T. C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

KEMOTERAPİ ALAN LENFOPENİK MALİGNİTELİ HASTALARDA HERPES VİRİDEA GÖRÜLME SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI

Dr. Adil Furkan KILIÇ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Salim Başol TEKİN

ERZURUM-2020

ONAY

"Kemoterapi Alan Lenfopenik Maligniteli Hastalarda Herpes Viridea Görülme Sıklığının Araştırılması" konulu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 31.05.2016 tarihli ve 4 no'lu oturumunun 4 no'lu kararı, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı'nın 31.01.2018 tarihli ve 1 no'lu oturumunun 7 no'lu kararı ve Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 15.02.2018 tarihli ve 2 no'lu oturumunun 51 no'lu kararı ile Prof.Dr.Salim Başol TEKİN denetiminde Araştırma Görevlisi Dr. Adil Furkan KILIÇ tarafından tez olarak çalışılması uygun görülmüş ve onay verilmiştir.

İÇİNDEKİLER

ONAY i
İÇİNDEKİLER ii
TABLOLAR DİZİNİ iv
ŞEKİLLER DİZİNİ v
KISALTMALAR vi
TEŞEKKÜR vii
ÖZET viii
ABSTRACT ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Kanser 3
2.1.1. Kanser Kemoterapisi 3
2.1.2. Kanserde Terminal Dönemdeki Olaylar ve Ölüm Nedenleri 4
2.2. Lenfopeni 4
2.2.1. Lenfopeninin Klinik Özellikleri 5
2.2.2. Lenfopenide Laboratuvar 6
2.2.3. Lenfopeni ve Kanser 8
2.3. Viral Enfeksiyonlar 9
2.3.1. Parvovirus B19 9
2.3.1.1. Parvovirus B19 Epidemiyolojisi 10
2.3.1.2. Parvovirüs B19'un Tedavisi 10
2.3.2. Epstein-Barr Virüsü (EBV) 11
2.3.2.1. EBV Epidemiyolojisi 11
2.3.2.2. EBV ve Kanser 11
2.3.3. Herpes Simpleks Virüsü (HSV) 12
2.3.3.1. HSV-1 12
2.3.3.1.1. HSV-1 Epidemiyolojisi 12
2.3.3.1.2. HSV-1 Enfeksiyonu Kliniği 13
2.3.3.2. HSV-2 13
2.3.4. Sitomegalovirüs (CMV) 14

2.3.4.1. CMV Epidemiyolojisi 14
2.3.4.2. CMV'nin Tedavisi 14
2.4. Viral Enfeksiyonlar ve Kanser 15
2.5. Viral Enfeksiyonlar ve Lenfopeni 16
3. GEREÇ VE YÖNTEM 17
3.1. Çalışma Dizaynı 17
3.1.2. Lenfosit Miktar Tayini 18
3.1.3. EBV DNA'sının Belirlenmesi 18
3.1.4. HSV DNA'sının Belirlenmesi 18
3.1.3. CMV DNA'sının Belirlenmesi 19
3.1.3. Parvovirus B19 DNA'sının Belirlenmesi 20
3.2. Etik Onay 20
3.3. İstatistiksel Analizler 20
4. BULGULAR 22
4.1. Demografik Veriler ve Klinik Özellikler 22
4.2. Viral Parametreler 28
4.3. Regresyon Analizleri Sonuçları 34
4.4. Sağkalım (Sürvi) Analizleri Sonuçları 34
5. TARTIŞMA 38
5.1. Lenfopeni Bulgularının Tartışılması 38
5.2. Viral Parametrelere Ait Bulguların Tartışılması 45
5.2.1. EBV Bulgularının Tartışılması 46
5.2.2. HSV Bulgularının Tartışılması 46
5.2.3. CMV Bulgularının Tartışılması 47
5.2.4. Parvovirüs B19 Bulgularının Tartışılması 48
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 50
KAYNAKLAR 52

TABLOLAR DİZİNİ

TabloNo Tablo Adı Sayfa No

Tablo 1.Kan Dolaşımındaki Lenfosit Alt Kümeleri ve Referans Aralıkları 5
Tablo 2.Lenfopeni Nedenleri 7
Tablo 3.Hastaların Demografik Verileri 22
Tablo 4.Tüm Hastaların Demografik ve Klinik Verileri (Hasta Bazında)..... 23
Tablo 5.Hastalarda EBV, CMV, HSV, Herpes ve B19V Pozitifliği Görülme Yüzdelerinin Cinsiyete Göre Dağılımı..... 29
Tablo 6.Hastalarda Lenfosit, EBV ve CMV Sayıları..... 31
Tablo 7.Lenfopeni Derecesine Göre Yaşam Süresi Sonuçları..... 35
Tablo 8.Lenfopeni Derecesi için Kaplan – Meier Yöntemine İlişkin Tanımlayıcı Özellikler..... 37

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No Şekil Adı Sayfa No

Şekil 1.Hastaların Kanser Tanılarına Göre Dağılımları 27
Şekil 2.Hastaların Lenfopeni Derecelerine Göre Dağılımları 28
Şekil 3. Hastalarda EBV, CMV, HSV, Herpes ve PRV Pozitifliği Görülme Yüzdelerinin Cinsiyete Göre Dağılımı 29
Şekil 4.Tüm Lenfopenik Hastalarda Görülen Viral Enfeksiyonların Birlikteliği 30
Şekil 5.Hafif-Orta Lenfopenik Hastalarda Görülen Viral Enfeksiyonların Birlikteliği 30
Şekil 6.Ağır Lenfopenik Hastalarda Görülen Viral Enfeksiyonların Birlikteliği 30
Şekil 7.EBV (+) ve CMV (+) Hastalarda Lenfopeni Derecesi 32
Şekil 8.EBV (+) Hastaların Yaş Gruplarına Göre Dağılımı 33
Şekil 9.CMV (+) Hastaların Yaş Gruplarına Göre Dağılımı 33
Şekil 10. Lenfopeni Derecesi İçin Yaşam Tablosu Analizi Sağkalım Grafiği 36

KISALTMALAR

B19V: Parvovirus B19

CMV : Sitomegalovirüs

EBV : Epstein-Barr Virüs

HSV : Herpes simplex virüs

NSAİİ: Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar

PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı

PTLH: Post-Transplant Lenfoproliferatif Hastalık

mTOR: Mammalian Target of Rapamycin

VEGFR: Vascular Endothelial Growth Factor

PDGFR: Platelet Derived Growth Factor

PDL-1: Programmed Death Ligand 1

TIL: Tumor İnfiltrating Lymphocytes

TEŞEKKÜR

Tez hazırlama sürecinde tezimin planlanması, hazırlanması ve yazılması aşamalarında değerli bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim kıymetli danışman hocam Prof. Dr. Salim Başol TEKİN'e,

İç Hastalıkları uzmanlığım sürecinde mesleki gelişimime katkıda bulunan başta Prof.Dr. Mehmet GÜNDOĞDU hocam olmak üzere, herbiri birbirinden kıymetli tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı Üyeleri hocalarıma ve Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Fuat ERDEM'e,

Değerli çalışma arkadaşlarıma, yan dal uzman hekimlerine, diğer bölümlerdeki asistan hekim arkadaşlarıma, kıymetli hastalarımıza,

Sonsuz destek ve sevgileriyle her zaman yanımda olan, fedakarlıkları hiç tükenmeyen, bugünlere gelmemde en büyük katkıya sahip, varlıklarından güç bulduğum canım aileme sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Adil Furkan KILIÇ
Eylül 2020

ÖZET

Kemoterapi Alan Lenfopenik Maligniteli Hastalarda Herpes Viridea Görülme Sıklığının Araştırılması

Amaç: Bu çalışmada kliniğimizde kemoterapi alan kanser tanılı hastalarda EBV, HSV, CMV ve Parvovirus B19 viral enfeksiyonlarının görülme sıklıklarının incelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Bu çalışmada, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Medikal Onkoloji Kliniğinde yatmakta olan ve kemoterapi alan 138 lenfopenik hasta prospektif olarak değerlendirildi. Serum örneklerinde EBV, HSV, CMV ve Parvovirus B19 görülme sıklıkları belirlendi.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 58,93 ± 13,28 yıl, ortalama tanı süresi 2,0 ± 2,2 yıldı. 9 hastada (%6,5) EBV pozitifliği, 12 hastada (%8,7) CMV pozitifliği, 1 hastada (%0,7) EBV ve CMV pozitifliği saptandı. Hiçbir hastada HSV ve parvovirus B19 pozitifliği saptanmadı. Sağkalım (sürvi) analizi sonucuna göre tüm lenfopenik hastalarda sağkalım süresinin ortalaması 3,71 aydır. Tüm lenfopenik hastaların %65,21'inin lenfopeni teşhisini takip eden 12 ay içinde öldüğü görülmektedir.

Sonuç: Çalışmamız sonucunda kemoterapi alan lenfopenik hastalarda EBV ve CMV pozitiflik oranları belirlenmiştir (sırasıyla %6,5 ve %8,7). HSV ve parvovirus B19 görülme sıklıklarının belirlenmesi için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca, kemoterapi alan lenfopenik hastalar hekimler tarafından viral enfeksiyonlar yönünden takip edilmeli ve enfeksiyonun erken safhalarında antiviral tedavi ile tedavi edilmelidirler.

Anahtar Kelimeler: CMV, EBV, HSV, lenfopeni, kanser, parvovirüs B19

ABSTRACT

Investigation of Herpes Viridea Frequencies in Lymphopenic Malignant Patients Receiving Chemotherapy

Aim: In this study, we aimed to investigate the incidence of EBV, HSV, CMV and Parvovirus B19 viral infections in patients diagnosed with cancer receiving chemotherapy in our clinic.

Methods: In this study, 138 lymphopenic patients who were hospitalized and received chemotherapy at the Medical Oncology Clinic of Atatürk University Medical Faculty Hospital, Department of Internal Medicine were evaluated prospectively. The % frequency of EBV, HSV, CMV and Parvovirus B19 in serum samples were determined.

Results: The mean age of the patients was 58.93 ± 13.28 years, and the mean duration of diagnosis was 2,0 ± 2,2 years. EBV positively was detected in 9 patients (6.5%), CMV positively in 12 patients (8.7%), and EBV and CMV (together) positively in 1 (0,7%) patient. HSV and parvovirus B19 positively were not determined in any patients. According to the results of the survival analysis, the average survival time in all lymphopenic patients was 3.71 months. It was observed that 65.21% of all lymphopenic patients die within 12 months following lymphopenia diagnosis.

Conclusions: As a result of our study, EBV and CMV positivity rates were determined in all lymphopenic patients receiving chemotherapy (6.5% and 8.7%, respectively). More comprehensive studies are needed to determine the incidence of HSV and parvovirus B19. In addition, lymphopenic patients receiving chemotherapy should be followed up by physicians for viral infections and treated with antiviral therapy in the early stages of infection.

Key words: Cancer, CMV, EBV, HSV, lymphopenia, parvovirus B19

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kanserli hastaların terminal dönemde karşılaştıkları iki ölümcül durum vardır. Bunlar infeksiyonlar ve kanamalardır. İnfeksiyonlar bakteriyel, viral ve fungal olabilir. Bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar bir ölçüde daha kolay belirlenebilirken, viral infeksiyonları ve bilhassa sepsisi ortaya koymak tecrübe ve bilgi gerektirir. Lenfosit sayısının <1500/ μL olmasına lenfopeni denir. Bilhassa terminal dönemde gelişen lenfopeni enfeksiyonların oluşmasına zemin hazırlamaktadır. Bu nedenlerden ötürü biz de kanser hastalarında bu duruma dikkat çekmek ve viral infeksiyon sıklığını belirleyerek elde edilen sonuçların hastaların sağkalım ve tedavilerine bir katkı sunmak maksadıyla bu çalışmayı planladık.

Viral enfeksiyonların neden olduğu en ciddi morbidite, herpes virüsü ailesinin üyeleri tarafından indüklenen aktif enfeksiyondan kaynaklanır. Herpes simpleks virüsü ve varicella zoster virüsü enfeksiyonları neredeyse tüm kanser hastalarında görülebilir; sitomegalovirüs enfeksiyonları ise kemik iliği nakli hastalarında yaşamı tehdit eden morbiditeye neden olur. Bu patojenlere karşı kullanılabilecek antiviral ajanlar morbidite ve mortaliteyi azaltabilir. Bu enfeksiyonların tedavisi malignitenin kontrolüne ve hastanın yeterli bir bağışıklık tepkisi kurma yeteneğine bağlıdır.

İyonize radyasyon ve kemoterapi dolaşımdaki lenfositlerin apoptozuna neden olarak, immün cevabın antitümör etkisini azaltırlar. Bu nedenle çoklu kemoterapi alan hastalarda lenfopeni görülme olasılığı vardır. Hematolojik malignitelerde bu durum çok daha sık görülmektedir ve semptomların silik görüldüğü hastalarda lenfopeninin gözden kaçması ölümcül sonuçlara yol açabilmektedir. Bazı virüslerin de lenfositleri enfekte ederek lenfosit yıkımını artırdığı ve lenfopeniye sebep olduğu bilinmektedir. Çalışma konumuz olan herpes virüslerle ve parvovirüs B19 ile oluşan enfeksiyonların kontrolünde ve semptomların gelişiminde hücresel bağışıklık önemlidir.

Bu çalışmada medikal onkoloji kliniğinde yatmakta olan ve kanser tanısı konulmuş lenfopenik erişkin hastalarda HSV, CMV, EBV ve Parvovirus 19'un DNA seviyelerinin saptanarak hastalardaki viral yükün saptanması ve kemoterapi alan

lenfopenik kanser hastalarında belirlenen viral enfeksiyonların sıklığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Çalışma sonuçlarının, malignite tanılı lenfopenik hastalarda viral enfeksiyonlara klinisyenlerin dikkatinin çekilmesine ve enfeksiyona sekonder mortalite ve morbidite oranlarının azaltılmasına katkı sağlaması umut edilmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kanser

Kanser bir organizmadaki hücrelerin kontrolsüz bir şekilde çoğalması ile karakterize bir hastalıktır. Tek bir organı ya da metastaz ile uzaktaki organları da etkileyebilir. İnsan vücudunu etkilediği bilinen 100'den fazla kanser türü bulunmaktadır (1). Kompleks bir süreç olan kanser oluşumunda genetik faktörler ve çevresel faktörler rol oynamaktadırlar.

Hanahan ve Weinberg kanser hücrelerini karakterize eden altı özelliği, büyüme sinyallerinde kendi kendine yetebilme, büyümeyi durdurabilecek sinyallere duyarsızlık, programlanmış hücre ölümünden (apoptozis) kaçabilme, sınırsız bölünme, çoğalma potansiyeline sahip olma, anjiogenezi sürekli destekleyebilme, doku invazyonu ve metastaz yapabilme olarak tanımlamışlardır. Bu altı özelliğinin ortaya çıkmasında ön planda olan iki gen grubu onkogenler ve tümör baskılayıcı genlerdir (2).

2.1.1. Kanser Kemoterapisi

Günümüzde kanser hastalarının belli bir bölümünde kanserin tipine de bağlı olmak üzere kemoterapi ile tam tedavi veya uzun bir iyileşme dönemi (remisyon) sağlanabilmektedir (3). Kanser tedavisinde kemoterapi tek başına veya cerrahi ve radyoterapi ile birlikte uygulanabilir. Kemoterapi uygulamadaki amaçlar; hastalığı tedavi etmek, kanser hücrelerinin çoğalmasını önleyerek yayılmasını yavaşlatmak ve hastalığın kontrol altına alınmasını sağlamak, hastalığa bağlı şikayet ve belirtileri ortadan kaldırarak kişinin yaşam kalitesini artırmak, cerrahi veya radyoterapi sonrası uygulandığında hastalık nüksünü azaltmak, cerrahi veya radyoterapi öncesi uygulanarak yapılacak lokal tedavileri kolaylaştırmak olarak özetlenebilir (4).

2.1.2. Kanserde Terminal Dönemdeki Olaylar ve Ölüm Nedenleri

Kanser hastalarında ölüme neden olan olaylar arasında en sık görülenler; kanamalar, tromboembolik olaylar, infeksiyonlar, çoklu organ yetmezlikleri ve hayati organ yetmezlikleridir (5). Venöz tromboemboli görülme riski topluma göre kanser hastalarında 4-7 kat arasında artış göstermektedir ve bu durum venöz tromboemboliye bağlı ölüm riskini artırmaktadır (6). Yine terminal dönem kanser hastalarında görülebilen nötropenik ateş ve sepsis durumları tedavi edilmediği veya tedavide başarı sağlanamadığı durumlarda yaklaşık %40-70 gibi yüksek bir oranda ölüm ile sonuçlanmaktadır (7). Lenfositler antitümoral immunitenin temsilcileri olarak kabul edilirler. CD4+ T lenfositler tarafından salgınan sitokinlerin etkisiyle CD8+ T lenfosit profilerasyonunu artar ve CD8+ T lenfositler de sitotoksik etkileri ve apoptoz indükleyici etkileri ile antitümoral immun yanıt oluştururlar (8). Tümör infiltre eden lenfositler tümorogenezde ve tedavide etkinlik göstermektedirler ve tümör infiltre eden lenfosit sayısının yüksekliğinin iyi prognozla ve azalmış mortalite ile ilişkili olduğu kapsamlı çalışmalar ile ortaya konulmuştur (9).

Lenfosit sayısının azalması sonucunda önemli bir hematolojik belirteç olan nötrofil lenfosit oranı (NLO) artmaktadır. NLO'nun sağlıklı kişilerdeki değeri 0,78-3,53 aralığında değişmektedir (10). Artmış NLO değerlerinin akciğer, prostat, meme, over, serviks ve GIS kanserlerini içeren birçok kanser türünde kötü prognoz göstergesi olduğu ve mortalite ile ilişkili olduğu bilinmektedir (11).

2.2. Lenfopeni

Lenfoid dokular; lenf düğümleri, dalak, timus ve dolaşımdaki lenfositleri içerir. Lenfositler kemik iliğindeki öncül hücrelerden köken alır ve lenfoid organlarda (T hücreleri timüs ve lenf düğümlerinde; B hücreleri kemik iliği ve lenf düğümlerinde) gelişirler. Dolaşımdaki lenfositler bütün lenfositleri değil, daha çok özgül nedenlerle dolaşımda bulunan belirli alt kümeleri temsil ederler. Tablo 1'de dolaşımdaki lenfosit alt kümeleri ve hücrelerin referans aralıkları verilmiştir (12, 13).

Tablo 1.Kan Dolaşımındaki Lenfosit Alt Kümeleri ve Referans Aralıkları

Lenfosit alt kümesi	**Bulunma oranları**	**Mutlak Sayı (hücre/µL)**
Lenfositler		1,500-4,000
T hücreleri	% 65-75	1,300-1,500
B hücreleri	% 10-15	200-300
NK hücreleri	% 10-15	200-400

Natural killer (NK) hücreleri, dolaşımdaki lenfositlerin %10-15'ini oluştururlar ve makrofajların bazı özelliklerini taşırlar. T hücrelerininkine benzer antijenlere ve görevlere sahiptirler (14). Natural killer hücreleri viral enfeksiyonlara ve bazı tümörlere karşı konak savunma mekanizmasını oluşturdukları izlenimi vermektedirler.

2.2.1. Lenfopeninin Klinik Özellikleri

Tekrarlayan enfeksiyon ataklarının olması durumunda sıklıkla anlamlı bir lenfopeni ve lenfosit işlev bozukluğundan şüphelenilir. Piyojenik, gram pozitif bakteri enfeksiyonları hipogamaglobulineminin eşlik ettiği veya etmediği bir antikor üretim bozukluğunu düşündürürler. Karmaşık bakteriyel bir antijene spesifik olsa bile bir antikor genellikle dolaşımdaki antikorların %10'undan çok daha azını oluşturduğundan, toplam immunglobulin düzeyini ölçmek yoluyla spesifik antikor üretim bozukluğunu belirlemek kolay değildir. Çoğu bağışıklık yetersizliği çeşitlerinde diğer immünglobulin düzeylerinin yükselmesine yol açan bir geri bildirim mekanizmasının devreye girmesiyle hastalarda yüksek immünglobulin düzeyleri de ölçülebilmektedir. Tekrarlayan viral, fungal ve diğer fırsatçı enfeksiyon atakları T hücre sayısında ve fonksiyonunda bir bozukluk olduğunu düşündürür. Herhangi bir antijene yanıt veren T hücrelerinin sayısı toplam T hücre havuzunun çok sınırlı bir bölümünü oluşturur ve böylece lenfopeni veya herhangi bir T hücre alt kümesindeki azalma derin T hücre bozukluklarını yansıtmayabilir. Bu nedenle bağışıklık yetersizliği olduğundan şüphelenilen bir hastada enfeksiyonların nedeni ve sıklığı ile ilgili ayrıntılı bir anamnez, olası bir genetik bozukluğu belirlemeye yönelik aile öyküsü

alınmalıdır ve bir lenfoproliferatif bozukluğa işaret eden semptom ve belirtiler açısından dikkatli bir klinik değerlendirme yapılmalıdır.

Lenfopenik hastalarda klinik semptomlar olarak ateş, öksürük, burun akıntısı, eklemlerde ağrı, deride döküntüler ve kilo kaybı görülebilir veya hastalarda hiçbir semptom görülmeyebilir. Lenfopeni gelişen hastalara immünsüprese hastalara uygulanan yaklaşımın uygulanması önerilir (12).

2.2.2. Lenfopenide Laboratuvar

Lenfosit sayısının 1.500/mm^3 altında olması lenfopeni olarak kabul edilmektedir. Fakat toplam lenfosit sayısı normal olsa bile bir veya daha fazla lenfosit alt kümesinin eksikliği anlamlı bir bağışıklık yetersizliğine yol açabilir. Başlıca immünglobulin sınıflarının (IgG, IgM ve IgA) toplam düzeylerinin ölçülmesi bağışıklık yetersizliğinin saptanması açısından nispi olarak duyarsızdır. Lenfopeni esas olarak üç nedenden kaynaklanabilir; lenfosit üretiminde azalma, lenfosit trafiğinde bozulma ve lenfosit kaybı veya aşırı yıkımı. Lenfopeninin en sık nedeni protein-enerji malnütrisyonudur (15). Lenfopeni nedenleri Tablo 2'de sunulmuştur (12, 15, 16).

Bir değer sınıflandırmaya göre lenfopeninin nedenleri infeksiyöz ve noninfeksiyöz olabilir. İnfeksiyöz nedenler arasında akut ve viral enfeksiyonlar, akut bakteriyel enfeksiyonlar, yaygın granülomatöz enfeksiyon (tedavi edilmemiş *Mycobacterium, Cryptococcus, Histoplasma* gibi) ve malaria sayılabilir. Noninfeksiyöz nedenler arasında protein-kalori malnutrisyonu, radyasyon veya immunsupresif tedavi, konjenital immun yetersizlik, tedavisiz Hodgkin lenfoma, travma, stres, glikokortikoid, antikora-bağlı yıkım, protein kaybettiren enteropati, kronik sağ kalp yetersizliği, lenfanjiektazi ve torasik dukt kesisi sayılabilir (15).

Tablo 2.Lenfopeni Nedenleri

Lenfosit Üretim Anormallikleri
Protein kalori malnutrisyon
Radyasyon
İmmunsupresif ajanlar: steroidler, siklosporinler
Doğumsal immun yetmezlikler ➢ Wiskott-aldrich sendromu ➢ Nezelof sendromu ➢ Adenosin deaminaz eksikliği
Viral enfeksiyonlar
Hodgkin hastalığı
Multipl myelom
Yaygın granulamatoz hastalık
Sitotoksik kemoterapi
Lenfosit Doku-Dolaşım Trafiğindeki Değişimler
Akut bakteriyel fungal enfeksiyonlar
Cerrahi
Travma
Kanama
Glukokortikoidler
Viral enfeksiyon
Yaygın granulomatöz enfeksiyon
Hodgkin lenfoma
Lenfosit Yıkımı veya Kaybına Bağlı Anormallikler
Viral enfeksiyonlar
Antikor aracılı lenfosit yıkımı
Protein kaybettiren enteropatiler
Kronik sağ ventrikül yetmezliği
Duktus torakus drenajı ve ruptürü
Vucüt dışı dolaşım-dializ
Graft versus host reaksiyonu

2.2.3. Lenfopeni ve Kanser

Lenfositler çeşitli insan tümörlerinde, tümör progresyonuna karşı savaşın ana aktörleri olarak kabul edilirler. Lenfositler, kanser hastalarında immünsürveyans sırasında immün efektör hücreler olarak önemli bir rol oynar (17). Deneysel modellerde ve insanlarda immünsüpresyon durumunda tümör progresyonunun arttığı gösterilmiştir.

Kanser hastalarında bağışıklık sistemi, tümör çevresinin kendisindeki ve tümör hücrelerinin bağışıklık sisteminden kaçmasını destekleyen periferik kanda sayısal ve niteliksel olarak multimodal bir şekilde değişime uğrar. Metastatik solid tümörü olan hastaların% 20'sinden fazlasında önceden var olan veya tedavilerle indüklenen periferik lenfopeni, hasta sağkalımını önemli olarak etkiler. Tümör infiltrasyonu olan lenfositler, tümöre karşı bir immün yanıtı yansıtır ve iyi prognoz ile ilişkilidir (18-21). Aksine birçok malignite türünde lenfopeninin kötü prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (22-31) . İmmün yetmezliği olan iki popülasyona (Human Immmunodeficiency Virus pozitif ve organ nakilli) ait verilerin incelendiği bir meta-analizin sonucunda bu hasta gruplarında enfeksiyöz veya viral nedenlere bağlı olarak kanser görülme insidansının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (32).

Solid tümörlü hastalarda genel lenfopeni veya NK ve T hücre alt gruplarının relapssız sağkalım (RFS: relapse-free survival) veya toplam sağkalım (OS:overall survival) üzerine etkisini araştıran farklı çalışmaların sonuçlarının değerlendirildiği bir derleme makaleye göre 16 çeşit tümör türünde lenfopeni veya NK ve T hücre alt gruplarının relapssız sağkalım veya toplam sağkalım üzerinde anlamlı etkileri vardır ($p<0,05$) (33).

Kanser hastalarının aldıkları radyoterapi ve kemoterapinin de lenfopeni oluşturucu etkileri vardır. Radyoterapinin lenfopeniye neden olduğu birçok klinik çalışma ile ve kapsamlı bir derleme ile ortaya konulmuştur (34). Lenfositler hematopoietik sistemin en radyosensitif hücreleridir. Radyasyon uygulanan alan içinde bulunan lenfositlere ek olarak, ışınlanmış alandan geçen dolaşımdaki lenfositler

de sıklıkla radyasyon tedavisi ile azalır. Bu bağlamda lenfopoietik bölgelere yakın olan tümörlerin radyoterapisinde daha fazla lenfopeni görüldüğü söylenebilir. Sonuç olarak radyoterapiye sekonder lenfopeni ve tümörlere lenfosit infiltrasyonunun azalması genel sağkalım sonuçları üzerinde somut sonuçlar doğurur (34).

Kemoterapötiklerin de lenfopenik etkisi bulunmaktadır. Siklofosfamid, sisplatin, metotreksat ve taksanlar, lenfopeniyi indükleyen en güçlü Kemoterapötikler arasındadır. Hematolojik tümörlerin fludarabin ile tedavisi sitotoksik T lenfosit sayılarını kuvvetle azaltır (35). mTOR inhibitörleri alan hastaların tamamında (36) ve VEGFR veya PDGFR'yi hedefleyen tirozin-kinaz reseptör inhibitörleri ile tedavi edilen hastaların % 20'sinde lenfopeni gelişmesi (37) onkojenik sinyal yollarını hedefleyen çeşitli terapiler veya moleküler anormalliklerin de lenfopeniyi indüklediğini göstermektedir.

Tümör ortamında, tümör hücreleri veya makrofajlar üzerinde eksprese edilen PDL-1'in eksprese olması TIL proliferasyonunda ve sağkalımında azalmaya neden olabilir (38).

2.3. Viral Enfeksiyonlar

2.3.1. Parvovirus B19

Parvovirus B19 (B19V), 1975 yılında Cossart ve ark. tarafından hepatit B virüsü taraması sırasında keşfedilmiştir. Parvovirüs benzeri parçacıklar içeren serum örneği panel B ve 19 olarak kodlandığı için virüs "parvovirüs B19" olarak adlandırılmıştır (39). B19V etnik, sosyoekonomik, cinsiyet, yaş veya coğrafi sınırlara göre farklılık göstermeyen, toplumdan edinilen yaygın bir solunum patojendir (40, 41).

B19V'den etkilenen konakçı hücrede B19V enfeksiyonunun en yaygın sonucu, eritrosit aplazisidir ve bu durum retikülositopeni ile kronik veya tekrarlayan anemiye neden olur (42). Açıklanamayan veya şiddetli anemi ve retikülositopeni olan hastalarda veya kemik iliği muayenesinde dev pronormoblastlar görülen veya eritrosit prekürsörlerinin görülmediği hastalarda B19V'den şüphelenilmelidir (42).

Parvovirus B19 en klasik olarak döküntülü hafif ateşli bir hastalık olan ve sıklıkla okul çağındaki çocuklar arasındaki salgınlarda, nadiren yetişkinlerde görülen eritema infeksiyozum'a (beşinci hastalık) neden olur (43). Parvovirus B19 enfeksiyonu, döküntü yokluğunda veya varlığında akut artrit veya artralji olarak ortaya çıkabilir (44).

2.3.1.1.Parvovirus B19 Epidemiyolojisi

Seroprevalans çalışmaları, B19V'nin, bazı bölgesel farklılıklara rağmen, herhangi bir etnik ya da coğrafi sınır gözetmeksizin dünya çapında aktif olarak dolaştığını göstermiştir (45, 46). Enfeksiyona maruziyet genellikle çocukluk döneminde olur (47). Enfeksiyon sıcaklıktan etkilenir; kış ve ilkbaharda daha sık görülür. Enfeksiyonun bulaşması genellikle virüsün aerosol damlacıklarında solunması ile gerçekleşir Ayrıca kan ürünlerinin, kemik iliği nakillerinin ve katı organ nakillerinin transfüzyonu yoluyla da bulaş olabilir (48-50).

2.3.1.2.Parvovirüs B19'un Tedavisi

B19V enfeksiyonunu tedavi etmek için spesifik antiviral tedavi mevcut değildir. Enfeksiyonun tedavi yaklaşımı, bağışıklık durumu, altta yatan durumlar ve enfeksiyon belirtileri gibi konakçı faktörlere bağlıdır (51). Geçici aplastik krizi olan hastalar, nötralize edici antikor cevabı ile virüsü temizlenene ve hematopoez geri dönene kadar kan transfüzyonları ile destekleyici tedaviye ihtiyaç duyabilirler (52). Fetal enfeksiyonlar ve hidrops fetalis durumlarında, fetal dolaşımdaki hemoglobin konsantrasyonu bir eşik seviyenin altına düştüğünde intrauterin transfüzyon endikasyonu vardır (53, 54).

Yapılan birçok çalışma semptomatik B19V enfeksiyonunun genel immünsupresyon nedeniyle değil, spesifik olarak takrolimus kullanımına bağlı olduğu sonucuna varılmıştır (55). Bu sonuç, takrolimustan siklosporine geçiş yapılan bazı hastalarda viral klerensin ve aneminin tamamen düzelmesi gözlemine dayanmaktadır (56). Bu nedenle intravenöz immunoglobulin'e cevap vermeyen ve B19V ile enfekte

organ alıcılarında ilaç rejiminin takrolimustan siklosporine değiştirilmesi önerilmiştir fakat ilaçlar oluşan arasında bu farkın mekanizması bilinmemektedir.

2.3.2. Epstein-Barr Virüsü (EBV)

Epstein-Barr virüsü (EBV), 1964 yılında Burkitt lenfoma biyopsilerinden alınan hücrelerin elektron mikroskopisi ile incelenmesi sonucu keşfedilmiştir (57). EBV ilk keşfedilen insan tümör virüsüdür. EBV, insanlarda en yaygın ve kalıcı virüs enfeksiyonu olup, dünya nüfusunun yaklaşık % 95'i asemptomatik yaşam boyu bir enfeksiyonu sürdürmektedir (58, 59).

2.3.2.1.EBV Epidemiyolojisi

EBV, daha çok bebeklerde ve küçük çocuklarda olmak üzere tüm yaş gruplarında ve her iki cinsiyette, daha çok kötü sosyoekonomik koşullarla ilişkili olmak üzere dünyanın tüm bölgelerinde ve tüm insan popülasyonlarında görülmektedir (58, 59).

2.3.2.2.EBV ve Kanser

EBV'nin 50 yıldan uzun süre önce Burkitt lenfoma biyopsilerinde keşfinden bu yana, bu çok yönlü virüs üzerinde yapılan araştırmalar, tümör biyolojisi, tümör immünolojisi, moleküler viroloji, klinik viroloji ve virüs teşhisi çalışmalarına büyük ölçüde katkı sağlamıştır. Daha sonra nazofaringeal karsinom biyopsilerinde (60) ve özellikle nazofaringeal karsinomun epitelyal tümör hücrelerinde EBV'nin keşfedilmesi (61) kavramsal açıdan epitelyal kanserler ile EBV ilişkisini gündeme getirmiştir. Posttransplant lenfoproliferatif hastalık (PTLH) ile ilişkili lenfomalar, Purtilo sendromlu hastalarda görülen lenfomalar ve AIDS ile ilişkili lenfomalar klinik olarak ilişkilidir, ancak patogenezlerinde farklılıklar vardır (62, 63). Bugün EBV'nin hem lenfoid hem de epitelyal kökenli çeşitli tümörlerle ilişkili olduğu bilinmektedir. EBV'nin ve kanser hücrelerinin moleküler analizlerinde kaydedilen ilerlemeler

sayesinde EBV'nin onkojenik süreçteki rolü ile ilgili temel mekanizmalar aydınlatılabilmiştir (64, 65).

2.3.3. Herpes Simpleks Virüsü (HSV)

Herpes Simpleks Virüsü (HSV) dudak uçuğu ve genital bölgede enfeksiyona yol açan bir virüstür. Virüsün uçuk oluşumuna neden olan Tip 1 ve genital enfeksiyona neden olan Tip 2 olmak üzere iki ayrı tipi vardır. Nadir de olsa, HSV Tip-2 de dudakta uçuk çıkmasına neden olabilir. Tip 2 HSV enfeksiyonu cinsel yolla bulaşan hastalıklar arasında yer alır ve en az sifiliz (frengi) ve gonore (bel soğukluğu) kadar yaygındır. Tip 1 enfeksiyon (uçuk) sıklıkla çocukluk çağında geçirilirken, genital bölgede yerleşim gösteren Tip 2 HSV ile ilk karşılaşma sıklıkla 20-30 yaşları arasında olur (66).

2.3.3.1. HSV-1

Dünya çapında, nüfusun yaklaşık yüzde 66'sında herpes simpleks virüsü tip 1 (HSV-1) enfeksiyonu vardır. HSV-1 tipik olarak yakın temas sırasında enfekte oral sekresyonlar yoluyla kişiden kişiye bulaşır. İlk enfeksiyondan sonra HSV-1, nöral gangliyonlarda kronik enfeksiyon oluşturur ve mukoza ve cilt üzerinde yeniden aktifleşir. Enfeksiyonlar sıklıkla asemptomatik olsa da, çeşitli belirti ve semptomlar üretebilirler. Bunlar arasında tekrarlayan oral veya perioral lezyonlar (uçuk), genital lezyonlar, oküler enfeksiyonlar (örn. herpetik keratit) dahil olmak üzere deri ve mukoza zar lezyonları ve ensefalit ve neonatal hastalık gibi çoklu organları içeren ciddi sistemik hastalıklar bulunur (67, 68).

2.3.3.1.1. HSV-1 Epidemiyolojisi

Herpes simpleks virüsü tip 1 (HSV-1) enfeksiyonu dünya çapında görülür. Enfeksiyon görülme oranları cinsiyete göre veya mevsimlere göre farklılık göstermez (67). Buna karşılık, gelir seviyesi arttıkça yaygınlık oranı azalır (69). Primer genital HSV-1 enfeksiyonunun en sık oral-genital temas yoluyla bulaştığı düşünülmektedir

(66). İmmün sistemi baskılanmış konakçılar, reaktivasyon sıklığının artması riski altındadır. Bununla birlikte, kuvvetli bir konak humoral ve hücresel bağışıklık reaksiyonu olsa bile, HSV, çoklu bağışıklık kaçırma mekanizmaları ile eradikasyondan kaçınabilir (69).

2.3.3.1.2. HSV-1 Enfeksiyonu Kliniği

Primer HSV-1 enfeksiyonunun temel klinik belirtisi, bazen farenjit ile ilişkili olan gingivostomatittir. Herpes simpleks virüsü tip 1 (HSV-1), dudakların ve oral mukozanın veziküler lezyonlarına neden olabilir. HSV-1 ayrıca cinsel organlar, karaciğer, akciğer, göz ve merkezi sinir sistemi dahil olmak üzere çok çeşitli diğer anatomik yerlerde klinik hastalığa yol açabilir. Gingivostomatit ve farenjit, primer HSV-1 enfeksiyonunun en sık klinik belirtileridir, oysa herpes labialis, en sık reaktivasyon hastalığının belirtisidir (68). HSV-1'in en önemli kutanöz bulguları; hepatik whitlow, herpes gladiatorum, eritema multiforme ve egzama herpeticum olarak sayılabilir (70-73). Ayrıca fulminan hepatitli yaygın hastalık da HSV enfeksiyonunun nadir bir komplikasyonudur (74).

2.3.3.2. HSV-2

Tekrarlayan genital herpes vakalarının çoğu HSV-2'den kaynaklanmaktadır (69). Genital herpes enfeksiyonlarının çoğunun, enfeksiyona sahip olduklarından habersiz veya bulaşma meydana geldiğinde asemptomatik olduğu kişiler tarafından bulaştığı tahmin edilmektedir (75). Primer genital HSV enfeksiyonunun klinik belirtileri oldukça değişkendir. İlk başvuruda genellikle hastalarda ağrılı genital ülserler ve şiddetli semptomlar görülür; bazı hastalarda ise enfeksiyon hafif veya tamamen asemptomatik seyredebilir. Genital HSV'nin klinik nüksleri yaygındır, ancak tipik olarak primer veya primer olmayan enfeksiyonlardan daha az şiddetlidir (75). İmmünsüprese hastalarda, semptomatik ataklar daha şiddetli, sık ve daha uzun sürebilir.

2.3.4. Sitomegalovirüs (CMV)

İnsanlarda enfeksiyon etkeni olan CMV türü insan herpes virüsü 5 (Human herpesvirus 5, HHV-5) olarak bilinse de bu tür için de "sitomegalovirus" adı daha sık kullanılır. İmmün yetmezliği olan hastalarda özellikle transplant alıcıları ve insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ile enfekte olanlar arasında CMV enfeksiyonları önemli morbidite ve mortalite nedenidir (76, 77). Primer CMV enfeksiyonu ile ilişkili en yaygın sendrom CMV mononükleozudur. Bir çalışmada glukokortikoid kullanımı, immünokompetan yetişkinlerde CMV kolit riskinde artış saptanmıştır (78).

2.3.4.1. CMV Epidemiyolojisi

Geçirilmiş CMV enfeksiyonu olan insanların oranı tüm dünyada değişmekte olup, seroprevalans oranları yetişkin nüfusun yüzde 40 ila 100'ü arasında değişmektedir (79). Seroprevalans genellikle bir ülkenin sosyoekonomik gelişimi ile ters orantılıdır ve en yüksek oranlar Afrika ve Asya'da gelişmekte olan ülkelerde gözlenmektedir (80). CMV'ye karşı gelişen antikor düzeyi yaşla birlikte artar (81). CMV seroprevalansı ırk ve etnik kökene göre de değişiklik gösterir (82). Sitomegalovirüs idrar, kan, boğaz, serviks, meni, dışkı, gözyaşı ve anne sütü gibi birçok bölgeden üretilebilir (80).

2.3.4.2. CMV’nin Tedavisi

İmmünokompetan konakçılarda primer CMV enfeksiyonu vakalarının çoğu minimal semptomlarla ilişkilidir veya asemptomatiktir. Antiviral tedavi genellikle endike değildir. CMV’nin başarıyla tedavi edildiğini gösteren birçok vaka raporu mevcuttur. Uzun CMV mononükleozlu ve CMV'nin organa özgü komplikasyonlarının birçoğunda gansiklovir (83), valgansiklovir (84) ve foskarnet (85) kullanımı ile ilişkili başarılı klinik sonuçlar elde edilmiştir. Bununla birlikte, antiviral tedavinin kesilmesinden sonra CMV ön üveit nüksü görüldüğü de bildirilmiştir (86). Bu ajanların immünokompetan konakçıdaki klinik kullanımı ise kanıtlanmamıştır.

İmmünokompetan hastada antivirallerin kullanılıp kullanılmayacağına karar verme sürecinde ilaç toksisitesi (örn., kemik iliği toksisitesi) riskine göre karar verilmelidir.

2.4. Viral Enfeksiyonlar ve Kanser

2012 yılında tüm dünyada kaydedilen yaklaşık 14 milyon yeni kanser vakasının 2,2 milyonluk kısmının enfeksiyöz ajanlar kaynaklı olduğu, tüm dünyadaki kanser vakalarının yaklaşık %12'si viral enfeksiyonlarla ilişkili olduğu bildirilmektedir (87). EBV'nin her yıl yaklaşık 200.000 kanser vakası ile ilişkili olduğu ve kansere bağlı tüm ölümlerin %1.8'inin EBV ile ilişkili maligniteler olduğu tahmin edilmektedir (88, 89).

Birçok kanser türü ile bazı spesifik bakteriyel ve viral enfeksiyonların ilişkisi olduğu bilinmektedir. Viral enfeksiyonlarla ilişkili kanserler incelendiğinde, serviks kanseri ile HPV ilişkisi (90), hepatoselüler karsinoma ve hepatit B virüs (HBV) ilişkisi (91), kolanjiokarsinoma ve HBV, HCV, HIV ilişkisi (92, 93), kaposisarkomu ve HHV-8 (Human Herpes virus-8) ile HIV ilişkisi (94, 95), nazofarenks kanseri ve EBV (96), Hodgkin lenfomada ve EBV ilişkisi (97), Non-Hodgkin lenfoma ve HIV, HCV, EBV, human T-lymphotropic virus 1 (HTLV-1) ilişkisi (98, 99) ön plana çıkmaktadır (100).

Kanser hastalarında enfeksiyon hastalıkları görülme sıklığı artmıştır ve kanser tablosuna enfeksiyon hastalıklarının eklenmesi önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Kanser hastalarında viral enfeksiyonlar için risk faktörleri malignensi ile ilişkili durumlar ve uygulanan tedavi ile ilgili faktörlerden kaynaklanır. Malignensi ile ilgili durumlara hairy cell lösemi ve Hodkin lenfomada bozulmuş T hücre immunitesinden dolayı HSV insidansında artış örnek görülebilir. Tedavi ile ilişkili durumlara kortikosteroid kullanımında inflamasyonun baskılanması nedeniyle HSV insidansında artış; nükleozid analogları kullanımında T hücre azalması ve bozulmuş T hücre immunitesinden dolayı HSV insidansında artış görülebilir (101).

2.5. Viral Enfeksiyonlar ve Lenfopeni

Lenfosit sayılarındaki azalma bakteriyel, fungal, paraziter ve viral enfeksiyonlara yatkınlığı artırabilir. Onkoloji hastalarında enfeksiyonlara yatkınlığı artıran birçok faktör yer almaktadır. Bunlardan en önemli neden kanser hastalarında görülen immünsüpresyondur. Kanser hastalarında immünsüpresyon hastalığın kendisine bağlı olabildiği gibi (akut lökozlar, paraproteinemiler, kronik lenfoblastik lösemi, büyük B hücreli lenfoma gibi), kemoterapi ve radyoterapiye de bağlı olabilir. Özellikle kemik iliği nakli sonrasında immünsüpresyon görülmektedir. İmmünsüpresyonun en önemli bulgusu nötropenidir. Kanser hastalarında nötropeniden sonra immünsupresyonun en önemli nedeni lenfopenidir (101).

Akut parvovirüs B19 enfeksiyonunda nötropeni, lenfopeni veya trombositopeninin görüldüğü vakalar bildirilmiştir. HSV, EBV ve CMV kaynaklı enfeksiyonların hücresel aracılı immüniteyi olumsuz etkilemelerinden dolayı, kanser için kötü prognoz belirtecidirler. Bu risk lenfopenik kanser hastalarında daha fazladır. Lenfopenik kanser hastalarında varolan klinik duruma viral enfeksiyonların eklenmesi tedavi prognozunu olumsuz olarak etkilemektedir (102).

İmmünsüprese kanser hastalarında birçok konvansiyonel mikroorganizmaya ilaveten fırsatçı enfekiyonlara da yatkınlık artabilir. İmmünsüprese hastalarda enfeksiyonlara yatkınlığın artmasının öne çıkan nedenleri şunlardır: (103)

i- Nötropeni derecesi ve süresi
ii- Lenfopeni derecesi ve süresi
iii- Kullanılan kemoterapötik ilaçların özellikleri
iv- Radyoterapi
v- Malnutrisyon
vi- Mukoza ve deri gibi anatomik bariyerlerin bozulması
vii- Santral venöz katater kullanımı
viii- Hastanede yatış süresi
ix- Konağa ait diğer faktörler

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Dizaynı

Bu çalışmada Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Tıbbi Onkoloji Kliniği'nde tedavi edilen karsinom tanılı hastalardan çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan toplam 138 lenfopenik hasta dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- Kanser tanısı almış olmak
- Kemoterapi almış veya alıyor olmak
- Lenfopenik olmak (lenfosit sayısı < 1,0× 10^3 hücre/mm^3)
- 18-85 yaş arasında olmak

Çalışmadan hariç tutulma kriterleri:

- Kanser dışında kronik hastalığı olmak
- Gebelik
- Emzirme
- <18 yaş
- >85 yaş

Çalışmaya dahil edilen hastalardan 4'er ml venöz kan örnekleri alınmıştır. Venöz kan örnekleri 30 dakika kadar oda sıcaklığında bekletildikten sonra Hastanemiz Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda serum elde edilmiştir (4000 RPM'de 5 dakika santrifüj edilerek süpernatan kısmı alınmıştır).

Tüm hastalarda hemogram cihazında lenfosit sayıları belirlenmiştir. Lenfosit sayısı bakımından 0,5 - 1,0× 10^3 hücre/mm^3 aralığında olan hastalar hafif-orta lenfopenik, <0,5 × 10^3 hücre/mm^3 olan hastalar ağır lenfopenik olarak değerlendirilmiştir.

Tüm hastaların serum örneklerinde ticari kitler ile real time PCR (gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu) yöntemi ile EBV, HSV, CMV ve Parvovirüs B19 viral DNA'ların varlığı saptanmıştır.

3.1.2. Lenfosit Miktar Tayini

Serum lenfosit sayıları Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'nda Sysmex XN-9000 hemogram cihazında ölçülmüştür.

3.1.3. EBV DNA'sının Belirlenmesi

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda serum örneklerinde EBV DNA'sının belirlenmesi için öncelikle serum örneklerinden DNA manyetik ekstraksiyon yöntemi ile ekstrakte edilmiştir. Bunun için, ekstraksiyona hazırlık aşamasında 200 µL serum örneği, RNA carrier ve protein kinaz, uygun tampon çözelti ve her testin internal kontrollerinden belli oranlarda hazırlanarak cihazlara verilerek DNA izolasyonu yapılmıştır.

Ekstrakte edilen EBV DNA'sının amplifikasyonu real time PCR yöntemi yapılmıştır. Patojen virüs oligonükleotid problar üzerine yerleştirilmiş floresan boyalar aracılığı ile saptanır. Test PCR'ın primer uzatma (extension) aşaması sırasında, çifte işaretli bir floresan probu parçalamak için Taq Polimeraz'ın 5' ekzonükleaz aktivitesinden yararlanır. Serum numunelerindeki real time PCR işlemi QIAsymphony (96'lık numune) ve EZ1 Advanced XL (16'lık numune) real time PCR cihazlarında Qiagen marka ticari kit (Katalog No: 4501363) yapılmıştır. Çalışma metodu ticari kitin firma insertine göre oluşturulmuştur.

3.1.4. HSV DNA'sının Belirlenmesi

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda serum örneklerinde HSV DNA'sının belirlenmesi için öncelikle

serum örneklerinden DNA manyetik ekstraksiyon yöntemi ile ekstrakte edilmiştir. Bunun için, ekstraksiyona hazırlık aşamasında 200 µL serum örneği, RNA carrier ve protein kinaz, uygun tampon çözelti ve her testin internal kontrollerinden belli oranlarda hazırlanarak cihazlara verilerek DNA izolasyonu yapılmıştır.

Ekstrakte edilen HSV DNA'sının amplifikasyonu real time PCR yöntemi ile yapılmıştır. Patojen virüs oligonükleotid problar üzerine yerleştirilmiş floresan boyalar aracılığı ile saptanır. Test PCR'ın primer uzatma (extension) aşaması sırasında, çifte işaretli bir floresan probu parçalamak için Taq Polimeraz'ın 5' ekzonükleaz aktivitesinden yararlanır. Serum numunelerindeki real time PCR işlemi QIAsymphony (96'lık numune) ve EZ1 Advanced XL (16'lık numune) real time PCR cihazlarında, Fluorion marka ticari kit (Katalog No: M0580302v007) yapılmıştır. Çalışma metodu ticari kitin firma insertine göre oluşturulmuştur.

3.1.3. CMV DNA'sının Belirlenmesi

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda serum örneklerinde CMV DNA'sının belirlenmesi için öncelikle serum örneklerinden DNA manyetik ekstraksiyon yöntemi ile ekstrakte edilmiştir. Bunun için, ekstraksiyona hazırlık aşamasında 200 µL serum örneği, RNA carrier ve protein kinaz, uygun tampon çözelti ve her testin internal kontrollerinden belli oranlarda hazırlanarak cihazlara verilerek DNA izolasyonu yapılmıştır.

Ekstrakte edilen CMV DNA'sının amplifikasyonu real time PCR yöntemi yapılmıştır. Patojen virüs oligonükleotid problar üzerine yerleştirilmiş floresan boyalar aracılığı ile saptanır. Test PCR'ın primer uzatma (extension) aşaması sırasında, çifte işaretli bir floresan probu parçalamak için Taq Polimeraz'ın 5' ekzonükleaz aktivitesinden yararlanır. Serum numunelerindeki real time PCR işlemi QIAsymphony (96'lık numune) ve EZ1 Advanced XL (16'lık numune) real time PCR cihazlarında, Qiagen marka ticari kit (Katalog No:4503363) ile yapılmıştır. Çalışma metodu ticari kitin firma insertine göre oluşturulmuştur.

3.1.3. Parvovirus B19 DNA'sının Belirlenmesi

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda serum örneklerinde Parvovirus B19 DNA'sının belirlenmesi için öncelikle serum örneklerinden DNA manyetik ekstraksiyon yöntemi ile ekstrakte edilmiştir. Bunun için, ekstraksiyona hazırlık aşamasında 200 µL serum örneği, RNA carrier ve protein kinaz, uygun tampon çözelti ve her testin internal kontrollerinden belli oranlarda hazırlanarak cihazlara verilerek DNA izolasyonu yapılmıştır.

Ekstrakte edilen Parvovirus B19 DNA'sının amplifikasyonu real time PCR yöntemi yapılmıştır. Patojen virüs oligonükleotid problar üzerine yerleştirilmiş floresan boyalar aracılığı ile saptanır. Test PCR'ın primer uzatma (extension) aşaması sırasında, çifte işaretli bir floresan probu parçalamak için Taq Polimeraz'ın 5' ekzonükleaz aktivitesinden yararlanır. Serum numunelerindeki real time PCR işlemi QIAsymphony (96'lık numune) ve EZ1 Advanced XL (16'lık numune) real time PCR cihazlarında, Fluorion marka ticari kit (Katalog No: M0410202v004) ile yapılmıştır. Çalışma metodu ticari kitin firma insertine göre oluşturulmuştur.

3.2. Etik Onay

Tez çalışması Helsinki Deklerasyonu kararlarına, hasta hakları yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak planlanmış ve yürütülmüştür. Çalışma öncesi hastalardan/vasilerinden yazılı ve sözlü olarak aydınlatılmış onam alınmıştır. Tez çalışması konusu İç Hastalıkları Anabilim Dalı 31.05.2016 tarih ve 4 nolu oturumun 4 nolu kararı; Dahili Tıp Bilimleri Bölümü 31.01.2018 tarih ve 1 nolu oturumun nolu kararı ile; Atatürk Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 15.02.2018 tarih ve 2/51 nolu kararı ile onaylanmıştır.

3.3. İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 23.0 (SPSS, Chicago) paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler % frekans, ortalama±standart sapma, min-max değerleri kullanılarak yapıldı.

Kadın ve erkek hastalar arasındaki karşılaştırmalar bağımsız gruplarda t testi kullanılarak yapıldı. Lenfosit sayısı üzerinde viral parametrelerin etkileri çoklu lineer regresyon analizi ile analiz edildi. Sağkalım (sürvi) analizleri Kaplan-Meier analizi ile yapıldı.

%95 güven aralığında $p<0,05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmada Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Tıbbi Onkoloji Kliniği'nde tedavi edilen karsinom tanılı toplam 138 lenfopenik hasta EBV, HSV, CMV ve Parvovirüs enfeksiyon etkenleri varlığı bakımından araştırılmıştır. Lenfosit sayısı bakımından 0,5 - 1,0× 10^3 hücre/mm^3 aralığında olan hastalar hafif-orta lenfopenik, <0,5 × 10^3 hücre/mm^3 olan hastalar ağır lenfopenik olarak değerlendirilmiştir.

4.1. Demografik Veriler ve Klinik Özellikler

Hastaların yaş ve cinsiyet verileri Tablo 3'de verilmiştir. Yaş bakımından kadın ve erkek hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p=0,155). Hastaların ortalama tanı süresi 2,0 ± 2,2 yıldı.

Tablo 3.Hastaların Demografik Verileri

	Yaş (yıl)	**P**
Tüm Hastalar (n=138)	58,93 ± 13,28 (19-85)	0,155
Kadın Hastalar (n=58)	57,03 ± 13,83 (19-77)	
Erkek Hastalar (n=80)	60,30 ± 12,79 (19-85)	

Sonuçlar ortalama±standart sapma (min-max) olarak verilmiştir. P: Bağımsız grup karşılaştırması (kadın hastalar ve erkek hastalar) test istatistiği p değeri

Tüm hastaların (hasta bazında) demografik verileri, lenfopeni dereceleri ve enfeksiyon etkeni varlığı durumları Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 4.Tüm Hastaların Demografik ve Klinik Verileri (Hasta Bazında)

Hasta No	Yaş	Cinsiyet (K,E)	Lenfosit Sayısı (× 10^3 hücre/ mm^3)	Lenfopeni Durumu	EBV (+,-)	HSV (+,-)	CMV (+,-)	B19V (+,-)
1	46	E	0,93	Hafif-Orta Lenfopeni	+	-	-	-
2	86	E	0,99	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	-	-
3	69	E	0,77	Hafif-Orta Lenfopeni	+	-	-	-
4	40	K	0,88	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	-	-
5	86	E	0,66	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	-	-
6	68	E	0,75	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	-	-
7	61	E	0,73	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	-	-
8	71	E	0,57	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	-	-
9	51	E	0,78	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	-	-
10	75	K	0,98	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	-	-
11	62	K	0,91	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	-	-
12	41	K	0,81	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	-	-
13	57	E	0,66	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	-	-
14	52	E	0,51	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	-	-
15	48	K	0,94	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	-	-
16	68	K	0,72	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	+	-
17	41	K	0,91	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	-	-
18	20	K	0,70	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	-	-
19	69	E	0,87	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	-	-
20	72	E	0,67	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	-	-
21	62	E	0,69	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	-	-
22	44	E	0,84	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	-	-
23	53	E	0,62	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	-	-
24	56	E	0,91	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	-	-
25	65	K	0,95	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	-	-
26	66	K	0,95	Hafif-Orta Lenfopeni	+	-	-	-
27	32	E	0,70	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	-	-
28	55	K	0,84	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	+	-
29	59	K	0,63	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	-	-
30	63	K	0,99	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	-	-
31	62	K	0,95	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	-	-
32	71	K	0,79	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	-	-
33	53	K	0,84	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	-	-
34	47	E	0,81	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	-	-

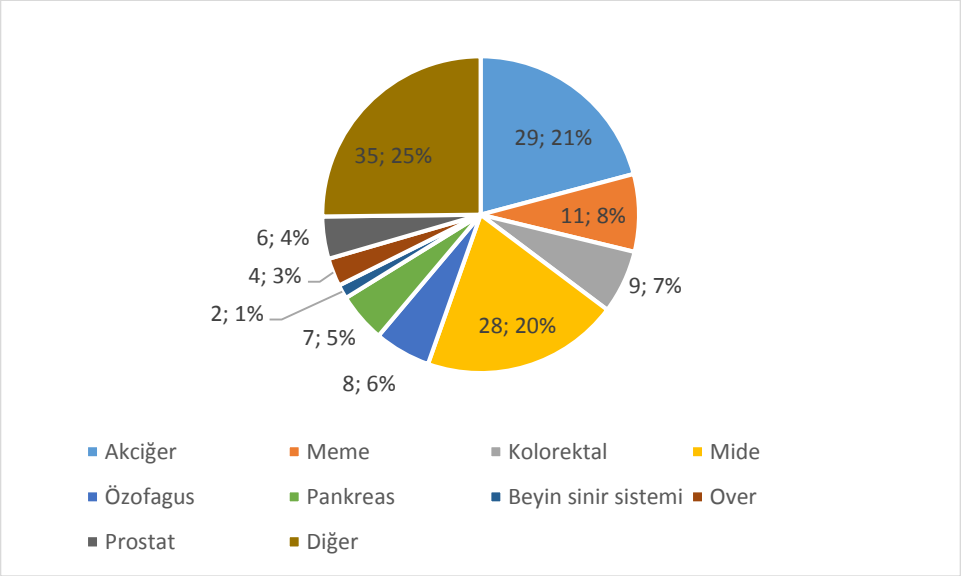
35	54	K	0,99	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	-	-
36	73	K	0,92	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	-	-
37	64	K	0,58	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	-	-
38	60	K	0,53	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	+	-
39	69	E	0,83	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	-	-
40	65	E	0,83	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	+	-
41	77	K	0,85	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	-	-
42	56	K	0,99	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	-	-
43	62	K	0,93	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	-	-
44	67	K	0,67	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	-	-
45	51	E	0,82	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	-	-
46	60	K	0,78	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	-	-
47	68	K	0,85	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	-	-
48	62	E	0,91	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	-	-
49	66	E	0,73	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	-	-
50	55	K	0,70	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	-	-
51	73	K	0,57	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	-	-
52	56	E	0,54	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	-	-
53	71	E	0,69	Hafif-Orta Lenfopeni	+	-	-	-
54	38	K	0,82	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	-	-
55	39	K	0,57	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	-	-
56	19	E	0,86	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	-	-
57	56	K	0,82	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	-	-
58	62	K	0,63	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	-	-
59	58	E	0,59	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	+	-
60	42	K	0,60	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	-	-
61	52	E	0,63	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	-	-
62	70	K	0,60	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	-	-
63	66	K	0,89	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	-	-
64	64	E	0,83	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	-	-
65	47	K	0,73	Hafif-Orta Lenfopeni	+	-	-	-
66	76	K	0,82	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	-	-
67	65	K	0,97	Hafif-Orta Lenfopeni	+	-	-	-
68	67	E	0,98	Hafif-Orta Lenfopeni	+	-	-	-
69	35	E	0,53	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	-	-
70	43	E	0,72	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	-	-
71	69	E	0,51	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	-	-
72	65	E	0,73	Hafif-Orta Lenfopeni	+	-	-	-

73	57	E	0,66	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	-	-
74	69	E	0,78	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	-	-
75	51	E	0,90	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	-	-
76	64	E	0,75	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	-	-
77	68	E	0,88	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	-	-
78	56	E	0,95	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	-	-
79	40	E	0,53	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	-	-
80	51	E	0,67	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	-	-
81	59	K	0,55	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	-	-
82	61	K	0,72	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	-	-
83	61	E	0,78	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	-	-
84	55	E	0,74	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	-	-
85	54	E	0,83	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	-	-
86	70	E	0,73	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	-	-
87	59	E	0,82	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	+	-
88	62	E	0,51	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	-	-
89	85	E	0,68	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	-	-
90	68	K	0,88	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	-	-
91	85	E	0,85	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	-	-
92	23	E	0,96	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	-	-
93	50	K	0,52	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	-	-
94	49	K	0,78	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	-	-
95	72	E	0,96	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	+	-
96	19	K	0,94	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	-	-
97	62	E	0,97	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	-	-
98	69	K	0,98	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	-	-
99	55	E	0,99	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	-	-
100	67	K	0,83	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	+	-
101	68	E	0,56	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	-	-
102	54	E	0,75	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	-	-
103	56	E	0,94	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	-	-
104	53	E	0,98	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	-	-
105	71	E	0,63	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	-	-
106	49	K	0,75	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	-	-
107	80	E	0,82	Hafif-Orta Lenfopeni	-	-	-	-
108	60	E	0,50	Ağır Lenfopeni	-	-	-	-
109	49	E	0,24	Ağır Lenfopeni	-	-	+	-
110	74	K	0,39	Ağır Lenfopeni	-	-	-	-

111	35	K	0,43	Ağır Lenfopeni	-	-	-	-
112	77	K	0,44	Ağır Lenfopeni	+	-	-	-
113	28	K	0,36	Ağır Lenfopeni	-	-	-	-
114	51	E	0,24	Ağır Lenfopeni	-	-	+	-
115	43	K	0,27	Ağır Lenfopeni	-	-	-	-
116	73	E	0,49	Ağır Lenfopeni	-	-	-	-
117	66	K	0,24	Ağır Lenfopeni	-	-	-	-
118	52	E	0,10	Ağır Lenfopeni	-	-	-	-
119	75	E	0,23	Ağır Lenfopeni	-	-	-	-
120	70	E	0,25	Ağır Lenfopeni	-	-	-	-
121	68	E	0,33	Ağır Lenfopeni	-	-	-	-
122	59	E	0,37	Ağır Lenfopeni	-	-	-	-
123	68	E	0,29	Ağır Lenfopeni	-	-	-	-
124	65	E	0,45	Ağır Lenfopeni	-	-	-	-
125	57	E	0,27	Ağır Lenfopeni	-	-	-	-
126	57	K	0,43	Ağır Lenfopeni	-	-	+	-
127	39	K	0,43	Ağır Lenfopeni	-	-	-	-
128	59	E	0,41	Ağır Lenfopeni	-	-	-	-
129	60	E	0,11	Ağır Lenfopeni	-	-	-	-
130	58	E	0,14	Ağır Lenfopeni	-	-	-	-
131	51	K	0,30	Ağır Lenfopeni	-	-	-	-
132	60	E	0,41	Ağır Lenfopeni	-	-	-	-
133	82	E	0,30	Ağır Lenfopeni	-	-	-	-
134	45	E	0,19	Ağır Lenfopeni	-	-	-	-
135	59	K	0,37	Ağır Lenfopeni	-	-	-	-
136	63	E	0,22	Ağır Lenfopeni	+	-	+	-
137	75	E	0,12	Ağır Lenfopeni	-	-	+	-
138	69	K	0,14	Ağır Lenfopeni	-	-	-	-

K: Kadın, E: Erkek, +: pozitif, -: negatif, EBV:Epstein-Barr virüs, HSV: Herpes simplex virüs, CMV:Sitomegalovirüs, B19V: Parvovirüs B19 .

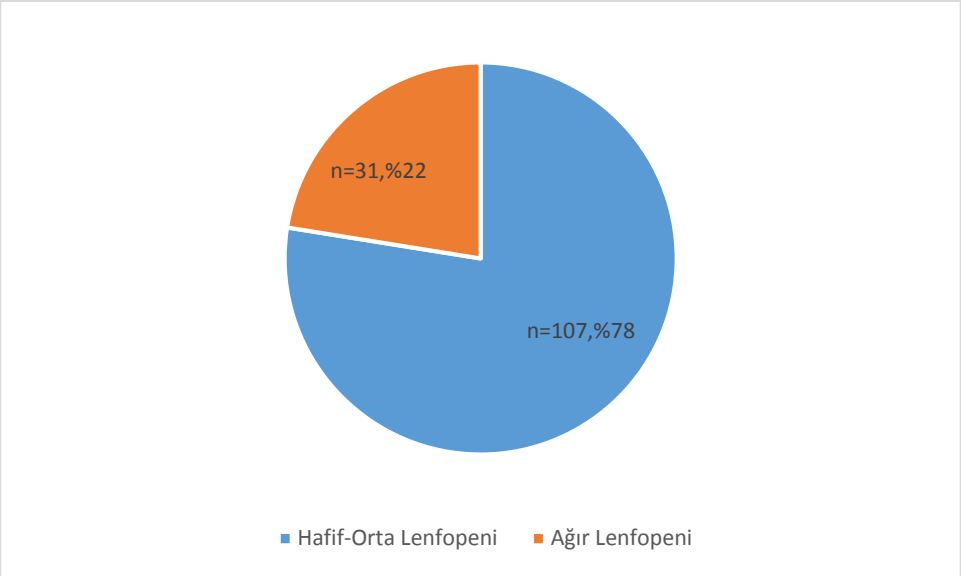
Çalışmaya dahil edilen 138 hastanın kanser tanılarına göre dağılımları Şekil 1'de verilmiştir.



Şekil 1.Hastaların Kanser Tanılarına Göre Dağılımları

(n,%). (Diğer: Ewing sarkom, hepatoselüler karsinom, larinks karsinomu, mesane karsinomu, malign mezenkimal tümör, multiple myelom, primeri bilinmeyen metastazik karsinom, renal hücreli karsinom, serviks karsinomu, testis karsinomu)

Hastaların lenfopeni derecelerine göre dağılımları incelendiğinde hafif-orta lenfopenik hastaların (lenfosit sayısı: 0,5 - 1,0× 10^3 hücre/mm^3) oranının % 77,6; ağır lenfopenik hastaların (lenfosit sayısı <0,5 × 10^3 hücre/mm^3) oranının % 22,4 olduğu görüldü (Şekil 2).



Şekil 2.Hastaların Lenfopeni Derecelerine Göre Dağılımları

Ağır lenfopeni: lenfosit sayısı <0,5 × 10^3 hücre/mm^3, Hafif-Orta lenfopeni: lenfosit sayısı: 0,5 - 1,0× 10^3 hücre/mm^3

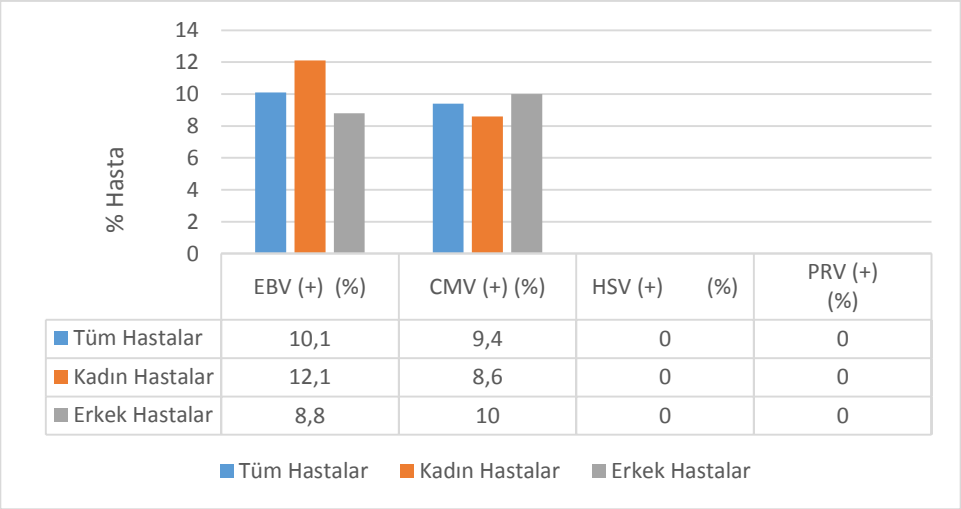
4.2. Viral Parametreler

Hastalarda yalnız EBV ve CMV viral belirteçlerinde pozitiflik olduğu görüldü. Tüm hastalarda, kadın hastalarda ve erkek hastalarda EBV ve CMV pozitifliği sayısı ve yüzdesi Tablo 5 ve Şekil 3'de verilmiştir. Her iki parametrenin pozitif görülme oranının kadın ve erkek hastalarda istatistiksel olarak anlamlı fark göstermediği görüldü (EBV için p=0,505; CMV için p=0,368).

Tablo 5.Hastalarda EBV, CMV, HSV, Herpes ve B19V Pozitifliği Görülme Yüzdelerinin Cinsiyete Göre Dağılımı

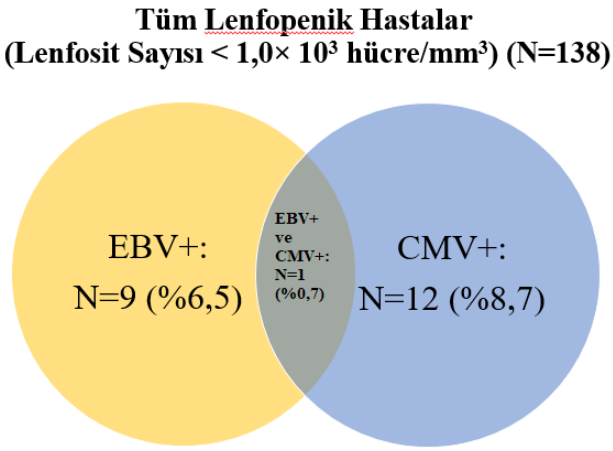
	Tüm Hastalar (n=138)	Kadın Hastalar (n=58)	Erkek Hastalar n=80)	P
EBV (+); n (%)	14 (10,1)	7 (12,1)	7 (8,8)	0,505
CMV (+); n (%)	13 (9,4)	5 (8,6)	8 (10,0)	0,368
HSV (+); n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
PRV (+); n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

EBV:Epstein-Barr virüs, CMV:Sitomegalovirüs, HSV: Herpes simplex virüs, PRV: Parvovirüs, P: Bağımsız grup karşılaştırması (kadın hastalar ve erkek hastalar) test istatistiği p değeri

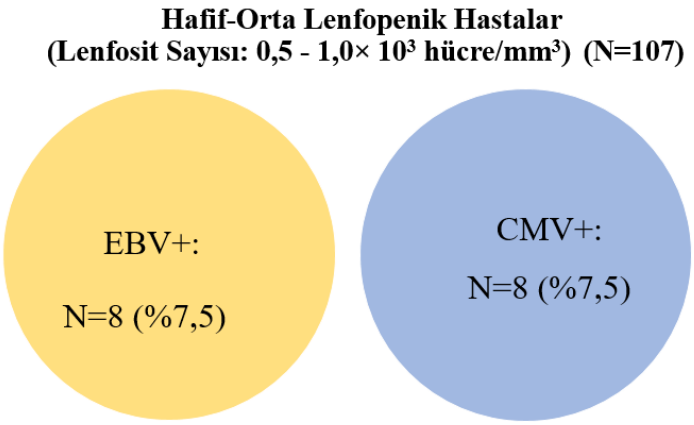


Şekil 3. Hastalarda EBV, CMV, HSV, Herpes ve PRV Pozitifliği Görülme Yüzdelerinin Cinsiyete Göre Dağılımı

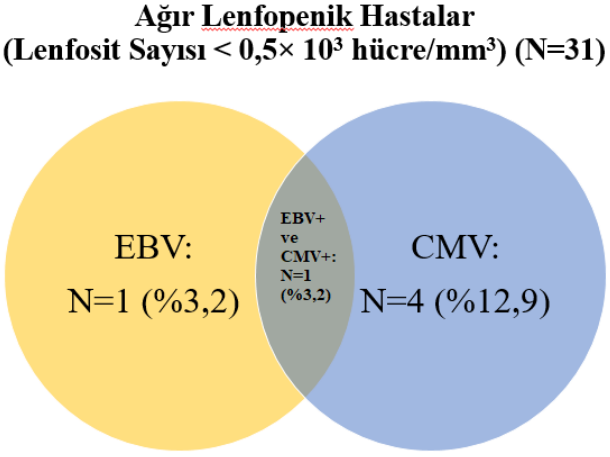
Şekil 4-6'da hastaların lenfopenik hastaların tamamında, hafif-orta lenfopenik hastalarda ve ağır lenfopenik hastalarda görülen viral enfeksiyonların birliktelikleri şematize edilmiştir.



Şekil 4.Tüm Lenfopenik Hastalarda Görülen Viral Enfeksiyonların Birlikteliği



Şekil 5.Hafif-Orta Lenfopenik Hastalarda Görülen Viral Enfeksiyonların Birlikteliği



Şekil 6.Ağır Lenfopenik Hastalarda Görülen Viral Enfeksiyonların Birlikteliği

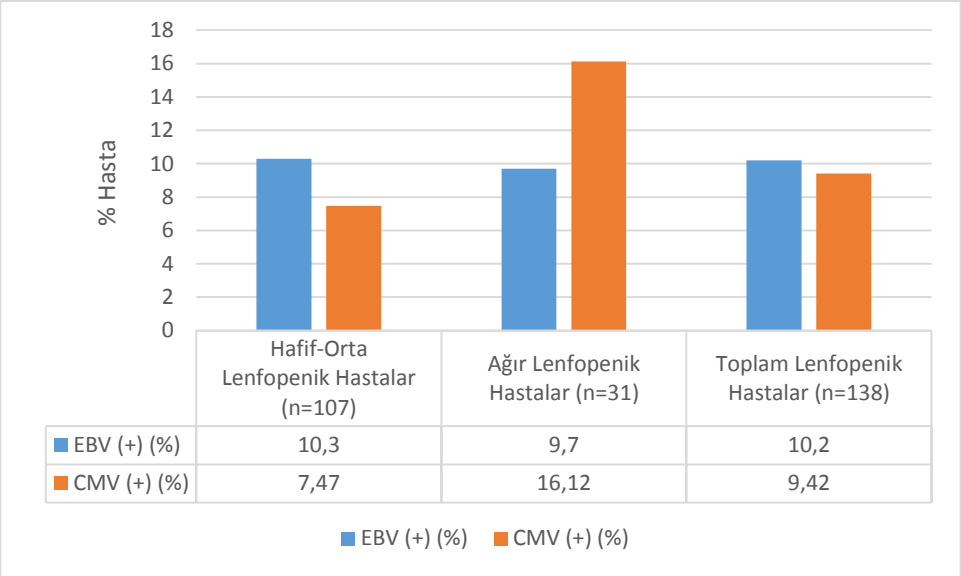
Tüm hastalarda, kadın hastalarda ve erkek hastalardaki ortalama lenfosit sayısı (× 10^3 hücre/mm^3), EBV ve CMV sayısı (kopya/mL) Tablo 6'da verilmiştir. Her üç parametre de cinsiyete göre farklılık göstermemektedir (sırasıyla p=0,088; p= 0,505; p=0,368).

Tablo 6.Hastalarda Lenfosit, EBV ve CMV Sayıları

	Tüm Hastalar (n=138)	**Kadın Hastalar (n=58)**	**Erkek Hastalar (n=80)**	**P**
Lenfosit Sayısı (× 10^3 hücre/mm^3)	0,67±0,24 (0,10-0,99)	0,71±0,22 (0,14-1,00)	0,64±0,24 (0,10-0,99)	0,088
EBV (Kopya/mL)	303,74±1720,69 (0,00-13300)	196,95±1208,31 (0,00-9154)	381,16±2016,59 (0,00-13300)	0,505
CMV (Kopya/mL)	562,49±3429,46 (0,00-29490)	896,88±4321,16 (0,00-29490)	320,06±2604,21 (0,00-23270)	0,368

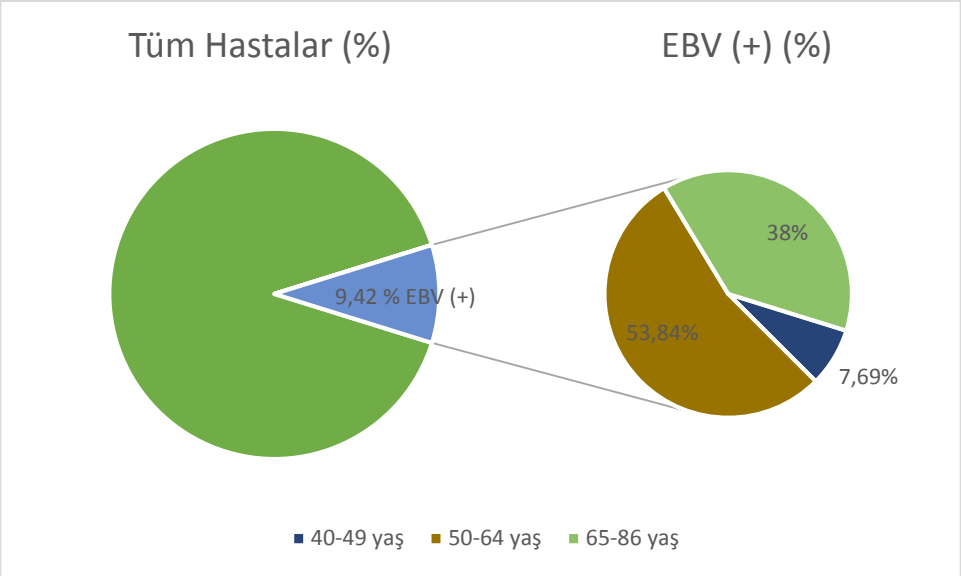
EBV:Epstein-Barr virüs, CMV:Sitomegalovirüs. Sonuçlar ortalama±standart sapma (min-max) olarak verilmiştir. P: Bağımsız grup karşılaştırması (kadın hastalar ve erkek hastalar) test istatistiği p değeri

Pozitiflik gösteren viral parametrelerin (EBV ve CMV) lenfopeni derecesine göre değerlendirilmesi Şekil 7'de verilmiştir.

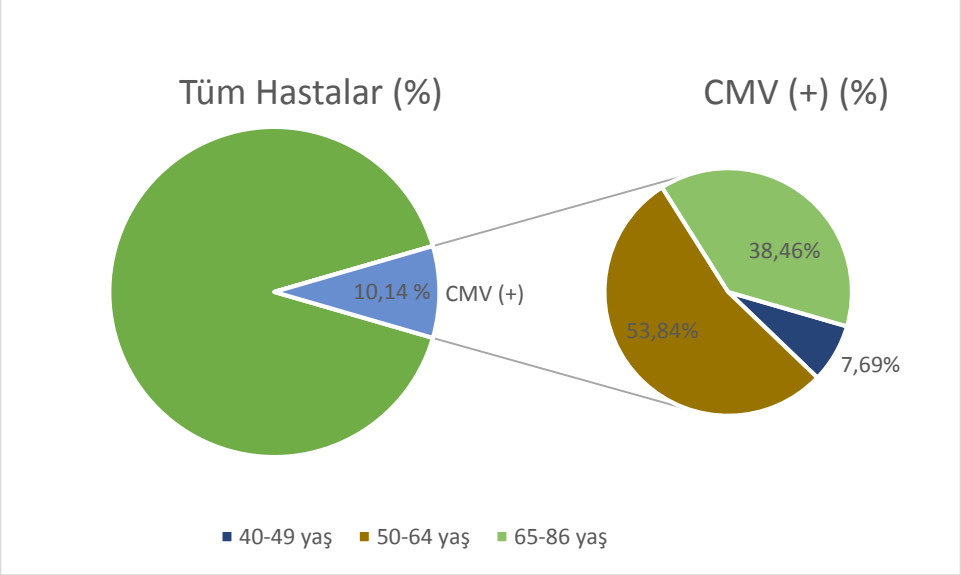


Şekil 7.EBV (+) ve CMV (+) Hastalarda Lenfopeni Derecesi

Pozitiflik gösteren viral parametrelerin farklı yaş gruplarındaki dağılımı da incelenmiştir. Yaş grupları 19-29 yaş, 30-39 yaş, 40-49 yaş, 50-64 yaş ve 65-86 yaş olarak oluşturulmuştur. EBV ve CMV pozitifliğinin 19-29 yaş ve 30-39 yaş gruplarında görülmediği; 40-49 yaş, 50-64 yaş ve 65-86 yaş gruplarında görüldüğü belirlenmiştir. EBV ve CMV parametrelerinin yaş gruplarındaki dağılımı Şekil 8 ve Şekil 9'da verilmiştir.



Şekil 8.EBV (+) Hastaların Yaş Gruplarına Göre Dağılımı



Şekil 9.CMV (+) Hastaların Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

4.3. Regresyon Analizleri Sonuçları

Lenfopenik hastalarda bağımlı değişken olarak EBV düzeyi, bağımsız değişken olarak ise lenfosit sayısı alınarak lineer regresyon analizi yapıldı. Regresyon modeli çoklu doğrusallık sorunu göstermemekteydi ($r<0,4$ ve VIF=1,0). Regresyon modeli özeti incelendiğinde bağımsız değişken olan lenfosit sayısının bağımlı değişken olan EBV düzeyindeki varyansın ancak %0,7'lik bir kısmını açıklayabildiği ancak bu değerin anlamlı olmadığı görüldü ($p= 0,760$). Sonuç olarak EBV düzeyi üzerinde lenfosit sayısının etkili olmadığı görüldü.

Lenfopenik hastalarda bağımlı değişken olarak CMV düzeyi, bağımsız değişken olarak ise lenfosit sayısı alınarak lineer regresyon analizi yapıldı. Regresyon modeli çoklu doğrusallık sorunu göstermemekteydi ($r<0,5$ ve VIF=1,0). Regresyon modeli özeti incelendiğinde bağımsız değişken olan lenfosit sayısının bağımlı değişken olan CMV düzeyindeki varyansın ancak %0,7'lik bir kısmını açıklayabildiği ancak bu değerin anlamlı olmadığı görüldü ($p= 0,891$). Sonuç olarak CMV düzeyi üzerinde lenfosit sayısının etkili olmadığı görüldü.

4.4. Sağkalım (Sürvi) Analizleri Sonuçları

Kemoterapi alan hastaların lenfopeni teşhisi konulmasını takiben 12 aylık süreçteki sağkalımları değerlendirilmiştir. Tablo 7'de Kaplan-Meier sağkalım analizleri sonucuna göre elde edilen yaşam tablosu sonuçları görülmektedir.

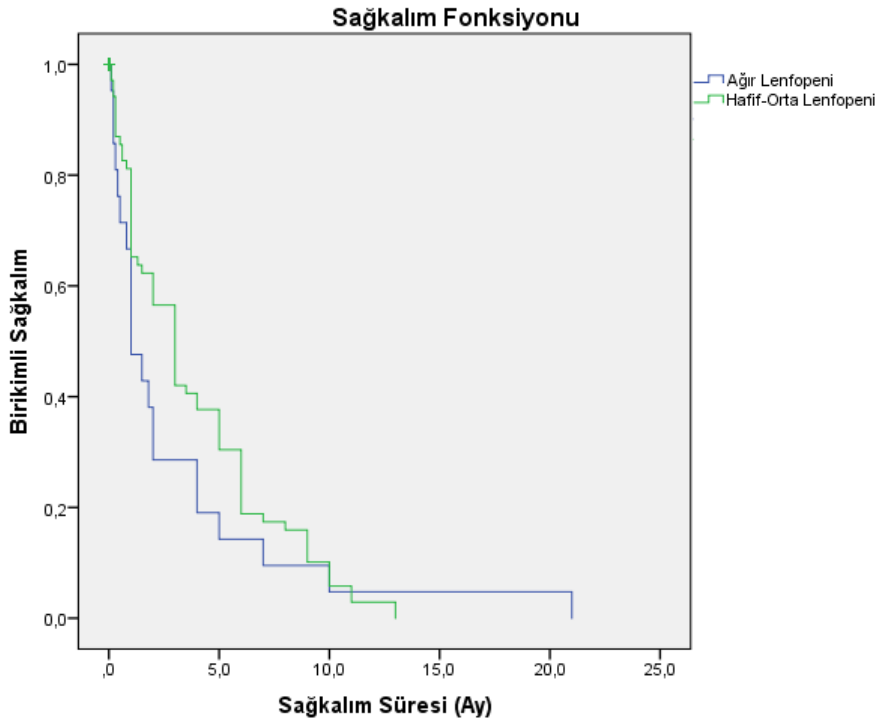
Tablo 7. Lenfopeni Derecesine Göre Yaşam Süresi Sonuçları

Lenfopeni Derecesi	**Sağkalım Süresi Ortalaması (Ay)**	**Wilcoxon (Breslow) Testi P Değeri**
Tüm Lenfopenik Hastalar (Lenfosit sayısı<1,0 × 10^3 hücre/mm^3)	3,71	
Hafif-Orta Lenfopenik Hastalar (Lenfosit sayısı: 0,5 - 1,0× 10^3 hücre/mm^3)	3,08	0,738
Ağır Lenfopenik Hastalar (Lenfosit sayısı<0,5 × 10^3 hücre/mm^3)	3,91	

P: Hafif-orta lenfopenik hastalar ile ağır lenfopenik hastalar grup karşılaştırması test istatistiği P değeri

Tablo 7 incelendiğinde; tüm lenfopenik hastalarda sağkalım süresinin ortalaması 3,71 aydır. Hafif-Orta lenfopenik hastalarda sağkalım süresinin ortalaması 3,08 ay ve ağır lenfopenik hastalarda sağkalım süresinin ortalaması 3,91 ay olarak bulunmuştur. Yaşam süresi yönünden lenfopeni derecesi arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p = 0,738).

Şekil 10'da Kaplan-Meier sağkalım analizleri sonucuna göre elde edilen sağkalım grafiği görülmektedir.



Şekil 10. Lenfopeni Derecesi İçin Yaşam Tablosu Analizi Sağkalım Grafiği

Tablo 8'de Kaplan-Meier sağkalım analizine ilişkin tanımlayıcı özellikler görülmektedir.

Tablo 8.Lenfopeni Derecesi için Kaplan – Meier Yöntemine İlişkin Tanımlayıcı Özellikler

	Ölen Hasta (n,%)
Tüm Hastalar (N=138) (Lenfosit sayısı<1,0 × 10^3 hücre/mm^3)	N=90, % 65,21
Hafif-Orta Lenfopenik Hastalar (N=107) (Lenfosit sayısı: 0,5 - 1,0× 10^3 hücre/mm^3)	N=69, % 64,48
Ağır Lenfopenik Hastalar (N=31) (Lenfosit sayısı<0,5 × 10^3 hücre/mm^3)	N=21, % 67,74

Tablo 8 incelendiğinde; tüm lenfopenik hastaların %65,21'inin lenfopeni teşhisini takip eden 12 ay içinde öldüğü görülmektedir. Hafif-orta lenfopenik hastaların %64,48'inin lenfopeni teşhisini takip eden 12 ay içinde öldüğü görülmektedir. Ağır lenfopenik hastaların %67,74'ünün lenfopeni teşhisini takip eden 12 ay içinde öldüğü görülmektedir.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada tıbbi onkoloji kliniğinde yatmakta olan ve kemoterapi almış veya almakta olan lenfopenik erişkin kanser hastalarında HSV, CMV, EBV ve parvovirus B19 DNA'larının saptanarak hastalardaki viral yükün saptanması ve belirlenen viral enfeksiyonların görülme sıklıklarının belirlenmesi amaçlanmıştır. Literatür taramamızda kemoterapi alan lenfopenik hastalarda HSV, CMV, EBV ve parvovirus B19 enfeksiyonlarının görülme sıklıklarının belirlendiği bir çalışmaya rastlanmamıştır

Bu çalışmada Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Tıbbi Onkoloji Kliniği'nde tedavi edilen karsinom tanılı toplam 138 lenfopenik hasta (lenfosit sayısı < $1,0\times 10^3$ hücre/mm^3) EBV, HSV, CMV ve parvovirüs B19 enfeksiyon etkenleri varlığı bakımından araştırılmıştır. Çalışma sonucunda tüm hastaların % 6,5'luk kısmında EBV pozitifliği, %9,4'lük kısmında CMV pozitifliği saptanmıştır. Hiçbir hastada HSV ve parvovirus B19 etkeni saptanmamıştır. Bilindiği gibi viral yük, belirli bir sıvı hacmindeki virüs miktarının sayısal bir ifadesidir ve viral hastalıklarda çoğunlukla hastalık şiddeti ve prognozu ile ilişkilidir. Lenfosit sayısının EBV ve CMV enfeksiyonu etkenlerinin miktarlarına etkisi lineer regresyon analizi ile değerlendirilmiştir. Lineer regresyon analizi sonuçları, çalışmamızda yer alan hastaların EBV düzeyleri ve CMV düzeyleri üzerinde lenfosit sayısının etkili olmadığını göstermiştir.

Sağkalım (sürvi) analizi sonuçlarına göre lenfopenik hastalarda sağkalım süresinin ortalaması 3,71 ay olarak bulunmuştur.

5.1. Lenfopeni Bulgularının Tartışılması

Bu çalışmada hastaların lenfopeni derecelerine göre dağılımları incelendiğinde tüm hastaların % 78'inin hafif-orta lenfopenik (lenfosit sayısı: 0,5 - $1,0\times 10^3$ hücre/mm^3), % 22'sinin ağır lenfopenik (lenfosit sayısı $<0,5\times 10^3$ hücre/mm^3) olduğu görüldü.

Kanser, immün sistemin yeterli işlev sağlayamadığı bir durumdur ve immün sistem cevabı kanserde prognozu belirleyen faktördür. İmmün sistemin en önemli elemanı ise lenfositlerdir. Lenfosit düzeyinde azalma olması, immün sistemin yetersizliğine yol açabilir. Çok çeşitli çalışmalarda kanser-lenfopeni ilişkisi incelenmiştir ve lenfopenik hastaların daha kötü prognoza sahip oldukları gösterilmiştir. Kanser tedavisi öncesi lenfopeni varlığı akciğer, meme, kolorektum, sarkom ve lenfoma kanseri olan hastalarda kötü prognoz göstergesidir (104). Ayrıca, patolojik çalışmalar solid tümörlere yoğun lenfositik infiltrasyonu olan hastalarda sağkalım oranlarının daha yüksek olduğunu göstermiştir (105). Yakın zamanda yapılan çalışmalar, CD3+ ve CD8+ lenfosit infiltrasyon yoğunluklarının hastalıksız geçen süre ve genel sağkalım üzerindeki farklılıklar ile ilişkili olduğunu göstermiştir (106). Tümör biyopsi sonuçlarına göre bu lenfositlerin tümör dokularına yoğun infiltrasyonu, ameliyat öncesi verilen kemoterapi ve radyasyon tedavisi sonrasında tümörün azalması ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Kanser tedavisi öncesi lenfopeni varlığının kötü prognoz ile ilişkili olduğu daha önce yapılan kapsamlı çalışmalarla ortaya konulmuş olmasına rağmen, tedavi sonrası oluşan lenfopeninin sağkalım sonuçları ile ilişkisi sistematik olarak araştırılmamıştır (33, 107, 108).

Kantitatif lenfosit değişiklikleri, kanser hastalarında sık görülür ve prognozu ve sağkalımı olumsuz etkiler. Kanser hastalarında lenfopeni kanserden önce başlamış olabilir, kanserin progresyonu ile gelişebilir veya kanser tedavisi lenfopeniye neden olabilir (33) . Kronik inflamasyon hücre proliferasyonunda artış ve DNA'da hasara neden olarak tümör gelişimine sebep olabilir. Kronik inflamasyon sürecinde salgınan inflamatuvar sitokinler nötrofil sayınının artışına ve lenfosit sayısında azalmaya neden olur. Özellikle lenfosit yüzeyinde sepsis patogenezinin başlıca inflamatuvar sitokinlerinden olan TNF-α'ya spesifik çok sayıda reseptör bulunması nedeniyle, TNF-α ile reseptör etkileşimi sonucu lenfositler apoptozise uğramaktadır (109). Ayrıca inflamatuvar sitokinlerin tümör proliferasyonu, anjiogenez ve metastazda rol aldıkları bilinmektedir (8).

Literatürde kanser hastalarında lenfopeni görülme olasılığını artıran nedenler incelendiğinde çalışmamıza dahil edilen 138 lenfopenik kanser hastasında görülen lenfopeninin muhtemel nedenleri aşağıdaki gibi sıralanabilir.

- Kanserden önce lenfopeni gelişmesi
- Malignensi ile ilişkili durumlar
    - Primer tümöre bağlı immün yetmezlik
    - Metastaz (n= 35 hasta, %25,3)
    - Multiple miyelom (n= 5 hasta, % 3,6)
    - Hodgkin lenfoma (n=2 hasta, %1,4)
    - Non-Hodgkin lenfoma (n=2 hasta, %1,4)
    - Otolog ve allojenik kök hücre nakli (n=2 hasta, %1,4)
- Tedavi ile ilişkili durumlar
    - Kemoterapinin etkisi (n=138, % 100)
    - Radyoterapinin etkisi (n=85, % 61,5)
    - Siklofosfamid kullanımı (n= 5 hasta, % 3,6)
    - Sisplatin kullanımı (n= 45 hasta, %32,6)
    - Metotreksat kullanımı (n= 35 hasta, %25,3)
    - Taksan kullanımı (n= 15 hasta, %10,8)
    - Yüksek doz kortikosteroid kullanımı (n= 5 hasta, % 3,6)
    - Rituksimab kullanımı (n= 3 hasta, % 2,1)

Bu çalışmada yer alan hastaların tamamının kemoterapi ve %61,5'lık kısmının radyoterapi almalarının lenfopeniye neden olan en önemli nedenler olduğunu düşünüyoruz. Çünkü iyonize radyasyon ve kemoterapinin dolaşımdaki lenfositlerin apoptozuna neden olduğu ve immün cevabın antitümör etkisini azalttıkları bilinmektedir (110).

Bunların dışında kanser hastalarında lenfopeni görülmesine neden olabilecek ancak bizim hastalarımızda bulunmayan nedenler; ALL ve KLL teşhisleri ile temozolamid, fludarabin, alemtuzumab ve sitozin arabinozid kullanımıdır (101).

Bu çalışmada tüm lenfopenik hastalarda sağkalım süresinin ortalaması 3,71 ay olarak belirlendi. Hafif-orta lenfopenik hastalarda sağkalım süresinin ortalaması 3,08 ay ve ağır lenfopenik hastalarda sağkalım süresinin ortalaması 3,91 ay olarak bulunmuştur. Yaşam süresi yönünden lenfopeni derecesi arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p = 0,738). Hafif-orta lenfopenik hastalarda, ağır lenfopenik hastalara kıyasla yaşam süresinin daha az olmasının nedeni hafif-orta lenfopenik hasta grubunda eşlik eden farklı komorbid hastalıklar olmasından kaynaklanabilir.

Bu çalışma sonucunda tüm lenfopenik hastaların %65,21'inin lenfopeni teşhisini takip eden 12 ay içinde öldüğü görülmektedir. Hafif-orta lenfopenik hastaların %64,48'inin lenfopeni teşhisini takip eden 12 ay içinde öldüğü görülmektedir. Ağır lenfopenik hastaların %67,74'ünün lenfopeni teşhisini takip eden 12 ay içinde öldüğü görülmektedir. Lenfopeninin total sağ kalım üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada 12 aydaki total sağ kalım oranları lenfopenik non-Hogkin lenfomalı hastalarda yaklaşık %45; metastazik meme kanserli hastalarda yaklaşık %0, yumuşak doku sarkoma hastalarında yaklaşık %10 olarak bildirilmiştir (23). Mitrovic ve ark. tarafından üzerinde yapılan bir çalışmada periferal T-hücreli lenfoma olup lenfopenik olan 826 hastada 12 aylık ortalama sağ kalım oranı %35 olarak rapor edilmiştir (111). Çalışmamız sonucunda bulunan %32,26'lık sağ kalım oranının literatürdeki lenfopenik kanser hastalarının sağ kalım oranı sonuçlarına yakın olduğunu söyleyebiliriz.

Bu çalışmaya dahil edilen lenfopenik kanser hastalarının lenfopeni derecelerine göre dağılımları incelendiğinde hafif-orta lenfopenik hastaların (lenfosit sayısı: 0,5 - 1,0× 10^3 hücre/mm^3) oranının % 77,6; ağır lenfopenik hastaların (lenfosit sayısı <0,5 × 10^3 hücre/mm^3) oranının % 22,4 olduğu görüldü.

Literatürde kanser hastalarında kemoterapiye bağlı lenfopeni sıklığı ve lenfopeni şiddeti arasında az sayıda çalışma bulunmaktadır. Heo ve ark. kan lenfosit sayımlarının lokal ileri rektum kanserinde patolojik tam yanıt için bir belirteç olabileceğini bildirmişlerdir (112). Campian ve ark. tarafından yürütülen bir çalışma sonucunda tedavi ile indüklenmiş lenfopenin zamanlaması, sıklığı, şiddeti ve

süresinin, yeni teşhis edilen yüksek dereceli gliom, rezeke edilmiş veya rezeke edilemeyen pankreas kanseri, evre III küçük hücreli olmayan akciğer kanseri ve baş ve boyun skuamöz hücreli karsinomu olan hastalarda yakın zamanda bildirilen sonuçlarla karşılaştırılabilir seviyede olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca, bu lenfopeni 12 aylık gözlem süresince başlangıç seviyelerine dönmemiştir (113). Lenfositlerin rektal kanser hastalarında hastalık prognozu ve sağkalım açısından önemli etkileri olduğu bilinmektedir. Rektal kanserli hastalarda kemoradyoterapi sırasında ve sonrasında lenfositlerde ve alt gruplarında değişiklikler meydana gelmektedir. Teng ve ark. tarafından yakın zamanda yapılan bir çalışma tümör infiltrasyonu olan lenfositlerin rektal kanserde klinik yanıtla ilişkili olduğunu bildirmiştir (114). Tedavi öncesi alınan biyopsi örneklerinin sonucuna göre yüksek CD3+ ve CD8+ tümör infiltrasyonu olan lenfositlerin radyoterapi ve kemoterapiye iyi yanıt ile anlamlı derecede ilişkili olduğu bulunmuştur. Daha da önemlisi, yüksek CD3+ ve CD8+ lenfosit konsantrasyonunun artmış progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (114). Araştırmacılar ayrıca radyoterapi ve kemoterapi sonrası alınan örneklerde CD3+ ve CD8+ tümör infiltre lenfositlerinin yoğunluklarının daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (114). Araştırmacılar, kemoradyoterapinin, tümör infiltrasyonu olan lenfositleri artırarak lokal bağışıklık yanıtını artırabileceğini öne sürmüşlerdir (114). Bizim çalışmamızda T hücrelerinin alt grupları olan CD3+ ve CD8+ lenfosit hücrelerinin miktarları analiz edilmemiş, çalışmada tüm lenfositlerin miktarları analiz edilmiştir. Yine de, dolaşımdaki tüm lenfositler CD3+ ve CD8+ lenfosit sayılarının bir göstergesidir. Teng ve ark.'nın sonuçlarına zıt olarak, Heo ve ark. (112) ile Campian ve ark. (113) kemoradyoterapi sonrası dolaşımdaki lenfosit sayılarının azaldığını bildirmişlerdir. Sonuç olarak Campian ve ark. rektal kanserli hastalarda kemoterapi ve radyoterapiye bağlı lenfopeninin yaygın, şiddetli ve uzun süreli olduğunu bildirmişlerdir (113).

Kemoterapiyi takiben olası kısa süreli komplikasyonlar nedeniyle nötrofil, trombosit ve eritrositlerin sayıları rutin olarak izlenirken, olası kısa süreli komplikasyonlar nedeniyle mutlak lenfosit sayıları (ALC), alt popülasyonları veya çeşitliliği (fenotip, TCR) nadiren analiz edilir ve terapiyi belirlemek amacıyla veya prognostik kriter olarak asla kullanılmaz (115). Yakın zamanda, bağışıklık kontrol

noktası inhibitörlerinin (immune checkpoint inhibitors-ICPi) güçlü terapötik ajanlar olarak tanımlanması, beklenenden daha geniş bir hastalık grubunda kanser immünoterapisini gündeme getirmiştir (116). Bağışıklık sisteminin durumu bu yeni tedavilere yanıt için önemli bir biyobelirteç olarak kabul edilmektedir. CD8 + T hücreleri tarafından tümör infiltrasyonu ve ICPi ve ICPi-ligand ekspresyonu ile birlikte kan mutlak lenfosit sayısı (ALC) değerlerinin, anti-ICPi tedavisine duyarlılığın potansiyel bir belirteci olması muhtemel olarak değerlendirilmektedir.

Pankreas, melanom, non-hodgkin lenfoma, meme kanseri ve sarkomları içeren çeşitli tümör tiplerine sahip hastalar üzerinde yapılan araştırmalara göre lokalize hastalığı bulunan hastaların %3'ünde, ileri evre hastalığı olanların % 20'den fazlasında lenfopeni görülmektedir (33). Bu araştırmalardan kemoterapi alan 213 lenfopenik hasta üzerinde yapılan bir araştırma sonuçlarına göre; özellikle lenfosit alt grubu olan CD4 lenfosit sayılarının düşüklüğünün kanser hastalarında febril nötropeni ve kemoterapi alan hastalarda erken ölüm için bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (117). Peron ve ark. tarafından kemoterapi alan toplam 219 solid tümörlü, lenfomalı veya miyelomalı hastada lenfopeninin toplam sağkalım üzerine etkisi araştırılmıştır. Araştırma sonuçlarına göre CD4 lenfopeninin (CD4 lenfosit sayısı <200 / μL) ilerlemiş kanser hastalarında sık görüldüğü (%30) ve çok kısa bir yaşam süresi (18 aylık sağkalım oranı:%6, sağkalım süresinin medyan değeri 3,9 ay) beklentisiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir. Araştırmacılar bu hastalar için özel tedavi ve araştırma yaklaşımları önermişlerdir (118). Bu çalışmada lenfopenik kanser hastalarında görülen sağkalım süresinin ortalaması 3,71 aydır ve Peron ve ark. tarafından bulunan sonuçlara benzerdir. Tredan ve ark. tarafından yapılan bir kohort çalışmada henüz kemoterapi almamış 103 metastazik meme kanseri hastasının ve en az bir kez kemoterapi almış 101 metastazik meme kanseri hastasının lenfosit alt grupları ve sayıları ileriye dönük olarak incelenmiştir. Araştırmacılar kemoterapi alma grubuna bakılmaksızın metastazik meme kanseri hastalarında CD4 (+) lenfopenin azalmış toplam sağkalım ile ilişki olduğunu ve azalan plazma CCL22 proteini seviyelerinin CD4 (+) lenfopeniye katkıda bulunabileceğini bildirmişlerdir (119).

Sepsiste, pro ve antiinflamatuar süreçler arasındaki dengeyi bozan karmaşık bir immünolojik yanıt tetiklenmektedir. Bu durum immün sistemde baskılanmaya ve devamında primer ve sekonder enfeksiyon görülme oranlarında, morbidite ve mortalite oranlarında artışa neden olur (120). Sepsiste ortaya çıkan immün supresyonun özelliklerinden biri, T-helper ve sitotoksik lenfositler, B lenfositler ve dendritik hücreler dahil olmak üzere immün hücrelerin apoptozudur. Düşük lenfosit sayısının sepsis hastalarının 28 günlük sağkalımı için bağımsız bir belirteç olduğunu gösteren çalışmalar vardır (121).

Kou ve ark. tarafından 215 kanser hastası üzerinde yapılan bir çalışmaya göre, hastaların %19,1'inde henüz kemoterapiye başlanmadan önce lenfopeni olduğu belirlenmiştir. Araştırmacılar tedavi öncesi lenfopenik olan hastaların, lenfopenik olmayan hastalara göre kemoterapiye daha düşük yanıt verdiklerini ve daha yüksek toksik etkiler gösterdiklerini bildirmişlerdir. Araştırmacılar tedavi öncesi mevcut olan lenfopeninin tedavi etkinliği için bağımsız bir prognostik faktör olduğu sonucuna varmışlardır (26).

Bir çalışmada adjuvan kemoterapi alan 243 kolorektal kanser hastasında nötrofil / lenfosit sayıları ile hastalıksız sağkalım ve genel sağkalımı arasındaki ilişki araştırılmıştır. Buna göre kemoterapi ile ilişkili nötropeni ve lenfopeninin kolorektal kanser hastalarında kötü prognoz belirteci olduğu belirlenmiştir (122). Bu çalışma sonucunda tüm lenfopenik hastaların %65,21'inin lenfopeni teşhisini takip eden 12 ay içinde öldüğü görülmektedir. Ölümün gerçekleştiği ortalama süre 2,42±3,57 aydır.
Bu bulgular, kemoterapi alan hastalarda lenfopeni gelişmesinin kötü prognoz belirteci olduğunu doğrulamaktadır.

Lenfopeninin çalışma konumuz olan virüsler dışında 2019 yılında pandemiye neden olan ve dünya genelinde halen devam eden Covid-19 (SARS-CoV-2) ile de ilişkili olduğu, 13 çalışmanın ve toplam 2282 vakanın değerlendirildiği kapsamlı bir meta-analizle ortaya konulmuştur. Buna göre, klinik bakımından ağır Covid 19 hastalarında lenfosit sayısının daha düşük olduğu, lenfosit sayısının 1.5×10^9 / L'den düşük olmasının daha ağır klinik sonuçlarla ilişkili olduğu bildirilmiştir (123).

5.2. Viral Parametrelere Ait Bulguların Tartışılması

Kanser hastalarındaki karışık metabolik ve hematolojik tabloya lenfopeninin eklenmesi ile bakteriyel, fungal, paraziter ve viral enfeksiyonlara yatkınlık artmaktadır. Kanser hastalarında viral enfeksiyonlara yatkınlığın artması morbidite ve mortaliteyi olumsuz olarak etkilemektedir (102).

Lenfopenik kanser hastalarında zaten ağır bir klinik tablo oluşturan kanser ve lenfopeniye viral enfeksiyonların eklenmesi hastalık prognozunu ve tedavi başarısını olumsuz olarak etkilemektedir. Görülen viral enfeksiyonlar çoğunlukla asemptomatik latent enfeksiyonların reaktivasyonlarıdır ve en sık solunum yolu enfeksiyonlarına neden olurlar (124). Kanser hastalarında en sık görülen viral enfeksiyonlar CMV, HSV, EBV, varisella-zoster virüsü (VZV) toplum kökenli solunum virüsleridir (125). En ciddi morbidite, herpes virüsü ailesinin üyeleri tarafından indüklenen aktif enfeksiyondan kaynaklanır (103). Kanser hastalarında viral enfeksiyonların tanısı ve tedavisi kanser olmayan hastalardan daha zor olabilir. Bu nedenle kanser hastalarda viral enfeksiyonların önlenmesi ve enfeksiyon varlığında erken teşhisi çok önemlidir.

Bu çalışmada 9 (% 6,5) hastada EBV pozitifliği, 12 (% 8,7) hastada CMV pozitifliği, 1 (% 0,7) hastada EBV ve CMV pozitifliği saptandı. Hiçbir hastada HSV ve parvovirus B19 pozitifliği saptanmadı. Lineer regresyon analizleri sonucu EBV ve CMV düzeyleri üzerinde lenfosit sayısının etkisi olmadığını gösterdi.

Bu çalışmada yer alan kemoterapi alan lenfopenik hastaların % 54,3'ünde (n=75 hasta) kan tranfüzyonu öyküsü vardır. Kan tranfüzyonunun da viral enfeksiyonlar açısından önemli bir risk faktörü olduğu göz önünde bulundurulmalıdır (126). Çalışmamızda kan transfüzyonu olan hastaların % 10,7'lik kısmında EBV pozitifliği ve yine %8,0'lık kısmında CMV pozitifliği; kan transfüzyonu olmayan hastaların % 9,5'luk kısmında EBV pozitifliği, %11,1'lik kısmında CMV pozitifliği olduğu saptanmıştır. Buna göre, çalışmamızdaki hastalarda kan transfüzyonu CMV görülme sıklığına etki etmiş olabilir.

Ayrıca sonuçlar değerlendirilirken viral hastalıkların görülme sıklıklarının popülasyonlar arasında farklılık gösterdiği ve hastalarda bulunan biyolojik varyasyon da göz önünde bulundurulmalıdır.

5.2.1. EBV Bulgularının Tartışılması

Bu çalışmada tüm hastaların % 6,5, hafif-orta lenfopenik hastaların % 7,5 ağır lenfopenik hastaların % 3,2'lik kısmında EBV enfeksiyonu pozitif olarak saptanmıştır. EBV enfeksiyonunda ciddi derecede atipik lenfositoz (lenfositlerin % 50'den fazlasının azalması veya fonksiyon bozukluğu) görülebilir (15). EBV konak hücreleri latent veya litik formda enfekte edebilir. Sisplatin, 5-florourasil (5-FU) ve taksol dahil olmak üzere çeşitli kemoterapötik ajanlar, tümör hücrelerinde EBV enfeksiyonunun latent formdan litik forma geçişini indükleyebilir (127). Belirtilen çalışmada sisplatin, 5-florourasil (5-FU) ve taksan kullanan hasta oranı % 55 olmakla beraber, bu hastalarda daha önce latent durumda bir EBV enfeksiyonu olmadığı için veya latent-litik geçişi gerçekleşmediği için EBV pozitifliği görülmemiş olabilir.

EBV tipik olarak solid organ ve kök hücre naklinden sonra görülen post-transplant lenfoproliferatif hastalık (PTLD) ile de ilişkilidir. Tüm PTLD vakalarının %55-65 oranındaki kısmının EBV kaynaklı olduğu bildirilmektedir (128). Bu çalışmada lenfopenik kanser hastalarından kök hücre nakli olan hasta sayısı (n=2 hasta, %1,4) az olduğundan EBV enfeksiyonu saptanamamış olabilir.

5.2.2. HSV Bulgularının Tartışılması

Bu çalışmada kemoterapi alan lenfopenik hastaların (n=138) hiçbirinde HSV enfeksiyonu tespit edilememiştir. Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda görülen HSV enfeksiyonları daha invazivdir, daha yavaş iyileşir ve yayılma olasılığı daha yüksektir. Kemoterapi alan hastalarda ağız boşluğunda en sık HSV-1 olmak üzere viral enfeksiyonlar görülebilir. Baş boyun kanserli radyoterapi alan hastalarda oral HSV-1 prevalansının (% 49,8) nötropenik kanser hastalarında görülen prevalansa (%0) göre

çok daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (129). Araştırmacılar özellikle HSV-1 seropozitif olup ağır mukoziti olan hastalarda asiklovir veya valasiklovir ile amprik antiviral tedaviye başlanmasını önermişlerdir (129). Bir çalışmada baş-boyun bölgesinden radyoterapi alan hastaların yalnızca %3,6'sında HSV seropozitifliği bildirilmiştir (130). Buna karşın HSV-1 prevalansının hematopoietik kök hücre nakli olan hastalarda % 80'e ulaşan oranlarda görüldüğü bildirilmiştir (131). HSV enfeksiyonlarının hematolojik maligniteli hastalarda solid tümörlü hastalara kıyasla daha yüsek oranlarda görüldüğü bildirilmiştir. Bu çalışmada lenfopenik kanser hastalarında HSV enfeksiyonu görülmemiş olmasının nedeni hastaların büyük çoğunluğunun (%93,4) solid tümörlü olması olabilir. Yine hasta seçimi yaparken randomize seçim yapmamız ve ağız boşluğunda yara olan hastaları özellikle seçerek çalışmaya dahil etmemiş olmamız sonuçlarımızın güvenilirliğini artırmaktadır.

Sonuçlar değerlendirilirken viral hastalıkların prevalansının popülasyonlar arasında farklılık gösterdiği ve hastalarda bulunan biyolojik varyasyon da göz önünde bulundurulmalıdır.

5.2.3. CMV Bulgularının Tartışılması

Bu çalışmada tüm hastaların % 9,42; hafif-orta lenfopenik hastaların % 7,47; ağır lenfopenik hastaların % 16,12'lik kısmında CMV enfeksiyonu pozitif olarak saptanmıştır. Daha hafif atipik lenfositoz (<%10) CMV mononukleozda, akut HIV, hepatit A ve B, herpes virus 6, herpes simplex, varicella-zoster infeksiyonu, tüberküloz, sifiliz, salmonelloz ve malariada görülebilir (15). Kanser hastalarında CMV enfeksiyonu görülme sıklığı ile ilgili farklı sonuçlar vardır. Bunlardan bir çalışmanın sonucuna göre kanser hastalarının %85'inde CMV enfeksiyonu görüldüğü bildirilmiştir (125). Kök hücre nakli yapılacak bütün hastalarda CMV serolojisinin belirlenmesi tavsiye edilmektedir (132). Alemtuzumab tedavisine bağlı olarak ağır ve uzamış lenfopeni ile hastaların %60-70'inde CMV enfeksiyonu görüldüğü bildirilmiştir (133, 134).

İmmünsüprese hastalarda latent enfeksiyonların re-aktivasyonu önemli klinik sonuçlar doğuracağından, antiviral kemoprofilaksi de göz önünde bulundurulmalıdır (124). Daha önce CMV enfeksiyonu görülen hastalarda CMV reaktivasyonunu önlemek için preemptif olarak gansiklovir, cidofovir, valgansiklovir ve foskarnet kullanımı ile CMV enfeksiyonlarının görülmesinde belirgin azalma görüldüğü bildirilmiştir (133, 134). CMV, asemptomatik viremiden CMV sendromuna (CMV replikasyonu, ateş ve sistemik semptomlar) ve organ yetmezliğine kadar bir dizi belirtiye neden olabilir. CMV kaynaklı retinit, hepatit ve ensefalit iyi tanımlanmış olmasına rağmen, daha sık görülen CMV pnömonisi ve CMV kaynaklı gastrointestinal hastalığın yönetilmesi daha zor olabilir. CMV'nin en önemli ve ölümcül prezentasyonu,% 80 ila% 100'e varan erken mortalite raporları ile pnömonidir. Ayrıca CMV'nin kanser hastalarında görülen akciğer enfeksiyonunun nedenlerinden birisi olduğu bildirilmiştir. Akut lösemi veya lenfoma hastalarında da CMV pnömonisi görülebilmektedir. Fludarabin, sitozin arabinozid, siklofosfamid, metotreksat, alemtuzumab, rituksimab, yüksek doz kortikosteroid gibi T hücre supresyonu yapan ilaçların kullanımında CMV pnömonisi görülme sıklığı artmaktadır (135). Lösemi hastalarında CMV reaktivasyonunun değişken (%2,6->%50) oranlarda görüldüğü bildirilmektedir (124).

Bu çalışmada tüm hastaların % 9,42'lik kısmında CMV enfeksiyonu görülmüş olması, kemoterapi alan hastaların CMV enfeksiyonları bakımından takip edilmesi ve özellikle ağır immünsüprese hastalarda gerekli durumlarda antiviral kemoprolaksi uygulanmasının önemini göz önüne sermektedir. Sonuçlarımız literatürde yer alan kanser hastalarında CMV enfeksiyonu görülme sıklığı oranlarından düşüktür. Bu durum popülasyonlar ve bireyler arası varyasyonlardan kaynaklanıyor olabilir.

5.2.4. Parvovirüs B19 Bulgularının Tartışılması

Bu çalışmada kemoterapi alan lenfopenik hastaların (n=138) hiçbirinde parvovirus B19 enfeksiyonu saptanmamıştır. İmmün sistemi baskılanmış konakçılarda parvovirüs B19 prevalansında artış gözlenmektedir. İmmün sistemi baskılanmış kişilerde parvovirüs B19 enfeksiyonları çocukluk döneminde akut lösemi, yetişkinlerde kronik lenfositer lösemi tablolarına eklenebilmektedir. Bu lösemilere

parvovirus B19 enfeksiyonunun eklenmesi saf eritroid aplaziye neden olabilmektedir (136). Bir çalışmada sistemik kemoterapi alan 127 hastada (59 erkek, 68 kadın) ve 400 sağlıklı gönüllüde parvovirus B19 prevalansı araştırılmıştır. Çalışma sonucunda kemoterapi alan kanser hastalarında parvovirus B19 prevalansı (%61,4) sağlıklı kontrollere göre (%25) istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek çıkmıştır. Araştırmacılar sonuçları yaş gruplarına göre karşılaştırdıklarında 40 yaşından genç insanlarda bu riskin daha fazla olduğunu belirlemişlerdir. Bu çalışmada hastaların yaş ortalamasının 58,93 ± 13,28 yıl olması bu farklılığa neden olmuş olabilir (137).

Hematolojik malignitesi olan 70 hasta ve 20 sağlıklı kişinin dahil edildiği bir çalışmada parvovirus B19 prevalansı real-time PCR ile araştırılmıştır. Hastaların % 36.1'inde ve kontrol grubunun % 15'inde parvovirus B19 DNA'sı tespit edilmiştir (138). İmmunsuprese olan ve yaşları 3-15 arasında değişen 50 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada hastaların %14'ünde parvovirüs B19 DNA'sı tespit edilmiştir. Bu hastaların ALL ve AML tanıları olması dikkat çekicidir (139).

Bu çalışmada hastaların büyük çoğunluğu (%93,4) solid tümörlü olduğundan ve hematolojik maligniteli hasta oranı düşük olduğundan dolayı parvovirus B19 DNA'sı tespit edilememiş olabilir. Sonuçlar değerlendirilirken viral hastalıkların görülme sıklıklarının popülasyonlar arasında farklılık gösterdiği ve hastalarda bulunan biyolojik varyasyon da göz önünde bulundurulmalıdır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Kanser hastalarında lenfopeni gelişmesi önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bu çalışma sonucunda tüm lenfopenik hastaların %65,21'inin lenfopeni teşhisini takip eden 12 ay içinde öldüğü görülmektedir. Ölümün gerçekleştiği ortalama süre 2,42±3,57 aydır. Çalışmamızda lenfopenik olmayan kanser hastalarının dahil edildiği bir kontrol grubu olmadığından, lenfopeninin kanser hastalarında yaşam süresine olan direkt etkisini belirtmemiz mümkün değildir. Gelecekteki çalışmalarımızda lenfopenik olmayan kanser hastalarında yaşam sürelerini belirlemeyi ve sonuçlarımızı karşılaştırmayı planlıyoruz.

- Kliniğimizde takip edilen 138 lenfopenik kanser hastasının % 6,5'luk kısmında EBV'nin pozitif, % 8,7'lik kısmında CMV'nin pozitif, %0,7'lik kısmında ise CMV ile EBV'nin birlikte pozitif olduğu saptanmıştır.

- Kanser hastalarında malignensinin kendine bağlı faktörlerin yanı sıra; immünsüpresyon, kemoterapi ve radyoterapi tedavilerine bağlı birçok faktör nedeniyle viral enfeksiyonların görülme riski artmaktadır.

- Kemoterapinin lenfopenik etkisinin de viral enfeksiyonlara yatkınlığı artırdığı literatürde yer alan çalışmalara göre bilinmektedir. Çalışmamızda lenfopenik olmayan kanser hastalarının dahil edildiği bir kontrol grubu olmadığından, lenfopeninin viral enfeksiyonlara olan direkt etkisini belirtmemiz mümkün değildir. Gelecekteki çalışmalarımızda lenfopenik olmayan kanser hastalarında viral enfeksiyonların görülme sıklığını araştırmayı ve sonuçlarımızı karşılaştırmayı planlıyoruz.

- Kanser hastalarında görülen viral enfeksiyonlar önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Özellikle hematolojik malignensilerde bu risk daha fazla artmaktadır.

- Kanser hastalarında görülebilecek viral enfeksiyonların erken teşhisi için lenfosit sayıları yakın takip edilmeli, özellikle ağır lenfopenik hastalarda gerekirse antiviral profilaksi yaklaşımları gözden geçirilmelidir.

- Literatürde taradığımız kadarıyla, bu çalışma kemoterapi alan lenfopenik kanser hastalarında HSV, CMV, EBV ve parvovirus B19 görülme sıklıklarının birlikte araştırıldığı ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır.

- Özellikle hematolojik kanserlerde ve hematopoietik kök hücre transplantasyonu yapılan hastalarda viral enfeksiyonların önlenmesi ve tedavisi için yakın takip gerekmektedir.

- Tüm bu nedenlerle viral enfeksiyonların kanser mortalite ve morbiditesine olan etkisinin araştırılacağı kapsamlı çalışmaların artmasına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Pavlopoulou A, Spandidos DA, Michalopoulos I. Human cancer databases (review). Oncol Rep 2015;33(1):3-18.
2. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell 2011;144(5):646-74.
3. Ölgen S, Bıçak I, Nebioğlu D. . Angiogenesis ve Kanser Tedavisinde Yeni Yaklaşımlar. Ankara Ecz Fak Dergisi. 2002:193-214.
4. Kemoterapi Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Kanser Daire Başkanlığı, Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı; [Erişim Tarihi: 2 Eylül 2020]. Web Sayfası: "https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-tedavisi/kanser-tedavisi-nelerdir/kemoterapi.html".
5. Altınbaş M, Hepşen S, İmamoğlu İ, et al. Kanser Hastalarının Ölüm Nedenleri ve Sağkalımı Etkileyen Faktörler. Sakarya Tıp Dergisi 2015;5(1):5-9.
6. Mukai M, Oka T. Mechanism and management of cancer-associated thrombosis. J Cardiol 2018;72(2):89-93.
7. Abou Dagher G, El Khuri C, Chehadeh AA, et al. Are patients with cancer with sepsis and bacteraemia at a higher risk of mortality? A retrospective chart review of patients presenting to a tertiary care centre in Lebanon. BMJ Open 2017;7(3):e013502.
8. Mantovani A, Allavena P, Sica A, et al. Cancer-related inflammation. Nature 2008;454(7203):436-44.
9. Bai S, Yang X, Zhang N, et al. Function of tumor infiltrating lymphocytes in solid tumors - a review. Sheng Wu Gong Cheng Xue Bao 2019;35(12):2308-25.
10. Forget P, Khalifa C, Defour JP, et al. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? BMC Res Notes 2017;10(1):12.
11. Li M, Spakowicz D, Burkart J, et al. Change in neutrophil to lymphocyte ratio during immunotherapy treatment is a non-linear predictor of patient outcomes in advanced cancers. J Cancer Res Clin Oncol 2019;145(10):2541-6.
12. Özcan M ÖH, Arat M, Demir M, Soysal T, Özkalemkaş F, Sönmez M. Klinik Uygulamada Hematoloji. Beşinci Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2012. Sayfa 259. .

13. Fleisher TA, Oliveira JB. Functional and molecular evaluation of lymphocytes. J Allergy Clin Immunol 2004;114(2):227-34; quiz 35.
14. Choucair K, Duff JR, Cassidy CS, et al. Natural killer cells: a review of biology, therapeutic potential and challenges in treatment of solid tumors. Future Oncol 2019;15(26):3053-69.
15. Hatipoğlu H, Erkal S, Türkmen S, et al. Enfeksiyon hastalıklarının tanısında laboratuvar bulguları. JOPP Derg 2011;3(1):5-11.
16. Khoruts A, Fraser JM. A causal link between lymphopenia and autoimmunity. Immunol Lett 2005;98(1):23-31.
17. Galon J, Angell HK, Bedognetti D, et al. The continuum of cancer immunosurveillance: prognostic, predictive, and mechanistic signatures. Immunity 2013;39(1):11-26.
18. Pölcher M, Braun M, Friedrichs N, et al. Foxp3(+) cell infiltration and granzyme B(+)/Foxp3(+) cell ratio are associated with outcome in neoadjuvant chemotherapy-treated ovarian carcinoma. Cancer Immunol Immunother 2010;59(6):909-19.
19. Gooden MJ, de Bock GH, Leffers N, et al. The prognostic influence of tumour-infiltrating lymphocytes in cancer: a systematic review with meta-analysis. Br J Cancer 2011;105(1):93-103.
20. Lo CS, Sanii S, Kroeger DR, et al. Neoadjuvant Chemotherapy of Ovarian Cancer Results in Three Patterns of Tumor-Infiltrating Lymphocyte Response with Distinct Implications for Immunotherapy. Clin Cancer Res 2017;23(4):925-34.
21. Tomsová M, Melichar B, Sedláková I, et al. Prognostic significance of CD3+ tumor-infiltrating lymphocytes in ovarian carcinoma. Gynecol Oncol 2008;108(2):415-20.
22. Campian JL, Ye X, Brock M, et al. Treatment-related lymphopenia in patients with stage III non-small-cell lung cancer. Cancer Invest 2013;31(3):183-8.
23. Ray-Coquard I, Cropet C, Van Glabbeke M, et al. Lymphopenia as a prognostic factor for overall survival in advanced carcinomas, sarcomas, and lymphomas. Cancer Res 2009;69(13):5383-91.
24. d'Engremont C, Vernerey D, Pointet AL, et al. Additive value of pre-operative and one-month post-operative lymphocyte count for death-risk

stratification in patients with resectable pancreatic cancer: a multicentric study. BMC Cancer 2016;16(1):823.

25. Liu LT, Chen QY, Tang LQ, et al. The Prognostic Value of Treatment-Related Lymphopenia in Nasopharyngeal Carcinoma Patients. Cancer Res Treat 2018;50(1):19-29.

26. Kou F, Lu Z, Li J, et al. Pretreatment lymphopenia is an easily detectable predictive and prognostic marker in patients with metastatic esophagus squamous cell carcinoma receiving first-line chemotherapy. Cancer Med 2016;5(5):778-86.

27. Grossman SA, Ellsworth S, Campian J, et al. Survival in Patients With Severe Lymphopenia Following Treatment With Radiation and Chemotherapy for Newly Diagnosed Solid Tumors. J Natl Compr Canc Netw 2015;13(10):1225-31.

28. Grossman SA, Ye X, Lesser G, et al. Immunosuppression in patients with high-grade gliomas treated with radiation and temozolomide. Clin Cancer Res 2011;17(16):5473-80.

29. Balmanoukian A, Ye X, Herman J, et al. The association between treatment-related lymphopenia and survival in newly diagnosed patients with resected adenocarcinoma of the pancreas. Cancer Invest 2012;30(8):571-6.

30. Fang P, Jiang W, Davuluri R, et al. High lymphocyte count during neoadjuvant chemoradiotherapy is associated with improved pathologic complete response in esophageal cancer. Radiother Oncol 2018;128(3):584-90.

31. Wild AT, Ye X, Ellsworth SG, et al. The Association Between Chemoradiation-related Lymphopenia and Clinical Outcomes in Patients With Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma. Am J Clin Oncol 2015;38(3):259-65.

32. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, et al. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. Lancet 2007;370(9581):59-67.

33. Ménétrier-Caux C, Ray-Coquard I, Blay JY, et al. Lymphopenia in Cancer Patients and its Effects on Response to Immunotherapy: an opportunity for combination with Cytokines? J Immunother Cancer 2019;7(1):85.

34. Venkatesulu BP, Mallick S, Lin SH, et al. A systematic review of the influence of radiation-induced lymphopenia on survival outcomes in solid tumors. Crit Rev Oncol Hematol 2018;123:42-51.

35. Wijermans PW, Gerrits WB, Haak HL. Severe immunodeficiency in patients treated with fludarabine monophosphate. Eur J Haematol 1993;50(5):292-6.
36. Ray-Coquard I, Favier L, Weber B, et al. Everolimus as second- or third-line treatment of advanced endometrial cancer: ENDORAD, a phase II trial of GINECO. Br J Cancer 2013;108(9):1771-7.
37. Novello S, Camps C, Grossi F, et al. Phase II study of sunitinib in patients with non-small cell lung cancer and irradiated brain metastases. J Thorac Oncol 2011;6(7):1260-6.
38. Mahoney KM, Rennert PD, Freeman GJ. Combination cancer immunotherapy and new immunomodulatory targets. Nat Rev Drug Discov 2015;14(8):561-84.
39. Cossart YE, Field AM, Cant B, et al. Parvovirus-like particles in human sera. Lancet 1975;1(7898):72-3.
40. Servey JT, Reamy BV, Hodge J. Clinical presentations of parvovirus B19 infection. Am Fam Physician 2007;75(3):373-6.
41. Brown KE, Young NS, Alving BM, et al. Parvovirus B19: implications for transfusion medicine. Summary of a workshop. Transfusion 2001;41(1):130-5.
42. Landry ML. Parvovirus B19. Microbiol Spectr 2016;4(3).
43. Anderson LJ. Role of parvovirus B19 in human disease. Pediatr Infect Dis J 1987;6(8):711-8.
44. Scroggie DA, Carpenter MT, Cooper RI, et al. Parvovirus arthropathy outbreak in southwestern United States. J Rheumatol 2000;27(10):2444-8.
45. Molenaar-de Backer MW, Lukashov VV, van Binnendijk RS, et al. Global co-existence of two evolutionary lineages of parvovirus B19 1a, different in genome-wide synonymous positions. PLoS One 2012;7(8):e43206.
46. Duedu KO, Sagoe KW, Ayeh-Kumi PF, et al. The effects of co-infection with human parvovirus B19 and Plasmodium falciparum on type and degree of anaemia in Ghanaian children. Asian Pac J Trop Biomed 2013;3(2):129-39.
47. Kelly HA, Siebert D, Hammond R, et al. The age-specific prevalence of human parvovirus immunity in Victoria, Australia compared with other parts of the world. Epidemiol Infect 2000;124(3):449-57.

48. Mossong J, Hens N, Friederichs V, et al. Parvovirus B19 infection in five European countries: seroepidemiology, force of infection and maternal risk of infection. Epidemiol Infect 2008;136(8):1059-68.
49. Egbuna O, Zand MS, Arbini A, et al. A cluster of parvovirus B19 infections in renal transplant recipients: a prospective case series and review of the literature. Am J Transplant 2006;6(1):225-31.
50. Chorba T, Coccia P, Holman RC, et al. The role of parvovirus B19 in aplastic crisis and erythema infectiosum (fifth disease). J Infect Dis 1986;154(3):383-93.
51. Broliden K. Parvovirus B19 infection in pediatric solid-organ and bone marrow transplantation. Pediatr Transplant 2001;5(5):320-30.
52. Bonvicini F, Mirasoli M, Gallinella G, et al. PNA-based probe for quantitative chemiluminescent in situ hybridisation imaging of cellular parvovirus B19 replication kinetics. Analyst 2007;132(6):519-23.
53. Morey AL, Ferguson DJ, Fleming KA. Combined immunocytochemistry and non-isotopic in situ hybridization for the ultrastructural investigation of human parvovirus B19 infection. Histochem J 1995;27(1):46-53.
54. Bonvicini F, Filippone C, Manaresi E, et al. Peptide nucleic acid-based in situ hybridization assay for detection of parvovirus B19 nucleic acids. Clin Chem 2006;52(6):973-8.
55. Grabarczyk P, Kalińska A, Kara M, et al. Identification and characterization of acute infection with parvovirus B19 genotype 2 in immunocompromised patients in Poland. J Med Virol 2011;83(1):142-9.
56. Pamidi S, Friedman K, Kampalath B, et al. Human parvovirus B19 infection presenting as persistent anemia in renal transplant recipients. Transplantation 2000;69(12):2666-9.
57. Epstein MA, Achong BG, Barr YM. Virus Particles in Cultured Lymphoblasts From Burkitt's Lymphoma. Lancet 1964;1(7335):702-3.
58. Khan G, Miyashita EM, Yang B, et al. Is EBV persistence in vivo a model for B cell homeostasis? Immunity 1996;5(2):173-9.
59. Stevens SJ, Blank BS, Smits PH, et al. High Epstein-Barr virus (EBV) DNA loads in HIV-infected patients: correlation with antiretroviral therapy and quantitative EBV serology. Aids 2002;16(7):993-1001.

60. zur Hausen H, Schulte-Holthausen H, Klein G, et al. EBV DNA in biopsies of Burkitt tumours and anaplastic carcinomas of the nasopharynx. Nature 1970;228(5276):1056-8.
61. Wolf H, zur Hausen H, Becker V. EB viral genomes in epithelial nasopharyngeal carcinoma cells. Nat New Biol 1973;244(138):245-7.
62. Cohen JI. Epstein-Barr virus infection. N Engl J Med 2000;343(7):481-92.
63. Cohen JI, Bollard CM, Khanna R, et al. Current understanding of the role of Epstein-Barr virus in lymphomagenesis and therapeutic approaches to EBV-associated lymphomas. Leuk Lymphoma 2008;49 Suppl 1(Suppl 1):27-34.
64. Hsu JL, Glaser SL. Epstein-barr virus-associated malignancies: epidemiologic patterns and etiologic implications. Crit Rev Oncol Hematol 2000;34(1):27-53.
65. Hjalgrim H FJ, Melbye M. The epidemiology of EBV and its association with malignant disease. In: Arvin A, Campadelli-Fiume G, Mocarski E, et al., editors. Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis. Cambridge: Cambridge University Press; 2007. Chapter 53. [Erişim tarihi: 2 Eylül 2020] Web Sayfası: "https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK47424/"
66. Langenberg AG, Corey L, Ashley RL, et al. A prospective study of new infections with herpes simplex virus type 1 and type 2. Chiron HSV Vaccine Study Group. N Engl J Med 1999;341(19):1432-8.
67. Looker KJ, Magaret AS, May MT, et al. Global and Regional Estimates of Prevalent and Incident Herpes Simplex Virus Type 1 Infections in 2012. PLoS One 2015;10(10):e0140765.
68. Oliver L, Wald A, Kim M, et al. Seroprevalence of herpes simplex virus infections in a family medicine clinic. Arch Fam Med 1995;4(3):228-32.
69. Xu F, Sternberg MR, Kottiri BJ, et al. Trends in herpes simplex virus type 1 and type 2 seroprevalence in the United States. Jama 2006;296(8):964-73.
70. Szinnai G, Schaad UB, Heininger U. Multiple herpetic whitlow lesions in a 4-year-old girl: case report and review of the literature. Eur J Pediatr 2001;160(9):528-33.
71. Anderson BJ. The epidemiology and clinical analysis of several outbreaks of herpes gladiatorum. Med Sci Sports Exerc 2003;35(11):1809-14.

72. Ng PP, Sun YJ, Tan HH, et al. Detection of herpes simplex virus genomic DNA in various subsets of Erythema multiforme by polymerase chain reaction. Dermatology 2003;207(4):349-53.
73. Wollenberg A, Wetzel S, Burgdorf WH, et al. Viral infections in atopic dermatitis: pathogenic aspects and clinical management. J Allergy Clin Immunol 2003;112(4):667-74.
74. Pinna AD, Rakela J, Demetris AJ, et al. Five cases of fulminant hepatitis due to herpes simplex virus in adults. Dig Dis Sci 2002;47(4):750-4.
75. Workowski KA, Bolan GA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR Recomm Rep 2015;64(Rr-03):1-137.
76. Cohen JI, Corey GR. Cytomegalovirus infection in the normal host. Medicine (Baltimore) 1985;64(2):100-14.
77. Horwitz CA, Henle W, Henle G, et al. Clinical and laboratory evaluation of cytomegalovirus-induced mononucleosis in previously healthy individuals. Report of 82 cases. Medicine (Baltimore) 1986;65(2):124-34.
78. Ko JH, Peck KR, Lee WJ, et al. Clinical presentation and risk factors for cytomegalovirus colitis in immunocompetent adult patients. Clin Infect Dis 2015;60(6):e20-6.
79. Krech U. Complement-fixing antibodies against cytomegalovirus in different parts of the world. Bull World Health Organ 1973;49(1):103-6.
80. Ho M. Epidemiology of cytomegalovirus infections. Rev Infect Dis 1990;12 Suppl 7:S701-10.
81. Staras SA, Dollard SC, Radford KW, et al. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in the United States, 1988-1994. Clin Infect Dis 2006;43(9):1143-51.
82. Colugnati FA, Staras SA, Dollard SC, et al. Incidence of cytomegalovirus infection among the general population and pregnant women in the United States. BMC Infect Dis 2007;7:71.
83. Laing RB, Dykhuizen RS, Smith CC, et al. Parenteral ganciclovir treatment of acute CMV infection in the immunocompetent host. Infection 1997;25(1):44-6.

84. Fernández-Ruiz M, Muñoz-Codoceo C, López-Medrano F, et al. Cytomegalovirus myopericarditis and hepatitis in an immunocompetent adult: successful treatment with oral valganciclovir. Intern Med 2008;47(22):1963-6.
85. Metafuni E, Chiusolo P, Sica S, et al. Foscarnet treatment of cytomegalovirus infection in haploidentical or unrelated donor transplants. Bone Marrow Transplant 2018;53(12):1560-7.
86. Chee SP, Bacsal K, Jap A, et al. Clinical features of cytomegalovirus anterior uveitis in immunocompetent patients. Am J Ophthalmol 2008;145(5):834-40.
87. Plummer M, de Martel C, Vignat J, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. Lancet Glob Health 2016;4(9):e609-16.
88. de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. Lancet Oncol 2012;13(6):607-15.
89. Khan G, Hashim MJ. Global burden of deaths from Epstein-Barr virus attributable malignancies 1990-2010. Infect Agent Cancer 2014;9(1):38.
90. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. J Clin Pathol 2002;55(4):244-65.
91. Yan SY, Fan JG, Qio L. Hepatitis B Virus (HBV) Infection and Hepatocellular Carcinoma- New Insights for an Old Topic. Curr Cancer Drug Targets 2017;17(6):505-11.
92. Palmer WC, Patel T. Are common factors involved in the pathogenesis of primary liver cancers? A meta-analysis of risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma. J Hepatol 2012;57(1):69-76.
93. Lin H, Rutstein R, Cantor J, et al. Cholangiocarcinoma in a young woman with perinatally acquired HIV. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2013;56(6):e43-6.
94. Weiss RA, Whitby D, Talbot S, et al. Human herpesvirus type 8 and Kaposi's sarcoma. J Natl Cancer Inst Monogr 1998;(23):51-4.
95. Facciolà A, Venanzi Rullo E, Ceccarelli M, et al. Kaposi's sarcoma in HIV-infected patients in the era of new antiretrovirals. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2017;21(24):5868-9.

96. Tsao SW, Tsang CM, Lo KW. Epstein-Barr virus infection and nasopharyngeal carcinoma. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2017;372(1732).
97. Murray PG, Young LS. An etiological role for the Epstein-Barr virus in the pathogenesis of classical Hodgkin lymphoma. Blood 2019;134(7):591-6.
98. Aboulafia DM. Non-Hodgkin lymphoma in people with HIV. Lancet HIV 2019;6(4):e209-e10.
99. Suarez F, Lecuit M. Infection-associated non-Hodgkin lymphomas. Clin Microbiol Infect 2015;21(11):991-7.
100. Moore PS, Chang Y. Why do viruses cause cancer? Highlights of the first century of human tumour virology. Nat Rev Cancer 2010;10(12):878-89.
101. Şendur MAN, Aksoy S. Kanser Hastalarında Bozulmuş Enfeksiyon Savunması. Türkiye Klinikleri Tıbbi Onkoloji-Özel Konular 2012;5(4):1-8.
102. Şendur MAN, Aksoy S. Kanser Hastalarında Viral Enfeksiyonlar. Türkiye Klinikleri Tıbbi Onkoloji-Özel Konular 2012;5(4):55-62.
103. Alıcı Ö, Akbaş E, Alıcı S. Kanser hastalarında fırsatçı enfeksiyonlar. Türk Onkoloji Dergisi 2008;23(3):153-62.
104. Lissoni P, Brivio F, Fumagalli L, et al. Efficacy of cancer chemotherapy in relation to the pretreatment number of lymphocytes in patients with metastatic solid tumors. Int J Biol Markers 2004;19(2):135-40.
105. Dahlin AM, Henriksson ML, Van Guelpen B, et al. Colorectal cancer prognosis depends on T-cell infiltration and molecular characteristics of the tumor. Mod Pathol 2011;24(5):671-82.
106. Anitei MG, Zeitoun G, Mlecnik B, et al. Prognostic and predictive values of the immunoscore in patients with rectal cancer. Clin Cancer Res 2014;20(7):1891-9.
107. An Y, Gao S, Zhao WC, et al. Transforming growth factor-β and peripheral regulatory cells are negatively correlated with the overall survival of hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol 2018;24(25):2733-40.
108. Jacquelot N, Roberti MP, Enot DP, et al. Predictors of responses to immune checkpoint blockade in advanced melanoma. Nat Commun 2017;8(1):592.
109. Wyllie DH, Bowler IC, Peto TE. Relation between lymphopenia and bacteraemia in UK adults with medical emergencies. J Clin Pathol 2004;57(9):950-5.

110. Kitayama J, Yasuda K, Kawai K, et al. Circulating lymphocyte number has a positive association with tumor response in neoadjuvant chemoradiotherapy for advanced rectal cancer. Radiat Oncol 2010;5:47.
111. Mitrovic Z, Perry AM, Suzumiya J, et al. The prognostic significance of lymphopenia in peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphomas: a study of 826 cases from the International Peripheral T-cell Lymphoma Project. Am J Hematol 2012;87(8):790-4.
112. Heo J, Chun M, Noh OK, et al. Sustaining Blood Lymphocyte Count during Preoperative Chemoradiotherapy as a Predictive Marker for Pathologic Complete Response in Locally Advanced Rectal Cancer. Cancer Res Treat 2016;48(1):232-9.
113. Campian JL, Ye X, Sarai G, et al. Severe Treatment-Related Lymphopenia in Patients with Newly Diagnosed Rectal Cancer. Cancer Invest 2018;36(6):356-61.
114. Teng F, Mu D, Meng X, et al. Tumor infiltrating lymphocytes (TILs) before and after neoadjuvant chemoradiotherapy and its clinical utility for rectal cancer. Am J Cancer Res 2015;5(6):2064-74.
115. Zhu YW, Feng TB, Zhou XJ, et al. Routine Hemostasis and Hemogram Parameters: Valuable Assessments for Coagulation Disorder and Chemotherapy in Cancer Patients. Chin Med J (Engl) 2016;129(15):1772-7.
116. Darvin P, Toor SM, Sasidharan Nair V, et al. Immune checkpoint inhibitors: recent progress and potential biomarkers. Exp Mol Med 2018;50(12):1-11.
117. Borg C, Ray-Coquard I, Philip I, et al. CD4 lymphopenia as a risk factor for febrile neutropenia and early death after cytotoxic chemotherapy in adult patients with cancer. Cancer 2004;101(11):2675-80.
118. Péron J, Cropet C, Tredan O, et al. CD4 lymphopenia to identify end-of-life metastatic cancer patients. Eur J Cancer 2013;49(5):1080-9.
119. Trédan O, Manuel M, Clapisson G, et al. Patients with metastatic breast cancer leading to CD4+ T cell lymphopaenia have poor outcome. Eur J Cancer 2013;49(7):1673-82.
120. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. Nat Rev Immunol 2013;13(12):862-74.

121. Markwart R, Condotta SA, Requardt RP, et al. Immunosuppression after sepsis: systemic inflammation and sepsis induce a loss of naïve T-cells but no enduring cell-autonomous defects in T-cell function. PLoS One 2014;9(12):e115094.
122. Chu-Yuan H, Jing P, Yi-Sheng W, et al. The impact of chemotherapy-associated neutrophil/ lymphocyte counts on prognosis of adjuvant chemotherapy in colorectal cancer. BMC Cancer 2013;13:177.
123. Zhao Q, Meng M, Kumar R, et al. Lymphopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A systemic review and meta-analysis. Int J Infect Dis 2020;96:131-5.
124. Sandherr M, Einsele H, Hebart H, et al. Antiviral prophylaxis in patients with haematological malignancies and solid tumours: Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Oncology (DGHO). Ann Oncol 2006;17(7):1051-9.
125. Angarone M, Ison MG. Prevention and early treatment of opportunistic viral infections in patients with leukemia and allogeneic stem cell transplantation recipients. J Natl Compr Canc Netw 2008;6(2):191-201.
126. Avcı İY TV, Çınar E. Kan nakli ile bulaşan enfeksiyon hastalıkları. Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences 2000;20(5):317-324.
127. Feng WH, Israel B, Raab-Traub N, et al. Chemotherapy induces lytic EBV replication and confers ganciclovir susceptibility to EBV-positive epithelial cell tumors. Cancer Res 2002;62(6):1920-6.
128. Al-Mansour Z, Nelson BP, Evens AM. Post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD): risk factors, diagnosis, and current treatment strategies. Curr Hematol Malig Rep 2013;8(3):173-83.
129. Elad S, Zadik Y, Hewson I, et al. A systematic review of viral infections associated with oral involvement in cancer patients: a spotlight on Herpesviridea. Support Care Cancer 2010;18(8):993-1006.
130. Epstein JB, Gorsky M, Hancock P, et al. The prevalence of herpes simplex virus shedding and infection in the oral cavity of seropositive patients undergoing head and neck radiation therapy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2002;94(6):712-6.

131. Wingard JR. Oral complications of cancer therapies. Infectious and noninfectious systemic consequences. NCI Monogr 1990;(9):21-6.
132. George B, Pati N, Gilroy N, et al. Pre-transplant cytomegalovirus (CMV) serostatus remains the most important determinant of CMV reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the era of surveillance and preemptive therapy. Transpl Infect Dis 2010;12(4):322-9.
133. Laurenti L, Piccioni P, Cattani P, et al. Cytomegalovirus reactivation during alemtuzumab therapy for chronic lymphocytic leukemia: incidence and treatment with oral ganciclovir. Haematologica 2004;89(10):1248-52.
134. Martin SI, Marty FM, Fiumara K, et al. Infectious complications associated with alemtuzumab use for lymphoproliferative disorders. Clin Infect Dis 2006;43(1):16-24.
135. Arslan Ç. Kanser Hastalarında Enfeksiyon Kaynakları ve Sık Görülen Mikrobiyal Patojenler. Türkiye Klinikleri Tıbbi Onkoloji-Özel Konular 2012;5(4):21-9.
136. Torres HA, Chemaly RF. Viral infection or reactivation in patients during treatment with dasatinib: a call for screening? Leuk Lymphoma 2007;48(12):2308-9.
137. Kuo SH, Lin LI, Chang CJ, et al. Increased risk of parvovirus B19 infection in young adult cancer patients receiving multiple courses of chemotherapy. J Clin Microbiol 2002;40(11):3909-12.
138. Zaki SA. Detection of human parvovirus B19 in cancer patients using ELISA and real-time PCR. Indian J Med Microbiol 2012;30(4):407-10.
139. Işik N, Ağaçfidan A, Ağirbaşli H, et al. The use of real-time polymerase chain reaction and enzyme immunoassay for the diagnosis of acute parvovirus B19 infections in immunosuppressed patients. Mikrobiyol Bul 2003;37(4):277-83.