



Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Transplant Alıcılarında Viral İnfeksiyonların Yönetimi

Management of Viral Infections in Allogenic Hematopoietic Stem Cell Transplanted Children

Hatice Hale Gümüş¹, Fügen Yarkın¹

¹Çukurova Üniv. Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tıbbi Viroloji Bilim Dalı. Adana Turkey

ABSTRACT

Viral infections such as herpes viruses, adenovirus, and polyomavirus may lead to considerable morbidity and mortality in allogenic hematopoietic stem cell transplanted children, mainly due to iatrogenic T cell dysfunction. To manage these infections, different strategies like matching of host and donor, viral surveillance, antiviral prophylaxis and preemptive antiviral treatment have been tried and combined, since these infections have become more recognised and can be monitored by quantitative real-time polymerase chain reaction. Viral infections associated with high morbidity and mortality in hematopoietic stem cell transplanted patients can be prevented by early diagnosis through the molecular diagnostic techniques and timely initiation of appropriate treatment options.

Key words: Viral infections, hematopoietic stem cell transplantation, children

ÖZET

Herpes viruslar, adenovirus ve polyomavirus gibi viral infeksiyonlar allojenik hematopoetik kök hücre nakledilen çocuklarda başlıca iatrojenik T hücre fonksiyon bozukluğu sebebi ile önemli morbidite ve mortaliteye yol açabilir. Bu infeksiyonların kantitatif gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu ile tanınabilir ve monitorize edilebilir hale gelmesinden bu yana, infeksiyonların yönetimi için alıcı ve donör eşleştirilmesi, viral surveyans, antiviral profilaksi ve preemtif antiviral tedavi denenmiş ve kombine edilmiştir. Hematopoetik kök hücre nakledilen hastalarda yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden viral infeksiyonlar moleküler tanı teknikleri ile erken tanı ve uygun tedavi seçeneklerinin



zamanında başlanması ile önlenmektedir.

Anahtar kelimeler: viral enfeksiyonlar, hematopoetik kök hücre transplantasyonu, çocuklar

Giriş

Hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HSCT) yapılan hastalarda hayatı tehdit eden viral enfeksiyonlar sık görülmektedir¹. Viral enfeksiyonların elimine edilmesi çoğunlukla etkin ve spesifik T hücre cevabına bağlıdır. HSCT sırasında ve öncesinde kullanılan hazırlık rejimleri sonucunda birkaç ay süre ile T hücre sayı ve fonksiyonu azalmaktadır ki bu durum akraba dışı kord kanı ve T hücre depleksyonu uygulanan greft kullanımı durumunda daha belirgin ve uzun süreli olmaktadır. Viral enfeksiyonlar reinfeksiyon şeklinde ortaya çıkabilmekle beraber, sıklıkla verici ve/veya alıcı hücrelerindeki persistan latent virusların reaktivasyonu sonucu gelişmektedir. Virüs reaktivasyonunu takip eden semptomatik hastalık genellikle klinik olarak sessiz olan ama viral yükün tespit edilebildiği bir viral replikasyon fazını takip etmektedir¹.

HSCT hastalarında yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden viral enfeksiyonlar ve komplikasyonları doğru teknikle erken tanı ve uygun tedavi seçeneklerinin zamanında başlanması ile önlenmektedir. HSCT hastaları ile en çok ilişkili olduğu kabul edilen viruslar; herpes viruslar (CMV, EBV, HHV-6, HSV-1 ve 2, VZV), adenovirus ve polyoma virusdur (BK virus)¹. Bu derlemede allojenik HSCT alıcılarında sık görülen viral enfeksiyonlara yaklaşımı özetlenmesi hedeflenmiştir.

Herpes Viruslar

Herpes virus ailesinin üyeleri 150-200nm çapında ikosahedral kapsidi olan, zarflı, lineer çift sarmallı DNA virüsleridir². Nukleusda replike olurlar. Primer enfeksiyonlar hücre harabiyetinin olduğu litik enfeksiyon şeklinde olup, iyileşme sonrasında vücuttan elimine edilemeyip ömür boyu belirli hücrelerde latent kalabilme özelliği taşırlar. Herpes simplex virus (HSV) tip 1-2 ve varicella zoster virus (VZV) nöronlarda latent kalırken, sitomegalovirüs(CMV), Epstein-Barr virus (EBV) ve human herpes virus-6 (HHV-6) lenfositlerde latent kalmaktadır².

CMV

Tüm dünyada yaygın görülen birincil CMV enfeksiyonları immunkompetan konaklarda sıklıkla subklinik seyreder ve daha az görülen semptomatik vakalar kendiliğinden iyileşen enfeksiyöz

mononukleoz benzeri bir klinik tablo ile seyretmektedir^{2,3}. Bulaş yolu sıklıkla tükürük, idrar, anne sütü gibi infekte materyal ile temas sonucu olmakla birlikte, prenatal yol, transplantasyon ve genital sekresyonlar ile perinatal veya cinsel yayılım olabilmektedir. Gelişmiş toplumlarda seropozitiflik %40-70 iken, gelişmekte olan toplumlarda %90'dır. İmmüsuprese hastalarda primer infeksiyon, reinfeksiyon veya reaktivasyon sonucu hepatit, pnömoni, gastroenterit, ensefalit ve retinit gibi çoklu organ tutulumu görülebilir^{2,3}.

Allojenik HSCT Hastalarında CMV İnfeksiyonunun Tanısı

Periferik kanda CMV antijenemi (pp65) testinin veya CMV DNA'yı ölçen kantitatif tekniklerin veya CMV mRNA'yı tespit eden tekniklerin kullanılması önerilmektedir (AI, Tablo 1)⁴. CMV hastalığının tanısı için uyumlu klinik belirtilerin ve kanda CMV varlığının gösterilmesi yeterli olmayıp, tutulan dokuda viroloji veya histopatoloji laboratuvarında uygun bir metot kullanılarak CMV varlığının gösterilmesi gerekmektedir (AII)⁴.

Tablo 1. HSCT Hastalarında Kullanılan Kanıtı Dayalı Derecelendirme Sistemi

Kanıtın gücü	Kanıtın kalitesi
A-Kesinlikle önerilir	I-En az bir randomize çalışma
B-Genellikle önerilir	II-En az bir randomize olmayan veya vaka kontrol veya kontrolsüz çalışma
C-Opsiyonel	III-Uzman görüşü
D-Genellikle önerilmez	
E-Kesinlikle önerilmez	

Allojenik HSCT Hastalarında Birincil CMV İnfeksiyonunun Önlenmesi

Bütün allojenik HSCT alıcıları ve donörler nakil öncesi CMV antikorları yönünden test edilmelidir (AI). Eğer hasta seronegatif ise mümkünse seronegatif donör kullanılmalıdır (AI). Seronegatif donör kullanılan seronegatif alıcılarda sadece lökosit depleasyonu yapılmış veya CMV seronegatif kan ürünleri kullanılmalıdır (AI). Eğer lökosit depleasyonu yapılmış kan ürünü kullanılıyorsa, kan ürünü birimde 5×10^6 'dan (reziduel lökosit) az lökosit içermelidir (AII). Primer CMV infeksiyonunu önlemede immün globulin kullanımı önerilmemektedir (BI)⁴.

Allojenik HSCT öncesinde CMV hastalığı olanların mümkünse tedavi edilene kadar nakil işlemi ertelenmelidir ve nakil sonrası hastalık için çok yüksek risk grubunda oldukları dikkate alınmalıdır (BIII). Ek olarak, nakil işlemi süresince ikincil anti-CMV profilaksisi düşünülmeli ve yakından monitorize edilip preemtif tedavi için düşük eşik değer kullanılmalıdır (BIII). Eğer nakil alıcısı CMV seropozitif ise, greftin seropozitif akraba dışı veya mismatched donörden seçilmesi önerilmektedir (BII)⁴.

Aktif CMV enfeksiyonu olmaksızın CMV hastalığı gelişme riski olan HSCT alıcılarında toksisite potansiyelleri ve başarısız cevap riski sebebi ile profilaktik tedaviden ziyade öncelikle uygun serolojik durumu olan donörün seçimine önem verilmelidir¹.

Yüksek Riskli Olan Allojenik HSCT Alıcılarında CMV Reaktivasyonunu Önlemek için Profilaksi

İntravenöz gansiklovir (BI), preemtif tedavi ve monitorizasyon ile beraber kullanılması gereken (AI) yüksek doz asiklovir veya valasiklovir (BI), alemtuzumab (anti-CD52 monoklonal antikor) tedavisi alan hastalarda valgansiklovir (BI) kullanılabilir. CMV profilaksisinde intravenöz immunglobulin (IVIG) tedavisinin yeri yoktur (AII). Diğer hematolojik malignensisi olan hastalarda rutin anti-CMV profilaksisi önerilmemektedir (AIII)⁴.

Allojenik HSCT Alıcılarında CMV Hastalığının Önlenmesi

CMV hastalığı gelişme riskine sahip aktif CMV enfeksiyonu olan HSCT hastalarında viral yükü azaltıp hastalık gelişme riskini düşürmek için preemtif tedavi (PET) kesinlikle önerilmektedir (AI). CMV profilaksisi alsın veya almasın bütün allojenik HSCT hastaları periferik kanda en az haftada bir kez CMV antijenemi testi veya kantitatif PCR veya bir CMV mRNA tespit tekniği ile en az 100 gün monitorize edilmelidir (BIII)⁴.

Akut veya kronik greft versus host hastalığı, erken CMV reaktivasyonu olan, uyumsuz, kord kanı, haploidentikal veya akraba dışı donör transplantasyonu yapılan allojenik HSCT hastalarının daha uzun süre monitorize edilmesi önerilmektedir (BII)⁴.

Allojenik HSCT Alıcılarında Preemtif Tedavi

CMV antijeni veya nükleik asit tespitine dayanan preemtif antiviral tedavi allojenik HSCT hastalarında CMV hastalığının önlemek için etkilidir (AI). Preemtif tedaviye başlamak için eşik değer kullanılan PCR testine ve transplantasyon modalitesine göre adapte edilmelidir

(Şekil 1)⁴. Bazı merkezlerde HSCT sonrası 1 hafta aralıklarla ölçümde periferik kanda 100-3000 kopya/ml tespit edilmesi durumunda preemptif tedavi başlanıp, ardışık iki CMV PCR'da virusun temizlendiği gösterilene kadar devam edilmektedir⁵.

Allojenik HSCT hastalarında CMV hastalığı gelişme riskini azaltmak için uygulanan preemptif tedavide ilk sırada seçilebilecek antiviral ilaçlar; intravenöz gansiklovir (AI) ve intravenöz foskarnettir (AI). İlacın seçimi toksisite riskine ve daha önce hangi antiviral ilaçların kullanıldığına göre yapılmalıdır (BIII). Ayrıca valgansiklovir özellikle düşük riskli hastalarda (ciddi intestinal greft versus host hastalığı hariç) intravenöz antiviral ilaçlar yerine kullanılabilir, ancak düşük kilo ve böbrek yetmezliği gibi durumlarda ilaç toksisitesi ile ilgili veriler yetersizdir.

İlk seçenek ilaçlara cevabın olmadığı vakalarda preemptif tedavide ikinci sırada seçilebilecek antiviral ilaçlar; gansiklovir veya foskarnet (AI), sidofovir (BII) (3-5 mg/kg) (böbrek fonksiyonlarının yakın takibi gerekli) ve gansiklovir ile foskarnet kombinasyonudur (CII). Diğer antiviral ajanlara direnç veya intolerans durumunda, preemptif tedavide üçüncü sırada seçilebilecek antiviral ilaçlar; maribavir (BII), leflunomide (BII) ve artesunattır (CIII)⁴.

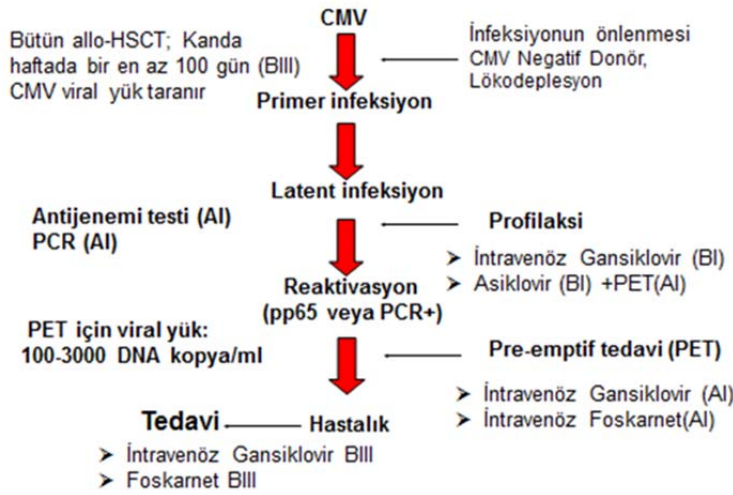
Yüksek riskli olog HSCT hastaları monitorizasyon ve preemptif tedaviden yarar görebilir (CII). Diğer hematoloji hastalarında rutin monitorizasyon ve preemptif tedavi gerekli görülmemektedir (BIII). T hücre supresif tedavisi alan ve CMV seronegatif olup taranamış donörden stimüle granülosit transfüzyonu yapılan hastalarda sebebi açıklanamayan ateş, kan sayımında düşüklük, akciğer infiltrasyonu veya gastrointestinal semptomlar gibi CMV enfeksiyonu ile uyumlu belirtiler geliştiğinde CMV araştırılmalıdır (BII)⁴.

Semptomatik CMV Enfeksiyonunun Tedavisi

Semptomatik CMV enfeksiyonu olan allojenik HSCT hastalarına (AI) ve alemtuzumab tedavisi alan hastalara (AII) antiviral tedavi verilmelidir. Diğer hematolojik hasta gruplarında yararı daha düşüktür, ancak antiviral tedavi düşünülebilir (CIII). CMV'ye bağlı şüpheli organ tutulumu olan hastalar uygun tanı prosedürlerine tabi tutulmalıdır (AIII). Antiviral ajanın seçimi hastaya, CMV hastalığına ilerleme riskine ve seçilen ilacın yan etkilerine göre yapılmalıdır. Semptomatik CMV enfeksiyonu olan allojenik HSCT hastalarının tedavisinde intravenöz gansiklovir veya foskarnet ilk seçenek ilaçlardır (BII). Diğer hastalarda (alemtuzumab tedavisi alanlar gibi) valgansiklovir de düşünülebilir (BIII)⁴.

CMV Hastalığının Tedavisi

CMV ilişkili pnömoni varlığında tedavide gansiklovir (AII) veya foskarnet (AIII) ile ek olarak spesifik immunglobulin düşünülebileceği (CII) önerilmektedir. Sidofovir veya foskarnet-gansiklovir kombinasyonu ikinci sırada seçilebilecek ilaçlardır (BII). CMV hastalığının diğer tiplerinin ve diğer hasta gruplarının tedavisinde ya intravenöz gansiklovir ya da foskarnetin spesifik immunglobulin eklenmeden verilmesi önerilmektedir (BII)⁴.



Şekil 1. CMV yönetimi⁴

Antiviral İlaç Direnç Testi

Uzun süreli (>100gün) antiviral tedavide terapötik cevabın görülmemesi, hastalığın ilerlemesi ve viral yükün inatçı artışı durumunda CMV suşlarında ilaç direnci gelişebileceği unutulmamalıdır. CMV suşlarında gansiklovir direnci viral protein kinaz UL97 ve viral DNA polimeraz UL54 geninde mutasyon ile, foskarnet ve sidofovir dirençleri ise viral DNA polimeraz UL54 geninde mutasyon ile ilişkili bulunmuştur⁶. Tedavi başlangıcından hemen sonra ilk 1-2 haftada antijenemi veya CMV DNA'da yükselme genellikle virolojik başarısızlığın işareti değildir. Direnç varlığında ikinci sıra ilaçlardan doğru olanı seçmek için mümkünse direnç testi uygulanması önerilmektedir (BIII). Eğer direnç testinin sonucunu almak uzun süre

gerektiriyorsa, viral yükü artan veya kliniği ağırlaşan hastalarda tedavide değişiklik yapılabilir (BII) ⁴.

Günümüzde HSCT sonrası immunolojik monitorizasyon, CMV spesifik lenfosit infüzyon veya dendritik hücre aşısı, anti-CMV ilaçlar (CMX 001 ve AIC246) ve CMV plazmid aşısı gibi hasta yönetimi için standardizasyonu yapılmamış, henüz araştırma safhasında olan, kontrollü prospektif klinik çalışmalar gerektiren yeni klinik gelişmeler mevcuttur⁶.

EBV

Dünya popülasyonunun %90'dan fazlası B lenfositlerde latent halde kalan Epstein-Barr Virus (EBV) ile infektidir. Virus başlıca infekte orofaringeal sekresyonlar ile temas sonucu bulaşmaktadır. Transfüzyon veya greft aracılığı ile de bulaşabilmektedir. Hemen hemen bütün insanlar ergenlikten önce primer EBV enfeksiyonu ile karşılaşmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde %90'dan fazlası 6 yaşından önce seropozitif hale gelmektedir. Seropozitif sağlıklı bireylerin tükürüklerinde EBV varlığı %10-20 iken, immunsuprese kişilerde bu oran %50'ye kadar çıkmakta olup bulaş için önemli bir kaynak oluşturmaktadırlar.

Primer enfeksiyon çocuklarda 10-14 günlük inkübasyon döneminin ardından genellikle sublinik seyrederken, genç erişkinlerde 30-50 günlük bir inkübasyon periyodundan sonra, normal şartlarda kendi kendine iyileşebilen, akut enfeksiyöz mononukleoz (%50) şeklinde görülebilmektedir. Tükürükte virus titresinin veya kanda EBV DNA'nın yükselmesi ile kendini gösteren latent haldeki virusun reaktivasyonu sık olmakla beraber, çoğu nakil merkezlerinde semptomatik organ hastalığı insidansı %0.45-29 aralığında rapor edilmektedir^{1-2,7}.

EBV ile İlişkili Klinik Formların Tanımı

EBV'nin klinik formları şunlardır:

1. Primer EBV enfeksiyonu: EBV seronegatif olguda serolojik veya molekuler olarak EBV'nin saptanması (Tablo 2)⁸.
2. EBV DNA-emi: EBV DNA'nın kanda saptanması⁸
3. Olası EBV Hastalığı: Organ tutulumu (belirgin lenfadenopati, hepatosplenomegali) ve biopsi ile desteklenmemiş yüksek EBV yükü⁸

4. Doğrulanmış EBV Hastalığı: Posttransplant lenfoproliferatif hastalık (PTLH) veya biopsi ile EBV tespit edilmiş olan semptomatik organ tutulumu⁸
5. EBV ilişkili PTLH: Transplantasyon sonrası kanda EBV DNA varlığı ve en az iki histolojik bulgu (Lenfoproliferasyon ile hücresel yapı harabiyeti, monoklonal veya oligoklonal hücre popülasyonu varlığı, hücrelerin çoğunda EBV enfeksiyonu delili olarak DNA, RNA veya proteinin varlığı)⁸

Tablo 2. EBV ilişkili Klinik Sendromlar⁸⁻⁹

Primer sendromlar	Posttransplant EBV ilişkili hastalıklar	EBV ilişkili tümörler
Enfeksiyöz mononükleoz	Ensefalit/miyelit	Lenfoproliferatif hastalık
Kronik aktif EBV enfeksiyonu	Pnömoni	Burkitt lenfoma/NHL
X'e bağlı lenfoproliferatif sendrom	Hepatit	Nazofarinks kanseri
Hemofagositik lenfohistiositoz		T/NK lenfomalar
		Hodgkin lenfoma
		Anjioplastik T hücreli lenfoma

Allojenik HSCT hastalarında EBV DNAemi sık görülmesine rağmen, nadiren klinik olarak önemli komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır. Allojenik HSCT hastalarında EBV'nin önemli komplikasyonu kötü seyirli olan posttransplant lenfoproliferatif hastalıktır (PTLH). PTLH enfeksiyon ile neoplazm arası bir klinik tablodur. PTLH'de bozulan immun sistem, allogreftten sürekli antijenik stimülasyon, immunosupresif tedavinin onkogenik etkileri ve T hücreleri tarafından yok edilememiş EBV'un lenfoproliferasyonu sonucu tümör supresor genlerin inaktive, onojenlerin aktive olması ile B lenfositlerin irreversibl olarak malign hücrelere dönüşmesi söz konusudur. Allojenik HSCT hastalarında PTLH gelişme riski akraba dışı veya uyumsuz HSCT, T hücre depleasyonu (in vivo veya in vitro), EBV seroloji uyumsuzluğu, kord kanı HSCT gibi majör risk faktörlerinin varlığında ve primer EBV enfeksiyonu, splenektomi, kronik GVHD gibi minör risk faktörlerinin varlığında artmaktadır.⁸ PTLH'de sıklıkla ateş, halsizlik, kilo kaybı gibi nonspesifik semptomlar görülmekte olup, bazıları asemptomatik seyreder. Semptomatik vakalar greft edilen organda daha sık olmak üzere, lenf nodlarında, kemik iliğinde, üst solunum yolları, bağırsakta ektranodal olarak hızla büyüyen kitle ile ortaya çıkar.

PTLH %80-85 B hücre orijinlidir. Nakil sonrası ilk bir yıl içinde (ortalama 2 ay sonra), bazen de immunsupresyon başladıktan sonraki haftalar içinde ortaya çıkmaktadır. Nadiren 1-10 yıl kadar gecikebilir. PTLH insidansı transplante edilen organın cinsine ve uygulanan tedavi rejimine göre değişmektedir. HSCT ve kemik iliği nakillerinden sonra PTLH insidansı genel popülasyonda %0.5-1 iken, çocuklarda %13 olarak bildirilmektedir. Aktif enfeksiyonun ve serolojik kanıtın olmadığı PTLH vakalarının mortalitesi yaklaşık %50'dir. PTLH mevcut tüm antiviral ajanlara dirençli olduğu için profilaksi ile önlenemez, antiviral ilaçlar virus replikasyonunu inhibe edebilmesine rağmen PTLH'nin tedaviye cevap oranı düşüktür⁸⁻¹⁰.

PTLH için yüksek risk grubu; T hücre depleasyonu yapılan, antitimosit globulin tedavisi alan, splenektomi yapılan, donör ve alıcı arasında EBV serolojisi uyumsuzluğu olan, nakil sırasında seronegatif olan, nakil sırasında aktif EBV enfeksiyonu olan, daha önce transplantasyon öyküsü olan, çocuk veya ileri yaşta olan, diğer viruslarla koinfeksiyonu bulunan, akut veya kronik GVHD olan, sitokin polimorfizmi olan, HLA uyumsuzluğu bulunan ve çoklu risk faktörü olan hastalardır⁸⁻¹⁰.

PTLH gelişmeden önce riskin belirlenmesi ve preemtif tedavinin başlanması gerekir. Periferik kanda EBV DNA yükü PTLH başlamadan 11-21 gün önce yükselmeye başlar ve artış hızı yüksek riskli grupta daha yüksektir. Allojenik HSCT hastaları ve PTLH için yüksek risk taşıyan hastalar ilk üç ay haftada bir (AII), bir yıla kadar ayda bir ve ömür boyu üç ayda bir EBV DNAemi açısından monitorize (AII) edilmelidir. Preemtif tedavi endikasyonunu öngören EBV DNA eşik değeri için universal bir standart henüz bulunmamaktadır. Yapılan son çalışmalarda eğer 3 ay içinde HSCT olmuşsa preemtif tedaviye başlama kriteri, periferik mononükleer hücrede >1000 EBV DNA kopya olması veya tam kanda 10^4 - 4×10^4 EBV kopya/ml olarak kabul edilmektedir. Bazı araştırmacılar PTLH'ye yönelik preemtif tedavi başlama kriteri için bir eşik değeri yerine ortalama viral yüke göre veya viral yük kinetiğine göre (bir haftada 2 logluk bir artış) değerlendirmenin daha doğru sonuçlar verebileceğini önermektedir. PTLH tanısı için uyumlu klinik belirtiler ve uygun tanı metodu ile tutulan organda EBV'un gösterilmesi gerekir (AII). Kesin tanısı ise biopsi ve histolojik inceleme ile konur^{8,10-11}.

PTLH Tedavi Seçenekleri

İmmunsupresif tedavinin azaltılması veya kesilmesi, antiviral tedavi, tümör rezeksiyonu, kemoterapi ve radyoterapi, B hücre immunglobulin infüzyonu, anti B lenfosit monoklonal antikor infüzyonu (Rituksimab), sitotoksik T lenfosit transfüzyonları, IVIG ve interferon alfa yer

almaktadır. Tedavi yaklaşımlarına rağmen PTLH'nin mortalitesi oldukça yüksektir (%22-81). Genelde bu oran %50'nin üzerindedir. Mortalite sebepleri ise enfeksiyon, hastalığın ilerlemesi ve rejeksiyondur. Hastalığın takip ve tedavisi sırasında immunsupresyonun azaltılması sebebi ile gelişen rejeksiyon veya rezeksiyon sonucu allogreft kaybı bazen kaçınılmaz olmaktadır^{8,10-11}.

EBV Hastalığının Önlenmesi

HSCT hastalarının EBV antikörleri yönünden taranması gerekliliği yetişkinlere (BII) göre pediatrik hastalarda (AII) daha fazladır. Seronegatif hastaların PTLH riski, donör seropozitif olduğunda daha yüksektir. Seçme şansı mümkünse, EBV greft aracılığı ile yayılabileceği için, seronegatif donörün tercih edilmesi yararlı olabilir (BII). HSCT donörleri, özellikle akraba dışı veya uyumsuz donörse veya antitimosit globulin kullanılmışsa veya T depresyonu planlanıyorsa, transplantasyondan önce EBV antikörleri test edilmelidir (AII)⁸.

Yüksek riskli allojenik HSCT hastalarının nakil sonrası, EBV DNA-eminin prospektif olarak kantitatif monitorizasyonu (AII) ve PTLH ile ilişkili klinik belirtiler açısından yakın takibi (BII) önerilmektedir. EBV DNA-emi veya hastalık gelişmesinin önlenmesi için IVIG önerilmemektedir (BIII). T hücre depresyonu uygulanmayan HLA uyumlu kardeş alıcılarında risk düşük olduğu için EBV yönünden rutin monitorizasyon önerilmemektedir (BII). Otolog HSCT alıcılarında ve konvansiyonel kemoterapi gören hastalarda nakil öncesi ve sonrası rutin EBV monitorizasyonu önerilmemektedir (BIII)⁸.

EBV DNA-emi Tanısı

EBV DNA-emi tanısı için HSCT gününde başlayarak, EBV DNA negatif hastalarda haftada bir kez (AII), EBV DNA'sında artış olan hastalarda daha sık (BIII) olmak üzere, üç ay süresince (BII) kantitatif PCR ile monitorizasyon (AII) önerilmektedir. GVHD ya da erken EBV reaktivasyonu olan hastalarda daha uzun süreli izlem önerilmektedir (BII)^{8,11-12}.

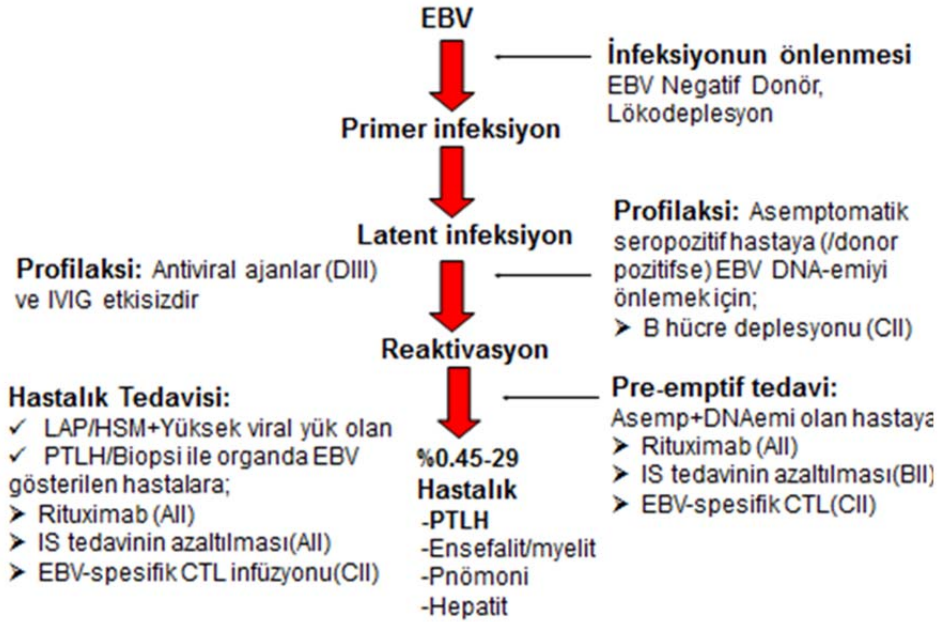
Tedavi Tanımları

1. EBV hastalığı için profilaksi: Asemptomatik seropozitif hastaya (ya da donör pozitifse)
2. EBV DNA-emi için herhangi bir ajanın verilmesi.
3. EBV hastalığı için preemtif tedavi: EBV DNAemisi olan asemptomatik hastaya EBV-spesifik T hücresi veya herhangi bir ajan verilmesi.
4. EBV hastalığı için tedavi: EBV hastalığı olan (olası veya doğrulanmış) hastaya herhangi bir ajan veya diğer terapatik metotların uygulanması⁸.

EBV Hastalığının Önlenmesi

B hücre depleasyonu PTLH riskini azaltabilir (CII) (Şekil2). Antiviral ilaçlar replikasyonu inhibe etmesine rağmen EBV-PTLH gelişimine herhangi bir etkisi yoktur. Antiviral ilaçlar (BII) ve IGIV (BIII) önerilmemektedir. Diğer hematolojik malignansili hastalarda EBV'na karşı rutin antiviral profilaksi önerilmez (AIII) ^{8,12}.

EBV DNA-emi saptanan asemptomatik HSCT hastalarına preemtif tedavide anti-CD20 monoklonal antikorlar (rituksimab) 375 mg/m², 1-2 doz (AII), mümkünse immunosupresif tedavinin azaltılması (BII) ve mümkünse donör EBV-spesifik sitotoksik T lenfosit (CTL) tedavisi (CII) önerilmektedir. Antiviral ilaçlar EBV'nin preemtif tedavisinde önerilmemektedir (AII). Preemtif tedaviye olumlu cevap, tedavinin ilk haftasında viral yük kinetiğinde en az 1 log azalmanın olması (BIII) ile kendini göstermektedir ^{8,11-12}.



Şekil 2. EBV yönetimi ^{8,12}

PTLH Tedavisi

PTLH tedavisinde ilk sırada rituksimab (AII) ve mümkünse immunosupresif tedavinin azaltılması (AII) önerilmektedir. İkinci sırada; diğer metotların başarısızlığı durumunda kemoterapi (CII) ve mümkünse allojenik (CII) veya otolog (CIII) EBV spesifik CTL ile adaptif immunoterapi önerilmektedir. Üçüncü sırada donör T lenfosit infüzyonu (DLI) (CIII) kullanılabilir. IGIV (BIII) ve antiviral ilaçlar (AII) PTLH tedavisinde önerilmemektedir^{8,11-12}.

HHV-6

Human herpes virus-6 primer infeksiyonu en çok 6 ay ve 2 yaş arasında görülen roseola infantumdur (ekzantem subitum, altıncı hastalık). Ancak infeksiyonların %60-70'i asemptomatik seyretmektedir. 1 yaşına kadar çocukların % 50-60'ı seropozitif hale gelir. Yetişkinlerde seroprevalans oranı %90'dır. HHV-6'nın A ve B olmak üzere iki subtipi bulunmaktadır. Hastalıklardan sorumlu olan HHV-6B'dir. Primer infeksiyon sonrası HHV-6 monosit, makrofaj, bronşiyal-orofaringeal ve tükürük bezlerindeki epitel hücrelerinde latent hale geçerek vücutta kalmaya devam etmektedir^{2,13}. Rekürren infeksiyonu HSCT sonrası ensefalit veya gecikmiş engraftman (granülosit, platelet) ile ortaya çıkmaktadır^{2,13}.

HHV-6 genellikle CMV gibi diğer viruslarla eş zamanlı koenfeksiyon şeklinde bulunduğundan ve ayrıca prevalansı %1 olan CIHHV-6 (kromozoma entegre olan HHV-6) varlığı ihtimali sebebi ile HHV-6 rutin tarama programına genelde dahil edilmemektedir. HSCT hastaları ve diğer hastalarda anti-HHV-6 profilaksisi önerilmemektedir (EIII). Ancak HSCT hastalarında ensefalit ve gecikmiş engraftman durumunda HHV-6 infeksiyonunun tanısının tam kan, plazma veya serumda kantitatif PCR testi ile DNA ölçümü ile yapılması önerilmektedir (AII). Ancak beraberinde CIHHV-6'nın dışlanması önerilmektedir (AIII). Ensefalit tedavisinde ilk sırada seçilebilecek ilaçlar foskarnet (60mg/kgX3) veya gansiklovirdir (BII). Sidovofir tedavide ikinci sırada seçilebilecek ilaçtır (CIII)⁴.

HSV

Herpes simplex virus (HSV) seropozitif HSCT alıcılarında HSV infeksiyon insidansı yaklaşık olarak %80'dir (II). Primer infeksiyondan ziyade latent virusun reaktivasyonu ile infeksiyon gelişmektedir. HSV infeksiyonu çoğunlukla HSCT'den sonraki ilk 4 hafta içinde ortaya çıkmaktadır (II). Klinik olarak orofasiyal bölgede veya daha az olarak genital bölgede mukokutenöz lezyonlarla kendini göstermektedir. Nadiren pnömoni, hepatit, menenjit,

ensefalit ve kemik iliği supresyonu gibi manifestasyonlarla görülebilmektedir (III). İmmün supresif tedavi süresince serolojik testlerin tanıda yararı düşüktür (DIII). HSCT sonrası kültür veya PCR ile HSV'nin rutin taranması gerekmemektedir (CIII). Virus kültürü klinik örneklerde HSV tanısında ve antiviral ilaç direnci testinde kullanılabilir (III). Ensefalit veya menenjit varlığında PCR testi ile BOS'da HSV DNA bakılması önerilmektedir (AII) ¹².

HSCT alıcılarında primer HSV infeksiyonu nadir görüldüğü için seronegatif alıcılarda antiviral profilaksi önerilmemektedir (DIII). Seropozitif allojenik HSCT hastalarında ise anti-HSV profilaksisi önerilmektedir (AII). Profilakside HSCT'den sonra 3-5 hafta süreli asiklovir (AI) (intravenöz/oral; intravenöz 250mg/m² veya 5mg/kg 2X1;AI) veya valasiklovir (BIII) (oral 2x500 mg/gün;AII) kullanılması önerilmektedir. GVHD olan veya immunsupresif tedavi alan (steroid dahil) allojenik HSCT hastalarında daha uzun süreli profilaktik tedavi verilmelidir (BII). Asiklovir profilaksi süresi uzadıkça HSV'de viral timidinkinaz eksikliğine bağlı asiklovir direnci gelişme olasılığının azaldığı dikkate alınmalıdır (II). Direnç durumunda aktivite için viral timidinkinaza bağımlı olmayan foskarnet, sidovofir (probenesid ve intravenöz hidrasyon ile beraber) kullanılabilir (III). Ciddi mukokütanöz veya viseral HSV hastalığı tedavisinde intravenöz asiklovirin (AI), daha az ciddi HSV manifestasyonlarının tedavisinde oral asiklovir, valasiklovir veya famsiklovirin alternatif olarak kullanılması önerilmektedir (CIII) ¹².

VZV

Akut VZV infeksiyonu 10-21 günlük inkübasyon döneminden sonra ortaya çıkan, çocukluk döneminde sık görülen suçiçeğidir. Virusun kuluçka süresi VZV Ig veya intravenöz immunglobulin alan hastalarda 28 güne kadar çıkabilmektedir. Seropozitif hastalarda latent infeksiyonun reaktivasyonu sonucu ortaya çıkan VZV infeksiyonu ise zona zosterdir. HSCT seronegatif alıcılarda VZV infeksiyonu için en yüksek risk ilk 2 yılda iken, seropozitif alıcılarda reaktivasyon sıklıkla 3-12 aylarda olmaktadır. İmmün suprese hastalarda deri döküntüleri olsun veya olmasın menenjit, pnömoni, hepatit gibi organ tutulumları ile viseral disseminasyon sonucu fatal seyredebilmektedir. Kısmen koruyucu özelliği olan suçiçeği aşısına bağlı seropozitif bulunan HSCT hastası, nakil sonrası seronegatif hale gelebilmekte ve primer infeksiyona karşı savunmasız kalabilmektedir. Canlı attenuue VZV aşısı olan sağlıklı bireyler özellikle aşından 5-35 gün sonra döküntü ortaya çıkması halinde virus yayılımına sebep olabilmektedir. VZV seropozitif olan allojenik ve otolog HSCT alıcılarının %20-50'sinde zona zoster gelişmektedir ve genellikle nakilden 3-12 ay (ortalama 5 ay) sonra ortaya çıkmaktadır.

Bir yıllık asiklovir profilaksisinden sonra gelişen VZV infeksiyonu genellikle tedaviye iyi cevap vermektedir, bu sebep ile ilaç direnci büyük bir problem oluşturmamaktadır. VZV'nin kemik iliği veya kök hücre ile transmisyonu gösterilememiştir¹².

VZV infeksiyonu tanısında vezikül kazıntısı veya lezyon tabanından alınan sürüntüde spesifitesi %95, sensitivitesi %90 olan, 3 saatte sonuç alınabilen direkt floresan antikor (DFA) testi ile ya da vezikül kazıntısı veya sürüntüsü, biopsi dokusu, BOS'dan hazırlanan klinik örneklerde pahalı ama çok sensitif ve spesifik olan, aşı suşu ile wild tip suşu ayırt edebilen real time PCR tercih edilmelidir¹².

Allojenik HSCT hastalarında VZV DNA için rutin PCR taraması klinik yararını gösteren deliller olmadığı için genellikle yapılmamaktadır.¹ HSCT adayları ve alıcıları VZV transmisyonu ve önlemleri konusunda bilgilendirilmelidir (AIII). Seronegatif olduğu bilinen veya VZV infeksiyon yükü olmayan HSCT çocukları ve aile üyeleri aşılanmalıdır (BIII). Seronegatif hastaların aşılanması nakilden 4 haftadan uzun süre önce yapılmalıdır (BIII) ve zoster geçirmekte olan insanlardan korunmalıdır (AII). VZV infeksiyonu olan HSCT hastaları döküntü veziküler formda kaldığı sürece diğer hastalardan izole edilmelidir (BIII). Kronik GVHD olan, immunsupresif tedavi altından olan veya son 2 yıl içinde nakil geçiren HSCT hastaları suçiçeği veya zoster maruz kalmaları halinde en kısa zamanda (<96 saat) intravenöz VZV hiperimmunglobulin (0.2-1 ml/kg) veya intramuskuler VZV Ig (VZIG) veya IVIG ile pasif immunizasyon verilmelidir (AII). Pasif immunizasyonun uygulanmadığı durumlarda, maruziyet sonrası 22 güne kadar (BIII) profilaksi için asiklovir veya valasiklovir başlanması önerilmektedir (AIII). Pasif immunizasyon dozundan >21 gün sonra ikinci maruziyet söz konusu olursa duyarlı hastaya profilaksi tekrar uygulanmalıdır (BII). VZV seropozitif YSCT alıcılarında profilaksi opsiyoneldir (CIII)¹².

HSCT sonrası VZV infeksiyonunu önlemek için öncelikle bütün HSCT adaylarının nakil öncesi VZV IgG durumu tespit edilmelidir (AIII). Seropozitif allojenik HSCT alıcılarına bir yıl süre ile (AII), GVHD ve immunsupresif tedavi varlığında daha uzun süreli (BII) oral asiklovir (günde 800mgX2) veya valasiklovir (500mg 1-2 günde) ile profilaksi önerilmektedir. Otolog HSCT alıcılarında profilaksi halen tartışılmaktadır¹².

Seronegatif HSCT hastalarında canlı VZV aşısı, eğer kronik GVHD veya devam eden immun supresyon yoksa, nakilden 2 yıl sonra yapılması önerilmektedir (CIII). Aşının nakilden sonraki

ilk 24 ay içinde yapılması, GVHD ve immün supresif tedavi varlığında yapılması kontrendikedir (EIII)¹².

VZV benzeri döküntüleri olan (AI) veya döküntüsüz hepatit, ensefalit, pnömoni gibi viseral VZV hastalığından yoğun şekilde şüphelenilen (AIII) HSCT alıcılarına lezyonlar kuruduktan sonraki 2 güne kadar kullanılmak üzere hemen intravenöz asiklovir (500 mg/m² 3x1) tedavisi başlanmalıdır. Oral valasiklovir (3x1000mg), famsiklovir (3x500mg), asiklovir (5x800mg) veya brivudine (5mg/kg/gün 3x1; 5-floroprimidin deriveleri alan hastalarda kontrendikedir, EII) stabil lokalize hastalığı olanlarda alternatif tedavi seçenekleridir (CII). VZV aşısından sonra döküntü gelişmesi durumunda da aynı tedavi uygulanmalıdır (BIII)¹².

Adenovirus

Primer adenovirus enfeksiyonu genellikle yeni doğan ve çocuklukta geçirilmektedir. Adenovirusun 50'den fazla farklı serotipi bulunur. Adenoviruslar başlıca solunum yolu, gastrointestinal yol ve gözü tutar. Belirli tiplerin belirli bir hastalıkla ilişkili olması dikkat çekicidir. Çocuklarda akut solunum yolu hastalıklarının %5-10'unda etkindir. Adenoviruslar ayrıca farengokonjunktival ateş, folliküler konjunktivit, epidemik keratokonjunktivit, myokardit, sistit ve gastroenterit gibi çeşitli hastalıklarla ilişkilidir. Adenovirus çoğunlukla solunum damlacıkları ve sindirim yolu ile bulaşır. Epitel hücrelerini infekte eder, çoğalır ve lenfoid dokuya yayılırlar. Genellikle bölgesel lenf nodüllerinin dışına yayılmaz. Ancak immün sistem zayıf ise viremi oluşturup sistemik enfeksiyona yol açar. Böbrek, karaciğer ve santral sinir sistemine yayılır¹⁴. Hastalık iyileştikten sonra, tonsillerde, adenoidlarda ve diğer lenfoid dokularda (Peyer plakları, lökositler gibi) adenovirusun (C grubu) latent persisten enfeksiyonu yıllarca sürebilir ve immün sistemin baskılanması halinde kolayca reaktif olabilir.

HSCT sonrası reaktivasyon sıklıkla ilk 3 ayda görülmektedir. İmmünpromize hastalarda adenovirus enfeksiyonlarının belirtileri ateş, enterit, hepatit, nefrit, retinit ve ensefalittir. Allojenik HSCT sonrası adenovirus enfeksiyon insidansı yetişkinlerde düşük iken, çocuklarda yüksek görülmektedir. Her iki yaş grubunda da immün supresyon arttıkça insidans artmaktadır. Adenovirus viremi varlığında mortalite yüksek (%13-50) olmaktadır. Viremi ve komplikasyon prevalansı %6-28 olarak bildirilmektedir. Otolog HSCT sonrası adenovirus enfeksiyonu nadir görülmektedir^{1,14}.

Histolojik kanıtı olmayan semptomatik hastalıkta gaitada adenovirus varlığı ile enterit olması, idrarda adenovirus varlığı ile nefrit bulunması, bakteriyel ve fungal etkenler ekarte edilmiş hastada kanda adenovirus varlığı ile ateş olması durumunda enterit veya hepatopati veya nefrit söz konusu ise "olası hastalık" şeklinde değerlendirilmelidir.

Dokuda, BOS'da, adenovirus varlığının, çoklu organ yetmezliği olan hastada kanda yüksek viral yükün veya otopside adenovirus varlığının gösterilmesi gibi histolojik olarak kanıtlanmış semptomatik adenovirus hastalığı "doğrulanmış hastalık" olarak değerlendirilmelidir¹⁴.

Allojenik HSCT'li Çocuklarda Adenovirus İnfeksiyonu İçin Yüksek Risk Grubu

T hücre depresyonu olanlar, akraba dışı donör grefti olanlar, akraba dışı kord kanı grefti olanlar, ciddi GVHD (evre III-IV) olanlar ve ciddi lenfopenisi (<300 CD3+ hücre/µl) olan hastalar oluşturmaktadır.

Adenovirus tanısı: PCR, kültür ve immunfloresan tetkiklere göre daha sensitif ve spesifik bir metoddur (AII). Kantitatif PCR letal hastalık için daha yüksek prediktif değere sahiptir (AII) ve günümüzde tanıda altın standart (AII) olarak önerilmektedir. Gaitada viral yük tespiti viremi riski olan çocukları ayırt etmek için yararlıdır (BII)¹⁴.

Allojenik HSCT Yapılan Çocuklarda Adenovirus Taranması

Allojenik HSCT olan risk altındaki çocuklarda veya viremi varlığında en az haftada bir kez kantitatif PCR ile adenovirus taranması önerilmektedir (AII). Uygun kardeş grefti alanlarda taramanın rutin yapılması önerilmemektedir (BII). Tarama süresi immun rekonstruksiyonun derecesine göre adapte edilmelidir (BIII). Otolog HSCT ve kemoterapi durumunda sadece klinik şüphe varsa kantitatif PCR yapılması önerilmektedir (BIII).

Adenovirus için profilaktik antiviral tedavi önerilmemektedir (BIII). Asemptomatik viremi varlığında adenovirus hastalığını önlemek amacı ile preemptif tedaviye başlama endikasyonu adenovirus viremi ve yukarıda geçen risk faktörlerinden en az birinin eşlik ediyor olmasıdır (BII). Preemptif tedavi süresince viral yük takibi yapılmalıdır (BIII). Preemptif tedavide sidofovir (1 mg/kg haftada 3 kez) kullanılmaktadır. Vireminin dissemine hastalığın semptomlarının başlamasından önce tespit edilip preemptif tedavi başlansa da letal sonuç birçok durumda önlenememektedir.

Olası veya doğrulanmış adenovirus enfeksiyonu varlığı ise tedavi endikasyonudur (BIII). Tedavide antiviral ilaçlardan sidofovir, ribavirin, gansiklovir kullanılabilir. Sidofovir tedavide ilk tercih edilmesi önerilen ilaçtır (5mg/kg/hafta 2-3 doz) (BIII). Ribavirin genelde tercih edilmese de böbrek yetmezliği olanlarda ve adenovirus tip C enfeksiyonunda düşünülmelidir (CIII). Viral yük ardışık iki testte <400 kopya/ml ve CD3+ T hücre>300 µl ise tedavi durdurulmalıdır. IVIG (ek tedavi, BIII), adenovirus spesifik T hücre transferi (deneysel, BIII), immunsupresif tedavinin azaltılması (AII) ve CMX001 (sidofovirin oral lipid derivatives; Faz II aşamasında) tedavide diğer seçeneklerdir¹⁴.

BK Virus (Polyoma virus)

Yetişkinlerde seropozitivite %90'dır. BK virus primer enfeksiyondan sonra üroepitelyal hücreler ve lenfositlerde latent kalır. Allojenik HSCT alıcılarının %50'sinde nakil sonrası sıklıkla ilk 2 ay içinde reaktif olmaktadır. Bu hastaların %20-50'sinde özellikle myeloablative tedavi ve GVHD varlığında semptomatik hemorajik sistit gelişmektedir. Hematüri, dizüri, üriner obstrüksiyon, letal kanama söz konusu olabilmektedir. BK virusun menenjit, ensefalit, pnömoni ve nefropati de yapabildiği bilinmektedir. İdrarda viral yükün 10^8 < kopya/ml olması transplantasyon sonrası hemorajik sistit için önemli bir risk faktörüdür.¹

Sonuç

HSCT hastalarında olası viral enfeksiyonların veya komplikasyonlarının gelişmesi doğru zamanda, doğru tekniklerle erken tanı ve uygun tedavi seçeneklerinin zamanında başlanması ile önlenmektedir. Sensitivite ve spesifitesi yüksek olan PCR testi ile viral yük monitorizasyonu erken tanıya imkan sağlamaktadır.

Kaynaklar

1. Breuer S, Rauch M, Matthes-Martin S, Lion T. Molecular diagnosis and management of viral infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Mol Diagn Ther.* 2012; 16:63-77.
2. Brooks GF, Carrol KC, Butel JS, Morse SA, Mietzner TA. *Jawetz, Melnick & Adelberg's Medical Microbiology* 26th Ed. Columbus, OH, McGraw-Hill, 2013.
3. Ljungman P, Hakki M, Boeckh M. Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2011; 25:151-69.

4. Ljungman P, de la Camara R, Einsele H, Engelhard D, Reusser P, Styczynski J et al. Recommendations for CMV and HHV-6 management in patients with hematological diseases. Eriřim: (<http://www.ebmt.org/Contents/Resources/Library/ECIL/Pages/ECIL.aspx>) 2011. Eriřim tarihi: 25.04.2013
5. Hirsch HH, Lautenschlager I, Pinsky BA, Cardenoso L, Aslam S, Cobb B et al. An international multicenter performance analysis of cytomegalovirus load tests. *Clin Infect Dis*. 2013; 56:367-73.
6. Meijer E, Boland GJ, Verdonck LF. Prevention of cytomegalovirus disease in recipients of allogeneic stem cell transplants. *Clin Microbiol Rev*. 2003; 16:647-57.
7. Peric Z, Cahu X, Chevallier P, Brissot E, Malard F, Guillaume T et al. Features of EBV reactivation after reduced intensity conditioning unrelated umbilical cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2012; 47:251-7.
8. Styczynski J, Einsele H, de la Camara R, Cordonnier C, Engelhard D, Reusser P et al. Update on the ECIL-3 guidelines for EBV management in patients with leukemia and other hematological disorders. Eriřim: (<http://www.ebmt.org/Contents/Resources/Library/ECIL/Pages/ECIL.aspx>) 2011. Eriřim tarihi: 25.04.2013
9. Gequelin LC, Riediger IN, Nakatani SM, Biondo AW, Bonfim CM. Epstein-Barr virus: general factors, virus-related diseases and measurement of viral load after transplant. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2011; 33:383-8.
10. Styczynski J, Einsele H, Gil L, Ljungman P. Outcome of treatment of Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disorder in hematopoietic stem cell recipients: a comprehensive review of reported cases. *Transpl Infect Dis*. 2009; 11:383-92.
11. Gulley ML, Tang W. Using Epstein-Barr viral load assays to diagnose, monitor, and prevent posttransplant lymphoproliferative disorder. *Clin Microbiol Rev*. 2010; 23:350-66.
12. Styczynski J, Reusser P, Einsele H, de la Camara R, Cordonnier C, Ward KN et al.; Second European Conference on Infections in Leukemia. Management of HSV, VZV and EBV infections in patients with hematological malignancies and after SCT: guidelines from the Second European Conference on Infections in Leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 2009; 43:757-70.
13. Dzieciatkowski T, Przybylski M, Torosian T, Tomaszewska A, Luczak M. Prevalence of human herpesvirus 6 antibodies and DNA in allogeneic stem cell transplant patients: two-year single centre experience. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2008; 56:201-6.
14. Matthes-Martin S, Feuchtinger T, Shaw PJ, Engelhard D, Hirsch HH, Cordonnier C et al. European guidelines for diagnosis and treatment of adenovirus infection in leukemia and stem cell transplantation: summary of ECIL-4. *Transpl Infect Dis*. 2012; 14:553-63.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Hatice Hale Gümüş
Çukurova Üniv. Tıp Fak.
Tıbbi Mikrobiyoloji ABD
Adana, Turkey