

Otolog Kök Hücre Transplantasyonunda Sitomegalovirüs (CMV) ve Hepatit B (HBV) Reaktivasyonu: Tek Merkez Deneyimi

Cytomegalovirus (CMV) and Hepatitis B (HBV) Reactivation During Autologous Stem Cell Transplantation: A Single-center Experience

Alihsan GEMİCİ¹, Hüseyin Saffet BEKÖZ¹, Ömür Gökmen SEVİNDİK¹,
Sevil SADRI¹, İstemi SERİN², Vedat Buğra EROL³, Fatma Deniz SARGIN¹,
Leylagül KAYNAR¹

¹ İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

³ İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Sitomegalovirüs (CMV) reaktivasyonu allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonu sırasında sık görülür. Hepatit B reaktivasyonu (HBV), akut hepatit ve fulminan karaciğer yetmezliği veya sadece HBV DNA düzeyinde artma şeklinde ortaya çıkabilir. Allojenik hematopoetik kök hücre nakli bağımsız bir risk faktörüken, otolog hematopoetik kök hücre (HKH) alıcıları için risk ve nakil sürecine etkileri net bilinmemektedir. Çalışmamızda, geriye dönük olarak analiz ettiğimiz otolog HKH alıcılarında CMV enfeksiyonu-engraftman ve hepatit B reaktivasyonu ilişkisini ortaya koymayı amaçladık.

Hastalar ve Yöntem: Temmuz 2014-Aralık 2019 tarihleri arasında takip edilmiş olan toplamda 174 otolog KHN alıcı olan hasta değerlendirildi. CMV enfeksiyonuna bağlı organ tutulumları doku tanısı, görüntüleme ve klinik bulgularla doğrulandı. CMV enfeksiyonun tipi hastanın klinik izlemi, radyolojik raporları, hastanın tedavi alıp almamasına göre kopya sayısı seyri, virüsün herhangi bir dokunun patolojik incelemesinde tespit edilip edilmemesine göre değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya toplam 174 otolog KHN alıcı dahil edildi. CMV reaktivasyon oranı 18 hastayla %10.3'tü. CMV reaktivasyonu olan olguların total Anti-HBc pozitif olma oranı, CMV negatif grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptandı. CMV reaktivasyonu grubundaki olguların HBV reaktivasyon oranı, CMV reaktivasyonu olmayan hasta grubundan istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptandı.

Sonuç: Otolog kök hücre nakli de viral reaktivasyonlar açısından dikkatli olunması gereken önemli bir tedavi tipini oluşturmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Sitomegalovirüs (CMV); Hepatit B (HBV); Otolog hematopoetik kök hücre nakli; Reaktivasyon

ABSTRACT

Objective: Cytomegalovirus (CMV) reactivation is a frequently encountered clinical condition during allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Hepatitis B reactivation (HBV) can occur asymptotically only with re-emergence or increase in blood HBV-DNA levels, as well as in different clinical manifestations, including acute hepatitis and fulminant liver failure. While allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is an independent risk factor, the risk for autologous hematopoietic stem cell (HSC) recipients and its effects on the transplantation

Makale atfı: Gemici A, Beköz HS, Sevindik ÖG, Sadri S, Serin I, Erol VB ve ark. Otolog kök hücre transplantasyonunda sitomegalovirüs (CMV) ve hepatit B (HBV) reaktivasyonu: Tek merkez deneyimi. LLM Dergi 2022;6(2):38-44.

Yazışma Adresi

İstemi SERİN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Hematoloji Kliniği,
İstanbul-Türkiye

Geliş: 17.05.2022 - **Kabul:** 29.07.2022

E-posta: serinistemi@hotmail.com

process are not clear. In our study, we aimed to reveal the relationship between CMV reactivation and engraftment process and HBV reactivation in autologous HSC recipients.

Patients and Methods: A total of 174 autologous HSC recipients who were followed-up between July 2014 and December 2019 were included in our study. Organ involvement due to CMV infection was confirmed by tissue pathology, imaging methods and clinical findings. The type of CMV infection was evaluated according to the patient's clinical follow-up, radiological reports, the course of the copy number according to whether the patient received treatment, and whether the virus was detected in the pathological examination of any tissue.

Results: The CMV reactivation rate was 10.3% with 18 patients. The rate of total Anti-HBc positivity in cases with CMV reactivation was found to be statistically significantly higher than in the CMV negative subgroup. The HBV reactivation rate of the patients in the CMV reactivation subgroup was found to be statistically significantly higher than the patient group without CMV reactivation.

Conclusion: Autologous stem cell transplantation also constitutes an important type of treatment to be careful in terms of viral reactivation.

Key Words: Cytomegalovirus (CMV); Hepatitis B (HBV); Autologous hematopoietic stem cell transplantation; Reactivation

GİRİŞ

Sitomegalovirüs (CMV) reaktivasyonu allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonu sırasında sıklıkla karşılaşılan bir klinik tablo olarak karşımıza çıkmaktadır (1). Hem nüksten bağımsız mortalite hem de nakil sonrası mortalitenin artışına sebep olan CMV reaktivasyonunun, tartışmalı da olsa nüksü engellediğine dair bulgular da mevcuttur (2,3).

CMV reaktivasyonunun tedavisinde kullanılan ajanlar ve etkinlikleri de, nakil sürecinde önemli bir sorun oluşturmaktadır (1). Etkinlik yanında, düşük ilaç-ilaç etkileşimi ve maliyetle tedaviyi tamamlamak önemli bir hedef olmakla birlikte, gansiklovir ve valgansiklovir bazlı CMV tedavilerinin ciddi miyelosupresyon etkilerinden de kaçınmak ve engraftman açısından dikkatli olmak bir diğer önemli hedefdir (4-6). Preemptif tedavi başlatılması gereken CMV düzeyi veya izleme sıklığı konusunda net bir fikir birliği olmasa da, kişi ve hasta bazlı profilaksilerin ön plana çıktığı söylenebilir (7).

CMV, diğer herpes virüs ailesi üyeleri gibi latent kalabilir. Enfekte konakta latent enfeksiyon reaktivasyonu veya eksojen suşle enfekte olarak enfeksiyon tablosu gelişir (3). CMV enfeksiyonu: CMV varlığının kanda, vücut sıvıları veya doku örneklerinde çeşitli tanı yöntemleriyle gösterilmesine rağmen herhangi bir klinik semptom olmamasıyla tanımlanırken, CMV hastalığıysa bütün bu bulgulara ek olarak organ veya doku tutulumunun olmasıdır (3). Öncesinde CMV seronegatif olan hastalarda görülen CMV enfeksiyonları primer enfeksiyonlarken; immünsupresif tedavi altındaki hastalarda görülen reaktivasyonsa sekonder enfeksiyon olarak tanımlanır (8,9). Klinik semptom olmaksızın, yapılan CMV taramasına paralel olarak başlanan tedavi preemptif tedaviyken, alıcının seronegatif olduğu durumlarda (D+/R-) veya alıcıya anti timosit globulin, anti-lenfosit globulin gibi tedaviler verilecek riskli hastalarda klinik olmaksızın veya CMV PCR takibi yapılmaksızın tedavi başlanmasıyla profilaktik tedavi olarak tanımlanır (8,9).

Standart otolog hematopoetik kök hücre (HKH) alıcıları için rutin izleme ve önleyici tedavi önerilmemektedir (9), ancak CD34 seleksiyonuyla otoimmün hastalığı olan veya anti timosit globulin alan hastalar gibi otolog HKH alan yüksek riskli hastalar, izleme ve preemptif tedavi kullanımından fayda görebilir (9).

Hepatit B reaktivasyonu (HBV), akut hepatit ve fulminan karaciğer yetmezliği dahil olmak üzere farklı klinik tablolarda olduğu kadar, sadece kandaki HBV-DNA seviyelerinin yeniden ortaya çıkması veya artmasıyla asemptomatik olarak ortaya çıkabilir (10-12). Bu nedenle tüm immünsüpresif tedavi adayları, tedavi öncesi HBsAg, anti-HBs ve anti-HBc IgG'ye bakılarak HBV enfeksiyonu açısından taranmalıdır (10-12). Anti-HBc IgG pozitif olan hastalar ayrıca HBV-DNA seviyeleri için test edilmeli ve pozitif HBV-DNA seviyeleri olan hastalar antiviral profilaksi almalıdır. Allojenik hematopoetik kök hücre nakli bağımsız bir risk faktörü-yken, otolog HKH alıcıları için risk ve nakil sürecine etkileri net bilinmemektedir (13).

Çalışmamızda, geriye dönük olarak analiz ettiğimiz otolog HKH alıcılarında CMV enfeksiyonu-engraftman ve hepatit B reaktivasyonu ilişkisini ortaya koymayı amaçladık.

HASTALAR ve YÖNTEM

Çalışmaya Temmuz 2014-Aralık 2019 tarihleri arasında Medipol Üniversitesi Hastanesi Erişkin Kemik İliği Nakil Ünitesi'nde takip edilmiş olan toplamda 174 otolog KHN alıcı olan hasta çalışmaya dahil edildi. Birinci otolog KHN uygulanan hastalar hastane sisteminden geriye dönük olarak incelendi ve verileri kaydedildi. Hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik verilerinin yanında nakil endikasyonları, CMV reaktivasyon durumu ve tanı CMV DNA titreleri, HBV reaktivasyon durumları, nakil öncesi HBV serolojik durumları (Anti-HBs, total Anti-HBc ve anti-HBc IgM pozitiflikleri), eşlik eden hastalıkları, mobilizasyon tipleri, CMV tutulumu görülen organ ve anti-CMV tedavileriyle engraftman tarihleri kaydedildi. Çalışmamızda, CMV reaktivasyonu için The

European Conference on Infections in Leukemia-7 (ECIL) rehberi (9), HBV reaktivasyonu içinse The European Association for the Liver-2017 (EASL) rehberi (14) esas alındı. CMV enfeksiyonuna bağlı organ tutulumları doku tanısı, görüntüleme ve klinik bulgularla doğrulandı. CMV PCR kiti olarak RTA ve QIAGEN kitleri laboratuvarında kullanıldı. CMV PCR düzeyi >100 IU/mL pozitif olarak kabul edildi. CMV enfeksiyonun tipi hastanın klinik izlemi, radyolojik raporları, hastanın tedavi alıp almamasına göre kopya sayısı seyri, virüsün herhangi bir dokunun patolojik incelemesinde tespit edilip edilmemesine göre değerlendirildi. CMV hastalığı, hastanın klinik semptomları olması, enfeksiyona dair radyolojik kanıt olması veya herhangi bir organda CMV'nin gösterilmesine dayandırıldı. Bunun dışında kalan vakalar CMV DNAemisi (viremi) olarak kabul edildi. Reaktivasyon durumları tablolarda CMV ve HBV pozitif olarak belirtildi.

Kliniğimizde, otolog KHN alıcıları için rutin izleme yapılmamaktadır. Otolog KHN alan, CD34 seleksiyonu, otoimmün hastalığı olan veya antitimosit globulin veya total vücut ışınlaması alan hastalar gibi; önceki altı ay içinde alemtuzumab, fludarabin, kladribin veya 2-klorodeoksidenozin alan yüksek riskli hastalar haftalık olarak CMV PCR ile taranmıştır. CD-20 pozitifliği olan tüm non-Hodgkin lenfoma (NHL) tanılı hastalar rituksimab, tüm multipl miyelom (MM) tanılı hastalara bortezomib almış olup bu tedaviler de yüksek riskli olarak tanımlanmıştır (15).

CMV preemtif tedavide, birinci basamak tedavide indüksiyon amacıyla gansiklovir 5 mg/kg intravenöz 14-21 gün, günde iki kez; valgansiklovir 900 mg, 14-21 gün, günde iki kez veya foskarnet klinik cevaba bağlı olarak, iki-üç hafta, günde iki kez 90 mg/kg intravenöz veya günde üç kez 60 mg/kg intravenöz (toksik etkiler nedeniyle gansiklovir verilemiyorsa) tercih edildi. Çalışmaya katılan hastalar arasında foskarnet kullanılan bulunmamaktaydı. Tedavi süresi, en az bir negatif CMV DNA testi hedeflenerek, en az iki haftaydı. Antiviral tedavinin ilk iki haftasında artan CMV DNA yükü, tedavi değişikliğine sebep olmamıştır.

CMV hastalığının tedavisindeyse, gansiklovir 5 mg/kg intravenöz, günde iki kez; foskarnet 90 mg/kg intravenöz, günde iki kez veya 60 mg/kg intravenöz, günde üç kez (toksik etkiler veya antiviral direnç nedeniyle gansiklovir verilemiyorsa) tercih edilmekte olup, hasta grubumuzda foskarnet tercih edilen hasta olmamıştır.

Tüm hastalar nakil öncesi hepatit B profilaksisi açısından değerlendirilmiştir. HBsAg-pozitif olanlara entekavir, tenofovir disoproksil fumarat ya da tenofovir alafenamid başlanmış; HBsAg negatif ve Anti-HBc IgG pozitif olan hastalara da benzer şekilde antiviral profilaksi uygulanmıştır. Antiviral ajan kullanımı süresince ve tedavi kesildikten sonra 12 ay boyunca üç-altı ayda bir kez karaciğer enzimleriyle birlikte HBV DNA kontrolü yapılmıştır (14).

Çalışma için, 23.12.2021 tarihli ve 1298 sayılı kararlar etik kurul onayı alındı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, ABD) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemelerle sınanmıştır. Normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann-Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin ikiden fazla grup arası karşılaştırmalarında Kruskal-Wallis test ve Dunn-Bonferroni test kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Pearson Chi-Square test, Fisher Exact test, Fisher-Freeman-Halton Exact test kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

Tablo 1. Tüm hastalarda tanımlayıcı özelliklerin dağılımları

	n (%)
Cinsiyet	
Erkek	98 (56.3)
Kadın	76 (43.7)
Tanı yaşı	
<65	153 (87.9)
≥65	21 (12.1)
Tanı	
NHL	62 (35.6)
MM	85 (48.9)
HL	19 (10.9)
GCT	2 (1.1)
Medulloblastom	2 (1.1)
ALL	1 (0.6)
AML	1 (0.6)
PNET/EW	1 (0.6)
Testis	1 (0.6)
HBV (*)	
Negatif	149 (85.6)
Pozitif	25 (14.4)
CMV (**)	
Negatif	156 (89.7)
Pozitif	18 (10.3)
Transplant yaşı (n= 91)	
Ort ± Ss	50.22 ± 14.41
Medyan (Min-Maks)	53 (19-73)
HIV	
Negatif	174 (100)
Pozitif	0 (0)
Transplant tarihi	
2014-2015	47 (27.0)
2016	23 (13.2)
2017	27 (15.5)
2018	31 (17.8)
2019	46 (26.4)

(*) HBV reaktivasyonu, (**) CMV reaktivasyonu

Tablo 2. CMV pozitif olan hastalarda tanımlayıcı özelliklerin dağılımları (n= 18)

	n (%)
Cinsiyet	
Erkek	9 (50.0)
Kadın	9 (50.0)
Tanı yaşı	
<65	15 (83.3)
≥65	3 (16.7)
Tanı	
NHL	6 (33.3)
MM	10 (55.6)
HL	1 (5.6)
Diğer	1 (5.6)
HBV (*)	
Negatif	11 (61.1)
Pozitif	7 (38.9)
Transplant yaşı	
Ort ± Ss	54.61 ± 13.56
Medyan (Min-Maks)	56 (25-73)
Transplant tarihi	
2014-2015	2 (11.1)
2016	1 (5.6)
2017	5 (27.8)
2018	5 (27.8)
2019	5 (27.8)
Hazırlık rejimi	
BEAM	6 (33.3)
Busulfan/Tiotepa	1 (5.6)
Melfalan	10 (55.5)
Melfalan/Carbo/Docetaxe	1 (5.6)

(*) HBV reaktivasyonu.

BULGULAR

Hastaların %56.3'ü (n= 98) erkek, %43.7'si (n= 76) kadın, toplam 174 otolog KHN alıcı çalışmaya dahil edildi. CMV reaktivasyon oranı 18 hastada (%10.3) gözlemlendi. En sık transplantasyon endikasyonu 85 hastayla (%48.9) MM idi. Medyan transplantasyon yaşı 59 (aralık: 19-73) idi (Tablo 1).

CMV reaktivasyonu olan olguların %50'si (n= 9) erkek, %50'si (n= 9) kadındı. Olguların tanıları incelendiğinde; %55.6'sı (n= 10) MM, %33.3'ü (n= 6) NHL, %5.6'sı (n= 1) HL, %5.6'sı (n= 1) diğer olduğu görüldü. Transplant yaşları 25 ile 73 arasında değişmekte olup; medyan yaş 56 idi (Tablo 2).

CMV reaktivasyonu olan olguların %50'sinde (n= 10) eşlik eden hastalık mevcuttu, olguların %72.8'inin (n= 13) steroid kullanılmaktaydı. Hastaların tümünde (n= 18) mobilizasyon protokolü kemoterapi + granülosit koloni stimülan faktördü (G-CSF). G-CSF kullanım süresi üçle 10 gün arasında değişmekte olup; medyan kullanım süresi altı gündü. CMV tutulan organları incelendiğinde en fazla tutulumun %45.5 ile (n= 5) karaciğer olduğu görüldü. Hastaların %22.2 'sinde (n= 4) oral valgansiklovir kullanılmıştı;

Tablo 3. CMV pozitif olgulara ilişkin özelliklerin dağılımları (n= 18)

	n (%)
Komorbid Hastalık	
Yok	9 (50.0)
Var	9 (50.0)
HT	5 (55.6)
DM	3 (33.3)
Hipotiroidi	1 (11.1)
Steroid Kullanımı	
Yok	5 (27.8)
Var	13 (72.2)
Mobilizasyon protokolü	
Kemo + GCSF	18 (100.0)
GCSF kullanım süresi	
Ort ± Ss	6.16 ± 1.97
Medyan (Min-Maks)	6 (3-10)
CMV tutulan organlar (n= 11)	
Yok	7 (38.9)
Var	11 (61.1)
Karaciğer	5 (45.5)
GIS	3 (27.3)
Cilt	1 (9.1)
Akciğer/Nöroloji	1 (9.1)
Akciğer/GIS	1 (9.1)
Oral Gansiklovir	
Yok	14 (77.8)
Var	4 (22.2)
CMV Titresi	
<1000	11 (61.1)
>1000	7 (38.9)

%61.1'inin CMV titresi 1000'in altındayken; %38.9'unun (n= 7) 1000'in üzerinde olduğu görüldü (Tablo 3).

CMV reaktivasyonu olan olguların total Anti-HBc pozitif olma oranı, CMV negatif grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptandı. CMV reaktivasyonu grubundaki olguların HBV reaktivasyon oranı, CMV reaktivasyonu olmayan hasta grubundan istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptandı (p= 0.006; p< 0.01) (Tablo 4).

Olgular CMV titrelerine göre alt gruplara ayrıldığındaysa, CMV reaktivasyonu ile transplantasyon arası, nötrofil engraftmanı ile transplantasyon arası, CMV kopya sayısı ile transplantasyon arası geçen süre açısından, istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (p> 0.05).

CMV titresi, steroid kullanımı, hazırlık rejimleri ve komorbid hastalıklara göre olguların CMV ilk pozitiflikle ilk negatiflikleri arasında geçen süre, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi (p> 0.05).

TARTIŞMA ve SONUÇ

Otolog kök hücre nakli ve CMV reaktivasyonu ilişkisini inceleyen çalışma sayısı oldukça kısıtlı olmakla birlikte, özellikle HBV reaktivasyonunu da birlikte incelenmesi se-

Tablo 4. CMV pozitifliğe göre tanımlayıcı özelliklerin karşılaştırılması

	CMV (-) (n= 156)	CMV (+) (n= 18)	p
Cinsiyet			
Erkek	89 (57.1)	9 (50)	^a 0.568
Kadın	67 (42.9)	9 (50)	
Tanı yaşı			
<65	138 (88.5)	15 (83.3)	^c 0.460
≥65	18 (11.5)	3 (16.7)	
Tanı			
NHL	56 (35.8)	6 (33.3)	^b 0.901
MM	75 (48.1)	10 (55.6)	
HL	18 (11.5)	1 (5.6)	
Diğer	7 (4.6)	1 (5.6)	
HBV (*)			
(-)	138 (88.5)	11 (61.1)	^c 0.006**
(+)	18 (11.5)	7 (38.9)	

(*) HBV reaktivasyonu.

^aChi-Square Test.^bFisher Freeman Halton Test.^cFisher Exact Test.

**p< 0.01.

Tablo 5. CMV (+) olgularda cmv titresine göre zamanların karşılaştırılması

(n= 18)	CMV Titresi		p
	<1000 (n= 11)	>1000 (n= 7)	
CMV Pozitiflik ile Transplant arası geçen süre			
Ort ± Ss	159.00 ± 300.22	99.00 ± 107.85	^d 0.389
Medyan (Min-Maks)	35 (19-970)	40 (29-285)	
Nötrofil Engraftment ile Transplant arası geçen süre			
Ort ± Ss	13.27 ± 7.32	10.86 ± 0.90	^d 0.302
Medyan (Min-Maks)	11 (8-35)	11 (10-12)	
CMV Kopya Sayısı ile Transplant arası geçen süre			
Ort ± Ss	163.45 ± 299.64	100.43 ± 106.90	^d 0.297
Medyan (Min-Maks)	35 (19-970)	44 (29-285)	

^dMann-Whitney U Test.**Tablo 6. CMV ilk pozitiflik ve ilk negatiflik arasında geçen süreye göre karşılaştırmalar**

(n= 18)	CMV İlk Pozitiflik ve İlk Negatiflik Arasında Geçen Süre		p
	Ort ± Ss	Medyan (Min-Maks)	
CMV Titresi			
<1000	15.82 ± 8.22	18 (3-30)	^f 0.103
>1000	23.43 ± 10.41	22 (9-42)	
Steroid Kullanımı			
Yok	13.40 ± 7.70	11 (3-22)	^f 0.146
Var	20.85 ± 9.73	19 (4-42)	
Hazırlık Rejimleri			
Melfalan	17.45 ± 7.99	18 (3-30)	^f 0.321
Beam	22.50 ± 12.42	21 (4-42)	
•Busulfan	11.00 ± 0.00	11 (11-11)	
Komorbid hastalıklar			
Yok	16.44 ± 5.98	18 (4-22)	^f 0.318
Var	21.11 ± 12.19	24 (3-42)	

^fStudent-t Test.

•Gözlem sayısı yetersiz olduğundan dahil edilmemiştir.

CMV: Sitomegalovirüs.

bebiyle çalışmamız literatür açısından ilk olma özelliğini taşımaktadır. İncelenen toplam 174 otolog KHN alıcısı hastanın 18'inde CMV reaktivasyonu (%10.3) görüldü, en fazla organ tutulumu karaciğerdi. CMV reaktivasyonu olan olguların total Anti-HBc pozitif olma oranı, CMV negatif grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksekti. CMV reaktivasyonu olan hasta grubundaki olguların HBV reaktivasyon oranı, CMV reaktivasyonu olmayan hasta grubundakilerden istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksekti.

2017 yılına ait bir çalışmada toplam 324 otolog KHN alıcısı incelenmiş, CMV reaktivasyonu insidansı 53 hastayla %16 olarak bulunmuştur. Elli yaş ve üzeri hastalarda CMV reaktivasyonu daha sıkken (%24-%10, $p=0.0043$), multivaryant analizinde ileri yaş artmış CMV reaktivasyonu ile ilişkili bulunmuştur (16). 2015 yılına ait bir diğer çalışmada (17), reaktivasyon oranı %17.6 iken, 2015 yılına ait bir diğer çalışmada (18), semptomatik CMV reaktivasyonu oranı %11 idi. Pretransplant Anti-HBc IgG seropozitifliği, T hücreli NHL tanısına sahip olma ve ileri yaş antiviral ihtiyacı olan CMV reaktivasyonu ile ilişkili bulundu. Çalışmamızda CMV reaktivasyonu oranı %10.3 iken, yaş grupları arasında anlamlı farklılık bulunmamıştı. Benzer şekilde Anti-HBc IgG'yi de içeren total Anti-HBc IgG pozitifliği CMV reaktivasyonu ile ilişkili bulunmuştu.

KHN yapılan hastalarda 13 virüsü kapsayan panelle hastalar değerlendirilmiştir: Herpes simpleks virüs-1 (HSV-1), HSV-2, varicella-zoster virüs (VZV), Epstein-Barr virüs (EBV), CMV, insan herpes virüs-6 (HHV-6), HHV-7, HHV-8, adenovirüs (ADV), BK virüs (BKV), JC virüs (JCV), parvovirüs B19 (B19V) ve HBV. On beş (%63) hastada en az bir tür viral reaktivasyon varken en sık HHV-6 ($n=10$; %41.7) saptanmıştır ve bunu EBV ($n=7$; %29.2) izlemiştir (19). Otolog KHN sürecinde CMV takibinin öneminin vurgulandığı 2017 yılına ait bir çalışmada otolog KHN alıcılarında CMV reaktivasyonu değerlendirilmiş, çalışmaya dahil edilen 164 arasında CMV reaktivasyonu oranı %37 ($n=60$) iken, 13 hastanın gansiklovir tedavi ihtiyacı olmuştur (20). Ülkemizde yapılan bir diğer çalışmada (21), 2007-2016 yılları arasında otolog kök hücre nakli yapılan 352 hasta geriye dönük olarak incelenmiş, CMV PCR pozitifliği 51 hastada (%23) saptanırken 47 (%21.1) hastada sadece asemptomatik CMV reaktivasyonu ve dört (%1.8) hastada da CMV hastalığı geliştiği görülmüştür. Nakil öncesi HBV, HCV ve HIV seropozitifliğiyle CMV reaktivasyonu arasında da anlamlı ilişki bulunamamıştır; ancak CMV hastalığı gelişen dört hastanın da HBV seropozitif hastalar olduğu görülmüştür. Bu çalışmanın HBV değerlendirmesi için yeterli olmadığı söylenebilir.

Bu bağlamda her ne kadar allojenik nakil daha ön planda görülse de, otolog kök hücre nakli de viral reaktivasyon ve de novo enfeksiyonlar açısından risk taşımaktadır. Çalışmamızda HBV reaktivasyonu açısından da yeni bulgular ortaya konuldu. CMV reaktivasyonu olan olguların total

Anti-HBc pozitif olma oranı, CMV negatif grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksekken, CMV reaktivasyonu grubundaki olguların HBV reaktivasyon oranı, CMV reaktivasyonu olmayan hasta grubundan istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksekti. CMV reaktivasyonu olan hasta grubunda HBV pozitifliği daha fazla olduğundan, bu grupta HBV reaktivasyonunun daha çok gelişmesi normaldir. Yine de, CMV reaktivasyonu olan olgularda HBV ve diğer viral enfeksiyonların da reaktif olabileceği otolog nakil için de göz önüne alınması gereken bir gerçeklik olarak karşımıza çıkmaktadır.

Çalışmamızda, CMV reaktivasyonu gelişen hastaların yaklaşık üçte ikisinde (11/18) CMV hastalığı geliştiği görüldü. Bu literatür benzerleri arasında oldukça yüksek bir orandır. Bu yüksek CMV hastalık oranının temel nedeninin, hastaların çoğunluğunu MM tanılı hastaların oluşturmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Ciddi steroid kullanımı, tüm hastaların öncesinde yüksek CMV reaktivasyon riski taşıyan borteomib kullanmış olması CMV hastalık oranının artmasına sebep olmuş olabilir.

Çalışmamızın kısıtlı kalmasını sağlayan noktalar mevcuttu. Hastanemiz nakil ünitesi farklı hastanelerden yönlendirilen hastalara da hizmet verdiği için sağkalım analizlerini gerçekleştirmek mümkün olmadı. Özellikle, geriye dönük inceleme nedeniyle, viral reaktivasyon açısından yüksek risk oluşturan tedavi türlerinin kaydedilmesi tam olarak mümkün olmamıştır. Bir diğer önemli kısıtlama noktası verilerin tek merkez sınırlı hasta sayısı verilerinden oluşmasıydı.

Sonuç olarak çalışmamızda dahil edilen toplam 174 otolog KHN alıcısı hastanın 18'inde CMV reaktivasyonu (%10.3) görüldü, en fazla organ tutulumu karaciğerdi. CMV reaktivasyonu olan olguların total Anti-HBc pozitif olma oranı, CMV negatif grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksekti. CMV reaktivasyonu olan hasta grubundaki olguların HBV reaktivasyon oranı, CMV reaktivasyonu olmayan hasta grubundakilerden istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksekti. Otolog kök hücre nakli de viral reaktivasyonlar açısından dikkatli olunması gereken önemli bir tedavi tipini oluşturmaktadır.

ETİK KURUL ONAYI

Çalışma için İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (Tarih: 23.12.2021, Karar no: 1298).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

MALİ AÇIKLAMA

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

YAZAR KATKISI

Literatür tarama: AG, İS; Vaka tedavi ve değerlendirme: AG; Verilerin toplanması: AG, VBE; Makalenin yazımı: AG, İS, HSB, ÖGS, SS, FDS, LGK; Onaylama: LGK, AG.

KAYNAKLAR

- Lindsay J, Othman J, Kerridge I, Fay K, Stevenson W, Arthur C, et al. Cytomegalovirus (CMV) management in allogeneic hematopoietic cell transplantation: Pre-transplant predictors of survival, reactivation, and spontaneous clearance. *Transpl Infect Dis* 2021;23:13548. <https://doi.org/10.1111/tid.13548>
- Green ML, Leisenring WM, Xie H, Walter RB, Mielcarek M, Sandmaier BM, et al. CMV reactivation after allogeneic HCT and relapse risk: Evidence for early protection in acute myeloid leukemia. *Blood* 2013;122:1316-24. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-02-487074>
- Takenaka K, Nishida T, Asano-Mori Y, Oshima K, Ohashi K, Mori T, et al. Cytomegalovirus reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is associated with a reduced risk of relapse in patients with acute myeloid leukemia who survived to day 100 after transplantation: The Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation Transplantation-related Complication Working Group. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:2008-16. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.07.019>
- Salzberger B, Bowden RA, Hackman RC, Davis C, Boeckh M. Neutropenia in allogeneic marrow transplant recipients receiving ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease: risk factors and outcome. *Blood* 1997;90:2502-8. <https://doi.org/10.1182/blood.V90.6.2502>
- Boeckh M, Nichols WG, Chemaly RF, Papanicolaou GA, Wingard JR, Xie H, et al. Valganciclovir for the prevention of complications of late cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2015;162:1-10. <https://doi.org/10.7326/M13-2729>
- Goodrich JM, Bowden RA, Fisher L, Keller C, Schoch G, Meyers JD. Ganciclovir prophylaxis to prevent cytomegalovirus disease after allogeneic marrow transplant. *Ann Intern Med* 1993;118:173-8. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-118-3-199302010-00003>
- Yong MK, Gottlieb D, Lindsay J, Kok J, Rawlinson W, Slavin M, et al. New advances in the management of cytomegalovirus in allogeneic haemopoietic stem cell transplantation. *Intern Med J* 2020;50:277-84. <https://doi.org/10.1111/imj.14462>
- Corona-Nakamura A, Arias-Merino M. Management of CMV-associated diseases in immunocompromised patients. London: IntechOpen; 2013. <https://doi.org/10.5772/56141>
- Ljungman P, de la Camara R, Robin C, Crocchiolo R, Einsele H, Hill JA, et al. 2017 European Conference on Infections in Leukaemia group. Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis* 2019;19:260-72. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30107-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30107-0)
- Sabahat Çeken, Merih Kızıl Çakar, Gülşen İskender, Duygu Mert, Habip Gedik, Göknur Yapar Toros, et al. The importance of antiviral prophylaxis in anti hbc positive patients with autologous haematopoietic stem cell transplantation. *Acta Oncol Tur* 2020;53:523-31 <https://doi.org/10.5505/aot.2020.81894>
- Liu YC, Hsu CM, Hsiao SY, Hsiao HH. Hepatitis B virus infection in patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Pers Med* 2021;11:1108. <https://doi.org/10.3390/jpm11111108>
- Moses SE, Lim Z, Zuckerman MA. Hepatitis B virus infection: Pathogenesis, reactivation and management in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011;9:891-9. <https://doi.org/10.1586/eri.11.105>
- Pompili M, Basso M, Hohaus S, Bosco G, Nosotti L, D'Andrea M, et al. Prospective study of hepatitis B virus reactivation in patients with hematological malignancies. *Ann Hepatol* 2015;14:168-74. [https://doi.org/10.1016/S1665-2681\(19\)30778-1](https://doi.org/10.1016/S1665-2681(19)30778-1)
- EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017;67(2):370-98. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.021>
- Ljungman P, Hakki M, Boeckh M. Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Infect Dis Clin North Am* 2010;24:319e37. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2010.01.008>
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2017.08.006>
- 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;7:2015049. <https://doi.org/10.4084/mjhid.2015.049>
- Marchesi F, Pimpinelli F, Gumenyuk S, Renzi D, Palombi F, Pisani F, et al. Cytomegalovirus reactivation after autologous stem cell transplantation in myeloma and lymphoma patients: A single-center study. *World J Transplant* 2015;5:129-36. <https://doi.org/10.5500/wjt.v5.i3.129>
- 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;89:358-62. <https://doi.org/10.1002/jmv.24621>
- Kaya AH, Tekgunduz E, Akpınar S, Batgi H, Bekdemir F, Kayıkcı O, et al. Is cytomegalovirus surveillance necessary for patients with low reactivation risk in an autologous hematopoietic cell transplantation setting? *Transplant Proc* 2017;49:1911-5. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2017.05.007>
- Ergin Mİ. Otolog Kök Hücre Nakli Hastalarında Sitomegalovirüs Pozitifliği, Tarama ve Tedavi Yaklaşımı. Tıpta uzmanlık tezi. Available on: <https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/tezDetay.jsp?id=WUmukSatbAEB2va7IbSr1w&no=mu5Zaz2IJQV0Ak7eC-87Qtg>