

Otolog Kök Hücre Nakli Yapılan Hastalarda Sitomegalovirüs DNAemisinin Nüks ve Mortalite ile İlişkisi: Tek Merkezli Retrospektif Bir Çalışma

The Association of Cytomegalovirus DNAemia with Relapse and Mortality in Patients Undergoing Autologous Stem Cell Transplantation: A Single-Center Retrospective Study

Selin KIR¹, Güray SAYDAM¹, Fahri ŞAHİN¹, Mahmut TÖBÜ¹, Filiz VURAL¹, Derya DEMİR², Damla AKDAĞ³, Mehmet SOYLU⁴, Zühal DEMİRCİ¹, Nur SOYER¹

¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

² Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

³ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁴ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Sitomegalovirüs (CMV), herpesvirüs ailesine ait latent bir virüstür ve otolog kök hücre naklinden (OKHN) sonra yeniden aktive olabilir. Otolog kök hücre nakli sonrası CMV DNAemisi, multipl miyelom (MM) ve lenfoma gibi malignitelere ve yeni kemoterapi rejimleri altında yeterince değerlendirilmemiştir. Bu çalışma; nakil ünitemizde OKHN yapılmış hastalarda nakil sonrası CMV DNAemisi sıklığını belirlemek ve nüks ile mortaliteyle ilişkisini değerlendirmek amacıyla gerçekleştirilmiştir.

Hastalar ve Yöntem: Ocak 2020-Ağustos 2024 tarihleri arasında Hematoloji Bilim Dalı Kök Hücre Nakli Ünitesinde OKHN uygulanan, 18 yaş ve üzerindeki hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Sitomegalovirüs DNA >35 IU/mL LoD değeri üzerindeki değerler CMV DNAemisi olarak kabul edilerek nüks, mortalite ve genel sağkalım (GS) arasındaki ilişki incelenmiştir. İstatistiksel analizler için Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 27) programı kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ eşik değeri kabul edilmiştir.

Bulgular: Çalışma %62.6 (n= 97)'sı erkek, %37.4 (n= 58)'ü kadın olan toplam 155 olguyla yapılmıştır. Olguların ortalama yaşı 60 (aralık: 23-78) ve ortalama nakil yaşı 58 (aralık: 21-77) olarak hesaplanmıştır. Otolog kök hücre nakli sonrası hastaların %49.7'sinde CMV DNAemisi saptanmıştır. Sitomegalovirüs DNAemisi olan olguların ortalama GS'si, CMV DNAemisi olmayan gruba göre istatistiksel olarak düşük saptanmıştır ($p = 0.01$). Hastalar lenfoma ve MM şeklinde iki gruba ayrılmıştır. Multipl miyelom hastalarında CMV DNAemisi anlamlı derecede daha düşük sağkalımla ilişkili bulunmuştur ($p = 0.001$).

Sonuç: Çalışmamızda OKHN sonrası CMV DNAemisi literatüre göre beklenenden daha yüksek saptanmıştır. Verilerimiz, CMV DNAemisinin OKHN alıcılarında nadir olmadığını ve mortalitenin artmasına katkıda bulunabileceğini göstermektedir. Sitomegalovirüs DNAemisinin OKHN yapılan MM hasta grubunda GS'de anlamlı kısalmaya yol açtığı çalışmamızda gösterilmiştir. Sitomegalovirüs DNAemisinin OKHN sonrası prognostik etkileri belirsizliğini korumaktadır; bu yüzden daha çok hasta ile yapılan daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Otolog kök hücre nakli; CMV; Sitomegalovirüs enfeksiyonu

Makale atfı: Kır S, Saydam G, Şahin F, Töbü M, Vural F, Demir D ve ark. Otolog kök hücre nakli yapılan hastalarda sitomegalovirüs DNAemisinin nüks ve mortalite ile ilişkisi: tek merkezli retrospektif bir çalışma. LLM Dergi 2025;9(3):60-68.

Yazışma Adresi

Selin KIR

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Hematoloji Bilim Dalı,
İzmir, Türkiye

Geliş: 15.07.2025 - Kabul: 08.12.2025

E-posta: selin_kir@hotmail.com

ABSTRACT

Objective: Cytomegalovirus (CMV) is a latent virus belonging to the herpesvirus family and may reactivate after autologous stem cell transplantation (ASCT). CMV DNAemia following ASCT has not been adequately evaluated in malignancies such as multiple myeloma (MM) and lymphoma, particularly under contemporary chemotherapy regimens. This study aimed to determine the frequency of CMV DNAemia after ASCT in our transplant unit and to assess its association with relapse and mortality.

Patients and Methods: Patients aged ≥ 18 years who underwent ASCT in the hematopoietic stem cell transplantation unit between January 2020 and August 2024 were retrospectively analyzed. CMV DNA levels above the limit of detection (>35 IU/mL) were considered CMV DNAemia. Associations with relapse, mortality, and overall survival (OS) were examined. Statistical analyses were performed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 27). A $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results: A total of 155 patients were included, of whom 62.6% ($n = 97$) were male and 37.4% ($n = 58$) were female. The median age was 60 years (range: 23-78), and the median transplant age was 58 years (range: 21-77). CMV DNAemia was detected in 49.7% of patients after ASCT. Median OS was significantly lower in patients with CMV DNAemia compared with those without ($p = 0.01$). When stratified by diagnosis, patients were grouped as lymphoma or MM. Among MM patients, CMV DNAemia was associated with significantly poorer survival ($p = 0.001$).

Conclusion: The frequency of CMV DNAemia after ASCT was higher than expected based on existing literature. Our findings indicate that CMV DNAemia is not uncommon among ASCT recipients and may contribute to increased mortality. In the MM subgroup, CMV DNAemia was associated with significantly reduced OS. As the prognostic implications of CMV DNAemia following ASCT remain uncertain, further studies with larger cohorts are needed.

Key Words: Autologous stem cell transplantation; CMV; Cytomegalovirus infection

GİRİŞ

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN); yüksek doz kemoterapi, radyoterapi ya da her iki tedavinin birlikte uygulanmasının ardından kök hücrelerin infüzyonuyla uygulanan bir tedavi yöntemidir (1). Günümüzde otolog kök hücre nakli (OKHN) ve allojenik kök hücre nakli (AKHN), hematolojik hastalıkların küratif tedavisi olarak kullanılmaktadır. Otolog kök hücre nakli uygulanan hematolojik hastalıklar arasında; multipl miyelom (MM), diffüz büyük b hücreli lenfoma, mantle hücreli lenfoma, foliküler lenfoma, periferik t hücreli lenfoma, primer amiloidoz, Waldenström makroglobulinemisi sayılabilir. Hematopoetik kök hücre nakli uygulanan hastalar; immün yetmezlik derecesine, patojenlere maruz kalmaya ve nakilden bu yana geçen süreye bağlı olarak; bakteriler, mantarlar, virüsler ve/veya parazitlerden kaynaklanan enfeksiyonlar açısından artmış risk altındadırlar. Nakil yapılan hastalarda bu enfeksiyonlar, bağışıklık sistemi yeterli bireylere kıyasla daha yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilidirler (2). Sitomegalovirüs (CMV), herpesvirüs ailesine ait latent bir virüstür ve HKHN'den sonra T hücre eksikliği veya disfonksiyonu sırasında yeniden aktive olabilen yaygın görülen viral patojenlerden biridir (3). Sitomegalovirüs DNAemisi; plazma, serum, tam kan, çevre kanından ayrılmış lökosit örnekleri veya buffy-coat örneklerinde CMV DNA'nın saptanması olarak tanımlanır. Sitomegalovirüs enfeksiyonu ise herhangi bir vücut sıvısı veya doku örneğinde viral proteinlerin ya da nükleik asidin saptanmasıdır. Asemptomatik CMV DNAemi durumları için de CMV enfeksiyonu tanımı kullanılabilir. Sitomegalovirüs DNAemisi eşik değerine göre preemptif tedavi başlanan hastalar, klinik olarak anlamlı CMV enfeksiyonu; hedef organ tutulumu olanlar ise CMV hastalığı olarak tanımlanmıştır (4). Hasta bir kez

enfekte olduktan sonra, bu virüs monositlerde ve makrofajlarda latent olarak kalır ve OKHN nakli sonrasında yeniden aktive olabilir. Yapılan çalışmalarda OKHN sonrası gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PZR) ile belirlenen CMV DNAemisi %14 oranında saptanmıştır. Bu oran AKHN sonrası CMV enfeksiyonu görülme oranına göre önemli ölçüde daha düşüktür (5). Otolog kök hücre nakli sonrası CMV DNAemisi OKHN endikasyonlarında yeterince değerlendirilmemiştir (6-8). Bu hasta gruplarında CMV DNAemisini inceleyen verilerin çoğu yeni kemoterapötik ilaçlardan önceki dönemlere aittir. Son yıllarda, değişen kemoterapötik rejimlerle birlikte yeni yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır (9-11).

Bu çalışma; nakil ünitemizde hematolojik malignite nedeni ile OKHN yapılmış hastalarda nakil sonrası CMV DNAemisi sıklığını belirlemek, nüks ve mortalite ile ilişkisini değerlendirmek, MM ve lenfoma hastaları arasında fark olup olmadığını saptamak amacıyla gerçekleştirilmiştir.

HASTALAR ve YÖNTEM

Çalışma Tasarımı ve Hasta Seçimi

Retrospektif gözlemsel bu çalışmada; Ocak 2020-Ağustos 2024 tarihleri arasında, Hematoloji Bilim Dalı Kök Hücre Nakli Ünitesinde hematolojik maligniteler sebebiyle OKHN uygulanan, 18 yaş ve üzerindeki 171 hastanın tıbbi kayıtlarını retrospektif olarak incelenmiştir. Sistemik skleroz ve testis kanseri tanısı alan iki hastada hematolojik malignite bulunmaması, beş hastada OKHN sonrası AKHN uygulanması, dört hastada nakil öncesi CMV DNAemisi saptanması, iki hastada nakil öncesi ve sonrasında CMV DNA değerlerinin ölçülmemesi ve üç hastanın da merkezimizde takiplerine devam etmemesi sebebiyle bu hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Analizler toplam 155

hastayla yapılmıştır. Çalışmaya başlamadan önce hastanemizin Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulundan (Karar tarihi: 09.01.2025 ve Karar no: 25-1T/66) başvuru ile onay alınmıştır. Çalışma Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yürütülmüştür.

Veri Toplama

Toplanan veriler arasında yaş, nakil yaşı, cinsiyet, hematolojik tanı, hematolojik tanı alt tipi, nakil yaşı, nakilde kullanılan hazırlık rejimi, tanıdan nakle kadar geçen süre, nakil öncesi CMV DNA durumu, nakil sonrası ilk ölçülen CMV DNAemisi değeri, nakil sonrası CMV DNA'nın kaçınıcı günde pozitifleştiği, CMV DNA en yüksek değeri ve bu değere kaçınıcı günde ulaşıldığı, negatifleşmesinin kaç günde olduğu, CMV için tedavi gerekip gerekmediği, tedavi tipi [oral, intravenöz (İV) ya da her ikisi], nakil sonrası hastalık nüksü, ölüm gerçekleşip gerçekleşmediği, ölüm nedeni, nakil sonrası genel sağkalım (GS) bulunmaktadır. Otolog kök hücre nakli uygulanan tüm hastalar transplantasyondan sonra taburcu olana kadar, haftada iki gün semptomatik olmasalar bile CMV DNA testi ile takip edilmişlerdir. Takiplerde CMV DNAemisi saptanan ancak tedavi başlanmayan hastalar, negatiflik görülünceye kadar takip edilmişlerdir. Sitomegalovirüs DNAemisi saptanan ve sonrasında klinik olarak anlamlı CMV enfeksiyonu kabul edilerek tedavi başlanan hastaların ise üst üste en az iki negatiflik görülünceye kadar takiplerine devam edilmiştir. Taburculuk sonrasında ise; ateş, ishal, kusma ve kemik iliği baskılanması belirtileri gibi klinik semptomları olan hastalarda CMV DNA düzeyi ölçülmüştür. CMV DNA >35 IU/mL LoD değeri üzerindeki değerler CMV DNAemisi olarak kabul edilmiştir. Tüm hastalar OKHN öncesi CMV profilaksisi için asiklovir almıştır. Hastaların tedavi yanıtları MM için Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu yanıt kriterlerine ve lenfoma için Lugano sınıflandırmasına göre değerlendirilmiştir. Genel sağkalım, nakil tarihinden herhangi bir nedenden kaynaklanan ölüme kadar ölçülmüştür. Klinik olarak anlamlı CMV enfeksiyonu, enfeksiyon hastalıkları konsultan hekimlerinin kararlarına göre gansiklovir ya da valgansiklovir ile tedavi edilmiştir. İntravenöz gansiklovir başlanan ancak tedaviye devam etmesi gereken hastalar oral valgansiklovir ile taburcu edilmiştir.

Örnek Toplama

Alınan venöz kan örnekleri, K2 veya K3 EDTA içeren tüplere toplanmıştır. Örnekler, laboratuvara ulaştıktan sonra preanalitik aşamada 4.000 g'de 20 dakika santrifüj edilerek 2-8°C'de saklanmıştır. Sitomegalovirüs DNA düzeyi, Abbott® firmasına ait Alinity m CMV kiti ve tam otomasyon sağlayan Alinity m cihaz sistemi kullanılarak RT-PZR yöntemiyle nicel (kantitatif) olarak belirlenmiştir. Alinity m sistemi, 1. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Uluslararası Standart CMV referansı (NIBSC kodu: 09/162) ile kalibre edilmiş algoritma aracılığıyla sonuçları IU/mL veya log(IU/mL) olarak otomatik hesapla-

mıştır. Testin lineerite aralığı 35-100.000.000 IU/mL olarak bildirilmiş, 35 IU/mL düzeyindeki LoD değeri ise düşük viral yüklerin dahi saptanmasına olanak tanımıştır.

İstatistiksel Analiz

Çalışma verileri değerlendirilirken, nicel değişkenler ortalama, standart sapma, medyan, en düşük ve en yüksek değerleriyle, nitel değişkenler frekans ve yüzde gibi tanımlayıcı istatistiksel metodlar ile gösterilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluklarının değerlendirilmesinde Shapiro Wilks test ve Box Plot grafiklerden yararlanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin iki gruba göre değerlendirmelerinde Mann Whitney-U test grup içi değerlendirmelerde Wilcoxon Signed Rank test ve farklılığı neden olan grubun tespitinde Dunn test kullanılmıştır. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi, Fisher Freeman Halton testi, Fisher exact testi kullanılmıştır. Sağkalım analizlerinde Kaplan-Meier sağkalım analizi ve log-rank testi kullanılmıştır. Sonuçlar %95'lik güven aralığında (GA), istatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirilmiştir. Parametrelerin sağkalım üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla tek ve çok değişkenli Cox regresyon analizleri kullanılmış, etki büyüklüğü hazard ratio (HR) ve %95 GA ile raporlanmıştır. Cox regresyon analizine ilişkin olarak; öncelikle tüm değişkenler tek değişkenli modele dahil edilmiş, $p < 0.10$ düzeyinde anlamlı bulunan değişkenler çok değişkenli modele alınmıştır. Çok değişkenli Cox modeli Forward LR yöntemiyle oluşturulmuştur. Model uygunluğu Omnibus test ile değerlendirilmiş; sonuçlar regresyon katsayısı (B), standart hata (SE), hazard ratio [HR; exp(B)] ve %95 GA ile raporlanmıştır. Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 27 programı kullanılmıştır.

BULGULAR

Araştırma Ocak 2020-Ağustos 2024 tarihleri arasında %62.6 (n= 97)'sı erkek, %37.4 (n= 58)'ü kadın olmak üzere toplam 155 olguyla yapılmıştır. Olguların ortalama yaşı 60 (aralık: 23-78) ve ortalama nakil yaşı 58 (aralık: 21-77) olarak hesaplanmıştır. Nakle kadar geçen sürelerin ortancası 256 (aralık: 45-6042) gündür. Olguların %63.4 (n= 97)'ünde nakil sonrası nüks görülmemişken, %36.6 (n= 56)'sında nüks meydana gelmiştir. Nakil sonrası nüks, iki hastanın merkezimizde takiplerine devam etmemesi sebebiyle 153 hasta üzerinden değerlendirilmiştir. Çalışma süresi boyunca mortalite oranı %18.7 olup, 29 hasta hayatını kaybetmiş, 126 (%81.3) hastada ise ölüm gözlenmemiştir. Çalışmanın ortalama takip süresi 30 ay (aralık: 6-61 ay) olarak hesaplanmıştır.

Olgular hastalıklarına göre lenfoma ve MM şeklinde iki gruba ayrılmış, 56 (%36.1) hastanın lenfoma, 99 (%63.9) hastanın MM tanılı olduğu görülmüştür. Lenfoma ve MM tanılı hastalar karşılaştırıldığında, cinsiyet dağılımları benzerlik göstermiştir ($p = 0.499$). Buna karşın tanı yaşı ve nakil

yaşı lenfoma grubunda daha düşük bulunmuştur. Lenfoma grubunda ortalama tanı yaşı 46 yıl (aralık: 19-69), MM grubunda ise 59 yıl (aralık: 35-76) olarak saptanmıştır ($p=0.001$). Benzer şekilde, nakil yaşı da lenfoma grubunda 49 yıl (aralık: 21-72) ve MM grubunda 60 yıl (aralık: 36-77) olarak saptanmıştır ($p<0.001$). Nakile kadar geçen süre değerlendirildiğinde; lenfoma hastalarında ortalama süre 12.6 ay (aralık: 1.5-198.5) iken, MM hastalarında bu sürenin daha kısa olduğu ve ortalama sürenin 7.3 ay (aralık: 1.7-81.9) olduğu görülmüştür ($p=0.001$). Nakil sonrası nüks oranları açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir. Lenfoma hastalarının %40'ında, MM hastalarının ise %34.7'sinde nüks gelişmiştir ($p=0.513$).

Nakil öncesi hiçbir hastada CMV DNAemisi saptanmamıştır. Nakil sonrası CMV DNAemisi değerlendirildiğinde; hastaların 77 (%49.7)'sinde CMV DNAemisi tespit edilirken, 78 hastada (%50.3) tespit edilmemiştir ($p>0.05$). Sitomegalovirüs DNAemisi görülen hastalarda, CMV DNAemisi ilk değeri ortalama 68 kopya/mL (aralık: 31-1023) olarak ölçülmüştür. Sitomegalovirüs DNAemisinin saptanma günü ortalama 16 gün (aralık: 2-641) olarak bulunmuştur. En yüksek CMV DNA düzeyi ortalama 228 kopya/mL (aralık: 31-92.500) iken, bu değere ulaşma zamanı ortalama 30 gün (aralık: 8-986) olarak belirlenmiştir. Sitomegalovirüs DNAemisi gelişen ve sonrasında negatifleşme gözlenen 42 hastada, negatifleşme günü ortalama 35 gün (aralık: 3-357) olarak hesaplanmıştır. Sitomegalovirüs DNAemisi gelişen hastaların %75.3'üne antiviral tedavi başlanmamıştır (Tablo 1). Tedaviler karşılaştırıldığında; hastaların %14.3'üne İV gansiklovir sonrası oral valgansiklovir kombinasyonu, %9.1'ine İV gansiklovir ve %1.3'üne oral valgansiklovir uygulanmıştır. Tedavi verilen grupla verilmeyen grup arasında mortalite açısından anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=0.272$).

Sitomegalovirüs DNAemisi ile nüks arasındaki ilişkiler incelendiğinde; nakil öncesi CMV durumu, nakil sonrası ilk CMV DNAemisi düzeyi, CMV DNAemisi saptanma günü, en yüksek CMV DNA düzeyi, en yüksek değerin oluşma günü ve CMV DNA negatifleşme günü açısından nüks gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Sitomegalovirüs DNAemisi ile mortalite arasındaki ilişkiler incelendiğinde ise; nakil sonrası CMV DNAemisi gelişen 77 hasta üzerinde yapılan analizlerde, mortalite gözlenen ve gözlenmeyen gruplar karşılaştırılmıştır. Buna göre ilk CMV DNAemisi değeri, CMV DNAemisi saptanma günü, en yüksek CMV DNA düzeyi, en yüksek değerin oluşma günü ve CMV DNA negatifleşme günü açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Sitomegalovirüs değişkenlerinin mortalite ile doğrudan bir ilişki göstermemesi üzerine, mortaliteyi bağımsız olarak etkileyen faktörleri belirlemek amacıyla çok değişkenli Cox regresyon analizi yapılmıştır. Çok değişkenli Cox regresyon analizinin sonuçları Tablo 2'de sunulmuştur. Modelin istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir (Omnibus $\chi^2=19.68$; $p=0.001$). Analize göre tanı grubu ve nakil sonrası nüks, mortalite ile bağımsız olarak ilişkili değişkenlerdir. Lenfoma tanılı hastalarda mortalite riski, MM tanılı hastalara göre 2.23 kat daha yüksek saptanmıştır (HR= 2.235; %95 GA: 1.073-4.655; $p=0.032$). Benzer şekilde, nakil sonrası nüks gelişen hastalarda mortalite riski nüks olmayanlara göre 2.82 kat artmış olarak bulunmuştur (HR= 2.821; %95 GA: 1.329-5.989; $p=0.007$). Nakil sonrası CMV pozitifliğinin ise mortalite üzerinde bağımsız bir etkisi olmadığı görülmüştür ($p=0.758$).

Tablo 1. CMV DNAemisi olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması

	CMV DNAemisi (+) (n= 77)	CMV DNAemisi (-) (n= 78)	p
Hastaların oranı (%)	49.7	50.3	>0.05
CMV hastalığı (%)	7.8	0	-
Antiviral tedavi alan (%)	24.7	-	-
İlk CMV DNAemisi düzeyi (kopya/mL) ortalama (en düşük-en yüksek)	68 (31-1023)	-	>0.05
CMV DNAemi günü ortalama (en düşük-en yüksek)	16 (2-641)	-	>0.05
En yüksek CMV DNAemisi düzeyi (kopya/mL) ortalama (en düşük-en yüksek)	228 (31-92.500)	-	>0.05
CMVDNAemisi en yüksek değere ulaşma günü ortalama (en düşük-en yüksek)	30 (8-986)	-	>0.05
CMVDNAemisi negatifleşme günü (n= 42) ortalama (en düşük-en yüksek)	35 (3-357)	-	>0.05
Ortalama GS (ay)	43.9 $\pm$ 3.06	54.2 $\pm$ 2.1	0.01
3 aylık GS (%)	92.1 $\pm$ 3.1	91.0 $\pm$ 3.2	>0.05
1 yıllık GS (%)	78.4 $\pm$ 4.8	91.0 $\pm$ 3.2	>0.05
Lenfoma-Ortalama GS (ay)	43.1 (GA 34.0-52.3)	45.8 (GA 36.0-55.5)	0.760
MM-Ortalama GS (ay)	43.7 (GA 35.6-51.9)	58.8 (GA 55.8-61.8)	0.001

CMV: Sitomegalovirüs, GS: Genel sağkalım, GA: Güven aralığı, MM: Multipl miyelom.

Tablo 2. Çok değişkenli Cox regresyon analizi ile mortalitenin bağımsız belirleyicileri

	B	SE	HR [Exp (B)]	%95 GA	p	Gereksiz Profilaksi Alan Hasta Sayısı (n)
Nakil sonrası CMV DNAemisi (var/yok)	0.325	1.055	1.384	0.175-10.935	0.758	6
Tanı grubu (lenfoma/MM)	0.804	0.374	2.235	1.073-4.655	0.032	1
Nakil sonrası nüks (var/yok)	1.037	0.384	2.821	1.329-5.989	0.007	0

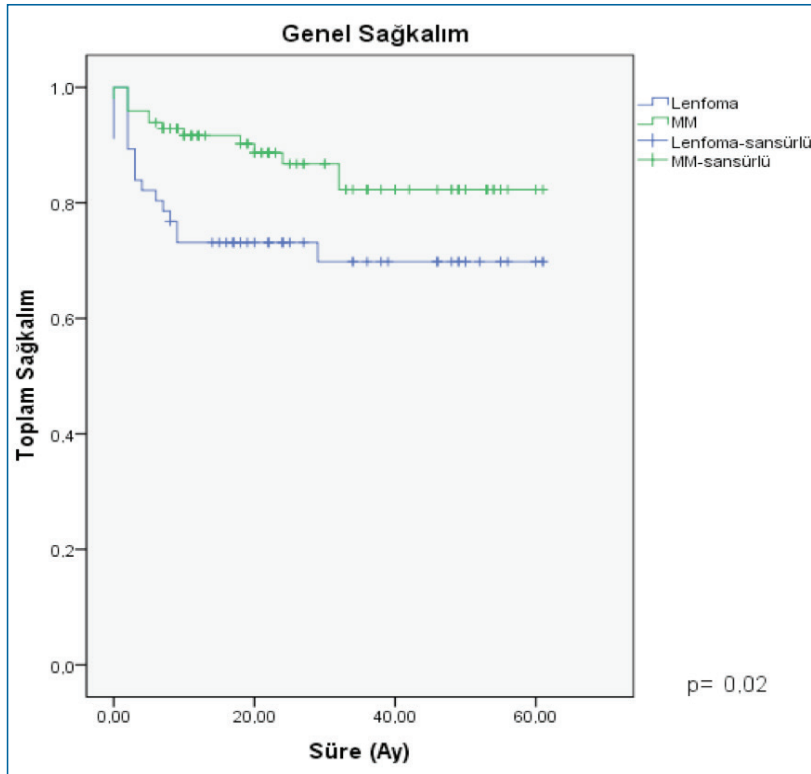
B: Regresyon katsayısı, SE: Standart hata, HR [exp(B)]: Hazard Ratio, GA: Güven aralığı, CMV: Sitomegalovirüs, MM: Multipl miyelom.

Çalışmaya katılan hastaların GS'leri karşılaştırıldığında; ortalama sağkalım ulaşılammış, ortalama sağkalım ise 49.9 ± 1.8 ay olarak hesaplanmıştır. Tüm hastaların üç aylık GS'si 93.5 ± 2.0 ve bir yıllık GS'si 84.9 ± 2.9 olarak hesaplanmıştır. Hastalar lenfoma ve MM olarak iki gruba ayrıldığında ise; lenfoma grubunda ortalama sağkalım ulaşılammış, ortalama sağkalım ise 44.5 ± 3.4 ay (%95 GA: 37.7-51.3) olarak hesaplanmıştır. Lenfoma grubunda üç aylık GS 89.3 ± 4.1 ve bir yıllık GS 73.1 ± 5.9 olarak hesaplanmıştır. Multipl miyelom hastalarında aynı şekilde ortalama sağkalım ulaşılammış, ortalama sağkalım ise 52.9 ± 2.05 ay (%95 GA: 49.0-57.0) olarak hesaplanmıştır. Üç aylık GS 95.9 ± 2 ve bir yıllık GS 91.7 ± 2.8 bulunmuştur. Veriler MM grubunun lenfoma grubuna kıyasla daha iyi sağkalıma sahip olduğunu göstermektedir ($p = 0.02$) (Şekil 1).

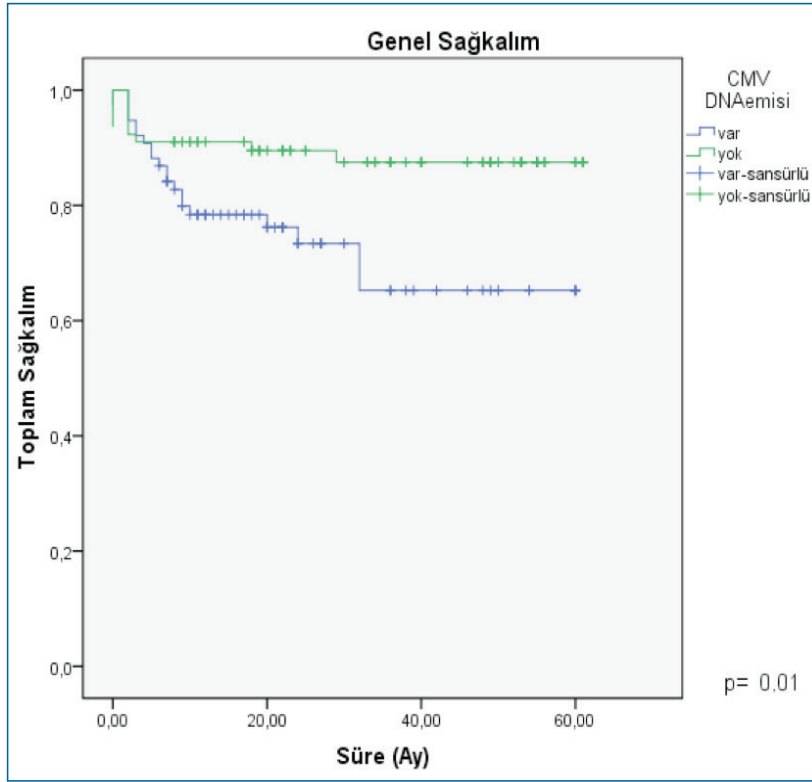
Sitomegalovirüs DNAemisi olan grupta çalışma sonuna kadar ortalama GS 43.9 ± 3.06 ay ve CMV DNAemisi olmayan grupta GS 54.2 ± 2.1 ay olarak hesaplanmıştır ($p =$

0.01) (Şekil 2). Sitomegalovirüs DNAemisi olan grupta üç aylık GS 92.1 ± 3.1 ve bir yıllık GS 78.4 ± 4.8 olarak bulunurken; CMV DNAemisi olmayan grupta üç aylık GS 91.0 ± 3.2 ve bir yıllık GS 91.0 ± 3.2 olarak hesaplanmıştır (Tablo 1).

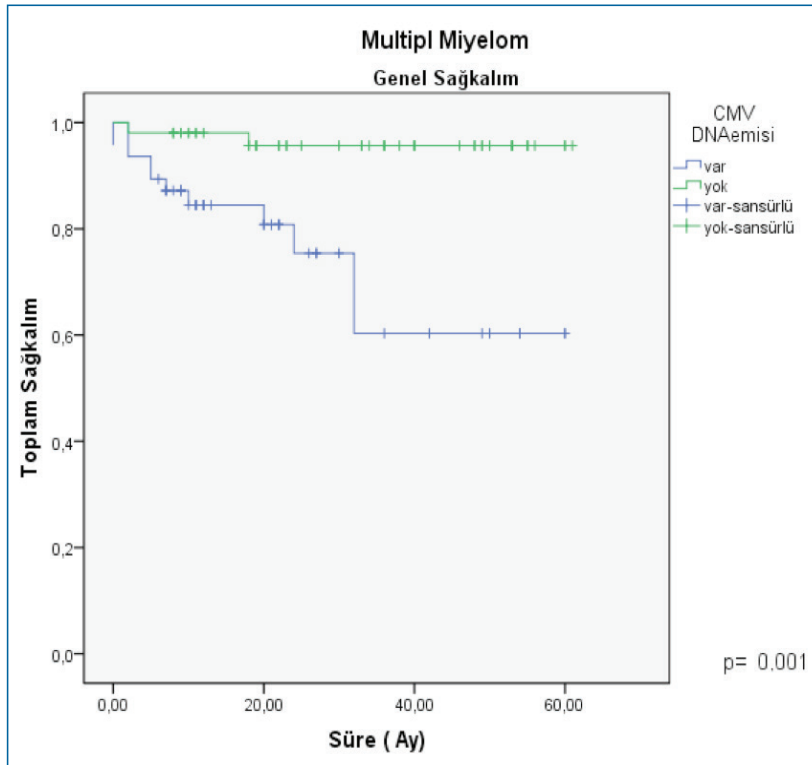
Hastalar lenfoma ve MM şeklinde iki gruba ayrıldığında; lenfomalarda CMV DNAemisi olan grupta ortalama GS 43.1 ay (%95 GA: 34.0-52.3) ve CMV DNAemisi olmayan grupta GS 45.8 ay (%95 GA: 36.0-55.5) olarak hesaplanmıştır. Bu sonuçlara göre lenfoma hastalarında, nakil sonrası CMV DNAemisi ile sağkalım arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p = 0.760$). Multipl miyelom hasta grubunda ise; CMV DNAemisi olan grupta ortalama GS 43.7 ay (%95 GA: 35.6-51.9) ve CMV DNAemisi olmayan grupta GS 58.8 ay (%95 GA: 55.8-61.8) olarak hesaplanmıştır (Tablo 1). Bu sonuçlara göre CMV DNAemisi olan MM hasta grubunda, CMV DNAemisi olmayanlara göre sağkalım istatistiksel olarak daha kısa saptanmıştır ($p = 0.001$) (Şekil 3).



Şekil 1. Tüm hastaların genel sağkalımlarının karşılaştırılması.



Şekil 2. CMV DNAemisi olan ve CMV DNAemisi olmayan hasta gruplarının karşılaştırılması.



Şekil 3. Multipl miyelom hasta grubunda CMV DNAemisi olan ve CMV DNAemisi olmayan grupların karşılaştırılması.

Transplant ilişkili mortalite (TRM), hastalık nüksü dışındaki nedenlere bağlı meydana gelen ölümler olarak değerlendirilmiştir. Otolog kök hücre nakli sonrası mortalite nedenlerine bakıldığında; hastaların %69.6'sında TRM, %30.4'ünde ise TRM dışı mortalite gözlenmiştir. Mortal seyreden hastaların %65.2'si enfeksiyon ve sepsis, %26.1'i nüks, %8.7'si ise atrial fibrilasyon ve aritmi nedenlerinden dolayı mortal seyretmiştir. Sitomegalovirüs DNAemisi görülen hastaların %7.8'inde (n= 6) CMV hastalığı saptanmıştır. Beş hastaya bronkoskopik biyopsi ve bir hastaya da karaciğer biyopsisi yapılmıştır.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Otolog kök hücre nakli sonrasında CMV DNAemisinin prognostik değeri tartışmalıdır, nüks ve mortalite ilişkisine dair az sayıda çalışma mevcuttur. 2024'te yayımlanan Avrupa Kan ve Kemik İliği Nakli Derneği'nin kılavuzuna göre, CMV DNA PZR, sadece AKHN ünitesinin asgari gereksinimleri arasında yer almaktadır, OKHN sonrası hasta takibi için böyle bir öneri yoktur (12). Yapılan çalışmalarda OKHN sonrası RT-PZR ile belirlenen CMV DNAemisi %14 oranında saptanmıştır ve OKHN yapılan hastaların CMV DNAemisi ve enfeksiyonu açısından düşük risk altında olduğu düşünülmektedir (5,13,14). Çalışmamızda ise OKHN sonrası %49.7 hastada CMV DNAemisi saptanmıştır ve literatüre göre beklenen pozitiflik oranından daha yüksektir. Verilerimiz CMV DNAemisinin OKHN alıcılarında düşünülen aksine nadir olmadığını göstermektedir. Sitomegalovirüs seroprevalansı çok gelişmiş ülkelerde yaklaşık %40-50 oranında görülürken gelişmekte olan ülkelere bu oran neredeyse %95'e ulaşmaktadır (15). Doğu Akdeniz bölgesi popülasyonunda CMV immünoglobulin G (IgG) pozitifliği prevalansının batı ülkeleri popülasyonundan daha yüksek olduğu bildirilmektedir; Bazarbachi ve arkadaşları, Avrupa'da %60 olan prevalansın Doğu Akdeniz bölgesinde (Cezayir, Mısır, İran, Ürdün, Lübnan, Fas, Umman, Pakistan, Suudi Arabistan, Suriye ve Tunus) %90 olduğunu bildirmiştir (16). Bu nedenle çalışmamızdaki yüksek pozitiflik oranlarının nedeni; CMV enfeksiyonu sıklığının ülkelere ve bölgelere göre endemik olarak değişmesi olabilir. Bir başka neden ise; çalışmamızdaki hastaların semptomatik olsun ya da olmasın, taburculuğa kadar haftada iki kere düzenli olarak CMV DNA ile izlenmesi olabilir. Türkiye'den Özdemir ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; daha düşük CMV enfeksiyonu saptanmasının nedeni; bu çalışmada CMV DNA viral yükünün yalnızca semptomatik hastalarda ölçülmesi ve çalışmanın 2007'deki eski kemoterapi rejimleri altında yapılması olabilir (17). Çalışmamızda CMV DNAemisi ya da enfeksiyon oranının yüksek saptanması yukarıda belirttiğimiz tüm nedenlerle açıklanabilir.

Çalışmamızda CMV DNAemisi görülen olguların GS'si CMV DNAemisi görülmeyenlere göre istatistiksel olarak

anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır. Multipl miyelom hasta grubunda CMV DNAemisi olan ve olmayan hastaların GS süreleri karşılaştırıldığında; ortanca GS CMV DNAemisi olan grupta, olmayan gruba kıyasla anlamlı derecede düşük saptanmıştır. Lenfoma grubunda ise GS'ler arasında istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır. Cox regresyon analizine göre, tanı grubu ve nakil sonrası nüks mortaliteyi bağımsız olarak belirleyen en güçlü faktörlerdir. Lenfoma tanılı hastalarda mortalite riskinin MM hastalarına göre anlamlı derecede yüksek saptanması, alta yatan hastalığın biyolojik davranışının nakil sonrası dönemde de belirleyici olduğunu göstermektedir. Benzer şekilde, nakil sonrası nüksün mortalite riskini yaklaşık üç kat artırması da relapsın OKHN hastalarında sağkalımı belirleyen en kritik faktörlerden biri olduğunu desteklemektedir. Bu sonuçlar, CMV DNAemisi ile kaba düzeyde gözlenen sağkalım farklarının, çok değişkenli modellerle değerlendirildiğinde esas olarak hastalık biyolojisi ve nüks ile ilişkilendiğini ortaya koymaktadır.

Literatürde CMV enfeksiyonu ile mortalite ve GS arasındaki ilişkiye dair çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Al-Rawi ve arkadaşlarının yaptıkları 210 lenfoma ve MM hastasında CMV pp65 antijeni ile OKHN sonrası düzenli haftalık CMV takibinin yapıldığı bir çalışmada GS üzerinde bir etkisi olmadığını bildirilmiştir (p= 0.29) (6). Kore Üniversitesi'nde Lee ve arkadaşlarının 201 hastayla yaptığı bir çalışmada çok değişkenli analizlere göre; geç CMV enfeksiyonunun OKHN uygulanan hastalarda kötü sağkalım ile anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur (18). Lübnan'da 324 lenfoma ve MM hastasıyla yapılan bir çalışmada ise; CMV enfeksiyonu olan lenfoma hastalarının GS'sinde, CMV enfeksiyonu olmayanlara kıyasla anlamlı bir azalma görülmüştür (204 gün'e karşı 112 gün, p= 0.045). Tedavi ilişkili mortalite, CMV enfeksiyonu olmayan hastalarda %1.1 iken, CMV enfeksiyonu olan hastalarda %13'e yükselmiştir (p= 0.003) (19). 2017'de yayımlanan Avrupa Lösemi Enfeksiyonları Konferansı'nın (ECIL 7) önerilerine göre; OKHN sonrası CMV için rutin sürveyans takibi, CMV hastalığı riskinin düşük olması nedeniyle gereksizdir. Bununla birlikte, CD34 ile seçilmiş greftleri alanlar ve daha önce fludarabin, kladribin veya alemtuzumab ile tedavi görmüş hastalar gibi yüksek riskli OKHN alıcıları CMV takibi ve önleyici tedavi kullanımı için potansiyel adaylardır (20). 2024 yılında yayınlanan güncel ECIL-10 önerilerinde ise; AKHN'de CMV için öneriler yer almakla birlikte, OKHN hakkında ek bir öneri bulunmamaktadır (21). Çalışmamızda CMV DNAemisi ile mortalite arasındaki ilişki ve MM hastalarındaki GS'lerdeki anlamlı farka bakılınca; CMV DNAemisinin OKHN hastalarında mortalitenin artmasına katkıda bulunabileceği gösterilmiştir. Bu yüzden her merkezin enfeksiyon oranlarını belirlemesi ve nakil sonrası CMV DNA düzenli izleminin yapılıp yapılmayacağına bu oranlara göre karar verilmesi gerektiği önerisini savunmaktayız.

Çalışmamızda OKHN sonrası %49.7 hastada CMV DNAemisi saptanmıştır ve literatüre göre beklenen pozitiflik oranından daha yüksektir. Sitomegalovirüs DNAemisinin GS'de belirgin azalma yaptığı gösterilmiştir. Verilerimiz CMV DNAemisinin OKHN alıcılarında nadir olmadığını ve mortalitenin artmasına katkıda bulunabileceğini göstermektedir. Otolog kök hücre nakli sonrası CMV DNAemisi beklenenden daha yüksek bir insidansa sahip olabilir. Otolog kök hücre nakli yapılan hastaların CMV enfeksiyonu açısından düşük risk altında olduğu düşünüldüğünden, bu hastalarda CMV enfeksiyonunun nüks ve mortalite ilişkisini araştıran çok az çalışma bulunmaktadır. Çalışmamız tek merkezli ve retrospektif bir çalışmadır; bu yüzden bulgularımız farklı hasta popülasyonlarına sahip diğer merkezler için geçerli olmayabilir. Her nakil merkezinin kendi enfeksiyon oranlarını belirleyip, hasta takip planını buna göre revize etmesi düşünülebilir. Sitomegalovirüs enfeksiyonunun OKHN ile ilişkili prognostik etkileri belirsizliğini korumaktadır, bu yüzden daha çok hasta ile yapılan daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma için Ege Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır (Tarih: 09.01.2025, Karar no: 25-1T/66).

HAKEM DEĞERLENDİRMESİ

Dış bağımsız.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

MALİ AÇIKLAMA

Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

YAZAR KATKISI

Literatür taranması: SK, NS, DA, MS, FV, MT; Vakaların takip ve tedavi aşamaları: SK, GS, FŞ, FV, MT, DD, DA, NS; Verilerin toplanması: SK, ZD, DD, NS; Makalenin yazımı: SK, ZD, MS, NS, FŞ, GS; Onaylama: Tüm yazarlar.

KAYNAKLAR

- Bazinet A, Popradi G. A general practitioner's guide to hematopoietic stem-cell transplantation. *Curr Oncol* 2019;26(3):187-91.
- Wingard JR, Hsu J, Hiemenz JW. Hematopoietic stem cell transplantation: an overview of infection risks and epidemiology. *Infect Dis Clin North Am* 2010;24:257.
- Einsele H, Ljungman P, Boeckh M. How I treat CMV reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2020;135(19):1619-29.
- Ljungman P, Chemaly RF, Khawaya F, Alain S, Avery R, Badshah C, et al. CMV Definitions Working Group of the Transplant Associated Virus Infections Forum. Consensus Definitions of Cytomegalovirus (CMV) Infection and Disease in Transplant Patients Including Resistant and Refractory CMV for Use in Clinical Trials: 2024 Update From the Transplant Associated Virus Infections Forum. *Clin Infect Dis* 2024;79(3):787-94.
- Sahin DG, Gunduz E, Kasifoglu N, Akay OM, Us T, Gulbas Z. Cytomegalovirus DNAemia detected with real-time polymerase chain reaction in hematopoietic stem cell transplant patients. *Adv Ther* 2013;30(8):784-91.
- Al-Rawi O, Abdel-Rahman F, Al-Najjar R, Abu-Jazar H, Salam M, Saad M. Cytomegalovirus reactivation in adult recipients of autologous stem cell transplantation: a single center experience. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2015;7(1):e2015049.
- Sebban C, Brice P, Delarue R, Haïoum C, Souleau B, Mounier N, et al. Impact of rituximab and/or high-dose therapy with autotransplant at time of relapse in patients with follicular lymphoma: a GELA study. *J Clin Oncol* 2008;26(21):3614-20.
- Miyoshi H, Tanaka-Taya K, Hara J, Fujisaki H, Matsuda Y, Ohta H, et al. Inverse relationship between human herpesvirus-6 and -7 detection after allogeneic and autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transpl* 2001;27(10):1065-70.
- Inazawa N, Hori T, Nojima M, Saito M, Igarashi K, Yamamoto M, et al. Virus reactivations after autologous hematopoietic stem cell transplantation detected by multiplex PCR assay. *J Med Virol* 2017;89(2):358-62.
- Boeckh M, Stevens-Ayers T, Bowden RA. Cytomegalovirus pp65 antigenemia after autologous marrow and peripheral blood stem cell transplantation. *J Infect Dis* 1996;174(5):907-12.
- Konoplev S, Champlin RE, Giral S, Ueno NT, Khouri I, Raad I, et al. Cytomegalovirus pneumonia in adult autologous blood and marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transpl* 2001;27(8):877-81.
- Rasheed W, Niederwieser DW, Aljurf M. The HCT Unit. In: Sureda A, Corbacioglu S, Greco R, Kröger N, Carreras E (eds). *The EBMT Handbook*. Springer, Cham, 2024.
- Styczynski J, Czyżewski K, Wysocki M, Gryniewicz-Kwiatkowska O, Kolodziejczyk-Gietka A, et al. Increased risk of infections and infection-related mortality in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation compared to conventional anti-cancer therapy: a multicentre nationwide study. *Clin Microbiol Infect* 2016;22(2):179.e1-10.
- Han XY. Epidemiologic analysis of reactivated cytomegalovirus antigenemia in patients with cancer. *J Clin Microbiol* 2007;45(4):1126-32.
- Manicklal S, Emery VC, Lazzarotto T, Boppana SB, Gupta RK. The "silent" global burden of congenital cytomegalovirus. *Clin Microbiol Rev* 2013;26(1):86-102.
- Bazarbachi A, Labopin M, Ghavamzadeh A, Giebel S, Al-Zahrani H, Ladeb S, et al. Allogeneic matched-sibling hematopoietic cell transplantation for AML: comparable outcomes between Eastern Mediterranean (EBMT) and European (EBMT) centers. *Bone Marrow Transplant* 2013;48:1065-69.

17. Ozdemir E, Saliba RM, Champlin RE, Couriel DR, Giralt SA, de Lima M, et al. Risk factors associated with late cytomegalovirus reactivation after allogeneic stem cell transplantation for hematological malignancies. *Bone Marrow Transplant* 2007;40:125-36.
18. Lee BH, Jeon MJ, Yu ES, Kang KW, Kim DS, Lee SR, et al. Prognostic outcomes of cytomegalovirus reactivation after autologous stem cell transplantation. *Int J Med Sci* 2023;20(2):186-93.
19. Massoud R, Assi R, Fares E, Haffar B, Charafeddine M, Kreidieh N, et al. Cytomegalovirus reactivation in lymphoma and myeloma patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. *J Clin Virol* 2017;95:36-41.
20. Ljungman P, Camara R, Cordonnier C, Einsele H, Engelhard D, Reusser 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 Transplant* 2008;42:227-40.
21. Ljungman P, Alain S, Chemaly RF, Einsele H, Galaverna F, Hirsch HH, et al. Recommendations from the 10th European Conference on Infections in Leukaemia for the management of cytomegalovirus in patients after allogeneic haematopoietic cell transplantation and other T-cell-engaging therapies. *Lancet Infect Dis* 2025;25(8):e451-62.