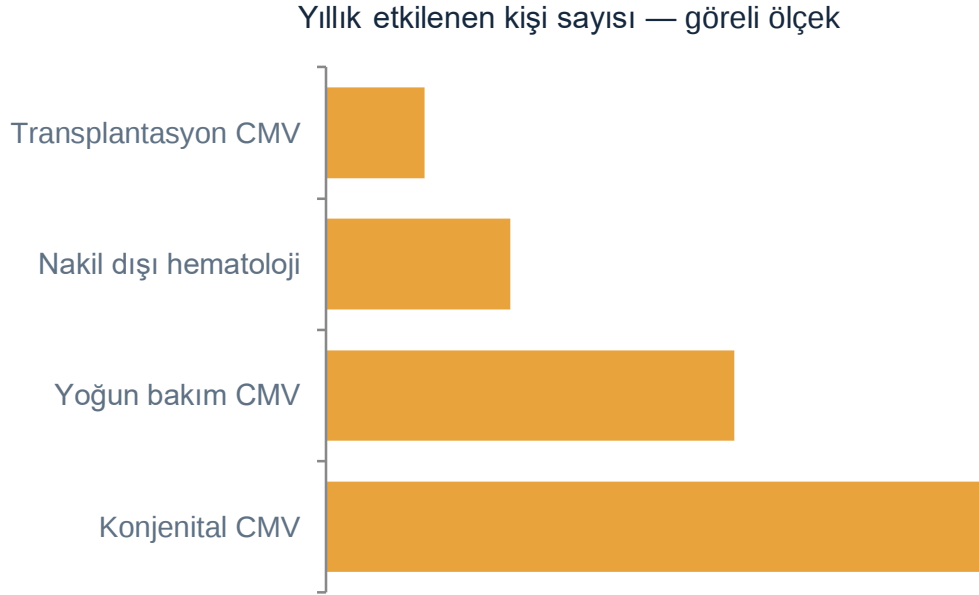


TRANSPLANTASYON DIŞI CMV SORUNU

Dr Gle ÇINAR
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

Gebelik ve konjenital CMV: en büyük nüfus yükü

Sayısal olarak non-transplant CMV yükünün en büyük parçası konjenital enfeksiyondur.



SEKONDER KORUNMA

Gebelikte erken dönem primer enfeksiyonda yüksek doz valasiklovir, bireysel hasta verisi meta-analizinde vertikal geçişi azaltmıştır.

TARAMA

Evrensel yenidoğan CMV taraması yaygınlaşıyor; işitme kaybı riski taşıyan yenidoğanları erken belirliyor.

TEDAVİ

Semptomatik konjenital CMV'de valgansiklovir; klinik olarak sessiz ancak işitme kaybı olan bebeklerde randomize olmayan veri.

Konjenital CMV, sensörinöral işitme kaybının önde gelen enfeksiyöz nedenidir — ve non-transplant CMV'nin sayısal olarak en büyük parçasıdır.

HIV çağında CMV retinitisi: kaybolmadı, sadece değişti

ART çağında nadirleşti ama ortadan kalkmadı; şimdi geç tanı konan hastanın ve immün rekonstitüsyon üveitinin hastalığı.

İMMÜN YETERLİLİK SPEKTRUMU



▲ İleri HIV / derin CD4 kaybı

KALICI RİSK GRUBU

- CD4 < 50/ μ L
- Geç tanı konan hasta
- ART'ye bağlanamayan / tedavi başarısızlığı
- Kaynak sınırlı bölgelerde hâlâ önemli körlük nedeni

İMMÜN REKONSTITÜSYON ÜVEİTİ (IRU)

- ART başladıktan sonra paradoksal inflamasyon
- Görme kaybı riski antivirale değil, İNFLAMASYONA bağlı
- Yönetim ikilemi: antiviral + ART zamanlaması + IRU için lokal steroid

Bu, non-transplant CMV'nin en eski formu — ve hâlâ çözülmüş değil.

Tanım krizi: 2024 konsensüsü kimi kapsıyor?

2024 güncellenmiş uluslararası CMV tanımları yalnızca transplant hastaları içindir.

TRANSPLANT

- CMV DNAemia / klinik anlamlı CMV enfeksiyonu
- Kanıtlanmış – olası – mümkün CMV pnömonisi
(allo-HKHN: BAL $\geq 3,0 \log_{10}$ IU/mL)
- Kanıtlanmış / olası GİS hastalığı
- Refrakter CMV: ≥ 2 hafta uygun tedaviye rağmen
- $>1 \log_{10}$ artış veya $\leq 1 \log_{10}$ değişim
- Dirençli CMV: + genetik direnç kanıtı

NON-TRANSPLANT

?

Yoğun bakımdaki septik hasta, CAR-T alıcısı, steroid altındaki vaskülit hastası...

"İmmünpetant" bir kategori değil, bir varsayımdır

İkili sınıflama klinik gerçeği tarif etmiyor; ihtiyacımız olan bir spektrum.

İMMÜN YETERLİLİK SPEKTRUMU



Geleneksel "CMV riski var" çizgisi buradan başlıyor

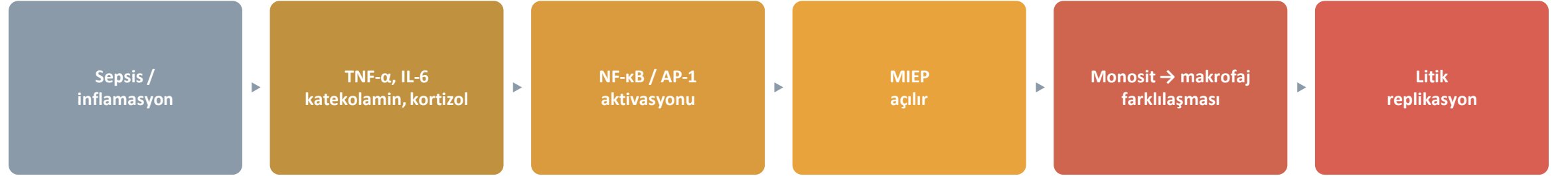


Non-transplant hastalardaki gerçek risk alanı

"İmmünpetant" kelimesi, ölçmediğimiz bir şey hakkında verdiğimiz bir hükümdür.

Latenslik nerede durur, reaktivasyonu ne tetikler

Latenslik pasif bir depolama değil; miyeloid hücrelerde aktif sürdürülen bir denge — ve inflamasyon bu dengeyi bozar.



REZERVUAR

- CD34⁺ öncüller ve CD14⁺ monositler
- Monosit → makrofaj farklılaşması reaktivasyonun anahtar adımı
- MIEP (major immediate-early promoter) kontrol noktası

SONUÇ

Sepsis, CMV reaktivasyonu için tesadüfi bir ortam değil, biyolojik olarak uygun bir ortamdır.

Tetikleyici sinyallerin tümü kritik hastalığın imzasıdır.

Üç hasta, tek virüs, sıfır protokol

A

YOĞUN BAKIM

64 yaş, septik şok
14. YB günü, mekanik ventilasyon sürüyor
Plazma CMV DNA 4.200 IU/mL

Tedavi edelim mi?

B

GASTROENTEROLOJİ

38 yaş, steroid-refrakter ülseratif kolit
Kolon biyopsisinde IHK-pozitif nadir inklüzyon
Kan PCR negatif

Antiviral mi, infliksimab mı?

C

HEMATOLOJİ-ONKOLOJİ- ROMATOLOJİ

71 yaş, rituksimab 3. kür
CRS için 3 gün deksametazon
CMV DNA 900 IU/mL

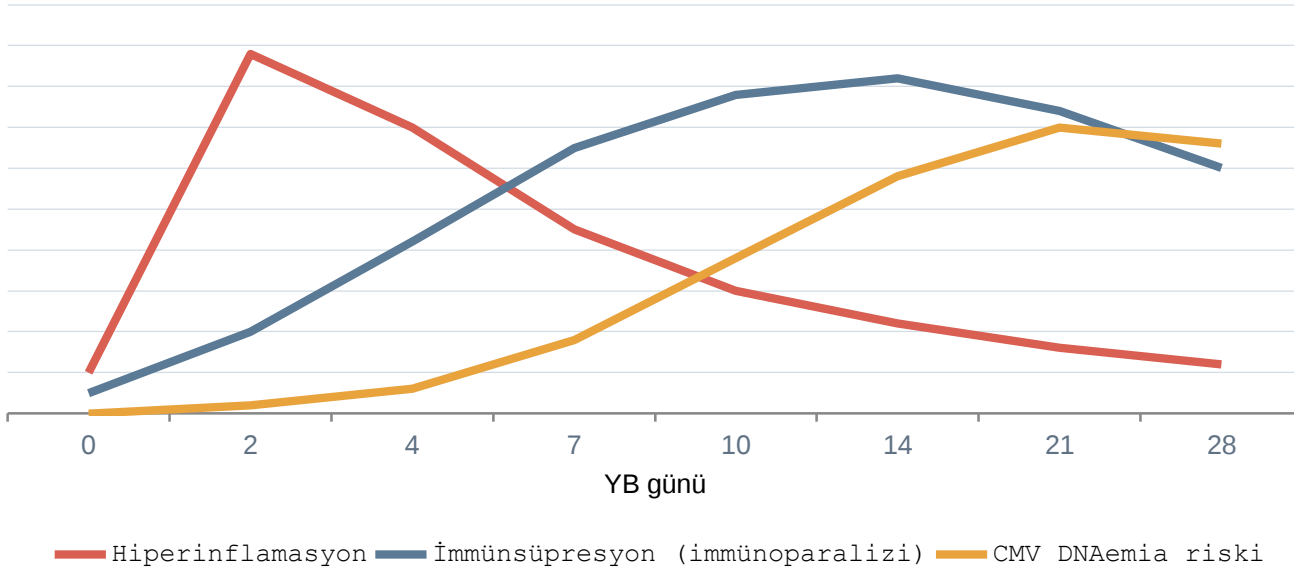
Tarama zaten yapılmalı mıydı?

Üç hastanın hiçbirisi, hiçbir CMV rehberinin kapsamında değil.

Sepsis kaynaklı immünsüpresyon: kazanılmış T-hücre defekti

- Sepsisin geç fazı fonksiyonel bir immün yetmezliktir; CMV bunun en hassas biyobelirteci olabilir.

Kritik hastalıkta immün seyir ve CMV penceresi



- Lenfopeni, apoptotik CD4/CD8 kaybı
- PD-1 ve CTLA-4 ekspresyon artışı
- Monosit HLA-DR düşüklüğü
- CMV'ye özgü T-hücre yanıtının fonksiyonel kaybı

$ALC \leq 575/\mu L$

Klinik anlamlı reaktivasyon için %93,3 duyarlılık

CMV reaktivasyonu immünoparalizinin termometresi mi, yoksa ateşin kendisi mi?

İlaç kaynaklı T-hücre defekti

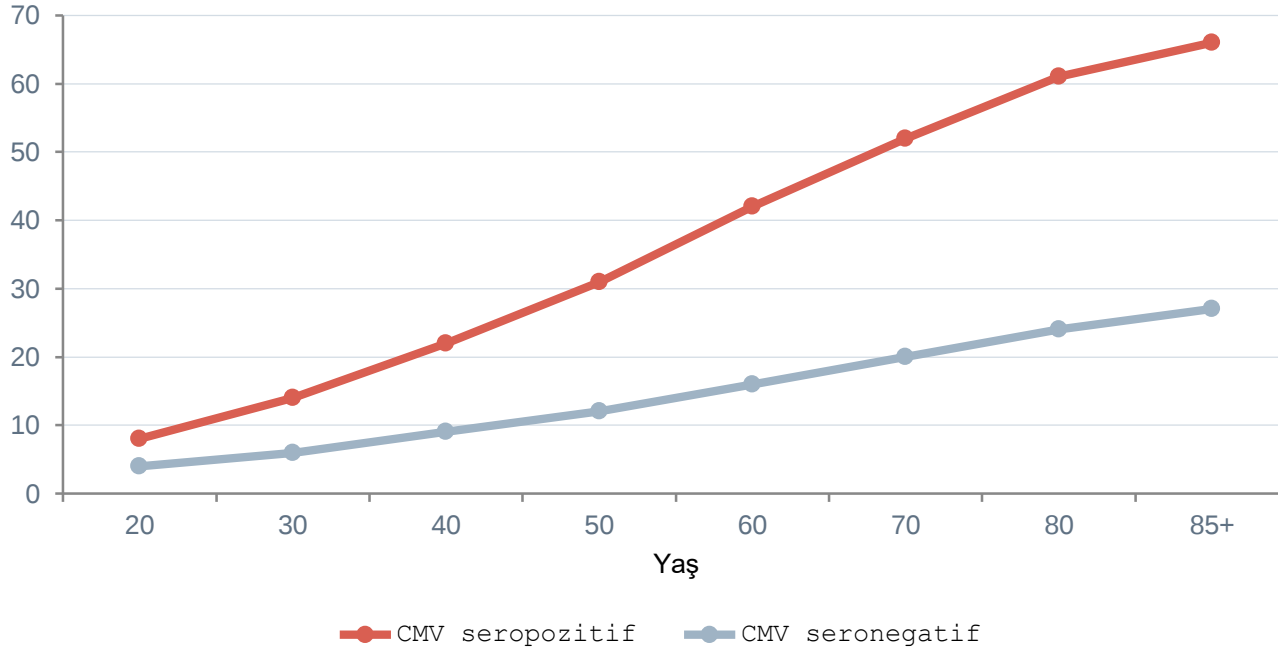
Ajanlar	Hedef	CMV kontrolüne etkisi
Yüksek doz kortikosteroid	Global T-hücre fonksiyonu	En güçlü ve en yaygın tetikleyici
JAK inhibitörleri (tofasitinib, baricitinib, upadacitinib)	T-hücre sinyali	IFN- γ / IL-15 sinyalinin baskılanması
Rituksimab, obinutuzumab, ofatumumab	B hücre / antijen sunumu	Dolaylı: hipogamaglobulinemi + T-hücre desteğinin kaybı
Bendamustin, fludarabin, alemtuzumab	Lenfosit tüketimi	Uzun süreli derin CD4 lenfopeni
Daratumumab	Plazma hücresi / CD38	NK ve T hücre havuzunda daralma
CAR-T, BCMA / GPRC5D bispesifikleri	T-hücre yönlendirme	T-hücre tükenmişliği + CRS için steroid

MODERN IMMÜNÖTERAPİNİN NEREDEYSE TAMAMI, CMV KONTROLÜ İÇİN GEREKLİ OLAN AYNI HÜCREYİ HEDEFLİYOR.

Spektrumun sessiz ucu: immünsenesans ve inflammaging

Yaşlı hastada CMV seropozitifliği, hastalık öncesi bile bir immün fenotip değiştiricisidir.

Yaşıa göre CD28⁻CD57⁺ terminal diferansiye T hücre oranı (%)



- CMV, T-hücre repertuarının büyük bölümünü kalıcı olarak işgal eder ("memory inflation")
- CD28⁻CD57⁺ terminal diferansiye hücre birikimi
- İmmün risk fenotipi ile kardiyovasküler mortalite ilişkisi (Newcastle 85+, Framingham)
- MARK-AGE: CMV, oksidatif stres ve inflamasyon belirteçleriyle ilişkili

Uyarı: İlişki ≠ nedensellik. Ancak "yaşlı immünkompetan hasta"nın neden farklı davrandığını açıklar.

CMV bir "yolcu" değil: indirekt etkiler

CMV yalnızca organ hastalığı yapmıyor; kendisi bir immünmodülatör olarak sekonder enfeksiyonların yolunu açıyor.



Doğrudan organ hastalığı

Pnömoni, kolit, retinit, ensefalit, hepatit

İmmünmodülasyon

UL111A (IL-10 homologu), MHC-I down regülasyonu, NK escape proteinleri → bakteriyel ve fungal süperenfeksiyon

İnflamatuar amplifikasyon

Uzamış mekanik ventilasyon, sekonder ARDS, trombotik mikroanjiyopati

Myelomda bispesifik tedavilerin altında reaktif olanlarda ölümlerin %70'i sekonder enfeksiyonlardan (pnömoni, sepsis) — reaktif olmayanlarda %25.

Risk stratifikasyon matriksi

Non-transplant CMV riski tek bir değişkenle değil, üç eksenin kesişimiyle belirlenir.

1 KONAK EKSENİ

- CMV serostatü
- Yaş / immünesenesans
- Komorbidite yükü
- Bazal lenfosit sayısı

2 MARUZİYET EKSENİ

- Steroid dozu ve süresi
- Lenfosit tüketen ajan
- T-hücre yönlendiren tedavi
- Kümülatif tedavi hattı

3 BAĞLAM EKSENİ

- Septik şok
- Mekanik ventilasyon süresi
- Transfüzyon yükü
- YB kalış süresi

DÜŞÜK

Rutin test yok

BELİRSİZ

Hedefli test

YÜKSEK

Aktif surveyans düşün

KANIT BOŞLUĞU Bu tablonun hiçbir bileşeni non-transplant popülasyonda prospektif olarak valide edilmemiştir.

Yoğun bakım: reaktivasyon kural, hastalık istisna

YB'de CMV reaktivasyonu istisna değil, kural; asıl soru bunun ne anlama geldiği.

İMMÜN YETERLİLİK SPEKTRUMU



VAKA A

64 yaş, septik şok

14. YB günü, mekanik ventilasyon sürüyor

Plazma CMV DNA 4.200 IU/mL

Şimdi ne yapalım?

Tedavi edelim

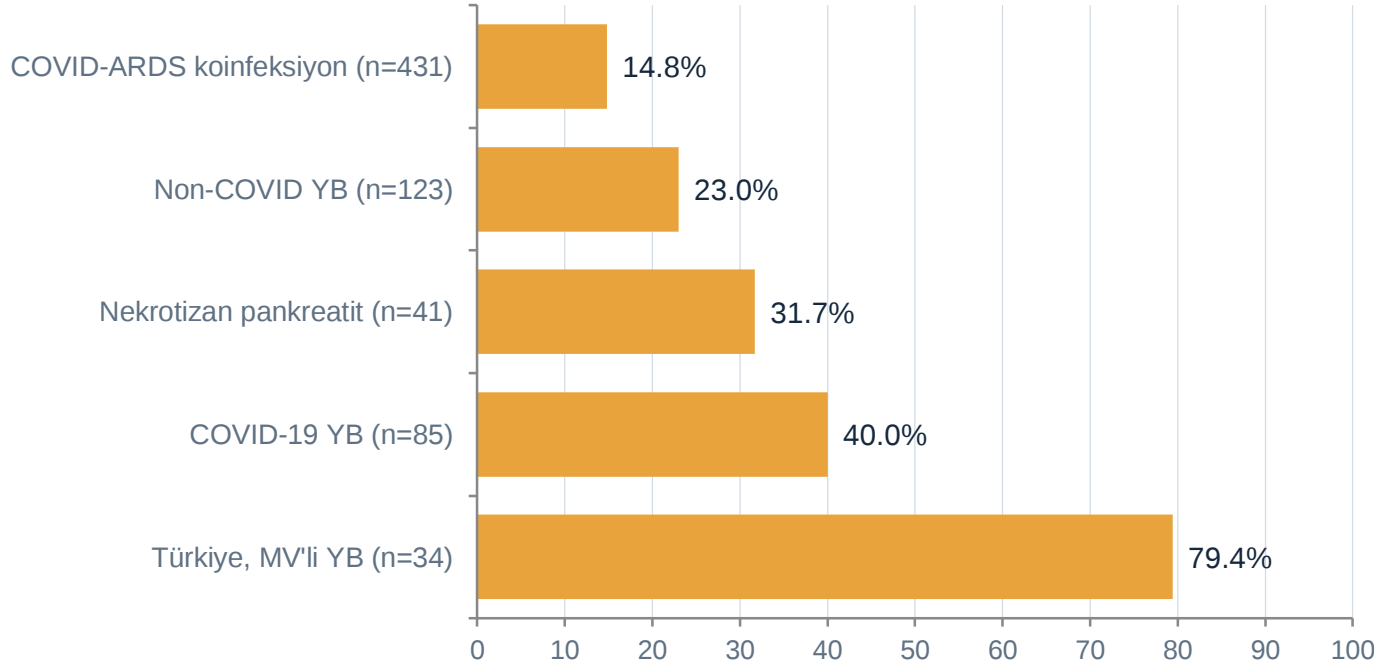
Takip edelim, tedavi etmeyelim

Test bile istemeyelim

Epidemiyoloji: %0'dan %100'e — neden bu kadar dağınık?

Bildirilen reaktivasyon oranlarındaki uçurum biyolojik değil, metodolojiktir.

Son 3 yılın kohortlarında bildirilen CMV reaktivasyon oranı



HETEROJENLİĞİN ALTI KAYNAĞI

- 1 Örnek tipi (plazma / tam kan / BAL / doku)
- 2 Eşik değeri (herhangi saptama vs ≥ 1000 IU/mL)
- 3 İzlem sıklığı (haftalık vs endikasyonla)
- 4 Popülasyon (tüm YB / sepsis / ARDS / yanık)
- 5 İzlem süresi (7 – 28 gün – taburculuk)
- 6 Seroprevalans (TR %90+ / K. Avrupa %40–60)

Türkiye verisi: seroprevalansı yüksek bir ülkede tablo

Yüksek seroprevalanslı popülasyonlarda reaktivasyon çok sık; ancak mortaliteyle ilişki gösterilememiş.

Retrospektif · İmmünkompetan YB hastaları (CMV IgG⁺ / IgM⁻) · Mekanik ventilasyon > 48 saat · Solunumsal bakteriyel kolonizasyon

%79,4

Reaktivasyon
(27 / 34 hasta)

p = 0,774

Mortalite ile ilişki
BULUNAMADI

p = 0,047

Uzamış YB
kalış süresi

p = 0,036

Uzamış mekanik
ventilasyon

İlk "belirteç mi?" sinyali: reaktivasyon son derece sık, ama mortalite farkı yok — buna karşılık YB ve ventilatör süresi uzuyor.

YB'nin sınırında: akut nekrotizan pankreatit

Prospektif · n=41

Ortak payda uzamış kritik hastalık ve immünoparalizi süresi.

%31,7

Reaktivasyon (13/41)
eşik >1000 kopya/mL

CART ANALİZİ İLE RİSK EŞİKLERİ

- YB kalışı > 6 hafta
- Vazopresör > 2 hafta
- Mekanik ventilasyon > 3 hafta
- Yatışta SOFA > 6,5

SONUÇLAR

- Ölenlerde daha yüksek viral yük:
8.180 vs 3.200 kopya/mL (p=0,01)
- Medyan YB kalışı 53 vs 28 gün
- İntraabdominal infeksiyon %92
- Kan dolaşımı infeksiyonu %77

Mortalite farkı reaktivasyon grubunda daha yüksek eğilim gösterdi ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı — n=41.

Transplant dışı CMV yalnızca sepsis ve COVID'e ait değil; uzamış kritik hastalığın her formunda karşımıza çıkıyor.

Nedensellik mi belirteç mi? Sorunun anatomisi

- *Tüm gözlemsel veriler ilişkiyi gösteriyor; hiçbir nedenselliği kanıtlayamaz — çünkü CMV aynı zamanda hastalık ağırlığının bir sonucu.*

MODEL A · NEDENSEL

Zincir

CMV replikasyonu → doku hasarı + immünmodülasyon → sekonder infeksiyon → ölüm

Öngörü

Antiviral tedavi klinik sonlanımı düzeltir

Destek

Doz-yanıt ilişkisi; viral yük ile mortalite korelasyonu

MODEL B · BELİRTEÇ

Zincir

Ağır hastalık → derin immünoparalizi → hem CMV reaktivasyonu hem ölüm

Öngörü

Antiviral reaktivasyonu baskılar ama sonlanımı değiştirmez

Destek

Yatkınlık faktörlerine düzeltildiğinde etkinin küçülmesi

Bu iki modeli yalnızca randomizasyon ayırt edebilir.

GANCS Faz 3: alanın kırılma noktası

★ RANDOMİZE FAZ 3

- *Gansiklovir viral yükü baskıladı, sonlanımı düzeltmedi ve mortaliteyi artırdı.*

Çift kör, plasebo kontrollü, 16 merkez · İmmünkompetan, CMV seropozitif, sepsis ilişkili akut solunum yetmezliği · Ort. yaş 59, %76 invaziv MV
Hedef n=500 → 213 randomize, 205 doz aldı (106 gansiklovir / 99 plasebo) · IV GCV 5 mg/kg 2×1 (5 gün) → 1×1, taburculuk veya 28. güne kadar

Solunum desteksiz gün (RSFD)
BİRİNCİL SONLANIM

Gruplar arası FARK YOK

28. ve 180. gün mortalite

Gansiklovir kolunda DAHA YÜKSEK

Plazma CMV reaktivasyonu (28. gün)

Gansiklovir ile ANLAMLI DÜŞÜK

Nötropeni, trombositopeni, renal disfonksiyon

Fark yok

Viral baskılama ≠ klinik yarar → Rutinde KULLANILMAMALIDIR

Çalışma mortalite sinyali nedeniyle erken sonlandırıldı.

Yoğun bakımda pratik yaklaşım

Reaktivasyon ≠ hastalık. Tedavi kararı DNAemia'ya değil, doku invazyonuna ve klinik gidişe dayanmalı.

1 Rutin tarama önerilmez

İmmünkompetan kritik hastada evrensel CMV taraması için kanıt yok

2 Hedefli test düşün

Açıklanamayan uzamış ventilatör bağımlılığı · dirençli ateş · sitopeni · hepatit · kolit · beklenmedik kötüleşme

3 Pozitif DNAemia otomatik tedavi endikasyonu DEĞİLDİR

qPCR viral saçılım ile doku invaziv infeksiyonu ayıramaz; doku invazyonu histopatolojik doğrulama gerektirir

4 Tedavi et

Kanıtlanmış/olası uç organ hastalığı (pnömoni, kolit, retinit, ensefalit) VEYA yüksek ve hızla yükselen viral yük + açıklanamayan kötüleşme

5 Birinci basamak gansiklovir

Yanıtsız veya dirençli olguda maribavir bir seçenek (endikasyon dışı)

6 Profilaksi VERME

GANCS faz 3 sonrası — zarar sinyali mevcut

KANIT BOŞLUĞU Preemptif (profilaktik değil) strateji hiçbir non-transplant popülasyonda randomize test edilmemiştir.

CMV koliti: aslında iki ayrı hastalık

- "CMV koliti" tek bir antite değil; İBH'li genç hasta ile immümkompetan yaşlı hastanın tabloları farklıdır.

İMMÜN YETERLİLİK SPEKTRUMU



İBH İLE İLİŞKİLİ CMV KOLİTİ

Konak	Genç, steroid / immünsüpresyon altında
Baskın soru	Alevlenme mi, CMV mi?
Baskın risk	Steroid refrakterliği
Karar	Antiviral + immünsüpresyonu devam ettir / azalt

İMMÜNKOMPETAN YAŞLIDA GİS CMV

Konak	≥65 yaş, komorbid, sıklıkla hastanede
Baskın soru	Tedavi gerekli mi, kendiliğinden düzelir mi?
Baskın risk	Yaş, böbrek hastalığı, diyabet, MV, transfüzyon
Karar	Antiviral ver / verme

Bu iki hastayı aynı literatürle yönetmeye çalışmak, en yaygın hatadır.

Steroid-refrakter ÜK'de CMV: sıklık ve klinik ağırlık

Steroid-refrakter ülseratif kolitte CMV, dışlanması gereken değil, aktif olarak aranması gereken bir tanıdır.

Ağır ülseratif kolit atağı

Steroide yanıtı (refrakter)

Kolonoskopi + biyopsi

Doku CMV pozitif (%20–40)

Gerçekten antiviral gerektiren

Doku CMV pozitifliği kolektomi riski, hastane yatış süresi ve immünsüpresyon başarısızlığıyla ilişkilidir.

Ancak: saptama = hastalık DEĞİL.
Düşük kopya sayılı CMV ile doku invaziv hastalık ayırımı temel sorundur.

Tanı testleri: ne, nerede, ne kadar duyarlı?

Kan PCR'ı GİS hastalığını dışlamak için kullanılamaz; karar doku tabanlıdır.

Test	Duyarlılık	Özgüllük	Klinik rol
H&E (inklüzyon cisimciği)	%10 – 87	%92 – 100	Pozitifse tanı koydurur; negatifse dışlamaz
İmmünohistokimya (IHK)	%78 – 93	Yüksek	PRATİK ALTIN STANDART
Doku qPCR	Çok yüksek	Düşük – orta	Aşırı duyarlı; eşik sorunu
Plazma / kan qPCR	Düşük	Orta	Yük takibi için; DIŞLAMA İÇİN UYGUN DEĞİL
Viral kültür	Düşük	Yüksek	Pratik değeri kalmadı

IHK-pozitif olguların %69,4'ünde H&E'de viral sitopatik değişiklik YOKTUR, yalnız H&E ile bakan patoloji üçte ikisini kaçıır.

Kan DNAemia'sı kolitin erken belirteci mi?

Tanısal doğruluk

Kan CMV DNA'sı kolit için düşük duyarlı bir testtir; negatif sonuç kolonoskopiye iptal ettirmemeli.

	Doku CMV +	Doku CMV –
Kan PCR +	Gerçek pozitif	Yanlış pozitif
Kan PCR –	YANLIŞ NEGATİF	Gerçek negatif

- Aktif ÜK'de kan DNAemia'sının doku CMV pozitifliğini öngörme performansı sınırlı
- Pozitif DNAemia daha ağır hastalık ve doku pozitifliğiyle ilişkili
- Ancak negatif prediktif değer klinik kararı etkileyecek düzeyde değil

**Ağır / refrakter ÜK'de kan testi kolonoskopi + biyopsi + IHK yolunu kısaltmaz.
Kan negatif diye biyopsiden vazgeçmeyin.**

Eşik sorunu: kaç kopya "hastalık"?

Doku qPCR eşikleri merkeze özgüdür, standardize değildir — pratik varyasyonun en büyük tek kaynağı budur.

AYNI BİYOPSİ ÖRNEĞİ

MERKEZ A

Eşik: > 250 kopya/mg doku

1.100 kopya/mg

POZİTİF → Antiviral başla

MERKEZ B

Eşik: > 2.000 kopya/mg doku

1.100 kopya/mg

NEGATİF → İmmünsüpresyonu artır

?

KANIT BOŞLUĞU Doku CMV yükü için uluslararası kalibre edilmiş bir eşik tanımı yoktur. Kan için WHO IU/mL standardı varken doku için ortak referans materyali bulunmamaktadır.

Tedavi kararı: antiviral, immünsüpresyon ve cerrahi üçgeni

İBH'de CMV tedavisi bir "ya-ya da" kararı değil; antiviral genellikle immünsüpresyonu durdurmadan verilir.

ANTİVİRAL

- IV gansiklovir 5 mg/kg 2×1, 5–10 gün
- Klinik yanıt varsa oral valgansiklovire geçiş
- Toplam süre tipik olarak 2–3 hafta

İMMÜNSÜPRESYON

- Rutin olarak tamamen KESİLMEZ
- Steroid dozunu azalt
- Anti-TNF mutlak kontrendike değil
- Biyolojik / JAKi kararını bireyselleştir

CERRAHİ

- CMV tespiti kolektomi endikasyonu DEĞİLDİR
- Antiviral + medikal kurtarma tedavisine yanıtızlık cerrahi kararını hızlandırır

5

5. GÜN ZORUNLU YENİDEN DEĞERLENDİRME

Antiviral başlanan hastada 3–5 gün içinde yanıt yoksa tanı yeniden sorgulanmalı: *C. difficile*, refrakter İBH, ilaç toksisitesi.

İmmüno kompetan yaşlıda GİS CMV: tedavi etmemek de bir seçenek

İmmüno kompetan hastada CMV GİS hastalığının önemli bir bölümü kendiliğinden düzelir.

%24 – 38

Spontan düzelme oranı

%80,4

Antivirale yanıt
(bildirilen serilerde)

%0 – 80

Mortalite aralığı
(tamamen alt gruba bağlı)

≥ 65 yaş

Çalışmaların %78'inde başlıca risk faktörü

RİSK FAKTÖRLERİ VE TUTULUM

- En sık tutulum kolon; immüno kompetan hastalarda ince bağırsak tutulumu daha sık
- Kritik hastalık, böbrek hastalığı, diyabet, mekanik ventilasyon
- Kolit için bağımsız risk: son 1 ayda steroid kullanımı ve eritrosit transfüzyonu

GÖZLEM

Hafif, kendini sınırlayan tablo

+

Düşük doku yükü

+

Antiviral toksisite riski yüksek

TEDAVİ ET

Ağır komorbidite

+

Derin ülser veya kanama

+

Yüksek doku yükü

Yaşlı, böbrek yetmezlikli bir hastaya gansiklovir vermek risksiz bir karar değildir — "gözlem" bir alt seçenek değil, eşdeğer bir karardır.

Yeni konak sınıfı: derin T-hücre defekti

CAR-T ve bispesifik antikörler, transplantasyon yapmadan transplantasyon düzeyinde bir T-hücre defekti üretiyor.

İMMÜN YETERLİLİK SPEKTRUMU



- 1 Lenfodeplezyon kemoterapisi
- 2 Hedef-dışı T-hücre tükenmişliği ve uzamış sitopeni
- 3 CRS / ICANS için verilen kortikosteroid
- 4 Hipogamaglobulinemi + kümülatif tedavi hattı yükü

Kritik nokta: Bu hastalar allo-HKHN alıcısı DEĞİL — bu yüzden çoğu merkezin CMV surveyans protokolüne hiç girmiyorlar.

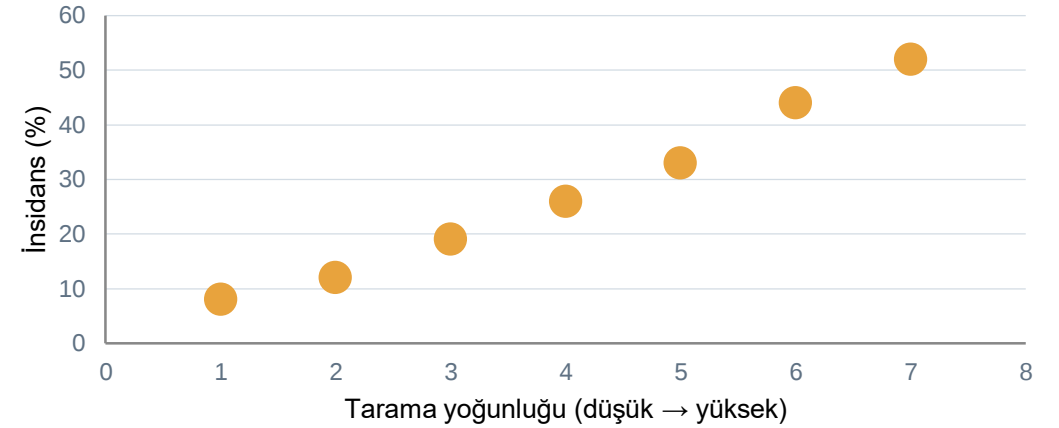
CAR-T sonrası CMV: insidans ve mortalite

CAR-T sonrası reaktivasyon sık, çoğunlukla düşük düzeyli, ancak mortaliteyle ilişkili — merkez farkları tarama yoğunluğunu yansıtıyor.

NE BİLİYORUZ

- Reaktivasyon farklı kohortlarda geniş bir aralıkta bildiriliyor; taramanın rutin olduğu merkezlerde belirgin yüksek
- Zamanlama: çoğunlukla ilk 30–60 gün
- İlişkili faktörler: steroid kullanımı, önceki kür sayısı
- Uç organ hastalığı görece nadir
- Reaktivasyon mortaliteyle bağımsız ilişkili bulunmuştur (Blood Adv 2025)

ARADIĞINIZ KADAR BULUYORSUNUZ



Bu, aslında tüm non-transplant CMV literatürünün özeti: bildirilen insidans, gerçek biyolojiden çok tarama kararını yansıtıyor.

Blood Adv 2025;9(12):2997

Blood Adv 2024;8(14):3813

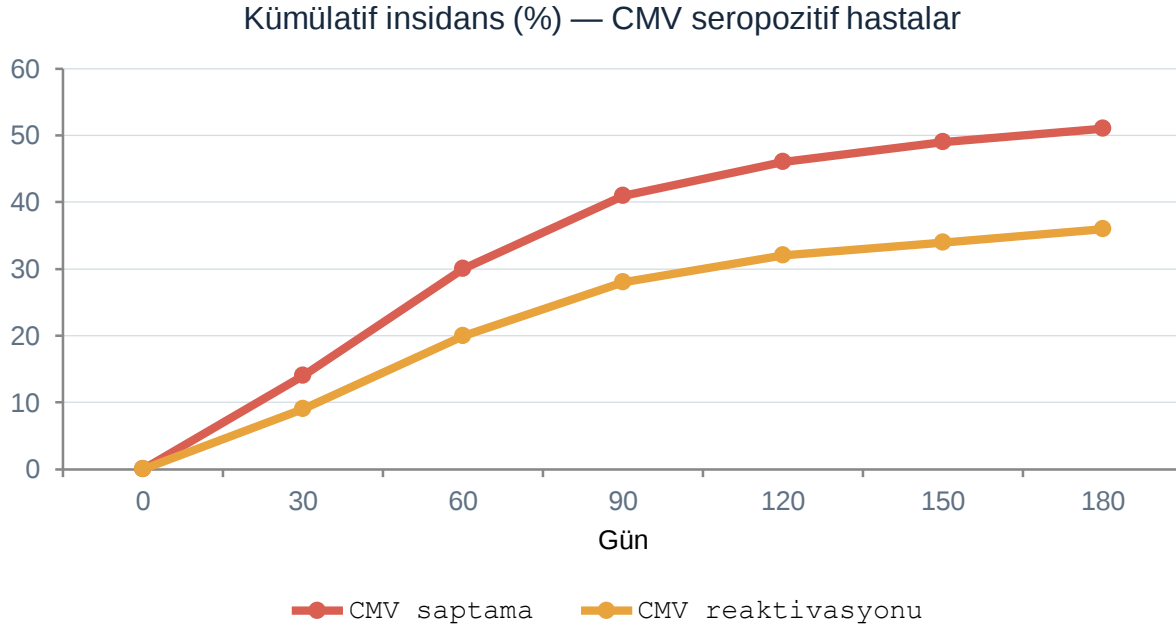
Blood Adv 2025;9(18):4716

Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2025

Transpl Infect Dis 2025;27:e70138

Bispesifik antikörler: en yüksek sinyal

Seropozitif myelom hastalarının yarısına yakınında CMV reaktif oluyor — ve bu sağkalımla ilişkili.



RİSK FAKTÖRÜ ANALİZİ

CRS için glukokortikoid

HR 3,11 / 2,16

CRS'nin kendisi

İlişkisz

Tosilizumab

İlişkisz

Bazal lenfosit, Ig düzeyi

Öngörücü değil

HR 3,34

Reaktivasyon → daha kötü genel sağkalım

%70

Ölümler sekonder infeksiyondan (vs %25)

CRS için steroid alanlarda ilk ay haftalık CMV surveyansı; DNAemia seyrine göre ayarlanarak ilk 3 ay boyunca sürdürülür.

Lenfosit tüketen ajanlar: bendamustin örneği

Retrospektif · n=211

Bendamustin, klasik "immünsüprese" listelerinde olmayan ama uzun süreli CD4 lenfopeni yapan yüksek riskli bir ajandır.

%12,8

Klinik anlamlı CMV enfeksiyonu
(CS-CMVi) — 27 / 211 hasta

10,1

Kümülatif insidans
100 kişi-yılda (3 yıl)

CS-CMVi, mortalitenin başlıca bağımsız risk faktörlerinden biridir.

BAĞIMSIZ RİSK FAKTÖRLERİ

Bendamustin öncesi ≥ 1 tedavi hattı

Serum albümin < 3,5 g/dL

Karaciğer hastalığı

AYNI SINIF: fludarabin · alemtuzumab · obinutuzumab.

Obinutuzumab-bendamustin kombinasyonunda immünolojik kinetik rituksimab-bendamustinden farklıdır (2025 olgu serisi).

Albümin < 3,5 g/dL — ucuz, evrensel ve gözden kaçan bir belirteç.

Steroid: beş bağlamanın ortak paydası

Beş farklı klinik bağlamda bağımsız olarak öne çıkan tek ortak risk faktörü kortikosteroiddir.

YOĞUN BAKIM / COVID-ARDS

Yüksek doz steroid, klinik anlamlı reaktivasyon için bağımsız risk

Sci Rep 2025

BİSPESİFİK / MYELOM

CRS steroidi HR 3,11 — CRS ve tosilizumab ilişkisiz

Blood Cancer J 2025

CAR-T

Steroid maruziyeti reaktivasyonun öngörücüsü

Blood Adv 2024–2025

İBH KOLİTİ

Son 1 ayda steroid, bağımsız risk faktörü

Viruses 2024

ROMATOLOJİK HASTALIK

Yüksek doz steroid + rituksimab kombinasyonu

Adv Rheumatol 2025

KORTİKOSTEROİD

Ölçebildiğimiz ve
müdahale edebildiğimiz
tek değişken

Eğer bu sunumdan tek bir risk faktörü hatırlayacaksanız, o steroiddir.

Steroid: doz, süre, eşik

- *Steroid riski ikili değil, sürekli; ancak pratikte kullanılabilecek bir eşik önerisi mevcuttur.*

Prednizolon eşdeğeri doz →				
Süre ↑	< 10 mg/gün	10–19 mg/gün	20–39 mg/gün	≥ 40 mg/gün
≥ 8 hafta				EN YÜKSEK
4–8 hafta				
2–4 hafta				
< 2 hafta				

- Pratik eşik: ≥ 20 mg/gün prednizolon eşdeğeri, ≥ 4 hafta
- Kümülatif doz ve pulse uygulaması ayrı risk katmanları
- Steroid + lenfosit tüketen ajan = çarpımsal etki

Steroid azaltma planını bir enfeksiyon önleme müdahalesi olarak düşünün.

Rituksimab + steroid: en tehlikeli kombinasyon

ANCA ilişkili vaskülitte rituksimab ve yüksek doz steroid, non-transplant CMV ölümlerinin en sık zeminidir.



VAKA

58 yaş, granümatöz polianjiit · Rituksimab + 1 mg/kg prednizolon
6. hafta: ateş, dispne, bilateral buzlu cam. Sonraki adım?

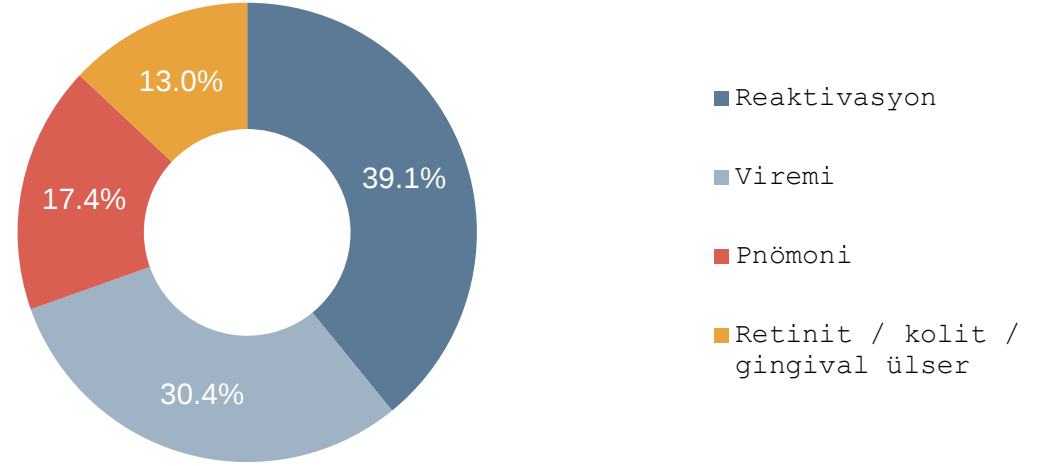
%5,01

CMV atağı prevalansı
(23 atak / 459 hasta)

%64,5

ANCA ilişkili vaskülit
(en sık etkilenen hastalık)

23 CMV atağının klinik dağılımı (%)



Ölümcül olgu: Mikroskopik polianjiitli hastada, düşük doz rituksimabın dört haftalık infüzyonu sonrası CMV pnömonisi.
Yazarların uyarısı: doz-yanıt ilişkisi doğrusal değil; izlem yoğunluğu artırılmalı.

JAK inhibitörleri

- *Herpesvirüs riski zoster üzerinden iyi tanımlanmış; CMV verisi hâlâ seyrek ve büyük ölçüde olgu temelli.*

KANITLANMIŞ

HERPES ZOSTER

- JAK inhibitörleriyle riskte belirgin artış — yerleşik sinyal
- 2024 uluslararası uzman konsensüsünü bilgilendiren sistematik derlemede doğrulandı
- İnflamatuar artritte ağır enfeksiyon riski: IL-6 inhibitörleri, JAKi ve rituksimab ile artmış

VARSAYILAN

CMV

- Mekanistik olarak beklenebilir: IFN- γ / IL-15 sinyal blokajı
- Ancak sistematik kohort verisi yetersiz — sinyal büyük ölçüde olgu bildirimlerinden
- Mikofenolat ve siklofosfamid: klasik olarak tanınan risk, modern CMV'ye özgü veri sınırlı

KANIT BOŞLUĞU JAK inhibitörleri altında CMV riski için hiçbir prospektif surveyans çalışması yayımlanmamıştır.

Diğer ajanlar: risk haritasının geri kalanı

Non-transplant hematolojide CMV riski tek bir ilaca değil, kümülatif immün maruziyete bağlıdır.

Ajan / sınıf	CMV sinyali	Kanıt düzeyi
Alemtuzumab (anti-CD52)	En yüksek; klasik olarak tanınmış	Yerleşik
Kortikosteroid (her bağlamda)	Doz ve süreye bağlı, en tutarlı sinyal	Güçlü, tutarlı
Bendamustin / fludarabin	Uzamış CD4 lenfopeni; CS-CMV %12,8	Kohort
Daratumumab (anti-CD38)	Myelomda reaktivasyon sık bildirilmiş	Retrospektif kohort
Rituksimab / obinutuzumab	Dolaylı; kombinasyonlarda belirgin	Kohort + olgu serisi
BTK inhibitörleri (ibrutinib, akalabrutinib)	Sinyal esas olarak fungal; CMV verisi seyrek	Zayıf
PI3K inhibitörleri (idelalisib)	Kolit ve CMV çakışması bildirilmiş	Zayıf / olgu serisi

KANIT BOŞLUĞU Bu ajanların hiçbiri için non-transplant CMV surveyans eşiği prospektif olarak tanımlanmamıştır.

Rehberler nerede duruyor?

2025 ASTCT rehberi hücresel tedaviyi kapsama aldı — ama bispesifik antikor alan myelom hastası hâlâ hiçbir rehberde yok.

Allojenik HKHN DOLU	Solid organ nakli DOLU	CAR-T (hücresel tedavi) KISMI	İBH / CMV koliti KISMI
Bispesifik antikorlar BOŞ	Yoğun bakım / sepsis BOŞ	Romatolojik hastalıklar BOŞ	İmmünkompetan yaşlı BOŞ

- ASTCT 2025 CMV rehberi (Series #11) allojenik HKHN ve hücresel tedavi alıcılarını kapsayacak şekilde güncellendi
- Letermovir profilaksisi allo-HKHN'de yerleşik; CAR-T'de veri sınırlı, standart öneri yok — bispesifikler için yalnızca tek merkez uzman önerileri mevcut

Kırmızı alan, bugün burada bulunmamızın nedenidir.

Risk-uyarlı surveyans taslağı

Rehber yokluğunda, kanıta dayalı ama açıkça "öneri" olarak etiketlenmiş bir çerçeve kullanılabilir.

YÜKSEK

CRS için ≥ 3 gün steroid alan bispesifik / CAR-T alıcısı
Alemtuzumab
 ≥ 1 mg/kg prednizolon eşdeğeri > 4 hafta

İlk ay HAFTALIK plazma CMV PCR; 3. aya kadar seyre göre

ORTA

Bendamustin / fludarabin sonrası albümin < 3,5 g/dL
Yüksek doz steroid + rituksimab
Uzamış YB (> 2 hafta MV veya vazopresör)

HEDEFLİ TEST — açıklanamayan sitopeni, ateş, GIS veya pulmoner semptom

DÜŞÜK

Diğer tüm non-transplant hastalar

RUTİN TEST YOK — yalnızca klinik şüphe temelli

Her katmanda ortak kural: Pozitif DNAemia = değerlendirme tetikleyicisi, tedavi emri DEĞİL.

KANIT BOŞLUĞU Bu çerçevenin hiçbir katmanı prospektif olarak valide edilmemiştir; maliyet-etkinliği bilinmemektedir.

Ayırıcı tanı tuzağı: alevlenme mi, CMV mi?

Yanlış yanıt her iki yönde de ölümcül olabilir — ve tek başına hiçbir laboratuvar testi bu ayrımı yapamaz.

Bulgu	Hastalık alevlenmesini destekler	CMV'yi destekler
Zamanlama	İmmünsüpresyon azaltıldıktan sonra	İmmünsüpresyon yoğunlaştırıldıktan 2–8 hafta sonra
Sitopeni	Genellikle yok veya hafif	Trombositopeni + lökopeni birlikteliği
Transaminaz	Değişken	Hafif-orta yükseklik sık
Ateş paterni	Hastalığa özgü	Uzamış, açıklanamayan
Akciğer	Hastalığa özgü patern	Yaygın buzlu cam + nodüler
Steroid artışına yanıt	Yanıt VERİR	KÖTÜLEŞİR

ALTIN KURAL:

İmmünsüpresyonu artırmadan önce, açıklanamayan sitopeni + ateş varlığında CMV DNAemia bakın.

Aşı ufku yeniden çizildi: mRNA-1647'nin başarısızlığı

★ FAZ 3 RANDOMİZE

- Ekim 2025'te CMV aşı alanının en umutlu adayı faz 3'te başarısız oldu.

Faz 1–2

Umut verici
immünojenisite

Faz 3

~7.500 seronegatif kadın
16–40 yaş, 13 ülke

22 Ekim 2025

Birincil etkinlik
sonlanımı KARŞILANMADI

Karar

Konjenital CMV programı
SONLANDIRILDI

%6 – 23

Olgu tanımına göre gözlenen etkinlik aralığı

Molekölün diğer endikasyonlarda (ör. kemik iliği nakli alıcıları)
değerlendirilmesi sürüyor.

Önlenebilir CMV yükü, öngörülebilir gelecekte tanı ve yönetim üzerinden azaltılacak — aşıyla değil.

Tanı araç kutusu

Doğru testi doğru örnekten istemek, non-transplant CMV'de tedavi kararından daha belirleyicidir.

Klinik soru	Doğru test	Kritik nokta
Sistemik replikasyon var mı?	Plazma qPCR — IU/mL (WHO standardı)	Aynı hastada aynı laboratuvar; farklı platformlar karşılaştırılmaz
Pnömoni?	BAL qPCR	Allo-HKHN'de olası hastalık için $\geq 3,0 \log_{10}$ IU/mL — non-transplantta VALİDE EŞİK YOK
GİS hastalığı?	Doku IHK $\pm$ doku qPCR	IHK pratik altın standart; H&E tek başına 2/3'ünü kaçıır
Retinit?	Dilate fundus muayenesi (klinik tanı)	Vitreus PCR yalnızca seçilmiş olguda
SSS tutulumu?	BOS qPCR	Düşük viral yükte yorum dikkatli olmalı
Konak savunması yeterli mi?	QuantiFERON-CMV / ELISPOT	Transplantta valide; non-transplantta ARAŞTIRMA AŞAMASINDA

KANIT BOŞLUĞU Non-transplant hastada BAL ve doku için valide edilmiş kantitatif eşik yoktur.

Ayrıca CMV'ye özgü hücrel immünite testleri (QF-CMV, ELISPOT) bu popülasyonda risk sınıflamasında hiç test edilmemiştir — bu, alanın en umut verici açık kapısıdır.

Antiviral araç kutusu

Non-transplant hastada kullandığımız her antiviral transplant çalışmalarından ödünç alınmıştır — hiçbirinin bu popülasyonda ruhsatı yoktur.

İlaç	Hedef	Non-transplant rolü	Ana kısıt
Gansiklovir / valgansiklovir	UL97 → DNA pol	BİRİNCİ BASAMAK , tüm bağlamlarda	Miyelosupresyon; GANCS'te profilakside zarar sinyali
Foskarnet	DNA polimeraz	Dirençli veya miyelosupresif olguda	Nefrotoksisite, elektrolit bozukluğu
Sidofovir	DNA polimeraz	Üçüncü basamak	Nefrotoksisite; nadiren tercih
Letermovir	UL56 terminaz	Profilaksi (allo-HKHN / SOT ruhsatlı) — non-transplantta ENDİKASYON DIŞI	Tedavi için uygun değil; düşük direnç bariyeri
Maribavir	UL97 kinaz	Refrakter / dirençli CMV; YB'de yanıtız olguda seçenek — ENDİKASYON DIŞI	Ruhsatsız; tat bozukluğu; GCV ile çapraz direnç riski

Pratik nokta: Sitopenik non-transplant hastada miyelosupresif olmayan ajanların (letermovir, maribavir) endikasyon dışı kullanımı gündeme gelir — ancak veri olgu serisi düzeyindedir. Sarı hücrelerin her biri bir etik kurul başvurusu ve bilgilendirilmiş onam demektir.

Direnç: ne zaman düşünmeli?

Konsensüs tanımları 2024

Non-transplant hastada direnç nadirdir — ama yeterince uzun tedavi ettiğimizde ortaya çıkar ve genellikle geç akla gelir.

REFRAKTER CMV

≥2 haftalık uygun dozda tedaviye rağmen viremide $>1 \log_{10}$ ARTIŞ veya $\leq 1 \log_{10}$ AZALMA

DİRENÇLİ CMV

Refrakterlik + duyarlılığı azaltan genetik değişikliğin gösterilmesi

NE ZAMAN DİRENÇ TESTİ GÖNDER

2 haftadan uzun tedaviye rağmen viral yük platosu/artışı · klinik kötüleşme · uzun süreli düşük doz maruziyet öyküsü

İlaç	Gen	Anahtar mutasyonlar
Gansiklovir	UL97	M460V/I · H520Q · C592G · A594V · L595S · C603W
Foskarnet	UL54	E756K · A809V
Sidofovir	UL54	N408K · A987G
Letermovir	UL56	C325Y/F/W/R · V236M
Maribavir	UL97	T409M · H411Y
Çapraz direnç	UL97	F342Y · C480F → hem maribavir hem gansiklovir

ON MESAJ

- 1 "İmmümkompetan" bir ölçüm değil, bir varsayımdır — spektrum düşünün
- 2 2024 uluslararası tanımlar transplant hastası içindir; non-transplant hastanın tanımı yoktur
- 3 YB'de CMV reaktivasyonu yaygındır; hastalık değildir
- 4 **GANCS faz 3: profilaktik gansiklovir mortaliteyi artırdı → PROFİLAKSİ VERME**
- 5 **Beş farklı bağlamda ortak risk faktörü tektir: KORTİKOSTEROİD**
- 6 İBH'de karar doku tabanlıdır; kan PCR dışlama testi değildir — IHK'yi refleks isteyin
- 7 İmmümkompetan yaşlıda GİS CMV'nin %24–38'i kendiliğinden düzelir
- 8 Bispesifik alan seropozitif hastanın yarısına yakınında 180. günde CMV — haftalık tarayın
- 9 mRNA-1647 faz 3'te başarısız oldu (Ekim 2025) — önleme klinik pratikle yapılacak
- 10 **Pozitif DNAemia bir DEĞERLENDİRME TETİKLEYİCİSİDİR, bir tedavi emri değil**

ÜÇ VAKANIN CEVABI

A YOĞUN BAKIM

Tedavi etme. Doku invazyonu kanıtı ara — profilaksi/erken tedavi için kanıt yok, zarar sinyali var.

B ÜLSERATİF KOLİT

Antiviral başla, immünsüpresyonu tamamen kesme, 5. günde yeniden değerlendir.

C BİSPESİFİK ANTİKOR

Sorulacak soru bu değildi — bu hasta zaten haftalık taranıyor olmalıydı.

TARTIŞMA SORULARI

- Kurumunuzda bispesifik / CAR-T alıcıları için CMV surveyans protokolü var mı?
- Patoloji biriminiz ağır ÜK biyopsilerinde refleks IHK yapıyor mu?
- Preemptif strateji RKÇ'sine merkez olarak katılır mısınız?

En sık yaptığımız hata, bir sayıyı tedavi etmek. İkinci en sık hatamız ise, o sayıya hiç bakmamak.