovich TL. Interactions between anti-infective agents and immunosuppressants in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13 Suppl 4:318-26.
19. Fishman JA. Infection in Organ Transplantation. *Am J Transplant*. 2017;17(4):856-79.
20. Dropulic LK, Lederman HM. Overview of Infections in the Immunocompromised Host. *Microbiol Spectr*. 2016;4(4).
21. Spada M, Riva S, Maggiore G, Cintorino D, Gridelli B. Pediatric liver transplantation. *World journal of gastroenterology*. 2009;15(6):648-74.

22. Paul J Gaglio MJC, MD. Liver transplantation in adults: Long-term management of transplant recipients [Available from: <https://www.uptodate.com/contents/liver-transplantation-in-adults-long-term-management-of-transplant-recipients>.
23. Green M, Michaels MG. Infections in Pediatric Solid Organ Transplant Recipients. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2012;1(2):144-51.
24. Martín-Peña A, Cordero E, Fijo J, Sánchez-Moreno A, Martín-Govantes J, Torrubia F, et al. Prospective study of infectious complications in a cohort of pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2009;13(4):457-63.
25. 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. *International Journal of Infectious Diseases*. 2017;62:86-93.
26. Al-Hasan MN, Razonable RR, Eckel-Passow JE, Baddour LM. Incidence rate and outcome of Gram-negative bloodstream infection in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009;9(4):835-43.
27. Green M, Covington S, Taranto S, Wolfe C, Bell W, Biggins SW, et al. Donor-derived transmission events in 2013: a report of the Organ Procurement Transplant Network Ad Hoc Disease Transmission Advisory Committee. *Transplantation*. 2015;99(2):282-7.
28. Fonseca-Aten M, Michaels MG. Infections in pediatric solid organ transplant recipients. *Seminars in Pediatric Surgery*. 2006;15(3):153-61.
29. Liu C, Ho DY, Boeckh M. Respiratory Viral Infections in Transplant Recipients. *Principles and Practice of Transplant Infectious Diseases*: Springer; 2019. p. 679-95.
30. Pavia AT. Viral infections of the lower respiratory tract: old viruses, new viruses, and the role of diagnosis. *Clin Infect Dis*. 2011;52 Suppl 4(Suppl 4):S284-9.
31. Jennings LC, Anderson TP, Werno AM, Beynon KA, Murdoch DR. Viral etiology of acute respiratory tract infections in children presenting to hospital: role of polymerase chain reaction and demonstration of multiple infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(11):1003-7.
32. Moriyama M, Hugentobler WJ, Iwasaki A. Seasonality of Respiratory Viral Infections. 2020:83-101.
33. Lee I, Barton TD. Viral respiratory tract infections in transplant patients: epidemiology, recognition and management. *Drugs*. 2007;67(10):1411-27.
34. 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.
35. Piedimonte G, Perez MK. Respiratory syncytial virus infection and bronchiolitis. *Pediatr Rev*. 2014;35(12):519-30.
36. Weisman L. Populations at risk for developing respiratory syncytial virus and risk factors for respiratory syncytial virus severity: infants with predisposing conditions. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22(2 Suppl):S33-7; discussion S7-9.
37. Dawson-Caswell M, Muncie HL, Jr. Respiratory syncytial virus infection in children. *Am Fam Physician*. 2011;83(2):141-6.
38. Smith DK, Seales S, Budzik C. Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in Children. *Am Fam Physician*. 2017;95(2):94-9.
39. Borchers AT, Chang C, Gershwin ME, Gershwin LJ. Respiratory syncytial virus--a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013;45(3):331-79.
40. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Baley JE, Gadomski AM, et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2014;134(5):e1474-502.
41. Drysdale SB, Green CA, Sande CJ. Best practice in the prevention and management of paediatric respiratory syncytial virus infection. *Ther Adv Infect Dis*. 2016;3(2):63-71.
42. Hynicka LM, Ensor CR. Prophylaxis and treatment of respiratory syncytial virus in adult immunocompromised patients. *Ann Pharmacother*. 2012;46(4):558-66.

43. Rezaee F, Linfield DT, Harford TJ, Piedimonte G. Ongoing developments in RSV prophylaxis: a clinician's analysis. *Curr Opin Virol.* 2017;24:70-8.
44. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics.* 2014;134(2):415-20.
45. Ison MG, Michaels MG. RNA respiratory viral infections in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9 Suppl 4(Suppl 4):S166-72.
46. Paules C, Subbarao K. Influenza. *Lancet.* 2017;390(10095):697-708.
47. Krammer F, Smith GJD, Fouchier RAM, Peiris M, Kedzierska K, Doherty PC, et al. Influenza. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4(1):3.
48. Ghebrehewet S, MacPherson P, Ho A. Influenza. *Bmj.* 2016;355:i6258.
49. Esposito S, Principi N. Oseltamivir for influenza infection in children: risks and benefits. *Expert Rev Respir Med.* 2016;10(1):79-87.
50. Duchini A, Hendry RM, Redfield DC, Pockros PJ. Influenza infection in patients before and after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2000;6(5):531-42.
51. Dharmapalan D. Influenza. *Indian J Pediatr.* 2020;87(10):828-32.
52. Lee I, Barton TD. Viral Respiratory Tract Infections in Transplant Patients. *Drugs.* 2007;67(10):1411-27.
53. Arslan D, Danziger-Isakov L. Respiratory Viral Infections in Pediatric Solid Organ and Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Current Infectious Disease Reports.* 2012;14(6):658-67.
54. Branche AR, Falsey AR. Parainfluenza Virus Infection. *Semin Respir Crit Care Med.* 2016;37(4):538-54.
55. Fox TG, Christenson JC. Influenza and parainfluenza viral infections in children. *Pediatr Rev.* 2014;35(6):217-27; quiz 28.
56. Herzog KD, Dunn SP, Langham MR, Jr., Marmon LM. Association of parainfluenza virus type 3 infection with allograft rejection in a liver transplant recipient. *Pediatr Infect Dis J.* 1989;8(8):534-6.
57. Jacobs SE, Lamson DM, St George K, Walsh TJ. Human rhinoviruses. *Clinical microbiology reviews.* 2013;26(1):135-62.
58. Vandini S, Biagi C, Fischer M, Lanari M. Impact of Rhinovirus Infections in Children. *Viruses.* 2019;11(6):521.
59. To KKW, Yip CCY, Yuen K-Y. Rhinovirus – From bench to bedside. *Journal of the Formosan Medical Association.* 2017;116(7):496-504.
60. Jacobs SE, Lamson DM, St George K, Walsh TJ. Human rhinoviruses. *Clin Microbiol Rev.* 2013;26(1):135-62.
61. 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.
62. Matthes-Martin S, Boztug H, Lion T. Diagnosis and treatment of adenovirus infection in immunocompromised patients. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2013;11(10):1017-28.
63. Ison MG. Adenovirus infections in transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2006;43(3):331-9.
64. Michaels MG, Green M, Wald ER, Starzl TE. Adenovirus infection in pediatric liver transplant recipients. *J Infect Dis.* 1992;165(1):170-4.
65. Florescu DF, Schaenman JM. Adenovirus in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019;33(9):e13527.
66. Vinci A, Lee PJ, Krilov LR. Human Metapneumovirus Infection. *Pediatr Rev.* 2018;39(12):623-4.
67. Raza K, Ismailjee SB, Crespo M, Studer SM, Sanghavi S, Paterson DL, et al. Successful outcome of human metapneumovirus (hMPV) pneumonia in a lung transplant recipient treated with intravenous ribavirin. *J Heart Lung Transplant.* 2007;26(8):862-4.
68. Debiaggi M, Canducci F, Ceresola ER, Clementi M. The role of infections and coinfections with newly identified and emerging respiratory viruses in children. *Virol J.* 2012;9:247.

69. Ghietto LM, Majul D, Soaje PF, Baumeister E, Avaro M, Insfrán C, et al. Comorbidity and high viral load linked to clinical presentation of respiratory human bocavirus infection. *Archives of virology*. 2015;160(1):117-27.
70. Falcone V, Ridder GJ, Panning M, Bierbaum S, Neumann-Haefelin D, Huzly D. Human bocavirus DNA in paranasal sinus mucosa. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(8):1564-5.
71. Guido M, Tumolo MR, Verri T, Romano A, Serio F, De Giorgi M, et al. Human bocavirus: Current knowledge and future challenges. *World journal of gastroenterology*. 2016;22(39):8684-97.
72. Arnold JC, Singh KK, Spector SA, Sawyer MH. Human bocavirus: prevalence and clinical spectrum at a children's hospital. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2006;43(3):283-8.
73. Foulongne V, Segondy M. [Human bocavirus (HBoV)]. *Pathol Biol (Paris)*. 2009;57(2):197-202.
74. Bitterman R, Kumar D. Respiratory Viruses in Solid Organ Transplant Recipients. *Viruses*. 2021;13(11).
75. Siddiqui MA, Bakirci O, Dönger U, Warasne K, Özçay F, Haberal M. Clinical Features and Outcomes Following SARS-CoV-2 Infection in Pediatric Liver Transplant Patients. *Exp Clin Transplant*. 2022;20(Suppl 3):66-71.
76. Nicastro E, Verdoni L, Bettini LR, Zuin G, Balduzzi A, Montini G, et al. COVID-19 in Immunosuppressed Children. *Front Pediatr*. 2021;9:629240.
77. Yuksel M, Akturk H, Mizikoglu O, Toroslu E, Arikan C. A single-center report of COVID-19 disease course and management in liver transplanted pediatric patients. *Pediatr Transplant*. 2021;25(7):e14061.
78. Ümit Türkoğlu Fatma Oğuz İY, Fatih Mehmet Keleşoğlu, Muhammet Ali Varkal. Çocuk ve Erişkin Laboratuvar Referans Değerleri El Kitabı2016.
79. Pham YH, Miloh T. Liver Transplantation in Children. *Clinics in Liver Disease*. 2018;22(4):807-21.
80. Danziger-Isakov L, Steinbach WJ, Paulsen G, Munoz FM, Sweet LR, Green M, et al. A Multicenter Consortium to Define the Epidemiology and Outcomes of Pediatric Solid Organ Transplant Recipients With Inpatient Respiratory Virus Infection. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2019;8(3):197-204.
81. Lo MS, Lee GM, Gunawardane N, Burchett SK, Lachenauer CS, Lehmann LE. The impact of RSV, adenovirus, influenza, and parainfluenza infection in pediatric patients receiving stem cell transplant, solid organ transplant, or cancer chemotherapy. *Pediatr Transplant*. 2013;17(2):133-43.
82. Pohl C, Green M, Wald ER, Ledesma-Medina J. Respiratory Syncytial Virus Infections in Pediatric Liver Transplant Recipients. *The Journal of Infectious Diseases*. 1992;165(1):166-9.
83. Rand E, Louis A, Olthoff K, Higuchi N, Maller E, Zamir G, et al. RSV IN PEDIATRIC LIVER TRANSPLANT RECIPIENTS. *Transplantation*. 1999;67(9):S643.
84. Bass A, Cheifetz I. RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS INFECTION AFTER A LIVING RELATED LIVER TRANSPLANT: 660. *Critical Care Medicine*. 2004;32(12):A185.
85. Blanchard SS, Gerrek M, Siegel C, Czinn SJ. Significant morbidity associated with RSV infection in immunosuppressed children following liver transplantation: case report and discussion regarding need of routine prophylaxis. *Pediatr Transplant*. 2006;10(7):826-9.
86. Fisher B, Danziger-Isakov L, Englund J, Murray A, Maron G, Tuomanen E, et al. Epidemiology of Respiratory Viral Infections in Pediatric Solid Organ Transplant or Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Open Forum Infectious Diseases*. 2015;2.
87. Morikawa S, Kohdera U, Hosaka T, Ishii K, Akagawa S, Hiroi S, et al. Seasonal variations of respiratory viruses and etiology of human rhinovirus infection in children. *Journal of Clinical Virology*. 2015;73:14-9.
88. Manuel O, Estabrook M, Practice tASoTIDCo. RNA respiratory viral infections in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clinical Transplantation*. 2019;33(9):e13511.

89. López-Medrano F, Aguado JM, Lizasoain M, Folgueira D, Juan RS, Díaz-Pedroche C, et al. Clinical implications of respiratory virus infections in solid organ transplant recipients: a prospective study. *Transplantation*. 2007;84(7):851-6.
90. 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.
91. Klig JE. Office pediatrics: current perspectives on the outpatient evaluation and management of lower respiratory infections in children. *Curr Opin Pediatr*. 2006;18(1):71-6.
92. Kumar D, Ferreira VH, Blumberg E, Silveira F, Cordero E, Perez-Romero P, et al. A 5-Year Prospective Multicenter Evaluation of Influenza Infection in Transplant Recipients. *Clinical Infectious Diseases*. 2018;67(9):1322-9.
93. Mauch TJ, Myers T, Kashtan CE, Bratton S, Krane E, Gentry SR. Influenza B Virus Infection in Pediatric Solid Organ Transplant Recipients. *Pediatrics*. 1994;94(2):225-9.
94. Feldman AG, Beaty B, Sundaram S, Kempe A, editors. Hospitalizations for Respiratory Syncytial Virus, Influenza, and Other Vaccine Preventable Illnesses in Liver Transplant Recipients at Freestanding US Children's Hospitals. *Hepatology*; 2015: WILEY-BLACKWELL 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA.
95. Manzoni P, Figueras-Aloy J, Simões EAF, Checchia PA, Fauroux B, Bont L, et al. Defining the Incidence and Associated Morbidity and Mortality of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection Among Children with Chronic Diseases. *Infectious Diseases and Therapy*. 2017;6(3):383-411.
96. Lerret S, Mavis A, Biank V, Telega G. Respiratory Syncytial Virus and Pediatric Liver Transplant: One Center's Experience. *Progress in Transplantation*. 2013;23(3):253-7.
97. Chu HY, Chin J, Pollard J, Zerr DM, Englund JA. Clinical outcomes in outpatient respiratory syncytial virus infection in immunocompromised children. *Influenza and Other Respiratory Viruses*. 2016;10(3):205-10.
98. Minnema BJ, Patel M, Rotstein C, Mazzulli T, Hota S, Cole EH, et al. Comparison of hospitalized solid organ transplant recipients and nonimmunocompromised patients with pandemic H1N1 infection: a retrospective cohort study. *Transplantation*. 2011;92(2):230-4.
99. Smud A, Nagel CB, Madsen E, Rial Mdel C, Barcán LA, Gomez AA, et al. Pandemic influenza A/H1N1 virus infection in solid organ transplant recipients: a multicenter study. *Transplantation*. 2010;90(12):1458-62.
100. Kumar D, Michaels MG, Morris MI, Green M, Avery RK, Liu C, et al. Outcomes from pandemic influenza A H1N1 infection in recipients of solid-organ transplants: a multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(8):521-6.
101. Feldman AG, Sundaram SS, Beaty BL, Kempe A. Hospitalizations for Respiratory Syncytial Virus and Vaccine-Preventable Infections in the First 2 Years After Pediatric Liver Transplant. *The Journal of Pediatrics*. 2017;182:232-8.e1.
102. Evashuk KM, Forgie SE, Gilmour S, Huynh H, Lee BE, Robinson JL. Respiratory failure associated with human metapneumovirus infection in an infant posthepatic transplant. *Am J Transplant*. 2008;8(7):1567-9.
103. Robinson JL, Grenier D, MacLusky I, Allen UD. Respiratory syncytial virus infections in pediatric transplant recipients: A Canadian Paediatric Surveillance Program study. *Pediatr Transplant*. 2015;19(6):659-62.
104. Mombelli M, Lang BM, Neofytos D, Aubert J-D, Benden C, Berger C, et al. Burden, epidemiology, and outcomes of microbiologically confirmed respiratory viral infections in solid organ transplant recipients: a nationwide, multi-season prospective cohort study. *American Journal of Transplantation*. 2021;21(5):1789-800.
105. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. The IMPact-RSV Study Group. *Pediatrics*. 1998;102(3 Pt 1):531-7.

106. Asner S, Stephens D, Pedulla P, Richardson SE, Robinson J, Allen U. Risk factors and outcomes for respiratory syncytial virus-related infections in immunocompromised children. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(10):1073-6.
107. Wang X, Yang K, Wei C, Huang Y, Zhao D. Coinfection with EBV/CMV and other respiratory agents in children with suspected infectious mononucleosis. *Virology*. 2010;7:247.
108. Xie H, Waghmare A, Cheng G-S, Stamatatos L, Jerome K, Leisenring W, et al., editors. 923. Respiratory Syncytial and Parainfluenza Virus Infection Increase the Risk of Cytomegalovirus Reactivation in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Recipients. *Open Forum Infectious Diseases*; 2021: Oxford University Press US.
109. Zachariah P, Johnson CL, Halabi KC, Ahn D, Sen AI, Fischer A, et al. Epidemiology, Clinical Features, and Disease Severity in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in a Children's Hospital in New York City, New York. *JAMA Pediatrics*. 2020;174(10):e202430-e.
110. Cowman K, Rossi J, Gendlina I, Guo Y, Liu S, Szymczak W, et al. Elucidating the role of procalcitonin as a biomarker in hospitalized COVID-19 patients. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2022;103(4):115721.
111. Chen F, Pang XY, Shen C, Han LZ, Deng YX, Chen XS, et al. High mortality associated with gram-negative bacterial bloodstream infection in liver transplant recipients undergoing immunosuppression reduction. *World J Gastroenterol*. 2020;26(45):7191-203.
112. Bartoletti M, Vandi G, Furii F, Bertuzzo V, Ambretti S, Tedeschi S, et al. Management of immunosuppressive therapy in liver transplant recipients who develop bloodstream infection. *Transpl Infect Dis*. 2018;20(5):e12930.
113. Renaud C, Campbell AP. Changing epidemiology of respiratory viral infections in hematopoietic cell transplant recipients and solid organ transplant recipients. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2011;24(4):333-43.



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Sayı : 913

Tarih : 05.08.2019

Konu: Doç. Dr. Selda Hañçerli TÖRÜN hk.

Sayın Doç. Dr. Selda Hañçerli TÖRÜN
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

İlgi: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalının 16/05/2019 gün ve 99006 sayılı yazısı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Dr. Hilal Parıldar TIRYAKI' nin yürüteceği 2019/820 dosya numaralı "Solunum Yolu Viral Patojenlerinin Pediatrik Karaciğer Naklinde Etkileri" başlıklı çalışma kurulumuzun 28/06/2019 tarih ve 12 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. A.Yağız ÜRESİN

İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar

Etik Kurul Başkanı