



Hematopoietik Kök Hücre Nakli Olmuş Hastalarda JC Virüs Pozitifliğinin Gerçek-Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu ile Araştırılması

Investigation of JC Virus Positivity By Real-time Polymerase Chain Reaction in Patients with Hematopoietic Stem Cell Transplant

Meryem ÇOLAK¹(ID), Aylin ALTAY KOÇAK²(ID), Lale AYDIN KAYNAR³(ID), Hager MUFTAH⁴(ID), Zübeyde Nur ÖZKURT³(ID), Zeynep Arzu YEĞİN³(ID), Güldam BOZDAYI⁴(ID)

¹ Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Karabük, Türkiye

² Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

³ Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁴ Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Makale atfı: Çolak M, Altay Koçak A, Aydın Kaynar L, Muftah H, Özkurt ZN, YeğİN ZA ve ark. Hematopoietik kök hücre nakli olmuş hastalarda JC virüs pozitifliğinin gerçek-zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu ile araştırılması. FLORA 2020;25(1):40-6.

ÖZ

Giriş: İmmün sistemi baskılanmış hastalarda JC virüs (JCV) aktif hale gelerek oligodendrosit ölümüne ve progresif multifokal lökoensefalopati (PML)'ye neden olmaktadır. Kemik iliği JCV için önemli bir rezervuar ve nörotropik transformasyon bölgesidir. Bu çalışmanın amacı; retrospektif olarak kemik iliği nakil ünitesinden laboratuvarımıza gönderilen hastalarda gerçek-zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi ile JCV enfeksiyonu sıklığının araştırılmasıdır.

Materyal ve Metod: Çalışmaya Aralık 2013-Nisan 2018 tarihleri arasında, hematopoietik kök hücre nakli yapılan 62 hastadan alınan toplam 153 klinik örnek geriye dönük ve ardışık olarak dahil edildi. Viral nükleik asitler, QIAamp DSP Virus Kit ile EZ1 Advanced (Qiagen, Germany) cihazında izole edildi. Viral DNA, RealStar® JCV PCR Kiti ile Rotor-GeneQ (Altona, Almanya) cihazında amplifiye edildi ve JCV DNA kalitatif yöntemle tespit edildi.

Bulgular: Çalışmaya 18-71 yaş arasında 35 (%56.5)'i erkek, 27 (%43.5)'si kadın olmak üzere 62 hasta dahil edilmiştir. Toplam JCV DNA pozitiflik oranı %16 (10/62) olarak bulunmuştur. Çalışmaya dahil edilen hastaların %45.2'sinin akut miyeloid lösemi, %19.4'ünün akut lenfoblastik lösemi, %9.7'sinin multipl miyelom, %6.4'ünün miyeloblastik sendrom, %6.4'ünün non-Hodgkin lenfoma, %6.4'ünün Hodgkin lenfoma, %6.4'ünün de anemi tanısı almış hastalar olduğu görülmüştür. JCV DNA pozitiflik oranlarının hastaların aldığı tanılarına göre dağılımı; %40 akut miyeloid lösemi, %30 multipl miyelom, %10 Hodgkin lenfoma, %10 akut lenfoblastik lösemi ve %10 non-Hodgkin lenfoma olarak tespit edilmiştir. JCV DNA pozitif hastaların %50'sinin hematopoietik kök hücre nakli sonrasında takip edilen dönemde hayatını kaybettiği görülmüştür.

Sonuç: JC virüs enfeksiyonları genellikle asemptomatik olduğu için klinik olarak teşhis etmek mümkün değildir. PML tanısı alan hastaların ise %90'dan fazlası ilk altı ay içinde hayatını kaybetmektedir. Bu nedenle hematopoietik kök hücre nakli hastaları için gerçek-zamanlı PCR ile JCV DNA tespiti ve klinik takibi, erken tanı ve tedavi için oldukça önemlidir.

Anahtar Kelimeler: JC virüs; İmmünsüpresif hasta; Hematopoietik kök hücre nakli; Gerçek-zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu

Geliş Tarihi/Received: 06/05/2019- Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 26/06/2019

©Telif Haklı 2020 Flora. Makale metnine www.floradergisi.org web adresinden ulaşılabilir.

ABSTRACT

Investigation of JC Virus Positivity By Real-time Polymerase Chain Reaction in Patients with Hematopoietic Stem Cell Transplant

Meryem ÇOLAK¹, Aylin ALTAY KOÇAK², Lale AYDIN KAYNAR³, Hager MUFTAH⁴, Zübeyde Nur ÖZKURT³, Zeynep Arzu YEĞİN³, Gülendam BOZDAYI⁴

¹ Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Karabuk, Karabuk, Turkey

² Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Baskent, Ankara, Turkey

³ Division of Hematology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Gazi, Ankara, Turkey

⁴ Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Gazi, Ankara, Turkey

Introduction: In immunocompromised hosts, JC virus (JCV) can reactivate and cause a lytic infection of oligodendrocytes, resulting in progressive multifocal leukoencephalopathy (PML). Bone marrow is an important reservoir and possible site of neurotropic transformation for JCV. The aim of this retrospective study was to investigate the prevalence of JCV infection by real-time polymerase chain reaction (PCR) in patients sent from bone marrow transplant service to the laboratory in our hospital.

Materials and Methods: A total of 153 clinical samples obtained from 62 patients with hematopoietic stem cell transplant between December 2013 and April 2018 were included into the study. Viral nucleic acids were extracted from the samples with QIAamp DSP Virus Kit in EZ1 Advanced (Qiagen, Germany) device. Isolated viral DNA was amplified with Real Star® JCV PCR Kit in Rotor-GeneQ (Altona, Germany) and JCV DNA was detected with qualitative method.

Results: Sixty-two patients, 35 (56.5%) males and 27 (43.5%) females, between 18 years and 71 years of age were included into the study. Total JCV DNA positivity rate was found as 11.1% (17/153). Patients' diagnosis was respectively as follows: 45.2% acute myeloid leukemia, 19.4% acute lymphoblastic leukemia, 9.7% multiple myeloma, 6.4% myeloblastic sendrome, 6.4% non-Hodgkin lymphoma, 6.4% Hodgkin lymphoma, and 6.4% anemia. The distribution of JCV DNA positivity rates was found respectively as 40% acute myeloid leukemia, 30% multiple myeloma, 10% Hodgkin lymphoma, 10% acute lymphoblastic leukemia and 10% Non-hodgkin lymphoma. It was observed that 50% of JCV DNA positive patients died in the follow-up period after hematopoietic stem cell transplantation.

Conclusion: It is not possible to diagnose JCV infections clinically because they are usually asymptomatic. However, up to 90% of those diagnosed with PML die within the first six months receiving a diagnosis. Detection and clinical surveillance JCV DNA by real-time PCR for hematopoietic stem cell transplantation patients is important for early diagnosis and treatment.

Key Words: JC virus; Immunosuppressive patient; Hematopoietic stem cell transplant; Real-time polimerase chain reaction

GİRİŞ

JC virüs (JCV) polyomavirüs ailesi içinde yer alan, 40-45 nm, zarfsız, ikozahedral simetrikli, çift iplikli DNA virüsüdür. JCV, Padgett ve Walker tarafından 1971 yılında progresif multifokal lökoensefalopati (PML) gelişmiş Hodgkin lenfoma hastasının beyin dokusu örneklerinden izole edilmiş ve izole edildiği hastanın isimlerinin (John Cunningham) baş harfleri kullanılarak adlandırılmıştır^[1].

JC virüs ile genellikle çocukluk çağında karşılaşmaktadır. Vücuda solunum veya oral yolla giren JCV'nin ilk yerleştiği yer tonsiller ve solunum yoludur. Bu dönemde enfeksiyon sıklıkla asemptomatik olarak; nadiren de hafif solunum yolu hastalığı bulgularıyla ortaya çıkmaktadır^[2]. Asemptomatik geçirilen akut enfeksiyon sonrasında JCV'ler özellikle ürogenital kanal, böbrek

epitelyal hücreleri, B lenfositler ve kemik iliğinde latent hale geçmektedir. JCV'nin toplumda yaygın olup sağlıklı yetişkinlerin yaklaşık %86'sının JCV için seropozitif olduğu belirtilmektedir^[3]. Sağlıklı insanda yaşam boyu latent kalan JCV immünsüpresyon durumunda aktif hale gelerek oligodendrosit ölümüne neden olmakta ve fokal miyelin kaybı yaratıp PML'ye neden olmaktadır^[4]. Ancak JCV'nin sağlıklı bireylerde immünsüpresyon görülmeden reaktifte olabildiği de bildirilmiştir^[2].

İlk kez 1988 yılında Houff ve arkadaşları, PML tanısı almış iki hastanın kemik iliği mononükleer hücrelerinde JCV DNA ve kapsid proteinini göstermişlerdir^[5]. Daha sonraki yıllarda hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) olmuş hastalarda JCV DNA tespiti, prevalansı ve etyolojisi pek çok araştırmacı tarafından araştırılmış ve kemik iliğinin JCV için bir rezervuar olarak görev yaptığı bildirilmiştir^[6-9].

Progresif multifokal lökoensefalopati tanısı, beyin omurilik sıvısı (BOS)'nda JCV DNA'sının gösterilmesi, histopatolojik inceleme veya nörolojik görüntüleme bulgularıyla konulmaktadır^[10,11]. Gerçek-zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yönteminin hızlı sonuç vermesi ve gerçek-zamanlı PCR yöntemi ile az miktardaki JCV DNA'sının dahi saptanabilmesi nedeniyle bu hastalarda gerçek-zamanlı PCR yönteminin erken tanı ve tedavide kullanımı oldukça önem kazanmaktadır.

JC virüs reaktivasyonu, solid organ transplantasyonu, HKHN, kanser, AIDS gibi immünsüprese hastalarda özellikle PML gelişimine neden olabildiği için oldukça önemlidir. PML için kanıtlanmış etkili bir tedavi yöntemi bulunmamakla birlikte prognoz genelde fataldır ve PML tanısı almış hastaların yaklaşık %90'ından fazlası ilk altı ay içinde hayatını kaybetmektedir^[11,12]. Sağlıklı bireyler, bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar veya HKHN geçirmiş hastaların kemik iliğinde JCV prevalansı ve PML etyolojisindeki rolü hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır. Ancak, JCV'lerin, seropozitif bir vericinin dokusunun seronegatif bir alıcıya nakli veya nakil sonrası immünsüpresif ilaç kullanımı nedeniyle reaktif olması sonucunda çok ciddi klinik tablolara yol açtığı bilinmektedir. Dolayısıyla özellikle HKHN yapan merkezlerde JCV enfeksiyonlarının erken tanısında uygun yöntemlerin seçilmesi ve hastaların takibinin sağlanması gerekmektedir. Bu hasta gruplarında JCV enfeksiyonunun erken tanısı, immünsüpresyona neden olan ilaç dozunun ayarlanması veya alternatif tedavi planlanması ile ağır kliniklerin engellenmesi açısından önem arz etmektedir.

Bu çalışmanın amacı; retrospektif olarak JCV enfeksiyonu bakımından risk grubunda olan HKHN olmuş hastalarda JCV DNA varlığının gerçek-zamanlı PCR ile araştırılması ve klinik ile ilişkilendirilmesidir.

MATERYAL ve METOD

Çalışmada 2013 Aralık-2018 Nisan tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi

moleküler mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen 62 hastaya ait, toplam 153 örnek gerçek-zamanlı PCR ile araştırıldı. Çalışma için Gazi Üniversitesi Etik Komisyonundan onay alındı.

Kan örnekleri 3000 devirde 5 dakika santrifüj edilip serum kısmı ayrılarak çalışma zamanına kadar -80°C'de muhafaza edildi. İdrar örnekleri ise direkt ependorf tüpe alınarak çalışma zamanına kadar -80°C'de saklandı.

Nükleik Asit İzolasyonu

Klinik örneklerden nükleik asit izolasyonu QIA-amp DSP Virus Kit (Qiagen, Almanya) kullanılarak EZ1 Advanced (Qiagen, Almanya) cihazında yapıldı. Viral DNA eldesi, üretici firmanın protokolü doğrultusunda gerçekleştirildi. Elde edilen DNA'lar amplifikasyon yapılana kadar -80°C'de muhafaza edildi.

Viral DNA Amplifikasyonu

Amplifikasyon, RealStar® JCV PCR Kit kullanılarak Rotor-GeneQ (Altona, Almanya) cihazında gerçek-zamanlı PCR yöntemi ile yapıldı. JCV analizi için bir adet pozitif kontrol ve bir adet negatif kontrol kullanıldı. Kullanılan pozitif kontrol, JCV pozitifliğinin değerlendirilmesini sağlamaktadır. JCV sonuçları kalitatif olarak alındı, sayısal hesaplama yapılmadı. Analizlerde kullanılan negatif kontrollere ait eğrilerde pik görülmedi.

İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizler SPSS 20.0 bilgisayar programı aracılığıyla yapıldı. Mann-Whitney U ve ki-kare testi kullanılarak veriler değerlendirildi ve yapılan analizlerde $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmada, yaşları 19-71 arasında değişen 35 (%56.5) erkek, 27 (%43.5) kadın olmak üzere 62 hastaya ait toplam 153 klinik örnek araştırılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların sayıları ve yaş aralıkları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Çalışmaya alınan hastaların %45.2 (28/62)'sinin akut miyeloid lösemi (AML), %19.4 (12/62)'ünün

Tablo 1. Çalışmaya dahil edilen hastaların sayıları ve yaş aralıklarının değerlendirilmesi

	Hasta sayısı	Median (min-max)	Ortalama $\pm$ SS
Kadın	27	39 (19-71)	39.5 $\pm$ 15.6
Erkek	35	37 (19-68)	38.1 $\pm$ 14.4
Toplam	62	37 (19-71)	38.7 $\pm$ 14.8

SS: Standart sapma.

akut lenfoblastik lösemi (ALL), %9.7 (6/62)'sinin multipl miyelom, %6.4 (4/62)'ünün miyeloblastik sendrom, %6.4 (4/62)'ünün non-Hodgkin lenfoma, %6.4 (4/62)'ünün Hodgkin hastalığı ve %6.4 (4/62)'ünün anemi (aplastik anemi, demir eksikliği anemisi ve hemolitik anemi) nedeniyle JCV enfeksiyonundan şüphelenilerek klinik örneklerinin moleküler mikrobiyoloji laboratuvarına gönderildiği tespit edilmiştir.

Çalışmamızda gerçek-zamanlı PCR yöntemi ile toplam 10 hastada %16 (10/62) oranında JCV DNA pozitifliği tespit edilmiştir.

JCV DNA pozitifliği saptanan hastaların %40 (4/10)'ünün AML, %30 (3/10)'ünün multipl miyelom, %10 (1/10)'ünün Hodgkin lenfoma, %10 (1/10)'ünün ALL, %10 (1/10)'ünün da non-Hodgkin lenfoma tanısı almış hastalar olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda kemik iliği nakli ünitesinden gönderilen ve çalışmaya dahil edilen tüm multipl miyelom tanısı almış hastalarda %50 (3/6), Hodgkin lenfoma tanısı almış hastalarda %25 (1/4), non-Hodgkin lenfoma tanısı almış hastalarda %25 (1/4), AML tanısı almış hastalarda %14 (4/28), ALL tanısı almış hastalarda %8.3 (1/12) oranında JCV DNA pozitifliği saptanmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların primer hastalıkları, hasta sayısı ve JCV DNA pozitifliği Tablo 2'de gösterilmiştir.

Çalışmamızda multipl miyelom tanısı almış hastalarda, yüzde olarak daha fazla JCV DNA pozitifliği tespit edilmiştir, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Çalışmamızda JCV DNA pozitifliği saptanan hastaların %50 (5/10)'sinin nakil sonrası takip edilen dönemde hayatını kaybettiği görülmüştür. JCV DNA pozitif hastaların klinik bilgileri Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 2. Çalışmaya dahil edilen hastaların primer hastalıkları, hasta sayısı ve JCV DNA pozitifliği

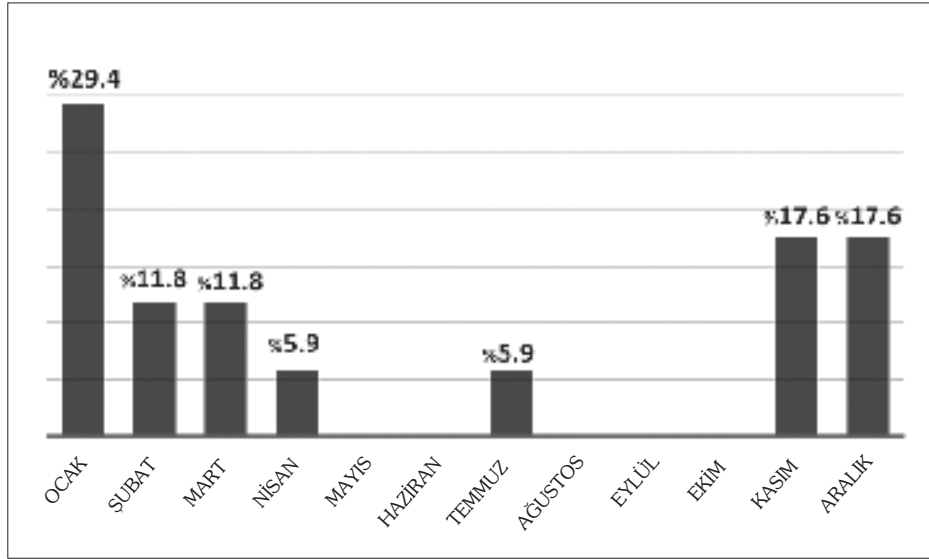
Primer hastalıklar	Hasta sayısı	JCV DNA pozitifliği	p
Akut miyeloid lösemi	28	4 (%14)	0.21
Multipl miyelom	6	3 (%50)	
Hodgkin lenfoma	4	1 (%25)	
Non-Hodgkin lenfoma	4	1 (%25)	
Akut lenfoblastik lösemi	12	1 (%8.3)	
Miyeloblastik sendrom	4	-	
Anemi	4	-	

$p < 0.05$.

Tablo 3. JCV DNA pozitif hastaların klinik bilgileri

Hastalar	Klinik	Diğer komplikasyonlar	Takip durumu	Ölüm nedeni
1	AML	Üriner sistem enfeksiyonu	Eksitus	AML relaps
2	AML	Pnömoni, üriner sistem enfeksiyonu	Eksitus	Karaciğer GVHH
3	AML	-	Takipli hasta	-
4	AML	-	Takipli hasta	-
5	ALL	-	Eksitus	ALL relaps
6	NHL	Hemorajik sistit, akut böbrek yetmezliği	Eksitus	Trombotik mikroanjiyopati
7	Hodgkin lenfoma	-	Takipli hasta	-
8	Multipl miyelom	-	Eksitus	Pankreas kanseri
9	Multipl miyelom	-	Takipli hasta	-
10	Multipl miyelom	-	Takipli hasta	-

AML: Akut miyeloid lösemi, ALL: Akut lenfoblastik lösemi, NHL: Non-Hodgkin lenfoma, GVHH: Graft versus host hastalığı.



Şekil 1. JCV DNA pozitifliğinin aylara göre dağılımı.

Çalışmamızda JCV DNA pozitifliği saptanan örneklerin; %29.4 (5/17)'ünün Ocak, %11.8 (2/17)'inin Şubat, %11.8 (2/17)'inin Mart, %5.9 (1/17)'unun Nisan, %5.9 (1/17)'unun Temmuz, %17.6 (3/17)'sının Kasım, %17.6 (3/17)'sının Aralık aylarında gelen örnekler olduğu görülmüştür. Mayıs, Haziran, Ağustos, Eylül ve Ekim aylarında gelen örneklerde JCV DNA pozitifliği saptanmamıştır. JCV DNA pozitifliğinin aylara göre dağılımı Şekil 1'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

JC virüs çocukluk döneminde kazanılan primer infeksiyondan sonra böbreklerde latent olarak kalmaktadır. Özellikle hematopoietik kök hücre alıcıları, renal allograft alıcıları ve hamilelerde immün sistemin baskılanması ya da zayıflaması nedeniyle virüs reaktifte olmaktadır.

Bu çalışmada, JCV reaktivasyonu açısından yüksek risk grubunda olan HKHN hastalarına ait klinik örneklerde JCV DNA pozitifliği gerçek-zamanlı PCR yöntemiyle araştırılmış, klinik ile ilişkisi incelenmiştir.

Çalışmaya dahil edilen HKHN hastalarında toplam %16 (10/62) JCV DNA pozitifliği tespit edilmiştir. Ülkemizde HKHN hastalarında JCV DNA sıklığının araştırıldığı çalışmalar kısıtlı sayıdadır. Rota ve arkadaşları immün sistemi baskılanmış hastalara ait 268 kan ve idrar örneğinde gerçek-zamanlı PCR yöntemiyle polyomavirüs

DNA pozitifliğini araştırdıkları çalışmada, HKHN hastalarında JCV DNA oranını %15.4 olarak tespit etmişlerdir^[13]. Bizim immünsüpresif hasta gruplarında JCV DNA pozitifliğini araştırdığımız bir çalışmada, HKHN hastalarında JCV DNA pozitifliği %13.4 olarak tespit edilmiştir^[14]. Yurt dışında yapılan çalışmalarda HKHN alıcılarında JCV pozitifliğinin %10'un altında olduğu belirtilmektedir^[15-17]. Çalışmamızda tespit edilen %16 oranındaki JCV DNA pozitifliğinin ülkemizde yapılan çalışmalar ile uyumlu olduğu görülmüştür.

JC virüs kemik iliği, genitoüriner sistem hücreleri ve B hücrelere tropizm gösterdiği ve bu bölgelerde latent kalabildiği için lösemi, lenfoma gibi hematolojik malignite nedeniyle immünsüpresif tedavi alan veya HKHN yapılan hastalarda reaktifte olmakta ve bu hastalarda sıklıkla izole edilmektedir. Loutfy ve arkadaşları kanser hastalarında polyomavirüs sıklığını araştırdıkları çalışmalarında, en yüksek JCV pozitifliğinin hematolojik malignitesi olan hastalarda görüldüğünü, bu grupta da %29.6 ile en fazla JCV DNA pozitifliğinin lösemi hastalarında tespit edildiğini bildirmişlerdir^[18]. Eker ve arkadaşları kronik lenfositik lösemi tanısı almış, JCV DNA pozitif bir hastayı ele aldıkları olgu sunumunda lenfositik lösemi, Hodgkin ve non-Hodgkin lenfoma gibi lenforetiküler malignansilerde uzun süreli immünsüpresyona bağlı JCV reaktivasyonuna dikkat çekmişlerdir^[12]. Çalışmamızda JCV DNA pozitifliği saptanan 10

hastadan beşinin lösemi (AML ve ALL), üçünün multipl miyelom, ikisinin Hodgkin ve non-Hodgkin lenfoma tanısı almış hastalar olduğu görülmüştür. Bu durum hematolojik malignitesi olan ve HKHN yapılan hastalarda JCV enfeksiyonunun akılda tutulması gerektiğini göstermektedir.

JC virüs özellikle HKHN alıcıları gibi immünsüpre hastalarda PML gelişimine neden olması ve prognozun fatal oluşu nedeniyle oldukça önemlidir. En önemli klinik bulgu sinsi başlayan ve gide-rek ilerleyen fokal nörolojik bulgulardır. Baş ağrısı ve ateş görülmez. Klinik ilerleme birkaç haftadan uzun sürer. Hastanın kliniği, radyolojik görüntüleme bulguları ve/veya BOS'ta JCV DNA'sının gösterilmesiyle tanı konulur^[4,19,20]. Çalışmamızda JCV DNA pozitif bulunan hastalardan ikisi nakil sonrası ALL ve AML relapsı nedeniyle; bir hasta pankreas kanseri, bir hasta altıncı ayda trombotik mikroanjiyopati ve bir hasta da üçüncü ayda karaciğer graft versus host hastalığı nedeniyle hayatını kaybetmiştir. JCV pozitif hastalarda PML ve JCV ilişkili enfeksiyon gösterilememiş olmasına rağmen JCV DNA pozitifliği saptanan hastaların yarısının HKHN sonrası dönemde çeşitli nedenlerle hayatını kaybettiği görülmüştür. Transplantasyon sonrası ilk altı ay immünsüpresyonun en yüksek olduğu dönemdir ve viral enfeksiyonlar en yoğun olarak bu dönemde ortaya çıkmaktadır, dolayısıyla bu hastaların transplantasyonu takiben mutlaka JCV varlığı açısından düzenli ve planlı olarak izlenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

JC virüs enfeksiyonları sporadik olarak tüm yıl boyunca görülmektedir^[20]. Çalışmamızda JCV DNA pozitif örneklerin Ocak, Şubat, Mart, Nisan, Temmuz, Kasım ve Aralık aylarında gelen örnekler olduğu görülmüştür. JCV DNA pozitifliğinin yıl boyunca her mevsimde gelen örneklerde saptanmış olması JCV enfeksiyonlarının sporadik olarak tüm yıl boyunca görüldüğünü desteklemektedir.

SONUÇ

JC virüs enfeksiyonları genellikle asemptomatik olduğu için klinik olarak teşhis etmek mümkün değildir ve virüsün reaktivasyonu, immünsüpre hastalarda çok ciddi klinik tablolara neden olmaktadır. Ülkemizde HKHN hastalarında JCV DNA sıklığının araştırıldığı çok az sayıda literatür bulunmaktadır^[13,14]. Dolayısıyla özellikle HKHN yapan

merkezlerde, JCV enfeksiyonlarının erken tanısı için uygun yöntemin seçilmesi ve hastaların takibinin sağlanması gerekmektedir. Gerçek-zamanlı PCR testi oldukça duyarlı ve özgül olduğu için immünsüpre hastalarda JCV pozitifliği yüksek oranda tespit edilebilmektedir. Immünsüpre hastalarda gerçek-zamanlı PCR ile JCV enfeksiyonlarının erken tanısı ve takibi sayesinde immünsüpresyona neden olan ilaç dozunun azaltılması veya alternatif tedavi planlanması ile ağır kliniklerin ve greft kaybının engellenmesi mümkün olabilecektir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: GB

Analiz/Yorum: AAK, MÇ, GB

Veri sağlama: LAK, ZNÖ, ZAY

Yazım: MÇ

Gözden Geçirme ve Düzeltme: GB

Onaylama: ZNÖ, GB, HM

KAYNAKLAR

1. Padgett BL, Walker DL, Zu Rhein GM, Eckroade RJ, Des- sel BH. Cultivation of papova-like virus from human brain with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Lancet* 1971;1(7712):1257-60.
2. Coşkun Ö, Şener K, Turhan V, Öngürü Ö, Gül HC, Eyigün CP. Progressive multifocal leukoencephalopathy in an elderly patient with no obvious immunosuppression. *Mikrobiyol Bul* 2010;44:141-7.
3. Tan CS, Dezube BJ, Bhargava P, Autissier P, Wüthrich C, Miller J, et al. Detection of JC virus DNA and proteins in the bone marrow of HIV-positive and HIV-negative patients: implications for viral latency and neurotropic transformation. *J Infect Dis* 2009;199(6):881-8.
4. Koralnik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy revisited: has the disease outgrown its name? *Ann Neurol* 2006;60:162-73.
5. Houff SA, Major EO, Katz DA, Kufta CV, Sever JL, Pittaluga S, et al. Involvement of JC virus-infected mononuclear cells from the bone marrow and spleen in the pathogenesis of progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 1988;318(5):301-5.
6. Katz DA, Berger JR, Hamilton B, Major EO, Post MJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy complicating Wiskott-Aldrich syndrome: report of a case and review of the literature of progressive multifocal leukoencephalopathy with other inherited immunodeficiency states. *Arch Neurol* 1994;51:422-6.

7. Schneider EM, Dorries K. High frequency of polyomavirus infection in lymphoid cell preparations after allogeneic bone marrow transplantation. *Transplant Proc* 1993;25:1271-3.
8. Coppo P, Laporte JP, Aoudjhane M, Lebon P, Isnard F, Lesage S, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy with peripheral demyelinating neuropathy after autologous bone marrow transplantation for acute myeloblastic leukemia. *Bone Marrow Transpl* 1999;23(4):401-3.
9. D'souza A, Wilson J, Mukherjee S, Jaiyesimi I. Progressive multifocal leukoencephalopathy in chronic lymphocytic leukemia: a report of three cases and review of the literature. *CLymph Myelom Leuk* 2010;10:E1-E9.
10. Berger JR, Aksamit AJ, Clifford DB, Davis L, Koralnik IJ, Seivar JJ, et al. PML diagnostic criteria: consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section. *Neurology* 2013;80(15):1430-8.
11. Akpınar ÇK, Aytaç E, Uslu SÇ, Arslan A, Çınar BP. Kronik lenfositik lösemi seyrinde görülen progresif multifokal lökoensefalopati olgusu. *Firat Tıp Derg* 2017;22(1).
12. Eker A, Serakıncı N, Süer K, Granit D, Tosun Ö. Kronik lenfositik lösemide progresif multifokal lökoensefalopati: olgu sunumu ve literatürün gözden geçirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Case Rep* 2015;23(2):136-40.
13. Rota S, Fidan K, Bozdayi G, Dalgıç A, Fidan I, Sucak G, et al. Investigation of BK and JC virus DNA positivities by real-time polymerase chain reaction in the clinical samples of patients with high risk. *Mikrobiyol Bul* 2011;45(2):280-7.
14. Çolak M, Altay A, Erten Y, Ozkurt ZN, Pınar A, Bozdayi G. İmmünsüprese hastalarda gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (real-time PCR) ile BKV ve JCV DNA pozitifliğinin araştırılması. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2015;1(1):12-21.
15. Boubenider S, Hiesse C, Marchand S, HafiA, Kriaa F, Charpentier B. Post-transplantation polyomavirus infections. *J Nephrol* 1999;12:24-9.
16. Przepiorka D, Jaeckle KA, Birdwell RR, Fuller GN, Kumar AJ, Huh YO, et al. Successful treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy with lowdose interleukin-2. *Bone Marrow Transpl* 1997;20:983-7.
17. Yasuda Y, Yabe H, Inoue H, Shimizu T, Yabe M, Yogo Y, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after allogeneic bonemarrow transplantation for Wiskott-Aldrich syndrome. *Pediatr Int* 2008;50:238-40.
18. Loutfy SA, Moneer MM, Salem SE, Emad A, Entsar A, Ibrahim LH, et al. Polyomavirus infections and its clinical relevance in cancer patients: a prospective study. *J Infect Public Health* 2017;10(1):22-30.
19. Cinque P, Koralnik IJ, Gerevini S, Miro JM, Price RW. Progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-1 infection. *Lancet Infect Dis* 2009;9(10):625-36.
20. Pinto M, Dobson S. BK and JC virus: a review. *J Infection* 2014;68:2-8.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Gülendam BOZDAYI

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Beşevler, Ankara-Türkiye

E-posta: gbozdayi@hotmail.com