



**T.C
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI
ÇOCUKLARDA PREEMPTİF TEDAVİ İÇİN BK VİRUS
ENFEKSİYONUNUN İZLENMESİ**

Dr. Simge GÜLEÇ

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Fügen YARKIN**

ADANA-2024



**T.C
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI ÇOCUKLARDA PREEMPTİF TEDAVİ İÇİN BK VİRUS ENFEKSİYONUNUN İZLENMESİ

Dr. Simge GÜLEÇ

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Fügen YARKIN**

**Tez çalışması Çukurova Üniversitesi Rektörlüğü Araştırma Fonu tarafından
TTU-2022-15402 nolu proje olarak desteklenmiştir.**

ADANA-2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmalarımda katkılarını ve desteğini esirgemeyen, bilgi ve tecrübesiyle bana yol gösteren sevgili hocam Prof. Dr. Fügen Yarkın'a teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitim sürecimde emeği geçen Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı hocalarıma teşekkür ederim.

Ayrıca tez çalışmama katkısı olan Pediatrik Onkoloji Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. İbrahim Bayram ve diğer öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca yanımda olan ve beni her zaman destekleyen aileme sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Simge GÜLEÇ

Adana, 2024

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar LİSTESİ	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ	v
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	vi
ÖZET	viii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Polyomavirusların genel özellikleri	3
2.2. Polyomavirusların tarihçesi	5
2.3. BK virusun genel özellikleri	6
2.4. BK virusun genom yapısı	8
2.5. BKV epidemiyolojisi	9
2.6. BKV replikasyonu	10
2.7. Patogenez	11
2.8. BKV enfeksiyonu olan hastalarda immün yanıt	13
2.8.1. Doğal immün yanıt	13
2.8.2. Humoral immün yanıt	14
2.8.3. Hücresel immün yanıt	14
2.9. BKV onkojenik potansiyeli	15
2.10. BKV ile ilişkili hastalıklar	16
2.10.1. Allojenik hematopoetik kök hücre nakli sonrası BKV enfeksiyonu	17
2.10.2. Böbrek transplant alıcılarında BKV enfeksiyonu	18
2.11. Hemorajik sistit	19
2.12. Tanı	21
2.13. Tedavi	23
2.13.1. Ciddi HC vakalarının (Derece 2 ve 3) yönetimi	24

2.13.1.1. Pıhtılaşma faktörleri ve antifibrinolitik ajanlar ve PRP (platelet rich plasma).....	24
2.13.1.2. Mesane irrigasyonu	25
2.13.1.3. Hiperbarik oksijen tedavisi.....	26
2.13.2. Cerrahi tedaviler	26
2.13.3. Farmakolojik tedaviler	26
2.13.3.1. İntravenöz sidofovir	27
2.13.3.2. Birincidofovir.....	27
2.13.3.3. Leflunomid.....	27
2.13.3.4. Vidarabin.....	28
2.13.3.5. İntravenöz immünoglobulin.....	28
2.13.3.6. Keratinosit büyüme faktörü	28
2.13.3.7. Östrojenler.....	28
2.13.4. Adaptif hücre tedavisi	28
2.13.5. Mezenkimal stromal hücreler.....	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
3.1. Viral DNA ekstraksiyonu	30
3.1.1. Viral DNA ekstraksiyon aşamaları.....	31
3.2. Kantitatif real-time BKV PCR testi.....	32
3.2.1. Kantitatif real-time BKV PCR test aşamaları	32
3.3. Kantitatif real-time BKV PCR sonucunun değerlendirilmesi	33
3.4. Kantitatif real-time CMV PCR testi	33
3.5. Kantitatif real-time CMV PCR sonucunun değerlendirilmesi	34
3.6. İstatistiksel Analiz	34
4. BULGULAR.....	35
5. TARTIŞMA.....	56
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	75
KAYNAKLAR.....	78

TABLÖLAR LİSTESİ

<u>Tablo No:</u>	<u>Sayfa No:</u>
Tablo 3.1. BKV real-time PCR ısı döngüsü.....	33
Tablo 3.2. CMV real-time PCR ısı döngüsü.....	34
Tablo 4.1. HKHT yapılan hastaların demografik verileri ve klinik özellikleri.....	37
Tablo 4.2. HKHT yapılan hastalarda transplant tipi, yaş ve idrar BKV viral yük dağılımı	39
Tablo 4.3. HKHT yapılan hastalarda cinsiyet, yaş ve idrar BKV viral yük dağılımı	40
Tablo 4.4. Çalışma grubunda BKV-HC için risk faktörleri	42
Tablo 4.5. Allojenik HKHT yapılan grupta BKV-HC için risk faktörleri	43
Tablo 4.6. HKHT yapılan hastalarda tedavi rejimi, nakil tipi ve idrar viral yük sonuçları	44
Tablo 4.7. HKHT yapılan hastaların virolojik ve klinik özellikleri	46

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil No:

Sayfa No:

Şekil 3.1. Metal Blok..... 31

Şekil 3.2. Kartuj..... 32



SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

ADV	: Adenovirus
BKV	: BK virus
BKVAN	: (BKV-associated nephropathy) (BKV-ilişkili nefropati)
BKV-HC	: BKV ilişkili HC
BM	: Bone marrow
CDV	: Cidofovir
CMV	: Cytomegalovirus
DC	: Dendritic cells (dentritik hücreler)
DOCK8	: Dedicator of cytokinesis 8 protein (Sitokinez proteini 8'in belirleyicisi)
EBV	: Epstein-Barr virus
ECIL	: European conference on infections in leukaemia (Avrupa lösemi enfeksiyon hastalıkları konferansı)
ER	: Endoplazmik retikulum
ERAP	: ER-associated protein degradation (ER ile ilişkili protein yıkımı)
GVHD	: Graft-versus-host disease
HBO	: Hyperbaric oxygen therapy
HC	: Haemorrhagic cystitis
HKHT	: Hematopoetik kök hücre transplantasyonu
HPyV6	: Human polyomavirus 6
IVIG	: Intravenous Immunoglobulin
JCV	: JC polyomavirus
truncTag	: Truncated Large T antigen (Kesilmiş T antijeni)
KIPyV	: Karolinska Institute PyV
KIR	: Killer cell immunoglobulin-like receptor
LTag	: Large T antigen
LIPyV	: Lyon IARC PyV
MCPyV	: Merkel cell PyV

miRNA	: Mikroribonükleik asit
MPyV	: Murine polyomavirus
NK	: Natural killer
NJPyV	: New Jersey PV
NCCR	: Non-coding control region
PBSC	: Peripheral blood stem cell
PCR	: Polymerase chain reaction
RPTE	: Renal proksimal tübül epitel
PML	: Progresif multifokal lökoensefalopati
PRP	: Platelet rich plasma
PTCy	: Post-transplant cyclophosphamide
QPyV	: Quebec PyV
STLPyV	: Saint Louis PyV (STLPyV)
STag	: Small T antigen
SV40	: Simian vacuolating virus 40
TSPyV	: Trichodisplasia spinulosa PyV
UTC	: Urinary tract cancer
VST	: Virusa spesifik T hücresi
WUPyV	: Washington University PyV

ÖZET

Hematopoetik kök hücre nakli sonrası çocuklarda preemtif tedavi için BK virus enfeksiyonunun izlenmesi

BK virusa (BKV) bağlı hemorajik sistit, hematopoietik kök hücre transplantasyonu (HKHT) sonrası erken dönemde oldukça sık görülen, ciddi bir komplikasyondur. Bu çalışmanın amacı, HKHT yapılan çocuklarda BKV enfeksiyonlarını tanımlamak, BKV ile ilişkili hemorajik sistit (BKV-HC) insidansını değerlendirmek ve ayrıca BKV-HC ile ilişkili olası risk faktörlerini belirlemektir. Ocak 2020 ile Ekim 2023 tarihleri arasında üniversite hastanemizde HKHT yapılan 80 çocuk hasta retrospektif (65) ve prospektif (15) olarak analiz edildi. BKV DNA, allojenik (68) ve otolog (12) HKHT'li çocukların (medyan yaş 7) idrar ve kan örneklerinde kantitatif gerçek zamanlı PCR ile seri olarak test edildi. 80 hastanın 55'ine (% 68,7) BKV enfeksiyonu tanısı konuldu. BKV virüsü insidansı allojenik grupta % 67,6 (46) ve otolog grupta %75 (9) idi. Yüksek BKV virüsü ($>10^7$ kopya/ml) hastaların 38'inde (% 47,5) gözlemlendi (allojenik grupta %47, otolog grupta %50). BK viremi 80 hastanın 20'sinde (%25) ve yüksek viremi ($>10^4$ kopya/ml) yalnızca allojenik gruptaki 16 (%23,5) hastada tespit edildi. Semptomatik hastalığa ilerleme riskini azaltmak için yüksek BKV virüsü olan 38 asemptomatik hastaya preemtif tedavi başlandı. Böylece 22 hastada olası bir BKV-HC önleildi. BKV-HC, HKHT'den medyan 35 gün sonra (10-81 gün) 16 (% 20) hastada ortaya çıktı, bunların 15'i (% 22) allojenik grupta ve 1'i (% 8,3) otolog gruptaydı. HC'den önceki iki hafta içinde medyan viral yükü $>5,6 \times 10^8$ kopya/ml olan BKV virüsü, BKV-HC gelişimi için prediktif olarak belirlendi. Ancak HC başlangıcından önce sadece 3 hastada BKV viremi bulundu. Ayrıca istatistiksel analiz allojenik grupta ≥ 7 yaş ve HKHT öncesi BKV pozitifliğinin HC ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğunu gösterirken, HC'li ve HC'siz hastalar arasında BKV-HC için potansiyel risk faktörleri olarak erkek cinsiyet, graft-versus-host hastalığı, myeloablatif hazırlama rejimi, cytomegalovirus reaktivasyonu, periferik kan nakli ve kemik iliği nakli açısından fark bulunmadığını gösterdi. Sonuç olarak bulgularımız, HKHT sonrası özellikle 3 ay için haftalık olarak idrar BKV DNA yükü açısından düzenli taramanın HC riski taşıyan hastaların tanınmasında yararlı olabileceğini ve aynı zamanda pediatrik HKHT sonrası gelişebilecek BKV-HC'yi önleme stratejisi olarak preemtif tedaviye erken başlamamıza da olanak sağlayacağını gösterdi.

Anahtar Kelimeler: BK virus, hematopoetik kök hücre transplantasyonu, hemorajik sistit, real-time PCR

ABSTRACT

Monitoring BK virus infection for preemptive treatment in children after hematopoietic stem cell transplantation

Hemorrhagic cystitis due to BK virus (BKV) is a relatively common, serious complication in the early period after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). The purpose of this study was to identify BKV infections in children undergoing HSCT, to assess the incidence of BKV related hemorrhagic cystitis (BKV-HC) and also to describe possible risk factors associated with BKV-HC. A total of 80 pediatric patients who underwent HSCT at our university hospital from January 2020 to October 2023 were retrospectively (65) and prospectively (15) analyzed. BKV DNA was serially tested by quantitative real-time PCR in urine and blood samples of children (median age 7 years) with allogeneic (68) and autologous (12) HSCT. BKV infection was diagnosed in 55 (68,7%) of 80 patients. The incidence of BKV viruria was 67,6% (46) in allogeneic group and 75% (9) in autologous group. High BKV viruria ($>10^7$ copies /ml) was observed in 38 (47,5%) patients (47% in allogeneic group and 50% in autologous group). Among 80 patients, BK viremia was detected in 20 (25%) and high viremia ($>10^4$ copies /ml) in only 16 (23,5%) patients of allogeneic group. Preemptive treatment was initiated for 38 asymptomatic patients with high BKV viruria to reduce the risk of progression to symptomatic disease. Thus, a potential BKV-HC was prevented in 22 patients. BKV-HC occurred in 16 (20%) at a median of 35 days (10-81 days) after HSCT, of which 15 (22%) in allogeneic and 1 (8,3%) in autologous group. It was determined that BKV viruria in two weeks before HC with a median viral load of $>5,6 \times 10^8$ copies/ml appears to be predictive for the development of BKV-HC. However BKV viremia was found in only 3 patients before the onset of HC. In addition, statistical analysis showed that age ≥ 7 years and BKV positivity prior to HSCT in allogeneic group were significantly correlated with HC, while there were no differences between patients with HC and without HC in terms of male gender, graft-versus-host disease, myeloablative conditioning regimen, cytomegalovirus reactivation, peripheral blood transplantation and bone marrow transplantation as probable risk factors for BKV-HC. In conclusion, our findings demonstrated that regular screening for urine BKV DNA load weekly particularly for 3 months after HSCT could be useful for identifying the patients at risk for HC and also allows us to start early preemptive treatment as prevention strategy for BKV-HC that may develop following pediatric HSCT.

Keywords: BK virus, hematopoietic stem cell transplantation, hemorrhagic cystitis, real-time PCR

1. GİRİŞ VE AMAÇ

BK virus (BKV) insan polyomavirus ailesine ait bir DNA virusudur. İlk kez 1971'de isminin baş harfleri BK olan Sudanlı böbrek nakli alıcısının idrarından izole edilmiştir. BK enfeksiyonu genel popülasyonda yaygındır ve 4 yaşına gelindiğinde seroprevalans yaklaşık > % 90'dır. BKV primer enfeksiyonun ardından özellikle üriner sistemde latent kalır ve immünsüpresyon sonucu yeniden reaktif olabilir.^{1,2}

Hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHT) yapılan hastalarda BKV'ye bağlı hemorajik sistit (HC; haemorrhagic cystitis), HKHT sonrası önemli bir komplikasyondur. Kemik iliği transplantasyonu yapılan hastaların % 50-70'inde BK virüsü ve % 20-50'sinde de BK viremi gelişmekte olup hemorajik sistit, HKHT sonrası oldukça yaygın görülür. BKV ilişkili HC (BKV-HC) allojenik HKHT yapılan çocuklarda % 8-25, erişkinlerde ise % 7-54 oranında gelişir. Hematopoetik kök hücre transplantasyonu sonrası, hemorajik sistit ilk hafta içinde erken başlangıçlı HC olarak ortaya çıkabilir ve genel olarak hazırlama rejiminin toksisitesinden kaynaklanır. Geç başlangıçlı HC, üriner sistemde yaygın BK virus replikasyonu ile ilişkilidir. BKV-HC klinik bulguları sık idrar, dizüri, makroskopik hematüri, idrarda kan pıhtıları ve üriner obstrüksiyonu içerir. Ayrıca bazen hayatı tehdit eden hemorajik sistit, ciddi ağrı, kontrol edilemeyen kanama, akut renal hasar ve uzamış hospitalizasyon ile morbiditenin major sebebi olabilir. Bu projenin amaçlarından biri allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonu yapılan çocuk hastalarda uzun hospitalizasyon süresine sebep olan bazen morbidite hatta mortaliteye kadar ilerleyen BK virus enfeksiyonunun hemorajik sistit belirtisi vermeden önce idrar ve/veya kanda tespit edilerek gerekli preemptif tedavinin başlatılmasını sağlamak ve böylece BKV ilişkili hemorajik sistitin gelişmesini önlemektir. Hemorajik sistit, hematopoetik kök hücre nakli alıcılarının genellikle % 10-25'inde görülür, ancak bazı çalışmalarda % 70'e varan oranlarda bildirilmiştir.¹⁻⁴

BKV virüsü varlığı semptomatik hastalık için tanısal değildir, ancak yüksek düzeyde ($>10^7$ DNA kopya/ml) virüsü veya vireminin ($>10^4$ DNA kopya/ml) olması BKV-HC tanısı ile ilişkilendirilmiştir.¹

Bu çalışmada, hematopoetik kök hücre transplantasyonu yapılan çocuk hastalarda retrospektif ve prospektif olarak BKV enfeksiyonunun araştırılması amaçlanmıştır.

Ayrıca BKV'ye bağlı hemorajik sistit (BKV-HC) insidansı ve BKV-HC ile ilişkili muhtemel risk faktörleri de araştırılacaktır. Yüksek BKV virüsü olan çocuklarda preemtif tedavinin zamanında başlanmasıyla kemik iliği transplantasyonu yapılan çocuk hastalarda görülebilecek hemorajik sistit gibi ciddi komplikasyon önlenecektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Polyomavirusların genel özellikleri

Polyoma adı, Yunanca çok sayıda anlamına gelen “*poly*” ve tümörler anlamına gelen “*oma*” kelimesinden türemiştir. Bu viruslar, yenidoğan kemirgenlerine inoküle edildiğinde çeşitli tümörlere sebep olduklarından dolayı bu şekilde adlandırılmıştır.^{5,6} Polyomaviruslar, tipik olarak 40-45 nm çapında olan ve yaklaşık 5000 baz çiftinden oluşan çift sarmallı dairesel bir genoma sahip zarfsız viruslardır.⁷ Genomu, %88 protein ve % 12 DNA içerir. Virus, ikosahedral simetriye sahip 72 viral kapsomerle çevrilidir.⁸ Polyomavirus genomları 5-9 protein kodlar.⁹ İnsanlar, kuşlar ve memeliler, polyomaviruslar için doğal konakçılardır. Son zamanlarda, polyomaviruslar balıklardan da izole edilmiştir.⁷

Günümüzde, Uluslararası Virus Taksonomisi Komitesi, Polyomaviridae ailesini 5 cinse ayırmıştır: Alfapolyomavirus hayvanları ve insanları enfekte eden 37 tür içerir, insan polyomavirusları 5, 8, 9, 12 ve 13 bu gruptadır. Betapolyomavirus, insanları ve hayvanları enfekte eden 29 tür içerir, human polyomavirusleri 1 (MPyV; murine polyomavirus) ve human polyomavirus 4 bu gruptadır. Deltapolyomavirus sadece insan polyomavirus 6,7,10 ve 11 ile gamapolyomavirus kuşları enfekte eden 7 hayvan virusu içerir. Son olarak sınıflandırılmamış cins ise 3 hayvan virusu içerir.^{1,10} İnsan örneklerinden 15 farklı polyomavirus izole edilmiştir. İlk insan polyomavirusları BKV ve JCV, 1971 yılında tanımlanmıştır. Ardından 2007 yılında iki yeni insan polyomavirusu Karolinska Enstitüsü polyomavirusu (KIPyV; Karolinska Institute PV) ve Washington Üniversitesi polyomavirusu (WUPyV; Washington University PyV) tespit edilmiştir ve sonraki yıllarda Merkel hücresi polyomavirusu (MCPyV; Merkel cell PyV), HPyV6 (HPyV6; human polyomavirus 6), HPyV7, Trichodisplasia spinulosa polyomavirusu (TSPyV; Trichodisplasia spinulosa PyV), HPyV9, HPyV10, Saint Louis PyV (STLPyV), HPV12, New Jersey PV (NJPyV), Lyon IARC PyV (LIPyV) ve Quebec PyV(QPyV) tanımlanmıştır.⁷ Quebec PyV(QPyV); 2019’da Kanada’da hastaneye yatırılan 85 yaşındaki bir erkek hastanın dışkı örneğinin metagenomik dizilemesinde polyomavirus benzeri sekans tanımlanmıştır. Bu sekans HPyV6 ve HPyV7 ile yüksek homolojiyi göstermiştir; ancak bunun gerçekten bir HPyV olup olmadığı henüz belli değildir.¹¹

İnsanları etkileyen ve immün sistemi baskılanmış kişilerde önemli hastalıklarla ilişkili olan polyomaviruslar BKV, JCV, MCPyV ve Trichodysplasia spinulosa polyomavirustur.¹²

Bu polyomaviruslar her yerde bulunan ve insan popülasyonunda oldukça yaygın türlerdir. Sağlıklı popülasyonda asemptomatik seyreder ve yetişkinlerde prevalans değerleri % 80'den fazladır. İmmün sistemi baskılanmış bireylerde, BKV enfeksiyonu nefropati ve hemorajik sistit gelişimi şeklinde karşımıza çıkarken, JCV enfeksiyonu progresif multifokal lökoensefalopati (PML) ile ilişkilidir. MCPyV, Merkel hücreli karsinomun gelişimi ile ilişkili olup Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı tarafından grup 2A kanserojen (muhtemelen insanlar için kanserojen) olarak kabul edilir¹⁰. TSVPyV, bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda nadir görülen bir deri hastalığı olan trikodisplazi spinuloza ile ilişkilendirilmiştir.¹²

Ayrıca HPyV7 sağlıklı insanların derisinde bulunmasına rağmen, immünsüpresif bireylerde HPyV7 kaşıntılı hiperproliferatif keratinopati olarak adlandırılan cilt hastalığına neden olur. HPyV7 patolojisi ilk olarak 2015 yılında iki akciğer transplant alıcısında tanımlanmıştır. Hastalarda ekstremitelerde ve gövdede epidermal hiperplazinin eşlik ettiği renksiz-kahverengimsi kaşıntılı plaklar izlenir. Diğer HPyV'ler için, hastalık ile ilişkileri net değildir. KIPyV ve WUPyV yetişkinlerdeki seroprevalansı % 70 ve % 80'dir. Bu viruslar solunum örneklerinde WUPyV için % 1-16 ve KIPyV için % 0,5-8 oranlarında saptanmıştır. Yine bu viruslar semptomatik HKHT hastalarının ve kistik fibroz hastalarının solunum örneklerinde de tespit edilmiştir; ancak bir nedensellik belirlenememiştir. HPyV6, yetişkinlerde >% 60 seropozitiflik gösterir. Sağlıklı yetişkinlerin deri örneklerinde % 30 oranında bulunmuştur. Ayrıca deri proliferasyonlarında ve keratoakantomlarda da tespit edilmiştir.^{6,12}

Farklı klinik örneklerden izole edilen insan polyomavirus DNA örnekleri bulaşmanın solunum, fekal-oral ve direkt temas gibi çok çeşitli yollarla olabileceğini düşündürmektedir. Yapılan çalışmalar BKV ve JCV'nin tükürük, idrar ve dışkıda; KIPyV ve WUPyV'nin çocukların solunum salgılarında ve dışkı örneklerinde; MCPyV'nin çocuk ve erişkinlerin tükürük, nazal sürüntü, solunum yolu örnekleri, lenfoid dokular, idrar ve gastrointestinal sisteminde bulunduğunu göstermiştir. HPyV6, HPyV7 ve MCPyV, sağlıklı bireylerin deri sürüntü örneklerinde bulunmuş olup, bu virusların normal deri florasında bulunduğu da belirtilmektedir. Ayrıca ilginç olarak, MCPyV DNA'sının

çevresel örneklerde de % 75 gibi yüksek bir oranda bulunduğu belirtilmiştir¹³. İnsan polyomavirusları kan, solunum sıvıları, deri, karaciğer, dışkı ve gastrointestinal sistem dokuları dahil olmak üzere vücutta birçok yerde tespit edilmiştir.¹⁴

Yaşla birlikte polyomavirus enfeksiyonunun seroprevalansı artar. Yetişkinlerin yaklaşık % 50 ile % 90'ında BKV, JCV, Merkel hücreli polyomavirus (MCPyV), Karolinska Enstitüsü polyomavirusu (KIPyV) ve Washington Üniversitesi polyomavirusuna (WUPyV) karşı antikolar bulunur. Trikodisplazi spinulosa polyomavirus (TSPyV) ve MCPyV'nin seroprevalansı en az % 70'tir; HPyV12, NJPyV ve LIPyV polyomavirus'un seroprevalansının $\leq$ % 20 olduğu tahmin edilmektedir. Her bir spesifik virus için enfeksiyonun başlaması yaşa göre değişir, bu da birbirlerinden bağımsız olduklarını düşündürmektedir. BKV veya JCV'nin hayvan rezervuarı yoktur, diğer insan polyomavirusları için kapsamlı bir şekilde çalışılmamıştır. HPyV'lerin hiçbirisi için spesifik bulaşma yolları net değildir. BKV, JCV, KIPyV ve WUPyV için oral ve/veya solunum yolu ile MCPyV, HPyV6, HPyV7 ve TSPyV için doğrudan cilt teması ile bulaştığı bildirilmiştir. Diğer bulaş yolları fekal-oral, cinsel yol veya perinatal yoldur.¹⁵

2.2. Polyomavirusların tarihçesi

Ludwig Groos tarafından 1953 yılında farelerde tümör oluşturan filtre edilebilir ajan olarak tanımlanan fare polyomavirusu (Mouse polyomavirus, murine polyomavirus; MPyV), polyomavirusların ilk üyesidir. S. Steward ve B. Eddy, 1958 yılında bu virüsü hücre kültürlerinden izole etmiş ve polyomavirus olarak tanımladıkları bu virüsün fare, hamster ve tavşan gibi kemiricilerde tümör oluşumuna sebep olduğunu göstermişlerdir. Bu virus, araştırmacıların soyadlarının ilk harflerine istinaden SE polyomavirus olarak isimlendirilmiştir. Daha sonra 1960 yılında ise ilk primat polyomavirusu ise B.H. Sweet ve M.R. Hilleman tarafından tanımlanmış; bu virus Afrika yeşil maymun böbrek hücre kültürlerinden izole edilmiştir. Hücrelerde vakuol oluşturmaları ve maymunlarda saptanan kırkıncı virus olması nedeniyle SV40 (Simian vacuolating virus 40) olarak tanımlanmıştır. Aynı zamanda Dr. Eddy, poliovirus aşılı hazırlanırken kullanılan Rhesus maymun böbrek hücrelerinin bir virus ile kontamine olduğunu saptamış ve bu virüsün onkojenik özelliği olan SV40 olduğunu bildirmiştir. SV40'ın, 1955-1963 yılları arasında kullanılan poliovirus aşılarında mevcut olduğunun saptanması, bu dönem içinde aşılanan kişiler için kanser gelişimi açısından büyük bir risk oluşturabileceğini düşündürmüştü,

ancak daha sonra yapılan çalışmalarda bu durumu destekleyen bir veriye rastlanmamıştır.¹² Polyomavirusların iki temsilcisi daha 1970'lerde tespit edilmiştir; isimleri izole edildikleri hastaların baş harflerine dayanan BK polyomavirus (BKV) ve JC polyomavirus (JCV) olarak adlandırılmıştır. Böbrek nakli yapılan bir hastanın idrarında BKV tespit edilmiş ve nakledilen böbreğin yetmezliğinin üreter darlığından olduğu saptanmıştır. JCV, ilerleyici multifokal lökoensefalopatisi olan bir hastanın beyin dokusundan postmortem olarak izole edilmiştir. İnsanlarda, toplam 15 polyomavirus tanımlanmıştır. Keşfedildikleri üniversitelerin (Karolinska Enstitüsü ve Washington Üniversitesi) adını taşıyan KIPyV ve WUPyV olmak üzere iki yeni polyomavirus 2007 yılında tanımlanmıştır. Nazofarengeal aspiratlarda KIPyV ve bronkoalveoler lavajda WUPyV varlığı tespit edilmiştir. Bir yıl sonra, karsinogenez ile ilişkili olduğuna inanılan Merkel Hücreli polyomavirus (MCPyV), deri tümörü olan hastaların dokularında saptanmıştır. Deride saptanan diğer polyomaviruslar TSPyV, HPyV6, HPyV7 ve Lyon IARC PyV (LIPyV) 'dir. Son on yılda tanımlanan diğer viruslar HPyV9, HPyV10, QPyV, STLPyV, HPyV12 ve NJPyV'dir.¹⁶ Deriden izole edilen insan polyomavirusları 6, 7 ve 9 (HPyV6, HPyV7, HPyV9) bu polyomavirus DNA'ları kutanöz T hücreli lenfomalarda tespit edilmiştir. Ayrıca, New Jersey polyomavirusu (NJPyV), kanıtlanmamış olsa da iskelet kasını etkileyen bir durum olan vazikülitik miyopati ile ilişkilendirilmiştir.¹⁷

2.3. BK virusun genel özellikleri

BK virus ilk olarak 1971 yılında, üreter darlığı olan Sudanlı bir böbrek nakli hastasının idrarından izole edilmiş ve hastanın baş harflerinden adını almıştır.¹⁸ Virus Polyomaviridae familyasının Betapolyomavirus cinsinde yer almaktadır.¹⁹ BKV, çapı 40 ila 44 nm arasında değişen ve ikosaedral simetriye sahip küçük, zarfsız bir virustur. Genomu yaklaşık 5000 baz çiftinden ve dairesel, çift sarmallı DNA'dan oluşur.¹⁶ Kapsid yapısal proteinleri VP1, VP2 ve VP3'ten oluşur. VP1, her biri daha küçük yapı proteinleri VP2 veya VP3 ile ilişkili olan 72 pentamer halinde düzenlenmiştir. VP1 reseptör özgüllüğünü belirlerken, VP2 ve VP3 konak hücre dışında viral partikül stabilizasyonunda ve virionun konak hücre içine taşınmasında rol oynar.²⁰ Minör viral kapsid proteinleri VP2 ve VP3 iç kısımda bulunur ve dairesel çift sarmallı DNA ile etkileşime girer. Nükleozomlar halinde organize olan yaklaşık 5 kb'lık genomda H2A, H2B, H3 ve H4 hücresel histonlarda bulunur⁶. Yüksek sıcaklığa maruz kaldıklarında,

partikülleri kararlıdır ve böylece enfekte etme yeteneklerini korurlar. Genomik yapı erken kodlama bölgesi, geç kodlama bölgesi ve kodlamayan kontrol bölgesi olmak üzere 3 bölgeye ayrılmış olup 6 ana proteini kodlar.^{21,22} Erken kodlama bölgesi düzenleyici proteinler olan büyük T anjeni ve küçük t antijenini ve kesilmiş T antijenini (truncTA_g; truncated Large T antigen) kodlar, geç bölge ise viral kapsid proteinler VP1, VP2, VP3 ve agnoproteini kodlar.^{7,8,23}

BKV, majör kapsid proteini VP1'in dizisine göre dört genotipe (I'den IV'e) ve birkaç subgruba ayrılır. VP1, virusun yüzeyinde bulunan tek proteindir ve anti-BKV T hücreleri ve nötralize edici antikorlar tarafından hedeflenir. BKV-I bütün dünyada en baskın genotiptir ve bunu genotip IV izler.^{24,25} Genotip 1 ve 4 heterojendir bu yüzden subgruplara ayrılmıştır.¹⁶

Genotip I dört subgruba (Ia, Ib-1, Ib-2, Ic), genotip IV ise altı subgruba (IVa-1, IVa-2, IVb-1, IVb-2, IVc-1 ve IVc-2) ayrılır.²⁶ Subgrup Ia, Afrika'da en sık görülen subgruptur, Ib-1 Güneydoğu Asya'da, Ib-2 Avrupa'da yaygındır ve Kuzeydoğu Asya'daki en yaygın subgrup Ic'dir. Bireylerde saptanan subgruplar bireyin etnik kökeni hakkında bilgi sağlayabilir.¹⁶ Ayrıca bazı raporlar HIV ile enfekte hastalarda genotip III'ün daha sık tespit edildiğini göstermektedir.²⁷ Virusun bulaşması için birincil yollar solunum yolu, oral ve gastrointestinal yol dahil olmak üzere mukozal temastan kaynaklanmaktadır.¹⁵ Primer enfeksiyondan sonra virus böbrek, üreter ve idrar kesesi epitel hücrelerinde lenfoid dokularda ve lökositlerde latent kalır.^{28,29} Primer enfeksiyon erken çocukluk döneminde ortaya çıkar ve erişkin popülasyonda % 80'in üzerinde seroprevalans oranı görülür. BKV, sağlıklı bireylerin % 5-20'sinde asemptomatik BK virüsü olarak saptanan fırsatçı bir patojendir. İmmün sistemi zayıf hastalarda, bozulmuş hücresel ve/veya humoral immünite nedeniyle, latent BKV reaktivasyonu, böbrek transplant alıcılarında BKV ile ilişkili nefropati veya allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonu sonrası hemorajik sistit (BKV-HC) gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilir.^{30,31} Özellikle, BKV enfeksiyonundan sonra böbrek tübüler hücrelerinde 40-45 nm boyutunda intranükleer inklüzyon cisimcikleri oluşturabilmektedir.³²

2.4. BK virusun genom yapısı

Polyomavirusların üyeleri, yaklaşık 5000 nükleotidlik bir genoma sahip zarfsız çift sarmallı DNA viruslarıdır. Viral genom Polyomavirus ailesi üyelerinde yüksek oranda korunur. BKV genomu altı ana viral proteini kodlar ve erken kodlama bölgesi, geç kodlama bölgesi ve kodlanmayan kontrol bölgesi (NCCR; non-coding control region) şeklinde üç fonksiyonel bölgeye ayrılır: Erken kodlama bölgesi; yapısal olmayan iki protein kodlar: Büyük (LTag; large T antigen) ve küçük (sTag; small T antigen) tümör antijenidir. Geç kodlama bölgesi; viral genom replikasyonunun başlamasından sonra transkribe edilir. Üç viral kapsid proteini, VP1, VP2 ve VP3 ve yapısal olmayan bir agnoproteini kodlar. VP1 majör kapsid proteini iken VP2 ve VP3 ise minör kapsid proteinleridir. Polyomavirusların hepsi VP3'ü kodlamaz. NCCR DNA replikasyonunun orjinini, düzenleyici unsurları ve transkripsiyon promotörlerini içerir. Majör kapsid proteini VP1, polipeptitin β iplikçiklerini birbirine bağlayan BC, DE, EF, GH ve HI olmak üzere beş dış loop'a ayrılır. BC ve HI loop'ları arasındaki sığ olukta bir reseptör bağlanma bölgesi bulunurken, BC loopu, nükleotid polimorfizmleri temelinde dört ana BKV genotipini identifikasyonu için kullanılan 1744-1812 pozisyonlarında nükleotidlerin bulunduğu bölgeyi içerir. Agnoprotein, hücre döngüsü ilerlemesi, virusun transkripsiyonun düzenlenmesi, kapsid yapımı, konakçı DNA onarım fonksiyonunun inhibisyonu ve hücreden virion salınımı dahil olmak üzere birçok hücresel süreçte rol oynar.^{7,12,16}

LTag ve sTag, hücre döngüsü kontrolünü ortadan kaldırarak viral genomun entegrasyonunu ve replikasyonunu kolaylaştırır. LTag, endoplazmik retikulumdaki bazı proteinleri özellikle p53 proteinini inaktive ederek apoptozu indükler. BKV enfekte hücrelerin lizisini önleyebilir ve onkojenik dönüşümü başlatma yeteneğine sahiptir.³³

Kodlamayan kontrol bölgesi (NCCR), transkripsiyonu ve replikasyonu düzenleyen enhancer elementlerini içerir. Kodlamayan kontrol bölgelerindeki mutasyonlar, diğer hücre tiplerinde replikasyona izin verilmesi, hücre tropizmi ve değişen replikasyon oranları ile sonuçlanır. VP1, serotiplerin belirlenmesinde rol oynar, hücrel reseptörlerle etkileşime girer ve önemli genetik heterojenliğe sahiptir. VP2 ve VP3, nükleer lokasyon sinyalleri olarak virionların konakçı hücre çekirdeğine yönlendirilmesine yardımcı olur. VP3, adenosin difosfat-riboz polimerazın

aktivasyonuna sebep olarak, adenozin trifosfatın (ATP) tükenmesine ve hücrenin ölmesine neden olur.²²

BKV'un erken kodlama gen bölgesi iki miRNA (mikroribonükleik asit) için genetik bilgi içerir. miRNA'ların işlevi hala tam olarak anlaşılamamıştır, ancak bu küçük viral RNA molekülleri immün sistemden kaçma ve enfeksiyonu teşvik etme mekanizmalarında rol oynar. miRNA'lar 20-22 nükleotid uzunluğunda küçük RNA'lardır. mRNA'lara bağlanarak protein seviyelerini transkripsiyon sonrası down regüle ederler ve translasyonu bloke eder veya degradasyonu indüklerler. Viral miRNA'lar genellikle konak mRNA hedefine veya viral mRNA'ya bağlanarak virusun enfekte konak hücrelerde latent olarak hayatta kalmasını sağlayan immün sistemden kaçma mekanizmalarına neden olur.³⁴

2.5. BKV epidemiyolojisi

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, insan nüfusunun % 50-80'i çocukluk döneminde HPyV'ler ile enfekte olmaktadır.¹⁶ Yaşamın ilk aylarında, maternal antikorlar bebekleri BKV enfeksiyonundan korumaktadır ve bu antikorlar kaybolduktan sonra BKV enfeksiyonu oluşmaya başlamaktadır.²³ Primer BKV enfeksiyonu genellikle 3 ile 4 yaş civarında ortaya çıkar. Virus, fekal-oral, solunum, kan yolu, organ nakli, transplasental ve seminal sıvı yoluyla olmak üzere çeşitli yollarla bulaşabilir. Enfeksiyondan sonra virus renal tübül epitel hücrelerinde ömür boyu latent kalır. Bunun dışında virusun diğer yerleşim yerleri karaciğer, akciğerler, beyin ve lenf düğümleridir. Sağlıklı bireylerde %20'ye varan oranlarda ve klinik olarak önemsiz virüri görülebilir. İmmün sistemin baskılandığı durumlarda ve gebelikte bu durum daha yüksek oranlarda görülür¹. Gebe kadınlarda gözlemlenen polyomavirus aktivasyonu hücre aracılı immün supresyondan dolaydır³⁵. Reaktivasyon, epidemiyolojik maruziyet olarak da adlandırılan potansiyel ajana maruz kalmanın yoğunluğuna ve immünsüpresyon durumuna bağlıdır.³⁶

HKHT sonrası BKV ile ilişkili HC'nin bildirilen insidansı yetişkinler (% 7-54) ve çocuklar (% 8-25) arasındadır. Otolog ve allojenik HKHT sonrasında BKV virüsünün sıklığı ve paterni değişmekle birlikte BKV ile ilişkili HC özellikle allojenik HKHT alıcılarında gözlenmektedir.³⁴ HC, allo-HKHT alıcılarının % 8,6-24'ünde görülür.³⁷ BKV ile ilişkili HC için risk faktörleri olarak yaş, cinsiyet, donör-alıcı cinsiyet uyumsuzluğu, kök hücre kaynağı olarak kemik iliği uygulanması, hazırlama rejiminde busulfan, ATG

ve siklofosfomid kullanılması, GVHD gelişmesi, GVHD profilaksisinde kullanılan ilaçlar (prednizolon, siklosporin) antiviral ilaçlar olarak gansiklovir ve intravenöz immunglobülin kullanımı bildirilmiştir.¹

2.6. BKV replikasyonu

BK virionları 45 nm çapında, zarfsız ve viral genomu konak hücre histonlarıyla paketlenmiş, DNA'yı çevreleyen bir kapsid içerir. En bol bulunan viral protein, viral kapsidin dış yüzeyini oluşturmak için 72 pentamer halinde düzenlenmiş olan VP1'dir, kapsidin iç kısmı ise VP2 ve VP3 proteinlerinden oluşur. BKV enfeksiyonu, VP1'in polisialile gangliosidlere (GD3, GD2, GD1b ve GT1b) ve sialile glikoproteinlere bağlanması ve hücre içine alınması ile başlar.²³

BKV'nin hücrelere girişi BKV için doğal konak hücreleri olan primer human renal proksimal tübül epitel (RPTE) hücrelerinde araştırılmış ve girişi için hem kaveola bağımlı hem de kaveola ve klatrinden bağımsız yollar gözlemlenmiştir. Moriyama ve arkadaşları, RPTE hücrelerinde işaretli BKV girişinin kaveolin aracılı endositoz yoluyla gerçekleştiğini öne sürmüştür. Buna karşılık, daha yeni çalışmalar hücre girişinin kaveolin ve klatrinden bağımsız bir endositoz yolu ile de olabileceğini göstermiştir, çünkü her iki sürecin de susturulması RPTE hücrelerinin BKV enfeksiyonunu etkilememiştir. Bu nedenle Zhao ve arkadaşları, BKV'nin RPTE hücrelerine bilinmeyen bir endositik yolla girdiğini öne sürmektedir. BKV girişine ilişkin daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Girişi takiben, BKV mikrotübüller boyunca taşınır ve enfeksiyon sonrası 8 ile 16 saat arasında endoplazmik retikulum (ER) boyunca ilerler.³⁸ Burada şaperonlar, disülfid izomerazlar ve redüktazlar kapsidin kısmen ayrılmasını sağlar²³. Bu ER'ye bağlanan ve entegre olan VP2/VP3'ü açığa çıkaran hidrofobik bir yüzey oluşturur, bu da kısmen kapsidi ayrılmış virusların sitozole salınmasına yol açar. Bu aynı zamanda ER ile ilişkili protein yıkımı (ERAD; ER-associated protein degradation) mekanizmasını da içeren zor bir süreçtir. BKV genomu daha sonra VP2 ve VP3 üzerindeki bir nükleer lokalizasyon sinyaliyle bağlanan importin α/β tarafından nükleer por kompleksi yoluyla çekirdeğe aktarılır. Çekirdeğe girdikten sonra BKV, enfeksiyondan 24 saat sonra erken gen ifadesine başlar.³⁸

Açık okuma çerçevesi genomun merkezinde yer alır, böylece replikasyon çift yönlü bir şekilde ilerleyebilir. Erken kodlama bölgeleri replikasyonun başlamasından

önce transkribe edilerek LTag ve sTag'nın ekspresyonunu teşvik eder. Bu antijenler çekirdeğe taşınır ve burada viral DNA'nın replikasyonuna yardımcı olur. Viral DNA replikasyon süreci sırasında LTag, replikasyon orjinine bağlanan ve geç kodlama bölgelerinin transkripsiyonunu kolaylaştırmak için bir helikaz gibi davranan multimerik bir kompleks oluşturur. LTag aynı zamanda tümör baskılayıcı proteinler Rb, p107, p130 ve p53'e bağlanarak konak hücreyi hücre döngüsünün S fazına yönlendiren önemli bir düzenleyici moleküldür. Simian virus 40 (SV40) ile yapılan çalışmalara dayanarak, sTag viral replikasyon, hücre döngüsü ilerlemesi ve transformasyonda rol oynar. Geç kodlama bölgeleri, agnoproteinin yanı sıra viral paketlemede yer alan yapısal proteinleri kodladıkları için yalnızca viral DNA replikasyonunun başlamasından sonra sentez edilir. Viral kapsid proteinleri, VP1, VP2 ve VP3 sitoplazmada üretilir ve proteinlere bağlı nükleer lokalizasyon sinyalleri kullanılarak çekirdeğe alınır. Kapsid proteinleri çekirdeğe girdikten sonra burada yeni sentezlenen çift sarmallı viral DNA'nın paketleneyeceği kapsidleri oluşturmak üzere kendiliğinden birleşir, viral montaj gerçekleşir ve yeni virionlar çekirdekte birikir. Yeni yapılan viruslar çoğunlukla hücre lizisinden sonra salınırlar. BKV, herpesviruslerinkine benzer mikroRNA'lar (miRNA'lar) kodlar ve bunlar viral replikasyonun düzenleyicileri olarak işlev görür. Yakın zamanda Broekema ve Imperiale, LTag mRNA'sının 3' ucuna tamamlayıcı olan miRNA'nın yüksek düzeyde sentezinin BKV replikasyonunun kontrolünden sorumlu olduğunu göstermiştir. Daha ileri çalışmalar miRNA ekspresyonunun viral replikasyonun otheregölasyonunu baskıladığını göstermiştir. Henüz başka bir latensi mekanizması bildirilmemiş olsa da, miRNA'nın latentlikle ilişkisine dair kanıtlar umut vericidir ve daha ayrıntılı araştırma gerektirir.³⁹

Bu virionların bir kısmı da, enfekte hücrenin pasif lizisinden ziyade tam olarak anlaşılmamış bir mekanizma ile hücresel sekresyon yoluna bağlı olan litik olmayan bir çıkış yoluyla hücre dışı ortama salınabilirler.³⁸

2.7. Patogenez

BKV erken çocukluk döneminde kazanılır. Primer enfeksiyon genellikle asemptomatiktir ve semptomlar ortaya çıktığında, ateş, üst solunum yolu semptomları veya geçici sistit şeklinde gözlenir. Virusun bulaşma yolu tam olarak bilinmemekle birlikte, solunum yolu en yaygın bulaş şeklidir.¹⁶

BKV, enfekte tonsiller aracılığıyla dolaşım sistemine girer ve daha sonra periferik kan mononükleer hücrelerini enfekte eder ve yayılır, başta böbrekler olmak üzere çeşitli bölgelerde latent kalır. Virus üroepitelyum ve renal tübüler epitel hücrelerinde bulunur ve hastalarda asemptomatik virüri ile aralıklı reaktivasyon meydana gelebilir.^{23,27,40}

BKV reaktivasyonu için konakçı faktörleri (örn: yaş, nakil öncesi BKV-seronegatifliği, spesifik hücresel immün yanıtlar) ve enfekte doku, virus (örn. replikatif özellikler) ve dış faktörler (örn. immünosupresif tedavi, ko-enfeksiyonlar, inflamatuvar mediatörler) gibi çok sayıda risk faktörü öne sürülmüştür.³³

Reaktivasyon sonrası, enfekte renal tübüler epitel hücrelerde nükleer boyutta bir artış olur ve intranükleer bazofilik inklüzyonlar oluşur. Bu hücreler bazal membrandan ayrılır ve idrarda Decoy hücreleri olarak karşımıza çıkar. İnsan tübül epitel hücrelerinde viral proliferasyondan sonraki 48 saat içinde, hücre döngüsü, apoptoz, DNA hasarı ve immün mediatörlerin salınımı gibi biyolojik süreçleri düzenleyen çeşitli genomik değişiklikler olur. Bunların hepsi viral reaktivasyonun litik fazına ve renal allogreftteki persistanına katkıda bulunur. En sonunda virionlar hücre lizisi ile dışarı çıkar ve virüri oluşur ve daha sonra interstisyuma ve kılcal damarlara geçerek viremiye yol açar. Tüm bu olaylar, böbrek transplant alıcılarında derin inflamasyon (BKV ile ilişkili nefropati) ile renal tübülointerstisyumun nekroz ve litik yıkımı veya hematopoetik kök hücre nakli alıcılarında hemorajik sistit ile sonuçlanır.²³

BKV virüri, immün sistemi baskılanmış kişilerin % 60'ından fazlasında bulunur. Viral replikasyon, hamile kadınlarda ve diyabetli bir grup yaşlı hastada daha fazla görülür. Hirsch, asemptomatik virürinin sağlıklı bireylerin yaklaşık % 5'inde ortaya çıkabileceğini bildirirken, Dehchesmeh tarafından yapılan bir çalışma, BKV virüsünün daha yüksek olabileceğini ve test edilen popülasyonda yaklaşık % 13'e ulaştığını göstermiştir.¹⁶

HKHT alıcıları arasında BKV ile ilişkili HC gelişiminde üç farklı aşama önerilmiştir. İlk olarak, hazırlama rejiminin çeşitli bileşenleri mesane mukozasında hasara neden olur. Daha sonra, ürotelyal hücrelerde latent BKV'un reaktivasyonu tetiklenir ve bu da devam eden immünosupresyon tarafından desteklenir. Bu durum, BKV'nin idrarda daha fazla atılımı ile kendini gösterir. Son olarak, engraftman sonrası oluşan immün rekonstruksiyon, immün aracılı ürotelyal hasarı başlatır ve HC oluşur.²

2.8. BKV enfeksiyonu olan hastalarda immün yanıt

2.8.1. Doğal immün yanıt

Doğal immün yanıtta makrofajlar fagositoz ve opsonizasyon yoluyla BKV'nin kontrolünde majör hücreler olup ayrıca dentritik hücreler, doğal öldürücü hücreler, nötrofiller, eozinofiller ve defensinler de rol oynar. Womer ve arkadaşları BKVAN'da (BKV-associated nephropathy; BKV- ilişkili nefropati) DC (dendritic cells) rolünü göstermiş ve BKVAN'lı böbrek transplant alıcılarının periferik kanında DC sayısının azaldığını tespit etmişlerdir. Daha ileri çalışmalar, transplantasyon öncesi daha az DC'si olan hastaların BKVAN açısından daha yüksek risk altında olduğunu göstermiştir. DC'ler ayrıca humoral immün yanıtın, özellikle de BKV'ye özgü T hücrelerinin oluşumunda kritik bir rol oynamaktadır. Drake ve arkadaşları, BKVAN fare modelini kullanarak, in vivo DC sayısındaki artışın virusa özgü CD8 T hücrelerinin sayısındaki artışla bağlantılı olduğunu göstermiştir. Doğal öldürücü (NK; natural killer) hücreler de böbrek transplant alıcılarında BKV enfeksiyonunun kontrolünde önemlidir. Bohl ve arkadaşları, donör veya alıcıda HLA C7 yokluğunun artmış viremi riskiyle ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu ilişkinin kesin mekanizması hala net değildir, Trydzenskaya ve arkadaşlarının daha yeni gözlemleri, BKV'ye karşı immün savunmada öldürücü hücre immünoglobulin benzeri reseptörlerin (KIR; Killer cell immunoglobulin-like receptor) bir rolü olduğunu öne sürmüştür. BKVAN hastalarında, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında NK hücrelerinde az sayıda aktive edici KIR, özellikle de KIR3DS1 genotipinde KIR bulunduğu tespit edilmiştir. Son çalışmalar BKV'nin immün sistemden kaçma stratejilerinin NK hücrelerinin tanınmasının engellenmesi yoluyla gerçekleşebileceğini göstermiştir. Bauman, BKV'nin NK hücrelerindeki NKG2D reseptörü tarafından tanınan stres kaynaklı ligand ULBP3'ün ekspresyonunu baskılayabilen miRNA'lar ürettiğini ve böylece NK hücresi aracılı sitotoksisteyi önlediğini göstermiştir. Doğal immün mediatörler de BKV kontrolünde önemlidir. Defensinler, çok çeşitli viruslara, mantarlara ve bakterilere karşı antimikrobiyal aktivite sergileyen, doğal bağışıklığın temel bileşenidir. Dugan ve arkadaşları, human α defensin 5'inin (HD5) virusların agregasyonuna sebep olarak BKV'nin konak hücrelere bağlanmasını engellediğini göstermiştir. HD5, aynı zamanda BKV'nin yerleşik bölgesi olan ürogenital kanalda yaygın olarak bulunur ve HD5'in BKV'yi serumda nötralize edebildiği gösterilmiştir, bu

durumda ürogenital kanalda BKV'nin asemptomatik reaktivasyonuna aracılık etmede önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir.³⁹

2.8.2 Humoral immün yanıt

Humoral bağışıklığın BKV aktivitesinin düzenlenmesinde rolü tartışmalıdır. BKV'ye özgü antikorlar popülasyonun % 82'sinde bulunur. Pediatrik böbrek transplant alıcılarında yapılan çalışmalarda, BKV seronegativitesinin daha yüksek BKV replikasyonuna ve nefropati riskine sebep olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte klinik veriler humoral bağışıklığın nakil sonrası virus replikasyonuna ve polyomavirusla ilişkili hastalığa karşı tam koruma sağlamadığını bildirmektedir. Yüksek düzeyde virüri veya viremiye sahip böbrek transplant alıcıları kohortlarında, aktif viral replikasyonu görülmeyen hastalarla karşılaştırıldığında, BKV'ye özgü antikor yanıtlarının seyrinin, BKV replikasyonunun seviyesi ve süresi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁴¹

Çoğu viral enfeksiyonda, nötralize edici antikorlar viral reseptörlere bağlanarak virus tarafından enfeksiyonunun kısıtlanmasını sağlar. Viral reseptörlerdeki mutasyonlar antikor aracılı nötralizasyondan kurtulmaya neden olur. Pastrana ve arkadaşları BKV genotiplerinin, antikor reseptör bağlanmasındaki varyasyon nedeniyle başka bir genotipe karşı oluşturulan antikorla nötralizasyondan kaçabildiğini tespit etmişlerdir. Aynı grup daha önce, daha geniş bir BKV serotipi yelpazesini nötralize edebilen antikorlardan yoksun olan böbrek transplant alıcılarının greft reddi açısından daha büyük risk altında olduğunu öne sürmüştür. Bu sonuçlar, farklı BKV genotipleri üzerinde etkili olabilecek çapraz nötralize edici antikorların verilmesinin böbrek transplant alıcılarında immünosupresyon tedavisinden önce BKV enfeksiyonunu engellemek için bir strateji olabileceğini düşündürmektedir. BKV ile ilişkili nefropati sırasında böbrekte BKV'nin replikasyonu, kandaki viral yükte artışa neden olur ve bu da daha yüksek bir humoral cevabı ortaya çıkarır. BKV'ye özgü antikor yanıtları dolaşımdaki virusun nötralize edilmesinde önemlidir, ancak antikor tek başına latent enfeksiyonu engellemez. Latent viral reaktivasyonun kontrolü stabil antiviral memory T hücresi yanıtlarının indüklenmesine bağlıdır.³⁹

2.8.3. Hücresel immün yanıt

Son çalışmalarda T hücrelerinin BKV enfeksiyonunda önemli role sahip olduğu saptanmıştır. Böbrek transplant alıcılarında virüri ve vireminin kontrolünde BKV'ye özgü

T hücrelerinin önemli olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalar, immün kontrolün hem CD4 hem de CD8 T hücrelerine bağlı olduğunu ve polifonksiyonel BKV'ye özgü T hücrelerinin sıklığı ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Beş BKV proteininin tümüne karşı T hücre yanıtları gözlemlenmiştir. BKV ile enfekte bireylerde daha çok VP1 ve LTag için spesifik T hücreleri tespit edilmiştir. Sağlıklı bireylerde ve böbrek transplant alıcılarında BKV'ye özgü CD4 ve CD8 T hücreleri tespit edilmiştir. Ancak CD4 T hücrelerinin ağırlıklı olduğu belirtilmiştir. BKV enfeksiyonunda CD4 T hücrelerinin gama interferon (IFN- γ) ve tümör nekroz faktörü (TNF) dahil olmak üzere proinflamatuvar sitokinlerin salınımı ve sitolitik molekül granzim B'nin ekspresyonu yoluyla rol oynadığı da belirtilmiştir. Bu çalışmalar ayrıca CD4 T hücrelerinin, CD8 T hücre bağıışıklığının yokluğunda dahi BKV reaktivasyonunu kontrol edebildiğini göstermektedir. Ayrıca, böbrek transplant alıcılarında greft reddini önlemek için kullanılan immünosupresan ilaçların, BKV'ye özgü T hücrelerinin IFN- γ ve TNF gibi sitokinlerin salınımında azalmaya neden olabileceği bildirilmiştir. Aktif BKV replikasyonu olan böbrek transplant alıcılarında yapılan diğer çalışmalar, CD8 T hücrelerinin genel olarak LTag'ya özgü olduğunu, VP1'in ise genel olarak CD4 T hücresi yanıtı oluşturduğunu belirtmişlerdir. Mueller ve arkadaşları yakın zamanda VP3'ün BKV ile ilişkili nefropati hastalarında hem CD4 hem de CD8 T hücresi cevabına neden olduğunu göstermiştir.³⁹

2.9. BKV onkojenik potansiyeli

Bazı çalışmalar BKV enfeksiyonunun hem immünsuprese kişilerde hem de immünitesi normal kişilerde mesane kanseri için önemli risk faktörü olabileceğini belirtmiştir. BKV'nin karsinogenezdeki rolü tartışmalıdır, ancak LTag antijeninin supresör proteinler pRB ve p53'e bağlanabildiği, bunları devre dışı bıraktığı ve konak hücrelerde hücre döngüsünü başlattığı bilinmektedir. pRB'nin devre dışı bırakılması hücrenin çoğalma sürecine girmesine neden olurken, LTag'nin p53'e bağlanması apoptozu engeller. Bu da karsinogenez için elverişli ortama yol açar. LTag'nin ayrıca DNA metiltransferaz 1 genini aktive ederek tümör baskılayıcı genlerin hipermetilasyonuna neden olduğu ve böylece inaktivasyonlarını kolaylaştırdığı gösterilmiştir. Farelerde yapılan deneylerde, idrar yolu epitelinde LTag tarafından pRB ve p53'ün inaktivasyonu, insanlardaki kansere benzeyen bir tümöre neden olmuştur. Ayrıca, transplant hastalarında mesane kanseri

hücrelerinde LTag tespit edilmiş ve idrarda çok sayıda BKV viral partikülleri ile mesane kanseri vakaları arasında bir bağlantı olduğu gösterilmiştir.¹⁶

Bazı araştırma sonuçları, kronik BK polyomavirus enfeksiyonlarının virusun konak genomuna entegre olmasını sağladığını ve immün sistemi baskılanmış bireylerde viral LTag proteininin aşırı ekspresyonuna neden olabileceğini göstermektedir. Bu nedenle, p53 proteini üzerinde etkisi vardır ve konak genlerinin ekspresyonunun bozulması nedeniyle BKV'nin onkojenik özelliği bulunur.¹⁶

Ayrıca, Li ve arkadaşları BKV enfeksiyonu ve idrar yolu kanserleri (UTC'ler; urinary tract cancers) arasındaki ilişkiyi doğrulamayı amaçlamış ve 20 yıllık bir kohortta biyopsi ile kanıtlanmış BKV nefropatisi olan ve olmayan hastalar arasında UTC riskini analiz etmiştir. Sonuçlar, BKVAN hastalarının BKVAN olmayan hastalara kıyasla daha fazla allogreft kaybına, daha yüksek insidansa, daha düşük bir kansersiz sağkalım oranına ve daha erken bir başlangıç ile daha yüksek bir göreceli UTC gelişme riskine sahip olduğunu göstermiştir.⁴²

Yakın zamanda, Gorish ve arkadaşları tarafından yürütülen bir vaka kontrol çalışmasında, BKV LTag'nin prostat kanseri hastalarının doku örneklerinin % 30'unda, kontrol örneklerinin ise yalnızca % 7'sinde tespit edildiği gözlemlenmiştir. Bu da BKV'nin prostat kanseri riski ile güçlü bir şekilde ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.⁴³

BKV DNA ve/veya proteinlerinin varlığı beyin tümörleri, nöroblastom, kemik tümörleri, insülinoma, prostat kanseri ve Kaposi sarkomu gibi birçok tümör dokusunda tespit edilmiş ve Dünya Sağlık Örgütü tarafından Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı monografilerinde özetlenmiştir. BKV enfeksiyonu, böbrek nakli alıcılarında invaziv mesane kanseri ve genel popülasyonda prostat kanseri riskini artırmaktadır. Tüm bu çalışmalar, BKV'nin bir tümörojenik faktör olması olasılığını gündeme getirmektedir. Bu alan, kesin bir mekanizmanın tanımlanması ve hedefe yönelik bir anti-BKV ajanının kanser tedavisine dahil edilmesi için daha fazla araştırma yapılmasını gerektirmektedir.²³

2.10. BKV ile ilişkili hastalıklar

Primer enfeksiyon sıklıkla asemptomatiktir. Nadiren hafif solunum yolu enfeksiyonu veya ateş şeklinde karşımıza çıkabilir.⁴⁴ Primer enfeksiyon sonrası virus latent bir faza girer. Viral latensinin özellikle ürogenital sistem (böbrekler, idrar kesesi,

prostat, serviks ve vulva, ayrıca testisler, prostat ve seminifer tübüller ve semen) ve hematolenfoid dokular (periferik kan mononükleer hücreleri, tonsiller) olmak üzere çeşitli bölgelerde sürdürülebildiği bilinmektedir. Yaşlılık, gebelik ve diabetes mellitus ve konjenital immün yetmezlik, organ transplantasyonu veya HIV enfeksiyonu gibi immünsupresyon durumunda latent virus reaktif olabilir.⁴⁵ BKV sıklıkla, transplantasyon sonrası iki ana komplikasyonla karşımıza çıkabilir. Böbrek transplant hastalarının % 1 ile 10'unda BKV ile ilişkili nefropati ve allojenik hematopoetik kök hücre nakli hastalarının % 5 ile 25'inde BKV ile ilişkili hemorajik sistit, ayrıca BKV üreteral stenoz ve bazı kanserlere de sebep olabilir¹. Bunların dışında pnömoni, retinit, vaskülopati, meningoensefalit ve Guillain-Barre sendromuna neden olan BKV vaka raporları mevcuttur.²³

2.10.1. Allojenik hematopoetik kök hücre nakli sonrası BKV enfeksiyonu

Allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonu, çeşitli malign ve malign olmayan hematolojik hastalıklar için kullanılan bir tedavi yöntemidir.⁴⁶ Şiddetli tübülointerstisyel nefrit ve üreter darlığı sıklıkla böbrek transplant alıcılarında görülürken, allojenik hematopoetik kök hücre nakli sonrası BKV enfeksiyonu genellikle hemorajik sistit şeklinde karşımıza çıkar. HC allojenik HKHT alıcılarının % 5-25'inde gelişir. HC, ağrılı idrar yapma ve mesane mukozasının kanaması ile karakterizedir. Durumun ciddiyeti minör hematüriden (derece 1 ve 2) mesanede pıhtı oluşumuna kadar değişebilir ve sonuçta böbrek yetmezliğine kadar gidebilir. HKHT alıcılarında HC gelişimi ve mortalite ilişkisi hakkında kesin bir veri yoktur. Gilis ve arkadaşları, mortalite ile bu hastalık varlığının ortaya çıkması arasında bir korelasyon bulamamış, hemorajik inflamasyon şeklindeki komplikasyonların daha uzun süre hastanede yatış ve tedavi için daha yüksek finansal harcama ile bağlantılı olduğunu vurgulamıştır. Benzer şekilde, Lunde ve arkadaşları HC'li bir grup (% 63) ile kontrol grubu (% 66) arasında 1 yıldaki genel sağkalım oranı arasında bir fark bulamamıştır. Buna karşılık, Cesaro ve arkadaşları, HKHT olan 107 pediatrik hastada yapılan bir çalışmada, HC'li grupta mortalitenin anlamlı derecede yüksek olduğunu bulmuşlardır. Bu, HC'nin geliştiği pediatrik HKHT alıcıları grubunda sağkalım oranının daha düşük olduğu Cesaro'nun önceki araştırmasının bulgularını (genel sağkalım HC'li grupta % 40, HC'siz grupta % 65) doğrulamıştır. HKHT durumunda BKV'nin kaynağı tam değildir, önerilen birkaç senaryo vardır. Bu,

kalıcı BKV'nin replikasyonunu tetikleyen immünsüpresyona bağlı olabilir. Diğer bir olasılık, replikasyonun NCCR bölgesindeki mutasyon veya yeniden düzenlemeler ile indüklenebileceği veya alternatif olarak viral replikasyonun BKV'nin donörden alıcıya bulaşmasının bir sonucu olabileceğidir. Tıbbi personel, tıbbi aletler veya ortak tuvaletler yoluyla hastane kaynaklı bulaşma sonucu BKV'nin replikasyonunu ileri süren çalışmalar da mevcuttur.¹⁶

HKHT sonrası BKV ile ilişkili HC'in bildirilen insidansı yetişkinlerde % 7-54 ve çocuklarda % 8-25 arasındadır. Otolog ve allojenik HKHT sonrası BK virüsünün sıklığı ve paterni benzer olsa da, BKV ile ilişkili HC özellikle allojenik HKHT alıcılarında gözlenmektedir. BKV ile ilişkili HC'nin patogenezinde, özellikle de graft versus host hastalığı (GVHD; Graft-versus-host disease) durumunda, kendi başına BK virüsünden ziyade alloimmünitenin en önemli rolü oynadığı öne sürülmüştür. Son çalışmalar, haploidentik donörlerle yapılan allojenik HKHT alıcıları arasında BKV ile ilişkili HC insidansında keskin bir artış olduğunu bildirmiştir. Bu hastalar genellikle GVHD profilaksisinin bir parçası olarak nakil sonrası siklofosfamid (PTCy; post-transplant cyclophosphamide) almaktadır. GVHD profilaksisi olarak PTCy kullanımının BKV ile ilişkili HC'ye iki mekanizma ile katkıda bulunduğu öne sürülmüştür. İlk olarak, BKV tutulumundan bağımsız olarak doğrudan mesane mukozasında hasara neden olur. İkinci olarak, PTCy sonrasında gözlenen gecikmiş T-hücresi rekonstitüsyonu, dolaşımda BKV'ye özgü T-hücrelerinin azlığına yol açmakta ve bu da immün sistem eksikliği nedeniyle BKV replikasyonuna zemin hazırlamaktadır. BKV ile ilişkili HC ile ilişkili risk faktörleri genel olarak hastayla ilişkili, nakille ilişkili ve virusla ilişkili olarak üç ana grupta sınıflandırılabilir. Hastayla ilgili: yaş, sitopeniler, nakille ilgili: akraba dışı donör, kök hücre kaynağı, miyeloablative hazırlama rejimi, GVHD, CMV seropozitifliği, virusla ilişkili faktörler ise yüksek düzeyde BKV virüsü ve/veya viremidir.²

2.10.2. Böbrek transplant alıcılarında BKV enfeksiyonu

Transplantasyon sonrası erken dönemde (<1 yıl), böbrek transplant alıcılarında, aşırı immünosupresyon durumunda, BK virus enfeksiyonu gelişebilir. Böbrek naklinden sonra BKV aktive olarak hastaların % 30-40'ında virüriye, % 10-20'sinde viremiye ve yaklaşık % 5'inde BKV ile ilişkili nefropatiye (BKVAN) neden olabilir.⁴⁷

BKVAN'lı bazı hastalarda geri dönüşü olmayan böbrek hasarı ve naklin kaybıyla sonuçlanır. BKVAN, BK polyomavirus tarafından indüklenen en ciddi ve en iyi tanımlanmış komplikasyondur. İmmünsüpresyon durumlarında, BKV, renal tübüllerin epitel hücrelerinde replike olur ve bazal membranın erezyonu ile nekroz ve litik yıkıma neden olabilir.¹⁶ Bu, interstisyel alanda tübüler sıvının birikmesini sağlar, bu da interstisyel fibrozis ve tübüler atrofiye neden olur, yapısal elemanlara (nefronlar) zarar verir ve sonuç olarak nakledilen böbreğin başarısızlığına neden olur. Klinik sendromların ve nefropatinin gelişiminde çeşitli BKV alt tiplerinin nedensel rolleri arasında farklılıklar olup olmadığı büyük ölçüde bilinmemektedir ve mevcut raporlar, BK polyomavirusunun genotip IV ile enfeksiyonunun daha yüksek BKVAN riski ile bağlantılı olabileceğini göstermektedir. Organ nakli alıcılarında BKV varlığı en sık idrar yolu enfeksiyonlarına neden olur. Böbrek nakillerinde hastalık nakledilen böbrekte meydana gelirken, kalp, karaciğer veya akciğer gibi diğer organların nakillerinde BKV enfeksiyonu alıcının doğal böbreklerinde ve bazen de diğer organlarda görülür.¹⁶

Renal allograft fonksiyonunun azalması en sık görülen prezentasyondur. Hasta asemptomatiktir ve serum kreatinininde progresif yükselme görülür.³⁹

BKV ile ilişkili nefropati geliştiğinde, genellikle glomerüler filtrasyon hızında azalma, hastaların % 19'unda hematüri ve hastaların % 48'inde protein atılımının <1 g/gün olduğu proteinüri ile akut veya ilerleyici allograft disfonksiyonu şeklinde kendini gösterir.²³

2.11. Hemorajik sistit

Sistit, idrar kesesinin iltihaplanmasıdır; akut veya kronik olabilir ve semptomlar hafif dizüriden hayatı tehdit eden ciddi kanamaya kadar değişebilir. Hemorajik sistit ise hematüriye neden olan mesane transizyonel epitel ve ilişkili kan damralarının nekrozudur. Farklı etyolojik sebeplerden kaynaklanabilir. Kimyasallar, toksinler, radyasyon, mekanik sebepler ve enfeksiyonlar (bakteriyal, fungal, paraziter, viral) olabilir. Semptomlar dizüri, sıklıkla idrar yapma, irritatif semptomlar, suprapubik ağrı ve hematüridir.⁴⁸

Hematopoetik kök hücre nakli, lösemi ve lenfoma gibi geniş bir malign hastalık grubuna ve malign olmayan metabolik hastalıklar ve immün yetmezlik sendromlarına sahip hastalar için önemli bir tedavi seçeneğidir. Buna karşılık, nakil ile ilişkili çeşitli

komplikasyonlar nedeniyle tedavi başarısızlığı olabilir. HKHT hastalarında yaklaşık üç ile altı ay süren geçici ciddi immün baskılanma olabilir. Çeşitli mikroorganizmaların neden olabileceği enfeksiyonlar, immün yetmezliğin bu aşamasında mortalite ve morbiditenin temel sebebidir. HKHT sonrası ölümlerin % 11'i enfeksiyonlardan kaynaklanmaktadır ve bunların üçte biri viral enfeksiyonlar olup en sık adenovirus (ADV), Epstein-Barr virus (EBV), cytomegalovirus (CMV) ve BK virusudur. BKV hemorajik sistitin ana nedenlerinden biridir. Hemorajik sistit HKHT sonrası ciddi komplikasyonlardan biridir. HC semptomları pıhtılı veya pıhtısız mikroskobik veya makroskobik hematüri, dizüri, sık idrar yapma, inkontinans, abdominal veya suprapubik ağrı, üriner obstrüksiyon ve böbrek veya mesane hasarı şeklinde karşımıza çıkabilir. HC hematüri şiddetine göre dörde ayrılır: mikroskobik hematüri (derece 1), makroskobik hematüri (derece 2), pıhtılı hematüri ve transfüzyon ürünü ihtiyacı (derece 3), pıhtılı hematüri ve böbrek fonksiyon bozukluğu (derece 4). HC görülme zamanına göre de iki gruba ayrılır: Erken başlangıçlı HC, HKHT'dan sonraki 1 hafta içinde ortaya çıkar. Siklofosfamid, busulfan ve etoposid ve bunların metabolitleri ile hazırlama rejiminin ve tüm vücut ışınlamasının neden olduğu toksik etkilerin sonucudur. HKHT'dan 2 ile 8 hafta sonra ortaya çıkan geç başlangıçlı HC, ağırlıklı olarak BK ve JC polyomavirus, adenovirus tip 11 ve CMV gibi bazı viruslarla birlikte görülür. Yakın zamanda yayınlanan bir sistematik derlemede, kök hücre nakli yapılan hastaların % 25 ile % 100'ünde BKV virüsünün ortaya çıktığı tanımlanmıştır. Yüksek BKV virüri seviyeleri, daha yüksek HC gelişme riski ile ilişkilidir. Hastaların % 40 kadarında BKV ile ilişkili hemorajik sistite yol açabilir.⁴⁹

BKV, HKHT alıcılarının morbiditesini artırır, hastanede kalış süresini uzatır, ölüm riskini artırır ve sağlık hizmeti maliyetlerini yükseltir. Çeşitli çalışmalarda yüksek düzeyde virüri ve/veya viremi varlığı BKV-HC tanısı ile ilişkilendirilmiştir. Avrupa Lösemi Enfeksiyon Hastalıkları Konferansı (ECIL; European Conference on Infections in Leukaemia) tarafından BKV-HC için tanımlanan ve yayınlanan diğer risk faktörleri arasında akut graft-versus-host hastalığı (GVHD), hazırlama rejimi tipi, kök hücre kaynağı, donör tipi ve >7 yaş yer almaktadır.⁵⁰

BKV ile ilişkili HC pediatrik HKHT alıcılarında % 8-% 25'inde ve yetişkin alıcıların % 7-% 54'ünde görülür.⁵¹

BKV ile ilişkili HC'nin klinik özellikleri genel olarak iki gruba ayrılabilir; irritatif sendromlar ve obstrüktif sendromlar. İrritatif sendrom, dizüri, pelvik ağrı gibi alt üriner sistem semptomlarıyla karakterizedir. Buna karşılık obstrüktif sendrom, mesane tutulumuna bağlı idrar tıkanıklığı ile karakterizedir ve sonuçta tübülo-interstisyel nefrite neden olarak böbrek yetmezliğine yol açabilir. HKHT alıcılarında asemptomatik BKV virüsünün prevalansı yüksektir, ancak bu hastaların yalnızca bir kısmında semptomatik HC gelişmektedir. İdrar viral yükü $>10^7$ gEq/ml genom eşdeğeri olarak tanımlanan yüksek düzey BKV virüsü sergileyen hastalar, semptomatik BKV ile ilişkili HC'nin ortaya çıkması açısından daha riskli kabul edilir. Hastaların yaklaşık üçte ikisinde, genellikle klinik belirtilerin başlamasından önce yüksek plazma viral yükü ($>3-4 \log_{10}$ kopya/ml) bulunmaktadır. Plazma viral yükündeki düşüş, bu hastalarda klinik iyileşme ile aynı zamana denk gelir. Cesaro ve arkadaşları, pediatrik HKHT alıcılarında BKV virüsü ve viremi yüklerinin klinik sonuçlarla ilişkisini prospektif olarak incelemiştir. HC için maksimum duyarlılık ve özgüllüğe sahip BKV idrar ve kan viral yüklerinin eşikleri sırasıyla $>10^7$ gEq/ml (sensitive % 86 ve spesifite % 60) ve $>10^3$ gEq/ml (sensitive % 100 ve spesifite % 86) bulunmuştur. Laskin ve arkadaşları, pediatrik ve yetişkin HKHT alıcılarında BKV'nin doğal seyrini incelemiştir. Araştırmacılar, ilk 3 aydaki asemptomatik yüksek BK viremisinin ($\geq 10^4$ kopya/ml) HKHT'den 2 yıl sonra tüm nedenlere bağlı mortalite ve renal disfonksiyon ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu bildirmiştir.²

ECIL, BK virus ile ilişkili hemorajik sistit için bir kılavuz sunmaktadır. Tanı kriterleri sistit, grade 2 veya daha yüksek hematüri ve BK viral virüsü $\geq 7 \log_{10}/\text{ml}$ 'nin olmasını içerir. BK virus hem kanda hem de idrarda tespit edilebilir. BKV virüsü çoğunlukla viremi öncesi gelir ve ayrıca viremi düzeldikten sonra düzelir. İdrardaki viral yük genellikle kandan daha yüksektir, bu sebeple virüsü tespiti tanıda daha duyarlıdır. Buna karşılık vireminin pozitif prediktif değeri % 50 ile % 60 arasında iken virüsünün % 40'tır.⁵²

2.12. Tanı

Bir virusun çoğalması, latent kaldığı bölgenin dışında genetik materyalinin varlığına dayanarak teşhis edilir. BKV durumunda, latent bölgesi böbreklerdir ve genellikle hastanın idrar veya kan örneği test edilir. Örnekte bulunan virus partiküllerinin yükü düzenli olarak izlenmelidir, çünkü idrarda ve özellikle immünsuprese bireylerde

kanda tespit edilmesi transplantın reddine yol açabilecek ciddi komplikasyon riski taşır. Tıbbi laboratuvarlarda BKV'yi tespit etmek için yaygın olarak kullanılan yöntemlerden biri polimeraz zincir reaksiyonudur (PCR; polymerase chain reaction). PCR, seçilen bir DNA veya RNA dizisinin enzimatik amplifikasyonunu sağlayan moleküler bir tekniktir. BKV durumunda, PCR genellikle majör protein VP1, LTAğ veya NCCR'yi kodlayan genlerdeki yüksek oranda korunmuş dizileri çoğaltmak için gerçekleştirilir. Polimeraz zincir reaksiyonu gerçekleştirmek için hedef bölgenin dizisinin bilinmesi istenen bölgenin amplifikasyonunu sağlayan primer çiftinin tasarlanması için gereklidir. Yöntem, DNA polimerazın mevcut kalıp DNA'ya tamamlayıcı yeni bir DNA bölgesi sentezleme yeteneğinden yararlanmaya dayanmaktadır. Reaksiyonun üç ana aşaması vardır: çift iplikli DNA'nın denatürasyonu, primerlerin DNA kalıbına bağlanması (annealing) ve serbest nükleotidleri diziye ekleyen termostabil Taq DNA polimeraz tarafından zincirin sentezi (uzama, elongasyon). Bu aşamalar döngüsel olarak tekrarlanır ve birbirini izleyen her döngüde önceki döngülerde sentezlenen DNA parçaları kalıp görevi görür. Daha sonra reaksiyon karışımı elektroforeze tabi tutularak beklenen büyüklükte bir parçanın çoğaltılıp çoğaltılmadığı ve dolayısıyla virusun örnekte mevcut olup olmadığı belirlenir. Klasik ve kantitatif yöntemler arasındaki fark, kantitatif PCR'da ürünün artışı gerçek zamanlı olarak izlenmesidir. Reaksiyonda ürün miktarıyla orantılı bir floresan sinyal yayan floresan boyalar veya özel probalar kullanılır ve bu sinyalin ölçümü, ürünün artışı izlemek ve örnekdeki viral yükü belirlemek için kullanılır. Viral yük, kopya sayısı bilinen standartlardan çizilen bir standart eğriye bakılarak belirlenir. Kantitatif PCR yöntemi, BKV tanısının yanı sıra, tedavinin etkinliğini izlemek için de kullanılır. Kantitatif PCR'nin bir diğer önemli avantajı da klasik PCR'de ihtiyaç duyulan elektroforez aşamasını ortadan kaldırması, böylece tüm sürecin süresini kısaltması ve kontaminasyon olasılığının daha düşük olmasıdır. BKV, virus seviyesi artık tespit edilemeyece veya sistite yol açabilecek eşik değerin altına düşene kadar kantitatif PCR ile izlenmelidir. Amerikan Transplantasyon Derneği Enfeksiyon Hastalıkları Uygulama Topluluğu'nun kılavuzları, plazma ve idrarda BKV-DNA'nın değerlendirilmesinin değerli bir prognostik biyobelirteç olarak anlamını vurgulamaktadır. Bununla birlikte, uluslararası düzeyde karşılaştırılabilir kantitatif viral verilerin elde edilmesinde zorluklar bulunmaktadır. Bu sorunlardan dolayı karşılaştırılabilirliği sağlamak için BKV kantitatif nükleik asit amplifikasyon testinin uygun standardizasyonu ve validasyonu gereklidir.¹⁶

BKV'nin moleküler karakterizasyonu, virus varyantlarının popülasyondaki dağılımının tespiti ve izolatlar arasındaki filogenetik ilişkilerin belirlenmesi için virusun genotiplerinin tanımlanması gerekir. BKV'nin genotiplendirilmesinde yaygın bir yöntem sekanslamadır. BKV için ilk genotipleme 1993 yılında Jin ve arkadaşları tarafından yapılmış olup kapsid proteini VP1 geninin çok kısa bir parçasındaki (nükleotid 1744 ile 1812) nükleotid polimorfizmlerine dayanmaktadır. Buna dayanarak virusun dört ana genotipinin (I-IV) ayırt edilebileceğini ortaya koymuşlardır. BKV'deki genetik varyasyonla ilgili araştırma ve bilginin ilerlemesiyle, virusun subtiplerinin varlığı da tespit edilmiştir.¹⁵ Son yıllarda, plazma veya idrarda BKV mRNA seviyelerinin ölçümü, aktif BKV replikasyonunun tespiti için oldukça spesifik ve duyarlı bir yöntem olarak kullanılmaya başlanmıştır.⁴⁹ İdrarın sitolojik incelemesinde ortaya çıkan karakteristik BK virus ile enfekte hücreler, renal karsinom hücrelerine benzerliklerinden dolayı “Decoy hücreleri” olarak adlandırılır. Bunlar tübüler epitelyal veya ürotelyal hücrelerdir ve yoğun bir kromatin ile çevrili buzlu cam görünümünde nükleer inklüzyonlara sahiptir. Decoy hücreler polyomavirus replikasyonunun bir belirteci olmasına rağmen, mutlaka BKV'ye bağlı sistit veya nefropatisini göstermezler. Bazı çalışmalar, nakil hastalarında polyomavirus nefropatisi taraması için Decoy hücrelerin varlığını kullanmaya çalışırken yüksek yanlış pozitif oranlar ve düşük pozitif prediktif değerler göstermiştir. Bununla birlikte, bu çalışmalardan bazıları idrar sitolojisi taramalarında Decoy hücrelerin yokluğunun polyomavirus nefropatisi için yüksek negatif prediktif değerlere sahip olduğunu da bulmuştur. İdrar örnekleri ayrıca negatif boyama ile elektron mikroskopisi yoluyla polyomavirus-Haufen (PV-Haufen) adı verilen küme benzeri PV agregatlarının varlığı açısından da taranabilir. PV-Haufen'in varlığı veya yokluğu, BKV nefropatisi için son derece yüksek pozitif ve negatif prediktif değerlere sahiptir. Ayrıca, dökülen PV-Haufen miktarı hastalık şiddeti ile iyi korelasyon göstermektedir.²²

2.13. Tedavi

Hemorajik sistite karşı korunma yöntemlerinin uygulanması önemlidir. Semptomatik hastalığa ilerleme riskini azaltmak için yüksek BK virürisi ($>10^7$ kopya/ml) tespit edilmesi durumunda en çok uygulanan preemtif tedavi immünosupresyon rejiminin azaltılmasıdır.⁴⁹

İdrar alkalizasyonu, hiperhidrasyon ve 2-merkaptoetan sodyum (MESNA; sodium 2-mercaptoethane sulfonate) gibi önleyici tedbirlerin kullanılması nedeniyle erken başlangıçlı HC nadir hale gelmiştir. MESNA, siklofosfamidin ana toksik metaboliti akroleini inaktive edebilir. Bu nedenle üroprotektif bir ajan olarak kabul edilir ve kullanılır.⁴⁹

Terapötik yaklaşım hemorajik sistit ciddiyetine ve dinamiklerine bağlı olup cidofovir, oral levofloksasin, analjezi, antiinflamatuvar, intravenöz immunglobulin kullanımı ve ayrıca hiper-hidrasyon, zorlu diürez ve renal obstruksiyon ve pıhtı oluşumunu önlemek için sürekli mesane irrigasyonunu içerir.⁴⁹

BK virusu ile ilişkili hafif HC vakaları sadece destekleyici bakım ile 2 hafta içinde düzelir. Ciddi vakalarda, böbreklerin işlevini korumak için sistoskopi ve kateterizasyon yapılmalıdır. Aşırı kanama ve hayatı tehdit eden durumlarda, sistektomi gibi cerrahi müdahale düşünülmelidir. Bazı klinisyenler mesaneye yerleştirilen topikal ajanlar (alum, formalin) ve prostaglandin E1 kullanmaktadır. Bu yöntemler tartışmalıdır ve klinik olarak kanıtlanmamıştır. BKV'ye karşı kanıtlanmış bir antiviral ilaç bulunmamaktadır. Ancak klinik uygulamalarda çeşitli ilaçlar kullanılmaktadır. Anti-polyomavirus aktivitesine sahip asiklik bir nükleozid analogu olan sidofovirin (CDV; cidofovir) BK virusuna karşı aktivitesi olduğu in vitro çalışmalarda gösterilmiştir, sidofovir başlangıçta AIDS hastalarında CMV retinitinin tedavisi için ve gansiklovire dirençli CMV enfeksiyonlarının tedavisi için ikinci basamak ilaç olarak ruhsatlandırılmıştır. Sidofovir tedavisi, CMV replikasyonunu baskılar ve BK virüsünü önemli ölçüde azaltır. BKV-HC için intraveziküler sidofovir tedavisi umut verici bir yöntem gibi görünmektedir. İlaç, 5 mg/kg dozunda kullanılır ve 2-7 kez uygulandığında, hastaların % 59'unda semptomların klinik olarak tamamen düzeldiği, % 28'inde kısmi yanıt alındığı ve % 13'ünde semptomlarda değişiklik olmadığı görülmüştür. İntraveziküler tedavinin başlıca yan etkisi şiddetli mesane spazmları olmuştur, CDV dışında, kalsinörin inhibitörleri, kinolon antibiyotikler, nalidiksik asit ve oksolinik asit de BK virus replikasyonunu in vitro olarak inhibe edebilir.²⁸

2.13.1. Ciddi HC vakalarının (derece 2 ve 3) yönetimi

2.13.1.1. Pıhtılaşma faktörleri ve antifibrinolitik ajanlar ve PRP (platelet rich plasma)

Pıhtılaşma faktörleri (rekombinant faktör VIIa veya VIII, faktör XIII) ve antifibrinolitik ajan aminokapronik asit kullanımı hematolojik homeostazı sağlar. Bazı çalışmalar kanayan mesane mukozasına endoskopik sprey aplikatör aracılığıyla fibrin yapıştırıcı uygulanmasını önermiştir. Bu uygulamanın, kanama etyolojisinden bağımsız olarak hematüriyi ve semptomları azalttığı görülmüştür. Bir çalışmada, fibrin yapıştırıcı uygulamasından sonra ağrının sonlanması ve tam remisyonun kümülatif insidansı sırasıyla %100 ve %83 olarak bulunmuştur. Son zamanlarda HC hastaları için kullanılan bir diğer kan ürünü de trombosit zengin plazmadır (PRP; platelet rich plasma). Masieri ve arkadaşları HKHT sonrası BKV-HC tedavisi için yeni bir endoskopik teknik önermişlerdir. Kanayan bölgelerin elektrokoagülasyonundan sonra mesane mukozasına PRP bileşimini intravezikal olarak kullanmışlardır. PRP kullanımının temeli, hemostaz sağlayarak vaskülarizasyonu hızlandırmak, yara iyileşmesini ve doku onarımını hızlandırmaktır. Genel olarak, hastaların % 60'ı tedaviye tam yanıt vermiş ve herhangi bir intraoperatif komplikasyon bildirilmemiştir. Bu nedenle, bu yeni teknik BKV-HC tedavisi için güvenli, uygulanabilir, invazif olmayan ve tekrarlanabilir bir seçenek gibi görünmektedir. Tüm hastalarda ağrının azalmasının yanı sıra dizüri, ani idrar yapma isteği ve sıklığının ortadan kalktığı gözlenmiştir. Tüm bu yöntemler homeostazı sağlamak ve kanamayı azaltmak için kullanılır. Ancak kanama devam eder ve anemiye yol açarsa kan transfüzyonu düşünülmelidir.⁴⁹

2.13.1.2. Mesane irrigasyonu

Sürekli mesane irrigasyonu ve intravezikal tedavi, solüsyonları ve ilaçları doğrudan mesaneye vermek için kullanılır. Bu prosedürler HC'nin nedenine bakılmaksızın uygulanabilir. Tıkaçıcı pıhtılar yok ise, sadece salin solüsyonu ile hidrasyon yapılabilir. Eğer pıhtılar mesane çıkışını tıkiyorsa, pıhtının çıkarılması gereklidir. Daha fazla pıhtılaşmayı engellemek için normal salin ile sürekli mesane irrigasyonu yapılır. Hastalık devam ederse, mesane kondroitin sülfat, sodyum hyaluronat, prostaglandinler (PGE1, PGE2 ve PGF2 α), formalin ve alum gibi çeşitli ajanlarla irrigate edilebilir. İntravezikal sodyum hyaluronatın kullanıldığı bir çalışmada, yedi hastadan beşinde tam yanıt elde edilmiş ve herhangi bir lokal veya sistemik yan etki gözlenmemiştir. Alum irrigasyonu vazokonstriksiyon ve kapiller permeabilityi azaltarak hastaların % 60-100'ünde hematüriyi tamamen ortadan kaldırır. Bu ajanlar

çoğunlukla viral olmayan HC nedenleri için kullanılmaktadır ve viral nedenlerdeki etkinlikleri henüz tam olarak bilinmemektedir.⁴⁹

2.13.1.3. Hiperbarik oksijen tedavisi

Hiperbarik oksijen tedavisi (HBO; Hyperbaric oxygen therapy), yüksek basınç altında % 100 oksijen uygulamasını içeren non-invaziv bir tekniktir. Kötü perfüze olmuş bölgelere nüfuz eder. HBO, hipoksik hasarın doku hasarına neden olduğu birçok tıbbi durum için birincil veya tamamlayıcı tedavi olarak uygulanmaktadır. Radyasyon sonrası HC'de HBO tedavisinin mekanizması iyi bilinmektedir. Hasarlı dokuda fibroblastların proliferasyonunu indükler, anjiyogenezi ve yara iyileşmesini teşvik eder. Hasarlı hipoksik ürotelyum dokusu iyileşir. HBO tedavisi BKV-HC tedavisi için çeşitli çalışmalarda kullanılmıştır. HBO tedavisinin son tedavi basamağı olarak kullanıldığı bir çalışmada iyi tolere edilmiş, iyi klinik ve laboratuvar sonuçları göstermiş ve herhangi ciddi yan etki görülmemiştir. Savva-Bordalo ve arkadaşları yaptıkları çalışmada HBO tedavisinden sonra BKV-HC hastalarının % 94'ünde hematürinin klinik olarak düzeldiğini gözlemlemiştir. Ayrıca, HC tanısından sonra HBO tedavisine daha erken başlayan hastalarda daha hızlı yanıtlar bildirmişlerdir. HBO tedavisinden sonra BK virüsünün daha düşük olduğunu bulmuşlardır. Bununla birlikte, kesin etkinliğini belirlemek için prospektif, randomize ve iyi kontrollü çalışmalar gereklidir.⁴⁹

2.13.2. Cerrahi tedaviler

Çok ciddi vakalarda, bilateral perkütan nefrostomi tüpleri, selektif arteriyel embolizasyon, koterizasyon ve total veya parsiyel sistektomi gibi ürolojik müdahale ve cerrahi yöntemler düşünülmelidir.⁴⁹

2.13.3. Farmakolojik tedaviler

Florokinolonlar; siprofloksasin ve levofloksasin, BKV ile ilişkili HC'nin tedavisinde kullanılan ilk ajanlardan biridir. Florokinolonlar, topoizomeraaz enzimini inhibe eder. Viral replikasyonu kısıtladığına inanılmaktadır. Bazı çalışmalar, florokinolonların kullanımıyla BK virüsü ve viremisinde azalma olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, bunun klinik bir iyileşmeye dönüşüp dönüşmediğini gösteren net bir

kanıt yoktur. Etkinlikleri klinik çalışmalarda değerlendirilmemiştir ve BKV ile ilişkili HC'nin yönetimindeki rolleri şüphelidir.²

2.13.3.1. İntravenöz sidofovir

Sidofovir bir sitozin nükleotid analogudur ve farklı doz programlarında (haftada 0,5-5 mg/kg) probenesid ile birlikte intravenöz enjeksiyon şeklinde kullanımı değişken klinik ve viral sonuçlar (% 60 ila % 86) verir. Nefrotoksisite, intravenöz sidofovirin ana yan etkisidir ve %50'ye varan oranlarda görülür. BKV ile ilişkili 3. ve 4. derece HC, klinik yanıt alınana kadar veya en fazla 4 hafta boyunca sidofovir ile tedavi edilmesini gerektirir. Kanada'da yakın zamanda yapılan retrospektif bir çalışmada, şiddetli (derece 3 veya 4) BKV ile ilişkili HC'si olan hastaların yaklaşık üçte ikisinde en azından kısmi yanıt gözlenmiş, intravenöz veya intravezikal sidofovir alan hastalar arasında karşılaştırılabilir sonuçlar elde edilmiş ve üçte birinde tam yanıt elde edilmiştir. Hastaların üçte birinde renal toksisite gözlenmiş ve uygulama şeklinden (intravenöze karşı intravezikal) bağımsız olarak gözlenmiştir. Yakın zamanda probenesid içermeyen düşük doz sidofovir (haftalık 0,5-1,0 mg/kg) ile karşılaştırılabilir sonuçlar bildirilmiştir. Mevcut literatür göz önünde bulundurulduğunda, BKV ile ilişkili HC hastalarında sidofovir uygulaması için en uygun dozaj programı, uygulama yolu ve zamanlama henüz netleşmemiştir.²

2.13.3.2. Birincidofovir

Sidofovirin ön ilacı birincidofovir oral kullanılır, çift sarmallı DNA viruslarına karşı in vitro aktivite gösterir ve nadiren nefrotoksisiteye neden olur. Bazı çalışmalar allojenik HKHT sonrası BKV ile ilişkili nefropatide etkinliğini desteklemektedir. Buna karşılık, sınırlı bulunabilirliği ve BKV ile ilişkili HC'deki etkinliğine ilişkin yetersiz veriler, brincidofoviri BKV ile ilişkili HC için daha az tercih edilir kılmaktadır.²

2.13.3.3. Leflunomid

Leflunomid pirimidin sentez inhibitörüdür. BKV replikasyonunu ve virion oluşumunu engeller. HKHT alıcıları arasında BKV ile ilişkili HC'de leflunomid ile ilgili sınırlı çalışma vardır ve hastaların yaklaşık %50'sinde tam yanıt elde edilmiştir. Chen ve arkadaşları 14 hastadan oluşan bir vaka serisinde leflunomid ile % 50 tam yanıt oranı ve % 35,7 kısmi yanıt oranı bildirmiştir. Bu hastalarda leflunomid kullanımı iyi tolere

edilmiş ve çalışma sırasında GVHD'de ilerleme gözlenmemiştir. Park ve arkadaşları, önemli gastrointestinal ters etki veya sitopeniler olmaksızın, BKV ile ilişkili dört ciddi HC hastasında leflunomid ile % 50 tam yanıt bildirmiştir.²

2.13.3.4. Vidarabin

Vidarabin pürin analogudur. Viral DNA polimerazı inhibe ederek BKV replikasyonunu engeller. BKV ile ilişkili HC'de parenteral bir ilaç olarak kullanımı vaka raporları şeklinde tanımlanmıştır. BKV'ye karşı antiviral aktivitesi henüz doğrulanmamıştır ve son 20 yılda bu molekül hakkında yayınlanmış bir rapor bulunmamaktadır.²

2.13.3.5. İntravenöz immünoglobulin

BKV ile ilişkili HC için intravenöz immünoglobulinin (IVIG) klinik kullanımı Aldiwani ve arkadaşları tarafından, eş zamanlı intravenöz siprofloksasin alan bir pediatrik hastada tanımlanmıştır. IVIG kullanımı muhtemelen IVIG preparatlarının BKV de dahil olmak üzere çok çeşitli viruslara karşı antikor içermesinden esinlenmiştir. Kılavuzlar BKV ile ilişkili HC'nin tedavisinde IVIG kullanımını önermemektedir.²

2.13.3.6. Keratinosit büyüme faktörü

Rekombinant keratinosit büyüme faktörü olan palifermin üretelyal hücre poliferasyonunu ve onarımını teşvik ettiği varsayımına dayanır. Yüksek maliyetli ve kısıtlı bulunabilirliği nedeniyle kullanımı kısıtlıdır.²

2.13.3.7. Östrojenler

Anekdot niteliğindeki raporlar, östrojenlerin mesane mikrovaskülatürü üzerinde dengeleyici bir etki göstererek, mesane mukozası üzerindeki koruyucu etkisini desteklemektedir.²

2.13.4. Adaptif hücre tedavisi

Virusa spesifik T hücreleri (VST) dirençli HC'li hastalar için alternatif bir tedavi seçeneği olabilir. Virusla özgü spesifik T hücre transferinin ilk uygulamaları, umut verici sonuçlarla antiviral bağışıklığın geri kazanılmasına yol açan nonspesifik donör lenfosit

infüzyonlarına dayanır. Bununla birlikte, infüze edilen hücreler, GVHD'nin gelişmesine veya alevlenmesine neden olabilir. Sonuç olarak, virusa spesifik T hücrelerinin saflığını ve viral sitotoksisiteyi artırmak ve aynı zamanda alloreaktiviteyi en aza indirmek için farklı yaklaşımlar geliştirilmiştir. Adaptif virusa özgü T hücrelerinin infüzyonu, viral replikasyonu önleyebilir ve antiviral tedavilere yanıt vermeyen hastalarda antiviral immüniteyi sağlayabilir. Adaptif VST'lerin infüzyonu neredeyse 30 yıldır kullanılmaktadır. VST infüzyonu, virusların nakil sonrası komplikasyonlarında önemli iyileşme sağladığından, BK ve JC polyomavirusları da dahil olmak üzere diğer birçok virus için kolayca uygulanabilir. HKHT sonrası BKV-HC tedavisinde VST kullanıldığı bir çalışmada, VST sitokin yakalama yöntemiyle üretilmiş ve bir hastaya transfüze edilmiştir. Hastada GVHD, greft reddi veya yan organ toksisitesi gibi herhangi bir komplikasyon olmaksızın HC'nin tamamen düzeldiği görülmüştür. Papadopoulou ve arkadaşları 2014 yılında EBV, CMV, ADV, BKV ve HHV6 viruslarına karşı multivirus spesifik bir T hücre ürünü üretmiştir. Çalışmaya 7'sinde BK virusu reaktivasyonu olan toplam 11 hasta dahil edilmiştir. Transfüzyondan sonra, 5 hastada tam ve 1 hastada kısmi yanıt elde edilmiştir. Bir hasta infüzyona yanıt vermemiştir. BKV-HC durumunda VST infüzyonu, erken klinik araştırma aşamasında olan yeni bir terapötik tekniktir. Yayınlanan makalelerin çoğu vaka raporlarıdır ve az sayıda hasta üzerinde gerçekleştirilmiştir. Bu nedenle günümüzde bu yaklaşımın etkinliği ve güvenliği konusunda herhangi bir sonuca varılamamaktadır.⁴⁹

2.13.5. Mezenkimal stromal hücreler

Mezenkimal stromal hücreler immünmodülatör etkilidir. Çeşitli mezenkimal dokulara farklılaşabilirler. Hemorajik sistitte direk mesane epiteline farklılaşabilir ve doku onarımını uyarabilirler. Bu bağlamda, bir pilot çalışmada, HKHT sonrası ciddi HC'si olan 12 hastanın 8'inde mezenkimal stromal hücre infüzyonundan sonra hızlı ve anlamlı bir yanıt gözlenmiştir. Ayrıca, retrospektif bir çalışmada HKHT sonrası 7 HC hastasının 5'i bu tedaviye yanıt vermiştir. Tüm bu çalışmalar, mezenkimal stromal hücrelerin insanlarda akut toksisite olmaksızın infüzyonunun güvenli olduğunu ortaya koymuştur.⁴⁹

3. GEREÇ VE YÖNTEM

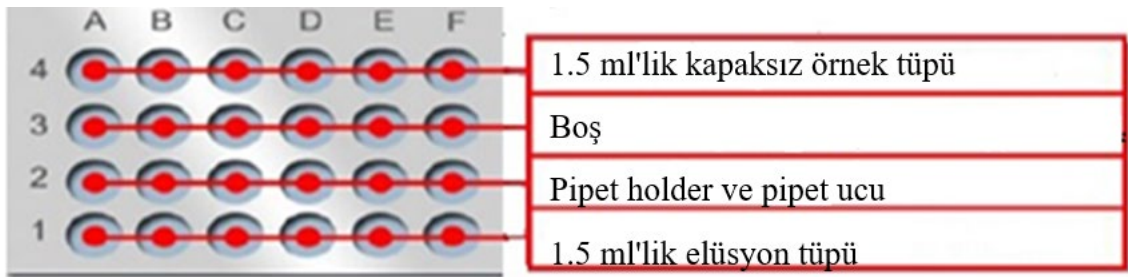
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Balcalı Hastanesi, Pediatrik Onkoloji Bilim Dalı'nda 2020 Ocak ve 2022 Eylül döneminde HKHT yapılan retrospektif 65 hasta ve 2022 Ekim-2023-Ekim döneminde ise prospektif izlenen 15 hasta olmak üzere toplam 80 hasta çalışmaya dahil edildi. Retrospektif olarak incelenen hastalara ait demografik, klinik ve virolojik veriler kaydedildi. Prospektif olarak izlenen HKHT yapılan hastalarının nakilden önceki haftada bir, nakil sonrası ilk üç ay haftada bir ve bir yıla kadar ayda bir kez olmak üzere BKV varlığı açısından idrar ve kan örnekleri incelendi. HKHT yapılan hastalardan steril kapta idrar ve BKV virüsü 10^7 kopya/ml üstünde olan hastalardan viremi için EDTA'lı tüpte kan örnekleri alındı. Uygun koşullarda ve yeterli miktarlarda alınan idrar ve kan örnekleri kısa sürede laboratuvara ulaştırıldı. Örnekler Hettich EBA 8S cihazında 2000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası örneklerin süpernatant kısımları ayrıldı. Kan örneklerinin süpernatant kısmı alınarak tekrar 2000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi ve plazma kısmı ayrıldı. İdrar örneklerinin süpernatantı ise 2 ml'lik steril mikrötüplere alındı. Örnekler incelenene kadar -20°C 'de saklandı. Çalışmanın ilk aşamasında hastalara ait idrar ve plazma örneklerinden DNA ekstraksiyonu yapıldı. Ardından BKV enfeksiyonunun moleküler tanısında kantitatif real-time PCR testi ile BKV DNA araştırıldı. Ayrıca klinik olarak CMV enfeksiyonu şüphelenilen hastalardan alınan kan örneklerinde kantitatif real-time PCR ile CMV DNA varlığı test edildi.

3.1. Viral DNA ekstraksiyonu

İdrar ve plazma örneklerinden viral DNA eldesi için yapılan ekstraksiyon işleminde Magnesia Viral Nucleic Acid Extraction Kit EP (Anatolia Geneworks, Türkiye) kullanıldı. DNA ekstraksiyonu üretici firmanın önerilerine göre aşağıdaki gibi yapıldı. İdrar ve plazma örneklerden viral DNA ekstraksiyonu için otomotize nükleik asit izolasyon cihazı olan Magnesia 16 (Anatolia Geneworks, Türkiye) kullanıldı.

3.1.1. Viral DNA ekstraksiyon aşamaları

- Ekstraksiyon yapılacak cihazda 2 kartuş ve 2 örnek bloğu olmak üzere 4 adet metal blok bulunmaktadır (Şekil 3.1).
- Sekiz bölmesi bulunan kartuş bloğuna her hasta örneği için ok yönünde bir kartuş eklendi (Şekil 3.2).
- Örnek bloğunun A1 satırına 1.5 ml'lik elüsyon tüpleri yerleştirildi, üzerlerine hasta numaraları yazıldı. Ekstraksiyon bittiğinde ekstraktlar bu tüplerde toplandı.
- Örnek bloğunun A2 satırına pipet holder ve pipet uçları yerleştirildi.
- Örnek bloğunun A3 kısmı boş bırakıldı.
- Örnek bloğunun A4 satırına 1.5ml'lik kapaksız örnek tüpleri konulup, içerisine her bir hasta örneği için 10µl carrier RNA (taşıyıcı RNA) ve 20µl proteinaz K ve hastanın örneğinden 400µl eklendi.
- Örnek ve kartuş blokları ekstraksiyon cihazına yerleştirilip, çalışılan kitin protokolüne göre ekstraksiyon başlatıldı.
- Cihaz ekstraksiyon işlemini tamamladıktan sonra örnek bloğunun ilk satırında bulunan numaralandırılmış 1.5 ml'lik elüsyon tüplerinde 60µl ekstrakt toplandı. Hemen çalışılmayacak ekstraktlar -20 °C'de saklandı.
- Örnek ve kartuş bloklarındaki diğer tüpler atık kutusuna atılıp cihazda dekontaminasyon amacıyla 30 dakikalığına ultraviyole lambası açıldı.



Şekil 3.1. Metal Blok



Şekil 3.2. Kartuj

3.2. Kantitatif real-time BKV PCR testi

BKV DNA amplifikasyonu real-time PCR kiti Bosphore® BKV quantification kit v1 (Anatolia Geneworks, Türkiye) ile gerçekleştirildi. Bu işlem için LightCycler 96 (Roche, Germany) real-time PCR cihazı kullanıldı. DNA ekstraksiyonu, PCR ana karışımının (master miks) hazırlanması ve örneklerin ana karışıma eklenmesi 3 ayrı odada yapıldı. PCR kontaminasyonunu engellemek için reagenler, küçük hacimlerde tüplere bölündü. Aerosol bariyerli pipet uçların kullanımı, eldivenlerin sıklıkla değiştirilmesi ve yüzeylerin dekontaminasyonu için ultraviyole ışık ve sodyum hipokloritle silinmesi gibi kontaminasyona karşı genel önlemler alındı.

3.2.1. Kantitatif real-time BKV PCR test aşamaları

- Her bir örnek için BKV master miks 14.9µl ve BKV IC (internal control) 0.1µl olmak üzere 15 µl PCR karışımı hazırlandı.
- PCR karışımı hafifçe vorteksenerek hasta numarası yazılmış PCR tüplerine her bir hasta örneği için 15µl olarak dağıtıldı.
- Örnek yükleme kabineye geçilerek, hazırlanan 15µl'lik PCR karışımının üzerine 10µl örneğe ait DNA ekstraktı eklendi.

- Her çalışmaya negatif kontrol, pozitif kontrol ve kit içerisinde bulunan BKV QS1 (1×10^7 kopya/ μ l), BKV QS2 (1×10^6 kopya/ μ l), BKV QS3 (1×10^5 kopya/ μ l) ve BKV QS4 (2×10^4 kopya/ μ l) standartları eklendi.
- PCR tüpleri firmanın protokolüne uygun olarak real-time PCR cihazına yüklendi ve cihaz Tablo 3.1'de verilen ısı döngüsü programında çalıştırıldı.

Tablo 3.1. BKV real-time PCR ısı döngüsü

Adım	Siklus	Floresan tespit	Sıcaklık	Zaman
İlk denatürasyon	1	-	95 °C	14:30 dakika
Denatürasyon	50	-	97 °C	00:30 dakika
Bağlanma ve sentez		FAM (Yeşil)	53 °C	01:30 dakika

3.3. Kantitatif real-time BKV PCR sonucunun değerlendirilmesi

Real-time PCR çalışması tamamlandıktan sonra veriler analiz edildi. Bu testin analitik saptama sınırı 75 kopya/ml olarak bildirilmiştir. İlk olarak pozitif ve negatif kontrollerin uygun şekilde çalışıp çalışmadığı değerlendirildi. Pozitif ve negatif kontrollerin uygun şekilde sonuç vermesi çalışmanın başarılı olduğunun göstergesidir. Diğer hasta örneklerinin sonuçları standart sonuçlarına göre değerlendirilip BKV DNA'nın varlığı kantitatif olarak araştırıldı.

Hastalara ait idrar örneklerinde BKV DNA viral yükü $>10^7$ kopya/ml üzerinde bulunan hastalara preemtif tedavi uygulandı. Preemtif tedavi için öncelikle immunsupresif tedavi dozu azaltıldı. Hemorajik sistit gelişen hastalara klinik duruma göre ayrıca cidofovir, oral levofloksasin, antiinflamatuvar, intravenöz immunglobulin kullanımı ve mesane irrigasyonu gibi tedaviler uygulandı.

3.4. Kantitatif real-time CMV PCR testi

EDTA'lı tüpte kan örnekleri kısa sürede laboratuvara ulaştırıldı ve santrifüj edilerek plazma kısmı ayrıldı. Çalışmanın ilk aşamasında hastalara ait plazma örneklerinden Bosphore Viral DNA ekstraksiyon kiti (Anatolia Geneworks, Türkiye) kullanılarak daha önce yazıldığı gibi DNA ekstraksiyon işlemi gerçekleştirildi. Ardından kantitatif real-time PCR yöntemi (Bosphore CMV Quantification Kit v2, Anatolia Geneworks, Türkiye) kullanılarak CMV DNA araştırıldı.

- Ekstraksiyon işleminde, ekstraksiyonun ve PCR'ın düzgün bir biçimde gerçekleştiğini kontrol etmek için Bosphore CMV Quantification Kit v2 içerisinde bulunan internal kontrol kullanıldı.
- CMV PCR için kit içerisindeki CMV PCR master miksten 24 µl, PCR tüplerine aktarıldı.
- CMV PCR işlemi sonrasında negatif kontrol, pozitif kontrol ve PCR işlemine dahil edilecek 4 adet standart (STD1; 6×10^5 kopya/ml, STD2; 6×10^4 kopya/ml, STD3; 6×10^3 kopya/ml STD4; 6×10^2 kopya/ml) ve hasta plazma örneklerinden elde edilen viral DNA ekstraktları 16 µl PCR master miks üzerine eklendi.
- Toplam hacmi 40 µl olan PCR miks karışımları hafif vortekslendi, sonrasında kısa bir spin işlemi yapıldı ve PCR tüpleri firmanın protokolüne uygun olarak real-time PCR cihazına (LightCycler® 96 (Roche, Almanya) yüklendi. Cihaz Tablo 3.2'de verilen ısı döngüsü programında çalıştırıldı.

Tablo 3.2. CMV real-time PCR ısı döngüsü

Adım	Siklus	Floresan tespit	Sıcaklık	Zaman
İlk denatürasyon	1	-	95 °C	14:30 dakika
Denatürasyon	50	-	97 °C	00:30 dakika
Bağlanma ve sentez		FAM (Yeşil)	53 °C	01:30 dakika

3.5. Kantitatif real-time CMV PCR sonucunun değerlendirilmesi

Real-Time PCR çalışması tamamlandıktan sonra veriler analiz edildi. Bu testin analitik saptama sınırı 72 kopya/ml (60 IU/ml) olarak bildirilmiştir. Pozitif ve negatif kontrollerin uygun şekilde sonuç vermesi çalışmanın başarılı olduğunun göstergesidir. Hasta örneklerinin sonuçları standart örneklerin sonuçlarına göre değerlendirilip plazma örneklerinde CMV DNA düzeyinin >1000 kopya/ml bulunması CMV reaktivasyonu olarak kabul edildi.

3.6. İstatistiksel Analiz

Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanıldı. Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 20.0 paket programı kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0,05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde HKHT yapılan çocuklarda BKV enfeksiyon insidansının kantitatif real-time PCR yöntemiyle araştırılması ve ayrıca BKV'ye bağlı hemorajik sistit (BKV-HC) insidansı ve BKV-HC ile ilişkili muhtemel risk faktörlerinin belirlenmesi amacıyla yapılan çalışmaya 80 hasta dahil edildi. Hastaların 65'i (% 81) retrospektif olarak analiz edilirken, 15 hasta (% 19) prospektif şekilde izlendi.

Çocuk hastaların 51'i (% 64) erkek ve 29'u (% 36) kız olup yaşları 9 ay-16 yaş (medyan yaş 7) arasındadır. Çocukların 11'i (% 14) 0-2 yaş, 25'i (% 31) 3-5 yaş, 21'i (% 26) 6-10 yaş, 23'ü (% 29) 11-16 yaş grubunda idi. Vakaların 24'ünde talasemi majör, 10'ünde Fankoni aplastik anemisi (FAA), 8'inde akut lenfoblastik lenfoma (ALL), 7'sinde nöroblastom, 5'inde Hodgkin lenfoma (HL), 3'ünde akut myeloid lösemi (AML), 3'ünde DOCK8 (dedicator of cytokinesis 8 protein; sitokinez proteini 8'in belirleyicisi) eksikliği, 3'ünde Hürler scheie sendromu (MPS tip 1;mukopolisakkoridoz 1), 2'sinde adrenolökodistrofi, 2'sinde aplastik anemi, 2'sinde hemofagositik lenfohistiyositoz (HLH), 1'inde ağır kombine immün yetmezlik sendromu, 1'inde osteopetrozis, 1'inde Kostmann sendromu, 1'inde myelodisplastik sendrom, 1'inde langerhans hücreli histiyositoz, 1'inde metakromatik distrofi, 1'inde primer immün yetmezlik (hipereozinofilik sendrom), 1'inde juvenil myelomonositik sendrom, 1'inde Hermansky-Pudlak tip 2, 1'inde Wiskott-Aldrich sendromu ve 1'inde kronik granülomatöz hastalık vardır.

Çalışmamızda 80 hastanın 68'ine (% 85) allojenik ve 12'sine (% 15) otolog HKHT yapılmıştır. Allojenik HKHT yapılan 46 (% 68) hastaya uyumlu akraba donörden, 21 (% 31) hastaya ise uyumlu akraba dışı donörden, 1 (% 1) hastaya uyumsuz akraba donörden nakil yapılmıştır ve donörlerin 36'sı (% 53) erkek ve 32'si (% 47) kızdır. Kök hücre kaynağı olarak hastaların 36'sına (% 53) kemik iliği (BM; bone marrow) ve 32'sine (% 47) periferik kan hücresi (PBSC; peripheral blood stem cells) nakledilmiştir. Nakil yapılan 67 hastanın donörleriyle arasında 9/10, 10/10 olmak üzere HLA uyumu vardır. Bir hastanın 8/10 olmak üzere HLA uyumsuzdur (Tablo 4.1).

Otolog veya allojenik transplantasyon öncesi nakil hastalarına yaklaşık 10 gün süre ile hazırlama rejimi uygulandı. Grubumuzdaki 80 hastanın 49'u (% 61) myeloablative

tedavi (hastaların 16'sı siklofosfamid ve intravenöz busulfan ve ATG (anti-timosit globülin), 10'u siklofosfamid, ATG, fludarabin ve intravenöz busulfan ve 3'ü siklofosfamid, klofarabin, intravenöz busulfan, ATG ve ARA-C (cytosine arabinoside), 3'ü siklofosfomid, intravenöz busulfan ve etoposid, 3'ü siklofosfomid intravenöz busulfan, sisplatin ve ARA-C, 3'ü siklofosfomid, intravenöz busulfan, fludrabin, azatioprin ve hydra, 3'ü siklofosfomid, intravenöz busulfan, ATG ve etoposid, 4'ü siklofosfomid ve intravenöz busulfan, 2'si siklofosfomid, intravenöz busulfan, ATG ve idarubisin, 1'i siklofosfomid, intravenöz busulfan, sisplatin ve etoposid, 1'i BCNU (Bis-chloroethylnitrosourea, Carmustine), etoposid, melfalan ve ARA-C) alırken, 31'i (% 39) düşük yoğunluklu tedavi (3'ü intravenöz busulfan, karboplatin ve topotekan, 3'ü siklofosfomid, 3'ü intravenöz busulfan karboplatin ve etoposid, 2'si siklofosfomid ve ATG, 2'si intravenöz busulfan ve fludrabin, 6'sı intravenöz busulfan, fludrabin ve ATG, 7'si siklofosfomid, fludrabin ve ATG, 1'i intravenöz busulfan, karboplatin, topotekan ve ATG, 1'i busulfan, fludrabin, azotioprin ve hydra, 1'i siklofosfomid ve fludrabin, 1'i fludrabin ve hydra, 1'i fludrabin ve ATG) aldı. GVHD profilaksisi olarak siklosporin ve prednol allojenik hastaların tamamına uygulandı. Otolog hastalara ise uygulanmadı. Koruyucu amaçlı verilen asiklovir (10-15 mg/kg) tedavisi tüm nakil hastalarına 90 gün boyunca verildi.

Tablo 4.1. HKHT yapılan hastaların demografik verileri ve klinik özellikleri

Hasta cinsiyeti	Sayı	%	Donör cinsiyeti	Sayı	%
Erkek	51	64	Kız	32	47
Kız	29	36	Erkek	36	53
Yaş grupları			Transplant tipi		
0-2 yaş	11	14	Otolog	12	15
3-5 yaş	25	31	Allojenik	68	85
6-10 yaş	21	26			
11-16 yaş	23	29			
Donör tipi			Kök hücre kaynağı		
HLA uyumlu akraba dışı	21	31	Kemik iliği	36	45
HLA uyumlu akraba	46	68	Periferik kan kök hücreleri	44	55
HLA uyumsuz akraba donör	1	1			
Tanı			Hazırlama rejimi		
Talasemi majör	24	30	Myeloablatif rejim	49	61
Fankoni Aplastik anemi (FAA)	10	13	Yoğunluğu azaltılmış rejim	31	39
Akut lenfoblastik lösemi(ALL)	8	10	GVHD		
Akut myeloid lösemi (AML)	3	4	Yok	45	66
Ağır kombine immün yetmezlik	1	1	Var	23	34
Nöroblastom	7	9	Komplikasyonlar		
Hodgkin lenfoma (HL)	5	6	Ateş	42	53
Hemofagositik lenfositosis		3	Gastroenterit	3	4
(HLH)	2		Deride döküntü	11	14
Hürler scheie sendromu (MPS tip 1)	3	4	Oral mukozit	24	30
Myelodisplastik sendrom (MDS)	1	1	Kanama diyatezi	22	28
Kostmann sendromu	1	1	Karaciğer fonksiyon bozukluğu	5	6
Aplastik anemi	2	3	Hematüri	16	20
Adrenolökodistrofi	2	3	Sepsis	5	6
Primer immün yetmezlik	1	1	Böbrek fonksiyon bozukluğu	7	9
DOCK8 eksikliği	3	4	Steroide bağlı osteopeni	1	1
Osteopetrozis	1	1	Steroide bağlı Cushingoid	4	5
Juvenil myelomonositik sendrom	1	1	görünüm		
Hermansky-Pudlak tip 2	1	1	PRESS	4	5
Wiskott-Aldrich sendromu	1	1	Fırsatçı akciğer enfeksiyonu	4	5
Kronik granulomatöz hastalık	1	1	Kan şekeri yüksekliği	3	4
Metakromatik distrofi	1	1	CMV reaktivasyonu	33	41
Langerhans hücreli histiyositoz	1	1			

Çalışmamızda toplamda 80 hastada tespit edilen komplikasyonlar sırasıyla ateş 42 (% 53), gastroenterit 3 (% 4), deride döküntü 11 (% 14), oral mukozit 24 (% 30), steroide bağlı osteopeni 1 (% 1), karaciğer fonksiyon bozukluğu 5 (% 6), kanama diyatezi 22 (% 28), hematüri 16 (% 20) ve fırsatçı akciğer enfeksiyonu 4 (% 5), böbrek fonksiyon bozukluğu 7 (% 9), stroide bağlı Cushingoid görünüm 4 (% 5), sepsis 5 (% 6) ve PRESS (Posterior reversible ensefalopati sendromu) 4 (% 5) ve CMV reaktivasyonu 33 (% 41), kan şekeri yüksekliği 3 (% 4) idi. Grubumuzda allojenik kök hücre nakli yapılan 68 hastanın 12'sinde akut ve 11'inde kronik olmak üzere toplam 23'ünde (% 34) GVHD meydana geldi (Tablo 4.1).

Allojenik nakil yapılan 68 hastanın ise 46'sında (% 67,6) ve otolog nakil uygulanan 12 hastanın 9'unda (% 75) olmak üzere nakil yapılan toplam 80 hastanın 55'inde (% 68,7) idrarında BKV DNA pozitifliği bulundu.

BKV DNA idrar viral yükü preemptif tedavi için gereken $>10^7$ kopya/ml'nin üstünde olan 38 hasta (% 47,5; 38/80) olup 32'si (% 84; 32/38) allojenik HKHT yapılan grupta, 6'sı (% 16; 6/38) ise otolog HKHT yapılan gruptadır. Allojenik gruptaki 68 hastanın 32'si (% 47), otolog gruptaki 12 hastanın 6'sı (% 50) ise BK virüsü düzeyi $>10^7$ kopya/ml üstündedir. Viral DNA yükü $<10^7$ kopya/ml'nin altında olan 17 (% 21,2) hastanın ise izlenen haftalarda virüsünün temizlendiği veya $>10^7$ kopya/ml'nin üstüne çıkmadığı görüldü.

Çalışmamızda BKV virüsü pozitif 55 hastanın % 11'i (6) 0-2 yaş, % 31'i (17) 3-5 yaş, % 27'si (15) 6-10 yaş, % 31'u (17) 11-16 yaş aralığında idi. Allojenik nakil yapılan idrar BKV DNA viral yükü $<10^7$ kopya/ml'nin altında olan 14 hastanın 5'i (% 36) 0-2 yaş, 3'ü (% 21) 3-5 yaş, 4'ü (% 29) 6-10 yaş ve 2'si (% 14) 11-16 yaş arasında idi. Allojenik nakil yapılan idrar BKV viral yükü $>10^7$ kopya/ml üstünde olan 32 hastanın 1'i (% 3) 0-2 yaş, 13'ü (% 41) 3-5 yaş, 7'si (% 22) 6-10 yaş, 11'i (% 34) 11-16 yaş arasındadır (Tablo 4.2).

Otolog nakil yapılan idrar BKV viral yükü $<10^7$ kopya/ml altında olan 3 hastanın ise 1'i (% 33) 3-5 yaş, 1'i (% 33) 6-10 yaş, 1'i (% 33) 11-16 yaş grubundadır. Otolog nakil yapılan 12 hastanın idrar viral DNA yükü $>10^7$ kopya/ml üstünde olan 6 hastanın 3'ü (% 50) 6-10 yaş, 3'ü (% 50) 11-16 yaş arasındadır (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. HKHT yapılan hastalarda transplant tipi, yaş ve idrar BKV viral yük dağılımı

Yaş grupları	Allojenik nakil BKVDNA <10 ⁷ kopya/ml		Allojenik nakil BKV DNA >10 ⁷ kopya/ml		Otolog Nakil BKV DNA <10 ⁷ kopya/ml		Otolog nakil BKV DNA >10 ⁷ kopya/ml		BKV DNA <10 ⁷ kopya/ml		BKV DNA >10 ⁷ kopya/ml		BKV DNA pozitif Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0-2 yaş	5	36	1	3	-	-	-	-	5	29	1	3	6	11
3-5 yaş	3	21	13	41	1	33	-	-	4	24	13	34	17	31
6-10 yaş	4	29	7	22	1	33	3	50	5	29	10	26	15	27
11-16 yaş	2	14	11	34	1	33	3	50	3	18	14	37	17	31
Toplam	14	100	32	100	3	100	6	100	17	100	38	100	55	100

BKV virürisi olan 55 hastanın 37'si (% 67) erkek ve 18'i (% 33) kızdır. Çalışmamızda 37 erkek hastanın 4'ü (% 7) 0-2 yaş, 13'ü (% 24) 3-5 yaş, 10'u (% 18) 6-10 yaş ve 10'u (% 18) 11-16 yaş grubunda idi. Kız çocuğu 18 hastanın ise 2'si (% 4) 0-2 yaş, 4'ü (% 7) 3-5 yaş, 5'i (% 9) 6-10 yaş ve 7'si (% 13) 11-16 yaş arasında idi. Çalışmamızda BKV DNA viral yükü >10⁷ kopya/ml üstünde olan ve preemtif tedavi alan 38 hastanın 26'sı (% 68) erkek, 12'si (% 32) kızdır. BKV viral yükü <10⁷ kopya/ml altında olan 17 hastanın 6'sı (% 34) kız, 11'i (% 66) erkektir (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. HKHT yapılan hastalarda cinsiyet, yaş ve idrar BKV viral yük dağılımı

Yaş grupları	BKV DNA yükü <10 ⁷ kopya/ml (17)		BKV DNA yükü >10 ⁷ kopya/ml(38)		BKV DNA Pozitif (55)		BKV DNA pozitif (55)							
	Kız	Erkek	Kız	Erkek	Kız	Erkek	Toplam							
	n	%	n	%	n	%	n	%						
0-2 yaş	2	12	3	18	-	-	1	3	2	4	4	7	6	11
3-5 yaş	1	5	3	18	3	8	10	26	4	7	13	24	17	31
6-10 yaş	2	12	3	18	3	8	7	18	5	9	10	18	15	27
11-16 yaş	1	5	2	12	6	16	8	21	7	13	10	18	17	31
Toplam	6	34	11	66	12	32	26	68	18	33	37	67	55	100

BKV DNA pozitifliği olan 55 hastada virüsünün medyan başlama zamanı 2 hafta (1.hafta-8.ay) idi. BKV DNA viral yükü >10⁷ kopya/ml üzerinde bulunan 38 hastada yüksek BKV virüsünün medyan başlama zamanı 1 hafta (1.hafta-2. ay) olarak ve BKV DNA viral yükü <10⁷ kopya/ml'nin altında olan 17 hastada ise medyan virüri gelişme zamanı 5 hafta (1.hafta-8.ay) olarak tespit edildi.

Toplam 80 hastanın 20'sinde (% 25) BK viremi tespit edilmiştir. BK virüri görülen 55 hastanın 20'sinde (% 36; 20/55) medyan 5 hafta (1. hafta-12. hafta) sonra BKV viremi tespit edilmiş olup 18'i allojenik grupta (% 90; 18/20) ve 2'si (% 10; 2/20) otolog grupta idi. BKV viremi olan 20 (% 25) hastanın 16'sında (% 20) yüksek BKV viremi (>10⁴ kopya/ml üstünde) 4'ünde (% 5) ise düşük BKV viremi (<10⁴ kopya/ml) bulunmuştur. Allojenik gruptaki hastaların 18'inde (% 26,4) viremi bulunmuş olup 16'sında (% 23,5) yüksek BKV viremi ve 2'sinde (% 2,9) düşük BKV viremi görülmüştür. Otolog gruptaki hastaların 2'sinde (% 16,6) viremi görülmüş olup hepsi <10⁴ kopya/ml altındadır. BKV viremi olan 20 hastanın 16'sında (% 80) kanda viral yük >10⁴ kopya/ml'nin üstünde iken 4'ünde (% 20) <10⁴ kopya/ml'nin altında idi. Bu 4 hastanın 2'si otolog 2'si allojenik HKHT yapılan gruptadır.

Ayrıca idrarda BKV DNA viral yükü >10⁷ kopya/ml'nin üstünde olan 38 hastanın 19'unda (% 50) viremi tespit edilmiştir. Viremi gelişen 1 hastada ise virüri düzeyi <10⁷ kopya/ml altındadır. Toplam 20 hastada idrarda BKV DNA viral yükü medyan 3,6x10⁸ kopya/ml'ye (10⁶-10¹⁰ kopya/ml) ulaştıktan sonra viremi görülmeye başlandı. Kanda BKV DNA viral yükü >10⁴ kopya/ml'nin üstünde olan 16 hastanın medyan viremi zamanı

5 hafta (1.hafta-12. hafta), viral yük $<10^4$ kopya/ml'nin altında olan 4 hastada ise medyan viremi zamanı 6,5 hafta (1.hafta-16. hafta) olarak bulundu.

Preemptif tedavi uygulanan 38 hastanın idrar BKV viral yükünün $>10^7$ kopya/ml ulaştığı medyan süre 2 hafta (1.hafta-5. ay) iken kanda viral yükün $>10^4$ kopya/ml'ye ulaşma için medyan süre 5 hafta (1. hafta-12. hafta) idi.

Çalışmamızda 80 HKHT yapılan hastanın 16'sında (% 20; 16/80) HC gelişmiş olup 15'i (% 94) allojenik HKHT yapılan grupta 1'i (% 6) otolog HKHT yapılan gruptadır. Allojenik grupta 15 (% 22) ve otolog grupta 1 (% 8,3) hastada HC gelişmiştir. Hemorajik sistit nakilden medyan 35 gün (10-81 gün) sonra meydana geldi. HC gelişenlerin 10'unda (% 62,5) BKV viremi görülmüş olup 3 (% 18,8) hastada HC'den önceki 2 hafta içinde viremi (2.2×10^5 , $7,9 \times 10^7$ ve $5,9 \times 10^8$ kopya/ml) tespit edilmiştir. Bu 3 hasta için HC öncesi BKV vireminin medyan viral yükü $7,9 \times 10^7$ kopya/ml bulunmuştur. Hastaların 7'sinde (%43,7) HC'den sonra viremi (1×10^3 - $1,6 \times 10^8$ kopya/ml) görülmüştür. Yüksek virürisi olan ve preemptif tedavi alan 38 hastanın 16'sında (% 42) hemorajik sistit görüldü ve bu hastalarda hemorajik sistit öncesi 2 hafta içinde idrar BKV DNA viral yükü 1×10^7 - 2×10^{10} kopya/ml (medyan $>5,6 \times 10^8$ kopya/ml) aralığında bulunmuştur. Preemptif tedavi uygulanan 38 hastanın 22 sinde (% 58) muhtemel HC gelişmesi önlenmiştir.

BKV-HC görülen 16 hastanın 12'si (% 75) erkek ve 4'ü (% 25) kızdır. BKV-HC gelişen 16 hastanın medyan yaş 10 olup 4-16 yaş arasındadır. Yaş dağılımına göre 7'si (% 44) 11-16 yaş, 4'ü (% 25) 6-10 yaş ve 5'i (% 31) 3-5 yaş grubundadır. HC'li 11 hasta (% 68,7) 7 yaşın üzerindedir. Hastaların 9'u (% 56) kemik iliği ve 7'si (% 44) periferik kan kök hücre nakli olmuş olup, 10'u (% 62,5) myeloablatif rejim, 6'sı (% 37,5) yoğunluğu azaltılmış rejim almıştır. BKV-HC'li hastaların 10'unda CMV (% 62,5) reaktivasyonu görülmüştür. HC gelişen 16 hastanın 2'sinde (% 12,5) akut GVHD ve 4'ünde (% 25) kronik GVHD olmak üzere 6'sında (% 37,5) GVHD gelişmiştir.

Çalışma grubumuzda toplam 80 hastada HC için risk faktörleri analiz edildiğinde BKV-HC gelişmeyen (64) ve BKV-HC gelişen (16) gruplarda sırasıyla ≥ 7 yaş üzeri % 26,6 ve % 68,8 ($p=0,004$), erkek cinsiyet % 60,9 ve % 75 ($p=0,450$), myeloablatif hazırlama rejimi % 60,9 ve % 62,5 ($p>0,999$), nakil öncesi BK virüsü pozitifliği % 9,4 ve % 31,3 ($p=0,038$) ve CMV reaktivasyonu % 35,9 ve % 62,5 ($p=0,100$) oranlarında

bulunmuştur. BKV-HC gelişimi ile ≥ 7 yaş üzeri ve nakil öncesi BKV pozitifliği arasında istatistiksel olarak önemli ilişki bulunmuştur. (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Çalışma grubunda BKV-HC için risk faktörleri

	HC		p
	- (n=64)	+ (n=16)	
Yaş, n (%)			
<7 yıl	47 (73,4)	5 (31,3)	0,004
≥ 7 yıl	17 (26,6)	11 (68,8)	
Cinsiyet, n (%)			
Erkek	39 (60,9)	12 (75,0)	0,450
Kadın	25 (39,1)	4 (25,0)	
Hazırlama Rejimi, n (%)			
Myeloablatif -	25 (39,1)	6 (37,5)	>0,999
Myeloablatif +	39 (60,9)	10 (62,5)	
Nakil öncesi BKV, n (%)			
-	58 (90,6)	11 (68,8)	0,038
+	6 (9,4)	5 (31,3)	
CMV reaktivasyonu, n (%)			
-	41 (64,1)	6 (37,5)	0,100
+	23 (35,9)	10 (62,5)	

Allojenik HKHT yapılan 68 çocukta BKV-HC için risk faktörleri değerlendirildiğinde sırasıyla, ≥ 7 yaş üzeri % 17 ve % 66,7 ($p<0,001$), erkek cinsiyet % 58,5 ve % 73,3 ($p=0,457$), myeloablatif hazırlama rejimi % 64,2 ve % 60,0 ($p>0,999$), CMV reaktivasyonu % 41,5 ve % 60,0 ($p=0,329$), nakil öncesi BK virüsü pozitifliği % 7,5 ve % 33,3 ($p=0,020$), periferik kan kök hücre nakli % 49,1 ve % 40 ($p=0,743$), kemik iliği nakli % 50,9 ve % 60 ($p=0,743$) ve GVHD % 32,1 ve % 40 ($p=0,792$) oranlarında bulunmuştur. Allojenik HKHT sonrası HC olan grupta ≥ 7 yaş üzeri ve nakil öncesi BK virüsü pozitifliği HC olmayan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Allojenik HKHT yapılan grupta BKV-HC için risk faktörleri

	HC		p
	- (n=53)	+ (n=15)	
Yaş, n (%)			
<7 yıl	44 (83,0)	5 (33,3)	<0,001
≥7 yıl	9 (17,0)	10 (66,7)	
Cinsiyet, n (%)			
Erkek	31 (58,5)	11 (73,3)	0,457
Kadın	22 (41,5)	4 (26,7)	
Hazırlama Rejimi, n (%)			
Myeloablatif -	19 (35,8)	6 (40,0)	>0,999
Myeloablatif +	34 (64,2)	9 (60,0)	
CMV reaktivasyonu, n (%)			
-	31 (58,5)	6 (40,0)	0,329
+	22 (41,5)	9 (60,0)	
Nakil öncesi BKV, n (%)			
-	49 (92,5)	10 (66,7)	0,020
+	4 (7,5)	5 (33,3)	
Periferik kan kök hücre, n (%)			
-	27 (50,9)	9 (60,0)	0,743
+	26 (49,1)	6 (40,0)	
Kemik iliği, n (%)			
-	26 (49,1)	6 (40,0)	0,743
+	27 (50,9)	9 (60,0)	
GVHD, n (%)			
-	36 (67,9)	9 (60,0)	0,792
+	17 (32,1)	6 (40,0)	

Myeloablatif hazırlama rejimi alan 49 hastanın 36'sında (% 73; 36/49) idrarında viral BKV DNA pozitifliği saptanmıştır. Bu hastaların 24'ünde (% 49; 24/49) idrar BKV DNA viral yükü $>10^7$ kopya/ml'nin üstünde olup, preemptif tedavi uygulanmıştır (Tablo 4.5). Myeloablatif tedavi rejimi uygulanan idrar viral yük değeri $>10^7$ kopya/ml'nin

üstünde olan 24 hastanın 10'unda (% 20; 10/49) preemtif tedaviye rağmen hemorajik sistit gelişmiştir.

Yoğunluğu azaltılmış hazırlama rejimi alan 31 hastanın 19'unda (% 61; 19/31) idrarında BKV DNA pozitif bulunmuştur. Bu hastaların 14'ünde (% 45;14/31) viral DNA yük miktarı $>10^7$ kopya/ml olup preemtif tedavi verilmiştir (Tablo 4.5). Yüksek BKV virürili 14 hastanın 6'sında (% 19; 6/31) HC gelişmiştir.

Ayrıca myeloablatif hazırlama rejimi alan 49 hastanın 7' sinde (% 14) akut, 7'sinde (% 14) kronik olmak üzere toplam 14'ünde (% 28) ve yoğunluğu azaltılmış hazırlama rejimi alan 31 hastanın ise 5'inde (% 16) akut GVHD ve 4'ünde (% 13) de kronik GVHD olmak üzere toplam 9'unda (% 29) GVHD gelişmiştir.

Yapılan çalışmada myeloablatif hazırlama rejimi alan hastaların 12'si (% 24,4) ve yoğunluğu azaltılmış hazırlama rejimi alan hastaların ise 8'i (% 25,8) kaybedilmiştir.

Tablo 4.6. HKHT yapılan hastalarda tedavi rejimi, nakil tipi ve idrar viral yük sonuçları

Transplant Tipi	Myeloablatif rejim (49)			Yoğunluğu azaltılmış Rejim (31)		
	BKV DNA <10 ⁷ kopya/ml	BKV DNA >10 ⁷ kopya/ml	BKV DNA Pozitif	BKV DNA <10 ⁷ kopya/ml	BKV DNA >10 ⁷ kopya/ml	BKV DNA pozitif
Allojenik	10 (20)	20 (41)	30 (61)	4 (13)	12 (39)	16 (52)
Otolog	2 (4)	4 (8)	6 (12)	1 (3)	2 (6)	3 (9)
Toplam	12 (24)	24 (49)	36 (73)	5 (16)	14 (45)	19 (61)

Allojenik nakil yapılan 68 hastanın 12'sinde (% 18) akut ve 11'inde (% 16) kronik olmak üzere toplam 23 (% 34) hastada GVHD gelişmiştir. Akut GVHD gelişen 12 hastanın 4'ünde (% 33) idrar BKV DNA viral yükü $>10^7$ kopya/ml'nin üstünde tespit edilmiştir. Akut GVHD gelişen diğer 8 hastanın 2'sinde (% 17) idrar BKV DNA viral yükü $<10^7$ kopya/ml'nin altında bulunurken 6'sında (% 50) ise idrar BKV DNA negatif tespit edilmiştir. Kronik GVHD gelişen 11 hastanın 7'sinde (% 64) ise idrar BKV DNA $>10^7$ kopya/ml üstünde, 2'sinde (% 18) idrar BKV viral yükü $<10^7$ kopya/ml altında ve 2'sinde (% 18) idrar BKV viral yükü negatif bulunmuştur.

GVHD gelişen 23 hastanın 11'inde (% 48) BK viral yük $>10^7$ kopya/ml üstündedir. GVHD gelişmeyen 45 hastanın 21'inde (% 47) idrar viral yük $>10^7$ kopya/ml üstünde bulunmuştur.

Çalışma grubunda yer alan 80 hastanın nakil öncesinde idrarında BKV DNA varlığı araştırıldı. BKV DNA nakil öncesinde hastaların 11'inde (% 13,7) idrarda pozitif bulundu. BKV DNA'sı pozitif bulunan 8 (% 10) hastanın idrar viral yük değerleri sırasıyla 89 kopya/ml, $2,2 \times 10^3$ kopya/ml, <75 kopya/ml, 2×10^3 kopya/ml, 3×10^4 kopya/ml, 600 kopya/ml, 3×10^4 kopya/ml ve <75 kopya/ml olup $<10^7$ kopya/ml'nin altında iken 3 (% 3,7) hastanın idrar BKV viral yükü $7,8 \times 10^7$ kopya/ml, 4×10^8 kopya/ml ve $2,1 \times 10^8$ kopya/ml olup $>10^7$ kopya /ml üstündedir.

Nakil öncesi BKV virüsü pozitif bulunan 11 hastanın nakil sonrasında hepsinde (% 100) BKV virüsü pozitif bulunmuş olup 2'sinde (% 18) idrar BKV DNA viral yükü $<10^7$ kopya/ml'nin altında bulunurken diğer 9'unda (% 82) idrar BKV DNA viral yükü $>10^7$ kopya/ml'nin üstünde olup bu hastalara preemtif tedavi uygulanmıştır. Ayrıca nakil öncesi BKV pozitif olan 11 hastanın nakil sonrası 4'ünde (% 36) yüksek BKV viremi ($>10^4$ kopya/ml) gelişmiştir.

Nakil öncesi BKV virüsü olan 11 hastanın 5'inde (% 45,4) HC gelişmiştir. Nakil öncesi BKV virüsü negatif olan 69 hastanın 11'inde (% 15,9) HC görülmüştür.

Nakil öncesi idrar BKV DNA negatif 69 hastanın nakil sonrası 44'ünde (% 64) virüsü olup 29'unda (% 42) idrar BKV DNA viral yükü $>10^7$ kopya/ml'nin üstünde tespit edilmiştir. BKV viremi nakil öncesi BKV negatif olan 69 hastanın nakil sonrası 16'sında (% 23) gözlenmiş olup 12'sinde (% 17) yüksek BKV viremi ve 4'ünde (% 6) düşük viremi ($<10^4$ kopya/ml) gelişmiştir.

Toplamda 80 HKHT hastasının 72'sinde (% 90) medyan engraftman zamanı 16 gün (4-47gün) olarak bulunmuştur. Sadece 8 (% 10) hastada nakil sonrası engraftman olmadığı tespit edildi. İdrarda BKV DNA pozitifliği nakil öncesi ve /veya birinci hafta pozitif olan 26 hastada medyan engraftman zamanı 14,5 gün (4-29 gün) olup, nakil öncesi ve 1. hafta BKV DNA negatif olan 46 hastada ise medyan engraftman zamanı 16 gün (7-47 gün) bulunmuştur.

Tablo 4.7. HKHT yapılan hastaların virolojik ve klinik özellikleri

No	BKV DNA (kopya/ml) İdrar	BKV DNA (kopya/ml) Kan	Tanı	Kök hücre	Donör tipi	Hazırlık rejimi	GVHD	Engraftman zamanı	Sonuç
1	N.Ö: 89 1.hft:5,3x10 ⁷ 2.hft:5,5x10 ¹⁰ 5.hft:1,1x10 ⁷ 6.hft:6,7x10 ⁶ 7hft:<500 8.hft: 1,7x10 ⁵ 9hft:<500 5.ay:Negatif	HC var (35.gün)	Fanconi Aplastik Anemi	BM	Allojenik	Hafif	Yok	16.gün	Sağlıklı
2	1.hft: Negatif 2.hft:<500 11.ay: Negatif		Mukopolisak-karidoz tip 1	BM	Allojenik	Mye.	Yok	16.gün	Sağlıklı
3	2.hft: 4,5x10 ⁹ 7.hft:<500 12.ay:Negatif		Hodgkin Lenfoma	PBSC	Otolog	Mye.	Yok	16.gün	Sağlıklı
4	N.Ö:<75 1.hft:5,2x10 ³ 2.hft: 4,5x10 ³ 3.hft:8,1x10 ⁴ 5.hft:8,3x10 ⁴ 10hft:5,4x10 ⁴ 11.hft:1,2x10 ⁴ 4.ay: Negatif 5.ay: Negatif 6.ay :<75 8.ay:3,2x10 ³ 9.ay:<500 10.ay:<500 11.ay:8,7x10 ³ 12.ay:Negatif		Nöroblastom	PBSC	Otolog	Hafif	Yok	12.gün	Sağlıklı
5	2.hft: 3,8x10 ⁹ 3.hft:4,8x10 ¹⁰ 4.hft:2,3x10 ⁸ 6.hft:5,6x10 ⁷ 7.hft: 1,4x10 ⁷ 4.ay:3,9x10 ⁶ 8.ay:Negatif		ALL	PBSC	Allojenik	Mye.	Yok	15.gün	Exitus 280.gün ALL relapsı
6	1.hft:1,2x10 ¹⁰ 2.hft:1,4x10 ¹⁰ 4.hft:2x10 ¹⁰ 8.hft:4x10 ¹⁰ 5.ay:5,4x10 ¹¹ 7.ay:4,3x10 ¹⁰ 8.ay:2x10 ⁸ 9.ay:3,1x10 ¹⁰ 10.ay:2,5x10 ⁵ 11.ay:2,5x10 ⁵ 12.ay:2,6x10 ⁶	1.hft:2x10 ⁶ 2.hft:4x10 ⁶ 4.hft:6x10 ⁶ 5.ay:2,2x10 ⁷ 7.ay:7,7x10 ⁶ 8.ay:7,7x10 ⁴ 9.ay:3,4x10 ⁶	Primer immün yetmezlik, DOCK8 eksikliği	BM	Allojenik	Hafif	Kronik GVHD	15.gün	Sağlıklı
7	3.hft:3,5x10 ⁴ 4.hft:1,2x10 ⁴ 7.hft:1,2x10 ¹⁰ 12.hft:1,7x10 ⁹ 4.ay:4,7x10 ⁷ 5.ay:1,6x10 ⁵ 6.ay:2,1x10 ⁴ 7ay:8,3x10 ³ 8.ay:3,5x10 ³ 9.ay:900 11.ay:Negatif 12.ay:Negatif		Fanconi Aplastik Anemi	PBSC	Allojenik	Hafif	Akut	15.gün	Sağlıklı

No	BKV DNA (kopya/ml) İdrar	BKV DNA (kopya/ml) Kan	Tanı	Kök hücre	Donör tipi	Hazırlık rejimi	GVHD	Engraftman zamanı	Sonuç
8	1.ay:Negatif 2.ay:Negatif 3.ay:Negatif 4.ay: 308 5.ay: Negatif 6.ay:Negatif 7.ay:Negatif 8.ay:Negatif 9.ay:476 11.ay:1,7x10 ⁴ 12.ay:Negatif		Primer immün yetmezlik, DOCK8 eksikliği	BM	Allojenik	Hafif	Yok	7.gün	Sağlıklı
9	2.hft:1,5x10 ⁸ 5.hft:7,9x10 ⁹ 9.hft:6x10 ¹⁰ 5.ay:7,1x10 ⁹	5.hft: 1,6x10 ⁸ 9.hft: 5,2x10 ⁹ 6.ay:1,3x10 ⁸ HC var (11.gün)	AML	PBSC	Allojenik	Mye.	Yok	47.gün	Exitus 170.gün AML relapsı
10	1.hft:587 2.hft:3,6x10 ⁵ 3.hft:1,5x10 ⁶ 7.hft:1x10 ⁷ 8.hft:2,9x10 ⁴ 10.hft:1,2x10 ⁴ 11.hft:5,6x10 ⁵ 4.ay:2,1x10 ⁸ 5.ay:1x10 ⁷ 6.ay:3,1x10 ⁵ 7.ay:2x10 ³ 8.ay:3,2x10 ² 9.ay:125	4.ay:1,9x10 ³ HC var (54.gün)	Talasemi major	PBSC	Allojenik	Mye.	Akut	12.gün	Sağlıklı
11	1.hft:Negatif 2.hft:Negatif 3.hft:Negatif 5.hft:Negatif 9.hft:4x10 ⁸ 10.hft:6,2x10 ⁹ 12.hft:2,2x10 ⁹	9.hft: 7,5x10 ⁴ 10.hft: 5,9x10 ⁸ 12.hft: 3,8x10 ⁸ HC var (81.gün)	Talasemi major	PBSC	Allojenik	Mye.	Akut	26.gün	Exitus 109.gün GİS GVHD
12	1.hft:Negatif 2.hft:Negatif 3.hft:Negatif 11.hafta:148 4.ay:Negatif 5.ay:Negatif 6.ay:7,3x10 ³ 8.ay: Negatif		Primer immün yetmezlik, Metakromatik lökodistrofi	BM	Allojenik	Hafif	Akut	15.gün	Sağlıklı
13	1.hft:4,3x10 ⁷ 2.hft:Negatif 4.hft:3,3x10 ⁷ 5.hft:8,1x10 ⁶ 11.hft:1,3x10 ⁵ 12.hft:3,8x10 ⁴ 4.ay:Negatif		Hodgkin lenfoma	PBSC	Otolog	Mye.	Yok	4.gün	Sağlıklı
14	4.hft:1,3x10 ¹⁰ 5.hft:2x10 ¹⁰ 6.hft:2,9x10 ⁸ 10.hft:3,8x10 ⁸ 12.hft:7,8x10 ⁵ 4.ay:6,6x10 ⁶ 5.ay:Negatif 6.ay:Negatif	6.hft:1x10 ³ HC var (33.gün)	ALL	PBSC	Otolog	Mye.	Yok	18.gün	Exitus 214.gün ALL relapsı

No	BKV DNA (kopya/ml) İdrar	BKV DNA (kopya/ml) Kan	Tanı	Kök hücre	Donör tipi	Hazırlık rejimi	GVHD	Engraftman zamanı	Sonuç
15	1.hft:3,2x10 ⁸ 2.hft:2,4x10 ⁸ 3.hft:4,1x10 ¹⁰ 4.hft:3,4x10 ⁸ 7.hft:2,1x10 ⁸ 9.hft:1,4x10 ⁸ 11.hft:2,3x10 ⁷ 12.hft:1,2x10 ⁷ 4.ay:6,5x10 ⁴ 5.ay:2,5x10 ⁵ 6.ay:1,7x10 ⁴ 7.ay:Negatif 9.ay:1,6x10 ³ 10.ay:Negatif	1.hft: 5,5x10 ⁷ 2.hft: 1,4x10 ⁷ 3.hft: 1,3x10 ⁹ 4.hft: 3,4x10 ⁸ 7.hft: 7,5x10 ⁶ 9.hft: 1,8x10 ⁷ 11.hft: 7,6x10 ⁵ 12.hft:1x10 ⁴ HC var (3. gün)	Wiskott- Aldrich sendromu	BM	Allojenik	Hafif	Yok	25.gün	Sağlıklı
16	1.hft:Negatif 2.hft:Negatif 4.hft:Negatif 5.hft :Negatif 7.hft:Negatif 10.hft:Negatif 12.hft:Negatif 4.ay: Negatif 5.ay:Negatif 6.ay:1,1x10 ³ 12.ay:Negatif		Hermensky- Pudlak tip 2	PBSC	Allojenik	Mye.	Yok	14.gün	Sağlıklı
17	N.Ö:2,2x10 ³ 1.hft:9,6x10 ⁵ 2.hft:6,4x10 ⁸ 4.hft:9,6x10 ⁶ 7.hft:3,9x10 ³ 9.hft:5,7x10 ⁴ 12.hft:1,9x10 ⁴ 4.ay:1,8x10 ⁴ 6.ay:274 7.ay:Negatif		Nöroblastom	PBSC	Allojenik	Hafif	Yok	16.gün	Sağlıklı
18	1.hft:4x10 ⁶ 3.hft:2,4x10 ¹⁰ 9.hft:1,2x10 ⁷ 4.ay:Negatif 5.ay:Negatif 7.ay:1x10 ⁸ 8.ay:Negatif	3.hfa: 5,9x10 ⁹ 9.hft:55 11.hft: Negatif 4.ay:Negatif 8.ay:Negatif	ALL	PBSC	Allojenik	Mye.	Kronik GVHD	18.gün	Sağlıklı
19	1.hft:Negatif 2.hft:Negatif 3.hft: Negatif 4.hft:Negatif 7.hft:3,7x10 ⁵ 10.hft:Negatif		Talasemi Major	PBSC	Allojenik	Mye.	Yok	25.gün	Exitus 244.gün Septik Şok
20	1.hft:3,6x10 ³ 2.hft:1,2x10 ⁶ 3.hft:4,4x10 ⁷ 4.hft:3x10 ¹⁰ 5.hft:2,6x10 ⁸ 6.hft:1,9x10 ⁷ 8.hft:1,2x10 ⁷ 9.hft:7,2x10 ⁴ 4.ay:3,7x10 ⁶ 10.ay:Negatif 11.ay:Negatif	HC var (43.gün)	Talasemi major	BM	Allojenik	Mye.	Kronik GVHD	29.gün	Sağlıklı

No	BKV DNA (kopya/ml) İdrar	BKV DNA (kopya/ml) Kan	Tanı	Kök hücre	Donör tipi	Hazırlık rejimi	GVHD	Engraftman zamanı	Sonuç
21	1.hft:Negatif 2.hft:Negatif 3.hft:Negatif 4.hft:1,3x10 ⁴ 7.hft:2,9x10 ⁸ 9.hft:4,3x10 ⁶ 11.hft:3,1x10 ⁵ 4.ay:3,8x10 ⁸ 9.ay: Negatif 11.ay:Negatif	2.hft: Negatif 9.hft:5x10 ⁴ 4.ay:6,7x10 ⁵ HC var (50.gün)	Talasemi Major	BM	Allojenik	Hafif	Kronik GVHD	40.gün	Sağlıklı
22	4.hft:3,5x10 ⁵ 7.hft:Negatif 8.hft:7,8x10 ³ 12.hft:5,6x10 ⁵ 4.ay:3,3x10 ⁴ 5.ay:4,9x10 ⁵ 6.ay:Negatif 8.ay:Negatif		AML	BM	Allojenik	Mye.	Yok	25.gün	Sağlıklı
23	N.Ö:<75 1.hft:Negatif 2.hft:Negatif 4.hft:Negatif 5.hft:1,1x10 ⁸ 9.hft:Negatif 11.hft:Negatif 4.ay:330 5.ay:Negatif 12.ay:Negatif		ALL	BM	Allojenik	Mye.	Yok	13.gün	Sağlıklı
24	1.hft:607 2.hft:Negatif 7.hft:6,5x10 ⁴ 9.hft:Negatif 4.ay:Negatif 5.ay:Negatif 6.ay:Negatif		Hodgkin lenfoma	PBSC	Otolog	Mye.	Yok	12.gün	Sağlıklı
25	1.hft:Negatif 2.hft:1,2x10 ⁸ 6.hft:Negatif 9.hft:Negatif 4.ay:Negatif 5.ay:Negatif 6.ay:Negatif		Hodgkin lenfoma	PBSC	Otolog	Mye.	Yok	12.gün	Sağlıklı
26	1.hft:1,2x10 ⁴ 2.hft:5,2x10 ⁹ 4.hft:1,3x10 ⁸ 8.hft:2,5x10 ⁷ 10.hft:1,5x10 ⁷ 12.hft:4,1x10 ⁷ 4.ay:4,9x10 ⁵ 5.ay:1,8x10 ⁵ 6.ay:1,4x10 ⁴ 9.ay:Negatif	1.hft: Negatif 2.hft:1x10 ⁶ 4.hft:6x10 ⁵ 8.hft: 2,7x10 ⁴ 10.hft: 7,8x10 ³ 12.hft: 6,1x10 ⁴	Talasemi Major	BM	Allojenik	Mye.	Kronik	17.gün	Exitus 258.gün Akciğer enfeksi- yonu
27	1.hft:2,4x10 ⁸ 2.hft:5,2x10 ⁹ 5.hft:1,2x10 ⁷ 4.ay:Negatif 5.ay:160 6.ay:Negatif	1.hft: 1,1x10 ³ 2.hft: 6,5x10 ⁸ 5.hft: 1,9x10 ³	ALL	PBSC	Allojenik	Mye.	Yok	19.gün	Sağlıklı

No	BKV DNA (kopya/ml) İdrar	BKV DNA (kopya/ml) Kan	Tanı	Kök hücre	Donör tipi	Hazırlık rejimi	GVHD	Engraftman zamanı	Sonuç
28	1.hft:4,3x10 ⁵ 2.hft:7,2x10 ⁶ 4.hft:1,1x10 ⁵ 6.hft:1,2x10 ⁴ 4.ay:Negatif 5.ay:Negatif 6.ay:Negatif 7.ay:Negatif		Hodgkin lenfoma	PBSC	Otolog	Mye.	Yok	14.gün	Sağlıklı
29	1.hft:Negatif 2.hft:8,4x10 ⁵ 3.hft:7x10 ⁵ 4.hft:Negatif 7.hft:3x10 ⁹ 8.hft:8x10 ⁸ 9.hft:8x10 ⁸ 10.hft:6x10 ⁹ 11.hft:16x10 ⁸ 12.hft:8x10 ⁸	HC var (69. gün)	Fanconi Aplastik Anemisi	BM	Allojenik	Hafif	Yok	Olmadı	Exitus 96.gün Nakil kaynaklı aplazi
30	Negatif		Fanconi Aplastik Anemisi	BM	Allojenik	Hafif	Akut GVHD	33.gün	Sağlıklı
31	1.hft:4x10 ⁴ 2.hft:1,5x10 ⁷ 5.hft:2,4x10 ⁷ 12.hft:4,1x10 ⁷ 4.ay:2,1x10 ⁸ 5.ay:10 ⁴ 6.ay:2,3x10 ⁵ 7.ay:<70	2.hft:121 5.hft:818 12.hft:165 4.ay:258	Nöroblastom	PBSC	Otolog	Hafif	Yok	7. gün	Exitus 303.gün Nörob- lastom relapsı
32	1.hft:Negatif 2.hft:Negatif 3.hft:Negatif 4.hft:Negatif 9.hft:Negatif 11.hft:Negatif 4.ay: 2,5x10 ⁵ 5.ay:Negatif		Hemofagosi- tik Lenfhistiyosi- toz	PBSC	Allojenik	Mye.	Kronik GVHD	10.gün	Sağlıklı
33	1.hft:1,6x10 ⁴ 2.hft:3,2x10 ⁶ 5.hft:2,4x10 ⁹ 4.ay:1,1x10 ⁷ 6.ay:1,1x10 ⁵ 7.ay:2x10 ⁴ 8.ay:5,2x10 ⁷ 9.ay:1,1x10 ⁶ 11.ay:1,2x10 ⁵ 12.ay:5x10 ⁵	5.hft: 7,9x10 ⁷ 4.ay:788 8.ay:52 HC var (39.gün)	ALL	PBSC	Allojenik	Mye.	Yok	14.gün	Sağlıklı
34	3.hft:Negatif 4.hft:Negatif 5.hafta:1x10 ⁶ 11.hft:6x10 ³ 12.hft:9,7x10 ³ 4.ay:3,5x10 ⁴ 5.ay:2,4x10 ⁵ 6.ay:<70		Fanconi Aplastik Anemi	PBSC	Allojenik	Hafif	Yok	33.gün	Sağlıklı
35	1.hft:Negatif 2.hft:Negatif 7.hft:6,4x10 ⁴ 11.hft:Negatif 4.ay:Negatif 5.ay:Negatif 6.ay:Negatif		Talasemi Major	PBSC	Allojenik	Mye.	Yok	20.gün	Sağlıklı

No	BKV DNA (kopya/ml) İdrar	BKV DNA (kopya/ml) Kan	Tanı	Kök hücre	Donör tipi	Hazırlık rejimi	GVHD	Engraftman zamanı	Sonuç
36	N.Ö: 7,8x10 ⁷ 1.hft:Negatif 2.hft:2,7x10 ⁹ 3.hft:1,1x10 ⁸ 7.hft:2,8x10 ⁷ 11.hft:8x10 ⁸ 4.ay:Negatif 5.ay:Negatif	11.hft: 4,9x10 ⁵	Talasemi Major	PBSC	Allojenik	Mye.	Yok	13.gün	Sağlıklı
37	1.hft:1x10 ⁷ 2.hft:9,7x10 ⁶ 3.hft:Negatif 4.hft:Negatif 5.hft:Negatif 11.hft:Negatif 12.hft:Negatif 4.ay:Negatif	HC var (10.gün)	Talasemi Major	PBSC	Allojenik	Mye.	Yok	16.gün	Sağlıklı
38	1.hft:5,1x10 ⁹ 2.hft:3,1x10 ¹⁰ 9.hft:1,2x10 ⁸ 4.ay:1,5x10 ⁸ 5.ay:1,2x10 ⁵ 6.ay:Negatif 7.ay:Negatif	1.hft: 3,2x10 ⁷ 2.hft: 7,3x10 ⁸ 9.hft: 3,9x10 ⁷	Primer immün yetmezlik, DOCK8 eksikliği	BM	Allojenik	Hafif	Yok	17.gün	Sağlıklı
39	N.Ö:4x10 ⁸ 1.hft:9x10 ¹⁰ 2.hft:1,2x10 ¹⁰ 3.hft:6,5x10 ⁴ 4.hft:3x10 ⁹ 5.hft:5x10 ⁹ 6.hft:9x10 ⁹ 7.hft:6x10 ⁸ 8.hft:1x10 ¹⁰ 9.hft:6x10 ⁹ 12.hft:6x10 ⁹ 4.ay:Negatif 5.ay:Negatif 8.ay:Negatif	12.hft:4x10 ⁵ HC var (33.gün)	Talasemi Major	BM	Allojenik	Mye.	Kronik GVHD	Olmadı	Sağlıklı
40	1.hft:Negatif 2.hft:Negatif 3.hft:1,4x10 ⁷ 7.hft:2,1x10 ⁸	7.hft:849	Talasemi Major	PBSC	Allojenik	Mye.	Yok	Olmadı	Exitus 55.gün Septik şok
41	Negatif		Aplastik anemi	PBSC	Allojenik	Hafif	Yok	Olmadı	Exitus 6.gün Septik şok
42	Negatif		Nöroblastom	PBSC	Otolog	Hafif	Yok	15.gün	Sağlıklı
43	Negatif		Talasemi Major	PBSC	Allojenik	Mye.	Yok	20.gün	Sağlıklı
44	Negatif		Fanconi Aplastik Anemi	PBSC	Allojenik	Hafif	Akut	Olmadı	Exitus 14.gün GVHD
45	Negatif		Talasemi Major	PBSC	Allojenik	Hafif	Yok	20.gün	Sağlıklı
46	1.hft:1,2x10 ⁴ 2.hft:2,1x10 ⁷ 3.hft:5,1x10 ⁷ 8.hft:4,1x10 ⁸ 12.hft:Negatif 4.ay:Negatif	1.hft: Negatif 2.hft: Negatif 3.hft:254 8.hft: 2,2x10 ⁶	Kostmann Sendromu	BM	Allojenik	Mye.	Yok	16.gün	Sağlıklı

No	BKV DNA (kopya/ml) İdrar	BKV DNA (kopya/ml) Kan	Tanı	Kök hücre	Donör tipi	Hazırlık rejimi	GVHD	Engraftman zamanı	Sonuç
47	N.Ö:2,1x10 ⁸ 1.hft:4,2x10 ⁸ 2.hft:8x10 ⁸ 4.hft:6x10 ⁹ 5.hft:Negatif 6.hft:1x10 ⁸ 8.hft:1,4x10 ⁷ 9.hft:1,4x10 ⁷ 11.hft:1x10 ⁶ 12.hft:1x10 ⁶ 4.ay:Negatif 5.ay:Negatif 6.ay:Negatif	N.Ö:2 gün 1,3x10 ⁵ 2.hft: 2,2x10 ⁵ HC var (19. gün)	AML	PBSC	Allojenik	Mye.	Yok	13.gün	Sağlıklı
48	Negatif		Talasemi Major	PBSC	Allojenik	Mye.	Akut	14.gün	Sağlıklı
49	Negatif		Talasemi Major	BM	Allojenik	Mye.	Kronik	21.gün	Sağlıklı
50	4.hft:2,8x10 ⁶ 8.hft:Negatif 5.ay:2,8x10 ⁷ 8.ay:3,5x10 ⁶ 9.ay:1,7x10 ⁶ 10.ay:4,7x10 ⁵ 11.ay:1,2x10 ³ 12.ay:Negatif		Osteopetroz	BM	Allojenik	Hafif	Yok	Olmadı	Sağlıklı
51	Negatif		Nöroblastom	PBSC	Otolog	Hafif	Yok	17.gün	Sağlıklı
52	Negatif		ALL	PBSC	Allojenik	Mye.	Akut	15.gün	Exitus 92.gün ARDS
53	Negatif		Langerhans Hücreli Histiyoitöz	PBSC	Allojenik	Mye.	Yok	17.gün	Sağlıklı
54	8.ay:286		Talasemi Major	BM	Allojenik	Mye.	Yok	35.gün	Sağlıklı
55	Negatif		Talasemi Major	BM	Allojenik	Mye.	Kronik	22.gün	Exitus 139.gün ARDS
56	Negatif		Fanconi Aplastik Anemi	BM	Allojenik	Hafif	Yok	16.gün	Exitus 287.gün Nakil sonrası AML
57	4.hft:2,6x10 ⁸ 7.hft:5,1x10 ⁸ 10.hft:3x10 ⁶ 11.hft:8,3x10 ⁶ 4.ay:3,8x10 ⁵ 5.ay:1,1x10 ⁶ 6.ay:Negatif 7.ay:Negatif 8.ay:Negatif		Mukopolisak- karidoz tip 1	BM	Allojenik	Mye.	Yok	12.gün	Sağlıklı
58	Negatif		Talasemi Major	BM	Allojenik	Mye.	Yok	31.gün	Exitus 123.gün Septik şok
59	Negatif		Myelodisplas- tik Sendrom	BM	Allojenik	Mye.	Yok	17.gün	Sağlıklı
60	Negatif		Juvenil Myelomonosi- tik lösemi	BM	Allojenik	Mye.	Yok	14.gün	Sağlıklı
61	Negatif		Primer immün yetmezlik	BM	Allojenik	Hafif	Yok	14.gün	Exitus 50.gün Septik şok

No	BKV DNA (kopya/ml) İdrar	BKV DNA (kopya/ml) Kan	Tanı	Kök hücre	Donör tipi	Hazırlık rejimi	GVHD	Engraftman zamanı	Sonuç
62	1.hft:Negatif 2.hft:Negatif 6.hft:3,3x10 ⁴ 10.hft:1x10 ⁶ 12.hft:Negatif 4.ay:Negatif 5.ay:Negatif		Talasemi Major	BM	Allojenik	Mye.	Akut	27.gün	Sağlıklı
63	Negatif		Hemofagosi- tik Lenfositiyosi- toz	BM	Allojenik	Mye.	Akut	14.gün	Sağlıklı
64	1.hft:Negatif 2.hft:4x10 ⁸ 5.ay:Negatif		Kronik Granüloamatöz Hastalık	PBSC	Allojenik	Mye.	Yok	12.gün	Sağlıklı
65	Negatif		Fanconi Aplastik Anemisi	BM	Allojenik	Hafif	Akut	Olmadı	Exitus 40.gün GVHD
66	N.Ö: 2X10 ³ 1.hft:2x10 ⁷ 2.hft:6x10 ⁹ 3.hft:2x10 ¹⁰ 5.hft:1x10 ¹⁰ 8.hft:3,1x10 ¹⁰ 11.hft:1,1x10 ⁷ 12.hft:1x10 ⁷ 4.ay:Negatif 5.ay:Negatif 8.ay:Negatif 9.ay:Negatif	8.hft:3,3x10 ⁴ 12.hft:<26 HC var (21.gün)	Fanconi Aplastik Anemisi	BM	Allojenik	Hafif	Yok	14.gün	Sağlıklı
67	N.Ö: 3X10 ⁴ 1.hft:1x10 ⁶ 2.hft:1,4x10 ⁷ 3.hft:8x10 ⁸ 6.hft:8x10 ⁸ 8.hft:Negatif 12.hft:Negatif 4.ay:Negatif 6.ay:Negatif 9.ay:Negatif	HC var (35. gün)	Talasemi Major	BM	Allojenik	Mye.	Yok	19.gün	Sağlıklı
68	Negatif		Talasemi Major	BM	Allojenik	Mye.	Yok	27.gün	Sağlıklı
69	1.hft:3x10 ⁴ 2.hft:1x10 ⁶ 3.hft:3x10 ⁴ 11.hft:1x10 ⁶ 12.hft:Negatif 4.ay:Negatif 7.ay:Negatif 8.ay:Negatif	11.hft:1x10 ⁶	Talasemi Major	BM	Allojenik	Hafif	Yok	16.gün	Sağlıklı
70	1.hft:Negatif 2.hft:Negatif 3.hft:2x10 ⁵ 10.hft:5x10 ⁷ 4.ay:Negatif		Fanconi Aplastik Anemisi	BM	Allojenik	Hafif	Kronik GVHD	13.gün	Exitus 145.gün GVHD
71	1.hft:Negatif 2.hft:2,3x10 ³ 7.hft:3x10 ⁴ 8.hft:1x10 ⁷ 12.hft:Negatif 4.ay:Negatif 6.ay:Negatif	HC var (52.gün)	Talasemi Major	BM	Allojenik	Hafif	Kronik	9.gün	Sağlıklı
72	Negatif		Nöroblastom	PBSC	Otolog	Hafif	Yok	13.gün	Sağlıklı

No	BKV DNA (kopya/ml) İdrar	BKV DNA (kopya/ml) Kan	Tanı	Kök hücre	Donör tipi	Hazırlık rejimi	GVHD	Engraftman zamanı	Sonuç
73	N.Ö: 600 2.hft:9x10 ³ 4.hft:Negatif		AML	PBSC	Allojenik	Mye.	Yok	16.gün	Exitus 84.gün AML relapsı
74	1.hft:3x10 ⁴ 2.hft:Negatif 5.ay:Negatif		Adrenolöko-distrofi	PBSC	Allojenik	Mye.	Yok	10.gün	Sağlıklı
75	1.hft:Negatif		Adrenolöko-distrofi	PBSC	Allojenik	Hafif	Yok	10.gün	Sağlıklı
76	N.Ö:3x10 ⁴ 1.hft:3x10 ⁷ 2.hft:8x10 ³ 6.hft:Negatif 12.hft:Negatif 4.ay:Negatif		Nöroblastom	PBSC	Otolog	Hafif	Yok	10.gün	Sağlıklı
77	Negatif		Aplastik Anemi	BM	Allojenik	Hafif	Yok	11.gün	Sağlıklı
78	Negatif		ALL	PBSC	Allojenik	Mye.	Yok	16.gün	Sağlıklı
79	1.hft:Negatif 2.hft:4x10 ⁸ 3.hft:3x10 ¹¹		Mukopolisak-karidaz tip 1	PBSC	Allojenik	Mye.	Akut	Olmadı	Exitus 22.gün GVHD
80	Negatif		Ağır kombine immün yetmezlik	BM	Allojenik	Hafif	Yok	20.gün	Sağlıklı

Çalışmamızda HKHT yapılan hastaların 20'si (% 25; 20/80) nakilden medyan 116 gün (6-303 gün) sonra kaybedilmiştir. Bu hastaların 18'i (% 90) allojenik grupta 2'si (% 10) otolog gruptadır. Kaybedilen 20 hastanın 12'sine (% 60) myeloablatif, 8'ine (% 40) de yoğunluğu azaltılmış tedavi rejimi verilmiştir.

Toplam 20 hastanın 5'i septik şok, 5'i GVHD, 5'i relaps, 2'si akut respiratuvar distress sendromu, 1'i akciğer enfeksiyonu, 1'i nakil kaynaklı aplazi ve 1'i nakil sonrası AML sebebiyle kaybedilmiş olup hiçbirinde BKV enfeksiyonu mortalite sebebi değildir. Kaybedilen 20 hastanın 4'ünde HC gelişmiş ve 4 hastanın da viral yükü >10⁷ kopya/ml üstünde olup HC tedavisi ile BKV virüsü temizlenmiştir. Ayrıca 20 hastanın 10'unda BK viral yük >10⁷ kopya/ml olup preemtif tedavi sonucu virüsü kaybolmuştur.

Sonuç olarak çalışmamızda HKHT 80 hastanın 55'inde (% 68,7) idrarda BKV DNA pozitifliği tespit edilmiştir. Hastaların 38'inin (% 47,5; 38/80) idrar BKV DNA viral yük değeri preemtif tedavi için gerekli olan >10⁷ kopya/ml değerinin üstünde tespit edilmiş olup preemtif tedavi uygulanmıştır. Preemtif tedavi alan 38 hastanın 16'sında (% 42) HC gelişmiştir, 22 (% 58) hastada muhtemel HC gelişmesi önlenmiştir.

Hemorajik sistit gelişen 16 hastada sistit için uygulanan tedaviyle 10 hastada BKV virüsü temizlenmiştir ve 2 hastada virüsü <10⁷ kopya/ml altına düşmüştür. Diğer BKV

virürisi olan 4 hasta ise BKV enfeksiyonu ile ilişkili olmayan hastalıklar; 1'i akut GVHD ve 3 hasta AML relapsı, ALL relapsı ve nakil kaynaklı aplazi gibi diğer sebebler sonucu kaybedilmiştir.

Preemptif tedavi uygulanan ve hemorajik sistit gelişmeyen 22 hastanın 15'inde BKV virüri temizlenmiş ve 1'inde idrar BKV viral yükü $<10^7$ kopya/ml altına düşmüştür. BKV virürisi olan diğer 6 hastadan 1'i akut GVHD, 1'i kronik GVHD ve 4'ü diğer hastalıklar (ALL relapsı, akciğer enfeksiyonu, nöroblastom relapsı ve sepsis) sebebiyle kaybedilmiş olup sonuç olarak hiçbir hastada BKV enfeksiyonu mortalite sebebi değildir.



5. TARTIŞMA

BK virus 1971’de immünsupresif böbrek nakli alıcısından izole edilen ilk insan polyomavirusudur. ‘BK’ ismini bu hastanın baş harflerinden almıştır. Çift sarmallı DNA virusudur. Polyomaviridae ailesinin bir üyesidir. Genom dizisi çeşitliliğine bağlı olarak BKV altı genotipe ayrılır. Genotip I’in bütün dünyada en sık görülen tiptir (~% 80) ve bunu genotip IV (% 15) izler. Bulaşın erken çocukluk döneminde solunum yoluyla olduğuna inanılmaktadır. Primer enfeksiyon asemptomatik olup ateş ve üst solunum yolu semptomları şeklinde karşımıza çıkabilir. İmmünkompetan bireylerde primer enfeksiyondan sonra virus böbreklerde, ürotelyumda ve diğer organlarda latent kalabilir ve immünosupresyon ile yeniden aktive olabilir. Allo-HKHT hastalarında aplaziye bağlı immün baskılanma veya greft reddini önlemeye yönelik tedavi ve/veya greft-versus-host hastalığının profilaksisi muhtemelen BKV reaktif olmasına katkıda bulunur.^{53,54}

Allo-HKHT alıcılarında BKV’nin reaktif olması HC’ye neden olabilir. İnsidans oranı % 7 ile % 70 arasındadır. HC oluşum zamanına göre erken ve geç başlangıçlı olmak üzere ikiye ayrılır. Erken başlangıçlı HC transplantasyondan sonraki 1 hafta içinde görülür, çoğunlukla hazırlama rejiminin toksik etkisine bağlı olarak görülür. Geç başlangıçlı HC ilk haftadan sonra ortaya çıkar ve adenovirus ve BKV de dahil viral reaktivasyonla ilişkilidir. BK virus ile ilişkili hemorajik sistit insidansı pediatrik ve yetişkin allo-HKHT alıcılarında sırasıyla % 8-% 25 ve % 7-% 54 arasındadır. BKV-HC yüksek mortalite ve uzun süreli hastane yatışına yol açar. Bu nedenle, allo-HKHT sonrası BKV-HC'nin potansiyel risk faktörlerinin belirlenmesi, prognozu iyileştirmek ve erken tedbir almak için önemlidir. Son zamanlarda, kordon kanı nakli, miyeloablatif hazırlama rejimi ve greft-versus-host-hastalığı (GVHD) gibi BKV-HC için risk faktörlerini bildiren çalışmalar yapılmıştır.²⁸

Çeşitli çalışmalarda, BKV-HC'nin kök hücre transplantasyonundan sonra yaklaşık 25-57 gün sonra görüldüğü ve semptomların 10-38 gün devam ettiği saptanmıştır. HC, dizüri, sık idrara çıkma, sıkışma hissi ve suprapubik ağrı gibi alt üriner sistem semptomlarının eşlik ettiği mikroskopik veya makroskopik hematüri olarak tanımlanır. Anti-BKV antikorları genel popülasyonun yaklaşık %80'den fazlasında ve 5-9 yaş arası çocukların % 91'inde saptanmıştır. Sağlıklı bireylerde ise idrarla BKV atılımı popülasyonun % 7-% 14'ünde görülür. Kök hücre transplantasyon alıcılarının % 47-%

52'sinde BK virürisi görülmesine rağmen, bunların sadece % 38-% 44'ünde HC saptanır. Buna karşılık, % 9-% 50 arasında değişen oranlarda HC gelişen kök hücre transplantasyon alıcılarında BK virürisi saptanmamıştır. Bu bulgular sonucunda geç başlangıçlı HC'ye BKV reaktivasyonu dışında başka faktörler de sebep olabilir. Yaşlılık, akut GVHD, akraba olmayan bir donörden kök hücre transplantasyonu, miyeloablatif hazırlama ve allojenik transplantasyon olası katkıda bulunan faktörler olabilir. BK virüsünün teşhisinde BKV DNA'sının polimeraz zincir reaksiyonu aracılı tespiti sıklıkla kullanılan yöntemdir. HC klinik semptomları başlamadan önce idrarda BKV ortaya çıkma eğilimindedir, bu nedenle BKV PCR, BKV ile ilişkili HC'nin erken teşhisinde faydalı olabilir. Önceki çalışmalarda 10^7 kopya/ml idrar BKV DNA'sının BKV ile ilişkili HC gelişimi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Kan BKV DNA'sı HC şiddeti ve renal komplikasyonlarla daha çok ilişkilidir, bu yüzden kanda BKV izlenmesi daha değerli olabilir. Özellikle 10^3 ve 10^4 kopya/ml kan BKV DNA titreleri HC gelişimini tahmin etmede değerli bir belirleyici olarak kullanılabilir.^{3,55}

BKV-HC, HKHT'den 2 ile 8 hafta (1 hafta-6 ay) sonra ortaya çıkar, peri-engraftman döneminde görülür ve siklofosamid ve busulfan gibi hazırlama rejiminin toksisitesinden veya tüm vücut ışınlamasının neden olduğu erken başlangıçlı HC'den (HKHT'den <1 hafta sonra) ayırt edilmelidir. HKHT hastalarında BKV-HC artmış riski yüksek düzey BKV virürisi $>10^7$ kopya/ml genom eşdeğeri ile ilişkilidir. HKHT hastalarının $> \% 80$ 'inde yüksek düzey BKV virürisi vardır, ancak sadece % 5-20'sinde BKV-HC gelişmektedir. Bu sebeple yüksek düzey BKV virürisi HC için çok spesifik değildir. Myeloablatif hazırlama rejimi ve akraba dışı HLA uyumsuz donör olan allojenik HKHT alıcılarında yüksek düzey BKV virürisi görülmektedir. Hematürinin şiddeti 4 e ayrılır; mikroskobik (derece 1), makroskobik (derece 2), pıhtılı makroskobik (derece 3) ve pıhtılı makroskobik ve idrar yolu tıkanıklığına sekonder böbrek yetmezliği (derece 4) şeklindedir. BKV-HC tanısı için üç önemli bulgu vardır: 1) dizüri ve alt karın ağrısı gibi sistitin klinik semptomları 2) 2. derece veya daha yüksek hematüri ve 3) İdrar BK viral yüklerin $>10^7$ kopya/ml olması. BKV-HC'li allojenik HKHT alıcılarının üçte ikisinden fazlasında $>3-4 \log_{10}$ kopya/ml plazma viral yükleri vardır. Plazma yüklerinin azalmasının klinik iyileşme ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Otolog HKHT alıcılarında düşük insidans görülür, bunun sebebinin BKV-HC patogenezinde immünosupresyon ve GVHD'nin allojenik HKHT alıcılarındaki rolünden dolayı olabilir. BKV virürisi ve

vireminin yüksek olması, allojenik HKHT alan hastalarda BKV-HC için öngörücü faktörlerdir. Pediatrik bir çalışmada, $>10^7$ gEq/ml idrar BKV yükünün HC için duyarlılığı % 86 ve özgüllüğü % 60 iken $>10^3$ gEq/ml kan BKV yükünün HC için duyarlılığı % 100 ve özgüllüğü % 86'dır. Bazı çalışmalarda BKV-HC için CMV veya insan herpes virusu 6 (HHV; human herpesvirus) viremisinin risk faktörleri olabileceği belirtilmiştir.³

Allo-HKHT alıcılarında HC gelişiminde etyolojiler arasında enfeksiyöz olmayan (kanama bozuklukları, primer veya metastatik neoplazi, vezikal kateter veya üreterik stent) ve enfeksiyöz nedenler (BKV, adenovirus, herpes simpleks virus, JC polyomavirus, CMV, bakteri, parazitler) yer almaktadır. HC'nin enfeksiyöz bir nedeni olan BK virus, genellikle nakil sonrası dönemde ortaya çıkar. Klinik semptomlar allo-HKHT alıcılarında asemptomatik hematüriden, üriner obstrüksiyon ve böbrek yetmezliğine yol açan masif kanamaya kadar değişmektedir.^{3,56}

BKV prostat ve mesane kanseri gibi üriner tümörlerle de ilişkilidir. Ayrıca BKV, HIV ile enfekte kişilerde HIV ile ilişkili tükürük bezi hastalığı (HIVSGD; HIV associated salivary gland disease) ile de ilişkilendirilmektedir. HIVSGD, artmış lenfoma insidansı gösterir.⁴³

HC'nin tedavisi derecesine bağlı olarak farklılık gösterir. Ağrı kesiciler, zorlu diürez, hiperhidrasyon, sürekli mesane irrigasyonu ve transfüzyonları içeren destekleyici önlemler standart tedavi seçenekleridir. Klinisyenler, ciddi BKV-HC vakalarında intravenöz veya intravezikal sidofovir kullanmışlardır. Sidofovir, cytomegalovirus (CMV), adenovirus ve polyomaviruslar dahil olmak üzere birçok DNA virusuna karşı etkiye sahip bir asiklik nükleozid fosfonat analogunun sitozin türevidir. Sidofovir, probenesid ile profilaksi için daha yüksek dozlarda (3 ile 5 mg/kg/hafta) kullanıldığında; nefrotoksisite veya sitopeniye neden olmuştur. Düşük doz intravenöz sidofovir (0,25 ile 1,5 mg/kg) veya probenesid ile profilaksi, nefrotoksisite olmaksızın BKV ile ilişkili HC'yi tedavi etmede daha başarılıdır.⁵⁷

BKV-HC için standart tedavi net değildir, ancak hafif BKV-HC'li hastalara intravenöz hidrasyon, mesane irrigasyonu ve analjezik kullanımı gibi destekleyici tedaviler uygulanır. Bugüne kadar, BKV replikasyonuna karşı etkinliği kanıtlanmış hiçbir antiviral ilaç ruhsatlandırılmamıştır, ancak bazı vaka serileri ve vaka raporları, BKV-HC tedavisinde sidofovir etkinliğini göstermektedir. Şiddetli BKV-HC'li hastalara ise ek tedavi gerekir. BKV'ye yönelik mevcut ilk basamak tedavi intravenöz sidofovirdir;

alternatif stratejiler arasında intravezikal sidofovir instilasyonu, hiperbarik oksijen tedavisi, leflunomid ve florokinolonda yer almaktadır; ancak bunların etkisi de sınırlıdır. Daha ciddi HC vakalarında vasküler embolizasyon veya kistektomi gibi invaziv girişimler de gerekli olabilir.^{53,58}

Çalışmamızda, hematopoetik kök hücre transplantasyonu sonrası çocuklarda preemtif tedavi için BK virus enfeksiyonunun izlenmesi, BKV-HC insidansı ve BKV-HC ile ilişkili muhtemel risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. HKHT yapılan 80 hastanın % 64'ü (51) erkek ve % 36'sı (29) kız olup yaşları 9 ay-16 yaş arasındadır. Medyan yaş 7'dir. Çalışmamızda 80 hastanın %85'i (68) allojenik, % 15'i (12) otolog gruptadır. Toplam 80 hastanın % 68,7'sinde (55) idrar BKV DNA pozitif tespit edilmiş olup bu 55 hastanın % 84'ü (46) allojenik HKHT % 16'sı (9) otolog HKHT yapılan gruptadır. Allojenik nakil yapılan 68 hastanın 46'sında (% 67,6) ve otolog nakil uygulanan 12 hastanın 9'unda (% 75) BKV virüsü bulunmuştur. BKV DNA pozitifliği olan 55 hastada virüsünün medyan başlama zamanı 2 hafta (1.hafta-8.ay) idi. İdrar BKV DNA $>10^7$ kopya/ml üstünde olan 38 (%47,5) hasta olup preemtif tedavi uygulanmıştır. BKV DNA viral yükü $>10^7$ kopya/ml üzerinde bulunan 38 hastada yüksek BKV virüsünün medyan başlama zamanı 1 hafta (1.hafta-2. ay) idi. Bunların % 84'ü (32) allojenik % 16'sı (6) otolog gruptadır. Allojenik gruptaki 68 hastanın % 47'si (32) , otolog gruptaki 12 hastanın % 50'sinde (6) ise BK virüsü düzeyi $>10^7$ kopya/ml üstündedir.

Çalışmamızda idrarda BKV DNA pozitifliği olan 55 hastanın % 67'si (37) erkek ve % 33'ü (18) kızdı. BKV DNA viral yükü $>10^7$ kopya/ml üstünde olan ve preemtif tedavi alan 38 hastanın ve viral yükü $<10^7$ kopya/ml altında olan 17 hastanın sırasıyla % 68'i ve % 66'i erkek iken % 32'si ve % 34'ü kız olup cinsiyet dağılımında önemli bir fark görülmedi. BKV DNA pozitifliği olan 55 hastanın çoğunluğu % 31 oranında 3-5 yaş ve % 31 oranında 11-16 yaş grubunda ve preemtif tedavi alan 38 hastanın da çoğu % 37 oranında 11-16 yaş grubunda tespit edilmiştir.

Toplam 80 hastanın 20'sinde (% 25) virüriye ek olarak BKV viremi gelişmiştir. Viremi medyan 5 hafta (1.hafta-12.hafta) sonra tespit edilmiştir. Viremi görülen hastaların % 90'nı (18) allojenik, % 10'u (2) otolog yapılan gruptadır. Allojenik gruptaki hastaların 18'inde (% 26,4) viremi bulunmuş olup 16'sı (% 23,5) $>10^4$ kopya/ml üstünde ve 2'si (% 2,9) $<10^4$ kopya/ml altındadır. Otolog gruptaki 2 hastanın da (% 16,6) viremi düzeyi $<10^4$ kopya/ml altındadır. Viremili 20 hastanın % 80'inde (16) viremi $>10^4$

kopya/ml üstündedir. İdrarda BKV DNA viral yükü medyan $3,6 \times 10^8$ kopya/ml (10^6 - 10^{10} kopya/ml) ulaştıktan sonra viremi görülmeye başlanmıştır.

Preemptif tedavi uygulanan 38 hastanın idrar BKV viral yükünün $>10^7$ kopya/ml ulaştığı medyan süre 1 hafta (1.hafta-5.ay) iken kanda viral yükün $>10^4$ kopya/ml'ye ulaşması için medyan süre 5 hafta (1.hafta-12. hafta) olup daha uzun bulduk.

Toplam 80 hastanın % 20'sinde (16) HC gelişmiş olup % 94'ü (15) allojenik grupta % 6'sı (1) otolog gruptadır. BKV-HC gelişen hastaların medyan yaşı 10'dur (4-16 yaş). Allojenik 15 (% 22) hastada, otolog 1 (% 8,3) hastada HC gelişmiştir. Hemorajik sistit nakilden medyan 35 gün (10-81 gün) sonra meydana geldi. HC gelişenlerin 10'unda (% 62,5) BKV viremi görülmüş olup sadece 3 (% 18,8) hastada HC'den önce viremi tespit edilmiştir. Bu 3 hasta için HC öncesi BKV vireminin medyan viral yükü $7,9 \times 10^7$ kopya/ml ($2,2 \times 10^5$ - $5,9 \times 10^8$) bulunmuştur. Hastaların 7'sinde (% 43,7) HC'den sonra viremi (1×10^3 - $1,6 \times 10^8$ kopya/ml) görülmüştür. Preemptif tedavi alan 38 hastanın 16'sında (% 42) hemorajik sistit görülmüştür. Bu hastalarda hemorajik sistit gelişmesinden önceki 2 hafta içinde idrar BKV DNA viral yükü medyan $>5,6 \times 10^8$ kopya/ml (1×10^7 - 2×10^{10} kopya/ml) olup BKV-HC için prediktif bir gösterge olarak tespit edilmiştir. Preemptif tedavi uygulanan 38 hastanın 22'sinde (% 58) muhtemel HC gelişmesi önlenmiştir.

BKV-HC için potansiyel risk faktörleri olarak genellikle erkek cinsiyet, 7 yaş üzeri, haploidentik donör, miyeloablatif rejim, akut GVHD, kronik GVHD ve CMV reaktivasyonu olduğu bildirilmiştir.^{2,50} Çalışmamızda toplam 80 çocukta BKV-HC için muhtemel risk faktörleri analiz edildiğinde HC gelişmeyen (64) ve HC gelişen (16) grupta sırasıyla ≥ 7 yaş üzeri % 26,6 ve % 68,8 ($p < 0,05$), nakil öncesi BK virüsü pozitifliği % 9,4 ve % 31,3 ($p < 0,05$) oranlarında bulunmuştur. Bu bulgulara göre HC varlığı ≥ 7 yaş üstü grup ($p=0,004$) ve nakil öncesi BKV pozitifliğine göre ($p= 0,038$) istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir. Ayrıca erkek cinsiyet ($p =0,450$), myeloablatif hazırlama rejimi ($p>0,999$) ve CMV reaktivasyonu ($p=0,100$) HC gelişmesi için istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 4.4).

Allojenik HKHT yapılan 68 çocukta BKV-HC için risk faktörleri değerlendirildiğinde ise HC görülmeyen (53) ve HC görülen (15) grupta sırasıyla ≥ 7 yaş üzeri % 17 ve % 66,7 ($p < 0,001$), nakil öncesi BK virüsü pozitifliği % 7,5 ve % 33,3 ($p=0,020$) oranlarında bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlıdır. Diğer risk faktörlerinden erkek cinsiyet ($p=0,457$), myeloablatif hazırlama rejimi ($p>0,999$), CMV

reaktivasyonu (p=0,329), periferik kan kök hücre nakli (p=0,743), kemik iliği nakli (p=0,743) ve GVHD (p=0,792) BKV-HC ile ilişkili bulunmamıştır (Tablo 4.5).

Çalışmamızda nakil öncesi BKV pozitif 11 hastanın hepsinde (% 100) nakil sonrası BK virüri pozitifliği devam etmiş, nakil öncesi BKV negatif 69 hastanın % 64'ünde (44) nakil sonrası BKV virüri gelişmiştir. Nakil öncesi BK virüri pozitif 11 hastanın nakil sonrası % 82'sinde (9) idrar BKV DNA viral yükü $>10^7$ kopya/ml üstünde iken % 18'inde (2) $<10^7$ kopya/ml altındadır. Ayrıca nakil öncesi BKV pozitif olan 11 hastanın nakil sonrası % 36'sında (4) viremi ($>10^4$ kopya/ml) gelişmiştir. Nakil öncesi BK virüri negatif 69 hastanın nakil sonrası % 42'sinde (29) idrar BKV viral yük $>10^7$ kopya/ml üstündedir. BKV pozitif ve negatif gruplarda nakil sonrası sırasıyla gelişen yüksek BK virüri oranları % 82 ve % 42 olup nakil öncesi BKV virüri pozitifliği nakil sonrası yüksek BKV virüri için risk faktörü olarak görülmektedir. Ayrıca nakil öncesi BKV virürisi olan 11 hastada HC insidansı % 45,4 (5) olup nakil öncesi BKV virürüsü negatif olan 69 hastadaki % 15,9'dan (11) daha yüksek bulunmuştur.

Toplamda 80 HKHT hastasının 72'sinde medyan engraftman zamanı 16 gün (4.gün-47.gün) olarak bulundu. Sadece 8 hastada nakil sonrası engraftman olmadığı tespit edildi. İdrarda BKV DNA pozitifliği nakil öncesi ve /veya birinci hafta pozitif olan 26 hastada medyan engraftman zamanı 14,5 gün (4.gün-29.gün) olup, nakil öncesi ve 1. hafta BKV DNA negatif olan 46 hastada ise medyan engraftman zamanı 16 (7.gün-47.gün) dir. Bu sonuçlara göre BKV enfeksiyon varlığı engraftman süresini uzatmamıştır.

Myeloablatif rejim alan 49 hastanın % 73'ünün (36) idrarında viral BKV DNA pozitifliği saptanmıştır. Bu hastaların % 49'unda (24) idrar BKV DNA viral yükü $>10^7$ kopya/ml'nin üstünde olup, preemptif tedavi uygulanmıştır. Myeloablatif tedavi rejimi uygulanan idrar viral yük değeri $>10^7$ kopya/ml'nin üstünde olan 24 hastanın 10'unda (% 20) preemptif tedaviye rağmen hemorajik sistit gelişmiştir. Yoğunluğu azaltılmış rejim alan 31 hastanın % 61'inin (19) idrarında BKV DNA pozitif bulunmuştur. Bu hastaların % 45'inde (14) viral DNA yük miktarı $>10^7$ kopya/ml olup preemptif tedavi verilmiştir. Bu 14 hastanın 6'sında (% 19) HC gelişmiştir. Myeloablatif rejim alan 49 hastada ve yoğunluğu azaltılmış rejim alan 31 hastada sırasıyla BK virüri oranları % 73 ve % 61, yüksek BK virüri % 49 ve % 45 ve HC gelişme oranları % 20 ve % 19 bulunmuş olup her 2 grupta benzer sıklıkta görülmüştür. Ayrıca myeloablatif hazırlama rejimi alan 49 hastanın % 14'ünde (7) akut, % 14'ünde (7) kronik olmak üzere toplam % 28'inde (14)

ve yoğunluğu azaltılmış hazırlama rejimi alan 31 hastanın ise % 16'sında (5) akut, % 13'ünde (4) de kronik olmak üzere toplam % 29'unda (9) GVHD gelişmiştir. Myeloablatif rejim grubunda GVHD gelişme oranı % 28 yoğunluğu azaltılmış rejim alan grupta % 29 olup oranlar yakındır.

Allojenik nakil yapılan 68 hastanın 12'sinde (% 18) akut ve 11'inde (% 16) kronik olmak üzere toplam 23 (% 34) hastada GVHD gelişmiştir. Allojenik grupta akut GVHD gelişen 12 hastanın 4'ünde (% 33) idrar viral yük $>10^7$ kopya/ml üstündeyken, kronik GVHD gelişen 11 hastanın 7'sinde (% 63) idrar viral yük $>10^7$ kopya/ml olup toplam GVHD gelişen 23 hastanın 11'inde (% 48) BK viral yük $>10^7$ kopya/ml üstündedir. GVHD gelişmeyen 45 hastanın 21'inde (% 47) idrar viral yük $>10^7$ kopya/ml üstünde bulunmuştur. GVHD gelişmeyen grupta % 47 ve GVHD gelişen grup % 48 oranında idrar BKV viral yük $>10^7$ kopya/ml üstünde bulunmuş olup oranlar benzerdir.

Çalışma grubumuzda yüksek BKV virürisi olup preemptif tedavi uygulanan 38 hastadan hemorajik sistit gelişmeyen 22 hastanın 15'inde BKV virürisi temizlenmiş ve 1 hastada idrar BKV viral yükü $<10^7$ kopya/ml düşmüştür. Buna karşılık BKV virürüsü olan diğer 6 hasta ise 1'i akut GVHD, 1'i kronik GVHD, 4'ü ALL relapsı, akciğer enfeksiyonu, nöroblastom relapsı ve sepsis gibi hiçbirisi BKV enfeksiyonu ile ilişkili olmayan farklı hastalıklardan kaybedilmiştir.

BKV ile ilişkili hemorajik sistit gelişen 16 hastada da ise sistit için uygulanan tedaviyle 10 hastada BKV virürisi temizlenmiştir ve 2 hastada ise virürisi $<10^7$ kopya/ml düzeyine düşmüştür. Diğer BKV-HC'li 4 hasta ise 1'i akut GVHD ve 3'ü AML relapsı, ALL relapsı ve nakil kaynaklı aplazi gibi BKV dışındaki diğer sebeplerden kaybedilmiştir.

Sonuç olarak toplam 20 hastanın 5'i septik şok, 5'i GVHD, 5'i relaps, 2'si akut respiratuvar distress sendromu, 1'i akciğer enfeksiyonu, 1'i nakil kaynaklı aplazi ve 1'i nakil sonrası AML sebebiyle kaybedilmiş olup hiçbirinde BKV enfeksiyonu mortalite sebebi değildir.

Allojenik HKHT yapılan çocuklarda BKV enfeksiyonu ile ilgili çalışmalardan Noor ve arkadaşları 2016-2018 yılları arasında Pakistan'da yaptıkları çalışmada HKHT uygulanan ortalama yaşı $15,63 \pm 14,35$ olan 193 hastanın (164'ü allotransplant, 19'u ototransplant, 10'u hallotransplant) 11'inde (% 5,7) hemorajik sistit gelişmiş ve bu 11 (% 100) semptomatik hastanın tümünde idrar örneğinde BKV için pozitif PCR sonucu elde

etmiştir. HC gelişen 11 hastanın hepsi allojenik grupta olup vakaların çoğu % 2,6 (5) 3 ay-10 yaş grubunda bulunmuştur.¹⁸

Salamonowicz-Bodzioch ve arkadaşları çalışmalarına Polonya'da Ocak 2018 ile Aralık 2019 tarihleri arasında allojenik nakil yapılan çocuk hastaları (1-18 yaş arası), BKV için nakil öncesi ve sonrası prospektif izlemiş, en az 6 aylık bir süre boyunca veya ölüm (hangisi önce gerçekleşirse) gerçekleşinceye kadar takip etmiştir. Çalışmaya 48 (% 36,1) kız ve 85 (% 63,9) erkek olmak üzere toplam 133 allo-HKHT hastası (BKV1+BKV2+BKV3 grupları) dahil edilmiş olup medyan yaşı 8,5 olarak belirtmişlerdir. Hastaları 3 alt gruba ayırmışlardır; 1. grup kontrol grubu BKV negatif, 2. grup BKV pozitif ancak herhangi bir semptomu olmayan tedaviye ihtiyaç duymamış, 3. grup BKV pozitif BKV-HC semptomları olan ve semptomatik tedavi uygulanan grup. Hasta grubunda 82 kişide (% 61,6) BK virüsü tespit edilmiştir. BKV sonuçları pozitif olan 30 erkek ve 16 kız olmak üzere 46 hasta (% 34,6) asemptomatik tespit edilmiştir. Bu hastaların 12'sinde (% 26) BKV ile önceden kolonizasyon bulunmuştur. BKV enfeksiyonu (BKV-HC; BKV 3) insidansını % 27 (36/133 vaka) ve bu hastalarda BKV ile önceden kolonizasyonu 4 çocukta (% 11) saptamışlardır. Toplam 36 hastada (% 27) HC belirti ve semptomları gelişmiştir. BKV enfeksiyonu gelişmesi için geçen medyan sürenin hazırlama rejiminin başlangıcından itibaren 27 gün olarak bulunmuştur. Toplamda, 10'u BKV-HC'li olmak üzere 13 hastanın kaybedildiği; ancak hiçbirinin BKV enfeksiyonu kaynaklı olmadığı ve 7 vakada ölümün diğer enfeksiyonların (bakteriyel, fungal) neden olduğu çoklu organ yetmezliği ile genel inflamatuvar yanıt sendromuna ikincil olarak gerçekleştiği, diğer ölümlerin birincil nedeninin altta yatan hastalığın ilerlemesi, GVHD ve diğerleri olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada, BKV-HC gelişen HKHT alıcılarında risk faktörlerinden en yüksek insidans AML'li ve >5 yaş olan hastalar olup, siklofosfamid ve busulfan içeren miyeloablative hazırlama rejimi, akraba olmayan bir donörden veya periferik kan kök hücre nakli yapılan çocuklar diğer risk faktörleridir. HKHT'den önce idrar kolonizasyonu ve HKHT'den sonra virusun izole edilmesinin (idrara ± kan örneklerinde) BKV-HC gelişimini etkilemediği belirtilmiştir. Akut GVHD'nin HC gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğunu saptamışlardır.²⁸

Oshrine ve arkadaşları ABD, Philadelphia'da Ocak 2005'ten Mart 2012'ye kadar, allojenik HKHT uygulanan 221 çocuk hastanın 68'inde (% 30,8) BKV testi (idrara ve/veya plazma) yapmışlardır. BK virüsü için test yapılan 68 hastanın 47'sinin (% 69,1) idrarında

pozitiflik saptamışlardır. Kalan 21 hastanın çalışma süresi boyunca idrar testi negatif bulunmuştur. BKV virürisi olan 47 hastanın 42'sine BKV için plazma PCR testi uygulamışlar ve 36'sında (%85,7) pozitiflik saptamışlardır. Bu viremik hastaların 20'sinde (% 55,5) plazma PCR viral yükü $\geq 10^4$ kopya/ml (yüksek viremi) bulmuşlardır. BK virüri görülen 47 hastanın medyan idrar viral yükü $2,6 \times 10^{10}$ kopya/ml tespit etmişler ve en yüksek üriner viral yük 38 (% 80,9) hastada 10^9 kopya/ml'yi aştığını bulmuşlardır. Toplam 221 çocuktan 56'sında (% 25,3) HC gelişmiştir. Herhangi bir viremi (plazma PCR >0 kopya/ml) olan hastalar için medyan plazma yükü 12.780 kopya/ml bulunmuştur. Yüksek viremili hastalarda ($\geq 10^4$ kopya/ml) şiddetli HC görülme olasılığı düşük viremili hastalara kıyasla sırasıyla % 21,1'e karşı % 2,2 olup daha yüksek tespit edilmiştir. Sonuç olarak BKV enfeksiyonu çocuklarda allojenik HKHT sonra yaygın görülmekte olup özellikle BK viremisinin HC gelişmesi yönünden önemli olduğu bildirilmiştir.⁵⁹

Hayden ve arkadaşlarının ABD, Memphis'deki çalışmasına Aralık 2006 ile Mayıs 2012 tarihleri arasında St. Jude Çocuk Araştırma Hastanesinde allojenik HKHT uygulanan 90 çocuk hasta dahil edilmiştir. HC 19 (% 21,1) hastada gelişmiş olup, idrar viral yükü $<10^9$ kopya/ml altında olan 35 hastanın 2'sinde (5,7) HC gelişirken, viral yükü $>10^9$ kopya/ml üstünde olan 55 hastanın 17'sinde (% 30,9) HC gelişmiştir. HC gelişmesinden medyan 13 gün önce BKV virüri bulunmuştur. Hemorajik sistit için idrardaki pik BKV DNA viral yükünün $>10^9$ kopya/ml olmasının pozitif ve negatif prediktif değeri sırasıyla % 29, % 95; sensitivite ve spesifitesi sırasıyla % 89, % 46 olarak saptanmıştır. HC'nin yüksek BKV virüri ve akut GVHD ile önemli olarak ilişkili olduğunu belirtmişlerdir.⁶⁰

Cesaro ve arkadaşları İtalya'da Nisan 2005 ile Aralık 2011 tarihleri arasında allojenik HKHT yapılan ve 18 yaşından küçük 107 hastayı çalışmalarına dahil etmiştir. Hastaların 20'sinde (% 18,8) HKHT'dan itibaren medyan 25 gün içinde HC geliştiği saptanmıştır. HC'li 20 hastanın 17'sinde (% 85) HC başlangıcında BKV virürisi mevcut olduğunu ve medyan değerin $4,6 \times 10^5$ DNA kopya/ml olduğunu belirtmişlerdir. İdrarda 10^7 kopya/ml BKV virürisi, HC'yi öngörmekte % 86 duyarlılığa ve % 60 özgüllüğe sahip olduğunu, plazma BKV-DNA yükünün 1×10^3 kopya/ml olması HC'yi öngörmekte % 100 duyarlılığa ve % 86 özgüllüğe sahip olduğunu tespit etmişlerdir.³

Koskenvua ve arkadaşları çalışmalarına Haziran 2008 ve Aralık 2010 tarihleri arasında Finlandiya'daki Helsinki Üniversitesi Çocuk Hastanesi'nde 50 allojenik HKHT

yapılan çocuk hastaları dahil etmiştir. BKV-HC 6 (% 12) hastada gelişmiştir. Bu hastalarda pik BKV viremi düzeyi 10^6 kopya/ml olarak bulunmuştur.⁶¹

Ruderfer ve arkadaşları ABD, Texas'da Ocak 2011 ile Aralık 2015 tarihleri arasında yaptıkları çalışmada 2 ile 15 yaş arası 314 allo-HKHT alıcısının 67'sinde (% 21,3) BKV-HC geliştiğini tespit etmiştir. BKV-HC vakalarının çoğu ilk 4 ay içinde gelişmiş olup HKHT sonrası medyan 37 gün olarak saptanmıştır. Çalışmada ileri yaş (>7 yaş) ve myeloablatif hazırlama rejimini BKV-HC için risk faktörü olarak bulmuşlardır.⁴

Umeda ve arkadaşları Tokyo'da Ocak 2001-Mayıs 2017 tarihleri arasında allojenik HKHT uygulanan pediatrik 112 hasta incelemiştir. Medyan yaş 8'dir (0-19 yaş). Hastaların 10'unda (% 8) HKHT sonra medyan 30 gün sonra BKV-HC gelişmiştir. İdrar ve kan viral yükü 19 hastada izlenmiş olup bunların 7'sinde HC görülmüş 12'sinde görülmemiştir. HC gelişen 7 hastanın başlangıç medyan viral yükü $2,2 \times 10^8$ kopya /ml olup 2'sinde BKV viremi bulunmuştur.⁶²

Czyzewski ve arkadaşları Polonya'da Ocak 2012 ile Aralık 2017 tarihleri arasında yaptıkları çalışmada 442 (431 allo-HKHT ve 11 oto-HKHT) çocuk hastada toplam 801 viral enfeksiyon atağı teşhis etmişlerdir. Viral enfeksiyonların insidansı allo-HKHT hastalarında % 57,9 ve oto-HKHT hastalarında % 4,8 olarak saptanmıştır. Allo-HKHT sonrası en sık görülen viral enfeksiyonlar CMV (% 28,9), BKV (% 23,8) ve EBV (% 22,7) olarak bulunmuştur. BKV'li çocukların medyan yaşı 10,7 dir. Viral enfeksiyonların çoğu allo-HKHT'dan sonraki ilk 4 ay içinde meydana gelmiş olup, bu süre BKV için 3 gün- 33 gün arasında medyan 12 gündür.⁶³

Hematopoietik kök hücre nakli yapılan çocuklar ve erişkinlerdeki çalışmalardan Park ve arkadaşları 2005-2014 yılları arasında Kore'de yaptıkları çalışmada allojenik HKHT yapılan 13-63 yaş arası 69 hastada hemorajik sistit insidansını % 43,5 (30/69) olarak saptamışlardır. Bunlardan 18'inin (% 26,1) BKV-HC tanısı aldığını belirtmişlerdir. Transplant sonrası hemorajik sistitin medyan başlama zamanını 21 gün (7- 97 gün) ve medyan süresini ise 22 gün (6-107 gün) olarak bulmuşlardır.⁵⁶

Bogdanovic ve arkadaşları İsveç Stocholm'da Huddinge Üniversite Hastanesi'nde 2002 ve 2003 yıllarında ardışık olarak nakil yapılan ve gönüllü olan 18 çocuk ve 13 yetişkin olmak üzere 31 allojenik hematopoietik kök hücre transplantasyon hastasını çalışmalarına dahil etmişlerdir. BKV DNA 16 (% 52) hastanın idrar örneklerinde pozitif bulunmuştur. Hastaların 6'sında (% 19) HC geliştiği saptanmıştır. Bir HC hastası için,

HC'nin başlangıcından önceki dönemden veya HC sırasında alınan örnekler mevcut olmayıp ancak HC'nin iyileşmesinden sonra alınan bir örnekte BKV DNA'sı elde edilmiştir. Kalan 5 HC hastasının 5'inde de HC'nin başlangıcından 2-13 gün önce BK virürisi olup, 5 HC hastasından dördünde HC başlangıcından önce $>10^6$ kopya/ml idrarda BKV DNA tespit edilmiştir. Sonuç olarak, bu pilot çalışmayla BKV DNA'sının ve özellikle de kök hücre transplantasyon hastalarından alınan idrarda $>10^6$ kopya/ml'nin BKV-HC için prediktif değere sahip olabileceğini belirtmişlerdir. Ayrıca hastaların 18'inde (% 58) GVHD gelişmiş ve % 23'ünde idrar BKV DNA $>10^6$ kopya/ml üstündedir.²⁰

Lionel ve arkadaşları Hindistan'da yaptıkları çalışmada Ocak 2007 ile Aralık 2016 tarihleri arasında medyan yaşı 20 olan (1-59 yaş) allojenik HKHT uygulanan 1276 hastanın 105'inde (% 8,2) BKV-HC vakası saptamıştır. BKV-HC nakilden medyan 35 gün sonra görülmüştür. Hastalarda risk faktörleri olarak akut GVHD varlığını, nakil sırasında rezidüel malign hastalık ve eşlik eden bakteriyel idrar yolu enfeksiyonu varlığını belirlemişlerdir. Ayrıca BKV-HC vakalarında sağkalımın azaldığı saptanmıştır.⁵¹

İmray ve arkadaşları İsveç'de yaptıkları çalışmaya 2007-2017 yılları arasında 2558 allojenik HKHT alıcısından idrar BKV PCR pozitif olan ve idrar testinden sonraki 7 gün içinde plazma BKV PCR yapılan ve ≥ 1 plazma BKV viral yük sonucu ve makroskopik hematüri (Bedi derecesi ≥ 2) olan 128 yetişkin ve pediatrik allojenik HKHT olan hastaları dahil etmişlerdir. Hastaların % 90'ında HC'nin başlangıcında medyan viral yük $1,8 \times 10^3$ kopya/ml (240-8550 kopya/ml) BK viremisi bulunmuştur. Başlangıç BKV viral yükünün ≥ 10000 kopya/ml olması daha uzun süreli hematüri ve sistit semptomları ile anlamlı şekilde ilişki bulunmuştur.⁶⁴

Ülkemizde hematopoetik kök hücre nakli yapılan çocuklarda BKV enfeksiyonu ile ilişkili çalışmalar az sayıda olup Yazısız ve arkadaşları Antalya'da Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Onkoloji Bölümü Pediatrik Anabilim dalında yaptıkları çalışmaya HKHT uygulanan 24 hastayı dahil etmiştir. Nakil sonrası dönemde hastaların % 91,6'sında (22) BKV virüri ve % 75'inde (18) BKV viremi saptamışlardır. Hastaların % 54,2'sinde (13) hematüri ile birlikte virüri olmasına rağmen sadece 2 hastada (% 8,3) klinik HC tanısı tespit etmişlerdir. HC'li hastalarda medyan idrar BK viral yükü $>10^8$ kopya/ml, kanda ise $>10^2$ kopya/ml'den yüksek bulunmuştur.³⁶

Yozgat ve arkadaşları Ankara’da Ankara Dış Kapı Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi’nde Nisan 2010 ile Haziran 2017 tarihleri arasında HKHT yapılan 233 çocuk hastayı incelemiştir. Ortalama yaş 12,8’dir (9-16 yaş). Bunların arasında 10 hastada (% 4,2) HC gelişmiş olup 8’i (% 3,4) BKV’ye bağlıdır. HKHT’dan sonra medyan 20 gün sonra HC görülmüştür.⁶⁵

Allojenik HKHT yapılan erişkinlerde BKV enfeksiyonu ile ilgili çalışmalardan Fioriti ve arkadaşları İtalya’da yaptıkları çalışmada 20 allojenik kemik iliği transplant hastasında (11 erkek ve 9 kadın) BKV enfeksiyonu araştırılmıştır. Hastaların medyan yaşı 42,5 (19-64 yaş) olup % 25’inde (5/20, 2 erkek ve 3 kadın) transplantasyondan sonra medyan 61,6 gün sonra hemorajik sistit gelişmiştir. BK virüsü hastaların 8’inde (% 40), HC’li hastaların idrar örneklerinin 5/5’inde ve HC olmayan hastaların idrar örneklerinin ise 3/15’inde bulunmuştur.⁶⁶

Leung ve arkadaşlarının çalışmasına Hong Kong’daki Queen Mary Hastanesi’nde kemik iliği transplantasyonu uygulanan 17-67 yaş arası 36’sı allojenik, 13’ü otolog, 1’i tek yumurta ikizinden oluşan 50 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 36’sına allojenik, 13 hastaya otolog ve 1 hastaya ise tek yumurta ikizinden nakil yapılmıştır. Yirmi hastada (% 40) HC gelişmiş olup 16’sı allojenik (% 16) grupta, 4’ü (% 30) ise otolog gruptadır. HC hematopoetik rekonstitüsyondan sonra medyan 37. günde başlamıştır. HC gelişmesinden önceki BK virüsü medyan $1,2 \times 10^3$ genom/kopya/gündür. Çalışmada 50 hastanın hepsinde BK virüsü pozitif bulunmuştur, yüksek virüsü ($>10^7$ kopya/ml) değerine ulaşma zamanı 15 gündür (2-57). Virüride saptanabilir artış 47 hastada meydana geldiğini (başlangıç değerinin >10 katı), 3 hastada virüride anlamlı artış görülmediğini tespit etmişlerdir. HC’li hastalarda pik virüsü (medyan pik değeri 6×10^{12} genom) HC’si olmayanlara göre (medyan pik $5,7 \times 10^7$ genom) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. HC tespit etmede eşik değeri 10^{10} kopya/gün BK virüsünün sensitivitesi, spesifitesi, pozitif ve negatif prediktif değeri sırasıyla % 75, % 80, % 71 ve % 83 olup bu değerler HC grade 2 için ise % 100, % 66, % 29 ve % 100 bulunmuştur.⁶⁷

Mori ve arkadaşları Ocak 2002 ile Haziran 2010 arasında Japonya’da Kyushu Üniversite Hastanesinde yaptıkları çalışmada allo-HKHT uygulanan 266 hastanın 152’si erkek (% 57,1) ve 114’ü kadın (% 42,9) olup medyan 48 yaş (16-69 yaş). Toplam 42’sinde (% 15,8) viral HC gelişmiş ve 26’sına (% 9,8) ADV-HC ve 16’sına (% 6,0) tek başına BKV-HC tanısı konmuştur. Çalışmalarında BKV-HC sıklıkla GVHD,

preengraftman immün reaksiyon ve hemofagositik sendrom gibi aşırı allojenik immün reaksiyonları olan hastalarda bulmuşlardır. Aşırı immün reaksiyonun BKV-HC gelişimi için kritik olabileceğini belirtmişlerdir.⁶⁸

Dybko ve arkadaşları çalışmalarında 2015 ve 2017 yılları arasında Polonya'daki 4 merkezde allojenik HKHT yapılan medyan yaşı 40 olan 124 hastanın 24'ünde (% 19,3) BKV'ye bağlı HC saptamışlardır. HC medyan 22,5 günde ortaya çıkmıştır. HC grubunda BKV DNA idrar yükünü ($>10^9$ kopya/ml) 14, 21 ve 28. günde ve serumda ($>10^3$ kopya/ml) 14 ve 21. günlerde anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Çalışmada serum BKV-DNA düzeyleri $0,75 \times 10^3$ 'ten yüksek olan hastaların ölüm riskini anlamlı derecede yüksek tespit etmişlerdir. Hemapoetik kök hücre transplantasyonu sonrası BKV ile ilişkili HC gibi komplikasyonların erken tespitinde +21. günde serum BKV-DNA tanısai testinin güvenilir olduğu ve klinik ortamda kullanılabileceği bildirilmiştir. Serumda +21. günde BKV-DNA ve akut GVHD'nin HC için istatistiksel olarak anlamlı risk faktörleri olduğu da belirtilmiştir.⁵⁰

Shen ve arkadaşları Çin'de HC ile ilişkili risk faktörlerini araştırdıkları çalışmada Ağustos 2016 ile Ağustos 2020 tarihleri arasında toplam 859 yetişkin allojenik HKHT yapılan hastadan 208'inde (% 24,2) HC geliştiği tespit edilmiştir. Çalışmada Evre I HC'li hastalar dışlandıktan sonra, HC'li 131 hasta 131 de HC olmayan hastalar olmak üzere toplam 262 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Nakilden medyan 31 gün sonra HC gelişmiştir. Çok değişkenli analizde ATG, CMV (idrar) ve BKV'nin (idrar) HC için bağımsız risk faktörleri olduğu bulunmuştur. HC'si olmayan hastalar ile hafif HC'si olan hastalar arasında sağkalım açısından anlamlı bir fark saptamamışlardır, ancak hafif HC'si olan hastalar ile ağır HC'si olan hastalar arasında sağkalım açısından anlamlı bir fark bulunmuştur. Ayrıca idrar BK viral yükü $>1 \times 10^7$ kopya/ml olduğunda, HC insidansının önemli ölçüde arttığı saptanmıştır.⁶⁹

Lee ve arkadaşları ABD, New York'da Memorial Sloan-Kettering Kanseri Merkezinde Nisan 2010 ile Eylül 2010 ve Ocak 2011 ile Ekim 2011 tarihleri arasında yaptıkları çalışmada allojenik HKHT olan 98 ardışık yetişkin hastayı incelemiştir. Hastaların medyan yaşı 52,1'dir (19.6-73 yaş). Yüksek BK virürisi BKV PCR $\geq 1 \times 10^7$ kopya/ml olarak tanımlanmıştır. Çalışma süresi boyunca 53 (% 54) hastada BKV virüri saptamıştır. Kırk üç (% 44) hastada HKHT sonrasında yüksek BK virürisi ($\geq 1 \times 10^7$ kopya/ml) görülmüştür. Bunların 21'inde (% 21) kök hücre transfüzyonundan önce BKV

virürisi olup ve 22'sinde (% 23) HKHT'den sonra BK virürisi geliştiği saptanmıştır. BK virürisi $\geq 10^7$ kopya/ml, ileri yaş, cytomegalovirus reaktivasyonu ve foskarnet kullanımını HC için risk faktörleri olarak belirtmişlerdir.⁷⁰

Rorije ve arkadaşları ABD, Boston'da yaptıkları çalışmada medyan yaşı 54 olan (19-73 yaş) 491 allojenik hemapoetik kök hücre transplantasyonu yapılan hastaların 168'ine BKV testi yapılmış, bunların da 88'i (% 52,3) BKV pozitif olup 78'ine (% 15,9) BKV hastalığı tanısı konmuştur. BKV hastalığı olanlarda başlangıç medyan viral yük $5,1 \times 10^8$ kopya/ml, başlangıç viremi ise 850 kopya/ml'dir. BKV pozitif hastaların 46'sında (% 27,3) hemorajik sistit gelişmiş, 32'sinde hematüri olmaksızın sistit bulunmuştur. Ayrıca akut GVHD evre II ile IV, kordon kanı HKHT, mikofenolat mofetil ve siklofosfamid kullanımının BKV hastalığı için risk faktörleri olduğunu saptamışlardır.⁷¹

Gilis ve arkadaşları Fransa'da Ocak 2007 ile Aralık 2011 tarihleri arasında Lyon Hematoloji Departmanında allo-HKHT uygulanan 323 erişkin (17-67 yaş) hastayı çalışmalarına dahil etmiştir. Çalışma döneminde 43 hastada (% 13,3) BKV-HC geliştiğini bulmuşlardır. HKHT sonra medyan 37 gün sonra HC geliştiği saptanmıştır. BKV-HC'li allo-HKHT hastalarında BKV-HC'li olmayan hastalara kıyasla daha sık eritrosit ve trombosit transfüzyonu gerekmiştir. Kordon kanı ve periferik kan kök hücre nakli, kemik iliği nakillerine kıyasla BKV-HC gelişimi açısından yüksek riskli bulunmuştur, kordon kanı nakli %38 kümülatif insidans ile BKV-HC için en önemli risk faktörü olarak tespit edilmiştir.⁷²

Galli ve arkadaşları İtalya'da Aralık 2017'den Aralık 2020'ye kadar HKHT uygulanan 237 yetişkin hastaya ilişkin verileri retrospektif olarak incelemişlerdir. HC 40 hastada (% 17) saptanmıştır. Erkek hastalarda kadın hastalara kıyasla artmış HC riski (% 21'e karşı % 11) tespit edilmiştir, yaşlı hastaları tanımlamak için 55 yaş sınırı kullanıldığında yaşlı hastalarda HC riski arttığı belirtilmiştir. HC insidansı haploidentik nakillerde daha yüksek tespit edilmiştir. Siklofosfomid ile üçlü GVHD profilaksisi alan hastalarda, metotreksat ile üçlü GVHD profilaksisi alan hastalara kıyasla HC insidansı artmış saptanmıştır. Mortalite, HC'li hastalarda nakilden hem 6 ay (% 8'e karşı % 25) hem de 1 yıl (% 12'ye karşı % 38) sonra anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Çalışmalarında orta ile şiddetli akut GVHD, hasta kohortunda artmış HC ile ilişkilendirilmiştir.⁷³

Höller ve arkadaşlarının Almanya’da 2009-2015 yılları arasında yaptıkları çalışmada medyan yaşı 46,5 (20-71 yaş) olan BKV pozitif 58 allo-HKHT alıcısının 25’inde sadece virüri, 33’ünde ise ilaveten viremi gelişmiştir. HC başlangıcı için risk faktörü olarak ilk virürinin $>10^6$ kopya/ml olması ve nakilden 45 gün sonra vireminin geliştiği saptanmıştır.⁷⁴

Kaphan ve arkadaşları Fransa’da Ocak 2014 ile Ocak 2018 tarihleri arasında medyan yaşı 45 olan (18-72 yaş) 157 hasta analiz etmiş ve HC 43 (% 25,6) hastada meydana gelmiştir.⁷⁵

BKV-HC oluşumunda risk faktörlerinin değerlendirildiği araştırmalardan Zhou ve arkadaşları 11 çalışmaya ait allo-HKHT olan 2556 hastayı içeren meta-analiz çalışmasında hastaları 541’i BKV-HC ve 2015’i BKV-HC olmayan gruplara ayırmıştır. BKV-HC ile kemik iliği kök hücre nakli, periferik kan kök hücre nakli ve kordon kanı kök hücre nakli arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Uyumlu akraba donörün düşük BKV-HC insidansına neden olabileceği, uyumlu akraba olmayan donör kullanımının ise BKV-HC insidansını etkilemediği bulunmuştur. Miyeloablatif hazırlama rejiminin BKV-HC için risk faktörü olduğunu, yoğunluğu azaltılmış hazırlama rejiminin tek değişkenli analizde BKV-HC insidansını azaltabileceğini bulmuşlardır. Akut GVHD’li hastalarda BKV-HC gelişme olasılığı akut GVHD’si olmayan hastalara göre daha yüksek bulup, kronik GVHD’nin de BKV-HC insidansını artırabileceği saptanmıştır. CMV reaktivasyonunun BKV-HC için potansiyel bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak tek değişkenli analizde BKV-HC oluşumunda risk faktörü olarak erkek cinsiyet, haploidentik donör, miyeloablatif hazırlama rejimi, akut GVHD, kronik GVHD ve CMV reaktivasyonu saptanmıştır.⁷⁶

Dosin ve arkadaşlarının çalışmasında Belçika’da 1992 -2013 yılları arasında allojenik HKHT yapılan 15-69 yaş yetişkin 407 hastanın 64’ünde HC tespit edilmiştir. Bunların da 56’sında viral kaynaklı HC olup, 48’inde (% 11) BKV, 5’inde BKV ve adenovirus, 1’inde CMV ve BKV ve 2’sinde adenovirus tespit edilmiştir. HC’nin BKV ve adenovirus ile baskın ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Yoğun myeloablatif hazırlama rejimi, 40 yaş altı ve HLA uyumsuzluğu HC için risk faktörleri olarak bulunmuştur.⁷⁷

Chen ve arkadaşlarının çalışmasında Çin’de Ocak 2021 ile Kasım 2022 tarihleri arasında Shenzhen Çocuk Hastanesinde allo-HKHT uygulanan medyan yaşı 7,9 (2,6-17,7) olan 153’ü erkek (% 63,6) 90’ı kız (% 36,4) 247 talasemi majör (TM) tanılı çocuğun

linik verileri üzerinde retrospektif bir analiz yapılmıştır. HC grubu 91 çocuk ve HC olmayan grup 156 çocuk olarak oluşmuştur. Allo-HKHT uygulanan 247 TM hastası arasında HC insidansı % 36,8 (91/247) saptanmıştır. Tek değişkenli analizde >7 yaş, kan grubu uyumsuzluğu, donörler ve alıcılar arasındaki kan grubu uyumsuzluğu, akut GVHD oluşumu ve pozitif idrar BKV-DNA'sı allo-HKHT uygulanan TM'li çocuklarda HC için risk faktörleri olarak belirlenmiştir. İdrar BKV-DNA'sının düzenli olarak izlenmesinin HC'nin erken tanı ve tedavisi için olumlu bir öneme sahip olduğu bildirilmiştir.⁷⁸

Lunde ve arkadaşları ABD, Minnesota'da Temmuz 2003 ile Mart 2012 tarihleri arasında allo-HKHT yapılan 1321 hastanın 219'unda (% 16,6) nakilden medyan 22 gün (7-786 gün) sonra HC tespit etmişlerdir. HC hastalarının % 90'nında BK virüsü saptanmıştır. Erkek cinsiyeti, <20 yaş, siklofosamid ile miyeloablatif hazırlama rejimi ve akut GVHD HC ile ilişkili bulunmuştur.⁷⁹

Ülkemizde hematopoetik kök hücre nakli yapılan erişkinlerde BKV enfeksiyonu ile ilişkili çalışmalar yine az sayıda olup Atilla ve arkadaşları çalışmasına Ankara'da 2014-2016 yılları arasında allo-HKHT uygulanan medyan yaşı 41 olan 59 yetişkin (22-71 yaş) hasta dahil etmişlerdir. Allo-HKHT'dan sonra medyan 100 günde hastaların 30'unda (% 50,8) BK viremi tespit edilmiş olup 18'inde (% 30,5) BKV'ye bağlı HC gelişmiştir. Nakilden sonraki 0. (1×10^4 kopya/ml), 30. ($2,6 \times 10^6$ kopya/ml) ve 60. (7×10^4 kopya/ml) günlerde plazma BK viral yükü yüksek bulunmuş olup, BKV ile ilişkili HC'nin tanı ve tedavisine yardımcı olabileceğini bildirmişlerdir.⁸⁰

Kalın Ünüvar ve arkadaşlarının çalışmasında Ocak 2017 ile Aralık 2019 tarihleri arasında Kayseri'de Erciyes Üniversitesi Hastanesinde yetişkin 54 hasta retrospektif incelenmiş olup 24 (% 44) hastada BKV enfeksiyonu görülmüştür. Hastaların medyan yaşı 42 (20-68 yaş) ve % 50'si erkektir. HKHT sonrası BKV enfeksiyonu başlangıcı medyan süre 2 aydır. Hastaların 19'unda (% 79,2) HC görülmüş olup, 5'inde (% 21) BK viremi pozitifken virüsü tümünde pozitifdir. HC'lilerde medyan BK viral yük 9×10^7 kopya/ml'dir. Çalışmalarında BKV enfekte hastalarda CMV enfeksiyonu yaygın olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ayrıca GVHD de BKV enfeksiyonu için risk faktörü bulunmuştur.⁸¹

Çalışmamızda 68'i allojenik ve 12'si otolog HKHT yapılan 80 çocuk hastanın % 68,7'sinde (55) idrarında BKV DNA pozitifliği ve % 25'inde (20) de BKV virüsüye ilaveten BKV viremi tespit edildi. Allojenik HKHT yapılan 68 hastanın % 67,6'sında

(46) BKV virüri bulunmuştur. Bu bulgu çocuklarda yapılan çalışmalardan ülkemizde Antalya'daki Yazısız ve ark.'nın % 91,6'lık oranından oldukça düşük olup ABD, Philadelphia'da Oshrine ve ark.'nın % 69,1'lik bulgusuna benzerdir. Polonya'dan Salamonowicz-Bodzioch ve ark.'nın % 61,6 ve Czyzewski ve ark.'nın % 23,8 ve İsveç'ten Bogdanovic ve ark.'nın çocuklarda ve erişkinlerdeki % 52 oranlarından düşüktür. Yetişkinlerde yapılan çalışmalarda da BKV enfeksiyon insidansları düşük olup İtalya'dan Fioriti ve ark. % 40, ABD'den Lee ve ark % 54 ve Rorije ve ark. % 52,3 olarak bildirmiştir.

Çalışma grubumuzda idrar BKV DNA $>10^7$ kopya/ml üstünde olan 38 (% 47,5) hasta olup preemptif tedavi uygulanmıştır. Allojenik gruptaki 68 hastanın % 47'si, otolog gruptaki 12 hastanın % 50'sinde BK virüri düzeyi $>10^7$ kopya/ml üstündedir. ABD'de Lee ve arkadaşları da allojenik grupta yüksek virüri oranını bizim bulgumuzla uyumlu olarak % 44 bildirirken, İsveç'ten Bogdanovic ve ark. daha az % 23 oranında bulmuşlardır.

Çalışmamızda toplam 80 hastanın % 25'inde (16) hemorajik sistit gelişmiştir. Hemorajik sistit başlangıcından önceki 2 hafta içinde idrar BKV DNA viral yükü medyan $>5,6 \times 10^8$ kopya/ml (1×10^7 - 2×10^{10} kopya/ml) olup BKV-HC için prediktif olarak bulunmuştur. Çocuklarda yapılan çalışmalarda hemorajik sistit öncesinde benzer şekilde Antalya'da Yazısız ve ark. $>10^8$ kopya/ml ve Tokyo'da Umeda ve ark. $>2,2 \times 10^8$ kopya/ml bildirilmiştir. İtalya'da Cesaro ve ark. $>10^7$ kopya/ml, İsveç'te Bogdanovic ve ark. $>10^6$ tespit ederken, diğer çalışmalarda ABD'den Hayden ve arkadaşları $>10^9$ kopya/ml ve Oshrine ve ark. daha yüksek $>10^{10}$ kopya/ml olarak bulmuşlardır. Erişkinlerde yapılan çalışmalarda da Polonya'dan Dybko ve ark. $>10^9$ kopya/ml ve Hong Kong'da Leung ve ark. $>10^{10}$ kopya/ml düzeyi bizim bulgumuzdan yüksektir. Almanya'da Höller ve ark. $>10^6$ kopya/ml, Çin'de Shen ve ark. $>10^7$ kopya/ml, ABD'de Lee ve ark. $>10^7$ kopya/ml ve ülkemizde Kayseri'de Kalın Ünüvar ve ark. $> 9 \times 10^7$ kopya/ml olarak daha düşük düzeylerde saptamıştır.

HC gelişenlerin 10'unda (% 62,5) BKV viremi bulunmuş olup 3 (% 18,8) hastada HC'den önce viremi tespit edilmiştir. Çalışma grubumuzda hemorajik sistit gelişmesinden önce yalnızca 3 hastada tespit edilen BKV vireminin medyan viral yükü $7,9 \times 10^7$ kopya/ml idi. HC öncesi BKV viremi düzeyini çocuklarda yapılan çalışmalarda Finlandiya'da Koskenvuo ve ark. $>10^6$ kopya/ml, Antalya'da Yazısız ve ark. $>10^2$

kopya/ml, Cesaro ve ark. 10^3 kopya/ml, İmlay ve ark. $1,8 \times 10^3$ kopya/ml ve Oshrine ve ark. $>10^4$ kopya/ml bulmuştur. Erişkinlerde yapılan çalışmalarda da Ankara'da Atilla ve ark. $>10^4$ kopya/ml ve Polonya'da Dybko ve ark. $>10^3$ kopya/ml tespit edilmiştir.

Çalışmamızda 68 allojenik HKHT hastasında hemorajik sistit oranı % 22 (15) olup çocuklarda BKV-HC oranı ABD'den Hayden ve ark. % 21,1 ve Ruderfer ve ark. % 21,3 oranları bulgumuzla uyumlu, ABD'den Oshrine ve ark. % 25,3 ve Polonya'dan Salamonowic ve ark. % 27 ile biraz yüksek, İtalya'da Cesaro ve ark. % 18,8, Finlandiya'da Koskenkuva ve ark. % 12, Tokyo'da Umeda ve ark. % 8 ve Pakistan'da Noor ve ark. % 5,7 ile düşük oranlar bildirilmiştir. Ülkemizde, Antalya'da Yazısız ve ark. % 8,3 ve Ankara'da Yozgat ve ark. % 3,4 ile çok düşük BKV-HC insidansı rapor etmişlerdir. Çocuklarda ve erişkinlerden oluşan hasta gruplarında Kore'de Park ve ark. % 26,1 ile biraz yüksek, Bogdanovic ve ark. % 19 ile biraz düşük, Hindistan'da Lionel ve ark. % 8,2 ile çok düşük insidans bildirmiştir. Erişkin gruplarda BKV-HC insidansı Fioriti ve ark. % 25, Kaphan ve ark. % 25,6, Roriye ve ark. % 27,3, Leung ve ark. % 40, Dybko ve ark. % 19,3, Galli ve ark. % 17, Gilis ve ark. % 13,3, Mori ve ark. % 6 ve ülkemizde de Ankara'da Atilla ve ark. % 30,5 ve Kayseri'de Kalın Ünüvar ve ark. % 79,2 gibi değişen oranlarda bildirmiştir.

Çalışmamızda hemorajik sistit nakilden medyan 35 gün (10-81 gün) sonra gelişti. Çocuklarda yapılan çalışmalarda bulgumuza benzer şekilde ABD'de Ruderfer ve ark. 37 gün olarak bildirirken, Salamonowic ve ark. 27 gün, Cesaro ve ark. 25 gün daha düşük, çocuk ve erişkin grupta yine bulgumuzla uyumlu olarak Lionel ve ark. 35 gün bildirirken, Umeda ve ark. 30 gün ve Park ve ark. 21 gün ve Ankara'dan Yozgat ve ark. 20 gün olarak tespit etmiştir. Erişkinlerde nakilden sonra HC medyan gelişme zamanı Hong Kong'dan Leung ve ark. ve Fransa'dan Gilis ve ark. yine benzer süre 37 gün bulurken, Shen ve ark. 31 gün ve Dybko ve ark. 22,5 gün ile düşük, Fioriti ve ark. 61,6 gün ve Ankara'dan Atilla ve ark. 100 gün ile daha uzun süre sonra HC geliştiğini gözlemişlerdir.

Çalışmamızda allojenik HKHT olan HC gelişen 15 hastanın HC için risk faktörü olarak bildirilen ≥ 7 yaş üstü grup istatistiksel ($p < 0,001$) olarak anlamlı bulunmuştur. Çocuklarda yapılan çalışmalarda Salamonowicz ve ark. >5 yaş üzerini, Chen ve ark. >7 yaş üzerini ve Ruderfer ve ark. >7 yaş üzerini risk faktörü saptamıştır.

Çalışmamızda allojenik HKHT sonrası erkek cinsiyet BKV-HC için istatistiksel ($p = 0,457$) olarak anlamlı tespit edilmemiştir. Buna karşılık Zhou ve arkadaşlarının yaptığı

bir meta-analiz çalışmasında ve yine ABD’de Lunde ve arkadaşları da erkek cinsiyeti BKV-HC gelişimi için risk faktörü olarak bildirilmiştir.

Allojenik HKHT grubumuzda yine benzer şekilde BKV-HC için myeloablatif hazırlama rejimi de istatistiksel ($p>0,999$) olarak önemli farklılık göstermemiştir. Zhou ve ark.’nın meta-analiz çalışmasında, ABD’den Lunde ve ark. ve Ruderfer ve ark., Belçika’dan Dosin ve ark., ve Polonya’dan Salamonowicz ve ark. yaptıkları çalışmalarda ise myeloablatif hazırlama rejimi BKV-HC için risk faktörü olarak bulunmuştur.

Allojenik HKHT sonrası BKV-HC varlığı ile CMV reaktivasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık ($p=0,329$) bulunmamıştır. Buna karşılık bulgumuzla korele olmayarak Zhou ve ark.’nın meta-analiz çalışmasında, ABD’de Lee ve ark., Çin’de Shen ve ark. ve Kayseri’de Kalın Ünüvar ve ark. BKV-HC için CMV reaktivasyonunu risk faktörü saptanmıştır.

BKV-HC gelişmesi için GVHD risk faktörü olarak Zhou ve ark.’nın meta-analizi, Salamonowicz-Bodzioch ve arkadaşları, Hayden ve arkadaşları, Dybko ve arkadaşları, Roriye ve arkadaşları, Galli ve arkadaşları, Chen ve arkadaşları, Lunde ve arkadaşları, Kalın Ünüvar ve arkadaşları çalışmalarında bildirmiştir. Çalışmamızda ise Allojenik HKHT sonrası BKV-HC varlığı GVHD için istatistiksel ($p=0,792$) olarak anlamlı tespit edilmemiştir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Balcalı Hastanesi, Pediatrik Onkoloji Bilim Dalı'nda HKHT yapılan 80 hastada (retrospektif 65 ve prospektif 15) BKV enfeksiyonlarının tanımlanması, BKV-HC insidansı ve BKV-HC ile ilişkili muhtemel risk faktörlerini tespit etmek amacıyla yapılan bu çalışmanın sonuçları;

- 1) Çalışma grubundaki 80 hastadan 68'i (% 85) allojenik ve 12'si (% 15) otolog nakil hastasıdır. HKHT yapılan 80 hastanın medyan yaşı 7 (9 ay-16 yaş) olarak tespit edilmiştir.
- 2) HKHT yapılan toplam 80 hastanın % 68,7'sinin (55) idrarında BKV DNA pozitifliği saptanmış olup allojenik HKHT yapılan 68 hastada BKV enfeksiyon insidansı % 67,6 iken otolog HKHT yapılan 12 hastada ise bu oran % 75 olarak bulunmuştur.
- 3) İdrarda BKV DNA pozitifliği nakil öncesi ve /veya birinci hafta pozitif olan ve negatif olan hastalarda sırasıyla medyan engraftman zamanı 14,5 gün (4-29 gün) ve 16 (7-47gün) gün ile benzer olup BKV enfeksiyon varlığı engraftman süresini uzatmamıştır.
- 4) Yüksek BKV virürisi ($>10^7$ kopya/ml) olan 38 (% 47,5) hastaya preemptif tedavi uygulanmıştır. BKV DNA idrar viral yükü preemptif tedavi için gereken $>10^7$ kopya/ml'nin üstünde olan 38 hastanın % 84'ü allojenik ve % 16'sı otolog HKHT uygulanan gruptadır. Allojenik gruptaki hastaların % 47'sinde ve otolog gruptaki hastaların ise % 50'sinde yüksek BKV virürisi bulunmuştur.
- 5) BKV DNA pozitifliği olan hastaların çoğunluğu % 31 oranında 3-5 yaş ve % 31 oranında 11-16 yaş grubundadır. Preemptif tedavi alan ve yüksek BKV virürisi olan 38 hastanın da çoğu % 37'si 11-16 yaş grubunda tespit edilmiştir.
- 6) HKHT yapılan 80 hastanın 55'inde (% 68,7) BKV virürisi gelişmesinden sonra 20'sinde (% 25) BKV viremi saptanmış olup % 90'nı allojenik ve % 10'u otolog nakil yapılan grupta yer almıştır. BKV virürisi olan 55 hastanın % 36'sında (20) viremi gelişirken yüksek BKV virürisi olan 38 hastanın % 50'sinde (19) viremi tespit edilmiştir. Viremi gelişen 1 hastada ise virüri düzeyi $<10^7$ kopya/ml altındadır.

- 7) Allojenik HKHT yapılan grupta 68 hastanın 18'inde (% 26,4) BKV viremi bulunmuş olup 16'sında (% 23,5) viral yük $>10^4$ kopya/ml'nin üstünde iken 2'sinde (% 2,9) $<10^4$ kopya/ml altındadır. Otolog HKHT olan 12 hastanın 2'sindeki (% 16,6) BKV viremi $<10^4$ kopya/ml'nin altında bulunmuştur.
- 8) HKHT yapılan 80 hastanın 16'sında (% 20) hemorajik sistit görülmüş olup 15'i allojenik grupta, 1'i ise otolog HKHT yapılan gruptadır. BKV-HC gelişen hastaların medyan yaşı 10'dur (4-16 yaş). Hemorajik sistit nakilden medyan 35 gün (10-81 gün) sonra gelişmiştir. Allojenik gruptaki hastaların % 22'sinde ve otolog gruptaki hastaların % 8,3'ünde HC gözlenmiştir.
- 9) HC gelişmesinden önceki 2 hafta içinde idrar BKV DNA viral yükü medyan $>5,6 \times 10^8$ kopya/ml (1×10^7 - 2×10^{10} kopya/ml) bulunmuş olup BKV-HC gelişimi için prediktif olarak gözükmemektedir. Ancak BKV viremi HC başlangıcından önce sadece 3 hastada BKV tespit edilmiş olup BKV vireminin medyan viral yükü $7,9 \times 10^7$ kopya/ml ($2,2 \times 10^5$ - $5,9 \times 10^8$) bulunmuştur.
- 10) Allojenik HKHT yapılan 68 çocukta BKV-HC için muhtemel risk faktörleri değerlendirildiğinde HC gelişen (15) grupta HC gelişmeyenlere (53) göre sırasıyla ≥ 7 yaş ve üzeri % 66,7 ve % 17 ($p < 0,001$), nakil öncesi BK virüsü pozitifliği %33,3 ve % 7,5 ($p=0,020$) daha yüksek oranlarında bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlıdır. Diğer risk faktörlerinden erkek cinsiyet ($p=0,457$), myeloablatif hazırlama rejimi ($p>0,999$), CMV reaktivasyonu ($p=0,329$), periferik kan kök hücre nakli ($p=0,743$), kemik iliği nakli ($p=0,743$) ve GVHD ($p=0,792$) BKV-HC ile ilişkili bulunmamıştır. Toplam 80 hastada transplantasyon tipi ve GVHD istatistiksel değerlendirme dışında bırakılmış olup diğer risk faktörleri için analiz sonuçları benzer bulunmuştur.
- 11) Allojenik nakil yapılan 68 hastanın 12'sinde (% 18) akut ve 11'inde (% 16) kronik olmak üzere toplam 23 (% 34) hastada GVHD gelişmiştir. GVHD gelişmeyen grupta % 47 ve GVHD gelişen grup % 48 oranında idrar BKV viral yük $>10^7$ kopya/ml üstünde bulunmuş olup oranlar benzerdir.
- 12) Myeloablatif rejim alan 49 hastada ve yoğunluğu azaltılmış rejim alan 31 hastada sırasıyla BK virüsü oranları % 73 ve % 61, yüksek BK virüsü % 49 ve % 45 ve HC gelişme oranları % 20 ve % 19 bulunmuş olup her 2 grupta da benzer sıklıkta

görülmüştür. Ayrıca myeloablatif rejim grubunda GVHD gelişme oranı % 28 yoğunluğu azaltılmış rejim alan grupta % 29 olup oranlar yakındır.

- 13) Preemptif tedavi uygulanan 38 hastanın 22'sinde (% 58) muhtemel hemorajik sistit gelişmesi önlenirken, 16'sında (% 42) hemorajik sistit görülmüştür.
- 14) Hemorajik sistit gelişen 16 hastada uygulanan tedaviyle 12 hastada başarılı sonuç alınmış BKV virüri ve viremi temizlenmiş veya gerilemiş iken 1 hasta akut GVHD'den 3 hastada diğer nedenlerle kaybedilmiştir.
- 15) Çalışmamızda kaybedilen 20 hastanın 5'i septik şok, 5'i GVHD, 5'i relaps, 2'si akut respiratuvar distress sendromu, 1'i akciğer enfeksiyonu 1'i nakil kaynaklı aplazi, 1'i nakil sonrası AML sebebiyle kaybedilmiş olup hiçbirinde BKV enfeksiyonu mortalite sebebi değildir.

Çalışma grubumuzda 80 hastanın 55'inde (% 68,7) BKV virüri tespit edilmiştir. BKV virüri insidansı allojenik grupta % 67,6 (46), otolog grupta ise %75 (9) idi. Hastaların 38'inde (% 47,5) yüksek BKV virüri gözlenmiş olup preemptif tedavi uygulanmıştır. Preemptif tedavi uygulanan 22 hastada muhtemel HC gelişmesi önlenmiştir. Toplam 80 hastanın 16'sında (% 20) HC gelişmiştir. Hemorajik sistit gelişmesinden önceki 2 hafta içinde idrar BKV DNA viral yükü medyan $>5,6 \times 10^8$ kopya/ml bulunmuş olup hemorajik sistit için prediktif olarak tespit edilmiştir. Allojenik grupta ≥ 7 yaş ve üzeri grup ve nakil öncesi BKV virüri pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olup BKV-HC için risk faktörleri olarak gözükmemektedir.

Sonuç olarak bulgularımız, HKHT sonrası özellikle ilk 3 ay için haftalık olarak idrar BKV DNA yükü açısından düzenli taramanın HC riski taşıyan hastaların tanınmasında yararlı olabileceğini ve aynı zamanda pediatrik HKHT sonrası gelişebilecek BKV-HC'yi önleme stratejisi olarak preemptif tedaviye erken başlamamıza da olanak sağlayacağını göstermiştir.

KAYNAKLAR

- 1) **Krajewski W, Kamińska D, Poterek A, Malkiewicz B, Klak J, Zdrojowy R, Janczak D.** Pathogenicity of BK virus on the urinary system. *Cent European J Urol* **2020**;73(1):94-103.
- 2) **Jandial A, Mishra K, Sandal R, Kant Sahu K.** Management of BK virus-associated haemorrhagic cystitis in allogeneic stem cell transplant recipients. *Therapeutic Advances in Infectious Disease* **2021**; 8:2049936121991377.
- 3) **Cesaro S, Tridello G, Pillon M, Calore E, Abate D, Tumino M, Carucci N, Varotto S, Cannata E, Pegoraro A, Barzon L, Palù G, Messina C.** A Prospective study on the predictive value of plasma BK virus-DNA load for hemorrhagic cystitis in pediatric patients after stem cell transplantation. *J Pediatric Infect Dis Soc* **2015**;4(2):134-42.
- 4) **Ruderfer D, Wu M, Wang T, Srivaths PR, Krance RA, Naik S, Bocchini CE.** BK virus epidemiology, risk factors, and clinical outcomes: an analysis of hematopoietic stem cell transplant patients at Texas Children's Hospital. *J Pediatric Infect Dis Soc* **2021**;10(4):492-501.
- 5) **Bhattacharjee S, Chattaraj S.** Entry, infection, replication, and egress of human polyomaviruses: an update. *Canadian Journal of Microbiology* **2017**;63(3),193–211.
- 6) **Wu Z, Graf FE, Hirsch HH.** Antivirals against human polyomaviruses: Leaving no stone unturned. *Rev Med Virol* **2021**;31(6):e2220.
- 7) **Moens U, Prezioso C, Pietropaolo V.** Genetic diversity of the noncoding control region of the novel human polyomaviruses. *Viruses* **2020**;12(12):1406.
- 8) **Pinto M, Dobson S.** BK and JC virus: a review. *Journal of Infection* **2014**;68,S2–S8.
- 9) **Lučiūnaitė A, Dalgėdienė I, Vasiliūnaitė E, Norkienė M, Kučinskaitė-Kodžė I, Žvirblienė A, Gedvilaitė A.** Immunogenic properties and antigenic similarity of virus-like particles derived from human polyomaviruses. *Int. J. Mol. Sci* **2023**;24,4907.
- 10) **Prado JCM, Monezi TA, Amorim AT, Lino V, Paladino A, Boccardo E.** Human polyomaviruses and cancer: an overview. *Clinics (Sao Paulo)* **2018**;11,73e558s.
- 11) **Prezioso C, Van Ghelue M, Pietropaolo V, Moens U.** Detection of Quebec polyomavirus DNA in samples from different patient groups. *Microorganisms* **2021**;9,1082.
- 12) **Gheit T, Dutta S, Oliver J, Robitaille A, Hampras S, Combes JD, McKay-Chopin S, Le Calvez-Kelm F, Fenske N, Cherpelis B, Giuliano AR, Franceschi S, McKay J, Rollison DE, Tommasino M.** Isolation and characterization of a novel putative human polyomavirus. *Virology* **2017**;506:45-54.
- 13) **US D.** New, newer, newest human polyomaviruses: how far? *Mikrobiyol Bul* **2013**;47(2): 362-81.
- 14) **Cook L.** Polyomaviruses. *Microbiol Spectr* **2016**;4(4).
- 15) **Siguier M, Sellier P, Bergmann JF.** BK-virus infections: a literature review. *Med Mal Infect* **2012**;42(5):181-7.
- 16) **Furmaga J, Kowalczyk M, Zapolski T, Furmaga O, Krakowski L, Rudzki G, Jaroszyński A, Jakubczak A.** BK polyomavirus-biology, genomic variation and diagnosis. *Viruses* **2021**;13,1502.
- 17) **Mayberry CL, Maginnis MS.** Taking the scenic route: Polyomaviruses utilize multiple pathways to reach the same destination. *Viruses* **2020**;12(10):1168.

- 18) **Noor M, Niazi SK, Farooq H, Iftikhar R, Ghani E, Ahmad P.** BK virus associated haemorrhagic cystitis in related donor haematopoietic stem cell transplant recipients: A developing country experience. *J Pak Med Assoc* **2022**;72(10):2080-2083.
- 19) **Helle F, Brochot E, Handala L, Martin E, Castelain S, Francois C, Duverlie G.** Biology of the BKPyV: An update. *Viruses* **2017**;9(11):327.
- 20) **Bogdanovic G, Priftakis P, Giraud G, Kuzniar M, Ferraldeschi R, Kokhaei P, Dalianis T.** Association between a high BK virus load in urine samples of patients with graft-versus-host disease and development of hemorrhagic cystitis after hematopoietic stem cell transplantation. *Journal of Clinical Microbiology* **2004**;42(11):5394–5396.
- 21) **Saleh A, El Din Khedr MS, Ezzat A, Takou A, Halawa A.** Update on the management of BKvirus infection. *Exp Clin Transplant* **2020**;18(6):659-670.
- 22) **Kant S, Dasgupta A, Bagnasco S, Brennan D.C.** BK virus nephropathy in kidney transplantation: A state-of-the-Art review. *Viruses* **2022**;14:1616.
- 23) **Cohen-Bucay A, Ramirez-Andrade SE, Gordon CE, Francis JM, Chitalia VC.** Advances in BK virus complications in organ transplantation and beyond. *Kidney Med* **2020**;2(6):771-786.
- 24) **Gras J, Nere ML, Peraldi MN.** BK virus genotypes and humoral response in kidney transplant recipients with BKV associated nephropathy. *Transpl Infect Dis* **2023**;25:e14012.
- 25) **Blackard JT, Davies SM, Laskin BL.** BK polyomavirus diversity-why viral variation matters. *Rev Med Virol* **2020**;30(4):e2102.
- 26) **Rogers A, Pryce TM, Chakera A, Boan P.** BK virus subtype correlation with viral loads in Western Australia. *Pathology* **2022**;54(7):968-971.
- 27) **Mohammadi Y, Nezafat N, Negahdaripour M.** In silico design and evaluation of a novel mRNA vaccine against BK virus: a reverse vaccinology approach. *Immunol Res* **2023**;71:422–441.
- 28) **Salamonowicz-Bodzioch M, Frączkiewicz J, Czyżewski K.** Prospective analysis of BKV hemorrhagic cystitis in children and adolescents undergoing hematopoietic cell transplantation *Ann Hematol* **2021**;100(5):1283–1293.
- 29) **Olson A, Lin R, Marin D, Rafei H, Bdaiwi MH, Thall PF, Basar R, Abudayyeh A, Banerjee P, Aung FM, Kaur I, Abueg G, Rao S, Chemaly R, Mulanovich V, Al-Atrash G, Alousi AM, Andersson BS, Anderlini P, Bashir Q, Castro KM, Daher M, Galvan IM, Hosing C, Im JS, Jones RB, Kebriaei P, Khouri I, Mehta R, Molldrem J, Nieto Y, Oran B, Popat U, Qazilbash M, Rondon G, Saini N, Spencer B, Srour S, Washington D, Barnett M, Champlin RE, Shpall EJ, Rezvani K.** Third-party BK virus-specific cytotoxic T lymphocyte therapy for hemorrhagic cystitis following allotransplantation. *J Clin Oncol* **2021**;20;39(24):2710-2719.
- 30) **Odegard EA, Meeds HL, Kleiboeker SB, Ziady A, Sabulski A, Jodele S, Seif AE, Davies SM, Laskin BL, Blackard JT.** Optimized amplification of BK polyomavirus in urine. *J Virol Methods* **2022**;299:114319.
- 31) **Saade A, Gras J, Darmon M, Michonneau D, Dhedin N, Feghoul L, Le Goff J, Xhaard A, De Latour RP, Socié G, Molina JM.** Incidence, risk factors and outcome of BK virus hemorrhagic cystitis following allogeneic hematopoietic cell transplantation: a retrospective cohort study. *Bone Marrow Transplant* **2022**;57(8):1287-1294.
- 32) **Borriello M, Ingrosso D, Perna A.F, Lombardi A, Maggi P, Altucci L, Caraglia M.** BK virus infection and BK-virus-associated nephropathy in renal transplant recipients. *Genes* **2022**;13:1290.
- 33) **Dekeyser M, François H, Beaudreuil S, Durrbach A.** Polyomavirus-specific cellular immunity: from BK-virus-specific cellular immunity to BK-virus-associated nephropathy? *Front Immunol* **2015**; 6:307.

- 34) Van Doesum WB, Gard L, Knijff LWD, Niesters HGM, van Son WJ, Stegeman CA, van den Berg A, Groen H, Van den Born J, Riezebos-Brilman A, Sanders JS. Longitudinal monitoring of BKPyV miRNA levels in kidney transplant recipients with BKPyV-related pathology reflects viral DNA levels and remain high in viremia patients after clearance of viral DNA. *Transpl Infect Dis* **2022**;24(6):e13927.
- 35) Eash S, Manley K, Gasparovic M, Querbess W, Atwood WJ. The human polyomaviruses. *Cell Mol Life Sci* **2006**;63(7-8):865-76.
- 36) Yazısız H, Uygun V, Çolak D, Mutlu D, Hazar V, Ögünç D, Öngüt G, Küpesiz FT. Incidence of BKV in the urine and blood samples of pediatric patients undergoing HSCT. *Pediatr Transplant* **2021**; 25(2):e13894.
- 37) Hosokawa K, Aoki G, Ohata K, Takamatsu H, Nakagawa N, Imi T, Iwaki N, Ito K, Kawano M, Nakamura T, Takamori M, Ishiyama K, Kondo Y, Yamazaki H, Nakao S. Effectiveness of hyperbaric oxygen therapy for virus-associated hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol* **2021**;114(1):109-115.
- 38) Chong S, Antoni M, Macdonald A, Reeves M, Harber M, Magee CN. BK virus: Current understanding of pathogenicity and clinical disease in transplantation. *Rev Med Virol.* **2019**;29: e2044.
- 39) Ambalathingal GR, Francis RS, Smyth MJ, Smith C, Khanna R. BK polyomavirus: Clinical aspects, immune regulation, and emerging therapies. *Clin Microbiol Rev* **2017**;30(2):503-528.
- 40) Barth H, Solis M, Lepiller Q, Sueur C, Soulier E, Caillard S, Stoll-Keller F, Fafi-Kremer S. 45 years after the discovery of human polyomaviruses BK and JC: Time to speed up the understanding of associated diseases and treatment approaches. *Crit Rev Microbiol* **2017**;43(2):178-195.
- 41) Comoli P, Cioni M, Basso S, Gagliardone C, Potenza L, Verrina E, Luppi M, Zecca M, Ghiggeri GM, Ginevri F. Immunity to polyomavirus BK infection: immune monitoring to regulate the balance between risk of BKV nephropathy and induction of alloimmunity. *Clin Dev Immunol* **2013**; 2013:256923.
- 42) Prezioso C, Pietropaolo V. BK virus and transplantation. *Viruses* **2021**;13(5),733.
- 43) Zhou X, Zhu C, Li H. BK polyomavirus: Latency, reactivation, diseases and tumorigenesis. *Front Cell Infect Microbiol* **2023**;13:1263983.
- 44) Mehrvar A, Naderi A, Mehrvar N, Nourian M. Successful treatment with intravenous and intravascular cidofovir for BK virus-associated hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a case report. *Case Rep Oncol* **2021**;17;14(2):892-895.
- 45) Randhawa P, Brennan DC. BK virus infection in transplant recipients: An overview and update. *Am J Transplant* **2006**;6(9):2000-5.
- 46) Hill JA, Moon SH, Chandak A, Zhang Z, Boeckh M, Maziarz RT. Clinical and economic burden of multiple double-stranded DNA viral infections after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Transplant Cell Ther* **2022**;28(9):619.e1-619.e8.
- 47) Bruschi M, Granata S, Candiano G, Petretto A, Bartolucci M, Ghiggeri GM, Stallone G and Zaza G. Proteomic analysis of urinary extracellular vesicles of kidney transplant recipients with BKV viruria and viremia: A pilot study. *Front Med* **2022**;9:1028085.
- 48) Ambrosini F, Riccardi N, Occhineri S, Matucci T, Paraboschi I, Calarco A, Berrettini A, Tiseo G, Canetti D, Van Der Merwe A, Terrone C, Mantica G. Uncommon haemorrhagic cystitis of infectious origin: A narrative review for urologists. *Res Rep Urol* **2023**;15:365 373.

- 49) Mohammadi N.M, Soleimani M, Ahmadvand M, Soufi Z.M, Mousavi SA. Treatment protocols for BK virus associated hemorrhagic cystitis after hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Blood Res* **2020**;15;10(5):217-230.
- 50) Dybko J, Piekarska A, Agrawal S, Makuch S, Urbaniak-Kujda D, Biernat M, Rybka B, Dutka M, Sadowska-Klasa A, Giebel S, Gil L. BKV related hemorrhagic cystitis-An insight into risk factors and later complications-An analysis on behalf of Polish adult leukemia group. *Cancers (Basel)* **2022**;14(3):764.
- 51) Lionel SA, Abraham A, Mathews V, Lakshmi K, Abraham AM, George B. BK polyomavirus hemorrhagic cystitis in hematopoietic cell transplant recipients. *J Glob Infect Dis* **2022**;14(1):17-23.
- 52) Mohamed Jiffry MZ, Rangipat N, Tabares D, Khan A, Thomas T. BK-virus-induced hemorrhagic cystitis in a patient with graft-versus-host disease. *Cureus* **2023**;15(2):e35413.
- 53) Philippe M, Ranchon F, Gilis L, Schwiertz V, Vantard N, Ader F, Rioufol C. Cidofovir in the treatment of BK virus-associated hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* **2016**;22(4), 723–730.
- 54) Abudayyeh A, Hamdi A, Lin H, Abdelrahim M, Rondon G, Andersson B.S, Rezvani K. Symptomatic BK virus infection is associated with kidney function decline and poor overall survival in allogeneic hematopoietic stem cell recipients. *American Journal of Transplantation* **2016**;16(5), 1492–1502.
- 55) Han SB, Cho B, Kang JH. BK virus-associated hemorrhagic cystitis after pediatric stem cell transplantation. *Korean J Pediatr* **2014**;57(12):514-9.
- 56) Park YH, Lim JH, Yi HG, Lee MH, Kim CS. BK virus-hemorrhagic cystitis following allogeneic stem cell transplantation: Clinical characteristics and utility of leflunomide treatment. *Turk J Haematol* **2016**;33(3):223–30.
- 57) Lee SS, Ahn JS, Jung SH, Ahn SY, Kim JY, Jang HC, Kang SJ, Jang MO, Yang DH, Kim YK, Lee JJ, Kim HJ. Treatment of BK virus-associated hemorrhagic cystitis with low-dose intravenous cidofovir in patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Korean J Intern Med* **2015**;30(2):212-8.
- 58) Kawashima N, Ito Y, Sekiya Y, Narita A, Okuno Y, Muramatsu H, Irie M, Hama A, Takahashi Y, Kojima S. Choreito formula for BK virus-associated hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* **2015**;21(2):319-25.
- 59) Oshrine B, Bunin N, Li Y, Furth S, Laskin B. L. Kidney and bladder outcomes in children with hemorrhagic cystitis and BK virus infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* **2013**;19(12),1702–1707.
- 60) Hayden R.T, Gu Z, Liu W, Lovins R, Kasow K, Woodard P, Leung W. Factors for hemorrhagic cystitis in pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transplant Infectious Disease* **2015**;17(2), 234–241.
- 61) Koskenvuo M, Dumoulin A, Lautenschlager I, Auvinen E, Mannonen L, Anttila V.J, Hirsch H. H. BK polyomavirus-associated hemorrhagic cystitis among pediatric allogeneic bone marrow transplant recipients: Treatment response and evidence for nosocomial transmission. *Journal of Clinical Virology* **2013**;56(1),77–81.
- 62) Umeda K, Kato I, Kawaguchi K, Tasaka K, Kamitori T, Ogata H, Mikami T, Hiramatsu H, Saito R, Ogawa O, Takahashi T, Adachi S. High incidence of BK virus-associated hemorrhagic cystitis in children after second or third allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Transplant* **2018**;22(4):e13183.
- 63) Czyzewski K, Dziedzic M, Salamonowicz M, Fraczkiewicz J, Zajac-Spychala O, Zaucha-Prazmo A, Gozdzik J, Galazka P, Bartoszewicz N, Demidowicz E, Styczynski J. Epidemiology,

outcome and risk factors analysis of viral infections in children and adolescents undergoing hematopoietic cell transplantation: Antiviral drugs do not prevent Epstein-Barr virus reactivation. *Infect Drug Resist* **2019**;12:3893-3902.

- 64) Imlay H, Xie H, Leisenring WM, Duke ER, Kimball LE, Huang ML, Pergam SA, Hill JA, Jerome KR, Milano F, Nichols WG, Pang PS, Hirsch HH, Limaye AP, Boeckh M. Presentation of BK polyomavirus-associated hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood Adv* **2020**;4(4):617-628.
- 65) Yozgat AK, Bozkaya IO, Aksu T, Isik P, Kanbur M, Tiryaki T, Yarali N, Özbek NY. Analysis of hemorrhagic cystitis and BK viremia in children after hematopoietic stem cell transplantation. *Indian Journal of Transplantation* **2022**;16(2),174-179.
- 66) Fioriti D, Degener AM, Mischitelli M, Videtta M, Arancio A, Sica S, Sora F, Pietropaolo V. BKV infection and hemorrhagic cystitis after allogeneic bone marrow transplant. *Int J Immunopathol Pharmacol* **2005**;18(2):309-16.
- 67) Leung AY, Suen CK, Lie AK, Liang RH, Yuen KY, Kwong YL. Quantification of polyoma BK viruria in hemorrhagic cystitis complicating bone marrow transplantation. *Blood* **2001**;98(6):1971-8.
- 68) Mori Y, Miyamoto T, Kato K, Kamezaki K, Kuriyama T, Oku S, Akashi K. Different risk factors related to adenovirus or BK virus-associated hemorrhagic cystitis following allogeneic stem cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* **2012**;18(3),458–465.
- 69) Shen B, Ma Y, Zhang H, Wang M, Liu J, Cao J, Guo W, Feng D, Yang D, Zhang R, Chen X, Ma Q, Zhai W, Feng S, Han M, Pang A, Jiang E. Risk factors associated with hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood Sci* **2022**;4(2):83-88.
- 70) Lee Y.J, Zheng J, Kolitsopoulos Y, Chung D, Amigues I, Son T, Papanicolaou G.A. Relationship of BK polyoma virus (BKV) in the urine with hemorrhagic cystitis and renal function in recipients of T cell-depleted peripheral blood and cord blood stem cell transplantations. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* **2014**;20(8),1204–1210.
- 71) Rorije N.M.G, Shea M. M, Satyanarayana G, Hammond S.P, Ho V.T, Baden L.R, Marty F.M. BK virus disease after allogeneic stem cell transplantation: A cohort analysis. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* **2014**;20(4),564–570.
- 72) Gilis L, Morisset S, Billaud G, Ducastelle-Leprêtre S, Labussière-Wallet H, Ader F. High burden of BK virus-associated hemorrhagic cystitis in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* **2014**;49(5),664–670.
- 73) Galli E, Sorà F, Di Gianfrancesco L, Giammarco S, Metafuni E, Limongiello MA, Innocenti I, Autore F, Laurenti L, Chiusolo P, Bacigalupo A, Sica S. Hemorrhagic cystitis in allogeneic stem cell transplantation: A role for age and prostatic hyperplasia. *Support Care Cancer* **2022**;30(6):4953-4959.
- 74) Höller K, Fabeni L, Herling M, Holtick U, Scheid C, Knops E, Di Cristanziano V. Dynamics of BKPyV reactivation and risk of hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *European Journal of Haematology* **2017**;99(2),133–140.
- 75) Kaphan E, Germi R, Bailly S, Bulabois CE, Carré M, Cahn JY, Thiebaut-Bertrand A. Risk factors of BK viral hemorrhagic cystitis in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis* **2021**;23(5):e13601.
- 76) Zhou X, Zhang S, Fan J, Zhu X, Hu S. Risk factors for BK virus-associated hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Clin Transplant* **2023**;37(11):e15121.

- 77) **Dosin G, Aoun F, El Rassy E, Assi T, Lewalle P, Blanc J, van Velthoven R, Bron D.** Viral-induced hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* **2017**;17(7):438-442.
- 78) **Chen XL, Luo XJ, Cao K, Huang T, Luo YG, Yang CL, Chen YS.** Risk factors for hemorrhagic cystitis in children with β -Thalassemia major after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* **2023**;25(10):1046-1051.
- 79) **Lunde LE, Dasaraju S, Cao Q, Cohn CS, Reding M, Bejanyan N, Trottier B, Rogosheske J, Brunstein C, Warlick E, Young JA, Weisdorf DJ, Ustun C.** Hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation: Risk factors, graft source and survival. *Bone Marrow Transplant* **2015**;50(11):1432-7.
- 80) **Atilla E, Ateş C, Uslu A, Ataca Atilla P, Dolapçı I, Tekeli A, Topçuoğlu P.** Prospective analysis of hemorrhagic cystitis and BK viremia in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Turk J Haematol* **2020**;37(3):186-192.
- 81) **Kahn Ünüvar K, Türe Yüce Z, Ulu Kılıç A, Keklik M, Cevahir F.** Characteristics and risk factors for patients with BK polyomavirus infection after hematopoietic stem cell transplantation. *Flora* **2022**;27(2):335-44.