



**SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE SAğLIK BİLİMLERİ
ENSTİTÜSÜ**

**HEMATOLOJİK MALİGNİTESİ OLAN HASTALARDA CMV-DNA POZİTİFLİK
ORANLARININ VE REAKTİVASYONLA İLİŞKİLİ OLASI RİSK FAKTÖRLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Mustafa KOCAMAN

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Fatih ŞAHİNER

Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı

Tıbbi Mikrobiyoloji Yüksek Lisans Programı

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KASIM 2022

BEYAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında;

- Mevcut tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu,
- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmasında yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Mevcut tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı, bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Mustafa KOCAMAN

24/11/2022

ÖZET

Hematolojik Malignitesi Olan Hastalarda CMV-DNA Pozitiflik Oranlarının ve Reaktivasyonla İlişkili Olası Risk Faktörlerinin Araştırılması

Amaç: Bu çalışmada hematolojik malignitesi olan erişkin hastalarda insan sitomegalovirus (CMV) enfeksiyonları için yapılan moleküler ve serolojik test sonuçlarının incelenmesi ve CMV reaktivasyonu ile ilişkili olası risk faktörlerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Beş yıldan uzun bir süre boyunca (2016 Kasım-2022 Şubat) Tıbbi Mikrobiyoloji laboratuvarına yapılan tüm CMV-DNA test istemleri ve hasta verilerinin retrospektif olarak incelenmesi ile hematolojik maligniteli 270 erişkin hastayı kapsayan çalışma grubu oluşturuldu. CMV-DNA izlem sonuçları ve hastaların klinik değerlendirmeleri incelenerek CMV reaktivasyonu gelişen olgular belirlendi. Son aşamada ise hastaların çeşitli klinik ve demografik parametreleri ile CMV reaktivasyonu arasındaki ilişki araştırıldı.

Bulgular: Çalışma grubunu oluşturan hematolojik maligniteli 270 erişkin hastanın 175'i (%64,8) erkek ve 95'i (%35,2) kadın idi ve hastaların yaş ortalaması 50,98 ($\pm 17,6$) olarak bulundu. Hastaların %35,9'unda (97/270) izlem sürecinde CMV reaktivasyonu geliştiği belirlendi. Yüksek doz steroid kullanımı, hastalık grubu (lenfoid maligniteler), hastalık alt tipi (akut lenfositik lösemiler ve non-Hodgkin lenfomalar), çoklu (3 ve üzeri ilaçla) kemoterapi uygulaması, total vücut ışınlaması ve allojenik kök hücre nakli; CMV reaktivasyonu ile ilişkili risk faktörleri olarak tanımlandı. Fungal pnömoni, CMV dışı viral reaktivasyon ve bakteriyel kan dolaşımı enfeksiyonu varlığı ve yoğun bakım gereksinimi olan hastalarda CMV reaktivasyon oranı anlamlı derecede yüksekti. CMV reaktivasyonu artmış mortalite riski ile ilişkili bulundu.

Sonuç: Ülkemizde yapılan güncel ve kapsamlı verileri içeren bu çalışma sonuçlarının riskli hastaların takibi ve yönetiminde izlenecek yollara ve CMV tanı testlerinin maliyet etkin kullanımına katkıda bulunacağını düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: CMV, Hematolojik malignite, Reaktivasyon, Risk faktörleri.

ABSTRACT

Investigation of CMV-DNA Positivity Rates and Possible Risk Factors Associated with Reactivation in Patients with Hematological Malignancies

Objective: In this study, it was aimed to examine molecular and serological test results for the human cytomegalovirus (CMV) infections in adult patients with hematological malignancies and to investigate the possible risk factors associated with CMV reactivation.

Material and Method: The study group consisting of 270 adult patients with hematological malignancies was composed by retrospective investigation of all CMV-DNA test requests to the Medical Microbiology laboratory and patient data for more than five years (2016 November-2022 February). Cases with CMV reactivation were determined by examining the CMV-DNA follow-up results and the clinical evaluations of the patients. Finally, the association between CMV reactivation and various demographic and clinical parameters of the patients was investigated.

Results: The study group consists of 270 adult patients with hematological malignancies and 175 (64.8%) of whom were male and 95 (35.2%) were female, and the mean age of the patients was 50.98 (± 17.6). CMV reactivation was developed in 35.9% (97/270) of the patients during the follow-up period. High-dose steroid treatment, underlying disease group (lymphoid malignancies) and disease subtype (acute lymphocytic leukemias and non-Hodgkin lymphomas), multiple (3 or more agents) chemotherapy administration, total body irradiation, and allogeneic stem cell transplantation were defined as risk factors associated with CMV reactivation. The rate of CMV reactivation was significantly higher in patients who had fungal pneumonia, non-CMV viral reactivation and bacterial bloodstream infection and need for intensive care. CMV reactivation was associated with increased mortality risk.

Conclusion: We think that the results of this study, which includes the comprehensive current data conducted in our country, will contribute to the ways to be followed in the monitoring and management of patients at risk and to the cost-effective use of CMV diagnostic tests.

Keywords: CMV, Hematological malignancy, Reactivation, Risk factors.

TEŞEKKÜR

“Hematolojik Malignitesi Olan Hastalarda CMV-DNA Pozitiflik Oranlarının ve Reaktivasyonla İlişkili Olası Risk Faktörlerinin Araştırılması” konulu Tıbbi Mikrobiyoloji yüksek lisans tez konusu T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Sağlık Bilimleri Enstitüsü’nün 16.02.2022 tarih ve 151 (06) sayılı toplantısında 2310 sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile kabul edilmiş ve Ankara Valiliği İl Sağlık Müdürlüğü Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi Bilimsel Araştırma Değerlendirme Kurulu’nun (BADEK) 17.03.2022 tarih ve 5 nolu toplantısında kabulü ve SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nun: 11.05.2022 tarih ve 2022-48 sayılı kararı ile onaylandıktan sonra çalışmaya başlanmıştır. Erişime açık hasta verilerinin (*CMV reaktivasyonu ile ilişkili olabilecek klinik özellikler ve tedavi uygulamaları*) risk analizlerinde kullanılabilmesi için etik kurul başvuru sürecinde hastanemiz Hematoloji Kliniği’nden ayrıca izin alınmıştır.

Tıbbi Mikrobiyoloji yüksek lisans eğitimi sürecince eğitimimde katkıları ve emekleri olan Tıbbi Mikrobiyoloji AD. Öğretim üyelerine ve tez danışmanım Doç. Dr. Fatih ŞAHİNER’e saygılarımı ve şükranlarımı arz ederim.

Mustafa KOCAMAN

Ankara

Kasım 2022

İÇİNDEKİLER

TEZ KABUL ONAYI	ii
BEYAN	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
TEŞEKKÜR	vii
İÇİNDEKİLER	viii
TABLolar DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
SİMGE VE KISALTMALAR	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Sitomegalovirus	3
2.1.1. Tarihçe	4
2.1.2. Virion yapısı	5
2.1.3. Genomik özellikler ve viral proteinler	6
2.1.4. Replikasyon döngüsü	6
2.1.5. Konak ve doku tropizmi	7
2.1.6. CMV enfeksiyonları	8
2.1.7. Epidemiyoloji ve bulaş yolları	12
2.1.8. Tanı yöntemleri	13
2.1.9. Tedavi yöntemleri ve koruyucu önlemler	16
2.2. Hematolojik Maligniteler	18
2.2.1. Hematolojik malignitesi olan hastalarda CMV enfeksiyonları	20
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	23
3.1. Çalışma Onayları	23
3.2. Çalışma Tasarımı ve Araştırma Planı	23
3.3. Çalışmada Kullanılan Gereçler ve Cihazlar	25
3.4. Çalışma Grubunda Kategorik Tanımlamalar	27
3.5. İstatistiksel Analizler	28
4. BULGULAR	29
4.1. Örnek Test Sonuçları	29
4.2. Hastalık Gruplarına Göre CMV-DNA Test İstemleri	29

4.3. Çalışma Grubuna Dahil Edilen ve Çıkarılan Hastalarda Çalışılan Testler	31
4.4. Çalışma Grubu ve CMV Reaktivasyon Analizleri	32
4.4.1. Hastalık alt gruplarına göre CMV reaktivasyon oranları	33
4.4.2. Kök hücre nakli olma durumuna göre CMV reaktivasyon oranları	34
4.4.3. Eşlik eden enfeksiyonlar ve CMV reaktivasyon oranları	35
4.4.4. Tedavi protokolü ve CMV reaktivasyon oranları	37
4.4.5. CMV reaktivasyonu ile ilişkili diğer klinik parametreler	38
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇLAR	53
7. KAYNAKLAR	55
8. EK'LER	59
EK 1. T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu Kararı	60
EK 2. Ankara Valiliği İl Sağlık Müdürlüğü Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi Bilimsel Araştırma Değerlendirme Kurulu (BADEK) Kararı	61
EK 3. T.C. Sağlık Bakanlığı, SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Araştırma Projesi Değerlendirme Raporu	62
9. ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİLERİ	64

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1.	Tıbbi önemi olan herpesvirus türlerinin taksonomik sınıflandırması.....	4
Tablo 2.2.	Semptomatik CMV enfeksiyonları ve sistemik etkileri.....	10
Tablo 2.3.	DSÖ sınıflandırması (2022): Miyeloid ve histiositik/dendritik neoplazmalar.....	19
Tablo 2.4.	DSÖ sınıflandırması (2022): Lenfoid neoplazmalar.....	20
Tablo 3.1.	Anatolia Magnesia 2448 nükleik asit izolasyon robotu.....	25
Tablo 4.1.	CMV-DNA test sonuçlarının hastalık gruplarına göre dağılımı ve pozitiflik oranları.....	30
Tablo 4.2.	CMV reaktivasyonu ve hastaların yaş ortalamalarının analizi.....	32
Tablo 4.3.	Çalışma grubu hastalarında hematolojik maligniteler ve alt tipleri.....	33
Tablo 4.4.	CMV reaktivasyonu ve hastalık alt tiplerinin karşılaştırmalı analizi.....	34
Tablo 4.5.	CMV reaktivasyonu ve kök hücre nakli olma durumunun karşılaştırmalı analizi.....	34
Tablo 4.6.	Hematolojik maligniteli hastalarda görülen bakteriyel enfeksiyon etkenlerinin dağılımı.....	36
Tablo 4.7.	Hematolojik maligniteli hastalarda görülen viral ve fungal enfeksiyonların dağılımı.....	36
Tablo 4.8.	CMV reaktivasyonu ve eşlik eden enfeksiyonların karşılaştırmalı analizi.....	37
Tablo 4.9.	Sık kullanılan kemoterapötikler ve çeşitli tedavi durumları için CMV reaktivasyon oranları.....	38
Tablo 4.10.	CMV reaktivasyonu ile olası ilişkili diğer klinik parametreler.....	39
Tablo 4.11.	Viral yük, antiviral tedavi gereksinimi ve nakil sonrası reaktivasyon süresi ile mortalite arasındaki ilişki.....	39
Tablo 5.1.	Türkiye’de ve yurtdışında yürütülen bazı örnek çalışmalarda hematolojik maligniteli hastalarda CMV reaktivasyon oranları ve risk faktörleri.....	46

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.	Sitomegalovirus virion yapısı.....	5
Şekil 2.2.	Hematolojik malignitelerin orijinlerine göre sınıflandırılmasında temel alınan hematopoez süreci.....	18
Şekil 3.1.	Magnesia® 2448 nükleik asit izolasyon ve PCR setup robotu.....	25
Şekil 3.2.	Montania 4896 real-time PCR cihazı ve CMV-DNA kiti için PCR döngüleri.....	25
Şekil 3.3.	CMV kiti kantifikasyon standartlarına ait amplifikasyon eğrileri.....	26
Şekil 3.4.	CMV kiti internal kontrollerine ait amplifikasyon eğrileri.....	26
Şekil 4.1.	Örnek bir hasta grubuna ait real-time PCR görüntüsü.....	29
Şekil 4.2.	CMV-DNA test istemlerinin hastalık gruplarına göre dağılımı.....	30
Şekil 4.3.	Çalışmaya dahil edilen ve çalışma dışı bırakılan hastalar: Hastalık grupları, test sayıları, pozitif test sayıları.....	31
Şekil 4.4.	CMV reaktivasyonu olmayan ve olan hastaların yaş dağılımları.....	32

SİMGE VE KISALTMALAR

AIDS :	Edinsel Bağışıklık Yetmezliği Sendromu (<i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i>)
AKHN :	Allojenik Kök Hücre Nakli
ALL :	Akut Lenfoblastik Lösemi
AML :	Akut Miyeloid / Miyeloblastik Lösemi
CMV :	İnsan sitomegalovirus (<i>Human cytomegalovirus</i>)
COVID-19 :	Koronavirus Hastalığı 2019 (<i>Coronavirus Disease-2019</i>)
CRISPR :	Kümelenmiş düzenli aralıklı kısa palindromik tekrarlar
DNA :	Deoksiribo Nükleik Asit
DSÖ :	Dünya Sağlık Örgütü
EBV :	Epstein-Barr virus
GVHD :	Graft-Versus-Host Hastalığı (<i>Graft-Versus-Host Disease</i>)
HHV :	İnsan herpes virusu (<i>Human herpesvirus</i>)
HIV :	İnsan immünyetmezlik virusu (<i>Human immunodeficiency virus</i>)
HLA :	İnsan Lökosit Antijeni (<i>Human Leukocyte Antigen</i>)
HSV :	Herpes simpleks virus
ICTV :	Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi (<i>International Committee on Taxonomy of Viruses</i>)
KML :	Kronik Miyeloid Lösemi
NHL :	Non-Hodgkin Lenfoma
NK :	Doğal Öldürücü (<i>Natural Killer</i>)
OKHN :	Otolog Kök Hücre Nakli
PCR :	Polimeraz Zincir Reaksiyonu (<i>Polymerase Chain Reaction</i>)
RNA :	Ribonükleik Asit
SPSS :	Statistical Package for Social Sciences
TALEN :	Transkripsiyon aktivatör benzeri efektör nükleazlar (<i>Transcription activator-like effector nucleases</i>)
TBI :	Total Vücut Işınlaması (<i>Total Body Irradiation</i>)
VZV :	Varicella-Zoster virus
YBÜ :	Yoğun Bakım Ünitesi

1. GİRİŞ

İnsan sitomegalovirus (CMV) enfeksiyonları tüm toplumlarda yaygındır ve dünya nüfusunun %60-90'ının CMV ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir (1). Tükürük, cinsel temas, kan ve anne sütü ile bulaşabilen virüsün prevalansındaki bu varyasyon büyük ölçüde yaşa ve sosyo-ekonomik özelliklere bağlanmıştır (2,3). Ülkemiz toplumsal CMV seroprevalansının yüksek olduğu bölgeler arasında yer almaktadır (4). CMV enfeksiyonları çeşitli insan hastalıkları ile yakından ilişkilidir. Enfeksiyon çoğu bireyde asemptomatik olarak geçirilmekle birlikte, CMV hem bağışıklık defekti olan kişilerde hem de konjenital enfeksiyonlu olgularda önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir (2,5). CMV enfeksiyonları immünosüpressif ilaçların yaygın kullanımı ile de ilişkili olarak tüm dünyada hematolojik maligniteli hastalarda en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biri haline gelmiştir (3,6). Bu çalışma örneklemini CMV reaktivasyonunun klinik sonucu etkilediği önemli bir hasta grubu olan hematolojik maligniteli hastalardan oluşmaktadır. Hematolojik hastalıkları olan ancak immünosüpressif tedavi almayan bireylerde CMV-DNA monitorizasyonunun rutin bir test olarak yapılmasının çoğunlukla gerekli olmadığı gösterilmiştir (6), bununla beraber mortaliteyi azaltmak için özel vakalarda moleküler testlerin kullanımı tercih edilebilmektedir. Hematolojik hasta grubunda CMV monitörizasyonu ve profilaksi stratejileri ile ilgili mevcut öneriler yeni çalışma verileri ile sürekli olarak güncellenmektedir. İmmüno-kemoterapi alan veya yeni moleküller ile tedavi edilen malign hematolojik hastalıklara sahip (veya kök hücre nakli uygulanan) hastalarda CMV ilişkili mortalite oranları veya bu durumun hastalık prognozu açısından etkileri hakkında bilinenler halen yeterli düzeyde değildir (3). Ülkemizde bu konuda yapılmış az sayıda çalışma bulunurken, farklı parametrelerin incelendiği bu çalışma ülkemizde bu alanda yürütülen en kapsamlı çalışmalardan biridir. Hematolojik hastalıkları olan bireylerin periferik kan örneklerinde çalışılan kantitatif CMV-DNA test sonuçlarının ve hasta bilgilerinin geriye dönük olarak analiz edildiği bu çalışmada, ilgili hasta popülasyonunda CMV enfeksiyonunun epidemiyolojisini ve reaktivasyon oranlarını incelemek ve CMV reaktivasyonu olan hastalar ile reaktivasyon gözlenmeyen hastalar arasındaki farklılıkları analiz ederek reaktivasyonla ilişkili muhtemel risk faktörlerini araştırmak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

İnsan sitomegalovirus *Herpesviridae* ailesine ait bir DNA (deoksiribo nükleik asit) virüsüdür (7). CMV tükürük, cinsel temas, kan ve anne sütü ile bulaşabilen ve böylece toplum geneline yayılan ve seroprevalansı yaşla birlikte artan bir insan virüsüdür (3). Şimdiye kadar yürütülen çok sayıda çalışma, araştırmanın yapıldığı popülasyona göre belirgin olarak değişmek üzere CMV için dünya genelinde %30 ile %90'ın üzerinde bir seroprevalans varlığını tahmin etmektedir (3). CMV seroprevalansının topluluklar arasındaki bu varyasyonu büyük ölçüde yaşa, sosyo-ekonomik özelliklere ve insan davranışlarını önemli ölçüde etkileyen kültürel alışkanlıklardaki farklılıklara bağlanmıştır (2). Genel olarak çocukluk çağında edinilen ve sıklıkla asemptomatik olarak geçirilen CMV enfeksiyonları, konjenital enfeksiyonlara bağlı kalıcı hasarlar ve transplant hastaları ve immün yetmezlikli bireylerde görülen fırsatçı enfeksiyonlar ve şiddetli hastalık tabloları nedeni ile ciddi ve yaygın bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir (2,5,8). CMV enfeksiyonları aynı zamanda immünoşüpresif ilaçların yaygın kullanımı ile ilişkili olarak, tüm dünyada hematolojik maligniteli hastalarda en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biri olarak tanımlanmaktadır (6).

2.1. Sitomegalovirus

Herpesvirales takımının *Herpesviridae* ailesinde insan hastalıklarına neden olduğu bilinen dokuz farklı tür bulunmaktadır; Human herpesvirus 1 (HHV-1), HHV-2, HHV-3, HHV-4, HHV-5 (CMV), HHV-6A, HHV-6B, HHV-7 ve HHV-8 (Tablo 2.1) (9). Bu türlerden biri olan CMV *Herpesviridae* ailesi ve *Betaherpesvirinae* alt ailesinde yer almaktadır (7). Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi (*International Committee on Taxonomy of Viruses*, ICTV) 2021 raporuna göre *Betaherpesvirinae* alt ailesi Cytomegalovirus cinsi altında sınıflandırılan 11 farklı sitomegalovirus türünün başlıca insanları ve primatları enfekte ettiği bilinmektedir (9). Bu cinste yer alan ve insan enfeksiyonları ile ilişkili olan tek sitomegalovirus türü olan CMV geçmişte “human cytomegalovirus” olarak adlandırılırken güncel taksonomik sınıflandırmada “human betaherpesvirus 5” olarak adlandırılmaktadır (7). Bununla beraber literatürde yaygın olarak kullanılan tür adı halen “human cytomegalovirus” olup, bu tez çalışmasında kullanılan CMV kısaltması tıbbi literatür ile uyumlu olarak insan sitomegalovirus (Human betaherpesvirus 5) türünü ifade etmektedir.

Tablo 2.1. Tıbbi önemi olan herpesvirus türlerinin taksonomik sınıflandırması (ICTV 2021) (7).

Duplodnaviria › Heunggongvirae › Peploviricota › Herviviricetes › Herpesvirales › Herpesviridae ›			
Aile	Alt-aile	Cins	Tür
<i>Herpesviridae</i>	<i>Alphaherpesvirinae</i>	Simplexvirus	Human alphaherpesvirus 1 (HSV-1)
<i>Herpesviridae</i>	<i>Alphaherpesvirinae</i>	Simplexvirus	Human alphaherpesvirus 2 (HSV-2)
<i>Herpesviridae</i>	<i>Alphaherpesvirinae</i>	Varicellovirus	Human alphaherpesvirus 3 (VZV)
<i>Herpesviridae</i>	<i>Betaherpesvirinae</i>	Cytomegalovirus	Human betaherpesvirus 5 (CMV)
<i>Herpesviridae</i>	<i>Betaherpesvirinae</i>	Roseolovirus	Human betaherpesvirus 6A (HHV-6A)
<i>Herpesviridae</i>	<i>Betaherpesvirinae</i>	Roseolovirus	Human betaherpesvirus 6B (HHV-6B)
<i>Herpesviridae</i>	<i>Betaherpesvirinae</i>	Roseolovirus	Human betaherpesvirus 7 (HHV-7)
<i>Herpesviridae</i>	<i>Gammaherpesvirinae</i>	Lymphocryptovirus	Human gammaherpesvirus 4 (EBV)
<i>Herpesviridae</i>	<i>Gammaherpesvirinae</i>	Rhadinovirus	Human gammaherpesvirus 8 (HHV-8)
Kısaltmalar: CMV; İnsan sitomegalovirus. EBV; Epstein–Barr virus. HHV; Human herpes virus. HSV; Herpes simpleks virus. ICTV; Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi. VZV; Varicella-zoster virus.			

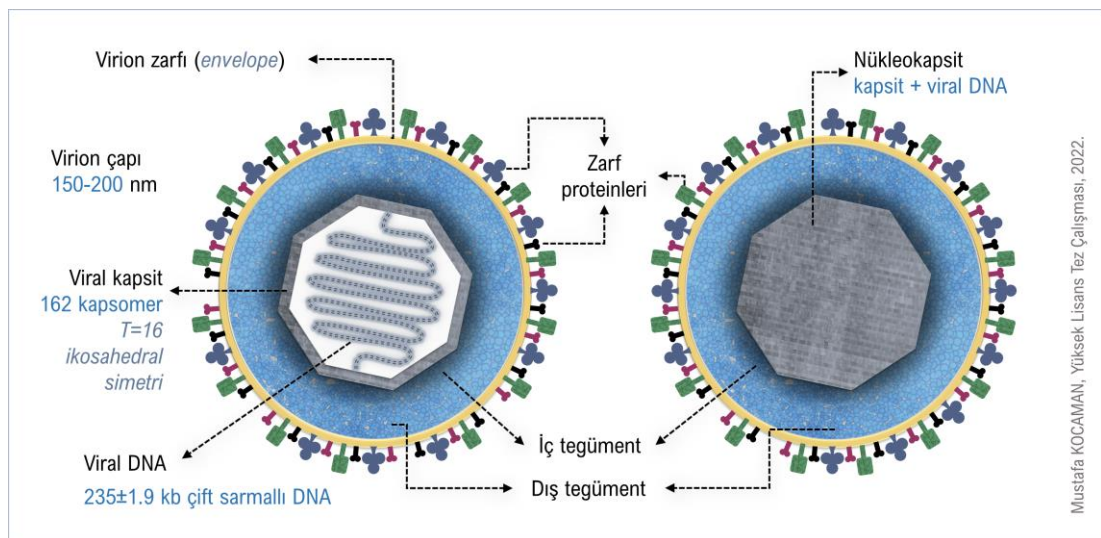
2.1.1. Tarihçe

Sitomegalovirus enfeksiyonlarına özgü intranükleer inklüzyonlar ilk olarak 1881 yılında Alman bilim adamları tarafından fark edildi, ancak o dönemde bu cisimciklerin bir protozoayı temsil ettiği düşünüldü (10). İtranükleer inklüzyonlara sahip tipik sitomegalik hücrelerin ilk tanımlanması 1900’lü yılların başlarında fetal dokularda (böbrek, akciğer, karaciğer) yapılmış ve daha sonra çocukların parotis bezlerinden elde edilen örneklerde de benzer hücreler gözlemlenmiştir (11,12). Viral etiyojisi henüz bilinmemekle birlikte 1932’de peteşi, hepatosplenomegali ve intraserebral kalsifikasyon ile karakterize ve intranükleer inklüzyonları olan hücrelerin gözlemlendiği konjenital enfeksiyon olguları tanımlanmış ve sonrasında (1950) bu hastalık tablosu için “generalize sitomegalik inklüzyon hastalığı” ismi önerilmiştir (12,13). Bu dönemde (1950’li yılların başlarında) kullanılan hücre kültürleri CMV izolasyonu için yetersiz kalmış ve CMV izole edilememiştir. İnsan hücrelerinin kültür çalışmalarında rutin olarak kullanılmaya başlanması ile birlikte 1956-1957 yıllarında Weller, Smith ve Rowe tarafından birbirlerinden bağımsız olarak insan ve farelerden sitomegalovirus türleri izole edilmiştir (12). İlerleyen yıllarda CMV aşı geliştirme çalışmaları başlatılmış ve 1970’lerde zayıflatılmış suşlar ile yürütülen aşı çalışmalarını 1980’lerde böbrek nakli hastalarında güvenli ve etkili olduğu gösterilen ilk aşı modellerinin tanıtılması takip etmiştir (11). Sonraki yıllarda bu alandaki çalışmalar

rekombinan aşı denemeleri, viral enfeksiyonların immünopatogenezi aydınlatmaya yönelik araştırmalar, yeni tanı yöntemlerinin geliştirilmesi, yeni antiviral ilaçların kullanıma sunulması gibi bir çok farklı başlıkta ilerlemeye devam etmiştir (11,14). Bu alandaki son ilerlemelere rağmen günümüzde halen CMV enfeksiyonları için koruyucu veya terapötik bir aşı ya da güçlü bir tedavi seçeneği bulunmamaktadır (14).

2.1.2. Virion yapısı

CMV virion yapısı esas olarak içten dışa doğru DNA çekirdeği (kor), kapsit, tegument ve zarftan oluşur (14). Genom, toplam 162 kapsomer proteini alt biriminden oluşan bir kapsit içine alınmış bir DNA çekirdeği oluşturmak üzere sarmal olarak komplekslenmiştir. Viral kapsit yaklaşık olarak 100 nm çapındadır ve bir tegument bölgesi ile çevrilidir. Tegument kompartmanı çok sayıda viral protein içerirken, en bol bulunan protein UL83 (*unique long 83*) olarak da adlandırılan alt matris fosfoprotein 65'tir (pp65). Tegument proteinleri işlevlerine göre iki ana gruba ayrılır; (•) proliferasyon sırasında virionların birleşmesinde (*assembly*) veya hücreye giriş sırasında virionların ayrılmasında (*disassembly*) görev alan yapısal proteinler, (•) viral enfeksiyona karşı gelişen yanıtlara karşı konakçı hücreyi modüle eden proteinler (yapısal olmayan görevler). Tegument, olgun enfeksiyöz viral partiküller (virionlar) için yaklaşık 180 nm'lik bir çapa ulaşan ve viral glikoproteinleri içeren çift katmanlı bir lipid zarf (viral zarf) ile çevrelenmiştir (14). Viral zarf, konakçı hücrelere bağlanma ve penetrasyonda görevli 20'den fazla farklı glikoprotein (gp) içerir, gp B, H, L, M, N ve O dahil olmak üzere (14).



Şekil 2.1. Sitomegalovirus virion yapısı (*tez çalışması için çizilmiştir*) (14,15).

2.1.3. Genomik özellikler ve viral proteinler

Yaklaşık $235\pm 1,9$ kb çift sarmallı DNA genomu ile CMV üzerinde en çok çalışılan sitomegalovirus türüdür (1). Birçoğunun işlevleri halen bilinmemekle birlikte fonksiyonel proteinleri kodlayan CMV genlerinin sayısı yaklaşık 170 kadardır (9). CMV enfeksiyonu, enfeksiyondan sonraki sentez zamanına göre, proteinlerin üç fazda koordineli üretimi ile sonuçlanır ve sentezlenen proteinler; çok-erken (0 ila 2 saat), erken (<24 saat) ve geç (>24 saat) viral proteinler olarak adlandırılırlar. CMV enfeksiyonlarından hemen sonra çok-erken proteinler aracılığı ile viral replikasyon için gerekli proteinleri kodlayan erken genlerin transkripsiyonunu gerçekleştirir. Geç genler ise esas olarak yapısal proteinleri kodlarlar (14).

2.1.4. Replikasyon döngüsü

CMV enfeksiyonu, olgun bir virionun spesifik yüzey reseptörlerine sahip bir konakçı hücreye bağlanması ile başlar (14). Viral zarf glikoproteinlerinin konak hücre membran reseptörlerine bağlanmasını takiben, enfeksiyöz virion reseptör aracılı endositoz ve membran füzyonu ile konakçı hücreye girer (14). Sonrasında nükleokapsit hücre içerisinde taşınır ve nükleer pora ulaşır (15). Viral kapsidin parçalanması ile hücre çekirdeği içerisinde serbest kalan viral DNA konakçı enzim sistemlerini manipüle ederek yeni virionların sentez sürecini başlatır (14,15). İlk olarak erken genlerin transkripsiyonunu destekleyen ve virüsü doğrudan gelen konak bağışıklığına karşı koruyan çok erken genlerin (*immediate early genes*) transkripsiyonu gerçekleşir (15). Sonraki aşamada konakçı RNA (*ribonükleik asit*) polimeraz II enzimi tarafından viral DNA'nın replikasyonunda görev alan proteinleri kodlayan erken viral mRNA'ların (mesajcı/*messenger* RNA) transkripsiyonu gerçekleşir (15). Son basamakta ise yine konakçı RNA polimeraz II enzimi ile yapısal proteinleri kodlayan geç mRNA'ların transkripsiyonu gerçekleşir (15). Replikasyon süreci virüsün nükleer viral fabrikalarda montajı (*assembly*), golgi organeli boyunca modifiye edilmiş herpes glikoproteinlerinin eklenmesi ve virionların nükleer zarın iç lamelinden tomurcuklanarak plazma zarından salınması ile tamamlanır (15).

Semptomatik enfeksiyonlar sırasında, enfekte hücreler, litik genleri eksprese ederler ve replikasyon süreci hücre ölümü ile sonuçlanan litik yolağa ilerler. Bununla beraber, latentlik ile ilişkili viral genler üzerinden kopyalanan transkriptler replikasyon

sürecini yeni virionların konakçı hücrelerde kalması ile sonuçlanan latent enfeksiyon yolağına yönlendirir ve böylece CMV virionları konakçı hücrelerde süresiz olarak kalabilirler. Konakçı bağışıklık sistemi baskılandığında latent formdaki virionlar uyarılır (*reaktivasyon*) ve yeniden aktif hale gelen replikasyon süreci çok sayıda viral progeni (*yeni virionlar*) üretimi ile sonuçlanır. Reaktivasyon süreci bazı durumlarda litik yaşam döngüsü olarak tanımlanan semptomlar ve hastalıklara neden olabilir (14).

2.1.5. Konak ve doku tropizmi

Herpesviridae ailesindeki üç farklı alt ailede (*subfamily*), bu alt aileleri (*Alpha*, *Beta* ve *Gammaherpesvirinae*) tanımlayan genetik yapı, sekans ve hücre tipi tropizm farklılıklarına ek olarak, aynı cinste bulunan üyelerin konakçı türleri arası geçiş kapasiteleri de farklıdır (9,16). *Alphaherpesvirinae* ve *Gammaherpesvirinae* alt ailelerinin üyeleri için türler arası geçiş nadir bir durum olarak belgelenmiş olsa da, sitomegalovirus cinsinde yer alan türler de dahil olmak üzere *Betaherpesvirinae* alt ailesindeki virüslerin türler arası geçişine ilişkin kanıtlar çok daha nadirdir (9,16). Sitomegalovirus cinsinde yer alan türler için insanlar ve diğer primatlar doğal konaklardır (9). Sitomegalovirus cinsinde yer alan toplam 11 tür arasında insanları enfekte eden tek tür olan CMV ile diğer sitomegalovirus türleri korunmuş konakçı aralığına sahiptir. İn vitro deneyler, kemirgenlerden ve insan dışı primatlardan elde edilen sitomegalovirus türlerinin insan hücre dizilerini enfekte edebileceğini ve ayrıca insan CMV'sinin şempanzelerin primer fibroblast hücre dizilerini enfekte edebileceğini gösterse de, sitomegalovirus türlerinin yakın ilişkili konakçı türler arasında in vivo geçişi (hem deneysel hem de doğal enfeksiyonlar yolu ile), vahşi doğada yakından etkileşime giren yırtıcı-avcı insan dışı primat türlerinde bile hiçbir zaman gözlenmemiştir (16). Bu bilgiler sitomegalovirus türlerinin diğer herpesvirus alt ailelerinin üyeleriyle karşılaştırıldığında onlardan farklı olarak konakçı aralığının doğadaki doğal konakçılarıyla güçlü bir şekilde sınırlandırılmış olduğunu desteklemektedir (16).

Sitomegalovirus türleri hemen her organın parankimal hücreleri ve bağ dokusu hücreleri ve çeşitli hematopoietik hücre tipleri de dahil olmak üzere, konakçısında oldukça geniş bir hücre aralığını enfekte edebilmektedir (17). CMV'nin fibroblastlar, epitel hücreleri, endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve monositler dahil olmak üzere

çeşitli insan hücrelerini enfekte edebildiği gösterilmiştir (1). Bu geniş hedef hücre aralığı akut CMV enfeksiyonlarının patogenezi büyük ölçüde etkilemektedir (17). Epitel hücreleri, endotel hücreleri, fibroblastlar ve düz kas hücreleri virüs replikasyonu için baskın hedeflerdir (17). Epitel hücrelerinin enfeksiyonu, muhtemelen konaklar arası bulaşa katkıda bulunmaktadır. Endotel hücrelerinin ve hematopoietik hücrelerin enfeksiyonu ise konakçı vücudu içerisinde sistemik yayılmayı kolaylaştırmaktadır (17). Fibroblastlar ve düz kas hücreleri gibi vücudun her yerinde bulunan hücre tiplerinin enfeksiyonu, virüsün verimli çoğalması için bir platform sağlamaktadır. Endotelyal hücreler, makrofajlar ve dendritik hücreler için tropizm, çoğunlukla UL128-131 gen lokusu içindeki değişikliklere bağlı olarak farklı CMV suşları arasında büyük farklılıklar gösterir (17,18). gH/gL proteini ve füzyon proteini gB arasındaki etkileşim, muhtemelen tüm herpes virüsleri için giriş mekanizmasının korunmuş bir özelliğidir ve CMV gH/gL proteini “gO” veya “UL128, UL130 ve UL131 protein seti” ile bağlanabilmekte ve böylece “gH/gL/gO” ve “gH/gL/UL128-131” yapılarını oluşturmaktadır (18). Bu kompleksler hücre içine girişi kolaylaştırmakla beraber, giriş mekanizmaları tam olarak anlaşılamamıştır (18). Viral zarfın yapısal bileşenleri olarak ilgili proteinlerin sınıflandırılmasına uygun bir şekilde, endotelyal hücrelerde ve makrofajlarda enfektivite ile ilgili türler arası farklılıkların viral giriş seviyesinde düzenlendiği düşünülmektedir (17). CMV, primer enfeksiyon sonrasında; CD34+ progenitör hücrelerde, CD14+ periferik kan monositleri ve makrofajlarında ve bu hücrelerin yanı sıra dendritik hücreler gibi viral DNA’yı taşıyan miyeloid seri hücrelerinde yıllarca varlığını sürdürebilmekte ve persiste olabilmektedir (3,19).

2.1.6. CMV enfeksiyonları

CMV enfeksiyonları dünya genelinde immünolojik olarak zayıf hastalar için önemli bir sağlık tehdididir (14). Bunun yanında, CMV immünomodülatör özellikleri de bulunan bir virüstür ve bu yönüyle CMV replikasyonunun bağışıklık sistemi üzerine olan etkileri hem immünosüpressif hem de inflamatuvar karakteristikte olabilmektedir (20). CMV enfeksiyonları konakçı immün sisteminin hem adaptif hem de doğuştan gelen bağışıklık mekanizmalarını hedef alarak bağışıklık yanıtını zayıflatabilmekte, doğal öldürücü (NK; *natural killer*) hücre işlevlerini ve T hücrelerine viral antijen sunumunu inhibe edebilmektedir (14).

CMV enfeksiyonları spesifik IgA, IgM ve IgG üretimini indüklemektedir. IgA, primer enfeksiyondan birkaç ay ve hatta birkaç yıl sonrasına kadar tespit edilebilirken, enfeksiyondan hemen sonra ortaya çıkan nötralizan IgG'ler yıllar boyunca kalıcı olarak saptanabilmektedir. CMV enfeksiyonunun kontrolünde hücresel yanıt çok önemlidir, bu yanıtta CD4+ ve CD8+ T lenfositler pp65 proteini ve IE1 proteinine yönlendirilir. Bu kontrol iyi regüle edildiğinde, enfeksiyon genellikle yavaş bir seyir izler (3). Bununla beraber CMV enfeksiyonları sonrası kalıcı koruyucu bağışıklık oluşmaz ve bu nedenle de CMV enfeksiyonları zaman içerisinde tekrarlayabilmektedir (4).

CMV persistansının genç insanlarda immünizasyona verilen yanıtların artması gibi fayda sağlama olasılığı mevcut olsa da, yaşlı erişkinlerde olumsuz sonuçları vardır (19). Latent viral enfeksiyon, bağışıklık yaşlanması (*immunosenescence*) için itici bir güç olarak kabul edilir (19). Bağışıklık yaşlanması, yaşla birlikte ortaya çıkan ve lenfoid organların yeniden şekillenmesini içeren, yaşlılarda bağışıklık fonksiyonunda değişikliklere yol açan ve enfeksiyonların, otoimmün hastalıkların ve malign tümörlerin gelişimi ile yakından ilişkili olan bir immün disfonksiyon sürecidir (21). Bağışıklık yaşlanması sürecini etkileyen durumlar arasında genetik, egzersiz, beslenme, mikroorganizmalara önceden maruz kalma ve cinsiyet gibi çeşitli faktörler yanında CMV enfeksiyonu da yer almaktadır (21). Çalışmalar, CMV-seropozitif yaşlı erişkinlerde CMV'ye özgü T hücre klonlarının genişlediğini (*expansion*) ve buna bağlı olarak da T hücre repertuarının değiştiğini göstermiştir; CMV'ye özgü bellek havuzunun büyük genişlemeleri ve terminal olarak farklılaşmış T hücrelerin/efektör T hücrelerin genişlemesi şeklinde (3,19). Sonuç olarak, mevcut epidemiyolojik veriler, CMV seropozitifliğinin, yaşlı erişkinlerde kardiyovasküler hastalıklar, kırılgenlik, zayıflık-güçsüzlük ve ölüm dahil olmak üzere olumsuz kronik sonuçlar ve sağlık problemleri ile ilişkili olduğunu göstermektedir (19). Farklı çalışmalarda kronik CMV enfeksiyonunun immünomodülatör etkileri yanında onkojenik rolü de araştırılmıştır. Bazı çalışmalarda CMV enfeksiyonları ile mycosis fungoides, Sézary sendromu ve kolon kanseri gibi tümörlerin gelişmesi arasında bir ilişki olabileceği öne sürülmüştür (3). Buna karşın, Epstein-Barr virusunun lenfoma gelişimi ile ilişkisi iyi bilinmesine rağmen, CMV enfeksiyonları ile ilgili kanıtlar sınırlı düzeydedir. CMV ilişkili kronik enfeksiyonların doğrudan olmasa bile dolaylı yoldan lenfojeniz ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (3). Ancak, bu virüsün hematolojik hastalıkların gelişimindeki rolü,

diğer bir ifade ile onkojenik veya onkomodülatör potansiyeli hakkındaki bilgiler çok sınırlıdır (3).

Bağıışıklığı yeterli bireylerde, primer CMV enfeksiyonu tipik olarak hafif belirtilerle (enfeksiyöz mononükleoz benzeri) seyreder veya asemptomatiktir (3,19). CMV enfeksiyonunun genel popülasyonda çoğunlukla (%85-90) asemptomatik olarak geçirilmesi veya belirsiz klinik semptomlara neden olmasına rağmen, AIDS (edinsel bağışıklık yetmezliği sendromu; *acquired immune deficiency syndrome*) hastaları, transplant alıcıları ve gelişmekte olan fetüsler de dahil olmak üzere baskılanmış veya zayıf bağışıklığa sahip bireylerde başlıca fırsatçı enfeksiyonlara veya kalıcı hasarların gelişebildiği konjenital enfeksiyonlara neden olabilmektedir (Tablo 2.2) (1,5,14). Klinik CMV enfeksiyonu pnömoni, retinit, gastrointestinal hastalıklar ve vasküler bozukluklar gibi çok çeşitli hastalıklarla ilişkilidir (14). CMV ayrıca, önde gelen bir konjenital viral enfeksiyon nedenidir (5). Konjenital CMV enfeksiyonu gelişen bebeklerin yaklaşık %10-15'inde mental retardasyon, sarılık, hepatosplenomegali, mikrosefali, işitme bozukluğu ve trombositopeni gibi erken komplikasyonlar gelişebilmektedir (2,14). Enfekte bebeklerin ayrıca mental retardasyon, epileptik nöbetler, sensörinöral işitme kaybı, oküler anormallikler ve kognitif bozukluklar gibi uzun dönem nörogelişimsel sekeller için risk altında olduğu da gösterilmiştir (2,14).

Tablo 2.2. Semptomatik CMV enfeksiyonları ve sistemik etkileri (2,14).

Enfekte birey	Belirti ve bulgular	Komplikasyonlar
Sağlıklı yetişkin	Yorgunluk, ateş, boğaz ağrısı, kas ağrıları.	•Sindirim sistemi, karaciğer, beyin ve sinir sistemi ile ilgili sorunlar.
Zayıf bağışıklığı olan kişiler	Göz, akciğerler, karaciğer, özefagus, mide, bağırsaklar ve beyin ve santral sinir sistemini etkileyen problemler.	•Retinit (inflamasyon nedeniyle görme kaybı). •Kolon, özefagus ve karaciğer inflamasyonu da dahil olmak üzere gastrointestinal sistem sorunları. •Ensefalit ve miyelit dahil olmak üzere sinir sistemi sorunları. •Pnömoni.
Yenidoğan (konjenital enfeksiyon)	Erken doğum, düşük doğum ağırlığı, sarılık, hepatomegali ve karaciğer fonksiyonlarında bozulma, mor cilt lekeleri ve/veya döküntüler, mikrosefali, splenomegali, pnömoni, epileptik nöbetler.	•İşitme kaybı. •Mental retardasyon . •Görme sorunları. •Epileptik nöbetler ve koordinasyon eksikliği. •Kas güçsüzlüğü.
Kısaltmalar: CMV; İnsan sitomegalovirus.		

Primer CMV enfeksiyonu seronegatif hastalarda gerçekleşen ilk enfeksiyonu tanımlar, reaktivasyon ise daha önceden seropozitif olan hastalarda virüs tespitini ifade eder (3). Primer enfeksiyondan sonra virüs uzun süre boyunca vücutta enfeksiyona neden olmaksızın konakçı hücrelerinde latent formda kalabilirken (22), bu latent persistan (veya belli belirsiz alevlenmeler sergileyen kronik) CMV enfeksiyonunun, bazı çalışmalarda yaşlı erişkinlerde seroprevalansı %99'a kadar çıkan oldukça yaygın bir durum olduğu gösterilmiştir (19). Tekrarlayan CMV enfeksiyonları ise latent virüsün (endojen) yeniden aktivasyonundan veya yeni bir virüs ile enfeksiyondan (ekzojen) kaynaklanabilir (4,14,22). Özetle, tekrarlayan (*recurrent*) enfeksiyon, enfeksiyon kanıtı olan bir hastada en az 4 haftalık enfeksiyonsuz bir ara dönem sonrası CMV'nin tekrar saptanmasını ifade eder. Yeniden enfeksiyon (*reinfection*), farklı bir viral suş ile yeni bir enfeksiyona atıfta bulunurken, aynı viral suş (endojen) ile yeniden enfeksiyon geliştiğinde CMV reaktivasyonu olarak tanımlanır (3). Tüm hastalarda, latent CMV'nin reaktivasyonu dokulara zarar verebilmekte ve organ hastalığına yol açabilmektedir. Reaktif enfeksiyonlar ayrıca organ transplantasyonu alıcılarında greft reddi de dahil olmak üzere artmış mortalite ile ilişkili olup, olumsuz sonuçlara neden olan dolaylı immünomodülatör etkileri tetikleyebilmektedir (14).

CMV enfeksiyonları ile ilgili bir diğer önemli kavram “enfeksiyon” ve “hastalık” tanımlamalarıdır. CMV enfeksiyonu ve hastalığı tanımları ilk olarak 1993 yılında Paris'te düzenlenen 4. Uluslararası CMV Konferansı tutanaklarının bir parçası olarak geliştirilmiş ve yayınlanmıştır ve en son 2020'de olmak üzere aşamalı olarak güncellenmiştir (3). Enfeksiyon, biyolojik örneklerde CMV'nin saptanmasını içerir. Bu durumda, nakil sonrası hastaları izlerken enfeksiyon göstergesi olarak hastanın periferik kan örneklerinde; (•) CMV antijenlerinin bulunması “antijenemi”, (•) kan örneklerinin hücre kültürüne inokülasyonu sonrası üreme ve viral çoğalma “viremi” (•) veya kan örneklerinde viral DNA saptanması (DNAemi) gibi alt tanımlamaları belirlemek ayrıca önemlidir (3). CMV enfeksiyonlarının doğrudan klinik görünümü; asemptomatik viremiden, CMV sendromuna (ateş, halsizlik) ve invaziv CMV hastalığına (kolit, pnömoni, retinit, vb.) kadar değişir (20). Sonuç olarak her CMV enfeksiyonu hastalık tablosuna neden olmazken, CMV hastalığı tanımı organ tutulumunu (pulmoner, gastrointestinal, hepatik, retinal, renal, miyokardiyal, ensefalik, pankreatik, vb.) gösteren belirti ve/veya semptomların bulunmasını ve

etkilenen organ veya dokuda CMV varlığının saptanmasını (doğrulanmış tekniklerden bir veya daha fazlasının kullanılmasıyla) içerir (3).

CMV enfeksiyonlarının yukarıda bahsedilen doğrudan sonuçları dışında CMV enfeksiyonlarının "dolaylı etkileri" olarak tanımlayabileceğimiz klinik sonuçlar da araştırılmıştır. Bu etkiler klinik olarak daha az belirgindir, ancak özellikle organ nakli alıcılarında greft sağkalımını azalttığı, morbidite ve mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir (20). Enfeksiyonun dolaylı sonuçları arasında; (•) aktif CMV enfeksiyonlu hastalarda gelişen bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyonlar, (•) transplantasyon sonrası lenfoproliferatif bozukluk (•) greft disfonksiyonu ve başarısızlığı, (•) akut rejeksiyon, (•) kronik allogreft nefropatisi, (•) interstisyel fibroz ve tübüler atrofi, (•) transplant ve transplant ilişkili olmayan vasküler hastalık, (•) diyabet ve mortalite oranlarında artış gibi klinik durumlar yer alır.

2.1.7. Epidemiyoloji ve bulaş yolları

İnsanların önemli bir bölümünü yaşamlarının bir noktasında enfekte eden ve dünya çapında yaygın bir patojen olan CMV, tükürük, idrar, anne sütü ve diğer vücut sıvıları (seminal sıvı, servikal salgılar gibi) ile kişiler arası yakın temas veya virüslerin plasentayı geçip doğrudan fetüsü enfekte ettiği dikey geçiş yolları ile bulaşır (2,14). Ek olarak, solid organ ve kök hücre naklini takiben enfeksiyon bulaşı da mümkündür (23,24). CMV enfeksiyonlarının toplumsal yayılımında 2 yaş altı çocukların idrar ve tükürükleri ile virüsü saçmaları da önemli rol oynar (2,23). Küçük çocuklar, uzun süreler boyunca yüksek viral yüklerde CMV yaydıkları için özellikle hamile kadınlara bulaş için önemli bir risk kaynağıdır (25). Yenidoğanlarda ve 10 yaşındaki çocuklarda CMV saçılma prevalansının %11,0 ile %51,9 arasında değiştiği bildirilmektedir (23).

CMV seroprevalansı genel olarak; kadınlarda, ileri yaş gruplarında, düşük sosyoekonomik gelişmişlik düzeyine sahip topluluklarda ve gelişmekte olan ülkelerde daha yüksektir (2,23). Coğrafi bölge, etnik köken, kültürel alışkanlıklar ve eğitim düzeyi CMV seroprevalansını etkileyen diğer faktörler olarak incelenmiştir (23). Yapılan çalışmalar dünya genelinde incelenen popülasyona göre değişmek üzere CMV seroprevalansının %30'dan %90'ların üzerine değiştiğini göstermektedir (3). CMV ayrıca konjenital enfeksiyonların en sık karşılaşılan nedenlerinden biridir ve konjenital enfeksiyon riski maternal immünite ile ilişkili olup primer ve non-primer

enfeksiyonlarda konjenital enfeksiyon sıklığı sırasıyla %30-40 ve %1-2 olarak tahmin edilmektedir (2). CMV, ayrıca solid organ nakil alıcıları arasında en yaygın fırsatçı enfeksiyonu temsil eder (23).

2.1.8. Tanı yöntemleri

CMV enfeksiyonlarının tanısında kullanılan yöntemler hem çeşitlilik hem de etkinlik açısından her geçen gün iyileştirilmekte ve doğru ve etkili tedavi seçimine katkı sunmaktadır (20). CMV enfeksiyonları için tanı testleri; geçmiş maruziyeti gösteren serolojik testleri ve ek olarak kantitatif nükleik asit testleri, antijenemi, kültür ve histopatoloji dahil olmak üzere aktif hastalık tanı testlerini ve son olarak CMV enfeksiyonlarına karşı hücrel immün yanıtı yansıtan daha yeni immünolojik tanı yöntemlerini içerir (20,24). Test seçimini etkileyen faktörler arasında mevcut kaynaklar, teknik uzmanlık, hasta popülasyonu, test süresi, test edilen numune hacmi ve maliyet gibi çeşitli parametreler yer alır (20,24).

CMV seroprevalansının görece düşük olduğu yerlerde transplantasyon uygulamalarında nakil öncesi, tüm donörlere ve alıcılara CMV serolojisi testlerinin yapılması önerilmektedir (20). Anti-CMV IgG testlerinin spesifitesi, “IgM” veya “kombine IgG ve IgM” testlerine kıyasla daha güçlü olduğu için öncelikli olarak IgG testleri tavsiye edilmektedir. IgM için yanlış pozitif sonuçlar test özgüllüğünü önemli ölçüde azaltabildiği için nakil öncesi taramada bu testleri içeren son iki yaklaşım önerilmemektedir (20). Bununla beraber yüksek immün popülasyonlarda IgG testlerin tarama amaçlı kullanım etkinliği ayrı bir tartışma konusudur. CMV seroloji testlerinin karıştırıcıları arasında düşük immünoglobulin üretimi durumları, plazmaferez (yanlış negatif olma olasılığı daha yüksektir) veya kan ürünlerinin transfüzyonu (pasif antikor transferi yoluyla yanlış pozitif olma olasılığı daha yüksektir) gibi durumlar da yer alır (20). Bu nedenle transfüzyon öncesi alınan bir numune veya bir test sonucunun daha doğru olabileceği değerlendirilmektedir (20).

CMV enfeksiyonu veya hastalığı için risk altında olan kişiler önleyici (*preemptive*) strateji olarak adlandırılan bir yaklaşımla CMV enfeksiyonunun erken tespitini amaçlayan tanısal testlerle izlenebilir. Viral reaktivasyon sıklıkla bir kantitatif CMV-DNA testi ile veya bir antijenemi testi ile tespit edilmektedir. Vireminin dolaylı bir göstergesi olarak CMV pp65 antijenemi testi, önleyici tedaviyi başlatmada, klinik

hastalığın teşhisinde ve tedaviye yanıtı izlemede yardımcı olduğu gösterilen yarı kantitatif bir testtir. Subjektif sonuç yorumlama dahil olmak üzere test standardizasyonunun eksikliği ile ilgili sorunlar bulunmasına rağmen, bu testin uygulanması nispeten kolaydır ve pahalı ekipman gerektirmez. Sınırlamaları arasında hastanın nötropenik olması (bu test mutlak nötrofil sayısı 1000 nötrofil/ μ L'nin altındayken gerçekleştirilemez) ve kan örneğinin alındıktan sonraki 6-8 saat içerisinde işlenmesi gereken sınırlı stabilitesi yer alır (20). CMV antijenemi (pp65) testi geçmiş yıllarda önleyici tedavi için laboratuvar izleminde yaygın olarak kullanılmış olmakla birlikte, günümüzde CMV tanısı ve hasta izleminde moleküler testler altın standart testler haline gelmiş ve antijenemi testlerinin yerini almıştır (24,26). CMV-DNA temelli kantitatif testler hasta yönetiminde viral yük saptanması, önleyici tedavinin başlatılma kararının verilmesi, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ve tedavinin sonlandırılması kararlarının alınmasında kullanılır. Bu grupta yer alan testler ise görece pahalıdır ve özel ekipman ve deneyimli personel gerektirir. Kan örnekleri dışında biyopsi, bronkoalveolar lavaj ve BOS numuneleri dahil olmak üzere diğer vücut sıvıları ve dokuları, kültüre kıyasla potansiyel olarak daha hızlı ve yüksek duyarlılığa sahip CMV-DNA testleri ile incelenebilmektedir (20).

Önemli avantajlarına rağmen CMV-DNA testlerinde laboratuvar içi, laboratuvarlar arası ve testler arası sonuçların değişkenlikleri önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Ekstraksiyon metodu, örnek tipi (tam kan veya plazma), virüsün intakt veya fragmente olması, hedef gen bölgesinin özellikleri (tek gen, çok kopyalı gen, genetik değişkenlik derecesi) ve amplikon büyüklüğü test sonuçlarını etkileyen faktörlerdir (27). Bazı çalışmalarda primer dizisi kısa amplikon oluşturan kitler ile daha yüksek viral yük kantitasyon elde edildiği bildirilmiştir (26,28). CMV genotipleri için (örneğin genotip-3 izolatlarında) bazı tanı kitlerinin düşük ölçüm yaptığını bildiren veya olasılık olarak gören çalışmalar bulunmaktadır (26,28). Hedef gen bölgesinde mutasyon gelişmesinin de hastalarda izlem sürecinde viral kopya sayılarının olduğundan düşük ölçülmesine neden olabileceği bildirilmiştir (29). Viral yük, plazma ve tam kan numuneleri arasında önemli ölçüde değişebildiğinden (CMV-DNA, tam kanda daha erken ve genellikle daha büyük kantitatif miktarlarda tespit edilir), hastalar seri olarak izlenirken aynı numune tipi kullanılmalıdır. Plazmada, CMV-DNA'nın büyük çoğunluğu hücre dışında (%98-100) ve yüksek oranda küçük

boyutlarda fragmente formda bulunur (27). Plazmadaki fragmente (≤ 100 baz çifti) amplikonlar, büyük amplikonlara (>250 baz çifti) göre daha fazla amplifiye olmakta ve bu DNA'lar uzun amplikon tasarımı testlerle saptanamayabilmektedir (26,27). Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) CMV standardı intakt virüs içerdiğinden bu ve benzeri durumların sonuçlar arasında farklılıklara neden olabileceği akılda tutulmalıdır. Sonuç olarak, mevcut moleküler testlerin sunduğu sonuçlar arasındaki büyük varyasyonlar nedeniyle, CMV'ye karşı antiviral tedavi başlatılması için eşik değer konusunda evrensel bir fikir birliğine varılamamıştır (24,26).

Yakın zamana kadar uluslararası bir referans standardının olmaması nedeniyle farklı test merkezlerinden elde edilen sonuçlar arasında büyük farklılıklar görülmüştür. Bu farklılıklar nedeniyle viral yükün artıp artmadığını (veya düşüşünü) belirlemek için farklı test alanlarından elde edilen sonuçların karşılaştırılması bazen mümkün olamamakta ve bu durum klinik karar verme için geniş çapta uygulanabilir eşiklerin oluşturulması önündeki en önemli engel olarak görülmektedir. Bu nedenle nakil merkezlerinin tek bir test yöntemini kullanması ve sonuçlarını bu tek değerlendirme tablosu içinde karşılaştırması önerilmektedir (20). CMV-DNA testleri için uluslararası ilk standart Kasım 2010'da DSÖ tarafından geliştirilmiş ve onaylanmıştır (20,26). Standartlaştırılmış miktarda CMV-DNA içeren bu uluslararası standart, laboratuvarların ve üreticilerin viral yük değerlerinin doğruluğunu değerlendirmesine ve geliştirdikleri testleri kalibre etmelerine olanak sunmuştur. Böylece viral yük değerlerinin laboratuvarlar arasında uyumluluğunun sağlanması amaçlanmaktadır. Test sonuçlarının kopya yerine uluslararası birimler (*international unit*, IU) olarak raporlanabilmesi ile çeşitli test platformlarından karşılaştırılabilir sonuçlar elde edileceği öngörülmektedir (20). DSÖ tarafından geliştirilen ve kullanıma sunulan uluslararası standartların test sonuçları arasında beklenen uyumu sağlayıp sağlayamadığı konusundaki araştırmalar ise halen devam etmektedir (26,30).

CMV kültürü sonuç alma süresinin uzunluğu (yavaş), maliyetli oluşu ve düşük duyarlılığı nedeni ile rutin tanıda tercih edilmemektedir. Ayrıca bir dezavantaj olarak seropozitif kişilerin, özellikle stres zamanlarında vücut sekresyonlarında CMV saçabilmesi nedeniyle aktif hastalığı yansıtmayan pozitif kültür sonuçları elde edilebilmektedir (20). Bir diğer tanı yaklaşımı olarak immünohistokimya testleri, tanısal duyarlılığı en üst düzeye çıkarmak için CMV enfeksiyonundan şüphelenilen

biyopsi örneklerinde yapılması önerilen testlerdir. Biyopsi materyalinde veya bronkoalveolar lavaj numune hücrelerinde inklüzyon cisimciklerinin veya viral antijenlerin tanımlanması, özellikle pozitif bir kültür ile birlikte CMV hastalığı için spesifiktir. Kolit veya hepatit gibi bir doku invaziv CMV hastalığı, immünohistokimya veya in-situ DNA hibridizasyonu ile doğrulanabilir. Bununla beraber, bu testlerde kullanılan farklı antikorların duyarlılığı değişkendir ve sonuçlar taze ve formalinle sabitlenmiş parafine gömülü dokular arasında farklılıklar gösterebilmektedir (20).

2.1.9. Tedavi yöntemleri ve koruyucu önlemler

CMV enfeksiyonları için tedavi gereksinimi olabilecek risk altındaki kritik hastalar; yoğun bakım ünitesi hastaları, primer immün yetmezliği olan kişiler, bağışıklık sistemi bozukluklarından kaynaklı ikincil immün yetmezliği olan hastalar ve immünosupresif tedavi alanlar olarak tanımlanabilir (23). CMV, organ nakli sonrası en sık görülen enfeksiyondur ve morbidite, mortalite ve greft sağkalımı üzerinde önemli etkileri vardır. Bu nedenle aktif CMV enfeksiyonlarının önlenmesi, tanı ve tedavisi, transplant sonuçlarının iyileştirilmesinde önemlidir (20). Virüsün spesifik replikasyon döngüsü, genom mutasyonları ve latent enfeksiyon karakteristikleri nedeniyle CMV enfeksiyonlarının tedavi edilmesi çeşitli zorluklar içerir (14). Yakın zamandaki gelişmelere rağmen, aktif CMV enfeksiyonlarını tedavi etmek için kullanılan mevcut ilaçların etkinlikleri sınırlıdır ve günümüzde kullanılan tedavi yaklaşımları latent enfeksiyonların eradikasyonu için yetersiz kalmaktadır (14). CMV ilişkili hastalıkların tedavisi için onaylanmış mevcut antiviraller ise doz sınırlayıcı toksisite ve antiviral direnç gelişmesi nedenleri ile sınırlı etkinliğe sahiptir ve henüz virüse karşı etkili bir aşı veya immünglobulin temelli tedavi mevcut değildir (1).

CMV enfeksiyonlarının antiviral tedavisi için onaylanmış mevcut ilaçlar arasında nükleozit analogu gansiklovir, nükleotit analogu sidofovir ve pirofosfat analogu foskarnet gibi viral DNA polimeraz inhibitörleri yer alır (14). Tüm bu ilaçların oral biyoyararlanımı düşüktür ve doza bağlı toksisiteleri ve çapraz direnç sorunları nedeniyle etkinliği artırılmış ve daha az yan etkiye sahip yeni antiviral ajanların geliştirilmesine gereksinim duyulmaktadır (14). Günümüzde, intravenöz gansiklovir CMV enfeksiyonları için halen ilk tercih tedavi seçeneğidir (14). Konjenital CMV enfeksiyonlarının valgansiklovir (oral) ile tedavisi, bu çocuklar için hem ışırtı hem

de nörolojik sonuçları olumlu yönde geliştirmiştir (31). Gansiklovir ve valgansiklovir, CMV enfeksiyonlarının ve transplant alıcılarındaki hastalıkların hem önlenmesi hem de tedavisi için kullanılırken, letermovir etkinliği iyileştirilmiş ve daha az toksik bir ilaç olarak geliştirilmektedir (31). CMV DNA polimerazı yerine CMV terminaz kompleksini hedefleyen yeni bir antiviral olan letermovir CMV enfeksiyonlarının profilaksisi için onaylanmıştır (14). Organ nakli alıcıları ve insan immünyetmezlik virusu (HIV; *human immunodeficiency virus*) enfeksiyonlu hastalar için umut vadeden bu yeni ilaç hematopoetik kök hücre alıcılarında ve akciğer transplantasyonu alıcılarında CMV profilaksisi veya tedavisi için klinik olarak denenmiştir (14). Bu gelişmelere rağmen, geç başlangıçlı CMV hastalığı, özellikle de pnömoni tedavisindeki sorunlar halen devam etmektedir (31). Bu nedenle, her iki popülasyondaki çalışmalar yeni antiviral ajanlara duyulan ihtiyacı ve HIV enfeksiyonlarının tedavisinde faydalı olduğu gösterilen kombinasyon terapilerinin gerekliliğini göstermektedir (31). Monoklonal antikorlar, sirtuinler, maribavir ve siklopropovir geliştirilmeye devam eden yeni antiviral tedavi örnekleridir (14,31). Transkripsiyon aktivatör benzeri efektör nükleazlar (TALEN'ler) ve kümelenmiş düzenli aralıklı kısa palindromik tekrarlar (CRISPR)/Cas9 endonükleaz sistemi gibi yeni stratejiler de CMV'nin ilişkili hastalıkları tedavi etmek için üzerinde çalışılan diğer konu başlıklarıdır (14).

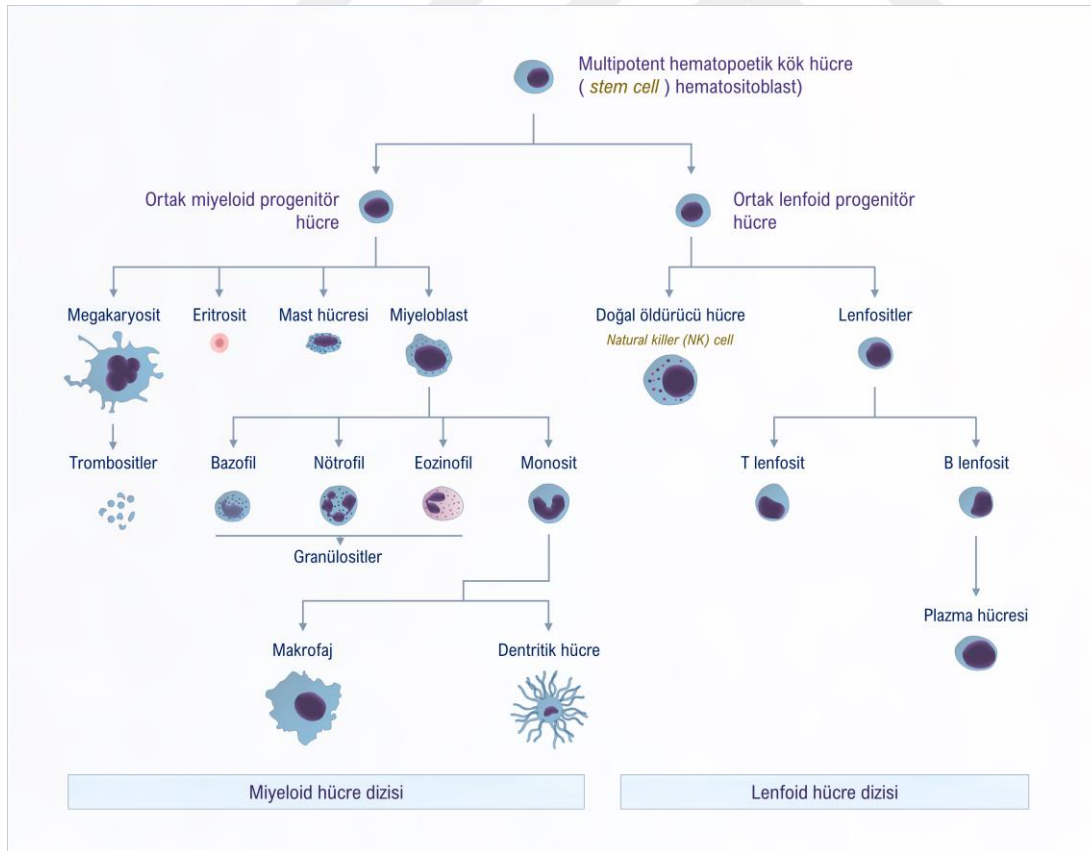
CMV enfeksiyonlarının önlenmesi için iki temel yaklaşım vardır. Birincisi üniversal profilaksi, ikincisi ise önleyici (*preemptive*) tedavidir (20). Üniversal profilaksi, belirli bir süre boyunca bir kohorta (verici ve/veya alıcı CMV için seropozitif olduğunda) veya bir kohortun tanımlanmış bir alt kümesine (donörler seropozitif olduğunda ve alıcılar CMV için negatif olduğunda yalnızca en yüksek risk alt kümesine) profilaksi dozunda antiviral ilaç verilmesini içerir (20). Önleyici tedavi ise transplantasyondan sonraki ilk birkaç ay boyunca veya rejeksiyon tedavisinden sonra haftalık veya iki haftada bir yapılan seri testler sonrasında belirli bir tanımlanmış pozitif eşığa ulaşıldığında tedavi dozunda başlatılan antiviral ilaç uygulaması olarak tanımlanır (20).

CMV enfeksiyonlarının küresel yaygınlığı yanında değişken klinik seyri ve konjenital enfeksiyonlarla ilişkili uzun vadeli sekel potansiyeli göz önüne alındığında, CMV aşılarının geliştirilmesine özel önem atfedilmiştir (23). Ancak, aşı geliştirme

çalışmaları uzun yıllardır üzerinde çok çaba sarf edilen bir konu olmasına rağmen, henüz başarılı bir aşı adayı geliştirilememiştir ve şu ana kadar lisanslı bir CMV aşısı bulunmamaktadır (14). Şimdiye kadar klinik deneylerde değerlendirilen CMV aşıları, maternal primer enfeksiyona karşı sadece ~%50 etkinlik gösterebilmiştir ve CMV prevalansını önemli ölçüde azaltmak için daha yüksek aşı etkinliğinin gerekli olduğu varsayıldığından mevcut aşı adayları henüz onay alamamıştır (25).

2.2. Hematolojik Maligniteler

Hematolojik malignitelerin ortak özelliği belirli kan hücrelerinin genellikle gen mutasyonları ile ilişkili olarak kontrolsüz olarak çoğalmaları ile ortaya çıkmalarıdır (32). Hematolojik maligniteler kan hücrelerinin üretildiği yer olan kemik iliği orijinli olabileceği gibi, bu hücrelerin göç ettiği lenfatik sistemden de köken alabilmektedir. Bu hücrelerin vücudun hemen tüm bölümlerine yayılmış olması ve hücre çeşitliliği nedeni ile farklı özellikler sergileyen çok sayıda hematolojik malignite tanımlanmıştır.



Şekil 2.2. Hematolojik malignitelerin orijinlerine göre sınıflandırılmasında temel alınan hematopoez süreci (33).

Hastalık türlerinin tanımı ve teşhisi, çoklu klinik ve patolojik parametrelere dayandırılmaktadır. Hastalıkların tanımlanması ve sınıflandırılması dünya genelinde uygulanabilir perspektifler oluşturmada önemlidir. DSÖ bu standardı sağlamak adına hematolojik maligniteleri moleküler biyoloji temelinde kanıta dayalı olarak sınıflandırmaktadır. Hematolojik maligniteleri tek bir ilişkisel veri tabanında (*single relational database*) hiyerarşik olarak tanımlamayı amaçlayan DSÖ, yeni keşiflerle beraber mevcut sınıflandırma sistemini güncellemeye devam etmektedir. Son güncel DSÖ raporu 2022 yılında yayınlanmıştır (34,35). DSÖ sınıflandırması genel olarak iyi huyludan kötü huyluya doğru akan ve kategoriye (olgun B-hücreli), aileye/sınıfa (büyük B hücreli lenfomalar), tipe (hastalık/tümör) ve alt tipe (diffüz büyük B hücreli lenfoma) doğru dallara ayrılan köken temelli (*lineage-based*) bir çerçeveyi takip etmektedir. Baskın klinik özellikler, tedavi edilmemiş hastalığın genel özellikleridir ve akut, kronik, sitopeniler (miyelodisplazi) ve sitozlar (miyeloproliferasyon) gibi tanımlayıcı kavramları içerir (34). DSÖ tarafından yayınlanan Hematolenfoid Tümör Sınıflandırması'nın bir özeti Tablo 2.3 ve Tablo 2.4'te sunulmuştur (6,34).

Tablo 2.3. DSÖ sınıflandırması (2022): Miyeloid ve histiositik/dendritik neoplazmalar.	(34)
Miyeloproliferatif maligniteler	
Kronik miyeloid lösemi	
Polisitemia vera	
Esansiyel trombositemi	
Kronik nötrofilik lösemi	
Kronik eozinofilik lösemi	
Juvenil miyelomonositik lösemi	
Miyeloproliferatif maligniteler (tanımlanmamış, diğer)	
Mastositozlar	
Miyelodisplastik maligniteler (önceki adı ile miyelodisplastik sendromlar)	
Miyelodisplastik / miyeloproliferatif maligniteler	
Akut miyeloid lösemiler (<i>çok sayıda alt tipi var</i>)	
Miyeloid sarkom	
Sekonder miyeloid maligniteler	
Eozinofili ve tirozin kinaz gen füzyonları olan miyeloid/lenfoid neoplazmalar	
Belirsiz soydan gelen akut lösemi ve karışık fenotip akut lösemi	
Histiyositik / dendritik hücre neoplazmaları	
Miyeloid neoplaziye eğilimli genetik tümör sendromları (Fankoni anemisi)	
DSÖ; Dünya Sağlık Örgütü.	

Tablo 2.4. DSÖ sınıflandırması (2022): Lenfoid neoplazmalar.	(35).
B-hücre lenfoid proliferasyonları ve lenfomalar	
B hücre baskınlığı olan tümör benzeri lezyonlar	
Öncül B hücreli neoplazmalar	
B-lenfoblastik lösemi/lenfoma tipleri	
Olgun B hücreli neoplazmalar	
Kronik lenfositik lösemi/küçük lenfositik lenfoma	
Tüylü hücreli lösemi	
Foliküler lenfoma	
Mantle hücreli lenfoma	
Büyük B hücreli lenfomalar	
Burkitt lenfoma	
Hodgkin lenfoma	
Diğerleri	
Plazma hücreli neoplazmalar ve paraproteinli diğer hastalıklar	
Monoklonal gamopatiler	
Plazma hücreli neoplazmalar	
Plazma hücreli miyelom (önceki adı multiple miyelom)	
Diğerleri	
T-hücreli ve NK-hücreli lenfoid proliferasyonları ve lenfomalar	
Lenfoid dokuların stroma kaynaklı neoplazmaları	
DSÖ; Dünya Sağlık Örgütü. NK; Doğal Öldürücü (<i>Natural Killer</i>)	

Özetle hematolojik maligniteler hücresel orijinlerine göre ve moleküler ve genetik özelliklerine göre “miyeloid ve histiositik/dendritik neoplazmalar” ve “lenfoid neoplazmalar” olarak iki ana gruba ayrılmıştır (34,35). Güncel literatürde birinci grup neoplazmalar miyelodisplastik ve miyeloproliferatif hastalıklar olarak ve ikinci grup hastalıklar lenfomalar ve lösemiler olarak alt gruplara ayrılarak ele alınmaktadır. Moleküler ve genetik temelli sınıflandırmalar dışında hematolojik maligniteler daha az karmaşık bir şekilde hastalığın nerede geliştiği, hangi hücrelerden kaynaklandığı ve klinik özelliklerine göre de sınıflandırılmaktadır. Bununla beraber hematolojik maligniteler bazen keskin sınırlarla birbirinden ayrılamaz ve bazı hastalıklar bu sınıflar arasındaki kesişim alanlarında yer alabilir.

2.2.1. Hematolojik malignitesi olan hastalarda CMV enfeksiyonları

İnsan vücuduna iyi uyum sağlayan virüslerden biri olan CMV çoğunlukla asemptomatik olarak geçirilen ilk enfeksiyondan sonra viral aktivitenin çok düşük seviyelerde olduğu latent enfeksiyon oluşturma yeteneği ile konakçısına en az düzeyde zarar veren ve böylece konakçının yaşamı boyunca virüsün hücresel düzeylerde

varlığını devam ettirdiği sessiz bir moda geçer (3). Ancak bu sessizlik, AIDS hastaları, transplant hastaları ve malignitesi olan hastalar gibi bağışıklığı baskılanmış hasta gruplarında kaybolmakta ve reaktif olan virüs ciddi hastalık tabloları ile ortaya çıkabilmektedir (1,5,14).

Bilimsel literatürde yer alan çalışmalar temel olarak allojenik kök hücre nakli (AKHN) uygulanan hasta kohortunda gözlemlenen CMV reaktivasyonuna odaklanmış olsa da, hematolojik hastalıkların genelinde CMV enfeksiyonları ve reaktivasyonu artan ilgi ile önemli bir konu başlığı olmuştur (3). Son yıllarda graft kompozisyonunu ve işlevselliğini manipüle etmek için daha fazla sayıda yeni ilaçların kullanılmasıyla beraber klinik ortamlarda yeni transplant modaliteleri de aşamalı olarak uygulanmaya başlanmıştır (3). Tüm bu gelişmelerin sonucunda immünsüpressif ilaçların yaygın kullanımı nedeniyle, CMV enfeksiyonları dünya genelinde hematolojik maligniteli hastalarda en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biri haline gelmiştir (6). Hematolojik malignitesi olan hastalar için CMV enfeksiyonlarının görülme sıklığı ve risk faktörleri “hematopoietik kök hücre nakli yapılan hastalarda” ve “nakille ilişkili olmayan diğer hematolojik hastalıklarda” farklı özellikler sergilemektedir (36). Kök hücre nakli olan hastalarda CMV reaktivasyonu ile en çok ilişkili olduğu gösterilen risk faktörleri sırasıyla; nakil öncesi seropozitiflik, CD34+ seçilmiş otogreftler, toplam vücut ışınlaması ve alemtuzumab, fludarabin veya bortezomib ile önceden tedavi olarak gözlemlenmiştir (36). Diğer olası risk faktörleri olan rituksimab ile önceden tedavi, T hücreli lenfomalar ve nakil öncesi HBc-IgG seropozitifliği ise halen tartışılmaktadır (36). Nakil yapılmayan hastalarda ise veriler çok daha heterojendir; bu nedenle bu hasta grubunda CMV enfeksiyon insidansını ve risk faktörlerini belirlemek daha zordur. Genel olarak, nakil olmayan hastalarda CMV enfeksiyonu/re-aktivasyon oranının %2 ile %67 arasında değiştiği bildirilmektedir. Muhtemel risk faktörleri arasında yüksek doz steroidler, ilerlemiş hastalık, hastaların düşük performans durumu ve alemtuzumab, fludarabin, bortezomib ve rituksimab ile tedavi en alakalı risk faktörleri olarak değerlendirilmektedir (36). Reaktivasyonla ilişkili risk faktörlerini belirlemeye yönelik çalışmaların ve literatür verilerinin artması ile riskli grupların önleyici ve profilaktik tedaviye alınma kararının daha kolay verilebileceği, riskli hastaların izlenmesi ile CMV enfeksiyonları ile ilişkili olumsuzlukların önlenmesi ve mortalite ve morbidite oranlarının azaltılması mümkün olabileceği düşünülmektedir.



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Çalışma Onayları

“Hematolojik Malignitesi Olan Hastalarda CMV-DNA Pozitiflik Oranlarının ve Reaktivasyonla İlişkili Olası Risk Faktörlerinin Araştırılması” konulu Tıbbi Mikrobiyoloji yüksek lisans tez konusu T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Sağlık Bilimleri Enstitüsü’nün 16.02.2022 tarih ve 151 (06) sayılı toplantısında 2310 sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile kabul edilmiştir (EK 1). Ankara Valiliği İl Sağlık Müdürlüğü Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi Bilimsel Araştırma Değerlendirme Kurulu’nun (BADEK) 17.03.2022 tarih ve 5 nolu toplantısında kabul edilen çalışmaya (EK 2), SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nun: 11.05.2022 tarih ve 2022-48 sayılı kararı ile (EK 3) etik kurul onayı alındıktan başlanmıştır.

3.2. Çalışma Tasarımı ve Araştırma Planı

Bu tez çalışmasında laboratuvarımıza ait CMV-DNA test sonuçlarının geriye dönük (retrospektif) olarak incelenmesi planlandı. Tüm analizler hastaların rutin test sonuçları üzerinden yapıldı. Çalışma, hastalar için herhangi bir ek test istemi veya invaziv/non-invaziv işlem yapılmaksızın 4 aşamada yürütüldü:

1. Çalışmanın ilk aşamasında 2016 (Kasım) - 2022 (Şubat) tarihleri arasında laboratuvarımıza çalışılan tüm CMV-DNA test istemleri incelendi ve uygun ve yeterli örnekler ile rutin laboratuvar standartlarında çalışılan ve raporlanan toplam 10 418 test sonucu olduğu belirlendi.
2. İkinci aşamada hastaların takip testleri incelendi ve aynı hasta için çalışılan tüm testler istem tarihine göre sıralandı. En az bir test sonucu olduğu belirlenen 2 780 farklı hasta major hastalıklarına göre 4 ana grupta sınıflandırılarak test istemlerinin hastalık gruplarına göre dağılımı belirlendi. Hastalık grupları:
 - (1) Hematolojik maligniteler,
 - (2) Malignite ile ilişkisi olmayan hematolojik hastalıklar,
 - (3) Diğer malign hastalıklar (hematoloji dışı),
 - (4) Hematoloji veya malignite ile ilişkisi olmayan diğer hastalıklar.

3. Üçüncü aşamada “hematolojik maligniteler” dışındaki diğer üç hastalık grubunda yer alan hastalar ve tüm çocuk hastalar (<18 yaş) çalışma dışı bırakıldı ve çalışmanın ileri aşamalarına geçildi.
4. Dördüncü aşamada hematolojik maligniteli erişkin hastalardan izlem verilerine erişilebilen 270 hastayı kapsayan çalışma grubu oluşturuldu ve bu hastaların; demografik verileri, tekrarlayan CMV-DNA test sonuçlarındaki değişimler (kök hücre nakli öncesi ve sonrası veya immün süpresif tedavi öncesi ve sonrası reaktivasyon durumları gibi), CMV IgG ve IgM test sonuçları, CMV reaktivasyonu ile ilişkili olabilecek diğer karakteristik klinik ve/veya laboratuvar özellikleri (örneğin hastalık alt tipi, eşlik eden diğer enfeksiyonlar, lökopeni vd.) ve tedavi uygulamaları (radyoterapi/kemoterapi, steroid kullanımı) ile CMV-reaktivasyonu arasındaki ilişkiler incelendi.

Hematolojik malignite tanılı ve CMV-DNA test raporu bulunan, ancak hastane bilgi sistemindeki kayıtlarında eksiklik olan hastalar ile hastanemizde çok kısa süre bulunan ve takip ve tedavileri dış merkezlerde yapılan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca raporlanmış CMV-DNA test sayısı 3’ten az olan hastalar da çalışma grubuna ve risk analizlerine dahil edilmedi. Hematolojik malignitesi olan hasta grubunun demografik verileri ve klinik özellikleri hastane bilgi sistemi üzerinden incelendi ve elde edilen sonuçlar ulusal ve uluslararası çalışma verileri ile karşılaştırıldı.

3.3. Çalışmada Kullanılan Gereçler ve Cihazlar

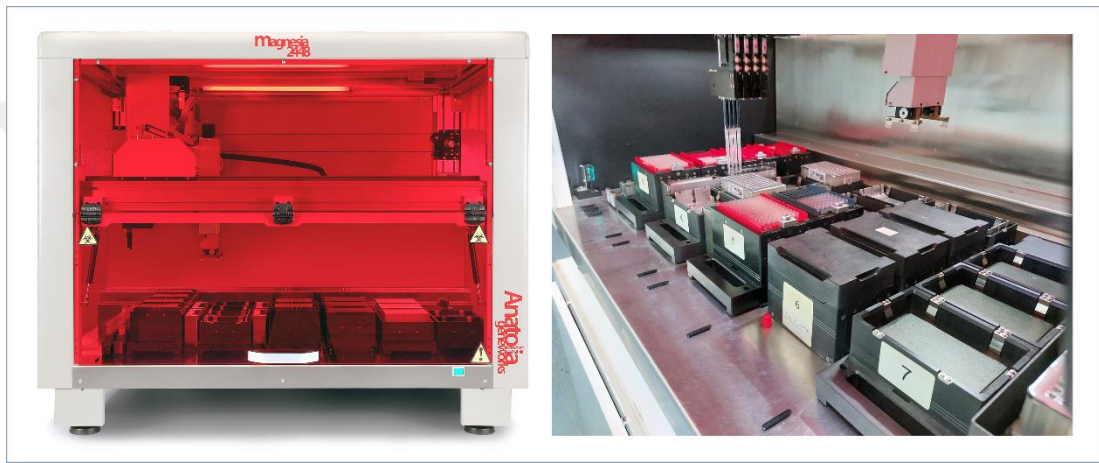
Çalışma boyunca sonuçlarını incelediğimiz testlerin tümü aynı laboratuvarında, aynı cihaz ile ve aynı test kiti kullanılarak çalışılmış ve sonuçlandırılmıştır.

Anatolia Magnesia 2448 nükleik asit izolasyon robotu

Anatolia Magnesia 2448 cihazı (Anatolia Geneworks, Türkiye) manyetik partikül teknolojisi ile klinik örneklerden DNA izolasyonu yapmak için tasarlanmıştır (Tablo 3.1). Anatolia Magnesia 2448 cihazı; (•) mikrolept çalkalayıcı/inkübatörler, (•) Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR; *Polymerase Chain Reaction*) tüpleri ve reaktif kapları için soğutma modülleri, (•) numunelerin ve reaktiflerin aktarılması ve karıştırılması için tek kullanımlık uçlarla donatılmış olup, kontaminasyona karşı ve materyal transferine yönelik yüksek hassasiyetli 4 kanallı pipetleme sistemine sahiptir.

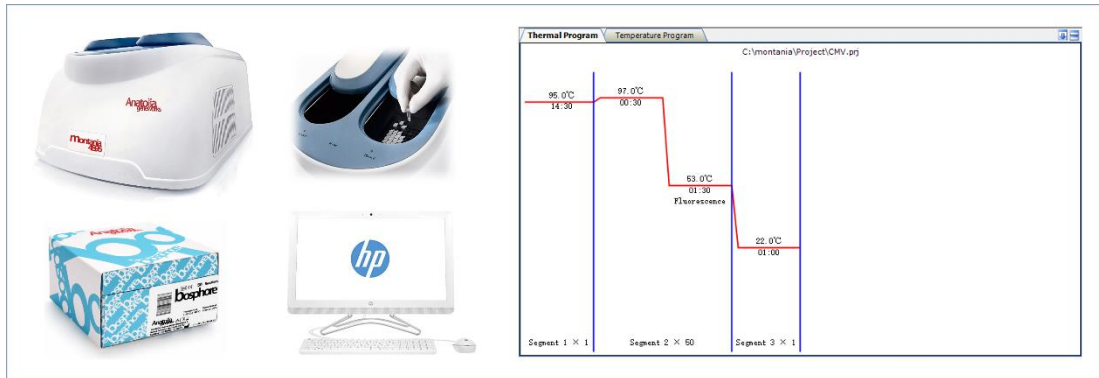
Tablo 3.1. Anatolia Magnesia 2448 nükleik asit izolasyon robotu.

Metot		Manyetik boncuklu tam otomatik izolasyon
Kapasite		Aynı anda 2 farklı parametre için işlenmek üzere 1-48 örnek
Örnek hacmi		500 µl
Elüsyon hacmi		80 µl
Soğutucu blok	3 adet	PCR reaktifleri, izole edilmiş DNA/RNA ve PCR pleytleri
Isıtıcı/çalkalayıcı	3 adet	Ortam sıcaklığı ile 105°C arasında sıcaklık kontrolü
Ultraviyole lamba	3 adet	Tüm çalışma tezgahı üzerinde maksimum verim
Barkod okuyucu	2 adet	Örnekler ve reaktifler için
PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu (<i>Polymerase Chain Reaction</i>)		

**Şekil 3.1.** Magnesia® 2448 nükleik asit izolasyon ve PCR setup robotu.

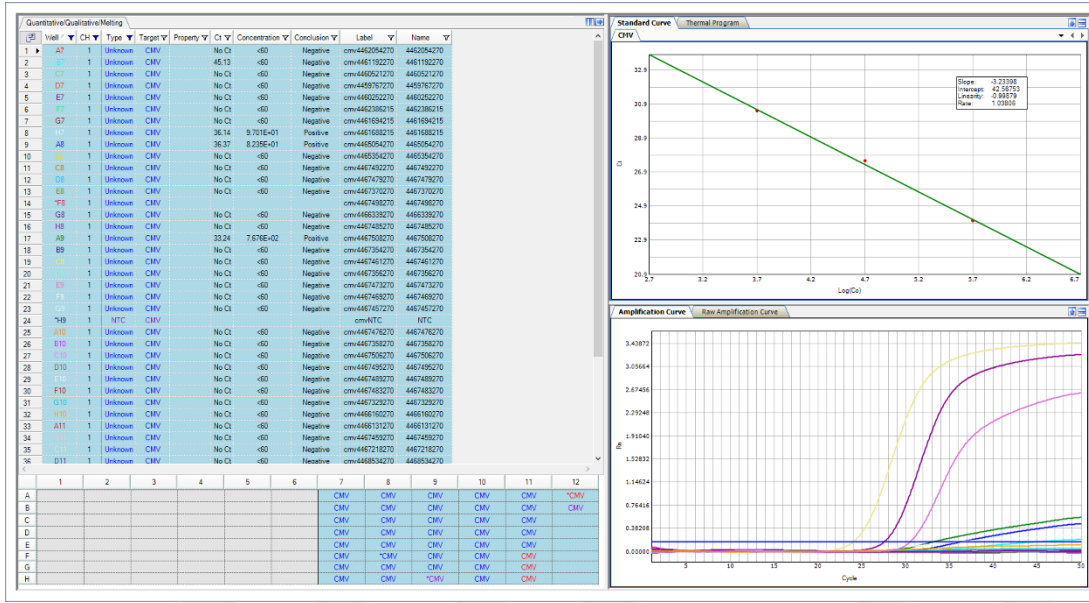
Anatolia Geneworks Montania 4896 real-time PCR Cihazı

Montania 4896 (Anatolia Geneworks, Türkiye) gerçek zamanlı bir termal döngü cihazı olup reaksiyon sırasında toplanan verileri otomatik olarak analiz etmektedir.

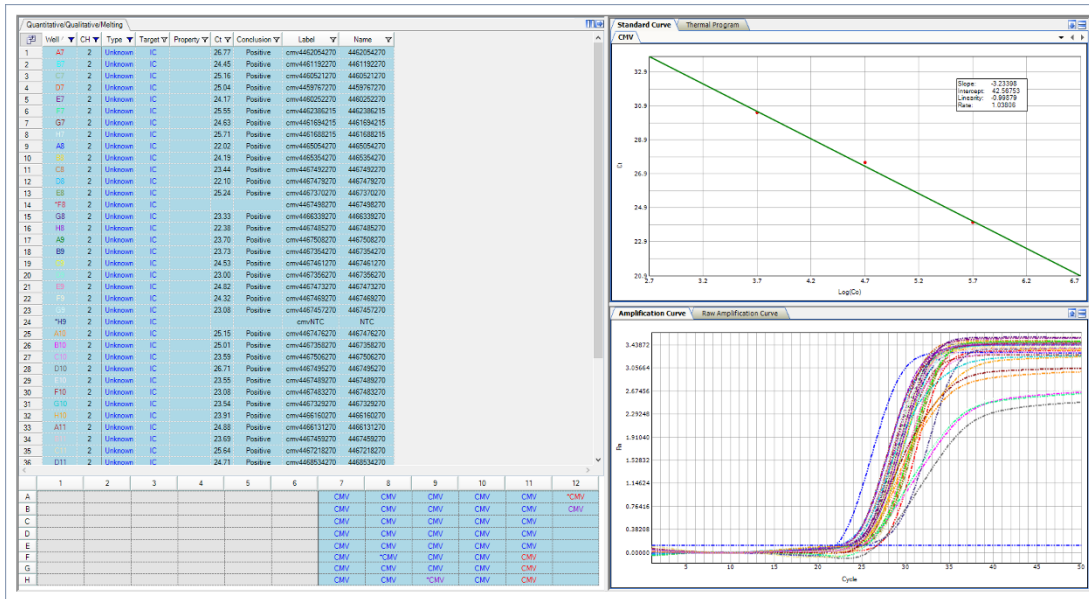
**Şekil 3.2.** Montania 4896 real-time PCR cihazı ve CMV-DNA kiti için PCR döngüleri.

Bosphore® CMV Kantifikasyon Kiti

Bosphore® CMV Kantifikasyon Kiti (Anatolia Geneworks, Türkiye) real-time PCR temelli bir CMV tanı kitidir. Kit, serum ve plazma gibi insan biyolojik örneklerinde tüm CMV genotiplerinin viral DNA'sını saptayabilmekte ve kantitasyon yapabilmektedir.



Şekil 3.3. CMV kiti kantifikasyon standartlarına ait amplifikasyon eğrileri.



Şekil 3.4. CMV kiti internal kontrollerine ait amplifikasyon eğrileri.

Bosphore® CMV Kantifikasyon Kiti ile CMV genomunun DNA polimeraz geninin bir bölümü çoğaltılır ve amplifikasyon ürünleri floresans saptama FAM (6-*carboxy fluorescein*) filtresi kullanılarak saptanır. Kopya sayısı 60 kopya/ml ve üzeri olan örnekler pozitif kabul edilir. Kit, nükleik asit izolasyonu ve PCR inhibisyonunu kontrol etmek için bir internal (iç) kontrol barındırmaktadır. DNA izolasyonu sırasında ya da reaksiyon karışımı (*master mix*) hazırlanırken eklenebilen internal kontrolün amplifikasyon verisi, HEX (*hexachloro-fluorescein*) filtresi ile görüntülenmektedir.

3.4. Çalışma Grubunda Kategorik Tanımlamalar

- Çalışma grubunun CMV-IgG pozitif hastalardan oluştuğu öngörülerek CMV-DNA pozitifliği saptanan ve izlem verilerine göre CMV enfeksiyonu olarak değerlendirilen hastalar (*çok düşük olasılıklı primer enfeksiyonlar göz ardı edilerek*) CMV reaktivasyonu olarak tanımlandı.
- Kök hücre nakli almayan hastalar: CMV-DNA testleri ile yapılan izlem süreçlerinden uzun süre (> 5 yıl) önce yapılan nakiller, gelecekte yapılması planlanan ancak CMV-DNA test izlem epizotlarında henüz nakil almamış hastalar ve hiç nakil almayan veya nakil planı olmayan hastalar “kök hücre nakli almayan hastalar” olarak tanımlandı.
- Hastalık alt tipleri ile CMV reaktivasyon oranlarının karşılaştırmalı analizlerinin yapılabilmesi için DSÖ Hematolenfoid Tümör Sınıflandırması ve güncel literatür verileri temelinde (6,34,35,37); hematolojik malignite tanıları “orijinlerine ve klinik özelliklerine” göre 7 ana başlıkta yeniden gruplandırıldı ve sonuçlar karşılaştırıldı.
- Steroid kullanımı: Lokal steroid kullanımı (yumuşak doku, göz damlası) ve kısa süreli steroid uygulamaları hariç bırakılarak 1 mg/kg’dan ve beş günden fazla sistemik steroid tedavisi alınması yüksek doz steroid kullanımı olarak tanımlandı.
- Viral yük: Karşılaştırmalı analizlerde periferik kan CMV-DNA kopya sayıları mililitrede 10^3 ve altında olan hastalar düşük viral yüklü hastalar, 10^4 ve üzerinde olan hastalar ise yüksek viral yükü olan hastalar olarak tanımlandı.
- Ko-enfeksiyon; hastaların takip sürecinde CMV reaktivasyonu olup olmadığına bakılmaksızın, maligniteli hastalarda CMV dışındaki mikroorganizmalar ile gelişen enfeksiyonlar ko-enfeksiyon olarak tanımlandı. Ko-enfeksiyonlar bakteriyel, fungal ve viral etkenler olarak kategorize edildi ve her bir mikroorganizma grubu enfeksiyonun etkilediği sisteme göre ayrıca alt kategorilerde gruplandırıldı.

• CMV enfeksiyonu, CMV sendromu ve CMV hastalığı tanımlamaları: Tüm CMV-DNA test sonuçları negatif olan hastalar, CMV-IgG ve CMV-IgM test sonuçlarına bakılmaksızın (*hastaların tamamına yakınının IgG pozitif olması ve IgM testlerinin düşük duyarlılığı nedeni ile*) “**CMV enfeksiyonu olmayan**” hastalar şeklinde tanımlandı. CMV-DNA pozitifliği saptanan, ancak klinik ve laboratuvar değerlendirmeler sonucunda antiviral tedavi gereksinimi olmadığı değerlendirilen ve sadece CMV-DNA test izlemi yapılan hastalar “**CMV enfeksiyonu**” olarak tanımlandı. Hematolojik maligniteli hasta grubunda CMV sendromu ve CMV hastalığı tanısındaki güçlükler ve çoğunlukla histopatolojik kanıtları ortaya koyan test sonuçlarının bulunmaması nedeni ile CMV reaktivasyonu saptanan ve klinik ve laboratuvar değerlendirmeler sonrası antiviral tedavi başlanan hastalar (*önleyici tedavi alan hastalar ve CMV hastalığı nedeni ile antiviral tedavi alan hastalar dahil olmak üzere*) “**tedavi gereksinimi olan hastalar**” olarak kategorize edildi.

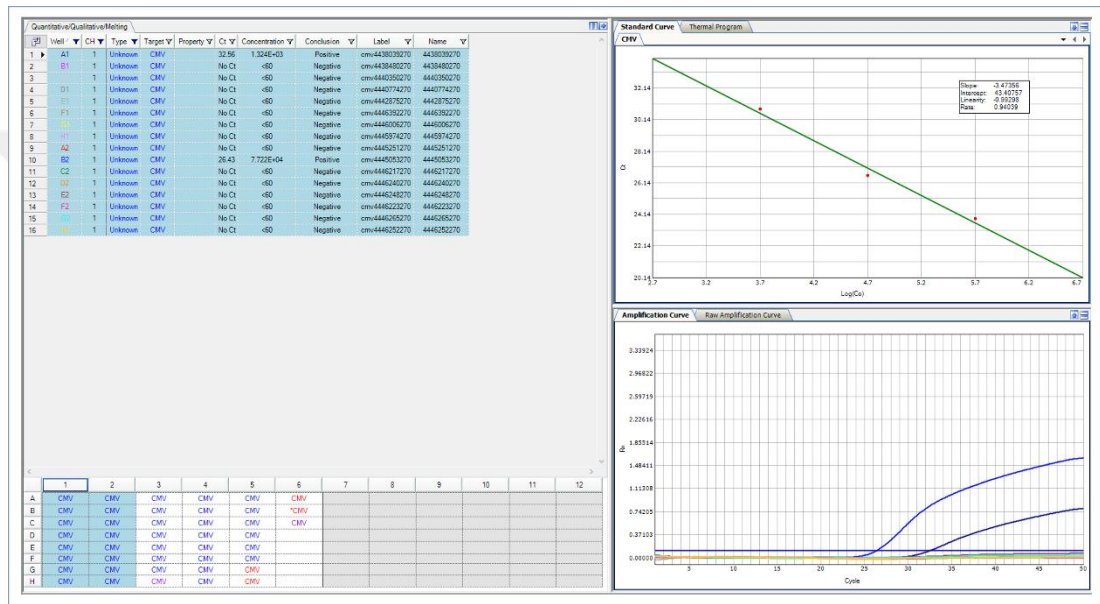
3.5. İstatistiksel Analizler

Çalışmada ilk olarak frekans, ortalama ve standart sapma gibi temel istatistiksel değerler hesaplandı. Çalışmada verilerinin ileri istatistiki hesaplamaları SPSS 20.0 (Statistical Package For Social Sciences 20.0 for Windows, SPSS Inc.) yazılım programı kullanılarak gerçekleştirildi. Sonuçlar %95 güven aralığında hesaplandı ve anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi. Gruplar arası karşılaştırmalar tüm hücreler için beklenen sıklık değerleri 5'e eşit veya 5'ten büyükse Pearson Chi-Square testi ile, en az bir hücre için beklenen değer 5'ten küçükse Fisher Exact Probability Test yöntemi kullanılarak yapıldı. Çalışma grubunda hastaların yaşları normal dağılıma uyduğu için yaş ve reaktivasyon arasındaki ilişki parametrik bir test olan “independent samples test” ile analiz edildi.

4. BULGULAR

4.1. Örnek Test Sonuçları

Çalışma döneminde örnek bir hasta grubuna ait klinik örneklerden elde edilen real-time PCR görüntüsü Şekil 4.1’de sunulmuştur. Bu grupta kantitatif PCR analiz sonuçlarına göre hastaların ikisi CMV-DNA pozitif olarak tanımlandı ve periferik kan örneklerinde CMV-DNA kopya sayıları $7,7 \times 10^4$ ve $1,3 \times 10^3$ (ml’de) olarak bulundu.



Şekil 4.1. Örnek bir hasta grubuna ait real-time PCR görüntüsü: Anatolia Magnesia 2448 nükleik asit izolasyon robotu ile işleminden geçirilen periferik kan örneklerinden izole edilen nükleik asitlerin, Anatolia Geneworks Montania 4896 real-time PCR Cihazında, Bosphore® CMV Kantifikasyon Kiti ile çalışılan test sonuçları. Sağ alt köşede iki pozitif hastaya ait amplifikasyon eğrileri ve çok sayıda hastanın negatif test sonuçları görülmekte. Hasta örneklerinden elde edilen eğrilerin net bir şekilde görülebilmesi için internal kontroller ve kantifikasyon standartlarına ait amplifikasyon eğrileri görüntüye dahil edilmemiştir.

4.2. Hastalık Gruplarına Göre CMV-DNA Test İstemleri

Bu tez çalışmasında 2016-2022 yıllarını kapsayan 5 yıldan daha uzun bir sürede 2 780 farklı hasta için laboratuvarımızda çalışılan 10 418 CMV-DNA test sonucu incelenmiştir. Hastalardan farklı zamanlarda istenen tekrar ve izlem testleri de

dahil olmak üzere tüm testlerin hastalık gruplarına göre dağılımına bakıldığında en sık (%57,1) test istemi yapılan ve aynı zamanda en yüksek (%14,1) pozitiflik oranı saptanan hastalık grubunun bu tez çalışmasının odaklandığı ana başlık olan hematolojik malignitesi olan hastalar olduğu belirlendi (Tablo 4.1)

Tablo 4.1. CMV-DNA test sonuçlarının hastalık gruplarına göre dağılımı ve pozitiflik oranları.

2 780 farklı hastaya ait 10 418 test sonucu			
	Pozitif n, (%*)	Negatif n	Toplam n, (%**)
Hematolojik maligniteler	837 (14,1)	5 107	5 944 (57,1)
Diğer hastalıklar (hematoloji dışı)	267 (10,5)	2 280	2 547 (24,4)
Diğer hematolojik hastalıklar (malignite dışı)	150 (9,6)	1 416	1 566 (15,0)
Diğer malign hastalıklar (hematoloji dışı)	38 (10,5)	323	361 (3,5)
Toplam	1 292 (12,4)	9 126	10 418 (100)

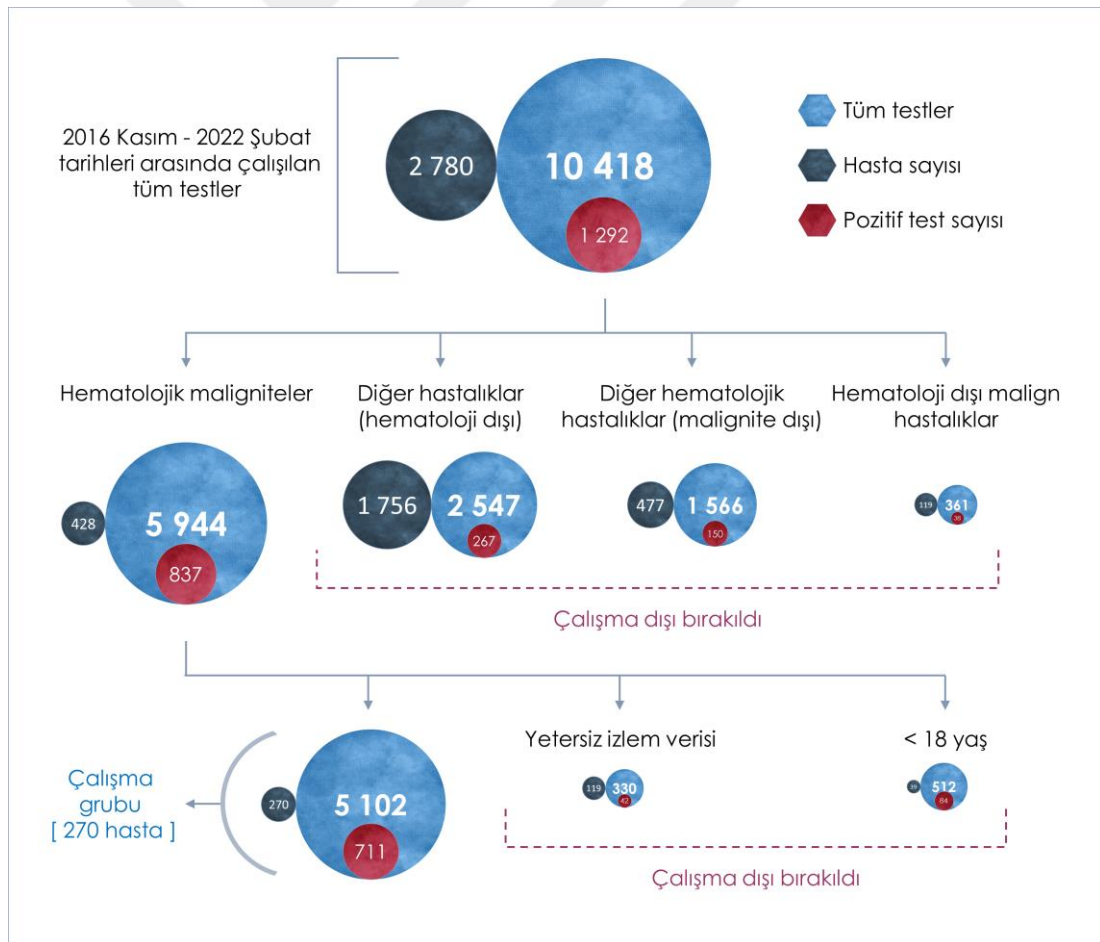
Not: Bu tablo aynı hasta için farklı zamanlarda çalışılan tekrar testleri (izlem testleri) de dahil olmak üzere laboratuvarımızda çalışılıp raporlanan tüm testleri içermektedir.
 * İlgili hastalık grubunda istenilen tüm testler içerisinde pozitiflik oranı.
 **İlgili hastalık grubunda istenilen toplam test sayısının tüm testler içerisindeki yüzdesi.



Şekil 4.2. CMV-DNA test istemlerinin hastalık gruplarına göre dağılımı (*beş yıldan uzun bir süre içerisinde sonuçlandırılan ve raporlanan toplam 10 418 test*). Şekil üzerinde adı belirtilen hastalıklar (*örn., ülseratif kolit*) ilgili hastalık grubunda CMV-DNA pozitifliğinin en sık saptandığı hastalık alt gruplarını temsil etmektedir.

4.3. Çalışma Grubuna Dahil Edilen ve Çıkarılan Hastalarda Çalışılan Testler

Hematolojik maligniteler dışındaki diğer hastalık grupları için yapılan test istemleri ve sonuçları ileri analizlere dahil edilmedi. CMV-DNA test istemlerinin yarısından fazlası (5 944 test, %57,1) hematolojik malignitesi olan 428 farklı hastaya aitti. Bu hastaların 152'sinde (%35,5) en az bir pozitif test sonucu vardı. Bu hastalardan 39'u 18 yaş altı hastalardı ve bu grupta en az bir pozitif test sonucu olanların oranı %38,5 idi (15/39). Çocuk hastalar (<18 yaş) ileri analizlere dahil edilmediği için tez çalışmamızda bu hasta grubu ile ilgili detay bilgiler sunulmamıştır. Kalan 389 hematolojik maligniteli erişkin hastanın 119'u detaylı hastane kayıtları bulunmadığı için veya CMV-DNA test istem sayısının azlığı (<3) nedeniyle tez çalışmasının karşılaştırmalı ileri analizlerine dahil edilmedi ve reaktivasyonla ilişkili risk analizleri için çalışma grubu 270 kişi olarak belirlendi (Şekil 4.2).



Şekil 4.3. Çalışmaya dahil edilen ve çalışma dışı bırakılan hastalar: Hastalık grupları, raporlanan tüm test sayıları ve pozitif test sayıları.

4.4.1. Hastalık alt gruplarına göre CMV reaktivasyon oranları

Hastaların %62,2'si (168/270) lenfoid ve %37,8'i (102/270) miyeloid malignite tanılı idi, CMV reaktivasyon oranları bu gruplarda sırasıyla %41,1 (69/168) ve %27,5 (28/102) olarak bulundu ve fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,024$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Çalışma grubu hastalarında hematolojik maligniteler ve alt tipleri.	Reaktivasyon oranı (%)
A. Lenfoid maligniteler (n=168, %62,2)	69/168 (%41,1)
A1. Lenfomalar	
Hodgkin lenfoma	0/5 (%0,0)
Non-Hodgkin lenfomalar (NHL)	26/51 (%51,0)
B-hücreli lenfomalar	
Diffüz büyük B-hücreli lenfoma	20
Burkitt lenfoma (B cell)	4
Foliküler NHL	2
Mantle (B) hücreli lenfoma	8
Marjinal zon lenfoma (B cell)	1
Diğer B hücreli lenfoma (diğer, alt tip tanımlaması yapılmamış)	1
T-hücreli lenfomalar	
Periferel T hücreli lenfoma	2
Anaplastik büyük hücreli (T) lenfoma	1
T anjiyoimmünoblastik lenfoma	2
NK (<i>natural killer</i>) T cell lenfoma	1
Mikozis fungoides	1
Diğer-tanımlanmamış T-hücreli lenfomalar	4
Non-Hodgkin lenfoma (diğer NHL veya alt tip tanımlaması yapılmamış)	4
Kronik lenfositik lösemi / Küçük lenfositik lenfoma	4/8 (%50)
Multiple miyelom ve diğer plazma hücreli maligniteler	20/67 (%29,9)
A2. Akut lenfoblastik lösemiler (ALL)	19/37 (%51,4)
B-hücreli ALL	19
T-hücreli ALL	9
Akut lenfoblastik lösemi (diğer ALL veya alt tip tanımlaması belirtilmemiş)	9
B. Miyeloid ve histiositik/dendritik maligniteler (n=102, %37,8)	28 / 102 (%27,5)
B1. Miyeloproliferatif maligniteler ve miyelodisplastik sendromlar	1/12 (%8,3)
B2. Kronik miyeloid lösemi (KML)	0/1 (%0,0)
B3. Akut miyeloid / miyeloblastik lösemiler (AML)	27/89 (%30,3)
M0: Minimal farklılaşmış AML	2
M1: Olgunlaşmamış akut miyeloid lösemi	5
M2: Olgun akut miyeloid lösemi	2
M3: Akut promiyelositik lösemi	19
M4: Akut miyelomonositik lösemi	10
M5: Akut monositik lösemi	3
M6: Akut eritroid lösemi	1
M7: Akut megakaryoblastik lösemi	1
Akut miyeloid lösemi (diğer AML tipleri veya alt tip tanımlaması yapılmamış)	46
Toplam	97/270 (%35,9)

Diğer hastalık grupları ile kıyaslandığında “non-Hodgkin lenfoması” ve “akut lenfoblastik lösemisi” olan hastalarda reaktivasyon oranları istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu, sırasıyla %51,0 (26/51) ve %51,4 (19/37). Buna karşın CMV reaktivasyonu miyeloproliferatif/miyelodisplastik hastalık grubunda çalışma grubunun geneline göre anlamlı olarak daha düşüktü (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. CMV reaktivasyonu ve hastalık alt tiplerinin karşılaştırmalı analizi.

Malignite tipi			Reaktivasyon		Toplam	p*	
			Yok	Var			
1.	M	Akut miyeloid / miyeloblastik lösemi	62 (%23,0)	27 (%10,0)	89 (%33,0)	0,180	0,006
2.	M	Miyeloproliferatif/ miyelodisplastik hastalık	12 (%4,4)	1 (%0,4)	13 (%4,8)	0,023**	
3.	L	Multiple miyelom	47 (%17,4)	20 (%7,4)	67 (%24,8)	0,232	
4.	L	Non-Hodgkin lenfoma	25 (%9,3)	26 (%9,6)	51 (%18,9)	0,013	
5.	L	Akut lenfoblastik lösemi	18 (%6,7)	19 (%7,0)	37 (%13,7)	0,035	
6.	L	Kronik lenfositik lösemi	4 (%1,5)	4 (%1,5)	8 (%3,0)	0,312	
7.	L	Hodgkin lenfoma	5 (%1,9)	0 (%0,0)	5 (%1,9)	0,106	
Toplam			173 (%64,1)	97 (%35,9)	270 (%100)		

*Chi-square/Fisher's exact test. **Anlamlı derece düşük. M; Miyeloid. L; Lenfoid.

4.4.2. Kök hücre nakli olma durumuna göre CMV reaktivasyon oranları

Hastaların 29’una (%10,7) AKHN ve 78’ine (%28,9) otolog kök hücre nakli (OKHN) yapılmıştı. Kök hücre nakli yapılmayan hastalarda (n=163) reaktivasyon oranı nakil yapılan hastalara kıyasla anlamlı olarak daha düşük bulundu (Tablo 4.5). OKHN olan hastalar ile nakil olmayan hastalar arasında CMV reaktivasyonu için anlamlı bir farklılık gözlemlenmezken (p=0,543), AKHN hastalarındaki reaktivasyon (%79,3) diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksekti (p<0,001).

Tablo 4.5. CMV reaktivasyonu ve kök hücre nakli olma durumunun karşılaştırmalı analizi.

Nakil olma durumu ve nakil türü	Reaktivasyon		Toplam	p*	
	Yok	Var			
Allojenik kök hücre nakli	6 (%2,2)	23 (%8,5)	29 (%10,7)	<0,001	<0,001
Otolog kök hücre nakli	52 (%19,3)	26 (%9,6)	78 (%28,9)	0,572	
Nakil yapılmayan hastalar	115 (%42,6)	48 (%17,8)	163 (%60,4)	0,006**	
Toplam	173 (%64,1)	97 (%35,9)	270 (%100)		

* Chi-square test. **Anlamlı derecede düşük.

AKHN uygulanan 29 hastanın 11'inde (%37,9) Graft-versus-host hastalığı (GVHD; *graft-versus-host disease*) gelişirken, bu 11 hastanın tamamında CMV reaktivasyonu gözlemlendi. GVHD gelişen hastalardaki reaktivasyon oranı çalışma grubu ile kıyaslandığında anlamlı olarak daha yüksekti (Fisher's exact test, $p<0,001$). AKHN hastalarında insan lökosit antijeni (HLA) uyumu 22 hastada 10/10 ve 7 hastada 9/10 olarak bulunurken, reaktivasyon oranları sırasıyla %81,8 (18/22) ve %71,4 (5/7) olup iki grup arasında bir fark bulunmadı ($p=0,455$). AKHN uygulanan hastaların 18'inde (%62,1) donör yakın akraba iken, 11'inde akraba dışı idi (Türkök, Türkiye Kök Hücre Koordinasyon Merkezi). Akraba dışı vericisi olan 11 hastanın tümünde CMV reaktivasyonu gelişirken, yakın akraba grubunda bu oran %66,7 (12/18) idi, akraba dışı vericilerdeki reaktivasyon oranı istatistik anlamlılık düzeyinde yüksek bulundu (Fisher's exact test, $p=0,039$). Tüm nakil hastalarının %45,8'inde (49/107) CMV reaktivasyonu geliştiği ve bu hastaların 40'ında (%81,6) reaktivasyonun ilk 100 günde ortaya çıktığı bulundu. Nakil sonrası CMV reaktivasyonu gelişme süresi AKHN hastalarında ortalama $53,5\pm 81,4$ gün (ortanca/medyan 27 gün, aralık: 4 gün-310 gün), OKHN hastalarında ise $75,9\pm 159,1$ gündü (ortanca/medyan 23 gün, aralık: 3 gün-732 gün). Erken (<100 gün) ve geç reaktivasyon ile antiviral tedavi gereksinimi arasında bir ilişki bulunamadı, tedavi gereksinimi oranları sırasıyla 19/40 ve 5/9 idi ($p=0,473$).

4.4.3. Eşlik eden enfeksiyonlar ve CMV reaktivasyon oranları

Hematolojik maligniteli hastaların %57'sinde (154/270) maligniteye eşlik eden en az bir ko-enfeksiyon varlığı saptandı. Etken gruplarına göre enfeksiyonların dağılımı; 99 (%36,7) hastada bakteriyel, 58 (%21,5) hastada viral ve 50 (%18,5) hastada fungal enfeksiyonlar şeklinde idi (36 hastada 2 farklı gruptan ve 8 hastada aynı anda hem bakteriyel hem de fungal ve viral etkenler olmak üzere 3 farklı gruptan olmak üzere toplam 44 hastada aynı anda farklı etkenlerle ilişkili enfeksiyonlar vardı). Bakteriyel kan dolaşımı enfeksiyonları ile CMV reaktivasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,003$) bir ilişki olduğu bulundu (Tablo 4.6). *Escherichia coli* hem kan dolaşımı (%28,7) hem de üriner sistem enfeksiyonu (%61,9) etkenleri arasında en sık karşılaşılan bakteri türü idi. Fungal enfeksiyonlar arasında *Aspergillus* spp. pnömonisi ve kandida ilişkili enfeksiyonlar en sık görülen enfeksiyonlardı. Fungal pnömoni ve CMV reaktivasyonu görülme sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu ($p=0,046$). Üç hastada ise paranazal-oral mukormikoz enfeksiyonu geliştiği belirlendi (Tablo 4.7).

Tablo 4.6. Hematolojik maligniteli hastalarda görülen bakteriyel enfeksiyon etkenlerinin dağılımı.

Bakteriyel enfeksiyonlar (99 hasta, 139 enfeksiyon etkeni)		
Kan dolaşımı enfeksiyonları	<i>Escherichia coli</i>	31
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	24
	<i>Staphylococcus hominis</i>	10
	<i>Klebsiella</i> sp.	8
	<i>Enterococcus</i> sp.	7
	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	7
	<i>Ralstonia pickettii</i>	5
	<i>Acinetobacter</i> sp.	3
	<i>Pseudomonas</i> sp. (n=2), <i>Sphingomonas paucimobilis</i> (n=2), <i>Staphylococcus aureus</i> (n=2), <i>Streptococcus oralis</i> (n=2),	8
	<i>Aeromonas veronii</i> (n=1), <i>Campylobacter jejuni</i> (n=1), <i>Chryseobacterium</i> sp. (n=1), <i>Corynebacterium jeikeium</i> (n=1), <i>Streptococcus sanguinis</i> (n=1)	5
Üriner sistem enfeksiyonları	<i>E. coli</i>	13
	<i>Enterococcus</i> sp.	6
	<i>Klebsiella</i> sp.	1
	<i>S. aureus</i>	1
Diğer enfeksiyonlar	<i>S. aureus</i> (pnömoni n=1, abse n=1, boğaz kültürü n=1)	3
	<i>Enterococcus</i> sp. (solunum yolu enfeksiyonu)	3
	<i>E. coli</i> (solunum yolu enfeksiyonu)	1
	<i>Klebsiella</i> sp. (solunum yolu enfeksiyonu)	1
	<i>S. hominis</i> (kateter enfeksiyonu)	1
	<i>Sphingomonas paucimobilis</i> (kemik iliği kültürü)	1
Not: Aynı hastada görülen çoklu etkenler tabloda ayrı satırlarda görülmektedir.		

Tablo 4.7. Hematolojik maligniteli hastalarda görülen viral ve fungal enfeksiyonların dağılımı.

Viral enfeksiyonlar (58 hasta, 63 enfeksiyon etkeni)		
	Hepatit B virusu (anti-HBc IgG seropozitifliği)	30
	COVID-19 (<i>Coronavirus Disease-2019</i>)	14
	Herpes simpleks virus	11
	Herpes zoster	4
	BK virus	3
	Parvovirus B19	1
Fungal enfeksiyonlar (50 hasta, 56 enfeksiyon etkeni)		
Pnömoni ve diğer solunum yolu enfeksiyonları	<i>Aspergillus</i> sp.	23
	Fungal pnömoni (etken tanımlanmamış)	9
	<i>Pneumocystis jirovecii</i> (pnömoni)	1
	<i>Candida albicans</i> (n=1), <i>Candida glabrata</i> (n=1), <i>Candida krusei</i> (n=1)	3
Septisemi	<i>Candida</i> sp.	6
Diğer fungal enfeksiyonlar	<i>Candida</i> sp. (stomatit)	9
	Mukormikoz (paranasal-oral)	3
	<i>C. albicans</i> (yara enfeksiyonu n=1, üriner sistem enfeksiyonu n=1)	2
Not: Aynı hastada görülen çoklu etkenler tabloda ayrı satırlarda görülmektedir.		

Viral enfeksiyon etkenleri arasında anti-HBc IgG seropozitifliği ve COVID-19 (*Coronavirus Disease-2019*) enfeksiyonları ile CMV reaktivasyonu arasında bir ilişki bulunmazken (Tablo 4.8), diğer viral enfeksiyonlar olarak gruplandırılan “HSV, Herpes zoster, BK virus ve Parvovirus B19” gibi immün yetmezlikli hastalarda reaktif olan DNA virüslerinin neden olduğu enfeksiyonlar ile CMV reaktivasyonu arasında anlamlı bir ilişki olduğu bulundu ($p=0,038$). Anti-HBc IgG seropozitif 30 hastanın 27’si (%90) entekavir veya tenofovir ile profilaksi/tedavi altında idi. COVID-19 enfeksiyonu olan 56 ve 62 yaşlarındaki iki erkek hastada klinik seyir ölümle sonuçlandı. Aynı zamanda CMV reaktivasyonu gelişen bu iki hastada, CMV ve COVID-19 dışında eşlik eden diğer herhangi bir enfeksiyon raporlanmamıştı.

Tablo 4.8. CMV reaktivasyonu ve eşlik eden enfeksiyonların karşılaştırmalı analizi.

Eşlik eden enfeksiyonlar	Reaktivasyon		Toplam n (%)	p**
	Yok	Var		
Fungal pnömoni	16	17	33 (%12,2)	0,046
Diğer fungal enfeksiyonlar	9	8	17 (%6,3)	0,322
Bakteriyel kan dolaşımı enfeksiyonu	43	41	84 (%31,1)	0,003
Diğer bakteriyel enfeksiyonlar	19	10	29 (%10,7)	0,862
Anti-HBc IgG seropozitifliği	24	6	30 (%11,1)	0,054
COVID-19 (<i>Coronavirus Disease-2019</i>)	9	5	14 (%5,2)	1,0
Diğer viral enfeksiyonlar (Herpes simplex virus, Herpes zoster, BK virus, Parvovirus B19)	8	11	19 (%7,0)	0,038
Çalışma grubu	173 (%64,1)	97 (%35,9)	270 (%100)	

*Tüm çalışma grubu içerisindeki yüzdesel oranı. **Chi-square test, çalışma grubu ile karşılaştırma.

4.4.4. Tedavi protokolü ve CMV reaktivasyon oranları

Çalışma grubunu oluşturan hematolojik maligniteli hastaların 29’u için CMV-DNA izlem periyodu hastaların kemoterapi almadıkları dönemi kapsamaktaydı, bununla beraber bu hastaların 9’u izlem döneminde yüksek doz steroid almakta idi. Kemoterapi almayan hastalarda CMV reaktivasyon oranı anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0,026$)

Hastaların %4,8’ine (13/270) total vücut ışınlaması (TBI, *total body irradiation*) tedavisi uygulanmıştı ve bu hastalardaki reaktivasyon oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,003$).

CMV izlem periyotlarının 3 ay öncesi dönem de dahil olmak üzere kemoterapi alan hastaların (n=241) tekli ilaç tedavileri veya çoklu kombine tedavilerin bir parçası olarak 63 farklı kemoterapi ilacı ile tedavi edildiği belirlendi. En çok kullanılan ilaçlar olan sitarabin, idarubisin, siklofosfamid, fludarabin ve rituksimab kullanımı ile CMV reaktivasyonu arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı (Tablo 4.9). Bununla beraber siklofosfamid kullananlarda reaktivasyon oranının yüksekliği (%46,4) istatistiksel anlamlılık derecesine yakındı (p=0,066). Vinkristin tedavisi alan ve 3 veya daha fazla kemoterapötik ilaç alan hastalarda ise reaktivasyon oranları anlamlı olarak yüksekti.

Tablo 4.9. Sık kullanılan kemoterapötikler ve çeşitli tedavi durumları için CMV reaktivasyon oranları.

Tedavi protokolü	Reaktivasyon		Toplam	p*
	Yok	Var		
Total vücut ışınlaması	3	10	13	0,003
Sitarabin	53	38	91	0,154
İdarubisin	40	20	60	0,632
Siklofosfamid	30	26	56	0,066
Fludarabin	16	15	31	0,124
Vinkristin	13	16	29	0,022
Ritüksimab	15	13	28	0,221
≥3 kemoterapötik ilaç ile kombine tedavi	56	45	101	0,022
Kemoterapi almayan hastalar	24	5	29	0,026**
Çalışma grubu	173 (%64,1)	97 (%35,9)	270 (%100)	

*Chi-square/Fisher's exact test. YBÜ; yoğun bakım ünitesi. **Anlamlı derecede düşük.

4.4.5. CMV reaktivasyonu ile ilişkili diğer klinik parametreler

Çalışma grubunda yüksek doz steroid kullanımı ve ayrıca yoğun bakım ünitesi (YBÜ) gereksinimi ile CMV reaktivasyonu arasında anlamlı bir ilişki olduğu bulundu. YBÜ gereksinimi olan 28 hastanın 9'u ölümle sonuçlanırken, YBÜ gereksinimi ve mortalite oranı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001). CMV reaktivasyonu olan hastalarda mortalite oranı anlamlı derecede yüksekti (Tablo 4.10).

CMV reaktivasyonu gelişen 97 hastanın 87'sinde (%89,7) ve reaktivasyon gelişmeyen 173 hastanın ise 154'ünde (%89,0) lökopeni varlığı saptandı. CMV reaktivasyonu ile lökopenisi olan ve olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. CMV reaktivasyonu ile olası ilişkili diğer klinik parametreler.

Klinik parametreler	Reaktivasyon		Toplam n (%)	p**
	Yok	Var		
Yüksek doz steroid kullanımı	95	66	161 (%59,6)	0,035
Lökopeni	154	87	241 (%89,3)	0,862
Yoğun bakım ünitesi gereksinimi	9	19	28 (%10,4)	<0,001
Mortalite (ölüm)	7	13	20 (%7,4)	0,005
Çalışma grubu	173 (%64,1)	97 (%35,9)	270 (%100)	

*Tüm çalışma grubu içerisindeki yüzdesel oranı. **Chi-square/Fisher's exact test.

Tüm çalışma grubunda sadece iki hasta reaktivasyon gelişmeksizin profilaksi amaçlı antiviral tedavi almıştı. Klinik durum ve risk değerlendirmeleri sonrası CMV reaktivasyonu olan 97 hastadan 40'ına gansiklovir ve/veya valgansiklovir tedavisi başlandığı belirlendi. CMV reaktivasyonu gelişen hastalarda mortalite oranı; antiviral tedavi gereksinimi olan grupta, tedavi başlanmayan hastalara göre yaklaşık 5 kat daha yüksekti, sırasıyla %25,0 (10/40) ve %5,3 (3/57) ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı düzeyde idi (p=0,005) (Tablo 4.11).

Her hasta için saptanan en yüksek kopya sayısı baz alınmak üzere hastaların CMV-DNA kopya sayıları $2,904 \times 10^2$ - $4,225 \times 10^8$ aralığında idi. CMV reaktivasyonu gelişen yüksek viral yüke sahip hastalarda mortalite oranı, düşük viral yükü olan hastalara kıyasla yaklaşık iki kat daha yüksek iken, bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Viral yük, antiviral tedavi gereksinimi ve nakil sonrası reaktivasyon süresi ile mortalite arasındaki ilişki.

Reaktivasyon grubu (n=97) klinik parametreler			Mortalite (n)	Mortalite oranı	p*
Viral yük**	düşük	n=52	5	%9,6	0,240
	yüksek	n=45	8	%17,8	
Antiviral tedavi gereksinimi	yok (tedavi almayan)	n=57	3	%5,3	0,005
	var (tedavi alan)	n=40	10	%25	
Nakil sonrası CMV reaktivasyonu	≤ 100 gün	n=40	5	%12,5	0,151
	>100 gün	n=9	3	%33,3	

*Chi-square/Fisher's exact test. ** CMV-DNA kopya sayıları 10^3 ve altında olan hastalar düşük, 10^4 ve üzerinde olanlar ise yüksek viral yüklü hastalar olarak kabul edildi.



5. TARTIŞMA

CMV reaktivasyonu, hematolojik maligniteli hastalarda önemli bir enfeksiyöz morbidite ve mortalite nedenidir (38,39). Hematolojik malignitesi olan hastalarda CMV ilişkili yaşamı tehdit eden enfeksiyonlara dair raporlar giderek artarken, bu durum başlıca yeni tedavi stratejilerinin ve immünsüpressif ilaçların kullanımının dünya genelinde yaygınlaşması ile ilişkilendirilmektedir (3,6). Tüm CMV-DNA testleri ele alındığında laboratuvarımıza en sık (%57,1) CMV-DNA test istemi yapılan ve aynı zamanda en yüksek (%14,1) pozitiflik oranı saptanan hastalık grubunun hematolojik malignitesi olan hastalar olduğunu belirlendi ve tez çalışmamızda bu hastalık grubuna odaklanarak reaktivasyon ile ilişkili olası risk faktörlerinin incelenmesi amaçlandı. Literatürde CMV reaktivasyonu ile ilişkili risk faktörleri olarak başlıca seropozitif donörden nakil, alıcının CMV seropozitifliği, akut-kronik GVHD varlığı, alemtuzumab veya yüksek doz kortikosteroid kullanımı ve nötropeni süresi gibi kök hücre nakli ile ilişkili risk faktörleri üzerinde durulmuştur (38,40–44) (Tablo 5.1). Az sayıda çalışma ise kök hücre nakli almayan hastalara odaklanmıştır. Bu tez çalışmasında ise hastanemiz Tıbbi Mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen tüm CMV-DNA, CMV-IgG ve CMV-IgM test istemleri geriye dönük olarak incelenerek hematolojik malignitesi olan ve kök hücre nakli yapılan ve nakil yapılmayan erişkin hastalarda CMV reaktivasyonu için risk faktörleri incelendi.

Çalışma grubumuzda düşük yaş grubundaki hastalarda CMV reaktivasyonu daha yüksek oranlarda bulundu. Bu durumun genç yaş grubunda baskın olan malignite tipi veya uygulanan tedavilerin doz ve sürelerindeki farklılıklar gibi sekonder faktörler ile ilişkili olabileceğini düşünüyoruz. Çalışma grubunun çoğunluğu (%64,8) erkek hastalardan oluşurken, CMV reaktivasyonu ile cinsiyet arasında bir ilişki bulunmadı. Türkiye’de yürütülen ve AKHN uygulanan 106 erişkin hastanın incelendiği yakın tarihli (2020) bir çalışmada, CMV reaktivasyonu ile yaş ve cinsiyet arasında bir ilişki bulunmadığı raporlanmıştır (41). Bir başka çalışmada da (2015, Ürdün) benzer şekilde OKHN uygulanan lenfoma ve multiple miyelom hastalarında 50 yaş üstü olmanın CMV reaktivasyon riski ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir (44).

CMV reaktivasyonu ile ilişkili olduğu iyi bilinen risk faktörlerinden biri kök hücre alıcıları ve donörlerin nakil öncesi CMV IgG seropozitifliğidir (40,45).

Seropozitif hastaların yüksek reaktivasyon riski nedeni ile nakil öncesi hem alıcı hem de vericinin CMV-IgG testleri ile taranması önerilmiştir (20). Bununla beraber Türkiye gibi yüksek immün popülasyonlarda bu yaklaşımın etkinliği ve gerekliliği tartışmaya açıktır. Çalışma grubumuzu oluşturan 270 hastanın sadece yarısı için CMV serolojisi çalışılırken, IgG ve IgM seropozitiflikleri sırasıyla %99,3 (135/136) ve %17,4 (24/138) olarak bulundu. İlk bakışta tüm hastaların serolojik durumlarının araştırılmaması dikkat çeken bir eksiklik gibi değerlendirilse de bu durumun aslında Türkiye’de genel popülasyondaki yüksek seropozitivite dikkate alınarak tüm hastaların CMV IgG pozitif olarak ele alındığı yaklaşımın bir sonucu olduğu anlaşılmaktadır. Literatürde Türkiye için farklı hasta gruplarında %95-98'lere ulaşan CMV IgG seropozitifliği raporlanmıştır (2,46). Çalışma grubumuzu oluşturan hastaların izlem dönemi ile aynı dönemde (2016 Kasım-2022 Şubat) hastanemizde erişkin yaş grubunda çalışılan tüm CMV serolojisi testlerini incelediğimizde IgG ve IgM seropozitifliklerinin sırasıyla %98,1 (8 423/8 587) ve %2,9 (451/15 627) olduğunu bulduk. Çalışma grubumuzda olduğu gibi, hastanemizin hizmet verdiği popülasyonda da 8 500’den fazla kişi için %98’in üzerinde bir CMV-IgG pozitifliği bulunması, çalışma grubumuzda yer alan tüm hastalar için geçerli bir durum olan bu parametrenin (*bu çalışma özelinde*) reaktivasyonla ilişkili bir risk faktörü olarak analiz edilemeyeceğini göstermektedir. Sonuç olarak mevcut veriler hastanemiz ve ülkemiz genelinde tüm hastaların ve kök hücre vericilerinin CMV-IgG seropozitif bireyler olarak ele alınması gerektiğini ve hasta yönetimi ve önleyici tedavi planlamalarının CMV serolojisi (*serostatus*) dışındaki diğer olası risk faktörleri dikkate alınarak planlanması gerekliliğini ortaya koymaktadır. Serolojik testler hematolojik maligniteli hastaların değerlendirilmesi ve takibinde günümüzde rutin olarak uygulanmamaktadır. Örneğin, Japonya’da yürütülen ve 2022 yılında yayımlanan retrospektif bir çalışmada CMV serolojisi rutin olarak test edilmediğinden, çalışmada malign lenfomalı hastaların CMV serolojik durumlarının değerlendirilmediği belirtilmiştir (43).

Hematolojik maligniteler başlıca hastalığın hücresel orijini ve klinik seyrine göre çok sayıda alt tipte sınıflandırılmıştır. Günümüzde yeni gelişen moleküler ve genetik tanı teknikleri ile bu sınıflandırma daha da detaylandırılmıştır. Hastaların tedavi-takip süreçlerinde hastalık alt grupları arasında geçişler ve sekonder değişimler yanında miks hastalık tipleri de görülebilmektedir. Hastalık alt tiplerinde hücrelerin

işlevsel kayıp dereceleri, matür hücrelerin oranları, lökopeni-pansitopeni dönemlerinin süresi ve farklı hastalık tipleri için uygulanan tedavilerin immünsüpressif etkilerindeki farklılıklar CMV ve diğer enfeksiyon etkenlerine karşı efektif immün yanıtı etkileyebilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yürütülen (2007) bir çalışmada (47), kök hücre nakli olmayan hastalarda genel CMV antijenemi pozitiflik oranı %9,3 olarak bulunurken, CMV enfeksiyonları lenfoid hematolojik maligniteleri olan hastalarda miyeloid maligniteleri olanlardan daha yüksek olarak bulunmuştur, sırasıyla %13,6 ve %3,9 ($p=0,001$). Türkiye'de yürütülen (2019) ve çalışma grubunun üçte ikisini miyeloid lösemili hastaların oluşturduğu bir çalışmada istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmamakla beraber ($p=0,21$), lenfoma tanısı olan hastalarda (%18,9), lösemi tanısı olan hastalara göre (%11,8) daha yüksek oranda epizodik CMV viremisi geliştiği bildirilmiştir (42). Çalışmamızda da benzer şekilde CMV reaktivasyon oranları lenfoid ve miyeloid maligniteli hasta gruplarında sırasıyla %41,1 (69/168) ve %27,5 (28/102) olarak bulunurken bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde idi ($p=0,024$) (Tablo 4.3). Çalışmamızda hastalık alt tipleri incelendiğinde non-Hodgkin lenfomalar (*lenfoid malignitelerin heterojen bir alt grubu*) CMV reaktivasyonunun en yüksek oranda (%51) görüldüğü alt grup olarak bulunurken, reaktivasyon oranı anlamlı derecede yüksekti ($p=0,013$). Benzer şekilde lenfoid malignitelerin diğer önemli bir grubu olan akut lenfoblastik lösemi alt grubundaki reaktivasyon oranı (%51,4) da anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,035$) (Tablo 4.4).

Hematolojik maligniteli hastalarda CMV reaktivasyonu (veya enfeksiyonu) için bildirilen ve üzerinde en çok çalışılan risk faktörlerinden bir diğeri ise kök hücre nakli uygulamaları ve bu uygulamalarla beraber ortaya çıkan ek risklerdir. Nakil almayan hematolojik maligniteli hastalarda CMV reaktivasyon oranları (*çeşitli çalışmalarda %5,5 ile 17,5 aralığında*) nakil hastalarına göre genel olarak daha düşük bulunmaktadır (42,43). Yapılan çalışmalar OKHN uygulanan hematolojik hastalarda CMV enfeksiyonu insidansının %17 ile %41 arasında değiştiğini (36), AKHN alıcılarında ise bu oranın çok daha yüksek değerlerde olduğunu göstermektedir (48). Çalışma grubumuz kök hücre nakli yapılmayan hastalar (163 hasta), OKHN uygulanan hastalar (78 hasta) ve AKHN hastaları (29 hasta) olmak üzere üç farklı alt grupta incelendiğinde CMV reaktivasyon oranları sırasıyla %29,4, %33,3 ve %79,3 olarak bulundu (Tablo 4.5). CMV enfeksiyonu tanısının antijenemi testi ile tanımlandığı

geçmiş (2007) tarihli bir çalışmada enfeksiyon oranları bizim çalışmamıza göre daha düşük oranlarda olmakla beraber hasta grupları için CMV enfeksiyonlarının görülme sıklığı sırası benzerdi; bahsedilen çalışmada kök hücre nakli olmayan maligniteli hastaların %9,3'ünde (n=2 511), OKHN olan hastaların %12'sinde (n=582) ve AKHN hastalarının %39,1'inde (n=1 289) CMV enfeksiyonu geliştiği raporlanmıştır (47). İlgili çalışmada CMV enfeksiyonlarının bizim çalışmamıza göre düşük oranlarda olmasının, çalışmada kullanılan yöntemin (*antijenemi testi*) düşük duyarlılığı, çalışma grubunun genel özelliklerindeki farklılıklar (düşük CMV IgG seropozitifliği) veya çalışma tasarımı ve izlem sürelerindeki farklılıklar ile ilişkili olabileceğini düşünüyoruz. Çalışmamızda CMV reaktivasyon oranı çalışma grubunun geri kalanı ile kıyaslandığında AKHN alıcıları için anlamlı olarak daha yüksek ($p<0,001$), kök hücre nakli yapılmayan hastalar için ise anlamlı olarak daha düşük ($p=0,006$) bulundu (Tablo 4.5). OKHN uygulanan lenfoma ve multiple miyelomlu 210 hastanın dahil edildiği bir başka çalışmada hastaların 17,6%'sında CMV reaktivasyonu geliştiği gösterilmiştir (44). Benzer şekilde bu çalışmada da hasta izlemi CMV antijenemi testi ile yapılmış olup reaktivasyon oranının çalışmamıza göre görece düşüklüğü hasta takibinde kullanılan yöntemin düşük duyarlılığı ile ilişkili olabilir.

Literatürde bulunan çalışmalar incelendiğinde CMV reaktivasyonu ile ilişkili risk faktörlerinin ağırlıklı olarak kök hücre nakli uygulanan (OKHN ve AKHN) hastalarda araştırıldığı görülmektedir. Özellikle reaktivasyon riskinin daha yüksek olduğu AKHN alan hastalarda akraba dışı nakil, HLA uyumu, nakledilen hücrenin alındığı doku, GVHD gelişmesi ve nakil sonrası reaktivasyon süresi gibi çok sayıda farklı parametre incelenmiştir (36,38–40). CMV reaktivasyonu insidansı, kök hücre nakil alıcılarında %30-80 aralığında bildirilmektedir (6,49). GVHD gelişen AKHN hastalarında CMV enfeksiyonunun daha sık görüldüğü bildirilmiştir (40,45). GVHD tedavisi için immün baskılanmanın artması durumunda CMV reaktivasyonunun daha sık görüldüğü ve GVHD ve CMV enfeksiyonu arasında çift yönlü bir ilişki olduğuna dair kanıtlar sunulmuştur; karaciğer, bağırsaklar ve akciğerler gibi organlarda CMV enfeksiyonunun neden olduğu inflamasyonun bazı durumlarda GVHD reaksiyonlarını tetikleyebileceği veya olumsuz etkilerini güçlendirebileceği değerlendirilmektedir (49). Çalışmamızda AKHN uygulanan 29 hastanın 11'inde (%37,9) GVHD tablosu geliştiği ve GVHD'li hastalardaki reaktivasyon oranının çalışma grubunun geneli ile

kıyaslandığında anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulundu ($p<0,001$). Türkiye’de yürütülen bir çalışmada ise kök hücre nakli yapılan hematolojik maligniteli 44 (%40) hastada akut, 38 (%34,5) hastada ise kronik GVHD gelişirken, GVHD ile CMV reaktivasyonu arasında bir ilişki bulunmadığı raporlanmıştır (41). Aynı çalışmada AKHN sonrası CMV enfeksiyonu medyan süresi 42 gün olarak bildirilmiştir. Avustralya’da yürütülen (2010) ve 315 erişkin AKHN hastasının dahil edildiği bir çalışmada 123 hastada (%39) CMV enfeksiyonu geliştiği ve CMV enfeksiyonlarının kök hücre nakli sonraki ortalama 50 günde (22 gün -1 978 gün) ortaya çıktığı bildirilmiştir (40). Çalışmamızda kök hücre nakli sonrası CMV reaktivasyonu görülme süresi AKHN alıcılarında ortalama $53,5\pm 81,4$ gün (ortanca 27 gün; 4 gün-310 gün) ve OKHN alıcılarında $75,9\pm 159,1$ gün (ortanca 23 gün; 3 gün-732 gün) olarak bulundu. OKHN alıcısı lenfoma ve multiple miyelom tanılı erişkin hastaların dahil edildiği bir çalışmada 37 (%17,6) hastada CMV reaktivasyonu görülürken, CMV reaktivasyonuna kadar geçen medyan süre 31 gün (21-54 gün aralığında) olarak raporlanmıştır (44). Çalışmamızda nakil hastalarının %45,8’inde (49/107) CMV reaktivasyonu geliştiği ve bu hastaların 40’ında reaktivasyonun (%81,6) ilk 100 günde geliştiği bulundu. Çalışma sonuçlarımıza benzer olarak Türkiye’de yürütülen bir çalışmada AKHN hastalarında CMV enfeksiyonu gelişen hastaların %89,6’sında (60/67) CMV enfeksiyonunun ilk 100 gün içerisinde geliştiği bildirilmiştir. Nakilden sonraki ilk 100 gün içerisinde reaktivasyon gelişmesi CMV hastalığı için yüksek risk faktörü olarak görülmektedir (36,38). Bununla beraber, çalışma grubumuzda erken viral reaktivasyon ile tedavi gereksinimi (*önleyici tedavi veya CMV hastalığı nedeni ile tedavi alan hastalar*) veya mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Yapılan çalışmalar genel olarak HLA uyumunun düşük olduğu hastalarda reaktivasyonun daha yüksek oranlarda görüldüğünü göstermektedir (38,45). Bununla beraber günümüzde nakil için yüksek HLA uyumu olan hastaların öncelikli tercih edilmesi ve düşük uyumu olan hastaların sayısal olarak düşük oranlarda kalması istatistiksel karşılaştırmalarda yanılırlara neden olabilmektedir. Örneğin Türkiye’de yürütülen yeni bir çalışmada HLA tam uyumlu hastaların %64,4’ünde (65/101) CMV enfeksiyonu gelişirken, HLA uyumu 9/10 olan az sayıdaki hastanın sadece %40’ında (2/5) enfeksiyon geliştiği bildirilmiştir (41). Bu çalışmada olduğu gibi çalışmamızda da HLA uyumluluğu ile CMV reaktivasyonu arasında bir ilişki bulunamadı. Benzer

şekilde bu durumun düşük örneklemin küçüklüğünden kaynaklandığını düşünüyoruz. Literatür verileri akraba dışı nakillerde reaktivasyon oranının daha yüksek olduğunu göstermektedir (39,40,45). Çalışma grubumuzda AKHN uygulanan hastaların çoğu (%62,1) yakın akrabalarından nakil alırken, reaktivasyon oranının akraba dışı vericilerde istatistiksel anlamlılık düzeyinde ($p=0,039$) daha yüksek olduğu bulundu.

Tablo 5.1. Türkiye’de ve yurtdışında yürütülen bazı örnek çalışmalarda hematolojik maligniteli hastalarda CMV reaktivasyon oranları ve risk faktörleri.

	Çalışma grubu	Örneklem, çalışma tipi (test yöntemi)	Çalışma dönemi (yeri)	Bulgular ve CMV enfeksiyonu gelişimi ile ilişkili öne çıkan risk faktörleri	Yıl*
1.	Kemoterapi alan (kök hücre nakli almayan) hematolojik maligniteli hastalar	120 hasta, prospektif (CMV-DNA)	2013-2015 (Türkiye)	• CMV enfeksiyonu sıklığı %17,5 • Rituksimab ve ko-enfeksiyon bağımsız risk faktörleri	2019, (42)
2.	Kemoterapi veya radyoterapi alan (kök hücre nakli almayan) malign lenfoma hastaları	236 hasta, retrospektif (kültür, antijenemi veya CMV-DNA)	2005-2013 (Japonya)	• CMV enfeksiyon sıklığı %5,5 • CMV enfeksiyonu kötü sağkalıma katkıda bulunuyor • Steroidlerle ön tedavi ve > 2 terapötik rejimler CMV enfeksiyonu gelişimi için bağımsız risk faktörleri	2022, (43)
3.	Otolog kök hücre alıcısı hematolojik maligniteli (lenfoma ve multiple miyelom) erişkin hastalar	210 hasta, retrospektif (antijenemi)	2007-2012 (Ürdün)	• CMV reaktivasyon oranı %17,6 • Önleyici tedavi ile hiçbir hastada semptomatik CMV enfeksiyonu gelişmediği ve CMV reaktivasyonunun nakil sonrası hayatta kalma üzerine etkisi olmadığı vurgulanmış	2015, (44)
4.	Allojenik kök hücre alıcısı hematolojik maligniteli erişkin hastalar	315 hasta, retrospektif (antijenemi veya CMV-DNA)	2001-2008 (Avustralya)	• CMV reaktivasyon sıklığı %39,1 • CMV serolojik durumu en önemli risk faktörü olarak bulunmuş • Alemtuzumab kullanımı, akut GVHD, diğer risk faktörleri	2010, (40)
5.	Allojenik kök hücre alıcısı hematolojik maligniteli erişkin hastalar	106 hasta, retrospektif (CMV-DNA)	2011-2019 (Türkiye)	• CMV enfeksiyon sıklığı %63,2 • Steroid kullanımı istatistiksel olarak anlamlı risk faktörü	2020, (41)

*Makalenin yayımlanma tarihi.

Hematolojik malignitesi olan hastalar; immün sistemi baskılayıcı tedaviler, kök hücre nakli ile ilişkili bağışıklık sistemi yetersizlikleri, immün sistem hücrelerinin fonksiyonel ve sayısal bozuklukları ve latent enfeksiyonların reaktivasyonu gibi olumsuz durumlar nedeniyle birçok fırsatçı enfeksiyon için sağlıklı bireylere göre ciddi risk altındadır ve bu hastalarda gelişen enfeksiyon hastalıklarının tedavi süreci (*bakteriyel, fungal ve viral etkenlere yönelik profilaksi uygulamalarına rağmen*) uzun, komplike ve yıkıcı olabilmektedir. Hematolojik malignitesi olan hastalarda CMV reaktivasyon riskini araştıran az sayıda çalışmada eşlik eden diğer enfeksiyonların varlığının CMV reaktivasyonu ile ilişkisine dair veriler sunulmuştur (42).

Çalışmamızda hastaların 154'ünde (%57) en az bir CMV dışı etkenin dahil olduğu ko-enfeksiyon varlığı bulundu. Yatış epizotlarına göre değerlendirme yapılan ve ko-enfeksiyon varlığının bağımsız risk faktörü olarak saptandığı bir çalışmada (42), 180 yatış epizodunun 149'unda (%82,5) ko-enfeksiyon geliştiği raporlanmış ancak bu çalışmada enfeksiyon etkenlerinin dağılımı ile ilgili detaylı veriler sunulmamıştır. Ko-enfeksiyonları etken ve etkilenen sisteme göre kategorize ederek incelediğimiz bu çalışmada “bakteriyel kan dolaşımı enfeksiyonları” ve immün sistem baskılanmasının göstergeleri olan “fungal pnömoni” ve “CMV dışı latent virüs reaktivasyonlarının” CMV reaktivasyonu ile birlikteliğinin anlamlı derecelerde daha yüksek olduğu bulundu. Etken düzeyinde bakıldığında ise *Aspergillus* spp. pnömonisi öne çıkan bir fırsatçı enfeksiyon olarak dikkat çekmekte idi. Hematolojik maligniteli hastalarda reaktif latent viral enfeksiyon etkenleri olarak CMV ve ayrıca HSV, VZV, HHV6 dahil olmak üzere *Herpesviridae* ailesi üyeleri immün baskılanmanın bir sonucu olarak bu hasta grubunda sık karşılaşılan önemli morbidite ve mortalite nedenleri olarak bildirilmektedir (6). Literatürdeki diğer çalışmalardan farklı olarak CMV-dışı viral reaktivasyonlar (HSV, Herpes zoster, BK virus ve Parvovirus B19) ile CMV reaktivasyonu birlikteliğini incelediğimiz bu çalışmada, ilgili enfeksiyonların CMV reaktivasyon grubunda anlamlı oranda ($p=0,038$) daha sık görüldüğünü belirledik.

Çeşitli çalışmalarda hematolojik maligniteli hastalarda CMV reaktivasyonu ile anti-HBc IgG pozitifliği arasındaki ilişki araştırılmış ve farklı sonuçlar bulunmuştur (44,50). İtalya'da yürütülen 2012 tarihli bir çalışmada OKHN hastalarında transplantasyon öncesi anti-HBc IgG seropozitifliğinin CMV enfeksiyonu gelişmesi için bağımsız bir prediktif risk faktörü olduğu gösterilmiştir (50). Ürdün'de yürütülen bir çalışmada ise OKHN alan 210 lenfoma ve multiple miyeloma hastasında nakil öncesi anti-HBc IgG seropozitifliği %15,7 olarak tespit edilmiş ve anti-HBc IgG seropozitifliği ile CMV reaktivasyon riski arasında bir ilişki bulunmamıştır (44). Bizim çalışmamızda anti-HBc IgG seropozitifliği (tüm çalışma grubunda 30 hasta; %11,1) ile CMV reaktivasyonu arasında herhangi bir ilişki bulunmazken, hasta verileri detaylı olarak incelendiğinde anti-HBc IgG pozitif hastaların hemen tümüne profilaktik antiviral tedavi (entekavir ve tenofovir) verildiği görülmüştür. COVID-19 salgın dönemini kapsayan bu çalışma periyodunda 14 hastada COVID-19 enfeksiyonu

geliştiği ve iki hastanın klinik seyrinin eşlik eden diğer herhangi bir enfeksiyon olmaksızın CMV/COVID-19 konfeksiyonları ile ölümlerle sonuçlandığı belirlendi.

Hematolojik maligniteler farklı hastalık alt tipleri, kök hücre nakil prosedürleri, kemoterapi ilaçlarının toksik etkileri ve direnç sorunları gibi aşılması gereken önemli zorluklar nedeni ile tedavi protokolü değişiklikleri de dahil olmak üzere çok sayıda farklı sitotoksik ve immünmodölatör ilacın birlikte kullanılmasını içeren çok aşamalı tedavi protokollerinden oluşan tedavisi oldukça karmaşık ve güç bir hastalık grubudur (36,40,44). Literatürde yüksek doz steroid kullanımı, total vücut ışınlaması, çoklu kemoterapötik ilaç kullanımı, alemtuzumab, fludarabin, bortezomib ve rituksimab içeren tedavi protokollerinin CMV reaktivasyon riskini arttırdığına dair raporlar yer almaktadır (36,40,42). Bununla beraber, bu ilaçların tek başlarına kullanımlarının risk ile ilişkisi açık değildir. Az sayıda hastanın dahil edildiği bir çalışmada rituksimab kullanımının semptomatik reaktivasyon için risk oluşturmadığı bildirilmiştir (6).

Radyasyon tedavisi, çeşitli hematolojik malignitelerin yönetiminde kritik bir araçtır. Optimal radyasyon dozu ve hedef hacim ve radyasyonu sistemik ajanlarla entegre etmenin güvenli ve etkili yolları; histolojik alt tiplere, sunum evresine, hastanın performans durumuna, verildiyse sistemik tedaviye yanıtı, tedavi amacına ve hasta tercihlerine bağlı olarak değişir (51). TBI literatürde tedavi temelli risk faktörleri arasında “orta dereceli risk faktörleri” içerisinde değerlendirilmektedir (36). Çalışmamızda hastaların sadece %4,8’ine TBI tedavisi uygulanmış olmasına rağmen, bu hastalarda gözlemlenen CMV reaktivasyon oranının tüm çalışma grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu bulundu ($p=0,03$).

Üzerinde en çok durulan risk faktörlerinden biri olan uzun süreli yüksek doz sistemik steroid kullanımı, literatürde yer alan diğer birçok çalışma (41,42,52) ile benzer şekilde bizim çalışmamızda da reaktivasyon için önemli bir risk faktörü olarak bulundu. Yüksek doz steroid uygulamasının hücre aracılı bağışıklık üzerinde olumsuz etkileri nedeni ile CMV reaktivasyonuna neden olduğu düşünölmektedir (6). AKHN alıcısı hematolojik maligniteli 106 erişkin hastanın dahil edildiği bir çalışmada hastaların %43,4’ünün sistemik steroid aldığı ve CMV enfeksiyonu gelişme oranının sistemik steroid kullanan hastalarda %89,1 (41/46), steroid kullanmayan hastalarda ise %43,3 (26/60) olarak saptandığı bildirilmiştir ($p<0,001$). Çalışmamızda hastaların %59,6’sı izlem sürecindeki farklı epizotlarda yüksek doz sistemik steroid tedavisi

almıştı ve yüksek doz sistemik steroid tedavisi alan hastalarda reaktivasyon oranı almayan hastalara göre (%41'e karşın %28,4) anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,035$).

Çalışmamızda 60'tan fazla farklı kemoterapötik ilaç arasında en sık kullanılan ilaçlara bakıldığında birçoğunun tek başına reaktivasyon için bir risk faktörü olmadığı bulundu. Bu ilaçlar arasında hastaların sadece küçük bir grubunda (~%10) kullanılan siklofosfamid ve vinkristin CMV reaktivasyon riski ile ilişkili en olası kemoterapötik ilaçlar olarak bulundu. Çalışmamızda üç veya daha fazla kemoterapi ilacının aynı anda kullanıldığı hastalarda ise reaktivasyon anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,022$).

Bir diğer risk faktörü ise YBÜ gereksinimi olup hasta genel durumunun bozukluğuna işaret etmekle beraber, hematolojik malignitesi olan hastalarda mortalite ile ilişkilendirilmiştir (36). Bizim çalışmamızda da YBÜ gereksinimi olan hastalarda hem CMV reaktivasyon oranı hem de mortalite oranı çalışma grubunun geri kalanı ile kıyaslandığında anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

Birçok araştırmada lökopeni, lenfopeni veya nötropeni durumlarının CMV reaktivasyonu ile ilişkili olduğu üzerinde durulmuştur (38). Çalışmamızda lökopenisi olan veya olmayan hastalarda CMV reaktivasyonu gelişme oranları arasında bir ilişki bulunmadı. Bu çalışmada hastaların %90'ına yakınının gerek hastalık patolojisi gerekse immünsüpressif tedavi protokolleri nedeniyle dönemsel olarak lökopeni periyotlarına girdiği gözlemlendi. Lökopeni oranlarının her iki grupta çok yüksek olmasının (*CMV reaktivasyonu olan hastalarda %89,7, reaktivasyon gelişmeyen hastalarda %89,0*) ve izlem sürecinde hastaların fonksiyonel hücre düzeylerinde sık karşılaşılan dönemsel değişikliklerin istatistiksel karşılaştırmaları zorlaştırdığını gözlemledik.

Hematolojik maligniteli hastalarda CMV enfeksiyonların etkileri ile ilişkili araştırmalarda üzerinde durulan temel parametre CMV reaktivasyonu olmakla birlikte, CMV reaktivasyonunun CMV hastalığına dönüşmesi ve bununla ilgili sonuçlar ve ayrıca viral yük değişiklikleri ile ilgili ek riskler ve antiviral tedavi gereksinimini etkileyen durumların değerlendirilmesi literatürde üzerinde durulan diğer bir önemli konu başlığı olarak dikkat çekmektedir (38). Plazma viral yükü, lökopeni, lenfopeni ve GVHD gelişmesi CMV hastalığı için ek risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (38). Çalışmamızda CMV reaktivasyonu gelişen hastaların 57'si (%58,8) antiviral tedavi başlanmaksızın izlenirken, hastaların 40'ı (%41,2) antiviral tedavi almıştı. CMV

tedavi gereksinimi olduğu değerlendirilen ve antiviral tedavi başlanan hastalarda mortalite oranı, CMV enfeksiyonu olup tedavisiz izlenen grup ile karşılaştırıldığında yaklaşık 5 kat daha yüksekti ve mortalite oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi ($p=0,005$). Benzer şekilde yüksek viral yüke sahip hastalarda mortalite oranı düşük viral yükü olan hastalara kıyasla yaklaşık iki kat daha yüksek bulundu, bununla beraber bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,240$).

CMV hastalığı gelişmesini önlemeye yönelik stratejiler, son yıllarda antiviral profilaksi ve CMV viremi izlemine (hastalık gelişmeden önce) dayalı olarak ortaya çıkmıştır ve hastalık organ hasarına neden olmadan önce tedaviyi (önleyici-preemptive tedavi) içerir (49). Serolojik durum, transplant hastalarında CMV enfeksiyonunu saptamak ve izlemek için uygun olmadığı için, kanda CMV tespiti CMV hastalığını önlemek için önerilen strateji olmuştur. Macaristan'da yürütülen bir çalışmada kemoterapi almayan hematolojik malignitesi olan hastalarda rutin CMV-DNA monitorizasyonunun gerekli olmadığı, buna karşın mortaliteyi azaltmak için şüpheli enfeksiyon durumlarında moleküler testlerin kullanımını düşünmek gerektiği vurgulanmıştır (6). Periferik kanda yüksek viral DNA yükleri kök hücre nakli olan hastalarda CMV hastalığının habercisi olarak kabul edilir (3). İntravenöz gansiklovir, bu hastalarda CMV enfeksiyonunun birinci basamak tedavisi için altın standardı temsil ederken, valgansiklovir (oral), siddofvir ve foskarnet diğer olası tedavi seçenekleridir (14). Yüksek riskli hastalar dışında, kapsamlı profilaksi ve önleyici tedavi genellikle önerilmemektedir (36). Çalışma grubumuzda CMV enfeksiyonu/hastalığı için tedavi veya profilaksi amaçlı tercih edilen temel antiviral tedavi yaklaşımı intravenöz gansiklovir kullanımı şeklinde idi, az sayıda ise hasta valgansiklovir tedavisi almıştı. CMV hastalığına dair güçlü kanıtların yokluğunda, intravenöz gansiklovirin toksisitesi ve yan etkileri (özellikle miyelosüpresyon) ilacın etkinliğinden daha ağır bastığından, CMV-DNA pozitifliği olmayan hematolojik maligniteli hastalarda gansiklovir tedavisine başlamanın uygun olmayabileceği değerlendirilmektedir (49,53). Bununla beraber, saptanabilir viremi olmadan ortaya çıkabilecek CMV hastalığının tanınması özellikle kök hücre nakli alan hastalar için önemini korumakta ve PCR dışı tanı yöntemlerinin ve klinik değerlendirmelerin önemine işaret etmektedir (49). CMV enfeksiyonu, CMV sendromu ve CMV hastalığı tanısını koymada serolojik ve moleküler testlerin yetersiz kalabilmesi nedeni ile çalışmamızda CMV-DNA negatif

olup antiviral profilaksi alan iki hasta dışındaki antiviral tedavi uygulanan 40 hasta klinik ve laboratuvar değerlendirmeler ile tedavi gereksinimi olduğu değerlendirilen hasta grubu (önleyici tedavi ve CMV hastalığı tedavisi) olarak kategorize edildi ve istatistiksel karşılaştırmalarda bu sınıflandırma kullanıldı.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı çalışmanın prospektif olarak yürütülmemesi ve her bir hasta için CMV-DNA test istemlerinin düzenli olarak yapılmamış olması idi. Bu kısıtlamaların etkilerini azaltmak için test istem sayısı 3'ten az olan veya klinik verilerine erişilemeyen (*ya da verilerinin yetersiz olduğu değerlendirilen*) 119 hasta çalışma dışı bırakıldı (Şekil 4.3). Bir diğer kısıtlılık uygulanan kemoterapi protokolleri ve viral yük arasındaki olası ilişkinin araştırılmamasıdır. Bu ilişkinin (*tedavi ilişkili viral yük artışı ve bu durumun klinik etkileri*) ortaya konmasında prospektif izleme ek olarak diğer olası risk faktörlerinin etkilerinin dışlanması ve tedavi ilişkili risklerin belirlenerek tüm sonuçların birlikte analiz edilmesi önem arz etmektedir. Bu nedenle viral yük analizlerinin tedavi süreci devam ederken kemoterapi protokollerinin yeniden düzenlenmesine yön verip veremeyeceğini değerlendirmek için kapsamlı prospektif çalışmalara ve güçlü kanıtlara gereksinim duyulmaktadır. Bununla beraber, hematolojik maligniteli hastaların yönetiminde kritik bir nokta olan önleyici tedaviye başlanması kararı için bile günümüzde dünya genelinde üzerinde uzlaşılmış veya genel kabul görmüş bir viral eşik değeri bulunmadığı dikkate alındığında bu konu üzerinde daha çok çalışma verisine ihtiyaç olduğu açıkça görülmektedir.



6. SONUÇLAR

(•) Hastanemizde CMV-DNA test istemlerinin en sık yapıldığı hastalık grubunu hematolojik maligniteli hastalar oluşturmaktadır. CMV-DNA testleri hematolojik maligniteli hastaların klinik izleminde viral reaktivasyonu saptamada ve viral yük değişimleri üzerinden tedavi gereksinimini ve antiviral etkinliği analiz etmeye imkan veren en etkili tanı yöntemi olup, günümüzde antijenemi testlerinin yerini almıştır.

(•) Ülkemiz, çalışmamızda da ortaya konduğu üzere erişkin yaş grubunda CMV IgG seropozitifliği %98'leri aşan yüksek immün popülasyonlar arasında yer almaktadır. Bu nedenle hematolojik maligniteli hasta yönetiminde tüm hastaların CMV seropozitif olarak kabul edilmesi ve hasta yönetimi (profilaksi ve tedavi) ve izleminin bu veriler üzerinden planlanması önem arz etmektedir.

(•) Çalışma grubumuz hem kök hücre nakli olan (AKHN ve OKHN) hastaları hem de kök hücre nakli gereksinimi olmayan hastalar da dahil olmak hematolojik malignitesi olup izlem süreci devam eden ancak kök hücre nakli yapılmayan hematolojik maligniteli tüm erişkin hastaları içeren geniş bir hasta grubuna ait veriler sunmakta olup, laboratuvar ve klinik bakış açılarını içeren ülkemizde yapılmış en kapsamlı çalışmalardan biridir.

(•) Literatürde farklı hasta gruplarında CMV reaktivasyonları ile ilgili birçok risk faktörü araştırılmış olup, hematolojik malignitelerdeki CMV reaktivasyonları ile ilgili çalışmalar tanı ve tedavi yöntemlerindeki teknik ilerlemeler ile beraber son yıllarda artan sıklıkta yayınlanmaya başlamıştır. Çalışmamızda yüksek doz steroid kullanımı, hastalık grubu (lenfoid maligniteler), hastalık alt tipi (non-Hodgkin lenfomalar ve akut lenfositik lösemiler), çoklu (3 ve üzeri) kemoterapi uygulaması, total vücut ışınlaması, AKHN, fungal pnömoni, CMV dışı viral reaktivasyon, bakteriyel kan dolaşımı enfeksiyonu ve yoğun bakım gereksinimi CMV reaktivasyonu ile ilişkili risk faktörleri olarak tanımlandı. Yüksek ($\geq 10^4$) viral yükü olan hastalarda mortalite oranı düşük viral yük grubundan iki kat daha yüksek bulundu. Antiviral tedavi başlanan hastalarda mortalite oranı, CMV enfeksiyonu olup tedavisiz izlenen grup ile karşılaştırıldığında yaklaşık 5 kat daha yüksekti ve mortalite oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti.



KAYNAKLAR

1. Ye L., Qian Y., Yu W., Guo G., Wang H., Xue X. Functional Profile of Human Cytomegalovirus Genes and Their Associated Diseases: A Review. *Front Microbiol.* 2020; 11: 2104.
2. Şahiner F. Konjenital Sitomegalovirüs Enfeksiyonlarının Tanı ve Yönetiminde Güncel Yaklaşımlar ve Türkiye’deki Durum. *Mikrobiyol Bul.* 2020; 54(1): 171-90.
3. Alonso-Álvarez S., Colado E., Moro-García M.A., Alonso-Arias R. Cytomegalovirus in Haematological Tumours. *Front Immunol.* 2021; 12: 703256.
4. Şahiner F., Honca M., Çekmez Y., Kubar A., Honca T., Fidancı MK., ve ark. The role of maternal screening in diagnosing congenital cytomegalovirus infections in highly immune populations. *Ir J Med Sci.* 2015; 184(2): 475-81.
5. Sahiner F., Cekmez F., Cetinkaya M., Kaya G., Kalayci T., Gunes O., ve ark. Congenital cytomegalovirus infections and glycoprotein B genotypes in live-born infants: a prevalence study in Turkey. *Infect Dis (Lond).* 2015; 47(7): 465-71.
6. Piukovics K., Terhes G., Gurbity-Pálfi T., Bereczki Á., Rárosi F., Deák J., et al. Cytomegalovirus infection in patients with haematological diseases and after autologous stem cell transplantation as consolidation: a single-centre study. *Ann Hematol.* 2017; 96(1): 125-31.
7. International Committee on Taxonomy of Viruses, Washington, DC. Virus Taxonomy: 2021. Available at: <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/> [Accessed May 22, 2022].
8. Fulkerson H.L., Nogalski M.T., Collins-McMillen D., Yurochko A.D. Overview of Human Cytomegalovirus Pathogenesis. *Methods Mol Biol.* 2021; 2244: 1-18.
9. International Committee on Taxonomy of Viruses, Washington, DC. ICTV reports; Herpesviridae. Available at: <https://ictv.global/report/chapter/herpesviridae/herpesviridae> [Accessed May 22, 2022]
10. Ribbert H. Ueber protozoenartige Zellen in der Niere eines syphilitischen Neugeborenen und in der Parotis von Kindern. *Zbl All Pathol.* 1904; 15: 945-8.
11. Plotkin S. The history of vaccination against cytomegalovirus. *Med Microbiol Immunol.* 2015; 204(3): 247-54.
12. Ho M. The history of cytomegalovirus and its diseases. *Med Microbiol Immunol.* 2008; 197(2): 65-73.
13. Wyatt J.P., Saxton J., Lee R.S., Pinkerton H. Generalized cytomegalic inclusion disease. *J Pediatr.* 1950; 36(3): 271-94.
14. Chen S.J., Wang S.C., Chen Y.C. Antiviral Agents as Therapeutic Strategies Against Cytomegalovirus Infections. *Viruses.* 2019; 12(1): 21.
15. ViralZone, Swiss Institute of Bioinformatics, Switzerland. Cytomegalovirus. Available at: <https://viralzone.expasy.org/180> outline=all_by_species [Accessed September 22, 2022].
16. Murthy S., O'Brien K., Agbor A., Angedakin S., Arandjelovic M., Ayimisin E.A., et al. Cytomegalovirus distribution and evolution in hominines. *Virus Evol.* 2019; 5(2): vez015.
17. Sinzger C., Digel M., Jahn G. Cytomegalovirus cell tropism. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2008; 325: 63-83.
18. Zhou M., Lanchy J.M., Ryckman B.J. Human Cytomegalovirus gH/gL/gO Promotes the Fusion Step of Entry into All Cell Types, whereas gH/gL/UL128-131 Broadens Virus Tropism through a Distinct Mechanism. *J Virol.* 2015; 89(17): 8999-9009.

19. Leng S.X., Kamil J., Purdy J.G., Lemmermann N.A., Reddehase M.J., Goodrum F.D. Recent advances in CMV tropism, latency, and diagnosis during aging. *Geroscience*. 2017; 39(3): 251-9.
20. Kotton C.N. CMV: Prevention, Diagnosis and Therapy. *Am J Transplant*. 2013; 13 Suppl 3: 24-40.
21. Lian J., Yue Y., Yu W., Zhang Y. Immunosenescence: a key player in cancer development. *J Hematol Oncol*. 2020; 3(1): 151.
22. Styczynski J. Who Is the Patient at Risk of CMV Recurrence: A Review of the Current Scientific Evidence with a Focus on Hematopoietic Cell Transplantation. *Infect Dis Ther*. 2018; 7(1): 1-16.
23. Fowler K., Mucha J., Neumann M., Lewandowski W., Kaczanowska M., Grys M., et al. A systematic literature review of the global seroprevalence of cytomegalovirus: possible implications for treatment, screening, and vaccine development. *BMC Public Health*. 2022; 22(1): 1659.
24. Caurio C.F.B., Allende O.S., Kist R, Santos K.L., Vasconcellos I.C.S., Rozales F.P., et al. Clinical validation of an in-house quantitative real time PCR assay for cytomegalovirus infection using the 1st WHO International Standard in kidney transplant patients. *J Bras Nefrol*. 2021; 43(4): 530-8.
25. Byrne C., Coombs D., Gantt S. Modestly protective cytomegalovirus vaccination of young children effectively prevents congenital infection at the population level. *Vaccine*. 2022; 40(35): 5179-88.
26. Çolak D., Sağlık İ., Can Sarınoğlu R., Mutlu D., Peker B.O., Erman Daloğlu A, et al. Dünya Sağlık Örgütü Uluslararası Sitomegalovirüs (CMV) Standardı ile Kalibre Edilmiş İki Ticari Kantitatif CMV Polimeraz Zincir Reaksiyonu Testinin Karşılaştırılması. *Mikrobiyol Bul*. 2020; 54(2): 257-65.
27. Hayden R.T., Caliendo A.M. Persistent Challenges of Interassay Variability in Transplant Viral Load Testing. *J Clin Microbiol*. 2020; 58(10): e00782-20.
28. Preiksaitis J.K., Hayden R.T., Tong Y., Pang X.L., Fryer J.F., Heath A.B., et al. Are We There Yet? Impact of the First International Standard for Cytomegalovirus DNA on the Harmonization of Results Reported on Plasma Samples. *Clin Infect Dis*. 2016; 63(5): 583-9.
29. Mannonen L., Loginov R., Helanterä I., Dumoulin A., Vilchez R.A., Cobb B., et al. Comparison of two quantitative real-time CMV-PCR tests calibrated against the 1st WHO international standard for viral load monitoring of renal transplant patients. *J Med Virol*. 2014; 86(4): 576-84.
30. Engelmann I., Alidjinou E.K., Lazrek M., Ogiez J., Pouillaude J.M., Chazard E., et al. Comparison of two commercial quantitative PCR assays and correlation with the first WHO International Standard for human CMV. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2018; 91(1): 27-33.
31. Acosta E., Bowlin T., Brooks J., Chiang L., Hussein I., Kimberlin D., et al. Advances in the Development of Therapeutics for Cytomegalovirus Infections. *J Infect Dis*. 2020; 221(Suppl 1): S32-44.
32. Gondek L.P., DeZern A.E. Assessing clonal haematopoiesis: clinical burdens and benefits of diagnosing myelodysplastic syndrome precursor states. *Lancet Haematol*. 2020; 7(1): e73-e81.
33. Şahiner F. Development and differentiation of hematological cells from a stem cell (Figure 1, Immunology). In: *tibbiviroloji.com* (<http://tibbiviroloji.com/4/tr/immunology/sh/i.p1.htm>), Türkiye. Available at: <http://tibbiviroloji.com/4/tr/immunology/tr.1.hematopoez.png> [Published; November 11, 2022]
34. Khoury J.D., Solary E., Abl O., Akkari Y., Alaggio R., Apperley J.F., et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022; 36(7): 1703-19.

35. Alaggio R., Amador C., Anagnostopoulos I., Attygalle A.D., Araujo I.B.O., Berti E., et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022; 36(7): 1720-48.
36. Marchesi F., Pimpinelli F., Ensoli F., Mengarelli A. Cytomegalovirus infection in hematologic malignancy settings other than the allogeneic transplant. *Hematol Oncol*. 2018; 36(2): 381-91.
37. Schiffer C.A., Stone R.M. Morphologic Classification and Clinical and Laboratory Correlates. In: Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, et al. *Holland-Frei Cancer Medicine*. 6th edition. Hamilton (ON): BC Decker; 2003. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK13452>
38. Stern L., Withers B., Avdic S., Gottlieb D., Abendroth A., Blyth E., et al. Human Cytomegalovirus Latency and Reactivation in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Front Microbiol*. 2019; 10: 1186.
39. Hakimi Z., Ferchichi S., Aballea S., Odeyemi I., Toumi M., English M., et al. Burden of cytomegalovirus disease in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients: a national, matched cohort study in an inpatient setting. *Curr Res Transl Med*. 2018; 66(4): 95-101.
40. 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.
41. Erdem M. Allojeneik Hematopoetik Kök Hücre Nakli Yapılan Hematolojik Maligniteli Olgularda CMV Reaktivasyonunun Retrospektif Değerlendirilmesi. Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Bursa, 2020.
42. Güven Z.T., Dündar T., Çelik S., Kaynar L. Kemoterapi Almış Hematolojik Maligniteli Hastalarda CMV PCR Takibinin Önemi. *LLM Dergi*. 2019; 3(3): 60-6.
43. Sato K., Igarashi S., Tsukada N., Inamura J., Yamamoto M., Shindo M., et al. Cytomegalovirus infection in patients with malignant lymphomas who have not received hematopoietic stem cell transplantation. *BMC Cancer*. 2022; 22(1): 944.
44. 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.
45. Dziedzic M., Sadowska-Krawczenko I., Styczynski J. Risk Factors for Cytomegalovirus Infection After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Malignancies: Proposal for Classification. *Anticancer Res*. 2017; 37(12): 6551-6.
46. Barlık F., Parlak M., Ceylan N., Bayram Y., Güdücüoğlu H. The Relationship Between Cytomegalovirus Antibody (Anti-CMV) Test Positivity and Some Hematological and Biochemical Parameters in the Pediatric Age Group. *Türkiye Çocuk Hast Derg*. 2022; 16(3): 205-9.
47. Han X.Y. Epidemiologic analysis of reactivated cytomegalovirus antigenemia in patients with cancer. *J Clin Microbiol*. 2007; 45(4): 1126-32.
48. 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.
49. Chan S.T., Logan A.C. The clinical impact of cytomegalovirus infection following allogeneic hematopoietic cell transplantation: Why the quest for meaningful prophylaxis still matters. *Blood Rev*. 2017; 31(3): 173-83.

50. Marchesi F., Giannotti F., Avvisati G., Petti M.C., 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.
51. Tseng Y.D., Ng A.K. Hematologic Malignancies. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2020; 34(1): 127-42.
52. Suárez-Lledó M., Martínez-Cibrián N., Gutiérrez-García G., Dimova-Svetoslavova V., Marcos M.A., Martín-Antonio B., et al. Deleterious Effect of Steroids on Cytomegalovirus Infection Rate after Allogeneic Stem Cell Transplantation Depends on Pretransplant Cytomegalovirus Serostatus of Donors and Recipients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018; 24(10): 2088-93.
53. Bakhshi S., Biswas B. Cytomegalovirus in hematological malignancies. *Indian Pediatr.* 2013; 50(2): 193-4.



EKLER

EK 1: Tez konusu önerisi onayı: T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nün 16.02.2022 tarih ve 151 (06) sayılı toplantısı 2310 sayılı Yönetim Kurulu Kararı.

EK 2: Araştırma izni onayı: Ankara Valiliği İl Sağlık Müdürlüğü Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi Bilimsel Araştırma Değerlendirme Kurulu'nun (BADEK) 17.03.2022 tarih ve 5 nolu toplantı kararı.

EK 3: Etik kurul onayı: T.C. Sağlık Bakanlığı, SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 11.05.2022 tarih ve 2022-48 sayılı kararı.

EK 1: T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nün 16.02.2022 tarih ve 151 (06) sayılı toplantısı 2310 sayılı Yönetim Kurulu Kararı.



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ANKARA

**GÜLHANE SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
YÖNETİM KURULU KARARI**

Toplantı Tarihi : 16.02.2022
Toplantı Sayısı : 151(06)
Karar Sayısı : 00002310

Tıbbi Mikrobiyoloji yüksek lisans programı öğrencisi Mustafa KOCAMAN'ın tez konusu önerisi, Gülhane Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 16.02.2022 tarih 151(06) sayılı oturumunda oy birliğiyle kabul edildi.

Öğrencinin:

Adı Soyadı	Statüsü	Tez Konusu
Mustafa KOCAMAN	Yüksek Lisans	Hematolojik Malignitesi Olan Hastalarda CMV-DNA Pozitiflik Oranlarının ve Reaktivasyonla İlişkili Olası Risk Faktörlerinin Araştırılması.

Şahin GİRGİN
Enstitü Sekreteri

YÖNETİM KURULU

Prof.Dr. Onur GENÇ
Enstitü Müdürü

Prof.Dr. Ali AKBAY
Üye

Prof.Dr. Yalçın ÖZKAN
Üye

Prof.Dr. Simel AYYILDIZ
Üye

Doç.Dr. Hatice AYHAN
Üye

Dr.Öğr.Üyesi Okan Ali AKSOY
Üye

EK 2: Ankara Valiliği İl Sağlık Müdürlüğü Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi Bilimsel Araştırma Değerlendirme Kurulu'nun (BADEK) 17.03.2022 tarih ve 5 nolu toplantı kararı.

Evrak Tarih ve Sayısı: 22.03.2022-114728



T.C.
ANKARA VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI GÜLHANE EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ - GÜLHANE EAH TIPTA
UZMANLIK EĞİTİM KURULU (TUEK)
21/03/2022 14:48 - E-50687469 - 799 - 165



00161434593

Sayı : E-50687469-799
Konu : Araştırma İzni (Yüksek Lisans
Programı Öğrencisi Mustafa
KOCAMAN)

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
(Gülhane Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne)

"Hematolojik Malignitesi Olan Hastalarda CMV-DNA Pozitiflik Oranlarının ve Reaktivasyonla ilişkili Olası Risk Faktörlerinin Araştırılması" başlıklı tez çalışmanızı hastanemizde uygulama talebiniz Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi Bilimsel Araştırma Değerlendirme Kurulunun (BADEK) 17.03.2022 tarih ve 5 no'lu toplantısında görüşülerek kabul edilmiştir.

Klinik Araştırmalar Yönetmeliğinin 23. maddesine istinaden etik kurul onayı alındıktan sonra araştırmaya başlanabilir. Aynı Yönetmeliğin 1. Bendi uyarınca araştırmanın bütçesinin karşılanmasından araştırmacılar sorumludur.

Gereğini arz ederim.

e-imzalıdır.
Prof. Dr. Cevdet Serkan GÖKKAYA
Başhekim

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu:
General Dr.Tevfik Sağlam Cd. Etiler ANKARA ÜNİVERSİTESİ

Belge Doğrulama Adresi: <https://www.saglik.gov.tr>

Bilgi için:
Veri Hazırlama ve Kontrol İşlt.

Telefon: Faks No:



EK 3: T.C. Sağlık Bakanlığı, SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 11.05.2022 tarih ve 2022-48 sayılı kararı.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Hematolojik Malignitesi Olan Hastalarda CMV-DNA Pozitiflik Oranlarının ve Reaktivasyonla İlişkili Olası Risk Faktörlerinin Araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2022/48 Düzeltme

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama
	SİGORTA	☐	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐	
	BIYOLOJİK MATERİYEL TRANSFER FORMU	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
DİĞER:	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2022/48 Düzeltme	Tarih: 11.05.2022	
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili sorumlu araştırmacı Doç. Dr. Fatih ŞAHİNER'e ait belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, kurul onayının verilmesinin uygun olduğu toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.		

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU									
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI				İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:				Prof. Dr. Ömer Karadaş					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Dr.Öğr.Üyesi Cumhur Artuk	Enfeksiyon Hst.	GEAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Cantürk Taşçı	Göğüs Hst.	GEAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof.Dr. Ömer Karadaş	Nöroloji	GEAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç.Dr. Nesrin Öcal	Göğüs Hst	GEAH	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Dr.Öğr.Üyesi Gökhan Berktaş Bahadır	Çocuk Cerrahisi	GEAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç.Dr. Özhan Özdemir	Kadın Doğum	GEAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Ashkan Kılıç	Biyomedikal	GEAH	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Necmettin Tekin	İmam-Sivil Üye	Keçiören Eğt.Arş.Hst.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Dr.Öğr.Üyesi Saliha Ayşenur Çam	Farmakoloji	Ankara Yıldırım Beyazıt Üniv.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Çiğdem Filiz Eker	Hukuk	-	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Dr.Öğr.Üyesi Emin Lapsekili	Genel Cerrahi	GEAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Dr.Öğr.Üyesi Gökhan Arslan	Kalp Damar Cerrahisi	GEAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Nuri Karadurmuş	Tıbbi Onkoloji	GEAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Uzm. Dr. İrem Medeni	Halk Sağlığı	Ankara İl Sağlık Müdürlüğü	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	

Etik Kurul Başkanı Unvanı/Adı/Soyadı:
 İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

EK 3: (devamı)

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Hematolojik Malignitesi Olan Hastalarda CMV-DNA Pozitiflik Oranlarının ve Reaktivasyonla İlişkili Olası Risk Faktörlerinin Araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2022/48 Düzeltme

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	
	TELEFON	
	FAKS	
	E-POSTA	

BAŞVURU BİLGİLERİ

KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr Fatih ŞAHİNER			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Mikrobiyoloji			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	SBÜ Tıbbi Mikrobiyoloji			
VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
DESTEKLEYİCİ	-			
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
	FAZ 2	☐		
	FAZ 3	☐		
	FAZ 4	☐		
	Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
	Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
	İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
	İlaç dışı klinik araştırma	☒		
	Diğer ise belirtiniz			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

Etik Kurul Başkanı Unvanı/Adı/Soyadı:
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİLERİ

A. KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı	Mustafa KOCAMAN
Doğum yeri ve tarihi	
Uyruğu	
Medeni durumu	
Askerlik durumu	
Telefon numarası	
Adres	
E-posta adresi	

B. EĞİTİM BİLGİLERİ

Yıl	Bölüm	Okul adı	
2021-2022	Tıbbi Mikrobiyoloji	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Yüksek lisans
2017-2020	Biyoloji	Amasya Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi	Lisans
1998-2000	Tıbbi Laboratuvar	Akdeniz Üniversitesi, SHMYO	Ön lisans
1994-1998	Sağlık Memurluğu	Seydişehir Sağlık Meslek Lisesi	Lise

C. İŞ TECRÜBESİNE AİT BİLGİLER

Tarih Aralığı	Kurum	Görev
2005-2016	Gülhane Askeri Tıp Akademisi	Laboratuvar Teknikeri
2016- devam	Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi	Laboratuvar Teknikeri

D. ARAŞTIRMALARLA İLGİLİ GENEL BİLGİLER

1. Yayınları
Kemal TEKİN, Mustafa KOCAMAN. Pre-PCR Processing, PCR Facilitators and Stabilizer Additives. J Mol Virol Immunol 2020; 1(2): 11-18. doi: 10.46683/jmvi.2020.8. [Derleme Makale]
Ayşenur BOTSALI, Kemal TEKİN, Mustafa KOCAMAN, Oktay SARI, Ramazan GÜMRAL, Ümit SAVAŞCI. Epstein-Barr virus and JC virus Reactivation in Dermatological Patients Receiving Immunosuppressive Therapy. J Mol Virol Immunol 2022; 3(1): 20-29. doi: 10.46683/jmvi.2022.45 [Araştırma Makalesi]