

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ALLOJENİK VE OTOLOG HEMATOPOETİK KÖK
HÜCRE NAKLİ YAPILAN HASTALARDA
SİTOMEGALOVİRÜS REAKTİVASYONU VE
HASTALIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ceren GÖKÇE BÜYÜKDAĞ

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2023

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ALLOJENİK VE OTOLOG HEMATOPOETİK KÖK
HÜCRE NAKLİ YAPILAN HASTALARDA
SİTOMEGALOVİRÜS REAKTİVASYONU VE
HASTALIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ceren GÖKÇE BÜYÜKDAĞ

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Nurettin ERBEN

ESKİŞEHİR
2023

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Allojenik ve Otolog Hematopoetik Kök Hücre Nakli Yapılan Hastalarda Sitomegalovirüs Reaktivasyonu ve Hastalığının Değerlendirilmesi” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımda yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından, 22.10.2019 tarihinde 07 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı:

Tarih:

İmza:

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Ceren GÖKÇE BÜYÜKDAĞ'a ait "Allojenik ve Otolog Hematopoetik Kök Hücre Nakli Yapılan Hastalarda Sitomegalovirüs Reaktivasyonu ve Hastalığının Değerlendirilmesi" adlı çalışma jürimiz tarafından Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:.....

Jüri Başkanı

Prof.Dr. Nurettin ERBEN
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Üye

Doç.Dr. Saygın NAYMAN ALPAT
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Üye

Doç.Dr. Pınar KORKMAZ
Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun/...../.....
Tarih ve/..... Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Atilla Özcan ÖZDEMİR
Dekan

TEŞEKKÜR

Tez hazırlama sürecimde bana yol gösteren ve uzmanlık eğitimim boyunca her daim bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım tez danışman hocam Prof. Dr. Nurettin ERBEN'e, uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi ve deneyimini esirgemeyen, her zaman desteklerini hissettiğim değerli hocalarım Prof. Dr. Gaye USLUER'e, Prof. Dr. İlhan ÖZGÜNEŞ'e, Prof. Dr. Elif DOYUK KARTAL'a, Doç. Dr. Saygın NAYMAN ALPAT'a ve Doktor Öğretim Üyesi Hasip KAHRAMAN'a, tez hazırlama sürecinde bilgi ve deneyiminden yararlandığım Prof. Dr. Eren GÜNDÜZ'e, tez çalışmamın istatistiksel analiz kısmında yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Ertuğrul ÇOLAK'a, birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm çalışma arkadaşlarıma, büyük fedakarlıklarla bugüne gelmemi sağlayan, her zaman en büyük destekçilerim olan canım anneme ve babama, her zaman olduğu gibi tez hazırlama sürecinde de desteklerini ve hoşgörüsünü esirgemeyen sevgili eşim Cumhuriyet BÜYÜKDAĞ'a ve hayatıma enerji katan biricik kızım Zeynep'e teşekkür ederim.

ÖZET

Gökçe Büyükdağ, C. Allojenik ve otolog hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalarda sitomegalovirüs reaktivasyonu ve hastalığının değerlendirilmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi Eskişehir, 2023.

Sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) sonrası sık görülen bir viral enfeksiyondur ve önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bu çalışma, HKHN yapılan hastalarda CMV reaktivasyonu ve hastalığının sıklığının belirlenmesi ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi amaçlanarak yapılmıştır. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Kliniği Kemik İliği Transplantasyon Servisi'nde allojenik HKHN yapılan 62 ve otolog HKHN yapılan 190 hasta olmak üzere toplam 252 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Nakil sonrası ilk 100 günde allojenik HKHN yapılan hastalarda % 82,3, otolog HKHN yapılan hastalarda %31,1 oranında CMV reaktivasyonu görüldüğü saptandı. Allojenik HKHN yapılan hastalarda, otolog HKHN grubuna göre CMV reaktivasyonu sıklığı, CMV DNA pik seviyesi ve preemtif tedavi ihtiyacının anlamlı olarak daha fazla olduğu saptandı. Allojenik HKHN grubunda uzun süreli steroid kullanımı ve graft versus host hastalığı (GVHH) gelişimi reaktivasyon riskini arttıran faktörler olarak saptandı. Takiplerde otolog HKHN grubunda hiçbir hastada CMV hastalığı gelişmezken, allojenik HKHN yapılan hastalarda 2 (%3,2) hastada CMV hastalığı geliştiği görüldü. Bu sonuç yakın izlem ve preemtif tedavi başarısı olarak değerlendirildi. İki nakil grubunda da CMV reaktivasyonu ile 30 günlük ve 100 günlük mortalite arasında ilişki saptanmadı. Sonuç olarak; CMV reaktivasyonu HKHN yapılan hastalarda ilk 100 günde sık görülmektedir. Özellikle allojenik HKHN, uzun süreli steroid kullanımı ve GVHH gelişmesi durumunda risk artmaktadır. Erken tanı ve preemtif tedavi yaklaşımı önemli ölçüde morbidite ve mortaliteyi azaltmaktadır. Bu nedenle risk faktörlerinin bilinmesi, hastaların yakın takibinin yapılması ve uygun zamanda preemtif tedavi başlanması önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Hematopoetik kök hücre transplantasyonu, sitomegalovirüs, preemtif tedavi

ABSTRACT

Gokce Buyukdag, C. Evaluation of cytomegalovirus reactivation and disease in patients undergoing allogeneic and autologous hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Specialization Thesis in Medicine; 2023. Cytomegalovirus (CMV) infection is a common viral infection after HSCT and is an important cause of morbidity and mortality. This study was conducted to determine the frequency and to evaluate risk factors of CMV reactivation and disease in patients who underwent HSCT. The data of a total of 252 patients, including 62 patients who underwent allogeneic HSCT and 190 patients who underwent autologous HSCT, in Eskişehir Osmangazi University Medical Faculty Hospital Hematology Clinic Bone Marrow Transplantation Service were retrospectively analyzed. CMV reactivation was found to be 82.3% in patients who underwent allogeneic HSCT and 31.1% in patients who underwent autologous HSCT in the first 100 days after transplantation. The frequency of CMV reactivation, the peak level of CMV DNA and the need for preemptive treatment were found to be significantly higher in patients who underwent allogeneic HSCT compared to the autologous HSCT group. Long-term steroid use and development of graft versus host disease (GVHD) were found to increase the risk of reactivation in the allogeneic HSCT group. While none of the patients developed CMV disease in the autologous HSCT group during the follow-ups, 2 (3.2%) patients developed CMV disease in the patients who underwent allogeneic HSCT. This result was evaluated as the success of close follow-up and preemptive treatment. No correlation was found between CMV reactivation and 30-day and 100-day mortality in either transplant group. In conclusion; CMV reactivation is common in the first 100 days in patients undergoing HSCT. The risk increases especially in the case of allogeneic HSCT, long-term steroid use and the development of GVHD. Early diagnosis and preemptive treatment approach significantly reduce morbidity and mortality. For this reason, it is important to know the risk factors, to follow the patients closely, and to initiate preemptive treatment at the appropriate time.

Key Words: Hematopoietic stem cell transplantation, cytomegalovirus, preemptive treatment

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Tarihçe	3
2.2 Terminoloji ve Tanımlar	3
2.2.1 Terminoloji	3
2.2.2 Tanımlar	3
2.3 Mikrobiyoloji	4
2.4 Epidemiyoloji	5
2.5 Bulaş Yolları	6
2.6 Patogenez ve İmmunite	6
2.7 Hematopoetik Kök Hücre Naklinde CMV Enfeksiyonu Risk Faktörleri	8
2.7.1 Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Nakli İçin Risk Faktörleri	8
2.7.2 Ototog Hematopoetik Kök Hücre Nakli İçin Risk Faktörleri	8
2.8 Klinik Bulgular	9
2.8.1 Konjenital CMV Enfeksiyonu	9
2.8.2 Normal Konakta CMV Enfeksiyonu	9
2.8.3 İmmünesüpresif Konaklarda CMV Enfeksiyonu	10
2.9 CMV Hastalığı	10
2.9.1 CMV Pnömonisi	10
2.9.2 CMV Gastrointestinal Hastalığı	11
2.9.3 CMV Retiniti	12
2.10 Tanı	12

2.10.1 Seroloji	13
2.10.2 Moleküler Testler	13
2.10.3 CMV Antijenemi Testleri	14
2.10.4 Viral Kültür	14
2.10.5 Histopatoloji	15
2.11 Hematopoetik Kök Hücre Nakli Hastalarında CMV Enfeksiyonu Yönetimi	15
2.11.1 Profilaksi	16
2.11.2 Preemptif Tedavi	16
2.12 CMV Hastalığı Tedavisi	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19
3.1 Çalışma Tasarımı	19
3.2 İstatistiksel Analiz	20
4. BULGULAR	21
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	45
KAYNAKLAR	47

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AIDS	" <i>Acquired İmmüne Deficiency Syndrome</i> ", Edinsel İmmün Yetmezlik Sendromu
ALL	Akut Lenfoblastik Lösemi
AML	Akut Myeloblastik Lösemi
Anti-HBc	HBV Kor Antikoru
ATG	Anti Timosit Globulin
ATG-Cy	Anti Timosit Globulin, Siklofosfomid
BAL	Bronkoalveolar Lavaj
BEAM	Karmustin, Etoposid, Sitarabin, Melfelan
BOS	Beyin Omirilik Sıvısı
BuCy	Busulfan, Siklofosfomid
BuCyE	Busulfan, Siklofosfomid, Etoposid
BuFlu	Busulfan, Fludarabin
CBV	Karmustin, Etoposid, Siklofosfomid
CMV	Sitomegalovirus
Cs	Siklosporin
Cy	Siklofosfamid
ECIL	' <i>European Conference on Infections in Leukaemia</i> ' Avrupa Lösemi ve Enfeksiyonlar Konferansı
ES	Eritrosit Süspansiyonu
FluMel	Fludarabin, Melfalan
gB	Glikoprotein B
gH	Glikoprotein H
GVHD	Graft Versus Host Disease
GVHH	Graft Versus Host Hastalığı
ICE	İfosfomid, Karboplatin, Etoposid
Ig G	İmmünglobulin G
Ig M	İmmünglobulin M
HKHN	Hematopoetik Kök Hücre Nakli
HL	Hodgkin Lenfoma

HSCT	Hematopoietic Stem Cell Transplantation
HSV	Herpes Simpleks Virüs
KML	Kronik Myelositer Lösemi
MA	Myeloablatif
MDS	Myelodisplastik Sendrom
ml	Mililitre
MM	Multipl Myelom
MMF	Mikofenolat Mofetil
MTX	Metotreksat
NHL	Non Hodgkin Lenfoma
PCR	<i>'Polimerase Chain Reaction'</i> Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PMNL	Polimorfonükleer Lökosit
RIC	<i>'Reduced Intensity Conditioning'</i> Yoğunluğu Azaltılmış Koşullandırma
SS	Standart Sapma
TEAM	Thiotepa, Busulfan, Siklofosfomid
TS	Trombosit Süspansiyonu

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1 Virion yapısı	5
2.2 Baykuş gözü inklüzyon cisimcikleri	15



TABLULAR

	Sayfa
2.1 Allojenik HKHN olan hastalarda CMV reaktivasyonu için risk faktörleri	8
2.2 Otolog HKHN olan hastalarda CMV reaktivasyonu için yüksek riskli hastalar	9
4.1 HKHN yapılan hastaların seroloji sonuçları	22
4.2 Allojenik ve otolog HKHN yapılan hastaların genel özellikleri	24
4.3 HKHN yapılan ve CMV reaktivasyonu görülen hastalarda CMV DNA seviyeleri	27
4.4 Allojenik ve otolog HKHN yapılan hastaların CMV ilişkili verilerin karşılaştırılması	28
4.5 Allojenik HKHN yapılan hastaların CMV reaktivasyonu ve olası risk faktörleri ile ilişkisi	32
4.6 Otolog HKHN yapılan hastaların CMV reaktivasyonu ve olası risk faktörleri ile ilişkisi	35

1.GİRİŞ

İnsan sitomegalovirüsü herpes virüs ailesinin bir üyesidir ve diğer herpes virüsler gibi akut enfeksiyon sonrasında insan vücudunda yaşam boyu latent olarak kalır (1).

CMV enfeksiyonu tüm dünyada yaygın olarak görülmektedir. Dünyada CMV seroprevalansı %45 ile %100 oranında değişik oranlarda görülebilmektedir. Sosyoekonomik seviyesi düşük ülkelerde CMV enfeksiyonu görülme oranı artmaktadır (2).

CMV ile enfekte kişiler virüsü tükürük, idrar, kan, gözyaşı, meni ve anne sütü gibi vücut sıvıları ile bulaştırabilirler. Enfekte kişiden tükürük veya idrarla doğrudan temas, cinsel temas, emzirme, anneden bebeğe vertikal yol ile, organ nakli, kan transfüzyonu gibi çeşitli yollar ile bulaş olabilmektedir (3).

Bağışıklığı yeterli kişilerde tüm CMV enfeksiyonları çoğunlukla asemptomatiktir. Bazı hastalarda nadiren enfeksiyöz mononükleoza benzeyen klinik tablo görülebilir. Ancak primer CMV enfeksiyonu veya reaktivasyonu kök hücre nakli, organ transplantasyonu yapılan hastalar gibi altta yatan immünsüpresif durumu olanlarda yaygın hastalığa veya son organ tutulumuna yol açabilir (4).

CMV reaktivasyonu, HKHN sonrası en sık klinik bulgu veren viral enfeksiyondur ve önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. CMV enfeksiyonunun duyarlılığı yüksek moleküler testler ile erken saptanması ve pre-emptif tedavinin başlanması CMV hastalığı oluşumunu azaltmaktadır (5). Pre-emptif tedavinin başlatılmasına rehberlik etmek ve yanıtını izlemek için kantitatif Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) testleri önerilmektedir. Her bir hasta için CMV DNA yükü izlemesi, aynı DNA ekstraksiyon yöntemi, PCR testi ve aynı numune tipi ile yapılmalıdır (6).

Pre-emptif tedaviye başlamak için hangi viral yük değerinin eşik değer olması gerektiği ile ilgili bir fikir birliği mevcut değildir. Tedaviye başlamak için sınır viral yük değeri nakil sonrası risk faktörlerine göre uyarlanmalıdır. Viral yük takiplerindeki artışlarda tedaviye başlama için önemli bir göstergedir (7).

Hematopoetik kök hücre nakilli hastalarda CMV enfeksiyonunun erken tespit edilmesi ve uygun zamanda pre-emptif tedavinin başlanması önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olan CMV hastalığının önlenmesi için oldukça önemlidir. Bu nedenle

hastaların risk faktörlerinin belirlenmesi ve riskli grupların yakın takip edilmesi CMV hastalığının önlenmesi açısından yararlı olacaktır.

Bu çalışmayla Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kemik İliği Transplantasyon servisinde takip edilen allojenik ve otolog HKHN yapılan hastalarda CMV reaktivasyonu ve hastalığı gelişim sıklığını, risk faktörlerini değerlendirmek amaçlanmıştır.



2.GENEL BİLGİLER

2.1 Tarihçe

CMV enfeksiyonlarına özgü intranükleer inklüzyonlar ilk olarak 1881'de Ribbert tarafından gösterilmiştir ve parazit lehine değerlendirilmiştir. 1921 yılında Goodpasture ve Talbert, ilk defa “sitomegalinin” bir viral ajana bağlı olabileceğini öne sürmüşlerdir. 1932 yılında 25 vakada peteşi, hepatosplenomegali ve intraserebral kalsifikasyon ile karakterize nadir görülen ölümcül konjenital enfeksiyon tanımlanmıştır. Bütün vakalarda tipik intranükleer inklüzyonları olan hücreler görülmüştür. Viral etyolojisi henüz bilinmemekle birlikte Wyatt ve arkadaşları tarafından “Jeneralize sitomegalik inklüzyon hastalığı” olarak tanımlanmıştır. 1956 ve 1957 yılları arasında Weller, Smith ve Rowe birbirinden bağımsız olarak insan CMV suşlarını izole etmişlerdir. Weller tarafından virüs “sitomegalovirüs” olarak adlandırılmıştır (8, 9).

2.2 Terminoloji ve Tanımlar

2.2.1 Terminoloji

CMV Viremi: Standart veya hızlı kültür teknikleriyle CMV'nin izolasyonu olarak tanımlanmaktadır.

CMV Antijenemi: Periferik kandaki lökositlerde pp65 antijeninin saptanması olarak tanımlanmaktadır.

CMV DNAemi: Plazma/serum/tam kan numunelerinde CMV DNA saptanması olarak tanımlanmaktadır (10).

2.2.2 Tanımlar

CMV enfeksiyonu: CMV'ye özgü semptom ve bulgular eşlik etmeksizin, herhangi bir vücut sıvısında veya dokusunda virüs izolasyonu veya viral proteinlerin veya nükleik asidin saptanması olarak tanımlanmaktadır.

Primer CMV enfeksiyonu: Daha önce CMV ile karşılaşmış olmasına dair kanıtı olmayan bir kişide ilk defa CMV enfeksiyonunun tespiti olarak tanımlanmaktadır.

Sekonder CMV enfeksiyonu (Rekürren CMV enfeksiyonu): Daha önce CMV ile karşılaşmış (en az 4 hafta önce) bir kişinin yeniden CMV enfeksiyonu geçirmesi olarak

tanımlanmaktadır. Rekürren enfeksiyon, reenfeksiyon ve reaktivasyon olmak üzere iki şekilde görülebilir (10).

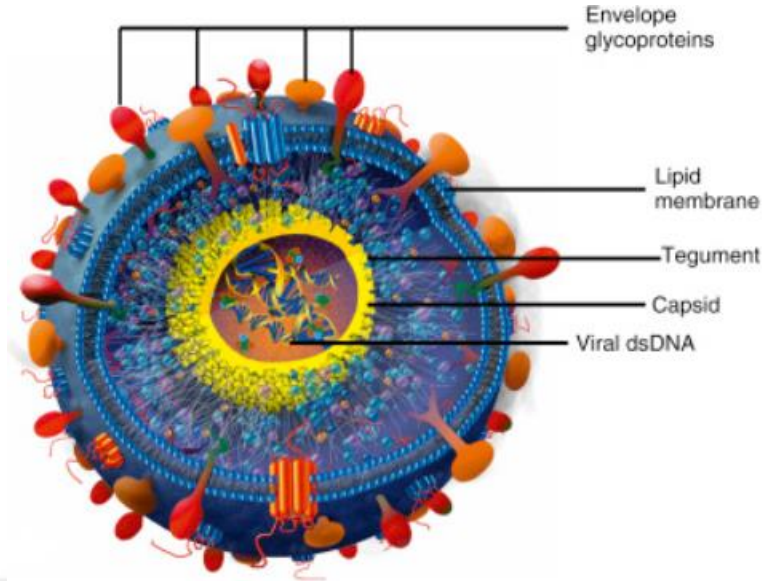
CMV hastalığı: CMV enfeksiyonu durumunda hedef organ tutulumuna bağlı olarak CMV ye atfedidilebilir semptom ve bulguları eşlik etmesi olarak tanımlanmaktadır. CMV hastalığı hedef organ hastalığı ve CMV sendromu olmak üzere iki şekilde karşımıza çıkabilmektedir (11). Kanda CMV saptanması ile birlikte halsizlik, ateş, lökopeni, trombositopeni gibi bulguların eşlik ettiği tablo CMV sendromu, tutulan organa ait semptomların olması ve dokuda virüsün gösterilmesi halinde de CMV hedef organ hastalığı olarak tanımlanmaktadır (12).

2.3 Mikrobiyolojik özellikler

İnsan herpes virüs 5 olarak da bilinen CMV, Herpesviridae ailesinin Beta-herpesvirinae alt sınıfının üyesidir. Herpes virüsler arasında en büyük genoma sahip olan CMV, yaklaşık 200 nm çapında, 230 proteine göre düzenlenmiş açık okuma bölgesi bulunan, 25-35 yapısal ve çok sayıda yapısal olmayan protein kodlayan, zarflı, lineer çift iplikli bir DNA'ya sahiptir. DNA'yı 162 kapsomerden oluşan ikozahedral simetrik kapsid çevrelemektedir. Kapsid, majör kapsid proteini (pUL86), minör kapsid proteini(pUL46) ve virüsün hücrede olgunlaşmasında rol oynayan assemblin proteinini içerir (13).

Kapsidi çevreleyen lipid içeren kompleks yapıda bir zarf mevcuttur. Zarf yapısında glikoprotein B (gB) ve glikoprotein H (gH) başta olmak üzere en az 6 adet glikoprotein vardır. Glikoprotein B, virüsün hücreden hücreye geçiş ve füzyonunu sağlar. AD-1 ve AD-2 olmak üzere iki antijenik determinantı mevcut olup, AD-1 e karşı AD-2 ye göre daha yüksek anti-gB antikorları oluşmaktadır. Bu epitoplara karşı elde edilen monoklonal antikorlar CMV'nin hücre penetrasyonunu önleyebileceğinden gB CMV aşısı için aday bir antijen olabilir. Glikoprotein H ise virüsün konak hücre reseptörlerine adezyonunda rol oynar (13).

Kapsid ve zarf arasında tegument adı verilen bir protein tabakası mevcuttur. Tegument enfeksiyöz virionlarda bulunan 71 proteinin yarısından fazlasını içermektedir. Tegument proteinlerinin viral girişi, gen ekspresyonunu ve immün kaçışı kontrol etmek gibi bir çok önemli görevi mevcuttur (14). Tanısal testlerde de yararlanılan pp65 tegument yapısında en fazla bulunan proteindir (15). Virion yapısı Şekil 2.1'de gösterilmiştir (16).



Şekil 2.1 Virion yapısı

CMV, %20'lik eter solüsyonunda iki saatte, 56°C de 30 dakikada, UV ışığında 5 dakikada, düşük pH derecelerinde, %10'luk sodyum hipoklorid ile inaktive olmaktadır (13).

2.4 Epidemiyoloji

CMV enfeksiyonu tüm dünyada yaygın olarak görülmektedir. Yetişkin popülasyonda ülkelerin gelişmişlik düzeylerine göre %40 ile %100 arasında değişen seroprevalans oranları görülmektedir (17). Sosyoekonomik düzey düştükçe CMV görülme sıklığı artmaktadır ve dünyada Afrika, Asya gibi sosyoekonomik düzeyi düşük ülkelerde daha fazla görülmektedir (18). Türkiye'de CMV seroprevalansını araştırmak amacı ile yapılan epidemiyolojik çalışmalarda %85-100 arasında değişen seropozitiflik oranları görülmüştür (19-23).

CMV seroprevalansı yaş ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Türkiye'de yapılan bir çalışmada 1-6 yaş grubunda %82,1, 7-14 yaş grubunda %92, 14-49 yaş grubu arasında %97,8 CMV seropozitifliği saptanmış ve 7 yaş üzerinde istatistiksel olarak anlamlı şekilde CMV seropozitifliği daha yüksek bulunmuştur (20).

CMV seroprevalansı için ırk ve etnik köken de risk faktörlerinden biridir. Bir derlemede 21 çalışmanın verileri incelenmiş ve beyaz olmayan ırkta, beyaz olan ırka göre CMV görülme oranının %20-30 oranında daha fazla olduğu saptanmıştır. Yine

aynı derlemede cinsiyet seroprevalans ilişkisinin incelendiği çalışmaların çoğunda aradaki fark az olmakla birlikte kadınlardaki seroprevalans oranlarının erkeklerden daha yüksek olduğu görülmüştür (2).

2.5 Bulaş Yolları

CMV'ün bulaşı açısından tek kaynak insandır. Bulaş vertikal veya horizontal yol ile olabilmektedir. Enfekte kişiler ile yakın temas, cinsel ilişki, plasenta yolu, kan transfüzyonu, solid organ ve kemik iliği nakli ile bulaş olabilmektedir. Asemptomatik kişiler tarafından da virüs tükürük, semen, servikovajinal sekresyon ile uzun süre atılabilmektedir. Böylelikle asemptomatik kişilerden de diğer kişilere bulaş olabilmektedir (13).

CMV'nin kan transfüzyonu ile bulaşma riski kan transfüzyon miktarı ve sayısı arttıkça artmaktadır, ünite başına riskin yaklaşık %3 olduğu tahmin edilmektedir (13).

Annenen bebeğe bulaş; maternal viremi sonrası plasental enfeksiyon ile, doğum kanalından enfekte genital sekresyon ile, postnatal dönemde ise yakın temas ve anne sütü ile olmaktadır (13).

2.6 Patogenez ve İmmünite

CMV'nin 4-8 haftalık bir inkübasyon süresi vardır (13). CMV, hemen hemen her organın parankimal hücreleri, bağ dokusu hücreleri ve çeşitli hematopoietik hücre tipleri başta olmak üzere bir çok hücreyi enfekte edebilmektedir. Epitel hücreleri, endotel hücreleri, fibroblastlar ve düz kas hücreleri, virüs replikasyonu için ana hedeflerdir. Epitel hücrelerinin enfeksiyonu, konakçılar arası bulaşmaya katkıda bulunur. Endotel hücrelerinin ve hematopoietik hücrelerin enfeksiyonu, konakçı içinde sistemik yayılmayı kolaylaştırır. Fibroblastlar ve düz kas hücreleri gibi yaygın bulunan hücre tiplerinin enfeksiyonu, virüsün etkili bir şekilde çoğalmasına katkı sağlamaktadır (24).

CMV enfeksiyonunun doğal seyirinde öncelikle mukozal bölgelerde replike olur, virüsün amplifikasyonu sonrası enfekte lökositler ile karaciğer dalak gibi organlara yayılır. Bu organlarda virüs replikasyonu, virüs miktarını daha da artırır ve virüs daha sonra tükürük bezleri ve renal tübüller gibi kalıcı bölgelere yayılır (16).

CMV primer enfeksiyon sonrası vücutta hayat boyu latent olarak kalmaktadır. Diğer herpesvirüsler yalnızca belirli bölgelerde latent kalırken CMV'nin monositler,

makrofajlar, nötrofiller, lenfositler, vasküler endotel hücreleri, böbrek epitelyum hücreleri ve tükürük bezi başta olmak üzere birçok hücrede ömür boyu latent olarak kaldığı düşünülmektedir (13). CMV'nin vücuttan tamamen temizlenememesinin mekanizması tam anlaşılamamakla birlikte virüsün sahip olduğu çok çeşitli immün kaçınma fonksiyonlarının bunu sağladığı düşünülmektedir (25). Virüsün yavaş üremesi, hücreden hücreye füzyon ile yayılması nedeni ile antikör nötralizasyonundan sakınması, hücre yüzeyindeki MHC Sınıf 1 proteinlerini azaltarak enfekte hücrelerin sitotoksik T hücrelerinin lizisinden kurtulması immün kaçınmayı sağlayan faktörlerden bazılarıdır (26).

Patogeneizde CMV'nin hematojen yayılımı, viral yük ve konağın bağışıklık durumu önemli rol oynamaktadır. CMV reaktivasyonundaki en önemli faktör immünsüpresyondur. Ayrıca özellikle immünsüprese hastalarda viral yük miktarı CMV hastalığı gelişeceğini öngörmeye önemlidir. Yapılan çalışmalarda başlangıç viral yük miktarı ve pik viral yük miktarı arasında ilişki olduğu, CMV hastalığı gelişen hastalarda viral yük artışının daha fazla olduğu görülmüştür (27).

Hücresele immün yanıt CMV'ye karşı konak savunmasında ana rolü üstlenmektedir. CMV enfeksiyonunun gelişmesinden hemen sonra erken antijenler üretilirken ilk olarak doğal öldürücü hücreler ve sitotoksik T hücreleri korumada rol almaktadır (28). CMV enfeksiyonuna karşı güçlü bir spesifik hücresele yanıt mevcuttur ancak CMV aynı zamanda immünsüpresyona da neden olmaktadır. CMV, lenfosit ve monositleri etkileyerek sitokin salınımı ve sitokinlere cevabı azaltır. Ayrıca sitotoksik T lenfosit fonksiyonlarını baskılar, T lenfosit alt gruplarının etkileyerek CD4/CD8 oranının ters dönmesine sebep olur. CMV'nin oluşturduğu immünsüpresyon nedeni ile özellikle bağışıklığı baskılanmış olan hastalarda *Pneumocystis jirovecii*, *Aspergillus fumigatus* gibi diğer fırsatçı mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonların görülme olasılığı artmaktadır (13, 26).

Humoral bağışıklık CMV enfeksiyonuna karşı savunmada anahtar rol oynamasa da ilişkili semptomların şiddetini azalttığı düşünülmektedir. Örneğin nakil alıcılarında primer enfeksiyonlar, reenfeksiyon ve reaktivasyona göre daha semptomatik seyretmektedir (28).

2.7 Hematopoetik Kök Hücre Naklinde CMV Enfeksiyonu Risk Faktörleri

2.7.1 Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Nakli İçin Risk Faktörleri

Allojenik HKHN, CMV reaktivasyon görülme sıklığı otolog HKHN ve nakil öyküsü olmayan hematolojik maligniteli hastalara göre daha fazladır. CMV reaktivasyonu allojenik HKHN olan relaps görülmeyen hastalarda artan mortalite ile ilişkili bulunmuştur (29). Bu nedenle riskli grupların bilinmesi, uygun profilaksi ve preemtif tedavi yaklaşımları ile hastanın izlenmesi açısından önemlidir. Reaktivasyon açısından risk faktörleri Tablo 2.1 de yer almaktadır (12, 30).

Tablo 2.1 Allojenik HKHN olan hastalarda CMV reaktivasyonu için risk faktörleri

Alıcı ve verici serolojik durumu	CMV seropozitif alıcılar, CMV seronegatif alıcılara göre reaktivasyon açısından daha risklidir. Serolojik duruma göre reaktivasyon sıklığı sıralaması; V-/A+ > V+/A+ > V+/A- > V-/A-
Doku uyumu	Akraba dışı vericiden nakil olanlar, akraba vericiden nakil olanlara göre daha risklidir. HLA uyumsuz nakillerde de risk fazladır.
Kök hücre kaynağı	Haploidentik ve kordon kanı nakillerinde reaktivasyon riski yüksektir.
GVHH varlığı	GVHH gelişen hastalarda reaktivasyon daha sık görülür.
İmmünesüpresif tedavi	ATG, alemtuzumab, siklofosfomid veya yüksek doz steroid verilen hastaların reaktivasyon riski yüksektir.

A: Alıcı, V: Verici, GVHH: Graft versus host hastalığı, ATG: Antitimositglobulin

2.7.2 Otolog Hematopoetik Kök Hücre Nakli İçin Risk Faktörleri

Otolog HKHN olan hastalarda allojenik HKHN olan hastalara göre reaktivasyon ve hastalık oluşum riski daha azdır. Bu grup hastalarda rutin izlem yapılmamaktadır. Ancak otolog HKHN olan hastalar içinde yüksek riskli grupların yakın izlemi CMV hastalığı ve buna bağlı oluşabilecek mortaliteyi önlemek için önemlidir. CMV reaktivasyon ve hastalık oluşum açısından yüksek riskli olan hastalar Tablo 2.2' de ele alınmıştır (31, 32).

Tablo 2.2 Otolog HKHN olan hastalarda CMV reaktivasyonu için yüksek riskli hastalar

Nakil öncesi borteomib içeren ilaçların kullanımı olan hastalar
CD34- seçilmiş greft alıcıları
Tüm vücut ışınlanması alan hastalar
T hücresi tükenmiş greft alan hastalar
Son altı ay içinde alemtuzumab, fludurabin, kladribin, 2-klorodeoksidozin alan hastalar

2.8 Klinik Bulgular

CMV enfeksiyonu sonrası görülen klinik tablolar konak özelliklerine göre değişiklik göstermektedir. Konak özelliklerine göre oluşan klinik tablolardan konjenital, normal konak ve immünsüpresif hastalarda CMV enfeksiyonu olmak üzere 3 başlıkta bahsedilmiştir.

2.8.1 Konjenital CMV enfeksiyonu

Primer maternal CMV enfeksiyonuna bağlı tüm gebelik süresince bebeğe geçiş riski gebelik süresi ilerledikçe artmaktadır. Birinci trimesterde geçiş oranı %30 iken, üçüncü trimesterde bu oran %40-72 ye kadar çıkmaktadır. Ancak bununla ters orantıda fetal sekel riski trimester ilerledikçe azalmaktadır (12).

Konjenital CMV enfeksiyonunda, enfekte bebeklerin yaklaşık %90'ı doğumda asemptomatiktir, ancak bunların yaklaşık %10'u ilerleyen dönemlerde semptomatik hale gelebilmektedir. Konjenital olarak enfekte olan bebeklerde santral sinir sistemi tutulumuna bağlı olarak mikrosefali, intrakraniyal kalsifikasyon, koriyoretinit, ensefalit, sensorinöral işitme kaybı görülebilmektedir. Ayrıca intrauterin gelişme geriliği, hepatosplenomegali, hepatit, trombositopeni, peteşi gibi klinik bulgularla karşımıza çıkabilmektedir (33).

2.8.2 Normal Konakta CMV Enfeksiyonu

CMV enfeksiyonu, bağışıklığı sağlam kişilerde genellikle asemptomatik seyreder. Ancak bazı hastalarda ateş, halsizlik, myalji gibi semptomların görüldüğü mononükleoz benzeri tabloya neden olur. Farenjit Epstein-Barr virüsünün neden olduğu enfeksiyöz mononükleozda görülenden daha nadir görülmektedir. Heterofil antikor testi negatiftir. Hemolitik anemi, trombositopeni, reaktif lenfositoz ve

karaciğer enzimlerinde yükseklik gibi laboratuvar anormallikleri görülebilir. Klinik ve laboratuvar anormallikleri çoğunlukla kendi kendini sınırlar (34). Normal konakta nadir de olsa kolit, meningoensefalit, retinit, hepatit, pnömoni gibi organ tutulumuna bağlı klinik tablolar görülebilir (35).

2.8.3 İmmünsüpresif Konaklarda CMV Enfeksiyonu

CMV, bağışıklığı baskılanmış hastalarda önemli bir fırsatçı patojendir. Primer enfeksiyon veya latent enfeksiyon sonrası CMV hastalığı gelişebilmektedir. Transplant alıcıları ve edinsel immün yetmezlik sendromu (AIDS) tanısı olan hastalar CMV hastalığı açısından en yüksek riske sahip hasta gruplarıdır. İmmünsüpresif hastalarda normal konağa göre çok daha ağır seyredebilmekte hatta mortalite ile sonuçlanabilmektedir. CMV enfeksiyonu immünsüpresyon derecesine bağlı olarak mononükleoz benzeri semptomlardan uç organ hasarına bağlı hastalık oluşumuna kadar çeşitli klinik tablolar oluşturabilir. Uç organ hasarına bağlı olarak hastada; pnömoni, retinit, özefajit, kolit, hepatit, ensefalit, nefrit gibi hastalıklar oluşabilmektedir (13).

2.9 CMV Hastalığı

CMV hastalığının en sık görülen üç klinik şekli olan CMV pnömonisi, CMV gastrointestinal hastalığı ve CMV retinitinden daha ayrıntılı olarak aşağıda bahsedilmiştir.

2.9.1 CMV pnömonisi

Günümüzdeki CMV önleme stratejilerinden önce allojenik HKHN yapılan hastalarda CMV pnömoni insidansı yaklaşık %10-%35 arasında, otolog HKHN yapılan hastalarda ise %1-%6 arasında görülmekteydi (36-38). Günümüzdeki profilaksi ve preemtif tedavi yaklaşımları benimsendikten sonra HKHN alıcılarındaki CMV hastalığı insidansı yaklaşık %5- %8 arasında görülmektedir (39-41). Ancak güçlü antiviral tedaviler ve gelişmiş hasta yönetim stratejilerine rağmen CMV pnömonisinin mortalitesi yüksektir ve CMV hastalıkları arasında en yüksek mortaliteye sahiptir (42).

CMV pnömonisi olan hastalarda pulmoner disfonksiyona bağlı olarak prodüktif olmayan öksürük, dispne, hipoksi gibi solunumsal semptomlar görülebilmektedir. Ateş tüm hastalarda görülmeyebilir. Fizik muayenede raller ve

takipne saptanabilir. Ancak tüm bu semptom ve bulguların hiçbiri CMV'ye özgü değildir (42).

CMV pnömonisi tanısını koyduracak spesifik bir laboratuvar bulgusu bulunmamaktadır. Tanı sürecinde kanda CMV'nin saptanması yardımcı olabilir ancak pnömoni semptomları varlığında dahi tanısız değildir (42). Ayrıca CMV pnömonisinde çoğu hastada kanda CMV saptanmasına rağmen çok nadir de olsa kanda CMV saptanmadığı da olabilmektedir (43).

Radyolojik olarak yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografide en sık bilateral yamalı ve yaygın dağılımda buzlu cam dansiteleri görülmekle birlikte multipl nodüller ve konsolidasyon da görülebilir (44, 45).

CMV pnömonisinin kesin tanısı bahsedilen klinik semptomlar ve radyolojik bulgularla birlikte, CMV'nin akciğer dokusunda histopatoloji, virüs izolasyonu, hızlı kültür, immünohistokimya veya DNA hibridizasyonu yöntemleriyle tespiti ile konulmaktadır. Olası CMV pnömonisi ise bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısında hızlı kültür veya viral izolasyon ile CMV'nin tespiti veya pnömonin klinik semptom ve bulguların varlığında BAL sıvısında CMV DNA'nın kantitatif olarak tespit edilmesi olarak tanımlanmaktadır (10).

BAL işleminin yapılaş biçimine, DNA miktarının tespiti için kullanılan teste ve semptomların ciddiyetine göre CMV DNA yükü değişebileceğinden BAL sıvısındaki CMV DNA seviyesi için eşik bir değer mevcut değildir. Saptanan CMV DNA kopya sayısı arttıkça pozitif prediktif değeri artmaktadır. Ayrıca BAL sıvısından gönderilen CMV PCR testinin negatif sonucu, %100'e yakın bir negatif prediktif değere sahip olup, CMV hastalığının dışlanması için iyi bir yöntemdir (6, 46).

2.9.2 CMV Gastrointestinal Hastalığı

CMV'nin gastrointestinal tutulumu genel olarak AIDS tanısı olan, HKHN yapılan hastalar gibi immün yetmezliği olan hastalarda ve inflamatuvar bağırsak hastalığı olanlarda görülmektedir. Nadir de olsa immünkompetan konakta da görülebilmektedir (47). Son yıllarda yapılan çalışmalarda HKHN yapılan hastalarda CMV hastalığı görülenlerde en sık CMV ilişkili gastrointestinal hastalık tanısı aldığı bildirilmiştir (41, 48).

CMV gastrointestinal lümeninde ağızdan anüse kadar her yeri tutmakta olup, en sık görülen klinik formu özefajit ve kolittir. Gastrointestinal kanal dışında CMV'ye

bağlı hepatit, pankreatit, biliyer hastalıklar (kolesistit, kolanjit vb) görülebilmektedir (47). Tutulan yere göre semptomlar değişebilmektedir. Hastalarda odinofaji, disfaji, karın ağrısı, kanlı veya sulu ishal, kilo kaybı, ateş yüksekliği gibi semptomlar görülebilmektedir (49).

CMV koliti olan hastalarda yapılan kolonoskopide yamalı eritem, diffüz ödematöz mukoza, mikroerozyonlardan, çoklu mukozal erozyonlara kadar çok çeşitli mukozal anormallikler görülebilir. CMV'nin kanda PCR ile saptanması CMV gastrointestinal hastalık tanısını koymada tek başına yeterli olmadığı gibi, negatif olması da hastalığı dışlamaz. Kesin tanı klinik semptomlar ve endoskopide makroskopik mukozal lezyonlar varlığında, dokuda CMV 'nin kültür, histopatolojik test, immünohistokimyasal analiz veya in situ hibridizasyon ile tespit edilmesi ile konulur (50, 51).

2.9.3 CMV Retinitisi

CMV retinitisi, AIDS hastalarında CMV hastalığının en sık görülen formudur, vakaların yaklaşık %85'ini oluşturur (52, 53). Bu hasta grubunda görme kaybının da en sık nedenidir (54). HKHN olan hastalarda ise pnömoni ve kolitten daha az sıklıkta görülmektedir (55).

CMV retinitisi olan hastalarda orbitada ağrı, göz önünde uçuşma, görmede azalma, görme kaybı gibi semptomlar görülebilmektedir. Başlangıçta tutulum genellikle tek taraflıdır, tedavi edilmez ise bilateral hale gelebilmektedir (56).

CMV retinitinin tanısı kliniklidir, fundus muayenesinde karakteristik retinal değişiklikliklerin saptanması ile konulur (56). Tipik bulguların olmadığı ya da deneyimli oftalmoloğun olmaması halinde nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT) ile CMV'nin vitreus sıvısında tespit edilmesi ile tanı desteklenebilir (12).

2.10 Tanı

CMV enfeksiyonu ve hastalığının tanısı için seroloji, kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu (kPCR), pp65 antijenemi, kültür ve histopatoloji başlıca tanısal yöntemlerdir. Virüs izolasyonu ve seroloji tanıda önemli bileşenler olmaya devam etse de günümüzde moleküler yöntemler tanısal yaklaşımın temelini oluşturmaktadır (34).

2.10.1 Seroloji

Serolojik testler, akut enfeksiyon veya geçirilmiş enfeksiyon tanısını koymaya yardımcı olan, enfeksiyonun farklı zamanlarındaki antikor titrelerindeki değişimlerin ölçümünü sağlayan testlerdir. Enzim immünoassay, indirekt ve antikompleman immünofloresans testleri en sık kullanılan yöntemlerdir. İmmünkompetan kişilerde CMV immünglobulin M (Ig M) pozitifliği veya en az iki dört hafta ara ile alınan serum örneklerinde CMV immünglobulin G (IgG) titresinde dört kat artışın olması akut CMV enfeksiyonu tanısını desteklemektedir. CMV IgG semptomlar başladıktan iki üç hafta sonra pozitifleşir, sonrasında ömür boyu pozitif kalmaktadır. CMV IgM ise semptomların başlamasından sonra dörtle altı ay arasında pozitif kalabilmektedir. Bu nedenle özellikle gebelik dönemindeki saptanan CMV IgM ve IgG pozitifliği birlikteliğinde primer enfeksiyon zamanlamasını belirlemek için CMV IgG avidite testleri kullanılmaktadır. Yüksek aviditeli CMV IgG antikorları saptanması enfeksiyonun 3-6 ay önce geçirildiğini düşündürmektedir (12).

Serolojik testler aynı zamanda transplant öncesi alıcı ve vericilerin serolojik profillerinin belirlenmesi için kullanılmakta, reaktivasyon riskini belirlemede yardımcı olmaktadır (57).

2.10.2 Moleküler Testler

Kantitatif PCR nakil alıcıları gibi CMV hastalığı gelişme riski olan hastaların tanı ve takibinde en sık kullanılan moleküler testtir (12). PCR yöntemi, antijenemi testi ve hücre kültürüne göre daha duyarlıdır (13). Kantitatif CMV DNA testi, CMV hastalığı gelişme riski yüksek hastalarda preemtif tedavi kararı vermek, aktif hastalık tanısını koymak, başlanan antiviral tedavinin etkinliğini değerlendirmek, tedavi süresine karar vermek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte viral yük tespiti için yapılan testler arası tam bir standardizasyonun henüz sağlanamaması nedeni ile preemtif tedavi için net bir viral yük eşik değeri mevcut değildir. Her merkez kendi eşik değerini belirlemeli ve hastalar hep aynı örnek ve test ile izlenmelidir (12, 58).

CMV DNA viral yük testleri için en sık tam kan ve plazma örnekleri tercih edilmektedir. Bunun dışında idrar, beyin omirlik sıvısı (BOS), tükürük ve biyopsi materyali dahil olmak üzere çeşitli klinik numunelerde PCR amplifikasyonu ile viral DNA tespit edilebilmekte ve tanı desteklenmesinde kullanılmaktadır (16, 57).

2.10.3 CMV antijenemi testleri

CMV antijenemi testleri, periferik kan polimorfonükleer lökositlerde (PMNL) CMV tarafından kodlanan tegüment proteini pp65'e özgü floresan etiketli monoklonal antikorlar kullanılarak CMV antijenlerini saptayan kantitatif bir yöntemdir. Sonuçlar değerlendirilen hücre sayısı başına immünfloresan yönteminde pozitif boyanma sinyali gösteren PMNL sayısı olarak raporlanır. Bir çok merkez preemtif tedaviye rehberlik etmesi için bu testin kullanımını benimsemiştir. Kanda CMV'nin saptanmasında hücre kültürüne göre daha sensitif ve hızlı bir testtir. Bununla birlikte moleküler amplifikasyon testlerinden daha düşük sensitiviteye sahip olması, numunelerin toplanmasından sonra hemen değerlendirilmesi ihtiyacı, ölçümün subjektif olması, laboratuvarlar arası standardizasyon eksikliği, antijeneminin saptanması için yeterli sayıda PMNL gerekmesi ve nötropenik hastalarda yanlış negatif sonuçlar verebilmesi testin dezavantajları arasındadır. Bu nedenlerden dolayı bir çok merkez günümüzde antijenemi testi yerine kantitatif moleküler yöntemleri tercih etmektedir (59).

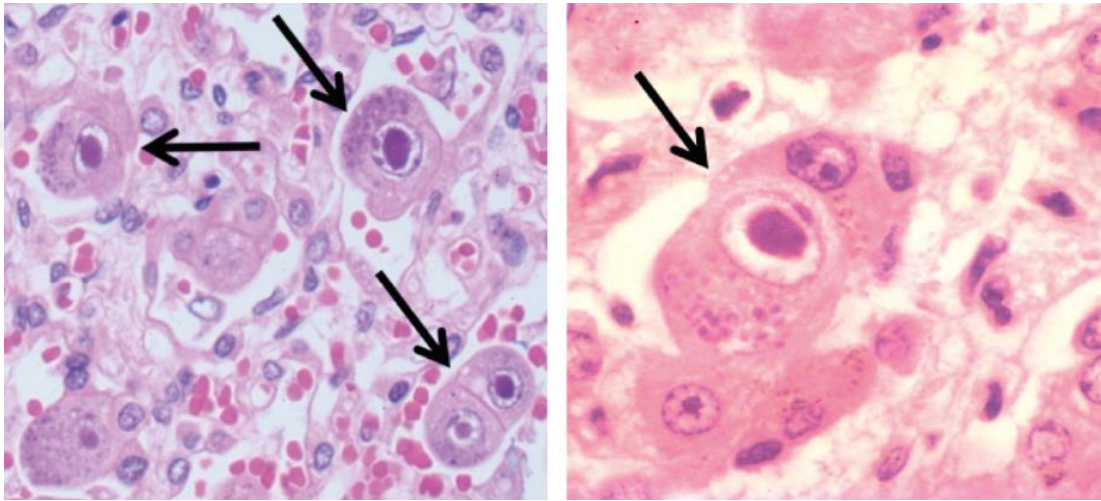
2.10.4 Viral Kültür

CMV, insan fibroblast hücrelerine aşıl原因arak ve inkübe edilerek kan, BOS, BAL, idrar ve biyopsi örnekleri dahil olmak üzere bir çok örnek türünden izole edilebilir. Enfekte hücrelerin tanımlanması karakteristik sitopatik değişikliklerin gözlenmesi ile olur. Kültür ile CMV izolasyonu zaman ve çaba gerektiren bir tanı yöntemidir. CMV yavaş çoğalır ve kültür sonucunun negatif sonuçlanması için 4 hafta beklenmesi gerekmektedir. Shell flakon kültürü ise virüs tespiti için gereken süreyi kısaltma için tasarlanmış, örneklerin santrifüjlenmesinin ardından monoklonal antikorlar kullanılarak CMV'nin erken antijenlerinin tespit edilmesine dayalı bir kültür yöntemidir. Bu yöntemle virüsün izolasyonu numune alındıktan sonra iki üç gün içinde yapılabilmektedir (34, 57).

Hücre kültürlerinde CMV tespiti, CMV hastalığı ile yüksek korelasyon göstermekle birlikte bu yöntem düşük sensitiviteye sahiptir ve daha düşük CMV replikasyon seviyelerinde CMV tespitinde başarısız olabilmektedir. Bu nedenle günümüzde özellikle preemtif tedavi yaklaşımlarında hem daha hızlı olması, hem de daha düşük seviyelerde CMV tespitinin sağlanması nedeni ile moleküler testler ve antijenemi testleri altın standart tanı yöntemi olan kültürün yerini almıştır (60).

2.10.5 Histopatoloji

Histopatoloji, retinit dışında doku invaziv CMV hastalığının kesin tanısı için tercih edilen yöntemdir. Histopatolojik inceleme bazofilik intranükleer inklüzyonların görülmesi CMV için tipiktir. Eozinofilik perinükleer inklüzyonlar da görülebilir (61). CMV ile enfekte hücrelerin sitoplazması ve çekirdeğinde genişleme olur, çekirdekdeki inklüzyonlar çekirdek membranından ayrılır. Çekirdekdeki etrafı boşlukla çevrili inklüzyon cisimciklerinin görüntüsü CMV için tipiktir ve baykuş gözüne benzetilmiştir (13). Baykuş gözü görünümü şekil 2.2’de gösterilmiştir (34).



Şekil 2.2 Baykuş gözü inklüzyon cisimcikleri

Dokunun histopatolojik incelemesinin tanısal duyarlılığını arttırmak için CMV için immün boyama veya in situ hibridizasyonu da içermesi önerilmektedir (61).

2.11 Hematopetik Kök Hücre Nakilli Hastalarda CMV Enfeksiyonu Yönetimi

Hematopoetik kök hücre nakilli hastalarda CMV hastalığı gelişiminin önlenmesi için profilaktik yaklaşım ve preemtif yaklaşım olmak üzere iki tür klinik strateji mevcuttur. Profilaksi ve preemtif tedavi seçimlerine vaka bazında hastaların risk profiline göre karar verilmektedir.

2.11.1 Profilaksi

Allojenik HKHN yapılan hastalarda günümüzde preemtif tedavi yaklaşımı benimsenmekle birlikte yüksek riskli hastalarda profilaksi tercih edilebilmektedir.

CMV profilaksisi için kullanılabilir ilaçlar asiklovir, valasiklovir, gansiklovir, valgansiklovir ve letermovirdir (6).

Yapılan randomize çalışmalarda yüksek doz asiklovir ve valasiklovirin CMV enfeksiyon riskini azalttığı ancak CMV hastalığını azaltmadığı görülmüştür. Bu nedenle eğer profilaksi için asiklovir veya valasiklovir tercih edilecek ise mutlaka viremi monitorizasyonu ve preemtif tedavi ile birlikte kombine kullanımı önerilmektedir (62, 63).

Allojenik HKHN olan hastalarda yapılan randomize çalışmalarda gansiklovir profilaksisinin CMV hastalığı riskini azalttığı fakat sağkalımı iyileştirmediği görülmüştür. Gansiklovir profilaksisi ve preemtif tedavi arasında CMV hastalığı riski ve hasta sağkalımı açısından fark gözlenmemiştir (64-66). Gansiklovir ve valgansiklovir profilaksisi olası myelosüpresyon yan etkileri nedeni ile engrafmanı etkileyebileceğinden yüksek riskli hastalarda profilaksi amaçlı kullanımı önerilmemektedir (12).

Profilaktik letermovir kullanımının da CMV enfeksiyonu riskini azalttığı ve ciddi advers olayların sıklıkla gözlenmediği gösterilmiştir (67). Letermovirin yalnızca CMV'ye etkili olması nedeni ile herpes simpleks vürüsü (HSV) ve varisella zoster virüsüne karşı profilaksi ayrıca tedaviye eklenmelidir (6).

2.11.2 Preemtif Tedavi

Preemtif yaklaşım hastaların CMV enfeksiyonu açısından izlenmesi ve sadece viremi saptananlara tedavi verilmesini içermektedir. Günümüzde genellikle preemtif tedavi yaklaşımı öncelikle tercih edilmektedir.

Hastaların allojenik HKHN sonrası ilk 100 gün en az haftada bir olacak şekilde PCR yöntemi veya pp65 antijenemi testi ile CMV reaktivasyonu açısından takibi önerilmektedir (12). Erken dönemde CMV reaktivasyonu öyküsü olanlarda, uzun süre etkili profilaksi alanlarda, GVHH gelişen hastalarda, HLA uyumsuz, kord kanı veya haploidentik nakillerde CMV açısından daha uzun süre monitorizasyon önerilir (6). Takipte kantitatif PCR testi, antijenemi testinden daha duyarlı olması nedeni ile ilk seçenek olarak tercih edilmektedir (68).

Otolog HKHN sonrası CMV açısından rutin izlem ve preemtif tedavi önerisi mevcut değildir. Ancak otolog nakil içinde CMV reaktivasyonu açısından yüksek riskli olan hastalarda takip ve preemtif yaklaşım faydalı olabilir (6).

Preemtif tedaviye başlama kararı için eşik bir viral yük değeri mevcut değildir. Her merkez kendi eşik değerini belirlemelidir. Ayrıca başlangıç viral yük ve

takiplerdeki artış hızı CMV hastalığı ve relaps dışı mortalite ile ilişkili olup monitorizasyonda bu iki faktörün takibi önem arz etmektedir (12, 69).

Preemptif tedavide en sık kullanılan ve ilk tercih olan ilaç gansiklovirdir. Valgansiklovir, gansiklovir ile benzer etkinlik ve güvenlik profiline sahip olup ciddi gastrointestinal GVHH dışında oral tedaviyi tolere edebilen hastalarda gansiklovir yerine tercih edilebilir (70). Gansiklovir ve valgansiklovirin her ikisi de yan etki olarak %30 oranında myelosüpresona neden olabilmektedir (12). Preemptif tedavide kullanılabilen bir diğer ilaç olan foskarnet de gansiklovir kadar etkili bulunmuştur ancak nefrotoksisite ve elektrolit bozuklukları açısından dikkatli olunmalıdır (71). Sidofovir ise renal toksisitesi nedeni ile birinci basamak tedavide yer almasa da diğer antiviral tedavilerle başarısız olunmuş veya tekrarlamış hastalarda ikinci veya üçüncü basamak tedavi olarak tercih edilebilir (72, 73). Foskarnet ve gansiklovirin yarım dozlarda kombinasyonu tek başına gansiklovir ile kıyaslandığında etkinlikte bir artış olmaması ve yan etkileri nedeni ile birinci basamak tedavi de önerilmezken, ikinci veya üçüncü basamak tedavi için düşünülebilir (74, 75).

Preemptif tedavi süresi en az iki hafta olmalıdır. Tedavi sonlandırılmadan en az bir negatif test sonucu görülmelidir. İki haftanın sonunda pozitiflik devam etmesi halinde antiviral tedavinin dozu günde bir kez verilecek şekilde düzenlenerek negatif test sonucu elde edilene kadar idame olarak devam edilebilir (6).

2.12 CMV Hastalığı Tedavisi

CMV hastalığı tedavisi için öncelikli olarak gansiklovir tercih edilir. Ancak yan etkiler veya antiviral direnç durumunda foskarnet kullanılabilir. Valgansiklovir ağır gastrointestinal GVHH dışında diğer antivirallere alternatif olarak kullanılabilir. Sidofovir veya tam dozlarda foskarnet ve gansiklovir kombinasyonu ikinci veya üçüncü basamak tedavide tercih edilebilir (6). CMV pnömonisinde antiviral tedaviye immünglobulin eklenebilir (76, 77). CMV hastalığının pnömoni dışındaki tiplerinin tedavisinde antiviral tedaviye immünglobulin eklenmesi önerilmez (78). CMV retinitis tedavisinde intravitreal gansiklovir veya foskarnet enjeksiyonları sistemik tedaviye eklenebilir (6).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma Tasarımı

Hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalarda CMV reaktivasyonu ve hastalığının risk faktörlerinin değerlendirilmesi amacı ile planlanan bu çalışma, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Kliniği Kemik İliği Transplantasyon Servisi'nde allojenik HKHN yapılan 62 ve otolog HKHN yapılan 190 hasta olmak üzere toplam 252 hastanın dosyaları ve bilgisayar kayıt sistemindeki verileri retrospektif olarak incelenerek yapıldı.

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 22.10.2019 tarihinde 06 sayılı etik kurul onayı alınarak çalışmaya başlandı.

Nakil sonrası ilk 100 günde CMV DNA seviyeleri aylık olarak düzenli bakılan 18 yaş üstü hastalar çalışmaya dahil edildi. Takipleri düzenli yapılmayan, klinik takiplerine laboratuvar ve tedavi verilerine ulaşamayan hastalar çalışmaya alınmadı. Hastaların dosya taramalarında yaş, cinsiyet, hastalık tipi, antiHbc total, GVHH olup olmadığı, uygulanan immünsüpresif tedavi (hazırlık rejimi, GVHH profilaksileri), nüks durumu, hastaların CMV immünitesi, transfüzyon durumu, uzun süreli kortikosteroid tedavisi alıp almadığı(>1 ay 20 mg/gün), preemtif ve profilaksi tedavi durumları ve mortalite durumuna bakıldı. CMV DNA pozitifliği saptanan hastalarda CMV DNA viral yükünün pik seviyesi, pozitifleştiği gün kaydedildi.

Allojenik ve otolog kök hücre nakli yapılan hastalardan iki araştırma grubu oluşturuldu. CMV hastalığı görülme oranı, CMV DNA pozitifliği oranları, CMV DNA seviyesi, pozitifleştiği gün, aldığı profilaksiler ve preemtif tedaviler açısından nakil grupları arasındaki farklar incelendi. Çalışmamızda bakılan parametreler değerlendirilerek her bir grupta ayrı olarak CMV reaktivasyonu ile ilişkili olabilecek faktörler belirlendi ve analizleri yapıldı.

CMV reaktivasyonu gerçek zamanlı PCR yöntemi ile CMV DNA düzeyleri takip edilerek tespit edildi. Laboratuvarımızda sınır değer olması nedeni ile CMV DNA >58 kopya/ml olanlar pozitif olarak kabul edildi. CMV ile uyumlu semptom ve bulguları olan, CMV ile ilişkili radyolojik bulgusu mevcut olan ve/veya uygun klinik semptomların yanında tutulumu olan dokunun histopatolojik incelemesi CMV ile uyumlu görülen hastalar CMV hastalığı olarak değerlendirildi.

Hastanemizde çoğunlukla CMV DNA seviyeleri yakın izlemi yapılarak preemtif tedavi yaklaşımı benimsenmiştir. Hastaların izleminde CMV DNAemi varlığı ve artışları göz önüne alınarak preemtif tedavi kararı verilmiştir. Preemtif tedavide gansiklovir veya valgansiklovir tercih edilmiştir. CMV için profilaksi verilen az sayıda hastada valgansiklovir tercih edilmiştir. Hastalara verilen asiklovir (1200 mg/gün) ve valasiklovir (0,5-1 gr/gün) profilaksileri düşük doz uygulanmış olup HSV profilaksisi amaçlanarak verilmiştir.

3.2 İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenlerin gruplara göre normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk normalite testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmasında ki-kare analizi kullanıldı. Ki-kare analizlerinde Pearson, Yates, Fisher's Exact test ve Monte Carlo simülasyonu kullanılarak elde edilen exact test yöntemleri uygulandı. Değişkenler arası korelasyonun belirlenmesinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. $P < 0.05$ değeri anlamlılık düzeyi olarak belirlendi. Tüm analizler IBM SPSS Statistics Version 25 paket programı kullanılarak gerçekleştirildi.

4.BULGULAR

Çalışmamızda 2010-2018 yılları arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Kliniği Kemik İliği Transplantasyon Servisinde allojenik HKHN yapılan 62 ve otolog HKHN yapılan 190 hasta olmak üzere toplam 252 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Hastaların nakil durumlarına göre allojenik ve otolog HKHN olmak üzere iki grup olarak veriler değerlendirildi. Allojenik HKHN yapılan hastaların 28'i (%45,2) kadın, 34'ü (%54,8) erkekti. Otolog HKHN yapılan hastaların 73'ü (%38,4) kadın, 117'si (%61,6) erkekti. Allojenik HKHN yapılan hastaların nakil yaşı ortalaması $42,2 \pm 13,1$, otolog HKHN yapılan hastaların ise $54,3 \pm 11,3$ idi. Allojenik HKHN yapılan hastaların tanıları incelendiğinde 32'si (%51,6) akut myeloid lösemi (AML), 9'u (%14,5) akut lenfoblastik lösemi (ALL), 11'i (17,7) miyelodisplastik sendrom (MDS), 3'ü (%4,8) hodgin lenfoma (HL), 3'ü (%4,8) primer myelofibrosis, 4'ü (%6,4) diğer hematolojik hastalıklar (T hücreli lenfoma, aplastik anemi, kronik myeloid lösemi (KML), diffüz büyük hücreli lenfoma) olduğu görüldü. Otolog HKHN yapılan hastalarda ise 129'u (%68) multipl myelom (MM), 17'si (%85) HL, 19'u (%9,4) non hodgin lenfoma (NHL), 4'ü (%2,1) plasmositom, 4'ü (%2,1) primer amiloidoz, 3'ü (%1,6) testis Ca, 3'ü (%1,6) AML idi.

HKHN yapılan hastalar nüks açısından değerlendirildiğinde; allojenik HKHN yapılan hastalarda 20 (%32,3) hasta nüks görülürken, 42 (%67,7) hastada nüks izlenmedi. Otolog HKHN yapılan hastalarda ise 55 (%28,9) hastada nüks izlenirken, 135 (%71,1) hastada nüks izlenmedi.

Allojenik HKHN yapılan hastalarda 52 (%83,9) hastada busulfan, siklofosamid (BuCy) rejimi, 6 (%9,7) hastada fludarabin, melfalan (FluMel) rejimi kullanılırken, 4 (%6,4) hastada alternatif hazırlık rejimleri tercih edildiği görüldü. Otolog HKHN yapılan hastalarda ise 137 (%72,1) hastada melfalan rejimi, 32 (%16,8) hastada karmustin, etoposide, sitarabin, melfalan (BEAM) rejimi, 9 (%4,7) hastada busulfan, siklofosomid, etoposid (BuCyE) rejimi, 3 (%1,6) hastada BuCy rejimi, 11 (%5,7) hastada alternatif hazırlık rejimleri kullanıldığı görüldü.

Çalışmamıza alınan hastalarda nakil öncesi bakılan serolojileri değerlendirildiğinde; otolog HKHN yapılan hastaların 158'inde (%83,2) CMV IgG pozitif, sadece 1'inde (%0,5) CMV IgG negatif olduğu görüldü. 158 hastada CMV

IgM negatif, 1 hastanın da CMV IgM şüpheli pozitif olduğu görüldü. 31 (%16,3) hastanın seroloji verilerine ulaşılamadı. CMV IG M şüpheli pozitif olan hastanın nakil öncesi CMV DNA'sına bakıldığı ve negatif gelmesi nedeni ile PCR takibi dışında ek tedavi planlanmadığı görüldü. 100 günlük takibinde CMV DNA pozitifliği görüldüğü fakat spontan regresyon görüldüğü izlendi.

Allojenik HKHN yapılan hastalarda ise verilerine ulaşılan hastaların tamamında IgG pozitif olduğu görüldü. 56 (%90,3) hastada CMV IgM negatif görülürken, 1 hastada CMV Ig M pozitif, 1 hastada CMV IgM şüpheli pozitif olduğu görüldü. 4 (%6,4) hastanın seroloji verilerine ulaşılamadı. IG M şüpheli pozitif ve pozitif olan hastalarda CMV DNA bakılmış olup, CMV DNA negatif olması, hastanın CMV ilişkili semptomu ve bulgusu olmaması nedeni ile ek tedavi planlanmadığı, PCR takibi planlandığı görüldü. Hastaların 100 günlük izleminde de CMV DNA pozitifliği görülmediği izlendi.

Tablo 4.1'de nakil yapılan hastaların seroloji sonuçları gösterilmiştir.

Tablo 4.1 HKHN yapılan hastaların CMV seroloji sonuçlar

	Allojenik HKHN n:62 (%)	Otolog HKHN n:190 (%)
CMV Ig G		
Pozitif	58 (93,5)	158 (83,2)
Negatif	0 (0)	1 (0,5)
CMV Ig M		
Pozitif	1 (1,6)	0 (0)
Şüpheli Pozitif	1 (1,6)	1 (0,5)
Negatif	56 (90,3)	158 (83,2)
Veri yok	4 (6,5)	31 (16,3)

Allojenik HKHN yapılan hastaların 28'inde (%45,2) GVHH geliştiği, 34'ünde (%54,8) GVHH gelişmediği görüldü. Allojenik HKHN yapılan hastaların GVHH profilaksileri incelendiğinde 44'üne (%71) siklosporin+metotreksat (Cs+MTX), 7'sine (%11,3) siklosporin+siklofosfomid (Cs+Cy), 6'sına (%9,7) sadece siklosporin (Cs), 5'ine (%8) mikofenolat mofetil (MMF) ile kombine tedaviler verildiği görüldü. Otolog HKHN yapılan hastaların hiçbirinde GVHH gelişmediği ve GVHH'a yönelik profilaksi almadıkları görüldü.

Hastaların steroid kullanımını incelendiğinde 1 aydan uzun süre günlük 20 mg/gün ve üzeri metilprednizolon veya eş değeri dozda kortikosteroid kullanımı olan

hastalar uzun süreli steroid kullanımı olarak değerlendirildi. Allojenik HKHN yapılan hastaların 26'sında (%41,9) uzun süreli steroid kullanımı olduğu, 36'sında (%58,1) uzun süreli steroid kullanımı olmadığı görüldü. Otolog HKHN yapılan hastalarda ise yalnızca 1'inde (%0,5) uzun süreli steroid kullanıldığı geri kalan hastalarda steroid kullanımı olmadığı görüldü.

HKHN yapılan hastaların mortalite verileri değerlendirildiğinde allojenik HKHN yapılan hastaların 1 aylık izlemlerinde 1 (%1,6) hastada mortalite, 3 aylık izlemlerinde 6 (%9,7) hastada mortalite görüldü. Otolog HKHN yapılan hastalarda 1 aylık izlemlerinde 8 (%4,2) hastada, 3 aylık izlemlerinde 10 (%5,3) hastada mortalite görüldü. Her iki grupta da CMV ilişkili mortalite gözlenmedi. Hastaların demografik ve klinik verileri Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2 Allojenik ve otolog HKHN yapılan hastaların genel özellikleri

		Allojenik HKHN	Otolog HKHN
Hasta Sayısı		62	190
Tanı yaşı	Ortalama±SS	42,2±13,1	54,3±11,3
Erkek/Kadın		34/28	117/73
Tanı	AML	32	3
	ALL	9	-
	MM	-	129
	NHL	1	19
	HL	3	17
	Diğer	17	22
Hazırlık Rejimi	Melfalan	1	137
	BEAM	-	32
	BuCyE	-	9
	BuCy	52	3
	FluMel	6	-
	Diğer	3	11
GVHH Varlığı	Var/Yok	28/34	-
Steroid Kullanımı	Var/Yok	26/36	1/189
Nakil Sayısı	1/ 2 ve üzeri	59/3	160/30
Nüks	Var/Yok	20/42	55/135
Preemptif Tedavi	Gansiklovir	20	6
	Valgansiklovir	4	0
	Gansiklovir+ Valgansiklovir	2	0
Profilaksi	Asiklovir	37	124
	Valasiklovir	21	66
	Valgansiklovir	4	0
30 günlük mortalite	%	1(%1,6)	8(%4,2)
100 günlük mortalite	%	6 (%9,7)	10 (%5,3)
CMV ilişkili mortalite		Yok	Yok

SS: Standart sapma, AML: Akut myeloid lösemi, ALL: Akut lenfoblastik lösemi, MM: Multipl myelom, NHL: Non hodgin lenfoma, HL: Hodgkin lenfoma, BEAM: Karmustin, etoposide, sitarabin, melfalan, BuCyE: Busulfan, siklofosomid, etoposid, BuCy: Busulfan, siklofosomid, FluMel: Fludarabin, melfalan, GVHH: Graft versus host hastalığı

Çalışmaya alınan hastaların CMV DNA seviyeleri düzenli olarak takip edilmiş olup transplantasyon sonrası 3 aylık periyotları incelendiğinde allojenik HKHN yapılan hastaların 51'inde (%82,3) CMV reaktivasyonu görülürken, otolog HKHN yapılan hastaların 59'unda (%31,1) CMV reaktivasyonu görüldü. Allojenik HKHN yapılan hastalarda otolog HKHN yapılan hastalara göre CMV reaktivasyonu istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla saptandı ($p<0,001$).

CMV reaktivasyonu görülen hastalar CMV hastalığı açısından değerlendirildiğinde allojenik HKHN yapılan hastaların 2'sinde (%3,2) CMV hastalığı gelişirken otolog HKHN olan grupta CMV hastalığı hiçbir hastada görülmedi. Allojenik HKHN yapılan grupta daha fazla CMV hastalığı görülmüş olmak ile birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,06$). CMV hastalığı görülen 2 hasta klinik bulgular, radyoloji, histopatolojik sonuçları ile birlikte değerlendirildiğinde biri hepatit, diğeri de pnömoni olarak değerlendirildi.

Allojenik HKHN yapılan hastaların takiplerinde CMV DNA pozitifliği saptanan hastalarda izlem süresince CMV DNA'nın en yüksek seviyeleri değerlendirildiğinde median değeri 85640 kopya/ml (min-max 162-209000) olarak saptandı. Pozitiflik saptanan hastaların CMV DNA pik seviyelerinin dağılımına bakıldığında 10'unda (%19,6) 58-500 kopya/ml, 6'sında (%11,8) 500-1000 kopya/ml, 8'inde (%15,7) 1000-5000 kopya/ml, 3'ünde (%5,9) 5000-10000 kopya/ml, 24'ünde (%47) 10000 kopya/ml üzerinde olduğu görüldü. Otolog HKHN olan hastalarda ise CMV DNA median değeri 15548 kopya/ml (min-max 62-392000) olarak saptandı. Pozitiflik saptanan hastaların CMV DNA pik düzeyleri dağılımına bakıldığında 28'inde (%47,5) 58-500 kopya/ml, 6'sında (%10,2) 500-1000 kopya/ml, 12'sinde (%20,3) 1000-5000 kopya/ml, 3'ünde (%5,1) 5000-10000 kopya/ml, 10'unda (%16,9) 10000 kopya/ml üzerinde olduğu görüldü. Allojenik HKHN yapılan hastalarda CMV DNA seviyesi otolog nakil yapılan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek saptandı ($p<0,001$).

Allojenik HKHN yapılan hastaların profilaksi olarak 37'sinin (%59,6) asiklovir (1200 mg/gün), 21'inin (%33,9) valasiklovir (0,5-1 gr), 4'ünün (%6,5) valgansiklovir (2x900mg) aldığı görüldü. Asiklovir ve valasiklovir HSV profilaksisi amaçlı, sadece valgansiklovir CMV profilaksisi amaçlanarak verilmiştir.

Otolog HKHN yapılan hastaların hiçbiri CMV için profilaksi almamış olup, 124'ünün (%65,3) asiklovir, 66'sının (%34,7) valasiklovir profilaksisi aldığı görüldü.

Allojenik HKHN yapılan hastaların nakil sonrası ilk 100 günlük izleminde preemtif tedavi ihtiyacı incelendiğinde 26 (%41,9) hastaya preemtif tedavi başlandığı, 36 (%58,1) hastanın ise preemtif tedavi ihtiyacı olmadığı görüldü. Preemtif tedavi başlanan hastaların 16'sında %61,5 oranla en fazla 10000 kopya/ml üzerindeki viral yüklerde preemtif tedavi başlandığı görüldü. CMV hastalığı gelişen 2 kişide preemtif tedavinin 44400 kopya/ml ve 127000 kopya/ml değerlerinde preemtif tedavi başlandığı görüldü. Spontan viral klirens görülen hastaların 10'unda %40 oranla en fazla 58-500 kopya/ml arasındaki viral yüklerde spontan regresyon olduğu görüldü.

Otolog nakil yapılan hastalarda 6 (%3,2) hastaya preemtif tedavi başlandığı, 184 (%96,8) hastanın preemtif tedavi ihtiyacı olmadığı görüldü. 5000 kopya/ml altındaki CMV DNA değerlerinde hiçbir hastaya preemtif tedavi başlanmadığı ve hepsinde spontan regresyon olduğu görüldü. Preemtif tedavi başlanan 6 hastanın 5'inin (%83,3) 10000 kopya/ml üzerindeki değerlerde preemtif tedavi başlandığı ve hiçbirinde CMV hastalığı gelişmediği görüldü. Hastaların preemtif tedavi başlangıç CMV DNA değerleri, spontan viral klirens görülen hastalarda CMV DNA değerlerinin dağılımı daha detaylı olarak Tablo 4.3'de gösterilmiştir. İki grup preemtif tedavi ihtiyacı açısından karşılaştırıldığında allojenik nakil olan grupta otolog nakil olan gruba göre preemtif tedavi ihtiyacının istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha fazla olduğu saptandı ($p < 0,001$).

Tablo 4.3 HKHN yapılan ve CMV reaktivasyonu görülen hastalarda CMV DNA seviyeleri

	CMV DNA Pik seviyeye göre hasta dağılımı		Preemptif tedavi başlanan viral yük seviyelerine göre hasta dağılımı		Spontan viral klirens görülen hastaların viral yüke göre dağılımı	
	Allojenik HKHN n=51 (%)	Otolog HKHN n=59(%)	Allojenik HKHN n=26(%)	Otolog HKHN n=6(%)	Allojenik HKHN n=25(%)	Otolog HKHN n=53(%)
CMV DNA						
58-500 kopya/ml	10 (19,6)	28 (47,5)	2 (7,7)	-	10 (40)	28 (52,8)
500-1000 kopya/ml	6 (11,8)	6 (10,2)	1 (3,9)	-	5 (20)	6 (11,3)
1000-5000 kopya/ml	8 (15,7)	12 (20,3)	2 (7,7)	-	4 (16)	12 (22,7)
5000-10000 kopya/ml	3 (5,9)	3 (5,1)	5 (19,2)	1 (16,7)	1 (4)	2 (3,8)
>10000 kopya/ml	24 (47)	10 (16,9)	16 (61,5)	5 (83,3)	5 (20)	5 (9,4)

Allojenik HKHN olan hastaların CMV DNA ilk pozitifliği medyan 41. günde, otolog HKHN olan hastalarda ise 30. günde görüldü. Otolog nakil olan grupta CMV DNA pozitifleşme zamanının allojenik nakil olan grupla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha erken olduğu saptandı (p=0,001).

Allojenik HKHN yapılan ve takiplerinde reaktivasyon görülen 51 hastanın 41'inde (%80,6) 1 atak, 10'unda (%19,4) 2 ve üzeri atak gözlemlendi. Otolog nakil grubunda reaktivasyon görülen 59 hastanın 53'ünde (%89,8) 1 atak, 6'sında (%10,2) 2 ve üzeri atak gözlemlendi. İki grup arasında atak sayısı karşılaştırıldığında allojenik nakil olan grupta iki ve üzeri atak görülme oranının daha yüksek olduğu görüldü ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (p=0,226).

Allojenik ve otolog HKHN yapılan hastaların CMV ile ilişkili verilerinin karşılaştırılması ve istatistiksel analiz sonuçları tablo 4.4' de gösterilmiştir.

Tablo 4.4 Allojenik ve otolog HKHN yapılan hastaların CMV ilişkili verilerinin Karşılaştırması

		Allojenik HKHN n=62 (%)	Otolog HKHN n=190 (%)	P değeri
CMV DNA pozitifliği	Var	51 (82,3)	59 (31,1)	<0,001
	Yok	11 (7,7)	131 (68,9)	
CMV DNA seviyesi	Medyan (min-maks)	85640 (162-209000)	15548(62-392000)	<0,001
CMV DNA günü	Medyan (min-maks)	41 (1-91)	30 (0-83)	0,001
Preemptif tedavi ihtiyacı	Var	26 (41,9)	6 (3,2)	<0,001
	Yok	36 (58,1)	184 (96,8)	
Atak Sayısı	1 atak	41 (80,4)	53 (89,8)	0,226
	2 ve üzeri atak	10 (19,6)	6 (10,2)	
CMV hastalık varlığı	Var	2 (3,2)	0 (0)	0,060
	Yok	60 (96,8)	190 (100)	

CMV reaktivasyonu ile olası risk faktörleri arasındaki ilişki allojenik ve otolog HKHN yapılan hastalarda ayrı olarak iki grup halinde incelendi.

Allojenik HKHN yapılan hastalarda CMV reaktivasyonu arasındaki ilişki incelendiğinde;

CMV DNA reaktivasyonu görülen hastaların yaş ortalaması $41,9 \pm 12,4$ olup, reaktivasyon görülmeyen gruptaki hastaların yaş ortalamasının $43,7 \pm 16,3$ olduğu görüldü. Yaş ile CMV reaktivasyonu arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,537$).

CMV reaktivasyonu görülme oranının erkek hastalarda 30/34 (%88,2), kadın hastalarda ise 21/30 (%75) olduğu görüldü. CMV reaktivasyonu ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,2$).

CMV reaktivasyonunun görülme oranının AML tanılı hastalarda 24/32 (%81,3), ALL tanılı hastalarda 7/9 (%77,8), MDS tanılı hastalarda 8/11 (%72,7), aplastik anemi, T hücreli lenfoma, KML ve diffüz büyük hücreli lenfoma tanılı hastalarda 1/1 (%100), primer myelofibrozis ve hodgin lenfoma tanılı hastalarda 3/3 (%100) olduğu görüldü. CMV reaktivasyonu ile hastalık tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,453$).

CMV reaktivasyonu; BuCy hazırlık rejimi uygulanan 52 hastanın 42'sinde (%80,8), FluMel hazırlık rejimi uygulanan 6 hastanın 6'sında (%100), diğer hazırlık

rejimleri tercih edilen 4 hastanın 3'ünde (%75) geliştiği görüldü. Hazırlık rejimlerinden busulfan, fludarabin (BuFlu), FluMel ve anti timosit globülin, siklofosfomid (ATG-Cy) myeloablatif (MA) rejim grubuna girerken, BuCy yoğunluğu azaltılmış koşullandırma (RIC) rejimidir. MA rejim uygulanan 52 hastanın 42'sinde (%80,8), RIC rejimi uygulanan 10 hastanın 9'unda (%90) CMV reaktivasyonu geliştiği görüldü. CMV reaktivasyonu ve hazırlık rejimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,674$).

Hastaların transfüzyon miktarı ile CMV reaktivasyonu gelişimi arasındaki ilişki incelendiğinde reaktivasyon görülen hastalara ortalama $4,1\pm 4,3$ ünite eritrosit süspansiyonu (ES), ortalama $15,1\pm 10,8$ ünite trombosit süspansiyonu (TS) verildiği görüldü. Reaktivasyon görülmeyen gruptaki hastalara ortalama $6,4\pm 6,7$ ünite ES, $48,1\pm 40,8$ ünite TS verildiği görüldü. Hastalara verilen ES ve TS miktarı ile CMV reaktivasyonu gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,186$, $p=0,140$).

Primer hastalık nüksü olarak değerlendirilen 20 hastanın 16'sında (%80) CMV reaktivasyonu görülürken, nüks olmayan grupta 42 hastanın 35'inde (%83,3) CMV reaktivasyonu görüldü. Hastaların nüks durumu ve CMV reaktivasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,735$).

CMV reaktivasyonu görülme oranı nakil sayısı 1 olan hastalarda 48/59 (%81,4), nakil sayısı 2 ve üzeri olan hastalarda 3/3 (%100) saptandı. Nakil sayısı ve CMV reaktivasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=1$).

Takiplerinde GVHH gelişen 27 hastanın 26'sında (%92,9) CMV reaktivasyonu gelişirken, GVHH görülmeyen grupta 34 hastanın 25'inde (%73,5) CMV reaktivasyonu geliştiği saptandı. GVHH görülen grupta CMV reaktivasyonu görülme oranı daha yüksek olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,092$). GVHH varlığı ve preemptif tedavi ihtiyacı arasındaki ilişki incelendiğinde; GVHH gelişen 28 hastanın 21'inde (%75) preemptif tedavi başlandığı, GVHH gelişmeyen 34 hastanın sadece 5'inde (%14,7) preemptif tedavi başlandığı görüldü. GVHH görülen hastalarda preemptif tedavi ihtiyacının istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla olduğu saptandı ($p<0,05$). Ayrıca CMV DNA pik seviyeleri incelendiğinde GVHH gelişen grupta CMV DNA seviyesi median 13894 kopya/ml iken GVHH gelişmeyen grupta ise median 1150 kopya/ml olduğu görüldü. GVHH

gelişen grupta CMV DNA pik seviyeleri gelişmeyen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek saptandı ($p=0,006$)

GVHH profilaksisi amaçlı verilen immünsüpresif tedaviler ile CMV reaktivasyonu gelişimi açısından ilişki incelendiğinde; MMF içeren kombinasyon kullanılan 5 hastanın tümünde CMV reaktivasyonu geliştiği, MMF içermeyen kombinasyonların kullanıldığı 57 hastanın 46'sında (%80,7) CMV reaktivasyonu geliştiği görüldü. GVHH profilaksisi olarak MMF içeren kombinasyonların tercih edildiği hastalarda daha fazla oranda CMV reaktivasyonu görülmekle birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,575$).

Uzun süreli steroid kullanımı olan 26 hastanın 25'inde (%96,2) CMV reaktivasyonu geliştiği, steroid kullanımı olmayan grupta 36 hastanın 26'sında (%72,2) CMV reaktivasyonu geliştiği görüldü. Uzun süreli steroid kullanımı olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde CMV reaktivasyonunun daha fazla görüldüğü saptandı ($p=0,018$).

Anti Hbc pozitif olan hastalarda CMV reaktivasyonu görülme oranı 13/14 (%92,9), Anti Hbc negatif olan grupta 23/29 (%79,3) olarak görüldü. Anti Hbc pozitifliği ile CMV reaktivasyonu arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,959$).

Hastaların takiplerinde aldığı antiviral profilaksiler ile CMV reaktivasyonu görülme oranları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; asiklovir (3x400 mg) alan 37 hastanın 30'unda (%81,1), valasiklovir (0,5-1 gr/gün) alan 21 hastanın 20'sinde (%95,2), valgansiklovir profilaksisi alan grupta 4 hastanın 1'inde (%25) CMV reaktivasyonu geliştiği görüldü. Valgansiklovir profilaksisi alan grup ile diğer gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha az CMV reaktivasyonu geliştiği saptandı ($p<0,05$). Asiklovir ve valasiklovir profilaksileri HSV profilaksisi amaçlı düşük doz verilmiş ve CMV profilaksisi amaçlanmamış olmakla birlikte iki grup arasında CMV reaktivasyonu görülme açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

CMV reaktivasyonu görülen 51 hastanın 26'sına (%41,9) preemtif tedavi başlanmıştır. 20 hastaya gansiklovir, 4 hastaya valgansiklovir, 2 hastaya gansiklovir ve ardışık olarak valgansiklovir başlandığı görüldü.

CMV reaktivasyonu ve mortalite gelişimi arasındaki ilişki incelendiğinde; CMV reaktivasyonu görülen 51 hastanın hiçbirinde transplantasyon sonrası 1. ayda

mortalite görülmedi. CMV reaktivasyonu görülmeyen 11 hastanın 1'inde (%9,1) transplantasyon sonrası 1 ay içinde mortalite görüldü. CMV reaktivasyonu ile 1 aylık mortalite arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,177$). 100 günlük takiplerinde CMV reaktivasyonu görülen 51 hastanın 5'inde (%9,8) mortalite görülürken, reaktivasyon görülmeyen 11 hastanın 1'inde (%9,1) mortalite görüldü. CMV reaktivasyonu ve 100 günlük mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=1$). Bu sonuçlar ile CMV reaktivasyonunun 30 ve 100 günlük mortaliteyi artırıcı bir etkisi olmadığı sonucuna varıldı. Hastaların 100 günlük takibinde hiçbir hastada CMV ilişkili mortalite görülmedi.

Allojenik HKHN yapılan hastalarda CMV reaktivasyonu ve olası risk faktörleri ile ilişkisi ve klinik sonuçları Tablo 4.5'de gösterilmiştir

Tablo 4.5 Allojenik HKHN yapılan hastalarda CMV reaktivasyonu ve olası risk faktörleri ile ilişkisi

		CMV PCR (-) n=11 (%)	CMV PCR(+) n=51 (%)	Toplam	P değeri
Yaş	Ortalama (\pm SS)	43,7 (\pm 16,3)	41,9 (\pm 12,4)		0,537
Cinsiyet	Erkek Kadın	4 (11,8) 7 (25)	30 (88,2) 21 (75)	34 28	0,2
Hastalık Tipi	AML ALL MDS Diğer	6 (18,8) 2 (22,2) 3(27,3) 0(0)	26 (81,3) 7 (77,8) 8 (72,7) 10 (100)	32 9 11 10	0,9
Hazırlık Rejimi	MA rejim RIC rejim	10 (19,2) 1 (10)	42 (80,8) 9 (90)	52 10	0,674
Nüks	Var Yok	4 (20) 7 (16,7)	16 (80) 35 (83,3)	20 42	0,735
Nakil Sayısı	1.nakil 2. nakil	11 (18,6) 0 (0)	48 (81,4) 3 (100)	59 3	1
Anti Hbc	Pozitif Negatif Bilinmiyor	1 (7,1) 6 (20,7) 4 (21,1)	13 (92,9) 23 (79,3) 15 (78,9)	14 29 19	0,959
Transfüzyon Miktarı	ES (ortalama) TS (ortalama)	6,45 \pm 6,78 48,1 \pm 40,8	4,1 \pm 4,37 29,43 \pm 27,29		0,359 0,735
GVHH	Var Yok	2 (7,1) 9 (26,5)	26 (92,9) 25 (73,5)	28 34	0,092
İmmünsüpresif tedavi	MMF içeren MMF içermeyen	0 (0) 11 (19,3)	5 (100) 46 (80,7)	5 57	0,575
Steroid Kullanımı	Var Yok	1 (3,8) 10 (16,4)	25 (96,2) 26 (72,2)	26 36	0,018
Profilaksi	Asiklovir Valasiklovir Valgansiklovir	7 (18,9) 1 (4,8) 3 (75)	30 (81,1) 20 (95,2) 1 (25)	37 21 4	0,018
30 günlük mortalite	Var Yok	1 (100) 10 (27,8)	0 (0) 26 (72,2)	1 36	0,177
100 günlük mortalite	Var Yok	1 (9,1) 10 (17,9)	5 (83,3) 46 (82,1)	6 56	1

AML:Akut myeloid lösemi, ALL: Akut lenfoblastik lösemi, MDS: Myelodisplastik sendrom, MA:myeloablatif, RIC:düşük yoğunluklu koşullandırma, ES: Eritrosit süspansiyonu, TS: Trombosit süspansiyonu, MMF:mikofenolat mofetil

Otolog HKHN yapılan hastalarda CMV reaktivasyonu ve olası risk faktörleri arasındaki ilişki incelendiğinde;

CMV reaktivasyonu görülen hastaların yaş ortalamasının $54,3 \pm 11,9$, reaktivasyon görülmeyen gruptaki hastaların yaş ortalamasının $54,4 \pm 11,1$ olduğu görüldü. Yaş ile CMV reaktivasyonu gelişimi arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,865$).

Erkek hastalarda CMV reaktivasyon görülme oranının 43/117 (%36,8), kadın hastalarda ise 16/73 (%21,9) olduğu görüldü. Otolog HKHN yapılan hastalarda erkeklerde CMV reaktivasyonunun istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla olduğu görüldü ($p=0,047$).

CMV reaktivasyonu görülme oranının MM tanılı hastalarda 38/125 (%30,4), HL tanılı hastalarda 8/17 (%47,1), NHL tanılı hastalarda 10/32 (%31,2), primer amiloidoz tanılı hastalarda 1/3 (%33,3) olduğu, primer myelofibrozis (0/4), testis Ca (0/3) ve AML (0/3) tanılı hastalarda ise CMV reaktivasyonu izlenmediği görüldü. CMV reaktivasyonu ile hastalık tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,069$).

CMV reaktivasyonunun; Melfalan hazırlık rejimi uygulanan 137 hastanın 41'inde (%26,9), BEAM hazırlık rejimi uygulanan 31 hastanın 16'sında (%51,6), BuCyE hazırlık rejimi uygulanan 9 hastanın 2'sinde (%22,2) geliştiği, thiotepa, busulfan, siklofosfomid (TEAM) (0/2), ifosfomid, karboplatin, etoposid (ICE) (0/2), karmustin, siklofosfomid, etoposid (CBV) (0/5), BuCy (0/3) hazırlık rejimi uygulanan hastalarda ise hiçbirinde gelişmediği görüldü. CMV reaktivasyonu ve hazırlık rejimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,69$).

Hastaların transfüzyon miktarı ile CMV reaktivasyonu gelişimi arasındaki ilişki incelendiğinde reaktivasyon görülen gruptaki hastalara ortalama $1,6 \pm 2,0$ ünite ES, ortalama $15,1 \pm 10,8$ ünite TS verildiği görüldü. Reaktivasyon görülmeyen grupta hastalara ortalama $1,4 \pm 2,2$ ünite ES, $16,2 \pm 12,4$ ünite TS verildiği görüldü. Hastalara verilen ES ve TS miktarı ile CMV reaktivasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,359$, $p=0,735$).

Nüks olarak değerlendirilen 55 hastanın 18'inde (%32,7) CMV reaktivasyonu görülürken, nüks olmayan grupta 135 hastanın 41'inde (%30,4) CMV reaktivasyonu

görüldü. Hastaların nüks durumu ve CMV reaktivasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,884$).

CMV reaktivasyonu görülme oranı 1. nakil sonrası 52/160 (%32,5), 2. nakil sonrası 7/30 (%23,3) saptandı. Nakil sayısı ve CMV reaktivasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,435$).

Anti Hbc total pozitif olan hastalarda CMV reaktivasyonu görülme oranı 16/52 (%30,8), Anti Hbc total negatif olan grupta 32/98 (%32,7) olarak görüldü. Anti Hbc total pozitifliği ile CMV reaktivasyonu arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,959$).

Hastaların takiplerinde aldığı antiviral profilaksiler ile CMV reaktivasyonu görülme sıklığı arasındaki ilişki incelendiğinde; asiklovir (3x400 mg) alan 122 hastanın 40'unda (%32,3), valasiklovir (0,5-1 gr/gün) alan 66 hastanın 19'unda (%28,8) CMV reaktivasyonu geliştiği görüldü. İki grup arasında CMV reaktivasyonu gelişimi açısından fark incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,743$).

CMV reaktivasyonu görülen 59 hastanın 7'sine (%11,9) preemtif tedavi başlanmıştır. 6 hastaya gansiklovir, 1 hastaya valgansiklovir başlandığı görüldü.

CMV reaktivasyonu ile mortalite gelişimi arasındaki ilişki incelendiğinde; CMV reaktivasyonu gelişen hastalarda transplantasyon sonrası 1. ayda hiçbir hastada mortalite görülmedi. CMV reaktivasyonu gelişmeyen 131 hastanın 8'inde transplantasyon sonrası 1 ay içinde mortalite görüldü. CMV reaktivasyonu ile 1 aylık mortalite arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,060$). 3 aylık takiplerinde CMV reaktivasyonu gelişen 59 hastanın 2'sinde (%3,4) mortalite görülürken, CMV reaktivasyonu görülmeyen 131 hastanın 8'inde (%6,1) mortalite görüldü. CMV reaktivasyonu ve 3 aylık mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,727$). Bu sonuçlar ile CMV reaktivasyonunun 1 aylık ve 3 aylık mortaliteyi artırıcı bir etkisi olmadığı sonucuna varıldı. Hastaların 3 aylık takibinde hiçbir hastada CMV ilişkili mortalite görülmedi.

Otolog HKHN yapılan hastalarda CMV reaktivasyonu ve olası risk faktörleri ile ilişkisi ve klinik sonuçları Tablo 4.6' de gösterilmiştir.

Tablo 4.6 Otolog HKHN yapılan hastaların CMV reaktivasyonu ve olası risk faktörleri ile ilişkisi

		CMV PCR (-) n=131 (%)	CMV PCR (+) n=59 (%)	Toplam	P değeri
Yaş	Ortalama±SS	54,4±11,1	54,3±11,9		0,865
Cinsiyet	Erkek	74 (63,2)	43 (36,8)	117	0,047
	Kadın	57 (78,1)	16 (21,9)	73	
Hastalık Tipi	MM	87 (69,6)	38 (30,4)	125	0,069
	HL	9 (52,9)	8 (47,1)	17	
	NHL	22 (68,8)	10 (31,2)	32	
	Diğer	13 (81,2)	3 (18,8)	16	
Hazırlık Rejimi	Melfalan	96 (73,1)	41 (26,9)	137	0,690
	BEAM	15 (48,4)	16 (51,6)	31	
	BuCyE	7 (78,8)	2 (22,2)	9	
	Diğer	12 (100)	0 (0)	12	
Nüks	Var	37 (67,3)	18 (32,7)	55	0,884
	Yok	34 (69,6)	41 (30,4)	135	
Anti Hbc	Pozitif	36 (69,2)	16 (30,8)	52	0,959
	Negatif	66 (67,3)	32 (32,7)	98	
	Bilinmiyor	29 (72,5)	11 (27,5)	40	
Transfüzyon Miktarı	ES (ortalama±SS)	1,4±2,2	1,6±2,0		0,359
	TS (ortalama±SS)	16,2±12,4	15,1±10,8		0,735
Nakil Sayısı	1.nakil	108 (67,5)	52 (32,5)	160	0,435
	2. nakil	23 (76,7)	7 (23,3)	30	
Profilaksi	Asiklovir	84 (67,7)	40 (32,3)	122	0,743
	Valasiklovir	47 (71,2)	19(28,8)	66	
30 günlük mortalite	Var	8 (100)	0 (0)	8	0,06
	Yok	123 (67,6)	59 (32,4)	182	
100 günlük mortalite	Var	8 (80)	2 (20)	10	0,727
	Yok	123 (68,3)	57 (31,7)	180	

SS:Standart sapma, MM:Multipl myelom, HL:Hodgin lenfoma, NHL:Non hodgin lenfoma, BEAM: Karmustin, etoposide, sitarabin, melfalan, BuCyE: Busulfan, siklofosomid, etoposid, ES:eritrosit süspansiyonu, TS:trombosit süspansiyonu

5.TARTIŞMA

CMV enfeksiyonu HKHN yapılan hastalar için önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Günümüzde gelişen tanı yöntemleri ve tedavi yaklaşımları ile CMV hastalığı insidansı azalmakla birlikte önemini korumaya devam etmektedir. Bu nedenle CMV hastalığını önlemek ve buna bağlı mortaliteyi azaltmak için hastaların risk faktörlerinin bilinmesi, CMV reaktivasyonu açısından yakın takibi ve her merkezin kendine ait tedavi stratejisini belirlemesi önemlidir. Biz de çalışmamızda merkezimizdeki otolog ve allojenik HKHN yapılan hastalarda CMV reaktivasyonu sıklığını, CMV DNA düzeylerine göre preemptif tedavi ihtiyaçları ve spontan viral klirens oranları, reaktivasyon risk faktörlerini retrospektif olarak değerlendirdik.

CMV enfeksiyonu tüm dünyada yaygın olarak görülmektedir. Yetişkin popülasyonda ülkelerin gelişmişlik düzeylerine göre %40 ile %100 arasında değişen seroprevalans oranları görülmektedir (17). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde Munoz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 356 allojenik HKHN olan hastada %64 CMV IgG pozitifliği saptanmıştır (79). Yine ABD'de yapılan bir çalışmada otolog HKHN yapılan hastalarda CMV IgG pozitifliğinin %70,1 oranında olduğu görülmüştür (80). Ülkemizde Kaya ve arkadaşlarının 164 otolog HKHN yapılan hasta ile yaptığı çalışmada %98,8 IgG pozitifliği saptanmıştır (81). Türkiye'de yapılan başka bir çalışmada da allojenik HKHN yapılan hastalarda %100 seropozitiflik görülmüştür (82). Bizim çalışmamızda seroloji verilerine ulaşılabilen otolog HKHN yapılan hastaların %99,3'ünün, allojenik HKHN olan hastaların ise %100'ünün CMV IgG'sinin pozitif olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar CMV açısından Türkiye'nin endemik bir ülke olduğunu göstermekte ve seropozitiflik oranının yüksek olması reaktivasyon açısından takibin önemini arttırmaktadır.

Green ve arkadaşlarının yaptığı 926 hastayı kapsayan bir kohort çalışmasında allojenik HKHN yapılan hastaların 100 günlük izleminde 643 (%68) hastada CMV reaktivasyonu saptanmıştır. Aynı çalışmada ilk 100 günlük izlemde 50 (%5,3), 1 yıllık izlemde ise 95 (%10,5) hastaya CMV hastalığı tanısı konulmuştur (69). Premi ve arkadaşlarının yapmış olduğu, 586 allojenik HKHN yapılan hastanın verilerini inceledikleri çalışmada CMV reaktivasyonu oranının %55, CMV hastalığı oranının ise %4,3 olduğunu raporlamışlardır (83). Webb ve arkadaşlarının yaptığı 2006-2015 yılları arasında merkezlerinde izlenen tüm HKHN hastalarının dahil edildiği

retrospektif gözlemsel kohort çalışmasında CMV enfeksiyonu nakil sonrası ilk 100 günlük izlemde allojenik HKHN grubunda %34,8, nakil sonrası ilk 35 gün izleminde otolog HKHN grubunda ise %2,1 oranında görülmüştür. CMV hastalığı sıklığı incelendiğinde ise 310 allojenik HKHN hastasından 34 (%10,3)'ünde, otolog HKHN hastalarında ise 380 hastanın 2 (%0,5)'sinde CMV hastalığı görülmüştür (84). 159 otolog HKHN hastasının CMV enfeksiyonu açısından verilerinin incelendiği bir çalışmada da CMV enfeksiyonu gelişim oranının %31,4 olduğu görülmüştür (85). Çalışmamızda allojenik HKHN olan hastalarda CMV reaktivasyonu görülme oranını %82,3, otolog HKHN olan hastalarda ise %31,1 saptanmıştır. CMV reaktivasyonu görülme sıklığının literatürle uyumlu olarak çalışmamızda da allojenik HKHN olan hastalarda, otolog HKHN olanlara göre anlamlı olarak daha fazla olduğu görülmüştür. Özellikle allojenik HKHN olan hastalarda reaktivasyon oranı literatüre göre yüksek olduğu görülmüştür. Bu sonuç, CMV enfeksiyonu açısından önemli bir risk faktörü olduğu bilinen seropozitiflik oranının çalışmamızdaki hastalarda yüksek olmasına ve hastanemizde genel olarak profilaksi yaklaşımı yerine preemtif tedavi yaklaşımının benimsenmesine bağlı olabilir.

Çalışmamızda CMV hastalığı otolog HKHN olan hastaların hiçbirinde gelişmezken, allojenik HKHN olan hastaların %3,2'sinde geliştiği saptanmıştır. CMV hastalığı gelişen hasta sayısının azlığı nedeni ile istatistiksel olarak anlamlı saptanmasa da literatüre benzer şekilde allojenik HKHN yapılan hastalarda CMV hastalığı daha fazla görülmüştür. Çalışmamızda literatüre göre CMV hastalığı oranının daha düşük olduğu görülmüştür. Bu sonuç hastanemizde hastaların CMV reaktivasyonu açısından yakın takip edilmesine ve uygun preemtif tedavi yaklaşımına bağlı olabilir.

Çalışmamızda allojenik HKHN olan hastaların CMV DNA ilk pozitifliğinin medyan 41. günde, otolog HKHN olan hastalarda ise 30. günde olduğunu saptadık. Literatüre bakıldığında George ve arkadaşlarının yapmış olduğu 315 allojenik HKHN alıcısının dahil edildiği çalışmada medyan 50. günde saptanmıştır (86). Ito ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada 110 allojenik HKHN yapılan hastanın nakil sonrası takibinde CMV reaktivasyonuna kadar geçen süre 37 gün olarak bildirilmiştir (87). Rossini ve arkadaşlarının 136 otolog HKHN yapılan hasta ile yapmış olduğu çalışmada medyan 32. günde pozitiflik saptanmıştır (88). Çalışmamızdaki nakil

sonrası takiplerde CMV DNA ilk pozitifleşmesine kadar geçen sürenin literatür ile benzer olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda allojenik HKHN yapılan grupta CMV DNA seviyeleri otolog HKHN grubuna göre daha yüksek seyrettiği ve preemptif tedavi ihtiyacının anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür. Allojenik HKHN yapılan hastaların otolog HKHN yapılan hastalara göre daha yoğun immünsüpresif tedavi alması, reaktivasyon açısından en önemli risk faktörlerinden olan GVHH'nın allojenik nakilli hastalarda yüksek oranda görülmesi nedeni ile bu beklenen bir sonuç olarak yorumlanmıştır.

Hematopoetik kök hücre nakli hastalarında CMV hastalığının önlenmesi için en sık tercih edilen strateji viral sürveyans ve preemptif tedavidir (89). Preemptif tedavinin başlanmasına rehberlik etmek için kantitatif PCR yöntemi önerilmektedir. Ancak testler arası standardizasyonunun tam olmaması nedeni ile preemptif tedavi başlama kararı için net bir viral yük eşik değeri mevcut değildir. Her merkez kendi eşik değerini belirlemelidir. ECIL 2017 rehberinde de tedaviye başlamak için belirlenecek viral yükün nakil başlangıç ve sonrasındaki risk faktörlerine göre uyarlanması önerilmiştir (6). Green ve arkadaşlarının yapmış olduğu hematopoietik hücre transplantasyonundan sonra CMV hastalığının önlenmesi için viral yüke dayalı, riske uyarlanmış, preemptif tedavi stratejisinin etkinliğini incelediği çalışmada hastalar nakil sonrası ilk 100 günde haftalık PCR testi ile takip edilmiş ve ≥ 500 kopya/ml viral yük veya ilk viral yüke göre 5 kat artış saptandığında ve hastada alemtuzumab, antitimosit globülin veya ≥ 1 mg/kg prednizolon kullanımı mevcut ise ≥ 100 kopya/ml viral yükte preemptif tedavi başlamışlardır. Daha önce herhangi bir pozitif seviye için preemptif tedavi başlatılan antijenemi bazlı sürveyans ile takip edilen hastalarla karşılaştırıldığında, benzer CMV hastalık oranları, toksisite ve nüksüz mortalite sonuçları elde etmişlerdir. Yazarlar belirlenen eşik değerlerin atfedilebilir toksisiteyi arttırmadan CMV hastalığını önlediği sonucuna varmışlardır (89).

Eşik değer konusunda bazı merkezlerin yaklaşımına bakıldığında Fred Hutchinson Kanser Araştırma Merkezi'nin benzer şekilde >500 kopya/ml ve bir önceki çalışmada bahsedilen risk faktörlerine sahip hastalarda da >100 kopya/ml olarak eşik değerini belirlemiş, İsveç'teki Karolinska Enstitüsünde ise risk faktörü gözetmeksizin >1000 kopya/ml eşik değer olarak tercih edilmiştir (7).

Bununla birlikte sınır değer olarak 10000 kopya/ml değerinin güvenli ve klinik olarak yararlı olduğunu, gereksiz antiviral kullanımının önemli ölçüde azalttığını gösteren çalışmalar da literatürde mevcuttur (90-92).

Hastanemizde de HKHN yapılan hastaların izleminde genel olarak preemptif tedavi yaklaşımı tercih edilmiştir. Preemptif tedavi başlanmak için net bir eşik değer belirlenmemiştir. Viral yük artışlarına ve bireysel riske dayalı değerlendirmelere göre preemptif tedavinin başlanması benimsenmiştir. Allojenik HKHN olan hastalarda klinisyenin hasta bazlı değerlendirmesine yönelik preemptif tedavi kararı vermesi sonucu farklı CMV DNA seviyelerinde preemptif tedavinin başlandığı görülmüştür. Bu nedenle uygun eşik değer konusunda net bir yorum yapılamamaktadır. Ancak preemptif tedavi başlanan 26 hastanın 16 (%61,5)'sında 10000 kopya/ml'nin üstündeki viral yüklerde tedavi başlandığı izlenmiştir. Hastanemizde allojenik HKHN olan hastalarda büyük oranda yüksek viral yüklerde preemptif tedavi başlanmasına rağmen CMV hastalığı oranının literatürdeki bir çok çalışmaya göre daha düşük olduğu görülmüştür. Literatürde de CMV hastalığını önlemek için preemptif tedavi kararında farklı eşik değerler ile başarı sağlanması rehberlerin önerdiği gibi her merkezin kendi eşik değerini oluşturması gerektiği görüşünü destekler niteliktedir.

Otolog HKHN olan hastalarda ise spontan viral klirens görülen ve preemptif tedavi başlanan CMV DNA seviyeleri incelendiğinde 5000 kopya/ml'nin altındaki viral yüklerde hiç preemptif tedavi başlanmadığı, hepsinde spontan regresyon olduğu görüldü. Ayrıca preemptif tedavi başlanan 6 hastanın 5'inin 10000 kopya/ml'nin üstünde olduğu ve hiçbirinde CMV hastalığı gelişmediği görülmüştür. Bu sonuç hastanemizde otolog HKHN hastalarının 10000 kopya/ml altındaki değerlerde preemptif tedavi başlanmadan yakın CMV DNA takibi ve klinik izlem ile izlenebileceğini düşündürmektedir.

Literatür incelendiğinde hematopoetik kök hücre nakli olan hastalarda CMV reaktivasyonu açısından risk faktörlerinin belirlenmesi açısından birçok çalışma yapıldığı görülmüştür. Yaşın CMV reaktivasyonu ile ilişkisini inceleyen çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bilgrami ve arkadaşlarının 200 otolog HKHN yapılan hasta ile yapmış oldukları çalışmada yaşın CMV viremisi ve hastalığı üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı görülmüştür (93). Aynı şekilde Rossini ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada da otolog HKHN yapılan hastalarda CMV enfeksiyonu olan ve

olmayan grupta yaş açısından fark olmadığı bildirilmiştir (88). Bununla birlikte Mesud ve arkadaşlarının yapmış olduğu 324 otolog HKHN yapılan hastanın dahil edildiği çalışmada 50 yaş üstü olan grupta CMV reaktivasyonu insidansı %24 iken, 50 yaş altı hastalarda %10 olarak saptanmıştır ve ileri yaş CMV reaktivasyonu riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir (94). Benzer şekilde ABD’de yapılan allojenik HKHN hastalarının dahil edildiği bir çalışmada da ileri yaşın CMV reaktivasyonu riskini arttırdığı görülmüştür (95). Ancak bunun aksine allojenik HKHN olan hastalarda CMV reaktivasyonunun yaş ile ilişkisi olmadığını bildiren çok sayıda çalışma da mevcuttur (86, 96-99). Çalışmamızda hem allojenik hem de otolog HKHN grubunda yaş ile CMV reaktivasyonu arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Literatür incelendiğinde yapılan çalışmalarda cinsiyet ile CMV reaktivasyonu arasında ilişki saptanmadığı görülmüştür (93, 95, 96, 100). Çalışmamızda da literatür ile benzer olarak allojenik HKHN yapılan hastalarda cinsiyet ve CMV reaktivasyonu arasında ilişki olmadığı saptandı ancak otolog HKHN olan erkek hastalarda CMV reaktivasyonunu anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü.

Literatürde otolog HKHN yapılan hastalarda altta yatan hastalık ve CMV reaktivasyonu ilişkisi ile ilgili ortak bir görüş birliği olmadığı görüldü. Marchesi ve arkadaşlarının yapmış olduğu 327 otolog HKHN yapılan hastanın dahil edildiği çalışmada T hücreli lenfoma tanısının CMV enfeksiyonu gelişim riskini anlamlı olarak arttırdığını bildirmişlerdir (100). Mesud ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada ise MM ve NHL tanılı hastalarda HL tanılı hastalara göre anlamlı olarak CMV reaktivasyonu insidansının yüksek olduğunu saptamışlardır (94). Buna karşılık literatürde otolog HKHN hastalarında altta yatan hastalık ile CMV enfeksiyonu arasında ilişki saptamadıklarını bildiren bir çok çalışma da mevcuttur (86, 88, 93). Bu çalışmalar ile benzer şekilde çalışmamızdaki otolog HKHN yapılan hastalarda altta yatan hastalık ve CMV reaktivasyonun arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Allojenik HKHN yapılan hastalarda altta yatan hastalık ve CMV reaktivasyonu ilişkisi incelendiğinde; Portekiz’de allojenik HKHN yapılan hastalarda CMV enfeksiyonunun beş yıllık retrospektif bir incelemesinde CMV enfeksiyonu ile altta yatan hastalık arasında anlamlı bir ilişki saptamadıklarını bildirmişlerdir (98). Benzer şekilde Raymond ve arkadaşlarının yapmış olduğu kemik iliği nakli sonrası CMV antijenemi risk faktörlerini inceleyen çalışmada da altta yatan hastalık ile risk artışı

saptamamışlardır (99). Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak allojenik HKHN yapılan hastalarda altta yatan hastalık ile CMV reaktivasyonu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızdaki allojenik HKHN yapılan hastalarda hazırlık rejimi olarak MA ve RIC koşullandırma rejimleri kullanılmıştır. RIC hazırlık rejimlerinde yoğun immünesüpresiflerin kullanılması CMV enfeksiyon insidansının arttırıp arttırmayacağı konusunda endişelere neden olmuş ve iki rejimin CMV enfeksiyonu üzerindeki etkisini inceleyen birçok çalışma yapılmıştır. Fludarabin bazlı düşük yoğunluklu koşullandırma rejimi ile myeloablatif şartlandırma rejimi alan hastalarda CMV reaktivasyon insidansını karşılaştıran 210 CMV seropozitif allojenik HKHN alıcısı ile yapılan bir çalışmada düşük yoğunluklu koşullandırma rejimi alan hastalarda anlamlı olarak CMV reaktivasyon insidansının daha yüksek olduğu raporlanmıştır (101). Nachbaur ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada MA ve RIC rejimi arasında CMV enfeksiyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı ancak RIC rejimi alanlarda CMV enfeksiyonu insidansının % 60,4 oranla myeloablatif koşullandırma rejimi uygulananlara (%40) göre daha fazla olduğu görülmüştür (102). Çalışmamızda da benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da RIC rejiminde CMV reaktivasyon görülme oranını MA rejim uygulananlara göre daha yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda otolog HKHN yapılan hastaların tamamında MA şartlandırma rejimi kullanılmıştır. Daha önce yapılan çalışmalar incelendiğinde MA rejimde tercih edilen kematerapotikler arasında CMV reaktivasyonu gelişimi açısından fark saptanmadığı görülmüştür (93, 100). Çalışmamızda da benzer şekilde tercih edilen hazırlık rejimleri arasında CMV reaktivasyonu açısından anlamlı fark yoktu.

Literatürde CMV enfeksiyonu ve nüks arasında ilişkiyi inceleyen bazı çalışmalarda özellikle AML'de CMV enfeksiyonunun nüksü azaltabileceği ileri sürülmüştür (103, 104). Ancak 9469 hastayı kapsayan çok merkezli büyük bir çalışmada bu ilişki gösterilememiştir ve tartışmalıdır (105). Çalışmamızda hem allojenik hem de otolog HKHN grubunda, nakil öncesi ve sonrasındaki izlem süresince nüks olan hastalar ile nüks görülmeyen hastaları karşılaştırdığımızda CMV reaktivasyonu ve nüks arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

Anti-HBc IgG akut hepatit B enfeksiyonu döneminde pozitifleşir ve ömür boyu saptanabilmesi nedeni ile hepatit B virüsü ile karşılaşmış hastaların tanımlanmasını sağlamaktadır. Marchesi ve arkadaşlarının otolog HKHN yapılan hastalarda anti-HBc IgG pozitifliği ve CMV enfeksiyonu arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmada nakil öncesi anti-HBc IgG pozitifliğinin, CMV enfeksiyonunun bağımsız bir belirleyicisi olduğu sonucuna varmışlardır. Bu sonucun fizyopatolojik gerekçesi olarak bazı farklı virüsler arasındaki etkileşimlerin çapraz geçirgenlik mekanizmaları yoluyla enfeksiyonların patogenezinde rol oynayabilmesi olarak gördüklerini bildirmişlerdir (106). Ancak bizim çalışmamızda hem otolog HKHN hem de allojenik HKHN grubunda anti-HBc pozitifliği ile CMV reaktivasyonu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Benzer şekilde Al-Rawi ve arkadaşlarının otolog HKHN hastalarında CMV reaktivasyonunu ile ilişkili faktörleri incelediği çalışmada anti-HBc IgG pozitifliği ve CMV reaktivasyonu arasında anlamlı bir ilişki saptamadıklarını bildirmişlerdir (107). Sonuç olarak bu ilişki ile ilgili bir görüş birliği oluşması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz.

Hematopoetik kök hücre nakli alıcılarının nakil sonrası sık sık transfüzyon ihtiyaçları olabilmektedir. Literatür incelendiğinde transfüzyon miktarı ve CMV enfeksiyonu ilişkisini inceleyen çok fazla çalışma olmadığı görülmüştür. Miller ve arkadaşlarının yapmış olduğu 206 allojenik HKHN alıcısının dahil edildiği çalışmada CMV enfeksiyonu görülen gruptaki hastalarda görülmeyene göre önemli ölçüde daha fazla miktarda eritrosit süspansiyonu ve trombosit süspansiyonu aldığı fakat bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmiştir (108). Çalışmamızda allojenik ve otolog HKHN olan hastalarda hem eritrosit hem trombosit transfüzyon miktarı ile CMV reaktivasyonu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu sonucun çalışmamızdaki hastaların seropozitiflik oranının yüksek oluşu ve HKHN alıcılarında lökosit filtreli ve ışınlanmış kan ürünleri kullanılmasına bağlı olduğunu düşünülmüştür. Literatürde de lökosit azaltılmış kan ürünlerinin CMV açısından güvenilirliğini gösteren çalışmalar mevcuttur (109, 110)

HKHN olan hastalarda ilk nakil sonrası CMV enfeksiyon gelişim oranları ve risklerini inceleyen bir çok çalışma mevcut iken ikinci nakil sonrası CMV enfeksiyonu riski yeterince araştırılmamıştır. 2003-2013 yılları arasında İtalya'da tek bir merkezde 78 hastanın toplam 156 otolog HKHN sonrası verilerinin incelendiği bir çalışmada

birinci ve ikinci nakillerde benzer reaktivasyon oranları saptadıklarını bildirmişlerdir (111). Çalışmamızda da hem allojenik hem de otolog nakil grubunda 2. nakli olan hastalarla ilk nakli olan hastalar arasında CMV reaktivasyonu açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak bu sonuçları doğrulamak için daha büyük hasta örneklemi içeren çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmüştür.

GVHH donör bağışıklık hücrelerinin alıcı hücreleri yabancı olarak tanması sonucu alıcının sağlıklı dokularına karşı bağışıklık tepkisini tetiklediği allojenik HKHN'nin bir komplikasyonudur. GVHH'nin allojenik HKHN olan hastalarda CMV enfeksiyonu ve hastalığı oluşumu açısından risk faktörü olduğu iyi bilinmektedir (112, 113) Çalışmamızda takiplerinde GVHH gelişen 27 hastanın 26 (%92,9)'sında CMV reaktivasyonu görülürken, GVHH görülmeyen grupta 34 hastanın 25 (%73,5)'inde reaktivasyonu görüldü. GVHH olan grupta CMV reaktivasyon oranı daha yüksek olduğu görülmekle birlikte fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,092$). GVHH gelişen grupta %92,9 gibi yüksek bir oranda CMV reaktivasyonu görülmesine rağmen sonucun anlamlı çıkmaması örneklemin küçük olması ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Ayrıca GVHH gelişen grupta CMV DNA pik seviyelerinin ve preemtif tedavi ihtiyacının anlamlı olarak daha yüksek olduğunu saptanmıştır.

Sistemik kortikosteroid allojenik HKHN olan hastalarda GVHH gibi nakil sonrası gelişen çeşitli komplikasyonları önlemekte kullanılmaktadır (114). Steroidler özellikle yüksek doz veya uzun süre kullanımda immünsüpresyon, hiperglisemi gibi ciddi yan etkilere neden olabilir (115). HKHN hastalarında steroid kullanımı ile CMV enfeksiyon riski bir çok çalışmada irdelenmiştir. Chemaly ve arkadaşlarının yapmış olduğu 241 CMV seropozitif allojenik HKHN hastasının dahil edildiği çalışmada steroid alan hastalarda anlamlı olarak daha sık CMV enfeksiyonu geliştiği bildirilmiştir (116). Vatanabe ve arkadaşlarının ilk allojenik HKHN uygulanan 226 hastayı içeren çalışmalarında 30 gün içindeki kümülatif steroid dozuna göre ≤ 7 mg/kg ve > 7 mg/kg olarak düşük ve yüksek doz olarak sınıflandırılmıştır. Hem düşük hem yüksek doz steroid kullanımı CMV reaktivasyonu ile ilişkili bulunmuş ancak düşük doz grubundaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bildirmişlerdir (114). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak steroid alan hastalarda CMV reaktivasyonu görülme oranının anlamlı olarak fazla olduğu görüldü. Otolog HKHN grubunda uzun süreli steroid kullanan yalnızca bir hasta olması nedeniyle istatistiksel analiz yapılamadı.

Allojenik HKHN olan hastalarda GVHH profilaksisi amacı ile kullanılabilen immünsüpresif ilaçlardan biri de mikofenolat mofetildir. Bazı çalışmalarda solid organ transplant alıcılarında MMF kullanımı ile ilişkili CMV enfeksiyon ve hastalığında artış bildirilmiştir (117, 118). Bunun üzerine allojenik HKHN alıcılarında da MMF ile CMV enfeksiyonu arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar yapılmıştır. Hambach ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada CMV seropozitif allojenik HKHN hastalarında MMF kullanımı CMV enfeksiyonu için bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (119). Buna karşılık CMV reaktivasyonu risk faktörlerini inceleyen 315 allojenik HKHN hastası dahil edilerek yapılan bir çalışmada ise GVHH profilaksisinde MMF kullanımının CMV reaktivasyon riskini önemli ölçüde etkilemediği gösterilmiştir (86). Çalışmamızda ise MMF kullanılan hastalarda CMV reaktivasyon oranı istatistiksel olarak anlamlı olmasada daha yüksek olduğu görülmüştür. MMF'nin CMV reaktivasyonu için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanması için daha büyük hasta örneklemeleri içeren daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

HKHN olan hastalarda CMV enfeksiyonu ve mortalite arasındaki ilişkiye yönelik literatür tarandığında farklı sonuçlar mevcut olduğu görülmüştür. Allojenik HKHN olan hastalarda CMV enfeksiyonu ve mortalite arasındaki ilişkiyi inceleyen bir meta analizde CMV enfeksiyonu hem PCR alt grubunda hem de pp65 antijenemi alt grubunda mortalite riskinde anlamlı bir artış ile ilişkilendirilmiştir (120). Öte yandan 749 allojenik HKHN alıcısının dahil edildiği çok merkezli bir çalışmada CMV DNAeminin artmış genel mortalite ve nüks olmayan mortalite ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (121). 2007-2010 arasında otolog HKHN olan hastaların dahil edildiği bir çalışmada da CMV reaktivasyonunun genel sağ kalımı etkilemediği ve nakil sonrası ilk 100 gün içinde ölen hastaların hiçbirinde CMV reaktivasyonu görülmediği bildirilmiştir (107). Bizim çalışmamızda CMV reaktivasyonunun 30 ve 100 günlük genel mortalite ile arasındaki ilişki incelenmiş ve hem allojenik hem de otolog nakil grubunda anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ayrıca çalışmamızda iki nakil grubunda da CMV ilişkili mortalite görülmemiştir.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kemik İliği Transplantasyon servisinde 2010-2018 yılları arasında allojenik ve otolog HKHN yapılan hastalarda CMV reaktivasyon ve hastalığı gelişim sıklığı ve risk faktörleri araştırılmıştır.

Allojenik HKHN olan hastalarda CMV reaktivasyon görülme sıklığının otolog HKHN olan hastalara göre daha fazla olduğu görülmüştür. Ayrıca CMV DNA pik seviyesi ve preemtif tedavi ihtiyacı da allojenik HKHN yapılan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuç rehberlerde de vurgulandığı gibi allojenik HKHN olan hastaların otolog HKHN olan hastalara göre daha riskli bir grup olduğunu ve yakın takip edilmesi gerektiğini desteklemektedir.

Çalışmamızdaki hastaların preemtif tedavi başlanma CMV DNA seviyeleri ve spontan regresyon görülme durumları incelendiğinde; allojenik nakil grubunda, preemtif tedavi başlanan hastaların 16'sında %61,5 oranla en fazla 10000 kopya/ml üzerindeki viral yüklerde preemtif tedavi başlandığı, CMV hastalığı gelişen 2 kişide preemtif tedavinin 44400 kopya/ml ve 127000 kopya/ml değerlerinde preemtif tedavi başlandığı görüldü. Spontan viral klirens görülen hastaların 10'unda %40 oranla en fazla 58-500 kopya/ml arasındaki viral yüklerde spontan regresyon olduğu görüldü. Otolog nakil yapılan hastalarda ise 5000 kopya/ml altındaki CMV DNA değerlerinde hiçbir hastaya preemtif tedavi başlanmadığı ve hepsinde spontan regresyon olduğu görüldü. Preemtif tedavi başlanan 6 hastanın 5 (%83,3)'inin 10000 kopya/ml üzerindeki değerlerde preemtif tedavi başlandığı ve hiçbirinde CMV hastalığı gelişmediği görüldü. Bilindiği üzere HKHN olan hastalarda preemtif tedavi başlanması için net bir eşik değer mevcut değildir. Her merkezin kendi eşik değerini belirlemesi ve nakil başlangıç ve sonrasındaki risk faktörlerine göre uyarlanması ile ilgili rehber önerileri mevcuttur. Hastanemizdeki sonuçları bu anlamda değerlendirdiğimizde net bir eşik değer belirlenememekle birlikte özellikle otolog nakil grubunda 10000 kopya/ml değerinin daha altındaki değerlerde semptom olmadığı sürece yakın takip ile preemtif tedavi başlanmadan izlenebileceği düşüncesindeyiz. Allojenik nakil grubundaki hastalarda genel olarak farklı viral yüklerde preemtif tedavi başlandığı için eşik değer konusunda net bir yorum

yapılamamakla birlikte risk faktörlerine göre eşik değerlerin belirlenmesinin daha doğru olacağı kanaatindeyiz.

Hem allojenik hem otolog HKHN yapılan hastalarda yaş, altta yatan hastalık, hazırlık rejimi, anti-Hbc total pozitifliği, nüks, transfüzyon miktarı ve nakil sayısı ile CMV reaktivasyonu arasında ilişki saptanmadı. Otolog HKHN yapılan hastalarda erkek hastalarda CMV reaktivasyonunun anlamlı olarak daha fazla olduğu saptandı. Allojenik HKHN yapılan hastalarda, uzun süreli steroid kullananlarda CMV reaktivasyonunun anlamlı olarak daha fazla olduğu saptandı. GVHH gelişen hastalarda ise istatistiksel olarak anlamlı olmasada daha yüksek oranlarda CMV reaktivasyonu olduğu görüldü. Ayrıca GVHH gelişen hastalarda daha yüksek CMV DNA düzeyleri olduğu ve anlamlı olarak daha fazla preemptif tedavi ihtiyacı olduğu saptandı. Literatürle uyumlu olarak uzun süreli steroid kullanımı ve GVHH CMV reaktivasyonu riskini arttıran faktörler olarak belirlenmiştir.

CMV reaktivasyonu ve mortalite arasındaki ilişki incelendiğinde 30 ve 100 günlük mortaliteyi artırıcı bir etkisi olmadığı görülmüştür.

Sonuç olarak HKHN hastalarında preemptif tedavi yaklaşımı önemli bir mortalite nedeni olduğu bilinen CMV hastalığını önlemede etkili bir yaklaşımdır. Özellikle allojenik HKHN olan hastalarda CMV reaktivasyonu görülme olasılığı yüksektir ve yakın izlemi CMV hastalığını önlemek için önem arz etmektedir. Preemptif tedavi başlanması için net bir eşik değer önerisi mevcut değildir. Ancak özellikle çalışmamızda da allojenik HKHN olan hastalarda riski artırıcı faktörler olarak belirlenen uzun süreli steroid kullanımı, GVHH gibi risk faktörleri varlığında preemptif tedavi başlama kararı için daha düşük viral yük eşik değerleri belirlenebilir.

KAYNAKLAR

1. Ljungman P, Hakki M, Boeckh M. Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2011;25(1):151-69.
2. Cannon MJ, Schmid DS, Hyde TB. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. *Rev Med Virol.* 2010;20(4):202-13.
3. CDC: Cytomegalovirus (CMV) and Congenital CMV Infection: CDC: About Cytomegalovirus (CMV) [updated 18.08.2020. Available from: <https://www.cdc.gov/cmV/overview.html>.
4. Kopylov U, Eliakim-Raz N, Szilagy A, Seidman E, Ben-Horin S, Katz L. Antiviral therapy in cytomegalovirus-positive ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(10):2695-703.
5. Yong MK, Shigle TL, Kim YJ, Carpenter PA, Chemaly RF, Papanicolaou GA. American Society for Transplantation and Cellular Therapy Series: #4 - Cytomegalovirus treatment and management of resistant or refractory infections after hematopoietic cell transplantation. *Transplant Cell Ther.* 2021;27(12):957-67.
6. 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). *Lancet Infect Dis.* 2019;19(8):e260-e72.
7. Boeckh M, Ljungman P. How we treat cytomegalovirus in hematopoietic cell transplant recipients. *Blood.* 2009;113(23):5711-9.
8. Riley HD, Jr. History of the cytomegalovirus. *South Med J.* 1997;90(2):184-90.
9. Ho M. The history of cytomegalovirus and its diseases. *Med Microbiol Immunol.* 2008;197(2):65-73.

10. Ljungman P, Boeckh M, Hirsch HH, Josephson F, Lundgren J, Nichols G, et al. Definitions of Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Patients for Use in Clinical Trials. *Clinical Infectious Diseases*. 2016;64(1):87-91.
11. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Huprikar S, Chou S, Danziger-Isakov L, et al. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. *Transplantation*. 2018;102(6):900-31.
12. Şencan İ, Taşbakan Işıkgöz M, Çağ Y. Sitomegalovirüs Tanı, Tedavi Uzlaş Raporu. EKMUD; 2020.
13. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008. 1679-88 p.
14. Kalejta RF. Tegument proteins of human cytomegalovirus. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2008;72(2):249-65.
15. Tomtishen Iii JP. Human cytomegalovirus tegument proteins (pp65, pp71, pp150, pp28). *Virology Journal*. 2012;9(1):22.
16. Britt W. Remington and Klein's Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. 8 ed: Elsevier; 2016.
17. Krech U. Complement-fixing antibodies against cytomegalovirus in different parts of the world. *Bull World Health Organ*. 1973;49(1):103-6.
18. Ho M. Epidemiology of cytomegalovirus infections. *Rev Infect Dis*. 1990;12 Suppl 7:S701-10.
19. Alaçam R. [A study on the prevalence of cytomegalovirus complement-fixing antibodies in the Turkish population (author's transl)]. *Mikrobiyol Bul*. 1980;14(1):47-52.
20. Ataman S, Colak D, Günseren F, Senol Y, Colak T, Aktekin MR, et al. [Investigation of cytomegalovirus seroepidemiology in Antalya with a population-based cross-sectional study and review of related data in Turkey]. *Mikrobiyol Bul*. 2007;41(4):545-55.

21. Satılmış A, Güra A, Ongun H, Mendilcioğlu I, Colak D, Oygür N. CMV seroconversion in pregnant and the incidence of congenital CMV infection. *Turk J Pediatr.* 2007;49(1):30-6.
22. Uysal A, Taner CE, Cüce M, Atalay S, Göl B, Köse S, et al. Cytomegalovirus and rubella seroprevalence in pregnant women in Izmir/Turkey: follow-up and results of pregnancy outcome. *Arch Gynecol Obstet.* 2012;286(3):605-8.
23. Parlak M, Çim N, Nağça Erdin B, Güven A, Bayram Y, Yıldızhan R. Seroprevalence of Toxoplasma, Rubella, and Cytomegalovirus among pregnant women in Van. *Turk J Obstet Gynecol.* 2015;12(2):79-82.
24. Sinzger C, Digel M, Jahn G. Cytomegalovirus cell tropism. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2008;325:63-83.
25. Britt WJ. *Nelson Textbook of Pediatrics*,: Elsevier; 2020.
26. Ulusoy S, Leblebicioğlu H. *Önemli ve Sorunlu Viral İnfeksiyonlar.* 1 ed. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2011.
27. Ustaçelebi Ş, Abacioğlu H, Badur S. *Moleküler, Klinik ve Tanısal Viroloji.* Ankara: Güneş Kitabevi; 2004. 128-9 p.
28. Harrison GJ. *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases.* 8 ed: Elsevier; 2019. 1429-50 p.
29. Teira P, Battiwalla M, Ramanathan M, Barrett AJ, Ahn KW, Chen M, et al. Early cytomegalovirus reactivation remains associated with increased transplant-related mortality in the current era: a CIBMTR analysis. *Blood.* 2016;127(20):2427-38.
30. Goldsmith SR, Abid MB, Auletta JJ, Bashey A, Beitinjaneh A, Castillo P, et al. Posttransplant cyclophosphamide is associated with increased cytomegalovirus infection: a CIBMTR analysis. *Blood.* 2021;137(23):3291-305.
31. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al. *Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell*

- transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15(10):1143-238.
32. Holmberg LA, Boeckh M, Hooper H, Leisenring W, Rowley S, Heimfeld S, et al. Increased incidence of cytomegalovirus disease after autologous CD34-selected peripheral blood stem cell transplantation. *Blood*. 1999;94(12):4029-35.
 33. Haque T JI. Herpesviruses Herpes simplex; varicella and zoster; infectious mononucleosis; B cell lymphomas; cytomegalovirus disease; exanthem subitum; Kaposi's sarcoma; herpesvirus B. *Medical Microbiology*. 19 ed: Elsevier; 2019. p. 369-95.
 34. Bennett EJ DR, Blaser JM. Cytomegalovirus. 2020. In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases [Internet]. Elsevier. 9. [1857-71].
 35. Rafailidis PI, Mourtzoukou EG, Varbobitis IC, Falagas ME. Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systematic review. *Virology*. 2008;5:47.
 36. Boeckh M. Current antiviral strategies for controlling cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients: prevention and therapy. *Transplant infectious disease*. 1999;1(3):165-78.
 37. Konoplev S, Champlin RE, Giralt S, Ueno NT, Khouri I, Raad I, et al. Cytomegalovirus pneumonia in adult autologous blood and marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplantation*. 2001;27(8):877-81.
 38. Machado CM, Dulley FL, Boas L, Castelli JB, Macedo MCA, Silva RL, et al. CMV pneumonia in allogeneic BMT recipients undergoing early treatment or pre-emptive ganciclovir therapy. *Bone Marrow Transplantation*. 2000;26(4):413-7.
 39. Boeckh M, Nichols WG, Papanicolaou G, Rubin R, Wingard JR, Zaia J. Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients: current status, known challenges, and future strategies. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2003;9(9):543-58.

40. Gooley TA, Chien JW, Pergam SA, Hingorani S, Sorrow ML, Boeckh M, et al. Reduced Mortality after Allogeneic Hematopoietic-Cell Transplantation. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(22):2091-101.
41. Green ML, Leisenring W, Stachel D, Pergam SA, Sandmaier BM, Wald A, et al. Efficacy of a viral load-based, risk-adapted, preemptive treatment strategy for prevention of cytomegalovirus disease after hematopoietic cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2012;18(11):1687-99.
42. Travi G, Pergam SA. Cytomegalovirus Pneumonia in Hematopoietic Stem Cell Recipients. *Journal of Intensive Care Medicine*. 2014;29(4):200-12.
43. Ruell J, Barnes C, Mutton K, Foulkes B, Chang J, Cavet J, et al. Active CMV disease does not always correlate with viral load detection. *Bone Marrow Transplant*. 2007;40(1):55-61.
44. Moon JH, Kim EA, Lee KS, Kim TS, Jung K-J, Song J-H. Cytomegalovirus Pneumonia: High-Resolution CT Findings in Ten Non-AIDS Immunocompromised Patients. *Korean J Radiol*. 2000;1(2):73-8.
45. Franquet T, Lee KS, Müller NL. Thin-Section CT Findings in 32 Immunocompromised Patients with Cytomegalovirus Pneumonia Who Do Not Have AIDS. *American Journal of Roentgenology*. 2003;181(4):1059-63.
46. Boeckh M, Stevens-Ayers T, Travi G, Huang M-L, Cheng G-S, Xie H, et al. Cytomegalovirus (CMV) DNA Quantitation in Bronchoalveolar Lavage Fluid From Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients With CMV Pneumonia. *The Journal of Infectious Diseases*. 2017;215(10):1514-22.
47. Bobak DA. Gastrointestinal Infections Caused by Cytomegalovirus. *Curr Infect Dis Rep*. 2003;5(2):101-7.
48. Marty FM, Ljungman P, Papanicolaou GA, Winston DJ, Chemaly RF, Strasfeld L, et al. Maribavir prophylaxis for prevention of cytomegalovirus disease in recipients of allogeneic stem-cell transplants: a phase 3, double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *The Lancet infectious diseases*. 2011;11(4):284-92.

49. Drew WL. Nonpulmonary manifestations of cytomegalovirus infection in immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev.* 1992;5(2):204-10.
50. Ljungman P, Griffiths P, Paya C. Definitions of Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Recipients. *Clinical Infectious Diseases.* 2002;34(8):1094-7.
51. Ruell J, Barnes C, Mutton K, Foulkes B, Chang J, Cavet J, et al. Active CMV disease does not always correlate with viral load detection. *Bone Marrow Transplantation.* 2007;40(1):55-61.
52. Yust I, Fox Z, Burke M, Johnson A, Turner D, Mocroft A, et al. Retinal and extraocular cytomegalovirus end-organ disease in HIV-infected patients in Europe: a EuroSIDA study, 1994–2001. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* 2004;23(7):550-9.
53. Gallant JE, Moore RD, Richman DD, Keruly J, Chaisson RE, Group ZES. Incidence and Natural History of Cytomegalovirus Disease in Patients with Advanced Human Immunodeficiency Virus Disease Treated with Zidovudine. *The Journal of Infectious Diseases.* 1992;166(6):1223-7.
54. Corona-Nakamura AL, Arias-Merino MJ. Management of CMV-Associated Diseases in Immunocompromised Patients. In: Patricia P, Nandini M, Samantha B, editors. *Manifestations of Cytomegalovirus Infection.* Rijeka: IntechOpen; 2013. p. Ch. 3.
55. Boeckh M, Nichols WG, Papanicolaou G, Rubin R, Wingard JR, Zaia J. Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients: Current status, known challenges, and future strategies. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2003;9(9):543-58.
56. Wilson J.D AJ. Kumar and Clark's Clinical Medicine: Elsevier; 2021.
57. Caliendo AM. Overview of diagnostic tests for cytomegalovirus infection UpToDate; 2022 [updated 18.09.2022. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-diagnostic-tests-for-cytomegalovirus-infection>.

58. Razonable RR, Hayden RT. Clinical utility of viral load in management of cytomegalovirus infection after solid organ transplantation. *Clin Microbiol Rev.* 2013;26(4):703-27.
59. Razonable RR, Paya CV, Smith TF. Role of the laboratory in diagnosis and management of cytomegalovirus infection in hematopoietic stem cell and solid-organ transplant recipients. *J Clin Microbiol.* 2002;40(3):746-52.
60. Razonable RR, Paya CV, Smith TF. Role of the Laboratory in Diagnosis and Management of Cytomegalovirus Infection in Hematopoietic Stem Cell and Solid-Organ Transplant Recipients. *Journal of Clinical Microbiology.* 2002;40(3):746-52.
61. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Åsberg A, Chou S, Danziger-Isakov L, et al. Updated International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-Organ Transplantation. *Transplantation.* 2013;96(4):333-60.
62. Ljungman P, de La Camara R, Milpied N, Volin L, Russell CA, Crisp A, et al. Randomized study of valganciclovir as prophylaxis against cytomegalovirus reactivation in recipients of allogeneic bone marrow transplants. *Blood.* 2002;99(8):3050-6.
63. Prentice HG, Gluckman E, Powles RL, Ljungman P, Milpied N, Fernandez Rañada JM, et al. Impact of long-term acyclovir on cytomegalovirus infection and survival after allogeneic bone marrow transplantation. European Acyclovir for CMV Prophylaxis Study Group. *Lancet.* 1994;343(8900):749-53.
64. Goodrich JM, Bowden RA, Fisher L, Keller C, Schoch G, Meyers JD. Ganciclovir prophylaxis to prevent cytomegalovirus disease after allogeneic marrow transplant. *Annals of internal medicine.* 1993;118(3):173-8.
65. Winston DJ, Ho WG, Bartoni K, Du Mond C, Ebeling DF, Buhles WC, et al. Ganciclovir prophylaxis of cytomegalovirus infection and disease in allogeneic bone marrow transplant recipients: results of a placebo-controlled, double-blind trial. *Annals of internal medicine.* 1993;118(3):179-84.

66. Boeckh M, Gooley TA, Myerson D, Cunningham T, Schoch G, Bowden RA. Cytomegalovirus pp65 antigenemia-guided early treatment with ganciclovir versus ganciclovir at engraftment after allogeneic marrow transplantation: a randomized double-blind study. 1996.
67. Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, Maertens J, Dadwal SS, Duarte RF, et al. Letermovir prophylaxis for cytomegalovirus in hematopoietic-cell transplantation. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(25):2433-44.
68. Marchetti S, Santangelo R, Manzara S, D'Onghia S, Fadda G, Cattani P. Comparison of real-time PCR and pp65 antigen assays for monitoring the development of Cytomegalovirus disease in recipients of solid organ and bone marrow transplants. *New Microbiol*. 2011;34(2):157-64.
69. Green ML, Leisenring W, Xie H, Mast TC, Cui Y, Sandmaier BM, et al. Cytomegalovirus viral load and mortality after haemopoietic stem cell transplantation in the era of pre-emptive therapy: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol*. 2016;3(3):e119-27.
70. Van der Heiden PLJ, Kalpoe JS, Barge RM, Willemze R, Kroes ACM, Schippers EF. Oral valganciclovir as pre-emptive therapy has similar efficacy on cytomegalovirus DNA load reduction as intravenous ganciclovir in allogeneic stem cell transplantation recipients. *Bone Marrow Transplantation*. 2006;37(7):693-8.
71. Reusser P, Einsele H, Lee J, Volin L, Rovira M, Engelhard D, et al. Randomized multicenter trial of foscarnet versus ganciclovir for preemptive therapy of cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplantation: Presented in part at the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, CA, September 1999 (abstract H144). *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2002;99(4):1159-64.
72. Ljungman P, Deliliers GL, Platzbecker U, Matthes-Martin S, Bacigalupo A, Einsele H, et al. Cidofovir for cytomegalovirus infection and disease in allogeneic stem cell transplant recipients. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2001;97(2):388-92.

73. Platzbecker U, Bandt D, Thiede C, Helwig A, Freiberg-Richter J, Schuler U, et al. Successful preemptive cidofovir treatment for CMV antigenemia after dose-reduced conditioning and allogeneic blood stem cell transplantation. *Transplantation*. 2001;71(7):880-5.
74. Bacigalupo A, Bregante S, Tedone E, Isaza A, Van Lint M, Trespi G, et al. combined foscarnet-ganciclovir treatment for cytomegalovirus infections after allogeneic hemopoietic stem cell transplantation¹. *Transplantation*. 1996;62(3):376-80.
75. Mattes FM, Hainsworth EG, Geretti A-M, Nebbia G, Prentice G, Potter M, et al. A randomized, controlled trial comparing ganciclovir to ganciclovir plus foscarnet (each at half dose) for preemptive therapy of cytomegalovirus infection in transplant recipients. *The Journal of infectious diseases*. 2004;189(8):1355-61.
76. Emanuel D, Cunningham I, Jules-Elysee K, Brochstein JA, Kernan NA, Laver J, et al. Cytomegalovirus pneumonia after bone marrow transplantation successfully treated with the combination of ganciclovir and high-dose intravenous immune globulin. *Ann Intern Med*. 1988;109(10):777-82.
77. Reed EC, Bowden RA, Dandliker PS, Lilleby KE, Meyers JD. Treatment of cytomegalovirus pneumonia with ganciclovir and intravenous cytomegalovirus immunoglobulin in patients with bone marrow transplants. *Ann Intern Med*. 1988;109(10):783-8.
78. Ljungman P, Cordonnier C, Einsele H, Bender-Götze C, Bosi A, Dekker A, et al. Use of intravenous immune globulin in addition to antiviral therapy in the treatment of CMV gastrointestinal disease in allogeneic bone marrow transplant patients: a report from the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplantation*. 1998;21(5):473-6.
79. Melendez-Munoz R, Marchalik R, Jerussi T, Dimitrova D, Nussenblatt V, Beri A, et al. Cytomegalovirus Infection Incidence and Risk Factors Across Diverse Hematopoietic Cell Transplantation Platforms Using a Standardized Monitoring and Treatment Approach: A Comprehensive Evaluation from a Single Institution. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(3):577-86.

80. Wingard J, Chen D, Burns W, Fuller D, Braine H, Yeager A, et al. Cytomegalovirus infection after autologous bone marrow transplantation with comparison to infection after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood*. 1988;71(5):1432-7.
81. Kaya AH, Tekgunduz E, Akpınar S, Batgi H, Bekdemir F, Kayıkci O, et al. Is Cytomegalovirus Surveillance Necessary for Patients With Low Reactivation Risk in an Autologous Hematopoietic Cell Transplantation Setting? *Transplant Proc*. 2017;49(8):1911-5.
82. Acar K, Akı SZ, Ozkurt ZN, Bozdayı G, Rota S, Türköz Sucak G. Factors associated with cytomegalovirus reactivation following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: human leukocyte antigens might be among the risk factors. *Turk J Haematol*. 2014;31(3):276-85.
83. Prem S, Remberger M, Alotaibi A, Lam W, Law AD, Kim DDH, et al. Relationship between certain HLA alleles and the risk of cytomegalovirus reactivation following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2022;24(4):e13879.
84. Webb BJ, Harrington R, Schwartz J, Kammerer J, Spalding J, Lee E, et al. The clinical and economic impact of cytomegalovirus infection in recipients of hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2018;20(5):e12961.
85. Reusser P, Fisher LD, Buckner CD, Thomas ED, Meyers JD. Cytomegalovirus infection after autologous bone marrow transplantation: occurrence of cytomegalovirus disease and effect on engraftment. *Blood*. 1990;75(9):1888-94.
86. George B, Pati N, Gilroy N, Ratnamohan M, Huang G, Kerridge I, 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.

87. Ito S, Pophali P, Co W, Koklanaris EK, Superata J, Fahle GA, et al. CMV reactivation is associated with a lower incidence of relapse after allo-SCT for CML. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48(10):1313-6.
88. Rossini F, Terruzzi E, Cammarota S, Morini F, Fumagalli M, Verga L, et al. Cytomegalovirus infection after autologous stem cell transplantation: incidence and outcome in a group of patients undergoing a surveillance program. *Transpl Infect Dis.* 2005;7(3-4):122-5.
89. Green ML, Leisenring W, Stachel D, Pergam SA, Sandmaier BM, Wald A, et al. Efficacy of a viral load-based, risk-adapted, preemptive treatment strategy for prevention of cytomegalovirus disease after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012;18(11):1687-99.
90. Gerna G, Lilleri D, Caldera D, Furione M, Zenone Bragotti L, Alessandrino EP. Validation of a DNAemia cutoff for preemptive therapy of cytomegalovirus infection in adult hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplantation.* 2008;41(10):873-9.
91. Verkruyse LA, Storch GA, Devine SM, Dipersio JF, Vij R. Once daily ganciclovir as initial pre-emptive therapy delayed until threshold CMV load $>$ or $=10000$ copies/ml: a safe and effective strategy for allogeneic stem cell transplant patients. *Bone Marrow Transplant.* 2006;37(1):51-6.
92. Lilleri D, Gerna G, Furione M, Bernardo ME, Giorgiani G, Telli S, et al. Use of a DNAemia cut-off for monitoring human cytomegalovirus infection reduces the number of preemptively treated children and young adults receiving hematopoietic stem-cell transplantation compared with qualitative pp65 antigenemia. *Blood.* 2007;110(7):2757-60.
93. Bilgrami S, Aslanzadeh J, Feingold JM, Bona RD, Clive J, Dorsky D, et al. Cytomegalovirus viremia, viruria and disease after autologous peripheral blood stem cell transplantation: no need for surveillance. *Bone Marrow Transplantation.* 1999;24(1):69-73.
94. Massoud R, Assi R, Fares E, Haffar B, Charafeddine M, Kreidieh N, et al. Cytomegalovirus reactivation in lymphoma and myeloma patients undergoing

- autologous peripheral blood stem cell transplantation. *J Clin Virol.* 2017;95:36-41.
95. Manjappa S, Bhamidipati PK, Stokerl-Goldstein KE, DiPersio JF, Uy GL, Westervelt P, et al. Protective effect of cytomegalovirus reactivation on relapse after allogeneic hematopoietic cell transplantation in acute myeloid leukemia patients is influenced by conditioning regimen. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(1):46-52.
 96. Cohen L, Yeshurun M, Shpilberg O, Ram R. Risk factors and prognostic scale for cytomegalovirus (CMV) infection in CMV-seropositive patients after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2015;17(4):510-7.
 97. Liu Y-C, Lu P-L, Hsiao H-H, Chang C-S, Liu T-C, Yang W-C, et al. Cytomegalovirus infection and disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: experience in a center with a high seroprevalence of both CMV and hepatitis B virus. *Annals of Hematology.* 2012;91(4):587-95.
 98. Sousa H, Boutolleau D, Ribeiro J, Teixeira AL, Pinho Vaz C, Campilho F, et al. Cytomegalovirus infection in patients who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Portugal: a five-year retrospective review. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(12):1958-67.
 99. Osarogiagbon RU, Defor TE, Weisdorf MA, Erice A, Weisdorf DJ. CMV antigenemia following bone marrow transplantation: risk factors and outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2000;6(3):280-8.
 100. Marchesi F, Pimpinelli F, Gumenyuk S, Renzi D, Palombi F, Pisani F, et al. Cytomegalovirus reactivation after autologous stem cell transplantation in myeloma and lymphoma patients: A single-center study. *World J Transplant.* 2015;5(3):129-36.
 101. George B, Kerridge I, Gilroy N, Huang G, Hertzberg M, Gottlieb D, et al. Fludarabine-based reduced intensity conditioning transplants have a higher incidence of cytomegalovirus reactivation compared with myeloablative transplants. *Bone Marrow Transplantation.* 2010;45(5):849-55.

102. Nachbaur D, Larcher C, Kircher B, Eibl G, Nussbaumer W, Gunsilius E, et al. Risk for cytomegalovirus infection following reduced intensity allogeneic stem cell transplantation. *Annals of Hematology*. 2003;82(10):621-7.
103. Green ML, Leisenring WM, Xie H, Walter RB, Mielcarek M, Sandmaier BM, et al. CMV reactivation after allogeneic HCT and relapse risk: evidence for early protection in acute myeloid leukemia. *Blood*. 2013;122(7):1316-24.
104. Elmaagacli AH, Steckel NK, Koldehoff M, Hegerfeldt Y, Trenscher R, Ditschkowski M, et al. Early human cytomegalovirus replication after transplantation is associated with a decreased relapse risk: evidence for a putative virus-versus-leukemia effect in acute myeloid leukemia patients. *Blood*. 2011;118(5):1402-12.
105. Teira P, Battiwalla M, Ramanathan M, Barrett AJ, Ahn KW, Chen M, et al. Early cytomegalovirus reactivation remains associated with increased transplant-related mortality in the current era: a CIBMTR analysis. *Blood*. 2016;127(20):2427-38.
106. Marchesi F, Giannotti F, Avvisati G, Petti MC, Pimpinelli F, Paba P, et al. The potential role of pre-transplant HBcIgG seropositivity as predictor of clinically relevant cytomegalovirus infection in patients with lymphoma undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation: a study from the Rome Transplant Network. *Am J Hematol*. 2012;87(2):213-7.
107. Al-Rawi O, Abdel-Rahman F, Al-Najjar R, Abu-Jazar H, Salam M, Saad M. Cytomegalovirus Reactivation in Adult Recipients of Autologous Stem Cell Transplantation: a Single Center Experience. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2015;7(1):e2015049.
108. Miller W, Flynn P, McCullough J, Balfour HH, Goldman A, Haake R, et al. Cytomegalovirus Infection After Bone Marrow Transplantation: An Association With Acute Graft-v-Host Disease. *Blood*. 1986;67(4):1162-7.
109. Narvios AB, de Lima M, Shah H, Lichtiger B. Transfusion of leukoreduced cellular blood components from cytomegalovirus-unscreened donors in

- allogeneic hematopoietic transplant recipients: analysis of 72 recipients. *Bone Marrow Transplantation*. 2005;36(6):499-501.
110. Kekre N, Tokessy M, Mallick R, McDiarmid S, Huebsch L, Bredeson C, et al. Is cytomegalovirus testing of blood products still needed for hematopoietic stem cell transplant recipients in the era of universal leukoreduction? *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19(12):1719-24.
 111. Marchesi F, Pimpinelli F, Dessanti ML, Gumenyuk S, Palombi F, Pisani F, et al. Evaluation of risk of symptomatic cytomegalovirus reactivation in myeloma patients treated with tandem autologous stem cell transplantation and novel agents: a single-institution study. *Transpl Infect Dis*. 2014;16(6):1032-8.
 112. Miller W, Flynn P, McCullough J, Balfour HJ, Goldman A, Haake R, et al. Cytomegalovirus infection after bone marrow transplantation: an association with acute graft-v-host disease. *Blood*. 1986;67(4):1162-7.
 113. Cantoni N, Hirsch HH, Khanna N, Gerull S, Buser A, Bucher C, et al. Evidence for a Bidirectional Relationship between Cytomegalovirus Replication and acute Graft-versus-Host Disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2010;16(9):1309-14.
 114. Watanabe M, Kanda J, Hishizawa M, Kondo T, Yamashita K, Takaori-Kondo A. Impact of cumulative steroid dose on infectious diseases after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2019;21(2):e13049.
 115. Jamil MO, Mineishi S. State-of-the-art acute and chronic GVHD treatment. *International Journal of Hematology*. 2015;101(5):452-66.
 116. Chemaly RF, El Haddad L, Winston DJ, Rowley SD, Mulane KM, Chandrasekar P, et al. Cytomegalovirus (CMV) Cell-Mediated Immunity and CMV Infection After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: The REACT Study. *Clin Infect Dis*. 2020;71(9):2365-74.
 117. Sarmiento JM, Dockrell DH, Schwab TR, Munn SR, Paya CV. Mycophenolate mofetil increases cytomegalovirus invasive organ disease in renal transplant patients. *Clin Transplant*. 2000;14(2):136-8.

118. Ter Meulen CG, Wetzels JF, Hilbrands LB. The influence of mycophenolate mofetil on the incidence and severity of primary cytomegalovirus infections and disease after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15(5):711-4.
119. Hambach L, Stadler M, Dammann E, Ganser A, Hertenstein B. Increased risk of complicated CMV infection with the use of mycophenolate mofetil in allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation.* 2002;29(11):903-6.
120. Giménez E, Torres I, Albert E, Piñana JL, Hernández-Boluda JC, Solano C, et al. Cytomegalovirus (CMV) infection and risk of mortality in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (Allo-HSCT): A systematic review, meta-analysis, and meta-regression analysis. *Am J Transplant.* 2019;19(9):2479-94.
121. Solano C, Vázquez L, Giménez E, de la Cámara R, Albert E, Rovira M, et al. Cytomegalovirus DNAemia and risk of mortality in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Analysis from the Spanish Hematopoietic Transplantation and Cell Therapy Group. *Am J Transplant.* 2021;21(1):258-71.

