

İmmüsuprese Hastalarda John Cunningham Virüs DNA Analizi

Analysis of John Cunningham Virus DNA in Immunosuppressed Patients

Fusun KIRCA¹, Bedia DİNÇ²

ÖZ

Progresif multifokal lökoensefalopati (PML), John Cunningham Virüsünün (JCV) etken olduğu merkezi sinir sisteminin demiyelinizan bir hastalığıdır. İmmünkompetan bireylerde JCV nadiren patojeniktir, ancak immüsuprese hastalarda reaktif olarak PML'ye neden olabilir. Bu çalışmanın amacı, JCV enfeksiyonu için risk grubunda olan immüsuprese hastalarda JCV DNA'sının kantitatif gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile analizi ve PML hastalığında viral yük ve örnek tiplerinin tanı koymadaki performansının değerlendirilmesidir. Mart 2019-Mayıs 2023 tarihleri arasında Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Moleküler Mikrobiyoloji Laboratuvarına JCV tanısı için gönderilen, 115 hastaya ait toplam 142 örneğin JCV RT-PCR sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Klinik örneklerde nükleik asit izolasyonundan sonra amplifikasyon, RealStar® JCV PCR Kit 1.0 kullanılarak Rotor-Gene Q cihazında kantitatif olarak RT-PCR yöntemi ile çalışılmıştır. İncelenen hastaların %11'inde JCV DNA pozitif bulunmuş ve bunlardan 4 hasta klinik ve radyolojik bulguların desteklediği PML tanısı almıştır. PML tanısı almış 3 hastanın viral yük düzeyleri BOS'ta 10^4 , 10^4 ve 10^2 kopya/ml, diğer hastanın viral yük düzeyi plazmada önce 10^1 kopya/ml bulunmuş, ancak ardışık incelemede 10^2 kopya/ml'ye artış gösterdiği tespit edilmiştir. PML tanısı almayan hastaların plazmalarında viral yük ise 10^1 kopya/ml bulunmuştur. PML'nin erken tanısı, tedavinin planlanması açısından önem taşımaktadır. BOS örneğinde JCV DNA tespiti tanı için oldukça hassas ve spesifik olarak kabul edilmektedir. Bu çalışmada, BOS'un alınmadığı durumlarda ardışık çalışılan plazma örneklerinde virüs yükünde artış bulunmasının tanıda değerli olabileceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: JCV, JCV DNA, PML, Progresif Multifokal Lökoensefalopati.

ABSTRACT

Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) is a demyelinating disease of the central nervous system caused by John Cunningham Virus (JCV). JCV is rarely pathogenic in immunocompetent individuals but can reactivate in immunosuppressed patients and cause PML. This study aimed to analyze JCV DNA in immunosuppressed patients by quantitative real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) and evaluate diagnostic performances of viral load and sample types in PML. A total of 142 JCV RT-PCR sample results of 115 patients sent to Molecular Microbiology Laboratory of the Ankara Bilkent City Hospital between March-2019 and May-2023 for diagnosis of JCV were retrospectively analysed. After nucleic acid isolation, amplification was performed quantitatively by RT-PCR on the Rotor-Gene Q device using the RealStar® JCV PCR Kit 1.0. JCV DNA was found positive in 11% of patients and 4 patients were diagnosed with PML by clinical and radiologic findings. CSF viral load levels of 3 patients with PML were found 10^4 , 10^4 and 10^2 copies/ml, and the plasma viral load of the other patient was initially found 10^1 copies/ml, which increased to 10^2 in consecutive examinations. The plasma viral load of patients who were not diagnosed with PML was 10^1 copies/ml. Early diagnosis of PML is important for treatment planning. The detection of JCV DNA in CSF samples is considered highly sensitive and specific for diagnosis. An increase in viral load in consecutive plasma samples may also be valuable in the diagnosis of PML in cases where CSF cannot be obtained.

Keywords: JCV, JCV DNA, PML, Progressive Multifocal Leukoencephalopathy.

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Etik Kurulundan 26 Mayıs 2023 tarih ve E2-23-4166 sayılı karar ile etik onay alınmıştır.

¹ Uzm. Dr., Fusun KIRCA, Tıbbi Mikrobiyoloji, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, fskirca@yahoo.com, ORCID: 0000-0003-0959-9091

² Prof. Dr., Bedia DİNÇ, Tıbbi Mikrobiyoloji, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, bediadinc@gmail.com, ORCID: 0000-0001-8318-2556

İletişim / Corresponding Author:
e-posta/e-mail:

Fusun KIRCA
fskirca@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received: 26.06.2023
Kabul Tarihi/Accepted: 23.09.2023

GİRİŞ

Progresif multifokal lökoensefalopati (PML), *Polyomaviridae* ailesinden çift sarmallı, zarfsız bir DNA virüsü olan John Cunningham Virüsü (JCV)'nün reaktivasyonunun neden olduğu merkezi sinir sisteminin (MSS) demiyelinizan bir hastalığıdır.^{1,2} JCV, sağlıklı insanlarda genellikle asemptomatik seyreden, ömür boyu persistan veya latent enfeksiyona neden olur. Ancak hücrel bağışıklığın baskılandığı hastalarda reaktif olabilir ve ardışık genomik yeniden düzenlemeye (*sequential genomic rearrangements*) uğrayabilir. Bu konak içi viral evrim sonucunda virüs, MSS'de oligodendrosit ve astrositlerde litik enfeksiyon ve demiyelizasyona neden olur.² JCV enfeksiyonu dünya çapında çok yaygındır ve farklı çalışmalarda belirlenen seropozitiflik oranları %33 ile %91 arasında değişmektedir.³ JCV enfeksiyonu, en sık ebeveynlerden çocuğa uzun süreli birlikte yaşama sonucu horizontal olarak bulaşır.⁴ Bulaşmanın kişiden kişiye temas, kontamine yüzeyler, gıda ve su yoluyla gerçekleştiği ve virüsün vücuda orofarenks yoluyla girdiği düşünülmektedir. Bu görüşle tutarlı olarak JCV, enfekte bireylerin tonsil ve bağırsak lenfatik dokusundan izole edilebilmektedir ve bu organlar birincil enfeksiyon bölgeleri olabilir. Hematojen yayılım böbrek, kemik iliği, lenfoid doku ve muhtemelen beyin dahil olmak üzere ikincil bölgelerin enfeksiyonuna aracılık eder. İmmünkompetan konaklarda ikincil bölgelerde latent enfeksiyon oluşabilir ve üroepitelyumun JCV enfeksiyonu genellikle asemptomatik replikasyonu gösteren ve popülasyonun yaklaşık %30'unda idrarda virüsün aralıklı olarak tespit edilmesine neden olan kalıcı enfeksiyonla sonuçlanır.²

İmmünkompetan bireylerde JCV nadiren patojeniktir, ancak immünsuprese hastalarda agresif, ilerleyici bir nörolojik hastalık olan PML'ye neden olabilir. Klinik olarak PML, beynin hemen hemen her bölgesini etkileyebilmesi ve lezyonların sıklıkla multifokal olması nedeniyle geniş bir

nörolojik belirti ve semptom kümesine sahiptir. PML'nin radyolojik görünümü heterojen olabilir, ancak frontal veya parieto-okspital lokalizasyonların baskın olduğu multifokal görünüm tipiktir.⁵ PML, İnsan İmmünyetmezlik Virüsü (*Human Immunodeficiency Virus* HIV) enfeksiyonu, hematolojik maligniteler ve organ transplantasyonu gibi çeşitli immünsupresif durumlarda ortaya çıkar.^{6,7} Son zamanlarda, Multipl Skleroz ve Crohn hastalığı için natalizumab, Lupus için rituximab ve Psoriasis için efalizumab ile tedavi edilenler de dahil olmak üzere otoimmün hastalıkları nedeniyle immünmodülatör ilaçlarla tedavi edilen hastalar arasında yeni bir PML hasta kategorisi ortaya çıkmıştır.⁸ JCV ağırlıklı olarak PML hastalığına yol açarken, granül hücre nöropatisi, JCV ensefalopatisi ve JCV menenjit görülebilen diğer klinik tablolarıdır.⁵

Klinik ve radyolojik bulgularla birlikte, beyin omurilik sıvısında (BOS) JCV-DNA tespiti, PML için tanı koydurucudur.⁹ Plazmada JCV genomunun saptanması, PML hastalarında farklı oranlarda görülmekle birlikte PML tanısı almayan hastalarda da bildirilmiştir; ancak tanısal ve prognostik önemi belirsizliğini korumaktadır.¹⁰ PML'nin prognozu genellikle kötüdür ve spesifik bir antiviral ilaç yoktur. HIV ile enfekte hastalarda kombinasyon antiretroviral tedavi yoluyla bağışıklık sistemi fonksiyonunun restorasyonu veya iyatrojenik immün yetmezlikleri olanlarda immünsupresif veya immünmodülatör ilaçların kesilmesi hastalığın remisyonuna veya sağkalımda iyileşmeye yol açabilir. Bu nedenle hastalığın erken tanısı, tedavinin planlanması açısından önem taşımaktadır.^{9,10}

Çalışmanın amacı, ülkemizde az sayıda araştırma bulunan bu konuda, retrospektif olarak JCV enfeksiyonu için risk grubunda olan immünsuprese hastalarda JCV DNA'sının kantitatif gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile analizi, PML hastalığında viral yük ve örnek tiplerinin tanı koymadaki performansının değerlendirilmesidir.

MATERYAL VE METOT

Mart 2019-Mayıs 2023 tarihleri arasında Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Moleküler Mikrobiyoloji Laboratuvarına JCV tanısı için gönderilen, 115 hastaya ait 139 plazma, 3 BOS olmak üzere toplam 142 örneğin JCV RT-PCR sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastalara ait demografik bulgular, laboratuvar verileri ve tanı bilgileri hastane elektronik kayıt sisteminden alınmıştır.

Klinik örneklerden nükleik asit izolasyonu EZ1® Virus Mini Kit V2.0 (Qiagen, Almanya) kullanılarak EZ1 Advanced XL (Qiagen, Almanya) cihazında yapılmıştır. Üretici firmanın protokolü doğrultusunda virüs DNA'sı elde edilmiştir. Amplifikasyon RealStar® JCV PCR 1.0 (Altona, Almanya) kiti kullanılarak Rotor-Gene Q (Qiagen, Almanya) cihazında kantitatif olarak RT-PCR yöntemi ile çalışılmıştır. Kitin JCV

spesifik DNA'yı tespit etmedeki analitik duyarlılığı 1,365 kopya/µl'dir.

Araştırmanın Etik Yönü

Bu çalışma Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Etik Kurulu'nun onayı (26 Mayıs 2023 tarih ve E2-23-4166 sayılı) ile Dünya Tabipler Birliği Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz Jamovi® versiyon 2.3.21 kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Verilerin normallik analizi Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiş ve gruplar arasındaki fark ki-kare testi ile hesaplanmıştır. p-değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Araştırmanın Kısıtlılıkları

Tek merkezli ve nadir görülen bir hastalık olmasından dolayı hasta sayısının az olması bu çalışmanın kısıtlılığını oluşturmaktadır.

BULGULAR VE TARTIŞMA

JCV DNA hastaların %11'inde (13/115) pozitif bulunmuştur. JCV DNA pozitif bulunan hastaların %85'inin (11/13) erkek, %15'inin (2/13) kadın olduğu tespit edilmiştir (Tablo 1). Erkeklerde JCV pozitifliği kadınlara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (p=0.04).

JCV DNA pozitifliği saptanan hastaların %53'ünün (7/13) HIV enfeksiyonu, %15'inin

(2/13) böbrek nakli, %8'inin (1/13) Crohn hastalığı, %8'inin (1/13) Multipl Skleroz, %8'inin (1/13) non-Hodgkin lenfoma ve %8'inin (1/13) perikardit tanısı almış hastalar olduğu belirlenmiştir. JCV araştırılması için laboratuvarımıza gönderilen hastalardan HIV enfeksiyonu olanların %37'sinde (7/19) ve böbrek nakli olan hastaların %10'unda (2/21) JCV DNA pozitifliği saptanmıştır.

Tablo 1. Hastaların Demografik Özellikleri

Cinsiyet	Hasta Sayısı (N)	Median Yaş (IQR)	Yaş Aralığı	JCV Negatif (n)	JCV Pozitif n(%)
Erkek	67	46 (20.0)	6-78	56	11 (85)
Kadın	48	42 (34.3)	3-70	46	2 (15)
Toplam	115	43 (22.0)	3-78	102	13 (100)

IQR: Çeyrekler arası aralık

JCV DNA araştırılan hastaların %3'ü (4/115) klinik ve radyolojik bulguların da desteklediği PML tanısı almıştır ve bunların tümü HIV enfeksiyonlu hastalardır. PML tanısı alan 3 hastanın viral yük düzeyleri BOS'ta 10^4 , 10^4 ve 10^2 kopya/ml saptanmış; diğer hastanın viral yük düzeyi plazmada

önce 10^1 kopya/ml bulunmuş, ancak ardışık incelemede 10^2 kopya/ml'ye artış gösterdiği tespit edilmiştir. PML tanısı konulmayan ama JCV pozitif (9/13) diğer hastaların plazmalarında viral yük 10^1 kopya/ml bulunmuştur. JCV pozitif hastaların viral yük düzeyleri Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. JCV DNA Pozitif Bulunan Hastaların Viral Yük Düzeyleri

JCV Pozitif Hastalar	Kopya/ml	Örnek	PML Tanı
1. Hasta	10^4	BOS	Pozitif
2. Hasta	10^1	Plazma	-
3. Hasta	10^1	Plazma	-
4. Hasta	10^1	Plazma	-
5. Hasta	10^1	Plazma	-
6. Hasta	10^4	BOS	Pozitif
7. Hasta	10^1	Plazma	-
8. Hasta	10^2	Plazma	Pozitif
9. Hasta	10^1	Plazma	-
10. Hasta	10^1	Plazma	-
11. Hasta	10^1	Plazma	-
12. Hasta	10^1	Plazma	-
13. Hasta	10^2	BOS	Pozitif

JCV, immün sistemi baskılanmış hastalarda glial hücrelerin litik enfeksiyonundan kaynaklanan ve yüksek mortalite ile seyreden PML hastalığının etkenidir. HIV enfeksiyonu döneminden önce PML, bağışıklığı baskılanmış hastalarda nispeten nadir görülen bir hastalık olarak kalmıştır. Bununla birlikte, PML prevalansı AIDS epidemisi sırasında dramatik bir şekilde artmış ve AIDS hastalarının %3-5'inin bu hastalığa yakalandığı görülmüştür.^{8,9}

Türkiye'de JCV konusunda yapılan araştırmaların sayısı sınırlıdır.¹¹⁻¹³ Bu çalışmada hastanemizde dört yıllık süreçte primer hastalıkları nedeniyle takip edilen hastaların %11'inde JCV DNA pozitif bulunmuştur. Çolak ve ark. JCV DNA'yı immünsuprese hastalarda %4,3 hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalarda %16 oranında bulmuşlardır.^{11,12} Çalışmamızda JCV DNA pozitif hastaların primer hastalıklarının HIV enfeksiyonu, böbrek nakli, Crohn hastalığı, Multipl Skleroz, Non-Hogkin lenfoma ve perikardit olduğu tespit edilmiştir.

Atipik klinik ve radyolojik özellikler nedeniyle, PML tanısının koyulması genellikle kolay değildir. Mevcut tanı kriterlerine göre, kesin PML tanısı iki şekilde konulabilir. Birincisi, beyin biyopsisi yapılmışsa, doku örneklerinin histopatolojik incelenmesi ile kesin tanı konulabilir. PML'yi teşhis etmenin ikinci bir yolu, PML ile uyumlu klinik ve radyolojik özellikler ile birlikte BOS'ta PCR ile JCV DNA'nın tespitidir. Pratikte, beyin biyopsisi nadiren yapılır ve PML'nin klinik ve radyolojik bulgularının özgüllüğü düşüktür. Bu nedenle, tanı büyük ölçüde BOS örneğinde PCR ile JCV nükleik asitinin gösterilmesine dayanmaktadır. Mevcut literatüre göre, BOS'ta JCV PCR analizi, PML tanısı için yüksek pozitif prediktif değerler ile oldukça hassas ve spesifik olarak kabul edilmektedir.^{14,15} Bu çalışmada JCV DNA araştırılan hastaların %3'ü PML tanısı almıştır ve bunların klinik ve radyolojik bulguları da PML ile uyumlu bulunmuştur. Ayrıca tümü HIV enfeksiyonu ile takip edilen hastalardır. Diğer araştırmaların sonuçları ile uyumlu olarak HIV enfeksiyonunun, PML gelişimi açısından

yüksek riske sahip olduğu bulunmuştur.¹⁶ Bu ilişki kısmen HIV ve JCV ko-enfeksiyonunun sinerjik etkisi ile açıklanmış ve invitro çalışmalar ile HIV transaktivatör proteininin (Tat), JCV arketipinin transkripsiyonunu ve replikasyonunu desteklediği gösterilmiştir.²

JCV'nin dairesel genomu erken ve geç olmak üzere iki kodlama bölgesi içerir. Erken viral gen bölgesi düzenleyici proteinleri, geç viral gen bölgesi ise yapısal proteinleri (VP1, VP2 ve VP3) ve aksesuar düzenleyici proteinleri kodlar. Bu iki gen bölgesi, düzenleyici bir kodlama yapmayan kontrol bölgesi (non-coding control region:NCCR) ile ayrılır. NCCR en büyük sekans çeşitliliğine sahip bölgedir ve viral replikasyon ile hücrel tropizmin etkinliğini belirler. Sağlıklı ve hastalıklı bireylerden alınan viral izolatların sekanslanması, idrarda bulunan JCV'nin stabil bir yapıya sahip olduğunu göstermiştir. Bu stabil viral varyant çevrede bulunan bulaşabilir formdur ve 'arketip virüs' olarak adlandırılmıştır. Arketip virüs glial hücrelerde zayıf bir şekilde çoğalır ve PML'li hastaların BOS'unda nadiren tespit edilir.^{2,9,17} PML'li hastaların beyin, BOS ve kanından elde edilen viral izolatlar çoğunlukla NCCR'nin oldukça değişken genetik yeniden düzenlenmesiyle oluşan türümsüleri içeren hastaya özgü bir karışımı içerir; bu varyantlar 'prototip virüsler' veya 'yeniden düzenlenmiş varyantlar' olarak adlandırılır.^{2,9} Yeniden düzenlenmiş NCCR, mevcut arketip dizilerden türetilen karmaşık delesyonlar ve dublikasyonlar taşımaktadır. Bu yeniden düzenlemelerin viral reaktivasyon ortamında, replikasyona dayalı homolog rekombinasyon kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Yeniden düzenleme, virüse yeni doku tropizmi ve patojenik potansiyel kazandırabilir, bu da prototip virüslerde gen ifadesinde ve replikasyon hızında artışa yol açmaktadır.^{2,9,17}

Mevcut veriler PML patogenezinde üç aşamalı modeli desteklemektedir. Evre 1'de, patojenik olmayan arketip virüs böbrekte persistan enfeksiyon ve diğer ikincil bölgelerde latent enfeksiyon oluşturur; çoğu

insanda enfeksiyon bu subklinik evrede kalır. Evre 2, viral reaktivasyon ve nöropatojenik JCV prototiplerinin ortaya çıkması ile seyreden, hücrel bağışıklığın uzun süreli ve derin bir şekilde baskılandığı tablodur. Evre 3, PML kliniğidir.^{2,9} Bir PML hastasında, konağa özgü varyantlar olmasına rağmen korunmuş bölge olan T antijenini hedefleyen primerler kullanılarak 10 kopya/ml'ye kadar virüs DNA'sı PCR'la tespit edilebilmektedir. BOS örneğinde PCR'ın yüksek duyarlılığına rağmen negatif PCR sonucu tanıyı dışlamaz. Tanı virolojik, klinik ve radyolojik bulguların tümünün bir arada değerlendirilmesi ile konulmalıdır.¹⁴

Bu çalışmada JCV DNA araştırılan hasta örneklerinin %98'i plazma, %2'si BOS örneğiydi. JCV DNA pozitif bulunan toplam 13 hastanın dördü PML tanısı almıştır. JCV DNA, PML tanısı konulan dört hastanın üçünde BOS'tan, birinde ise plazmadan izole edilmiştir. Koralnik ve ark. HIV pozitif ve negatif hasta örneklerini inceledikleri araştırmalarında, kanda JCV DNA pozitifliğinin PML ile değil, immüsupresyon ile ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir.¹⁸ Dubiois ve ark. immüsupresyon neticesinde virüsün latent olarak bulunduğu organlarda reaktive olduğunu, aralıklı olarak kana geçtiğini ancak kanda aktif çoğalma göstermediğini tespit etmişlerdir.¹⁹ Araştırmamızda önceki raporlarla uyumlu olarak plazmada virüs DNA'sı saptanan örneklerin dokuzunda tespit edilen JCV pozitifliğinin immüsupresyon ile ilişkili olduğu görülmüştür.

PML tanısı için BOS örneğinde PCR'la JCV DNA'sının tespiti virolojik tanı kriteri olarak kabul edilmiştir.^{14,18} BOS alımının invazif bir işlem olması ve bazı klinik durumlarda kontrendike olması araştırmacıları farklı örnekleri incelemeye yönlendirmiştir. Ferreti ve ark. BOS'ta JCV DNA tespitinin sadece %70-80'lik tanısal duyarlılığa sahip olduğu ve bu sebeple negatif sonuçların PML tanısını ekarte ettirmeyeceğini; plazmadan JCV DNA analizinin, BOS örneklerinin mevcut olmadığı durumlarda PML tanısını

tamamlamak için yararlı bir noninvazif biyobelirteç olabileceğini bildirmişlerdir.¹⁰ Çalışmamızda klinik ve radyolojik bulguları uyumlu olan üç hastanın BOS örneklerinde virüs izole edilmiş ve PML tanısını desteklemiştir. PML tanısı alan diğer bir hasta, BOS örneği vermeyi kabul etmemiş ve test plazmadan çalışılmıştır. Plazmadan ardışık çalışılan iki PCR testinde virüs kopya sayılarında 1 log artış olduğu görülmüştür. Çalışmamızda, Ferreti ve ark.'nın da bildirdiği gibi klinik ve radyolojik bulguların desteklediği hastalarda, plazmadan ardışık çalışılan PCR testlerinde JCV DNA kopya sayısında artış bulunmasının da tanıda değerli olabileceği sonucuna varılmıştır.¹⁰ Bu konuda daha kesin sonuçlara ulaşmak için gerekli olan

fazla hasta sayısı, çok merkezli araştırmalarla sağlanabilir.

Çalışmamızda kantitatif RT-PCR ile PML'li üç hastadan alınan BOS örneğinde 10^4 , 10^4 ve 10^2 kopya/ml, diğer PML'li hastanın ise plazma örneğinde 10^2 kopya/ml viral yük tespit edilmiştir. PML tanısı konulmayan ama JCV pozitif bulunan diğer hastaların plazmalarında düşük viral yük (10^1 kopya/ml) bulunmuştur (Tablo 2). Swinnen ve ark. araştırmalarında BOS'ta orta ve yüksek pozitif JCV yükünün kuvvetli bir şekilde PML'yi işaret edeceğini; düşük viral yük durumunda PML'nin öngörülemediğini, ancak PML tanısını da ekarte edemeyeceği için testin tekrarlanmasını önermişlerdir.¹⁵ Bizim çalışmamızda BOS'ta JCV DNA pozitifliği PML ile ilişkili bulunmuştur.

SONUÇ VE ÖNERİLER

JCV immünsuprese hastalarda reaktif olarak PML'ye neden olmaktadır. Spesifik bir tedavisi olmamakla birlikte, hastalığın erken tanısı, tedavinin planlanması açısından önem taşımaktadır. Hastalığın atipik klinik ve radyolojik bulgularının olması nedeniyle, BOS örneğinde JCV DNA tespiti, PML tanısı için oldukça hassas ve spesifik olarak kabul edilmektedir. Bu hasta grubunda PML olmaksızın, plazma ve idrarda immünsupresyona bağlı JCV DNA saptanabilmektedir.

Bu çalışmada, BOS örneğinin alınmadığı durumlarda, klinik ve radyolojik bulguların desteklediği hastalarda, ardışık çalışılan plazma örneklerinde JCV DNA viral yük düzeyinde artış bulunmasının tanıda değerli olabileceği sonucuna varılmıştır. Virüs DNA'sı tespitinde kantitatif RT-PCR kullanılması, PML tanısı ve takibinde daha çok yol gösterici olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Abrão, C.O, Silva, L.R.M.D, Souza, L.C.S, Bisso, N.M, Turchi, M.D. and Guilarde, A.O. (2020). "AIDS-Related Progressive Multifocal Leukoencephalopathy". *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 54, e02522020. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0252-2020>.
2. Cortese, I, Reich, D.S and Nath, A. (2021). "Progressive Multifocal Leukoencephalopathy and the Spectrum of JC Virus-Related Disease". *Nature Reviews Neurology*, 17 (1), 37–51. <https://doi.org/10.1038/s41582-020-00427-y>.
3. White, M.K, Sariyer, I.K, Gordon, J, Delbue, S, Pietropaolo, V, Berger, J.R. and Khalili, K. (2016). "Diagnostic Assays for Polyomavirus JC and Progressive Multifocal Leukoencephalopathy". *Reviews in Medical Virology*, 26 (2), 102–114. <https://doi.org/10.1002/rmv.1866>.
4. Zheng, H.Y, Kitamura, T, Takasaka, T, Chen, Q. and Yogo, Y. (2004). "Unambiguous Identification of JC Polyomavirus Strains Transmitted From Parents to Children". *Archives of Virology*, 149 (2), 261–273. <https://doi.org/10.1007/s00705-003-0214-6>.
5. Adang, L. and Berger, J. (2015). "Progressive Multifocal Leukoencephalopathy". *F1000Research*, 4, 1424. <https://doi.org/10.12688/f1000research.7071.1>.
6. Demirbuğa, A, Kaba, O, Törün, S.H, Yıldız, E.P, Yücel, E. and Somer, A. (2021). "Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Children with Primary and Secondary Immune Deficiency". *Pediatric Allergy Immunology and Pulmonology*, 34 (3), 109–111. <https://doi.org/10.1089/ped.2020.1330>.
7. Nakamichi, K, Miura, Y, Shimokawa, T, Takahashi, K, Suzuki, T, Funata, N, Harada, M, Mori, K, Sanjo, N, Yukitake, M, Takahashi, K, Hamaguchi, T, Izaki, S, Oji, S, Nakahara, J, Ae, R, Kosami, K, Nukuzuma, S, Nakamura, Y, Nomura, K, Kishida, S, Mizusawa, H, Yamada M, Takao M, Ebihara H. and Saijo, M. (2023). "Nationwide Laboratory Surveillance of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Japan: Fiscal Years 2011-2020". *Viruses*, 15 (4), 968. <https://doi.org/10.3390/v15040968>.

8. Tan, C.S. and Korálnik, I.J. (2010). "Progressive Multifocal Leukoencephalopathy and Other Disorders Caused by JC Virus: Clinical Features and Pathogenesis". *The Lancet Neurology*, 9 (4), 425–437. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70040-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70040-5).
9. Ferenczy, M.W, Marshall, L.J, Nelson, C.D, Atwood, W.J, Nath, A, Khalili, K. and Major, E.O. (2012). "Molecular Biology, Epidemiology, and Pathogenesis of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy, the JC Virus-Induced Demyelinating Disease of the Human Brain". *Clinical Microbiology Reviews*, 25 (3), 471–506. <https://doi.org/10.1128/CMR.05031-11>.
10. Ferretti, F, Bestetti, A, Yiannoutsos, C.T, Musick, B.S, Gerevini, S, Passeri, L, Bossolasco, S, Boschini, A, Franciotta, D, Lazzarin, A. and Cinque, P. (2018). "Diagnostic and Prognostic Value of JC Virus DNA in Plasma in Progressive Multifocal Leukoencephalopathy". *Clinical Infectious Diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 67 (1), 65–72. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy030>.
11. Çolak M, Altay Koçak A, Erten Y, Özkurt Z, Özkan S, Pınar A. ve Bozdayı G. (2015). "İmmünsüpre Hastalarda Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Real-Time PCR) ile BKV ve JCV DNA Pozitifliğinin Araştırılması". *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 45 (1), 12–21.
12. Çolak M, Altay Koçak A, Aydın Kaynar L, Muftah H, Özkurt ZN, Yeğin ZA. ve Bozdayı G. (2020). "Hematopoitik Kök Hücre Nakli Olmuş Hastalarda JC virüs Pozitifliğinin Gerçek-Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu ile Araştırılması". *Flora Dergisi*, 25 (1), 40-6. DOI:10.5578/flora.68466.
13. Rota, S, Fidan, K, Bozdayı, G, Dalgıç, A, Fidan, I, Sucak, G ve Müderris, T. (2011). "Yüksek Risk Altındaki Hastaların Klinik Örneklerinde BK ve JC Virus DNA Pozitifliğinin Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu ile Araştırılması". *Mikrobiyoloji Bulteni*, 45 (2), 280–287.
14. Berger, J.R, Aksamit, A.J, Clifford, D.B, Davis, L, Korálnik, I.J, Sejvar, J.J, Bartt, R, Major, E.O. and Nath, A. (2013). "PML Diagnostic Criteria: Consensus Statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section". *Neurology*, 80 (15), 1430–1438. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31828c2fa1>.
15. Swinnen, B, Saegeman, V, Beuselinck, K, Wouters, A, Cypers, G, Meyfroidt, G and Schrooten, M. (2019). "Predictive Value of JC Virus PCR in Cerebrospinal Fluid in the Diagnosis of PML". *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 95 (3), 114859. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2019.06.011>.
16. Cook, L. (2016). "Polyomaviruses". *Microbiology Spectrum*, 4 (4). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.DMIH2-0010-2015>.
17. Iannetta, M, Zingaropoli, M.A, D'Abramo, A, Oliva, A, Mastroianni, C.M, Vullo, V. and Ciardi, M.R. (2016). "HIV-Associated Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: Current Perspectives". *Neurobehavioral HIV Medicine*, 7, 43–52. <https://doi.org/10.2147/NBHIV.S107941>.
18. Korálnik, I.J, Boden, D, Mai, V.X, Lord, C.I. and Letvin, N.L. (1999). "JC virus DNA Load in Patients With and Without Progressive Multifocal Leukoencephalopathy". *Neurology*, 52 (2), 253–260. <https://doi.org/10.1212/wnl.52.2.253>.
19. Dubois, V, Dutronc, H, Lafon, M.E, Poinot, V, Pellegrin, J.L, Ragnaud, J.M, Ferrer, A.M. and Fleury, H.J. (1997). "Latency and Reactivation of JC Virus in Peripheral Blood of Human Immunodeficiency Virus Type 1-Infected Patients". *Journal of Clinical Microbiology*, 35 (9), 2288–2292. <https://doi.org/10.1128/jcm.35.9.2288-2292.1997>.