



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ HASTALARINDA
SİTOMEGALOVİRÜS POZİTİFLİĞİ, TARAMA VE
TEDAVİ YAKLAŞIMI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Meral ILGAZ ERGİN

KAYSERİ – 2018



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ HASTALARINDA
SİTOMEGALOVİRÜS POZİTİFLİĞİ, TARAMA VE
TEDAVİ YAKLAŞIMI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Meral ILGAZ ERGİN

**Danışman
Prof. Dr. Leylagül KAYNAR**

KAYSERİ – 2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi birikimlerini benimle paylaŐan, tecrübeleri ile yetiŐmemde emeği geçen tüm hocalarıma;

Tez danışmanım olarak ilgisi ve yardımları ile her zaman yanımda olan Sayın Prof. Dr. Leylagül Kaynar'a;

Yatay geçiş sonrası alıŐma sürecimde bana yardımcı olan tüm asistan arkadaşlarıma, yan dal asistanı abilerime ve ablalarıma ve saygıdeğer hocalarıma;

Bulunduğum noktaya gelmemi sağlayan, tüm zorlukları atlatmamda desteklerini esirgemeyen Canım Anneme, aramızdan ayrılrsa da her zaman desteğini yanımda hissettiğim Rahmetli Babama, Ablalarıma, Kuzenlerime ve bitanecik yavrum Kuzum'a;

En büyük desteğim, sevgili eŐim ve aynı zamanda meslektaŐım Dr. Mehmet Ergin' e tüm kalbimle teşekkür ederim.

Meral ILGAZ ERĐİN

Kayseri,2018

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT	xii
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. SİTOMEGALOVİRÜS.....	3
2.1.1. Epidemiyoloji.....	3
2.1.2.Enfeksiyon, Latens ve Reaktivasyon	4
2.1.3.İmmünoloji.....	4
2.1.4.Bulaş Yolları ve Önleme.....	5
2.1.5. Klinik	6
2.1.5.a. CMV Mononükleozu.....	6
2.1.5.b. Organ Spesifik Tutulum.....	6
2.1.6. Tanı	9
2.1.6.a.Seroloji	9
2.1.6.b. Kültür	10
2.1.6.c. CMV Antijenemi ölçümleri.....	10
2.1.6.d. Moleküler amplifikasyon	11
2.1.7. Tedavi.....	11
2.1.8. İmmünkomprime Hastalarda Cmv Enfeksiyonu.....	11
2.1.8.a. Terminoloji.....	12
2.1.8.b. İmmüsupresyonun rolü	13
2.1.8.c. CMV klinik prezentasyonları	14
2.1.8.d.Önleme	17
2.1.8.e. CMV Hastalığının Tedavisi	18
2.1.8.f.CMV'nin önlenmesi ve tedavisinde yeni ajanlar.....	19

2.2.HEMATOLOJİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU.....	19
2.2.1. Hematopoietik Kök Hücre	20
2.2.2. Hematopoietik Kök Hücre Nakli Türleri	21
2.2.2.a. Allojenik transplantasyon.....	22
2.2.2.b. Otolog transplantasyon	22
2.2.3. Periferik Kök Hücre (Pkh) Mobilizasyonu	23
2.2.4. Transplantasyon Hazırlama Rejimleri.....	23
2.2.5. Engrafman	23
2.2.6. Hematopoietik Kök Hücre Nakli Komplikasyonları.....	24
2.2.7. Hematopoietik Kök Hücre Nakli Endikasyonları	27
2.2.8. Transplant Hastalarında CMV'nin Önlenmesi.....	28
2.2.8.a. Maruziyetin Önlenmesi	28
2.2.8.b. Hastalık ve Rekürrensın Önlenmesi.....	29
3. MATERYAL VE METOD.....	30
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	56
KAYNAKLAR	57
ONAY	70

KISALTMALAR

7/3	: Sitozin arabinozid+idarubisin
±SS	: Standart sapma
µL	: mikrolitre
ABD	: Amerika Birleşik Devleti
ABVD	: Adriamisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin
AIDS	: Edinilmiş Bağışıklık Yetmezliği Sendromu
AKHN	: Allojenik kök hücre nakli
ALG	: Anti lenfosit globülin
ALP	: Alkalin fosfataz
ALT	: Alanin aminotransferaz
AML	: Akut miyeloid lösemi
Anti HBc	: Hepatit B kor antijenine karşı antikor
Anti-TNF	: Tümör nekroz faktör karşıtı
ARA-C	: Sitozin arabinozid
AST	: Aspartat aminotransferaz
ATG	: Anti timosit globülin
ATRA	: All trans retinoik asit
BAL	: Bronkoalveolar lavaj
BEACOPP	: Bleomisin, etoposid, adriamisin, siklofosfamid, vinkristin, prokarbazin, prednizon
BEAM	: Melfalan, ARA-C, etoposid, BCNU
BED	: Bortezomib, siklofosfamid, deksametazon
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CD	: Farklılaşma kümesi (cluster of differentiation)
CHOP, R+CHOP	: Siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednizon ±ritüksimab
CIBMTR	: The Center of International Blood and Bone Marrow Transplant Research
CMV	: Sitomegalovirüs
CMVp	: Sitomegalovirüs ilişkili pnömoni
COPP	: Siklofosfamid, vinkristin, prokarbazin, prednizon
CVP, R+CVP	: Siklofosfamid, vinkristin, prednizon ± ritüksimab
D+ ve D-	: Donör CMV seropozitif ve donör CMV seronegatif
DBBHL	: Diffüz büyük B hücreli lenfoma
DHAP, R+DHAP	: Deksametazon, ARA-C, cisplatin ± ritüksimab
DNA	: Deoksiribonükleik asit
EBMT	: European Society for Blood and Marrow Transplantation
EBNA	: Epstein Barr nükleer antijen
EBV	: Epstein-Barr virüs
EBV VCA	: Epstein-Barr virüs viral kapsid antijeni
ECOG	: The Eastern Cooperative Oncology Group
ELISA	: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
ES	: Eritrosit süspansiyonu
ESHAP, R+ ESHAP	: Etoposid, steroid, ARA-C, sisplatin ± ritüksimab

FCL	: Foliküler lenfoma
FLAG	: Fludarabin, ARA-C
FLIPI	: Foliküler lenfoma evrensel prognostik indeks
gB	: CMV glikoprotein B
GBS	: Guillan Barre Sendromu
G-CSF	: Granülosit koloni stimülan faktör
GIFOX, R+GIFOX	: Gempitabin, ifosfamid, oksaliptatin ± ritüksimab
GM-CSF	: Granülosit-makrofaj koloni stimülan faktör
GVHD, GVHH	: Graft versus Host Hastalığı
HAV	: Hepatit A virüsü
HBsAg	: Hepatit B yüzey antijeni
HCV	: Hepatit C virüsü
HEV	: Hepatit E virüsü
HHV	: İnsan herpes virüsü
HIV	: İnsan immün yetmezlik virüsü
HKHN	: Hematolojik kök hücre nakli
HL	: Hodgkin lenfoma
HLA	: İnsan lökosit antijeni
hyper-CVAD, R+hyper-CVAD	: Siklofosfamid, mesna, vinkristin, adriamisin, deksametazon ± ritüksimab
IBH	: İnflamatuar bağırsak hastalığı
ICE, R+ICE	: İfosfamid, karboplatin, etoposid ± ritüksimab
IgG	: İmmün globulin G
İMİD	: İmmünomodülatör ilaçlar
IgM	: İmmün globulin M
IPS 7	: Evresel prognoz skoru-7
ISS	: Evresel multiple myelom evrelemesi
IvIgG	: İntravenöz İmmünglobulin G
KHN	: Kök hücre nakli
KML	: Kronik myeloid lösemi
MCL	: Mantle hücreli lenfoma
MDS	: Myelodisplastik sendrom
mg	: miligram
M-IPi	: Mantle hücreli lenfoma prognostik indeks
MM	: Multiple myelom
MR	: Manyetik rezonans
MZL	: Marjinal zon lenfoma
NHL	: Non-Hodgkin Lenfoma
OKHN	: Otolog kök hücre nakli
PCP	: Pneumocystis jirovecii(carinii) pnömonisi
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
pp65	: CMV yapısal protein 65 antijeni
R+ ve R-	: Alıcıda CMV pozitif ve alıcıda CMV negatif
R+DA+EPOCH	: Ritüksimab, doz ayarlanmış etoposid, prednizon, vincristin, siklofosfamid, doksorubisin
R+FC	: Ritüksimab, fludarabin, siklofosfamid
R-IPi	: Diffüz büyük B hücreli lenfoma için revize edilmiş evrensel prognostik indeks

RNA	: Ribonükleotik asit
SOS	: Sinüzoidal obstrüksiyon sendromu
SOT	: Solid organ transplantasyonu
TBI	: Tüm beden ışınlama
TEAM	: Tiotepa, etoposid, ARA-C, melfalan
TMP-SMX	: Trimetoprim- sülfometoksazol
TS	: Trombosit süspansiyonu
UL 97	: CMV'ye ait tegümen serin/treonin kinaz kodlayan gen
UL123	: CMV'ye ait erken proteaz kodlayan gen
Ü	: Ünite
VAD	: Vinkristin, adriamisin, deksametazon
vb	: ve benzeri
VCR-CVAD	: Modifiye Hyper-CVAD kemoterapisi
VZV	: Varicella Zoster Virüsü

TABLO LİSTESİ

Tablo 1a. Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri.....	32
Tablo 1b. Hastalık türleri ve hastalık özellikleri.....	34
Tablo 2. Hastalık türleri ve alınan kemoterapiler.....	35
Tablo 3. Hastalık türleri ve hazırlama rejimleri.....	36
Tablo 4. Viral seroloji durumları.....	37
Tablo 5. CMV seroloji durumu.....	38
Tablo 6. Nakil sonrası CMV.....	39
Tablo 7. Kan transfüzyonu durumu.....	39
Tablo 8. Nakil sonrası CMV pozitifliğini etkileyen faktörler.....	42
Tablo 9. Yaş grubuna göre tedavi gereken CMV pozitifliği durumu.....	42
Tablo 10. CMV tedavi durumu, yaş ilişkisi.....	43
Tablo 11. HBV seropozitifliği ile CMV tedavi durumu ilişkisi.....	43
Tablo 12. HBV seropozitifliği ile CMV (+) grupta tedavi gereksinimi.....	43
Tablo 13. Hastalık türleri ve alınan kemoterapiler ile CMV pozitifliği ilişkisi.....	44
Tablo 14. Kan transfüzyonu ve CMV pozitifliği ilişkisi.....	45
Tablo 15. CMV hastalığı gelişen hastaların özellikleri.....	47

ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 1. Kök hücrelerin gelişim ve farklılaşması20
- Şekil 2. Pluripotent ve unipotent kök hücrelerin farklılaşma ve maturasyonları, bu süreçte önemli rol alan hücre yüzey antijenleri ve reseptörleri21



ÖZET

Amaç: Sitomegalovirus (CMV), kök hücre nakli (KHN) yapılan hastalarda asemptomatik enfeksiyon veya CMV hastalığı ile seyreden, mortalite ve morbiditeye neden olan önemli bir etkidir. Allojenik kök hücre nakli (AKHN) yapılan hastalarda bu ilişki daha iyi bilinmektedir. Otolog kök hücre nakli (OKHN) yapılan hastalarda ise CMV reaktivasyonu ve hastalığı ilişkisi daha az bilinmektedir. Bu çalışmanın amacı OKHN yapılan hastalarda CMV reaktivasyonu ve hastalığı gelişimi sıklığını ve risk faktörlerini değerlendirmek, OKHN hastalarında CMV takibinin daha sık yapılması gereken durumlar varsa bunları göstermektir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada Erciyes Üniversitesi Şahinur Dedeman Kök Hücre Nakli ve Tedavi Merkezi'nde 2007-2016 yılları arasında otolog kök hücre nakli ve takipleri yapılan 352 hastanın retrospektif olarak incelenmiştir. OKHN uygulanan hastalarda nakil sonrası ilk 60 gün boyunca haftada iki kez CMV PCR veya antijenemi takip edilmesi şartı arandı. Retrospektif olarak dosya taramasında sorunlar nedeni ile eksitus olan hastalar dışlandı. Toplam 193 hastanın 222 OKHN periyodu çalışmaya dahil edildi. CMV PCR düzeyi >100 IU/ml olması pozitif olarak kabul edildi. 222 OKHN periyodunda nakil öncesi aldıkları kemoterapi protokolleri, tanı anındaki risk durumları, nakil sırasında hastalık aktivasyon durumları, kemoterapi boyunca veya nakil sonrasında nötropenik ateş geçirme durumları, nakil öncesi CMV serolojisi ve bunun dışında viral serolojileri incelendi. Nakil sonrası dönemde eritrosit ve trombosit transfüzyon miktarı, transfüze edilen kan ürününün ışın ve filtrasyon durumu ile CMV serolojisi durumu incelendi. İstatistiksel analiz için "SPSS for Windows 16.0" paket programı kullanıldı.

Bulgular: İncelenen 222 OKHN periyodunda hastaların 83 (%37,4)'ü kadın, 139 (%62,6)'u erkek olup yaş ortalamaları 52,43 (\pm 13,0) idi. OKHN yapılan hastaların 147 (%66,2)'si multipl myelom (MM), 32 (%14,4)'si Hodgkin lenfoma (HL), 9 (%8,6)'u diffüz büyük B hücreli lenfoma, 4 (%1,8)'ü foliküler lenfoma, 3 (%1,4)'ü marjinal zon lenfoma, 4 (%1,8)'ü mantle hücreli lenfoma, 6 (%2,7)'sı akut myeloid lösemi ve 1 tanesi ise Waldenström makroglobulinemisi tanılarına sahipti. OKHN sonrası CMV PCR pozitifliği 51 hastada (%23) saptanırken 47 (%21,1) hastada sadece asemptomatik CMV reaktivasyonu ve 4 (%1,8) hastada da CMV hastalığı gelişti. CMV PCR

pozitifliği görülen hastaların 10 tanesine preemtif tedavi, 4 tanesine de CMV hastalığı (CMV pnömonisi) tedavisi uygulandı. OKHN sonrası CMV PCR pozitifliği gelişmesi ile MM, HL ve Non-Hodgkin lenfoma (NHL) arasında anlamlı fark yoktu (sırası ile %22,2; %19,4; %31,7 ve p değeri >0,05) . Hastaların performans durumu, yaşları, nakil sayıları, tanı anında hastalık risk durumları ve nakil öncesi radyoterapi alma durumları ile CMV reaktivasyonu arasında anlamlı ilişki yoktu. Nakil sırasında hastalığın aktivasyon durumu ile CMV reaktivasyonu arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (remisyonda %23,1; parsiyel remisyonda %17,8; aktif hastalıkta %66,7 ve p değeri <0,05). OKHN ncesi HBV, HCV ve HIV seropozitifliği ile CMV reaktivasyonu arasında da anlamlı ilişki bulunamadı; ancak CMV hastalığı gelişen 4 hasta da HBV seropozitif hastalardı. Hastalık türleri ve nakil öncesi kemoterapiler incelendiğinde HL ve NHL hastalarında nakil öncesi alınan kemoterapiler ile CMV reaktivasyonu riski açısından fark bulunamadı. MM hastalarında vinkristin, adriamisin, deksametazon veya bortezomib tedavisi alan ve almayan gruplarda anlamlı fark bulunamazken immünomodülatör (İMİD) tedavi alanlarda CMV reaktivasyonu istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha az bulundu (İMİD alanlarda %12,2 iken İMİD almayanlarda %27,7 ve p değeri <0,05). Nakil sonrası eritrosit süspansiyonu (ES), trombosit süspansiyonu (TS) ve toplam kan ürünü transfüzyonu sayıları ile CMV reaktivasyonu ilişkisi incelendi. Tüm kan ürünleri, kan merkezinde standart ışınlama ve lökositten arındırma işlemlerinden geçirilmiş ürünlerdi. 2 ünite () ve altında ES alanlarda CMV reaktivasyonu %21,7 iken 3  ve üstünde ES alanlarda reaktivasyon %44,4 olarak bulundu, $p < 0,05$ olup ES transfüzyonu sayısı arttıka CMV reaktivasyon riski artmaktaydı. 3  ve altında TS alanlarda CMV reaktivasyonu %11,9, 4 veya 5  replasman alanlarda %32,3, 6  ve üstünde TS alanlarda %37,5 olarak bulundu, TS sayısı arttıka CMV reaktivasyonu artışı, istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$). Toplam kan ürünü transfzyonlarında 5  ve altında replasman alanlarda %19,4, 6-10  replasman alanlarda %40, 11  ve üstünde replasman alanlarda ise %50 CMV reaktivasyonu olduğu görüldü. Kan ürünü transfüzyonu sayısı arttıka CMV reaktivasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p < 0,05$).

Sonuç: OKHN hastalarında nakil öncesi hastalık durumu, CMV reaktivasyonu için önemli risk faktörüdür. OKHN hastalarında yaş, performans durumu veya hastalık risk durumu CMV reaktivasyonu için belirgin risk oluşturmazken hastaların nakil öncesi

aldığı klasik kemoterapilerin de CMV riskini artırıcı etkisi bulunmamıştır. Ancak İMİD türevleri ile CMV reaktivasyonunda belirgin düşüş olması, tedavi düzenlenmesinde önemli olabilir. Hastaların kan ürünleri transfüzyonu arttıkça CMV reaktivasyonunun artması, bu grup hastaların CMV reaktivasyonu ve hastalığı için daha yakın takip edilmesi için öngörü oluşturmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kök hücre nakli, olog kök hücre nakli, sitomegalovirüs, immünomodülatör ilaçlar, lenalidomid, kan ürünleri transfüzyonu, sitomagealovirüs hastalığı



ABSTRACT

Aim: Cytomegalovirus (CMV) is associated with asymptomatic infection or CMV disease in patients with stem cell transplant (SCT), which is an important cause of mortality and morbidity. This association is known better with patients who are done allogeneic stem cell transplant (ASCT). In patients with autologous stem cell transplantation (AuSCT), CMV reactivation and disease involvement are less well known. Aim of this study is to evaluate the frequency and risk factors of CMV reactivation and disease development in patients with AuSCT and to show them if there are more frequent follow-ups of CMV in AuSCT patients.

Materials and Methods: In this study, 352 patients who underwent autologous stem cell transplantation and follow-up at Erciyes University Şahinur Dedeman Stem Cell Transplantation and Treatment Center between 2007-2016 were retrospectively examined. Patients undergoing OKHN were asked to follow CMV PCR or antigenemia twice a week during hospital admission. Retrospectively, the patients who died due to problems in file scanning were excluded. 222 OKHN periods of 193 patients were included in the study. CMV PCR level of > 100 IU / ml was considered positive. Chemotherapy protocols taken during the 222 OKHN period, risk situations at the time of diagnosis, disease activation status during transplantation, neutropenic febrile events during or after chemotherapy, pre-transplant CMV serology and viral serology were investigated. The amount of erythrocyte and platelet transfusion in the post-transplant period, the light and filtration status of the transfused blood product and the status of CMV serology were examined. Statistical analysis was performed with the "SPSS for Windows 16.0" package program.

Results: In the 222 OKHN period, 83 (37,4%) of the patients were female and 139 (62,6%) were male and the mean age was 52,43 ($\pm 13,0$). The distribution of the diseases was Multiple Myeloma (MM) %66,2; Hodgkin Lymphoma (HL) %14,4; Diffuse Large B Cell Lymphoma %8,6; Follicular Lymphoma %1,8; Marginal Zone Lymphoma %1,4; Mantle Cell Lymphoma %1,8; Acute Myeloid Leukemia %2,7 and Waldenstrom macroglobulinemia %0,5. CMV PCR positivity after OKHN was detected in 51 patients (23%), 47 (21,1%) patients developed only asymptomatic CMV reactivation and 4 (1,8%) patients developed CMV disease. Ten patients with CMV

PCR positivity were treated with preemptive therapy and 4 patients with CMV disease (CMV pneumonia) treatment. There was no significant difference between MM, HL and Non-Hodgkin's lymphoma (NHL) after the development of CMV PCR positivity after AuSCT (22,2%; 19,4%; 31,7% respectively and $p > 0,05$). There was no significant relationship between patients' performance status, age, number of transplants, risk of illness at the time of diagnosis, pre-transplant radiotherapy status, and CMV reactivation. There was a significant correlation between the activation status of the disease during transplantation and CMV reactivation (23,1% in remission, 17,8% in partial remission, 66,7% in active disease and $p < 0,05$). There was no significant correlation between HBV, HCV and HIV pre-AuSCT seropositivity and CMV reactivation; but 4 patients with CMV disease were HBV seropositive. When disease types and pre-transplant chemotherapies were examined, there was no difference in the risk of CMV reactivation with chemotherapies taken before transplantation in HL and NHL patients. Although no significant difference was found in the MM patients with or without vincristine, adriamycin, dexamethasone or bortezomib treatment, in patients receiving immunomodulatory drug treatment (IMiD), CMV reactivation was found to be statistically significantly lower (12,2% in the IMiD receiving patients and 27,7% in the non-IMiD receiving patients, $p < 0,05$). The relationship between post-transplantation erythrocyte suspension (ES), thrombocyte suspension (TS), and total blood product transfusions counts was examined in relation to CMV reactivation. All blood products were standard irradiated and leucocyte-free in the blood center. In patients receiving 2 units (U) and below ES, CMV reactivation was 21,7%, while reactivation in patients receiving 3 U and above ES was 44,4%, $p < 0,05$ and CMV reactivation risk increased as the number of ES transfusions increased. CMV reactivation was 11,9% in patients who had undergone 3 U or less TS replacement, 32,3% in patients who had 4 U or 5 U TS replacements, and 37,5% in patients who had 6 U and over TS replacements. Increase in CMV reactivation, statistically significant ($p < 0,05$). Total blood product transfusions were found to be 19,4% in patients who underwent 5 U and below replacement, 40% in patients with 6-10 U replacement, and 50% CMV reactivation in patients who underwent 11 U and above replacement. A statistically significant relationship was found between CMV reactivation as the number of blood product transfusions increased ($p < 0,05$).

Conclusion: Pre-transplant disease status in OKHN patients is an important risk factor for CMV reactivation. Neither age, performance status, or disease risk status in OCHN patients is a significant risk factor for CMV reactivation nor conventional chemotherapies taken by patients before transplantation have an effect of increasing CMV risk. However, the significant decline in CMV reactivation with IMiD-derived therapies may be important in regulating treatment. Increase in CMV reactivation as blood products transfusion increases in patients increases the prediction that this group will be closely monitored for CMV reactivation and disease in patients.

Key Words: Stem cell transplantation, autologous stem cell transplantation, cytomegalovirus, immunomodulator-derived drugs, lenalidomide, blood product transfusion, cytomegalovirus disease.

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Sitomegalovirüs (CMV), herpesvirüs ailesinin üyesidir ve insan herpes virüsü-5 (HHV-5) olarak da bilinmektedir. CMV enfeksiyonu geçirdiği kanıtlanmış olan birey sayısı dünya çapında değişiklik göstermekle birlikte erişkin popülasyonda seroprevalansı %40-100 arasındadır. CMV de diğer herpesvirüs ailesi elemanları gibi akut enfeksiyonun sonlanması sonrasında latent olarak kalır. Viral DNA myeloid progenitör hücrelerde, monositlerde, dendritik hücrelerde, megakaryositlerde latent kalır. Konakta semptomatik hastalık prezentasyonu iki ihtimalle gerçekleşebilir: latent CMV enfeksiyonunun reaktivasyonu ya da yeni eksojen suş ile reenfeksiyon. CMV reaktivasyonu konakta hayatının herhangi bir döneminde ortaya çıkabilir. İyatrojenik veya altta yatan medikal durumu ilişkili sistemik immüsupresyon (örneğin AIDS), reaktivasyon için daha yüksek risk taşımaktadır. Cinsel yolla, kan ve doku maruziyeti, yakın temas gibi çok farklı yollarla bulaşabilmektedir. CMV enfeksiyonu mononükleoz tablosu veya organ spesifik tutulum yapabilmektedir. CMV tespitinde seroloji, kalitatif ve kantitatif polimeraz zincir reaksiyonları, pp65 antijenemi, kültür ve histopatoloji kullanılmaktadır.

CMV, konak hücrelerinde ömür boyu latent kalabilen bir virüs olup oluşturduğu enfeksiyon, CD4 ve CD8 T lenfositleri ile Natural Killer (NK) hücreleri tarafından kontrol altına alınmaktadır. İmmün sistemi sağlam bireylerde asemptomatik veya hafif semptomatik enfeksiyona yol açarken hücrel immünitede hasar olduğunda reaktif olarak dissemine ve hayatı tehdit eden hastalığa yol açabilir. İmmüsuprese bireylerde pnömoni, kolit, hepatit, pankreatit, retinit, miyokardit, ensefalit ve CMV ilişkili

hemofagositik sendrom gibi farklı klinik tablolara yol açmaktadır. Allojenik kök hücre nakli (AKHN) yapılan hastalara CMV profilaksisi uygulanmazsa reaktivasyon %80 civarında olacaktır. CMV profilaksisi uygulandığında reaktivasyonun AKHN yapılan hastalarda %21-38 arasında değiştiği bildirilirken Otolog kök hücre nakli (OKHN) hastalarında reaktivasyon çok daha azdır (%4-9). OKHN hastalarında CMV reaktivasyonu daha az olup CMV hastalığı nadir görülse de CMV pnömonisi geliştiğinde AKHN ile benzer sonuçlara yol açmaktadır. AKHN yapılan hastalarda CMV reaktivasyonu ile ilişkili çok sayıda çalışma olsa da OKHN yapılan hastalarda çalışma daha azdır. OKHN yapılan hastalarda CMV reaktivasyonu ilişkili risk faktörleri arasında yüksek doz steroid tedavisi, tüm beden ışınlama, fludarabin kullanımı sayılabilir.

Bu çalışma ile OKHN hastalarında CMV reaktivasyonu ve hastalığının incelenmesi ile CMV reaktivasyonu açısından risk faktörleri belirlenerek nakil sonrası CMV reaktivasyonu açısından yakın takip edilmesi gereken grupların belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SİTOMEGALOVİRÜS

Sitomegalovirüs (CMV), herpesvirüs ailesinin üyesidir ve insan herpes virüsü-5 (HHV-5) olarak da bilinmektedir. Herpesvirüs ailesi içinde CMV ile birlikte Herpes simplex virüsü 1 ve 2, Epstein-Barr virüsü, Varicella zoster virüsü, HHV-6,7 ve 8 yer almaktadır. CMV, tipik intranükleer ve intrasitoplazmik inklüzyon cisimcikleri ve uzun hayat siklusu ile karakterizedir. 230 kb'lık genom yapısıyla bilinen en büyük insan herpes virüsüdür. Çift iplikli lineer DNA genomu içerir. DNA'nın çevresinde ikozahedral simetride bir kapsid yer alır. Kapsid dışında tegument veya matriks olarak adlandırılan bir tabaka ve en dışta hepsini çevreleyen bir zarf bulunur. Virüsün izolasyonu ilk kez Smith tarafından 1956 yılında farede, 1965 yılında ise insan tükürük bezinde Smith, Weller ve Rowe'un liderlik ettiği üç bağımsız grup tarafından gösterilmiştir. Sitomegalovirüs adı Weller tarafından infekte hücrelerde yaptığı değişiklikten ötürü kullanılmıştır. Daha sonra Virüs Toksonomi Komitesi tarafından HHV-5 olarak adlandırılmıştır (1,2).

2.1.1. Epidemiyoloji

CMV enfeksiyonu geçirdiği kanıtlanmış olan birey sayısı dünya çapında değişkenlik göstermektedir. Erişkin popülasyonda seroprevalansı % 40-100 arasındadır. Seroprevalans genel olarak ülkenin sosyoekonomik gelişmişlik düzeyi ile ters orantılı olarak değişmektedir, en yüksek seroprevalans Afrika ve Asya'nın gelişmekte olan ülkelerinde görülmektedir (3,4). Türkiye'de seroprevalans ile ilgili farklı çalışmalar

yapılmıştır. Özellikle doğurganlık çağındaki kadınlarda yapılan çalışmalarda %94-99,8 arasında seroprevalans saptanmıştır (5-7).

CMV spesifik antikor düzeylerinin prevalansı yaşla artmaktadır. ABD bazlı bir çalışmada, CMV seroprevalansı 6-11 yaşta %36 iken 80 yaş üstünde %91 olarak bulunmuştur (8). Türkiye’de yapılan bir çalışmada da 1 yaş sonunda seropozitiflik %11-34 arasında iken 1-5 yaş arasında %82 olarak bildirilmiştir (9).

CMV seroprevalansı aynı zamanda ırk ve etnik kökenle de ilişkilidir. ABD’de 6-49 yaş arası bireylerde yapılan çalışmada seropozitiflik, Hispanik olmayan beyazlarda %40, Hispanik olmayan siyahlarda %71 ve Hispaniklerde %77 olarak bulunmuştur. Yine bu çalışmada kadın cinsiyetin, başka ülkede doğmuş olmanın, evde yaşayanların düşük eğitim ve gelir düzeyine sahip olmasının, evde yaşayan kişi sayısının fazla olmasının CMV enfeksiyonu açısından diğer risk faktörleri olduğu bildirilmiştir (10).

2.1.2.Enfeksiyon, Latens ve Reaktivasyon

CMV de diğer herpesvirüs ailesi elemanları gibi akut enfeksiyonun sonlanması sonrasında latent olarak kalır. Viral DNA myeloid progenitör hücrelerde, monositlerde, dendritik hücrelerde, megakaryositlerde latent kalır (2).

Konakta semptomatik hastalık prezentasyonu iki ihtimalle gerçekleşebilir: latent CMV enfeksiyonunun reaktivasyonu ya da yeni eksojen suş ile re-enfeksiyon. CMV reaktivasyonu konakta hayatının herhangi bir döneminde ortaya çıkabilir. İyatrojenik veya altta yatan medikal durumu ilişkili sistemik immünsupresyon (örneğin AIDS), reaktivasyon için daha yüksek risk taşımaktadır.

2.1.3.İmmünoloji

İmmünkompetan konakta T hücreleri viral replikasyonun ve hastalığın kontrolünde önemli rol oynar; ancak virüsü tam olarak temizleyemez. İmmünkompetan konakta, yüksek düzeyde CMV spesifik CD4+ ve CD8+ T hücre yanıtları gösterilmiştir (11,12).

2.1.4.Bulaş Yolları ve Önleme

CMV idrar, kan, boğaz, serviks, semen, gayta, göz yaşı ve anne sütü gibi pek çok vücut bölgesinde ve sıvısında üretilmiştir (13,14).

Bulaş, çok farklı yollarla olmaktadır:

- ✓ Cinsel temas: Multiple seksüel partneri olanlarda veya cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü olanlarda prevalans daha sık bulunmuştur. Aynı zamanda virüs genital organlardan izole edilebilmiştir. Bu bulgular cinsel temasla bulaşı destekler niteliktedir (14,15).
- ✓ Yakın temas: Aile üyeleri arasında veya çocuk bakım yerlerinde serokonversiyon iyi bilinmektedir. Temasla virüs yayılımı muhtemelen üst solunum yolu aracılığı ve idrar ile olmaktadır (16,17).
- ✓ Kan veya doku maruziyeti: Seropozitif donörden kan ürünlerinin transfüzyonu ve doku-organ nakli sonrası CMV geçişi iyi tanımlanmış bulaş yollarındandır (18,19).
- ✓ Mesleki maruziyet: Çocuk bakım merkezi gibi yerlerde çalışanlarda serokonversiyon riski yüksektir. Sağlık çalışanları da virüse maruz kalmaktadır; ancak serokonversiyon riski düşüktür (20).
- ✓ Perinatal maruziyet: Yenidoğanlar ve infantlar, intrauterin dönemde maternal viremi ile, doğum sırasında doğum kanalında sekresyon maruziyeti ile, doğum sonrası anne sütü ile enfekte olabilirler (21,22).

CMV'nin tükrükte ve cansız yüzeylerde canlı kalabildiğine dair kanıtlar mevcuttur. CMV'nin metal ve ahşapta 1 saat, cam ve plastik yüzeylerde 3 saat, silgi ve kıyafet üzerinde 6 saat kadar canlı olarak kalabildiği saptanmıştır. Kuru yüzeylerde virüsün canlı kalabilme süresi nemli yüzeylere göre daha kısadır (23).

Cansız aşılar CMV zarf proteinlerinden gB antijen içerirler ve genç kadınlarda %50 oranında primer enfeksiyonu azaltırlar; fakat bu aşuların kullanımı ile ilgili bir strateji bulunmamaktadır (29,30).

2.1.5. Klinik

2.1.5.a. CMV Mononükleozu

İmmünkompetan erişkinlerde CMV'nin en sık görülen prezentasyonu enfeksiyöz mononükleoz benzeri sendrom şeklinde olmaktadır. Klasik mononükleoz, sebat eden yüksek ateş ve halsizlik semptomları ve buna eşlik eden mutlak lenfositoz ve atipik lenfositlerle karakterizedir. EBV ilişkili enfeksiyöz mononükleoza benzemektedir; fakat heterofil antikor pozitifliği olmaması ile ayrılmaktadır. Spontan olarak (oral veya cinsel bulaş) veya kan transfüzyonu sonrasında gelişebilmektedir. Klinik olarak 2-5 hafta kadar süren ateş, hafif tonsilofarenjit ve adenopati görülebilir. Hastaların bir kısmında hepatomegali, vestibular ve kohlear tutulum, artralji, deri döküntüleri, pnömoni ve soğuk aglutinin varlığı da saptanmıştır (27). CMV mononükleozu görülen bireylerin yaklaşık 1/3'ünde çeşitli şekillerde deri döküntüleri bildirilmiştir. Ampisilin veya benzeri beta laktam grubu antibiyotik kullanımı ile karakteristik generalize makulopapüler döküntü EBV'de olduğu gibi CMV'de de görülmektedir (28).

2.1.5.b. Organ Spesifik Tutulum

İmmünkompetan konakta da organ spesifik hastalık tanımlanmış olsa da nadirdir ve genel olarak küçük vaka serileri ve olgu raporları şeklinde bildirilmiştir.

CMV solid organ nakli veya kök hücre nakli yapılmış, HIV ile enfekte hastalarda ve immünomodülatör tedavi alan immünkomprime hastalarda majör bir patojendir. İmmünkomprime hastalarda CMV kliniği asemptomatik hastalıktan dissemine hastalığa kadar geniş bir spektrumda değişmektedir. Bu spektrum febril sendromlar, hepatit, pnömoni, retinit, ensefalit, özefajit ve koliti içermektedir. En sık rastlanan klinik tablo CMV pnömonisi, ardından da CMV kolitidir (31,32).

- ✓ Gastrointestinal tutulum: CMV'nin gastrointestinal tutulumu nadirdir fakat belirgin morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Genelde CMV koliti şeklindedir ve yapılan bir çalışmada endoskopik olarak iyi sınırlı ülserler, ülseroinfiltratif değişiklikler ve psödomembran formasyonu görülmüştür. CMV koliti, yaşlı hastalarda kanlı diyare ve karın ağrısı ile ortaya çıktığı için iskemik kolit ile

karişabilir. Kolit dışında 6zefajit, gastrit, Menetrier hastalığı, ileit ve kolonik obstruksiyon CMV'nin diğer g6r6lme Őekilleridir (33,34).

- ✓ Hepatik tutulum: Karaciğer fonksiyon testlerinin bozukluğu semptomatik CMV enfeksiyonunda sık g6r6lmektedir. Subklinik transaminaz y6ksekligi imm6n6kpetan hastalarda en sık g6r6len bulgudur. CMV'nin hepatik tutulumunda diğer akut viral hepatitlerin aksine bilir6bin y6ksekligi, alkalen fosfataz y6ksekligi ve sarılık daha az g6r6lmektedir. CMV ilişkili hepatitte uzun s6reli açıklanamayan ateş sık bir semptomdur. Karaciğer biyopsisinde klasik olarak çoklu non-kazeifiye gran6lomlar, portal alanda inflamatuar h6cre infiltrasyonu, safra kanalı hasarı ve fokal nekrozlar g6r6lmektedir. Portal ven trombozu, akut CMV ilişkili hepatitin nadir g6r6len bir komplikasyonudur (35-38).
- ✓ Pulmoner tutulum: CMV damlacık yolu dışında hematojen yolla da akciğer parankimine ulaşabilir. CMV pn6monisinde patolojik g6r6n6m diğer viral pn6monilere benzerdir. Solunum yolları epitelinde nekroz ve d6k6lme, bronşiyollerde tıkaçlar, siliyer fonksiyonlarda azalma, alveollerde eksuda ve inflamasyon saptanır. Peribronşiyal alanlarda monon6kleer h6cre infiltrasyonu g6r6l6r. Histopatolojik kesitlerde inkl6zyon cisimcikleri saptanabilir. Normal kişilerde monon6kleoz benzeri tabloya ek olarak %6 oranında pn6moni g6r6lebilir. Asıl olarak latent kalıp reaktive olabilme 6zelliği nedeniyle kemik iliği ve solid organ transplantasyonu yapılan ya da HIV pozitif bağışıklığı baskılanmış hastalardaki pn6monilerin d6rtte biri bu etkene bağlıdır. CMV enfeksiyonu tipik olarak transplantasyondan 1-4 ay sonra ortaya çıkar. CMV pn6monisinin morbiditesi b6brek transplantasyonunda en d6ř6k, kemik iliği transplantasyonunda en y6ksektir. CMV enfeksiyonunun en şiddetli ve 6l6mc6l Şekli interstisyel pn6monidir. Pn6moni belirtileri 6ks6r6k, takipne, çok y6ksek olmayan ateş Őeklinindedir. Bağışıklığı baskılanmış hastalarda daha subakut bir seyir izler. şiddetli hipoksemi ve solunum yetmezliği gelişmesi k6t6 prognoza işaret eder. Radyolojik olarak interstisyel infiltrasyonlar, alveoler konsolidasyonlar, retik6lonod6ler g6r6n6m veya viremi sonrası milier patern izlenebilir. Tanı için klinik bulgular, bronkoalveolar lavaj (BAL), kantitatif k6lt6r ve CMV PCR y6ntemi ve viral k6lt6rlerden yararlanılabilir. BAL'da

CMV ile birlikte diğerk bakteriyel patojenlerin de sık olarak saptanması CMV'nin rolünü tartışmalı hale getirmiştir. Hastaların yarısında bakteri, fungus veya protozonlarla süperenfeksiyon gelişir, en sık etken *Pneumocystis jiverocii* bulunmuştur. Kesin tanı için invaziv hastalığın histopatolojik olarak transbronşiyal veya açık akciğerk biyopsisi ile alınan doku örneklerinde gösterilmesi gerekir. Normal kişilerde CMV enfeksiyonu ve pnömonisi kendiliğinden iyileşen, iyi gidişli bir hastalık olup tedavi gerekli değildir (39-41).

- ✓ Nörolojik tutulum: İmmünkompetan konakta CMV, ensefalit, Guillain-Barre sendromu, brakial pleksus nöropatisi, diffüz aksonal periferal nöropati, transvers miyelit, Horner sendromu ve kranial sinir felçleri gibi çok çeşitli tutulumlar yapabilir.

Ensefalit: Nadir olsa da CMV'nin çok ciddi potansiyel bir komplikasyonudur. Açıklanamayan ensefalitlerde akılda bulundurulmalıdır.

Guillain Barre sendromu (GBS): Campylobacter ve CMV'yi de içeren çeşitli enfeksiyon ajanları ile ilişkili görülmektedir. Primer CMV enfeksiyonunda GBS her 1000 vakada 0,6-2,2 sıklığında görülmektedir. CMV ilişkili GBS, idiyomatik ve campylobacter ilişkili olanlara göre daha genç hastalarda görülmektedir.

Diğerk: CMV ilişkili tanımlanmış diğerk fokal nörolojik bozukluklar brakial pleksus nöropatisini, diffüz aksonal periferal nöropatisini, transvers miyeliti, horner sendromunu ve kranial sinir felçlerini içerir (42).

- ✓ Oküler tutulum: CMV retiniti HIV nedeni ile immünsuprese hastalarda çok iyi bilinmektedir. İmmünkompetan hastada CMV'nin göz tutulumu çok nadirdir ve yalnızca olgu raporları şeklinde bildirilmiş birkaç vakadır (42).
- ✓ Kardiyovasküler tutulum: Akut CMV enfeksiyonu olan immünkompetan hastalarda perikardit ve miyokardit iyi tanımlanmış durumlardır. Dilate kardiyomopati ve izole miyokarditlerde endomiyokardial dokuda CMV DNA tespit edilmiştir ancak direk nedensellik açık değildir. Ateroskleroz sürecinde CMV dahil çok sayıda enfeksiyon ajanı ilişkilendirilmiştir. Vaskülopati,

inflatuar hastalık olarak düşünölmekte olup CMV ve *Chlamydia pneumoniae* ile ilişkili olduğuna dair daha güçlü kanıtlar olan klinik bir durumdur. CMV seropozitivitesi ile ateroskleroz, koroner anjioplasti sonrası re-stenoz arasında korelasyon saptanmıştır. CMV damarlardaki endotelial hücreleri, düz kas hücrelerini ve makrofajları etkileyerek ateroskleroz gelişimi için aggrevasyon yaparlar (42-43). Akut CMV enfeksiyonu mevcut olup hiperkoagülabilité riski taşıyan hastalarda pulmoner emboli varlığı olsun ya da olmasın venöz tromboz varlığı, küçük vaka serileri şeklinde bildirilmiştir (44,45).

2.1.6. Tanı

Uygun tanısal testin seçimi, özellikle immünkomprimize hastalarda önemli olmaktadır. CMV tespitinde seroloji, kalitatif ve kantitatif polimeraz zincir reaksiyonları, pp65 antijenemi, kültür ve histopatoloji kullanılabilir tanısal seçeneklerdir.

2.1.6.a.Seroloji

Serolojik tetkiklerde antikor düzey değışikliklerine bakılması yakın zamanda gelişen CMV enfeksiyonu hakkında fikir verir. Antikor düzey tayini ELISA, kompleman fiksasyonu, lateks agglütinasyon, radyoimmünoassay, indirekt hemagglütinasyon gibi yöntemlerle ölçülebilir. CMV spesifik IgM antikorlarının saptanması ve 2-4 hafta ile bakılan testlerde CMV spesifik IgG titresinde 4 kat ve üstünde artış olması akut CMV enfeksiyonunu düşündürür (46).

Serolojik testlerin spesifitesi ve sensitivitesi yüksek olmasına rağmen tekrarlayan testlerin yapılması gerekliliği erken tanı açısından kullanımını sınırlandırmaktadır. CMV spesifik IgM genellikle semptomların gelişiminden 2 hafta sonra pozitifleşir ve 4-6 ay kadar pozitif olarak kalabilir. Bu nedenle tek başına CMV spesifik IgM bakılması yanıltıcı olabilir.

Serolojik testler, hastanın daha önce CMV maruziyeti olup olmadığını belirlemede faydalıdır. Özellikle immünsupresif hastalarda reaktivasyon açısından dikkatli olunmasını sağlar. Transplantasyon dışı hematolojik malignitelerde, bazal CMV serolojisi enfeksiyon insidansı açısından önemli bilgiler sağlar. CMV seronegatif

kişilerde antijenemi sıklığı %2,5 iken seropozitif kişilerde %14,3 olarak bildirilen antijenemi sıklığı mevcuttur (47).

2.1.6.b. Kültür

CMV kan, idrar, boğaz, serebrospinal sıvı, bronşial lavaj ve biyopsi örneklerinden izole edilerek insan fibroblast kültürlerinde üretilebilir.

CMV, hücre kültürlerinde yavaş gelişim gösterir ve virüs yüküne bağlı olarak karakteristik sitopatik değişikliklerin ortaya çıkması için 1-6 hafta arasında değişen süre gerekir (48). Dolayısıyla hücre kültürleri, hızlı tanı gereken durumlarda kullanışsızdır. Diğer yandan, CMV'nin kültürde saptanması tanıyı doğrulasa da aktif hastalığı yansıtmaz. Akut hastalık sonrası sekresyonlarda birkaç ay daha CMV atılımı olabilir ve bu durum saptanmış olabilir (49). Özellikle immünsupresif hastalarda kandan CMV izolasyonu klinik hastalık olmadan da mümkündür (50).

Doku kültürlerinin sensitivitesi, CMV virüs yükü ve moleküler amplifikasyon teknikleri gibi yeni yöntemlerle karşılaştırıldığında düşüktür ve nadiren kullanılırlar. İlaç dirençliliği çalışmalarında faydalıdırlar (51).

“Shell Vial” kültürleri: CMV, Shell vial kültürlerinde klasik kültürlerdeki sitopatik etkiler beklenmeden saptanabilir. Örnekler santrifüj edildikten sonra hücre katmanları üzerine eklenir, bu katmanlardaki monoklonal antikolar CMV varlığında hücrelere bağlanır. 1-2 gün içinde sonuca ulaşılabilir. Örnekler alındıktan sonra transport ve çalışmada gecikme olduğunda testin duyarlılığı azalmaktadır (48,52).

2.1.6.c. CMV Antijenemi ölçümleri

Çevre kanında bulunan polimorfonükleer lökositlerdeki CMV pp65 proteinlerine karşı monoklonal antikolar kullanılır. Pozitif boyanan hücrelerin total hücre sayısına oranına bakılarak sonuç çıkarılır. 24 saat içinde sonuç verir. Alınan örneklerin çalışılmasına kadar geçen süre 6 saati geçtiğinde testin duyarlılığı azalır. Antijenemi seviyesi ve viremi arasında korelasyon vardır (53).

2.1.6.d. Moleküler amplifikasyon

Moleküler amplifikasyon ölçümleri hızlı, güvenilir ve duyarlılığı en yüksek olan yöntemlerdir.

COBAS amplicor testi: Bir PCR ölçeridir. CMV polimeraz geni bu testte amplifiye edilir. 400-100,000 kopya/ml arasında ölçüm aralığı mevcuttur. Plazma, lökosit ve tam kandan çalışabilmektedir.

Hybrid Capture System: RNA probu kullanılarak CMV genomunun %17'si hedeflenir. 1400-600,000 kopya/ml arasında ölçüm aralığı mevcuttur. Tam kandan ölçüm yapılabilir.

Nükleik asit sekans bazlı amplifikasyon testi: UL123 ve pp67 gen ürünlerini saptayarak enfeksiyon tanısının konmasını sağlar. Tam kandan çalışılır. Bu teknik diğerlerinden farklı olarak kalitatif sonuç vermektedir.

Moleküler amplifikasyon ölçüm yöntemlerinin immünkompetan bireylerde kullanımı ile ilgili bilgi azdır. CMV PCR'ın immünkompetan bireylerde etkinliği yapılan çalışmalarda gösterilememiştir (54).

2.1.7. Tedavi

İmmünkompetan hastada primer CMV enfeksiyonu genelde asemptomatik veya hafif semptomlarla seyrederek. Semptomatik olduğu zaman da çoğunlukla kendi kendini sınırlar, birkaç gün veya birkaç hafta içinde tamamen iyileşir. Antiviral tedavi sıklıkla endike değildir.

Antiviral ajanların kullanımı, immünkomprime hastalarda CMV enfeksiyonu olması durumunda endikedir. İmmünkomprime hastalarda tedaviden ayrıntılı olarak 2.1.8 başlığı altında bahsedilecektir.

2.1.8. İmmünkomprime Hastalarda Cmv Enfeksiyonu

Kemik iliği transplantasyonu öncesinde serum CMV IgG antikor varlığı taranarak kök hücre nakli (KHN) sonrası reaktivasyon ve primer enfeksiyon riski açısından karar verilmektedir. CMV hem immünkompetan hem immünsupresif konağın orofarinks ve

genitoüriner yolları ile yayılır. CMV seronegatif KHN alıcıları, CMV enfeksiyonu için düşük risk taşırlar. Bu riski azaltmak için seronegatif allojenik KHN alıcılarına kan ürünleri seronegatif donörlerden veya lökositten arındırılarak verilmelidir. OKHN hastalarında kan ürünlerinin transfüzyonunda CMV seronegatif donörlerden verilmesi veya lökositten arındırılmasının CMV geçişini engellemedeki yararı daha az açıktır. Fakat OKHN öncesi alemtuzumab, fludarabin vb. T hücre supresyonu yapan tedavi almış olan hastalara CMV negatif güvenli kan ürünlerinin verilmesi önerilmektedir. Hem seronegatif donörden alınıp hem de lökosit filtrasyonu yapılmış kan ürününün kombine kullanımı ile ilgili kontrollü çalışma yoktur. Lökosit filtrasyonunun kan bankasında kalite standartlarına uygun olarak $<5 \times 10^6$ kalıntı lökosit/ünite olacak şekilde uygulanması gerekmektedir (24-26).

Genel popülasyonda CMV IgG seroprevalansı %30-100 arasındadır. HIV, AIDS, solid organ nakli, kemik iliği nakli ve immünsupresif tedavi veya kemoterapi ajanları alan immünkomprime hastalarda CMV ilişkili hastalıklar, önemli bir ölüm nedenidir. Transplantasyon yapılmamış kanser ve lösemi hastalarında da CMV hastalığı sıklığı %3'ten az olmasına rağmen mortalitesi %82'ye ulaşmaktadır. CMV'nin direk etkileri CMV viral sendromu ve uç organ hasarı şeklindedir. Aynı zamanda bakteriler, mantarlar ve diğer virüslerle de süper enfeksiyonlara yol açan indirek etkilerini gösterirler (42).

2.1.8.a. Terminoloji

CMV enfeksiyonu: CMV varlığının kanda, vücut sıvıları veya doku örneklerinde çeşitli tanı yöntemleri ile gösterilmesine rağmen herhangi bir klinik semptom olmaması ile tanımlanır.

CMV hastalığı: CMV enfeksiyonu varlığına ek olarak klinik semptom varlığı olmasıdır. CMV sendromu veya organ ve doku tutulumu şeklinde görülmektedir.

- ✓ CMV sendromu: 7 gün içinde en az iki kez olan $\geq 38,3^\circ\text{C}$ ateş, kas ağrısı, lökopeni ($\leq 3500/\mu\text{L}$), nötropeni ($\leq 1500/\mu\text{L}$), ≥ 5 atipik lenfositöz ve/veya 100.000'in altında trombosit sayısı ile karakterize klinik durumdur (42).

- ✓ Organ ve doku tutulumu ile CMV hastalığı: Klinik presentasyonlar pnömoni, gastrointestinal hastalıklar (gastrit, özefajit, kolit vb.), hepatit, pankreatit, nefrit, sistit, miyokardit, retinit, santral sinir sistemi hastalıkları (menenjit, poliradikülit, ensefalit, transvers myelit, GBS vb), trombositopeni, hemolitik anemi ve CMV yaygın hastalığı olarak görülebilmektedir (42).

Primer enfeksiyon: Öncesinde CMV seronegatif olan hastalarda görülen CMV enfeksiyonlarıdır. CMV seronegatif transplant alıcılarına (R-) seropozitif donörden (D+) kan ürünleri veya doku verilmesi ile görülebilmektedir (42).

Sekonder enfeksiyon (reaktivasyon): İmmüsupresif tedavi altındaki veya HIV ile enfekte CMV seropozitif hastalarda endojen latent CMV reaktivasyonu görülebilmektedir. Reaktivasyon ve reenfeksiyon Ig M yanıtı ile ilişkilidir. Ig G, IG M yükselmesinden birkaç hafta sonrasında görülmektedir (42).

Süperenfeksiyon: Hem alıcı hem de verici seropozitif (D+/R+) iken farklı bir CMV suşu ile meydana gelebilen akut enfeksiyonu tanımlar (42).

Preemptif tedavi: Kanda CMV PCR taraması haftalık olarak yapılır, eğer pozitiflik olursa klinik semptomlara bakılmaksızın antiviral tedavi verilir. Bu tedavi solid organ nakli yapılmış hastalarda (özellikle D+/R+, D-/R+ ve D-/R-), kemik iliği nakli yapılan hastalarda ve kronik lenfositik lösemi olup alemtuzumab ile tedavi edilen hastalarda uygulanmaktadır. Karaciğer nakli hastalarında preemptif tedavi yaklaşımı ile semptomatik enfeksiyondan 13 gün önce CMV DNA'nın saptandığı ve morbidite ve mortalitede düşüş sağladığı bildirilmiştir (42).

Proflaktif tedavi: Alıcının seronegatif olduğu durumlarda (D+/R-) veya alıcıya anti timosit globülin, anti-lenfosit globülin gibi rejeksiyon karşıtı ilaçlar verilecek riskli hastalarda oral valgansiklovir veya intravenöz gansiklovir tedavisinin klinik olmaksızın veya CMV PCR takibi yapılmaksızın başlanmasıdır (42).

2.1.8.b. İmmüsupresyonun rolü

Hematopoyetik kök hücre nakli: HKHN sonrası reaktivasyon, primer enfeksiyona göre daha sık görülür. D+/R- durumunda allojenik nakil sonrası primer enfeksiyon %30 civarı iken nakil öncesi seropozitif hastalarda reaktivasyon %80 civarındadır (55, 105).

Tomblyn ve arkadaşlarının 2009 yılında yayınlanan rehberine göre, post transplant CMV hastalığı riski bulunan hastalar, ilk 100 gün için koruma ve önleme programına alınmalıdır. Bu program ilk 100 gün boyunca alıcılara profilaktik olarak antiviral tedavi başlamak veya preemtif yaklaşım sergilemeyi içerir. Preemtif tedavi, profilaksiye tercih edilir. Profilaksi de tüm allojenik KHN alıcılarına önerilir, ancak otolog kök hücre nakli alıcılarında önerilmez (alemtuzumab kullanımı gibi yüksek riskli durumlar yoksa).

CMV'nin gastrointestinal tutulumu, pnömoni sonrası en sık görülen CMV hastalığı tipidir ve kanda PCR ile yapılan taramalarda yaklaşık %25'inde saptanmayabilir. Gastrointestinal hastalık ve pnömoni durumunda vücut sıvılarında ve bronkoalveolar lavajda CMV DNA seviyesi ile hastalık arasında korelasyon olduğuna dair net veriler mevcut değildir.

Solid organ transplantasyonu (SOT): Solid organ nakli sonrası CMV enfeksiyonu yoğun immünsupresif tedavi uygulanan ilk 3-12 hafta arasında sık görülür. Seropozitif donörden organın seronegatif alıcıya nakli (D+/R-) sonrası CMV hastalığı için yüksek risk görülmektedir. Bu durumda %85'e varan oranlarda primer CMV hastalığı görülür ve profilaksi ile bu oran %22'ye düşmektedir. Diğer risk faktörleri T lenfosit monoklonal antikor, ATG, ALG veya yüksek doz steroid gibi rejeksiyon önleyici tedavilerdir (42,56).

2.1.8.c. CMV klinik prezentasyonları

CMV pnömonisi (CMVp):

Klinik ve radyolojik olarak pnömoni kanıtı olup BAL veya akciğer doku örneklerinde histopatolojik, immünohistokimyasal veya PCR ile CMV varlığının gösterilmesi ile tanı konur (57). CMVp, immünsuprese konakta majör morbidite ve mortalite nedenidir. Klinik olarak *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi (PCP) ile benzerlik gösterir ancak ekstrapulmoner hastalık bulgularının olması CMV tanısına yaklaştırır. Semptomları ateş, kuru öksürük, dispne veya hipoksemiye ilerleyen dispne, mekanik ventilasyon ihtiyacı görülmesi şeklinde olabilir. Aynı zamanda ekstrapulmoner hastalık ile birlikte görülebilir. Fizik muayenede solunum sistemi muayenesi genelde normalken bazen bazalde krepitan raller saptanabilir (58). Akciğerin radyolojik değerlendirmesinde sıklıkla bilateral diffüz infiltratlar görülmekle birlikte nodüler, alveolar infiltratlar da

görülmektedir. Bazen de hafif plevral efüzyonlar görülebilir. CMVp'nin radyografilerde en sık manifestasyonu parankimal konsolidasyonlar ve 5mm'den küçük multiple nodüller görülmesi şeklindedir (59,60). Bilgisayarlı tomografi görüntülemelerinde diffüz yayılmış bilateral yamasal buzlu cam dansiteleri görülür (59,60).

CMVp episodü sırasında 90 gün içinde gelişen ko-enfeksiyonlar, hayatı tehdit edici olup fatal CMVp ile ölümlere yol açabilirler. HKHN ve akciğer nakli yapılmış olup CMVp gelişen hastalarda sonrasında invaziv aspergillozis gelişim riski artmıştır (61).

AKHN alıcılarında CMVp insidansı değişken oranlarda bildirilmiştir, bazı çalışmalarda %20 civarında gösterilmektedir. CMVp geliştiğinde mortalite %50'ye kadar çıkmaktadır. OKHN alıcılarında CMVp insidansı %2'dir ancak tedavisiz olgularda mortalite oranı %100'e ulaşabilmektedir. Solid organ nakillerinde ise CMVp insidansı %17-90 arasında değişmektedir (61). Lösemi, lenfoma, MDS hastalarında CMVp insidansı %0,4-2,5 arasında iken mortalite oranları %57'dir (61,62).

CMV gastrointestinal hastalıkları

Semptomlar düşük derecede ateş, kilo kaybı, anoreksiya, abdominal ağrı ve kanlı ishalden başlayıp fulminan kolite kadar seyreden spektrumdadır. HIV hastalarında özefageal ülser, özefajit, gastrit, duodenit, jejunal ve ileal perforasyon, bağırsak obstrüksiyonu şeklinde görülebilir. Gastrointestinal CMV, AIDS hastalarının %20'sini etkiler. Tüm gastrointestinal traktı tutabilir ancak sıklıkla kolon ve özefagusu tutmaktadır.

CMV koliti: CMV koliti sıklıkla 55 yaş üstü ağır ülseratif koliti olup steroid tedavisi uygulanan hastalarda görülür. CMV reaktivasyonu inflamatuvar bağırsak hastalıklarında (İBH) hastalık ciddiyetini etkileyebilir. Steroid refrakter semptomları olan hastalarda immünohistokimyasal olarak CMV aranmalıdır ve bu hastalarda endoskopik biyopsilerde ve kolektomi örneklerinde %20-40 oranında CMV pozitifliği saptanmaktadır (63). Endoskopik olarak yamasal eritem, eksuda, mikroerozyon, ödematöz mukoza veya derin ülserler ve psödotümör görünümleri saptanabilir (64). Bu bulgularla ağır İBH'dan ayırmak zordur. CMV koliti %30'a varan oranlarda sağ kolonu da etkileyebilir (60). CMV PCR kullanılarak CMV antijenemisi saptanabilir ancak

hastalık ve enfeksiyon ayrımı için net bir sınır değeri yoktur. Daha yüksek virüs yükü, semptomatik hastalıkla korelasyon göstermektedir (63,65,66).

CMV hepatiti: Ateş, kusma, hepatomegali ve karaciğer lojunda ağrı kliniği ile görülen %50'ye yakınında lenfositozun eşlik ettiği, hiperbilirubinemi ve/veya karaciğer enzimlerinde yükselmelerin olduğu tablodur. Tanısı için karaciğer biyopsisi gereklidir (64).

CMV pankreatiti: Pankreas doku tanısı gereklidir, dokuda PCR ile araştırma yetersizdir çünkü; geçici viremiye bağlı yükseklik ile karışabilir (64).

CMV retinitisi

CMV retinitisi, solid organ naklinden 6 ay sonra ortaya çıkabilir. Asemptomatik olabileceği gibi görmeye bulanıklık, skotom, görme keskinliğinde azalma gibi semptomlarla ortaya çıkabilir. Fundoskopi, sıklıkla tanı için yeterlidir (56).

Nörolojik hastalıklar

Guillain Barre Sendromu: GBS, polyomiyelitin ekartasyonu sonrası en sık akut flask paralizi nedeni haline gelmiştir. Vakaların yaklaşık 2/3'ünde GBS öncesinde respiratuar veya gastrointestinal enfeksiyon saptanır ve enfeksiyonun muhtemel tetikleyici olduğu düşünülür. GBS başlangıcında hastaların %10-15'inde CMV spesifik IgM pozitifliği saptanmaktadır. CMV, GBS ile en çok ilişkilendirilen virüs olsa da postenfeksiyöz dönemde olması nedeni ile antiviral tedavi önerilmez (67).

CMV ventriküloensefaliti: Mental durum değişikliği ile presente olan çok nadir görülen bir klinik tablodur. Kranial MR görüntülemeye multiple küçük periventriküler lezyonlar olarak saptanırlar (67).

Genitoüriner hastalıklar

CMV sistiti veya nefriti görülebilir. Böbrek biyopsisi veya mesane biyopsisinde immünohistokimyasal olarak incelenerek saptanabilir. Ancak sadece örneklerde CMV PCR taraması tanıda yetersizdir (64).

CMV miyokarditi

Sıklıkla kalp nakli sonrası görülmektedir. CMV miyokarditi tanısı kardiak biyopsi örneklerinde klasik histolojik özelliklerin görülmesi ve CMV PCR ile konmaktadır. Sadece PCR ile tarama, miyokardit tanısı için yeterli olmamaktadır (64).

Vaskülopati, inflamatuvar hastalık olarak düşünülmekte olup CMV ve *Chlamydia pneumoniae* ile ilişkili olduğuna dair daha güçlü kanıtlar olan klinik bir durumdur. CMV seropozitivitesi ile ateroskleroz, koroner anjioplasti sonrası restenoz arasında korelasyon saptanmıştır. CMV damarlardaki endotelial hücreleri, düz kas hücrelerini ve makrofajları etkileyerek ateroskleroza gelişimi için aggregasyon yaparlar (43).

2.1.8.d.Önleme

Hem profilaktik hem preemtif stratejiler CMV hastalığının önlenmesinde kullanılmaktadır (68).

Primer profilaksi

İntravenöz İmmünglobulin G (IVIgG): IVIgG, CMV spesifik hiper immünglobulin veya anti CMV monoklonal antikorlarının tek başına ya da kombine olarak kullanımları ile CMV enfeksiyon gelişiminin önlenebildiğine dair kanıt yoktur (69-71).

Adoptif immunoterapi: CD4 veya CD8 T hücrelerini kullanan ya da CMV peptid yüklü dentritik hücre aşılımları CMV enfeksiyonunun tedavisi veya profilaksisi için kullanılmış az sayıda küçük çalışmalar vardır. Ancak aşılamanın faydası olduğuna dair çok az sayıda kanıt mevcuttur ve henüz aşılama öneren bir kılavuz bilgisi bulunmamaktadır (72-74).

Antiviral ajanlar: CMV hastalığı açısından yüksek riskli olan grupta antiviral profilaksisi uygulanabilir. AKHN hastalarında asiklovir, valasiklovir ve intravenöz gansiklovir profilakside kullanılabilir. Etkinliği en yüksek ajan gansiklovir olmakla birlikte kemik iliği toksisitesi vardır. Asiklovir ve valasiklovir ise daha düşük etkinlikte ancak daha az toksiktir (75-77). Alemtuzumab alan hastalara valgansiklovir profilaksisi verilmesi, CMV enfeksiyon riskini azaltır.

Sekonder profilaksi

Daha önce geçirilmiş CMV hastalığı olan veya rekürren CMV enfeksiyon epizodları öyküsü olan GVHD veya T hücre depleasyonu gelişmiş nakil hastalarında sekonder profilaksi düşünülebilir. Profilakside oral valasiklovir günde 3 defa veya valgansiklovir günlük 900 mg olarak verilebilir (78).

Preemptif tedavi

Asemptomatik hastalarda aktif CMV enfeksiyonuna dair herhangi bir kanıt bulunduğu antiviral tedavi başlanması durumudur. Bu tedavi şekli kanda düzenli periyodlarla antijenemi veya nükleik asit tespitine dayanmaktadır. Preemptif antiviral tedavi en az 2 hafta boyunca uygulanmalıdır. 2 haftanın sonunda CMV DNA düzeyi saptanabilir durumdaysa idame tedavi önerilir (47,42).

Gansiklovir, preemptif tedavide en sık kullanılan ilaçtır. Valgansiklovir ise gansiklovirin ön ilaç formu olup oral kullanılmaktadır. Farmakokinetik açıdan IV gansiklovire eşdeğer olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Düşük riskli hastalarda gansiklovir yerine tercih edilebilir (47-81).

Foskarnet, gansiklovir kadar etkindir genellikle 2. basamak tedavi olarak kullanılır. Nefrotoksisite en çok bilinen yan etkisidir. Sidofovir ise diğer bir 2. basamak ilaçtır. Haftalık doz şemasıyla uygulanır. Doz ilişkili geri dönüşümsüz nefrotoksisite yapmaktadır (47,81).

2.1.8.e. CMV Hastalığının Tedavisi

CMV hastalığı geliştikten sonra verilmesi gereken tedavi 21-28 günlük indüksiyon ve ardından 4 haftalık idame tedavisidir. Tedavide antiviral tedavinin yanında IVIgG verilmesinin sadece CMV pnömonisi olan AKHN hastalarında faydalı olduğu gösterilmiştir. Diğer hematolojik hasta gruplarında veriler sınırlı olsa da IVIgG verilmesinin faydası olmayacağı yönünde kanıtlar mevcuttur (47,81,82).

Tedavide ilk seçenek gansiklovirdir. 1. basamakta gansiklovir yerine foskarnet de kullanılabilir. Gansiklovire direnç durumunda sidofovir veya gansiklovir - foskarnet kombinasyonu kullanılabilir. Gansiklovir direnci tedavi başarısızlığında rol oynadığı iyi

bilinen bir antitedir. En sık UL97 (fosfotransferaz veya UL54 DNA Polimeraz) gen mutasyonları nedeniyle gözlemlenir.

2.1.8.f.CMV'nin önlenmesi ve tedavisinde yeni ajanlar

Maribavir: UL97 viral protein kinazı hedefleyerek viral kapsidin açılmasını ve viral partiküllerin çıkışını inhibe eder. Gansiklovire duyarlı veya dirençli tüm suşlara etkilidir. Gansiklovir ve foskarnetin aksine myelosupresyon ve nefrotoksisite yapmaz. Faz 2 çalışmalarında HKHN alıcılarında Maribavir alan kolda daha az antijenemi saptanmıştır (82-84).

Letermovir: CMV terminaz inhibitörüdür. Yalnızca CMV'ye etkilidir. Diğer herpesviruslar için asiklovir eklenmesi gereklidir (85,86).

2.2.HEMATOLOJİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU

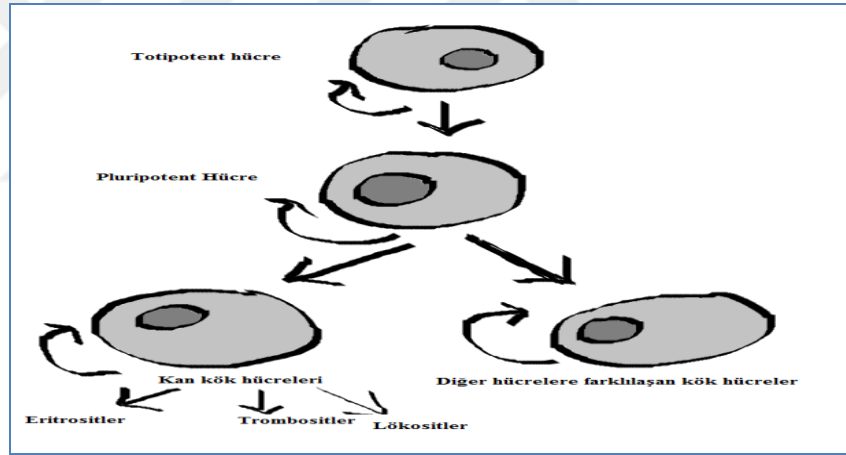
Hematopoitik kök hücre nakli, hematopoitik kök hücrelerin kemik iliğinden veya çevre kanından toplanması sonrasında infüzyonunu içeren bir süreçtir. Hematopoitik kök hücreler verici genel anestezi altında iken pelvik kemiklerden çoklu sayıda aspirasyonlarla elde edilebilir. Bu yöntem hastane yatışı gerektirmekle birlikte çoklu kez invaziv işlem yapılmasını içerir. Alternatif ve daha sık olarak granülosit stimüle edici faktörler (G-CSF) gibi büyüme faktörleri uygulanarak kök hücrelerin kemik iliğinden çevre kanına mobilizasyonu sonrası lökoferez ile çevre kanından da toplanabilir (29,30). Kök hücre nakli genellikle şu iki durumda uygulanır (109,110) :

- 1.Malign olmayan ancak anormal olarak çalışan lenfohematopoitik sistem
- 2.Malign hastalıkları normalde mümkün olmayacak yüksek dozlarda myelosupresif tedavi uygulayarak iyileştirmek

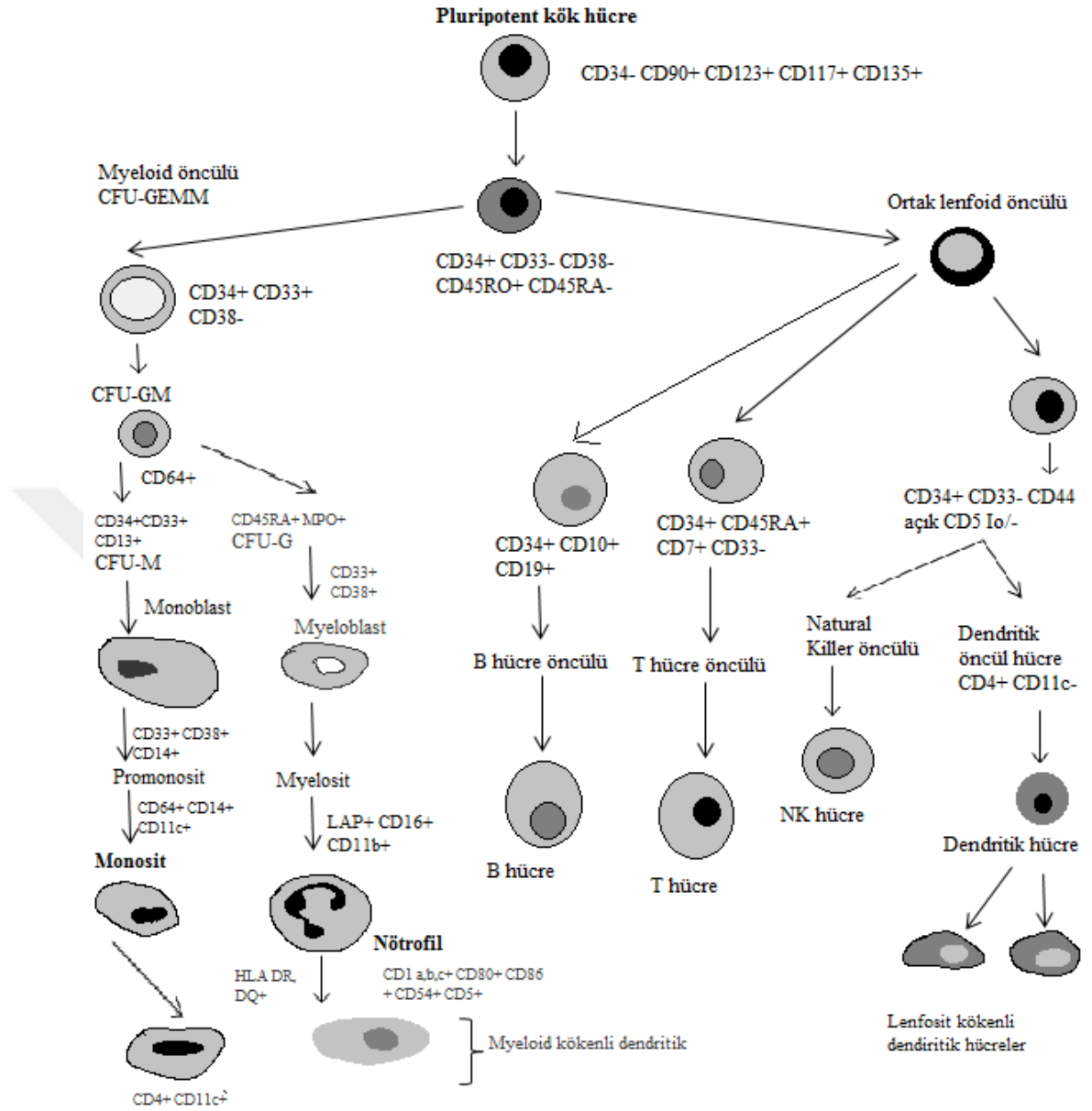
HKHN, son yıllarda giderek artmaktadır, The Center of International Blood and Bone Marrow Transplant Research (CIBMTR)'e göre Dünya'da her yıl 65000 civarında HKHN uygulanmaktadır.

2.2.1. Hematopoietik Kök Hücre

Kök hücreler bölünerek, kendini yenileyerek sayılarını devamlı sabit tutan, kan, karaciğer ve kas gibi özelleşmiş görev yapan organları oluşturabilen ve farklılaşma yeteneğinde olan primitif hücreler olarak tanımlanırlar. 3 tür kök hücre vardır: Totipotent, pluripotent ve unipotent (Şekil 1). Totipotent hücreler, sınırsız farklılaşma ve farklı yönlerde gidebilme özelliğinde olan, embriyoyu, bütün embriyo sonrası doku ve organları, embriyo dışı membran ve yapıları oluşturan kök hücredir. Pluripotent kök hücre, organizmada birçok dokunun oluşmasında kaynaktırlar. Unipotent kök hücre ise, tek bir yönde farklılaşmak üzere programlanmış hücrelerdir. Şekil 2’de gösterildiği gibi hematopoietik kök hücresi kemik iliğinde, bebek göbek kanında ve çevre kanında bulunan, özel yöntemlerle erişkinde belirli büyüme faktörlerinin yardımı ile üretilebilen ve kan hücrelerine dönüşebilen kök hücrelerdir (111).



Şekil 1. Kök hücrelerin gelişim ve farklılaşması



Şekil 2. Pluripotent ve unipotent kök hücrelerin farklılaşma ve maturasyonları, bu süreçte önemli rol alan hücre yüzey antijenleri ve reseptörleri

2.2.2. Hematopoietik Kök Hücre Nakli Türleri

HKHN, hasta ve vericinin ilişkisine göre (otolog, allojenik) ve kök hücrenin kaynağı olan anatomik bölgeye göre (kemik iliği, kordon kanı) tanımlanır. Nakillerin %1'inde donör, hastanın genetik olarak identik ikizidir ki bu nakil türüne sinjenik kök hücre nakli adı verilir. Sinjenik nakillerde allojenik naklin aksine graft versus host hastalığı riski yoktur ve aynı zamanda otolog kök hücre naklinde olduğu gibi kök hücrelerin tümör hücreleri ile kontaminasyon riski taşımamaktadır (30).

2.2.2.a. Allojenik transplantasyon

Alıcı ve donör, genetik olarak identik değildir. Allojenik nakil sonrası, transplante edilen kök hücreler ile konak immün sistemi arasında bir takım reaksiyonlar gelişir. Transplante edilen hücrelerin konak hücrelerine saldırması ile GVHH gelişebilir. Diğer yandan nakil öncesi alıcıda yeterli immünsupresyon yapılmazsa, konak immün hücreleri transplante edilen hücrelere saldırabilir ve bunun sonucunda graft rejeksiyonu gelişebilir. Bu komplikasyonların gelişmesi, alıcı ve vericideki majör doku uyumluluğu kompleksi genleri tarafından kodlanan antijen uyumluluğu ile yakından ilişkilidir. İnsan lökosit antijenleri, antijenik proteinlere bağlanarak onların T hücrelerine sunulmasından sorumludurlar. HLA proteinleri tarafından sunulan antijenler eksojen veya endojen kaynaklı olabilir. Alıcı ve verici HLA uyumlu değilse bir bireyin T hücreleri, diğerinin uyumsuz HLA veya majör antijenlerine güçlü olarak saldırır. HLA uyumluluğu olsa dahi karşı tarafın minör antijenlerine karşı reaksiyon oluşturabilir. Nakil için gerekli majör antijenler HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR ve HLA-DQ'yu içerir. Bu antijenler 6.kromozomda kodlanır, sıkı bağlı ve haplotip olarak kalıtılırlar. Geliştirilen mevcut tekniklerle HLA uyumlu nakillerin artması ile graft rejeksiyon riski %1-3 arasındadır. Ağır, hayatı tehdit edici akut GVHH ise %15 civarındadır. Graft rejeksiyon ve GVHH insidansı, HLA uyumsuz antijen sayısı artıkça progresif olarak artar ancak; sağkalım açısından belirgin fark oluşturmaz (29,30,110).

2.2.2.b. Otolog transplantasyon

Otolog kemik iliği transplantasyonu, hastanın kendi hematopoietik kök hücrelerinin toplanıp saklanması, yüksek doz myeloablatif kemoterapi sonrasında kemik iliği fonksiyonlarının sağlanması için hastaya yeniden infüzyonu şeklinde uygulanan nakil prosedürüdür. Elde edilen kök hücreler, çevre kanı veya kemik iliği kaynaklı olabilir. Otolog kök hücre naklinde, allojenik naklin aksine graft rejeksiyonu veya GVHH riski yoktur ve bu nedenle özellikle yaşlı kişilerde uygulanabilmektedir. OKHN dezavantajları ise hastayı canlı tümör hücreleri ile karşılaştırma olasılığı ve graft versus tümör etkisinden yararlanılamıyor oluşudur. Otolog graftların tümör hücreleri ile kontemine olmalarını engellemek için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Tümör ilişkili antijene direkt bağlanan antikorlar veya toksin bağlı antikorlar kullanılarak temizleme işlemi yapılabilir ve yine CD34+ kök hücrelerin pozitif seleksiyonu bunlarda biridir. Bu

yöntemlerle tümör hücreleri 1000-10000 kat azaltılabilir. Ancak bu yöntemlerin relapsları engellemede faydası kanıtlanamamıştır (29,30,111).

2.2.3. Periferik Kök Hücre (Pkh) Mobilizasyonu

Hematopoietik kök hücreler, periferik kandan veya kemik iliğinden toplanabilir. Genel anestezi altında kemik iliğinden çoklu toplamalar daha eski dönemlerde yapıyorken artık periferik kandan lökaferez ile toplama yapılmaktadır. PKH için belirleyici bir işaretleyici olan CD34 (+)'liği taşıyan hücrelerin miktarı normalde çevre kanında lökositlerin %0,05'inden azdır. Kemik iliğinde ise mononükleer hücrelerin %1-4'ünü oluşturur. Nakil için gerekli miktarda CD34 (+) hücre toplayabilmek için bu hücrelerin kemik iliğinden çevre kanına geçmelerini sağlamak gerekir. Genellikle büyüme faktörleri ve kemoterapiler ayrı ya da kombine kullanılarak CD34 (+) hücrelerin kemik iliğinden çevre kanına mobilizasyonu sağlanır. Yaş, cinsiyet, kullanılan büyüme faktörü tipi ve dozu, hastanın tanısı, kemoterapi rejimi, önceki aldığı kemoterapiler ve radyoterapi sayısı gibi faktörler mobilizasyonu etkilemektedir. Bu faktörler göz önünde bulundurularak uygun mobilizasyon şeması ile CD34 (+) hücre sayısı çevre kanında artırılır ve yeterli hücre sayısı elde edildiğinde çevre kanından lökaferez ile toplanır (104,110,111).

2.2.4. Transplantasyon Hazırlama Rejimleri

Transplantasyondan hemen önce uygulanan hazırlama tedavi rejimi, altta yatan kalıntı hastalığın eradikasyonunu sağlamak ve nakilde yeterli immüsupresyon sağlayarak graft rejeksiyonunu önlemek için uygulanır. Uygun hazırlama rejimi, hastalığın türüne ve kök hücrenin kaynağına bağlı olarak değişir. Hazırlama rejimlerinde busulfan, siklofosfamid, melfalan, tiotepa, karmustin, etoposid ve tüm beden ışınlama farklı kombinasyonlarda kullanılır. Bu ajanların ortak özelliği, tümöre yüksek aktivite göstermeleri ve konvansiyonel dozlarında ciddi miyelosupresyon toksisitesi oluşturmalarıdır (29,30).

2.2.5. Engrafman

Çevre kanında hücre sayısı, hazırlama rejimine bağlı olarak nakil sonrası birkaç gün-bir hafta içinde en alt düzeylere düşer. Ardından nakil edilen kök hücrelerden kan

hücrelerinin üretilmeye başlanması ile çevre kanında hücre sayısı tekrar artar. Bu “recovery-geri dönüş” süreci ile yeteri kadar kan hücresinin çevre kanında bulunması olayına engrafman denir. Engrafman süresi kök hücre kaynağına, nakilden sonraki büyüme faktörü uygulamasına ve GVHH proflaksisine bağlı olarak değişir. Granülosit sayısındaki düzelme kemik iliği nakli sonrası ortalama 11-15 günde gerçekleşir (112,113). Büyüme faktörleri (G-CSF, GM-CSF) uygulanarak bu süre 3-7 güne kadar kısaltılabilir. Diğer yandan GVHH proflaksisi için uygulanan metotreksat da engrafman süresini 3-5 gün kadar uzatmaktadır (30).

2.2.6.Hematopoietik Kök Hücre Nakli Komplikasyonları

i) Erken dönem direkt kemoradyotoksisite:

Transplantasyon hazırlama rejimi yoğunluğuna bağlı olarak bulantı, kusma, eritem, mukozitten başlayıp ciddi sitopeni, sinüzoidal obstrüksiyon sendromuna kadar değişen spektrumda komplikasyonlar görülebilir. Genellikle semptomlar kullanılan kemoterapötiklerin yan etkileri ile ilişkilidir (siklofosfamid kullanımında hemorajik sistit gibi). Hazırlama rejiminin yoğunluğuna bağlı olarak %3-10 hastada sinüzoidal obstrüksiyon sendromu (SOS) gelişir. SOS, hepatik-venüler ve sinüzoidal endotelde direkt sitotoksik hasar sonucu fibrin depozisyonu ve lokal koagülasyon artışı gelişimi ile meydana gelir. SOS’da olay akışı hassas hepatomegali, assit, sarılık, sıvı retansiyonu şeklinde ilerler. Post-transplantasyon 1. ayda herhangi bir günde görülebilir. Predispozan faktörler önceki intensif kemoterapi maruziyeti, pre-transplantasyon döneminde herhangi bir nedenle gelişmiş olan hepatit ve hazırlama rejimidir. SOS’da mortalite %30 civarındadır ve genelde progresif karaciğer yetmezliğine ilerleyip son dönemde hepatorenal sendrom gelişir. Hem trombolitik hem de antitrombotik ajanlar tedavide kullanılmıştır ancak kontrollü çalışmalarda belirgin faydası olduğu gösterilememiştir (29,30).

Pnömonilerin büyük kısmı, erken dönemde enfeksiyonlara bağlı olarak görülse de %5’inde yüksek doz hazırlama rejiminin direkt toksisitesine bağlı “diffüz interstisyel pnömoni” şeklinde görülür. Bronkoalveolar lavajda genellikle alveolar hemoraji görülür. Tedavide yüksek doz kortikosteroidler veya anti-TNF kullanılsa da kontrollü çalışmalarda faydaları net olarak kanıtlanamamıştır (29,30).

ii) Geç dönem direkt kemoradyotoksisite:

Kullanılan kemoterapötikler ve tüm beden ışınlatma (TBI), uzun dönemde çocuklarda büyüme hızında azalma ve sekonder seks karakterlerinin gelişiminde gecikmeye yol açmaktadır. Bu komplikasyonlar, uygun büyüme ve seks hormonu replasmanı ile iyileştirilebilir. Nakil sonrası çoğu erkekte azospermi, çoğu kadında da overyan yetmezlik görülür. Ancak nakil sonrası hala gebelik mümkündür. Tiroid disfonksiyonu, katarakt, avasküler nekroz diğer uzun dönem komplikasyonlardır (29,30).

iii) Graft yetmezliği:

Bazen kemik iliği fonksiyonu nakil sonrası geri dönmeyebilir veya engrafmanın geliştikten sonra kaybolabilir. Bu durum, graft yetmezliği olarak tanımlanır. Otolog nakil sonrası gelişen graft yetmezliği yeterli sayıda kök hücre nakledilmemesine, kök hücrelerin toplanması ve depolanması sırasında gelişen hasara veya nakil sonrası hastanın miyelotoksik ajana maruz kalmasına bağlı oluşabilir. CMV ve HHV-6 enfeksiyonları da kemik iliği fonksiyon kaybı ile ilişkilidir. Allojenik nakil sonrası graft yetmezliği, konağın immünkompetan hücreleri tarafından oluşturulan immün rejeksiyon ile oluşabilir. Graft yetmezliğinde genel tedavi yaklaşımı, uygulanan tüm potansiyel miyelotoksik ajanların kesilmesi ve kısa süreli myeloid büyüme faktör kullanımını içerir (29,30).

iv) Graft-versus-host hastalığı (GVHH)

Graft-versus-host hastalığı, transfer edilen donör T hücrelerinin konağın hücrelerini antijenik hedef olarak algılayıp aktive olması sonucu oluşur.

Akut GVHH, sıklıkla nakil sonrası ilk 3 ayda gelişir. En sık posttransplant 4. haftada ortaya çıkar. Eritematöz makülopapüler raş, persistan anoreksi, diyare, AST, ALT, ALP ve bilirübin yüksekliği ile giden karaciğer hasarı şeklinde semptomlar görülebilir. Pek çok durum, akut GVHH'ni taklit edebilir bu nedenle mevcut semptoma göre biyopsi (karaciğer, cilt, endoskopik kolon biyopsisi gibi) tanının doğrulanması için gereklidir. Akut GVHH'da klinik olarak dereceleme sistemi kullanılır. Grade 1, hafif klinik bulguların olduğu sağkalımı etkilemeyen ve genellikle tedavi gerektirmeyen akut GVHH'dır. Grade 2'den 4'e doğru arttıka semptomlar ciddileşir, sağkalımda progresif

düşüş gelişir ve agresif tedavi gerekir. GVHH insidansı, HLA uyumsuz donörden veya akraba dışı vericiden nakil yapılanlarda daha fazladır. GVHH'nın önlenmesi için genel yaklaşım, nakil sonrası erken dönemde immüsupresif tedavi uygulanmasıdır. Metotreksat ile birlikte siklosporin veya takrolimus kombinasyonu, en efektif ve çokça kullanılan protokoldür. Mikofenolat mofetil, sirolimus, prednizon ve anti T hücre antikorları da GVHH proflaksisi için seçilebilecek diğer ajanlardır. Diğer GVHH önleyici yaklaşım ise kök hücre ürününden T hücrelerin kaldırılmasıdır ancak; T hücre depleasyonu graft yetmezliği riskini artırabilir. Proflaksiye rağmen uyumlu vericiden nakil yapılanlar hastaların %30'unda, akraba dışı donörden nakil yapılan hastaların %60'ında akut GVHH görülür. Akut GVHH tedavisinde sıklıkla glukokortikoidler kullanılır. İmmüsupresanlar veya T hücreye karşı hedeflenmiş antikorlar tedaviye eklenebilir (29,30).

Kronik GVHH, sıklıkla allojenik nakilden sonraki 3 ay ile 2 yıl arasında meydana gelir. AKHN alıcılarının %20-50 kadarını etkilediği düşünülmektedir. Kronik GVHH yaşlı hastalarda, HLA uyumsuz veya akraba dışı donörü olanlarda, daha önce akut GVHH öyküsü olanlarda daha siktir. Kronik GVHH otoimmün hastalıklara benzer semptomlar ile görülür. Örneğin; malar raş, sikka sendromu, artrit, bronşiolitis obliterans, safra yolları dejenerasyonu ve kolestaz saptanmaktadır. Tedavide tek ajan prednizon veya siklosporin kullanılabilir, hastalığın ciddiyetine ve tedavi yanıtına göre diğer immüsupresifler eklenebilir. GVHH ilişkili mortalite hastalığın ağırlığı ile ilişkili olmakla birlikte ortalama %15 civarındadır. Çoğu hastada kronik GVHH tedavi ile iyileşir ancak 1-3 yıl arasında immüsupresif tedaviye devam etmek gerekir, ilaç kesildiğinde rekürrens riski yüksektir (29,30).

v) Enfeksiyonlar

Nakil sonrasındaki dönemde hastalara enfeksiyonların önlenmesi ve enfeksiyon yönetimi ile ilgili özel bir yaklaşım gerekmektedir. Nakil sonrası erken dönemde hastalar derin nütropenidedirler ve başta bakteriyel enfeksiyonlar olmak üzere enfeksiyon riski çok yüksektir. Çoğu merkezde nütrofil sayısı 500/ μ L olana dek antibiyotik proflaksileri başlanmaktadır. Antibakteriyel proflakside levofloksasin, antifungal proflakside flukonazol, anti *P.carinii* proflakside trimetoprim-sülfometoksazol (TMP-SMX), antiviral proflakside asiklovir, valasiklovir, gansiklovir

tedavileri çoğu merkezde uygulanmaktadır. Tüm bu proflaksilere rağmen enfeksiyon gelişebilmektedir. Engrafman sonrası enfeksiyon riskinde azalma olsa da hala önemli düzeydedir. Nakil sonrası ilk 3 aylık dönemde en sık enfeksiyon nedenleri gram negatif bakteriler, santral venöz kateter ilişkili gram pozitif enfeksiyonlar, mantarlar (özellikle aspergillus, uzun dönem steroid kullanılması durumunda), CMV ve diğer virüslerdir. CMV, geçmişte sıklıkla fatal enfeksiyonlara yol açardı ancak geliştirilen proflaktik ve preemtif tedavi önlemleri ile enfeksiyon sıklığı ve fatal enfeksiyon riski azalmıştır. PCP, HKHN hastalarının %5-10'unda görülür. Nakilden 1 hafta önce başlanıp engrafmana kadar devam edilen TMP-SMX proflaksisi ile önlenmektedir (29).

Nakilden 3 ay sonrasında enfeksiyon riski belirgin olarak azalır ancak; kronik GVHH gelişir ve uzun süreli immüsupresyon gerekirse enfeksiyon riski devam edecektir. Bu durumda immüsupresif tedavi alırken TMP-SMX proflaksisine ve uzun dönem CMV taramalarına devam etmeyi çoğu merkez uygulamaktadır. Aynı zamanda nakil sonrası ilk yıl VZV reaktivasyonuna karşı asiklovir veya valasiklovir proflaksisi, çoğu merkez tarafından benimsenmiş protokoldür (29,30).

Hem allojenik hem otolog kök hücre naklinden 3-6 ay sonra, hastalar aşılama programına alınmalıdır (114). Difteri, tetanoz, haemophilus influenza tip b, hepatit A, hepatit B, pnömokok, mevsimsel influenza, inaktive poliovirüs ve endemik bölgelerde meningokok aşılımları uygulanmalıdır. Kızamık, kızamıkçık ve boğmaca aşılımları nakilden sonraki ilk 2 yıl içinde, kronik GVHH varlığında ve immüsupresif tedavi altında uygulanmamalıdır. Ayrıca aile fertlerine oral poliovirus canlı aşılması yapılmamalıdır, eğer uygulanmışsa 1 ay boyunca aşı uygulanan kişiden farklı yerde bulunmalı ortak tuvalet kullanmamalıdır (29,30).

2.2.7. Hematopoietik Kök Hücre Nakli Endikasyonları

i) Lenfoproliferatif maligniteler: Non hodgkin lenfomalar, hodgkin lenfomalar, multiple myelomada öncelikle OKHN, uygun verici durumunda ve gereklilik halinde AKHN yapılmaktadır. Lenfoid lösemilerde relaps veya primer tedaviye refrakter hastalık durumunda ön planda allojenik nakil olmak üzere HKHN uygulanmaktadır (29,30).

ii) Myeloproliferatif maligniteler: Orta-yüksek riskli AML'de ilk remisyon sonrası KHN ile sağkalım belirgin olarak uzamaktadır. KML'de tirozin kinaz tedavisi ile belirgin fayda görülmesi nedeni ile nakil daha az tercih edilmektedir. MDS'de uygun kişilerde AKHN seçilecek tedavidir (29,30).

iii) Solid tümörler: Yüksek doz kemoterapiyi takiben uygulanan transplantasyon testis kanseri, over kanseri, çocukluk çağı nöroblastoma ve Wilms' tümörlerinde başarı ile uygulanmaktadır (29,30).

iii) Malign olmayan durumlar: Wiscott-Aldrich sendromu ve ağır kombine immün yetmezlik gibi immün yetmezlik sendromlarında; osteopetroz, Gaucher hastalığı, Hurler sendromu gibi genetik metabolik hastalıklarda; orak hücreli anemi, talasemi majör ve paroksizmal noktürnal hemoglobinüri gibi benign hematolojik hastalıklarda allojenik KHN başarı ile uygulanmaktadır. Ağır aplastik anemisi olan hastaların %50'sinden fazlasında AKHN uzun dönem hastalıksız sağkalımı sağlar. Aplastik anemili hastalarda da hastalığın ciddiyeti, hasta yaşı gibi durumlar göz önünde bulundurularak allojenik kök hücre nakli yapılmaktadır. Sistemik lupus eritematozus, multiple skleroz, romatoid artrit hastalarında otolog kök hücre nakli ile immün toleran engrafman sağlanmaktadır, henüz bu konuda çalışmalar devam etmektedir. Akut miyokard enfarktüsünde otolog kök hücre naklinin miyokard fonksiyonlarının düzeltilmesi amaçlı kullanımı ile ilgili araştırmalar devam etmektedir (29,30).

2.2.8. Transplant Hastalarında CMV'nin Önlenmesi

2.2.8.a. Maruziyetin Önlenmesi

Hem otolog, hem allojenik kök hücre nakli adaylarına nakil öncesi anti CMV IgG düzeyleri bakılmalıdır. Nakil sonrası primer enfeksiyon riskinin belirlenmesi için önemlidir. Allojenik nakil yapılanlarda, CMV negatif alıcıya kan ürünleri verilirken CMV negatif kan ürünü transfüzyonu ya da lökosit deplesyonu yapılmış kan ürünleri önerilmektedir. Ancak otolog kök hücre nakli için CMV enfeksiyonu gelişiminde kan transfüzyonunun rolü daha az açıktır. OKHN yapılmış hasta, T hücre supresyonu yapmış bir tedavi aldıysa (fludarabin, alemtuzumab gibi) CMV açısından güvenli kan ürünlerinin transfüzyonu önerilmektedir. Bu hastalarda verilen kan ürününün CMV durumu bilinmiyorsa lökosit filtrasyonu zorunludur. CMV seronegatif kan ürünü ve

lökosit filtrasyonunun kombine uygulanmasının faydaları ile ilgili ise çalışma yoktur (24).

2.2.8.b. Hastalık ve Rekürrensin Önlenmesi

Nakil öncesi CMV seropozitif OKHN alıcıları, semptomatik CMV enfeksiyonu ve CMV hastalığı için artmış risk altındadırlar. TBI, nakil öncesi alemtuzumab, fludarabin kullanımı olan hastalarda risk daha yüksektir. Bu hastalar preemtif tedaviden fayda görebilir. Nakil sonrası 60. güne kadar hastanın CMV için taranması önerilmektedir. CD34+ seçilmiş greft nakli yapılmış hastalarda her antijenemi tedavi edilmelidir. Diğer OKHN alıcıları ise CMV antijenemisi (≥ 5 pozitif hücre/alan) veya yüksek CMV DNA düzeyi varlığında 2 haftalık preemtif tedavi önerilir. CMV seropozitif OKHN alıcılarında proflaktik tedavi yaklaşımı ise önerilmemektedir (24).

Tüm CMV seropozitif AKHN alıcıları ile CMV seropozitif vericiden nakil yapılan CMV seronegatif AKHN alıcıları, nakil sonrası CMV hastalık riski taşımaktadırlar. Bu hastaların engrafmandan nakil sonrası 100. güne kadar CMV hastalığı önleme programına alınmaları gerekmektedir. Preemtif veya proflaktik tedavi seçenekleri, seçeneklerin faydaları ve riskleri, hastanın durumu ve gereksinimi, hastanenin viroloji laboratuvarının kapasitesi göz önünde bulundurularak değerlendirilmelidir. Proflaksi stratejisi seçilirse, tüm alıcılara engrafmandan nakil sonrası 100. güne kadar antiviral tedavi verilmesini kapsar. Antiviral olarak gansiklovir, yüksek doz asiklovir veya yüksek doz valasiklovir kullanılabilir. Ancak asiklovir veya valasiklovir verilirken CMV PCR taramasına devam edilmeli ve preemtif tedavi yaklaşımı da uygulanmalıdır. Proflakside IVIgG tedavisi önerilmemektedir. Nakil öncesi CMV hastalığı saptanırsa, tedavi tamamlanana kadar nakil ertelenmelidir. Preemtif tedavi yaklaşımı, daha önce de anlatıldığı gibi CMV çoğalmasına dair kanıt olduğunda antiviral tedavi başlanmasıdır. Preemtif tedavi, hızlı tanı testlerinin kullanılmasını zorunlu kılar. CMV seropozitif AKHN hastaları ile CMV seronegatif olup seropozitif donörden nakil yapılan AKHN hastaları haftada en az 1 kez, nakil sonrası 10 ve 100. günler arası CMV PCR ile taranmalıdır. Preemtif tedavi yaklaşımı, AKHN hastalarında proflaktik yaklaşıma göre daha çok tercih edilmektedir.

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Şahinur Dedeman Kök Hücre Nakli ve Tedavi Merkezi (DKHNTM)'nde 2007-2016 yılları arasında otolog kök hücre nakli ve takipleri yapılan 352 hastanın retrospektif olarak incelenmesi sonucunda gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya dahil edilme kriteri olarak otolog kök hücre nakli yapılmış hastalarda CMV PCR veya antijeneminin ilk 60 gün süresince haftada 2 kez taranmış olması şartı arandı. Nakil sonrası takipleri düzensiz olanlar ve exitus olan hastalar (retrospektif taramada çıkan sorunlar nedeni ile) çalışmadan çıkarıldı. Çalışmaya 193 hasta dahil edildi. Bu 193 hastanın toplam 222 OKHN periyodu nakil öncesi aldıkları kemoterapi protokolleri, tanı anındaki hastalık risk durumları, nakil sırasında hastalık aktivasyon durumları, kemoterapi boyunca veya nakil sonrasında nötropenik ateş geçirme durumları, nakil öncesi CMV serolojisi ve bunun dışında EBV, VZV, HBV, HCV, HIV, HEV, HAV serolojileri incelendi. Nakil sonrası dönemde eritrosit ve trombosit transfüzyon miktarı, transfüze edilen kan ürününün ışın ve filtrasyon durumu ile CMV serolojisi durumu incelendi. Nakil sonrası dönemde CMV PCR (veya antijenemi) taramalarında pozitifleşmesi incelendi. Hasta kayıtlarına DKHNTM'nin takip formlarından ulaşıldı, hasta verileri hasta dosyalarından, Erciyes Üniversitesi Hastanesi veri sisteminden elde edildi.

CMV PCR kiti olarak RTA ve QIAGEN kitleri laboratuvarında kullanıldı. CMV PCR düzeyi >100 IU/ml olarak kabul edildi. CMV enfeksiyonun tipi hastanın klinik izlemi, radyolojik raporları, hastanın tedavi alıp almamasına göre kopya sayısı seyri, virüsün herhangi bir dokunun patolojik incelemesinde tespit edilip edilmemesine göre

değerlendirildi. CMV hastalığı, hastanın klinik semptomları olması, enfeksiyona dair radyolojik kanıt olması veya herhangi bir organda CMV'nin gösterilmesine dayandırıldı. Bunun dışında kalan vakalar CMV DNAemisi olarak kabul edildi.

3.1. İstatistiksel analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 16,0 (SPSS Inc., Chicago, III, ABD) paket programında yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma olarak veya median (minimum-maksimum) şeklinde, nominal değişkenler ise olgu sayısı veya epizod sayısı ve (%) olarak gösterilmiştir. Nominal değişkenler Pearson'un Ki-Kare veya Fisher'in Kesin Sonuçlu Ki-Kare testiyle kıyaslanmıştır.

4. BULGULAR

Otolog kök hücre nakli yapılan 193 hastanın toplam 222 OKHN periyodu incelendi. Hastaların demografik bilgileri Tablo 1a'da verilmiştir. Bu hastaların 83 (%37,4)'ü kadın, 139 (%62,6)'u erkek olup yaş ortalamaları 52,43 ($\pm 13,0$), ortancaları 54,5 (minimum 17, maksimum 82) idi. 2 hasta yurtdışındandı (Azerbaycan ve Bahreyn). Geri kalan 220 hastanın ise 97 (%43,7)'si Kayseri'de yaşamaktayken hastaların %56,3'ü Kayseri dışındandı. Kayseri'den sonraki en çok başvuru sırası ile Sivas (23, %10,4), Nevşehir(19, %8,6), Mersin (13, %5,9), Niğde (12, %5,4) illerindendi (Tablo1.a).

Tablo 1a. Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri

Cinsiyet	n=222 (%)
Kadın/Erkek	83/139 (37,4/62,6)
Yaş	Yıl
Ortanca (min-max)	55 (17-82)
Ortalama(\pm SS)	52,43(± 13)
Medeni durum	n=222
Evli	136(61,3)
Bekar	41(18,5)
Bilinmeyen	45(20,2)
Yaşadığı yer	n=222
Türkiye	220
Kayseri	97 (43,7)
Sivas	23 (10,4)
Nevşehir	19 (8,6)
Mersin	13 (5,9)
Niğde	12 (5,4)
Diğer iller	56 (25)
Yurt dışı	2 (1)

Tablo 1b, hastalık türlerini ve hastalık özelliklerini içermektedir. Çalışmaya dahil edilen hastaların 147 (%66,2)'si multipl myelom, 32 (%14,4)'si Hodgkin lenfoma, 9 (%8,6)'u diffüz büyük B hücreli lenfoma, 4 (%1,8)'ü foliküler lenfoma, 3 (%1,4)'ü marjinal zon lenfoma, 4 (%1,8)'ü mantle hücreli lenfoma, 6 (%2,7)'sı akut myeloid lösemi iken 1 hasta Waldenströme makroglobulinemisi idi. Geri kalan 6 hasta ise belirtilenler dışındaki hastalıklara sahipti ancak solid organ malignitesi olan hiç hasta yoktu. Nakil öncesi performans durumları, ECOG performans skrouna göre değerlendirildiğinde 177 hasta (%79,7) ECOG 0 iken 42 hasta (%18,9) ECOG 1 ve 3 hasta (%1,4) ECOG 2 performans durumuna sahipti. 163 hasta (%73,4) tam remisyonda iken, 47 hasta (%21,2) kısmi remisyonda iken, 9 hasta (%4,1) da aktif hastalık altında iken otolog kök hücre nakli yapılmıştı.

Hastaların risk durumları, hastalık türlerine göre multipl myelom için Evrensel Multipl Myelom Evrelemesi (ISS), Hodgkin lenfoma için Evrensel Prognoz Skoru-7 (IPS7), DBBHL için Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma için Revize edilmiş Evrensel Prognostik İndeks (R-IPI), Mantle hücreli lenfomada Mantle Hücreli Lenfoma Prognostik İndeks (M-IPI), foliküler lenfomada Foliküler Lenfoma Evrensel Prognostik İndeks (FLIPI) kullanılarak hesaplandı. Tanı anındaki risk durumu bilinmeyen (tedavisi dış merkezde olan veya dosyasına ulaşılamayan) 36 hasta (%16,2) vardı. Düşük riskli grupta 50 hasta (%22,5), orta riskli grupta 99 hasta (%44,6) ve 37 hasta (%16,2) da yüksek riskli gruptaydı. Hastaların 52(%23,4)'sinde süreç boyunca (OKHN hazırlık ve takip dönemleri) dökümanite ve yatış gerektiren nötropenik ateş hikayeleri vardı. 222 hastanın 98 tanesi (%44,1) radyoterapi almışken hastaların hiçbirine tüm beden ışınlama yapılmamıştı. Hastaların 31 tanesi (%14) birden fazla kez OKHN olmuştu. OKHN sırasında verilen CD34+ hücre sayıları incelendiğinde ise ortalama $6,01(\pm 2,95) \times 10^6/\mu\text{L}$ idi. Hastaların 203'ünde nakil öncesi dönemde de CMV PCR taranmıştı; bu hastaların 16'sında nakil öncesi de CMV PCR pozitifliği görülmüştü (Tablo 1b).

Tablo 2, hastalık türlerine göre alınan kemoterapileri göstermektedir. MM hastalarında en sık kullanılan tedaviler sırası ile VAD, bortezomib bazlı tedaviler iken HL hastalarında ilk sırada ABVD tedavisi yer almaktadır. NHL gruplarında ise ritüksimab bazlı tedaviler ön plandadır.

Tablo 1b. Hastalık türleri ve hastalık özellikleri

Hastalık türleri	n=222 (%)
Multiple myelom	147 (66,2)
Hodgkin lenfoma	32 (14,4)
Diffüz büyük B hücreli lenfoma	9 (8,6)
Foliküler lenfoma	4 (1,8)
Marjinal zon lenfoma	3 (1,4)
Mantle hücreli lenfoma	4 (1,8)
Akut myeloid lösemi	6 (2,7)
Waldenström makroglobulinemi	1 (0,5)
Diğer	6 (2,7)
ECOG performans durumu	n=222 (%)
ECOG 0	177 (79,7)
ECOG 1	42 (18,9)
ECOG 2	3 (1,4)
ECOG 3	0
ECOG 4	0
OKHN öncesi hastalık durumu	n=222 (%)
Tam remisyon	163 (73,4)
Kısmi remisyon	47 (21,2)
Aktif hastalık	9 (4,1)
Bilinmiyor	3 (1,4)
Tamı anındaki hastalık risk durumu*	n=222 (%)
Düşük	50 (22,5)
Orta	99 (44,6)
Yüksek	37 (16,7)
Bilinmiyor**	36 (16,2)
Radyoterapi alma öyküsü	n=222 (%)
Var	98(44,1)
Yok	124(55,9)
Nötropenik Ateş hikayesi	n=222 (%)
Var	52(23,4)
Yok*	170(76,6)
Nakil sayısı	n=222 (%)
1	191(86,0)
2 ve üstü	31(14,0)
Nakil öncesi dönemde CMV PCR pozitifliği	n=222 (%)
Pozitif	16(7,2)
Negatif	187(84,2)
Bilinmiyor	19(8,6)
CD34+ hücre sayısı	
Ortalama (\pm SS)	6,01(\pm 2,95)x10 ⁶
Ortanca (min-max)	5,07 x10 ⁶ (2,54-23,31 x10 ⁶)

* Multiple myelom için ISS, hodgkin lenfoma için IPS7, DBBHL için R-IPI, mantle hücreli lenfomada M-IPI, foliküler lenfomada FLIPI kullanılarak hesaplandı.

** Tamı anındaki risk durumu bilinmeyen (tedavisi dış merkezde olan veya dosyasına ulaşılamayan) hastalar

Tablo 2. Hastalık türleri ve alınan kemoterapiler

Hastalık türü	Kemoterapi rejimleri	Sayı (%)
Multiple myelom		n=147
	VAD	131 (89,1)
	Bortezomib içeren protokoller	115 (78,2)
	İMİD grubu ilaçlar*	50 (34,0)
	Melfalan(+/- deksametazon,ultralan, zoledronik asit)	5 (3,4)
	Siklofosdamid+deksametazon	1 (0,6)
	Zoledronik asit	2 (1,2)
Hodgkin lenfoma		n=32
	ABVD	21(62,6)
	Platin bazlı kemoterapiler	28(87,5)
	ICE, mini-ICE	16
	DHAP	10
	ESHAP	5
	Gemcitabin içeren kemoterapiler	7(21,9)
	GIFOX	1
	Gemcitabin+navelbin+ifosfamid	1
	Gemcitabin+vinorelbin±3.ajan kt	5
DBBHL	CHOP, CVP, COPP	8(25,0)
	BEACOPP	1(3,1)
	Ritüksimab	4(12,5)
		n=19
	Ritüksimab	18 (94,7)
	CHOP, CVP	14 (73,7)
	Ritüksimab ile	11
	Ritüksimab ve etoposid ile	2
	Platin bazlı kemoterapi	13 (68,4)
	ICE, mini-ICE	6
R+ICE, R+mini-ICE	6	
ESHAP, R+ESHAP	2	
R+DHAP	1	
Gemcitabin bazlı kemoterapi	1 (5,3)	
R+GIFOX	1	
HYPER-CVAD, R+HYPER-CVAD	2 (10,5)	
Foliküler lenfoma		n=4
	R+CHOP	2(50,0)
	R+CVP	2(50,0)
	R+ICE	3(75,0)
	R+ESHAP	1(25,0)
	R+DHAP	1(25,0)
	İbrutinib	1(25,0)
Marjinal zon lenfoma		n=3
	R+CHOP	3(100,0)
	R+ESHAP	2(66,7)
	Gemcitabin+İfosfamid+Vinorelbin	2(66,7)
	R+Bendamustin	1(33,3)
VCR-CVAD	1(33,3)	
Mantle hücreli lenfoma		n=4
	R+CHOP	2(50,0)
	CHOP	1(25,0)
	R+ICE	1(25,0)
Tablo 2-devamı		
Hastalık türü	Kemoterapi rejimleri	Sayı (%)

Akut myeloid lösemi		6
	7/3 ve ARA-C	3(50,0)
	FLAG	2(33,3)
	ATRA	2(33,3)
	Arsenik	2(33,3)
Waldenstöme makroglobulinemi		1
	R+CHOP	1(100,0)
	VAD	1(100,0)
	R+BED	1(100,0)
	R+FC	1(100,0)

*İMİD grubu ilaçlar: lenalidomid, pomalidomid ve talidomid

Tablo 3. Hastalık türleri ve hazırlama rejimleri

Hastalık türü	Hazırlama rejimi	n(%)
Multiple Myelom	Melfalan 200 mg/m ²	119(81,0)
	Melfalan 140mg/m ²	26(17,7)
	Diğer	2(1,4)
	Toplam	147(100,0)
Hodgkin lenfoma	BEAM	32(100,0)
Non-Hodgkin Lenfoma	BEAM	26(83,9)
	Busulfan+Endoksan	1(3,8)
	Busulfan+Etoposid+3.ajan	2(6,5)
	TEAM	1(3,8)
	Diğer	1(3,8)
	Toplam	31(100,0)
Akut myeloid lösemi	Busulfan+endoksan	6(100,0)
Diğer	BEAM	4(66,7)
	TEAM	2(33,3)
	Toplam	6(100,0)

Multiple myelom tanısı ile yapılan 147 OKHN' in 119'u hazırlama rejimi olarak melfalan 200mg/m² alırken 26'sı melfalan 140mg/m² aldı. Hodgkin lenfoma, marjinal zone lenfoma ve mantle hücreli lenfoma tanıları ile yapılan 32 OKHN'te de BEAM hazırlama rejimi uygulandı. Non-Hodgkin lenfoma ile OKHN yapılan 31 hastanın 26 tanesine BEAM rejimi 1 hastaya busulfan+ endoksan, 2 hastaya busulfan + etoposid + 3. ajan kemoterapi, 1 hastaya da TEAM tedavisi uygulandı. AML hastalarının tümüne ise hazırlama rejimi olarak busulfan+ endoksan uygulandı. Waldenströme makroglobulinemili 1 hasta da BEAM rejimi aldı. Yukarıda belirtilenler dışındaki tanılarla yapılan 6 OKHN'in de 4 tanesi BEAM, 2 tanesi TEAM rejimi aldı (Tablo 3).

İncelenen 222 otolog kök hücre nakli öncesindeki viral seroloji durumları Tablo 4'te mevcuttur. Hepatit B için HbsAg ve/veya anti Hbc Ig G (veya total) pozitifliği olması, hepatit C için anti HCV pozitif olması, edinilmiş immün yetmezlik virüsü için anti HIV'in pozitif olmasına bakıldı. Bunlar dışında akut hepatite de neden olabilen ve kök hücre komplikasyonları ile ara ara karışabilen hepatit A ve hepatit E serolojileri hastalarda incelendi. Bu testlerin de total Ig veya Ig G düzeylerinin pozitif olmasına bakıldı. Bunlar dışında herpes virüs ailesinde olup taranmış olan varicella zoster virüs ve ebstein barr virüs serolojileri de incelendi. Hastaların 214'ünde hepatit B, hepatit C ve HIV serolojilerine ulaşıldı ve bu hastaların 87 (%39,2)'sinde hepatit B pozitifliği, 6 (%2,7)'sinde hepatit C pozitifliği, 3 (%1,4)'ünde HIV pozitifliği görüldü. 127 hastada Varicella zoster ve Ebstein Barr virüsler için araştırıldığı görüldü, bu hastalardaki VZV Ig G pozitifliği sayısı 113 (%50,9) iken negatiflik 14(%6,3) idi. EBV VCA IgG ve/veya EBNA Ig G pozitifliği sayısı ise 123 (%55,4) iken negatiflik 4(%1,8) idi. Geçirilmiş HAV enfeksiyonu araştırılan 160 hastanın 153'ünde görüldü. HEV için araştırılan 117 hastanın 30'unda geçirilmiş HEV enfeksiyonu görüldü (Tablo 4).

Tablo 4. Viral seroloji durumları

	Pozitif n(%)	Negatif n(%)	Toplam n
Hepatit B*	87(39,2)	127(57,2)	214
Hepatit C**	6(2,7)	208(93,7)	214
HIV°	3(1,4)	211(95,0)	214
Hepatit A‡	153(68,9)	7(3,2)	160
Hepatit E†	30(13,5)	87(39,2)	117
Varicella zoster virüs ^e	113(50,9)	14(6,3)	127
EbsteinBarr virüs [~]	123(55,4)	4(1,8)	127

*HbsAg ve/veya anti Hbc total pozitif olan hastalar

**Anti HCV pozitif olanlar

°Anti HIV pozitif olanlar

‡HAV Ig G pozitifliği olanlar(IgM pozitifler dahil edilmedi)

†anti HEV pozitifliği(laboratuvar çalışması total değer şeklinde)

^eVZV Ig G pozitifliği(IgM pozitifler dahil edilmedi)

[~]EBV için EBNA, EBV VCA IgG pozitifliği(IgM pozitif olanlar dahil edilmedi)

Tablo 5. CMV seroloji durumu

	<i>n (%)</i>
CMV Ig G	
<i>Pozitif</i>	206 (92,8)
<i>Negatif</i>	6 (2,7)
CMV Ig M	
<i>Pozitif</i>	3 (1,4)
<i>Negatif</i>	209 (94,1)
Bilinmiyor	10 (4,5)

CMV serolojisi hem OKHN hem AKHN öncesi rutin taranan bir test olarak yapılmaktadır. CMV IgG, 206 hastada pozitif olarak görülürken CMV IgM sadece 3 hastada pozitif olarak görülmüştür. Bu hastaların kontrol değerlerinde de negatif olduğu görülmüş, akut enfeksiyon olarak değerlendirilmemiş olduğu görülmektedir.

İncelenen 222 OKHN periyodunun toplam 216'sının CMV taraması sonuçlarına ulaşılmıştır. 212'sinde PCR ile tarama yapılırken 4'ünde antijenemi ile tarama yapılmıştır. Nakil sonrası dönemde takipte 51(%23,0)'inde CMV pozitifliği saptanmıştır. CMV pozitifliği saptanan hastaların 47 tanesi(%92,2) sadece viremi şeklindedir. CMV hastalığı bulgusu olan 4 hasta saptanmıştır. Saptanan 51 CMV pozitif hastanın 36'sına tedavi verilmeden takip edilmiş, takiplerde de CMV negatifleşmesi görülmüş tedavi ihtiyacı olmamıştır. 10 (%19,6) hastaya takibinde CMV PCR düzeyinde artış olması veya düzeyin 2000 IU/ml üstüne çıkması nedeni ile preemtif tedavi verilmiştir. 4 hastaya (%7,8) ise klinik ve radyolojik bulgular ile CMV pnömonisi tanısı konmuş ve hastalık tedavisi verilmiştir. 1 hasta ile ilgili ise takiplerine ulaşılamamıştır. Preemtif tedavi olarak 7 hasta gansiklovir, 6 hasta valgansiklovir ve 1 hasta da valasiklovir almıştır. Hastalık tedavisi alan 4 hastadan 2'si gansiklovir alırken, 1 hasta valgansiklovir 1 hasta da sidofovir almıştır. Preemtif tedavi başlanan 4 hasta, daha sonra takipte hastalık bulgusu geliştirdiği için her iki gruba da dahil edilmiştir. OKHN sonrası CMV'nin PCR da pozitifleşme günü ortanca 29.gün, ortalama 27,8(\pm 15,7) olarak bulunmuştur. En erken 0.gün(nakil gününde) görülürken en geç nakilin 100. Günde CMV PCR pozitifleştiği görülmüştür. CMV PCR düzeyi ortancası 1420 IU/ml iken en düşük 112IU/ml, en yüksek 800.000IU/ml değerleri görüldü. CMV

PCR’da takipte negatifleşme süresi ortalaması 23,06(±18,2) ve ortancası ise 19 gün olarak bulundu (Tablo 6)

Tablo 6. Nakil sonrası CMV

Nakil sonrası CMV taraması	n=222 (%)
Pozitif	51 (23,0)
Negatif	165 (74,3)
Bilinmiyor	6 (2,7)
CMV PCR+ gelişen hastalarda	n=222 (%)
Sadece viremi*	47 (21,1)
CMV hastalık bulgusu*	4 (1,8)
CMV PCR+ hastalar	n=51 (%)
Takip	36 (70,6)
Preemptif tedavi	10 (19,6)
Hastalık tedavisi	4 (7,8)
Bilinmiyor	1 (2,0)
CMV PCR pozitiflik günü (OKHN sonrası)	
Ortalama (±SS)	27,8 (±15,7)
Ortanca (min/max)	+29 (0 / +100)
CMV PCR düzeyi(iu/ml)	
Ortalama (±SS)	25455,4 (±11,591x10 ⁴)
Ortanca (min-max)	1420 (112-800.000)
CMV PCR negatifleşme süresi	
Ortalama(±SS)	23,06 (±18,2)
Ortanca (min-max)	19 (7-29)

*CMV pozitif grup içinde CMV hastalık bulgusu %7,8

Tablo 7. Kan transfüzyonu durumu

Kan transfüzyonu ihtiyacı olan hasta sayısı		n=177 (%79,5)
Toplam transfüzyon miktarı (Ünite)	Ortalama(±SS)	4,45(±4,74)
	Ortanca (min – max)	3 (1– 30)
ES transfüzyonu ihtiyacı olan hasta sayısı		n= 65 (%29,3)
ES transfüzyonu miktarı (Ünite)	Ortalama(±SS)	2,52(±2,57)
	Ortanca (min – max)	2 (1 – 14)
TS transfüzyonu ihtiyacı olan hasta sayısı		n=176 (%79,3)
TS transfüzyonu miktarı (Ünite)	Ortalama(±SS)	3,54(±3,48)
	Ortanca (min – max)	3 (1 – 23)
1 hasta başına düşen transfüzyon sayısı (Ünite)	ES	0,73
	TS	2,81
	Toplam	3,54

222 OKHN epizodunda hastaların kan transfüzyonu ihtiyaçları incelendi. 177(%79,5) OKHN epizodunda kan transfüzyonu ihtiyacı olduğu görüldü. Kan transfüzyonu yapılan hastaların toplam transfüzyon ortalamaları $4,45(\pm 4,74)\bar{U}$, ortancası 3 \bar{U} idi. ES transfüzyonu ihtiyacı olan epizod sayısı 65(%29,3) idi ve ES transfüzyonu ortalaması $2,52(\pm 2,57)\bar{U}$, ortancası 2 \bar{U} idi. TS transfüzyonu ihtiyacı olan hasta sayısı 176(%79,3) iken bu hastaların TS ortalamaları $3,54 (\pm 3,48) \bar{U}$, ortancası 3 \bar{U} idi. İncelenen toplam 222 epizod için 1 kişi başına düşen ES \pm transfüzyonu miktarı 0,73 \bar{U} , TS transfüzyonu miktarı 2,81 \bar{U} , toplam transfüzyon miktarı 3,54 \bar{U} olarak bulundu (Tablo 7).

222 OKHN periyodu sonrası gelişen CMV pozitiflikleri ve CMV pozitifliğini etkileyen faktörler incelendi. Hastaların ECOG performans skorlarına göre CMV pozitiflikleri arasında anlamlı bir fark olmadığı görüldü. ECOG performans skoru 0 olan hastalarda CMV PCR pozitifliği %74,9, ECOG 1 olan hastalarda %34 ECOG 2 olan hastalarda %100 olarak performans ile CMV pozitifliğinde artış görülse de kikare analizinde anlamlı fark saptanmadı. Yaşa göre analiz edildiğinde geriatik grup ile geriatik olmayan grup karşılaştırıldı, 65 yaş altı hastalarda CMV pozitifliği %24,6 iken 65 yaş ve üstü grupta %16,7 olarak hesaplandı ve kikare analizinde anlamlı fark izlenemedi. Hastalık türlerine göre analiz için non hodgkin lenfoma alt tiplerinde sayılar az olduğu için bu hastalıklar birleştirilip nonhodgkin lenfoma (NHL) olarak değerlendirildi. Multiple myelomlu hastalarda CMV pozitifliği %22,2; hodgkin lenfomalı hastalarda %19,4 ve NHL grubunda %31,7 olarak bulundu. 3 grup arasında CMV pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Nakil anındaki hastaların hastalık durumlarına göre CMV pozitifliği karşılaştırıldığında ise; remisyonda olan hastalara uygulandığında CMV pozitifliği %23,1 iken parsiyel remisyonda olan hastalara uygulandığında %17,8 ve aktif hastalık durumunda olup OKHN uygulananlarda CMV pozitifliği %66,7 olarak bulundu. Ki-kare istatistiksel analize göre hastalığın aktivitesi ile CMV pozitifliği görülmesi arasında anlamlı fark saptandı ($p < 0,05$). Hastaların eski viral serolojilerine göre CMV pozitifliği karşılaştırıldığında hem hepatit B, hem hepatit C hem de HIV pozitiflikleri ile CMV reaktivasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olmadığı bulundu. İncelenen 222 OKHN periyodunda 27 hastaya 1'den fazla kez OKHN yapılmıştı. OKHN sayısı 1'den fazla olanlar ile ilk nakli olanlar arasında yapılan analizde; ilk nakli olanlarda CMV pozitifliği oranı %25,4 iken 1'den fazla nakil olanlarda %12,9 olarak saptandı ve

istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Radyoterapi alma öyküleri ile CMV pozitifliği incelendiğinde radyoterapi alanlarda %24 oranında CMV pozitifliği görülürken radyoterapi almayanlarda %23,5 pozitiflik görüldü. Bu fark istatistiksel olarak ilişkilendirilmedi (Tablo 8).

Tablo 8'e ek olarak yaş gruplarına göre tedavi gerektiren CMV PCR pozitifliği analizleri, Tablo 9 ve 10'da görülmektedir. 65 yaş altı grupta tedavi gerektiren CMV pozitifliği olan hasta sayısı 12, 65yaş ve üstü grupta ise 2 olarak bulundu. Asemptomatik CMV enfeksiyonu, 65 yaş altında 33 hastada saptanırken 65 yaş ve üstünde 4 hastada saptanmıştır. bu fark, istatistiksel olarak anlamlı değildi. CMV tedavisi gerektiren hasta grubunun ortalama yaşı $56,0(\pm 11,86)$ asemptomatik CMV pozitifliği olan ve CMV pozitifliği olmayanların yaş ortalaması ise $52,19 (\pm 13,06)$ olarak saptandı. Bu iki grup arasındaki yaş ortalamalarının farkı anlamlı bulunmadı (Tablo 10).

Tablo 8'e ek olarak HBV seropozitifliği ile CMV tedavi durumu ilişkisi, Tablo 11 ve 12'de incelendi. HBV seropozitifliği olup tedavi gereken hasta sayısı 7, asemptomatik CMV pozitifliği veya CMV negatif olan hasta sayısı 80 olarak bulundu. HBV seronegatif grupta tedavi gerektiren CMV pozitifliği sayısı 7, asemptomatik CMV pozitifliği veya CMV negatif hasta sayısı 121'di. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Semptomatik ve asemptomatik CMV pozitiflikleri ile HBV serolojisinin incelendiği analiz, Tablo 12'de verilmiştir. Bu gruplar arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir.

Tablo 8. Nakil sonrası CMV pozitifliğini etkileyen faktörler

	CMV PCR(-) n(%)	CMV PCR(+) n(%)	Toplam n(%)	P değeri
ECOG 0 1 2	128(74,9) 34(81,0) 3(100,0)	43(25,1) 8(19,0) 0(0,0)	171 42 3 216	AD
Hastalık türü MM HL NHLve diğerleri	112(77,8) 25(80,6) 28(68,3)	32(22,2) 6(19,4) 13(31,7)	144 31 41 216	AD
Yaş 65yaş altı 65yaş ve üstü	135(75,4) 30(83,3)	44(24,6) 6(16,7)	179 36 215	AD
Hastalık durumu Remisyon Parsiyel remisyon Aktif hastalık	123(76,9) 37(82,2) 3(33,3)	37(23,1) 8(17,8) 6(66,7)	160 45 9 214	p<0,05
Hepatit B serolojisi Pozitif Negatif	64(74,4) 97(77,0)	22(25,6) 29(23,0)	86 126 212	AD
Hepatit C serolojisi Pozitif Negatif	3(50,0) 158(76,7)	3(50,0) 48(23,3)	6 206 212	AD
HIV serolojisi Pozitif Negatif	2(67,7) 159(76,1)	1(33,3) 50(23,9)	3 209 212	AD
Nakil sayısı 1 nakil 2 ve üstü	138(74,6) 27(87,1)	47(25,4) 4(12,9)	185 31 216	AD
Radyoterapi öyküsü Var Yok	73(76,0) 91(76,5)	23(24,0) 28(23,5)	96 119 215	AD

Tablo 9. Yaş grubuna göre tedavi gereken CMV pozitifliği durumu

Yaş grubu	Tedavi gerektiren CMV+	Asemptomatik CMV+	p değeri
<65 yaş	12(26,1)	33(73,3)	AD
≥65 yaş	2(33,3)	4(66,7)	

Tablo 10. CMV tedavi durumu, yaş ilişkisi

	Ortalama(\pm SS)	p değeri
CMV tedavisi gereken grup	56(\pm 11,86)	AD
CMV tedavisi gerekmeyen ve CMV negatif grup	52,1(\pm 13,06)	

Tablo 11. HBV seropozitifliği ile CMV tedavi durumu ilişkisi

HBV seropozitifliği (HBcIgG ve/veya HBsag)	Tedavi gerektiren CMV(+)	CMV(-) veya asemptomatik CMV(+)	p değeri
Pozitif	7(8,0)	80(92,0)	AD
Negatif	7(5,5)	121(94,5)	

Tablo 12. HBV seropozitifliği ile CMV (+) grupta tedavi gereksinimi

HBV seropozitifliği (HBcIgG ve/veya HBsag)	Tedavi gerektiren CMV(+)	Aseptomatik CMV(+)	p değeri
Pozitif	7(31,8)	15(68,2)	AD
Negatif	7(24,1)	22(75,9)	

Tablo 9’da ise hastalık alt gruplarına göre aldıkları kemoterapiler ve CMV pozitifliği ile ilişkileri incelendi. Multiple myelom tanısı ile yapılan 143 OKHN’de VAD alanlar ve almayanlar arasında CMV pozitifliği açısından anlamlı fark yoktu(%22,7 ye %20,0). Bortezomib alan ve almayan gruplar arasında da anlamlı fark saptanamadı(%21,1’e %27,6).talidomid, lenalidomid,pomalidomid tedavilerinden en az birini alanlar ile hiçbirini almayanlar incelendiğinde ise alanlarda CMV pozitifliğinin anlamlı olarak daha az saptandığı görüldü (alanlarda %12,2 iken almayanlarda %27,7, $p<0,05$). Multiple myelom alt grubunda Sadece VAD alanlar ile VAD+BED alanlar karşılaştırıldığında da aralarında anlamlı fark saptanmadığı görüldü(%20,6’ya %29,6). Yine sadece VAD alan grup ile VAD tedavisine ek olarak talidomid-lenalidomid-pomalidomid tedavilerinden en az birini alanlarda karşılaştırıldı. Bu iki grup arasında da istatistiksel açıdan anlamlı fark olmadığı görüldü.

Tablo 13. Hastalık türleri ve alınan kemoterapiler ile CMV pozitifliği ilişkisi

Hastalık adı	Kemoterapi adı	CMV PCR- n(%)	CMV PCR+ n(%)	Toplam	p değeri
MM	VAD + VAD -	99(77,3) 12(80,0)	29(22,7) 3(20,0)	128 15 143	AD
	Bortezomib+ Bortezomib-	90(78,9) 24(72,4)	21(21,1) 8(27,6)	111 32 143	AD
	İMİD türevi+ İMİD türevi -	43(87,7) 68(72,3)	6(12,2) 26(27,7)	49 94 143	p<0,05
	Sadece VAD VAD+BED	19(79,4) 81(70,4)	8(20,6) 21(29,6)	27 102 129	AD
	Sadece VAD VAD+İMİD	60(72,3) 40(87,0)	23(27,7) 6(13,0)	83 46 129	AD
Hodgkin lenfoma	ABVD+ ABVD-	15(78,9) 8(80,0)	4(21,1) 2(20,0)	19 10 29	AD
	R+ R-	4(100,0) 21(77,8)	0(0,0) 6(22,2)	4 27 31	AD
	CHOP+ CHOP-	5(71,4) 20(83,3)	2(28,6) 4(16,7)	7 24 31	AD
	Platin + Platin -	22(81,5) 3(75,0)	5(18,5) 1(25,0)	27 4 31	AD
Non-hodgkin lenfoma	R+ R-	20(69,0) 8(66,7)	9(31,0) 4(33,3)	29 12 41	AD
	CHOP+ CHOP-	15(62,5) 13(76,5)	9(37,5) 4(23,5)	24 17 41	AD
	Platin+ Platin-	18(78,3) 10(55,6)	5(21,7) 8(44,4)	25 16 41	AD
	Gemsitabin + Gemsitabin -	2(66,7) 26(68,4)	1(33,3) 12(31,6)	3 38 41	AD
	R+ CHOP R+CHOP+Platin	2(40,0) 10(71,4)	3(60,0) 4(28,6)	5 14 19	AD

Hodgkin lenfoma tanısı ile OKHN yapılan alt grup da kemoterapi protokolleri ve CMV pozitifliği ilişkisi için incelendi. ABVD kemoterapisi alan grupta CMV pozitifliği %21,1 ve almayan grupta %20 idi, 2 grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ve benzer şekilde ritüksimab alan ve almayan grup, CHOP alan ve almayan grup, platin bazlı rejim alan ve almayan grup karşılaştırıldığında da gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı (Tablo 9).

Non-hodgkin lenfoma tanısı ile OKHN yapılan alt grupta ise kemoterapi protokolleri ile ilişkili CMV pozitifliği incelendiğinde, ritüksimab alanlar ile almayanlar arasında CMV pozitifliği açısından istatistiksel anlamlı fark izlenemedi(%31,0'a %33,3). CHOP alanlar ve almayanlar; platin bazlı kemoterapi alanlar ve almayanlar; gemitabin bazlı tedavi alanlar ve almayanlar arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklar saptanamadı. R+CHOP alanlar ile R+CHOP+platin bazlı tedavi alanlar da karşılaştırıldığında sadece %CHOP alanlarda CMV pozitifliği %60 iken platin bazlı rejim de alanlarda CMV pozitifliği %28,6 idi ancak; bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (Tablo 9).

Tablo 14. Kan transfüzyonu ve CMV pozitifliği ilişkisi

Transfüzyon türü	Transfüzyon miktarı	CMV(-) n(%)	CMV(+) n(%)	Toplam (n)	p değeri
Eritrosit süspansiyonu	2 Ü ve altı 3 Ü ve üstü	155(78,3) 10(55,6)	43(21,7) 8(44,4)	198 18 216	p<0,05
Trombosit süspansiyonu	3 Ü ve altı >3Ü,<6 Ü 6 Ü ve üstü	129(80,1) 21(67,7) 15(62,5)	32(11,9) 10(32,3) 9(37,5)	161 31 24 216	p<0,05
Toplam transfüzyon miktarına göre	≤5 Ü >5 Ü, <11 Ü ≥11 Ü	145(80,6) 12(60,0) 8(50,0)	35(19,4) 8(40,0) 8(50,0)	180 20 16 216	p<0,05

Tablo 10'da hastaların kan transfüzyon ihtiyaçlarına göre CMV pozitifliği arasındaki ilişki incelendi. Eritrosit süspansiyonu transfüzyonu miktarına göre 2 ünite ve altında replasman yapılanlarda CMV pozitifliği %21,7 iken 3 ünite ve üstü replasman alanlarda bu oran %44,4'tü ve bu ilişki kıkare analizine göre istatistiksel olarak anlamlıydı(p<0,05). Trombosit süspansiyonu transfüzyonu miktarına göre ise 3 ünite ve altında replasman yapılanlar, 3-6 ünite arası replasman yapılanlar ve 6 ünite ve üstü replasman yapılanlar karşılaştırıldı. Bu analize göre de CMV pozitiflikleri sırası ile %11,9; %32,3 ve %37,5 olarak bulundu. Bu üç grup arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,05). Toplam transfüzyon miktarına göre ise yine 3 gruba ayrıldı: 5ünite ve altı replasman alanlar, 6-10 ünite replasman alanlar, 11 ve üstü replasman alanlar. Bu üç gruptaki CMV pozitifliği yüzdeleri sırası ile %14,9, %40 ve %50 idi. Bu 3 grup arasında CMV pozitifliği açısından anlamlı fark bulundu(p<0,05).

Tablo 11'de çalışma grubundaki CMV hastalığı gelişen 4 hastanın özellikleri verilmiştir.

Hasta 1: 61 yaşında kadın, hodgkin lenfoma tanısı ile 6 kür ABVD, 3 kür DHAP verildi ve tam remisyona ulaşıldı. Tanı anında orta risk grubundaki hastanın ECOG performans skoru 0'dı. Nakil öncesi CMV Ig G pozitif. Viral serolojisinde ise HBV seropozitif olduğu görüldü. İlk naklinden 30 gün sonra CMV pozitifliği gelişip preemtif tedavi başlanırken hastanın CMV pozitifliğinden 4 gün sonra CMVp semptomları geliştiği görüldü. CMV PCR düzeyi 38.800 IU/ml olan hasta gansiklovir tedavisini intravenöz olarak 14 gün olarak aldı. Hastanın CMV pozitifliği gelişmeden önceki transfüzyon ihtiyacının 10 Ü ES ve 4 Ü TS olduğu görüldü. Tedavi sonrası iyileşen hastanın sonraki takiplerinde tekrar CMV hastalığı veya CMV PCR pozitifliği olmadı.

Hasta 2: 52 yaşında erkek, mantle hücreli lenfoma tanısı ile 6 kür CHOP verildi ve tam remisyona ulaşıldı. Tanı anında yüksek risk grubunda olan hastanın ECOG performans skoru 0'dı. Nakil öncesi CMV Ig G pozitif. Viral serolojisinde hem HBV hem de HCV seropozitifliği olduğu görüldü. İlk naklinden 22 gün sonra CMV pozitifliği gelişip preemtif tedavi başlanan hastanın 22 gün sonra CMVp semptomu olması üzerine valgansiklovir tedavisi oral olarak 28 gün aldı. CMV PCR düzeyi 6.480 IU/ml olan hastanın CMV hastalık tedavisi öncesi 3 Ü TS ihtiyacı olduğu görüldü, ES ihtiyacı ise olmadı. Tedavi sonrası iyileşen hastanın sonraki takiplerinde tekrar CMV hastalığı veya CMV PCR pozitifliği olmadı.

Hasta 3: 63 yaşında kadın, multiple myelom tanısı ile 2 kür VAD, 2 kür BED verildi ancak tedavi ile kısmi remisyona ulaşıldı. Tanı anında orta risk grubunda olan hastanın ECOG performans skoru 0 idi. Nakil öncesi CMV Ig G pozitif. Viral serolojisinde HBV seropozitifliği vardı. Hastanın ilk naklinden 30 gün sonra CMV pozitifliği gelişti, eş zamanlı olarak CMVp semptomları başladı. CMV PCR düzeyi 800.000 IU/ml olarak görüldü. Hasta önce gansiklovir tedavisini intravenöz olarak 30 gün, ardından ise cidofovir intravenöz olarak 29 gün tedavi aldı. Hastanın OKHN-CMV hastalığı arası transfüzyon ihtiyacının 9 ÜES ve 4 Ü TS olduğu görüldü. Tedavi sonrası iyileşen hastanın sonraki takiplerinde tekrar CMV hastalığı veya CMV PCR pozitifliği olmadı.

Hasta 4: 68 yaşında erkek, DBBHL tanısı ile 6 kür R+CVP tedavisi verildi ancak hastalık remisyona girmedi. Tanı anında yüksek risk grubunda olan ve ECOG performans skoru 1 olan hastaya OKHN yapıldı. OKHN öncesi CMV Ig G pozitif. Viral serolojisinde HBV seropozitif. Hastanın ilk OKHN'den 45 gün sonra CMV

pozitifliği saptandı ve bunun 3 gün sonrasında da CMVp semptomları başladı. CMV PCR düzeyi 236.567 IU/ml olarak görüldü. Gansiklovir tedavisinin intravenöz yolla 21 gün aldı. Hastanın OKHN- CMV hastalığı arası transfüzyon ihtiyacı miktarı 2 Ü ES ve 4 Ü TS oldu. Tedavi sonrası iyileşen hastanın sonraki takiplerinde tekrar CMV hastalığı veya CMV PCR pozitifliği olmadı.

Tablo 15.CMV hastalığı gelişen hastaların özellikleri

	<i>Hasta 1</i>	<i>Hasta 2</i>	<i>Hasta 3</i>	<i>Hasta 4</i>
<i>İsim</i>	S.B.	B.K.	F.A.	M.K.
<i>Cinsiyet</i>	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek
<i>Yaş</i>	61	53	63	68
<i>ECOG</i>	0	0	0	1
<i>Hastalık türü</i>	HL	MCL	MM	DBBHL
<i>Hastalık durumu</i>	Tam remisyon	Tam remisyon	Kısmi remisyon	Aktif hastalık
<i>Risk durumu</i>	Orta risk	Yüksek risk	Orta risk	Yüksek risk
<i>Aldığı KT'ler</i>	6 kür ABVD 3 kür DHAP Pozitif	6 kür CHOP Pozitif	2 kür VAD 2 kür BED Pozitif	6 kür R+CVP Pozitif
<i>Anti CMV IgG</i>	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
<i>Anti CMV IgM</i>	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Pozitif
<i>HBV seroloji</i>	Negatif	Pozitif	Negatif	Negatif
<i>HCV seroloji</i>	Negatif	Pozitif	Negatif	Negatif
<i>Nakil sayısı</i>	1	1	1	1
<i>CMV pozitifliği günü</i>	+30	+22	+30	+45
<i>Pozitiflik ve semptom arası süre</i>	4 gün	22 gün	0 gün	3 gün
<i>CMV hastalık bulgusu</i>	CMVp	CMVp	CMVp	CMVp
<i>CMV PCR düzeyi</i>	38.800 IU/ml	6.480 IU/ml	800.000 IU/ml	236.567 IU/ml
<i>Tedavi</i>	Gansiklovir, IV, 14 gün	Valgansiklovir, oral 28 gün	Gansiklovir, IV, 30 gün Cidofovir, IV, 29 gün	Gansiklovir, IV, 21 gün
<i>Transfüzyon ihtiyacı</i>	10 Ü ES, 4 Ü TS	3 Ü TS	9 Ü ES, 4 Ü TS	2 Ü ES, 4 Ü TS

5. TARTIŞMA

Erciyes Üniversitesi Şahinur Dedeman Kök Hücre Nakli ve Tedavi Merkezi'nde OKHN hastalarının retrospektif olarak incelendiği bu çalışmada OKHN sonrası CMV reaktivasyonu ve CMV hastalığı varlığı incelenmiştir. Hematolojik malignitesi olan hastalarda ve immüsupresif tedavi alanlarda fırsatçı enfeksiyonların arttığı, viral enfeksiyonların reaktivasyon sıklığının arttığı bilinmektedir. CMV ile ilgili çalışmalar AKHN hastalarında, AML ve ALL hastalarında daha siktir. Bu hastalar hem proflaktik hem de preemptif tedavi yöntemi ile izlenebilmektedir. Bu çalışmada ise OKHN hastalarında CMV reaktivasyonu araştırılıp bu hastalardaki risk durumları incelenmiştir.

OKHN, hematolojik maligniteler dışında solid tümörlerde (testis kanseri, çocukluk çağı nöroblastoma gibi), genetik-metabolik hastalıklarda, ağır kombine immün yetmezlikte, ağır aplastik anemide, sistemik lupus eritematozus ve romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklarda uygulanmaktadır. EBMT'nin 2009 yılı verilerine göre OKHN yapılan hastaların %43'ü Multiple Myelom, %32'si Non-Hodgkin Lenfomalar, %11'i Hodgkin Lenfoma etyolojisi ile yapılmıştır. Yaklaşık %5 hasta akut myeloid veya lenfoid lösemi ve aplastik anemi gibi diğer hematolojik nedenlerle OKHN tedavisi alırken yaklaşık %8 hastaya solid tümörler nedeni ile OKHN yapılmıştır. Erciyes Üniversitesi verilerini değerlendiren bu çalışmada yapılan OKHN'lerinin %66,2'si Multiple Myelom, %14,4'ü Hodgkin Lenfoma, %14,1'i NHL ler nedeni ile olduğu görülmektedir. Bu çalışmada solid organ tümörleri nedeni ile OKHN vakasına rastlanmamıştır, AML ile %2,7 OKHN yapıldığı görülmüştür. Çalışma verilerinde nakil endikasyonları sıralaması EBMT sıralaması ile benzer olmakla birlikte oranlar arasında farklılıklar görülmektedir. Çalışma genişliği nedeni ile bu durum oluşmuş olabilir. Erciyes Üniversitesi

DKHNTM'nin 1999-2016 yılı verileri tarandığında EBMT verilerine benzer olarak %47 ile MM, %22 ile HL ve %17 ile NHL en sık OKHN endikasyonlarını oluştururken AML %6, testis tümörleri %4 T hücreli maligniteler %1 ve diğer maligniteler %3'ünü oluşturmaktadır. Otoimmün hastalıklar nedeni ile nakil yapılan hasta saptanmamıştır. Sıralama olarak çalışmamız, verileri yansıtsa da hematoloji dışı malignitelerin çalışma yapılan grupta sıklığı az olarak görülmüştür. Bu durumun nedeni, asıl takiplerin nakil sonrası medikal onkolojide olması ve verilerin kısmen eksik olması olabilir.

Hastaların nakil öncesi değerlendirilmesinde nakil öncesindeki hastalık durumları ve tanı anındaki hastalık risk skorları incelenmiştir. Uygulanan nakillerin %73,4'ü tam remisyonda iken uygulanmıştır. Parsiyel remisyon ve aktif hastalık sırasında yapılan nakillerin daha az olduğu görülmektedir.

Hastaların tanı anındaki risk durumları her bir hastalık için daha önce belirtilen skorlama indeksleri ile belirlenip düşük, orta ve yüksek risk olarak gruplanmıştır. OKHN yapılan hastalarda orta riskli hastalık grubu, %44,6 ile ilk sırada yer almıştır. Aynı zamanda yüksek riskli gruptaki hastaların başlangıç tedavilerinin daha yoğun olduğu görülmektedir.

Hematolojik malignitesi olan hastalarda CMV reaktivasyonu riski arttığını bildiren çalışmalar mevcuttur. Fassas ve arkadaşlarının çalışmasında AKHN yapılan hematolojik maligniteli hastalarda reaktivasyon %21-38 iken, OKHN yapılan hastalarda %4-9 olarak bulunmuştur (87). Piukovics ve arkadaşları ise OKHN yapılan ve yapılmayan hematolojik hastalıklarda CMV reaktivasyonunu karşılaştırmış, OKHN yapılanlarda asemptomatik CMV reaktivasyonu daha fazla (%16,6 vs %33,3) bulunmuştur. Çalışmamızda hastaların 51 (%23)'inde CMV PCR'da nakil sonrası pozitiflik saptanmıştır (88). Hastaların 10 tanesinin (%19,6) semptomatik viremi ile preemtif tedavi gereksinimi olduğu, 4 hastanın ise (%7,8) CMV hastalığı geliştirdiği görülmüştür. Bu da daha önceki çalışmalara benzer oranlardadır.

T. Jain ve arkadaşlarının "Ritüksimab alan OKHN hastalarında CMV enfeksiyonu" makalesinde CMV PCR ile OKHN sonrası 90.güne kadar tarama yapılmış olup CMV pozitif saptanma günü ortancası 32, tedavi sonrası negatifleşmesinde ortanca gün ise 24 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada da benzer olarak CMV PCR ile pozitiflik saptanma

ortalaması 27,8 gün, ortancası 29 gün olarak görüldü. +100. gün sonrası ise pozitifliğe rastlanmadı. CMV PCR'ın negatifleşme süresi ortalaması 23,06(±18,2) ve ortancası 19 gün olarak bulundu.

CMV reaktivasyonu ile hastalık türleri arası anlamlı farklılık, yapılan bu araştırmada saptanamadı. Tek başına hastalık türü ile ilişki görülmemekle birlikte hastalık türü ve yaş, hastalık türü ve alınan kemoterapi türleri arasında da anlamlı fark bulunamamıştır. Rossini ve arkadaşları 136 hastalık grupta değerlendirdiklerinde MM ve NHL gruplarında Akut lösemilere göre daha yüksek oranlarda CMV reaktivasyonu olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmaya alınan vakaların büyük kısmının zaten MM ve NHL'den oluşması ve akut lösemi ile nakil olan hasta sayısının çok az olması nedeni ile hastalık türlerine göre kıyaslamalarda CMV reaktivasyonu açısından anlamlı farklılık görülmemiş olabilir. Al-Rawi ve arkadaşlarının 210 hastalık retrospektif çalışmasında ise bu araştırmaya benzer olarak MM ve lenfomalar arasında reaktivasyon açısından anlamlı fark bulunamamıştır.

Yaş gruplarına göre bakıldığında R. Massoud ve arkadaşlarının 324 OKHN episodunu değerlendirdikleri çalışmada yaşa göre yapılan analizde 50 yaş ve altında CMV reaktivasyonu %10 iken 50 yaş üstünde ise %24 olarak bulunmuş ve anlamlı olarak yaş ile ilişkili risk artışı görülmüştür (79). Bazı çalışmalarda ise univaryant analizlerde yaş ile birlikte hastalık türleri ile CMV pozitifliği arasındaki ilişki anlamlı bulunmakta iken bu yapılan araştırmada 65 yaş altı ile 65 yaş ve üstü arasında CMV reaktivasyonu açısından belirgin fark görülmemiştir. Marchesi ve arkadaşlarının MM ve lenfomalı hastalarda yaptığı çalışmada da ileri yaş, spesifik antiviral tedavi gerektiren CMV enfeksiyonu ile ilişkili bulunmuştur (92).

Nakil sırasında hastalığın remisyonda olmaması, hastalık türünden bağımsız olarak CMV reaktivasyonu için risk artışı gösteren en önemli bulgu olarak belirlenmiştir (p değeri<0,05). Massoud ve arkadaşlarının 324 hasta içeren çalışmasında hastalık relaps/progresyonu ile CMV reaktivasyonu, kısmi remiyon durumunun ve CMV reaktivasyonu multivaryans analizlerde CMV riskini artırdığı gösterilmiştir.

Herpesvirüs ailesinin diğer üyelerinin reaktivasyonu ve CMV reaktivasyonu arasındaki ilişki bu araştırmada incelenememiştir. Ancak literatürde mevcut çalışmalar

incelendiğinde HHV6,7 ve 8'in OKHN sonrası reaktivasyonlarının, CMV reaktivasyonu için kofaktör olarak görüldüğü belirtilmektedir. Bu konu, yeni çalışmalar ile desteklenebilir (93).

OKHN yapılan hastaların HIV, HCV durumu ile CMV reaktivasyonu ilişkisini inceleyen çalışma sayısı literatürde yeterli değildir. Bu çalışmada incelenen de anlamlı fark gösterilememiştir. Ancak bu çalışmada HIV ve HCV pozitifliği olan hasta sayısının az olması bu konuda yorum yapmayı zorlaştırmaktadır.

HBV seropozitifliği ve CMV reaktivasyon riski açısından yapılan çalışmalar incelendiğinde Marchesi ve arkadaşlarının çalışmalarına ulaşılmaktadır. Lenfomalı hastalarda pretransplantasyon döneminde HBcIgG seropozitivitesinin CMV enfeksiyonu ve reaktivasyonu arasındaki ilişki incelenmiş, birlikte ritüksimab kullanımı, yaş faktörleri ile değerlendirilmiştir. Multivaryant analizlerde ise sadece pre-transplant HBc IgG seropozitifliği bağımsız risk faktörü olarak CMV enfeksiyonu ile ilişkili bulunmuştur (92, 94). Bu çalışmada ise pre-transplant dönemde HBcIgG ve/veya HBsAg pozitifliğinin nakil sonrası CMV PCR pozitifliği ilişkisi incelenmiş ve anlamlı fark bulunmamıştır. HBV seropozitif grup ile seronegatif grup arasında semptomatik CMV reaktivasyonu ve asemptomatik CMV reaktivasyonu ilişkileri incelenmiştir ve bu gruplar arasında da anlamlı farklılık görülmemiştir. Ancak tablo 11'de CMV hastalığı geliştiren 4 hastanın hepsi hepatit B seropozitifliği olan hastalardır, 1 hastanın ek olarak HCV seropozitifliği de vardır. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da gözlemsel olarak saptanan bu veri, daha geniş gruplarda araştırılmayı gerektirmektedir.

Ardışık nakil veya birden fazla nakil yapılanlarda CMV reaktivasyonu ile ilgili çalışma, J.H. Kim ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. MM hastalarında klasik kemoterapötikle tedavi edilen ve ardışık OKHN yapılanlar araştırılmış ve ardışık nakil yapılanlarda CMV reaktivasyonu sıklığı anlamlı olarak fazla bulunmuştur (95). Marchesi ve arkadaşlarının yine MM hastalarında 1. ve 2. OKHN'leri karşılaştıran çalışmasında ise CMV reaktivasyonu açısından anlamlı fark bulunamadığı bildirilmiştir (96). Ve yine bu çalışmada pre-transplant kemoterapi rejimlerinin CMV reaktivasyonu riskini artırıcı ilişkisi görülmüş ancak; 2. Nakilde benzer ilişkiye rastlanamamıştır. Çalışmamızda da ilk nakli olanlar ile birden fazla nakil olanların sonraki nakilleri arasında CMV reaktivasyonu sıklığı açısından anlamlı fark bulunamamıştır.

MM'da yapılan çalışmalarda melfalan, talidomid, deksametazon ve bortezomib alanlarda CMV reaktivasyonunun arttığı gözlenmiştir (95). Çalışmamızda bortezomib bazlı tedavi alanlar ve almayanlar arasında CMV reaktivasyonu açısından anlamlı fark görülmemiştir. VAD kemoterapisi alan ve almayan gruplar karşılaştırıldığında da anlamlı fark, CMV reaktivasyonu için bulunamamıştır. Kombine tedavilerin CMV reaktivasyonu riskini MM hastalarında artırmadığı bu çalışmada gösterilmiştir. VAD+BED alanlar ile sadece VAD alanlar arasında CMV reaktivasyonu açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

MM hastalarında İMİD türevleri 2006 yılında FDA tarafından onaylandığından beri kullanılmaya başlanmıştır (124). İMİD türevleri, tümör hücrelerine direk sitotoksik etki gösterirler. Bunun yanında kemik iliğinde mikroçevreye etki ederek plazma hücrelerinin sağkalımını indirek yolla etkilerler. Talidomid ve lenalidomid inflamasyonu başlatmada önemli rolü olan tümör nekroz faktör- α (TNF- α) inhibisyonu yapar. Ayrıca Interlökin 6, 1 β , 12 sekresyonunu da azaltıcı yönde düzenler. Bu immünomodülatör etkileri inflamatuvar ve otoimmün hastalıkların tedavisinde de kullanılmalarını sağlamaktadır (124). İMİD tedavilerinin konvansiyonel tedavilere göre ciddi enfeksiyon riskini artırdığına dair meta-analiz, 2016 yılında yayınlanmıştır fakat; bu meta-analizde enfeksiyonların alt tipleri belirtilmemiştir (125). Literatürde lenalidomid ve pomalidomid kullanımının CMV reaktivasyonunu artırdığına dair yeterli yayın bulunamazken talidomidin riski artırdığı görülmüştür (95). Refrakter KLL hastalarında alemtuzumab ve lenalidomid kullanımı araştıran faz 1-2 çalışmada %30 oranında tedavi gerektiren CMV reaktivasyonu görülmüş ve preemtif tedavi uygulanmıştır (126), saptanan CMV reaktivasyonu oranı, tek başına alemtuzumab ile gelişen CMV reaktivasyon oranlarına benzer olarak görülmüştür(127-129). Çalışmamızda talidomid alan hasta sayısı çok az olduğundan İMİD türevi tedavi alanlar ile almayanlar karşılaştırılmıştır. Çalışmamızda önceki çalışmaların aksine talidomid, lenalidomid veya pomalidomid alanlarda daha az CMV reaktivasyonu görülmüştür. Bu çalışmada, İMİD türevi tedavi alan hastalarda daha az CMV reaktivasyonu görülmesinin lenalidomid ve pomalidomid ile ilişkili olduğu düşünülebilir.

HL ve NHL gruplarında pre-transplantasyon kemoterapi protokolleri ile post-transplantasyon CMV reaktivasyon ilişkisi incelenmiştir. 31 HL nedeni ile OKHN yapıldığı görülmüş ve ABVD, CHOP, ritüksimab veya platin alıp almamalarına göre

yapılan analizlerde pre-transplantasyon kemoterapilerin CMV reaktivasyonu ile anlamlı ilişki göstermediği saptanmıştır. NHL nedeni ile yapılmış 41 OKHN incelenmiştir. Ritüksimab alan ve almayan hastaların karşılaştırılmasında CMV reaktivasyonu riski açısından anlamlı fark saptanamamıştır. CHOP, Platin bazlı kemoterapiler, gemsitabin bazlı kemoterapiler de incelendiğinde bu tedavilerin de CMV reaktivasyonu açısından anlamlı fark oluşturmadığı görülmüştür. Bu çalışmanın aksine literatürde ritüksimabın CMV reaktivasyonu riskini artırdığı lehine çalışmalar mevcuttur (97,88). Ming-Yang Lee ve arkadaşlarının çalışmasında NHL hastalarında CMV enfeksiyonu, ritüksimab alanlarda istatistiksel olarak anlamlı daha fazla ($p<0,05$) görülmüştür. CMV hastalığı ise yine sayı olarak ritüksimab alanlarda daha fazla olsa da istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (101). Jain ve arkadaşlarının ritüksimab ve CMV reaktivasyonu ilişkisini inceleyen çalışmalarında ise semptomatik CMV reaktivasyonu açısından ritüksimab tedavisi alınması anlamlı bulunmamıştır. Asemptomatik CMV PCR pozitifliği olsa da semptomatik CMV reaktivasyonunu artırmadığı yönünde yorumda bulunulmuştur.

Kan transfüzyonu desteği, hem nakil öncesi hem nakil sonrasında sıklıkla gerekmektedir (98). Kan ürünleri transfüzyonu viral ve bakteriyel enfeksiyonların geçişi, transfüzyon ilişkili GVHD ve transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı komplikasyonu riskleri taşımaktadır. Alloimmünizasyon gelişmesi de trombosit replasmanına refrakter trombositopeniye neden olur. CMV reaktivasyonu ve CMV primer enfeksiyonu nakil sonrası dönemde önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Nakil öncesi CMV seronegatif hastalara CMV seronegatif kan ürünü verilmesi önerilir. Ancak Türkiye gibi CMV seropozitifliği normal popülasyonda da yüksek olan ülkelerde CMV seronegatif kan ürünü elde etmek zordur. Uluslararası standartlara uygun yapılan lökosit arındırma işlemi, transfüzyon nedeni ile gelişen CMV enfeksiyonlarını azaltmaktadır. Bu çalışmadaki hastaların CMV seropozitivite oranının %92,8 olduğu görülmektedir bu oran, Türkiye’de genel popülasyonda bakılan CMV seropozitifliği değerleri ile benzer düzeylerde dir. Çalışmanın uygulandığı merkez olan Erciyes Üniversitesi Hastanesi Kan Merkezi bilgilerinde CMV durumu kan ürünlerinde belirtilmemiştir. Ancak verilen tüm kan ürünlerine standartlara uygun olarak lökosit depleasyonu ve ışınlama uygulanmıştır. CMV seronegatif hastada CMV seropozitif kan ürünü transfüzyonunun primer enfeksiyon riskini artırdığı bilinmekte olsa da verilen

kan ürünü sayısının artışının (lökodeplezyon ve ışınlama standartlara uygun yapılırsa dahi) CMV reaktivasyonu ile ilişkiyi araştıran bir çalışma literatür tarandığında görülememiştir. Bu çalışmada, nakil sonrası yapılan kan ürünü transfüzyonlarının ortalaması 1 hasta başına eritrosit süspansiyonu için 0,73 Ü trombosit süspansiyonu için 2,81 Ü ve toplam 3,54 Ü olarak görülmüştür. Kan transfüzyonu miktarı arttıkça CMV reaktivasyonu ortaya çıkışında ise istatistiksel analiz ile anlamlı fark olduğu saptanmıştır. Bu istatistiki farkın transfüzyon sayısı ile direk ilişkili mi olduğu yoksa daha fazla kan transfüzyonu yapılan hastaların hem primer hastalık hem de nakil sonrası hastalık durumlarının daha riskli olması ile ilişkili mi olduğu tam olarak aydınlatılamamıştır. Bundan sonraki çalışmalarda bu konuda ileri araştırmalara ihtiyaç vardır. CMV hastalığı gelişen 4 hasta incelendiğinde hastaların transfüzyon ihtiyaçlarının bir hasta hariç hasta başına düşen transfüzyon ihtiyacından fazla olduğu görülmektedir.

Kan ürünleri ile tedavide, transfüze edilen kan ürünleri ile ilişkili yabancı antijenler alıcıda immünolojik reaksiyonları tetiklemektedir, bu durum transfüzyon ilişkili immunomodülasyon (TRIM) olarak adlandırılmaktadır. Kalıntı lökositlerin, apoptotik hücrelerin ve sitokinler, çözünebilir HLA peptidler, mikropartiküller gibi biyolojik yanıt düzenleyicilerinin etkileri ile oluşmaktadır (115). TRIM, 1980'li yıllardan beri bilinmektedir. TRIM, özellikle malignite hastalarında, kanserin gelişmesi ve yayılması ile ilişkili çeşitli araştırmalarda önemli rol oynamaktadır. Al-Refaie ve arkadaşlarının 38,926 hastalık kanser cerrahisi hastasında yapılan çalışmasında operasyon sırasında kan transfüzyonu yapılan hastalarda tüm gruplarda ameliyat sonrası mortalite, morbidite majör komplikasyon daha fazla görülmüştür. Aynı zamanda ameliyat sonrası kanser sağkalım oranlarında negatif etkisi olduğu gözlemsel olarak saptanmıştır (117). Busch ve arkadaşlarının 475 hasta içeren çalışmasında, kolorektal kanser nedeni ile ameliyat yapılan ve ameliyat sırasında kan transfüzyonu gereken hastalarda prognoz daha kötü olduğu gösterilmiştir (118). Sonrasında diğer kanser türlerinde de saptanmıştır. Mide adenokarsinomunda kan transfüzyonunun kötü prognozla ilişkisi olduğu, Fong ve arkadaşlarının çalışmasında gösterilmiştir (119). Yine kolorektal kanser hastalarında Heiss ve arkadaşlarının çalışmasında allojenik kan transfüzyonu ve otolog kan transfüzyonu karşılaştırılmıştır. Allojenik kan transfüzyonunda otolog kan transfüzyonuna göre kolorektal kanser rekürrensi riskinin arttığı görülmüştür ve alt grup

analizinde 2 ünite ve üstünde eritrosit süspansiyonu transfüzyonu alanlarda hastalık rekürrensi daha fazladır (120). Ayrıca kanser dışı cerrahilerde de kan transfüzyonunun ameliyat sonrası morbidite ve komplikasyonları artırdığı, ameliyat yeri enfeksiyonu ve tekrar ameliyat riskini artırdığı göstermiştir (122). TRIM ilişkili riskler, lökosit deplesyonu yapılarak azaltılmaktadır (121). Tedavi edici kanser cerrahisinde trombosit süspansiyonu ile kanser rekürrensi arasındaki ilişki net olarak gösterilememiştir (123). TRIM açısından düşünülecek olursa yapılan kan ürünleri transfüzyonları, immünomodülasyon ile CMV reaktivasyonuna neden olmuş olabilir. Bu hastalar için transfüzyon ihtiyacı oluşunun engrafman veya kemik iliği yetersizliği, yüksek doz immün supresyon ile ilişkili olup olmadığı ve kan ürünü transfüzyonu artışının CMV reaktivasyonu veya hastalığı için bir risk faktörü olup olmadığı gelecekte araştırılması gereken bir durum olarak görülmektedir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Tek merkezli, retrospektif olarak nispeten geniş bir zaman diliminin tarandığı bu çalışmanın OKHN hastalarında CMV reaktivasyonu sıklığı, CMV reaktivasyonu için riskli durumların belirlenmesi ve daha yakın takip edilmesi gereken hasta gruplarının saptanması için önemli noktaları vurguladığı düşünülebilir.

Bu çalışma ile OKHN hastalarında CMV reaktivasyonu için en önemli risk faktörünün nakil sırasında hastalığın aktivite durumu olduğu gösterilmiştir. Primer hastalıkları remisyonda olmadan OKHN yapılan hastaların nakil sonrası dönemde CMV PCR takibi, bu hastalarda CMV hastalığı oluşumunu önlemeye katkısı olabilir. Hastaların ES ve TS transfüzyon ihtiyaçları arttıkça CMV reaktivasyon risklerinin de arttığı görülmüştür. Bu konuda daha önce çalışma olmaması nedeni ile yeni çalışmalar ile desteklenmesi ve yeni çalışmaların bu konuyu kapsamaması önemli olacaktır. HBV seropozitifliği ile CMV reaktivasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmese de CMV hastalığı gelişen tüm hastaların HBV seropozitifliklerinin olması gözlemsel olarak saptanmıştır. Bu konuda gelecekte ileri analiz ve çalışmaların yapılması önem taşımaktadır. Ayrıca özellikle son 10 yılda kullanımı artan İMİD türevi tedaviler ile CMV reaktivasyonunun daha az olması, OKHN adayları ve OKHN sonrası nükslerde önemli olabilir. Gelecekte İMİD türevleri ve CMV reaktivasyonu ile ilgili daha çok araştırma yapılarak bu bulguların desteklenmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. McGavran MH, Smith MG. Ultrastructural, cytochemical, and microchemical observations on cytomegalovirus (salivary gland virus) infection of human cells in tissue culture. *Exp Mol Pathol* 1965; 76:1-10.
2. Gandhi MK, Khanna R. *The Lancet Infectious Diseases*. Human cytomegalovirus: clinical aspects, immune regulation, and emerging treatments 2004; 12(4):725-738.
3. Krech U. Complement-fixing antibodies against cytomegalovirus in different parts of the world. *Bull World Health Organ*. 1973; 49:103-106.
4. Ho M. Epidemiology of cytomegalovirus infections. *Rev Infect Dis*. 1990; 12 suppl 7: 701-710.
5. Tekerekoğlu MS, Çizmeci Z, Özerol İH, Durmaz R. Doğurganlık çağındaki kadınlarda rubella ve sitomegalovirus antikorlarının araştırılması. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2003; 10(3):129-131.
6. Efe Ş, Kurdoğlu Z, Korkmaz G. Van yöresindeki gebelerde sitomegalovirüs, rubella ve toksoplazma antikorlarının seroprevalansı. *Van Tıp Dergisi*. 2009; 16(1):6-9.
7. Sağlam D, Mutlu Sarıgüzel F, ve ark. Doğurganlık çağındaki kadınlarda rubella ve sitomegalovirus prevalansının araştırılması. *Abant Medical Journal*. 2016; 5(1):47-51.
8. Staras SA, Dollard SC, Radford KW, et al. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in the United States, 1988-1994. *Clin Infect Dis* 2006; 43:1143-51.
9. Toppare MF, Öztürk O, ve ark. Türkiye’de 4-12 yaş grubu çocuklarda ELISA metodu ile sitomegalovirus antikorlarının araştırılması. *Mikrobiyol Bült*. 1994; 28:166-169.
10. Bate SL, Dollard SC, Cannon MJ. Cytomegalovirus seroprevalence in the United States: the national health and nutrition examination surveys, 1988-2004. *Clin Infect Dis*. 2010; 50(11):1439-1447.

11. Gillespie GM, Wills MR, Appay V, et al. Functional heterogeneity and high frequencies of cytomegalovirus-specific CD8(+) T lymphocytes in healthy seropositive donors. *J Virol* 2000; 74(17):8140-8150.
12. Sylwester AW, Mitchell BL, Edgar JB, et al. Broadly targeted human cytomegalovirus-specific CD4+ and CD8+ T cells dominate the memory compartments of exposed subjects. *J Exp Med* 2005; 202:673-685.
13. Evans AS. Infectious mononucleosis and related syndromes. *Am J Med Sci* 1978; 276(3):325-339.
14. Handsfield HH, Chandler SH, Caine VA, et al. Cytomegalovirus infection in sex partners: evidence for sexual transmission. *J Infect Dis* 1985; 151:344-348.
15. Jordan MC, Rousseau WE, Noble GR, et al. Association of cervical cytomegaloviruses with venereal disease. *N Engl J Med* 1973; 288:932-934.
16. Pass RF, Little EA, Stagno S, et al. Young children as a probable source of maternal and congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 1987; 316:1366-1370.
17. Adler SP. Molecular epidemiology of cytomegalovirus: viral transmission among children attending a day care center, their parents and caretakers. *J Pediatr*. 1988; 112:366-372.
18. Tolpin MD, Stewart JA, Warren D, et al. Transfusion transmission of cytomegalovirus confirmed by restriction endonuclease analysis. *J Pediatr* 1985; 107:953-956.
19. Prince AM, Szmunes W, Millian SJ, David DS. A serologic study of cytomegalovirus infections associated with blood transfusions. *N Engl J Med*. 1971; 284:1125-1131.
20. Blackman JA, Murph JR, Bale JF Jr. Risk of cytomegalovirus infection among educators and health care personnel serving disabled children. *Pediatr Infect Dis J*. 1987; 6:725-729.
21. Raynor BD. Cytomegalovirus infection in pregnancy. *Semin Perinatol* 1993; 17:394-402.

22. Hamprecht K, Maschmann J, Vochem M, et al. Epidemiology of transmission of cytomegalovirus from mother to preterm infant by breastfeeding. *Lancet* 2001; 357:513-518.
23. Stowell JD, Forlin-Passoni D, Din E, et al. Cytomegalovirus survival on common environmental surfaces: opportunities for viral transmission. *J Infect Dis.* 2012; 205:211-214.
24. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al. Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplant Recipients: A Global Perspective. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009; 15(10):1143-1238.
25. Nichols WG, Price TH, Gooley T, et al. Transfusion-transmitted cytomegalovirus infection after receipt of leukoreduced blood products. *Blood* 2003 101:4195-4200.
26. Ratko TA, Cummings JP, Oberman HA, et al. Evidence-based recommendations for the use of WBC-reduced cellular blood components. *Transfusion*, 2001; 41:1310-1319.
27. Fiala M, Heiner DC, Turner JA, et al. Infectious mononucleosis and mononucleosis syndromes clinical, virological and immunological features. *West J Med.* 1977;126:445-459.
28. Cohen JI, Corey GR. Cytomegalovirus infection in the normal host. *Medicine (Baltimore).* 1985; 64(2):100-114.
29. Berger JR, Nath A. CMV, EB ve santral sinir sisteminin yavaş virüs infeksiyonları. In: Goldman L, Schafer AI (eds) *Cecil Medicine*(24. Baskı) Güneş Tıp Kitabevi, İstanbul, 2015. pp:2111-2113.
30. Kotton CN, Hirsch MS. Cytomegalovirus and Human Herpesvirus types 6,7 and 8. In: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL (eds) *Harrison's Principles of Internal Medicine* (19. Edition) McGraw Hill Education, USA, 2015. pp:1190-1193.
31. Angarone M. Epidemiology and prevention of viral infections in patients with hematologic malignancies. *Infectious Disorders Drug Targets.* 2011. 11(1); 27-33.

32. Emery V, Zuckerman M, Jackson G et al. Management of cytomegalovirus infection in haemopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol.* 2013; 162(1): 25-39.
33. Siegal DS, Hamid N, Cunha BA. Cytomegalovirus colitis mimicking ischemic colitis in an immunocompetent host. *Heart Lung.* 2005;34(4):291-294.
34. Goodgame RW. Gastrointestinal cytomegalovirus disease. *Ann Intern Med.* 1993;119(9):924-935.
35. Kanno A, Abe M, Yamada M, Murakami K. Clinical and histological features of cytomegalovirus hepatitis in previously healthy adults. *Liver.* 1997; 17(3): 129-132.
36. Ten Napel CHR.H.H, Houthoff HJ, The TH. Cytomegalovirus hepatitis in normal and immune compromised hosts. *Liver.* 1984; 4:184-194.
37. Bolger G, Lapeyre N et al. Acute murine cytomegalovirus infection: a model for determining antiviral activity against CMV induced hepatitis. *Antiviral Researc.* 1999; 44(3):155-165.
38. Gupta P, Suryadevara M, Das A. Cytomegalovirus-Induced Hepatitis in an Immunocompetent Patient. *Am Journal Case Rep.* 2014; 15: 447-449.
39. Selçuk T. Viral pnömoniler. *Hacettepe Tıp Dergisi.* 2002; 17: 253-264.
40. Cathomas G, Morris P, Pekle K, et al. Rapid diagnosis of cytomegalovirus pneumonia in marrow transplant recipients by bronchoalveolar lavage using the polymerase chain reaction, virus culture, and the direct immunostaining of alveolar cells. *Blood.* 1993; 81:1909-1914.
41. Tamm M, Traenkle P, Grili B, et al. Pulmonary cytomegalovirus infection in immunocompromised patients*. *Chest.* 2001; 119(3): 838-843.
42. Corona-Nakamura AL, Arias-Merino MJ. Management of CMV-associated disease in immunocompromised patients. In: Price P, Makwana Nand Brunt S (eds) *Manifestations of Cytomegalovirus Infection*, 2013. ISBN:978-953-51-116-0. pp:41-61.

43. Söderberg-Nauclér C. Does cytomegalovirus play a role a causative role in the deveelopment of various inflammatory diseases and cancer? *J Intern Med* 2006; 259(3): 219-246.
44. Squizzato A, Ageno W, Cattaneo A, et al. A case report and literature review of portal vein thrombosis associated with cytomegalovirus infection in immunocompetent patients. *Clin Infect Dis*. 2007; 44:13-16.
45. Fridlender ZG, Khamaisi M, Leitersdorf E. Association between cytomegalovirus infection and venous thromboembolism. *Am J Med Sci* 2007; 334(2): 111-114.
46. Chou S. Newer methods for diagnosis of cytomegalovirus infection. *Reviews of Infectious Diseases*.1990; 12(Suppl 7):727-736.
47. Ljungman P, de la Camara R, Cordonnier C. Management of CMV, HHV-6, HHV-7 and kaposi sarcoma herpesvirus (HHV-8) infections in patients with hematological malignancies and after SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2008; 42(4): 227-240.
48. Chou S, Scott KM. Rapid quantitation of cytomegalovirus and assay of neutralizing antibody by using monoclonal antibody to the major immediate-early viral protein. *J. Clin. Microbiol*. 1988; 26(3):504–507.
49. Klemoa E, et al, Cytomegalovirus mononucleosis in previously healty individuals. Five new cases and follow-up 13 previously published cases. *Annals of Internal Medicine*. 1969; 71(1): 11-19.
50. Zurlo JJ, O'Neill D, Polis MA, et al. Lack of clinical utility of cytomegalovirus blood and urine cultures in patients with HIV infection. *Ann Intern Med*. 1993; 118(1): 12-17.
51. Gandhi MK, Khanna R. Human cytomegalovirus: clinical aspects, immune regulation, and emerging treatments. *Lancet Infect Dis*. 2004; 4(12): 725-738.
52. Brennan DC. Cytomegalovirus in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2001; 12(4): 848-855.
53. van der Bij W, Schirm J, Torensma R, et al. Comparison between viremia and antigenemia for detection of cytomegalovirus in blood. *J Clin Microbiol*. 1988; 26(12): 2531-2535.

54. Navalpotro D, Gimeno C, Navarro D. PCR detection of viral DNA in serum as an ancillary analysis for the diagnosis of acute mononucleosis-like syndrome due to human cytomegalovirus(HCMV) in immunocompetent patients. *J Clin Virol.* 2006; 35(2): 193-196.
55. Boeckh MJ, Lungjman P. Cytomegalovirus infection after hematopoietic stem cell transplantation. In: Bowden RA, Lungjman P, Paya CV (eds). *Transplant Infections.* 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 2003. pp:277-397.
56. Paya CV, Razonable RR. Cytomegalovirus infection after solid organ transplantation. In: Bowden RA, Lungjman P, Paya CV (eds) *Transplant infections.* 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 2003. pp:298-325.
57. Nguyen Q, Estey E, Raad I et al. Cytomegalovirus pneumonia in adults with leukemia: An emerging problem. *Clin Infect Dis.* 2001; 32(4): 539-545.
58. Salomon N, Gomez T, Perlman DC, Laya L, et al. Clinical features and outcome of HIV- related cytomegalovirus Pneumonia. *AIDS.* 1997; 11(3): 319-324.
59. Ayyappan AP, Thomas R, Kurian S, et al. Multiple cavitating masses in an immunocompromised host with rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: an unusual expression of cytomegalovirus pneumonitis. *Br J Radiol.* 2006; 79(947): e174-176.
60. Moon JH, Kim EA, Lee KS, et al. Cytomegalovirus pneumonia: high-resolution CT findings in ten non-AIDS immunocompromised patients. *Korean J Radiol* 2000; 1(2): 73-78.
61. Chemaly RF, Torres HA, Hachem RY, et al. Cytomegalovirus pneumonia in patients with lymphoma. *Cancer.* 2005;104(6):1213-1220.
62. Badoux XC, Keating MJ, Wang X, et al. Cyclophosphamide, fludarabine, alemtuzumab and rituximab as salvage therapy for heavily pretreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2011; 118(8):2085-2093.
63. Lawlor G, Moss AC. Cytomegalovirus in inflammatory bowel disease: Pathogen or innocent bystander? *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16(9): 1620-1627.
64. Lungjman P, Griffiths P, Paya C. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2002; 34(15): 1094-1097.

65. Kandiel A, Lashner B. Cytomegalovirus colitis complicating inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(12): 2857-2865.
66. Kuo CP, Wu CL, Ho HT, et al. Detection of cytomegalovirus reactivation in cancer patients receiving chemotherapy. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14(3): 221-227.
67. Steininger C. Clinical relevance of cytomegalovirus infection in patients with disorders of immune system. *Clin Microbiol Infect.* 2007; 13(10): 953-963.
68. The British Committee for Standards in Haematology, the British Society of Blood and Marrow Transplantation and the UK Virology Network. Transplantation and the UK Virology Network. Management of cytomegalovirus infection in haemopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol.* 2013; 162(1): 25-39.
69. Bowden RA, Fisher LD, Rogers K, et al. Cytomegalovirus (CMV)-specific intravenous immunoglobulin for the prevention of primary CMV infection and disease after marrow transplant. *J Infect Dis.* 1991; 164(3): 483-487.
70. Boeckh M, Bowden RA, Stroer B, et al. Randomized, placebo-controlled, double-blind study of a cytomegalovirus-specific monoklonal antibody (MSL-109) for prevention of cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2001; 7(6): 343-351.
71. Ruutu T, LungjmanP, Brinch L, et al. No prevention of cytomegalovirus infection by anti-cytomegalovirus hyperimmune globulin seronegative bone marrow transplant recipients. The Nordic BMT Group. *Bone marrow Transplant.* 1997; 19(3): 233-236.
72. Sili U, Leen AM, Vera JF, et al. Production of good manufacturing practice-guide cytotoxic T lymphocytes specific for epstein-barr virus, cytomegalovirus and adenovirus to prevent or treat viral infections post-allogenic haemopoietic stem cell transplant. *Cytotherapy.* 2012; 14(1): 7-11.
73. Peggs KS, Verfuert S, Pizzey A, et al. Adoptive cellular therapy for early cytomegalovirus infection after allogeneic stem-cell transplantation with virus-specific T-cell lines. *Lancet.* 2003; 362(9393): 1375-1377.

74. Hanley PJ, Shaffer DR, Cruz CR, et al. Expansion of T cells targeting multiple antigens of cytomegalovirus, epstein-barr virus and adenovirus to provide broad antiviral specificity after stem cell transplantation. *Cytotherapy*. 2011; 13(8): 979-986.
75. Goodrich JM, Bowden RA, Fisher L, et al. Ganciclovir prophylaxis to prevent cytomegalovirus disease after allogeneic marrow transplant. *Ann Intern Med*. 1993; 118(3): 173-178.
76. Prentice HG, Gluckman E, Powles RL, et al. Long-term survival in allogeneic bone marrow transplant recipients following acyclovir prophylaxis for CMV infection. The European acyclovir for CMV prophylaxis study group. *Bone Marrow Transplant*. 1997; 19(2): 129-133.
77. Winston DJ, Yeager AM, Chandrasekar PH, et al. Randomized comparison of oral valganciclovir and intravenous ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease after allogeneic bone marrow transplantation. *Clin Infect Dis*. 2003; 36(6): 749-758.
78. Boeckh M, Ljungman P. How we treat cytomegalovirus in hematopoietic cell transplant recipients. *Blood*. 2009;113(23): 5711-5719.
79. Massoud R, Assi R, Fares E, et al Cytomegalovirus reactivation in lymphoma and multiple myeloma patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Journal of Clinical Virology* 2017; 95: 36-41.
80. Domenech E, Vega R, et al. Cytomegalovirus in inflammatory bowel disease: Timefor another look? *Gastroenterology* 2009;137:1163-1175.
81. Ljungman P, Reusser P, de la Camara R, et al. Management of CMV infections: recommendations from the infectious diseases working party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant*. 2004; 33(11): 1075-1081.
82. Chang H, Tang TC, Hung YS et al. Cytomegalovirus infection in non-transplant patients with hematologic neoplasms: a case series. *Chang Gung Med J*. 2011; 34(1): 65-74.
82. Tan BH. Cytomegalovirus treatment. *Curr Treat Options Infect Dis*. 2014; 6(3): 256-270.

83. Maribavir 1263–300 Clinical Study Group. Maribavir prophylaxis for prevention of cytomegalovirus disease in recipients of allogeneic stem-cell transplants: a phase 3, double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet Infect Dis.* 2011; 11(4): 284-292.
84. Winston DJ, Young JA, Pullarkat K, et al. Maribavir prophylaxis for prevention of cytomegalovirus infection in allogeneic stem cell transplant recipients: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Blood.* 2008; 111(1): 5403-5410.
85. Chemaly RF, Ullmann AJ, Stoelben S et al. Letermovir for cytomegalovirus prophylaxis in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med.* 2014; 370: 1781-1789.
86. Vergheze PS, Schleiss MR. Letermovir treatment of human cytomegalovirus infection anti infective agent. *Drugs Future.* 2013; 38(5): 291–298.
87. Fassas AB, Bolaños –Meade J, Buddharaju LN, et al. Cytomegalovirus infection and non-neutropenic fever after autologous stem cell transplantation: high rates of reactivation in patients with multiple myeloma and lymphoma. *Br J Haematol.* 2001; 112(1): 237-241.
88. Piukovics K, Terhes G, Gurbity-Palfi T, 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): 125-131.
89. Jain T, John J, Kotecha A, et al. Cytomegalovirus infection in autologous stem cell transplant recipients in the era of rituximab. *Ann Hematol.* 2016; 95(8): 1323-1327.
90. Rossini F, Terruzzi E, Cammarota S, et al. Cytomegalovirus infection after autologous stem cell transplantation: incidence and outcome in a group of incidence and outcome in a group of patients undergoing a surveillance program. *Transplant Infect Dis.* 2005; 7(3-4): 122-125.
91. Al-Rawi O, Abdel-Rahman F, Al-Najjar R, et al. Cytomegalovirus reactivation in adult recipients of autologous stem cell transplantation: a single center experience.

Mediterr J Hematol Infect Dis 7(1): e2015049. Open online document address: <http://dx.doi.org/10.4084/MJHID.20151049>.

92. Marchesi F, Pimpinelli F, Gumeynuk S, et al. Cytomegalovirus reactivation after autologous stem cell transplantation in myeloma and lymphoma patients: a single-center study. *World J Transplant.* 2015; 5(3): 129-136.
93. Chapenko S, Trociukas I, Donina S, et al. Relationship between beta-herpesviruses reactivation and development of complications after autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Journal of of Medical Virology.* 2012; 84: 1953-1960.
94. Marchesi F, Gianotti F, Avvisati G, 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):213-217.
95. Kim JH, Goulston C, Sanders S, et al. Cytomegalovirus Reactivation following autologous peripheral blood stem cell transplantation for multiple myeloma in the era of novel chemotherapeutics and tandem transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012; 18(11): 1753-1758.
96. Marchesi F, Pimpinelli F, Dessanti ML, et al. Evaluation of risk of symptomatic cytomegalovirus reactivation in myeloma patients treated with tandem autologous stem cell transplantation and tandem autologous stem cell transplantation and novel agents: a single-institution study. *Transpl Infect Dis.* 2014; 16(6): 1032-1038.
97. Marchesi F, Pimpinelli F, Ensoli F, et al. Cytomegalovirus infection in hematologic malignancy settings other than the allogeneic transplant. *Hematol Oncol.* 2017. open online document address: <https://doi.org/10.1002/hon.2453>.
98. Gajewski JL, Johnson VV, Sandler SG et al. A review of transfusion practise before, during and after hematopoietic progenitor cell transplantation. *Blood.* 2008; 112(8): 3036-3047.

99. Zaia JA. Prevention of cytomegalovirus disease in hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis*. 2002; 35(8): 999-1004.
100. Styczynski J. Who is the patients at risk of CMV recurrence: a review of the current scientific evidence with a focus on hematopoietic cell transplantation. *Infect Dis Ther* 2017. Open online document address: <https://doi.org/10.1007/s40121-017-0180-z>.
101. Lee MY, Chiou TJ, Hsiao LT, et al. Rituximab therapy increased post-transplant cytomegalovirus complications in Non-Hodgkin's lymphoma patients receiving autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Hematol*. 2008; 87(4): 285-289.
102. Focosi D, Sordi E, Papineschi F, et al. Fatal ongoing human cytomegalovirus reactivation during high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation. *J Med Virol* 2009; 81(5): 857-860.
103. Inazawa N, Hori T, Nojima M, et al. Virus reactivations after autologous hematopoietic stem cell transplantations detected by multiplex PCR assay. *J Med Virol* 2017; 89(2): 358-362.
104. The 2012 revised edition of the EBMT-ESH Handbook on Haematopoietic Stem Cell Transplantation. Editors: Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Masszi T. Open online book. Website: <https://ebmtonline.forumservice.net/>
105. Badros A, Barlogie B, Siegel E, et al. Autologous stem cell transplantation in elderly multiple myeloma patients over the age of 70 years. *Br J Haematol*. 2001; 114(3): 600-607.
106. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2016; 91(7): 719-734.
107. Türk Hematoloji Derneği Multiple Myelom Ulusal Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Galenos Yayınevi, İstanbul 2016.
108. Türk Hematoloji Derneği Lenfoma Ulusal Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Galenos Yayınevi, İstanbul 2016.

109. Giralt S, Bishop MR. Principals and overview of allogeneic stem cell transplantation. In: Bishop MR (ed), Hematopoietic Stem Cell Transplantation, 2009, New York, Springer Science and Business Media. pp:1-15.
110. Vaughan W, Seshadri T, Bridges M et al. Principals and overview of autologous stem cell transplantation. In: Bishop MR (ed), Hematopoietic Stem Cell Transplantation, 2009, New York, Springer Science and Business Media. pp: 23-38.
111. Kansu E. Stem cell biology and plasticity. *Adv Exp Med Biol.* 2003; 534: 47-55.
112. Smith TJ, Hillner BE, Schmitz N et al. Economic analysis of a randomized clinical trial to compare filgrastim-mobilized peripheral-blood progenitor-cell transplantation and autologous bone marrow transplantation in patients with Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 1997; 15: 5-10.
113. Bishop MR, Tarantolo SR, Geller RB et al. A randomized, double-blind trial of filgrastim (granulocyte colony-stimulating factor) versus placebo following allogeneic blood stem cell transplantation. *Blood.* 2000; 96(1): 80-85.
114. Tsang V. Vaccination recommendations for the hematology and oncology and post-stem cell transplant populations. *J Adv Pract Oncol.* 2012; 3(2): 71-83.
115. Goubran H, Sheridan D, Radosevic J et al. Transfusion-related immunomodulation and cancer. *Transfusion and Apheresis Science.* 2017; 56: 336-340.
116. Goubran H, Elemary M, Radosevic M et al. Impact of transfusion on cancer growth and outcome. *Cancer Growth and Metastasis.* 2016; 9: 1-8.
117. Al-Refaie WB, Parsons HM, Markin A et al. Blood transfusion and cancer surgery outcomes: a continued reason for concern. *Surgery.* 2012; 152(3): 344-354.
118. Busch OR, Hop WC, van Papendrecht MH et al. Blood transfusions and prognosis in colorectal cancer. *N Engl J Med.* 1993; 328(19): 1372-1376.
119. Fong Y, Karpeh M, Mayer K et al. Association of perioperative transfusions with poor outcome in resection of gastric adenocarcinoma. *Am J Surg.* 1994; 164(2): 256-260.

120. Heiss MH, Mempel W, Delanoff C et al. Blood transfusion-modulated tumor recurrence: first results of randomized study of autologous versus allogeneic blood transfusion in colorectal cancer surgery. *J Clin Oncol.* 1994; 12(9): 1859-1867.
121. Bilgin YM, van der Watering LMG, Brand A. Clinical effects of leucoreduction of blood transfusions. *Neth J Med.* 201; 69(10): 441-450.
122. Ponnusamy KE, Kim TJ, Khanuja HS. Perioperative blood transfusions in orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg Am.* 2014; 96: 1836-1844.
123. Cata JP, Wang H, Gottumukkala V et al. Inflammatory response, immunosuppression and cancer recurrence after perioperative blood transfusions. *British Journal of Anesthesia.* 2013; 110(5): 690-701.
124. Vallet S, Palumbo A, Raje N et al. Thalidomide and lenalidomide: Mechanism-based potential drug combinations. *Leukemia and Lymphoma.* 2008; 49(7): 1238-1245.
125. Teh BW, Harrison SJ, Worth LJ et al. Infection risk with immunomodulatory and proteasome inhibitor-based therapies across treatment phases for multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cancer.* 2016; 67: 21-37.
126. Winqvist M, Mozaffari F, Palma M et al. Phase I-II study of lenalidomide and alemtuzumab in refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL): effects of T cells and immune checkpoints. *Cancer Immunol Immunother.* 2017;66: 91-102.
127. Österborg A, Foá R, Bezares RF et al. Management guidelines for the use of alemtuzumab in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia.* 2009; 23:1980-1988.
128. Laurenti L, Piccioni P, Cingolani A et al. Cytomegalovirus reactivation during alemtuzumab therapy for chronic lymphocytic leukemia: incidence and treatment with oral ganciclovir. *Haematologica.* 2004; 89: 1248-1252.
129. Martin SI, Marty FM, Fiumara K et al. Infectious complications associated with alemtuzumab use for lymphoproliferative disorders. *Clin Infect Dis.* 2006; 43(1): 16-24.

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Meral Ilgaz ERGİN'e ait "Otolog Kök Hücre Nakli Hastalarında Sitomegalovirüs Pozitifliği, Tarama ve Tedavi Yaklaşımı" adlı çalışma, jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 15.04.2018

İmza

Başkan : Prof. Dr. Ali ÜNAL

Üye : Prof. Dr. Leylagül KAYNAR

Üye : Doç. Dr. Mustafa Kekik

