

Kemoterapi Almış Hematolojik Maligniteli Hastalarda CMV PCR Takibinin Önemi

The Importance of CMV PCR Monitoring in Hematologic Malignant Patients Take Chemotherapy

Zeynep Tuğba GÜVEN¹, Tevfik DÜNDAR², Serhat ÇELİK¹, Leylagül KAYNAR¹

¹ Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye

² Konya Seydişehir Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Konya, Türkiye

ÖZET

Amaç: Sitomegalovirüs (CMV), kemik iliği transplantasyonu (KİT) yapılan hastalarda asemptomatik infeksiyon veya CMV hastalığı ile seyreden mortalite ve morbiditenin iyi bilinen bir nedenidir. Hematolojik maligniteli hastalarda ise tanı esnasında veya kemoterapi aldığı sırada ortaya çıkan CMV infeksiyonunun klinik etkisi ve insidansı hakkında çok az bilgi mevcuttur. Bu çalışmanın amacı hematolojik maligniteli hastalarda rutin olarak yapılan CMV test sonuçlarını takip ederek aktif CMV infeksiyonu insidansını ve risk faktörlerini değerlendirmek, polimeraz zincir reaksiyonu yöntemiyle CMV DNA takibinin önemini belirlemektir.

Hastalar ve Yöntem: Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'na 2013-2015 yılları arasında başvuran ve lösemi veya lenfoma tanısı alan ve KİT yapılmayan 120 hematolojik maligniteli hastanın prospektif olarak incelenmesi sonucu gerçekleştirilmiştir. Hastalara kemoterapi verildikten sonra yattıkları süre boyunca haftada iki gün rutin olarak CMV PCR takibi yapıldı. CMV infeksiyonu tanısı için CMV DNA > 80 kopya/mL değeri pozitif kabul edildi. CMV DNAemi ile malignite, kemoterapi, kortikosteroid, lenfopeni ve koinfeksiyon arasındaki ilişki incelendi.

Bulgular: Yüz yirmi hastanın 72 (%60)'si erkek, 48 (%40)'i kadındı. Yaş ortalaması 49 yıl idi. Yüz yirmi hastanın CMV infeksiyonu insidansı %17.5 olarak belirlendi. Yüz seksen yatış epizodunun 20'sinde sadece CMV viremi, beşinde CMV viremi ve CMV pnömonisi (CMVp) gözlemlendi. Lösemi tanısı olan 15 (%11.8) epizodda ve lenfoma tanısı olan 10 (%18.9) epizodda CMV viremi mevcuttu (p= 0.21). Hastalara verilen kemoterapi sırası arttıkça hastalarda CMV viremi görülme sıklığında artış istatistiksel olarak anlamlı idi (p= 0.037). CMV vireminin lenfoma hastalarında rituksimab içeren kemoteraplere göre değerlendirilmesinde; rituksimab içeren kemoterapi alan hastalarda CMV viremi görülme sıklığında artış istatistiksel olarak anlamlı idi (p= 0.01). CMV viremi ile risk faktörlerinin multivaryant analizi sonucu; rituksimab ve koinfeksiyon bağımsız risk faktörü olarak saptandı.

Sonuç: Yoğun kemoterapinin uygulandığı bir dönemde CMV infeksiyonu hematoloji hastaları için ciddi bir tehdit olabilir. Özellikle rituksimab, yüksek doz steroid ve çoklu sıra kemoterapi alan koinfeksiyonu olan relaps/refrakter hematolojik maligniteli hastalarda CMV infeksiyonu göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Sitomegalovirüs; Lösemi; Lenfoma; Rituksimab; Çoklu sıra kemoterapi; Koinfeksiyon

Makale atfı: Güven ZT, Dündar T, Çelik S, Kaynar L. Kemoterapi almış hematolojik maligniteli hastalarda CMV PCR takibinin önemi. LLM Dergi 2019;3(3):60-6.

Yazışma Adresi

Uzm. Dr. Zeynep Tuğba GÜVEN

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Hematoloji Bilim Dalı,
Kayseri-Türkiye

Geliş: 15.11.2019 - **Kabul:** 21.11.2019

E-posta: drztkarabulutguven@gmail.com

ABSTRACT

Objective: Cytomegalovirus (CMV) is a reason of mortality and morbidity in patients that underwent bone marrow transplantation. There is limited information about clinical effects and incidence of CMV infection in hematologic malignant patients take chemotherapy. The aim of this study is to evaluate the incidence and risk factors of active CMV infection with screening the CMV test results and to determine the importance of the monitoring CMV DNA with polymerase chain reaction method in hematologic malignant patients.

Patients and Methods: This study is performed by investigating prospectively 120 hematologic malignant patients applied to Erciyes University, Faculty of Medicine, Hematology Department between the years 2013-2015 that diagnosed as leukemia or lymphoma and have not had bone marrow transplantation. CMV PCR monitoring applied twice a week during the time of hospitalization. CMV DNA > 80 copies/mL is accepted as positive value for diagnose. The relationship between CMV DNAemia and malignancy, chemotherapy and co-infection is examined.

Results: 72 of 120 patients were male and 48 of them were female. The average age was 49. CMV infection incidence of 120 patients was 17.5%. 20 of 180 hospitalization episodes had only CMV viremia, 5 of them CMV viremia and CMV pneumonia (CMV). Line of chemotherapy increased, the incidence of CMV viremia was statistically significant ($p=0.037$). The increase in incidence of CMV viremia that received rituximab treatment as part of chemotherapy was statistically significant ($p=0.01$). As a result of the multi-variant analysis of CMV viremia with risk factors; rituximab and co-infection were determined as independent risk factors.

Conclusion: CMV infection may become a serious threat for hematology patients in the period of chemotherapeutic regimen. Physicians; should be aware of CMV infection in relaps/refracter haematology patients that receive high dose of steroids and multiple lines of chemotherapy with co-infection, especially rituximab.

Key Words: Cytomegalovirus; Leukemia; Lymphoma; Rituximab; Multiple lines of chemotherapy; Co-infection

GİRİŞ

Sitomegalovirüs (CMV); primer infeksiyondan sonra konakta latent olarak kalır ve immünsüpresyon durumunda reaktif olabilir (1). CMV, kemik iliği transplantasyonu (KİT) yapılan hastalarda, asemptomatik infeksiyon veya pnömoni, hepatit, gastroenterit, retinit ve ensefaliti kapsayan multiorgan hastalığına neden olabilir (2-4). Bu nedenle transplantasyon yapılan hastalarda CMV için antiviral profilaksi ve preemtif tedavi stratejileri mevcuttur.

Hematolojik maligniteli hastalarda ise tanı esnasında veya kemoterapi aldığı sırada ortaya çıkan CMV infeksiyonunun klinik etkisi ve insidansı hakkında çok az bilgi mevcuttur. Bu hastalarda polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemiyle CMV DNA takibi hematoloji klinikleri tarafından yapılmaktadır. Ancak CMV DNA takibinin önemi literatürde net olarak bilinmemektedir. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji ve KİT servislerinde hematolojik maligniteli ve KİT yapılan hastalarda tedavi süresince haftada iki gün rutin olarak PCR yöntemiyle CMV DNA takibi yapılmakta ve sonucuna göre preemtif CMV infeksiyonu tedavisi planlanmaktadır.

Bu çalışmanın amacı, hematolojik maligniteli hastalarda rutin olarak yapılan CMV ilişkili test sonuçlarını takip ederek aktif CMV infeksiyonu insidansını ve risk faktörlerini değerlendirmek, PCR yöntemiyle CMV DNA takibinin önemi belirlemektir.

HASTALAR ve YÖNTEM

Bu çalışma; Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi (ERÜTF) Hematoloji Bilim Dalı'na 2013-2015 yılları arasında başvuran ve yapılan tetkikler sonucu lösemi ve lenfoma tanısı olan 120 hastanın prospektif olarak incelenmesi ve takibi sonucu gerçekleştirilmiştir. ERÜTF Etik Kurulu'ndan

2013/70 no ile çalışma için onay alınmıştır. Hastalara kemoterapi verildikten sonra yattıkları süre boyunca haftada iki gün rutin olarak CMV PCR takibi yapıldı.

CMV DNA gerçek zamanlı PCR yöntemiyle araştırıldı ve CMV infeksiyonu tanısı için CMV DNA > 80 kopya/mL değeri pozitif kabul edildi. CMV infeksiyonu; hastanın klinik izlemi, radyolojik raporları, tedavi alıp almamasına göre, kopya sayısının seyri, virüsün herhangi bir dokudan izole edilip edilmemesine göre değerlendirildi. CMV hastalığı; hastanın klinik semptomları olması, infeksiyona dair radyolojik bulguların olması veya herhangi bir organda CMV'nin gösterilmesi olarak tanımlandı. Bunun dışında kalan olgular CMV DNAemisi olarak kabul edildi.

Tüm hastalardan kemoterapi öncesi serum CMV antikorları (IgG ve IgM) ELISA yöntemiyle çalışıldı. CMV DNAemisi olan veya klinik olarak CMV hastalığı şüphesi olan hastalardan bronkoalveoler lavaj (BAL)'dan, plevral mayiden ve gaytadan PCR yöntemiyle CMV DNA'sı çalışıldı. Bu hastalara akciğer grafisi, toraks bilgisayarlı tomografi (BT) veya orbital BT çekildi. Sonuçları CMV hastalığı açısından değerlendirildi.

CMV infeksiyonu veya hastalığı olan hastalara, preemtif veya hastalık tedavisi amacıyla gansiklovir 5 mg/kg/12 saat veya foskarnet 60 mg/kg/12 saat dozunda ve böbrek fonksiyon testleri göz önünde bulundurularak tedavi verildi. CMV tedavisinin başarısı klinik semptomların ve laboratuvar sonuçlarının (CMV DNA'nın negatifleşmesi) düzelmesi olarak tanımlandı.

Koinfeksiyon; hastaların yattığı süre boyunca CMV dışında mikroorganizma ile gelişen infeksiyon tablosu olarak tanımlandı. Koinfeksiyonlara antibiyotik veya antifungal tedavi verildi.

Yüksek doz kortikosteroid kullanımı, hastaların 1 mg/kg'dan fazla ve beş veya daha fazla gün steroid tedavisi alması olarak tanımlandı. Hastaların tedavi esnasında aldıkları kortikosteroid dozlarının tamamı prednizolon eş değer dozuna çevrildi.

BULGULAR

Bu çalışmaya ERÜTF Hematoloji Kliniği'ne 1 Şubat 2013-30 Haziran 2015 tarihleri arası başvuran ve kemoterapi verilen hematolojik maligniteli hastalar dahil edildi. Çalışma kriterlerini sağlayan 120 lösemi ve lenfoma hastası takip edildi. Bu hastaların toplam 180 defa hastaneye yatış epizodu mevcuttu. Yüz yirmi hastanın 72 (%60)'si erkek, 48 (%40)'i kadındı. Yaş ortalaması 49 yıl (17-81 yaş) idi.

Hastaların 88 (%73.3)'inde lösemi ve 32 (%26.7)'sinde lenfoma tanısı mevcuttu. Hastaların altta yatan hematolojik malignitelere göre değerlendirilmesi Tablo 1'de ayrıntılı olarak verilmiştir.

Yüz seksen kemoterapi yatış epizodunun 35 (%19.4)'i yeni tanı, 73 (%40.6)'ü remisyonda hastalık ve 72 (%40)'si ise relaps veya refrakter hastalık idi.

Yüz yirmi hastanın kemoterapi sonrası 98 (%81.7)'i sağ, 22 (%18.3)'si hayatını kaybetti. En sık ölüm nedeni septik şok tablosu (%100) ve bakteriyel pnömoni idi (%86.3).

Yüz seksen kemoterapi epizodunun 44 (%24.4)'ünde yüksek doz kortikosteroid tedavisi kullanıldı. Kırk dört hastanın prednizolon cinsinden steroid doz ortancası 110 mg (min-max: 100-500) olarak hesaplandı.

Yüz yirmi hastada CMV serolojisi çalışıldı ve tamamında CMV spesifik IgG pozitif ve CMV spesifik IgM negatif saptandı. Yüz seksen yatış epizodunun tümünden CMV PCR çalışıldı. Lösemi ve lenfoma tanısı olan 120 hastanın CMV

enfeksiyonu insidansı %17.5 olarak belirlendi. Yüz seksen yatış epizodunun 20'sinde sadece CMV viremi, beşinde CMV viremi ve hastalık gözlemlendi. Birinde ise sadece CMV hastalığı gözlemlendi. CMV hastalığı olan altı epizodun biri CMV retinitisi ve 5'i CMVp idi (Tablo 2).

Lösemi tanısı olan 15 (%11.8) epizodda ve lenfoma tanısı olan 10 (%18.9) epizodda CMV viremi mevcuttu (Tablo 3). Bu iki grup arasında CMV viremi sıklığı açısından anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0.21$). Lösemi tanısı olan 3 (%2.4) epizodda CMV hastalığı görülürken, lenfoma tanısı olan 3 (%5.7) epizodda da CMV hastalığı saptandı (Tablo 3). Bu iki grup arasında CMV hastalığı sıklığı açısından anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0.26$).

AML tanısı olan 12 (%11.9) epizodda ve ALL tanısı olan 3 (%11.5) epizodda CMV viremi mevcuttu (Tablo 3). Bu iki grup arasında CMV viremi sıklığı açısından anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0.96$). AML tanısı olan 2 (%2) epizodda CMV hastalığı görülürken, ALL tanısı olan 1 (%3.8) epizodda CMV hastalığı saptandı (Tablo 3). Bu iki grup arasında CMV hastalığı sıklığı açısından anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0.57$).

HL tanısı olan 1 (%16.7) epizodda ve NHL tanısı olan 9 (%19.1) epizodda CMV viremi mevcuttu (Tablo 4). Bu iki grup arasında CMV viremi sıklığı açısından anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0.88$).

NHL tanısı olan 3 (%6.4) epizodda CMV hastalığı mevcutken, HL'de CMV hastalığı görülmedi (Tablo 3). Bu iki grup arasında CMV hastalığı sıklığı açısından anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0.52$).

CMV viremi ile yeni tanı, remisyonda hastalık ve relaps/refrakter hastalık arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; yeni tanı hastalıkta 4 (%11.4), remisyonda hastalıkta 9 (%12.3) ve relaps/refrakter hastalıkta 12 (%16.7) epizodda CMV viremi saptandı (Tablo 3). CMV viremi sıklığı ile bu hastalık grupları arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı (sırasıyla $p=0.63$, $p=0.61$ ve $p=0.37$).

CMV hastalık ile yeni tanı, remisyonda hastalık ve relaps/refrakter hastalık arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; yeni tanı hastalıkta 2 (%5.7), remisyonda hastalıkta 0 (%0) ve relaps/refrakter hastalıkta 4 (%5.6) epizodda CMV hastalık saptandı (Tablo 3). CMV hastalık sıklığı ile yeni tanı hastalık ve relaps/refrakter hastalık arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı (sırasıyla $p=0.38$ ve $p=0.17$). Remisyonda hastalıkta ise CMV hastalığı görülme sıklığında azalma istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.04$).

CMV viremi ile hastalara verilen kemoterapi sırası değerlendirilmesinde birinci sıra kemoterapi alan epizodların 13 (%13.5)'ünde CMV viremi görülürken, beşinci sıra kemoterapi alan epizodların 4 (%44.4)'ünde CMV viremi saptandı (Tablo 3). CMV vireminin kemoterapi sırasına

Tablo 1. Altta yatan hematolojik maligniteler

Hastalık	Sayı	%
AML	70	58.3
ALL	18	15
NHL	26	21.7
HL	6	5
Toplam	120	100

AML: Akut miyeloid lösemi, ALL: Akut lenfoblastik lösemi, NHL: Non-Hodgkin lenfoma, HL: Hodgkin lenfoma.

Tablo 2. CMV viremi ve hastalık sayısı

CMV	Sayı	%
Viremi	20	11.1
Hastalık	1	0.6
Viremi ve hastalık	5	2.8

CMV viremi ve hastalık %'si 180 yatış epizodu üzerinden değerlendirilmiştir.
CMV: Sitomegalovirüs.

Tablo 3. CMV viremi ve hastalığın hematolojik maligniteler ve kemoterapiler ile ilişkisi

Değişken (180)		CMV viremi % (n)	p	CMV hastalık % (n)	p	
Tanı (180)	Lösemi (127)	AML (101)	11.9 (12)	0.96	2 (2)	0.57
		ALL (26)	11.5 (3)		3.8 (1)	
	Lenfoma (53)	NHL (47)	19.1 (9)	0.88	6.4 (3)	0.52
		HL (6)	16.7 (1)		0 (0)	
Hastalık grubu	Lenfoid maligniteler (79)	16.5 (13)	0.37	5.1 (4)	0.25	
	Myeloid maligniteler (101)	11.9 (12)		2 (2)		
Hastalık durumu	Yeni tanı hastalık (35)	11.4 (4)	0.63	5.7 (2)	0.38	
	Remisyonda hastalık (73)	12.3 (9)	0.61	0 (0)	0.04	
	Relaps/refrakter hastalık (72)	16.7 (12)	0.37	5.6 (4)	0.17	
Kemoterapi sırası	Birinci sıra kemoterapi (96)	13.5 (13)	0.037	3.1 (3)	0.19	
	İkinci sıra kemoterapi (40)	7.5 (3)		0 (0)		
	Üçüncü sıra kemoterapi (28)	10.7 (3)		7.1 (5)		
	Dördüncü sıra kemoterapi (5)	40 (2)		20 (1)		
	Beşinci sıra kemoterapi (9)	44.4 (4)		0 (0)		
	Altıncı sıra kemoterapi (2)	0 (0)		0 (0)		
Kemoterapi amacı	Remisyon/İndüksiyon (67)	14.9 (10)	0.75	4.5 (3)	0.51	
	Konsolidasyon (60)	8.3 (5)	0.12	0 (0)	0.07	
Kemoterapide kullanılan ajanlara göre*	Platin içeren (15)	13.3 (2)	0.94	6.7 (1)	0.45	
	Gemcitabin içeren (7)	0 (0)	0.27	0 (0)	0.61	
	Ritüksimab içeren (27)	29.6 (8)	0.01	7.4 (2)	0.20	
	Diğer kemoterapiler (12)	16.7 (2)	0.77	0 (0)	0.50	
Diğer	YD steroid kullanımı (44)	20.5 (9)	0.14	6.8 (3)	0.13	
	Koinfeksiyon (149)	16.1 (24)	0.059	4 (6)	0.25	

* Aynı kemoterapi protokolü birden fazla grupta yer alabilir. YD: Yüksek doz.

göre değerlendirilmesinde; hastalara verilen kemoterapi sırası arttıkça hastalarda CMV viremi görülme sıklığında artış istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.037$).

CMV hastalığı ile hastalara verilen kemoterapi sırası değerlendirilmesinde birinci sıra kemoterapi alan epizodların 3 (%13.5)'ünde CMV hastalığı görülürken, dördüncü sıra kemoterapi alan epizodların 1 (%44.4)'inde CMV hastalığı saptandı (Tablo 3). CMV hastalığının kemoterapi sırasına göre değerlendirilmesinde; hastalara verilen kemoterapi sırası ile CMV hastalık sıklığı arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p=0.19$).

Ritüksimab içeren kemoterapi alan 8 (%29.6) epizodda ve ritüksimabsız kemoterapi alan 17 (%11.1) epizodda CMV viremi mevcuttu (Tablo 3). Ritüksimab içeren kemoterapi alan hastalarda CMV viremi görülme sıklığında artış istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.01$).

Yüksek doz steroid kullanan 9 (%20.5) epizodda ve kullanmayan 16 (%11.8) epizodda CMV viremi görüldü (Tablo 3). Bu iki grup arasında CMV viremi sıklığı açısından anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p=0.14$). Yüksek doz steroid

kullanan 3 (%6.8) epizodda CMV hastalığı görülürken, kullanmayan 3 (%2.2) epizodda CMV hastalığı saptandı (Tablo 3). Bu iki grup arasında CMV hastalığı sıklığı açısından anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p=0.13$).

Antiviral tedavi toplam 10 epizoda verildi. CMV viremi olan 25 epizodun 4 (%16)'ü preemtif tedavi alırken, 5 (%20)'i CMV hastalığı için tedavi aldı. Preemtif tedavi olarak tüm hastalara gansiklovir verildi. Hem CMV viremi hem de CMV hastalığı olan beş epizod CMVp tanısı almıştı ve antiviral tedavi olarak gansiklovir uygulandı. CMVp tanısı olan bir hastada gansiklovir tedavisinden fayda görmemesi üzerine ikinci basamak tedavi olarak foskarnete geçildi. CMV viremi olmayıp sadece CMV hastalığı olan bir epizodun ise CMV retinitis tanısı vardı ve gansiklovir verildi. CMV viremi olan 16 (%64) epizod CMV için antiviral tedavi verilmeden takip edildi.

CMV viremi olan 25 epizodun CMV DNA'nın pozitif olduğu kür günü ortancası 1. gün (min -14-max 56) ve nötropeni günü ortancası -8. gün (min -20-max 46) olarak belirlendi.

Tablo 4. CMV viremi için risk faktörlerinin değerlendirilmesi

Değişkenler	Univaryant OR (%95 CI)	Multivaryant OR (%95 CI)
Tanı		
Lösemi	1.00	
Lenfoma	1.73 (0.72-4.16)	
Tanı		
Miyeloid	1.00	
Lenfoid	1.46 (0.62-3.40)	
Relaps veya refrakter hastalık	1.46 (0.62-3.41)	
Kemoterapi sırası		
Birinci sıra	1.00	
İkinci sıra	0.51 (0.13-1.92)	
Üçüncü sıra	0.76 (0.20-2.92)	
Dördüncü sıra	4.25 (0.64-27.9)	
Beşinci sıra	5.10 (1.21-21.53)	
Altıncı sıra	0.00 (0.00)	
Remisyon/indüksiyon	1.14 (0.48-2.72)	
Konsolidasyon	0.45 (0.16-1.27)	
Rituksimab	3.36 (1.28-8.86)	4.37 (1.57-12.15)
Yüksek doz steroid kullanımı	1.92 (0.78-4.74)	
Koinfeksiyon	5.76 (0.74-44.28)	8.05 (1.01-65.02)

OR: Odds ratio, CI: Confidence interval.

CMV hastalığı olan epizodların nötropeni süresi ortancası 16 gün (min 5-max 125) ve hastalığı olmayan epizodların nötropeni süresi ortancası 7 gün (min 3-max 48) idi. Nötropeni süresi uzun olanlarda daha yüksek oranda CMV hastalığı görülmekle birlikte istatistiksel fark bulunamadı ($p=0.055$).

CMV viremi ile yatış süresi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; CMV viremi olan epizodların yatış süresi ortancası 29 gün (min 16-max 125) ve viremi olmayan epizodların yatış süresi ortancası 26 gün (min 8-max 125) idi. Bu iki grup arasında CMV viremi sıklığı açısından anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p=0.16$).

CMV hastalığı olan epizodların yatış süresi ortancası 65 gün (min 25-max 125) ve hastalığı olmayan epizodların yatış süresi ortancası 26 gün (min 8-max 72) idi. CMV hastalığı olan epizodların yatış süresinin uzaması istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.015$).

Koinfeksiyon; hastaların yattığı süre boyunca CMV dışında mikroorganizma ile gelişen infeksiyon tablosu olarak tanımlandı. Yüz seksen yatış epizodunun 149 (%82.5)'unda koinfeksiyon görüldü.

CMV viremi olan epizodların 24 (%96)'ünde koinfeksiyon görülürken, 1 (%4)'inde koinfeksiyon saptanmadı (Tablo 4). Bu iki grup arasında CMV viremi sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0.059$).

CMV hastalığı olan epizodların 6 (%100)'sında koinfeksiyon saptandı (Tablo 4). CMV hastalık sıklığı ile koinfeksiyon arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p=0.25$).

CMV viremi ile tanı, relaps/refrakter hastalık, kemoterapi sırası, remisyon/indüksiyon, konsolidasyon kemoterapisi, rituksimab, yüksek doz steroid kullanımı ve koinfeksiyon risk faktörlerinin multivaryant analizi sonucu; rituksimab ve koinfeksiyon bağımsız risk faktörü olarak saptandı. Yukarıda belirtilen risk faktörlerinin univaryant analizi sonucu beşinci sıra kemoterapi ($p=0.026$) ve rituksimab içeren kemoterapi kullanılması ($p=0.014$) istatistiksel olarak anlamlı saptandı (Tablo 4).

TARTIŞMA ve SONUÇ

CMV infeksiyonu genellikle organ transplant alıcıları, AIDS hastaları veya immünsüpresif tedavi almış kişiler gibi immünkompromize bireylerde görülür. CMV infeksiyonu hematolojik maligniteli hastalarda da oluşabilir (5). Allojenik KİT yapılmayan hematolojik maligniteli hastalarda ise CMV infeksiyonu nadir görülmektedir. İnsidansın düşük olmasına rağmen lenfoma ve lösemi raporlarında CMV infeksiyon insidansında zamanla artış eğilimi görülmektedir (6,7). Yüksek insidans; CMV infeksiyon farkındalığında artıştan, monoklonal antikorlar gibi yeni tedavi ajanlarının kullanılmasından ve artmış kemoterapi yoğunluğunun neden olduğu ciddi immünsüpresyondan kaynaklanabilir. Bu nedenlerden dolayı CMV infeksiyonu, artmaya devam edecek ve böylece hematolojik maligniteli hastalar arasında önemli bir klinik sorun haline gelecektir.

Bu çalışma tek merkezli ve KİT yapılmayan hematolojik maligniteli hastaların kemoterapi aldıkları sırada prospektif gözlemsel olarak incelenmesi sonucu gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada takip edilen 180 kemoterapi epizodunun 25'inde

CMV viremi gözlemlendi. Lösemi tanısı olan 15 (%11.8) epizodda ve lenfoma tanısı olan 10 (%18.9) epizodda CMV viremi mevcuttu. Alt gruplar değerlendirildiğinde; AML tanısı olan 12 (%11.9) epizodda CMV viremi mevcutken, ALL tanısı olan 3 (%11.5) epizodda CMV viremi görüldü. Bu iki grup arasında CMV viremi sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı fakat CMV viremi AML hastalarında daha sık gözlemlendi. Benzer şekilde, Chang ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada CMV enfeksiyonu olan 17 hastanın beşi AML ve biri ise ALL hastasıydı (8). Buna karşılık bazı çalışmalarda ALL'de daha yüksek sıklıkta CMV enfeksiyonu bildirilmiştir. Han'ın çalışmasında da KİT yapılmamış ALL hastalarında %11.1 ve AML hastalarında %4 CMV antijenemi testi pozitif bulundu (9). Çalışmamızda HL ve NHL'deki CMV enfeksiyon sıklığına bakıldığında, HL tanısı olan 1 (%16.7) epizodda ve NHL tanısı olan 9 (%19.1) epizodda CMV viremi görüldü. Bu iki grup arasında CMV viremi sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı fakat NHL'de CMV viremi daha sık gözlemlendi. Benzer şekilde, Chemaly ve arkadaşlarının 36 kemoterapi epizodu olan lenfoma hastalarında CMV sıklığını değerlendirmiş olduğu çalışmada NHL'de 32 (%89) epizodda ve HL'de 4 (%11) epizodda CMV enfeksiyonu raporlandı (7).

Bu çalışmada lenfoma hastalarında rituksimab içeren kemoterapi alan 8 (%29.6) epizodda CMV viremi görüldürken, rituksimab içermeyen kemoterapi alan 17 (%11.1) epizodda CMV viremi görüldü. Rituksimab içeren kemoterapi alan hastalarda CMV viremi görülme sıklığında artış istatistiksel olarak anlamlı idi. Chan ve arkadaşlarının 279 düşük dereceli lenfoproliferatif hastalık veya lenfoma hastasında rituksimab ve fludarabin ile kombinasyon kemoterapisi alanlarda yapmış olduğu çalışmada rituksimab ve fludarabin içeren tedavi rejimi alan 138 hastanın beşinde CMV retiniti oluştu. Buna karşılık rituksimabsız fludarabin içeren tedavi rejimi alan 141 hastanın hiçbirinde CMV retiniti görülmedi (10). Rituksimab içeren kemoterapi rejimleri ile tedavi edilen lenfoma hastalarında yakın HBV ve CMV monitörizasyonu önerilir (11).

Bu çalışmada yüksek doz steroid kullanımı, hastaların 1 mg/kg'dan fazla ve beş veya daha fazla gün steroid tedavisi alması olarak tanımlandı. Yüz seksen kemoterapi epizodunun 44 (%24.4)'üne yüksek doz steroid verildi. Prednizolon cinsinden steroid doz ortancası 110 mg (min 100-max 500) olarak hesaplandı. Yüksek doz steroid kullanan 9 (%20.5) epizodda ve kullanmayan 16 (%11.8) epizodda CMV viremi görüldü. Bu iki grup arasında CMV viremi sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı fakat CMV viremi yüksek doz steroid kullanan hastalarda daha sık gözlemlendi. Nakano ve arkadaşlarının allojeneik KİT sonrası 52 yetişkin T hücreli lösemi ve lenfoma hastalarında CMV enfeksiyon sıklığını değerlendirmiş olduğu çalışmada herhangi bir doz steroid alan hastaların %93.3'ünde CMV enfeksiyo-

nu görülürken, steroid kullanmayan hastaların %52.2'sinde CMV enfeksiyonu saptandı (12). Hem bu çalışmadan hem de literatürdeki diğer çalışmalardan hareketle yüksek doz steroid alan hastalarda CMV enfeksiyon riskinde artış olduğu düşünülebilir; ancak steroidlerin, CMV enfeksiyonu için bir risk faktörü olup olmadığının daha iyi değerlendirilmesi için çalışmalara ihtiyacı vardır.

Yüz seksen yatış epizodu kemoterapi verilmeden önce; 35 (%19.5) epizod yeni tanı, 73 (%40.5) epizod remisyonunda ve 72 (%40) epizod relaps/refrakter hastalık olarak değerlendirildi. Yeni tanı hastalıkta 4 (%11.4), remisyonunda hastalıkta 9 (%12.3) ve relaps/refrakter hastalıkta 12 (%16.7) epizodda CMV viremi saptandı. Bu gruplar ile CMV viremi sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı fakat CMV viremi relaps/refrakter hastalıkta daha sık gözlemlendi. Bu bulgularla uyumlu olarak CMV viremi ile hastalara verilen kemoterapi sırası değerlendirilmesinde birinci sıra kemoterapi alan epizodların %13.5'inde CMV viremi görüldürken, beşinci sıra kemoterapi alan epizodların %44.4'ünde CMV viremi saptandı. Hastalara verilen kemoterapi sırası arttıkça hastalarda CMV viremi görülme sıklığında artış istatistiksel olarak anlamlı idi.

CMV enfeksiyonu, ciddi immünkompetan hastalarda uzamış hastaneye yatış süresi ve ölümlle ilişkilidir (13). Bu çalışmada CMV hastalığı olan epizodların yatış süresi ortancası 65 gün (min 25-max 125) ve hastalığı olmayan epizodların yatış süresi ortancası 26 gün (min 8-max 72) idi. CMV hastalığı olan epizodlarda uzamış hospitalizasyon daha sık görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı idi.

Koinfeksiyonlar, CMV enfeksiyonu olan hematolojik maligniteli hastalarda sık sık oluşmaktadır. Bu çalışmada 180 yatış epizodunun 149 (%82.5)'unda koinfeksiyon saptandı. Chang ve arkadaşları CMV enfeksiyonu olan hematolojik maligniteli hastalarda yapmış olduğu çalışmada 20 hastanın 12 (%60)'sinde koinfeksiyon gözlemlendi (8).

CMV enfeksiyonu; çeşitli yaşlarda ve lenfoma, lösemi gibi çeşitli hematolojik malignitelerde oluşmaktadır. Özellikle rituksimab, yüksek doz steroid ve çoklu sıra kemoterapi alan relaps/refrakter hastalar risk altındadır. Aynı zamanda CMV enfeksiyonu olan hastalarda koinfeksiyon sıklığı artmıştır. Hedefe yönelik yeni immünterapilerin ve yoğun kemoterapilerin uygulandığı bir dönemde CMV enfeksiyonu önemli bir konu haline gelecektir. Hematolojik neoplazmların tedavisinde, zamanında ve doğru tedavi vermek amacıyla hayatı tehdit eden CMV komplikasyonunun farkında olunmalıdır.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun onayı ile gerçekleştirilmiştir (no: 2013/70).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

MALİ AÇIKLAMA

Çalışma ile alakalı olarak doğrudan ya da dolaylı bir ticari bağlantı veya ilişki yoktur.

YAZAR KATKISI

Literatür Taranması: ZTG, TD; Verilerin Toplanması: TD; Hastaların Takibi: LK; Makalenin Yazımı: ZTG, TD; Onaylama: Tüm yazarlar.

KAYNAKLAR

1. Murray PR, Baron E, Jorgensen J, Pfaller M, Tenover FC, Tenover FC. Manual of clinical microbiology. 2003. American Society for Microbiology, Washington DC: 2009.
2. Castagnola E, Cappelli B, Erba D, Rabagliati A, Lanino E, Dini G. Cytomegalovirus infection after bone marrow transplantation in children. *Human Immunol* 2004;65(5):416-22.
3. Boeckh M, Leisenring W, Riddell SR, Bowden RA, Huang ML, Myerson D, et al. Late cytomegalovirus disease and mortality in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants: importance of viral load and T-cell immunity. *Blood* 2003;101(2):407-14.
4. Krause H, Hebart H, Jahn G, Müller C, Einsele H. Screening for CMV-specific T cell proliferation to identify patients at risk of developing late onset CMV disease. *Bone Marrow Transplant* 1997;19(11):1111.
5. Razonable RR, Emery VC. Management of CMV infection and disease in transplant patients. 27-29 February 2004. *Herpes: the Journal of the IHMF* 2004;11(3):77-86.
6. Nguyen Q, Estey E, Raad I, Rolston K, Kantarjian H, Jacobson K, et al. Cytomegalovirus pneumonia in adults with leukemia: an emerging problem. *Clin Infect Dis* 2001;32(4):539-45.
7. Chemaly RF, Torres HA, Hachem RY, Nogueras GM, Aguilera EA, Younes A, et al. Cytomegalovirus pneumonia in patients with lymphoma. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society* 2005;104(6):1213-20.
8. Chang H, Tang TC, Hung YS, Lin TL, Kuo MC, Wang PN. Cytomegalovirus infection in non-transplant patients with hematologic neoplasms: a case series. *Chang Gung Med J* 2011;34(1):65-74.
9. Han XY. Epidemiologic analysis of reactivated cytomegalovirus antigenemia in patients with cancer. *J Clin Microbiol* 2007;45(4):1126-32.
10. Chan TS, Cheung CY, Yeung IY, Hwang YY, Gill H, Wong IY, et al. Cytomegalovirus retinitis complicating combination therapy with rituximab and fludarabine. *Ann Hematol* 2015;94(6):1043-7.
11. Aksoy S, Harputluoglu H, Kilickap S, Dede DS, Dizdar O, Altundag K, et al. Rituximab-related viral infections in lymphoma patients. *Leukemia & Lymphoma* 2007;48(7):1307-12.
12. Nakano N, Kubota A, Tokunaga M, Itoyama T, Makino T, Takeuchi S, et al. High incidence of CMV infection in adult T-cell leukemia/lymphoma patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2014;49(12):1548.
13. Limaye AP, Kirby KA, Rubenfeld GD, Leisenring WM, Bulger EM, Neff MJ, et al. Cytomegalovirus reactivation in critically ill immunocompetent patients. *JAMA* 2008;300(4):413-22.