



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HEMATOPOETİK SİSTEM MALİGNİTELERİNDE VE SOLİD TÜMÖR TANILI  
HASTALARDA CMV ENFEKSİYONLARININ RETROSPEKTİF  
DEĞERLENDİRİLMESİ

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Dr. SABİNA GURBANLI

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Hikmet Gülşah Tanyıldız

İSTANBUL 2025





T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HEMATOPOETİK SİSTEM MALİGNİTELERİNDE VE SOLİD TÜMÖR TANILI  
HASTALARDA CMV ENFEKSİYONLARININ RETROSPEKTİF  
DEĞERLENDİRİLMESİ

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Dr. SABİNA GURBANLİ

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Hikmet Gülşah Tanyıldız

İSTANBUL 2025

# İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ .....	II
KISALTMALAR .....	III
ŞEKİL LİSTESİ .....	V
TABLO LİSTESİ .....	VI
ÖZET .....	1
SUMMARY .....	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	5
1.1 GİRİŞ .....	5
1.2 AMAÇ .....	7
2. GENEL BİLGİLER .....	8
2.1 SİTOMEGALOVİRÜS .....	8
2.1.1. VİROLOJİ .....	8
2.1.2. BULAŞ YOLLARI VE EPİDEMİYOLOJİ .....	8
2.1.3. PATOFİZYOLOJİ .....	9
2.1.4. KLİNİK .....	9
2.1.5. TANI .....	11
2.1.6. TEDAVİ .....	13
2.1.7. ÖNLEME .....	15
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER .....	17
3.1 İSTATİSTİKSEL ANALİZ .....	18
4. BULGULAR .....	19
5. TARTIŞMA .....	30
6. SONUÇ .....	37
KAYNAKLAR .....	38
EKLER .....	41
EK-1: Etik Kurul Onayı .....	41
ÖZGEÇMİŞ .....	44

## ÖNSÖZ

*Tıpta uzmanlık eğitimimi geçirdiğim İstanbul Tıp Fakültesinde bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, üzerimde emeği büyük olan Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Elmas Zeynep İnce başta olmak üzere Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm saygıdeğer öğretim üyelerine,*

*Tez çalışmamın yürütülmesinde yol gösterici olan, desteğini hep hissettiğim, öğrencisi olmaktan mutluluk duyduğum saygıdeğer hocam Doç. Dr. Hikmet Gülşah Tanyıldız'a,*

*Tez için araştırma aşamasında yardımlarını esirgemeyen İTF Çocuk Hematoloji ve Onkoloji ve Çocuk Enfeksiyon ekibine,*

*Berber çalışmaktan mutluluk duyduğum uzman doktor, hemşire ve personel ekibimize,*

*Burada çalışmayı çok keyifli kılan, her zorluğu beraber aştığımız, birçok duyguyu paylaştığımız eş kıdemlerim Özge, İrem, Cansu, Erva, Yağmur, Şimal, Onur, Nurane ve Elif'e ve tüm asistan arkadaşlarıma,*

*Türkiye'de bana aile olan, çok güzel anılar biriktirdiğim ve bana tez sürecinde desteğini hep hissettiren sevgili arkadaşlarım Şehri, Parvana, Nezrin, Özge ve Mahire'ye,*

*Ne kadar kavgaya etsen de varlıklarına hep şükrettiğim sevgili abim Sebuhi ve kardeşim Aysel'e,*

*Uzaktan olsam bile sevgisini ve desteğini hep hissettiğim canım annem Naile ve babam Taşkın'e*

*Sonsuz teşekkürler...*

*Sabina Gurbanli*

*İstanbul 2025*



**KCFT:** Karaciğer fonksiyon testleri

**KİT:** Kemik iliği transplantasyonu

**KrKl:** Kreatinin klirensi

**KT:** kemoterapi

**MSS:** Merkezi sinir sistemi

**NASBA:** nucleic acid-based sequence amplification

**NHL:** Non-Hodgkin lenfoma

**NK:** Natural killer

**PLT:** platelet (trombosit)

**PCR:** Polimeraz zincir reaksiyonu

**RSV:** respiratuar sinsityal virüs

**SOT:** Solid organ transplantasyonu

**TDP:** taze donmuş plazma

**VYA:** Vücut yüzey alanı

**VZV:** Varisella-Zoster virüsü

**YBÜ:** Yoğun bakım ünitesi

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Hastaların primer tanılarına göre dağılımı.....	19
Şekil 2. CMV saptanan dokuların dağılımı. ....	24
Şekil 3. Viremi derecesine göre grupların dağılımı. ....	26
Şekil 4. Klinik bulguların dağılımı. ....	27



**TABLO LİSTESİ**

Tablo 1. Pediatrik KİT hastalarında antiviral profilaksi ve tedavi (27).....	16
Tablo 2. Yaş ve tanı yaşına göre CMV pozitif ve negatif grupların karşılaştırılması. ...	20
Tablo 3. CMV pozitif ve negatif gruplarda hastaların özelliklerinin karşılaştırılması. ...	21
Tablo 4. CMV pozitif ve negatif gruplarda hastaların bazal Ig seviyelerinin karşılaştırılması. ....	22
Tablo 5. CMV pozitif ve negatif gruplarda hastaların kan ürünü transfüzyon geçmişlerinin karşılaştırılması. ....	23
Tablo 6. Radyoterapi alma durumlarına göre CMV pozitif ve negatif grupların karşılaştırılması. ....	23
Tablo 7. Tanı gruplarına göre pozitif test, total test ve pozitiflik oranının karşılaştırılması. ....	24
Tablo 8. Klinik bulgu olmasına göre KT başlangıcından viremiye kadar geçen sürenin ve en yüksek CMV titrelerinin karşılaştırılması. ....	25
Tablo 9. Viremi derecesine göre grupların klinik bulgu açısından değerlendirilmesi....	26
Tablo 10. Tedavi gruplarına göre laboratuvar değerleri ve tedavi süresinin karşılaştırılması. ....	27
Tablo 11. CMV viremi derecesine göre grupların tedavi durumlarının karşılaştırılması. ....	28
Tablo 12. Preemptif tedavi alma durumu ile klinik bulgu olması arasındaki ilişki.....	29
Tablo 13. Tedavi alma durumuna göre viremi süresinin karşılaştırılması.....	29

## ÖZET

### **Hematopoetik Sistem Malignitelerinde ve Solid Tümör Tanılı Hastalarda CMV Enfeksiyonlarının Retrospektif Değerlendirilmesi**

**Giriş:** CMV enfeksiyonu dünya genelinde yaygın olup, genel popülasyonda nonspesifik semptomlarla seyredebilir. Buna karşın, primer veya sekonder immün yetmezlik olgularında yüksek morbidite ve mortalite sebebi olarak karşımıza çıkmaktadır. Kemik iliği nakli sonrası CMV enfeksiyonu ile ilgili birçok çalışma bulunmakla birlikte, nakil olmayan kanser hastalarında bu enfeksiyonları değerlendiren çalışma sayısı oldukça sınırlıdır.

**Amaç:** Bu çalışmada 2020-2024 yılları arasında merkezimizde lösemi, lenfoma ve solid tümör nedeni ile takip edilen çocuk hastaların CMV viremişi ve enfeksiyonu açısından klinik, laboratuvar, mikrobiyolojik olarak değerlendirilmesi ve bu enfeksiyonun oluşması için olası risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Tek merkezli retrospektif çalışmaya İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı'nda 1 Ocak 2020 - 31 Aralık 2024 tarihleri arasında hematolojik-onkolojik malignite sebebi ile izlenen ve sistemik kemoterapi alan, tedavi sırasında yaşı 1 ay-18 yıl arası olan, 186 çocuk hasta alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen hasta verileri hastane otomasyon sistemi ve arşiv dosyaları üzerinden incelenmiştir.

**Bulgular:** Çalışmaya hematolojik-onkolojik malignite sebebi ile merkezimizde takip edilen 186 hasta alındı. Bunlardan 104'ü (%55,9) erkek, 82'si (%44,1) kız, medyan yaşı 9 yıl idi. Hastalar tanılarına göre lösemi (n=50, %26,9), lenfoma (n=36, %19,4), solid tümörler olmak (n=100, %%53,8) üzere 3 ana gruba ayrıldı. Toplam 35 hastanın (%18,8) izleminin en az bir döneminde CMV enfeksiyonu geçirdiği görüldü. CMV negatif ve pozitif gruplar karşılaştırıldığında CMV pozitif grubun yaş ortalaması daha düşüktü (p=0,034). Lösemi tanılı hastalarda lenfoma ve solid tümörlere göre CMV pozitifliği daha sıktı (p=0,005). Yüksek risk grubundaki hastalarda CMV enfeksiyonu daha sık görülmekteydi (p=0,037). Tüm hastaların kemoterapi öncesi bakılan bazal IgG, IgA, IgM değerlerinin, kan ürünü transfüzyon sayılarının ve özellikle solid tümörlerde radyoterapi uygulanmasının CMV enfeksiyonu ile ilişkili olmadığı görüldü. CMV pozitifliği saptanan hastaların medyan lenfosit, nötrofil ve trombosit sayılarının normalin altında olduğu görüldü. Lenfosit sayısının anlamlı olmasa da (p=0,435),

viremi derecesi ile ilişkisi tespit edildi. Klinik bulgu ile viremi derecesi arasında bağlantı görülmedi.

**Sonuç:** Sistemik kemoterapi alan hastalarda sekonder immün disregülasyon sebebi ile CMV enfeksiyonu/reaktivasyonu sık görülebilmektedir. Bu hasta grubunda risk değerlendirilmesinin yapılması ve tarama/takip programlarının belirlenmesi, hastalığın erken tanı ve tedavisi ile komplikasyonların önlenmesini sağlayacaktır. Bu konuda daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** çocuk, onkoloji, hematoloji, kemoterapi, sitomegalovirüs, enfeksiyon

## SUMMARY

### **Retrospective Evaluation of CMV Infections in Patients with Hematopoietic System Malignancies and Solid Tumors**

**Introduction:** CMV (Cytomegalovirus) infection is ubiquitous and typically presents with mild nonspecific symptoms in the general population. However, in the presence of primary or secondary immune deficiencies, CMV infection can lead to high morbidity and mortality. Although several studies have been conducted on CMV infection following bone marrow transplantation, there are limited studies evaluating these infections in non-transplanted cancer patients.

**Objective:** The aim of this study is to clinically, laboratory, and microbiologically assess CMV viremia and infection in pediatric patients followed up for leukemia, lymphoma, and solid tumors at our center between 2020 and 2024, as well as to identify potential risk factors for the development of these infections.

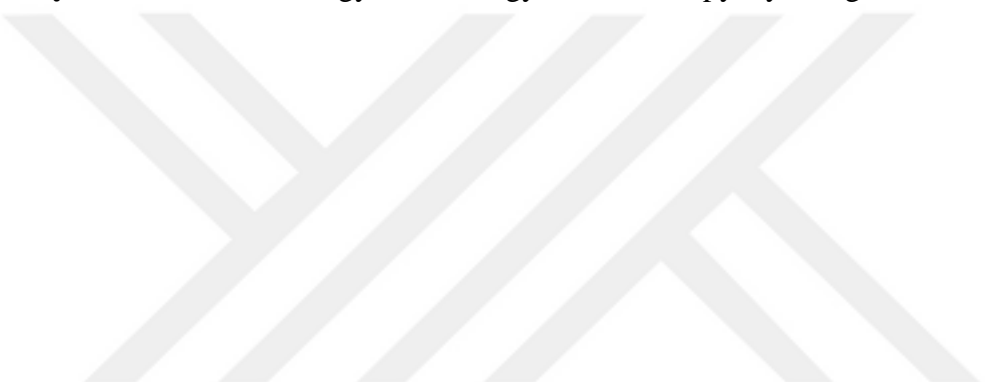
**Methods:** This single-center retrospective study included 186 pediatric patients aged 1 month-18 years, who were followed for hematologic or oncological malignancies and received systemic chemotherapy at the Department of Pediatric Health and Diseases, Division of Pediatric Hematology and Oncology, Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, between January 1, 2020, and December 31, 2024. Patient data were reviewed through the hospital automation system and archived records.

**Results:** A total of 186 patients followed up for hematologic-oncological malignancies were included in the study. Among them, 104 were male (55.9%), 82 were female (44.1%), and the median age was 9 years. The patients were grouped into three main categories based on their diagnoses: leukemia (n=50, 26.9%), lymphoma (n=36, 19.4%), and solid tumors (n=100, 53.8%). It was found that 35 patients (18.8%) had CMV infection at least at one point during their follow-up. When comparing CMV-negative and CMV-positive groups, the mean age of the CMV-positive group was significantly lower (p=0.034). CMV positivity was more frequent in patients with leukemia compared to those with lymphoma and solid tumors (p=0.005). CMV infection was more common in high-risk group patients (p=0.037). There was no significant relationship between CMV infection and baseline IgG, IgA, IgM levels, the number of blood

product transfusions, or the use of radiotherapy, particularly in patients with solid tumors. The median lymphocyte, neutrophil, and platelet counts in patients with CMV infection were below normal levels. Although the relationship between lymphocyte count and viremia was not statistically significant ( $p=0.435$ ), it was found to be related. No connection was observed between clinical symptoms and viremia levels.

**Conclusion:** CMV infection/reactivation is frequently observed in patients undergoing systemic chemotherapy due to secondary immune dysregulation. Risk assessment in this patient group and the establishment of screening and follow-up programs will facilitate early diagnosis and treatment, thus preventing complications. Further large-scale studies are needed in this regard.

**Keywords:** child, oncology, hematology, chemotherapy, cytomegalovirus, infection



# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

## 1.1 GİRİŞ

Sitomegalovirüs (CMV) – Herpesviridae ailesine mahsus bir DNA virüsüdür. Genellikle çocukluk çağında primer enfeksiyona sebep olduktan sonra lökositlerde latent olarak kaldığı bilinmektedir. İmmünkompetan konakta lenfopeni, hepatosplenomegali, lenfadenopati ve ateş ile karakterize olan hafif enfeksiyon ile prezente olmasına karşın, immünkompromize hastalarda ölüm ile sonuçlanabilen ağır enfeksiyonlara sebep olabilmektedir. Bunların arasında primer immün yetmezliği olan veya immünsüpresif tedavi alanlar, hematopoetik kök hücre veya solid organ transplantasyonu yapılanlar sayılabilir (1).

Virüs geçişi enfekte vücut sıvıları ile temas, transplasental, kan ürünü transfüzyonu ve organ transplantasyonu yolları ile olabilmektedir. İmmün yetmezliği veya hematolojik malignitesi olan hastalarda CMV çoklu organ yayılımı yapabilmesi sebebi ile önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Bu hastalarda kan transfüzyonu yolu ile CMV bulaş olasılığı önemli sorun oluşturmaktadır (2).

Akut lenfoblastik lösemi tedavisi sırasında CMV reaktivasyonu ile ilişkili viremler nadir görülmesine karşın, retinit gibi organ tutulumu ile giden CMV vakalarının artan sayıda bildirildiği gösterilmektedir. CMV enfeksiyonunun alttaki primer hematolojik malignitenin tedavisine olan olumsuz etkisi ile ilgili literatürde az sayıda veri vardır (3).

CMV enfeksiyonunun prevalansı genellikle gelişmekte olan ülkelerde veya gelişmiş ülkelerin düşük sosyo-ekonomik düzeye sahip olan kesiminde daha yüksektir (4).

Hematopoetik sistem maligniteli hastalarda CMV sıklığı ile ilgili çalışmalar genellikle az sayıdaki popülasyonda yapılmıştır. Hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHT) yapılmayan, kemoterapi alan immünsüprese hastalarda CMV insidansını ve CMV hastalığının gelişmesi için risk faktörlerinin tanımlanmasını amaçlayan çalışma sayısı yeterli değildir. Daha çok kök hücre nakli ile CMV arasındaki ilişkiyi yansıtan çalışmalarla karşılaşmaktayız. HKHT yapılan hastalarda CMV enfeksiyonu %12-65 arası olarak bildirilmiş olup, bunlardan %6-18’inde pnömoni, retinit, gastrointestinal hastalık gibi uç organ hasarı gelişmiştir (5).

CMV tanısında kandan, plazmadan, lökositlerden, vücut sıvılarından (idrar, beyin omurilik sıvısı, bronkoalveolar lavaj sıvısı) veya dokulardan (biyopsi materyali) virüsün izole

edilmesi kullanılabilir. CMV viremisinin saptanmasında, izleminde ve antiviral tedaviye cevabın değerlendirilmesinde kantitatif sonuç vermesi, ulaşılabilir, hızlı ve duyarlı olması nedeni ile yaygın olarak Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) adı verilen metod kullanılır(6).

CMV enfeksiyonunun tedavisinde gansiklovir, valgansiklovir (oral), foskarnet ve sidofovir gibi seçenekler kullanılabilir. İlaçların kullanımı zamanı toksisiteleri göz önünde bulundurulmalı ve ona uygun izlem yapılmalıdır (4).

## 1.2 AMAÇ

İmmünsüprese hastalarda CMV enfeksiyonu önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Bu çalışmada İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı'nda lösemi, lenfoma ve solid tümör nedeni ile takip edilen, yaşları 1 ay-18 yıl arasında değişen, sistemik kemoterapi alan immünsüprese olan 186 hastanın CMV açısından değerlendirilmesi ve elde edilecek bilgiler ışığında söz konusu hasta popülasyonunun izlem, tanı ve tedavisinin iyileştirilmesi, olası risk faktörlerinin tespit edilmesi sonucu hastalığı önleme yollarının belirlenmesi hedeflenmektedir.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 SİTOMEGALOVİRÜS

#### 2.1.1. VİROLOJİ

Sitomegalovirüs (CMV) veya insan Herpes virüs 5 - Herpesviridae familyasının Betaherpesvirinae alt familyasına ait çift sarmallı bir DNA virüsüdür (1). Tahmin edilen boyutu 190nm olan bu virüsün insan herpes virüsleri içinde en büyük genoma sahip olduğu bilinmektedir. Virüsün replikasyonu in vivo neredeyse tüm hücre tipi ve dokularda olmasına karşın, in vitro replikasyonu fibroblast ve epitel doku hücrelerinde olmaktadır(7).

#### 2.1.2. BULAŞ YOLLARI VE EPİDEMİYOLOJİ

CMV, seroprevalansı %30 ila %100 arasında değişen dünyaca yaygın olan bir virüstür. Prevalansı yaş ile doğru, kültür ve sosyoekonomik durum ile ters orantılı olarak değişmektedir (8).

Genellikle asemptomatik veya hafif, nonspesifik semptomlar ile geçen primer enfeksiyon sonrası virüsün idrar, tükürük, gözyaşı, sperm, servikal sıvı gibi vücut sıvıları ile haftalar veya aylarca yayılmaya devam etmesi bu kadar yaygın olmasına olanak sağlamaktadır. Virüsün diğer bir özelliği ise yüksek transplasental geçiş göstermesidir. Yenidoğanların yaklaşık %0.5-%2-sinin anne karnında CMV ile enfekte olduğu ve doğduklarında virüs saçıkları bilinmektedir. Ancak bunlardan yalnızca %10 kadarında konjenital CMV enfeksiyonu bulguları görülmektedir (9).

Hastanede yatan hastalarda kan ürünü transfüzyonları ve organ transplantasyonu yolu da virüsün bulaşı ve yayılımı için önem arz etmektedir. Transplantasyon yolu ile seronegatif alıcıya seropozitif vericiden virüs aktarılması mümkün olduğu gibi, seropozitif alıcının latent enfeksiyonunun aktifleşmesi nedeni ile de hastalık gelişmesi görülebilmektedir (10). İkinci durum kemik iliği transplantasyonunda solid organ transplantasyonuna (SOT) nazaran daha sık görülmektedir (4).

Kırmızı kan transfüzyonlarında lökositlerin azaltılması ve CMV enfekte donörlerin daha etkili tespitini sağlayan iyileştirmelerden önce kan transfüzyonu ile CMV transmisyonu transfüze edilen kan miktarı ile orantılı şekilde yaygın olarak görülmekte idi. Transfüzyon ilişkili CMV sıklıkla semptomatik olup, trombositopeni ve hepatite sebep olmakta idi (7).

### 2.1.3. PATOFİZYOLOJİ

CMV endotelial, epitelyal doku hücreleri, düz kas hücreleri, kan hücreleri dahil konakçının birçok hücrelerini enfekte etme kapasitesine sahip bir virüstür. Konakçı hücrelerine dahil olduktan sonra virüs genomu yaklaşık 12 saat içinde gerçekleşecek olan transkripsiyon ve replikasyon için nükleusa taşınır. Replikasyon sonrası genelde yavaş ilerleyen virüs disseminasyonu başlar.

CMV primer enfeksiyonu genç yaşta görülür ve çoğunlukla asemptomatik veya hafif mononükleoz semptomları ile karakterizedir. Konağın immün sistemi tarafınca enfeksiyon yayılımı önlenirse de, virüs vücuttan tamamen temizlenememekte ve latent olarak kalmaktadır (11). Bu sebeple persistan ve yineleyen enfeksiyonlara yol açabilmektedir. CMV'nin her ne kadar yaygın hücre tropizmi olsa da, temel olarak kemik iliği kaynaklı CD14+ periferik mononükleer hücreler ve CD34+ hematopoetik progenitor hücrelerde latent olarak kalmaktadır (12).

T hücre aracılı immünite CMV enfeksiyonunun kontrolünde önemli rol oynar. Virüs antijenlerine karşı spesifik CD8+ sitotoksik hücrelerin oluşumu immün cevabın mühim kısmını oluşturur. CD4+ T hücre aracılı spesifik yanıtın da CMV enfeksiyonunda rolü olduğu bilinmektedir ve bu hücrelerin kemik iliği transplantasyonu (KİT) veya başka sebepler ile kaybedilmesi CMV reaktivasyonu ile ilişkilendirilmiştir. Hümorale ve doğal immünitenin rolü daha az bilinmekle birlikte ilkinin anti-CMV antikoru, ikincisinin ise sitokin/kemokin üretimi ve NK hücre aktivasyonu aracılığı ile etki ettiği düşünülmektedir (11).

İmmün sistemin bu etki aşamalarında aksamaya yol açan durumlar CMV virüsünün reaktif olmasına, viremi ve hastalık progresyonuna yol açabilir.

### 2.1.4. KLİNİK

Sağlıklı insanlarda CMV primer enfeksiyonu çoğunlukla asemptomatik veya hafif nonspesifik semptomlar ile geçse de, immünkompromize hastalarda, organ transplant alıcıları ve yenidoğanlarda ciddi komplikasyonlara yol açabilir ve morbidite ile ilişkilidir (12). İmmün sistem baskılanması ne kadar güçlü olursa CMV ilişkili hastalık gelişme riskinin o kadar yüksek olduğu gösterilmiştir. Allojenik kök hücre nakil hastaları ve AIDS hastaları en ağır klinik gösterenler olarak tanımlanmışlardır. SOT sonrası ve immünsüpresif tedavi alan kanser hastalarında kısa süreli ateşli hastalıktan çoklu organ yetmezliğine kadar değişen kliniklerde CMV enfeksiyonu görülmektedir (13).

İmmünsüpresif hastalarda CMV enfeksiyonunun birkaç klinik varyantı tanımlanmıştır.

**2.1.4.1 CMV sendromu** (uç organ hasarı olmadan semptomatik CMV enfeksiyonu): ateş, halsizlik, lökopeni ve trombositopeni gibi hematolojik anormallikler, reaktif lenfositoz, kanda CMV DNA pozitifliği ile seyretmektedir (7).

**2.1.4.2 Pnömoni.** CMV pnömonisi immünkompetan hastalarda çok nadir görülebilen hastalık olmasına karşın, immünkompromize hastaların önemli morbidite ve mortalite sebebidir. Akciğer tutulumu, kuru öksürükten diffüz infiltrasyonların eşlik ettiği ciddi interstisyel pnömoniye kadar değişkenlik gösterebilir (14). İnterstisyel pnömonit solid organ ve kemik iliği transplant alıcılarında daha sık görülmektedir. SOT arasında özellikle akciğer ve kalp-akciğer transplantasyonu sonrası yaygın olup, uzun antiviral tedaviye rağmen obliteratif bronşiolit ile sonuçlanabilmektedir. Bu da CMV'nin kronik graft rejeksiyonunda önemli rolü olduğunu göstermektedir. KİT sonrası CMV pnömonisi önemli mortalite sebebi olabilmektedir. İlave olarak CMV pnömonisi kemik iliği engraftmanını geciktirebilmesi sebebi ile GVHD ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle kanda virüs saptanması durumunda pnömonit veya başka organ hasarı gelişimini önlemek için preemtiv tedavi başlanabilir (15).

Hastalığın tanısı respiratuar semptomların varlığı, radyolojik görüntüleme ve seroloji veya PCR pozitifliğine dayanmaktadır (14). Radyolojik görüntülemelerde konsolidasyon ve hava hapsi alanlarını içeren buzlu cam görünümü sık görülmektedir. İlave olarak volüm kaybı, pulmoner nodül ve interstisyel infiltrasyonlar da görülebilmektedir (16).

**2.1.4.3. Gastrointestinal hastalık.** Gastrointestinal tutulum invaziv CMV enfeksiyonları içerisinde en sık görülenler arasında yer almaktadır. HIV enfekte hastalarda, KİT ve SOT olan hastalarda daha sık görülmekle birlikte, immünsüpresyon durumlarında görülebilmektedir.

CMV hastalığı sırasında gastrointestinal sistemin ağızdan rektuma kadar her bölümü tutulabilmektedir. Ağız, epiglot ve farinkste ağrılı erozyonlar ile prezente olduğunda CMV odinofaji ile bulgu verir. Soliter ülser veya diffüz özofajit şeklinde özofagus tutulumu üst GİS kanamasına sebep olabilir. Bu durumda iyileşme sonrası striktürler oluşabilmektedir. Mide ülserleri kanama, obstrüksiyon ve perforasyona sebep olabilir. İnce bağırsak tutulumu ülseratif nekroza kadar ilerleyebilen ve perforasyon ile komplike olabilecek ilerleyici ishal şeklinde karşımıza çıkabilir. Terminal ileum tutulumu Crohn hastalığını taklit edebilir ve masif alt GİS kanamasına yol açabilir. Kolon invazyonu olan hastalarda ishal, hematokezya, karın ağrıları ve eşlik eden ateş, kilo kaybı gibi semptomlar görülebilir. Kolonda diffüz ülserasyon, atlama alanları ile beraber fokal ülserasyonlar, daha nadir olarak da psödopolip ve psödomembran oluşabilmektedir (17).

**2.1.4.4. Hepatit.** CMV hepatiti karaciğer fonksiyon testlerinde (KCFT) yükseklik ve karaciğer biyopsi materyalinde CMV tespit edilmesi ile tanımlanır. Hepatit B ve C enfeksiyonu çoğu zaman eşlik edebilir, ancak bu CMV ilişkili karaciğer hastalığı tanısını dışlamaz (11). CMV'nin karaciğer tutulumları granüloamatöz hepatit, nekrotizan hepatit, portal ven trombozu ilişkili karaciğer disfonksiyonu olarak tanımlanmıştır. Bunların oluşumunda CD8+ sitotoksik T hücrelerinin direkt sitopatik etkisinin rolü büyüktür. Bununla birlikte, konağın immün sisteminin aktifleşmesi ve devamlı sitokin salınımı sonucu oluşan inflamatuvar yanıt, özellikle immünkompetan konakta indirekt olarak hepatopatik etkinin baskın mekanizması olarak görülmektedir (18).

Sitomegalovirüs, immünkompetan çocuklarda da, yenidoğan ve süt çocukluğu çağında hepatit gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Özellikle süt çocukluğu döneminde CMV kolestaz ile ilişkilidir, siroz ve ölümle sonuçlanabilen tabloya yol açabilmektedir (19).

**2.1.4.5. Retinit.** CMV retiniti HIV enfekte kişilerde sıklıkla rastlanan fırsatçı enfeksiyonlar arasında yer alır ve gelişmekte olan ülkelerde HIV enfekte hastalarda geri dönüşümsüz görme kaybının başlıca sebebidir. HIV dışı CMV retiniti daha nadir görülmekle beraber yoğun immünsüpresif tedavi alan hematolojik malignite hastalarında, otoimmün hastalıklarda, organ transplantasyonu ve lokal steroid uygulamaları sonrası vakalar bildirilmiştir (20).

Pathanapitoun K. ve arkadaşlarının 2013 yılında yayımlanan çalışmasının sonuçlarına göre, HIV dışı hastalarda CMV enfeksiyonu, gözün arka segmentinde geniş bir spektrumda klinik bulgulara yol açmaktadır. Bu bulgular, retinal arterit, intraoküler enflamasyon ve fokal lezyonlardan, geniş akut retinal nekroz gibi daha ciddi retina tutulumlarına kadar değişiklik göstermektedir (21).

Diğer nadir prezentasyonlar MSS tutulumu, nefrit, sistit, miyokardit, pankreatit olarak bildirilmektedir.

## **2.1.5. TANI**

CMV-ye bağlı uç organ hasarı varlığının kesin tanısı için klinik bulgular ile birlikte biyopsi materyalinde baykuş gözü inklüzyon cisimciklerinin gösterilmesi gerekmektedir. İstisna olarak CMV retinitinde kesin tanı için biyopsiye gerek olmayıp, retinada eksüdanın eşlik ettiği karakteristik hemoraji görünümü yeterli olmaktadır (22).

CMV'nin tespit edilmesine yönelik kullanılabilen laboratuvar tahlilleri arasında hücre kültürü, antijeneminin tespit edilmesi ve CMV DNA'sının PCR yöntemi ile tespit edilmesi testleri sıralanabilir. CMV kültürü altın standart olarak kabul edilmiştir, ancak genelde hücreler üzerine CMV'nin sitopatik etkisinin belirlenmesi 12-14 gün sürmekte ve 'negatif' olarak değerlendirilmesi için 21 günün geçmesi beklenmektedir (15).

Daha güncel yöntemlerde, sitopatik etkinin tespiti yerine, CMV proteininin immünfloresans yöntemiyle belirlenmesine dayanan hızlı kültür testleri kullanılmaktadır. Bu yöntem geleneksel kültür yöntemleri kadar duyarlı olmasa da, yüksek özgüllüğe sahiptir ve 48 saat içinde sonuç verebilmesi sebebi ile klinik pratikte daha kullanışlıdır (15).

Antijenemi testi immünkompromize hastalarda lökositler üzerindeki CMV antijenlerini tespit etmek için kullanılmaktadır. Bu analiz monoklonal antikorların CMV'nin pp65 antijeni ile etkileşerek, CMV pozitif polimorfonükleer hücreleri ve monositleri işaretlemesi prensibine dayanır. Birkaç saat içinde sonuç vermesi bu metodun avantajı olması ile birlikte, örneklerin 6 saat içinde çalışılmaması durumunda bozulması yöntemin dezavantajlarından biridir.

PCR amplifikasyon testi günümüzde CMV tespiti ve kantitatif analizi için sıklıkla kullanılmaktadır. Bu metodun kısıtlayıcı yanı sıra latent ve replike olmayan virüsün tespit edilebilme ihtimalidir. Bu potansiyel sorunun çözümüne yönelik birkaç teknik kullanılmıştır. Bunlardan biri çok az miktarda kanın daha duyarlı analiz edilmesi ve böylelikle latent enfeksiyonun tespit edilme şansının azaltılmasıdır. Diğer bir yaklaşım, CMV DNA'nın plazma örneğinde analiz edilmesi, ve böylece hücrelerde latent olan DNA'nın saptanmasının önlenmesidir. Üçüncü yaklaşım CMV RNA'nın reverse transkripsiyonunun PCR ile veya nucleic acid-based sequence amplification (NASBA) yöntemi ile tespit edilmesi sonucu CMV'nin replike olduğunun belirlenmesidir (15).

CMV'ye bağlı akciğer enfeksiyonlarının tanısı, serum ve/veya bronkoskopi veya trakeal aspirasyon yolu ile elde edilen örneklerde virüsün tespit edilmesi ile konulabilir. Akciğer biyopsisi hala altın standart tanı yöntemi olarak kabul edilmektedir. Bronkoalveolar lavaj (BAL) örneklerinde virüs DNA'sının PCR yöntemi ile tespit edilmesi metodu yüksek sensitivitesi nedeni ile en kabuledilebilir yaklaşım olarak görülmektedir. Ancak çocuklarda, özellikle küçük yaşlarda CMV latent ve asemptomatik enfeksiyonun prevalansının yüksek olması tanıda zorluklara sebep olmaktadır. Serum, idrar ve respiratuar sekresyonlardaki viral yükün, vireminin eşlik ettiği asemptomatik enfeksiyonları klinik olarak anlamlı hastalıktan ayıracak kesin bir eşik değeri bulunmamaktadır (16). Bununla birlikte, BAL sıvısında CMV DNA saptanmaması %100'e yakın negatif prediktif değer ile tanıyı dışlar (23). Tüm bu bilgiler ışığında, CMV enfeksiyonunun tanısı ve tedavi kararının belirlenmesinde klinik, radyoloji, laboratuvar ve patoloji sonuçlarının birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir.

#### **2.1.6. TEDAVİ**

*Preemptif tedavi* – uç organ hasarına ait semptomlar olmadan kanda CMV DNA pozitifliği saptanması durumunda başlanan tedavidir. Preemptif tedavi sadece allojenik KİT olan hastalara ve diğer yüksek riskli hastalara önerilir (11). Preemptif tedavide gansiklovir ve foskarnet ilk tercih ilaçlardır. Bunların yerine oral valgansiklovir, ciddi gastrointestinal GvHD durumu dışında kullanılabilir. İkinci basamak tedavide sidofovir veya gansiklovir ve foskarnetin yarı dozlarda kombinasyonu düşünülebilir. Dirençli vakalarda leflunomid veya artesunat kullanımı gözden geçirilebilir. Tüm ikinci ve üçüncü basamak tedavilerde mümkün olması halinde immünsüpresyonun azaltılması önerilir (23).

*CMV hastalığının tedavisinde* ilk tercih olarak intravenöz (İV) gansiklovir ve oral valgansiklovir kullanılmaktadır. Foskarnet ve sidofovir yüksek nefrotoksisiteyi sebebi ile ikinci ve üçüncü basamak tedavi seçeneği olarak değerlendirilir (24). Gansiklovir ve foskarnetin tam dozlarda kombinasyonu da ikinci veya üçüncü basamak tedavide düşünülebilir. CMV retinitinin tedavisinde sistemik tedaviye ek olarak intravitreal gansiklovir veya foskarnet enjeksiyonu kullanılabilir. Tüm dozlar hastanın böbrek fonksiyon değerlerine göre düzenlenmelidir (23).

**Gansiklovir** hem preemtif tedavide, hem de semptomatik CMV hastalığının tedavisinde en sık kullanılan preparat olarak bilinir. Düşük oral biyoyararlanımı sebebi ile intravenöz (İV) olarak kullanılmaktadır. Gansiklovir ön ilaçtır ve aktive edilmesi için fosforilasyon gerekmektedir. Bu işlemin CMV UL97 tarafınca kodlanan kinaz tarafınca gerçekleştirilmesi durumu ilacın nonenfekte hücrelerden ziyade, enfekte hücrelere etki etmesini açıklamaktadır. Bu gende mutasyon olan virüslerde ilaca karşı direnç oluşmaktadır (1). Gansiklovir tedavisine 5 mg/kg/doz 12 saatte bir olarak >2-3 hafta süre ile viremi ve semptomlar geçene kadar devam edilmelidir. Renal fonksiyonlara göre doz modifikasyonu yapılmalıdır. Tedavi bitiminde profilaksi rutin olarak önerilmemekle birlikte yüksek riskli hastalarda düşünülebilir (24). Gansiklovir yüksek hücresele toksisitesi sebebi ile anemi, nötropeni, trombositopeni, diyare ve ateşe neden olabilir. İlaç ilişkili nötropeni ve nefrotoksisite riski nedeni ile SOT ve KİT sonrası profilaktik olarak kullanıldığında genelde 100 günden fazla verilmemesi önerilir (1).

**Valgansiklovir**, gansiklovirin yüksek oral biyoyararlanımı olan ön ilacıdır. Oral alındıktan sonra intestinal duvar ve karaciğerde hızla gansiklovire metabolize olarak etki eder (1).

**Foskarnet**, etkili bir anti-CMV ajandır, ancak yan etki ve toksisite potansiyeli sebebi ile gansiklovir ve valgansiklovire dirençli veya bu ilaçların kontrendike olduğu vakalarda ikinci veya üçüncü tercih olarak kullanılmaktadır. Geniş spektrumlu antiviral olarak HSV 1 ve 2, HHV 6, VZV, EBV, CMV ve Hepatit B virüsüne karşı etkili olduğu bilinmektedir. Nefrotoksik olabilmesi nedeni ile renal fonksiyonu bozuk hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Hastalara indüksiyon tedavisi sırasında gūnaşırı, idame tedavi esnasında da haftalık BFT kontrolü yapılması ve gereğinde doz modifikasyonu önerilmektedir. Diğer yan etkileri arasında hipokalsemi, kardiyak aritmiler ve idrarla atılması nedeni ile genital ülserler sıralanabilir (1).

**Sidofovir** – geniş spektrumlu antiviral etkisi olan nükleotid analogudur. Uzun etkili olması sebebi ile doz aralığı uzun olan bu preparatın kullanımı başta nefrotoksisite olmak üzere yan etkileri sebebi ile kısıtlıdır. İlaç 2 hafta boyunca 5 mg/kg/hafta olarak indüksiyon ve iki haftada bir idame 2-4 doz daha olacak şekilde uygulanır, nefrotoksisiteyi önlemek amacı ile probenesid tedaviye ilave edilir (25). Preemtif tedavide kullanımı önerilmemektedir (24).

CMV hastalığının tedavisinde antiviral tedaviye IVIG veya CMV – IG eklenmesi hayatı tehdit eden hastalık, CMV pnömoniti veya diğer ciddi durumlarda, ilaç direnci olan virüslerde veya hipogamaglobulinemi durumlarında düşünülebilir (24).

### 2.1.7. ÖNLEME

CMV reaktivasyonu immünsüpresyon durumlarında görülebilmektedir. Bu nedenle ciddi immünsüpresyonun görüldüğü nakil sonrası zaman diliminde CMV'ye karşı profilaksi veya preemtif tedavi önemli standart uygulamalar arasında yer almaktadır. Ancak her CMV riski bulunan hastaya rutin profilaksi önerilmemektedir. Örnek olarak HIV hastaları, kemoterapi alan malignite hastaları, kronik hastalık sebebi ile immünsüpresif tedavi alanlar, uzamış tedavi ve YBÜ yatışı gerektiren kritik hastalar sayılabilir. Bu hasta grubunda CMV daha düşük sıklıkta görülse de, enfeksiyon geliştiğinde daha mortal olabileceği saptanmıştır (26).

Hematopoetik kök hücre nakli sonrası CMV'nin önlenmesinde profilaksi ve preemtif tedavi olmak üzere 2 önemli yaklaşım vardır. Preemtif tedavi yaklaşımı, kanda CMV DNA'nın yakın monitorizasyonuna dayanır. Bu yaklaşım viral yükün, önceden belirlenen eşik değer üzerinde saptanması halinde antiviral preparat başlanması prensibine dayanmaktadır. Bu yaklaşım genelde CMV reaktivasyonu için düşük riskli hastalar için kullanılır. KİT sonrası minimum 100 gün boyunca CMV monitorizasyonu devam eder. Eşik değer olarak literatürde farklı sınırlar belirlense de, tedavinin başlangıcı için önerilen uluslararası bir değer belirlenmemiştir. Bu nedenle tedavi kararı merkez tarafınca kullanılan analiz yöntemi, hastanın immünsüpresyon durumu, eşlik eden risk faktörleri ve viral yükün artış hızı göz önünde bulundurularak verilmelidir (27).

İkinci olarak profilaksi yaklaşımı ise, hastaya antiviral tedavinin viremi gelişmesini beklemeden verilmesidir. Bu yaklaşım transplantasyonun hemen öncesinde CMV enfeksiyonu geçirenlerde veya T-hücre bozukluğuna yol açan hazırlık rejimi sonrası seronegatif donörden nakil olan, seropozitif yüksek riskli hastalarda tercih edilir (27).

Kan ürünleri CMV transmisyonu için risk oluşturduğu için özellikle KİT planlanan hastalara CMV-negatif ve lökosit filtreli kan ürünlerinin kullanılmasına dikkat edilmelidir.

CMV hiperimmün globulininin rutin kullanımı antiviral profilaksiye kıyasla belirgin klinik fayda gösterilmemiş olması sebebi ile önerilmemektedir.

Uzun yıllardır gösterilen çabalara rağmen CMV'ye karşı aşı geliştirilmemiş olup, klinik çalışmalara devam edilmektedir (27).

Tablo 1. Pediatrik KİT hastalarında antiviral profilaksi ve tedavi (27).

<b>Preparat</b>	<b>Profilaksi</b>	<b>Profilaksi dozu</b>	<b>Tedavi</b>	<b>Tedavi dozu</b>
Gansiklovir İV	Evet	1x5 mg/kg/doz	Evet	2x5 mg/kg/doz
Valgansiklovir PO	Evet	1x7*VYA*KrKl (max 900 mg/gün)	Evet	2x7*VYA*KrKl (max 900 mg/gün)
Foskarnet İV	Evet	2x60 mg/kg/doz 7 gün, sonra 1x90-120 mg/kg/doz	Evet	3x60 mg/kg/doz, idame 1x90 mg/kg/doz
Sidofovir İV	Evet	5 mg/kg/hafta 2 hafta, sonra 5 mg/kg/hafta 2 haftada bir	Evet	5 mg/kg/hafta 2 hafta, sonra 5 mg/kg/hafta 2 haftada bir
Letermovir (≥18 yaş) PO/İV	Evet	1x480 mg	Hayır	(-)
Maribavir (≥12 yaş ve ≥35 kg) PO	Hayır	(-)	Evet	2x400 mg

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız tek merkezli retrospektif bir çalışma olup etik kurul onayı alınmıştır (24.05.2024 tarih ve 10 sayılı toplantı, dosya numarası: 2024/1017) (Ek-1). İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı'nda 1 Ocak 2020 - 31 Aralık 2024 tarihleri arasında lösemi, lenfoma ve solid tümör sebebi ile izlenen ve sistemik kemoterapi alan, tedavi aldığı sırada yaşı 1 ay-18 yıl arası olan, 186 çocuk hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya dahil edilen hasta verileri hastane otomasyon sistemi ve arşiv dosyaları üzerinden geriye dönük olarak incelendi. Benign tümör tanısı ile izlenen, sistemik kemoterapi almamış olan ve CMV açısından taranmamış olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya alınan tüm hastaların yaşları, cinsiyetleri, tanıları, tanı anındaki yaşları, risk grupları, primer hastalığının güncel durumu, eşlik eden ek hastalık varlığı, kemoterapi başlangıç tarihi, radyoterapi alıp almadığı, kullanılan kemoterapötik ajanlar, CMV profilaksisi alıp almadığı, bazal IgG, IgA, IgM seviyeleri, CMV PCR bakılma ve pozitiflik sayısı, kan ürünü transfüzyon sayısı, ayrıca CMV pozitifliği saptanan hastaların ilk pozitifliğinin tarihi, o tarihe kadar yapılan kan ürünü transfüzyonu sayısı, kemoterapi başlangıcından itibaren CMV pozitifleşene kadar geçen süre (gün), CMV pozitif olan materyal, kandaki en yüksek kopya sayısı, viremi sırasında klinik bulgu, eşlik eden ateş/sepsis durumu, nötrofil, lenfosit ve trombosit sayısı, ALT, AST, CRP ve prokalsitonin değerleri, uygulanan antiviral tedavi ve süresi, vireminin devam etme süresi bilgileri geriye dönük hasta dosyalarından ve hastane veri tabanı sisteminden incelenerek kaydedildi. Hastaların transfüzyon geçmişi ile ilgili bilgiler hastanenin kan merkezi veri sisteminden alındı.

Lösemi tanılı hastalar ALL BFM protokolüne göre risk gruplarına ayrıldı. Lenfoma hastalarında PET ve radyolojik görüntülemelerine göre tedavi yanıtı esas alınarak, relaps ve refrakterlik durumuna göre risk sınıflaması yapıldı. Solid tümörlerde RECIST (uluslararası solid tümör tedavi yanıtı değerlendirilmesi) kriterlerine göre risk değerlendirilmesi yapıldı.

Merkezimizde Çocuk Hematoloji ve Onkoloji servisinde yatarak tedavi gören maligniteli hastalara tarama amaçlı kanda haftada en az bir kez CMV PCR testi yapılmaktadır. Pozitifliği saptanan hastalara gereklilik halinde daha sık test yapılmaktadır. Hastaların poliklinik takiplerinde rutin CMV PCR testi yapılmamaktadır; testin yapılmasına hastaların klinik durumuna göre karar verilmektedir. Çalışmamızda tarama amacı ile bakılan CMV PCR sonucu >500 IU/ml saptanan hastalar pozitif olarak kabul edildi. Kullanılan kit için 1 kopya/ml 1,64 IU/ml eşdeğerti.

### 3.1 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Elde edilen verilerin değerlendirilmesi IBM SPSS Statistics v22 programı kullanılarak yapıldı. Bağımsız değişkenlerin değerlendirilmesinde ortalama±standart sapma ve ortanca (min.-maks.) değer alındı. Nominal değişkenler ise olgu sayısı ve (%) olarak gösterildi. Nominal değişkenler “Pearson’un Ki-Kare testi” ile kıyaslanmıştır. Sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında ise normal dağılıma uymayanlarda “Mann-Whitney U” veya “Kruskal Wallis” testi kullanılmıştır. İstatiksel anlamlılık düzeyi  $p<0,05$  olarak kabul edildi.

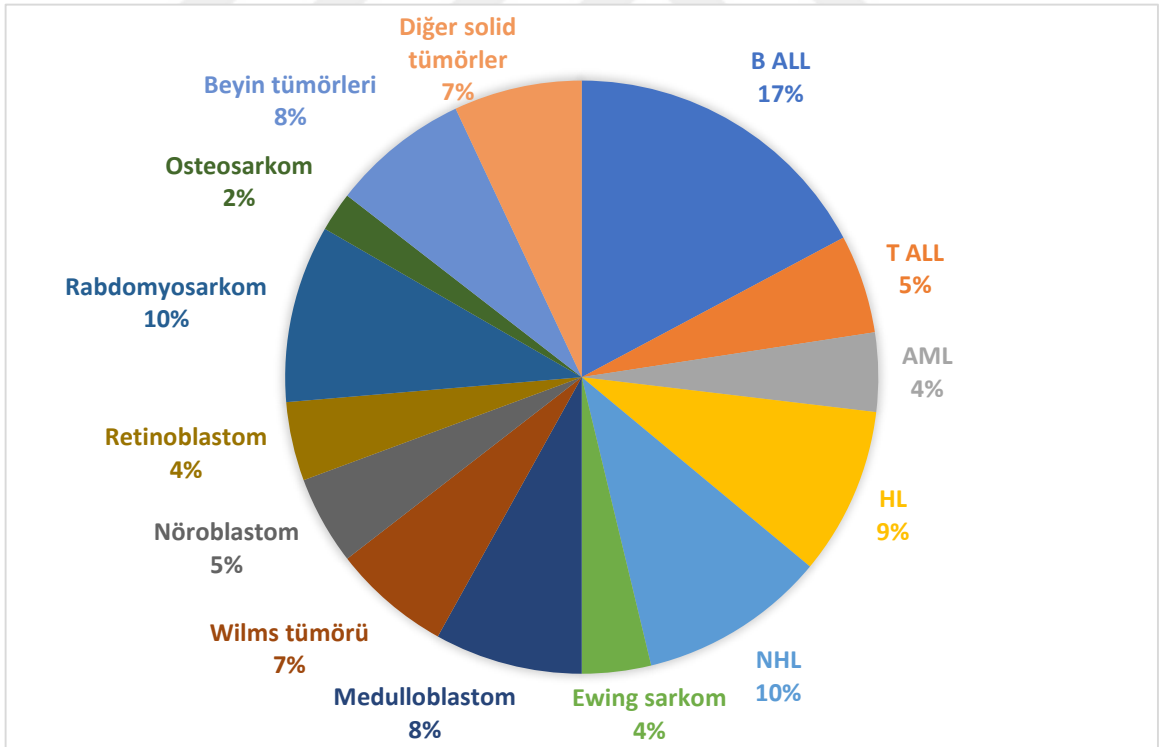


## 4. BULGULAR

Bu çalışmaya İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı'nda 1 Ocak 2020 - 31 Aralık 2024 tarihleri arasında hematolojik veya onkolojik malign hastalık sebebi ile izlenen ve sistemik kemoterapi alan, tedavi aldığı sırada yaşı 1 ay-18 yıl arası olan 186 çocuk hasta dahil edildi.

Hastaların 104'ü (%55,9) erkek, 82'si (%44,1) kız idi. Çalışma yapıldığı zaman hastaların yaş aralığı 0-22 yıl, ortalama yaş  $9,54 \pm 5,59$  yıl (medyan 9 yıl) idi.

Primer tanılarına göre hastalar lösemi (n=50, 26,9%), lenfoma (n=36, 19,4%), solid tümörler (n=100, 53,8%) olarak 3 ana gruba ayrılarak incelendi. Lösemi grubuna B ALL (n=32, %17,2), T ALL (n=10, %5,4), AML(n=8, %4,3); lenfoma grubuna Hodgkin (n=17, %9,1); ve non-Hodgkin lenfoma (n=19, %10,2); solid tümörler grubuna ise rabdomyosarkom (n=18, %9,7), medulloblastom (n=15, %8,1), Wilms tümörü(n=12, %6,5), nöroblastom (n=9, %4,8), retinoblastom (n=8, %4,3), Ewing sarkom (n=7, %3,8), osteosarkom (n=4, %2), beyin tümörleri (n=14, %7,5) ve diğer solid tümör (n=13, %7) tanıları dahil edildi. Hastaların tanılarına göre dağılımı Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Hastaların primer tanılarına göre dağılımı.

Verileri incelenen 186 hastanın 35'inde (%18,8) izlemi sırasında en az bir kere CMV (kan, idrar, dokuda) pozitifliği saptandı. Risk faktörlerini saptamak amacı ile hastalar yaş, tanı alma yaşı, cinsiyet, tanı, hastalık risk grubu, komorbid hastalıkların varlığı ve primer hastalığının güncel durumu açısından karşılaştırıldı (Tablo 2 ve 3).

CMV pozitif grubun (n=35) yaş ortalaması, CMV negatif gruba göre anlamlı şekilde daha düşük saptandı ( $p = 0,034$ ). Bu bulgu, erken yaşta CMV viremisinin gelişmesi olasılığının daha yüksek olduğunu desteklemektedir (Tablo 2).

Tablo 2. Yaş ve tanı alma yaşına göre CMV pozitif ve negatif grupların karşılaştırılması.

Özellikler (Metrik)	CMV NEGATİF Min-Maks $\bar{x} \pm SS$ (M)	CMV POZİTİF Min-Maks $\bar{x} \pm SS$ (M)	TOPLAM Min-Maks $\bar{x} \pm SS$ (M)	Z*	p
Yaş (yıl)	0,50-22 9,94 $\pm$ 5,59 (9,5)	0-20 7,80 $\pm$ 5,29 (7)	0-22 9,54 $\pm$ 5,59 (9)	-2,123	0,034
Tanı Yaşı (ay)	1-216 90,35 $\pm$ 75,5 (72)	2-204 74,17 $\pm$ 59,78 (60)	1-216 87,3 $\pm$ 64,62 (71)	-1,215	0,225

\*Mann Whitney U testi,  $\bar{x}$ : Aritmetik Ortalama, Min: Minimum, Maks: Maksimum, M: Medyan-Ortanca

Tüm hastaların cinsiyet dağılımında CMV pozitif ve negatif gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ( $p = 0,871$ ).

Tanı gruplarına göre karşılaştırıldığında, lösemi tanısı ile izlenen hastalarda CMV sıklığı, lenfoma ve solid tümör tanılı hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı ( $p = 0,005$ ). CMV pozitifliği olan hastaların 48,6%'sı lösemi nedeni ile izlemde olan hastalardı. Tüm lösemi tanılı hastaların (n=50) 17'sinde (34%) tedavinin herhangi bir döneminde CMV viremisi gelişmişti.

CMV pozitifliği saptanan hastaların %51,4'ünün tüm onkolojik maligniteler içerisinde yüksek risk grubundaki hastalar olduğu tespit edildi ( $p = 0,037$ ).

Hastalardan 23'ünün (12,4%) ek komorbid bir kronik hastalığı (fenilketonüri, hipofizer yetmezlik, kresentik glomerulonefrit, Denys-Drash sendromu, ataksi-telenjipektazi, nörofibromatozis tip 1, G6PD eksikliği, ülseratif kolit, AVSD, kolelitiazis, PFAPA, FMF, glaukom, serebral palsi) bulunmaktaydı. Malignite dışındaki eşlik eden kronik hastalığın CMV enfeksiyonu riskini arttırmadığı gösterildi ( $p=0,128$ ).

Tüm hastalar klinik durumuna göre 4 gruba ayrılarak incelendi: yoğun kemoterapisi devam edenler (%22,6), idame kemoterapi aşamasında olanlar (lösemi grubunda) (%7), tedaviye olumlu yanıtı olanlar (%58,6), hastalığı nedeni ile kaybedilen hastalar (%11,8). Yoğun kemoterapisi devam eden hastaların 37'si (%88) CMV negatifken, 5'i (%12) CMV pozitif. İdame kemoterapi aşamasında olan hastaların 8'i (%62) CMV negatifken, 5'i (%38) CMV pozitif. Tedaviye iyi yanıtı olan hastaların 94'ü (%86) CMV negatifken, 15'i (%14) CMV pozitif.

Eksitus oranı CMV negatif grup için %7.9 iken, CMV pozitif grup için %28.6 idi ( $p=0,001$ ). Hastalık progresyonu nedeni ile kaybedilen 22 hastadan 10'unun (%45,5) izlemlerinin bir döneminde CMV pozitif olduğu görüldü. Bu 22 hastanın 13'ü (%59) solid tümör, 7'si (%32) akut lösemi, 2'si lenfoma (%9) tanısı ile izlenmekteydi. CMV pozitifliği olup, kaybedilen 10 hastadan ise 4'ü lösemi, 6'sı ise solid tümör tanılı idi.

İzlemi sırasında CMV pozitifliği olup, kaybedilen 10 hastamızdan 9'nun ölümü CMV ile ilişkilendirilmemiştir. Sadece 1 hastamız kanında CMV PCR pozitif iken kaybedilmiş, ancak ölüm sebebi olarak CMV enfeksiyonu düşünülmemiştir.

Gruplar içinde CMV pozitiflik oranının idame tedavi alan hastalarda %38 iken, yoğun kemoterapisi devam eden hastalarda %12 olması dikkati çekmektedir. En düşük pozitiflik oranının %14 ile tedaviye yanıtı grupta olması CMV viremisinin primer hastalığın kontrolü ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir (Tablo 3). Tablodaki yüzdeler, her bir kategorik değişkenin CMV negatif ve CMV pozitif gruplarındaki dağılımlarını yansıtmakta olup, yüzdeler her bir sütun için ayrı ayrı hesaplanmıştır.

Tablo 3. CMV pozitif ve negatif gruplarda hastaların özelliklerinin karşılaştırılması.

Özellikler (Kategorik)	CMV NEGATİF		CMV POZİTİF		TOPLAM		$\chi^2$	p
	n	%	n	%	n	%		
<b>Cinsiyet</b>							0,026	0,871
Erkek	84	55,6%	20	57,1%	104	55,9%		
Kadın	67	44,4%	15	42,9%	82	44,1%		
<b>Tanı</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	$\chi^2$	p
Lösemi	33	21,9%	17	48,6%	50	26,9%	10,463	0,005
Lenfoma	32	21,2%	4	11,4%	36	19,4%		
Solid tümörler	86	57,0%	14	40,0%	100	53,8%		
<b>Risk grubu</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	$\chi^2$	p

Düşük	27	17,9%	1	2,9%	28	15,1%	<b>8,458</b>	<b>0,037</b>
Orta	55	36,4%	13	37,1%	68	36,6%		
Standart	3	2,0%	3	8,6%	6	3,2%		
Yüksek	66	43,7%	18	51,4%	84	45,2%		
<b>Ek Hastalık</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b><math>\chi^2</math></b>	<b>p</b>
Yok	135	89,4%	28	80,0%	163	87,6%	2,319	0,128
Var	16	10,6%	7	20,0%	23	12,4%		
<b>Primer Hastalık Durumu</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b><math>\chi^2</math></b>	<b>p</b>
Exitus	12	7,9%	10	28,6%	22	11,8%	<b>16,640</b>	<b>0,001</b>
İdame tedavi almakta	8	5,3%	5	14,3%	13	7,0%		
Tedaviye yanıtlı	94	62,3%	15	42,9%	109	58,6%		
Yoğun KT devam ediyor	37	24,5%	5	14,3%	42	22,6%		

$\chi^2$ : Ki Kare Bağımsızlık Testi

Çalışmaya alınan hastaların sistemik kemoterapi öncesi bazal IgG, IgA ve IgM değerleri karşılaştırıldı. Sonuçlara göre CMV pozitif ve negatif gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4). Bu bulgu CMV viremisi gelişmesi riskinin hastaların bazal Ig düzeyleri ile ilişkili olmadığını göstermektedir.

Tablo 4. CMV pozitif ve negatif gruplarda hastaların bazal Ig seviyelerinin karşılaştırılması.

Özellikler (Metrik)	CMV NEGATİF Min-Maks $\bar{x}\pm SS$ (M)	CMV POZİTİF Min-Maks $\bar{x}\pm SS$ (M)	TOPLAM Min-Maks $\bar{x}\pm SS$ (M)	Z*	p
<b>IGG</b>	140-2299 933,17±422,22 (847)	168-2365 895,75±461,08 (867,5)	140-2365 926,25±428,53 (847)	<b>-0,518</b>	<b>0,604</b>
<b>IGA</b>	0-520 130,37±105,02 (110)	0-387 99,53±90,92 (73)	0-520 125,36±103,13 (99)	-1,367	0,172
<b>IGM</b>	0-407 115,03±71,23 (105)	13-269 116,21±69,73 (108)	0-407 115,22±70,69 (105,5)	-0,149	0,881

Tedavisi ve izlemi sırasında transfüze edilen toplam eritrosit süspansiyonu, trombosit süspansiyonu ve taze donmuş plazma sayıları karşılaştırılan CMV pozitif ve CMV negatif gruplar arasında anlamlı bir fark görülmemiştir (Tablo 5). Trombosit transfüzyon sayıları

karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, anlamlılığa yakın bir değerde CMV pozitif grubun PLT transfüzyon sayısı daha yüksek saptanmıştır (p=0,058).

Tablo 5. CMV pozitif ve negatif gruplarda hastaların kan ürünü transfüzyon geçmişlerinin karşılaştırılması.

Özellikler (Metrik)	CMV NEGATİF Min-Maks $\bar{x}\pm SS$ (M)	CMV POZİTİF Min-Maks $\bar{x}\pm SS$ (M)	TOPLAM Min-Maks $\bar{x}\pm SS$ (M)	Z*	p
<b>ES</b>	0-40 8,19±8,18 (6)	0-45 9,4±11,24 (4)	0-45 8,43±8,83 (6)	-0,05	0,96
<b>PLT</b>	0-80 6,62±11,58 (2)	0-54 9,43±11,95 (4)	0-80 7,17±12,09 (2)	-1,938	0,058
<b>TDP</b>	0-33 2,86±6,05 (0)	0-66 5,4±11,54 (1)	0-66 3,35±7,46 (0)	-1,557	0,119

Solid tümör hastalarında sistemik kemoterapiye ek olarak uygulanan radyoterapinin de CMV üzerine kolaylaştırıcı bir faktör olup olmadığı araştırıldığında radyoterapinin risk oluşturmadığı saptandı ( p=0,797) (Tablo 6).

Tablo 6. Radyoterapi alma durumlarına göre CMV pozitif ve negatif grupların karşılaştırılması.

Radyoterapi	CMV NEGATİF		CMV POZİTİF		TOPLAM		$\chi^2$	p
	n	%	n	%	n	%		
HAYIR	87	57,6%	21	60,0%	108	58,1%	0,066	0,797
EVET	64	42,4%	14	40,0%	78	41,9%		

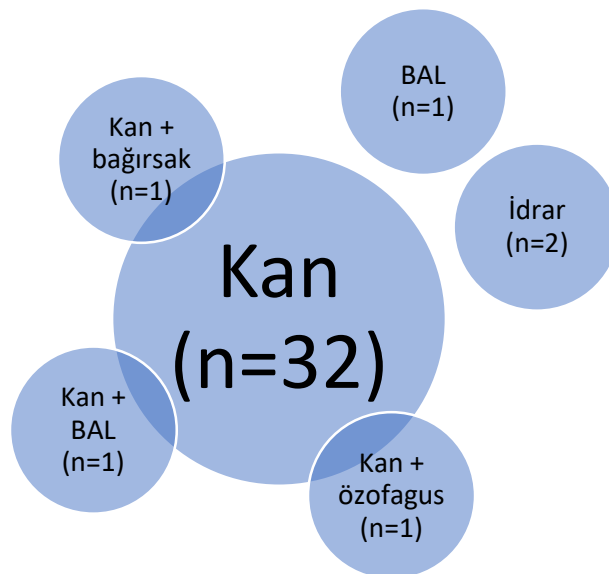
Hastaların klinik izleminde tarama amaçlı bakılan CMV PCR analizlerinin sayısı, pozitif sonuçlanan test sayısı ve pozitif sonuçlanan testlerin total yapılan test sayısına oranı tanı gruplarına göre karşılaştırıldı. Tablo 7’de görüldüğü üzere lösemi hastalarına ortalama 20,88, lenfoma hastalarına 10,33, solid tümör tanılı olanlara ortalama 12,65 kez CMV PCR testi uygulanmıştır. Pozitif saptanma sayısı lösemi, lenfoma ve solid tümörlü hastalarda sırası ile ortalama 0,76; 0,19; 0,32 olmuştur. İstatistiksel analize göre hem bakılma sayısı, hem de pozitiflik oranı lösemi tanılı hastalarda diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksekti (sırası ile p=0,00; p=0,012).

Tablo 7. Tanı gruplarına göre pozitif test, total test ve pozitiflik oranının karşılaştırılması.

Özellikler	Lösemi Min-Maks $\bar{x}\pm SS$ (M)	Lenfoma Min-Maks $\bar{x}\pm SS$ (M)	Solid tümörler Min-Maks $\bar{x}\pm SS$ (M)	TOPLAM Min-Maks $\bar{x}\pm SS$ (M)	Kw	p
CMV bakılma sayısı	1-79 20,88±15,01 (18)	1-33 10,33±8,89 (7,5)	0-54 9,37±10,08 (6)	0-79 12,65±12,41 (9)	35	<b>0,00</b>
CMV pozitif test sayısı	0-8 0,76±1,53 (0)	0-3 0,19±0,67 (0)	0-6 0,32±0,95 (0)	0-8 0,41±1,11 (0)	9,56	<b>0,008</b>
CMV pozitif/total test oranı	0-0,43 0,03±0,08 (0)	0-0,13 0,008±0,03 (0)	0-0,43 0,02±0,069 (0)	0-0,43 0,02±0,065 (0)	8,825	<b>0,012</b>

### CMV pozitifliği olan hastaların değerlendirilmesi.

CMV pozitifliği olan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi (n=35, %18,8). Bu hastalar arasında CMV'nin pozitifliğinin hangi materyalde saptandığının dağılımı şekil 2'de gösterilmiştir. Buna göre 35 hastanın 32'sinde (91,4%) kan örneğinde PCR yöntemi ile CMV saptandı, bunların 3'ünde kan dışı örneklerinde de (bağırsak, özofagus, BAL sıvısı) CMV saptandığı görüldü. Üç hastada da kanda CMV pozitifliği olmamasına rağmen farklı dokularda (2 hastanın idrarında, 1 hastanın BAL sıvısında) CMV saptandı.



Şekil 2. CMV saptanan dokuların dağılımı.

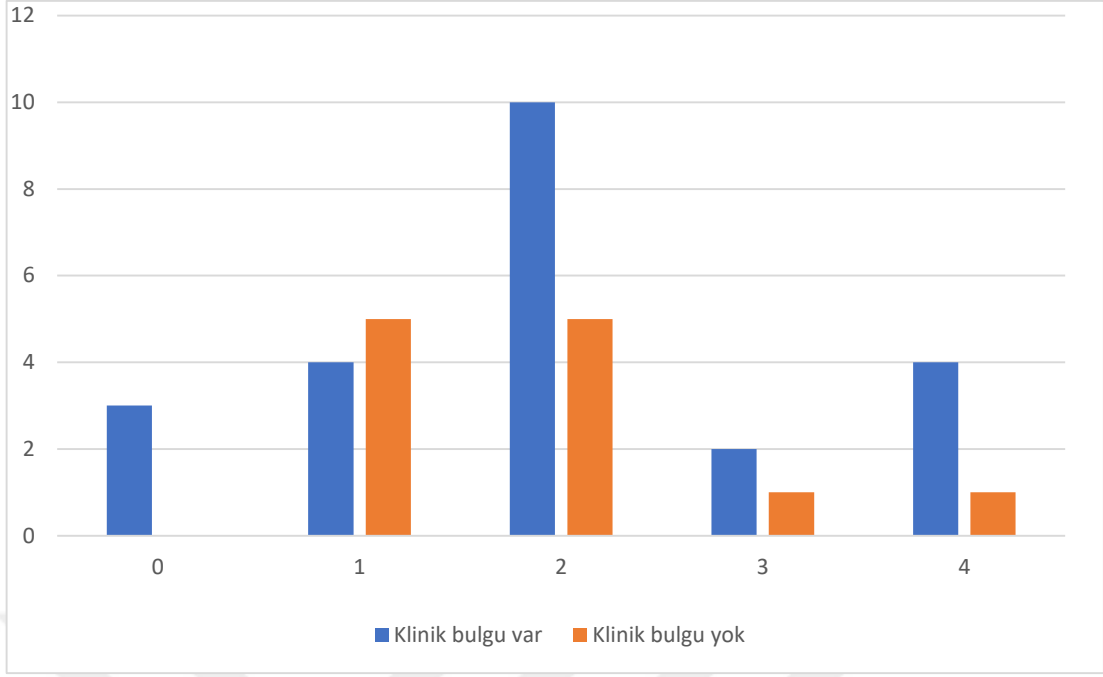
Hastalar klinik bulgu olup olmamasına göre 2 gruba ayrılarak değerlendirildi. Kemoterapi başlangıcından CMV viremisinin saptandığı güne kadar geçen süre karşılaştırıldığında, klinik bulgusu olan hastalarda bu sürenin daha kısa olduğu, ancak bu farkın istatistiksel anlamlı olmadığı görüldü ( $p = 0,123$ ). Kemoterapi başlangıcından CMV pozitifliğine kadar geçen sürenin ortanca değeri 120 gün olarak belirlendi.

CMV viremisi boyunca hastaların kanında PCR yöntemi ile saptanan en yüksek CMV kopya sayısı açısından gruplar karşılaştırıldı. Klinik bulgu olan grupta medyan CMV titresi 2.230 IU/ml (min-maks: 0-1.375.213 IU/ml) iken, klinik bulgu olmayan grupta medyan titre 1.646 IU/ml (min-maks: 501-12.300 IU/ml) idi ( $p=0,503$ ) (Tablo 8).

Tablo 8. KT başlangıcından CMV viremisine kadar geçen sürenin ve en yüksek CMV titrelere göre karşılaştırılması.

Özellikler (Metrik)	Klinik bulgu yok Min-Maks $\bar{x} \pm SS$ (M)	Klinik bulgu var Min-Maks $\bar{x} \pm SS$ (M)	TOPLAM Min-Maks $\bar{x} \pm SS$ (M)	Z*	p
<b>KT başlangıcından ilk pozitifliğe kadar geçen süre (gün)</b>	4-420 213,25±135,44 (232,5)	1-660 145,04±153,11 (90)	1-660 168,43±148,94 (120)	0,121	0,123
<b>En yüksek CMV titresi (IU/ml)</b>	501-12300 2768,08±3356,51 (1646)	0-1375213 68767,74±286007,87 (2230)	0-1375213 46139,29±232257,76 (2180)	0,487	0,503

Hastalar en yüksek CMV titrelere baz alınarak, CMV viremi derecesine göre 5 gruba ayrıldı: 0 numaralı grupta kanda PCR pozitifliği saptanmayan, ancak idrar, BAL sıvısı gibi örneklerde CMV saptanmış olan hastalar; 1 numaralı grupta CMV kopya sayısı 500-1.000 IU/ml; 2 numaralı grupta 1.001-5.000 IU/ml; 3 numaralı grupta 5.001-10.000 IU/ml; 4 numaralı grupta 10.000 IU/ml üzerinde olanlar. Tüm hastaların 15'i (42,9%) 2 numaralı grupta idi, ayrıca klinik bulgusu olan 23 hastanın da 10'u (43,5%) 2 numaralı grupta idi. Sadece dokuda CMV pozitifliği olan gruptaki hastaların tamamında klinik bulgu mevcuttu. Bir numaralı grupta klinik bulgu olmayan hastaların oranı daha yüksek (55,6%) iken, 3 ve 4 numaralı gruplarda hastaların çoğunluğu semptom göstermişti (sırası ile 66,7% ve 80%). Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ( $p=0,429$ ) (Şekil 3 ve Tablo 9).

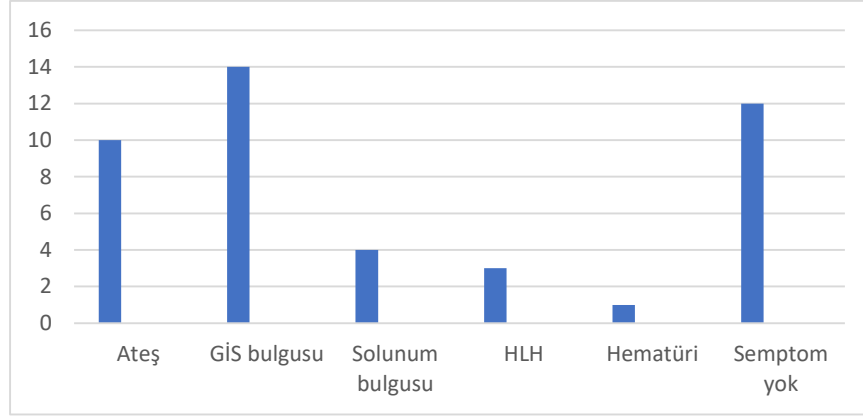


Şekil 3. Viremi derecesine göre grupların dağılımı.

Tablo 9. Viremi derecesine göre grupların klinik bulgu açısından değerlendirilmesi.

Özellikler	Klinik bulgu yok		Klinik bulgu var		Toplam		$\chi^2$	p
	n	%	n	%	n	%		
CMV viremi derecesi							3,833	0,429
0	0	0%	3	13,0%	3	8,6%		
1	5	41,7%	4	17,4%	9	25,7%		
2	5	41,7%	10	43,5%	15	42,9%		
3	1	8,3%	2	8,7%	3	8,6%		
4	1	8,3%	4	17,4%	5	14,3%		

CMV viremi sırasındaki klinik bulgular retrospektif olarak değerlendirildiğinde (Şekil 4); 35 hastanın 12'sinde (34,3%) klinik bulgu gözlenmezken, 10 hastada (28,6%) ateş yüksekliği saptanmıştır. Hastaların 14'ünde (40%) ishal, mukozit gibi GİS bulguları izlenmiş olup, 1 hastada aynı zamanda hematüri görülmüştür. Hematüri gelişen hastanın idrar örneğinde CMV DNA izole edilmiştir. Üç hastanın (8,6%) CMV viremisi sırasında sekonder HLH kliniği gözlenmiştir.



Şekil 4. Klinik bulguların dağılımı.

Retrospektif olarak hastaların göz muayenelerine bakıldığında 35 hastanın sadece birinde (2,9%) retinit saptanmıştır, 22 (62,9%) hastada herhangi bir muayene bulgusu görülmemişken, 12 (34,3%) hastaya göz muayenesi yapılamamıştır.

CMV pozitifliği saptanan hastaların laboratuvar bulguları geriye dönük incelendiğinde hastaların nötrofil, lenfosit, CRP, prokalsitonin, AST ve ALT değerleri ve tedavi süresi CMV viremi derecesi ile karşılaştırıldı.

Tablo 10. Tedavi gruplarına göre laboratuvar değerleri ve tedavi süresinin karşılaştırılması.

Özellikler	0 Min-Maks $\bar{x} \pm SS$ (M)	1 Min-Maks $\bar{x} \pm SS$ (M)	2 Min-Maks $\bar{x} \pm SS$ (M)	3 Min-Maks $\bar{x} \pm SS$ (M)	4 Min-Maks $\bar{x} \pm SS$ (M)	TOTAL Min-Maks $\bar{x} \pm SS$ (M)	kw*	p
<b>Nötrofil</b>	180-11.060 5.110±5.511 (4.090)	0-3.000 912±1.077 (190)	10-10.000 2.937±2.644 (2.500)	100-4.060 1.587±2.157 (600)	290-8.600 2.550±3.443 (1.070)	0-11.060 2.431±2.833 (1.670)	5,98 2	0,201
<b>Lenfosit</b>	130-2.660 1.590±1.309 (1.980)	50-7.060 1.220±2.25 5 (500)	0-6.800 1.175±1.683 (700)	500-2.700 1.333±1.193 (800)	90-1.100 430±402 (300)	0-7.060 1.129±1.632 (500)	3,79 1	0,435
<b>Trombosit</b>	38.000-689.600 304.200±341.7 63 (185.000)	10.100- 209.000 75.900±64. 600 (42.000)	11.000- 288.000 115.600±83.3 51 (87.000)	80.000- 346.000 173.333±14 9.697 (94.000)	27.000- 115.000 70.600±36.4 05 (58.000)	10.100-689.600 120.077±12.772 8 (87.000)	4,28 7	0,369
<b>CRP</b>	3-25 12,33±11,4 (9)	0-411 97,44±136 (22)	1-131 22±37,5 (6)	5-43 17,67±22 (5)	5-30 14,4±10,9 (11)	0-411 39,11±78,9 (9)	1,64 1	0,801
<b>PCT</b>	0,02-0,43 0,17±0,22 (0,07)	0,15-30 3,69±9,87 (0,37)	0,07-1,86 0,49±0,55 (0,32)	0,08-0,71 0,39±0,32 (0,37)	0,26-47 13,63±20,2 (2)	0,02-47 3,23±9,71 (0,36)	4,17 6	0,37
<b>AST</b>	20-41 28,67±10,97 (25)	14-151 49,9±45,5 (26)	13-74 33,53±20,32 (28)	20-172 76,33±83,3 (37)	15-665 199±266 (126)	13-665 64,63±112,61 (33)	3,94 7	0,413
<b>ALT</b>	43-57 49±7,21 (47)	11-272 66,56±85,1 1 (27)	10-229 52,87±58,78 (31)	15-596 245,67±308, 43 (126)	17-1099 265±467,75 (83)	10-1099 102,89±204,55 (37)	2,56 4	0,633
<b>Tedavi süresi (gün)</b>	14-30 22,33±8,02 (23)	0-21 4,33±8,38 (0)	0-210 29,6±54,35 (10)	0-21 14±12,12 (21)	0-45 22,8±21,04 (30)	0-210 20,17±37,52 (10)	7,09 0	0,131

Tablo 10’da görüldüğü üzere hastaların medyan nötrofil sayısı 1.670/mm<sup>3</sup>, medyan lenfosit sayısı 500/mm<sup>3</sup>, medyan trombosit sayısı 87.000 hücre/mm<sup>3</sup>düşük olsa da, viremi derecesine göre gruplar arasında anlamlı fark yoktu (sırası ile p=0,201, p=0,435, p=0,369). Hastaların akut faz reaktanları incelendiğinde grup 1’de (500-1.000 IU/ml) hem CRP, hem de prokalsitonin değerinin diğer gruplara göre yüksek olduğu gözlemlendi. Aynı zamanda bu grupta nötrofil değerlerinin de daha düşük olması dikkat çekmekte idi. Hastaların transaminaz değerlerinde ılımlı yükseklik görülmüş olup, AST değeri grup 4’te, ALT değeri grup 3 (5.001-10.000 IU/ml) ve 4’te (>10.000 IU/ml ) diğer gruplara göre yüksek görüldü.

Grup 4’te prokalsitoninin daha yüksek, lenfositin daha düşük, AST’nin daha yüksek seyrettiği görüldü. Ayrıca 1’ci ve 4’cü gruplarda trombositlerin daha düşük, prokalsitoninin daha yüksek olduğu gözlemlendi. Ancak bu farklar istatistiksel anlamlı olarak sonuçlanmadı.

CMV viremi derecesi ile hastalara verilen antiviral tedavinin süresi arasında ilişki saptanmadı (p=0,131).

Viremi derecesine göre ayrılan 5 grup tedavi alma durumuna göre karşılaştırıldı.

Tablo 11. CMV viremi derecesine göre grupların tedavi durumlarının karşılaştırılması.

Tedavi alma durumu	0		1		2		3		4		TOTAL		$\chi^2$	p
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
Hayır	0	0%	6	66,7 %	5	33,3 %	0	0%	2	40%	13	37,1 %	11,8	0,160
Preemptif tedavi almış	0	0%	2	22,2 %	4	26,7 %	1	33,3 %	0	0%	7	20%		
Klinik bulgu olarak tedavi almış	3	100%	1	11,1 %	6	40%	2	66,7 %	3	60%	15	42,9 %		

CMV pozitifliği olan 35 hastadan 22’sine (%62,9) tedavi verilmiş olup, bunlardan 7’sinde klinik bulgu gözlenmemiştir. Preemptif tedavi verilen 7 hastadan 4’ü (%57) 2 numaralı gruba, yani kopya sayısı 1.001-5.000 IU/ml olan gruba aitti. Kopya sayısı 500-1.000 IU/ml olan hastaların çoğunluğu (%66,7) tedavi verilmeden takip edilmiştir. Kopya sayısı 5001-10.000 IU/ml olanların hepsine tedavi verilirken, >10.000 IU/ml olan grupta sadece klinik bulgu gösterenlere tedavi verilmiştir. Çalışma sırasında yüksek viremi grubunda olmasına rağmen tedavi verilmeyen 2 hastamızdan birinin CMV PCR bir sonraki testte negatif saptanmıştır.

Diğer hastamıza kopya sayısının artması üzerine valgansiklovir tedavisi başlanmıştır. Hastalara tedavi verilme durumunun viremi derecesi ile ilişkili olmadığı görülmüştür ( $p=0,160$ ).

Klinik bulgusu olan ve olmayan hastalar preemtif tedavi alma durumları açısından karşılaştırılmıştır. Klinik bulgusu olmayan 12 hastanın 7'sine (%58,3) preemtif tedavi verildiği görülmüştür. Klinik bulgusu olan 23 hastanın ise 15'ne (%65,2) tedavi verilmiştir.

Çalışma sırasında CMV pozitifliği saptanan ve ateş, ishal gibi klinik bulguları olan hastalarımızdan 8 hastaya antiviral tedavi başlanmamıştır. Bunlardan düşük viremi grubunda olan (884-2948 IU/ml) 6 hastanın CMV kopya sayısı izleminde kendiliğinden gerilemiş, klinik durumunda CMV enfeksiyonuna bağlı kötüleşme izlenmemiştir. Bir hasta CMV PCR pozitif saptandığı (519 IU/ML) gün hastalık progresyonu sebebi ile exitus olmuştur. Bir hastaya ise CMV kopya sayısının progresyon göstermesi üzerine antiviral tedavi başlanmıştır. Hastaların tedavi alma durumlarının klinik bulgu varlığı ile ilişkisi anlamlı bulunmuştur ( $p=0,0$ ).

Tablo 12. Preemtif tedavi alma durumu ile klinik bulgu olması arasındaki ilişki.

Tedavi	Hayır		Preemtif		Klinik+		Toplam		$\chi^2$	p
	n	%	n	%	n	%	n	%		
Klinik bulgu										
Yok	5	38,5%	7	100%	0	0%	12	34,3%	21,34	0,0
Var	8	61,5%	0	0%	15	100%	23	65,7%		

Hastaların tedavi alma durumlarına göre CMV pozitiflik süresi ve ilk pozitiflikten CMV titresi düşmeye başlayana kadar geçen süre karşılaştırılmıştır. Klinik bulgu olduğu için tedavi alan hastaların viremi süresinin daha uzun olduğu görülse de, fark anlamlı değildi ( $p=0,152$ ) (Tablo 13). Bu sonuç tedavi verilme durumu ile viremi süresinin ilişkili olmadığını düşündürmektedir.

Tablo 13. Tedavi alma durumuna göre viremi süresinin karşılaştırılması.

Özellikler	Tedavi almayan Min-Maks $\bar{x}\pm SS$ (M)	Preemtif tedavi alan Min-Maks $\bar{x}\pm SS$ (M)	Klinik bulgu olup tedavi alan Min-Maks $\bar{x}\pm SS$ (M)	TOPLAM Min-Maks $\bar{x}\pm SS$ (M)	Kw	p
CMV pozitifliği süresi	4-130 26,36±40,03 (7)	3-14 9,57±3,95 (12)	4-30 18,57±9,06 (21)	3-130 19,28±24,37 (12)	3,772	0,152
İlk pozitiflik ile CMV titresi düşüşünün başlaması arasında geçen süre	3-39 15±13,48 (9,5)	3-14 8,86±3,89 (7)	4-165 25,43±40,8 (16)	3-165 18,32±28,76 (12)	3,04	0,219

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışma kemoterapi alan immünsüpresif hastalarda CMV enfeksiyonlarına dikkat çekmek için yapılmıştır. Çalışma tek merkezli olup, hemato-onkolojik malignite sebebi ile takip edilen 186 çocuk hastanın verileri incelendi. Çalışmamızda CMV enfeksiyonunun sıklığı %18,8 olarak belirlenmiştir. Han ve ark.'nın (2016) çalışmasında kanser tanısı ile takip edilen 289 çocuk hastadan 46'sında (%15,9) CMV viremi saptanmıştır (5). Marchesi ve ark. (2018) tarafından yapılan, 18 çalışmanın sonuçlarını içeren derlemesinde ise, KİT yapılmamış hematolojik malignite hastalarında CMV enfeksiyon oranı %2 ile %39 arasında değişiklik göstermiştir (11). Al Talhi ve ark. (2020) ise malignite nedeni ile kemoterapi alan hastaların, özellikle uzamış nötropenik ateş dönemlerinde CMV viremi insidansını %29,6 (8/27) olarak yüksek tespit etmişlerdir (28).

Literatürde sadece lösemi hastalarını kapsayan, CMV sıklığını araştıran 3 çalışmanın sonuçlarına bakıldığında viremi oranı Rahbarimanesh ve ark. prospektif çalışmasında (2015) %6,3 (n=11/172); Jain ve ark. prospektif çalışmasında (2016) %2,8 (n=10/357); Phasuk ve ark. (2019) çalışmasında %52 (n=26/50) olarak görülmüştür (3, 29, 30). Rahbarimanesh ve ark. çalışmasında CMV sıklığının düşük olması, CMV pozitiflik sınırının 10.000 kopya/ml kabul edilmiş olması ile ilişkili olabilir. Literatürdeki ALL hastalarında enfeksiyon sıklığını araştıran en kapsamlı çalışma olan, Polonyada 2012-2017 yıllarında yapılan çok merkezli retrospektif bir çalışmada, 1363 çocuk hastanın 251'inde (18,4%) toplam 304 viral enfeksiyon epizodu (CMV, RSV, HHV, VZV, HSV, influenza virüsü, parainfluenza virüsü, adenovirüs, rinovirüs, rotavirüs, norovirüs, Coxsackie virüs, Rubella, metapnömovirüs, Hepatit C virüsü, BK virüs) saptanmıştır. Bunların arasında en sık patojen olarak CMV (34/304; %11,1%) tespit edilmiştir (31). Bizim çalışmamızda sadece ALL hastaları incelendiğinde CMV prevalansı %34 olarak belirlenmiştir (n=17/50).

Lösemi, lenfoma ve solid tümörlü hastaları içeren erişkin çalışmasında (2007) KİT yapılmayan hastalarda CMV reaktivasyon oranı %9,3 olarak belirlenmiştir (32). Ülkemizde yapılan, lösemi ve lenfoma tanılı hastaları içeren, Dündar ve ark.'nın (2016) tez çalışmasında CMV insidansı %17,5 olarak tespit edilmiştir (33).

Çalışmamızda CMV pozitifliği saptanan hastaların %48,6'sı lösemi tanılı idi. Bu durum lösemi tanılı hastalarda lenfoma ve solid tümörlere kıyasla CMV enfeksiyonu riskinin daha fazla olduğunu düşündürmektedir. Han ve ark. çalışmasında CMV enfeksiyonu geçiren hastaların %28,2'sinin lösemi tanılı olduğu görülmüştür. Aynı literatürde ilginç bir şekilde retinoblastom tanılı 22 hastanın 12'sinde (%54,5) CMV pozitifliği saptanmıştır (5). Literatüre benzer olarak, bizde de CMV sıklığı lösemi hastalarında yüksek bulunmuşken, retinoblastom tanılı hastalar için benzer sonuçlar bulunamamıştır. Toplam 8 retinoblastom hastamızın sadece birinde CMV enfeksiyonu saptanmıştır. Bu olgunun da bilateral göz ve BOS tutulumu nedeni ile yoğun kemoterapi alan hasta olduğu dikkat çekicidir. Han ve arkadaşları, retinoblastom hastalarında CMV enfeksiyonunun sık görülmesini, retinoblastomun genellikle erken süt çocukluğu döneminde saptanması ile ilişkilendirmiştir. Bizim çalışmamızda retinoblastom hastalarında CMV yüksekliğinin bulunmamasının olası nedenleri arasında hastaların yoğun kemoterapi almamış olmaları, sık nötropeni gelişmemesi, yaş ortalamasının 2,9 yıl olması ve IgG değerlerinde düşüklük olmaması sayılabilir. Bununla birlikte, retinoblastom tanısı almış hasta sayımızın sınırlı olması nedeniyle, daha güvenilir sonuçlar elde edebilmek adına daha geniş bir hasta popülasyonunda değerlendirme yapılması gerektiği söylenebilir.

Al Talhi ve ark.'nın uzamış febril nötropeni hastalarında CMV sıklığı baktıkları çalışmasında lösemi ve lenfoma tanılı hastalarda enfeksiyon oranı daha yüksek görülmüştür. Ancak solid tümör tanılı hastalar ile kıyaslandığında bu fark anlamlı bulunmamıştır (28). Han'ın erişkin hastaları dahil ettiği çalışmasında, KİT yapılmayanlar arasında CMV yüksekliği en sık lösemi/lenfoma tanılı hastalarda görülmüştür (%13,6) (32). Tay ve ark. çalışmasında, CMV viremisi saptanan 62 erişkin hastanın 50'si (%81) hematolojik maligniteli iken, 12 hastada (%19) solid tümör tanısı bulunmakta idi (34). Hem çocuklar hem de erişkinler üzerinde yapılan çalışmalarda, çoğunlukla akut lösemi tanılı hastaların incelendiği görülmüştür. Solid tümör tanılı hastaların değerlendirildiği yeterli sayıda çalışmaya rastlanmamıştır. Bu durum, CMV reaktivasyonu ve enfeksiyonunun lösemi tanılı hastalarda daha sık görüldüğünü düşündürmektedir. Buna sebep olarak, lösemi hastalarının daha yoğun kemoterapi almaları, tedavi sırasında lenfopeniye daha eğilimli olmaları, sekonder enfeksiyon riskinin daha yüksek olması gösterilebilir.

Çalışmamızda, CMV pozitif hastaların yaş ortalaması 7,8 yıl (medyan 7 yaş) saptanmış olup, CMV negatif gruba göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Jain ve ark.'nın çalışmasında yaş ortalaması 6,7 yıl, Al Talhi ve ark.'nın çalışmasında medyan 65 ay, Han ve ark.'nın çalışmasında ise medyan 7 ay olarak saptanmıştır (5, 28, 30). Çalışmamıza benzer şekilde Han ve ark.'nın çalışmasında da CMV enfeksiyonunun yaş ile ilişkili olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda tüm hastalar içerisinde yüksek risk grubunda yer alanlarda CMV enfeksiyonu anlamlı ölçüde daha sıkı. Buna karşın, Jain ve ark.'nın prospektif incelemesinde 2011-2013 senelerinde CMV hastalığı saptanan 8 B ALL tanılı hastadan sadece ikisinin yüksek risk grubunda, diğer 6'sının ise standart risk grubunda olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada altta yatan malignitenin ciddiyeti CMV reaktivasyon riski ile ilişkilendirilmemiştir (30). Çalışmamızın bulgularının bu literatür verisiyle farklılık göstermesi, hastaların klinik özellikleri, tedavi protokollerindeki farklılıklar veya hasta sayılarının azlığından kaynaklanıyor olabilir. Bu noktada, daha geniş hasta popülasyonlarıyla yapılacak çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda CMV pozitif grubun mortalitesi (%28,6) CMV negatif gruba (%7,9) kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Kaybedilen toplam 22 hastamızdan 10'nunun izlemi sırasında en az bir kez CMV pozitifliği tespit edilmiştir. Bu 10 hastadan 4'ü lösemi, 6'sı ise solid tümör tanılı idi. Lösemi hastalarından 2'si orta ve standart risk grubunda yer alırken, geri kalan tüm hastalar yüksek risk grubuna ait idi. Bu bulgular, CMV enfeksiyonunun mortalite üzerindeki olası etkisini ve yüksek risk grubundaki hastaların bu enfeksiyona karşı daha hassas olabileceğini göstermektedir. Han ve ark.'nın çalışmasında CMV enfeksiyonu geçirenlerin mortalitesi %4,3 (2/46) görülmüştür (5). Buus-Gehrig ve ark.'nın vaka bildirimleri derlemesine göre CMV enfeksiyonu geçiren 28 akut lösemi hastasından ikisi (%7,1) kaybedilmiştir (35). Kanvinde ve ark.'nın çalışmasında uzamış sitopeni olgularında görülen CMV enfeksiyonu ilişkili mortalite oranı %23 (3/13) olarak bildirilmiştir (36). Al Talhi ve ark.'nın çalışmasında uzamış febril nötropeni hastalarında CMV pozitif grupta mortalite %12,5 (1/8) olarak bulunmuş, ama CMV negatif gruba göre anlamlı fark saptanmamıştır (28).

Tüm hastaların transfüzyon (eritrosit süspansiyonu, trombosit süspansiyonu ve taze donmuş plazma) sıklıklarına bakıldığında, transfüzyon sayısının CMV riskini artırmadığı görülmüştür. Brezilya'da 2011 yılında yapılan bir çalışmada, toplam 470 erişkin ve çocuk hematoloji hastaları arasında CMV seroprevalansının kan ürünü transfüzyonu ile ilişkili olduğu bulunmuştur (8). Buna karşın, 2021 yılında yine Brezilya'da yapılan çalışmada, benzer hasta grubunda (n=323) CMV seropozitifliği ve enfeksiyonunun kan ürünü transfüzyon sayısı ile korele olmadığı bildirilmiştir (2). Daha güncel olan bu çalışmada transfüzyon sıklığı ile CMV ilişkisinin bozulmuş olması, kan ürünü transfüzyon stratejilerindeki iyileştirmelerle ilişkilendirilebilir. Bu bulgu, daha güvenli kan ürünlerinin kullanımı ve iyileştirilmiş transfüzyon uygulamalarının, CMV enfeksiyonu riskini azaltmaya yönelik etkili bir faktör olabileceğini düşündürmektedir.

Malignite tanılı tüm hastalarda tarama amaçlı CMV PCR testi yapılma sıklığı ve pozitiflik oranları, hastaların tanı gruplarına göre kıyaslandı. Hem CMV PCR testi yapılma sayısı, hem de pozitiflik oranı lösemi tanılı hastalarda daha yüksek bulunmuştur. Lösemi tanılı hastalara izlemi boyunca ortalama 21 kez CMV PCR bakılmış (1-79 arası), ortalama 0,76 (0-8 arası) kez pozitif saptanmıştır. Enfeksiyonun en sık görüldüğü tanı grubunda bile bu kadar düşük bir pozitiflik oranı gözlemlenmesi, gereğinden fazla test yapıldığını düşündürülebilir. Ancak CMV enfeksiyonunun kemoterapi alan immünsüprese hastalarda, özellikle lösemi grubunda önemli morbidite ve mortalite sebebi olması, düzenli taramanın gerekliliğini ortaya koymaktadır. Literatüre baktığımızda bu hastalarda tarama sıklığı ile ilgili önerilen protokol bulunamamıştır. Bu nedenle, CMV enfeksiyonlarının taranması için uygun programların belirlenmesine yönelik daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Bu tür çalışmalar, hem tarama stratejilerinin etkinliğini artıracak hem de hasta yönetiminde daha doğru kararların alınmasını sağlayacaktır.

Hastalara kemoterapi başlanmasından CMV viremi saptanmasına kadar geçen süre ortalama 168 gün (medyan: 120 gün, min-maks: 1-660) olarak saptandı. Hastaların tanılarına göre bakıldığında bu sürenin lösemi hastalarında ara idame fazına, solid tümörlerde de kemoterapi sonrası cerrahi/radyoterapi aşamasına denk geldiği görüldü. Han ve ark.'nın çalışmasında bu süre medyan 144,5 gün (16-572 gün) olarak görülmüş (5). Tay ve ark.'nın erişkin hastaların alındığı çalışmada bu süre medyan 32 gün (7-210 gün) olarak saptanmış (34). Phasuk ve ark.'nın çalışmasında CMV viremi ALL hastaları arasında en sık idame fazında görülmüştür (3). Rahbarimanesh ve ark.'nın 2015 yılındaki derlemesinde CMV enfeksiyonu bildirilen 12 akut lösemi tanılı hastanın 11'inde enfeksiyonun kemoterapinin idame fazında olduğu görülmüştür (29). Buus-Gehrig ve ark.'nın 2020 yılında yapılan derlemesine göre CMV enfeksiyonu görülen 28 akut lösemi tanılı hastadan 22'sinin CMV enfeksiyonu idame fazında (35); Jain ve ark.'nın prospektif çalışmasında CMV enfeksiyonu saptanan 10 akut lösemi tanılı hastanın 7'si idame, 2'si ara idame, biri geç dönemdeki yoğun tedavi fazında görülmüştür (30). Literatürde özellikle lösemi tanılı hastalarda CMV enfeksiyonunun çoğunlukla idame fazında görülmesi sebebi ile hastaların bu dönemde CMV açısından takibinin devam edilmesi erken tanı ve tedavi olanağı sağlayacaktır.

Hasta grubumuzda CMV enfeksiyonu ilişkili klinik bulgu olarak en sık ishal, mukozit gibi GİS bulguları (%40) ve ateş (%28,6) izlenmiştir. Ayrıca, solunum sıkıntısı, hematüri, HLH ve çoklu organ yetmezliği gelişen hastalar da görüldü. Hastaların CMV viremi derecesi ile klinik bulguları arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi. S. Kanvinde ve ark. çalışmasında 24 sitopeni epizodunda tarama sonucu 13 CMV enfeksiyonu saptanmıştır. Bunlardan 11'inde (%84,6) ateş, 9'unda (%69,2) ishal, birinde (%7,6) alt solunum yolu enfeksiyonu bulguları izlenmiştir (36). Han ve ark.'nın çalışmasında CMV viremi derecesi, CMV hastalığı gelişen çocuklarda, organ tutulumu olmadan sadece viremi saptanan çocuklara göre anlamlı yüksek saptanmıştır (5).

Hastalarımızın CMV viremisinin pik döneminde bakılan laboratuvar değerleri incelendiğinde lenfopeni, nötropeni ve trombositopeninin belirgin olduğu görüldü. Hastaların pik CMV DNA titresine göre karşılaştırıldığında gruplar arasında laboratuvar değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Ancak en yüksek viremi grubunda lenfosit değerlerinin en düşük ( $M=300/\text{mm}^3$ ), AST değerlerinin ise en yüksek ( $M=126 \text{ U/L}$ ) olduğu gözlemlenmiştir. Phasuk ve ark. çalışmasında da yüksek viremi grubunda lenfosit değeri daha düşük, AST ve ALT daha yüksek saptanmıştır (3). Jain ve ark. çalışmasında CMV hastalığı geçiren 10 hastadan 6'sında nötropeni, 9'unda lenfopeni, üçünde trombositopeni ( $\text{PLT}<100 \times 10^9/\text{L}$ ) görülmüş, medyan lenfosit değeri  $488 /\text{mm}^3$  olarak saptanmıştır (30). Bu veriler, bizim bulgularımızla uyumlu olup, CMV enfeksiyonunun hematolojik etkilerinin benzer şekilde şekillendiğini göstermektedir. Sitopeninin bu hastalarda yaygın olması, CMV enfeksiyonu tarafından kemik iliği fonksiyonlarının olumsuz etkilendiğini düşündürmektedir. Bu veriler, CMV enfeksiyonunun klinik izleminde laboratuvar parametrelerinin önemli bir rol oynayabileceğini, ancak her bireysel hastada bu bulguların farklılık gösterebileceğini ortaya koymaktadır.

İzlemi sırasında CMV enfeksiyonu gelişen hastalarımıza gansiklovir veya valgansiklovir tedavisi uygulanmış olup, tedavi endikasyonuna CMV viremi derecesinden çok hastanın klinik durumu göz önünde bulundurularak karar verilmiştir. CMV enfeksiyonunun kontrol altına alınması için üst basamak ilaçların kullanımına ihtiyaç duyulmamıştır. Hastalara tedavi verilme durumuna göre, CMV pozitifliğinin süresi değerlendirilmiş ve tedavi verilme durumunun viremi süresini etkilemediği görülmüştür. Bu bulgu, tedavi yaklaşımının hastaların klinik durumuna göre şekillendirilmesinin önemini vurgulamaktadır.

Bu çalışma bir çocuk kliniğindeki tüm hemato-onkolojik hastalarda CMV enfeksiyonlarının sıklığının değerlendirilmesi ve hastaların risk faktörlerine göre taramaların yapılması ihtiyacına dikkat çekmek için yapılmıştır. Hastaların CMV viremi derecesinin, semptomların varlığı ve şiddeti ile korele olamayabileceğinin görülmesi, belli aralıklarla tarama yapılması gerektiğini düşündürmektedir. Yaş, tanı, primer hastalığın risk grubu, mevcut sitopeni gibi durumların, CMV enfeksiyonu riskini artırdığı görülmüştür. Solid tümör tanılı hastalarda belirtilen risk durumlarının yokluğunda tarama sıklığının azaltılması akılcı olabilir. Enfeksiyonun kemoterapinin idame fazında ve lenfopeni varlığında daha çok saptanması sebebi ile bu durumlarda CMV taramasına özellikle dikkat edilmelidir.

Çalışmamızın kısıtlayıcı özellikleri arasında hasta sayısının az olması, tek merkezli ve retrospektif olması sayılabilir. CMV enfeksiyonunun tarama sıklığının standartize edilmesi ve risk faktörlerinin belirlenmesi için daha kapsamlı, daha fazla hasta verisi ile birlikte, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.



## 6. SONUÇ

1. Kemoterapi alan 186 hastadan 35'inde izleminin bir döneminde CMV enfeksiyonu görüldü (prevalans %18,8).
2. CMV pozitif grubun yaş ortalaması CMV negatif gruba göre daha düşüktü, ancak hastaların tanı alma yaşları açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.
3. CMV pozitif ve negatif gruplar arasında cinsiyetlerin dağılımı açısından anlamlı fark saptanmadı.
4. Lösemi sebebi ile izlenen hastalarda CMV sıklığı, lenfoma ve solid tümör tanıli hastalara göre istatistiksel anlamlı şekilde daha yüksek saptandı ( $p = 0,005$ ).
5. CMV pozitif grupta, onkolojik tanının prognozuna göre yüksek risk grubunda olan hasta oranı belirgin olarak daha yüksek gözlendi ( $p=0,037$ ).
6. CMV pozitiflik oranı kaybedilmiş hastalarda %45,5 iken, remisyonda olan hastalarda %13,8 olarak saptandı.
7. Hastaların kemoterapi öncesi bakılan IgG, IgM ve IgA değerlerinde CMV pozitif ve negatif gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.
8. Hastalara izlemi sırasında uygulanan transfüzyon (eritrosit süspansiyonu, trombosit süspansiyonu ve taze donmuş plazma) sayıları karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.
9. Radyoterapi alma durumu ile CMV pozitifliği arasında ilişki saptanmadı.
10. Tarama kapsamında bakılan kanda CMV PCR testinin pozitif sonuçlanma oranı lösemi tanıli hastalarda istatistiksel anlamlı daha yüksek saptandı ( $p=0,012$ ).
11. Kemoterapi başlangıcından CMV viremi saptanmasına kadar geçen süre ortalama 168 gün (ortanca - 120 gün) olarak görüldü; klinik bulgu varlığı bu süreyi etkilemedi.
12. CMV viremi derecesi ile klinik bulgu arasında anlamlı bir korelasyon izlenmedi.
13. CMV enfeksiyonu sırasında hastaların laboratuvar değerleri incelendiğinde genel olarak nötropeni, lenfopeni, trombositopeni, ılımlı transaminaz yüksekliği saptanmış olsa da, bu değerlerin viremi derecesi ile ilişkisi görülmedi.
14. Hastalara antiviral tedavi verilmesinin klinik bulgu varlığı ile ilişkili olup, viremi derecesi ile ilişkili olmadığı görüldü.
15. Tedavi verilme durumunun viremi süresini etkilemediği görüldü.

## KAYNAKLAR

1. Bateman CM, Kesson A, Powys M, Wong M, Blyth E. Cytomegalovirus infections in children with primary and secondary immune deficiencies. *Viruses*. 2021;13(10):2001.
2. de Melo Silva J, Pinheiro-Silva R, Costa de Oliveira R, de Castro Alves CE, Barbosa AN, Pontes GS. Prevalence and recurrence rates of cytomegalovirus infection among patients with hematological diseases in the Western Brazilian Amazon: a cross-sectional study. *Frontiers in Public Health*. 2021;9:692226.
3. Phasuk N, Keatkla J, Rattanasiri S, Techasaensiri C, Anurathapan U, Apiwattanakul N. Monitoring of cytomegalovirus infection in non-transplant pediatric acute lymphoblastic leukemia patients during chemotherapy. *Medicine*. 2019;98(4):e14256.
4. Kimberlin DW, editor *Antiviral therapy for cytomegalovirus infections in pediatric patients. Seminars in pediatric infectious diseases*; 2002: Elsevier.
5. Han MS, Lee HJ, Lee H, Choe YJ, Lee JW, Kang HJ, et al. Risk factors and clinical features of cytomegalovirus disease in children receiving anticancer chemotherapy. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2016;38(3):e113-e9.
6. A Ross S, Novak Z, Pati S, B Boppana S. Overview of the diagnosis of cytomegalovirus infection. *Infectious Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Infectious Disorders)*. 2011;11(5):466-74.
7. Boppana SB, Britt WJ. Cytomegalovirus. *NELSON TEXTBOOK OF PEDIATRICS*. 1. 22 ed2024. p. 2010-5.
8. de Matos SB, Meyer R, Lima FWdM. Seroprevalence and serum profile of cytomegalovirus infection among patients with hematologic disorders in Bahia State, Brazil. *Journal of medical virology*. 2011;83(2):298-304.
9. Adler SP. Cytomegalovirus transmission among children in day care, their mothers and caretakers. *The Pediatric infectious disease journal*. 1988;7(4):279-85.
10. Griffiths P, Baraniak I, Reeves M. The pathogenesis of human cytomegalovirus. *The Journal of pathology*. 2015;235(2):288-97.
11. Marchesi F, Pimpinelli F, Ensoli F, Mengarelli A. Cytomegalovirus infection in hematologic malignancy settings other than the allogeneic transplant. *Hematological oncology*. 2018;36(2):381-91.
12. Kumar A, Herbein G. Epigenetic regulation of human cytomegalovirus latency: an update. *Epigenomics*. 2014;6(5):533-46.
13. Nogalski MT, Collins-McMillen D, Yurochko AD. Overview of human cytomegalovirus pathogenesis. *Human cytomegaloviruses: methods and protocols*. 2014:15-28.
14. Kanika A, Soldera J. Pulmonary cytomegalovirus infection: A case report and systematic review. *World Journal of Meta-Analysis*. 2023;11(5):151-66.

15. Kesson AM, Kakakios A. Immunocompromised children: conditions and infectious agents. *Paediatric respiratory reviews*. 2007;8(3):231-9.
16. Restrepo-Gualteros SM, Gutierrez MJ, Villamil-Osorio M, Arroyo MA, Nino G. Challenges and clinical implications of the diagnosis of cytomegalovirus lung infection in children. *Current infectious disease reports*. 2019;21:1-9.
17. Spector SA, Davis JL. CLINICAL MANIFESTATIONS.
18. Da Cunha T, Wu GY. Cytomegalovirus hepatitis in immunocompetent and immunocompromised hosts. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. 2021;9(1):106.
19. Tezer H, Ozen H, Yildirim I, Gürakan F, Yüce A, Us D, et al. Cytomegalovirus hepatitis and ganciclovir treatment in immunocompetent children. *The Turkish journal of pediatrics*. 2008;50(3):228-34.
20. Iu LP, Fan MC, Lau JK, Chan TS, Kwong Y-L, Wong IY. Long-term follow-up of cytomegalovirus retinitis in non-HIV immunocompromised patients: clinical features and visual prognosis. *American Journal of Ophthalmology*. 2016;165:145-53.
21. Pathanapitoon K, Tesavibul N, Choopong P, Boonsopon S, Kongyai N, Ausayakhun S, et al. Clinical manifestations of cytomegalovirus-associated posterior uveitis and panuveitis in patients without human immunodeficiency virus infection. *JAMA ophthalmology*. 2013;131(5):638-45.
22. Griffiths P, Reeves M. Pathogenesis of human cytomegalovirus in the immunocompromised host. *Nature Reviews Microbiology*. 2021;19(12):759-73.
23. Ljungman P, de la Camara R, Robin C, Crocchiolo R, Einsele H, Hill JA, et al. Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *The Lancet infectious diseases*. 2019;19(8):e260-e72.
24. Razonable RR, Humar A. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients—Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clinical transplantation*. 2019;33(9):e13512.
25. Cesaro S, Zhou X, Manzardo C, Buonfrate D, Cusinato R, Tridello G, et al. Cidofovir for cytomegalovirus reactivation in pediatric patients after hematopoietic stem cell transplantation. *Journal of clinical virology*. 2005;34(2):129-32.
26. Ong DS, Chong G-LM, Chemaly RF, Cremer OL. Comparative clinical manifestations and immune effects of cytomegalovirus infections following distinct types of immunosuppression. *Clinical Microbiology and Infection*. 2022;28(10):1335-44.
27. Hiskey L, Madigan T, Ristagno EH, Razonable RR, Ferdjallah A. Prevention and management of human cytomegalovirus in pediatric HSCT recipients: A review. *Frontiers in Pediatrics*. 2022;10:1039938.
28. Al Talhi YM, Hariri B, Alsulaimani F, Almadani M, Abbas A, AlDabbagh M. Cytomegalovirus viremia among pediatric oncology non-stem cell transplant patients with prolonged fever neutropenia. *Journal of Infection and Public Health*. 2020;13(8):1176-80.

29. Rahbarimanesh A, Ehsani M, Karahroudi M, Rashidi A, Aghajani M, Meysami A, et al. Cytomegalovirus disease in children with acute lymphoblastic leukemia in the nontransplant setting: case series and review of the literature. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2015;37(6):429-32.
30. Jain R, Trehan A, Mishra B, Singh R, Saud B, Bansal D. Cytomegalovirus disease in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric hematology and oncology*. 2016;33(4):239-47.
31. Zawitkowska J, Drabko K, Szmydki-Baran A, Zaucha-Prażmo A, Lejman M, Czyżewski K, et al. Infectious profile in children with ALL during chemotherapy: A report of study group for infections. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2019;25(10):774-9.
32. Han XY. Epidemiologic analysis of reactivated cytomegalovirus antigenemia in patients with cancer. *Journal of clinical microbiology*. 2007;45(4):1126-32.
33. GÜVEN ZT, DÜNDAR T, ÇELİK S, KAYNAR L. Kemoterapi Almış Hematolojik Maligniteli Hastalarda CMV PCR Takibinin Önemi.
34. Tay KH, Slavin MA, Thursky KA, Coussement J, Worth LJ, Teh BW, et al. Cytomegalovirus dnaemia and disease: current-era epidemiology, clinical characteristics and outcomes in cancer patients other than allogeneic haemopoietic transplantation. *Internal Medicine Journal*. 2022;52(10):1759-67.
35. Buus-Gehrig C, Bochennek K, Hennies MT, Klingebiel T, Groll AH, Lehnbecher T. Systemic viral infection in children receiving chemotherapy for acute leukemia. *Pediatric Blood & Cancer*. 2020;67(12):e28673.
36. Kanvinde S, Bhargava P, Patwardhan S. Cytomegalovirus infection as a cause of cytopenia after chemotherapy for hematological malignancies. *Indian pediatrics*. 2013;50:197-201.