

O-17

## KEMİK İLİĞİ NAKLİNDE CMV İNFEKSİYONU: ÖNEMİ VE VİROLOJİK TANI

Selim Badur

İlk kez 19. yüzyılın sonlarında, ölü yenidoğanların çeşitli dokularında inklüzyon içeren hücrelerin gözlenmesi ile start alan Cytomegalovirus (CMV) infeksiyonlarının öyküsü, bir yandan tıpdaki gelişmelere paralel olarak immünoşüpresif tedavi altında yaşam süreleri uzatılan hastalarda, öte yandan yine son 15 yılın önemli sağlık sorunu olarak karşımıza çıkan AIDS olgularında, yüksek oranda mortalite ve morbiditeye yol açarak, çok daha çarpıcı boyutlar kazanmıştır. Bu durum CMV'nin özellikle bir "baş belası" olarak değerlendirildiği transplantasyon ünitelerinde, süratli ve güvenilir tanı yöntemlerinin gereğini gündeme getirmiş; konu üzerinde uzmanlaşmış klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarının kurulması gereği doğmuştur.

Günümüzde gittikçe yaygınlaşan otolog kemik iliği nakillerini (KİN) takiben ortaya çıkan CMV infeksiyonlarının, bazı özellikleri bulunmaktadır; örneğin:

- a. Bu virus esas olarak KİN'lerini izleyen posttransplantasyon sürecin özellikle geç dönemlerinde (> 100 gün) sorun yaratmaktadır.
- b. Diğer "transplantasyon" açısından önemli mikroorganizmalarda gözlenen aksine, KİN yapılan alıcının seropozitif olması, infeksiyon riskini arttırmaktadır; nitekim bu olgularda endojen CMV suşlarının transplantasyonu takiben reaktif olmaları, alıcıda gözlenen CMV infeksiyonlarının ana kaynağını oluşturmaktadır.
- c. KİN yapılan alıcılarda, CMV infeksiyonu riskini belirleyen bir diğer önemli faktör, uygulanan immünoşüpresif tedavinin türüdür; örneğin, anti-timositler veya OKT3 gibi mono veya poliklonat antilenfosit antikorlarının kullanımı, siklosporin gibi diğer bazı immünoşüpresiflere oranla CMV reaktivasyonuna daha yüksek oranda yol açmaktadır.
- d. Ve nihayet CMV'nin, bağışıklığı baskılar yönünde immünomodülatör etki gösterme özelliği, hastaların süperinfeksiyonlara duyarlı kılınmasında önemli bir diğer özelliktir.

Belirtilen bu "aykırı" nitelikleri göz önüne alınarak CMV infeksiyonlarının özellikle transplantasyon hastalarında "kısa" sürede ve "doğru" biçimde saptanması büyük önem taşır; bu amaçla klasik hücre kültürü tekniklerinden, kantitatif-PCR'a dek uzanan bir dizi yöntemden yararlanılır. MRC-5 gi-

bi insan diploid fibroblast hücrelerinde virusun üretilmesi ve sitopatik etkinin araştırılması, 14-28 gün gibi uzun bir süre gerektirmesi nedeniyle yukarıda değinilen beklentilere yanıt verir nitelikte değildir; buna karşılık, her ne kadar duyarlılığı konusunda bazı kısıtlamalar varsa da Shell-vial tekniği olarak tanımlanan ve kısa süreli (24-72 saat) inkübasyonu takiben işaretli monoklonal antikorları ile “erken” beliren antijenlerin gösterilmesi, vireminin ortaya konması için uygun bir yöntemdir. Alt matriks proteini olan pp65’e karşı oluşturulan monoklonal antikorlar kullanılarak gerçekleştirilen “antijenemi testi” ise yüksek duyarlılığı nedeniyle, birçok ülkede tercih edilen bir test olarak karşımıza çıkmaktadır. Viral genomun gösterilmesinde ise dot-blot veya insitu hibridizasyona oranla, PCR uygulamaları daha uygun sonuçlar vermektedir. Prodüktif infeksiyona özgü olmayan PCR, özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda aktif infeksiyon riskini belirleyip, erken antiviral tedaviyi sağlamada; hastalığın gidişini, ilaç etkinliği ve direncini takip etmede önemli bir teknik olarak ele alınmalıdır. Ancak “pozitif” PCR sonucunun klinikteki karşılığının ne olduğu; ya da “pozitif” bulgunun nasıl yorumlanması gerektiği konusunda çelişkili görüşler öne sürülmektedir. Bu durumda CMV-DNA miktarının (viral yük) belirlenmesi, bir yandan en duyarlı tanı yöntemi olması açısından, öte yandan tedavinin hem seçiminde, hem takibinde uygunluğu açısından, son yıllarda üzerinde önemle durulan yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca, KİN’lerinde uygulanacak profilaktik antiviral tedavinin CMV infeksiyonunun morbidite ve mortalitesini azaltacağı kabul edilse de; gansiklovir, foskarnet ve sidofovir gibi antivirallerin önemli oranda toksisite göstermeleri nedeniyle bu ilaçların gereksiz kullanımını önlemek amacıyla, virusun varlığının yanısıra miktarını da belirlemek önemlidir. Belirtilen bu kullanım alanları, yakın gelecekte, standardizasyon sorunları halledilmiş “kantitatif CMV-DNA” testlerinin gündemi belirleyeceklerinin göstergesidir.

### **Kaynaklar**

1. Larocco MT, Burgert SJ: Infection in the bone marrow transplant recipient and role of the microbiology laboratory in clinical transplantation, Clin Microbiol Rev 10:277-297, 1997.
2. Boeckh M, Boivin G: Quantitation of Cytomegalovirus: methodologic aspects and clinical applications: Clin Microbiol Rev 11:533-554, 1998.
3. Monto H: Cytomegalovirus-biology and infection, 2. Edition, Plenum Medical Publ., New York, 1991.
4. Scholz M, Rabenau HF, Doerr HW, Cinatl J: CMV-related immunopathology, Monograph in Virology. Vol. 21, Karger, Basel, 1998.