

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKUT LÖSEMİLERDE CMV VİRÜS YÜKÜ SÜRVEYANSININ
YERİ VE ÖNEMİ

Dr. Ömer DİKER

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ OLARAK
HAZIRLANMIŞTIR

ANKARA

2013

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKUT LÖSEMİLERDE CMV VİRÜS YÜKÜ SÜRVEYANSININ
YERİ VE ÖNEMİ

Dr. Ömer DİKER

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ OLARAK
HAZIRLANMIŞTIR

TEZ DANIŞMANLARI
Prof. Dr. Ömrüm UZUN
Prof. Dr. Yahya BÜYÜKAŞIK

ANKARA
2013

TEŞEKKÜR

Tez sürecinde danışmanlığımı yapan, ilgi ve emeğiyle tezimin oluşumunu sağlayan Prof. Dr. Ömrüm UZUN'a, hasta kayıtlarını kullanımına açan, istatistik açıdan yoğun katkıları olan ikinci tez danışmanım Prof. Dr. Yahya BÜYÜKAŞIK'a, tezime fikirleri ve maliyet etkinlik değerlendirmelerindeki katkıları nedeniyle Doç. Dr. Sibel AŞÇIOĞLU HAYRAN'a, uzmanlık eğitimim boyunca bana öğrettikleri için tüm İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Öğretim Üyeleri'ne ve Araştırma Görevlileri'ne en içten teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca tüm uzmanlık eğitimim boyunca yanımda yer alan, önce kıdemliliğimi yapıp sonrasında her konuda benden desteğini esirgemeyen Uzm. Dr. Volkan ATMIŞ'a, bugün burada olmamı sağlayan ve hayattaki varlık sebebim olan aileme şükranlarımı sunarım.

ÖZET

Ömer DİKER, Akut Lösemilerde CMV Virüs Yükü Sürveyansının Yeri ve Önemi, Uzmanlık Tezi, Ankara 2013

Allojenik kök hücre nakli (KİT) alıcılarında %15-80 oranında gözlemlenen *Cytomegalovirus* (CMV) reaktivasyonu, belirgin mortalite ve morbiditeye neden olmaktadır. Bu nedenle allojenik KİT hastalarında iyi geliştirilmiş CMV profilaksi, takip ve preemtif tedavi stratejileri mevcuttur. Son yıllarda akut lösemi tedavisindeki gelişmeler, daha potent kemoterapi ilaçlarının kullanılması, hasta sağkalımının uzaması nedeniyle CMV reaktivasyon oranlarının arttığı düşünülmektedir.

Hacettepe Üniversitesi Dahiliye servislerine yatan akut lösemili hastalarda 2005 yılında başlanmış ve halen devam eden bir CMV surveyans çalışması söz konusudur. İndüksiyon veya konsolidasyon tedavisi almak için hastaneye yatırılan akut lösemi hastalarında haftanın iki günü olacak şekilde CMV virüs yükü takibi yapılmaktadır. Bu çalışmada, indüksiyon rejimi boyunca en az 3 kez CMV PCR takibi olan 134 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelendi, CMV enfeksiyonu tanısı için, CMV PCR ile >1000/ml kopya değeri pozitif kabul edildi.

Tüm hasta popülasyonunda epizod başına her hasta için ortalama 9.84 ± 7.29 (min 2- maks. 39) CMV PCR çalışıldığı izlendi. Bu rakam indüksiyon grubunda $7,64 \pm 4,57$ (min.3-mak.28), konsolidasyon grubunda ise $7,47 \pm 5,82$ (min.2-mak.26) idi. 134 hastanın 9'unda (%6,7) CMV enfeksiyonu gözlemlendi. CMV enfeksiyonu olan 9 hastanın 4'ü indüksiyon kemoterapi döneminde, 5'i konsolidasyon dönemindeydi ($p > 0.05$). Hastaların tamamı CMV DNAemi'si şeklinde seyretti. İndüksiyon grubundaki 4 hastadan 3'ü gansiklovir ile pre-emptif tedavi alırken, konsolidasyonda ise sadece 1 hastaya tedavi verildi. Altta yatan hematolojik malignite yönünden değerlendirildiğinde, AML alt grubundaki 96 hastanın 2'sinde (%2,0), ALL alt grubunda ise 38 hastanın 7'sinde (%18,4) CMV enfeksiyonu saptanmış olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p = 0,020$). HyperCVAD verilen 19 hastanın 4'ünde (%21,0) CMV geliştiği gözlemlendi ($p = 0,014$). Ayrıca siklofosfamid kullanımının da CMV enfeksiyon sıklığını artırdığı saptandı (%17,1, $p = 0,006$).

Maliyet-etkinlik analizinde, 1 CMV infeksiyonunun saptanması, geri ödeme kurumuna 22,607 TL'ye mâl oldu.

Sonuç olarak, akut lösemili hastalarda indüksiyon ve/veya konsolidasyon döneminde rutin CMV monitorizasyonu yararlı bulunmamıştır. Akut lösemi hastalarının en azından günümüz için klinik olarak değerlendirilmesi, özellikle ALL'si olan, yüksek doz siklofosamid, steroid ve hyperCVAD gibi protokolleri alan hastalarda dikkatli olunması daha uygun olacaktır.

Anahtar Kelimeler: *Cytomegalovirus*, akut lösemi, surveyans

ABSTRACT

Ömer DİKER, The Importance of CMV Viral Load Surveillance in Acute Leukemias, Master Thesis, Ankara 2013

Cytomegalovirus (CMV) reactivation occurs in 15 -80% of recipients of allogenic stem cell transplants and is associated with significant morbidity and mortality. Therefore well-defined strategies have been developed for prophylaxis, screening and pre-emptive treatment. In recent years, there has been a concern for rising frequency of CMV disease related to the advances in leukemia treatment, increased use of more potent chemotherapy protocols and longer patient survival.

A surveillance study has been going on in hospitalized acute leukemia patients at Hacettepe University Internal Medicine Wards since 2005. Twice weekly CMV viral load surveillance is performed in acute leukemia patients receiving induction or consolidation therapy. We evaluated 134 patients who had at least 3 CMV PCR results during induction episode retrospectively. The cut-off value for a positive test result was >1000 copies/ml .

On the average, 9.84 ± 7.29 (min 2-max. 39) CMV PCR tests were performed for each episode in all patients. This was 7.64 ± 4.57 (min.3-max.28) in induction, 7.47 ± 5.82 (min.2-max.26) in consolidation groups. CMV infection was detected in 9 of 134 (%6,7) patients. 4 patients in induction group and 5 in consolidation group ($p > 0.05$). All patients had CMV DNAemia only. Pre-emptive ganciclovir treatment was administered to 3 of 4 patients in the induction group and 1 of 5 patients who received consolidation chemotherapy. 2 of 96 patients (%2,0) in AML sub-group, 7 of 38 patients (18,4%) in ALL sub-group had CMV infection ($p < 0,05$). Four of 19 (21,0%) patients who had received hyperCVAD treatment, developed CMV infection ($p < 0,05$). Also CMV infection incidence was increased in patients who received cyclophosphamide compared to those who did not (17.1%, $p < 0,05$). This study showed that the surveillance CMV PCR in acute leukemia patients is not a cost effective strategy. The social security service spent 22.607 TL per patient to detect 1 case of CMV DNAemia.

In conclusion, monitorization for CMV with CMV PCR was not shown to be beneficial in patients with acute leukemia during induction and/or consolidation

therapy. Clinical evaluation with particular attention to patients with ALL, those receiving high dose corticosteroid or cyclophosphamide treatment and hyperCVAD protocol appears to be a more appropriate approach at the present time.

Keywords: Cytomegalovirus, acute leukemia, surveillance

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER ve KISALTMALAR	ix
TABLolar	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Cytomegalovirus	2
2.1.1. Epidemiyoloji	2
2.1.2. İnfeksiyon, Latens ve Reaktivasyon	3
2.1.3. Bulaş Yolları ve Önleme	4
2.1.4. Klinik	5
2.1.5. Tanı	10
2.1.6. Tedavi	13
3. HASTALAR VE YÖNTEM	16
3.1. İstatistiksel Analiz	17
4. BULGULAR	18
4.1. İndüksiyon Tedavisi Dönemi Hasta Özellikleri	18
4.2. Konsolidasyon Tedavisi Dönemi Hasta Özellikleri	20
4.3. CMV Monitörizasyon Sonuçları	22
4.4. İndüksiyon Grubu CMV (+) Hastaların Klinik Seyri	26
4.5. Konsolidasyon Grubu CMV (+) Hastaların Klinik Seyri	27
5. TARTIŞMA	30
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	38
7. KAYNAKLAR	39

SİMGELER VE KISALTMALAR

AIDA	İdarubisin+All trans retinoik asit
AIDS	Edinsel İmmün Yetmezlik Sendromu
ALL	Akut Lenfoblastik Lösemi
AML	Akut Myeloid Lösemi
ARA-c	Sitozin Arabinozid
ARDS	Akut Respiratuar Distres Sendromu
AYBÜ	Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi
BFM	Berlin Frankfurt Münster
BOS	Beyin omurilik sıvısı
CALGB	Kanser ve Lösemi Grup B
CMV	Cytomegalovirus
CMVp	Cytomegalovirus pnömonisi
DYBÜ	Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesi
EMA	Etoposide+Mitoksantron+ARA-c
EBV	Epstein-Barr virüs
FLAG	Fludarabin + ARA-c + Granülosit koloni stimülan faktör
FLAG-İDA	Fludarabin + ARA-c+ idarubisin + Granülosit koloni stimülan faktör
GBS	Guillain-Barré Sendromu
GİS	Gastrointestinal sistem
GVHD	Graft versus host hastalığı
HAM	Yüksek doz ARA-c+Mitoksantron
HHV	Human herpes virus
hyperCVAD	Hiperfraksiyone siklofosfamid+ vinkristin+ adriamisin+deksametazon
IDA	İdarubisin
IVIG	İntravenöz İmmünglobulin
KİT	Kemik iliği transplant
KLL	Kronik Lenfositer Lösemi
KMML	Kronik Myelomonositer Lösemi
MDS	Myelodisplastik Sendrom
MITOX	Mitoksantron
MTX	Metotreksat

NASBA	Nükleik asit sekans bazlı amplifikasyon
PCP	Pneumocystis carinii, pneumocystic jirovecii pnömonisi
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
Ph	Philadelphia
PTE	Pulmoner tromboemboli
S-HAM	Bölünmüş doz yüksek doz ARA-c+Mitoksantron
SUT	Sağlık Uygulamaları Tebliği
TL	Türk Lirası

TABLolar

	Sayfa
Tablo 1. İndüksiyon dönemi hastalarının demografik özellikleri	19
Tablo 2. Konsolidasyon dönemi hastalarının demografik özellikleri	21
Tablo 3. CMV infeksiyonunun alt gruplara göre sıklığı	23
Tablo 4. İndüksiyonda CMV infeksiyonu gelişen vakalar	24
Tablo 5. Konsolidasyonda CMV infeksiyonu gelişen vakalar	25
Tablo 6. CMV virüs yükü takip sayısı ve maliyeti	29

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Yapılan çalışmalarda allojenik kök hücre nakli (KİT) alıcılarında %15-80 oranında gözlemlenen Cytomegalovirus (CMV) reaktivasyonu, belirgin mortalite ve morbiditeye neden olmaktadır. Bu nedenle allojenik KİT hastalarında iyi geliştirilmiş CMV profilaksi, takip ve preemtif tedavi stratejileri mevcuttur.

Son 10 yıla kadar CMV reaktivasyonun, allojenik KİT alıcısı olmayan hematolojik malignitelerde nadir gözlemlenen bir durum olduğu düşünülüyordu. Ancak akut lösemi tedavisindeki gelişmeler, daha potent kemoterapi ilaçlarının kullanılması, hasta sağkalımının uzaması nedeniyle CMV reaktivasyon oranlarının arttığı düşünülmektedir.[1-3] Bu nedenle Hacettepe Üniversitesi Dahiliye servislerine yatan akut lösemili hastalarda 2005 yılında başlanmış ve halen devam eden bir sürveyans çalışması söz konusudur. İndüksiyon veya konsolidasyon tedavisi almak için hastaneye yatırılan akut lösemi hastalarında haftanın iki günü olacak şekilde CMV virüs yükü takibi yapılmaktadır.

Bu çalışmanın amacı akut lösemili hastalarda CMV virüs infeksiyonunun önemini ortaya koymak ve varsa risk faktörlerini belirlemektir. Ayrıca, hastanemizde uygulanagelen CMV sürveyansının maliyet-etkin olup olmadığı da araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Cytomegalovirus

CMV ilk olarak 1956 yılında ölen iki infantın tükürük bezi ve böbrek hücre kültüründe izole edilmiştir. Tükürük bezi virüsü terimi kullanıldıktan sonra ilk olarak Weller ve arkadaşları tarafından 1960 yılında sitomegalovirüs terimi benimsenmiştir.[4, 5]

CMV veya insan Herpesvirus 5 (HHV-5), Herpesviridae ailesi içerisinde yer alır. Bu aile içerisinde ayrıca Herpes simplex virüs tip 1 ve 2, Varicella-zoster virüs, Epstein-Barr virüs, ve HHV-6, 7 ve 8 bulunur. Günümüzde CMV'nin in vitro büyüme karakteristiği ve genetik sekans homolojisine dayanılarak beta-herpesvirüs olarak alt sınıflandırması yapılmıştır. CMV, 200 nm'lik çapı ile en büyük insan viral patojenleri arasında yer almaktadır. CMV virionu 200 proteini kodlayan çift sarmallı, düz DNA'ya sahiptir. Bu DNA protein bir tegument ve lipid zarf ile çevrelenmiştir. Tegument düzenleyici role sahip anahtar proteinleri içerir. Protein pp65 bu proteinlerden biridir ve tüm virion proteinlerin %15'ini oluşturur.[5-7] Antijenemiye yönelik tanısal analizlerde kullanılır. [8] Lipid zarf, virüsü lipid çözücüler, düşük pH, ısı ve ultraviole ışınlarına karşı duyarlı hale getirir. Herpes simplex ve Varicella zoster virüslerinden farklı olarak CMV'nin geniş bir selüler tropizm spektrumu vardır; dendritik, endotelyal, epitelyal, fibroblast ve monosit/makrofajlar dahil pek çok hücre tipini infekte edebilir.[5]

2.1.1. Epidemiyoloji

Tüm popülasyonda CMV seroprevalansı %30-100'dür. Seroprevalans genellikle ülkenin sosyoekonomik gelişmişliği ile ters orantılıdır. En yüksek oranlar Afrika ve Asya'da gözlemlenmiştir.[9] CMV spesifik antikor prevalansı yaşla birlikte artış göstermektedir. ABD'de yapılan bir çalışmada CMV seroprevalansı 6-11 yaşta %36 iken, >80 yaşta %91 bulunmuştu.[10] CMV seroprevalansı ırk ve etnik kökenle de değişiklik göstermektedir. Yine ABD'de yapılan bir çalışmada yaşı 6-49 arasında olan katılımcılarda non-Hispanik beyazlarda %40, non-Hispanik siyahlarda %71, Meksikalı Amerikalılar'da ise %77 seroprevalans saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada CMV enfeksiyonu açısından kadın cinsiyet, başka ülkede

doğmuş olmak, evde yaşayanların düşük eğitim ve gelir düzeyine sahip olması, evde yaşayan kişi sayısının fazla olması diğer risk faktörleri olarak saptanmıştır. [11]

2.1.2. İnfeksiyon, Latens ve Reaktivasyon

Herpes virüs ailesinin diğer üyeleri gibi primer infeksiyon yaşam boyu süren aralıklı reaktivasyonlarla giden latent bir infeksiyona neden olur. Viral latens myeloid progenitör hücrelerde, monositlerde, makrofajlarda ve dendritik hücrelerde gerçekleşir. [12]

T hücre fonksiyonu CMV kontrolü açısından en önemli noktadır. Bu nedenle, virüs reaktivasyonuna neden durumlar arasında sistemik immunsupresyon önemlidir. En iyi bilinen risk faktörleri AIDS, solid organ veya kemik iliği transplantasyonudur.

CMV reaktivasyonu veya primer infeksiyon allojenik KİT yapılan hastalarda %15-80 oranında gözlemlenir. Bu hastalarda profilaksi, takip ve tedavi açısından iyi tanımlanmış stratejiler geliştirilmiştir. [13-15] Önceleri CMV hastalığının diğer hematolojik malignitelerde ve tedavi şekillerinde görülme riskinin düşük olduğu düşünülmekteydi; ancak günümüzde daha potent immünsupresif tedavilerle sıklığının giderek arttığı fark edilmektedir.

Günümüzde hematolojik malignitelerde CMV reaktivasyonun arttığı belirtilmektedir.[2, 3, 16, 17] CMV reaktivasyonun çok çeşitli kemoterapi ajanları ile ilişkisi gösterilmiştir. Bunlar arasında hyperCVAD (siklofosamid, vinkristin, adriamisin, deksametazon, metotreksat ve sitozin arabinozid), yüksek doz sitarabin protokolleri ve rituksimab, alemtuzumab, siklofosamid, fludarabin gibi kemoterapötikler sayılabilir. [2, 3, 18-20]

Lösemiler içerisinde ise lenfoid tiplerde, myeloid tiplere göre daha sık CMV reaktivasyonu gözlenmektedir. Transplant alıcısı olmayan hematolojik malignitelerden en sık kronik lenfositik lösemide (KLL) CMV reaktivasyonu saptanmıştır. [21]

Altta yatan hematolojik malignitesi olan hastalardan oluşan otopsi serilerinde CMV infeksiyonu saptanan hastaların %60'ının remisyonda olduğu gözlemlenmiştir. Günümüzde hedef tedavilerin daha fazla kullanılması, hücrel immünitede uzamış supresyona neden olan kemoterapötik ajanlar ve hastaların sağkalımının bu tip infeksiyonları geliştirebilecek kadar uzamış olmasının böyle bir sonuca neden olduğu düşünülebilir.[22] Bu durumun bir diğer açıklaması da graft-versus-lösemi etkisi

olabilir. Nitekim, anti-CMV ilaçları öncesinde yapılan bir vaka kontrol çalışmasında CMV hastalığı olan 13 akut lösemi hastası kontrol grubu olarak CMV hastalığı olmayan 13 akut lösemi hastası ile karşılaştırılmıştır.[23] Bu hastaların otopsi raporları, klinik kayıtları detaylı olarak incelendiğinde CMV hastalığı olan grupta sadece 1 hastada akciğer dokusunda lösemik infiltrasyon görülmüş, kontrol grubunda ise 6 hastada lösemik infiltrasyon saptanmıştır.

2.1.3. Bulaş Yolları ve Önleme

CMV idrar, kan, boğaz, serviks, sperm, gayta, göz yaşı ve anne sütü gibi pek çok vücut sıvısı ve bölgesinde üretilmiştir. [24, 25] Bulaş pek çok yolla gerçekleşebilir:

- Cinsel: Çoklu cinsel partneri veya cinsel yolla bulaşan hastalık hikayesi olan kişilerde seroprevalansın daha yüksek olması ve virüsün genital organlarda saptanması cinsel bulaş yolunu desteklemektedir.[24]
- Yakın temas: Aile üyeleri arasında ve çocukların buldukları kreş vb. merkezlerde serokonversiyon iyi bilinen bir gerçektir.[26, 27] Temas muhtemelen idrar ve üst solunum yolu ile gerçekleşmektedir. Çocuklar arasında virüs geçişi immükompetan erişkinlere göre daha fazladır.[28, 29]
- Kan veya Doku/Organ Transplantasyonu: Seropozitif vericilerden kan ürünlerinin transfüzyonu ve organ transplantasyonu iyi tanımlanmış bulaş yolları arasında yer alır. [30-32]
- Mesleki: Özellikler kreş vb merkezlerde, çocuklarla birlikte çalışan kişiler bulaş açısından risk altındadır. [26] Sağlık çalışanları da virüse maruz kalmaktadır; ancak serokonversiyon riski düşüktür.[33]
- Perinatal: Yenidoğanlar ve infantlar, intrauterin dönemde maternal viremi, doğum kanalında sekresyonlara maruziyet veya postnatal dönemde anne sütü ile beslenme sonrasında enfekte olabilirler. [34-36]
- CMV'nin tükürükte ve cansız yüzeylerde değişken süreyle canlı kalabildiğine dair kanıtlar mevcuttur. Bir çalışmada CMV virüsü içeren tükürük dış yüzeylere uygulanmış, aralıklı olarak kültür ve PCR için örnekler alınmıştır. CMV, metal ve tahta yüzeylerde 1 saat, cam ve plastik yüzeylerde 3 saat, silgi, elbise, kraker üzerinde ise 6 saat kadar saptanmıştır. Kuru yüzeylerde virüs canlılığı, nemli yüzeylere göre daha kısa sürelidir. [37]

CMV-seronegatif kişilerde, CMV-negatif veya lökositten fakir kan ürünlerinin kullanılması CMV enfeksiyonunu önlemek açısından etkin yöntemlerdir. Ancak hangi yöntemin daha etkin olduğunu gösteren ya da her iki yöntemin birlikte kullanımını ile ilgili herhangi bir randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır. İntravenöz immünglobulin (IVIG)' in ise primer enfeksiyonu engelleyici herhangi bir etkisi yoktur. Bu nedenle profilaktik amaçlı kullanılmamalıdır.[20, 38]

Allojenik KİT yapılmayan hematolojik malignitelerde bilinen önleyici stratejiler profilaksi ve preemtif tedavidir. Bu stratejiler KLL hastalarında, özellikle alemtuzumab alan hastalarda çalışılmıştır.[21] Akut lösemilerde ise buna ilişkin bir veri yoktur. Transplant hastası olmayan hematolojik malignitelerde bazal CMV serolojisi CMV enfeksiyon insidansı açısından çok önemli bir belirleyicidir. CMV seronegatif kişilerde, antijenemi %2,5 oranında gözlemlenirken, seropozitif kişilerde bu oran %14,3'ü bulmaktadır.[39]

Veri eksikliğinden dolayı, transplant hastası olmayan hematolojik malignitelerde, alemtuzumab tedavisi alan KLL hastaları hariç, rutin CMV monitörizasyonu ve preemtif tedavi önerilmemektedir. Bu hasta gruplarında açıklanamayan ateş, pansitopeni, akciğerlerde infiltrasyon veya gastrointestinal semptomlar olması halinde CMV enfeksiyonu göz önünde bulundurulmalıdır.[39]

2.1.4. Klinik

CMV Mononükleozu

İmmünkompetan erişkinlerde semptomatik CMV enfeksiyonu, en sık enfeksiyöz mononükleoz şeklinde seyreder. Bu tablo, Klemola ve Kaarianinen tarafından ilk kez 1965 yılında tarif edilmiştir.[4]

Klasik mononükleozis ısrarcı yüksek ateş, halsizliğe eşlik eden absölu lenfositoz ve atipik lenfositler ile giden bir hastalıktır. İnfeksiyöz mononükleozun en sık sebebi Epstein-Barr virüs (EBV)'dir. EBV'nin negatif olduğu vakalarda ise etyolojide en sık neden CMV enfeksiyonudur.[25]

CMV mononükleozis sendromunda öne çıkan yakınmalar tifoidal bir klinik (ateş ve sistemik semptomlar) tablodur servikal lenfadenopati, splenomegali gibi bulgular EBV'de görüldüğü kadar sık izlenmez.[40] İsrail ve Amerika Birleşik

Devletleri'nde yapılan çalışmalarda servikal lenfadenopati %13-17 oranında saptanmıştır.[38, 41] CMV nadiren eksüdatif tonsillofarenjite neden olur. [40, 42]

CMV mononükleozu üçte bir hastada maküler, papüler, makülopapüler, rubelliform, morbilliform ve skarlatiniform döküntülerle giden dermatolojik bir klinik ile seyredebilir. [43] Ampisilin veya benzeri beta-laktam antibiyotiklere maruziyet durumunda jeneralize makülopapüler döküntü, aynen EBV'de görüldüğü gibi, CMV mononükleozunda da söz konusudur.[44, 45]

Organ Komplikasyonları

Organ tutulumları immünkompetan bireylerde de tanımlanmıştır ancak nadirdir ve küçük vaka serileri ile sınırlıdır. [46]

Hematolojik malignitelerde CMV asemptomatik viremiden organ komplikasyonlarına kadar uzanan bir dizi klinik sendroma neden olur. Morbidite ve ölümün önemli bir sebebidir. Bu kişilerde ateş, sitopeni, özefajit, enterokolit, hepatit, adrenalit, pnömoni, retinit, ensefalit ve dissemine infeksiyon gözlemlenebilir. En sık rastlanan klinik tablo CMV pnömonisi, sonrasında ise GİS (gastrointestinal sistem) hastalığıdır.[3, 21, 47]

CMV infeksiyon sıklığı özellikle hücrel immünite defekti olan kemik iliği ve organ transplant hastalarında ve HIV-seropozitif hastalarda yüksektir. Malignitesi olan veya akut lösemili erişkinlerde ise CMV'nin ciddi infeksiyonlar yapması nadirdir.[48, 49]

Pulmoner Tutulum: CMV pnömonisi (CMVp) immünkompetan bireylerde nadiren tarif edilmiştir ve ateş, nonproduktif öksürük, dispne, progresif hipoksemi ile gider. Klinik *Pneumocystis jiroveci* pnömonisine benzer. Akciğer grafilerinde genellikle bilateral, interstisyel ve diffüz veya noduler veya alveolar infiltrasyonlar izlenir. En sık görülen şekli ise bilateral yaygın konsolidasyonlar ve 5 mm'den küçük çok sayıda nodüllerdir. Erişkin akut lösemili hastalarda CMVp, akut miyeloid lösemide (AML) %2.2, akut lenfoblastik lösemide (ALL) ise %2,5 sıklıkta tanımlanmıştır. CMVp ortalama olarak AML hastalarında tanıdan 6 ay sonra gelişirken, bu süre ALL hastalarında 9 aydır. Bu hastalarda tedaviye solunum yetmezliği geliştikten sonra başlanması mortaliteyi %57-100'e çıkarmaktadır. [3, 47]

Gastrointestinal Tutulum: İmmunkompetan bireylerde gastrointestinal tutulum nadirdir; fakat ciddi morbidite ve mortaliteye neden olur.[50-52] İmmüsuprese bireylerde ise en sık tutulum özefagus ve kolonda görülür. CMV koliti immüsuprese hastalarda hemen her zaman reaktivasyon sonucu, immunkompetan bireylerde ise primer infeksiyon ile gelişir.

Öncesinde anormal mukozal yapı, CMV infeksiyonunu artıran bir faktör olarak gözükmetedir.[53, 54] Bir çalışmada CMV'ye sekonder GİS hastalığı gelişen hastaların tamamının otolog KİT hastası olduğu görülmüştür.[2]

Özefajit: Ateş, oral alım bozukluğu, disfaji, odinofaji, kilo kaybı ile gider. En sık AIDS hastalarında tanımlanmıştır. Bunun yanısıra, solid organ ve kemik iliği transplant hastalarında da sıklığının arttığı bilinmektedir. Ayrıca Hodgkin ve non-Hodgkin lenfoma hastalarında da vaka raporları şeklinde tanımlanmıştır.[55] Literatürde akut lösemilerde transplant haricinde vaka serileri de dahil olmak üzere bildirilmiş hiç CMV özefajiti yoktur.

Gastrit: Substernal, epigastrik yanıcı vasıflı ağrı en iyi bilinen yakınmalardır. Bunun yanında özellikle renal transplant hastalarında postural değişken karakterde ağrı ile giden vakalar tanımlanmıştır ve bu postural ağrı karakterinin CMV gastritine spesifik bir semptom olabileceği üzerinde durulmaktadır.[56] Literatürde akut lösemilerde gastrit ile seyreden toplam 3 vaka tanımlanmıştır. Bu vakaların biri AML, diğer 2 vaka ise T-ALL'dir. Her 2 T-ALL hastasında HTLV-1 ile koinfeksiyon söz konusudur.[19, 57, 58]

Enterit: CMV enteritinde en sık yakınmalar karın ağrısı ve diyaredir. CMV enteriti sıklıkla AIDS hastalarında tanımlanan bir antidedir.[59] Akut lösemilerde izole enterit olarak tanımlanan vaka yoktur. İleoçekal tutulum gösterilen vakalar vardır.[60]

Kolit: Ateş, halsizlik, kilo kaybı, karın ağrısı, kanlı diyare şeklinde ortaya çıkabilir. Kolonoskopik değerlendirmede yamalı eritem, ödemli mukoza, mikroerozyonlar, derin ülserler ve psödötümör görünümleri bulunabilir.[61] Bulgular psödömembranöz enterokolit, iskemik kolit ve ülseratif koliti taklit eder.[62] CMV koliti immunkompetan bireylerde çok nadir olarak gözlemlenen bir klinik tablodur

ve genellikle vaka raporları düzeyinde bildirilmiştir.[50, 51] İmmüsuprese hastalarda genellikle T hücre fonksiyon bozukluğu ile seyreden HIV enfeksiyonu, allojenik KİT ve solid organ transplantasyonunda, kollajen doku hastalıklarında, inflamatuvar barsak hastalıklarında iyi tanımlanmış bir komplikasyondur.[53, 54, 63] Fludarabin alan düşük dereceli lenfoid tümörlerde az sayıda vaka bildirilmiştir. CMV koliti akut lösemi hastalarında vaka raporları düzeyinde tanımlanmıştır.[18, 64, 65] CMV enfeksiyonun lokal olarak kaldığı vakalarda tanıya serolojiden ziyade histolojik spesimenlerle ulaşıldığı gözlemlenmiş ve uzamış diyaresi ateşi olan hastalarda antijen testleri negatif olsa bile kolonoskopik biyopsinin önemli olduğuna dikkat çekilmiştir.[18, 66, 67] Gansiklovire yanıtız vakalarda özellikle kanama ile giden durumlarda cerrahi uygulanır. Bu hastalar altta yatan hastalıkları nedeniyle cerrahi açısından kötü adaylardır. Mortalite immüsupresyona yol açan sebep ve immüsupresyonun derecesine bağılı olarak %15-44 civarındadır.[65]

Hepatik Tutulum: Ateş, bulantı-kusma, ağrılı hepatomegali ile seyreder. Semptomatik CMV enfeksiyonu olan hastalarda karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk sık olarak rastlanılan bir bulgudur. Subklinik transaminaz yüksekliği en sık rastlanılan klinik tablo olmakla birlikte, nadiren de olsa granümatöz hepatit tanısında CMV etyolojik ajan olarak düşünölmelidir. CMV'nin PCR ile kanda saptanması transient viremi nedeniyle tanı için yetersizdir; karaciğer dokusunda CMV'nin gösterilmesi gereklidir. Biyopside karakteristik olarak non-kazeifiye nekrozla giden epitelooid granülomlar, portal triadlarda inflamasyon ve fokal nekroz görülür.[43, 61, 68, 69].

Retinal Tutulum: CMV retiniti özellikle AIDS, kemik iliğı ve organ transplant alıcılarında iyi bilinen bir komplikasyondur. AIDS hastalarında en sık tutulum şeklidir. Genellikle tek gözde nekrotizan retinit ile gider. Tedavisiz kalması durumunda diğıer göz tutulumu da gerçekleşerek görme kaybına neden olur.[70] CMV retiniti akut lösemilerde nadiren tarif edilmiştir.[71] Tanı açısından pek çok organda PCR ile CMV DNA veya RNA'nın gösterilmesi en spesifik test olmakla birlikte, CMV retiniti açısından retinal biyopsi dekolman riski nedeniyle yapılmamaktadır. İntroaküler sıvıda PCR çalışması en spesifik tetkiktir ancak trombositopenik hastada kullanışlı değildir. Kandan çalışılan PCR sonuçları retinit

açısından yüksek korelasyon gösterir. Ayrıca oftalmolojik muayenedeki hemorajik, nekrotizan tipik görünümü ile tanıya ulaşılabilir.[70]

Nörolojik Tutulum: CMV immünkompetan bireylerde çeşitli nörolojik sekellere neden olan tutulumlar ortaya çıkarabilir. Esas olarak AIDS hastalarında CD4 T lenfosit sayısı $<50/mm^3$ olan vakalarda sıklığı artar; bu hasta grubunda %2 oranında nörolojik tutulum gözlemlenir.[72]

Ensefalit: Fokal nörolojik defisitler, mental durum değişiklikleri, deliryum, hızlı kognitif bozulma ile karakterizedir. MRG (manyetik rezonans görüntüleme)'de periventriküler çok sayıda küçük nodüler lezyon gözlemlenir. CMV enfeksiyonu immünkompetan bireylerde nadiren de olsa ensefalit ile komplike olabilir. Bu nedenle açıklanamayan ensefalit tablolarında akılda bulundurulması gerekir.[46] Bir çalışmada 676 CMV ensefalitli hastanın %85'inin AIDS hastası olduğu gözlemlenmiştir.[73] Hematolojik malignitelerde CMV ensefaliti kök hücre nakil hastalarında vaka raporları düzeylerinde tanımlanmıştır. Bunun yanısıra, KLL'de tanımlanan vakalar da mevcuttur.[74, 75]

Guillain-Barré Sendromu (GBS): GBS, batı toplumlarında poliomyelitin eradikasyonu sonrasında akut flaksid paralizinin en sık sebebi haline gelmiştir. En sık üzerinde durulan tetikleyici faktör infeksiyöz ajanlardır. Solunum yolları ve gastrointestinal sistemi tutan patojenler vakaların üçte ikisinden sorumludur. CMV en sık izole edilen viral patojendir. CMV-ilişkili GBS vakalarının insidansı 1000 primer CMV enfeksiyon vakasında 0,6-2,2 olarak bildirilmektedir. Ig M antikorları %10-15 GBS vakasında gösterilmiştir. Ayrıca CMV'ye ikincil vakalarda hastaların üçte birinde kanda ve BOS (beyin omurilik sıvısı)'da virüs DNAsı gösterilmiştir. Genellikle vakalar post-infeksiyöz olduğundan antiviral tedavi önerilmez.[47]

CMV'ye bağlı brakial pleksus nöropatisi[76], diffüz aksonal periferik nöropati[77], transvers myelit[78], Horner sendromu[38], kranial sinir paralizisi[78] gibi fokal nörolojik defisitler de bildirilmiştir.

Renal Hastalık: CMV erişkinlerde ilk olarak 1965 yılında bir renal transplant alıcısında izole edilmiştir. CMV nefriti esas olarak renal transplant hastalarında önemlidir. Renal perfüzyonda azalma, akut tübüler nekroz ve transplant

rejeksiyonuna neden olur. CMV nefriti tanısı, renal disfonksiyon ile birlikte biyopsi örneklerinde CMV'nin gösterilmesi ile konulur. Böbrek fonksiyon testlerinde bozukluk olan hastada idrarda CMV saptanması tanı için yeterli değildir.[4]

2.1.5. Tanı

Seroloji: Serolojik tetkiklerle antikor düzey değişikliklerine bakılarak yakın zamanda gelişen CMV infeksiyonu hakkında fikir edinilir. Antikor düzey tayini yapan pek çok teknik mevcuttur. Bunlardan bazıları kompleman fiksasyon, ELISA, lateks agglütinasyon, radioimmunoassay ve indirekt hemagglutinasyon ölçümleridir.[79]

Akut CMV infeksiyonu tanısı aşağıdaki serolojik sonuçlarla konulur :

- CMV-spesifik IgM antikorlarının saptanması (yakın zamanda serokonversiyonu düşündürür)
- İki- dört hafta ara ile bakılan testlerde CMV-spesifik Ig G titrelerinde dört kat ve üzeri artış olması

Her ne kadar serolojik testlerin sensitivite ve spesifitesi yeterli olsa da, farklı zamanlarda test yapılması gerekliliği erken tanı açısından kullanımını sınırlandırmaktadır. CMV-spesifik IgM antikorları tipik olarak semptomların gelişiminden sonra iki hafta içerisinde saptanabilir hale gelir ve sonrasında 4-6 ay arasında pozitif olarak kalabilir. Dolayısıyla akut infeksiyon tanısında CMV-spesifik Ig M pozitifliğinin tek başına kullanılması yanıltıcı olabilir. CMV-spesifik IgG antikorları genellikle semptomların gelişiminden sonra 2-3 haftaya kadar serumda saptanamaz.[80]

Serolojik tetkikler hastanın daha önceden CMV maruziyeti açısından fikir verir ve özellikle immünsupresif hastalarda reaktivasyon sendromu açısından dikkatli olunmasını sağlar. Bununla birlikte CMV-seronegatif organ nakli alıcılarında, CMV-seropozitif bir donörden yapılan organ naklinde akut CMV infeksiyonu gelişebileceği konusunda bilgi verir.

Transplantasyon-dışı hematolojik malignitelere, bazal CMV serolojisi infeksiyon insidansı açısından önemli bilgi sağlar. CMV seronegatif kişilerde antijenemi sıklığı %2,5 iken seropozitif kişilerde %14,3 olarak saptanmıştır. [39]

Kültür: CMV, kan, idrar, boğaz, serebrospinal sıvı, bronşial lavaj örnekleri ve biyopsi spesimenleri gibi pek çok örnekten izole edilerek insan fibroblast kültürlerinde üretilebilir. Bununla birlikte hücre kültürlerinin bazı sınırlamaları mevcuttur:

- CMV, hücre kültürlerinde yavaş bir gelişim paterni gösterir; virüs yüküne bağlı olarak karakteristik sitopatik değişikliklerin gelişimi için 1-6 hafta arası süre gereklidir.[79] Bu nedenle kültürler hızlı tanıda kullanışsızdır.
- CMV'nin kültürde saptanması virüs varlığını doğrular; ama aktif hastalığı göstermez. CMV, akut CMV enfeksiyonundan sonra birkaç ay daha idrar ve boğaz sekresyonuyla atılabilir ve buralardan izole edilebilir [81].
- Özellikle immünsuprese hastalarda kandan CMV izolasyonu klinik hastalık olmadan da mümkündür.[82] Sensitivitesi, özellikle yeni yöntemler olan CMV virüs yükü ve moleküler amplifikasyon teknikleri ile karşılaştırınca düşüktür.

Bu nedenlerle kültür çok nadiren kullanılmaktadır. Özellikle ilaç dirençliliği çalışmalarında yararlıdır.[83]

“Shell Vial” Kültürleri: CMV, “shell vial” kültürlerinde klasik kültürlerdeki sitopatik etkilerinin görülmesi beklenmeden saptanabilir. Klinik örnekler santrifüj edildikten sonra hücre katmanları üzerine eklenir ve bu katmanlardaki monoklonal antikolar CMV varlığında hücrelere bağlanır. Klinik örneğin laboratuvara gelişinden 1-2 gün sonrasında sonuca ulaşılır. Örnek transportundaki gecikme duyarlılığını belirgin olarak düşürür.[4, 79]

CMV Antijenemi Ölçümleri: Periferik kan lökositlerindeki CMV proteinlerinin hızlı bir şekilde saptanmasına olanak sağlar. Bu teknikte polimorfonükleer lökositlerdeki CMV pp65 proteinlerine karşı monoklonal antikolar kullanılmaktadır. Pozitif boyanan hücrelerin total hücre sayılarına oranına bakılarak sonuç verilir. Sonuçlar 24 saate elde edilmektedir. Örneklerin transportu ve çalışılmasında sürenin özellikle 6 saati geçmesi durumunda duyarlılığı belirgin olarak düşer.[4] Antijenemi seviyesi ile viremi arasında korelasyon bulunmaktadır.[84]

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

- COBAS Amplicor testi (Roche Diagnostics, Indianapolis, IN) bir PCR ölçeridir. CMV polimeraz geni bu testte amplifiye edilir. 400-100,000 kopya/mL arasında ölçüm aralığı mevcuttur. Plazma, lökosit ve tam kandan çalışılabilmektedir.
- Hybrid Capture System (Digene Corporation, Gaithersburg, MD) testinde RNA probu kullanılarak CMV genomunun %17'si hedeflenmektedir. 1400-600,000 kopya/mL arasında ölçüm aralığı mevcuttur. Bu yöntemde tam kandan ölçüm yapılmaktadır.
- Nükleik asit sekans bazlı amplifikasyon (NASBA) (NASBA, Organon Teknika Corporation, Durham, North Carolina) testi hem UL123 (IE1) ve pp67 gen ürünlerini saptayarak infeksiyon tanısına yardımcı olur. Bu teknik de tam kandan çalışılmaktadır. Kantitatif PCR ve sinyal amplifikasyon tekniğinden farklı olarak, NASBA kalitatif sonuç verir.

Renal transplant alıcılarında, NASBA sensitivitesi %100 saptanırken spesifitesi %76 olarak bulunmuştur. [85]

Bu ölçüm yöntemlerinin immunkompetan bireylerde kullanımı ile ilgili çok az bilgi mevcuttur. Tüm çalışmalarda CMV PCR'in immünkompetan bireylerde etkinliği gösterilememiştir. Serokonversiyonu olan 34 CMV mononükleoz hastasında CMV DNA ancak %20,5 oranında saptanmıştır.[86]

Tanı Yöntemlerinin Rutin Kullanımı:

- Tüm allojenik KİT hastaları, anti-CMV profilaksisi alsın ya da almasın, en azından haftada bir kez, 100 gün boyunca antijenemi teknikleri veya CMV DNA-RNA saptayan teknikler ile monitörize edilmelidir.
- Daha uzun süreli monitörizasyon, akut veya kronik graft versus host hastalığı (GVHD) olan hastalarda, erken nakil döneminde CMV infeksiyonu gelişen hastalarda, yüksek doz steroid kullanan, CD4 sayısı düşük olan, tam uyumlu olmayan veya akraba dışı transplantasyon yapılanlarda uygulanmalıdır.

- Alemtuzumab tedavisi alan hastalarda tedavi süresince ve tedavi bitiminden 2 ay sonraya kadar PCR veya antijenemi ile rutin monitörizasyon önerilmektedir.
- Otolog KİT yapılan hastalarda öncesinde fludarabin ve kladribin alan ve CD 34 kök hücre mobilizasyonu kullanılan hastalar CMV enfeksiyonu açısından yüksek riskli gruptadır ve rutin monitörizasyon önerilir.
- Diğer otolog KİT hastaları ve hematolojik malignitelerde ise rutin monitörizasyon önerilmemektedir.

Tanı için semptomlar değerlendirilmeli ve her organ için uygun teknik ile tanıya ulaşılmaya çalışılmalıdır. Organa ilişkin semptomların varlığında kanda CMV saptanması, CMV retiniti hariç, tanı için yetersizdir. Tanı açısından tutulum düşünülen organda histopatolojik teknikler, immunohistokimya veya in situ hibridizasyon ile CMV'nin gösterilmesi gereklidir. [20, 39, 47]

Hematolojik malignitelerde ve transplant alıcılarında kandan tanıya ulaşılmaya çalışılacaksa antijenemi testlerinin veya DNA-RNA saptayan testlerin ön planda kullanılması önerilmektedir. Tanı, semptomlar temelinden yola çıkılarak, organ komplikasyonları açısından doku örneklerinde kültür veya in situ hibridizasyon ile CMV'nin gösterilmesi ile konulur. Doku örneklerinde PCR ile CMV'nin gösterilmesi veya semptomlar artı kanda PCR ile CMV saptanmasının tanı açısından pozitif prediktif değeri düşüktür. [39]

2.1.6. Tedavi

Antiviral Profilaksi: CMV hastalığı açısından yüksek riskli hastalarda kullanılır.

- Allojenik KİT hastalarında asiklovir, valasiklovir ve intravenöz gansiklovir profilakside kullanılabilir. Bunların içerisinde etkinliği en yüksek olan gansiklovirdir; ancak kemik iliği toksisitesi vardır. Asiklovir ve valasiklovir ise daha düşük etkinlikte, ancak daha az toksiktir. [87-89]
- Valgansiklovir profilaksisi alemtuzumab alan hastalarda semptomatik CMV enfeksiyon riskini azaltır.

- Diğer hematolojik malignite gruplarında rutin antiviral profilaksi önerilmemektedir.

Bu ilaçlara ek olarak Maribavir de yine profilakside kullanılabilir. Maribavir, DNA polimerazı değil, UL 97 viral protein kinazı inhibe eder. 111 allojenik KİT hastasının alındığı plasebo kontrollü bir çalışmada, maribavirin CMV reaktivasyonunu ve hastalığını anlamlı ölçüde engellediği gösterilmiştir. Maribavirin kemik iliği toksisitesi bulunmamaktadır. Rutin kullanımı öncesinde ise daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. [20, 90]

Preemptif Tedavi: Asemptomatik hastalarda aktif CMV enfeksiyonuna dair herhangi bir kanıt varlığında antiviral tedavi verilmesi durumudur. Bu tedavi şekli kanda antijenemi veya nükleik asit tespitine dayanmaktadır.

Preemptif tedavinin, allojenik KİT hastalarında kullanımı ile CMV ilişkili mortalite ve CMV hastalığının azaldığı hem randomize kontrollü çalışmalarda hem de vaka serilerinde gösterilmiştir. [13] Diğer hematolojik malignitelere ise preemptif tedavi önerilmemektedir. Bu durumun bir istisnası ise alemtuzumab tedavisi alan hastalardır. Bu hastalarda preemptif tedaviyi öneren klinisyenler olmakla birlikte, semptomlar açısından değerlendirme yapılarak karar verilmesini önerenler de bulunmaktadır. Alemtuzumab alan hastalarda bir diğer tartışma ise enfeksiyon varlığında alemtuzumab tedavisinin durdurulması ve devamı noktasında yaşanmaktadır. Bazı araştırmacılar tedavinin kesilmesini önerirken, bir diğer grup asemptomatik hastalarda tedaviye devam edilmesini önermektedirler.[39]

Preemptif antiviral tedavi en azından iki hafta boyunca verilmelidir. İki haftanın sonunda eğer CMV DNA saptanabilir durumda ise idame tedavi verilmesi önerilir.[39, 47]

Gansiklovir preemptif tedavide en sık kullanılan ilaçtır. Valgansiklovir ise gansiklovirin ön-ilaç formudur. Farmakokinetiğinin iv gansiklovire eşdeğer olduğu, hatta daha yüksek ilaç düzeyine ulaşılabilirdiği çalışmalarda gösterilmiştir. Bununla birlikte etkinlikleri eşdeğerdir. Özellikle düşük riskli hastalarda gansiklovir yerine tercih edilebilir.[13, 39, 47]

Foskarnetin ise gansiklovir kadar etkin olduğu gösterilmiştir. Sıklıkla 2. basamak ilaç olarak kullanılmaktadır; ancak 1. basamakta da tercih edilebilir.[13, 39]

Sidofovir ise diğer bir 2. basamak ilaçtır. Haftalık doz şeması kullanımını daha ön plana taşımaktadır. Renal toksisiteye neden olabilir. Bu nedenle kullanımında mutlaka böbrek fonksiyon testlerinin yakından takibi gereklidir.[13, 39]

Gansiklovir ve foskarnetin kombine kullanımı ise toksisite artışına neden olup, etkinlikte herhangi bir farka neden olmamıştır. Ancak yine de 2. basamak tedavide bu kombinasyon alternatif olarak denenebilir. [39]

CMV Hastalığının Tedavisi: CMV hastalığı geliştikten sonra verilmesi gereken tedavi, 21-28 gün indüksiyon ve sonrasında 4 haftalık idame tedavisidir. Henüz rutin klinik uygulamada yer almasa da, CD4 ve CD8 T lenfosit düzeylerine bakılmasının allojenik KİT hastalarında, hasta yönetimi açısından faydalı olabileceği yönünde çalışmalar mevcuttur.[39] Benzer şekilde, CMV-spesifik T lenfosit uygulamaları gibi immünoprofilaksi yöntemlerinin de kontrollü prospektif çalışmalarda değerlendirilmesi önerilmektedir. [39]

Tedavide antibiyoterapi yanında IVIG verilmesinin sadece CMVp olan allojenik KİT hastalarında faydalı olduğu gösterilmiştir.[13] Diğer hematolojik hasta gruplarında ise eldeki kısıtlı verilere dayanarak IVIG verilmesinin herhangi bir faydası yoktur.[39] Literatürde hematolojik malignitesi olup transplant yapılmayan olgulardan oluşan bir vaka serisinde, CMV pnömonili hastalardan sadece birinde immunglobulin kullanımına klinisyen tarafından gerek duyulmuştur. [19]

Tedavide kullanılan antibiyoterapi ajanları gansiklovir, foskarnet ve sidofovirdir. İlk seçilecek ajan gansiklovirdir. Gansiklovir yerine 1. basamakta foskarnet de uygulanabilir. 2. basamak tedavide ise sidofovir veya gansiklovir ve foskarnet kombinasyonu kullanılabilir.

Gansiklovir direnci tedavi başarısızlığında rol oynayan iyi bilinen bir antitedir. En sık UL 97 (fosfotransferaz) gen mutasyonu veya UL 54 (DNA polimeraz) gen mutasyonları nedeniyle gözlemlenir. Bu izolatlarla infekte kişilerde tedavide foskarnet veya sidofovir kullanılır.[20]

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı'nda 1999-2013 yılları arasında tedavi ve takipleri yapılan 424 akut lösemi hastasının retrospektif olarak incelenmesi sonucunda gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya dahil edilme açısından indüksiyon kemoterapisi alan hastalarda bir indüksiyon rejimi boyunca en az 3 kez CMV PCR bakılması şartı arandı. Çalışmaya 134 hasta dahil edildi. Bu 134 hastanın konsolidasyon tedavileri dönemindeki verileri de incelendi. Her konsolidasyon siklusunda, nötropeni süresinin daha kısa olması nedeniyle, en az 2 CMV PCR bakılması şartı arandı. Konsolidasyon tedavisi açısından 61 hasta bu şartlara uygun bulundu. İndüksiyon döneminde çalışmaya dahil edilmeyen hiçbir hastanın konsolidasyon kemoterapi dönemi değerlendirmeye alınmadı. Hastaların verileri, eksitus ve idame tedavi dönemine kadar incelendi ve kaydedildi. Otolog veya allojenik nakil yapılan hastaların, nakil sonrası döneme ait verileri çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların kayıtlarına Hematoloji Bilim Dalı'ndaki Çekirdek veri tabanından ulaşıldı (Çekirdek v3.1, Prof. Dr. Yahya Büyükaşık, 2009); hasta verileri hasta dosyalarından, Hacettepe Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı polikliniğindeki kemoterapi kayıtlarından ve Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri hasta veri sistemi olan Nexus'tan elde edildi.

Hastanın indüksiyon dönemini değerlendirmek için, tanı tarihi ile patoloji raporlarında remisyon saptanan tarihe kadar olan süreler temel alınmıştır. Hastanın tanı tarihinden remisyona kadar aldıkları protokoller indüksiyon rejimleri içerisinde değerlendirilirken, remisyon sonrası tedavileri konsolidasyon tedavileri içerisinde değerlendirilmiştir.

Hastaların tamamı tanı anından itibaren nötropenik olarak kabul edildi, hastanın patoloji raporunda remisyonun gözlenmesinin ardından, hemogram değerlerinde mutlak nötrofil sayısının $>500/\text{mm}^3$ olması nötropenin düzelmesi olarak değerlendirildi. Konsolidasyon döneminde ise hemogram değerlerinde $500/\text{mm}^3$ mutlak nötrofil değeri hastanın nötropeni durumunu belirlemek açısından kıstas olarak alındı.

Hastaların aldıkları kortikosteroid dozlarının tamamı metil prednizolon eş değer dozuna çevrildi.

CMV PCR kiti olarak QIAGEN® RT-PCR kit kullanıldı. CMV infeksiyonu tanısı için, CMV PCR ile >1000/ml kopya değeri pozitif kabul edildi. CMV infeksiyonun tipi hastanın klinik izlemi, radyolojik raporları, hastanın tedavi alıp almamasına göre kopya sayısı seyri, virüsün herhangi bir dokudan izole edilip edilmemesine göre değerlendirildi. CMV hastalığı, hastanın klinik semptomları olması, infeksiyona 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 20,0 (SPSS Inc., Chicago, III., ABD) paket programında yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma olarak veya medyan (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. $P<0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. İndüksiyon Tedavisi Dönemi Hasta Özellikleri

İndüksiyon tedavisi alan 134 akut lösemi hastası çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların indüksiyon döneminde 145 kez hastaneye yatış epizodu mevcuttu (Tablo 1). 134 hastanın 83'ü (%61,9) erkek, 51'i (%38,1) kadın, yaş ortancası 46 (min.16-maks.86) idi.

Altta yatan hematolojik malignite hastaların 96'sında (%71,6) AML, 38'inde (%28,4) ALL olup AML hastalarının 78'i (%81,2) de novo, 17'si (%17,8) myelodisplastik sendromdan (MDS) transforme, 1 hasta ise KMML'den (kronik myelomonositer lösemi) transformeydi.

145 indüksiyon kemoterapi yatış epizodunun 122'si (%84,1) yeni tanıydı. 23 yatış ise vakaların relaps veya refrakter olması nedeniyle yapılmıştı. 122 yeni tanı epizodunun 89'u AML, 33'ü ise ALL'ydi. Relaps/refrakter vakaların ise 14'ü AML, 9'u ise ALL idi. 1. indüksiyon tedavisi sonrasında yeni tanı 122 epizoddan 70'inde(%57,3) remisyona sağlandı. 8 epizodda ise vakalar kemik iliği aspirasyonu ve biyopsileri tekrar edilmeden kaybedildi veya taburcu oldular. Relaps veya refrakter olan 23 epizodun ise 7'sinde (%30,4) 1. indüksiyon tedavisi sonrasında remisyona elde edildi. Toplam 145 epizodun 92'si (%63,4) remisyona ile sonuçlandı.

İndüksiyonda 90 (%62,1) tedavi epizodunda kortikosteroid tedavisi kullanılmıştı. Hastaların metil prednizolon cinsinden kümülatif ortalama steroid tedavi dozları $1637,4 \pm 1163,8$ mg (aralık, 40,0mg-5226,6mg) olarak saptandı. 66 (%73,3) epizodda kümülatif steroid dozu >700 mg'dı.

İndüksiyon döneminde 144 (%99,3) epizodda kan ürünü verildi. Epizod başına $14,81 \pm 9,64$ (min.1-max.47) ünite eritrosit, $49,29 \pm 39,24$ (min.2-max.184) ünite trombosit, $11,89 \pm 10,76$ (min.1-max.48) ünite taze donmuş plazma, 3 epizodda ise kriopresipitat kullanıldı. Toplam 29 hastanın (%21,6) mekanik ventilasyon ihtiyacı gelişti.

Toplam 134 hastanın 48'i (%35,8) bu dönemde eksitus oldu. En sık eksitus nedeni (30 vaka) refrakter hastalık ve eşlik eden septik şok tablosuydu.

Hastaların demografik verileri, kemoterapi rejimleri ve steroid tedavi detayları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. İndüksiyon dönemi hastalarının demografik özellikleri

Tedavi alan hasta sayısı	134
Tedavi epizod sayısı	145
Cinsiyet	
<i>Kadın</i>	51 (%38,1)
<i>Erkek</i>	83 (%61,9)
Yaş Ortancası	46 (min.16- maks.86)
Tanılar	
ALL	38 (%28,4)
AML	96 (%71,6)
<i>de Novo</i>	78 (%81,2)
<i>MDS'den AML'ye transforme</i>	17 (%17,8)
<i>KMML'den AML'ye transforme</i>	1 (%1,0)
Yeni tanı***	122 (%84,1)
<i>AML</i>	89 (%61,3)
<i>ALL</i>	33 (%22,8)
Relaps/refrakter***	23 (%15,9)
<i>AML</i>	14 (%9,7)
<i>ALL</i>	9 (%6,2)
Steroid tedavi kullanılan epizod sayısı	90 (%62,1)
Steroid tedavi kümülatif doz dağılımı*	1637,4±1163,8 (min.40,0-max.5226,6)
<700 mg	24 (%26,7)
>700 mg	66 (%73,3)
AML+	
<i>5-Azasitidin**</i>	1 (%0,8)
<i>AIDA (idarubisin+all trans retinoik asit)</i>	11 (%8,4)
<i>ARA-c</i>	3 (%2,4)
<i>EMA (etoposide+mitoksantron+ARA-c)</i>	19 (%14,6)
<i>FLAG-IDA (fludarabin+ARA-c+idarubisin)</i>	1 (%0,8)
<i>Gemtuzumab</i>	1 (%0,8)
<i>S-HAM (bölünmüş doz yüksek doz ARA-c+mitoksantron)</i>	3 (%2,4)
<i>HAM (yüksek doz ARA-c+mitoksantron)</i>	2 (%1,6)
<i>IDA+ARA-c (idarubisin+ARA-c)</i>	65 (%50,0)
<i>MITOX-ARA-C (mitoksantron+ARA-c)</i>	16 (%12,4)
<i>hyperCVAD (siklofosfamid, vinkristin, deksametazon, adriamisin ve yüksek doz metotreksat+ARA-c)~</i>	1 (%0,8)
<i>sc-ARA-c</i>	4 (%3,2)
<i>Yüksek doz metotreksat+ARA-c~~</i>	1 (%0,8)
<i>FLAG (yüksek doz ARA-C, fludarabin)</i>	1 (%0,8)
ALL++	
<i>BFM 95 (prednizolon, vinkristin, daunorubisin,l-asparajinaz, it metotreksat)</i>	8 (%17,0)
<i>CALGB (siklofosfamid, prednizolon, vinkristin, daunorubisin,l-asparajinaz)</i>	18 (%38,4)
<i>HAM (yüksek doz ARA-c+mitoksantron)</i>	1 (%2,1)
<i>HD-MTX+ARA-c (yüksek doz metotreksat+ARA-c)#</i>	1 (%2,1)
<i>hyperCVAD (siklofosfamid, vinkristin, deksametazon, adriamisin ve yüksek doz metotreksat+ARA-c)</i>	17 (%36,2)
<i>hyperCVAD course A#</i>	1 (%2,1)
<i>FLAG-IDA (fludarabin+ARA-c+idarubisin)</i>	1 (%2,1)
Ortalama nötrojenik geçirilen süre±SD +++	45,7±27,4 (min.16-maks.192)

*Preparat olarak metil prednizolon esas alınmıştır. Deksametazon alan hastaların dozları da metil prednizolona çevrilmiştir.

**Hasta MDS'den AML'ye transforme ve performans skoru yüksektir.

***Yenitani/relaps-refrakter dağılımı yeni tanı olup tedavi sonrası relaps olup gelen hastaları da tanımlamak adına epizod başına verilmiştir.

~Hasta bifenotipik lösemi ilk önceki yatışında S-HAM ile remisyona girmiştir. Relaps ile geldiği dönemde bu rejimi almıştır.

~~Dış merkez flow sitometrisi ile AML tedavisi alan hastanın kemoterapi sonrasında yapılan kemik iliği aspirasyonunda TdT %50-60 pozitif gelmesi üzerine bu protokol verilmiştir.

96 AML hastası mevcuttur. 103 indüksiyon için yatış epizodu vardır. 129 indüksiyon siklusu kaydedilmiştir. 7 hasta relaps veya refrakter olup 2. kez yatış yapılarak tedavi almışlardır. 22 hasta ise ilk kemoterapi sonrasında 2. defa indüksiyon almıştır. 4 hasta 3. indüksiyonu alırken, 1 hasta ise 1 yatış epizodunda toplam 4 kez indüksiyon almıştır.

++38 ALL hastası mevcuttur. 42 indüksiyon için yatış epizodu vardır. 4 hasta relaps veya refrakter olup 2. kez yatış yapılarak tedavi almışlardır. 5 hasta ise ilk kemoterapi sonrasında 2. defa indüksiyon almıştır.

+++Remisyona giren hastaların hemogram sonuçları ile nötropeniden çıkışları belirlenmiştir. Refrakter olan hastaların nötropeni süreleri ise eksitus olana kadar veya hastaneden taburcu olana kadar alınmıştır. Refrakter halde taburcu edilip daha sonra yatış yapıp reindüksiyon alan hastaların süreleri hesaplanırken bu durum dikkate alınmıştır.

2 hasta hyperCVAD protokolünün diğer kısmını alamadıkları için tabloda aldıkları protkoller ayrı olarak gösterilmiştir.

4.2. Konsolidasyon Tedavisi Dönemi Hasta Özellikleri

Konsolidasyon tedavisi alan 61 hasta toplam 97 kez kemoterapi almak amacı ile hastaneye yatırıldı (Tablo 2). Bu 61 hastanın 35'i (%57,4) erkek, 26'sı (%42,6) kadın olup yaş ortancası ise 36 (min.16-maks.73) olarak saptandı. Altta yatan hastalık 41 hastada (%67,2) AML, 20'sinde (%32,8) ALL'ydi. AML hastalarının ise 38'i (%92,6) de novo, 3'ü ise (%7,4) MDS'den transformeydi.

Toplam 34 (%35,0) tedavi epizodunda kortikosteroid tedavisi uygulandı. Hastaların metil prednizolon cinsinden kümülatif ortalama steroid tedavi dozları $1486,7 \pm 1796,5$ mg (min.40,0-max.7808,0) olarak saptandı. 19 (%55,8) epizodda kümülatif steroid dozu >700 mg idi.

Epizod başına ortalama $11,47 \pm 9,66$ (min.1-max.40) ünite eritrosit, $32,62 \pm 33,24$ (min.1-max.169) ünite trombosit, $14,06 \pm 15,55$ (min.2-max.54) ünite taze donmuş plazma verildi. Sadece 1 epizodda krioprespitat ihtiyacı oldu. Üç hastada mekanik ventilasyon uygulandı.

Konsolidasyon dönemindeki hastaların sadece 2'si (%3,2) eksitus oldu.

Hastaların demografik verileri, kemoterapi rejimleri ve steroid tedavi detayları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Konsolidasyon dönemi hastalarının demografik özellikleri

Tedavi alan hasta sayısı	61
Tedavi epizod sayısı	97
<u>Cinsiyet</u>	
<i>Kadın</i>	26 (%42,6)
<i>Erkek</i>	35 (%57,4)
<u>Yaş Ortancası</u>	36 (min.16-max.73)
<u>Tanımlar</u>	
ALL	20 (%32,8)
AML	41 (%67,2)
<i>de Novo</i>	38 (%92,6)
<i>MDS'den AML'ye transforme</i>	3 (%7,4)
<i>KMML'den AML'ye transforme</i>	0
Yeni tanı**	92 (%94,8)
AML	56 (%57,7)
ALL	36 (%37,1)
Relaps/refrakter**	5 (%5,2)
AML	2 (%2,1)
ALL	3 (%3,1)
<u>Steroid tedavi kullanılan epizod sayısı</u>	34 (%35,0)
<u>Steroid tedavi kümülatif doz dağılımı*</u>	1486,7±1796,5 (min.40,0-max.7808,0)
<700 mg	15 (%44,2)
>700 mg	19 (%55,8)
AML+	
<i>AIDA (idarubisin+all trans retinoik asit)</i>	15 (%10,2)
<i>European APL rejimi (ARA-c+AIDA)</i>	3 (%2,1)
<i>HD-ARA-c (yüksek doz ARA-c, 1.-3.-5. gün)</i>	63 (%43,1)
<i>S-HAM (bölünmüş doz yüksek doz ARA-c + mitoksantron)</i>	2 (%1,3)
<i>IDA+ARA-c (idarubisin+ARA-c)</i>	3 (%2,1)
<i>MITOX-ARA-c (mitoksantron+ARA-c)</i>	4 (%2,7)
ALL++	
<i>BFM 95</i>	17 (%11,7)
<i>CALGB</i>	16 (%11,0)
<i>hyperCVAD (siklofosfamid, vinkristin, deksametazon, adriamisin ve yüksek doz metotreksat+ARA-c)</i>	23 (%15,8)
Ortalama nötropenik geçirilen süre±SD+++	16,8±10,3 (min.3-max.69)

*Preparat olarak metil prednizolon esas alınmıştır. Deksametazon alan hastaların dozları da metil prednizolona çevrilmiştir.

** Yeni tanı ve relaps/refrakter vakalar yatış epizodu cinsinden belirtilmiştir.

+ Konsolidasyon alan 41 AML hastası mevcuttur. 61 AML konsolidasyon için yatış epizodu mevcuttur. 90 konsolidasyon siklusu kaydedilmiştir.

++ Konsolidasyon alan 20 ALL hastası mevcuttur. 36 ALL konsolidasyon için yatış epizodu mevcuttur. 56 konsolidasyon siklusu kaydedilmiştir.

+++Hastalar bir yatış epizodunda birden fazla konsolidasyon siklusu alabileceklerinden birden fazla nötropenik süreleri olmuştur. Bunun tamamı dikkate alınarak bu hesaplama yapılmıştır.

4.3. CMV Monitorizasyon Sonuçları

Toplam 43 hastada bazal CMV serolojisi çalışılmıştı ve tamamı seropozitif. Tüm hasta popülasyonunda epizod başına her hasta için ortalama 9.84 ± 7.29 (min 2- maks. 39) CMV PCR çalışıldığı izlendi. Bu rakam indüksiyon grubunda $7,64 \pm 4,57$ (min.3-mak.28), konsolidasyon grubunda ise $7,47 \pm 5,82$ (min.2-mak.26) idi. Her iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu.

134 hastanın 9'unda (%6,7) CMV enfeksiyonu gözlemlendi. Hastaların 7'si erkek, 2'si kadın, ve hepsi 55 yaşın altında idi. CMV enfeksiyonu, hematolojik malignite tanı anından itibaren ortalama $5.84 \text{ ay} \pm 6.33 \text{ ay}$ (min. 13 gün-maks. 22 ay) sonra saptandı.

CMV enfeksiyonu olan 9 hastanın 4'ü (4 hastada toplam 4 epizod, %2,7), indüksiyon grubunda 5'i (5 hastada 5 episod,%5,1) konsolidasyon grubunda idi. Bu iki grup arasında CMV enfeksiyonu sıklığı açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$). Altta yatan hematolojik malignite yönünden değerlendirildiğinde, AML altgrubundaki 96 hastanın 2'sinde (%2,0), ALL altgrubunda ise 38 hastanın 7'sinde (%18,4) CMV enfeksiyonu saptanmış olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p = 0,02$). (Tablo 3)

Gerek indüksiyon, gerekse konsolidasyon grubunda hastaların hiç birinde CMV hastalığı saptanmadı, tamamı CMV DNAemi'si şeklinde seyretti. Çalışma döneminde enfeksiyon nedeniyle tedavi alan hastaların tamamı, gansiklovir $2 \times 5 \text{ mg/kg}$ dozunda ve böbrek fonksiyon testleri göz önünde bulundurularak tedavi aldılar. İndüksiyon grubundaki 4 hastadan 3'ü (%75,0) pre-emptif tedavi alırken, konsolidasyonda ise sadece 1 hastaya tedavi verildi.

Tablo 3. CMV enfeksiyonunun alt gruplara göre sıklığı

Gruplar	Oranlar	P değeri
<i>ALL (n:38)</i>	7 (%18,4)	0,020
<i>AML (n:96)+</i>	2 (%2,0)	
<i>Yeni tanı (n:122)*</i>	5 (%4,1)	
<i>Relaps/refrakter (n:23)*</i>	4 (%17,4)	AD
Tedavi**		
<i>hyperCVAD (n:19)***</i>	4 (%21,0)	0,014#
<i>BFM 95 (n:8)***</i>	2 (%25,0)	AD
<i>CALGB (n:18)</i>	2 (%11,1)	AD
Steroid		
İndüksiyon		
<i>>700 mg (n:66)</i>	3 (%4,5)	AD
<i><700 mg(n:24)</i>	1 (%4,1)	
Konsolidasyon		
<i>>700 mg (n:19)</i>	2 (%13,3)	AD
<i><700 mg (n:15)</i>	3 (%15,7) ++	
Siklofosamid		
<i>Almış (n:35)</i>	6 (%17,1)	0,006#
<i>Almamış(n:110)</i>	3 (%2,7)	
<i><55 yaş (n:92)</i>	9 (%9,8)	0,029
<i>>55 yaş (n:42)</i>	0	

*Sayılar indüksiyon epizodu üzerinden verilmiştir; çünkü 134 hasta mevcut olmakla birlikte bu hastalar yeni tanı olup remisyona girip daha sonra relaps epizodu ile de tedavi almıştır.

**Sayılar kişi sayısı üzerinden verilmiştir, indüksiyon-konsolidasyon toplam kemoterapi alan kişi sayısı ve enfeksiyon sayısı dikkate alınmıştır.

***2 hasta indüksiyon fazında hyperCVAD aldıktan sonra refrakter olmaları üzerine BFM 95 almıştır ve CMV enfeksiyonları mevcuttur.

+AML'si olup enfekte olan hastalardan 1 tanesi yeni tanı ve hiç kemoterapi almadan CMV virüs yükü pozitif, diğer hasta ise idame tedavi almaktaydı. Bu nedenle protokol analizleri belirtilmemiştir.

++Bu 2 vaka da indüksiyon dönemlerinde >700 mg kümülatif doz steroid tedavi almıştı. Konsolidasyon dönemlerinde CMV DNAemi saptanan hastalarda son steroid dozundan itibaren >60 gün süre mevcuttu.

AD:İstatistiksel olarak anlamlı değil, p>0,05

#Bu protokoller ALL grubu içerisinde değerlendirildiğinde risk artışı istatistiksel anlamlılığını kaybetmiştir.

İndüksiyon grubunda CMV infeksiyonu saptanan vakaların özellikleri tablo 4’de verilmiştir. Vakaların hepsi erkek olup 3’ünde ALL, birinde AML tanısı mevcuttu. Bu dört hastanın 3’ü relaps (biri 3. relaps, diğer ikisi ilk indüksiyon sonrası), diğer hasta ise yeni AML tanısı ile servise yatırıldığı gün gönderilen CMV PCR’ı pozitif. Vakaların tamamı de novo’ydu.

ALL hastalarında indüksiyon grubunda 19 epizodda hyperCVAD, 18 epizodda CALGB, 8 epizodda ise BFM 95 protokolü uygulanmıştı. CMV DNAemisi saptanan 2 hasta önce hyperCVAD şemasını aldıktan sonra refrakter olmaları üzerine BFM 95 şeması verildi ve CMV PCR’ı bu dönemde pozitifleşti. Diğer 2 hastada indüksiyon almadan hemen önce yatış günü gönderilen CMV PCR’ı pozitif.

Tablo 4. İndüksiyonda CMV infeksiyonu gelişen vakalar

	<i>Vaka 1*</i>	<i>Vaka 2</i>	<i>Vaka 3+</i>	<i>Vaka 4**</i>
<i>Cinsiyet</i>	Erkek	Erkek	Erkek	Erkek
<i>Yaş</i>	16	18	44	47
<i>Tanı</i>	ALL	ALL	AML	ALL
<i>Tanı durumu</i>	Relaps	Yeni tanı	Yeni tanı	Yeni tanı
<i>Protokol</i>	HAM	hyperCVAD BFM-95	IDA+ARA-C	hyperCVAD BFM-95
<i>Kümülatif steroid dozları (mg)***</i>	1120	5226,6	0	4916,6
<i>Nötropeni süresi++</i>	33	125	36	112
<i>CMV PCR sayısı</i>	4	21	6	24
<i>İnfeksiyon tipi</i>	CMV DNAemi	CMV DNAemi	CMV DNAemi	CMV DNAemi
<i>Tedavi</i>	+	+	-	+
<i>Hospitalizasyon süresi</i>	33	129	147+++	116**
<i>Sonuç</i>	Eksitus	Remisyon	Remisyon	Remisyon

*Hasta KT protokolüne başlanmadan hemen önce yatırıldığı gün gönderilen CMV PCR pozitif gelmiş. Hasta 3. kez relaps ile başvurmuştu. 2 aydır idame tedavi ile izlenmekteydi.

**Hastanın hyperCVAD protokolü sonrasında 8 gün taburculuğu mevcut. Sonrasında yatışında BFM 95 aldığı dönemde PCR pozitifleşmiş. Verileri 2 epizod birlikte verilmiştir. Hastanın ilk hospitalizasyonu 25 gündür ve burada hyperCVAD course A alıp taburcu olmuştur.

***Tüm dozlar metil prednizolon olarak belirtilmiştir.

+ Hasta KT protokolüne başlanmadan hemen önce yatırıldığı gün gönderilen CMV PCR pozitif gelmiş.

++Remisyona giren hastaların hemogram sonuçları ile nötropeniden çıkışları belirlenmiştir. Refrakter olan hastaların nötropeni süreleri ise eksitus olana kadar veya hastaneden taburcu olana kadar alınmıştır. Refrakter halde taburcu edilip daha sonra yatış yapıp reindüksiyon alan hastaların süreleri hesaplanırken bu durum dikkate alınmıştır.

+++Hasta yatışı boyunca 4 kez konsolidasyon tedavisi de almıştır.

Konsolidasyon grubunda CMV infeksiyonu saptanan vakaların özellikleri tablo 5’de verilmiştir. Vakaların 3’ü erkek, 2’si kadın olup 4’ünde ALL, birinde AML tanısı mevcuttu. ALL grubuna bakıldığında 23 epizodda hyperCVAD, 16 epizodda CALGB, 17 epizodda ise BFM 95 protokolü uygulanmıştı. Bu dönemde hyperCVAD ve CALGB alan 2’şer hastada (%8,7 ve %12,5 sırasıyla) CMV infeksiyonu gelişmişti.

Tablo 5. Konsolidasyonda CMV infeksiyonu gelişen vakalar

	<i>Vaka 1+</i>	<i>Vaka 2****</i>	<i>Vaka 3**</i>	<i>Vaka 4</i>	<i>Vaka 5*</i>
<i>Cinsiyet</i>	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	Erkek
<i>Yaş</i>	16	17	38	43	45
<i>Tanı</i>	ALL	ALL	ALL	AML	ALL
<i>Tanı durumu</i>	Yeni tanı	Yeni tanı	Yeni tanı	Relaps	Yeni tanı
<i>Protokol</i>	CALGB	hyperCVAD	CALGB	Mitox+ARA-C	hyperCVAD
<i>Kümülatif steroid dozları (mg)+++</i>	0	4013,2	0	260	3596,6
<i>Nötropeni süresi++</i>	27	35	9	21	17
<i>CMV PCR sayısı</i>	19 β	21α	12 δ	3	15 γ
<i>İnfeksiyon tipi</i>	CMV DNAemi	CMV DNAemi	CMV DNAemi	CMV DNAemi	CMV DNAemi
<i>Tedavi</i>	-	-	-	+	-
<i>Hospitalizasyon süresi</i>	111 β	221 α	102 δ	21	193 γ
<i>Sonuç</i>	Remisyon	Remisyon	Remisyon	Eksitus	Remisyon

*Hasta 2 kez Course B ve 1 kez Course A aldı.

**Hasta 1 siklus CALGB erken intensifikasyon aldıktan sonra CMV pozitifleşmiştir.

***Hasta 2 kez Course A, 2 kez Course B aldıktan sonra CMV’i pozitifleşmiştir.

+ Hasta 2 siklus CALGB erken intensifikasyon aldıktan sonra CMV pozitifleşmiştir.

++Hastalar bir yatış epizodunda birden fazla konsolidasyon siklusu alabileceklerinden birden fazla nötropenik süreleri olmuştur. Bunun tamamı dikkate alınarak bu hesaplama yapılmıştır.

+++Tüm dozlar metil prednizolon cinsindedir.

γHastanın bu süreçte indüksiyon tedavisi de mevcuttur. Hastanın indüksiyon döneminde 12 kez CMV PCR vardır. Bunlar bu sayıya dahil değildir.

β Hastanın bu süreçte indüksiyon tedavisi de mevcuttur. Hastanın indüksiyon döneminde 6 kez CMV PCR mevcuttur. Bunlar bu sayıya dahil değildir.

α Hastanın bu süreçte indüksiyon tedavisi de mevcuttur. Hastanın indüksiyon döneminde 6 kez CMV PCR mevcuttur. Bunlar bu sayıya dahil değildir.

δ Hastanın bu süreçte indüksiyon tedavisi de mevcuttur. Hastanın indüksiyon döneminde 9 kez CMV PCR mevcuttur. Bunlar bu sayıya dahil değildir.

Tüm hastalar dikkate alındığında, ARA-c 252 kemoterapi epizodunda kullanılırken sadece 39 kemoterapi epizodunda kullanılmamıştır. CMV enfeksiyonu gelişen hastaların tamamında ARA-c kullanılmakla birlikte, istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gösterilememiştir. ARA-c dozları gruplandırıldığında da (düşük doz 20-40 mg/m², standart doz 100-200 mg/m², orta doz 500 mg/m² ve yüksek doz 300 mg/m²) CMV enfeksiyon gelişimi açısından fark yaratan bir grup saptanmamıştır.

4.4. İndüksiyon Grubu CMV (+) Hastaların Klinik Seyri

Vaka 1: 16 yaşında erkek hasta, 3. kez relaps ALL ile başvurdu. Hastanın yatışının yapıldığı gün (22.09.2008) bakılan CMV virüs yükü 5481 kopya/ml, 3 gün sonra gönderilen virüs yükü ise 85 kopya/ml'ydı. Hasta bu süre içinde herhangi bir antiviral tedavi almamıştı. Ancak ilk CMV virüs yükü sonucunun laboratuvarından bildirilmesiyle 26.09.08'de gansiklovir tedavisi başlandı ve tedavisiz 85 kopya/ml sonucuna karşın devam edildi. Kemoterapi sonrası 10.10.2008'de başlayan solunum sıkıntısı nedeniyle çekilen toraks tomografisi PCP? (*pneumocystis carinii*, *pneumocystic jirovecii* pnömonisi) olarak yorumlandı. Dahiliye yoğun bakım ünitesine (DYBÜ) alınan hasta 20.10.2008'de septik şok tablosunda eksitus oldu.

Vaka 2: 18 yaşında erkek hasta, Aralık 2011'de ALL tanısı ile hospitalize edildi. hyperCVAD protokolü verilen hasta refrakter olması üzerine, BFM 95 protokolü uygulandı. Nötropenik ateş nedeniyle 23.03.12'de imipenem tedavisi başlandı. Hastanın ateşi ertesi gün düştü. Hastanın CMV virüs yükü 26.03.2012'de 3150 kopya/ml geldi. Sonrasında ateşi olmayan hastanın tam da bu dönemde yapılan kemik iliği aspirasyon biyopsisi remisyonda idi. Hastaya 01.04.2012- 21.04.2012 arasında gansiklovir verildi. Tedavi süresince virüs yükü sırasıyla 2930, 4270, 2950, 1030 ve 583 kopya/ml seyretti, sonrasında hep negatif devam etti. 12.04.2012'de karın ağrısı olması üzerine Abdomen ultrasonografisi yapıldı, ancak patoloji izlenmedi.

Vaka 3: Temmuz 2007'de AML tanısı alan 44 yaşında erkek hastanın hastaneye yatış günü (13.07.2007) gönderilen virüs yükü 1015 kopya/ml olarak

bulundu. Bundan 4 gün sonra gönderilen virüs yükü negatif gelen hastanın sadece ateşi ve halsizliği mevcuttu. Hasta gansiklovir tedavisi almadı.

Vaka 4: Aralık 2010'da ALL tanısı alan 47 yaşındaki erkek hastaya hyperCVAD sonrasında yanıtızsız olması üzerine BFM 95 protokolü uygulandı. 07.04.2010'da CMV virüs yükü 1150 kopya/ml gelmesi üzerine 09.04.2010'da gansiklovir tedavisine başlandı ve 19 gün devam edildi. Tedaviden 2 gün sonra gönderilen virüs yükü 547 kopya/ml'ya düştü ve hastanın tüm izlemi boyunca da negatif devam etti. Refrakter ateş olması üzerine bu dönemde çekilen toraks tomografisinde lingulada çizgisel ateletazi; yine aynı dönemde karın ağrısı olması ve hepatik transaminaz artışı nedeniyle ayakta direkt batın grafisi çekildi. Abdomen ultrasonografisi yapılan hastada karaciğerde muhtemelen L-asparaginaz toksisitesine sekonder yağlanma izlendi.

4.5. Konsolidasyon Grubu CMV (+) Hastaların Klinik Seyri

Vaka 1: Kasım 2008'de ALL tanısı alan 16 yaşında kadın hastaya CALGB protokolü başlandı. 2 siklus erken intensifikasyon uygulanan hastanın CMV virüs yükü, tedavi bitiminden 4 gün sonra (16.02.2009) 1627 kopya/ml olarak bildirildi. Hastanın bu dönemde ateşi, nefes darlığı, balgam çıkarması yoktu. Karın ağrısı olması üzerine çekilen abdomen ultrasonografisinde hepatosplenomegali haricinde herhangi bir bulgu gözlenmedi. Hastanın 3 gün sonra gönderilen CMV virüs yükü 838 kopya/ml olarak geldi. Gansiklovir tedavisi verilmedi.

Vaka 2: Ağustos 2005'te ALL tanısı konulan 17 yaşında erkek hasta hyperCVAD protokolü aldı. HyperCVAD 3. kürü sırasında (16.01.2006) CMV virüs yükü 1120 kopya/ml geldi. Hastanın bu dönemde nötropenik ateşi mevcuttu. 12.01.2006'da gönderilen 2 kan kültüründe *Staphylococcus epidermidis* üremesi olan hastaya vankomisin tedavisi verildi. 19.01.2006'da gönderilen virüs yükü negatif saptandı. Toraks tomografisinde "sağ orta zonda milimetrik nodül" dışında bulgu yoktuşeklinde raporlandıHastaya tüm bu bulgular zemininde gansiklovir tedavisi verilmedi.

Vaka 3: Ekim 2008'de ALL tanısı alan ve Ph (Philadelphia) (+) olan 38 yaşında kadın hasta CALGB protokolü aldı. Kasım 2008'de remisyon indüksiyon tedavisi sonrasında Aralık 2008'de 1. siklus erken intensifikasyon başlanan hasta siklus bitimine 5 gün varken ani gelişen desatürasyon sonucu entübe entübe edildi. DYBÜ'de izlenen hastanın toraks tomografisinde PTE (pulmoner tromboemboli) ve pnömoni lehine bulgular saptandı ve uygun tedavi verildi. . Sonrasında ekstübe edilip servise alınan hasta 10.02.2009'da taburcu edildi. Hastanın 05.02.2009'da virüs yükü 1052 kopya/ml, 09.02.2009'da ise 4507 kopya/ml olarak bildirildi. Herhangi bir şikayeti olmayan hastanın karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik mevcuttu, ancak abdomen ultrasonografisinde hepatosteatoz olan hastaya herhangi bir antiviral tedavi verilmedi. Taburculuktan 13 gün sonra poliklinikten gönderilen CMV virüs yükü negatif idi.

Vaka 4: 43 yaşında erkek hasta, Nisan 2009'da relaps AML nedeniyle dış merkezden hastanemize yönlendirilmişti. EMA protokolü ile remisyona giren hastaya Haziran 2009'da konsolidasyon amaçlı MITOX + ARA-c 3+7 verildi. 22.06.2009'da bakılan CMV virüs yükü 2353 kopya/ml olan hastanın tedavi almadan gönderilen 25.06.2009'daki virüs yükü ise 753 kopya/ml olarak bildirildi.. 27.06.09'de 170/dk hızında taşikardisi olan muayenesinde sağ akciğer solunum sesleri azalan hastaya akciğer grafisinde de infiltrasyon görülmesi üzerine gansiklovir tedavisi başlandı. Hasta gece saatlerinde ani gelişen kardiyopulmoner arresti ile eksitus oldu. Eksitus sebebi mevcut veriler ışığında net olarak aydınlatılamadı.

Vaka 5: 45 yaşında erkek hasta, Skleroderma tanısı ile izlemde iken pansitopenisi için incelendiğinde Ağustos 2005'te ALL tanısı aldı. hyperCVAD protokolü başlanan hasta hyperCVAD kolunu 2 kez, yüksek doz metotreksat-AraC kolunu ise 3 kez aldıktan sonra 30.11.2005'de pnömoni, akut respiratuar distres sendromu (ARDS) ve septik şok tablosu ile Anestezi yoğun bakım ünitesine (AYBÜ) alındı. Buradaki tedavisinin ardından genel durumu düzeldi ve 26.12.2005'te servise devredildi. Hastanın 29.12.05'de CMV virüs yükü 3020 kopya/ml olarak geldi. Sonrasında 02.01.2006'daki virüs yükü negatif olan hastaya herhangi bir antiviral tedavi uygulanmadı.

İndüksiyon döneminde toplam 1108 CMV PCR çalışıldı. Konsolidasyon döneminde ise bu sayı 725 idi. Her bir CMV PCR kitine hastane 68 TL, geri ödeme kurumu ise 111 TL harcama yapmaktaydı. İndüksiyon sırasında 1 infeksiyon yakalanması adına harcanan toplam maliyet 30.747 TL'ydı. Konsolidasyon döneminde ise bu miktar 16.095 TL olarak bulundu. Hem indüksiyon hem konsolidasyon ortalamasında 1 hasta saptamak için harcanan maliyet 22.607 TL'ye denk gelmekteydi. Maliyet değerlendirme analizi Tablo 6'da sunulmuştur.

Tablo 6. CMV virüs yükü takip sayısı ve maliyeti*

<i>İndüksiyon dönemi çalışılan CMV virüs yükü ortalaması</i>	7,64±4,57 (min.3-mak.28)
<i>Toplam çalışılan CMV virüs yükü sayısı</i>	1108
<i>Toplam maliyet(TL)</i>	
<i>Alış</i>	75.344
<i>SUT ödemesi</i>	122.988
<i>Ortalama hasta başı maliyet (TL)</i>	
<i>Alış</i>	519,52
<i>SUT ödemesi</i>	848,04
<i>Konsolidasyon dönemi çalışılan CMV virüs yükü ortalaması</i>	7,47±5,82 (min.2-mak.26)
<i>Toplam çalışılan sayı</i>	725
<i>Toplam maliyet (TL)</i>	
<i>Alış</i>	49.300
<i>SUT ödemesi</i>	80.475
<i>Ortalama hasta başı maliyet (TL)</i>	
<i>Alış</i>	507,96
<i>SUT ödemesi</i>	829,17
<u><i>İnfeksiyon başı maliyet (TL)</i></u>	
<i>İndüksiyon/hasta</i>	
<i>Hastane için</i>	18.836
<i>Geri ödeme kurumu</i>	30.747
<i>Konsolidasyon/hasta</i>	
<i>Hastane için</i>	9.860
<i>Geri ödeme kurumu</i>	16.095
<i>Ortalama</i>	
<i>Hastane için</i>	13.849
<i>Geri ödeme kurumu</i>	22.607
<u><i>Gansiklovir maliyeti (TL)**</i></u>	
<i>Toplam maliyet</i>	
<i>Hastane için</i>	2252,61
<i>Geri ödeme kurumu</i>	2903,98

* Bu maliyetler değerlendirilirken teknisyen ücreti, elektrik, kan tüpleri, enjektör vs. gibi masraflar dikkate alınmamıştır.

** Hastaların 4 tanesi tedavi almıştır. Tedavi süreleri 19 gün, 21 gün, 24 gün ve 1 gündür

5. TARTIŞMA

Çalışmamız bugüne kadar allojenik nakil yapılan hastalar harici hematolojik malignitelerde, rutin CMV PCR monitörizasyonu ile yapılmış bu ölçekteki ilk çalışmadır. Bu çalışmada CMV enfeksiyonu 134 hastanın 9'unda (%6,7) gözlemlenmiştir. Bu sıklık alt gruplar incelendiğinde, ALL'de (%18,4, $p < 0,05$), daha anlamlı hale gelmektedir. Pediatrik popülasyondaki lösemi hastalarında CMV enfeksiyon sıklığı erişkin popülasyona göre belirgin yüksek olup ve %27-46 arasında sıklık bildiren araştırmalar vardır.[3] Bilindiği gibi pediatrik popülasyonda en sık görülen akut lösemi tipi ALL'dir. Nitekim, ALL'li hastalarımızdaki yüksek insidans, pediatrik popülasyondaki sonuçlarla benzeşmektedir. Erişkin popülasyonda CMV reaktivasyonun transplant alıcısı olmayan hematolojik malignitelerde özellikle lenfoid alt grupta arttığı çalışmalarda ortaya konulmuştur. Lenfoid grup içerisinde en sık artış KLL hastalarında ve bu grupta da özellikle alemtuzumab alan hastalarda olmakla birlikte, ALL hastalarında da %2,5-11,1 arasında değişen oranlarda reaktivasyondan bahseden iki çalışma mevcuttur. ALL hastalarında antijenemi testinin kullanıldığı Han'ın çalışmasında %11,1 oranında reaktivasyon saptanmıştır.[1] CMV pnömonisinin sıklığının değerlendirildiği ve temel olarak otopsi, viroloji kayıtlarının kullanıldığı Nguyen ve arkadaşlarının çalışmasında ise ALL hastalarında CMV pnömonisi sıklığı %2,5 olarak saptanmıştır.[3] Bizim çalışmamızda ALL grubunda enfeksiyon sıklığı bahsedilen iki çalışmaya göre de yüksektir. Çalışmamızın bu sonucunu diğer çalışmalarla karşılaştırdığımızda Han'ın antijenemi testini baz alan çalışmasından çok daha duyarlı bir yöntem olan PCR, hastalarımızdaki CMV enfeksiyon insidasının daha yüksek olmasını açıklayabilir. Öte yandan, Nguyen ve arkadaşlarının çalışmasında ise bizim çalışmamızdaki gibi PCR ile rutin CMV monitörizasyonu yoktur. Buradaki vakalar tamamen klinik şüpheye dayanılarak yapılan tetkikler ve otopsi sonuçları ile oluşturulmuştur, bir diğer deyişle, CMV enfeksiyonu değil CMV hastalığı olan vakaları kapsamaktadır. Han'ın çalışmasında antijenemisi olan hastalarda CMV hastalığı oranı bildirilmemiştir. Bizim hasta grubumuzda reaktivasyon olan hastaların tamamı DNAemi'ydi, CMV ile ilişkili olabilecek hiç bir klinik hastalık tablosuna rastlanmadı. Bu durum da CMV reaktivasyonun diğer araştırmalarda da ortaya konulduğu şekilde her zaman hastalıkla sonuçlanmadığı, DNA veya antijen testleri

gibi günümüzde mevcut olan testlerin her zaman hastalığa işaret etmediğini göstermektedir.

Nguyen'in çalışmasında ALL ve AML'de CMV hastalığı sıklığı farklı bulunmamıştır (%2,5'a karşılık %2,2). Han'ın epidemiyolojik çalışmasında ise AML'de antijenemi %4 oranında saptanmıştır.[1-3, 39, 47] Bizim hasta grubumuzda da benzer şekilde AML hastaları arasında CMV enfeksiyon oranı %2'dir. Hem Han'ın hem de bizim çalışmamızdaki AML ve ALL arasındaki enfeksiyon sıklığı açısından belirgin farklara bakıldığı zaman kandan monitörizasyon tekniklerinin ana tanı metodu olarak kullanıldığı çalışmalarda ALL hastalarında antijenemi, viremi veya DNAemi'nin anlamlı olarak daha sık saptandığı görülmektedir. Buna karşılık, bazı serilerde AML'de bizim saptadığımız oranlardan daha yüksek sıklıkta CMV enfeksiyonu bildirilmiştir. Capria ve arkadaşlarının çalışmasında, 59 AML hastasının 21'inde (%35) CMV antijenemisi pozitif bulunmuştur.[91] Chang ve arkadaşlarının yayınladığı vaka serisinde CMV enfeksiyonu olan 17 hastanın 4'ü AML, 1'i ise ALL'dir.[19] Genel olarak, AML'de neden daha az enfeksiyon geliştiği düşünüldüğünde, bu durum tedavi rejimlerinde CMV reaktivasyonunda en çok suçlanan ajan olan yüksek doz steroidlerin yer almamasına bağlanabilir.[2, 3, 19, 47, 70] Capria ve arkadaşlarının çalışması daha detaylı incelendiğinde CMV enfeksiyonu saptanan 13 AML hastasının da indüksiyon tedavisinde yüksek doz sitozin arabinozid, daunorubisin ve etoposid aldıkları, bizim çalışmamızda kullanılan kemoterapi protokollerinden belirgin olarak farklı olan protokollerin kullanıldığı görülmektedir.[91] Ancak literatürde kortikosteroidler dışında diğer kemoterapötiklerin CMV reaktivasyonu ile güçlü bir ilişkisi gösterilmemiştir.

Bizim çalışmamızda hyperCVAD tercih edilen hastalarda %21 sıklıkta CMV enfeksiyonu geliştiği gözlemlendi. Bu oran tüm hastalar içerisinde değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir risk artışı göstermekteydi ($p=0,018$); ancak bu etki ALL grubu içerisinde değerlendirildiğinde hyperCVAD'a spesifik bir artış gözlenmedi ($p=0,335$). Bilindiği gibi hyperCVAD akut lenfoblastik lösemi hastalarında tercih edilen bir protokoldür. Literatürdeki diğer araştırmalara bakıldığında Ng ve arkadaşlarının allojenik transplant alıcısı olmayan hematolojik malignitesi olan ve CMV enfeksiyonu saptanan vaka serisinde hyperCVAD alan 62 hastada %9,7 oranında CMV enfeksiyonu gözlemlenmiştir.[2] hyperCVAD her ne

kadar ALL’de kullanılan bir rejim olsa da bu çalışmada hyperCVAD alan hastaların tanısı belirtilmemiştir. Çalışmada lenfoma, multipl myelom ve KLL hastaları olmakla birlikte, CMV enfeksiyonu gelişen 6 hastanın da akut lösemisi vardır. Bu nedenle hyperCVAD’ın mı, ALL’nin mi yüksek enfeksiyon sıklığına neden olduğu konusunda bir yorum getirilememektedir. Libby ve arkadaşlarının yayınladıkları bir vaka raporunda rituksimab ile birlikte hyperCVAD’ın kullanıldığı lenfoblastik lösemi hastasında CMV retinitisi gözlemlenmiştir.[71] Taha ve arkadaşlarının yayınladıkları diğer bir vaka raporunda ALL tanısı alıp CALGB protokolü başlanan ancak sonrasında L-asparajinaz ile ciddi hepatik toksisite gözlemlenen hastanın rejimi hyperCVAD’a değiştirilmiş. 4 siklus hyperCVAD alan hastanın sonrasında CMV retinitisi saptanmıştır.[70] Sonuçta hem literatür hem de bizim çalışmamız dikkate alındığında ALL’nin kendisinin mi, yoksa hyperCVAD protokolünün mü CMV enfeksiyonu riskini arttırdığı belirsizdir. Bununla ilgili yorum getirebilmek için daha fazla sayıda ALL hastasının olduğu çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

HyperCVAD protokolünde CMV reaktivasyonundan en çok siklofosfamid (300 mg/m², 1.,2.,3. günler 12 saatte bir) ve deksametazon (40 mg/gün 1-4. günler ve 11-14. günler) suçlanmaktadır. Steroid tedavisinin CMV virüs reaktivasyonunu artırdığı iyi bilinmektedir.[2, 3, 19, 47, 70] Bizim çalışmamızda, çalışmalarda farklı farklı kümülatif dozlar kullanılmakla birlikte, >700 mg esas olarak kabul edilmiştir. [92] İndüksiyon grubundaki CMV DNAemi (+) 4 hastanın 3’ünde kümülatif steroid tedavi dozu >700 mg olarak saptanırken, konsolidasyonda 5 hastanın 3’ünde steroid kullanımı söz konusuydu; ancak 2 ‘sinde >700 mg kümülatif doza ulaşılmıştı. Konsolidasyon döneminde steroid almayan hastalar, kemoterapi protokolleri gereğince >60 gün öncesinde >700 mg kümülatif steroid kullanmışlardı. Bizim çalışmamızda ALL hastalarında yüksek doz steroid tedavilerinin kullanıldığı CALGB ve BFM 95 gibi rejimlerde sırasıyla %11,1 ve %25 gibi reaktivasyon oranları gözlemledik. Ancak vaka sayımızın az olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bizim çalışmamızda ALL’si olan hastalarda kullanılan 3 rejimde de siklofosfamid yer alıyordu ve siklofosfamid alan hastalarda %17,1 (p=0,006) oranında CMV enfeksiyonu saptandı. Bu oran aynı hyperCVAD alan hastalarda olduğu gibi sadece ALL grubunda değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlılığını yitirmekteydi. Literatüre bakıldığı zaman Nguyen ve arkadaşlarının

çalışmasındaki 61 CMV enfeksiyonlu hastanın 17'si yüksek doz siklofosfamid tedavisi almıştır.[3] Yalnız bu çalışmada dikkat edilmesi gereken noktalardan biri, hasta popülasyonunun sadece akut lösemililerden oluşmadığı, lenfoma ve KLL hastalarını da içerdiği'dir. Siklofosfamid alan 17 hastanın altta yatan hastalıkları konusunda herhangi bir bilgi yoktur. Chang ve arkadaşlarının CMV enfeksiyonu olan transplant alıcısı olmayan vakalardan oluşan serilerinde 17 hastanın 8'inin kemoterapi rejimlerinde siklofosfamid mevcuttu.[19] Hem bizim çalışmamız hem de literatürdeki diğer çalışmalardan hareketle siklofosfamid alan hastalarda bir risk artışı olduğu düşünülebilir; ancak mutlaka bu etkinin rejimlerde kullanılan diğer ajanlar olan kortikosteroidler veya KLL'deki FCR (fludarabin, siklofosfamid ve rituksimab) ajanlarından ve altta yatan hastalıktan bağımsız etkiler olduğu vaka kontrol çalışmaları ile gösterilmelidir.

Çalışmamızdaki bir diğer sonuç tüm CMV enfeksiyonlarının 55 yaş altı hastalarda görülmesidir. Bu bulgu ALL'nin özellikle genç hasta grubunda gözlenmesi nedeniyle koincidental olabileceği gibi, 55 yaş üstü hastaların sağkalımının daha kısa olması ve CMV enfeksiyonu gelişimi için daha uzun süreli immunsupresan tedavi almak gerekliliği ile ilişkili olabilir.[93, 94] Son yıllarda kanser tedavisinde meydana gelen gelişmeler, yeni kemoterapi ajanlarının kullanımı ve daha yoğun immunsupresyon neticesinde CMV reaktivasyonu bu hasta grupları içerisinde önemli bir sorun haline gelmiştir. Ancak bizim çalışmamızdan farklı olan sonuçlar da mevcuttur. Nguyen ve arkadaşlarının 61 CMV pnömonisini içeren çalışmasında hastaların %74'ü 45 yaşın üzerinde, Chang ve arkadaşlarının vaka serilerinde ise 17 hastanın 11'i >55 yaş grubundaydı.[1-3, 19]

Nguyen ve arkadaşlarının çalışmasında CMV enfeksiyonu gelişen vakaların %59'u relaps ya da refrakter iken, bizim çalışmamızda bu oran 1. indüksiyon tedavisine refrakter olanları da dahil edince %44,4'dü; ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ng'nin çalışmasında ise 36 hastanın %64'ü 2 veya daha fazla tedavi almıştı.[2, 3] Bu açıdan incelendiğinde relaps/refrakter vakaların daha fazla immunsupresyona maruz kaldıkları ve daha uzun süreli lenfopenik ve nötropenik oldukları düşünülünce CMV enfeksiyonunun bu kişilerde daha sık gözlemlenmesi beklenebilir. Diğer taraftan bizim çalışmamızda 1. indüksiyon tedavisi sonrasında refrakter olan 54 vakanın daha detaylı incelemesinde, 32 vakanın başka protokol

alamadığı 18 vakanın ise sadece 2. indüksiyon tedavisini aldığı gözlemlendi. CMV reaktivasyonunda altta yatan hastalığın durumunun doğrudan etkili olup olmadığı tartışmalıdır. Bunun aydınlatılması için daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Çalışmalarda sık bahsedilen ajanlardan olan fludarabin bizim çalışmamızda sadece 3 epizodda kullanılmıştı.[18] Bu hastaların hiç birinde infeksiyon gözlenmedi. Nguyen ve arkadaşlarının çalışmasında CMV pnömonisi olan 61 hastanın 37'si fludarabin almıştı; ancak 2136 hastanın incelendiği bu çalışmada payda (kaç hastanın fludarabin aldığı) bilinmemektedir. Fludarabin alan 18 hasta akut lösemili, diğer hastalar ise KLL hastasıydı. Bizim çalışmamızda bu ajanın risk faktörü olarak gözükmemesinin nedeni çok az sayıda vakanın bu ajanı alması olduğu düşünülebilir.

Sitozin arabinozid bizim çalışmamızda istatistiksel açıdan CMV infeksiyonu risk artışına neden olmamıştır. Literatür incelendiğinde Chang ve arkadaşlarının vaka serilerinde 2'si antijenemi, 2'si CMV hastalığı olmak üzere 4 vakadan bahsedilmektedir.[19] Capria ve arkadaşlarının prospektif olarak 69 AML hastasında yaptıkları antijenemi monitörizasyon çalışmalarında ise yüksek doz ve standart doz ARA-c olarak gruplandıkları zaman, yüksek doz grubunda 28 hastanın 13'ünde (%46) infeksiyon gözlemlenirken, standart doz grubunda 31 hastanın 8'inde (%25) infeksiyon saptanmış, bu iki grup arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.[91] Bizim çalışmamızda da ARA-c tedavisi alan hastaları doz gruplarına ayırdığımız zaman anlamlı farklar elde etmedik. ARA-c'nin muhtemel infeksiyon riski ile ilgili yorum yapmak güçtür. Gerek AML gerekse ALL'de kullanılan hemen bütün protokoller içerisinde mevcuttur. Bu nedenle böyle bir vaka kontrol çalışması tasarlamak da zordur. ARA-c ile ilgili risk değerlendirmesi için dozlarını farklı sınıflara ayırıp, kümülatif dozlar açısından değerlendirme yapmak bu açıdan yapılacak çalışmalarda daha uygun bir yaklaşım olabilir.[19, 91, 95]

Bizim çalışmamızın belki de en önemli sonucu, vakaların tamamının DNAemi şeklinde olmasıdır. Ng ve arkadaşlarının çalışmasında 36 hastanın 7'sinde kanıtlanmış CMV hastalığı saptanmış olup bunların hiçbiri akut lösemi hastası değildir. Olası CMV hastalığı tanısı ile tedavi edilen 8 hasta akciğer grafisindeki bulgular, nedeni açıklanamayan ateş, karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk gibi bulguları mevcut olması nedeniyle preemtif tedavi almışlardır.[2] Chang ve

arkadaşlarının vaka serilerinde ise 7 akut lösemi epizodundan 4'ünün CMV hastalığı diğer 3'ünün ise antijenemi şeklinde olduğu bildirilmiştir. Capria ve arkadaşlarının çalışmalarında ise 21 hastanın 16'sına antiviral tedavi verilmiş; bu hastalardan sadece 1'inde CMV pnömonisi gelişmiştir.[19, 91] Ljungman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da infeksiyonu olan hastaların hiçbirine tedavi verilmemiş. 2 şüpheli hasta, hastalık gelişimi açısından takip edilmiş ve nötropeni durumunun toparlaması ile kliniklerinin toparladığı gözlemlenmiştir.[95]

Bu noktada kimlerin tedavi edilmesi gerektiği ve bu açıdan belirleyici risk faktörleri nelerdir sorusu akla gelmektedir.

Allojenik KİT hastalarında preemtif strateji oldukça efektif olarak kullanılan bir stratejidir. Bu strateji tamamen CMV'nin kanda mevcudiyetine bağlıdır. Kantitatif PCR yöntemleri özellikle bu hasta grubunda preemtif tedavi stratejisinde temel dayanak olarak kullanılır. Yüksek sensitivitesi, kantitatif olması nedeniyle tedavi izlem olanağı sunmaları önemli bir avantajlarıdır. Ancak hangi hastalar tedavi edilecek, hangi hastalar hastalık geliştirmek açısından yüksek riskli, hangi virüs yükünde tedaviye başlamak gerekli gibi konularda bu yöntemler halen net değildir. Virüs yükü açısından bakıldığında, preemtif tedaviye başlamak için eşik virüs yükü metod ve kullanılan kit ile ilişkilidir. Ayrıca CMV çoğalmasının ikiye katlanma hızı çalışmalarda 1-2 gün bulunmuştur. Bu katlanma hızı hastanın immunsupresyon derecesi ile doğrudan ilişkilidir. Yoğun immunsupresyon durumunda daha hızlı ikiye katlanma olur. Bu nedenle de altta yatan hastalık, hastaya ilişkili faktörler nedeniyle de semptomatik infeksiyon gelişimi açısından eşik bir değer belirlemek güçtür. Emery ve arkadaşlarının renal, karaciğer ve kemik iliği transplant alıcılarında yaptıkları çalışmalarda CMV hastalığı gelişimi açısından en güçlü ilişkinin başlangıç CMV virüs yükü değeri ile olduğu gösterilmiştir.[96] Bunun yanında bu çalışmada CMV virüs yükünün yükselme hızının da hastalık gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Başlangıç virüs yükü 4 log 10 genom/ml olan bir hastanın 0,1 log 10 genom/ml günlük artışı olması durumunda %16 oranında, 0,4 log 10 artış olursa %40 oranında hastalık geliştiği gösterilmiştir. Bunun yanında, Limaye ve arkadaşlarının allojenik KİT hastalarında yaptıkları çalışmada hastalık geliştiren 15 hastanın 14'ünde plazmada DNA tespit edilirken, kontrol grubunda 33 hastanın sadece 5'inde DNA mevcuttur.[97] Bu çalışmada >1000 kopya/ml'nin preemtif

tedavi edilmesi önerilmekle birlikte DNAemi saptanmadan hastalık gelişen vaka da vardır. Araştırmacılar kendi merkezlerinde farklı virüs yükü eşiğini preemtif tedavi açısından kullanmaktadır. Smith ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada belirttikleri üzere, Mayo Klinik, Rochester, Minnesota’da, renal transplant alıcılarında >5000 kopya/ml, allojenik KİT hastalarında >1000 kopya/ml eşik değer kabul edilmektedir.[98] Khoury ve arkadaşlarının renal transplant hastalarında yaptıkları çalışmada preemtif tedaviye başlamak için eşik değerleri >2000 kopya/ml’dir.[99] Çalışmalarda organ transplant alıcılarında netleşen en önemli bulgu semptomatik CMV hastalığı gelişenlerin CMV virüs yükleri asemptomatik olanlara göre daha yüksektir; ancak bu durum allojenik KİT hastalarında gösterilememiştir. Öte yandan, akut lösemilerde preemtif stratejinin mi kullanılması gerektiği yoksa semptomatik olanlara mı tedavi verilmesi gerektiğini inceleyen herhangi bir yayın yoktur. Bizim hasta grubumuzda CMV viremisi saptanan 9 hastanın 4’ü tedavi aldı. İndüksiyon grubunda CMV viremisi saptanan 4 hastadan 2’si (vaka 1 ve 3), konsolidasyon grubunda 5 hastadan 3’ünde (vaka 1, 2 ve 5) virüs yükünün tedavisiz düşmesi, hastanın herhangi bir semptomu olmaması “transient” viremi olabileceğini akla getirmektedir. Konsolidasyon grubundaki vaka 3 ise belki de bu grubun en tartışmaya açık hastasıdır. ALL tanısı olan, siklofosfamid ve yüksek doz steroid gibi CMV reaktivasyonu açısından risk doğuran tedavileri alan ve karaciğer transaminazlarında yükseklik saptanan hastanın ardışık 2 virüs yükü yüksek gelmiş, ve 2. ölçümde hastanın virüs yükünde belirgin artış olmuştur. Bu hastaya tedavi verilmemiştir. Hastanın virüs yükü kendiliğinden negatifleşmiş, karaciğer fonksiyon testleri ise almakta olduğu dasatinibe bağlanmış ve doz düşürülerek takip edilmiştir. Sonrasında karaciğer fonksiyon testleri tamamen gerilemiştir.

Çalışmamız, indüksiyon veya konsolidasyon tedavisi alan KİT yapılmamış akut lösemili hastalarda CMV monitorizasyonun maliyet-etkinliği araştıran ilk çalışmadır. Literatürde bu tarz bir takip için akut lösemi hastalarında yapılmış herhangi bir maliyet etkinlik analizi mevcut değildir. Renal transplant alıcıları, allojenik KİT alıcıları ve AIDS hastalarında preemtif strateji belirlenecekse PCR en maliyet etkin metod olarak gözükmemektedir ve efektiftir.[100] Bizim çalışmamızın sonuçları ile sürveyans çalışmasının akut lösemi grubunda maliyet etkin olmadığı net olarak görülmektedir. İndüksiyon döneminde bir vaka yakalanması adına harcanan

toplam maliyet 30.747 TL'yken, konsolidasyon döneminde ise bu miktar 16.095 TL idi. Hem indüksiyon hem konsolidasyon ortalamasına bakıldığı zaman bir vaka saptamak için harcanan maliyet 22.607 TL'ye denk gelmekteydi.

Çalışmamızın bir eksikliği, hastaların HIV enfeksiyonu açısından serolojilerinin incelenmemesidir. Bilindiği gibi HIV enfeksiyonlarında CD 4 T lenfositlerinin $<50/\text{mm}^3$ olması enfeksiyona yatkınlık açısından en önemli risk faktörüdür. Öte yandan, subgruplar dahil T lenfosit düzeylerinin izleminin yapılmaması bir diğer eksikliktir. Hematolojik malignitelerde CMV enfeksiyonlarında risk artışına en çok neden olan ajanlar arasında adı geçen fludarabin, alemtuzumab (anti CD 52), 2-klorodeoksiadenozinin hastaların lenfosit popülasyonlarında uzun süreli depresyonlara neden olarak risk artışına neden oldukları üzerinde durulmaktadır.[2, 3, 18, 21] Bunun yanında yine iyi bilinen bir risk faktörü olan orta ve yüksek doz steroidlerin de T lenfosit subsetlerinde azalmaya neden olduğu özellikle bu depresan etkinliğin CD 4 T lenfositlerde belirgin olduğu bilinmektedir.[101]

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Son yıllarda kanser tedavisindeki gelişmeler, kanser tedavisinde uzamış sağkalım ve yeni uygulamaya giren fludarabin, alemtuzumab (anti CD 52), 2-klorodeoksiadenozin gibi ajanlarla uzamış T lenfosit depresyonu, yüksek doz siklofosfamid, steroid gibi ajanlar neticesinde daha belirgin immunsupresyon oluşmaktadır. CMV enfeksiyonu bu açıdan önemlidir.

Bizim çalışmamızda akut lösemi hastalarının indüksiyon ve konsolidasyon dönemleri, CMV reaktivasyon sıklığı ve varsa risk faktörleri açısından incelenmiştir. ALL tanısı, hyperCVAD protokolü kullanımı, ve siklofosfamid kullanımının CMV enfeksiyonu riskini arttırdığı ortaya konulmuştur. Bunun yanında literatürde risk faktörleri içerisinde net bir yeri olan steroidler bizim çalışmamızda, muhtemel vaka sayısı az olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı bir artış oluşturmamıştır. Çalışmamızda enfeksiyon gelişen hastaların tamamı DNAemi şeklinde olup, hiçbir hastada klinik enfeksiyon gösterilememiştir.

Çalışmamızın tüm sonuçları göz önünde bulundurulduğunda her ne kadar belirli bir popülasyonda risk artışı gözükse bile, bu hastaların pre-emptif tedavisinin gerekip gerekmediği belirsizdir. CMV DNAemisi saptanan 9 hastamızın 5'inde virüs yükü tedavisiz düşmüş ve her hangi bir sorun izlenmemiştir. CMV DNAemisi için monitorizasyonun maliyet etkin olmadığı da hesaba katılırsa bu stratejinin doğru olmadığı görülmektedir.

Tüm bu nedenler birlikte düşünüldüğünde, ALL hastalarında CMV monitorizasyonuna ilişkin kararı vermek için daha fazla veri gerekliliği olduğu düşünülmekle birlikte, AML hastalarının klinik olarak değerlendirilmesi, semptomatik CMV enfeksiyonu düşündüren herhangi bir semptom olması halinde (antibakteriyel, antifungal etkeni gösterilemeyen ateş, açıklanamayan hepatit tablosu, nefes darlığı, pnömoni, karın ağrısı, ishal vb.) tetkik edilmesi ve hastanın kliniğine göre antiviral tedavi kararının verilmesi daha uygun olacaktır. Gelecekte kemoterapötiklerin CMV reaktivasyonuna etkisi konusunda daha fazla veri elde edilmesi, hastaların CD4 ve CD8 lenfosit sayılarıyla CMV enfeksiyonunun semptomatik hastalığa dönüşüm riskinin belirlenmesi, hangi hastalarda CMV monitorizasyonun ve pre-emptif tedavi yaklaşımının yararlı olacağını açıklığa kavuşturacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Han, X.Y., *Epidemiologic analysis of reactivated cytomegalovirus antigenemia in patients with cancer*. Journal of clinical microbiology, 2007. 45(4): p. 1126-32.
2. Ng, A.P., et al., *Cytomegalovirus DNAemia and disease: incidence, natural history and management in settings other than allogeneic stem cell transplantation*. Haematologica, 2005. 90(12): p. 1672-9.
3. Nguyen, Q., et al., *Cytomegalovirus pneumonia in adults with leukemia: an emerging problem*. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America, 2001. 32(4): p. 539-45.
4. Brennan, D.C., *Cytomegalovirus in renal transplantation*. Journal of the American Society of Nephrology : JASN, 2001. 12(4): p. 848-55.
5. Shenk, T. and M. Stinski, *Human cytomegalovirus*. Current topics in microbiology and immunology, 2008, Berlin: Springer. xiii, 475 p.
6. Richman, D.D., R.J. Whitley, and F.G. Hayden, *Clinical virology*. 3rd ed 2009, Washington, DC: ASM Press. xvi, 1375 p., 24 p. of plates.
7. Yanada, M., et al., *Long-term outcomes for unselected patients with acute myeloid leukemia categorized according to the World Health Organization classification: a single-center experience*. European journal of haematology, 2005. 74(5): p. 418-23.
8. Lesprit, P., et al., *Use of the cytomegalovirus (CMV) antigenemia assay for the rapid diagnosis of primary CMV infection in hospitalized adults*. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America, 1998. 26(3): p. 646-50.
9. Ho, M., *Epidemiology of cytomegalovirus infections*. Reviews of infectious diseases, 1990. 12 Suppl 7: p. S701-10.
10. Staras, S.A., et al., *Seroprevalence of cytomegalovirus infection in the United States, 1988-1994*. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America, 2006. 43(9): p. 1143-51.
11. Bate, S.L., S.C. Dollard, and M.J. Cannon, *Cytomegalovirus seroprevalence in the United States: the national health and nutrition examination surveys, 1988-2004*.

Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America, 2010. 50(11): p. 1439-47.

12. Söderberg-Naucler C, F.K., Nelson JA, *Reactivation of latent human cytomegalovirus by allogenic stimulation of blood cells from healthy donors*. Cell, 1997. 91(1): p. 119-126.

13. Ljungman, P., et al., *Management of CMV infections: recommendations from the infectious diseases working party of the EBMT*. Bone marrow transplantation, 2004. 33(11): p. 1075-81.

14. Meijer, E., G.J. Boland, and L.F. Verdonck, *Prevention of cytomegalovirus disease in recipients of allogeneic stem cell transplants*. Clinical microbiology reviews, 2003. 16(4): p. 647-57.

15. Zaia, J.A., *Prevention and management of CMV-related problems after hematopoietic stem cell transplantation*. Bone marrow transplantation, 2002. 29(8): p. 633-8.

16. Bilgrami, S., et al., *Cytomegalovirus viremia, viruria and disease after autologous peripheral blood stem cell transplantation: no need for surveillance*. Bone marrow transplantation, 1999. 24(1): p. 69-73.

17. Offidani, M., et al., *Infectious complications after autologous peripheral blood progenitor cell transplantation followed by G-CSF*. Bone marrow transplantation, 1999. 24(10): p. 1079-87.

18. Carpiuc, I., et al., *Segmental coecal cytomegalovirus colitis during fludarabine, cytarabine and mitoxantrone induction chemotherapy for myelodysplastic syndrome*. Leukemia & lymphoma, 2002. 43(8): p. 1701-3.

19. Chang, H., et al., *Cytomegalovirus infection in non-transplant patients with hematologic neoplasms: a case series*. Chang Gung medical journal, 2011. 34(1): p. 65-74.

20. Wade, J.C., *Viral infections in patients with hematological malignancies*. Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program, 2006: p. 368-74.

21. Angarone, M., *Epidemiology and prevention of viral infections in patients with hematologic malignancies*. *Infectious disorders drug targets*, 2011. 11(1): p. 27-33.
22. Torres, H.A., et al., *Fatal cytomegalovirus pneumonia in patients with haematological malignancies: an autopsy-based case-control study*. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 2008. 14(12): p. 1160-6.
23. Bodey, G.P., et al., *Cytomegalic Inclusion Disease in Patients with Acute Leukemia*. *Annals of internal medicine*, 1965. 62: p. 899-906.
24. Jordan, M.C., et al., *Association of cervical cytomegaloviruses with venereal disease*. *The New England journal of medicine*, 1973. 288(18): p. 932-4.
25. Evans, A.S., *Infectious mononucleosis and related syndromes*. *The American journal of the medical sciences*, 1978. 276(3): p. 325-39.
26. Adler, S.P., *Molecular epidemiology of cytomegalovirus: viral transmission among children attending a day care center, their parents, and caretakers*. *The Journal of pediatrics*, 1988. 112(3): p. 366-72.
27. Pass, R.F., et al., *Young children as a probable source of maternal and congenital cytomegalovirus infection*. *The New England journal of medicine*, 1987. 316(22): p. 1366-70.
28. Pass, R.F. and C. Hutto, *Group day care and cytomegaloviral infections of mothers and children*. *Reviews of infectious diseases*, 1986. 8(4): p. 599-605.
29. Remington, J.S., *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. 7th ed2011, Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier. xiv, 1260 p.
30. Prince, A.M., et al., *A serologic study of cytomegalovirus infections associated with blood transfusions*. *The New England journal of medicine*, 1971. 284(20): p. 1125-31.
31. Schnitzler, M.A., et al., *The association of cytomegalovirus sero-pairing with outcomes and costs following cadaveric renal transplantation prior to the introduction of oral ganciclovir CMV prophylaxis*. *American journal of*

transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons, 2003. 3(4): p. 445-51.

32. Tolpin, M.D., et al., *Transfusion transmission of cytomegalovirus confirmed by restriction endonuclease analysis*. The Journal of pediatrics, 1985. 107(6): p. 953-6.

33. Blackman, J.A., J.R. Murph, and J.F. Bale, Jr., *Risk of cytomegalovirus infection among educators and health care personnel serving disabled children*. The Pediatric infectious disease journal, 1987. 6(8): p. 725-9.

34. Hamprecht, K., et al., *Epidemiology of transmission of cytomegalovirus from mother to preterm infant by breastfeeding*. Lancet, 2001. 357(9255): p. 513-8.

35. Fisher, S., et al., *Human cytomegalovirus infection of placental cytotrophoblasts in vitro and in utero: implications for transmission and pathogenesis*. Journal of virology, 2000. 74(15): p. 6808-20.

36. Reynolds, D.W., et al., *Maternal cytomegalovirus excretion and perinatal infection*. The New England journal of medicine, 1973. 289(1): p. 1-5.

37. Stowell, J.D., et al., *Cytomegalovirus survival on common environmental surfaces: opportunities for viral transmission*. The Journal of infectious diseases, 2012. 205(2): p. 211-4.

38. Horwitz, C.A., et al., *Clinical and laboratory evaluation of cytomegalovirus-induced mononucleosis in previously healthy individuals. Report of 82 cases*. Medicine, 1986. 65(2): p. 124-34.

39. Ljungman, P., et al., *Management of CMV, HHV-6, HHV-7 and Kaposi-sarcoma herpesvirus (HHV-8) infections in patients with hematological malignancies and after SCT*. Bone marrow transplantation, 2008. 42(4): p. 227-40.

40. Klemola, E., et al., *Infectious-mononucleosis-like disease with negative heterophil agglutination test. Clinical features in relation to Epstein-Barr virus and cytomegalovirus antibodies*. The Journal of infectious diseases, 1970. 121(6): p. 608-14

41. Porath, A., et al., *Cytomegalovirus mononucleosis--a report of 70 cases in a community hospital*. Israel journal of medical sciences, 1987. 23(4): p. 268-73.

42. Begovac, J., I. Soldo, and V. Presecki, *Cytomegalovirus mononucleosis in children compared with the infection in adults and with Epstein-Barr virus mononucleosis*. The Journal of infection, 1988. 17(2): p. 121-5.
43. Cohen, J.I. and G.R. Corey, *Cytomegalovirus infection in the normal host*. Medicine, 1985. 64(2): p. 100-14.
44. Klemola, E., *Hypersensitivity reactions to ampicillin in cytomegalovirus mononucleosis*. Scandinavian journal of infectious diseases, 1970. 2(1): p. 29-31.
45. Pullen, H., N. Wright, and J.M. Murdoch, *Hypersensitivity reactions to antibacterial drugs in infectious mononucleosis*. Lancet, 1967. 2(7527): p. 1176-8.
46. Eddleston, M., et al., *Severe cytomegalovirus infection in immunocompetent patients*. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America, 1997. 24(1): p. 52-6.
47. A. L. Corona-Nakamura, M.J.A.-M., *Management of CMV-Associated Diseases in Immunocompromised Patients*. Manifestations of Cytomegalovirus Infection, ed. P.P.P. (Ed.)2013.
48. Duvall, C.P., et al., *Recovery of cytomegalovirus from adults with neoplastic disease*. Annals of internal medicine, 1966. 64(3): p. 531-41.
49. Anderlini, P., et al., *Causes of initial remission induction failure in patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes*. Leukemia, 1996. 10(4): p. 600-8.
50. Siegal, D.S., N. Hamid, and B.A. Cunha, *Cytomegalovirus colitis mimicking ischemic colitis in an immunocompetent host*. Heart & lung : the journal of critical care, 2005. 34(4): p. 291-4.
51. Patra, S., et al., *Cytomegalovirus infection of the human gastrointestinal tract*. Journal of gastroenterology and hepatology, 1999. 14(10): p. 973-6.
52. Goodgame, R.W., *Gastrointestinal cytomegalovirus disease*. Annals of internal medicine, 1993. 119(9): p. 924-35.
53. Kaufman, H.S., et al., *Cytomegaloviral enterocolitis: clinical associations and outcome*. Diseases of the colon and rectum, 1999. 42(1): p. 24-30.

54. Papadakis, K.A., et al., *Outcome of cytomegalovirus infections in patients with inflammatory bowel disease*. The American journal of gastroenterology, 2001. 96(7): p. 2137-42.
55. Hingmire S S, B.G., Bakshi A, Desai S, Nair R, Gupta S, Parikh P M., *Cytomegalovirus oesophagitis in a patient with non-hodgkin's lymphoma*. Indian Journal of Medical Microbiology, 2008. 26(1): p. 79-80.
56. W. Li, H.F., L. Yiping, *Postural epigastric pain as a sign of Cytomegalovirus Gastritis in Renal Transplant Recipients: A Case-Based Review*. Transplantation Proceedings, 2009. 41(9): p. 3956-3958.
57. Ohata J, M.M., Yamashita T, Tojo A, Tani K, Asano S, *CD 4/CD 8 double-positive adult T cell Leukemia with preceding cytomegaloviral gastroenterocolitis*. International Journal of Hematology, 1999. 69(2): p. 92-95.
58. Furukawa Y, N.H., Sakamoto S, Miura Y, *Cytomegalovirus gastritis as an initial manifestation of a patient with adult T-cell leukemia*. Acta Hematologica, 1988. 80(4): p. 216-218.
59. Chamberlain, R.S., et al., *Ileal perforation caused by cytomegalovirus infection in a critically ill adult*. Journal of clinical gastroenterology, 2000. 30(4): p. 432-5.
60. Yu-Min Yeh, Y.-P.C., Hung-Chang Wu, Wu-Chou Su, Tsai-Yun Chen, *Cytomegalovirus-related neutropenic enterocolitis with negative CMV antigenemia as the initial presentation in an acute myeloid leukemia patient*. Annals of hematology, 2009. 88(3): p. 279-280.
61. Ljungman, P., P. Griffiths, and C. Paya, *Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients*. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America, 2002. 34(8): p. 1094-7.
62. Saito, M., et al., *Hemorrhagic cytomegalovirus colitis in a postoperative colon cancer patient*. Case reports in oncology, 2013. 6(1): p. 109-13.
63. Riva, G., et al., *Cytomegalovirus and Clostridium Difficile co-infection in severe ulcero-hemorrhagic colitis during induction chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia*. Haematologica, 2005. 90(1): p. ECR01.

64. Hoshino, T., et al., *[Clinical profiles of 7 patients with chronic myelogenous leukemia or Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia treated with dasatinib]*. [Rinsho ketsueki] The Japanese journal of clinical hematology, 2010. 51(3): p. 181-8.
65. Andrews, C.N. and P.L. Beck, *Octreotide treatment of massive hemorrhage due to cytomegalovirus colitis*. Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie, 2003. 17(12): p. 722-5.
66. Wei, S.C., et al., *Endoscopy in acquired immunodeficiency syndrome patients with diarrhea and negative stool studies*. Gastrointestinal endoscopy, 2000. 51(4 Pt 1): p. 427-32.
67. Einsele, H., et al., *Incidence of local CMV infection and acute intestinal GVHD in marrow transplant recipients with severe diarrhoea*. Bone marrow transplantation, 1994. 14(6): p. 955-63.
68. Clarke, J., et al., *Cytomegalovirus granulomatous hepatitis*. The American journal of medicine, 1979. 66(2): p. 264-9.
69. Bonkowsky, H.L., R.V. Lee, and G. Klatskin, *Acute granulomatous hepatitis. Occurrence in cytomegalovirus mononucleosis*. JAMA : the journal of the American Medical Association, 1975. 233(12): p. 1284-8.
70. Taha, R., et al., *Two Ocular Infections during Conventional Chemotherapy in a Patient with Acute Lymphoblastic Leukemia: A Case Report*. Case reports in oncology, 2010. 3(2): p. 234-239.
71. Libby, E., et al., *Cytomegalovirus retinitis during chemotherapy with rituximab plus hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2010. 28(32): p. e661-2.
72. Gallant, J.E., et al., *Incidence and natural history of cytomegalovirus disease in patients with advanced human immunodeficiency virus disease treated with zidovudine. The Zidovudine Epidemiology Study Group*. The Journal of infectious diseases, 1992. 166(6): p. 1223-7.

73. Arribas, J.R., et al., *Cytomegalovirus encephalitis*. *Annals of internal medicine*, 1996. 125(7): p. 577-87.
74. Lee, S., et al., *Cytomegalovirus ventriculoencephalitis after unrelated double cord blood stem cell transplantation with an alemtuzumab-containing preparative regimen for Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia*. *Journal of Korean medical science*, 2010. 25(4): p. 630-3.
75. Le Clech, L., et al., *Severe CMV complication following maintenance therapy with rituximab*. *BMJ case reports*, 2013. 2013.
76. Duchowny, M., L. Caplan, and G. Siber, *Cytomegalovirus infection of the adult nervous system*. *Annals of neurology*, 1979. 5(5): p. 458-61.
77. Lopez-Contreras, J., et al., *Disseminated cytomegalovirus infection in an immunocompetent adult successfully treated with ganciclovir*. *Scandinavian journal of infectious diseases*, 1995. 27(5): p. 523-5.
78. Tyler, K.L., R.A. Gross, and G.D. Cascino, *Unusual viral causes of transverse myelitis: hepatitis A virus and cytomegalovirus*. *Neurology*, 1986. 36(6): p. 855-8.
79. Chou, S., *Newer methods for diagnosis of cytomegalovirus infection*. *Reviews of infectious diseases*, 1990. 12 Suppl 7: p. S727-36.
80. Wreghitt, T.G., et al., *Cytomegalovirus infection in immunocompetent patients*. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 2003. 37(12): p. 1603-6.
81. Klemola, E., et al., *Cytomegalovirus mononucleosis in previously healthy individuals. Five new cases and follow-up of 13 previously published cases*. *Annals of internal medicine*, 1969. 71(1): p. 11-9.
82. Zurlo, J.J., et al., *Lack of clinical utility of cytomegalovirus blood and urine cultures in patients with HIV infection*. *Annals of internal medicine*, 1993. 118(1): p. 12-7.
83. Gandhi, M.K. and R. Khanna, *Human cytomegalovirus: clinical aspects, immune regulation, and emerging treatments*. *The Lancet infectious diseases*, 2004. 4(12): p. 725-38.

84. van der Bij, W., et al., *Comparison between viremia and antigenemia for detection of cytomegalovirus in blood*. Journal of clinical microbiology, 1988. 26(12): p. 2531-5.
85. Degre, M., et al., *Detection of human cytomegalovirus (HCMV) pp67-mRNA and pp65 antigenemia in relation to development of clinical HCMV disease in renal transplant recipients*. Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2001. 7(5): p. 254-60.
86. Navalpotro, D., C. Gimeno, and D. Navarro, *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*. Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology, 2006. 35(2): p. 193-6.
87. Goodrich, J.M., et al., *Ganciclovir prophylaxis to prevent cytomegalovirus disease after allogeneic marrow transplant*. Annals of internal medicine, 1993. 118(3): p. 173-8.
88. Prentice, H.G., 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 transplantation, 1997. 19(2): p. 129-33.
89. Winston, D.J., et al., *Randomized comparison of oral valganciclovir and intravenous ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease after allogeneic bone marrow transplantation*. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America, 2003. 36(6): p. 749-58.
90. Winston, D.J., 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(11): p. 5403-10.

91. Capria, S., et al., *Prospective cytomegalovirus monitoring during first-line chemotherapy in patients with acute myeloid leukemia*. Journal of medical virology, 2010. 82(7): p. 1201-7.
92. Stuck, A.E., C.E. Minder, and F.J. Frey, *Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids*. Reviews of infectious diseases, 1989. 11(6): p. 954-63.
93. Çağırğan, S., *YAŞLI AKUT MİYELOSİTER LÖSEMİ TEDAVİSİ*. THD Akut Lösemi Kurs Kitabı2006. 58-9.
94. Z., B., *İLERİ YAŞ HASTALARDAKİ AKUT LENFOBLASTİK LEUKEMİA TEDAVİSİ*. THD Akut Lösemi Kurs Kitabı2006. 64-7.
95. Ljungman, P., et al., *The value of CMV and fungal PCR for monitoring for acute leukaemia and autologous stem cell transplant patients*. Scandinavian journal of infectious diseases, 2005. 37(2): p. 121-7.
96. Emery, V.C., et al., *Application of viral-load kinetics to identify patients who develop cytomegalovirus disease after transplantation*. Lancet, 2000. 355(9220): p. 2032-6.
97. Limaye, A.P., et al., *Cytomegalovirus (CMV) DNA load in plasma for the diagnosis of CMV disease before engraftment in hematopoietic stem-cell transplant recipients*. The Journal of infectious diseases, 2001. 183(3): p. 377-82.
98. Smith, T.F., et al., *Quantitative real-time polymerase chain reaction for evaluating DNAemia due to cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, and BK virus in solid-organ transplant recipients*. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America, 2007. 45(8): p. 1056-61.
99. Khoury, J.A., et al., *Prophylactic versus preemptive oral valganciclovir for the management of cytomegalovirus infection in adult renal transplant recipients*. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons, 2006. 6(9): p. 2134-43.

100. Szczepura, A., et al., *Evaluation of molecular techniques in prediction and diagnosis of cytomegalovirus disease in immunocompromised patients*. Health technology assessment, 2006. 10(10): p. 1-176.

101. Haynes, B.F. and A.S. Fauci, *The differential effect of in vivo hydrocortisone on the kinetics of subpopulations of human peripheral blood thymus-derived lymphocytes*. The Journal of clinical investigation, 1978. 61(3): p. 703-7.