

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



**ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN HASTALARDA
CMV ENFEKSİYONUNUN SIKLIĞI VE KLİNİK SEYİR ÜZERİNE ETKİSİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Mert Erciyestepe

Tez Danışmanı : Doç.Dr.İpek Yönel Hindilerden

İSTANBUL-2020

Bu tez çalışması İstanbul Tıp Fakóltesi Etik Kurul tarafından
onaylanmıştır.

Dosya No 2020/205



TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim sürecinde bilgi ve deneyimleriyle yetişmeme katkıda bulunan öğrencisi olmaktan onur ve mutluluk duyduğum Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Meliha Nalçacı'ya, Hematoloji Bilim Dalı'nda görevli tez çalışmam sırasında yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım değerli hocam Doç.Dr.İpek Yönel Hindilerden'e, İTF Erişkin Kemik İliği Nakil Ünitesi koordinatörü Nuray Gürses Koç'a, tez çalışmalarımnda destek olan Prof.Dr.Atahan Çağatay'a ve tüm değerli hocalarıma en içten teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım tüm uzmanlarıma, anabilim dalımızdan uzmanlığını almış ve hala asistan olarak görevine devam eden tüm arkadaşlarıma, hemşire ve personel arkadaşlarıma, tez çalışmalarım sırasında hep yanımda olan asistan arkadaşım Dr.Elif Aksoy'a teşekkür ederim.

Eğitim hayatım boyunca beni her zaman destekleyen ve bugünlere gelebilmemi sağlayan annem Sebahat Erciyestepe ile babam Naci Erciyestepe'ye ve sevgili eşim Op.Dr.Sezgi Güllü Erciyestepe'ye sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
KISALTMALAR.....	xi
ÖZET.....	1
SUMMARY.....	6
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	12
2. GENEL BİLGİLER	15
2.1. Kök Hücre ve Hematopoez	15
2.2. Hematopoetik Kök Hücre Kaynakları.....	16
2.2.1. Kemik İliği.....	16
2.2.2. Periferik Kan.....	16
2.2.3. Umbilikal Kord Kanı	17
2.3. Kök Hücre Kaynağı Seçimi	17
2.4. Hematopoetik Kök Hücre Nakli	18
2.4.1. Tanım.....	18
2.4.2. Tarihçe	18
2.5. Hazırlama Rejimleri	22
2.5.1. Miyeloablatif Hazırlama Rejimleri.....	22
2.5.2. İndirgenmiş Yoğunlukta Hazırlama Rejimleri	23
2.6. Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Nakli Endikasyonları	24
2.6.1. Akut Miyeloid Lösemi.....	24
2.6.2. Miyelodisplastik Sendrom	25
2.6.3. Akut lenfoblastik Lösemi	26
2.6.4. Miyelofibroz	27
2.6.5. Aplastik Anemi.....	28
2.6.6. Multipl Miyelom.....	28
2.6.7. Lenfomalar.....	29
2.7. Nakil Öncesi Değerlendirme.....	30
2.7.1. Organ ve Sistemlerin Değerlendirilmesi	30
2.7.2. HCT-Komorbidite indeksi	30
2.7.3. Fertilizasyonun Korunması.....	31

2.7.4. Verici Seçimi	32
2.8. Nakil İlişkili Profilaksiler.....	33
2.8.1. GVHH Profilaksisi	33
2.8.2. Antimikrobiyal Koruma	36
2.8.2.1. Herpes simpleks virüs/Varisella zoster virüs Profilaksisi	36
2.8.2.2. CMV Profilaksisi.....	37
2.8.2.3. Antibakteriyel Profilaksi	39
2.8.2.4. Antifungal profilaksi	39
2.8.2.5. Pneumocystis Jiroveci Profilaksisi.....	40
2.8.2.6. Viral Hepatitler.....	41
2.9. Engraftman ve Kimerizm.....	41
2.9.1. Engraftman	41
2.9.2. Kimerizm.....	42
2.10. Aşılama	42
2.10.1. İnfluenza Aşılması	44
2.10.2. Pnömonokok Aşılması.....	44
2.10.3. Haemophilus İnfluenza Aşılması.....	44
2.10.4. Difteri, Tetanoz, Boğmaca Aşılması.....	44
2.10.5. Hepatit B Aşılması.....	45
2.10.6. Canlı Aşılar.....	45
2.10.7. Diğer Aşılar	45
2.11. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Sonrası Erken Dönem Komplikasyonlar	48
2.11.1. Akut GVHH.....	48
2.11.2. Enfeksiyonlar.....	51
2.11.2.1. Bakteriyel Enfeksiyonlar	52
2.11.2.2. Viral Enfeksiyonlar	52
2.11.2.3. Fungal Enfeksiyonlar	54
2.11.3. Veno-Oklüzif Hastalık.....	57
2.11.4. Engraftman Sendromu	59
2.11.5. Hematopoetik Kök Hücre Nakli İlişkili Mikroanjiopatik Hemolitik Anemi ...	60
2.11.6. Hemorajik Sistit.....	60
2.12. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Sonrası Geç Dönem Komplikasyonlar	61
2.12.1. Kronik GVHH	61
2.12.2. Geç enfeksiyonlar	66

2.12.3. Kronik Pulmoner Komplikasyonlar.....	68
2.12.4. Hematolojik Komplikasyonlar	68
2.12.5. Endokrin Komplikasyonlar.....	68
2.12.6. Kardiyak Komplikasyonlar.....	69
2.12.7. Renal Komplikasyonlar	69
2.12.8. Göz Komplikasyonları.....	69
2.12.9. Nöropsikiyatrik Komplikasyonlar	69
2.12.10. İkincil Malignite	70
2.12.11. AHKHN Sonrası Nüks	70
2.13. Cmv Enfeksiyonu.....	72
2.13.1. CMV	72
2.13.1.1. Epidemiyoloji ve Bulaş	73
2.13.1.2. Risk Faktörleri	75
2.13.1.3. Bulaş Yolları.....	76
2.13.1.4. CMV Enfeksiyonu Tipleri.....	77
2.13.1.4.1. CMV Viremisi.....	77
2.13.1.4.2. CMV Hastalığı	77
2.13.1.5. Kök Hücre Naklinde CMV Enfeksiyonu	78
2.13.1.6. Kök Hücre Naklinde CMV Enfeksiyonu Takibi	79
2.13.1.7. Kök Hücre Naklinde CMV Enfeksiyonu Ortaya Çıkma Zamanı.....	80
2.13.1.8. CMV Enfeksiyonu Klinik Belirtileri	82
2.13.1.9. İmmün Sistemi Baskılanmış Hastalarda CMV Enfeksiyonu Tanısı ...	83
2.13.1.10. CMV Hastalığının Tipine Dayalı olan Testler	85
2.13.1.11. CMV Hastalığında Tedaviye Yanıtın İzlenmesi	88
2.13.1.12. Kök Hücre Naklinde Profilaksi ve Preemptif Tedavi Tanımlamaları .	89
2.13.1.13. Kök Hücre Naklinde CMV Profilaksisi ve Preemptif Tedavi.....	90
2.13.1.14. Kök Hücre Naklinde CMV Tedavisi.....	92
2.13.1.15. Antiviral İlaç Direnci.....	93
2.13.1.16. CMV Tedavisinde Yeni Ajanlar.....	94
2.13.1.17. CMV Aşı Gelişimi.....	94
3. MATERYAL VE METOD	95
3.1. Olgular	95
3.2. Metod	98
3.2.1. CMV DNA Viral Yük Belirlenmesi.....	98

3.2.2. Kullanılan Malzemeler ve Cihazlar	98
3.2.3. CMV DNA Viral Yük Belirlenmesi Test Prosedürü	99
3.2.4. CMV DNA Viral Yük Sonuçlarının Değerlendirilmesi	100
3.3. İstatistiksel Analiz	100
4. BULGULAR	101
4.1. Olgular	101
4.1.1. Tüm Olgularla İlgili Genel İstatistik Bilgileri	101
4.1.2. AHKHN Yapılmış Olgularda CMV Enfeksiyonu İle İlgili Özellikler	109
4.1.3. AHKHN Yapılmış Olgularda CMV Hastalığı İle İlgili Özellikler	114
4.1.4. AHKHN Yapılmış Olgularda CMV Viremisi İle İlgili Özellikler	118
4.1.5. AHKHN Yapılmış Olgularda Geç CMV Enfeksiyonu İle İlgili Özellikler ...	118
4.1.6. AHKHN Yapılmış Olgularda Akut GVHH İle İlgili Özellikler	123
4.1.7. AHKHN Yapılmış Olgularda Kronik GVHH İle İlgili Özellikler	130
4.1.8. AHKHN Yapılmış Olgularda İnvazif Fungal Enfeksiyon İle İlgili Özellikler	137
4.2. Yaşam Eğrileri	145
4.2.1. Total Kohort yaşam eğrileri	146
4.2.2. CMV Enfeksiyonu İlişkili yaşam eğrileri	147
4.2.3. CMV Viremisi İlişkili yaşam eğrileri	149
4.2.4. CMV Hastalığı İlişkili yaşam eğrileri	149
4.2.5. CMV Enfeksiyonu Alt Grupları ile İlişkili yaşam eğrileri	150
4.2.6. Akut GVHH İlişkili yaşam eğrileri	152
4.2.7. Akut GVHH Derecelendirilmesi ile İlişkili yaşam eğrileri	153
4.2.8. Kronik GVHH İlişkili yaşam eğrileri	155
4.2.9. Global Kronik GVHH Şiddeti ile İlişkili yaşam eğrileri	156
4.2.10. İFİ İlişkili yaşam eğrileri	158
4.2.11. İFİ Alt Grupları ile İlişkili yaşam eğrileri	159
4.2.12. HCT-Komorbidite İndeksi Alt Grupları ile İlişkili yaşam eğrileri	161
4.2.13. HCT-Komorbidite İndeksi ile İlişkili yaşam eğrileri	162
4.2.14. Hazırlama Rejimi İlişkili yaşam eğrileri	164
4.2.15. Kök Hücre Kaynağı İlişkili yaşam eğrileri	165
4.2.16. Nakil Öncesi Alıcı ve Vericide CMV Serolojik Durumu ile İlişkili yaşam eğrileri	167
5. TARTIŞMA	169
6. KAYNAKLAR	198

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

TABLolar

Tablo I. HCT-Komorbidite indeksi.....	31
Tablo II. GVHH Profilaksi Rejimleri.....	33
Tablo III. ATG Profilaksisini Karşılaştıran Çalışmalar	35
Tablo IV. Alıcı Seropozitifliğine Göre Antiviral Profilaksi	37
Tablo V. Antiviral Profilaksisin Renal Doz Ayarlaması.....	37
Tablo VI. Valgansiklovir Tedavisinin Renal Doz Ayarlaması	38
Tablo VII. Gansiklovir Tedavisinin Renal Doz Ayarlaması.....	39
Tablo VIII. HKHN sonrasında Azol Profilaksisi	40
Tablo IX. Uluslararası Aşılama Konsensus Önerileri.....	46
Tablo X. Merkezimizde Uygulanan Aşılama Takvimi	47
Tablo XI. Kronik GVHH Olgularında Kullandığımız Aşılama Takvimi	47
Tablo XII. Modifiye Seattle Glucksberg kriterleri	51
Tablo XIII. Kanıtlı İFİ Tanı Kriterleri	56
Tablo XIV. Olası İFİ için tanı kriterleri	57
Tablo XV. VOH Tanısında Modifiye Seattle ve Baltimore Kriterleri	58
Tablo XVI. VOH Ağırlık Derecelendirilmesi.....	59
Tablo XVII. NIH konsensus kriterlerine Göre Kronik GVHH Evrelemesi	64
Tablo XVIII. Kronik GVHH ile ilişkili olduğu düşünülen diğer organ tutulumları	65
Tablo XIX. Ulusal Sağlık Enstitüsü kronik GVHH Şiddetinin Global Değerlendirilmesi.....	66
Tablo XX. CMV Enfeksiyonunda Tanısal Testler	84
Tablo XXI. AHKHN yapılan olgularda ortalama yaş ve cinsiyet analizi (n=165).....	101
Tablo XXII. Vericilerde nakil sırasındaki yaş ve cinsiyet karşılaştırması (n=165)	101
Tablo XXIII. Olgularda Tanı Dağılımı (n=165)	102
Tablo XXIV. Akraba dışı kök hücre kaynağı sağlanan ülkeler(n=55)	103
Tablo XXV. HR protokollerinin dağılımı (n=165)	103
Tablo XXVI. GVHH Profilaksilerinin Dağılımı (n=165).....	104
Tablo XXVII. CMV Hastalığı olan 31 olgunun organ tutulum bölgeleri.....	106
Tablo XXVIII. CMV tedavi protokolleri dağılımı (n=165).....	106
Tablo XXIX. Akut GVHH ile komplike olan olguların tutulum bölgeleri (n=65).....	107
Tablo XXX. Olgularda kan grupları dağılımı (n=165)	107

Tablo XXXI. Ortalama takip süresi 62.88 ay olan olgularımızda NİM nedenleri (n=64).....	109
Tablo XXXII. Olgularda CMV Enfeksiyonu İlişkili Klinik Özellikler (n=165)	110
Tablo XXXIII. Olgularda CMV Enfeksiyonu İlişkili Klinik Özellikler (devam) (n=165)....	111
Tablo XXXIV. Olgularda CMV Hastalığı İlişkili Klinik Özellikler (n=165).....	114
Tablo XXXV. Olgularda CMV Hastalığı İlişkili Klinik Özellikler (devam) (n=165).....	116
Tablo XXXVI. Olgularda Geç CMV Enfeksiyonu İlişkili Klinik Özellikler (n=165)	119
Tablo XXXVII. Olgularda Geç CMV Enfeksiyonu İlişkili Klinik Özellikler (devam) (n=165)	122
Tablo XXXVIII. Olgularda akut GVHH İlişkili Klinik Özellikler (n=165)	123
Tablo XXXIX. Olgularda akut GVHH İlişkili Klinik Özellikler (devam) (n=165)	126
Tablo XL. Olgularda kronik GVHH İlişkili Klinik Özellikler (n=165).....	131
Tablo XLI. Olgularda kronik GVHH İlişkili Klinik Özellikler (devam) (n=165)	136
Tablo XLI. Olgularda kronik GVHH İlişkili Klinik Özellikler (devam) (n=165)	137
Tablo XLII. Olgularda İFİ İlişkili Klinik Özellikler (n=165)	138
Tablo XLIII. Olgularda İFİ İlişkili Klinik Özellikler (devam) (n=165)	144
Tablo XLIII. Olgularda İFİ İlişkili Klinik Özellikler (devam) (n=165)	145

ŞEKİLLER

Şekil I. Hematopoetik kök hücrelerden periferik kök hücrelerin gelişimi	15
Şekil II. CMV Virüs Genom Yapısı.....	73
Şekil III. AHKHN Alıcılarında Oportunistik Enfeksiyonların Fazları (180).....	82
Şekil IV : Verici Tipleri (n=165).....	102
Şekil V. CMV Enfeksiyon Alt Gruplarının Dağılımı (n=165).....	104
Şekil VI. Olguların CMV reaktivasyonu açısından risk durumu	105
Şekil VII. CMV durum parametreleri (alıcı ve vericide nakil öncesi anti CMV IgG pozitifliği) (n=165).....	106
Şekil VIII. CMV enfeksiyonu ilişkili Akut GVHH dağılımı (n=165)	112
Şekil IX. CMV enfeksiyonu ilişkili Kronik GVHH dağılımı (n=165)	112
Şekil X. CMV enfeksiyonu ilişkili VOH profilaksisi dağılımı (n=165).....	113
Şekil XI. CMV enfeksiyonu ilişkili İFİ dağılımı (n=165)	113
Şekil XII. CMV hastalığı ilişkili Akut GVHH dağılımı (n=165)	117
Şekil XIII. CMV hastalığı ilişkili Kronik GVHH dağılımı (n=165).....	117
Şekil XIV. CMV hastalığı ilişkili İFİ dağılımı (n=165).....	118

Şekil XV. Geç CMV enfeksiyonu ilişkili akut GVHH sıklığı (n=165)	119
Şekil XVI. Geç CMV enfeksiyonu ilişkili kronik GVHH sıklığı (n=165)	120
Şekil XVII. Geç CMV enfeksiyonu ilişkili İFİ sıklığı (n=165)	120
Şekil XVIII. Geç CMV enfeksiyonu ilişkili İFİ gruplandırılması (n=165)	121
Şekil XIX. Geç CMV enfeksiyonu ilişkili yüzüncü gün mortalite oranları (n=165).....	121
Şekil XX. Akut GVHH ilişkili CMV enfeksiyon sayısı (n=165)	124
Şekil XXI. Akut GVHH ilişkili nakil sonrası OS değişimi (n=165).....	124
Şekil XXII. Akut GVHH ilişkili takip süresi (n=165)	125
Şekil XXIII. Akut GVHH ilişkili HR dağılımı (n=165)	127
Şekil XXIV. Akut GVHH ilişkili CMV enfeksiyonu varlığı (n=165).....	127
Şekil XXV. Akut GVHH ilişkili CMV hastalığı varlığı (n=165)	128
Şekil XXVI. Akut GVHH ilişkili kronik GVHH sıklığı (n=165).....	128
Şekil XXVII. Akut GVHH ilişkili ölüm oranı (n=165)	129
Şekil XXVIII. Akut GVHH ilişkili VOH profilaksisi (n=165).....	129
Şekil XXIX. Akut GVHH ilişkili İFİ sıklığı (n=165)	130
Şekil XXX. Kronik GVHH ilişkili CMV enfeksiyon sayısı (n=165)	131
Şekil XXXI. Kronik GVHH ilişkili CMV ortaya çıkma zamanı (n=165)	132
Şekil XXXII. Kronik GVHH ilişkili nötrofil engraftman süresi (n=165).....	132
Şekil XXXIII. Kronik GVHH ilişkili trombosit engraftman süresi (n=165)	133
Şekil XXXIV. Kronik GVHH ilişkili CMV gruplandırılması (n=165)	134
Şekil XXXV. Kronik GVHH ilişkili geç CMV enfeksiyonu (n=165).....	134
Şekil XXXVI. Kronik GVHH ilişkili öncesinde akut GVHH sıklığı (n=165)	135
Şekil XXXVII. Kronik GVHH ilişkili verici cinsiyeti (n=165).....	135
Şekil XXXVIII. İFİ ilişkili CMV Enfeksiyon Sayısı (n=165).....	138
Şekil XXXIX. İFİ ilişkili Nakil Sonrası OS (ay) (n=165)	139
Şekil XL. İFİ ilişkili Nakil Sonrası PFS (ay) (n=165)	139
Şekil XLI. İFİ ilişkili CD34 hücre miktarı değişimi (n=165)	140
Şekil XLII. İFİ ilişkili CMV enfeksiyonu (n=165)	141
Şekil XLIII. İFİ ilişkili CMV hastalığı (n=165).....	141
Şekil XLIV. İFİ ilişkili CMV gruplandırılması (n=165).....	142
Şekil XLV. İFİ ilişkili geç CMV enfeksiyonu (n=165)	142
Şekil XLVI. İFİ ilişkili akut GVHH sıklığı (n=165).....	143
Şekil XLVII. İFİ ilişkili kronik GVHH sıklığı (n=165).....	143
Şekil XLVIII. İFİ ilişkili ölüm oranları dağılımı (n=165)	144

Şekil XLIX. AHKHN olgularında OS'ın 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü.....	146
Şekil L. AHKHN olgularında PFS'in 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü	147
Şekil LI. AHKHN olgularında CMV enfeksiyonu varlığına göre OS'ın 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü	148
Şekil LII. AHKHN olgularında CMV enfeksiyonu varlığına göre PFS'in 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü	148
Şekil LIII. AHKHN olgularında CMV hastalığı varlığına göre OS'ın 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü	149
Şekil LIV. AHKHN olgularında CMV hastalığı varlığına göre PFS'in 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü	150
Şekil LV. CMV Enfeksiyonu Alt gruplarına göre AHKHN olgularında OS'ın 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü	151
Şekil LVI. CMV Enfeksiyonu Alt gruplarına göre AHKHN olgularında PFS'in 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü	151
Şekil LVII. Akut GVHH varlığına göre AHKHN olgularında OS'ın 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü	152
Şekil LVIII. Akut GVHH varlığına göre AHKHN olgularında PFS'in 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü	153
Şekil LIX. Akut GVHH derecelendirilmesine göre AHKHN olgularında OS'ın 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü	154
Şekil LX. Akut GVHH derecelendirilmesine göre AHKHN olgularında PFS'in 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü	154
Şekil LXI. Kronik GVHH varlığına göre AHKHN olgularında OS'ın 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü	155
Şekil LXII. Kronik GVHH varlığına göre AHKHN olgularında PFS'in 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü	156
Şekil LXIII. Global Kronik GVHH şiddetine göre AHKHN olgularında OS'ın 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü	157
Şekil LXIV. Global Kronik GVHH şiddetine göre AHKHN olgularında PFS'in 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü	157
Şekil LXV. İFİ varlığına göre AHKHN olgularında OS'ın 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü	158
Şekil LXVI. İFİ varlığına göre AHKHN olgularında PFS'in 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü	159

Şekil LXVII. İFİ Alt Gruplarına göre AHKHN olgularında OS'ın 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü	160
Şekil LXVIII. İFİ Alt Gruplarına göre AHKHN olgularında PFS'in 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü	160
Şekil LXIX. HCT-Komorbidity İndeksi Alt Grupları varlığına göre AHKHN olgularında OS'ın 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü	161
Şekil LXX. HCT-Komorbidity indeksi Alt Grupları varlığına göre AHKHN olgularında PFS'in 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü.....	162
Şekil LXXI. HCT-komorbidity indeksine göre AHKHN yapılan olgularda OS'ın 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü	163
Şekil LXXII. HCT-komorbidity indeksine göre AHKHN yapılan olgularda PFS'in 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü	163
Şekil LXXIII. Hazırlama Rejimi Tipine göre AHKHN olgularında OS'ın 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü	164
Şekil LXXIV. Hazırlama Rejimi Tipine göre AHKHN olgularında PFS'in 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü	165
Şekil LXXV. Kök Hücre Kaynağına göre AHKHN olgularında OS'ın 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü	166
Şekil LXXVI. Kök Hücre Kaynağına göre AHKHN olgularında PFS'in 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü	166
Şekil LXXVII. Nakil Öncesi Alıcı ve Vericide CMV Serolojik Duruma göre AHKHN olgularında OS'ın 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü.....	167
Şekil LXXVIII. Nakil Öncesi Alıcı ve Vericide CMV Serolojik Duruma göre AHKHN olgularında PFS'in 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü	168

KISALTMALAR

HKH	: Hematopoetik kök hücre
HKHN	: Hematopoetik kök hücre nakli
AHKHN	: Allojenik hematopoetik kök hücre nakli
ALL	: Akut lenfoblastik lösemi
AA	: Aplastik anemi
AML	: Akut miyeloid lösemi
NİM	: Nakil ilişkili mortalite
EBMT	: Avrupa Kan ve Kemik İliği Çalışma Grubu
ASBMT	: Amerika Kan ve Kemik İliği Çalışma Grubu
FACT	: Hücresel Tedavi Akreditasyon Kurumu
JACIE	: Ortak Akreditasyon Komitesi
CMV	: Sitomegalovirüs
PZR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
TCD	: T hücresi azaltılmış
OS	: Genel sağkalım
PFS	: Progresyonsuz sağkalım
G-CSF	: Granülosit koloni stimüle edici faktör
M-CSF	: Monosit koloni stimüle edici faktör
TPO	: Trombopoetin
GM-CSF	: Granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör
IL	: İnterlökin
TNC	: Toplam çekirdekli hücre
GVHH	: Graft versus host hastalığı
HLA	: İnsan Lökosit Antijenleri
PKHÜ	: Periferik kök hücre ürünü
UKK	: Umbilikal kord kanı
MHC	: Major doku uygunluk kompleksi
HR	: Hazırlama rejimi
TAK	: Takrolimus
MA	: Miyeloablatif
MDS	: Miyelodisplastik sendrom

KML	: Kronik miyeloid lösemi
NHL	: Non hodgkin lenfoma
BU	: Busulfan
CY	: Siklofosfamid
TBI	: Total vücut ışınlaması
VOH	: Veno-Okluzif hastalık
FLU	: Fludarabin
ATG	: Anti-timosit globulin
CSA	: Siklosporin
İYHR	: İndirgenmiş yoğunlukta hazırlama rejimi
KLL	: Kronik lenfositik lösemi
GVT	: Graft versus tümör
IPSS	: Uluslararası Prognostik Skorlama Sistemi
MPN	: Kronik myeloproliferatif neoplaziler
MRH	: Minimal rezidüel hastalık
TKİ	: Tirozin kinaz inhibitörleri
JAK-2	: Janus kinaz 2
PMF	: Primer miyelofibroz
MPL	: Trombopoetin reseptörü
CALR	: Kalretikülin
MM	: Multipl miyelom
MP	: Melfelan + prednizolon
PostCY	: Post transplant siklofosfamid
VAD	: Velcade + adriamisin + deksametazon
BMT-CTN	: Kan ve Kemik İliği Klinik Çalışma Ağı
HL	: Hodgkin lenfoma
Ph	: Philadelphia
NMA	: Non-miyeloablatif
TR1	: 1.tam remisyon
TR2	: 2.tam remisyon
PET	: Pozitron emisyon tomografisi
GİS	: Gastrointestinal sistem
IBMTR	: Uluslararası Kan ve Kemik İliği Transplantasyon Kayıtları
VZV	: Varisella zoster virüs

PMF	: Primer miyelofibrozsis
EBV	: Epstein Barr virüs
TMA	: Trombotik mikroanjiopati
HS	: Hemorajik sistit
Treg	: Düzenleyici T hücresi
MRSA	: Metisilin dirençli Staphilococcus Aureus
GSBL	: Genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz
İA	: İnvaziv aspergillozis
BO	: Bronşiolitis obliterans
KOP	: Kriptojenik organize pnömoni
FAM	: Flutikonazon + azitromisin + montelukast
PTLD	: Nakil sonrası lenfoproliferatif hastalık
BAL	: Bronkoalveoler lavaj
DLI	: Verici lökosit infüzyonu
DBBHL	: Diffüz büyük B hücreli lenfoma
MHL	: Mantle hücreli lenfoma
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
RA	: Romatoid artrit
İTP	: İmmün trombositopenik purpura
HRT	: Hormon replasman tedavisi
MTX	: Metotreksat
MMF	: Mikofenolar mofetil
Hgb	: Hemoglobin
ALP	: Alkalen fosfataz
IV	: İntravenöz
Ig	: İmmünoglobulin
HSV	: Herpes simpleks virüsü
CRP	: C- reaktif protein
HRCT	: Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi
PCP	: Pneumocystis carini pnömonisi
LDH	: Laktat dehidrojenaz
NIH	: Ulusal Sağlık Enstitüsü
ORR	: Tüm yanıt oranı
ATLG	: Anti-T lenfosit globulin

rATG	: Tavşan ATG
PI3K	: Fosfatidil inozitol-3 kinaz
MEK	: Mitojen-aktive protein kinaz
CDK	: Siklin bağımlı kinaz
HPV	: Human papilloma virüs
HBV	: Hepatit B virüsü
HCV	: Hepatit C virüsü
EKF	: Ekstrakorporeal fotoferez
EORTC	: Avrupa Kanser Tedavi ve Araştırma Birliği
NIAID	: Ulusal Allerji ve Enfeksiyon Hastalıkları Enstitüsü
MSG	: Mantar Enfeksiyonları Çalışma grubunun
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
DTP-Hib	: Difteri-tetanoz-boğmac-Hib
ELN	: Avrupa Lösemi Ağı
TÜRKÖK	: Türkiye Kök Hücre Koordinasyon Merkezi
ECIL	: Lösemideki Enfeksiyonlarda Avrupa Konferansı

ÖZET

Amaç: Allojenik hematopoetik kök hücre nakli (AHKHN), malign ve malign olmayan hastalıklar, otoimmün hastalıklar, solid organ tümörleri, immün yetmezlikler için kür potansiyeli olan bir tedavi yöntemi olmasına rağmen birçok erken ve geç dönem komplikasyonları vardır. Erken dönem komplikasyonlar ilk 100 günde ortaya çıkmakla beraber nötropeni, anemi, trombositopeni gibi kemik iliği baskılanması, Veno-Okluzif hastalık (VOH), mukozit, akut graft versus host hastalığı (GVHH), gram pozitif ve gram negatif enfeksiyonlar, Herpes simpleks virüs (HSV), Sitomegalovirüs (CMV), Kandida ve Aspergilloz gibi mantar enfeksiyonlarını içerir. Kronik komplikasyonlar 100 günden sonra ortaya çıkar ve kronik GVHH, kapsüllü bakteriler, mantar enfeksiyonları, Varisella zoster virus (VZV) ve geç CMV enfeksiyonunu içermektedir. AHKHN sonrasında ölümün başlıca nedeni relapstır. Oportunistik enfeksiyonlar ve GVHH ise nakil ilişkili mortalitenin (NİM) önemli nedenlerindendir. AHKHN’nde bakteriyel enfeksiyonlara ek olarak özellikle morbidite ve mortalite yaratabilecek fırsatçı enfeksiyonlara, fungal ve viral etkenlere karşı da dikkatli olmak gerekmektedir. CMV enfeksiyonu, etkili antiviral ajanlar ve hassas tanı yöntemlerine rağmen AHKHN sonrasında halen önemini korumaktadır. İnvazif fungal enfeksiyon (İFİ) morbidite ve mortalitenin diğer önemli bir nedeni olan oportunistik enfeksiyondur. Bu çalışmada İstanbul Tıp Fakültesi (İTF) Erişkin Kemik İliği Nakli Ünitesi’nde AHKHN yapılmış toplam 165 olguda başlıca CMV enfeksiyonu olmak üzere, İFİ, akut ve kronik GVHH’nın nakil seyri üzerine etkisi araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem:

Çalışmamıza Ocak 2011 ile Mart 2020 yılı Mart ayı arasında İTF Erişkin Kemik İliği Nakil Ünitesi’nde AHKHN uygulanmış toplam 165 olgu (102 erkek, 63 kadın) dahil edilmiştir. Olguların demografik özellikleri, CMV enfeksiyonu, İFİ, akut ve kronik GVHH gelişimi dışında genel sağkalım (OS) ve progresyonsuz sağkalım (PFS) verisi taranmıştır. Olgulardan alınan tam kan örneklerini içeren EDTA’lı tüpler santrifüj edildikten sonra elde edilen plazma örnekleri çalışma yapılana kadar uygun ortamda (-20 °C) saklanmıştır. Plazma örneklerinde CMV DNA kantitatif testi, sırasıyla QIASymphony DSP Virus/Pathogen Mini Kit (QIAGEN, Almanya) ile ekstraksiyon işlemi QIASYMPHONY SP-AS (QIAGEN, Almanya) cihazında ve Artus® CMV QS-RGQ Kiti (QIAGEN, Almanya) kullanılarak amplifikasyon ve kantitasyon işlemleri Rotor-Gene Q (QIAGEN, Almanya) cihazında, gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PZR) yöntemiyle çalışılmıştır. Kitin analitik duyarlılığı 43

kopya/ml, kantitasyon aralığı ise 80-10⁸ kopya/ml olup, kit içinde, yalancı negatifliklerin belirlenebilmesi için internal kontrol bulunmaktadır. İnternal kontrol her örneğe ekstraksiyondan önce eklenmiştir. Klinik ve laboratuvar verileri içeren parametreler SPSS istatistik programına yüklenmiştir. p değeri <0.05 olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. AHKHN'nde yaşam eğrileri, 'Kaplan-Meier' analizi kullanılarak OS ve PFS'ı hesaplamak için oluşturulmuştur ve gruplar arası sağkalım oranlarının karşılaştırılması log rank testi ile yapılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya dahil olan 165 olgunun 63'ü kadın (%38.2) ve 102'si erkektir (%61.8). Vericilerin nakil sırasındaki yaş ortalaması 35.59±11.33'dür (Dağılım aralığı: 17-63 yaş). Alıcıların güncel yaş ortalaması 39.25±12.01 (Dağılım aralığı: 18-65 yaş) ve nakil sırasındaki yaş ortalaması 35.59±11.97'dir (Dağılım aralığı: 17-63 yaş). Çalışmamızda erkek ve kadın olgular arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0.321). En sık tanılar sırasıyla akut miyeloid lösemi (AML) (%29.1), akut lenfoblastik lösemi (ALL) (%14.5) ve miyelodisplastik sendromdur (MDS) (%13.9). Olguların %82.4'ünde (n=136) periferik kök hücre, %17.6'sında (n=29) kemik iliği kök hücre kaynağı olarak kullanılmıştır. Olguların 152'sinde (%92.1) ve vericilerin 137'sinde (%83.0) nakil öncesi CMV IgG düzeyi pozitif (seropozitif) saptanmıştır. Olguların %70.9'unda miyeloablatif (MA) rejim ve %29.1'inde indirgenmiş yoğunlukta hazırlama rejimi (İYHR) uygulanmıştır. Vericilerin %63.6'sı HLA tam uyumlu kardeş, %33.3'ü akraba dışı (%21.2 HLA tam uyumlu akraba dışı, %12.1 HLA 9/10 uyumlu akraba dışı), %1.8 HLA kısmi uyumlu akraba (%1.2 kardeş, %0.6 oğlu) ve %1.2'si HLA tam uyumlu akrabadan oluşmakta idi. Çalışmamızın ortalama takip süresi 62.88±52.30 ay (Dağılım aralığı=5-332) olarak belirlenmiştir. Olgularda ortalama CMV reaktivasyon süresi 74.00±149.25 gün (Dağılım aralığı=7-1350) olarak belirlenmiştir. Olguların %67.3'ünde (n=111) CMV enfeksiyonu gözlenirken, enfeksiyon alt gruplarına bakıldığı zaman 80 hastada tek başına (%48.5) CMV viremisi, 31 hastada (%18.8) CMV viremisi ile birlikte CMV hastalığı gözlenmiştir. Tüm gruba bakıldığı zaman toplam 111 olguda CMV viremisi (%67.3'ünde), 31 hastada CMV hastalığı (%18.8) gelişmiştir. Çalışmamızda tekrarlayıcı CMV enfeksiyon sıklığı %29.6 bulunmuştur. Olguların %58.8'inde (n=97) İFİ gözlenmiştir. İFİ bildirilen olguların 5'i (%5.1) kanıtlı, 26'sı (%26.8) olası ve 66'sı (%68) şüpheli İFİ olarak değerlendirilmiştir. Olguların %39.4'ünde (n=65) akut GVHH ve %41.2'sinde (n=68) kronik GVHH gelişmiştir. Olgularda yüzüncü gün mortalite oranı %12.1 (n=20) olarak saptanmıştır. Ortalama 62.88 aylık takip süresinde olguların %25.5'inde (n=42) nüks gözlenirken, %52.7'si (n=87) hayatını

kaybetmiştir. CMV enfeksiyonu olan AHKHN tanılı olgularda akut GVHH sıklığı, diğer grupla karşılaştırıldığı zaman anlamlı yüksek bulunmuştur (sırasıyla %53.2, %11.1; $p=0.001$). CMV enfeksiyonu olan olgularda kronik GVHH sıklığı da anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (sırasıyla %53.2; %16.7; $p=0.001$). CMV enfeksiyonu olan nakilli olgularda VOH profilaksi oranı %48.6 iken enfeksiyon olmayan grupta profilaksi oranı %29.6 saptanmıştır ($p=0.020$). CMV enfeksiyonu olan nakilli hastalarda İFİ oranı diğer grupla kıyaslandığında anlamlı yüksek bulunmuştur (sırasıyla %72.1, %31.5; $p=0.001$). CMV enfeksiyonu olmayan grupta yüzüncü gün mortalite, olan gruba göre anlamlı yüksek saptanmıştır (sırasıyla %20.4, %8.1; $p=0.024$). CMV hastalığı olan AHKHN tanılı olgularda akut GVHH sıklığı, diğer grupla karşılaştırıldığı zaman anlamlı yüksek bulunmuştur (sırasıyla %67.7, %32.8; $p=0.001$). CMV hastalığı olan olgularda kronik GVHH sıklığı da anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (sırasıyla %74.2, %33.6; $p=0.001$). CMV hastalığı olan nakilli hastalarda İFİ oranı diğer grupla kıyaslandığında anlamlı yüksek bulunmuştur (sırasıyla %90.3, %51.5; $p=0.001$). CMV hastalığı olan nakilli olgularda VOH profilaksi oranı, hastalığı olmayan gruba kıyasla yüksek olma eğilimindedir (sırasıyla %58.1, %38.3; $p=0.051$). Ölüm nedenlerine bakıldığı zaman CMV hastalığı olan grupta relaps ilişkili ölüm oranı diğer gruba göre daha düşük ve transplant ilişkili ölüm oranı diğer gruba göre yüksek olma eğilimindedir (sırasıyla %10, %31.3 ve %90, %68.7; $p=0.058$). Geç CMV enfeksiyonu olan AHKHN tanılı olgularda akut GVHH sıklığı, diğer grupla karşılaştırıldığı zaman anlamlı yüksek bulunmuştur (sırasıyla %54.8, %34.1; $p=0.018$). Geç CMV enfeksiyonu olan olgularda kronik GVHH sıklığı da anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (sırasıyla %78.6; %28.5; $p=0.0001$). Geç CMV enfeksiyonu olan nakilli hastalarda İFİ oranı diğer grupla kıyaslandığında anlamlı yüksek bulunmuştur (sırasıyla %76.2, %52.8; $p=0.008$). Ayrıca geç CMV enfeksiyonu olan olgularda kanıtlı İFİ insidansı anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (sırasıyla %12.5, %1.5; $p=0.026$). Geç CMV enfeksiyonu olan grupta yüzüncü gün mortalite oranı anlamlı düşük saptanmıştır (sırasıyla %0, %16.3; $p=0.005$). Çalışmamızda akut GVHH olan grupta CMV enfeksiyon sayısı, olmayan gruba göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (sırasıyla 1.85 ± 0.94 , 1.5 ± 0.8 ; $p=0.03$). Çalışmamızda akut GVHH olan grupta MA rejim sıklığı, akut GVHH olmayan gruba göre anlamlı yüksek saptanmıştır (sırasıyla %83.1, %63; $p=0.006$). Akut GVHH varlığında CMV enfeksiyonu ve CMV hastalığı oranları anlamlı bir şekilde artmıştır (sırasıyla %90.8, %52; %32.3, %10; her ikisi için $p=0.001$). Akut GVHH olan olgularda kronik GVHH sıklığı, akut GVHH olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksektir (%52.3, %34; $p=0.02$). Akut GVHH tanılı olgularda ölüm oranı %67.7 iken, akut GVHH olmayan grupta %43 olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.002$). Akut GVHH grubunda VOH profilaksisinde

defibrotid kullanım oranı diğer gruba göre yüksek saptanmıştır (sırasıyla %60, %31; $p=0.001$). Ayrıca akut GVHH olan grupta İFİ sıklığı belirgin yüksek saptanmıştır (sırasıyla %81.5, %44; $p=0.001$). Çalışmamızda kronik GVHH olan grupta CMV enfeksiyon sayısı, olmayan gruba göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (sırasıyla 1.93 ± 0.99 , 1.4 ± 0.66 ; $p=0.004$). Ayrıca kronik GVHH olan grupta CMV ortaya çıkma zamanı, kronik GVHH olmayan gruba göre anlamlı uzundur (sırasıyla $107,4\pm198,6$ gün, $36,09\pm20,38$ gün; $p=0.001$). Kronik GVHH olan grubun nötrofil ve trombosit engraftman süresi, olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde kısa bulunmuştur (sırasıyla $16,87\pm4,16$, $19,03\pm6,09$; $p=0.019$ ve $14,34\pm5,42$, $17,47\pm7,62$; $p=0.003$). Çalışmamızda kronik GVHH varlığında CMV enfeksiyonu ve CMV hastalığı oranları anlamlı bir şekilde artmıştır (sırasıyla %86.8, %53.6; %33.8, %8.2; her ikisi için $p=0.001$). Kronik GVHH olgularında CMV viremi oranı %86.8 iken kronik GVHH olmayan grupta %53.6 saptanmıştır ($p=0.001$). Kronik GVHH olan grupta CMV viremi+hastalığı sıklığı, olmayan gruba göre anlamlı yüksektir (sırasıyla %33.8, %8.2; $p=0.001$). Kronik GVHH olgularında geç CMV enfeksiyonu sıklığı, olmayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır (sırasıyla %48.5, %9.3; $p=0.001$). Kronik GVHH olgularında öncesinde akut GVHH sıklığı, kronik GVHH olmayan gruba göre yüksek saptanmıştır (sırasıyla %50, %32; $p=0.02$). Kronik GVHH varlığında yüzüncü gün mortalite oranı, olmayan gruba göre belirgin düşüktür (sırasıyla %1.5, %19.6; $p=0.001$). Kronik GVHH grubunda vericilerin kadın olma sıklığı diğer gruba göre anlamlı yüksektir (sırasıyla %51.5, %33; $p=0.017$). Kronik GVHH olan grupta İFİ sıklığı, olmayan gruba göre yüksek olma eğilimindedir (sırasıyla %67.6, %52.6; $p=0.053$). İFİ olan grupta CMV enfeksiyonu sayısı, İFİ olmayan gruba göre anlamlı yüksektir (sırasıyla ortalama 1.78 ± 0.88 , 1.45 ± 0.88 ; $p=0.032$). İFİ grubunda takip süresi (ay) diğer gruba göre anlamlı kısa saptanmıştır (sırasıyla 51.46 ± 40.96 , 79.17 ± 61.91 ; $p=0.01$). Nakil sonrasında İFİ gelişen grupta diğer grupla karşılaştırıldığında nakil sırasındaki CD34+ hücre miktarı daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla 5.67 ± 2.38 , 4.87 ± 2.74 ; $p=0.012$). Çalışmamızda İFİ varlığında CMV enfeksiyonu ve CMV hastalığı oranları anlamlı bir şekilde artmıştır (sırasıyla %82.5, %45.6; %28.9, %4.4; her ikisi için $p=0.001$). Ayrıca İFİ olgularında CMV viremi oranı %82.5 iken İFİ olmayan grupta %45.6 saptanmıştır ($p=0.001$). İFİ olan grupta, CMV viremi+hastalığı sıklığı İFİ olmayan gruba göre anlamlı yüksektir (sırasıyla %28.9, %4.4; $p=0.001$). İFİ olan olgularda geç CMV enfeksiyonu sıklığı olmayan gruba göre yüksek bulunmuştur (sırasıyla %33, %14.7; $p=0.008$). İFİ olgularında akut GVHH sıklığı, olmayan gruba göre anlamlı yüksek saptanmıştır (sırasıyla %54.6, %17.6; $p=0.001$). İFİ grubunda kronik GVHH sıklığı, İFİ olmayan gruba göre yüksek olma eğilimindedir (sırasıyla %47.4, %32.4; $p=0.053$). İFİ olan grupta ölüm oranı, olmayan

gruba göre anlamlı derecede yüksektir (sırasıyla %60.8, %41.2; $p=0.013$). Ölüm nedenlerine bakıldığında İFİ olan grupta transplant ilişkili ölüm oranı yüksek olma eğilimindedir (sırasıyla %76.3, %67.9; $p=0.058$). İFİ olan grupta kök hücre kaynağı olarak periferik kök hücre kullanımı anlamlı yüksek bulunmuştur (sırasıyla %88.7, %73.5; $p=0.012$). İFİ olan grupta olmayan grup ile karşılaştırıldığında MA HR kullanım oranı anlamlı yüksektir (sırasıyla %78.4, %60.3; $p=0.012$). Akut GVHH olan grupta nakil sonrası OS (ay) daha kısa bulunmuştur (sırasıyla ortalama 30.57 ± 4.19 ay; %95 CI: 8.25-25.74 ve 64.03 ± 5.26 ay; %95 CI: 20.15-45.15; $p=0.001$). Ayrıca akut GVHH olan AHKHN olgularında PFS, akut GVHH ile komplike olmayan olgulara kıyasla kısa bulunmuştur (sırasıyla ortalama 29.51 ± 4.23 ay; %95 CI: 5.01-24.98 ve 62.45 ± 5.47 ay; %95 CI: 15.46-49.53; $p=0.008$). İFİ olan grupta nakil sonrası OS (ay) ve PFS (ay) anlamlı olarak kısa bulunmuştur (sırasıyla 24.42 ± 24.40 , 39.96 ± 38.20 ; $p=0.013$ ve 21.51 ± 24.39 , 37.61 ± 38.95 ; $p=0.014$). AHKHN alıcılarında CMV enfeksiyonu, CMV hastalığı, CMV enfeksiyonu alt grupları, nakil öncesi alıcı ve vericideki CMV serolojik durumu, HCT-Komorbidite indeksi (HCT-CI), kronik GVHH, global kronik GVHH şiddeti, kök hücre kaynağı ve HR (MA, İYHR), OS ve PFS ile ilişkili bulunmamıştır (her biri $p>0.05$).

Tartışma:

AHKHN sonrasında CMV enfeksiyonu ve İFİ gibi oportunistik enfeksiyonlar önemli morbidite nedenidir. Bu enfeksiyonların tanısı bazen zor konulmakla beraber uzun süreli potansiyel toksik ajanlarla tedavi gerektirir. İFİ olguları özellikle artmış mortalite ile ilişkilidir. CMV reaktivasyonu hızla tanı alıp tedavi edilirse CMV hastalığı gelişmeden tedavi edilebilmektedir. Günümüzde hassas monitörizasyon yöntemleri ile CMV DNA tespiti yapılabilmektedir. CMV virüsünün direkt etkileri yanında bakteriyel ve mantar enfeksiyonlarına yatkınlık ve GVHH'nı indüklemek gibi indirekt etkileri vardır. CMV enfeksiyonu, AHKHN sonrasında halen önemini korumaktadır. Çalışmamız rölatif olarak büyük olgu serisini içermekte olup AHKHN sonrasında CMV enfeksiyonu, İFİ, akut ve kronik GVHH'nın alıcılar üzerine etkisini araştırmaktadır. Bunun yanında AHKHN sonrasında OS ve PFS üzerine etkili birçok parametre araştırılmıştır. Çalışmamızın diğer bir önemli özelliği uzun takip süresi ile AHKHN alıcılarının gerçek yaşam verilerini sunmasıdır. Sonuç olarak çalışmamız CMV enfeksiyonu, İFİ, akut ve kronik GVHH'nın nakil seyri üzerine önemli etkisi olduğunu göstermektedir.

SUMMARY

Aim:

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (AHSCT) is a potentially curable therapeutic option for malignant and nonmalignant hematological diseases, autoimmune disorders, solid organ tumors and immunodeficiencies. Yet, AHSCT is associated with many early and late complications. Early complications develop within the first 100 days after AHSCT and include bone marrow suppression characterized by neutropenia, anemia, thrombocytopenia, veno-occlusive diseases (VOD), Herpes simplex virus (HSV), Cytomegalovirus (CMV) and fungal infections including *Candida* and *Aspergillus*. Late complications develop 100 days after AHSCT and include chronic GVHD, encapsulated bacterial infections, fungal infections, Varicella zoster virus (VZV) and late CMV infections. The most common cause of death after AHSCT is relapse. Opportunistic infections and GVHD are the most causes of transplant related mortality. In this patient population, not only necessary measures to prevent bacterial infections but also precautions against opportunistic infections, fungal and viral infectious agents must be undertaken to avoid morbidity and mortality. CMV infection after AHSCT still remains important despite the availability of precise diagnostic modalities and effective antiviral agents. Invasive fungal infection is an opportunistic infection, which is the other important cause of morbidity and mortality after AHSCT. This study aims to investigate the effect of CMV infection, IFI, acute and chronic GVHD on transplant outcomes in 165 patients, who underwent AHSCT at Istanbul University Istanbul Medical Faculty Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit.

Material and methods:

Our study group included 165 patients (102 male, 63 female) who underwent AHSCT at Istanbul University Istanbul Medical Faculty Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit between January 2011 and March 2020. Data recorded include demographic features, the presence of CMV infection, IFI, acute and chronic GVHD as well as overall survival (OS) and progression free survival (PFS). After whole-blood collection, blood tubes with EDTA was centrifuged. *Blood was collected into EDTA tubes and then centrifuged.* Plasma sample was frozen at -20°. CMV quantitation test of plasma relies on extraction using QIA-symphony DSP Virus/Pathogen Mini Kit (QIAGEN, Germany) and QIASYMPHONY SP-AS (QIAGEN, Germany) assay and amplification and quantitation using Artus® CMV

QS-RGQ Kit (QIAGEN, Germany) and Rotor-Gene Q (QIAGEN, Germany) assay. The method was real-time PCR (RT-PCR). The sensitivity of Kit was 43 copies/ml and range of quantitation was between 80 to 10^8 copies/ml. Internal control was added before extraction to detect false negativity. All statistical analysis including clinical and laboratory parameters was performed using SPSS. All p-values < 0.05 were considered statistically significant. OS curves of AHSCT were prepared by the 'Kaplan-Meier' method to estimate OS and PFS. Comparison of OS between the groups was performed using 'log rank' test.

Results:

A total of 165 patients (63 female, 102 male) were enrolled. The mean age of donors at time of AHSCT was 35.59 ± 11.33 (SD: 17-63). The actual mean age and the mean age at time of AHSCT were 39.25 ± 12.01 (SD: 18-65) and 35.59 ± 11.97 (SD: 17-63), respectively. The mean age between male and female patients showed no statistical significance ($p=0.321$). The most common diagnoses were acute myeloid leukemia (AML) (%29.1), acute lymphoblastic leukemia (ALL) (%14.5) ve myelodysplastic syndrome (MDS) (%13.9). The stem cell source was peripheral blood in 136 patients (82.4%) and bone marrow in 29 patients (17.6%). Pretransplant CMV-IgG was positive in 152 (92.1%) of the recipients and in 137 (83.0%) of the donors. Myeloablative (MA) conditioning regimen and reduced intensity conditioning (RIC) were used in 70.9% and 29.1% of the patients, respectively. Of the donors, 63.6% were sibling HLA full matched, %33.3 were unrelated (21.2% HLA full matched 12.1% HLA 9/10 matched unrelated), 1.8% were HLA mismatched related and 1.2% were HLA full matched related. The mean period of follow up was 62.88 ± 52.30 months (SD=5-332). The mean day of CMV reactivation was 74.00 ± 149.25 (SD=7-1350). 67.3% ($n=111$) of the patients developed CMV infection. Of the 111 CMV infected patients, 80 (48.5%) had CMV viremia and 31 (18.8%) developed concomitant CMV viremia and CMV disease. In the whole group, 111 patients developed CMV viremia (67.3%) and 31 developed CMV infection (18.8%). The rate of recurrent CMV infection was 29.6%. IFI was documented in 97 patients (%58.8). Of the 97 patients diagnosed with IFI, 5 (5.1%) were proven, 26 (26.8%) were probable and 66 (68%) were probable. 65 (39.4%) patients and 68 (41.2%) patients developed acute GVHD and chronic GVHD, respectively. The rate of mortality on day 100 after AHSCT was 12.1% ($n=20$). During the mean follow up period of 62.88 months, 42 patients relapsed and 87 (52.7%) patients were deceased. The rate of acute GVHD was significantly higher in patients with CMV infection (53.2% and %11.1, respectively; $p=0.001$). The rate of chronic GVHD was also higher in patients with CMV

infection (53.2% and 16.7%, respectively; $p=0.001$). 48.6% of patients with CMV infection and 29.6% of patients without CMV infection had received prophylaxis for VOD ($p=0.020$). The frequency of IFI was statistically higher in patients with CMV infection than those without CMV disease (72.1% and 31.5%, respectively; $p=0.001$). The rate of mortality was significantly higher in patients without CMV infection compared to patients with CMV infection (20.4% and 8.1%, respectively; $p=0.024$). The frequency of acute GVHD was statistically higher in patients with CMV disease compared to those without CMV infection (67.7% and 32.8%, respectively; $p=0.001$). Compared to patients without CMV disease, those with CMV disease showed a higher rate of chronic GVHD (33.6% and 74.2%, respectively; $p=0.001$). The frequency of IFI was statistically higher in patients with CMV disease compared to those without CMV disease (90.3% and 51.5%, respectively; $p=0.001$). Patients with CMV disease show a tendency towards a higher frequency of VOD prophylaxis compared to those with no CMV disease (58.1% and 38.3%, respectively; $p=0.051$). Patients with CMV disease showed a lower rate of relapse related mortality and a higher rate of transplant related mortality compared to those without CMV disease (10%, 31.3% and 90%, 68.7%, respectively; $p=0.058$). The rate of acute GVHD was statistically higher in patients with late CMV infection (54.8% and 34.1%, respectively; $p=0.018$). Furthermore, the rate of chronic GVHD was statistically higher in patients with late CMV infection (78.6% and 28.5%, respectively; $p=0.0001$). The rate of IFI was significantly higher in patients with late CMV infection compared to those with no late CMV infection (76.2% and 52.8%, respectively; $p=0.008$). Proven IFI was statistically more frequent in patients with late CMV infection compared to those with no late CMV infection (12.5% and 1.5%, respectively; $p=0.026$). The 100-day mortality was statistically lower in patients with CMV disease compared to those with no CMV infection (0% and 16.3%, respectively; $p=0.005$). Patients with acute GVHD showed a statistically higher rate of CMV infection compared to those with no CMV infection (1.85 ± 0.94 and 1.5 ± 0.8 , respectively; $p=0.03$). The use of MA conditioning regimen was statistically more frequent in patients with acute GVHD compared to those with no acute GVHD (83% and 63%, respectively; $p=0.006$). In the presence of acute GVHD, the frequency of CMV infection and CMV disease both significantly increased (90.8%, 52%; 32.3%, 10%, respectively; $p=0.001$ for both groups). The rate of chronic GVHD was statistically higher in patients with acute GVHD compared to those with no acute GVHD (52.3% and 34%; $p=0.02$). Patients with acute GVHD had a significantly higher rate of mortality compared to those with no acute GVHD (67.7% and 43%, respectively; $p=0.002$). The use of VOD prophylaxis was more frequent in patients with acute GVHD than

those with no acute GVHD (60%, 31%; $p=0.001$). Also, the rate of IFI was significantly more in patients with acute GVHD compared to other patients (81.5% and 44%, respectively; $p=0.001$). The number of CMV infections was statistically higher in patients with chronic GVHD compared to those without chronic GVHD (1.93 ± 0.99 and 1.4 ± 0.66 , respectively; $p=0.004$). The time to development of CMV infection was statistically longer in patients with chronic GVHD compared to those with no chronic GVHD ($107,4\pm198,6$ days and $36,09\pm20,38$ days; $p=0.001$). Time to neutrophil and thrombocyte engraftment was significantly shorter in patients with chronic GVHD compared to those with no chronic GVHD ($16,87\pm4,16$, $19,03\pm6,09$; $p=0.019$ and $14,34\pm5,42$, $17,47\pm7,62$; $p=0.003$). Our study demonstrated that the rate of CMV infection and CMV disease both show a statistically significant rise in the presence of chronic GVHD (86.8% and 53.6%; 33.8% and 8.2%, respectively; $p=0.001$ for both groups). Patients with chronic GVHD showed a rate of 86.8% for CMV viremia while the rate of CMV viremia was 53.6% for patients without chronic GVHD ($p=0.001$). CMV viremia+disease was statistically more frequent in patients with chronic GVHD compared to those without chronic GVHD (33.8%, 8.2%, respectively; $p=0.001$). Late CMV infection was statistically more frequent in patients with chronic GVHD than those without chronic GVHD (48.5% and 9.3%, respectively; $p=0.001$). In patients with chronic GVHD, there was a higher rate of a history of acute GVHD compared to those with no chronic GVHD (50% and 32%, respectively; $p=0.02$). Mortality at day 100 after AHSCT is significantly lower in the presence of chronic GVHD than the absence of chronic GVHD (1.55 and 19.6%, respectively; $p=0.001$). Patients with chronic GVHD had a significantly higher number of female donors compared to patients with no chronic GVHD (51.5% and 33%, respectively; $p=0.017$). Patients with chronic GVHD show a trend towards a higher rate of IFI (67.6% and 52.6%, respectively; $p=0.053$). Our data shows that patients with IFI have encountered a significantly higher number of CMV infections (mean 1.78 ± 0.88 , 1.45 ± 0.88 , respectively; $p=0.032$). The time of follow up (month) was significantly shorter in patients with IFI compared to those with no IFI (51.46 ± 40.96 and 79.17 ± 61.91 , respectively; $p=0.01$). Our data demonstrates that patients who develop IFI after AHSCT had received a significantly higher dose of CD34+ cells at time of AHSCT (5.67 ± 2.38 , 4.87 ± 2.74 ; $p=0.012$). Our study population showed that the rates of both CMV infection and CMV disease significantly increased in the presence of IFI (82.5% and 45.6%; 28.9% and 4.4%, respectively; $p=0.001$). Also, the rate of CMV viremia in patients with IFI was 82.5% while it was 45.6% in those without IFI ($p=0.001$). In patients with IFI, the frequency of CMV viremia and infection was significantly higher than those without IFI (28.9% and 4.4%,

respectively; $p=0.001$). The frequency of late CMV infection was higher in patients with IFI compared to those with no IFI (33% and 14.7%, respectively; $p=0.008$). Acute GVHD was significantly more frequent in patients with IFI than those without IFI (54.6% and 17.6%, respectively; $p=0.001$). Chronic GVHD show a trend towards being more frequent in patients with IFI than those without IFI (47.4% and 32.4%; $p=0.053$). The mortality rate is significantly higher in patients with IFI than those without IFI (60.8% and 41.2%, respectively; $p=0.013$). Transplant related mortality showed a trend to be higher in patients with IFI than those without IFI (76.3% and 67.9%, respectively; $p=0.058$). The use of peripheral blood as the stem cell source was significantly more frequent in patients with IFI than those without IFI (88.7% and 73.5%; $p=0.012$). The use of myeloablative conditioning regimen was significantly more frequent in patients with IFI than those without IFI (78.4% and 60.3%; $p=0.012$). OS after AHSCT was found to be shorter in patients with acute GVHD compared to those without acute GVHD (mean 30.57 ± 4.19 months; %95 CI: 8.25-25.74 and 64.03 ± 5.26 months; %95 CI: 20.15-45.15, respectively; $p=0.001$). Also, PFS after AHSCT was shorter in patients with acute GVHD compared to those without acute GVHD (mean 29.51 ± 4.23 months; %95 CI: 5.01-24.98 and 62.45 ± 5.47 months; %95 CI: 15.46-49.53, respectively; $p=0.008$). OS (month) and PFS (month) after AHSCT was significantly shorter in patients with IFI than those without IFI (24.42 ± 24.40 and 39.96 ± 38.20 ; $p=0.013$ and 21.51 ± 24.39 and 37.61 ± 38.95 ; $p=0.014$, respectively). OS and PFS showed no significant relationship with CMV infection, CMV disease, subgroups of CMV infection, pretransplant CMV status of the donor and the recipient, hematopoietic stem cell transplant comorbidity index (HCT-CI), stem cell source, the conditioning regimen intensity (MA, RIC), chronic GVHD and global chronic GVHD severity ($p>0.05$).

Discussion:

Opportunistic infections including CMV infection and IFI are important causes of morbidity after AHSCT. The diagnosis of these opportunistic infections are sometimes bare and their treatment requires long term exposure to potentially toxic therapeutic agents. IFI is closely associated with mortality. If CMV reactivation is robustly diagnosed and treated, development of CMV disease may be prevented. Currently, CMV DNA viral load can be quantified and monitored. In addition to the direct effects of CMV, CMV has some indirect hazardous consequences including susceptibility to bacterial and fungal infections and induction of GVHD. Thus, monitoring for CMV after AHSCT is still crucial. Our study studied the impact of CMV infection, IFI, acute and chronic GVHD on the outcomes of

AHSCT in a case series including relatively a large number of Turkish patients. Moreover, the impact of various parameters on OS and PFS after AHSCT were assessed. One distinctive feature of the current study is that it provides the real life data of a group of patients with long follow-up. In conclusion, our data reemphasizes the importance of CMV infection, IFI, acute and chronic GVHD on transplant outcomes.



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kök hücreler kendini yenileyebilir ve belirli işlevleri yerine getiren fonksiyonel hücelere farklılaşan yeni hücreleri oluşturabilir (1). Hematopoetik kök hücreler (HKH'ler), kanın tüm elemanlarını oluşturan ve hematopoetik kök hücre naklinde başarılı engraftman için gerekli olan en önemli hücrelerdir. Son 60 yılda transplantasyon immün biyolojisindeki gelişmeler sayesinde hematopoetik kök hücre nakli (HKHN); kemik iliği yetersizliği bulunan, miyeloid veya lenfoid malignite tanısı almış, immün yetmezlikli ve doğuştan metabolizma hastalığı olan hastalar için küratif tedavi haline gelmiştir. 1939'da, ilk dökümente edilmiş insan kemik iliği nakli, altın maruziyeti sonrası kemik iliği aplazisi olan bir hastaya uygulandı (2). Thomas ve arkadaşları, 1957'de sağlıklı vericilerden intravenöz kemik iliği infüzyonu ve radyoterapi ile tedavi edilen altı terminal dönem lösemili hasta tanımladı, ancak hiçbirisi 100 günden daha uzun süre hayatta kalamadı (3). 1965 yılında Dausset'in HLA doku sistemlerini tanımlaması sonrasında kök hücre nakli uygulamalarında yeni bir dönem başladı (4). İlk başarılı allojenik hematopoetik kök hücre nakli (AHKHN) 1965 yılında akut lenfoblastik lösemi (ALL) tanılı bir hastaya uygulandı. 1968'de Gatti ve arkadaşları ciddi kombine immün yetmezlik tanılı bir çocukta AHKHN'ni gerçekleştirdiler (5). 1970'li yılların başlarında Seattle'da, 37 ağır aplastik anemili (AA) ve 73 lösemili hastanın sonuçları bildirildi (6). Bu çalışma, hastanın nakil öncesindeki HLA uyumunun ve hastanın uygun şekilde nakile hazırlanmasının önemini vurguladı, kemik iliği nakil detaylarını ortaya çıkararak nakil sonrası immünsüpresyon ve destekleyici bakımın rolünü gösterdi ve akraba dışı vericinin uygulanabilirliğini arttırdı. Sonuç olarak bu çalışma AHKHN çağını başlattı (6). 1977 ve 1980'de, akraba dışı kemik iliği vericilerinden ilk başarılı AHKHN prosedürleri rapor edilmiştir (7, 8).

Ülkemizde ilk AHKHN 1978 yılında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı'nda Prof.Dr.Korkut Özerkan ve ekibi tarafından gerçekleştirilmiştir.

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi (İTF) Erişkin Kemik İliği Nakil Ünitesi'nde 1993 yılından itibaren AHKHN yapılmaktadır. Merkezimizde ilk kemik iliği kökenli AHKHN 15 Mart 1993 tarihinde HLA tam uyumlu kardeşinden akut miyeloid lösemili (AML) bir hastaya gerçekleştirilmiştir. İlk periferik kök hücre kökenli AHKHN, kronik miyeloid lösemi (KML) tanılı hastaya 28 Mayıs 1996 tarihinde uygulanmıştır. 19 Şubat 2002 tarihinde ALL tanılı bir hastaya ilk akraba dışı kök hücre nakli yapılmıştır. İlk kısmi uyumlu nakil (haploidentik nakil) 4 Aralık 2018 tarihinde diffüz büyük B hücreli

lenfoma (DBBHL) tanılı bir hastaya uygulanmıştır. Günümüze kadar merkezimizde toplam 433 hastaya AHKHN gerçekleştirilmiştir. AHKHN ile hematolojik maligniteler başta olmak üzere, malign olmayan bazı hematolojik hastalıklar, otoimmün hastalıklar, solid organ tümörleri, immün yetmezlikler gibi durumlarda kür sağlanabilmesine rağmen nakil ilişkili mortalite (NİM) ve morbidite de gelişebilmektedir. NİM ve komplikasyonlar için risk faktörleri; nakil öncesi hastalık durumu, yaş, tanı ile nakil arasında geçen süre, alıcı ve verici arasındaki cinsiyet ve doku uyumu olarak Avrupa Kan ve Kemik İliği Çalışma Grubu (EBMT) kılavuzunda tanımlanmıştır. AHKHN sonrasında önemli komplikasyonlardan biri de enfeksiyonlardır. Enfeksiyon riskini azaltmak için, gastrointestinal dekontaminasyon, hepa filtre ve laminar hava sistemleri ile odaların temiz hale getirilmesi, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı gibi önlemler ile başarı oranları artırılmaya çalışılmıştır. 1996 yılında Amerika Kan ve Kemik İliği Çalışma Grubu (ASBMT) alt kurumu olarak Hücresel Tedavi Akreditasyon Kurumu (FACT) ve 1998 yılında da EBMT'na bağlı Ortak Akreditasyon Komitesi (JACIE) kurularak nakil merkezlerinde olması gereken standartlar belirlenmiş ve nakil merkezlerinin denetimlerine başlanmıştır. Bu hasta grubunda bakteriyel enfeksiyonlara ek olarak özellikle morbidite ve mortalite yaratabilecek fırsatçı enfeksiyonlara, fungal ve viral etkenlere karşı da dikkatli olmak gerekmektedir. Sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu genellikle AHKHN sonrası 2. ve 3. aylarda ortaya çıkar, latent virüsün reaktivasyonundan, verici kök hücre veya kan transfüzyonlarından kaynaklanabilir. CMV enfeksiyonu, virüsün polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile kanda tespit edildiği ancak organ tutulumunun görülmediği CMV viremişi şeklinde, organ tutulumunun bulunduğu CMV hastalığı veya viremi ve hastalığın birlikte görülmesi şeklinde ortaya çıkabilir (9). CMV hastalığında akciğer, gastrointestinal sistem, karaciğer, merkezi sinir sistemi veya retina tutulumu görülebilir (10). Profilaksi yapılmadan AHKHN uygulanan hastaların %32-%70'inde CMV enfeksiyonu gözlenmiştir (11). Risk grubunu oluşturan hastalar, nakilden önce seropozitif olanlar, seropozitif vericilerden nakil yapılan seronegatif hastalar ve nakilden önce yüksek derecede immünsüpresif hazırlık rejimi alanlardır (12, 13). Bunun yanı sıra özellikle T hücresi azaltılmış (TCD) veya akraba dışı vericiden nakil olan ve steroid tedavisi gerektiren graft versus host hastalığı (GVHH) gelişen seropozitif alıcılar, CMV reaktivasyonu riski yüksek olan grubu oluşturmaktadır (12, 13).

Geriye dönük olarak yürütülen bu çalışmada İTF Erişkin Kemik İliği Nakil Ünitesi'nden takipli AHKHN yapılan hastalarda önemli bir komplikasyon olan CMV enfeksiyonu (viremi, hastalık) sıklığı, nakil sonrasında seyir, komplikasyonlar (örn.graft yetersizliği, invazif fungal enfeksiyonu (İFİ), relaps) üzerine etkisinin araştırılması, NİM

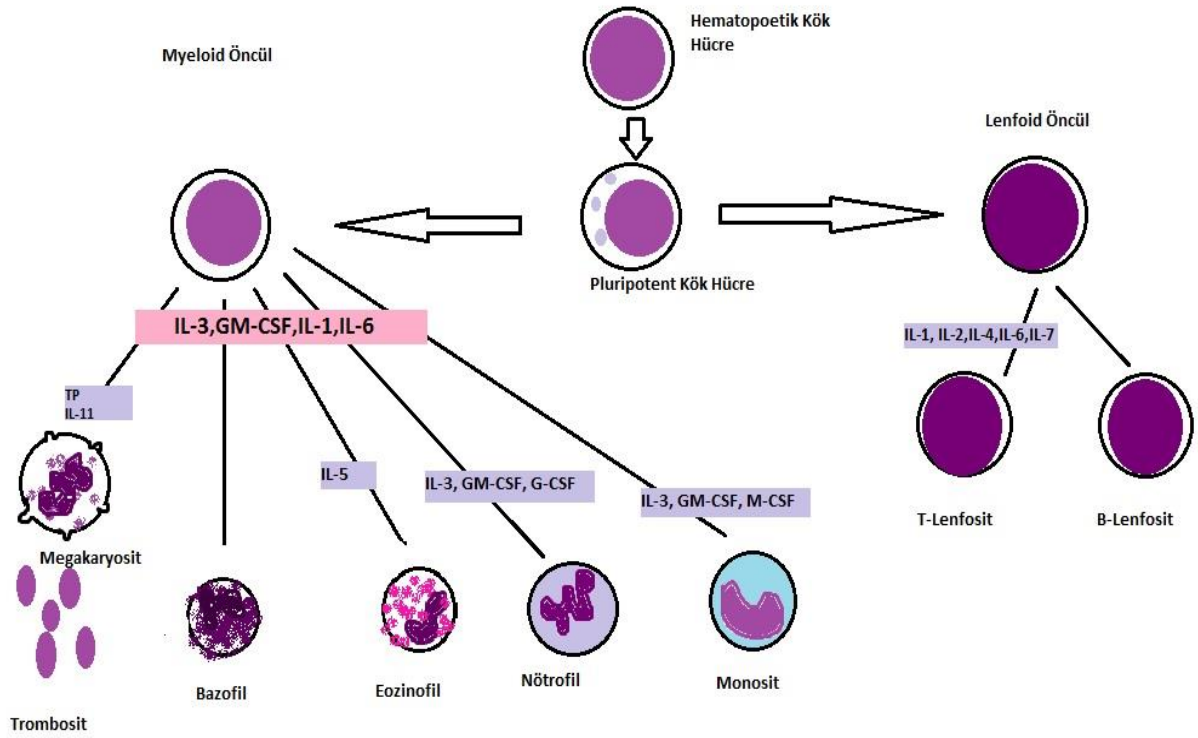
üzerine etkisinin, genel sağkalım (OS) ve progresyonsuz sağkalım (PFS) üzerine etkilerinin araştırılması planlanmıştır. Bunun yanı sıra verici tipinin (tam uyumlu, kısmi uyumlu nakil), alıcı ve verici CMV uyumunun ve kök hücre kaynağının, CMV reaktivasyonu üzerine etkisinin de araştırılması hedeflenmiştir. Ayrıca, İFİ, akut ve kronik GVHH gibi erken ve geç dönem komplikasyonlar, risk faktörleri ve nakil üzerine etkileri araştırılmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kök Hücre ve Hematopoez

Kök hücreler kendini yenileyerek belirli işlevleri yerine getiren fonksiyonel hücrelere farklılaşan hücrelerdir (1). Hematopoetik kök hücreler (HKH), kanın tüm elemanlarını oluşturan ve hematopoetik kök hücre naklinde başarılı engraftman için gerekli olan en önemli hücrelerdir. Kök hücreler farklılaşma kapasitelerine göre totipotent, pluripotent veya multipotent olmak üzere üç gruba ayrılırlar. Totipotent kök hücreler bir organizmayı oluşturma kapasitesine sahip hücrelerdir. Pluripotent kök hücreler endoderm, ektoderm ve mezoderm özellikleri bulunan dokuları oluşturma kapasitesine sahiptir. Multipotent kök hücrelerin farklılaşma kapasitesi daha sınırlıdır (14). Pluripotent kök hücreler, lenfoid ve miyeloid multipotent progenitör hücreleri oluşturur ve farklılaşma sürecinin devamında eritrositler, trombositler ve lökositler meydana gelir.



Şekil I. Hematopoetik kök hücrelerden periferik kök hücrelerin gelişimi

Hematopoezde etkili olan birçok sitokin ve hormon vardır. Eritropoetin, granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF), monosit koloni stimüle edici faktör (M-CSF), trombopoetin (TPO), kök hücre faktörü, interlökin (IL)-2, IL-5, IL-7 bunlardan en önemli olanlardır (15). HKH'ler yapısal olarak lenfositlere benzer ve onlardan ayırt edilmeleri zordur. Hücre siklusunun Go fazında uyku halindedirler. HKH'leri tanımak için en iyi belirleyici, bir

yüzey antijeni olan CD34'dür. HKH'ler immün fenotipik olarak CD34+/CD38-, lineage marker negatif (Lin-), Thy-1 antijeni pozitifdir (Thy-1+) (16).

2.2. Hematopoetik Kök Hücre Kaynakları

2.2.1. Kemik İliği

Kemik iliği allojenik ve otolog nakil için geleneksel HKH kaynağıdır. Kemik iliği tipik olarak, hastaya bölgesel veya genel anestezi altında olmak üzere, posterior iliak krestin her iki tarafından genellikle herbirinden 50 ila 100 aspirasyon yapılmasıyla elde edilir. Kararlı uzun süreli engraftman sağlayan en düşük hücre dozu kesin olarak tanımlanmamakla beraber minimum toplam çekirdekli hücre (TNC) sayısı alıcının vücut ağırlığının kg'ı başına en az 2×10^8 'dir (17). Güncel rehberler, verici vücut ağırlığının 20 mL/kg'ına kadar hücre toplanmasının güvenli kabul edildiğini göstermektedir (17). Kemik iliği toplanması (harvesting) güvenli bir prosedür olarak kabul edilir ve ciddi yan etkiler nadirdir.

2.2.2. Periferik Kan

Yaklaşık 60 yıl önce letal dozda ışınlanmış farelerde periferik kan kullanılarak hematopoezin yeniden başlatılabileceği gösterilmiştir (18). HKH'ler normalde kanda çok düşük seviyelerde bulunur. Bununla birlikte, kemoterapi, hematopoetik büyüme faktörleri ve belirli kemokin reseptörlerinin inhibitörleri dahil olmak üzere bir dizi farklı uyaran, HKH'nin kemik iliğinden kana mobilizasyonuna neden olur. Harekete geçtikten sonra HKH'ler lökoferez ile toplanabilir; toplanan bu ürün, periferik kök hücre ürünü (PKHÜ) olarak adlandırılmıştır. HKH'leri harekete geçirmek için kullanılan ajanlar arasında G-CSF, granülosit-monosit koloni uyarıcı faktör (GM-CSF), IL-3, trombopoietin ve kemokin reseptör 4 (CXCR4) antagonisti plerixafor bulunur (19, 20). Periferik kök hücre mobilizasyonu ve toplanmasının en yaygın yan etkisi, G-CSF uygulaması sonucunda ortaya çıkan kemik ağrısıdır. Dalak rüptürü veya intrakraniyal kanama gibi daha ciddi yan etkiler vaka raporlarında tanımlanmıştır ancak oldukça nadirdir (21, 22). PKHÜ'nün yeterliliği genellikle alıcı vücut ağırlığı (kg) başına mutlak CD34+ hücre sayısı ile ölçülür. Kilogram başına 2×10^6 kadar hücre bulunduran ürünler kabul edilebilir minimum doz olarak kabul edilir, ancak daha düşük dozlarda da engraftman olabilir (23). Periferik kan ile kök hücre toplaması hastaneye yatış ihtiyacı ve anestezi maruziyeti gerektirmediği için avantajlıdır. Ayrıca toplanan ürünlerinin hücre sayısı fazla olmakla birlikte malign hücre oranı daha azdır. Ancak

PKHÜ daha fazla sayıda T lenfosit içerdiği için graft versus host hastalığı (GVHH) riski daha fazladır (24).

2.2.3. Umbilikal Kord Kanı

Doğum sırasında plasentadaki göbek damarlarından toplanan umbilikal kord kanı (UKK), zengin bir HKH kaynağıdır. Bu hücreler immünolojik olarak naif olduğundan, major doku uygunluk kompleksi (MHC) bariyerlerini aşmaları mümkündür, böylece verici havuzunu uygun HLA uyumlu yetişkin vericilerin bulunması zor veya imkansız olabilecek kişilere genişletmek mümkündür (25). Fanconi anemili bir çocukta UKK kullanılarak ilk başarılı allojenik nakil, 1989'da Gluckman ve arkadaşları tarafından rapor edildi (26). 4/6 HLA uyumuna eşit veya daha büyük eşleşmeli UKK üniteleri genellikle kullanıma uygun kabul edilir, ancak 5/6 veya 6/6 HLA lokusunda eşleşen UKK üniteleri, NİM olasılığı daha az olduğu için tercih edilmelidir (27, 28). Kordon kanındaki kök hücre miktarı kemik iliğine göre daha az olduğu için engraftman daha geç olmaktadır. Tek UKK transplantasyonu için kabul edilebilir minimum hücre dozları genellikle toplam $2.5 \times 10^7/\text{kg}$ TNC veya 2×10^5 CD34+ hücre/kg alıcı ağırlığına eşit veya daha fazla olarak ayarlanır. Hastaya verilen kök hücre sayısı 2 veya 3 kordon kanı kullanılarak nakil yapıldığında arttırılabilir. Kordon kanı nakillerinde GVHH görülme oranı ve şiddetinin daha az olduğu saptanmıştır. Bunun nedenleri, verici hücrelerin daha önce immünize olmaması, doğum sırasında immünolojik fonksiyonların tam olarak olgunlaşmamış olması ve kordon kanındaki lenfosit sayısının az olmasıdır. Enfeksiyon hastalığı taşıma riskinin çok az olması UKK transplantasyonları için önemli bir avantajdır. Ancak toplama işleminin bir kere yapılabilmesi ve bir vericiden toplanan hücre sayısının sınırlı olması, hücre toplama işleminden sonra kriyoprezervasyon yapılabilecek bir laboratuvara ihtiyaç duyulması da dezavantajlar olarak sayılabilir.

2.3. Kök Hücre Kaynağı Seçimi

Kök hücre için kaynak seçiminde nakil endikasyonu, verici ve alıcı yaşı ve güvenliği önemli noktalar. Kemik iliği kaynaklı nakillerde vericinin anestezi alması gerektiği için anestezi almayı engelleyecek komorbid bir durumun bulunmaması gereklidir. Bunlarla birlikte merkezler arasında kök hücre kaynağı seçimi için merkezin deneyimine göre farklı yaklaşımlar bulunmaktadır. Periferik kök hücre kullanılarak yapılan nakillerde kemik iliği nakillerine göre daha fazla kronik GVHH ve daha az nüks görülür (29). Daha hızlı engraftman görülmesi ve uygulama kolaylığı açısından günümüzde periferik kök hücre, kemik iliği kök hücrelerine göre daha fazla kullanılmaktadır. Periferik kök hücre, kardeşten AHKHN

yapılacak olan hastalar için en sık kullanılan kök hücre kaynağıdır ve akraba dışı verici nakli alıcılarında giderek artan sıklıkta kullanılmaktadır. Periferik kök hücre nakli, özellikle ileri lösemili hastalarda daha erken nötrofil ve trombosit engraftmanı ile sonuçlanır ve nakil ilişkili mortaliyeyi (NİM) azaltır. HLA tam uyumlu kardeşleri veya HLA uyumlu akraba dışı vericisi olmayan hastalar için alternatif kök hücre kaynakları UKK ve kısmi uyumlu (haploidentik) vericilerdir. Kordon kanı nakillerinde alıcı ve verici arasındaki HLA antijenlerinin 6'sından 1 veya 2'sinin uyumsuz olması halinde bile kalıcı engraftman elde edilebilir. Sonuç olarak kök hücre kaynağı seçiminde kesin bir kriter yoktur. Hastanın ve vericinin sağlık durumu ile birlikte nakil merkezlerinin imkanları ve prosedürleri kök hücre kaynağı seçiminde son kararı belirler.

2.4. Hematopoetik Kök Hücre Nakli

2.4.1. Tanım

HKHN, malign hematolojik hastalıklar, hemoglobinopatiler, solid organ tümörleri, otoimmün hastalıklar ve kalıtsal bazı metabolik hastalıklarda doku grubu uyumlu farklı bir kişiden veya kendisinden kök hücreler toplanıp hazırlama rejimi uygulamasını takiben hastaya verilmesi işlemidir. Farklı bir kişiden yapılan nakle AHKHN, kişinin kendisinden yapılan nakle otolog kök hücre nakli denilir. AKHN için HLA doku uyumu önemlidir (30).

2.4.2. Tarihçe

Kanser tedavisi için pluripotent hematopoetik kök hücre nakli kullanımı üzerine elli yıllık bir araştırmadan sonra, bu prosedür birçok hematolojik malignite için standart tedaviye ilerlemiştir (31). 1950'lerin ortalarına kadar 'Barnes', 'Loutit', 'Main' ve 'Pregn' tarafından yapılan çalışmalarda radyasyondan korunmanın nakledilen kök hücrelerden kaynaklandığına dair güvenilir kanıtlar sunulamamıştır (32–36). Bu keşifler immünologları, hematologları, onkologları ve radyasyon biyologlarını hücre biyolojisi yanında hayatı tehdit eden hematolojik maligniteleri olan hastaların tedavisi için de heyecanlandırmıştır. Hematolojik hücrelerin kurtarılabilmesi, onkologların sitotoksik ilaçların yoğunluğunu kemik iliği hücrelerine toksik olan düzeye çıkarmasına ve potansiyel olarak etkinliklerini artırmasına izin vermiştir. Altta yatan tedavi, malign hastalıklarda, terapötik radyasyon dozları ile kanser hücrelerini öldüren, ancak geri dönüşümsüz kemik iliği toksisitesine neden olan düzeylerde tedavi etmek ve daha sonra hastaların kemik iliğini sağlıklı vericilerden hematopoetik kök hücre infüzyonlarıyla kurtarma prensibine dayandırılmıştır. Bununla birlikte, prelinik ve

klinik verilerin analizi, vericide bulunan lenfositlerin hastanın tümör hücrelerini yabancı olarak tanıdığı ve öldürdüğü bu yaklaşımın ikinci güçlü bir terapötik etkisini ortaya çıkarmıştır. Buna graft versus tümör (GVT) etkisi denilmektedir. Tüm hematopoetik kök hücrelerin pluripotent kök hücrelerden kaynaklandığını gösteren araştırmalar, hematolojik malignitelerin tedavisinde kemik iliği nakli potansiyeli konusunda yaygın çalışmaların yapılmasına yol açmıştır. Bu prosedür alıcıyı ölümcül kemik iliği aplazisinden korumak için yoğun radyasyon tedavisini ve kemik iliği hücrelerinin intravenöz infüzyonunu içerir. İlk çalışmalar 1955 yılında E. Donnall Thomas ve arkadaşları tarafından başlatılmış ve 1957'de insan hematopoetik kök hücre nakillerinin çoğunlukla başarısız olduğunu, sadece bir hastanın geçici engraftman gösterdiğini saptamışlardır (3). Diğer hastalar progresif hastalık veya graft yetmezliğinden hayatını kaybetmiştir. Kötü sonuçlara rağmen, bu çalışmalar ilk kez graftların infüzyondan önce yağ ve kemik partiküllerini gidermek için dikkatle tarandığında, ciddi yan etkileri olmaksızın hastalara nispeten büyük miktarlarda kemik iliği uygulanabileceğini göstermiştir. 1959'da, lösemi hastalarına ve radyasyon maruziyetindeki hastalarda kemik iliği naklini tarif eden üç önemli makale yayınlanmıştır. İlk çalışmada akut lenfoblastik lösemi (ALL) tanılı iki hastaya yüksek doz tüm vücut ışınlama (TBI), ardından ikiz kardeşlerinden kemik iliği nakli (singeneik graftlar) uygulanmıştır (37). Lösemi birkaç ay sonra nüks etmesine rağmen bu uygulama hızlı klinik ve hematolojik iyileşme gösteren supraletal ışınlama verilen hastaların ilk örneğini oluşturmuştur. Radyasyona bağlı kemik iliği aplazisine karşı singeneik naklin koruyabileceği gözlenmiştir. Bu çalışma ayrıca radyasyonun kendisinin lösemiye ortadan kaldırmadığını ve ek kemoterapötik yaklaşımların gerekli olabileceğini ortaya koymuştur. Barnes ve arkadaşları çalışmalarında graftın lösemiye karşı immünolojik bir reaksiyon kurulmasındaki potansiyel rolü hakkında yorum yapmışlardır (38). İkinci çalışmada, George Mathé ve arkadaşları allojenik kemik iliği ile radyasyona maruz kalan hastaları kurtarma girişimlerini bildirmişlerdir. Bu çalışmadaki hastalarda kimerizmler sadece kısmi ve geçici olmasına rağmen, beş alıcıdan dördü hayatta kalmıştır (39). Bu nakiller doku uygunluğu keşfedilmeden önce yapılmıştır (40). Üçüncü çalışmada McGovern ve arkadaşları, ALL olan bir hastadan daha önceki bir remisyon sırasında elde edilen TBI ve kriyoprezerve korunmuş otolog kemik iliği hücreleri ile tedaviyi içeren ilk nakli rapor etmiştir (41). Hasta ikinci kez remisyon sağladıktan sonra nüks etmiştir. Bunun nedeni graftta bulunan malign lösemik klonlar veya yetersiz GVT etkisi olabilir. Bu nakil denemelerinden sonra, lösemi ve lenfoma hastalarında başarısız HKHN denemelerinin sayısız bildirimi olmuştur. İstisna olarak, singeneik kemik iliği nakli olan ve yanlılıkla antikanser ilacı amino-klorambusilin

verildiği bir Hodgkin lenfoma (HL) hastasında stabil ve kısmi engraftman bildiren Beilby ve arkadaşları tarafından başarılı sağkalım kaydedilmiştir (42).

1965 yılında, George Mathé, bir lösemi hastasında allojenik kemik iliği graftının başarılı engraftmanı, kimerizm, tolerans ve anti-lösemik etkilerini gösteren ilk kişidir. Nakil başarılı olmasına rağmen hasta GVHH komplikasyonundan kaybedilmiştir (39). O dönemde yapılan nakillerde graft alıcı tarafından reddedilmiş veya graft yetersizliği olmayanlarda ciddi GVHH gelişmiştir (6). 1950'lerin sonlarında ve 1960'ların başlarındaki tüm klinik nakil çabalarının başarısız olmasının doku uygunluk eşleşmesinin o dönemlerde yapılmamış olmasına bağlanmıştır. Bu başarısız denemeler sonucunda 1966'da Dirk van Bekkum ve Marco de Vries, birçok araştırmacının kemik iliği naklinin klinik için önemli bir değer haline gelebileceği fikrinden vazgeçmesine neden olduğunu belirtmiştir (43). Siklofosamid (CY) ve busulfan (BU) gibi kemoterapötik ajanları içeren yeni immünsüpresif tedavi yöntemleri geliştirilmiştir (44). Böylece, TBI ile elde edilenlere eşdeğer tümör hücresi öldürme seviyeleri ortaya çıkmıştır (45–47). 1960'ların ikinci yarısında yüksek doz hazırlama rejimleri (HR) geliştirildi. HR, sadece kanser hücrelerini öldürmekle kalmayıp aynı zamanda hasta immün sistemlerini baskılamak için hasta immün sistemlerini baskılayan maksimum tolere edilen TBI ve/veya kemoterapiden (örn. alkilleyici ajan CY) oluşmaktadır (48–51). Hayvan modellerinde, hem graft reddi hem de GVHH risklerini azaltmak için verici ve alıcının doku uyumunun hayati derecede önemli olduğu kabul edilmiştir (52, 53). İnsan lökosit antiijenleri (HLA) alanındaki hızlı gelişmeler, graft alıcılarının doku uygunluk eşleşmesine zemin hazırlamıştır (54). Ayrıca, verici ve alıcı uyumu olsa bile, T-lenfosit replikasyonunu azaltan antimetabolit ilaç olan metotreksat ile engraftman sonrası immünsüpresyon uygulanmadıkça GVHH'nın bir sorun olarak kaldığı ortaya çıkarılmıştır (55, 56). Bu kombinasyonun yoğun GVHH'nı azalttığı ve hatta bazen önlediği gösterilmiştir (56). 1960'ların sonlarına doğru, klinik çalışmalar, kötü genel durumdaki ileri ve refrakter hematolojik maligniteleri olan hastalarla sınırlandırılmıştır. Kemik iliği fonksiyonunun HR ile ileri derecede baskılanması sonucunda bakteriyel, fungal ve viral enfeksiyonları önlemek veya tedavi etmek için antimikrobiyal ajanlara ve sitopenileri düzeltmek için kan ürünlerinin transfüzyonuna ihtiyaç duyulmuştur. Çalışmalar, HLA uyumlu vericiden yapılan ve immünsüpresif ajan olarak metotreksat (MTX) kullanılan olguların yarısında halen GVHH'nın ortaya çıktığını göstermiştir (57). MTX tedavisinin siklosporin veya takrolimus (TAK) gibi T hücresi aktivasyon inhibitörleri ile kombinasyonu sonucunda GVHH önlenmesi ve hasta sağkalımında önemli gelişmeler sağlanmıştır (59, 60). Günümüzde, bu kombinasyonlar, nakil

sonrası immünsüpresyonun en yaygın kullanılan şeklidir. Bazı nakil merkezleri, GVHH'nı önlemenin bir yolu olarak T hücre azaltılmasına (TCD) odaklanmıştır. İlk çalışmalarda yüksek graft reddi, hastalık nüksü ve enfeksiyon görülmüştür (60–62). Daha yeni çalışmalar, kronik miyeloid lösemili (KML) hastalarda hastalık nüksünün net bir sorun olmasına rağmen, akut lösemili hastalarda daha az sorun olduğunu göstermektedir (64, 65). Ayrıca bazı araştırmacılar, TCD yapılmış KML hastalarında moleküler izlem yaparak hastalık nüksünü araştırmış ve nüks durumunda GVT etkisinin ortaya çıkarmak için verici lenfosit infüzyonu (DLI) uygulamıştır (65). E.Donnall Thomas ve ark. HKHN sonuçlarını iyileştiren iki önemli gözlem sunmuştur (6). Bu gözlemler, nakil sırasında genel durumu iyi olan hastaların, kötü tıbbi durumdayken nakil yapılan hastalardan daha uzun süreli sağkalım sürelerinin olması ve ilerlemiş lösemi hastalarında hastalık nüksünün yaklaşık %75 civarında olmasıdır. Bu bulgular, naklin hastalığın erken döneminde, iyi performansı olan hastalarda ve tümör yükünün düşük olduğu dönemde yapılmasını desteklemiştir. Daha ileri çalışmalar, kemoterapi sonrasında remisyona giren akut lösemi hastalarına veya kronik faz KML hastalarına HKHN yapıldığında, hastaların daha iyi sağkalıma sahip olduğunu göstermiştir (67, 68). Kanser hücrelerinin azaltılmasını sağlamak için sistemik yüksek doz kemoradyasyon tedavisi ve özellikle kanser hücrelerini hedef alan radyoaktif işaretli monoklonal antikorlar gibi kombinasyon tedavi rejimleri de geliştirilmiştir. 1980'lerin ve 1990'ların kök hücre naklinde, teknolojiler geliştirildiği ve alternatif graft vericileri ve kaynakları bulunduğu için iyimser zamanlar olduğu görülmüştür. TCD ve farmasötik ajanların GVHH'nı en aza indirdiği gösterilmiştir (59, 69, 70). DNA'yı çapraz bağlayarak hücreleri öldüren bir alkileyici ajan olan BU gibi kimyasal ajanların radyoterapiye alternatif olarak tanımlandığı görülmüştür (44). Tümör antijenlerini tanıyan monoklonal antikorlar geliştirilmiş ve kanser hücrelerini spesifik olarak hedeflemek için antibiyotiklere, toksinlere ve radyoizotoplara bağlanmıştır. Işınlanmamış transfüzyon kullanımının kemik iliği graft alıcılarını, verici ve alıcı arasında farklılık gösteren HLA dışı antijenlere karşı hassas hale getirerek kemik iliği graft reddi riskini arttırabileceğini göstermiştir (68). Profilaktik antibakteriyel veya antiviral tedaviler immün yetmezliği olan alıcıyı korumak için tasarlanmıştır (72-74). Kordon kanı ve periferik kan gibi alternatif kök hücre kaynakları incelenmiştir (75-82). Yakın tarihli çalışmalar, lösemi tedavisi için HLA haploidentik aile üyelerinden 'megadoz' CD34 + hücresi kullanımına odaklanmıştır (74,75). Bu çalışmalar ayrıca, nakilden sonra erken dönemde ortaya çıkan ve hastanın miyeloid lösemi hücrelerini kontrol ettiği görülen verici NK hücrelerin potansiyel antilösemik etkisini ortaya çıkarmıştır (76). Yoğun HR sonrasında hastanın kendi kök hücrelerinin verildiği nakil tipi olan otolog nakil tanımlanmıştır (77). Son otuz yılda, yüksek

doz kemoredüksiyondan sonra otolog hematopoetik kök hücre naklinin etkileri üzerine yapılan araştırmalar, hayatı tehdit eden malign hematolojik hastalıkları olan birçok hasta için oldukça etkili tedavilere yol açmıştır.

2.5. Hazırlama Rejimleri

Kök hücre infüzyonundan önce uygulanan ilaç ve radyoterapi kombinasyonu, HR olarak adlandırılır. Otolog ve allojenik HKHN'nin çoğunluğu maligniteli bireylerde gerçekleştirildiğinden, bu rejimler en azından başlangıçta tümör sitoredüksiyonunu ve hastalık eradikasyonunu en üst düzeye çıkarmak için tasarlanmıştır. AHKHN'nde, hasta reddinin üstesinden gelmek için rejimin yeterince immünsüpresif olması gerekir. Hastanın tanısı, komorbiditeleri ve yaşı hazırlama rejiminin belirlenmesinde önemlidir (78).

2.5.1. Miyeloablatif Hazırlama Rejimleri

Miyeloablatif (MA) rejim uygulamalarında sitotoksik kemoterapi ve/veya radyoterapi ile kemik iliği hücrelerinin ortadan kaldırılması ve sonra immün sistemi baskılanmış alıcıya HLA uyumlu vericiden kök hücrelerin verilmesi amaçlanır. Genellikle akut miyeloid lösemi (AML), miyelodisplastik sendrom (MDS), ALL, KML akselere veya blastik fazı, orta-yüksek dereceli non-hodgkin lenfoma (NHL) gibi agresif seyreden hastalıklarda tercih edilir (79). İleri yaş ve komorbid hastalıkların varlığı MA rejimlerin kullanım alanını sınırlar. En yaygın olarak kullanılan kombinasyon, 4 gün boyunca verilen toplam 16 mg/kg dozda oral BU, 2 gün boyunca intravenöz olarak verilen toplam 120 mg/kg dozda CY'dir (80, 81). Bunun dışında TBI-CY ve BEAM (BCNU, etoposid, ARA-C ve melfelan) rejimleri de sık kullanılan MA rejimlerdir. Busulfan, lösemik progenitörlere karşı güçlü aktiviteye sahip bir alkilleyici ajandır ve hem allojenik hem de otolog nakil rejimlerinin temel bir bileşenidir. İntravenöz BU'nın geliştirilmesi, bu rejimin kullanılabilirliğini ve tolere edilebilirliğini daha da geliştirdi, ancak kararlı durum plazma konsantrasyonları, intravenöz uygulamadan sonra değişken kalmaya devam ettiği için terapötik ilaç monitorizasyonu zorunlu hale getirmiştir (82, 83). Venokluzif hastalık (VOH), pulmoner ve merkezi sinir sistemi toksisiteleri, BU içeren rejimlerin önemli komplikasyonlarıdır. BU ile ön tedavi yapılması hepatik glutatyonu tüketebildiği için CY'in toksisitesini güçlendirebilir (84,85). Revzani AR. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada CY'in BU tedavisinden önce verilmesinin VOH riskini azalttığı gösterilmiştir (86).

BU/CY'deki en yaygın değişiklik CY yerine fludarabinin (FLU) getirilmesidir. (BU/FLU). Bu rejimde CY'nin hepatotoksitesinden kaçınılması ve BU/CY ile karşılaştırıldığında rejime bağlı toksisiteyi azaltması amaçlanmıştır. Bununla birlikte, BU/CY ve BU/FLU'yu karşılaştıran son zamanlarda yapılan iki randomize klinik çalışmada, BU/FLU kullanılan hastalarda graft reddi ve pnömonitis riskinin arttığı ve ayrıca genel sağkalım (OS) ve hastalıksız sağkalımın (PFS) azaldığı gösterilmiştir (87,88). TBI-CY ve BU/CY rejimlerinin birbirlerine üstünlüğü gösterilememiştir (17). Treosulfan, miyeloid bozukluklar, özellikle MDS ve miyeloproliferatif hastalık tanısı olan hastalarda HR'nin bir bileşeni olarak umut veren yeni bir alkilleyici ajandır (89). ALL için kardeş vericisi bulunan hastalarda, etoposid sıklıkla CY ile kombine edilir ve TBI/etoposid rejiminin daha iyi sonuç ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (90). AA gibi malign olmayan bozukluklarda, CY HR, allojenik kök hücrelerin engraftmanına izin veren yeterli immünsüpresif özelliğe sahiptir. GVHH koruması amacı ile anti-timosit globulin (ATG) ilave edilmesi standart bir yaklaşımdır (91). Fludarabin ilavesi, orak hücre hastalığı ve talasemi hastalarında alemtuzumab veya ATG ile kombine BU ile birlikte giderek daha fazla kullanılmaktadır (92)

2.5.2. İndirgenmiş Yoğunlukta Hazırlama Rejimleri

İndirgenmiş yoğunlukta hazırlama rejimleri (İYHR), daha az toksisiteye sahip olan, ancak tümörün yok edilmesini büyük ölçüde veya tamamen immünolojik GVT etkileri ile sağlayan, tam verici engraftmanına izin vermek için yeterince immünsüpresif olan kemoterapötik kombinasyonlardır. AHKHN için uygun, MA HR için uygun olmayacak daha yaşlı ve medikal durumu kötü olan hastalarda kullanılabilirler. Ek olarak, nispeten yavaş seyirli hastalığı olan hastalar, agresif bir HR'nin hızlı sitoredüktif etkisine ihtiyaç duymayabilir ve özellikle İYHR kullanarak nakil için uygun adaylar olabilir. Bu rejimler genetik bozukluklar, otoimmün hastalıklar gibi amacın verici hematopoezinin düzenlenmesi olduğu malign olmayan hastalıklara sahip hastalarda da yararlıdır. Bir immünsüpresif bileşen olarak FLU veya düşük doz (200 cGy) TBI içeren İYHR, dayanıklı kök hücre engraftmanını güvenilir bir şekilde sağlar ve özellikle yaşlı hastalarda veya önemli komorbiditeleri olanlarda belirgin şekilde azaltılmış toksisite sağlar (93). İYHR sonrasında AKHKN yapılan hastalarda nüks riski ile birlikte kronik GVHH riskinin azaltılması, bu nakillerin yeterli immünsüpresyona neden olduğu ve güçlü bir GVT etkisine neden olduğunu doğrulamaktadır. Bununla birlikte, hastalık nüksü ve GVHH, İYHR ile yapılan AHKHN sonrasında önemli morbidite ve mortalite nedenleri olmaya devam etmektedir. Sonuç olarak, hazırlama

rejimlerinin gittikçe artmasına rağmen, optimal HR'ni araştıran çok az randomize veri bulunmaktadır (94).

İntravenöz 90 mg/m² FLU rejimi özellikle yaşlı hastalarda ve foliküler NHL veya kronik lenfositik lösemi (KLL) gibi hastalıkları olan 1000'den fazla hastada başarıyla kullanılmıştır (95–97). Yaygın olarak kullanılan bir başka İYHR, intravenöz FLU (90 ila 150 mg/m² arasında) ve CY (900 ila 2000 mg/m² arasında) içeren HR'dir (98). Bu rejim, indolent lenfomalı hastalarda rituksimab veya ibritumomab ile birlikte mükemmel uzun süreli PFS sağlamıştır (99). İYHR ile yapılan nakillerde NİM düşük oranda görülür ancak nüks oranları daha fazla olduğu için OS oranı MA HR ile yapılan nakillere benzerdir (100). En sık kullanılan İYHR'ler; düşük doz TBI, FLU-TBI, FLU-melfelan, FLU-CY ve FLU-BU kombinasyonlarıdır (101). Tüm İYHR protokolleri için ortak özellik, başlangıçta hasta hematopoetik dokusunun eksik eradikasyonudur. Sonuç olarak, hastaların önemli bir yüzdesinde nakilden sonraki aylar boyunca verici-alıcı kimerizmi karışık kimerik olarak devam eder. Persistan karışık kimerizmin hastalık nüksü için önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (102, 103). Ayrıca İYHR ile yapılan nakillerde erken bakteriyel enfeksiyonların azaldığı, geç CMV veya fungal enfeksiyonların riskinin arttığı belirlenmiştir (101).

2.6. Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Nakli Endikasyonları

Akut ve kronik lösemiler, AA, MDS ve miyeloproliferatif neoplazmlar (MPN) gibi öncelikle kemik iliğinden kaynaklanan hematolojik maligniteler ve bozukluklar için AHKHN tercih edilen nakil tipidir. Düşük dereceli lenfomalar ve multipl miyelom (MM) gibi bazı hastalıklar için, otolog veya allojenik HKHN uygulama kararı değişkendir. Bu durumlarda, AHKHN genellikle hastalık nüksünü kontrol etme ve nüks riskini azaltmada daha başarılı olmuştur. Bununla birlikte, GVHH ve uzun süreli immünsüpresyondan kaynaklı bazı riskler, otolog HKHN'ne kıyasla AHKHN'nde daha yüksek NİM ile sonuçlanır. Bu nedenle, bu hastalıkları olan hastalar için allojenik veya otolog nakil kararı, komorbidite ve yaş, uygun bir vericinin mevcudiyeti, hastalığa özgü özellikler ve sıklıkla hasta tercihi gibi hasta özelliklerinin kombinasyonuna bağlıdır. MDS, MPN ve AA gibi bazı hematolojik durumlar için genellikle AHKHN uygundur.

2.6.1. Akut Miyeloid Lösemi

AHKHN, AML'de kanıtlanmış en iyi tedavi şeklidir. Daha az nüks ve daha uzun PFS oranları nedeniyle AHKHN'nin kemoterapiye göre üstün olduğu gösterilmiştir (92). AML

hastalarında t(8,21), inv(16), t(15,17) iyi riskli sitogenetik belirteçlerdir. -5, -7, del(5q) ve birinci kürden sonra kemik iliğinde %5'den fazla blast bulunması kötü risk faktörleridir. AHKHN ile kemoterapinin sonuçlarını karşılaştıran iki büyük meta-analizde, birinci tam remisyondaki (TR1) AHKHN'nin orta ve kötü riskli sitogenetik hastaları için daha iyi OS ve PFS sağladığı bulunmuştur (104, 105). İyi riskli sitogenetiği olan hastalarda sağkalım avantajı saptanmamıştır (104, 105). İndüksiyon kemoterapisi ile erken TR1 elde edilen iyi riskli sitogenetiği olan 60 yaşından küçük hastalarda AHKHN yerine kemoterapi bazlı konsolidasyon tedavisi tercih edilir. Bu hastalarda nüks görülürse ikinci tam remisyonda (TR2) nakil önerilir. Orta riskli sitogenetiği olan daha genç hastalarda TR1 elde edildiğinde, HLA tam uyumlu kardeş vericiden AHKHN, en iyi remisyon sonrası tedavisidir. Bununla birlikte, tek merkezli veriler, TR1 olan AML'de HLA uyumlu akraba dışı vericiden AHKHN ile HLA tam uyumlu kardeş vericiden yapılan nakil sonuçlarının benzer olduğunu düşündürmektedir (106, 107). 60 yaşından büyük AML tanılı hastalar tipik olarak yalnız başına kemoterapi ile önemli ölçüde daha yüksek nüks oranları (%60-80) gösterir (108, 109). Bununla beraber sitogenetik sonucu benzer olan genç hastalardan daha kötü sonuçlara sahiptir. FLT3 mutasyonlarının yokluğunda orta riskli sitogenetik ve biallelik CEBPA veya NPM1 mutasyonları olan hastalarda iyi riske sahip oldukları için TR1'de AHKHN düşünülmemektedir (110). Bunun tersi olarak, FLT3'te internal tandem duplikasyonu olan hastalar daha kötü prognoza sahip olduğu için TR1'de sıklıkla AHKHN düşünülmektedir (110). Retrospektif verilere dayalı olarak nüks eden AML hastaları için AHKHN tercih edilen tedavi yöntemidir (111). HLA tam uyumlu vericiye sahip olmayan TR1 dışındaki AML tanılı hastalar, haploidentik nakil veya UKK nakli için adaydır. İndüksiyon tedavisini takiben TR1 elde edilmeyen AML hastalarında uzun süreli sağkalım olasılığı çok düşüktür. MA HR ardından AHKHN uygulanan hastaların retrospektif analizlerinde bu hastaların yaklaşık %19-30'unun iyileştiği bildirilmiştir (112).

2.6.2. Miyelodisplastik Sendrom

MDS daha çok ileri yaşta ortaya çıkan displazik hematopoez ve sitopenilerle seyreden, AML'ye dönüşme riski bulunan bir hastalık grubudur. AML gibi MDS'da da AHKHN ile kür sağlanabilir (113). Ancak çoğu hastanın ileri yaşta olması ve komorbiditelerinin bulunması nedeniyle nakil komplikasyonları fazladır. Genç yaş, hastalık süresinin kısa olması, HLA uyumunun sağlanması, iyi sitogenetik özellikler bulunması ve blast oranının %10'dan az olması AHKHN'nde sonucu olumlu etkiler (114). MDS'de prognozu belirlemek için uluslararası prognostik skorlama sistemi (IPSS skoru) kullanılır. MDS tanılı hastalarda MA

HR kullanıldığında NİM'nin yüksek olduğu görülmüştür (115). Bu nedenle seçilmiş hastalarda İYHR kullanılabilir.

2.6.3. Akut lenfoblastik Lösemi

AHKHN, ALL tanılı yetişkin hastalarda özellikle yüksek riskli grupta nüks riski fazla olduğu için TR1'de uygulanır. Yüksek riskli ALL, B hücreli ALL'de tanıda lökosit>30.000/mm³, T hücreli ALL'de lökosit>100.000/mm³ olması, kötü sitogenetik anormallik varlığı (t(9;22), t(4;11), t(1;19), t(8;14), 7, +8, 11q23 anomalisi, hipodiploidi ve >5 anomali), pre-B hücresi immünofenotipi, erken ve olgun T hücre fenotipi, hasta yaşının >35 olması, indüksiyon kemoterapisinin 4.haftasında tam remisyona ulaşamama, indüksiyon tedavisinden sonra minimal rezidüel hastalığın (MRH) varlığı veya tekrar ortaya çıkması olarak tanımlanır (116). Bu özelliklerin hiçbirine sahip olmayan hastaların standart risk hastalığı olduğu düşünülmektedir; erişkin ALL'sinde belirgin bir "iyi risk" popülasyonu yoktur. Erişkin ALL hastalarında standart remisyon indüksiyon tedavileri ile hastaların %75'inden fazlasında morfolojik remisyon elde edilmesine rağmen moleküler remisyon %50-60'ında ortaya çıkmaktadır (117, 118). AHKHN, yüksek riskli ALL tanılı erişkin hastalarda remisyon sonrası tedavi için altın standart tedavi olması yanında TR1 standart risk ALL olan erişkin hastalar için de tercih edilen tedavidir. Primer tedaviye dirençli hastalarda uygun verici bulunduğu AHKHN düşünülmelidir. Birkaç büyük randomize prospektif çalışma, standart risk ALL tanılı erişkin hastalar için TR1'de AHKHN'nin sağkalım avantajı olduğunu göstermiştir (119, 120). 2013'de yapılan bir meta-analizde, 35 yaş ve altındaki erişkin hastalar için AHKHN'nin yararı gösterilmesine rağmen yaşlı erişkinlerde artan NİM nedeniyle bu yararın daha az olduğu gösterilmiştir (121). ALL tanılı hastaların ileri yaşta olması, kemoterapi sonrası hastaların çoğunda MRH bulunması, Philadelphia (Ph) kromozomu varlığının yaşla birlikte artması PFS oranlarının düşük olmasına yol açar (122, 123). Mevcut verilere dayanarak, MA HR ardından yapılan AHKHN'nin, TR1'de ALL ve HLA tam uyumlu kardeş vericiye sahip tüm yetişkinler için en uygun tedavi olduğuna inanılmaktadır (124). BCR-ABL'yi hedefleyen tirozin kinaz inhibitörlerinin (TKİ) gelişimi, Ph+ ALL prognozunu önemli ölçüde iyileştirmiştir. TKİ tedavisi, nakil öncesi indüksiyonda ve nakil sonrası idamede kullanılmaya başladıktan sonra, Ph+ ALL'de MA HR veya İYHR ardından yapılan AKHKN ile erişkin ALL'de en iyi prognoz sağlanır (125, 126). Ortak görüş, TKİ seçeneği olmasına rağmen ALL hastaları için remisyon sonrası tedavi olarak AHKHN'nin devam edilmesi yönündedir.

AHKHN adayı olmayan Ph+ ALL'li erişkinler için, MKH'nın yakından izlenmesi ile birlikte TKİ içeren kemoterapi rejimleri alternatif olabilir, ancak bu yaklaşım klinik çalışmalarda test edilmemiştir. Fransız 'LALA' grubunun çalışmasında 15-40 yaşları arasında TR1'de ALL hastalarına uygun HLA vericisi varlığında AHKHN, vericisi olmayanlara da otolog HKHN veya kemoterapi bazlı tedavi uygulanmıştır (127). AHKHN yapılan hastaların PFS oranı, diğer tedavi rejimleri uygulanan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (127). Nüks ALL hastalarında da verici bulunması halinde AHKHN düşünülmelidir. İki veya daha çok nüks görülen ALL hastalarında AHKHN ile uzun süreli yaşam şansı %15-30 arasındadır (128,129) .

2.6.4. Miyelofibroz

Primer miyelofibroz (PMF); anemi, nötrofili ve trombositoz veya daha az olarak trombositopeni ve lökopeni, splenomegali, immatür granülositler, eritroblast ve kandaki gözyaşı şeklindeki kırmızı hücreler, kemik iliği fibrozu, ve osteoskleroz ile karakterize kronik klonal miyeloid bir neoplazidir. Janus kinaz 2 (JAK2) gen mutasyonunun birkaç MPN'nin seyrinde rol oynayabileceği ve PMF'un yaklaşık %50'sinin JAK2 gen mutasyonuna sahip olduğu bildirilmiştir (130). Daha az yaygın olarak trombopoetin reseptörü (MPL) geni, hastalığın patogenezi ve diğer MPN'lerle ilişkisini daha iyi anlamayı sağlamıştır. JAK2 veya MPL mutasyonu olmayan hastaların yaklaşık %70'inde kalretikulin (CALR) geninin mutasyonlarının gözlemlenmesi, PMF patogenezi inceleme ve yeni terapötik yaklaşımlar bulma fırsatı doğurmuştur (131). PMF'de, OS veya AML'ye dönüşme riski olan çeşitli gen mutasyonları prognozla ilişkilendirilmiştir. Bunlar arasında IDH, EZH, ASXL1 ve SRSF2 mutasyonları bulunmaktadır (132, 133). AHKHN, PMF'de tek küratif yaklaşımdır. AHKHN, HLA uyumlu bir kardeşi olan kötü prognozu bulunan genç hastalarda (örn., şiddetli anemi ve lökopeni veya abartılı lökositoz) giderek daha fazla kullanılmaktadır (143, 144). HLA uyumlu kardeş vericisi olan, ilerleyici hastalık ve 10 gr/dL'den daha az Hgb gibi kötü prognostik bulguları olan, periferik kanda yüzde 1'den daha yüksek blast hücresi, kötü sitogenetik anormallik bulunduran özellikle 50 yaşından küçük hastalar (örneğin, kromozom 5, 7 veya 17'yi içeren anormallikler veya üç veya daha fazla anormallik) AHKHN için adaydırlar. HLA uyumlu bir kardeş vericiden kök hücre nakli yapılan 50 yaşından küçük hastaların NİM oranı daha düşüktür ve sonuçları 50 yaşından büyük olanlara göre daha iyidir (136). Yaşlı hastalarda İYHR ardından AHKHN giderek daha fazla uygulanmaktadır. Bir çalışma, MA HR uygulanmayan naklin MA HR uygulanan nakilden dramatik olarak daha iyi olduğunu göstermiştir (137). NİM, MA HR uygulanmayan grupta %10 iken MA HR uygulanan grupta

%30 saptanmıştır. Kardeş ve akraba dışı vericiden yapılan AHKHN arasında sağkalım açısından fark saptanmamıştır. İYHR transplantasyonuna ilişkin büyük bir çalışma, HLA tam uyumlu vericilerin kullanıldığı transplantasyonlarda ve düşük/intermediate evre hastalığıta en iyi sonuçları buldu (138).

2.6.5. Aplastik Anemi

AA pansitopeni ve kemik iliğindeki hematopoetik hücrelerin yağ doku ile yer değiştirdiği kemik iliğinin hiposellüler olduğu bir hastalıktır. T hücre aracılı hematopoetik hücre hasarına bağlı ortaya çıktığı düşünülmektedir. Tedavide ATG, siklosporin, CY, yüksek doz metilprednizolon, anabolik steroidler ve koloni stimüle edici faktörler (G-CSF vb) kullanılır (139). AHKHN, AA'de küratif bir seçenektir ve uygun vericisi bulunan ağır AA hastalarında uygulanmalıdır. HR olarak CY kullanılır. Bunun yanı sıra ATG ve TBI da kullanılabilir. AA tanılı hastalara nakil öncesinde birçok kez transfüzyon uygulanmış olduğu için sensitizasyonu olan hastalarda nakil sonrası graft rejeksiyonu riski yüksektir. CY ve ATG kullanımı ile bu risk azaltılmıştır. ATG eklenmeden önce, ağır AA için yüksek doz HR alıp AHKHN yapılan hastaların yaklaşık %60'ında karışık kimerizm gözlenmiş ve bunların üçte ikisi tam verici hematopoezine dönüşürken geri kalanı geç graft yetmezliği yaşamıştır (140). Özellikle de HLA uyumlu kardeş vericileri olan genç hastalarda, AHKHN ile %88-100 arasında uzun süreli PFS oranlarının elde edildiği raporlanmıştır (141, 142). Ayrıca HR'nde kullanılan yüksek doz CY ve ATG kullanımı ile engraftmanın da arttırıldığı gösterilmiştir (143).

2.6.6. Multipl Miyelom

MM, genellikle ileri yaşta görülen bir plazma hücre hastalığıdır. Standart tedavide kullanılan melfelan-prednizolon (MP) ile vinkristin, adriamisin ve deksametazon (VAD) protokollerine rağmen nüks olasılığı yüksektir. AHKHN, MM'da potansiyel olarak küratif olduğu düşünülen tek tedavi şeklidir. Bununla birlikte, mevcut veriler göz önüne alındığında, MM'da AHKHN tipik olarak çok yüksek riskli hastalığı olan veya otolog HKHN sonrasında yanıtı olmayan veya nüks eden genç hastalar için önerilmektedir. 65 yaşın altındaki hastalar için günümüzde uygulanan standart tedavi melfelan (200mg/m²) ardından otolog HKHN'dir (144). Yüksek doz kemoterapi ve otolog HKHN uygulamasına rağmen del(13) anomalisi bulunan hastalarda prognoz kötüdür. Bu hastalarda AHKHN uygulanabilir. MM hastalarında NİM, İYHR kullanımıyla azaltılmasına rağmen nüks olasılığı artmaktadır. NİM'nin asıl nedenleri MA HR ve GVHH'dir. Kan ve Kemik İliği Transplantasyonu Klinik Çalışma Ağı

(BMT-CTN) tarafından 710 MM hastasını içeren bir çalışmada AHKHN ile OS ve PFS avantajı sağlanmadığı gösterilmiştir (145). Bunun nedeni AHKHN uygulanan hastaların öncesinde çok kez yüksek doz kemoterapi almış olması, ilerlemiş hastalığa veya ileri yaşa sahip olmaları olabilir. AHKHN sonrası nüks görülen hastalarda verici lökosit infüzyonu (DLI) ve talidomid ile yanıt oranı artarken GVHH riski azalmaktadır.

2.6.7. Lenfomalar

HL ve NHL AHKHN deneyimi AML'ye kıyasla daha azdır. AHKHN, NHL'de ve özellikle indolent NHL'de küratif potansiyele sahiptir. İndolent NHL'de aktif hastalık halinde de uygulanan erken veya geç AHKHN'de mükemmel PFS bildirilmiştir (106, 108). NHL'deki AHKHN'nin optimal zamanlaması henüz belirlenmemiştir, çünkü özellikle indolent NHL genellikle yıllar boyunca konvansiyonel kemoterapi ile etkili bir şekilde tedavi edilebilmektedir. Daha agresif, nüks eden NHL veya otolog HKHN'nden sonra nüks eden HL için, AHKHN potansiyel olarak küratif tek kurtarma seçeneği olmaya devam etmektedir. Agresif lenfomalı hastalarda ilk basamak tedavide standart yaklaşım CHOP protokolüdür. CD20 pozitifliği olan hastalarda tedaviye rituximab eklenmiştir. Agresif hastalarda nüks durumunda ise standart tedavi otolog HKHN'dir. Nüks eden yüksek riskli, refrakter veya otolog nakil sonrasında nüks eden diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL), AKHKN uygulanmaktadır. EBMT grubunun yaptığı 101 DBBHL olgusunu içeren retrospektif bir çalışmada 2/3'ünde İYHR uygulanmış ve %70'inde HLA tam uyumlu vericiden nakil yapılmıştır. 3 yılda NİM %28, relaps oranı %30 ve OS oranı %53 bulunmuştur (146). Düşük dereceli lenfoma ve mantle hücreli lenfoma (MHL) tanılı hastalarda İYHR ile AHKHN başarı elde edilmiştir. Ayrıca ileri yaş NHL vakalarında da İYHR kullanılarak AHKHN uygulanmaktadır (112, 147).

2.6.6. Diğer Hastalıklar

HKHN, hematolojik maligniteler dışında bazı malign olmayan hematolojik hastalıklar, kronik inflamatuvar ve otoimmün hastalıklar ve solid organ tümörleri gibi birçok endikasyonda uygulanabilir. Testis kanseri, nöroblastom ve diğer pediatrik tümörler gibi bazı solid tümörleri olan hastalarda otolog HKHN ile başarılı sonuçlar elde edilmiştir (148–151). Primer amiloidozlu hastalarda standart tedaviye cevapsızlık durumunda HKHN alternatif bir seçenektir. Solid organ tümörlerinde uygulanan AHKHN uygulamalarının çoğu nöroblastomlu hastalarda gerçekleştirilmiştir. Multiple skleroz, sistemik skleroz, sistemik lupus eritematozus (SLE), romatoid artrit (RA), immün trombositopenik purpura (İTP), Crohn

hastalığı gibi durumlarda günümüzde HKHN uygulanmaktadır. İmmün yetmezlikler, osteopetroz, hemoglobinopatiler, HKHN'nin uygulandığı diğer durumlardır.

2.7. Nakil Öncesi Değerlendirme

HKHN ciddi morbidite ve mortaliteye sahip bir uygulamadır. Bu nedenle hasta ve hasta yakınları nakil öncesi detaylı şekilde bilgilendirilmelidir. Nakil planlanan hastalar için deneyimli nakil doktorları, hemşireleri ve sosyal hizmet uzmanları tarafından derinlemesine değerlendirme ve danışmanlık yapılmalıdır. İlk tanı çalışmalarının, uygulanmış ilaç ve radyasyon tedavilerinin ayrıntılı bir şekilde gözden geçirilmesi ve bu müdahalelere verilen yanıtların yanı sıra hastanın ve bakım verenlerinin psikososyal değerlendirmesi son derece önemlidir. HKHN'ni takiben sonuçları etkileyen önemli faktörler arasında, nakil sırasındaki hastalık durumu, vericinin tipi ve uyumlu olup olmaması, alıcı yaşı ve eşlik eden komorbid tıbbi durumlar yer alır. Tam remisyonda nakil yapılan akut lösemili hastalar, aktif hastalık ile nakil yapılanlara kıyasla önemli ölçüde daha iyi sonuçlara sahiptir (152). Benzer şekilde, nakil öncesi pozitron emisyon tomografisi (PET) ile belirlenen hastalık durumu, otolog HKHN uygulanan DBBHL ve HL hastalarında PFS için önemli bir belirleyicidir (153–156). Sitogenetik ve moleküler anormalliklerin varlığı, immünofenotipleme ile hastalığın persiste etmesi, ekstrapedüller veya ektranodal hastalık varlığı yanında nakil için uygun zamanlamanın belirlenmesinde hastalığa özgü bir dizi faktör önemlidir. Geçmişte MA HR'nin toksik etkileri nedeniyle ileri hasta yaşı HKHN için önemli bir engel oluşturmalarına rağmen günümüzde İYHR'lerinin kullanımı ile AHKHN'de ileri yaştan olumsuz etkisi giderek azalmaktadır (157).

2.7.1. Organ ve Sistemlerin Değerlendirilmesi

Eşlik eden tıbbi durumların nakil sonuçları üzerinde önemli bir etkisi vardır. Kardiyak fonksiyonların ve akciğer fonksiyonlarının rutin olarak taranması, özellikle yaşlı hastalarda kritik bir öneme sahiptir. Karaciğer ve böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi, ayrıca Sitomegalovirüs (CMV), hepatit B ve C, herpes virüsleri ve HIV gibi potansiyel patojenlerin varlığının kontrol edilmesi önemlidir. Başka bir önemli faktör hastanın beslenme durumudur. Kaşeksi veya obezite gibi durumlar NİM'yi olumsuz etkilediği için önemlidir (158).

2.7.2. HCT-Komorbidite indeksi

Nakil öncesi komorbiditeleri değerlendirmek ve karşılaştırmak için en yaygın kullanılan skora sistemi HCT-Komorbidite indeksidir (HCT-CI) (159) (Tablo I). HCT-CI

içerisinde; aritmi, kardiyovasküler hastalık, inflamatuvar barsak hastalığı, diyabet, serebrovasküler hastalık, psikiyatrik hastalık (depresyon veya anksiyete), karaciğer fonksiyon bozukluğu, obezite, enfeksiyon varlığı, romatolojik hastalık, peptik ülser, böbrek yetmezliği, pulmoner fonksiyon bozukluğu ve primer solid malignite varlığı bulunmaktadır. HCT-komorbidite skoru 0, 1, 2, 3 olduğunda 2 yıllık NİM sırasıyla %9, %14, %27 ve %41 bulunmuştur (159). HCT-komorbidite skoru ≥ 4 olan hastalarda ise 2 yıllık NİM %43 bulunmuştur (159).

Tablo I. HCT-Komorbidite indeksi

1.Aritmi	Atrial fibrilasyon, atriyal flutter, hasta sinüs sendromu, ventriküler aritmi	1
2.Kardiyovasküler	Koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, miyokard infarktüsü, EF<%50	1
3.İnflamatuvar Barsak Hastalığı	Crohn hastalığı, ülseratif kolit	1
4.DM	İnsülin veya oral antidiyabetik ilaçlarla tedavi	1
5.SVH	Geçici iskemik atak, İskemik veya hemorajik inme	1
6.Depresyon-Anksiyete	Psikiyatrik konsültasyon ve/veya spesifik tedavi gerektiren hastalık	1
7.Hepatik (hafif)	Kronik hepatit, normal üst sınırın 1.5 katına kadar bilirubin artışı, normal üst sınırın 2.5 katına kadar AST-ALT artışı	1
8.Obezite	BMI>35	1
9.Enfeksiyon	Hazırlık rejimi uygulaması sırasında antimikrobiyal tedavi gerekliliği	1
10.Romatolojik	Tedavi gerektiren hastalık	2
11.Peptik Ülser	Endoskopi ile kanıtlanmış ve tedavi gerektiren hastalık	2
12.Renal	Serum kreatinin>2mg/dl, diyaliz, geçirilmiş renal transplantasyon	2
13.Pulmoner (orta)	DLCO : %66-80, FEV1 : %66-80	2
14.Pulmoner (ciddi)	DLCO<%66, FEV1<%66	3
15.Kapak Hastalığı	Aseptomatik mitral valv prolapsusu dışındaki kapak hastalıkları	3
16.Solid Tümör	Non-melanom cilt kanseri hariç tedavi edilmiş maligniteler	3
17.Hepatik (orta-ağır)	Karaciğer sirozu, normal üst sınırın 1.5 katından fazla bilirubin, normal üst sınırın 2.5 katından fazla AST/ALT	3

2.7.3. Fertilizasyonun Korunması

MA HR sonrasında, özellikle TBI veya BU içeren rejimlerden sonra yaygın bir şekilde gonadal yetersizlik ortaya çıkar. Tek başına CY alan prepubertal kadınlarda normal ergenlik olasılığı yüksek olmasına rağmen, diğer HR'ni alan alıcıların çoğu normal over fonksiyonunu geri kazanamadığı için normal ergenlik sürecini sağlamada hormon replasman tedavisi (HRT) gerektirmektedir. HRT, normal menstrüasyon siklusunu ve normal kemik döngüsünü ve mineralizasyonunu korumada endikedir. Bu tedavinin optimal süresi ve potansiyel uzun

vadeli riskleri bilinmemektedir. TBI bazlı rejim alan kadınların yaklaşık %10'unda gonadal fonksiyonlarda bir miktar iyileşme olmasına rağmen gebelik insidansı çok düşüktür. İYHR'nin ortaya çıkışı, bazı kadınların nakilden sonra doğurganlık ihtimalini arttırır. Bunu etkileyen diğer faktörler arasında önceki tedaviler ve hasta yaşıdır. Erkeklerde, kemoterapi ve nakil sonrasında yüksek oranda erkek infertilitesi görüldüğü için spermin kriyoprezervasyonu tanı anında yapılmalıdır.

2.7.4. Verici Seçimi

HKHN uygulamalarında doku grubu uyumu HLA sistemine dayanmaktadır. Aile içi nakillerde anne ve babadan gelen HLA A, B ve DR antijenlerinin alıcı ve verici arasında birebir uygunluk göstermesi tam uyum olarak ifade edilir. Aile dışı nakillerde ise HLA C ve DQ allel antijenlerinin uyumu da göz önüne alınır. En uygun verici tek yumurta ikizleridir. Ancak bu nakillerde GVT etkisi olmadığı için nüks riski vardır. AHKHN uygun hastaların yaklaşık üçte birinde HLA tam uyumlu bir kardeş verici bulunmaktadır. Yaşı ileri olan hastaların HLA tam uyumlu nakil vericisi olmaya uygun kardeş vericisini bulma olasılığı önemli ölçüde düşüktür. Birden fazla HLA tam uyumlu kardeş verici varlığında vericinin yaşı, komorbid durumları, CMV serolojisi ve ABO kan grubuna göre seçim yapılır. Verici yaşının yüksek olmasının GVHH riskini arttıracakı akılda tutulmalıdır (160). HLA tam uyumlu kardeş yokluğunda tek antijen uyumsuz akraba vericiler diğer bir seçenektir. Bu seçenekte GVHH ve graft reddi riski biraz daha yüksektir (170, 171). Uygun bir HLA tam uyumlu kardeş vericisi bulunmayan erişkinler için diğer potansiyel verici seçenekleri; akraba dışı erişkin verici, kordon kanı kökenli verici ve haploidentik (kısmi uyumlu) akraba vericidir. Akraba dışı verici nakli ile ilgili ilk sonuçlar, yüksek NİM oranı ve ağır GVHH insidansında artış ile ilişkili bulunmuştur. Son on yılda, HLA kompleksinin sınıf I ve II lokuslarında moleküler tiplendirme mevcudiyeti nedeniyle akraba dışı verici nakillerinin sonuçlarında belirgin bir iyileşme olmuştur. HLA uyumsuzluğu ile birlikte GVHH, graft yetmezliği ve NİM olasılığı artmaktadır. Akraba dışı HLA uyumlu nakillerde OS ve PFS sonuçlarının benzer olduğu ancak NİM ve morbidite oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (162). Haploidentik nakilde ise hasta ile verici arasında 2-3 HLA lokusunda uyumsuzluk mevcuttur. Genellikle anne ve babadan yapılan bir nakil şeklidir. Yüksek oranda artmış graft rejeksiyonu ve GVHH olasılığı ile ilişkilidir (74). Ayrıca rejeksiyonu önlemek için verilen yoğun HR ve uygulanan immünsüpresyon sonucu da enfeksiyon ve toksisite riski artmaktadır. Haploidentik HKHN uygulanan hastalarda GVHH'ni önlemek ve tedavi etmek primer hedef olmalıdır. Zamanla geliştirilen ex-vivo TCD ve son 15 yılda artış gösteren manipüle edilmemiş graft

nakli, haploidentik nakillerde sıkça kullanılmaktadır. Graft manipölasyonu yapılmamış nakil tiplerinde posttransplant CY (postCY), ATG, ATG+postCY kombinasyonunun kullanılması sonucunda haploidentik nakillerde sağkalım avantajı elde edilmiştir. Günümüzde, akraba dışı nakil ile haploidentik nakli karşılaştıran randomize çalışmalar devam etmektedir. Brissot E. ve arkadaşlarının yaptığı postCY ile haploidentik nakil yapılan olgularla 10/10 veya 9/10 HLA uyumlu akraba dışı vericiden nakil yapılan aktif AML tanılı olgular karşılaştırıldığında 2 yıllık NİM, PFS, OS ve GVHH ilişkisiz sağkalım oranları benzer bulunmuştur (163).

2.8. Nakil İlişkili Profilaksiler

2.8.1. GVHH Profilaksisi

AHKHN'nin yaşamı tehdit eden en büyük komplikasyonu, T hücreleri alıcıyı yabancı olarak tanıdığına oluşan GVHH'dır. Transplantasyonda onlarca yıllık deneyime rağmen, GVHH hala hastaların % 40'ından fazlasında görülür. Akut GVHH geliştiğinde, ana tedavi yüksek doz steroidlerdir. Ancak hastaların yaklaşık üçte biri steroidlere dirençli olacaktır. Steroid direnci kötü prognozla ilişkilidir. (%30–40 1 yıllık sağkalım). Akut GVHH profilaksisinde kullanılan immünsüpresif tedaviler başlıca akut GVHH'ni önlemeye yöneliktir. Çünkü kronik GVHH'ni önlemenin başlıca yolu akut GVHH'ni önlemekle mümkündür. Prospektif randomize bir Faz 3 çalışmasında GVHH profilaksisinde kullanılan siklosporin+metotreksatın (CSA+MTX), CSA profilaksisine kıyasla daha üstün olduğu gösterilmiştir. Bu standart profilaksi, özellikle MA HR ardından AHKHN yapılan hastalarda halen Avrupa'da ve Türkiye'de en sık kullanılan profilaksi şeklidir (Tablo II).

Tablo II. GVHH Profilaksi Rejimleri

	Siklosporin	Metotreksat
İlaç Dozu	3 mg/kg/gün dozunda engraftaman sağlanana kadar IV daha sonra oral olarak	15 mg/m ² +1. günde 10 mg/m ² +3, +6, +11. günlerde
Doz hedefi	Hedef doz 200–300 ng/mL olup renal fonksiyon kontrolü önerilir	Grade III/IV mukozit varsa veya kardeş vericiden nakil yapılan hastalarda 11. gün atlanabilir
Etkileşim	Azol grubu antifungaller başta olmak üzere çok sayıda ilaç etkileşimi vardır	
Sekonder etkileri	Akut böbrek hasarı, MSS toksisitesi ve endotel hasarı	Mukozit

TAK+MTX profilaksisini MA HR ardından HLA uyumlu kardeş ve akraba dışı AHKHN yapılan hastalarda araştıran iki randomize faz 3 çalışması yayınlanmıştır. Bu iki

çalışmada grade II-IV akut GVHH insidansında önemli bir azalma görülmesine rağmen hiçbirinde CSA+MTX tedavisine kıyasla TAK+MTX kullanımı ile artmış yaşam avantajı görülmemiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde en yaygın kullanılan GVHH profilaksisi TAK+MTX'dir. CSA ve TAK'un GVHH profilaksisindeki etki mekanizması, IL-2'nin transkripsiyonunu ve efektör T hücrelerinin aktivasyonunu önlemesi yanında eş zamanlı olarak IL-2 bağımlı anti-inflamatuvar Treg hücrelerini azaltmasıdır.

İYHR kullanılmaya başladıktan sonra GVHH profilaksisi olarak CSA veya TAK'un tek başına veya mikofenolat mofetil (MMF) ile kombine kullanımı başlanmıştır. CSA+MMF yaygın kullanılmasına rağmen büyük randomize prospektif bir çalışmada test edilmemiştir. MA HR ardından AHKHN yapılan hastalarda olduğu gibi aynı dozda CSA kullanılır ve aynı toksisite profiline sahiptir. MMF'in en önemli toksisitesi hematolojik toksisitedir. Özellikle gansiklovir ile birlikte kullanımının ağır pansitopeniye yol açabileceği akılda tutulmalıdır. MMF genellikle 30 mg/kg/gün dozunda günde 2 veya 3 doza bölünerek kullanılır. Nakil tipine göre (örn.HLA uyumlu kardeş vs akraba dışı nakil) MMF kullanım süresi değişmektedir.

Son yıllarda haploidentik nakil artan bir şekilde kullanılmaktadır. İlk uygulamalarda megadoz CD34 + kök hücre infüzyonu yapılmakla beraber postCY tedavisi geliştirildikten sonra yerini buna bırakmıştır. Baltimore grubunun kullandığı profilaksi, +3 ve +4.günlerde 50 mg/kg/gün CY ardından kullanılan TAK+MMF'dir. Toksisiteler arasında takrolimus ve MMF ilişkili yan etkiler vardır. CY ile ilişkili spesifik toksisite hemorajik sistit olmakla beraber nadir olmasına rağmen hayatı tehdit eden erken kardiyak disfonksiyon gelişebilir. Akut GVHH insidansı hastaların yaklaşık 1/3'ünde görülmekle beraber postCY tedavisinin düşük oranda kronik GVHH ile ilişkili olduğuna dair bazı kanıtlar bulunmaktadır. Haploidentik nakil dışında akraba dışı nakil ve HLA uyumlu kardeş nakillerden sonra da postCY gittikçe popüler olmaktadır. Günümüzde randomize bir çalışma olmamakla beraber haploidentik nakil sonrasında ATG ile postCY profilaksisinin Faz 3 çalışması ile prospektif karşılaştırılması planlanmaktadır.

PostCY profilaksisinin İYHR ve MA HR sonrasında eşit etkinliği olup olmadığı tam olarak bilinmemektedir. Bunun yanında haploidentik nakillerde kalsinörin inhibitörü, MMF ve postCY kombinasyonu ile sirolimus, MMF ve postCY kombinasyonlarının etkinliğini karşılaştıran bir çalışma da bulunmamaktadır. Mielcarek. ve arkadaşları tarafından yayınlanmasına rağmen HLA uyumlu kardeş nakli sonrasında tek başına postCY kullanımının

güvenilir olup olmadığı net değildir (164). Nakil sonrasında iki doza bölünerek uygulanan CY, yüksek oranda proliferen olan alloreaktif T hücrelerini baskımlarken Treg hücreleri korumaktadır.

Son iki dekaddır ATG ve alemtuzumab özellikle akraba dışı nakillerden sonra GVHH profilaksisi amacı ile kullanılmaktadır. Alemtuzumab akut GVHH korumasında etkin olmasına rağmen prospektif randomize Faz 3 çalışmasında test edilmemiştir. Fakat, ATG'nin test edildiği 4 prospektif randomize Faz 3 çalışması bulunmaktadır (165).

Dört çalışmanın 3'ünde anti-T lenfosit globulin (ATLG) ve birinde tavşan ATG (rATG) kullanılmıştır (Tablo III). Bu çalışmaların kısıtlılığı takip süresi, hasta seçim kriterleri, verici tipi ve sonlanım noktalarının farklı olmasıdır. Dört çalışmada da kronik GVHH insidansında önemli ölçüde azalma görülürken 3'ünde akut GVHH sıklığında da azalma gözlenmiştir. Soiffer. ve arkadaşlarının çalışmasında TBI bazlı MA HR kullanılan AML tanılı hastalarda ATLG ile artmış relaps oranı gözlenmesine rağmen başka hiçbir çalışma bunu desteklememiştir (166).

Tüm bu profilaksilere rağmen hastaların halen %40'ından fazlasında GVHH gözlenmektedir. Steroide dirençli akut GVHH oldukça kötü prognoza sahiptir (1 yıllık OS:%30-40). Bundan yola çıkarak GVHH profilaksisinde yeni ajanlara ihtiyaç vardır. Çalışmaları süren yeni immünsüpresif ajanlar arasında bortezomib, vorinostat, ROCK-1 inhibitörleri, JAK inhibitörleri, fosfatidil inozitol-3 kinaz inhibitörleri (PI3K), mitojen-aktive protein kinaz (MEK) inhibitörleri, aurora A kinaz, ve siklin bağımlı kinaz (CDK2) inhibitörleri bulunmaktadır (176, 177).

Tablo III. ATG Profilaksisini Karşılaştıran Çalışmalar

	Finke et al. (2009)	Kroger et al. (2016)	Soiffer et al. (2017)	Walker et al. (2016)
Hasta Sayısı	202	168	254	203
Verilen Ürün/ilaç	ATLG	ATLG	ATLG	rATLG
Primer sonlanım noktası	GVHH	Kronik GVHH	Kronik GVHH gelişmeden sağkalım	İmmünsüpresif tedavinin kesilmesi
Hazırlama Rejimi	MA	MA	MA	MA+İYHR
Verici	Akraba Dışı	Akraba	Akraba Dışı	Akraba Dışı
GVHH profilaksisi	CSA +MTX	CSA +MTX	TAK +MTX	CSA veya TAK+MTX veya MMF
Akut GVHH	%33 vs. 51 (grade II–IV)	%11 vs. 18 (grade II–IV))	%23 vs. 40 (grade II–IV)	%50 vs. 65 (herhangi bir grade)
Kronik GVHH	Azalmış	Azalmış	Azalmış	Azalmış

2.8.2. Antimikrobiyal Koruma

Enfeksiyonlar, HKHN sonrası morbidite ve mortalitenin önemli bir nedeni olmaya devam etmektedir. Alıcılarda enfeksiyon gelişimi; HR, daha önceden geçirilmiş enfeksiyonlar, kullanılan immünsüpresif ajanlar ve değiştirilmiş konak immün yanıtı ile ilişkilidir (169). Profilaktik ve önleyici stratejiler yoluyla enfeksiyonun önlenmesi, son dönemlerdeki nakil sonuçlarındaki iyileşmeyle ilişkilendirilmiştir.

2.8.2.1. Herpes simpleks virüs/Varisella zoster virüs Profilaksisi

İmmünkompetan konakçıdaki primer herpes simpleks virüs (HSV) tip 1 ve 2 enfeksiyonları, sıklıkla tekrarlayan reaktivasyonlarla ilişkili uzun süreli latent enfeksiyonlara neden olur. HKHN'nden sonra semptomatik HSV reaktivasyonu ağırlıklı olarak orofaringeal, özofagus veya trakeobronşiyal tutulumlarla kendini gösterir. Profilaksi olmadan HKHN sonrası HSV hastalığı, seropozitif alıcıların yaklaşık %70-80'inde görülür (170). HSV-1 ve/veya HSV-2 için seropozitif olan HKHN alıcıları, erken nakil döneminde antiviral profilaksi almalıdır. Profilaksi süresi ve böbrek fonksiyonlarına göre doz ayarı Tablo IV ve Tablo V'de özetlenmiştir (169).

Herpes zoster veya zona, varicella veya suçiçeği ile primer enfeksiyon sonrası dorsal kök veya kranial sinir gangliyonunda latent olarak bulunan Varicella zoster virüsün (VZV) yeniden aktivasyonundan kaynaklanan kutanöz bir hastalıktır (171). Her üç kişiden yaklaşık birinin yaşamı boyunca zona geçirmesi beklenmektedir (172). Dört randomize ve 1 retrospektif çalışma, AHKHN sonrası asiklovir (800 mg günde iki kez, böbrek fonksiyonlarına göre doz ayarı ile) profilaksisi sırasında VZV hastalığının sıklığının azaldığını göstermekle beraber, asiklovirin kesilmesinden sonra sıklıkla VZV hastalığı rebound etki şeklinde ortaya çıkmıştır (182–186). Bulantı veya mukozit oral alımını engelliyorsa, hasta oral alımını tolere edebilece kadar intravenöz (IV) önerilir. Valasiklovir profilaksi (günde 500 mg) kabul edilebilir bir alternatiftir. (Tablo IV, V). Profilaksi kesildikten sonra rebound etkisi nedeniyle, 2 yıllık asiklovir/valasiklovir tedavisi ardından aşılama ile VZV hastalığının insidansında ve posherpetik nevraljide azalma olduğunu gösteren bazı çalışmalar vardır (177). Nakilden sonraki 24 ay içerisinde veya 24 ay geçmesine rağmen immünsüpresif tedaviye devam eden veya kronik GVHH olan hastalar, primer VZV ve herpes zoster enfeksiyonu olan bir kişiyle temas ederse temas sonrası 10 güne kadar VZV'e özel immünoglobulin (Ig) almalıdır. Eğer temin edilemezse, etkinliği destekleyen

verileri sınırlı olmasına rağmen, intravenöz immünoglobulin (IVIG) 400 mg/kg tek doz önerilir (169).

Tablo IV. Alıcı Seropozitifliğine Göre Antiviral Profilaksi

	VZV-/HSV-	VZV-/HSV+	VZV+/HSV-/+
Otolog HKHN	Profilaksi önerilmez	Asiklovir 800 mg/gün +365.güne kadar	Asiklovir 800 mg/gün +365.güne kadar
Allojenik HKHN	Profilaksi önerilmez	Asiklovir 800 mg günde iki kez +365.güne kadar ya da immünsüpresyon geçene kadar	Asiklovir 800 mg günde iki kez +365.güne kadar ya da immünsüpresyon geçene kadar(daha uzun hangisi ise)

Tablo V. Antiviral Profilaksisin Renal Doz Ayarlaması

		CrCl $\geq$ 50 mL/min	CrCl 30–49 mL/min	CrCl < 30 mL/min
Asiklovir (Oral)	Otolog HKHN	800 mg po/gün	800 mg po/gün	400 mg po/gün
	AHKHN	800 mg po/günde iki kez	800 mg po/gün	400 mg po/gün
Valasiklovir (oral)	Otolog HKHN	500 mg/gün po	500 mg/gün po	500 mg/gün po
	AHKHN	500 mg günde iki kez	500 mg/gün po	500 mg/gün po
Asiklovir (IV)	Otolog HKHN ya da AHKHN	250 mg/m ² 12 saatte bir IV	250 mg/m ² 24 saatte bir IV	250 mg 24 saatte bir IV

2.8.2.2. CMV Profilaksisi

HKHN yapılan hastalarda CMV hastalığının önlenmesi için iki yaklaşım vardır. Birincisi CMV hastalığı başlamadan önce kan örneklerinde CMV enfeksiyonunun tespit edilmesiyle tedavinin başlanması, ikincisi de riskli süre içinde tüm risk altındaki hastaların tedavi edilmesidir. Birinci yaklaşım preemptif strateji olarak adlandırılmakla birlikte etkin bir tedavi yöntemidir (188, 189). CMV-seronegatif olan HKHN adayları, primer CMV enfeksiyonu riskini azaltmak için CMV seronegatif veya lökosit azaltılmış kan ürünleri

almalıdır. Bu ortamda, diğer faktörler (HLA eşleşmesi vb.) aynı ise verici olarak CMV-seronegatif olanlar tercih edilir. Hem alıcı hem de verici CMV seronegatif ise , + 100 güne kadar klinik olarak (Uzun süreli ateş, gastrointestinal sistem (GİS) semptomları, beklenmedik sitopeni vb.) ve aylık CMV DNA PZR ile takip edilmelidir. Alıcı veya vericinin CMV seropozitif olması halinde, + 100 güne kadar haftalık CMV DNA PZR istenmelidir. GVHH gelişmeyen hastalarda CMV enfeksiyonunu takiben 3 ay boyunca haftada bir, daha sonra 3 ay boyunca iki haftada bir, GVHH varlığında CMV enfeksiyonunu takip eden 1 yıl boyunca haftalık CMV DNA PZR istenmelidir. Preemptif tedavi tipik olarak CMV DNA PZR pozitifliği (veya antijenemi) tespit edildikten sonra başlatılır. CMV enfeksiyonu için preemptif tedavi başlatılırsa profilaktik asiklovir kesilmelidir (169). CMV organ tutulumu düşündüren bulguların olmaması durumunda ve düşük kopya CMV-PZR pozitifliğinde oral valgansiklovir preemptif tedavi olarak önerilir. Preemptif valgansiklovir, kantitatif PZR tahlilleri ard arda iki hafta negatif oluncaya kadar indüksiyon dozunda, daha sonra 2 hafta boyunca idame dozunda verilir (Tablo VI). CMV viral yükü 14 günlük valgansiklovir tedavisinden sonra artmaya devam ederse, indüksiyon dozunda IV gansiklovir başlanmalıdır. Tablo VII’de gansiklovir tedavisinin renal doz ayarı özetlenmiştir. Gansiklovir tedavisi altında viral yük artmaya devam ederse gansiklovir direncini araştırmak gereklidir. Gansiklovir direnci şüphesi yüksekse veya görme kaybı riski var ise ampirik olarak foskarnet başlanabilir (169).

Tablo VI. Valgansiklovir Tedavisinin Renal Doz Ayarlaması

GFR	Normal böbrek fonksiyonlar	Böbrek hasarı			
		40–59 mL/dak	25–39 mL/dak	10-24 mL/dak	<10 mL/dak (hemodiyaliz)
İndüksiyon	900 mg günde iki kez	450 mg günde iki kez	450 mg/gün	450 mg gün aşırı	Önerilmez
İdame	900 mg/gün	450 mg/gün	450 mg gün aşırı	450 mg haftada 2 kez	Önerilmez

Tablo VII. Gansiklovir Tedavisinin Renal Doz Ayarlaması

GFR	Normal böbrek fonksiyonlar	Böbrek hasarı			
	≥ 70 mL/ min	50–69 mL/min	25–49 mL/min	10-24 mL/min	<10 mL/min (hemodiyaliz)
İndüksiyon Gansiklovir	5 mg/kg IV (12 saatte bir)	2.5–5 mg/kg IV (12 saatte bir)	2.5 mg/kg IV (24 saatte bir)	1.25 mg/kg IV (24 saatte bir)	1.25–2.5 mg/kg IV haftada 3 gün diyaliz günlerinde
İdame Gansiklovir	5 mg/kg IV (24 saatte bir)	2.5 mg/kg IV (24 saatte bir)	1.25 mg/kg IV (24 saatte bir)	0.625 mg/kg IV (24 saatte bir)	0.625 mg/kg IV haftada 3 gün diyaliz günlerinde

2.8.2.3. Antibakteriyel Profilaksi

7 günden uzun süren mutlak nötropenilerde florokinolon profilaksisi düşünülmelidir (180). Hem levofloksasin hem de siprofloksasin bu endikasyon için makul seçeneklerdir, ancak levofloksasin mukozit ile ilişkili viridans grubu streptokok enfeksiyonu riski yüksek olan durumlarda bir avantaj sunar. Nötrofil sayısı iki gün üst üste $500/\text{mm}^3$ olana kadar veya ilk nötropenik ateşe kadar profilaksiye devam edilir. Ateş varlığında kültür örnekleri alındıktan sonra hastane florası göz önüne alınarak uygun intravenöz (IV) antibiyoterapi başlanmalıdır.

Hasta oral ilaçları tolere edemezse (mukozit varlığı vb), kinolonların IV formu tercih edilmelidir. Kanıtlı bir kinolon alerjisi veya intoleransı durumunda, IV sefepim kullanılabilir.

2.8.2.4. Antifungal profilaksi

HKHN sonrası fungal enfeksiyonlar için verilen profilaksilerin amacı organ tutulumu ile giden invazif fungal enfeksiyonların (İFİ) engellenmesidir. 2010 yılında yayınlanan ‘TRANSNET’ çalışmasında ABD’de 23 merkezdeki HKHN sonrası İFİ gelişen hastalar değerlendirilmiştir. Çalışmada İFİ olgularının %43’ü Aspergillus, %28’i ise Candida enfeksiyonu ve otolog kök hücre naklinde %1.2, AHKHN’de tam uyumlu nakillerde %5.8, uyumsuz nakillerde ise %8.1, akraba dışı nakillerde %7.7 bulunmuştur (181). AHKHN’nde fungal enfeksiyon riski hem erken hem de geç dönemde görülebilir. Erken dönemde daha çok nötropeni ile ilişkili iken geç dönemde GVHH ile ilişkilidir. AHKHN’de 0. günde 400 mg oral/IV flukonazol başlanmalı ve MA olmayan nakiller için + 75 güne veya MA nakiller için + 100 güne kadar devam etmelidir (169). Steroid tedavisi alanlarda profilaksi uzatılmalıdır. Flukonazol profilaksisi (karaciğer enzimlerinde artış, kanıtlı alerji veya önemli ilaç

etkileşimleri varsa) alternatifi olarak bir ekinokandin (örn. günde 100 mg IV mikafungin) veya düşük doz lipozomal amfoterisin B ürünleri (örn. haftada üç kez 3 mg/kg) verilebilir. GVHH tedavisi veya diğer endikasyonlar (örn. yaygın alveoler kanama, vb.) için nakilden sonra yüksek doz steroid alan hastalarda (≥ 0.4 mg/kg/gün metilprednizolon eşdeğeri), ideal olarak posakonazol ile profilaksi önerilir (Tablo VIII) (182–184). Nakil öncesi invazif aspergilloz (İA) öyküsü olan hastalar, küflere karşı da etkinliği olan bir ajanla (örn. vorikonazol veya posakonazol) profilaksi almalıdır. Oral alım yetersizse posakonazol profilaksisi tercih edilmelidir (169).

Tablo VIII. HKHN sonrasında Azol Profilaksisi

İlaç	Erişkin dozu	Açıklamalar
Flukonazol	400 mg po ya da IV	
Posakonazol	İlk gün 300 mg günde iki kez, idame 300 mg po QD (tablet) 200 mg po günde 3 kez (süspansiyon)	Emilimini en üst düzeye çıkarmak için yemeklerle beraber alınmalı ve proton pompası inhibitörü/H ₂ -bloker tedavisi almamalı
Vorikonazol	6 mg/kg IV 12 saat arayla (yükleme dozu), oral idamede ağırlığa dayalı dozlama: <40 kg: 100 mg günde iki kez 41–50 kg: 200 mg günde iki kez 51–60 kg: 250 mg günde iki kez > 60 kg: 300 mg günde iki kez (oral için maksimum 50 mg'a kadar, maksimum doz 300 mg günde iki kez)	Aç karına Emilimi artar

2.8.2.5. Pneumocystis Jiroveci Profilaksisi

Pneumocystis jiroveci, immün yetmezliği olan hastalarda, özellikle AHKHN alıcıları arasında ciddi pnömoniye neden olan atipik bir mantardır, artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (194, 195). Pneumocystis jiroveci pnömonisi (PCP) profilaktik rejimlerin etkinliği nedeniyle nadir bir fırsatçı enfeksiyon haline gelmiştir (187). Tüm HKHN alıcıları PCP'ne

karşı profilaksisi almalıdır. Standart profilaksi haftada iki/üç kez trimetoprim/sülfametoksazol tabletin günde iki kez alınmasıdır (188). Kanıtlı ilaç allerjisi olması halinde veya kemik iliği rezervi sınırlı olan hastalarda alternatif olarak dapson günde 100 mg oral başlanabilir (189). Dapson profilaksisi başlanmadan önce glukoz-6-fosfat dehidrojenaz seviyesi kontrol edilmeli ve uzun süreli kullanım gerekiyorsa methemoglobinemi için izlenilmelidir (190). Ayrıca alternatif olarak pentamidin 4 mg/kg IV veya 300 mg nebül olarak 4 haftada bir veya atovakuon 750 mg günde iki kez uygulanabilir (198, 200). PCP profilaksisi, otolog alıcılar için toplam 6 ay boyunca ve allojenik alıcılarda tüm immünsüpresif tedavinin kesilmesine kadar devam etmelidir (169).

2.8.2.6. Viral Hepatitler

Hepatit B virüsü (HBV) enfekte olan hastalara (HBV yüzey antijeni ve / veya HBV DNA pozitif) HR öncesi lamuvidin, entekavir ya da tenefovir tedavisi başlanmalıdır (178, 201). Tedavi ile birlikte karaciğer enzimleri ve HBV DNA takibi yapılmalıdır. Antiviral tedaviye, otolog alıcılarda nakilden sonra en az 6 ay ve allojenik alıcılarda immünsüpresif tedavinin kesilmesini takiben en az 6 ay devam edilmelidir. Nakil öncesinde hepatit C virüsü (HCV) enfekte olan (HCV RNA pozitif) hastalar, endike olduğunda karaciğer biyopsisi dikkate alınarak, altta yatan siroz kanıtı açısından Hepatoloji Bilim Dalı ile birlikte değerlendirilmelidir. Siroz veya hepatik fibrozu belgelenmiş hastalar, CY veya TBI içermeyen HR almalıdır, çünkü bu rejimler ile VOH riski artar. Hepatit A seroprevalansı toplumdan topluma değişmektedir. Tek başına anti-HAV IgG pozitifliğinin nakil üzerine olumsuz bir etkisi yoktur. Taramalarda alıcıda anti-HAV IgM pozitifliği varsa MA HR sonrasında VOH riski artacağından nakil ertelenmelidir. Vericide anti-HAV IgM pozitifliği varsa alıcıya bulaş riski ve artmış mortalite nedeni ile nakil ertelenmelidir. Hepatit A'lı kişi ile temas eden ve hepatit A hastalığı şüpheli olan alıcılara maruziyet sonrası Hepatit A Ig kullanılmalıdır (180).

2.9. Engraftman ve Kimerizm

2.9.1. Engraftman

HKHN sonrası kalıcı verici hematopoezinin kurulması, hematopoetik kök hücrelerin engraftmanına bağlıdır. Engraftman, miyeloid seri, eritroid seri ve trombosit engraftmanı olarak üç ayrı başlıkta incelenir. Nötrofil sayısının ard arda 3 gün $500/\text{mm}^3$ üzerinde olduğu dönemde ilk gün nötrofil engraftman günü olarak tanımlanır. Trombosit engraftman günü ard

arda 7 gün trombosit sayısının $20.000/\text{mm}^3$ üzerinde olduğu dönemdeki ilk gündür (192). Transfüzyon desteği olmadan en az 8 gr/dL'lik hemoglobin (Hgb) seviyesi, eritroid hücre engraftmanı için kabul edilen sınırdır. Primer graft yetmezliği, bu eşik değerlerin +28. günden sonraki herhangi bir zamanda elde edilememesi olarak tanımlanır. Sekonder (geç) graft yetmezliği başlangıçta engraftman kriterlerini karşılayan ancak daha sonra en az iki hücre grubunda graft fonksiyonunu kaybeden hastalarda ortaya çıkar. Sekonder graft yetmezliği nedenleri arasında; rezidüel hasta immünitesi, persistan veya progresif malignite, düşük verici kök hücre sayısı, ilaç yan etkileri, enfeksiyon veya GVHH ile ilişkili graft reddi bulunur. Bir otolog nakilden sonra kalıcı engraftmanın tek belirleyicisi kök hücre sayısıdır ve engraftman başarısızlığı son derece nadirdir. AHKHN'nde engraftman oluşmasında hasta ile verici arasındaki HLA uyumu, transplant edilen T hücre ve total kök hücre miktarı önemlidir. Geçmişte TCD nakillerde yüksek graft yetmezliği olduğu görülmüştür. Periferik kan kullanılarak yapılan AHKHN'nde kemik iliği kullanılarak yapılan nakillere göre 5-10 kat daha fazla CD34+ kök hücre sağlanabilmektedir. Bu uygulamanın kullanılmasıyla birlikte graft yetmezliği oranı giderek azalmaktadır.

2.9.2. Kimerizm

Kimerizm, bir organizmada birden fazla zigottan köken alan hücrenin birlikte bulunması durumudur. AHKHN sonrasında verici ve alıcı hücrelerinin ayırımında, graft kinetiğinin belirlenmesinde ve hastalık nüksünün öngörülmesinde önem taşımaktadır. İYHR ile yapılan AHKHN'de, alıcı hematopoezi tam eradike olmayabilir. Sonuç olarak, hastaların önemli bir yüzdesi nakilden sonraki birkaç ay boyunca tam verici hematopoezine dönüşmeden önce karışık verici/alıcı hematopoetik kimerizmi gösterir (112, 203). AHKHN'den sonra herhangi bir dönemde verici T hücre kimerizminin %5'in altına düşmesi sonucunda graft yetmezliği ortaya çıkar. Verici T hücresi kimerizmi %5-95 arasında olduğunda "karışık kimerizm" olarak adlandırılmaktadır. Verici kimerizminin %95 veya üzerinde olması "tam kimerizm" olarak tanımlanır.

2.10. Aşılama

HKHN sonrası antijene özgü oluşan antikorlarda bir düşüş olmakta ve bu nedenle hasta enfeksiyonlara açık hale gelmektedir. Alıcı yeniden aşılanmadığında allojenik veya otolog HKHN'nden sonraki 1-10 yıl içinde aşı ile önlenabilir hastalıklara özgü antikorlarda (örneğin, tetanoz, çocuk felci, kızamık, kabakulak, kızamıkçık) düşüş görülür (194). Genel olarak HKHN uygulanan kişiler nakil öncesi aşılama ve vericinin aşılanma öyküsünden

bağımsız olarak “hiç aşılanmamış” olarak kabul edilirler (180, 194, 195). HKHN alıcılarının aynı yaştaki sağlıklı bireylere kıyasla enfeksiyon riski arttığı ve enfeksiyonların bazıları yaşamı tehdit edecek boyuta gelebileceği için, bu durum ancak aşılama ile önlenabilir (196). Hastaların %30-100’ü nakilden 1 yıl sonra spesifik humoral bağışıklığı kaybeder (197–200). Tüm HKHN hastaları için belirlenmiş rutin bir aşı programı yoktur, her merkez kendi aşılama programını oluşturmaktadır (17). Nakil öncesi aşılama, uzun süreli bağışıklığı korumak için etkili değildir. Hastaların çoğu HKHN sonrası bağışıklıklarını kaybedecektir. Canlı aşılardan kök hücre toplamasından önceki 4 hafta içinde yapılması önerilmemektedir. Vericinin, alıcıya karşı risk oluşturmaması için aşılanması önerilmemektedir (195). Genel bir kural olarak, nakilden geçen süre arttıkça aşıya yanıt oranı arttığı için nakilden 12 ay sonra uygulama daha iyi yanıtlarla ilişkilidir. Uluslararası aşılama konsensus önerileri Tablo IX’da özetlenmiştir (204, 207).

Çalışmalarda çeşitli aralıklar kullanıldığından, dozlar arasında spesifik aralık önerilemez. Genel olarak, dozlar arasında en az 1 ay makul olarak kabul edilebilir. Bizim merkezimizde aşılama nakilden 1 yıl sonra uygulanmaktadır (Tablo X). Hepatit B aşılmasının 3 dozu tamamlandıktan 1 ay sonra anti-HBs testi ile antikor gelişip gelişmediği kontrol edilmelidir. GVHH veya immünsüpresif tedavinin devam etmesi özellikle polisakkarid yapıdaki aşılar için aşı yanıtında bir azalma ile ilişkilendirilmiştir. Uluslararası kılavuzlar aşı uygulaması zamanlaması için GVHH hastalarında farklı önerilerde bulunmaktadır. Uluslararası uzlaş kılavuzları, herhangi bir şiddet derecesinde devam eden aktif veya kontrol altında kronik GVHH olan hastalarda canlı olmayan aşılarda aşılamanın ertelenmemesini önermektedir (194). Bizim merkezimizde GVHH hastalarında uygulanan aşılama takvimi Tablo XI’de özetlenmiştir. Bununla birlikte, kronik GVHH’nda Uluslararası Klinik Uygulama Konferansı, GVHH hastalarında aşılamanın ertelenmesini önermektedir; hastalar üç ajanlı immünsüpresif tedavi veya bir kombinasyon tedavisinin parçası olarak vücut ağırlığına göre >0.5 mg/kg prednizolon veya eşdeğeri bir tedavi alıyorsa aşıya daha iyi bir antikor yanıtı oluşması için immünsüpresif tedavinin ikili tedaviye veya vücut ağırlığının <0.5 mg/kg prednizonuna dozuna düşene kadar ertelenmesi önerilmektedir (201). Sonuç olarak aşılama 3 aydan fazla ertelenmemelidir ve bu durum herhangi bir şiddet derecesinde devam eden aktif veya kontrol altında kronik GVHH olan hastalar için geçerlidir (201).

2.10.1. İnfluenza Aşılması

İnfluenza enfeksiyonu sık görülen bir enfeksiyon olup HKHN yapılan hastalarda antiviral tedaviye rağmen alt solunum yolu enfeksiyonuna sebep olabilir ve böylece mortaliteye sebep olur (202–204). 2009 yılında H1N1 pandemisinde HKHN sonrası gelişen influenza olgularında mortalite %6 olarak saptanmıştır (204). Nakilden 6 ay sonra trivalan influenza aşısı ile aşılanmış 177 hasta içeren bir çalışmada koruyuculuk gösterilmiştir (205). Lenfopeni, hipogamaglobulinemi, GVHH, immünsüpresifler ve rituksimab tedavisi aşı yanıtını olumsuz etkilemektedir. Aynı zamanda influenza nakilden yıllar sonra da ağır seyredebilmektedir. Bu yüzden tüm HKHN yapılan hastalar inaktif influenza aşısı ile her yıl aşılanmalıdır.

2.10.2. Pnömonokok Aşılması

AHKHN sonrası erken ve geç pnömonokok enfeksiyonu insidansı sırasıyla 2.03/1000 ve 8.63/1000'dir. Nakil sonrası pnömonokok enfeksiyonu görülme sıklığı yıllık 8.2/1000 iken, kronik GVHH olanlarda bu oran 20.8/1000 olarak saptanmıştır (206). Mortalite ise %11-21 arasında değişmektedir (207). Sonuç olarak, *S. pneumoniae*, özellikle allojenik nakil yapılan hastalarda ve GVHH olan hastalarda nakil sonrası geç morbiditenin önemli bir nedenidir. Polisakkarid (PPSV23) ve konjuge (PCV13) aşı olmak üzere iki tür pnömonokok aşısı bulunmaktadır. PPSV23 ile özellikle kronik GVHH varlığında aşılama 12. aydan önce yeterli antikor yanıtı oluşturmamaktadır (208–210). PCV13 ile nakil sonrası 3-6. aydan sonra aşılama başlanması ve toplam 3 doz PCV13 aşılamasından sonra daha fazla serotipi kapsamak amacıyla 12. Aydan sonra PPSV23 ile rapel önerilmektedir.

2.10.3. Haemophilus İnfluenza Aşılması

Haemophilus influenza, nakilden hemen sonra kapsüler antikorların koruyucu titrede olmaması nedeniyle pnömoni, sinüzit ve bakteremiye neden olabilir (211). 'ECIL' (Lösemideki Enfeksiyonlarda Avrupa Konferansı) grubu, HKHN'den 3 ay sonra 1 aylık aralıklarla üç doz Hib aşısı veya HKHN'nden 6 ay sonra toplam aşı sayısını azaltmak için alternatif olarak üç doz kombine difteri-boğmaca-tetanoz-Hib (DTP-Hib) aşısı önermektedir (207).

2.10.4. Difteri, Tetanoz, Boğmaca Aşılması

Difteri ve tetanoz aşıları genellikle birlikte bulunur. Difteri toksoid oranına göre eğer azaltılmamışsa TD; azaltılmış ise Td olarak adlandırılır. Yüksek dozlarda difteri toksoid

içeren aşilar, yan etki riskinin artması nedeniyle sağlıklı yetişkinler için önerilmemesine rağmen, bu aşilar, AHKHN'nden sonra düşük doz (Td) toksoid aşılarından daha iyi koruma sağlayabilir. Bu nedenle, her yaş için TD aşıları önerilmektedir (212). 'ECIL grubu', HKHN'nden 6 ay sonra 1-2 ay arayla üç doz difteri-tetanoz aşısı önermektedir (218).

2.10.5. Hepatit B Aşılması

Vericinin daha önce HBV'ne karşı bağışıklık kazanmış olması veya alıcının nakilden önce aşılanmış olması hastayı HKHN sonrası korunmamakla beraber alıcıların yarısı işleminden sonraki 6 ay içinde antikorlarını kaybetmektedir ve % 90'ında 5 yılda HBV'ne karşı koruyuculuk kalmamaktadır. Nakil öncesi koruyucu antikor yanıtı olsun olmasın nakil sonrası HBV'e karşı antikor titresini 10 İU/mL'nin altına düşen bireylerde 6. aydan itibaren toplam 3 doz aşılaması önerilmektedir (194).

2.10.6. Canlı Aşılar

Genel kural olarak, tüm canlı aşılar kontrendikedir. Oral polio aşısı, BCG, oral tifo, herpes zoster aşısı, intranazal influenza aşısı, oral rotavirüs aşısı uygulanmamalıdır. İstisna olarak sarıhumma, kızamık, kızamıkçık, kabakulak ve suçiçeği gibi canlı-atenue aşılar ise nakil sonrası herhangi bir immünsüpresif ajan kullanılmıyorsa ve GVHH hastalığı yoksa 24. aydan sonra yapılabilir, ancak daha önce uygulanmaları kontrendikedir (205, 206, 218).

2.10.7. Diğer Aşılar

Human papilloma virüs (HPV) aşıları özellikle 11-26 yaş arası kadınlara nakil sonrası 6-12. aydan sonra 3 doz şeklinde uygulanabilir (205, 206, 218).

Tablo IX. Uluslararası Aşılama Konsensus Önerileri

Aşı	Doz Sayısı	HKHN Sonrası Aşı Yapılma Zamanı	Kanıt Düzeyi
İnfluenza (inaktif)	1 2 (9 yaşından küçük çocuklar veya HKHN'nden altı aydan az süre olanlar) (CIII)	4-6 ay Yıllık, ömür boyu mevsimsel aşılama	AII
• Kızamık	1 (Çocuklarda 2 doz)	24 ay	AII (Çocuklar) BII (Seronegatif erişkinler)
• Kabakulak			CIII
• Kızamıkçık (Seronegatif, gebelik potansiyeli olan kadınlar)			BIII
Hepatit B aşısı (Ülkedeki genel toplumsal önerilere göre hareket edilir)	3	6-12 ay	BII
Human papilloma virüsü (HPV)	Ülkedeki genel toplumsal önerilere göre hareket edilir		CIII
İnaktif Polio	3	6-12 ay	BII
Konjuge Pnömonokok (PCV 13)	3	3-6 ay	BI
-Polisakkarid pnömonokok aşısı (PPSV23)	1	Son PCV'den 6 ay sonra	BII
-GVHH durumunda, bu 4. doz için PPSV23 yerine PCV 13 kullanın	1		CIII
Konjuge Meningokok (Ülkedeki genel toplumsal önerilere göre hareket edilir)	1	6-12 ay	BII
Konjuge Haemophilus influenzae	3	6-12 ay	BII
Difteri-tetanoz (Td yerine DT tercih edilir)	3	6-12 ay	BII
Boğmaca (aselüler) (Tdap yerine DTaP tercih edilir)	3	6-12 ay	CIII

Tablo X. Merkezimizde Uygulanan Aşılama Takvimi

Nakilden 12 ay sonra	13 ay sonra	14 ay sonra	17 ay sonra	19 ay sonra	24 ay sonra
Konjuge Pnömonokok Aşısı		Konjuge Pnömonokok Aşısı	Konjuge Pnömonokok Aşısı		Polisakkarid Pnömonokok Aşısı
İnaktif Polio, Difteri, Boğmaca, Tetanoz, H.influenza Aşısı		İnaktif Polio, Difteri, Boğmaca, Tetanoz, H.influenza Aşısı	İnaktif Polio, Difteri, Boğmaca, Tetanoz, H.influenza Aşısı		
Meningokok Aşısı					
	Hepatit B aşısı (HbsAg, anti-HBs, anti-HbcIgG negatif ise)	Hepatit B aşısı		Hepatit B aşısı	
					MMR (Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak Aşısı)
İnfluenza A (inaktif)	Yılda bir ömür boyu devam edilmelidir				

Tablo XI. Kronik GVHH Olgularında Kullandığımız Aşılama Takvimi

İnfluenza A (inaktif): Nakilden 12 ay sonra, yılda bir ömür boyu devam edilmelidir
Konjuge Pnömonokok Aşısı: Nakilden 12 ay, 14 ay, 17 ay sonra
Polisakkarid Pnömonokok Aşısı: Nakilden 24 ay sonra, ardından 5 yılda bir
Hepatit B aşısı (HbsAg, anti-HBs, anti-HbcIgG negatif ise): Nakilden 13, 14 ve 19 ay sonra
H.influenza Aşısı: Nakilden 24 ay sonra, 72 ay sonra

2.11. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Sonrası Erken Dönem Komplikasyonlar

2.11.1. Akut GVHH

Akut GVHH, HKHN sonrası 100 gün içinde cilt, karaciğer ve gastrointestinal inflamasyon gelişimi ile karakterize bir sendromdur. Akut GVHH'nın özellikle İYHR kullanılarak yapılan AHKHN sonrası 100.günden sonra gelişebileceği hatta kronik GVHH'nın akut GVHH'ndan önce ortaya çıkabileceği bilinmektedir. O nedenle tanı sırasındaki zamanlamadan ziyade klinik belirtiler ve histolojik bulgular ile ayırımının yapılması önerilir (213). Akut GVHH, AHKHN'nin en ciddi ve zorlu komplikasyonlarından biri olmaya devam etmektedir. Akut GVHH gelişebilmesi için graft immünolojik olarak yeterli hücreler içermelidir, alıcı vericide bulunmayan doku antijenlerini bulundurmamalıdır ve alıcı, nakledilen hücrelere karşı etkili bir cevap oluşturmayacak şekilde immünolojik olarak baskılanmalıdır (214). Akut GVHH gelişimi için en önemli risk faktörü, verici ve alıcı arasındaki HLA uyumsuzluğunun derecesidir. HLA tam uyumlu kardeş vericiye kıyasla HLA tam uyumlu akraba dışı vericiden nakil yapılması akut GVHH insidansını arttırmaktadır. Minör doku uyumluluk kompleksindeki antijenlerinde artan uyumsuzluk veya fenotipik olarak eşleşen majör doku uyumluluk kompleksinde tanınmayan farklılıklar ile ilişkili olduğuna inanılmaktadır (215). Akut GVHH gelişimi için diğer risk faktörleri arasında HR yoğunluğu, TBI kullanımı ve graft kaynağı yer alır. Profilaktik rejimlerin kullanımına bağlı olarak uyumlu kardeş vericilerden nakil yapılan hastalarda grade 2-4 akut GVHH olasılığı %20-40'dır (216). Akraba dışı vericilerden nakil yapılan hastaların ise %30-50'sinden fazlasında akut GVHH görülebilir (228, 229). Ağır akut GVHH (grade 3-4), akraba vericiden nakil yapılan hastaların %20'sinden fazlasında görülmekle beraber akraba dışı vericilerden nakil yapılan hastaların ise %35'inden fazlasında ortaya çıkar (228, 229). Alıcının yaşının artması da akut GVHH için risk faktörü olarak kabul edilir (219). İYHR, doku hasarı ve sitokin salınımını daha az ortaya çıkardığı için daha düşük oranda akut GVHH'na neden olur.

Akut GVHH'nda en sık tutulan organ cilttir. Akut GVHH hastalarının %75'inde cilt tutulumu görülmekle beraber %44'ünde tek bulgudur (220). Cilt GVHH tipik olarak yüz, boyun, avuç içi ve ayak tabanlarını içeren makülopapüler döküntü olarak ortaya çıkar. Bazen eritroderma tarzında tüm vücudu etkileyebilir. Ağır olgularda büllöz tutulum gelişebilir. Histolojik bulguları arasında dermal kriptaların tabanında apoptoz, diskeratoz bulunmakla beraber perivasküler alanda veya diskeratotik keratinositlere bitişik olarak lenfosit infiltrasyonu görülebilir.

Akut GVHH’nda ikinci en sık görülen tutulum yeri GİS’dir (220). Üst GİS tutulumunda bulantı, kusma, anoreksi, kilo kaybı, alt GİS tutulumunda abdominal kramp, kanlı veya kansız ishal ortaya çıkabilir. Bazı olgularda her iki sistem birden etkilenebilir. GİS tutulumlu akut GVHH, nakilden birkaç hafta sonra kemoradyoterapi etkisine benzer şekilde belirtiler ortaya çıkarabildiği için ayırım yapmak güçtür. Üst GİS tutulumu olan akut GVHH’nın semptomları hafif olabildiği ve nakil sonrasında anoreksi ve bulantı spesifik olmayan semptomlar olduğu için muhtemelen yetersiz tanı almaktadır. Üst GİS tutulumlu akut GVHH, düşük doz kortikosteroide dramatik yanıt verdiği için tanı konulması klinik olarak oldukça önem arz eder. Alt GİS tutulumlu akut GVHH, AHKHN’nin daha ciddi bir komplikasyonudur. Distal ileum ve kolon tutulumunda sulu ishal, kanama, karın ağrısı ve ileus gelişebilir. Dışkı genellikle yeşil renkli, mukoid ve suludur. Bu hastalarda ağrı ve kanama ile birlikte günde birkaç litreye varabilen ciddi ishal görülebilir. Akut GVHH ishali, epitel hasarına bağlı sekretuar bir ishaldir ve tipik olarak 24 saat devam eder. Alt GİS tutulumlu akut GVHH şüphesi olan hastalar mümkün olan en kısa sürede endoskopik değerlendirmeye alınmalı ve biyopsi yapılmalıdır. +20. günden önce ortaya çıkan akut GVHH ile MA HR ilişkili GİS hasarını endoskopik veya histolojik olarak ayırmak genellikle zordur. Mukozal erozyon endoskopik bir bulgudur ve kötü prognozla ilişkilidir (221). Gastrik, antral ve rektal biyopsilerde kriptaların tabanında apoptotik hücrelerin görülmesi ve lenfositik infiltrat varlığı önemli tanısal özelliklerdir.

Akut GVHH’nda en az etkilenen organ karaciğerdir. Akut GVHH’nda karaciğer %20’den az tutulur (220). Sıklıkla bilirubin ve alkalen fosfataz (ALP) düzeyleri yükselmesine rağmen akut hepatitik düzeyde transaminaz artışı da gözlenebilir. Karaciğer biyopsisi tanı için temel olmasına rağmen günümüzde invaziv işlem riskinin yüksek olması nedeniyle biyopsi yapılması fazla tercih edilmemektedir. Karaciğer tutulumlu akut GVHH ilişkili en yaygın histolojik bulgu safra kanalı hasarı ve kolestaz ile sonuçlanan safra kanalı kaybıdır (222). Ayrıca portal bölgede lenfositik infiltrasyon ve perikolanjit görülebilir.

Akut GVHH için ilk basamak tedavi kortikosteroidlerdir. Kortikosteroidler lenfolitiktir ve inflamatuvar sitokin salınımını azaltır. Diğer tedavi ajanlarının kortikosteroidlere üstünlüğü gösterilememiştir (223). Akut GVHH evrelemesi önemlidir. Glucksberg tarafından tasarlanan kriterler günümüzde halen yaygın olarak kullanılmaktadır (235, 236) Bu evreleme sistemi prognozun güvenilir bir göstergesidir ve tedavi yoğunluğunu belirler. Tablo XII’da modifiye Seattle Glucksberg kriterleri özetlenmiştir (225).

Tüm vücut yüzeyinin %50'sinden azını içeren cilt tutulumlu akut GVHH (evre 1 veya 2, grade 1 akut GVHH) sadece topikal glukokortikoidler ile tedavi edilebilir. Sistemik tedavi gerektiren akut GVHH için standart birinci basamak tedavi, 1-2 mg/kg/gün dozunda metilprednizolon veya prednizondur. Daha yüksek dozlarda metilprednizolon, grade III ile IV akut GVHH'na progresyonu önlememekle birlikte OS'ı etkilemez (226). Grade 2-4 akut GVHH için başlangıç dozu 2 mg/kg/gün metilprednizolon olarak önerilir (237, 238). Bu dozda 7-14 gün kullanıldıktan sonra doz dereceli olarak azaltılmalıdır. Hafif üst GİS tutulumlu akut GVHH'nda 1 mg/kg/gün dozunda kortikosteroidin yeterli olduğu ve daha yüksek dozların uzun süreli yanıtı arttırmayıp enfeksiyon riskinde artışa neden olduğu bilinmektedir. Glukokortikoidlerle birinci basamak tedaviden sonra hastaların %50'sinden daha azında akut GVHH'nın tam iyileştiği bilinmektedir. Glukokortikoide dirençli akut GVHH tanılı olgularda uzun süreli OS olasılığı düşüktür (228). Tedavi genellikle bulgu ve semptomların tamamen kaybolmasına kadar sürdürülür.

Glukokortikoid tedavisine refrakter akut GVHH olan hastalar için standart ikinci basamak tedavi yoktur. Steroide cevabın beklenenden az olduğu durumlarda immünsüpresifler kullanılabilir. ATG en iyi bilinen ajanlardan biridir. Cilt tutulumlu akut GVHH tanılı bazı hastalar ekstrakorporeal fotofereze (EKF) yanıt vermektedir. Mezenkimal kök hücreler, MMF ve TNF blokajını da içeren farklı tedaviler akut GVHH'nın ilk basamak tedavisinde glukokortikoidlerle kombine edilmesine rağmen bu kombinasyonların tek ajan kullanılan kortikosteroidten daha üstün olmadığı kanıtlanmıştır (229). Randomize çalışmalarda daklizumab, inolimomab, CD5 spesifik immunotoksin ve infliksimab tedavilerinin kortikosteroidlerle birlikte kullanılmasının ek fayda sağlamadığı gösterilmiştir (229-233).

AHKHN uygulanan tüm hastalar GVHH için profilaksi gerektirir. MA AHKHN'de en sık kullanılan rejim, genellikle +1, +3, +6 ve +11. günlerde verilen kısa süreli MTX ile bir kalsinörin inhibitörünün (CSA veya TAK) kombinasyonudur (234). Standart CSA/MTX GVHH profilaksisine karşı yapılan randomize bir klinik çalışmada, ATG alan hastalarda daha düşük akut ve kronik GVHH oranları bildirmesine rağmen, NİM ve OS'da farklılık gözlenmemiştir (235).

Tablo XII. Modifiye Seattle Glucksberg kriterleri

EVRE	Cilt	Karaciğer	GİS
0	GVHH döküntüsü yok	Bilirubin<2 mg/dl	<500 ml/gün sulu dışkılama veya persistan kusma
1	VYA'nın %25'inden az makülopapüler döküntü	Bilirubin:2-3 mg/dl	500-999 ml/gün sulu dışkılama veya üst GİS biyopsi bulgusuyla birlikte persistan kusma, bulantı veya anoreksi
2	VYA'nın %25-50'sinde makülopapüler döküntü	Bilirubin:3.1-6 mg/dl	1000-1500 ml/gün sulu dışkılama
3	VYA'nın %50'sinden fazla makülopapüler döküntü	Bilirubin:6.1-15 mg/dl	Günde 1500 ml'den fazla sulu dışkılama
4	Generalize eritroderma ve büllöz formasyon	Bilirubin >15 mg /dl	Ciddi karın ağrısı (ileusla birlikte veya tek başına)
DERECE			
1	Evre 1-2	Yok	Yok
2	Evre 3 veya	Evre 1 veya	Evre 1
3	-	Evre 2-3 veya	Evre 2-4
4	Evre 4 veya	Evre 4	-

2.11.2. Enfeksiyonlar

HKHN sonrası görülen enfeksiyonlar, nakil başarısını etkileyen önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden biridir. Temel prensip, tüm bakteriyel, fungal ve viral enfeksiyonların önlenmesi, hızlı tanı ve tedavidir. Bu temel ilkeler geniş kabul görse de, bunları uygulamak için izlenen strateji, nakil hekimleri ve merkezleri arasında büyük farklılıklar göstermektedir. Enfeksiyonun ortaya çıkmasını belirleyen faktörler, nötropeni, nakil sonrası immünsüpresyon ve steroid tedavisi gerektiren akut veya kronik GVHH'dır. Nötropeni süresi, HR ilişkili oral ve GİS mukozitinin ağırlığı, nötrofil engraftmanı öncesi dönem, erken enfeksiyonlar için risk faktörleridir. Nötrofil engraftmanı sonrası, B ve T hücresi aracılı bağışıklık yetersizlikleri devam eder ve fırsatçı enfeksiyonlara duyarlılığı artırır. Kronik GVHH, yıllarca sürebilen kronik B ve T hücresi immün yetersizlikleri ile ilişkili olmakla beraber Ig üretimi ve retiküloendotelyal fonksiyonda bozukluğa yol açabilir (236).

2.11.2.1. Bakteriyel Enfeksiyonlar

Bakteriyel enfeksiyonlar, HR'ni takip eden nütropeni döneminde yaygın görülür. Gram pozitif ve Gram negatif organizmalardan kaynaklanabilir (237). HKHN sonrası nütropenik dönemdeki ilk enfeksiyonların %90'ı bakteriyel orijinlidir. Bakteriyel enfeksiyon riskindeki artış sadece nütropeniden değil, aynı zamanda alınan rejime bağlı hasardan kaynaklanan epitelyal bütünlüğün kaybindan, bakteriyel translokasyon ve kalıcı intravenöz kateterlerin varlığından ortaya çıkar. Tedaviye cevap vermeyen hastalar için venöz kateterlerin çıkarılması gerekebilir. İlk 30 gün içinde en sık koagülaz negatif Stafilokok epidermidis ve gram negatif bakteri enfeksiyonları görülür. Acinetobacter ve Stenotrophomonas enfeksiyonları tedavi edilmesi güç ve mortalitesi yüksek olan enfeksiyonlardır. Entübe hastalarda ve uzamış nütropenisi olan hastaların yüksek ateşi olduğunda bu etkenler akla gelmelidir. Önleyici stratejiler kurumdan kuruma farklılık gösterse de, bu hastalarda antibiyotik profilaksisi sıklıkla kullanılmaktadır. Kinolon grubu antibiyotikler (örneğin, günde iki kez 500 mg siprofloksasin) ciddi gram-negatif enfeksiyon riskini azaltmak için bazı merkezler tarafından kullanılır, ancak bunu destekleyen kanıtlar kesin değildir ve uygulama, bölgesel ilaca dirençli organizmaların prevalansı ve duyarlılığı ile ilgili mikrobiyologların tavsiyesi ile yönlendirilmelidir. Hastalar, Pneumocystis jirovecii enfeksiyonunu önlemek için nütrofil engraftmanı sırasında kotrimoksazol (haftada üç günde iki kez 480 mg) almalıdır. Kortimoksazole alerjisi varsa, nebulize pentamidin (ayda 300 mg) kullanılabilir, ancak bunun Pnömosistis pnömonisinde tam koruma sağlamadığı ve bu nedenle bazı merkezlerin dapson kullanmayı tercih ettiği unutulmamalıdır. AHKHN'nde özellikle TBI içeren rejim alıcıları, Streptococcus pneumoniae ve Haemophilus influenzae gibi kapsüllü bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlar nedeniyle uzun vadeli risk altındadır. Çocukluk çağında aşılama yapılan hastalıklara karşı antikor titreleri HKHN'nden sonra azalmaktadır. Bu nedenle, özellikle AHKHN alıcılarında çocukluk aşıları ile bakteriyel bağışıklığın kazanılması önerilmektedir ve çoğu merkez nakilden 6-12 ay sonra böyle bir programa başlamaktadır.

2.11.2.2. Viral Enfeksiyonlar

Herpes virüslerle enfeksiyon, HKHN alıcılarında önemli morbidite ve mortaliteye neden olabilir. Çoğu enfeksiyon viral reaktivasyonun bir sonucudur. Viral enfeksiyonlar ve özellikle CMV enfeksiyonu, HKHN esnasında sık karşılaşılan ve ölümcül olabilen komplikasyonlardır. Enfeksiyon, latent virüsün reaktivasyonundan, verici graftından veya kan transfüzyonlarından kaynaklanabilir. Tipik olarak ilk bir aydan sonra ortaya çıkar. CMV genel popülasyonun yaklaşık %60'ında bulunan herpes virüstür, seropozitif alıcılarda veya

seropozitif vericiden nakil yapılanlarda, AHKHN'den sonra reaktif olarak asemptomatik enfeksiyona veya daha az yaygın olarak, organ hasarına (CMV hastalığı) neden olabilir. CMV primer olarak miyeloid kökenli hücrelerde latent kalır ve bu nedenle ömür boyu enfeksiyon ortaya çıkarabilir. Ciddi CMV enfeksiyonunun gelişiminde en önemli risk faktörleri, ileri hasta yaşı, verici veya alıcıda nakil öncesi CMV IgG pozitifliği, alıcı ve verici arasında HLA uyumsuzluğu, akut GVHH varlığı, HKHN sonrası immün fonksiyonların geri kazanımında gecikme olmasıdır (238). CMV, HKHN'nde en sık pnömoni ve gastrointestinal hastalığa neden olmaktadır. HKHN sonrası CMV enfeksiyonu %30 oranında görülmektedir. Bunların %50'sinin mortalitesi oldukça yüksek CMV pnömonisine neden olduğu bilinmektedir (239). Etkili profilaksiler uygulanmadan önce CMV enfeksiyonunun, CMV-seropozitif alıcıların %70'inde ve CMV-seronegatif alıcıların %32'sinde geliştiği ve NİM'nin sık görülen bir nedeni olduğu bildirilmiştir (11). Günümüzde, CMV enfeksiyonu riski taşıyan tüm AHKHN alıcıları (CMV seropozitif olan veya CMV seropozitif vericisi olanlar) CMV reaktivasyonu ve preemptif tedavi gerekliliği için izlenmektedir ve bu yaklaşım sonucunda enterit veya pnömoni gibi CMV hastalığına ilerleme riski önemli ölçüde azaltmıştır (240).

AHKHN alıcıları, nakilden sonra haftalık olarak en az +100.güne kadar plazma CMV PZR analizleri ile izlenir. Bunun sonucunda eşik değerleri aşan hastalar tedavi edilir. Bununla birlikte, enterit veya pnömoni gibi CMV hastalıkları nadiren negatif plazma CMV PZR'na rağmen gelişebilir. Sonuç olarak, CMV enterit veya pnömonisi, kan testlerinin negatif olması ile ekarte edilemez. CMV enfeksiyonları gansiklovir, valgansiklovir, foskarnet ve sidofovir ile tedavi edilmektedir. İntravenöz gansiklovir tipik olarak CMV reaktivasyonu veya doku hastalığı için ilk basamak tedavidir, ancak oral valgansiklovir preemptif tedavide gansiklovire eşit derecede etkilidir (241). Bu antiviral ilaçların en yaygın yan etkisi, genellikle G-CSF desteği gerektiren mielosüpresyondur. İntravenöz foskarnet, CMV'ün önlenmesi ve tedavisinde gansiklovir kadar etkili olmakla birlikte mielosüpresyona neden olmamaktadır (242). Ancak, foskarnet nefrotoksiktir ve uygulama öncesi ve sonrası hidrasyon gerektirir. CMV enfeksiyonu, çoğu hastada 2 haftalık tedavi sonrasında düzelir. Ancak düzelmeyen hastaların tedavi süresi uzatılmalıdır. Ardışık 2 kez CMV negatifliği gösterildiğinde tedavi kesilebilir. Akut veya kronik GVHH için immünsüpresif tedavi alan hastalar, CMV için yüksek risk altındadır.

HKHN yapılan hastalarda şiddetli mukozit ve özofajitin en sık görülen enfeksiyöz nedeni HSV enfeksiyonudur. HKHN'nden sonraki ilk 30 gün içinde yaygın olan HSV insidansı, profilaktik asiklovir kullanımı ile dramatik bir şekilde azaltılmıştır. HSV

seropozitifliği bulunan ve antiviral profilaksi almamış AHKHN hastalarının %70-80'inde virüs reaktifte olmaktadır. VZV reaktivasyonu, AHKHN'nden sonra risk altındaki hastaların %50'sinde görülür ve tipik olarak şiddetli ağrı ve dermatomal veziküller ile zona olarak ortaya çıkar. Daha az yaygın olarak, VZV reaktivasyonu döküntü yokluğunda atipik ağrı (baş ağrısı veya karın ağrısı) ile kendini göstermektedir. VZV enfeksiyonlarının yüksek doz intravenöz asiklovir ile erken tedavi edilmesi, AHKHN'nden sonra yaygınlaşmayı önlemek, aynı zamanda postherpetik nevraljinin şiddetini azaltmak için endikedir. AHKHN sırasında kullanılan yoğun immünsüpresif ve MA HR bazlı tedavi sonucu Epstein-Barr virüsü (EBV) enfeksiyonu, reaktivasyon veya kan ürünleri ile direkt inokülasyon sonucunda ortaya çıkabilmektedir.

2.11.2.3. Fungal Enfeksiyonlar

Fungal enfeksiyonlar, HKHN'ni takiben ciddi ve potansiyel olarak ölümcül komplikasyonlardır. Genellikle erken dönemde, engraftman olmadan önce gelişir. Özellikle AHKHN yapılan hastalarda ciddi takip yapılmalı ve yüksek klinik şüphe varlığında erken sistemik antifungal tedavi başlanmalıdır. Çoğu merkez nötropenik ateşin yönetiminde erken sistemik antifungal tedavi başlamaktadır. Fungal enfeksiyon gelişimi için risk faktörleri arasında HKHN sonrası uzun süreli nötropeni, GVHH tedavisi için yüksek doz kortikosteroidlerin kullanımı ve geçirilmiş mantar enfeksiyonu öyküsü bulunur. İleri yaş, splenektomi, alıcı CMV pozitifliği, TBI bazlı HR, candida kolonizasyonu, HLA uyumsuz veya akraba olmayan vericiden nakil, TCD da diğer risk faktörleridir. Mantar enfeksiyonu insidansı, coğrafi konum, yakın inşaat ve profilaktik rejimler dahil olmak üzere çeşitli faktörler nedeniyle nakil merkezleri arasında önemli ölçüde değişir. Candida ve Aspergillus en yaygın mantar patojenleri olmasına rağmen diğer organizmalar da hayatı tehdit eden enfeksiyonlara neden olabilir. Flukonazol profilaksisi, invazif ve yüzeysel Candida albicans enfeksiyonlarının insidansını azaltır ve AHKHN alıcılarında 100 günlük mortaliteyi azaltır (243). Hepatosplenik kandidiyazis veya kandidemi gelişen hastalar genellikle lipozomal amfoterisin olmak üzere sistemik antifungallerle tedavi edilmelidir. Aspergillus enfeksiyonları genellikle engraftmandan önce veya kısa bir süre sonra ortaya çıkar. En yaygın manifestasyon, tipik olarak antibiyotiğe dirençli ateş, önemli ölçüde artmış C-reaktif protein (CRP) ve anormal akciğer radyografisi veya yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (HRCT) ile sıklıkla solunumsal semptomların yokluğunda ortaya çıkan invazif pulmoner aspergillozudur. HRCT'de kavitasyon veya 'halo' işareti kanıtı olsun veya olmasın periferik nodüler gölgelerin karakteristik radyografik özelliklerinin geliştirilmesi haftalar sürebilirken,

herhangi bir önemli pulmoner infiltratın varlığı *Aspergillus* enfeksiyonu olasılığını önemli ölçüde artırır ve lipozomal amfoterisin veya vorikonazolün tedavisinin başlanması için endikasyondur.

Fungal enfeksiyonlar için 2002 yılında Avrupa Kanseri Tedavi ve Araştırma Birliği (EORTC) ve Ulusal Allerji ve Enfeksiyon Hastalıkları Enstitüsü (NIAID) Mantar Enfeksiyonları Çalışma grubunun (MSG) oluşturduğu klinik ve epidemiyolojik araştırmalarda kullanılmak üzere İFİ için standart tanımlamalar yapılmıştır. Bu tanımlamalar 2008 yılında yeni ilaç ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesi için yenilenmiştir. HKHN uygulanan hastalarda ve malignite hastalarında İFİ tanısı için üç olasılık düzeyi belirlenmiş; kanıtlı, olası ve şüpheli İFİ olarak sınıflandırılmıştır (244).

Kanıtlı İFİ tanısı mantarın dokuda histolojik inceleme veya kültür örneklerinde üretilmesi esasına dayanır. *C. neoformans* için ise kanıtlı İFİ tanısı BOS'da kapsül antijeni gösterilmesi veya BOS'da çini mürekkebi boyama yöntemiyle konur. Olası ve şüpheli İFİ tanısı için üç kriter incelenmelidir. Bunlar hastanın riskini belirten; konak faktörü, klinik belirti ve bulgular ile mikolojik kanıt (kültür veya mikroskopik bakı, antijen testleri) olarak belirlenmiştir.

Kanıtlı İFİ tanısı için üzerinde uzlaşılan nokta; enfekte dokuda mantar elemanlarının gösterilmesidir. Ayrıca kültürde mantarı tanımlamak gerekir (Tablo XIII) (244).

Olası İFİ tanısı için konak faktörü ve klinik bulgularla birlikte Tablo XIV'de belirtilen mikolojik kanıtların da bulunması gerekir (örn. serum galaktomannan, 1,3-b-D-glukan varlığı) (244).

Şüpheli İFİ tanısı koyabilmek için uygun konak faktörleri ile birlikte İFİ kliniğine uyan yeterli sayıda bulguların bulunması gerekir. Bu hastalarda mikolojik kanıt yoktur (Tablo XIV) (244).

Tablo XIII. Kanıtlı İFİ Tanı Kriterleri

Analiz ve Örneklem	Küf	Maya
Mikroskopik analiz: Steril materyal	Doku hasarı olan hif veya melaninli maya yapılarının izlendiği bölgelerden iğne aspirasyonu veya biyopsi ile alınan örneklerde histopatolojik, sitopatolojik veya direkt mikroskopik değerlendirme	Müköz membranlar dışında normalde steril olduğu bilinen ve maya yapılarının izlendiği bölgelerden iğne aspirasyonu veya biyopsi ile alınan örneklerde, histopatolojik, sitopatolojik veya direkt mikroskopik değerlendirme
Kültür: Steril materyal	Normalde steril olan ve klinik veya radyolojik olarak enfeksiyondan şüphelenilen bölgeden alınan örnekte kültürde küf veya siyah renkli maya hücrelerinin üretilmesi (Bronkoalveoler lavaj (BAL), sinüs kavite yıkama sıvısı ve idrar hariç)	Normalde steril olan ve klinik veya radyolojik olarak enfeksiyondan şüphelenilen bölgeden son 24 saat içinde alınmış örneklerde kültürde maya üretilmesi
Kültür: Kan	Enfeksiyon şüphelenilen hastada kanda küf üretilmesi (Örn. Fusarium)	Enfeksiyondan şüphelenilen hastada kanda maya (Örn. Cryptococcus veya Candida türleri) veya maya benzeri mantar üretilmesi (Örn. Trichosporon türleri)
Serolojik analiz: BOS	Uygun değil	BOS’nda kriptokok antijenlerinin tespit edilmesi dissemine enfeksiyonu gösterir.

Tablo XIV. Olası İFİ için tanı kriterleri

Konak Faktörleri
➤ Fungal hastalığın başlangıç zamanına göre 10 günden uzun süredir nötrofil <500/mm³ olması ➤ AHKHN alıcısı olmak ➤ Allerjik bronkopulmoner aspergillozis hariç en az üç haftadır en az 0,3 mg/kg/gün prednizolon kullanımı ➤ Son 90 gün içinde siklosporin, TNF-alfa blokerleri, alemtuzumab gibi monoklonal antikor veya pürin analogu kullanımı olması. ➤ Herediter immün yetmezlik sendromu olması (kronik granüloamatöz hastalık gibi)
Klinik Faktörler
➤ Alt solunum yollarında fungal enfeksiyon varlığı; üç Toraks HRCT bulgusundan en az birinin bulunması: Dens, düzgün sınırlı nodüler lezyonlar (halo işareti var veya yok), hava kresent bulgusu, kavite. ➤ Trakeobronşit varlığı ve bronkoskopik incelemede: Trakeobronşiyal nodül, ülserasyon, psödomembran, plak ve skar dokusunun varlığı. ➤ Sinonazal enfeksiyon; aşağıdaki üç sinüzit bulgusundan en az birinin bulunması: Göze vuran akut lokalize ağrı, siyah eskarlı nazal ülser, lezyonun sinüslerden çıkarak orbitaya yayılım göstermesi. ➤ MSS enfeksiyonu; iki bulgudan en az birinin bulunması: Görüntülemelerde fokal lezyon varlığı, MR veya BT'de meningeal tutulumun gösterilmesi. ➤ Dissemine kandidiyazis; kandidemiye takip eden iki hafta içinde aşağıdaki iki bulgudan en az birinin bulunması: Karaciğer veya dalakta küçük hedef benzeri abse odaklarının bulunması, oftalmolojik takiplerde ilerleyen retinal eksuda varlığı.
Mikolojik Faktörler
➤ Direkt testler (sitoloji, direkt mikroskopi veya kültür); balgam, BAL sıvısı, bronşiyal fırçalama, sinüs aspirat sıvısında aşağıdaki iki kriter uyaacak şekilde küfün gösterilmesi: Küfü işaret eden mantar elemanlarının görülmesi ve/veya kültürde küf üretilmesi ➤ İndirekt testler (mantarın antijen veya hücre duvarı yapısının gösterilmesi) Aspergilloz: Serum, BAL sıvısı, plazma veya BOS'da galaktomannan antijen tespiti. Kriptokokkoz ve Zigomikoz dışında geri kalan İFİ: Serumda 1,3-b-D-glukan tespiti

2.11.3. Veno-Okluzif Hastalık

Karaciğer fonksiyon testlerinde anormallikler AHKHN'den sonra yaygın olarak görülür ve nedenleri arasında VOH, ilaçlar, enfeksiyöz komplikasyonlar, kolelitiazis, akut GVHH ve transfüzyona bağlı demir yükü bulunur. VOH, başlıca AHKHN sonrası olmak üzere nadiren otolog HKHN sonrası da gelişebilen ağırlı hepatomegali, sıvı retansiyonu, kilo artışı ve yüksek serum bilirubini ile karakterize, rejime bağlı hepatotoksisitenin sonucunda ortaya çıkan klinik bir sendromdur. Toksik metabolitlerin hepatik venöz endotelyumu hasara uğratması sonucu geliştiği düşünülmektedir. Hepatik venüllerin tıkanması, VOH gelişimi için şart değildir (245). Ağır vakalarda hepatik venüler oklüzyon, portal hipertansiyon, hepatorenal sendrom, multiorgan yetmezliği ve ölüme yol açabilir (246). VOH gelişimi için risk faktörleri arasında BU içeren HR kullanımı, sirozlu hastalarda veya miyelofibroзда olduğu gibi hepatik ekstramedüller hematopoezi olan hastalardaki hepatik fibroz varlığı ve yakın zamanda anti-CD33 antikor gemtuzumab maruziyeti yer alır (247). VOH sıklığı farklı serilerde tanı kriterleri, HR ve hastaya ait risk faktörlerindeki farklılıklar nedeniyle geriye dönük

analizlerde %0-70 arasında bildirilmiştir (248). VOH insidansının son yıllarda nispeten azalmasının muhtemel nedeni, İYHR'lerinin ve ursodeoksikolik asitin profilaktik kullanımının artması gibi görülmektedir (249)

VOH tanısı büyük oranda retrospektif olarak geliştirilmiş klinik kriterlere, başlıca Baltimore ve modifiye Seattle kriterlerine dayalı olarak konmaktadır (Tablo XV) (255, 259). İki kriter birbirinden klinik kriterlerin sayısı, büyüklüğü ve tanı zamanına dayalı olarak ufak tefek farklılıklar göstermektedir (255, 259).

VOH hafif, orta ve ağır olarak derecelendirilmektedir (Tablo XVI) (251, 252). Hafif VOH, genellikle tedavi gerektirmeden düzelmektedir. Orta dereceli VOH diüretik ve analjezik tedavi gerektirmesine rağmen genellikle +100.günden önce tamamen düzelir. Ağır VOH genellikle +100.günden önce düzelmemeyle beraber ölümle sonuçlanır (253). Şiddetli VOH, multiorgan yetmezliğine ilerleme eğilimindedir ve mortalitesi yüzde 80'den fazladır (254). EBMT, VOH ağırlığının derecelendirilmesi için bilirubin düzeyleri, transaminaz seviyeleri, vücut ağırlığındaki artış ve renal fonksiyonların kullanıldığı revize bir skorlama sistemi geliştirmiştir (255).

VOH tedavisinde destek tedavisi önemlidir; sodyum ve su dengesinin diüretiklerle yönetimini, böbrek perfüzyonunun korunmasını ve asit varlığında parasentez uygulanmasını içerir. Ağır VOH için çok etkin bir tedavi olmamakla beraber en yaygın olarak kullanılan hepatik venüller üzerine lokal antitrombotik ve fibrinolitik etkileri olan intravenöz defibrotiddir (256). Defibrotid 4x6,25 mg/kg dozunda intravenöz olarak en az 21 gün kullanılır. VOH tedavisinde 102 hastada defibrotid kullanımını içeren bir çalışmada +100.günden sonra sağkalım istatistiksel olarak anlamlı artış göstermiştir (257).

Tablo XV. VOH Tanısında Modifiye Seattle ve Baltimore Kriterleri

Modifiye Seattle Kriterleri
HKHN'nden sonra ilk 20 gün içinde 2 veya daha fazlasının bulunması
• Bilirubin>2 mg/dl
• Hepatomegali veya sağ üst kadranda ağrısı
• Bazal ağırlığın %2'sinden fazla ağırlık artışı
Baltimore Kriterleri
HKHN'nden sonra ilk 21 gün içinde bilirubin>2 mg/dl olmak şartıyla 2 veya daha fazlasının bulunması
• Ağırlı hepatomegali
• Asit
• Bazal ağırlığın %5'inden fazla ağırlık artışı

Tablo XVI. VOH Ağırlık Derecelendirilmesi

	VOH Grade		
	Hafif	Orta	Ağır
Bilirubin (mg/dl)	2.0-3.0	3.1-5.0	>5.0
Karaciğer Fonksiyonları	Normal üst sınırın 3 katının altında	Normal üst sınırın 3-5 katı	Normal üst sınırın 5 katından fazla
Ağırlık Artışı	%2	%2.1-%5	>%5
Renal Fonksiyon	Normal	Normalin 2 katından az	Normalin 2 katı veya daha fazla
Değişim Hızı	Yavaş (6-7 gün)	Orta (4-5 gün)	Hızlı (2-3 gün)

2.11.4. Engraftman Sendromu

Engraftman sendromu, nötrofil engraftmanının başladığı ilk 72-92 saat içinde ortaya çıkan, enfeksiyonla ilişkisiz ateş, vücut yüzeyinin %25'ini aşan allerjik olmayan deri döküntüsü, sıvı birikimi, pulmoner embolizm veya kalp yetmezliği ile ilişkisiz hipoksi veya akciğer infiltrasyonu ile ortaya çıkan bir tablodur (258). Bu sendromu akut GVHH ile ayırmak zordur (259). Engraftman sendromu otolog HKHN'lerde daha sık görülmektedir (260). Risk faktörleri arasında otolog HKHN yapılmış olması, yüksek miktarda CD34+ kök hücre infüzyonu ve lökosit sayısında ani artış olması bulunur (261). AHKHN olgularında % 28- 51 arasında NMA nakillerde yapılan bir çalışmada %10 sıklıkta görülebildiği bildirilmiştir (258).

Engraftman sendromu tanısı major ve minor kriterlerin varlığına göre konur.

Major kriterler

- Tanımlanmış enfeksiyon etyolojisi olmaksızın ateşin 38.3°C ve üzerinde olması
- Vücut yüzey alanının %25'inden fazlasını kapsayan tedavi ve enfeksiyon ilişkisiz eritrodermik döküntü
- Diffüz pulmoner infiltrasyon
- Hipoksik non-kardiyojenik pulmoner ödem

Minor kriterler

- Total bilirubinin 2 mg/dL'den veya transaminaz seviyelerinin iki katından yüksek olması
- Serum kreatinin seviyesinin bazal değerlere göre iki katından fazla artması
- Bazal ağırlığa göre %2.5'dan fazla kilo artışı
- Açıklanamayan geçici ensefalopatidir.

Engraftman sendromu tanısı için üç major kriter veya iki major kriter ile bir minor kriterin varlığı tanı koydurucudur (259).

Diürezin sağlanması ve özellikle pulmoner semptomları olan hastalarda kortikosteroidlerin kullanımı, engraftman sendromunda temel tedaviyi oluşturur (262).

2.11.5. Hematopoetik Kök Hücre Nakli İlişkili Mikroanjiopatik Hemolitik Anemi

Trombotik mikroanjiopati (TMA); mikroanjiyoatik hemolitik anemi, böbrek yetersizliği ve nötojik bulgularla karakterizedir (263). AHKHN sonrası tanı ve takibi en zor olan komplikasyonlardan birisidir. TMA'li hastalarda periferik yaymada şistositlerin varlığı, laktat dehidrojenaz (LDH) düzeyinin yükselmesi, trombositopeni ve haptoglobin seviyesinin azalması görülebilir. Standart tanı kriterleri bulunmamaktadır. Görülme sıklığı %0 ile %64 arasında bildirilmiştir (264). GVHH önemli bir risk faktörüdür. GVHH bulunan hastalarda TMA riskinin dört kat arttığı bildirilmiştir (182). Kalsinörin inhibitörlerinin kullanımı ve enfeksiyonlar da TMA'ya yol açabilir (265). HKHN sonrası TMA'da en sık tutulan organ böbreklerdir. Hastalarda hipertansiyon, proteinüri, konjestif kalp yetmezliği ve ödem görülür. Tedavide prensip risk faktörlerinin ortadan kaldırılmasıdır. Plazmaferez bir tedavi seçeneği olmakla beraber plazmafereze yanıt trombotik trombositopenik purpuradaki kadar iyi değildir (266). Atipik hemolitik üremik sendrom tedavisinde kullanılan eculizumab tedavisinin HKHN sonrası TMA gelişen hastalarda kullanımı ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (267).

2.11.6. Hemorajik Sistit

Hemorajik Sistit (HS), hematüri, dizüri, pollaküri, suprapubik ağrı gibi semptom veya bulgularla ortaya çıkan bir komplikasyondur. HS, HR toksisitesinden kaynaklı olarak erken (ilk 48 saat içinde) veya GVHH, BK virüs, adenovirüs ve CMV gibi viral enfeksiyonlarla ilişki olarak geç başlangıçlı olarak ortaya çıkabilir. Geç başlangıçlı HS tipik olarak nötrofil

engraftman döneminde (2-4 hafta içinde) veya HKHN'nden 2-3 ay sonrasında ortaya çıkar (248). CY veya ifosfamid alan HKHN hastalarında görülebilir. CY'nin metaboliti olan akrolein mesane mukozasına toksik etki gösterir. HS riski CY dozu ile ilişkilidir ve busulfan ile birlikte kullanıldığında erken başlangıçlı HS riski artar (268). Geç başlangıçlı HS etyolojisinde virüsler, GVHH ve HS öyküsü vardır (269). Tanıda ilk kullanılacak yöntem üriner sistem ultrasonografisi ve doppler ultrasonografidir (248). Renal pelviste kalınlaşma, hemoraji veya rüptür görülebilir. Mesanede pıhtı görülebilir, pıhtıya bağlı tıkanıklık oluşmuşsa hidronefroz saptanabilir. Profilaksi amacıyla CY içeren HR'leri kullanılarak nakil yapılan hastalarda üromiteksan profilaksisi verilir. Yapılan çalışmalarda profilaksi amacıyla hidrasyon uygulanmasının da HS sıklığını azalttığı gösterilmiştir (270). Tedavide standart bir yaklaşım yoktur. Kanama eğilimini ortadan kaldırmak için trombositopeni düzeltilmelidir. Makroskopik hematüri varlığında hiperhidrasyon ve mesane irrigasyonu uygulanmalıdır. Prokoagülan ajanlar mesane içinde pıhtı oluşumunu arttırabileceğinden kullanılmamalıdır. Mesane içine kompresyon balonu yerleştirilebilir ancak uzun dönemde nekroz, detrüsör kas disfonksiyonu ve rüptür ile sonuçlanabilir. BK virüse bağlı HS hastalarında BK virüs replikasyonunu ve reaktivasyon riskini azaltan siprofloksasin kullanılmalıdır (271). BK virüs veya adenovirüse bağlı HS hastalarında sistemik veya mesane içi sidofovir uygulanması ile semptomlar ve renal fonksiyonlar düzeltilebilir (272).

2.12. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Sonrası Geç Dönem Komplikasyonlar

2.12.1. Kronik GVHH

Kronik GVHH, AHKHN'ni takiben genellikle 3 aydan uzun süre sonra meydana gelen karmaşık bir sendromdur ve en yaygın geç komplikasyondur. AHKHN sonrası uzun yaşam süresi olan hastalarda yaşam kalitesinin temel belirleyicisidir (271). Patogenezi hala net olarak ortaya konulamamıştır. Ancak patogenezi aydınlatmak amacıyla klinik çalışmalar devam etmektedir (273). AHKHN sonrası +100. günden sonra ortaya çıkan GVHH, geçmiş dönemde kronik GVHH olarak tanımlanmakta iken akut ve kronik GVHH arasındaki biyolojik farklılıklar ve geç akut GVHH'nın İYHR ile +100. günden sonra ortaya çıkabildiği anlaşılmıştır. Bunun üzerine kronik GVHH, Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) tarafından 2005 yılında patognomonik klinik ve histolojik kriterler eşliğinde yeniden tanımlanmıştır. NIH konsensus kriterleri, kronik GVHH'nın şiddetini değerlendirmek için organ spesifik puanlamayı içerir ve bu evrelemenin kronik GVHH klinik şiddeti ve sonuçları ile ilişkili

olduğu doğrulanmıştır (Tablo XVII) (274). Tablo XVIII'de kronik GVHH ile ilişkili olduğu düşünülen diğer organ tutulumları özetlenmiştir.

Kronik GVHH gelişimi için risk faktörleri arasında alıcı yaşı, kök hücre kaynağı olarak kemik iliği yerine periferik kök hücre kullanımı, akraba dışı veya HLA uyumsuz vericilerden yapılan nakiller ve geçirilmiş akut GVHH varlığı yer alır (275). Açılım Kan ve Kemik İliği Transplantasyon Kayıtları (IBMTR) verilerine göre kronik GVHH için ortalama çıkış süresi HLA tam uyumlu kardeş nakillerinden sonra 4,5 ay ve akraba dışı nakillerinden sonra 4 aydır. Olguların %5'inde ise nakilden sonraki 1. yılda görülür (276). Kronik GVHH varlığı, GVT etkisine bağlı olarak nakil sonrası düşük nüks riskiyle ilişkili bulunmuştur (276). Klinik bulgular, hem immün yetmezlik hem de otoimmünite özellikleri ile karakterizedir. Bazı otoimmün ve romatolojik hastalıklarda görülen CD4+/CD25+ Treg sayı ve fonksiyonunda azalma ile benzer şekilde bazı kronik GVHH hasta serilerinde de CD4+ CD25+ FoxP3+ ile boyanmış Treg sayımlarında azalma rapor edilmiştir (198). Cilt, bağırsak ve karaciğer ile sınırlı akut GVHH'nın aksine, kronik GVHH, hemen hemen tüm organ sistemlerini etkileyebilen ve skleroderma, liken planus, Sjögren sendromu, dermatomyozit gibi otoimmün bozukluklara önemli ölçüde benzeyen çeşitli klinik bulgulara sahiptir. Kronik GVHH'nın en yaygın klinik özellikleri arasında generalize sklerodermaya ilerleyebilen likenoid cilt lezyonları, keratokonjonktivitis sicca, likenoid oral lezyonlar, özofagus ve vajinal darlıklar, bağırsak anormallikleri, kronik karaciğer hastalığı ve bronşiolitis obliterans bulunur.

NIH tarafından kronik GVHH tutulum ciddiyetini belirlemek üzere oluşturulan skorum sistemi 8 alan belirlenmiştir. Bunlar; cilt, ağız, gözler, GİS, karaciğer, akciğerler, eklem/fasya ve genital sistemdir. Her bir alan için 0-1-2-3 puanlık skorum yapılarak kronik GVHH hafif, orta veya ağır şeklinde sınıflandırılır (Tablo XIX) (274).

Kronik GVHH, etkilenen organ sayısı ve ciddiyetine dayalı olarak global bir skorum sonucunda hafif, orta veya ağır GVHH olarak ayrılır. Hafif hastalık, maksimum organ skoru 1 olmakla beraber 1 veya 2 organı etkilemektedir. Orta kronik GVHH ise maksimum organ skoru 2 (akciğer için 1) olan 3 veya daha fazla organı etkiler. Ağır global GVHH, herhangi bir organda skor 3 tutulum olması veya akciğerde skor 2 tutulum olması olarak tanımlanır (286-287).

Kronik GVHH'nı önlediği kanıtlanmış tek yaklaşım, kemik iliğinin PKHÜ yerine graft kaynağı olarak kullanılması ve ex-vivo TCD uygulanmasıdır. Ancak bu uygulama da enfeksiyon, transplant sonrası lenfoproliferatif hastalık ve nüks riskini artırır (277). Yeni

tedaviler araştırılmasına rağmen, kronik GVHH'nin ilk sistemik tedavisi için standart tedavi, kalsinörin inhibitörü ile birlikte veya tek başına kullanılan 1 mg/kg/gün prednizondur. Rituximab, kronik GVHH tedavisinde kullanılmış ve faz II çalışmalarda %60 üzerinde cevap görülmüştür (278,279). Steroide dirençli kronik GVHH'nda standart bir tedavi yaklaşımı yoktur. Azatiyoprin, talidomid, mikofenolat mofetil ve hidroksiklorokin dahil olmak üzere çeşitli alternatif rejimleri test eden randomize çalışmalar, kronik GVHH'nin tedavisinde yeni bir stratejinin etkinliğini gösterememiştir (243, 291–293). Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından bir veya daha fazla basamak tedavisine yanıtızsız kronik GVHH tanılı erişkin hastalarda 2 Ağustos 2017'de ibrutinib onaylanmıştır. Bu tedavi FDA tarafından kronik GVHH'nda onaylanan ilk tedavidir. FDA onayının dayandırıldığı çalışma açık uçlu, çok merkezli tek kollu 42 kronik GVHH hastasını içeren bir çalışmadır (283). Bu çalışmadaki hastalar ilk basamak kortikosteroid tedavisine dirençli olup %88'inde en az 2 organ tutulumu mevcuttu. Bu çalışmada en sık tutulan organlar arasında ağız (%86), cilt (%81) ve GİS tutulumu bildirilmiştir (%33). Bu çalışmada bildirilen tüm yanıt oranı %67 olmakla beraber hastaların %48'inde 5 ay veya daha uzun süreli yanıtlar korunmuş ve tüm organlarda yanıt görülmüştür (283). Ruxolitinib tedavisi, kronik GVHH ikinci basamak tedavisinde etkin ve güvenilir olduğu düşünülen diğer bir tedavidir. Çok merkezli bir çalışmada ruxolitinib kullanılmış olan 56 kronik GVHH hastasında önceki basamak tedavi ortalama sayısı 3 olarak bildirilmiştir (284). Bu çalışmada ortalama 4 haftalık bir süre sonrasında tüm yanıt oranı (ORR) %57.1 (32/56) ve tam yanıt oranı %3.5 (2/56) saptanmıştır (284). 1 yıllık OS %81 bulunmuştur. Sonuç olarak çok tedavi almış hastalarda refrakter kronik GVHH'nda ORR %57.1 saptanmıştır (284). Bu çalışmadan yola çıkarak gerçek yaşam verisi olarak ruxolitinib tedavisinin etkili ve güvenilir olduğu söylenebilir.

Tablo XVII. NIH konsensus kriterlerine Göre Kronik GVHH Evrelemesi

Organ Skorlaması				
	Skor 0	Skor 1	Skor 2	Skor 3
Performans Skoru	☐ Asemptomatik ve tamamen aktif (ECOG 0; KPS veya LPS% 100)	☐ Semptomatik, tamamen hareketli, sadece fiziksel olarak zorlayıcı aktivitede kısıtlı (ECOG 1, KPS veya LPS %80-90)	☐ Semptomatik, hareketli, kendi kendine bakım yapabilen, gündüz saatlerinde %50'den daha az yatakta (ECOG 2, KPS veya LPS %60-70)	☐ Semptomatik, sınırlı kişisel bakım, gündüz saatlerinde %50'den fazla yatakta (ECOG 3-4, KPS veya LPS <%60)
Cilt ☐ Makülopapüler raş ☐ Liken planus benzeri döküntü ☐ Papüloskuamöz lezyon veya iktiyozis ☐ Hiperpigmentasyon ☐ Hipopigmentasyon ☐ Keratozis pilaris ☐ Eritem ☐ Eritroderma ☐ Poikiloderma ☐ Skleroz ☐ Kaşıntı ☐ Saç tutulumu	☐ Semptom yok	☐ Vücut yüzey alanındaki (VYA) tutulum <%18 (skleroz yok)	☐ VYA'ndaki tutulum %19-50 veya yüzeysel sklerotik özellikler (hareket ettirilebilir skleroz)	☐ VYA'ndaki tutulum >%50 veya derin sklerotik lezyonlar (cildin hareket ettirilememesi) veya hareket etme kusuru, ülserasyon veya ciddi kaşıntı
Ağız	☐ Semptom yok	☐ Hastalık belirtileri olan ancak oral alımını belirgin kısıtlamayan hafif semptomlar	☐ Oral alımın kısmi kısıtlanmasına neden olan orta dereceli semptomlar	☐ Oral alımın büyük ölçüde kısıtlanmasına neden olan şiddetli semptomlar
Göz	☐ Semptom yok	☐ Günlük aktiviteleri kısıtlamayan hafif kuru göz semptomları (günlük gözyaşı damlası ihtiyacı ≤3) veya asemptomatik keratokonjunktivitis sikka	☐ Görme bozukluğu olmadan günlük aktiviteleri kısmen etkileyen orta derecede kuru göz semptomları (günlük gözyaşı damlası ihtiyacı >3 veya punktal tıkaç varlığı)	☐ Günlük aktiviteleri önemli derecede etkileyen ciddi kuru göz semptomları (ağrıyı hafifletmek için özel göz koruyucular) veya oküler semptomlar nedeniyle çalışamaz halde olmak veya keratokonjunktivitis sikka nedeniyle görme kaybı
Gastrointestinal Sistem	☐ Semptom yok	☐ Disfaji, anoreksi, bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal gibi semptomlar mevcut ancak önemli düzeyde kilo kaybı yok (<%5)	☐ Semptomlarla ilişkili hafif -orta derecede kilo kaybı (%5-15)	☐ Semptomlarla ilişkili önemli düzeyde kilo kaybı (>%15), kalori ihtiyacının karşılanması için besin takviyesi gerekliliği veya özofagus dilatasyonu
Genital Sistem	☐ Semptom yok	☐ Semptomatik, fizik muayenede hafif ayırt edici belirtiler, koitusun etkilenmemesi, jinekolojik muayenede minimal rahatsızlık	☐ Semptomatik, fizik muayenede ayırt edici bulgular, ağrılı koitus veya jinekolojik muayenede rahatsızlık	☐ İleri belirtiler (striktür, labial aglütinasyon veya ciddi ülserasyon) ve koitusta şiddetli ağrı ile vajinal spekulum yerleştirilememesi
Karaciğer	☐ Normal karaciğer fonksiyon testleri	☐ Bilirubinler, AST, ALT veya ALP değerinin normalin 2 katından daha az artması	☐ Bilirubin >3 mg/dl veya bilirubin, enzimlerde normalden 2-5 kat arası artış	☐ Bilirubin, enzimlerde normalde 5 kattan fazla yükseklik

Tablo XVII. NIH konsensus kriterlerine Göre Kronik GVHH Evrelemesi (devam)

Organ Skorlaması				
	Skor 0	Skor 1	Skor 2	Skor 3
	☐			
Akciğer	☐ Semptom yok ☐ FEV1% ≥ 80 ☐ Akciğer fonksiyon skoru (LFS)=2	☐ Hafif semptomlar (bir basamak merdiven çıkarken nefes darlığı) ☐ FEV1 %60-79 arasında veya LFS 3-5	☐ Orta semptomlar (düz yolda yürürken nefes darlığı) ☐ FEV1 %40-59 veya LFS 6-9	☐ Şiddetli semptomlar (oksijen desteği gerektiren istirahatatta nefes darlığı) ☐ FEV1 $\leq 39\%$ veya LFS 10-12
Eklem ve Fasya	☐ Semptom yok	☐ Kol ve bacaklarda hafif sertlik, normal veya günlük yaşamı etkilemeyen hafif azalmış hareket aralığı (ROM)	☐ Kollarda veya bacaklarda sertlik veya eklem kontraktürleri, fasiit nedeniyle eritem, eklem hareket aralığında orta derecede azalma ve günlük yaşamda hafif-orta derecede etkilenme	☐ Eklem hareket aralığında önemli oranda azalma ve günlük yaşamın önemli ölçüde kısıtlanması (ayakkabı giyme, düğme ilikleme, elbise giyme vs)

Tablo XVIII. Kronik GVHH ile ilişkili olduğu düşünülen diğer organ tutulumları

GVHH ilişkili diğer semptomlar, organ tutulumları veya komplikasyonlar (Şiddet derecelendirilmesi günlük yaşam aktivitesini etkilemesine göre yapılır: hafif=1, orta=2, ağır=3)	
☐ Progresif başlangıç (akut GVHH'ndan kronik GVHH'na dönüşüm) ☐ Miyasteni Gravis ☐ Bronşiolitis obliterans (BOOP) ☐ Eozinofili ($>500/\text{mm}^3$) ☐ Serozit (Asit) ☐ Koroner arter tutulumu ☐ Nefrotik sendrom	☐ Düşük trombosit sayısı ($<100.000/\text{mm}^3$) ☐ Kardiyak ileti bozukluğu ☐ Kardiyomiyopati ☐ Polimiyozit ☐ Serözit (Plevral ve perikardiyal) ☐ Periferik nöropati ☐ Özofageal striktür

Tablo XIX. Ulusal Sağlık Enstitüsü kronik GVHH Şiddetinin Global Değerlendirilmesi

Hafif Kronik GVHH 1 veya 2 organ tutulumuna ek olarak; Organ tutulum skoru:1 (Akciğer dışı) Akciğer skoru:0
Orta Kronik GVHH 3 veya daha fazla organ tutulumuna ek olarak; Herhangi bir organda skor 1 veya En az bir organda skor 2 (Akciğer dışı) veya Akciğer skor 1
Ağır Kronik GVHH Herhangi bir organda skor 3 veya Akciğer skoru 2 veya 3

2.12.2. Geç enfeksiyonlar

AHKHN sonrası sık görülen geç enfeksiyon nedenleri CMV, Pnömosistis carini, VZV, Mukokütanöz kandidiyazis, İA ve kapsüllü bakterilerdir. Engraftman sonrası +100.güne kadar geçen süre erken post-engraftman dönem olarak tanımlanır. Bu dönemde ortaya çıkan GVHH ve verilen immünsüpresif tedaviler, enfeksiyon gelişimine zemin hazırlar. Bu dönemde en sık HSV enfeksiyonları görülmesine rağmen gram negatif bakteriler ve İA da etken olarak karşımıza çıkmaktadır (285). Nakil sonrası +100.günden sonraki döneme geç post-engraftman dönemi denir. Bu dönemde kronik GVHH enfeksiyonlara zemin hazırlar, en sık etken olarak VZV ve CMV gibi viral patojenler enfeksiyondan sorumludur (285). Kapsüllü bakteriler, İA ve Pneumocystis jiroveci etkenleri de bu dönemde görülebilir (285).

HKHN uygulanan hastalarda nakil öncesi veya sonrasında nötropeni geliştiğinde profilaktik antibiyotik kullanılarak bakteriyemi riski azaltılabilir (286). Çoklu ilaç direnci gösteren etkenlerin sıklığı giderek artmaktadır. Metisiline dirençli staphylococcus aureus (MRSA), vankomisine dirençli enterokoklar (VRE), karbapenemaz üreten gram negatif

bakteriler özellikle AHKHN uygulanan hastalarda yüksek mortalite ve morbiditeye yol açan enfeksiyonlara sebep olur. MRSA tedavisinde vankomisin, teikoplanin, daptomisin kullanılabilir. Genişlemiş spektrumda beta-laktamaz (GSBL) üreten bakteriler başta *K.pneumoniae* ve *E.coli* olmak üzere bazı Enterobacteriaceae üyeleridir (287). Bu etkenlerin tedavisinde duyarlılık testlerine göre karbapenemler, kinolonlar veya aminoglikozitler kullanılabilir.

Aspergillus türleri HKHN yapılan hastalarda İA ile karşımıza çıkabilir. Sıklıkla *A.fumigatus* ve *A.flavus* bu tabloya neden olur. Tedavide ilk seçenek vorikonazoldür (288). Azol profilaksisi altında gelişen İA tedavisine lipozomal amfoterisin B ile başlanması önerilir (289). Vorikonazolün hepatotoksisite, görme bozukluğu, halüsinasyonlar ve allerjik reaksiyon gibi yan etkileri görülebilmektedir. Amfoterisin B nefrotoksiktir. Tedavi süresi net olmamakla birlikte invazif pulmoner aspergillozda 6-12 haftadır. İnvaziv kandidiyazis en sık kandidemi olarak ortaya çıkar. En sık saptanan tür *C.albicans*'tır. Flukonazol profilaksisi, invaziv ve yüzeysel *Candida albicans* enfeksiyonlarının insidansını azaltır ve AHKHN alıcılarında 100 günlük mortaliteyi azaltabilir (243). Flukonazol, *Candida krusei*, *Torulopsis glabrata* ve Aspergilloz türlerine karşı sınırlı aktiviteye sahiptir ve bazı merkezler, profilaktik flukonazol alan hastalarda dirençli *Candida* enfeksiyonlarının insidansında artış olduğunu bildirmiştir (290). Kandidemi tedavisinde ilk seçenek ekinokandinlerdir (Kaspofungin, mikafungin, anidulofungin). Alternatif olarak lipozomal amfoterisin B kullanılabilir. *C.krusei* enfeksiyonlarında bu ilaçların dışında vorikonazol de verilebilir. HKHN alıcılarında hepatosplenik kandidiyazis tablosu ortaya çıkabilmektedir. Bu durumda tedavide ilk seçenek lipozomal amfoterisin B veya ekinokandinler olmakla birlikte tedavi süresi en az 4 haftadır (291).

HSV enfeksiyonları, HKHN alıcılarında önemli morbidite ve mortalite nedenidir. HSV, HKHN'nden yaklaşık 2-3 hafta sonra klinik olarak belirgin hastalığa neden olur. CMV hastalığı, genellikle ikinci ve üçüncü ay sırasında ortaya çıkar. HKHN'nden medyan olarak 5 aylık bir süre sonra VZV rekürrensi görülür (180). CMV, HKHN alıcılarında önemli bir viral patojendir. Enfeksiyon, latent virüsün reaktivasyonundan, graft veya kan transfüzyonlarından kaynaklanabilir. HSV enfeksiyonlarında asiklovir veya valasiklovir kullanılabilir. VZV enfeksiyonlarında da seropozitif alıcılarda nakil sonrası 1 yıl boyunca, T hücre baskılayıcı tedavi alanlarda tedavi sonrası 6.aya kadar oral asiklovir veya valasiklovir önerilir (292). Reaktivasyon sonucu en sık lokalize herpes zoster görülmesine rağmen pnömoni, fulminan hepatit, ensefalit gibi tablolar görülürse tedavide intravenöz asiklovir ilk seçenektir (293).

HKHN sonrası en sık saptanan viral etken CMV'dür. Profilaktik veya preemptif tedavi kararı hastaya göre verilmelidir. Preemptif tedavide gansiklovir, valgansiklovir veya foskarnet kullanılabilir (293).

2.12.3. Kronik Pulmoner Komplikasyonlar

Enfeksiyon dışı geç dönem pulmoner komplikasyonlar bronşiolitis obliterans (BO), kriptojenik organize pnömoni (KOP) ve pulmoner hipertansiyondur (294). Pulmoner geç komplikasyonların en önemli sebepleri arasında HR'nin tipi, TBI dozu, kronik GVHH varlığı ve fırsatçı enfeksiyonlar vardır. Kronik pulmoner komplikasyonlar, genellikle nakil sonrası 3 ay ile 2 yıl arasında görülür. Kronik GVHH'nın akciğer tutulum şekli BO'dır. Yeni oluşan küçük hava yolu obstrüksiyonudur. Semptomlar ortaya çıkmadan önce FEV1 oranlarında azalma görülebilir. Bu nedenle FEV1 kontrolünün düzenli aralıklarla yapılması gerekir. Nefes darlığı, kuru öksürük ve hırıltılı solunum görülür. Tedavide 1mg/kg prednizon standart yaklaşımdır. FAM rejimi (inhale flutikazon, azitromisin, montelukast) kullanılır ve steroid dozunun azaltılmasına yardımcı olur (295). KOP ise hava yollarında konsolidasyon ve alveoler tutulum ile kendini gösterir ve seyri sırasında ateş de görülebildiği için enfeksiyonlar ile ayırt etmek güç olabilir. BAL yapılarak enfeksiyonlar dışlanmalıdır. Tedavisinde steroidler kullanılır (294).

2.12.4. Hematolojik Komplikasyonlar

Otoimmün olarak oluştukları düşünülen immün trombositopeni (İTP) , anemi ve nötropeni hematolojik geç komplikasyonları oluşturur (296). Özellikle kalıcı trombositopeninin prognostik önemi vardır (297).

2.12.5. Endokrin Komplikasyonlar

AHKHN öncesi sitotoksik tedaviler, baş-boyun bölgesine radyoterapi uygulanması, yüksek doz kemoterapi ve TBI, endokrin komplikasyonların başlıca nedenleridir. Başlıca geç endokrin komplikasyonlar; hipotiroidi, diyabet, hipoadrenalizm, büyüme gelişme geriliği, gonadal yetmezlik ve infertilitedir. Metabolik sendrom gelişebilir ve uzun dönemde morbiditeye yol açar. HR'nin yanında steroid ve kalsinörin inhibitörlerinin kullanımı riski artırır (298). Gonadal disfonksiyon sık görülen geç komplikasyonlardan biridir, infertilite ve erken menopoza neden olabilir (299). Erkeklerde kemoterapi ve nakil, yüksek oranda erkek infertilitesi ile sonuçlandığından, spermin kriyoprezervasyonu tanı anında yapılmalıdır. Kadınlar da, oosit veya embriyo saklanması açısından değerlendirilmelidir (300). Nüks riski

ve gebelik komplikasyonları açısından ilk 2 yıl gebelik önerilmemelidir. Osteoporoz ve osteopeni; TBI içeren rejimler, kortikosteroid ve kalsinörin inhibitörü tedavisi, inaktivite ve iyatrojenik hipogonadizm gibi faktörler nedeniyle gelişebilir (301). AHKHN sonrası kortikosteroid kullanan hastaların %5-10'unda, ortalama bir yıl içinde avasküler nekroz gelişebilmektedir (302).

2.12.6. Kardiyak Komplikasyonlar

HKHN uygulanan hastalarda yoğun sitotoksik tedavi sonrasında özellikle yüksek doz antrasiklin ve mediastinal radyoterapinin komplikasyonları olarak kardiyak yetmezlik ve koroner arter hastalığı ortaya çıkabilmektedir (303). Her yıl düzenli olarak kardiyak değerlendirme yapılmalı ve risk faktörlerine göre önlem alınıp gereğinde antihipertansif ve/veya antidiyabetik tedavi başlanmalıdır (304).

2.12.7. Renal Komplikasyonlar

HKHN yapılan hastaların %5-20'sinde kronik böbrek hastalığı ortaya çıkmaktadır. En sık nedenleri, TMA, nefrotik sendrom ve idiyopatikdir. Akut böbrek hasarı veya BK virüs ilişkili nefropati de ortaya çıkabilir. Risk faktörleri; ileri yaş, GVHH, nefrotoksik ilaç kullanımıdır. Nefrotik sendrom genellikle kronik GVHH tedavisi alan hastaların ilaç dozlarının azaltıldığı dönemde, immün kompleks aracılı membranöz nefropati nedeniyle ortaya çıkar (305,306).

2.12.8. Göz Komplikasyonları

AHKHN sonrası en sık görülen göz komplikasyonları katarakt ve kuru göz hastalığıdır (307). Katarakt gelişimi gibi komplikasyonlar uygulanan HR ile yakından ilişkilidir. GVHH gelişen hastalarda kortikosteroid kullanımı da katarakt ve kuru göz hastalığı riskini arttırmaktadır (308).

2.12.9. Nöropsikiyatrik Komplikasyonlar

HKHN sonrasında depresyon, posttravmatik stres bozukluğu ve nörokognitif fonksiyon bozukluğu görülebilir. Depresyon %12-30 oranında görülebilmektedir. Stres bozukluğu genellikle 6.ayda gelişip kalıcı olabilmektedir. Nörokognitif fonksiyon bozukluğu hayat kalitesini ileri derecede bozabilir. TBI, nörotoksik ajan içeren HR, kronik GVHH ve viral enfeksiyonlar etyolojiden sorumlu tutulmaktadır (309).

2.12.10. İkincil Malignite

AHKHN sonrası gelişen sekonder malignitelerin patogeneğinde çok sayıda neden rol almaktadır. 1990'lı yılların sonlarında yapılan bir çalışmada HKHN sonrası 10 yıldan fazla yaşayan hastalarda yeni solid tümör gelişme riskinin normale oranla 8.3 kat fazla ve 15 yıllık solid kanser riskinin % 6.7 olduğu belirtilmiştir (310). Yüksek doz radyasyon alanlarda malignite gelişme riski artmaktadır. Ayrıca T hücresi azaltılmış graftların kullanılması, HLA uyumsuzluğu da sekonder malignite gelişiminde diğer risk faktörleridir (311). Nakil sonrası lenfoproliferatif hastalık (PTLD), poliklonal benign proliferasyondan yaşamı tehdit eden neoplastik hastalığa kadar değişen EBV ilişkili B hücre hiperproliferatif hastalık spektrumunu içerir. Çoğu PTLD hastasının EBV seropozitif vericisi olmakla beraber lenfadenopati ve ateş ile başvururlar. Solid organ transplantasyonundan sonra gelişen PTLD'ların aksine, HKHN sonrası vakaların çoğu verici orijinlidir ve EBV ile enfekte B hücrelerinin proliferasyonunda yetersiz T hücresi kontrolünün bir sonucu olarak ortaya çıkar. PTLD gelişimi için risk faktörleri arasında T hücresi azaltılmış graft kullanımı, uzun süreli immünsüpresyon, ATG kullanımı ve HLA uyumsuzluğu vardır (234). AHKHN alıcılarında solid tümörlerin insidansı, kontrol popülasyona kıyasla yüksektir ve bu hastalarda cilt, oral kavite, tiroid maligniteleri açısından risk artmıştır (312).

2.12.11. AHKHN Sonrası Nüks

Hastalık nüksü, nakil başarısızlığını ve mortaliteyi arttıran en önemli sebeplerden birisidir. Nakil sonrası nüks eden hastalardaki tedavinin etkinliği kısıtlıdır. Nüks sonrası uygulanacak olan tedavi seçeneği hastaya ve hastalığın durumuna göre belirlenir (313). AHKHN, yüksek riskli hematolojik hastalığı olan hastalarda uygulanan küratif bir tedavi yöntemidir. Nüks sonrası tedavi, hastalığın durumundan, önceki tedavilerden, hastanın performans durumundan, komorbiditelerden, GVHH gibi nakil ilişkili komplikasyonların varlığından etkilenir. AHKHN, GVT etkisine neden olur. Bu etki KML, AML ve ALL başta olmak üzere hematolojik malignitelere karşı fayda sağlamaktadır.

İmmünsüpresyonun azaltılması nüks tedavisinde çok etkin olmamasına rağmen bazı nüks eden lösemilerde faydalı olabilir. Tümör yükü az olan indolent hastalıkların nüksünde etkili olmasına rağmen GVHH riskini artırır.

DLI uygulaması, kronik faz KML nüksünde etkili olmakla beraber remisyon sağlama olasılığı %70'dir. DLİ'nun, relaps AML'de remisyon sağlama olasılığı kısıtlı olmakla birlikte oran %10-40'dır. GVL etkisi, AHKHN sonrası ALL hastalarında tedavi için önemli olmasına

rağmen bu hastalarda DLI uygulamasının etkinliği düşüktür. Özellikle erken nüks eden hastalarda (ilk 6 ay) DLI etkinliği kısıtlıdır. DLI infüzyonundan sonra tedavi cevabı birkaç hafta sonra ortaya çıkmaktadır. Dozu azaltılmış ve takiben doz arttırılarak kullanılan DLI, kronik faz KML'de GVHH riskini azaltmasına rağmen GVT aktivitesini koruyabilir. Ancak blastik faz KML ve AML'de hastalık ilerleme hızı göz önünde bulundurulduğunda öncelikli seçenek değildir. DLI uygulamasının yan etkileri, GVHH risk artışı, kemik iliği aplazisi ve enfeksiyon riskindeki artıştır (314–316).

İkinci AHKHN'de MA HR kullanılması morbidite ve mortaliteyi arttırabilir. İYHR ile AHKHN uygulaması, lenfoma ve miyelom hastalarında otolog HKHN sonrası nüks için önerilir (317).

Nüks sonrası kemoterapi tedavisinin etkinliği yetersizdir. DLI ve ikinci AHKHN arasında köprü olarak kullanılabilir. TKİ, kronik faz nüks KML'de yan etki profili, daha önce kullanılmış ajanlar, bcr-abl mutasyon analizine göre seçilerek uygulanabilir. TKİ ve DLI, nüks KML tedavisinde hastalığın durumuna göre birlikte uygulanabilir. KML'de lenfoid blastik krizde ve miyeloid blastik krizde TKİ kullanılabilir (313).

Nakilden sonra geç nüks eden (6.aydan sonra) AML hastalarında DLI etkilidir. Antrasiklin+ARA-C, yüksek doz ARA-C, FLU+ARA-C+G-CSF (FLAG), klofarabin gibi sitotoksik tedaviler hastanın durumuna ve daha önceki almış olduğu tedavilere göre uygulanabilir. 5-azasitidin ve desitabin tedavileri de AML sonrası nüks tedavisinde seçenektir (318). FLT3-ITD mutasyonu olan AML'de nüks sonrası sorafenib kullanılabilir (319).

Nüks ALL olan erişkin hastalarda DLI'nun etkisi sınırlıdır. Bu hastalarda hyper-CVAD (CY+adriamisin+vinkristin+deksametazon), HAM (yüksek doz ARA-C+mitoksantron), FLAG, nelarabin, klofarabin gibi kemoterapi seçenekleri vardır. Philadelphia (+) hastalarda önceden aldıkları tedavilere ve duyarlılık durumuna göre TKİ seçilebilir. Yeni tedaviler (Blinotumumab ve CAR-T) için çalışmalar devam etmektedir (324, 331, 332).

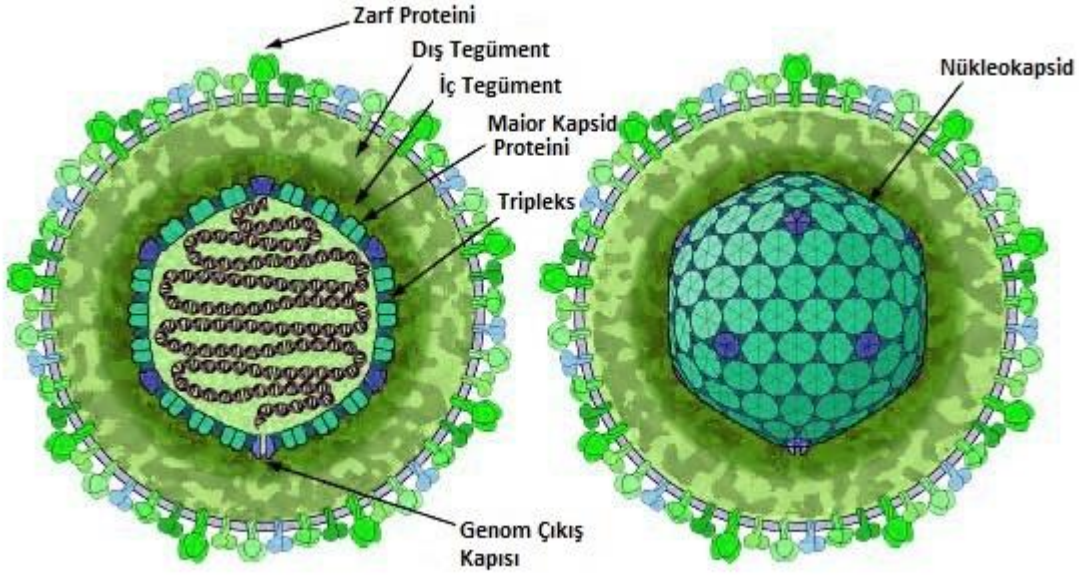
Nakil öncesi geliştirilen HR, hastalığın kontrol altına alınmasında etkili olmuştur. Monoklonal antikorlar gibi yeni ajanların da eklenmesiyle remisyon olasılığı arttırılarak tedavi ilişkili toksisite azaltılmıştır. Nakil sonrası nüks profilaksisi için DLI ile birlikte olsun olmasın immünsüpresyon dozunun erken azaltılması, GVHH riskini arttırır. AML hastalarında AHKHN sonrası düşük doz azasitidin ile koruma PFS ve OS'ı iyileştirir. Ph+

ALL'de TKİ ile koruma tedavisi uzun süreli sonuçları iyileştirir. Nakil sonrası FLT3 inhibitörlerinin kullanımı, monoklonal antikorlar ve diğer tümörü hedef alan immünoterapiler etkili olabilmekle beraber bu ajanlar için klinik çalışmalar devam etmektedir.

2.13. CMV Enfeksiyonu

2.13.1. CMV

CMV, insan herpesvirüs 5 (HHV-5) olarak bilinir ve betaherpesvirüs olarak sınıflandırılır. Tipik herpes virion yapısında, genomu yaklaşık 200 protein kodlayan bir DNA virüsüdür (322). CMV virüs genom yapısı Şekil II'de özetlenmiştir. CMV, endotelial hücreler, epitelial hücreler, nötrofiller ve düz kas hücreleri dahil olmak üzere çok çeşitli hücrelerde bulunmaktadır (323). primer olarak miyeloid kökenli hücrelerde latent kalır ve bu sayede ömür boyu enfeksiyon ortaya çıkarabilir (323). CMV, güçlü bir şekilde CD8+ sitotoksik T-lenfosit yanıtını indüklemekle beraber sitopatik etkili litik bir virüstür. Sağlıklı bireylerde, CMV antijenlerine özgü dolaşımdaki CD8+ T hücrelerinin oranı, yaşa bağlı olarak %10-%40 arasında değişmektedir (335). CMV'e özgü CD8+ sitotoksik T lenfosit yanıtının olmaması CMV enfeksiyonuna yatkınlık gösterirken, hematopoetik hücre nakli sonrası CMV'e özgü CD8+ sitotoksik T lenfosit cevabının yeniden kazanılması, CMV'den korunma ve CMV hastalığının daha iyi kontrol alınması ile ilişkilidir (324). CMV'e özgü CD4+ T hücrelerinin eksikliği, HKHN uygulanan hastalarda geç CMV hastalığı ve ölümle ilişkili bulunmuştur (325). Humoral bağışıklığın CMV replikasyonunu kontrol etmekteki rolü net değildir. gB ve gH antikorları, hücre kültüründe virüsü nötralize edebilmesine rağmen erişkinlerde primer enfeksiyonu önlememekte ancak hastalık şiddetini sınırlama işlevi görebilmektedir (326). NK hücre fonksiyonunu düzenleyen verici aktive edici öldürücü immünoglobulin benzeri reseptörün genotipinin, son zamanlarda AHKHN'den sonra CMV enfeksiyonunun gelişimini etkilediği gösterilmiştir (327). Kemokin reseptörü 5 ve interleukin-10'daki polimorfizmler CMV hastalığı ile ilişkilendirilirken, monosit kemoatraktant protein 1'deki (MCP-1) polimorfizmler AHKHN sonrası reaktivasyon ile ilişkili bulunmuştur (328).



Şekil II. CMV Virüs Genom Yapısı

CMV virüsü, sferik, pleomorfik yapıda, 150-200 nm çapında, kapsidi 162 kapsomer içeren ve lineer 200 kb boyutunda çift iplikli bir DNA genomu içeren, ikozahedral kapsid, amorf tegument veya matriks ve en dışta fosfolipidden zengin zarf bölümlerinden oluşan, tüm herpes virüsleri arasında en büyük virüstür.

2.13.1.1. Epidemiyoloji ve Bulaş

Yapılan araştırmalarda CMV seropozitifliği toplum, sosyoekonomik durum, yaş ve cinsiyete göre farklılıklar göstermekle birlikte genel popülasyonunda %45 ile %100 arasında saptanmıştır (329). Ülkemizde CMV seropozitifliği 15-49 yaş arasında %97.8-%99 saptanmıştır (330).

Seroepidemiyolojik çalışmalar gelişmiş ülkelerde erişkinlerin %50-70'inin, gelişmekte olan ülkelerde ise %100'ünün CMV'e karşı antikor oluşturduğunu göstermektedir. CMV'de bulaşma yolları, intrauterin, perinatal, çocuklarda horizontal veya cinsel yolla olabildiği gibi kan ürünleri ve organ naklinde enfekte organ aracılığı ile gerçekleşebilmektedir. İmmünsüpresyon ile CMV reaktif olarak hastalık oluşturabilmektedir. Nakil hastalarının yaklaşık 1/3'ü CMV hastalığı ile karşılaşır. Bunların %50'sinin mortalitesi oldukça yüksek akciğer enfeksiyonu olduğu bilinmektedir (331).

CMV tüm dünyada yaygındır ve her yaşta insanı enfekte eder, bulaşmanın mevsimsel veya epidemik özelliği yoktur. CMV seroprevalansı tüm toplumlarda yaşla birlikte artmaktadır. Tüm dünyada ve yaş gruplarında yaygın olarak görülen CMV enfeksiyonlarında

prevalans, toplumların gelişmişlik düzeyleriyle ilişkili olarak farklılık göstermektedir. Avrupa, Avustralya, Kuzey Amerika ülkelerinde seroprevalans düşük, Afrika ve Güneydoğu Asya ülkelerinde belirgin olarak yüksektir. En iyi sosyoekonomik şartlarda yaşayan adolesanlar arasında seropozitiflik oranı %40 civarında olup, yılda %1'lik artış oranı gösterir. Buna karşılık düşük sosyoekonomik koşullarda yaşayanlarda, enfeksiyon %90-100 oranında çocuklukta kazanılmaktadır (332, 333).

Geçirilmiş CMV enfeksiyonu olan insanların oranı tüm dünyada değişmekte olup, seroprevalans oranları erişkin nüfusun %40-100'ü arasında değişmektedir (334). CMV seroprevalansı ırk ve etnik kökene göre değişmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 6 ile 49 yaş arası bireyler arasında yapılan bir çalışmada seroprevalans, Hispanik kökenli olmayan beyazlarda %40, Hispanik kökenli olmayan siyahlarda %71 ve Meksika asıllı Amerikalılarda %77 saptanmıştır (335). Başka bir çalışmada, yeni CMV enfeksiyonu insidansının Hispanik kökenli olmayan siyahlarda ve Meksika asıllı Amerikalılarda; Hispanik olmayan beyazlarla karşılaştırıldığında daha erken yaşta ortaya çıktığı gösterilmiştir (sırasıyla 16.3; 17.5; 29.3 yaş) (336). Amerika Birleşik Devletleri'ndeki bir çalışmada, CMV seropozitifliği ile ilişkili diğer faktörler arasında kadın cinsiyet, doğum yerindeki farklılıklar, düşük sosyoekonomik ve düşük sosyokültürel durum bulunmaktadır (335). Virüs hayatın erken yıllarında kazanılır ve prevalans kalabalık yaşam koşullarına sahip olan düşük sosyoekonomik gruplarda en yüksektir. CMV vertikal ve horizontal olarak bulaşabilir.

Seroprevalans genellikle bir ülkenin sosyoekonomik gelişimi ile ters orantılıdır ve en yüksek insidans Afrika ve Asya'da gelişmekte olan ülkelerde gözlenmiştir (337). CMV'e özgü antikör prevalansı yaşla birlikte artar (335, 338–340). Finlandiya'da yapılan bir çalışmada, seroprevalans oranları 10-12 yaş grubunda %47, 15-35 yaş grubunda %68 ve 36-60 yaş grubunda %81 olarak saptanmıştır (338). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada CMV seroprevalansı 6-11 yaş arasındaki çocuklarda %36 saptanırken, 80 yaş üstü kişilerde bu oranın %91 olduğu görülmüştür (339).

CMV enfeksiyonları doğumdan önce (konjenital), doğum sırasında (perinatal) veya hayatın ileri yıllarında (postnatal) ortaya çıkabilir. Enfeksiyonların büyük kısmı virüsü saçan kişilerle direkt yakın kişisel temas sonucunda kazanılır. CMV; tükürük, idrar, anne sütü, gözyaşı, dışkı, vajinal ve servikal sekresyonlar, kan ve semen gibi pek çok vücut sıvısında saptandığı için; bulaşmanın çok çeşitli yollarla olabileceği söylenebilir. Konjenital veya kazanılmış CMV enfeksiyonlarından sonra virüsün uzun süre etrafa saçılması virüs

yayılımına kolaylık sağlamaktadır; primer enfeksiyon sonrası haftalarca, aylarca ve hatta yıllarca virüs salınımı devam edebilmektedir (332).

Gebe bir kadında primer veya rekürren enfeksiyon sonrası transplasental enfeksiyon meydana gelebilir. Fetusa CMV bulaşma riski ve semptomatik fetal enfeksiyon oranı primer maternal enfeksiyonda daha yüksektir. Yenidoğanlar enfeksiyonu doğum sırasında doğum kanalındaki virüsle temas ederek de kazanabilirler. Kadınların yaklaşık %10'unun doğumda veya doğuma yakın dönemde genital kanallarında CMV bulunmaktadır ve virüs yenidoğanların yaklaşık %50'sine bulaşmaktadır. Bu infantlar 3-12 hafta olduklarında virüs salınımı başlar ve infantlar genellikle semptom göstermezler. CMV'ün anneden infanta anne sütü ile bulaşı çok sıktır. Düşük doğum ağırlıklı prematür infantlar hastalık gelişimi açısından en yüksek riske sahiptirler. Gündüz bakım evine giden çocuklarda 1-2 yıl içinde %20-70 oranında CMV enfeksiyonu geçirilmektedir. Enfeksiyon genellikle asemptomatik olmasına rağmen çocuklar CMV'ü annelerine veya bakıcılarına bulaştırabilirler ve bu sırada anne veya bakıcı gebe ise fetus için risk ortaya çıkar. Adölesan ve erişkinlerde CMV'ün cinsel yolla bulaşı olabilir, bu şekilde bulaş CMV yayılımında önemli bir yoldur. Sadece kötü hijyen koşulları değil; toplum içi yakın temas da enfeksiyon için yüksek risk oluşturur (332, 333).

2.13.1.2. Risk Faktörleri

Enfekte anneden doğan bebekler ve kemoterapi, solid organ nakli, kemik iliği nakli gibi bağışıklık sistemini bozan durumlarda sistemik CMV enfeksiyonu gelişimi riski artmıştır (341). AHKHN alıcılarında CMV reaktivasyonu riski önemlidir. Bazı otolog HKHN alıcılarında CMV reaktivasyonu görülse de, bu hastalarda CMV hastalığı insidansı düşüktür. Nakil sonrası CMV enfeksiyonu ve CMV hastalığı riski, nakilden önce belirlenen hem verici hem de alıcı CMV serolojik durumundan önemli ölçüde etkilenmekle birlikte serolojik durum, uygun profilaksi veya preemtif stratejinin belirlenmesine yardımcı olmak için kullanılır. Nakil sonrası en düşük CMV enfeksiyonu riski, CMV seronegatif vericilerden nakil yapılan CMV seronegatif alıcılardadır. Bu nedenle, en uygun CMV serolojik durumu olan vericinin seçimi, HLA tam uyumlu kardeş nakillerinde önemli bir koruyucu önlemdir. Bununla birlikte, akraba dışı vericilerden nakil yapılırken, HLA eşleşmesi (özellikle HLA A, B veya DR için antijen uyumlu bir verici) CMV enfeksiyonu gelişiminde CMV serolojisinden daha önemlidir. UKK graftları az sayıda bellek T hücresi içerir ve bu nedenle genellikle CMV'e karşı koruma sağlamamaktadır (176). Nakil uygulanmasına karar verilirken CMV serolojik durumu, yaş veya kan grubu gibi diğer faktörlerden daha ön planda tutulmalıdır.

CMV seropozitif olan hastalar nakil sonrası CMV hastalığının gelişimi için en büyük risk altındadır (12). Bu durum, özellikle CMV seronegatif vericilerden yapılan nakil sonrasında, endojen latent CMV'ün alıcı reaktivasyonu sırasında vericiden transfer edilen CMV-spesifik immünitenin yokluğuna bağlıdır. Buna göre, CMV seropozitif hastalar CMV reaktivasyonu açısından yakından izlenmeli ve CMV profilaksisi veya preemtif tedavi açısından karar verilmelidir.

2.13.1.3. Bulaş Yolları

CMV, idrar, kan, boğaz, serviks, semen, dışkı, gözyaşı ve anne sütü dahil olmak üzere birçok bölgede tespit edilmiştir. Bulaş birden fazla yolla gerçekleşebilir (342, 343).

- Cinsel maruziyet: Cinsel bulaşma yolları, birden fazla cinsel partneri olan veya daha önce cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü olan hastalarda seroprevalans oranlarının daha yüksek olduğuna ve virüsün genital sistemde tespit edilebildiğine dair kanıtlarla desteklenmektedir (344). Primer CMV enfeksiyonu olan sağlıklı kadınlarda yapılan bir çalışmada, vajinal sıvıdaki CMV DNA yükü, tükürük, idrar ve tam kan da dahil olmak üzere diğer kaynaklardan daha yüksektir (345).
- Yakın temas: Serokonversiyon, aile üyeleri ve kreşlerdeki çocuklar arasında tanımlanmıştır (346, 347). Temas sonucu virüs muhtemelen üst solunum yollarından ve idrardan bulaşır. Uzun süreli viral yayılım, çocuklar arasında bağışıklığı normal yetişkinlerden çok daha yaygındır.
- Kan veya doku maruziyeti: Kan ürünlerinin transfüzyonundan ve seropozitif vericilerden yapılan organ nakillerinden sonra CMV bulaşı tanımlanmıştır (348,349). 600'den fazla immünkompetan CMV seronegatif kan ürünü alıcısı üzerinde yapılan bir çalışmada, CMV serokonversiyonu %0.9 olarak gösterilmiştir. Kan birimi başına tahmini transfüzyonla bulaş riski %0.38 olarak saptanmıştır (350).
- Mesleki maruziyet: Kreşlerde ve çok sayıda çocuk bulunan diğer tesislerdeki çalışanlar serokonversiyon riski altındadır (347). Sağlık çalışanları maruz kalabilmesine rağmen gerçek serokonversiyon riski düşük görünmektedir (351).
- Perinatal maruziyet: Yenidoğanlar ve bebekler, maternal viremi veya doğum kanalındaki salgılara maruz kalma sırasında veya doğum sonrası anne sütünden CMV ile enfekte olabilir.

CMV'ün, salgılarda ve çevresel yüzeylerde değişken sürelerde hayatta kalabileceğine dair kanıtlar vardır. Bir çalışmada, filtrelenmiş insan tükürüğündeki CMV, çevresel yüzeylere uygulanarak alınan numuneler kültür ve gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu ile değerlendirilmiştir (352). CMV'ün metal ve ahşap üzerinde bir saat, cam ve plastik üzerinde üç saat, kauçuk ve kumaş üzerinde altı saate kadar canlı kalabildiği gösterilmiştir. Kuru yüzeylerin, ıslak yüzeylere göre canlı virüs sağlama olasılığı daha düşük bulunmuştur.

CMV enfeksiyonu idrar, tükürük, kan, gözyaşı, cinsel ilişki, plasental temas ve anne sütü gibi vücut sıvıları ile, nakli yapılan organ ve kan transfüzyonu ile bulaşabilir (353). Virüsün bulaşması genellikle önlenemez çünkü en sık rastlanan bulaşma şekli enfekte vücut sıvıları ile temastır ve temastan sonra eller sabun ile yıkanır bulaşma riski de önlenmiş olur. CMV'ün en sık bulaşma şekli ise intrauterin veya perinatal fazda (doğum esnasında) anneden çocuğa olan bulaştır (354).

2.13.1.4. CMV Enfeksiyonu Tipleri

Vücut sıvılarında (idrar, kan) veya dokuda CMV varlığı CMV enfeksiyonu olarak adlandırılır. CMV enfeksiyonu, hassas tarama araçları kullanılarak, çoğunlukla kanda CMV tespit edildiğinde teşhis edilir. CMV IgG negatif bir hastada enfeksiyon meydana geldiğinde primer CMV enfeksiyonu, hastanın veya vericinin CMV antikor pozitifliği olduğu bilindiğinde CMV reaktivasyonu olarak adlandırılır. CMV enfeksiyonu, virüsün PZR ile kanda tespit edildiği ancak organ tutulumunun görülmediği CMV viremi şeklinde, organ tutulumunun bulunduğu CMV hastalığı veya viremi ve hastalığın birlikte görülmesi şeklinde ortaya çıkabilir (9) .

2.13.1.4.1. CMV Viremi

Periferik kan lökositlerinde CMV pp65'in saptanması, CMV enfeksiyonunun teşhisi için hızlı ve yarı kantitatif bir yöntemdir. Pozitif CMV pp65 testi, antijenemi olarak adlandırılır ve nakil hastalarında invazif hastalık gelişimi için öngörücüdür (355). PZR, CMV'ü tespit etmek için en hassas yöntemdir (356).

2.13.1.4.2. CMV Hastalığı

CMV hastalığında akciğer, GİS, karaciğer, merkezi sinir sistemi veya retina tutulumu görülebilir (10). CMV hastalığında hemen hemen her organ tutulabilir. Ateş yaygın bir manifestasyondur, ancak yüksek doz immünsüpresif tedavi alan hastalarda olmayabilir.

CMV pnömonisi, HKHN alıcılarında mortalitesi %50'den fazla olan CMV'ün en ciddi manifestasyonudur (239). CMV pnömonisi, progresif interstisyel hastalığa ilerleyebilmekle beraber non-produktif öksürük ve hipoksiye sebep olur. Antiviral tedavilerin kullanılmaya başlanmasından önce HKHN alıcılarında CMV pnömonisi insidansı %15-30 olarak bulunmuştur. Günümüzde bu hastalık daha nadirdir, genellikle immün rekonstitüsyon gerçekleşmeyen veya kronik GVHH olan ileri evre hastalarda görülür (357). CMV pnömonisi tanısı, BAL veya akciğer biyopsi örneklerinde uyumlu klinik belirti ve semptomların varlığında CMV'ün kültür veya histoloji ile saptanmasıyla konur. Bir çalışmada HKHN sonrası 35. günde rutin BAL taraması yapılan asemptomatik hastaların BAL tetkikinde CMV saptanmasının, vakaların yaklaşık üçte ikisinde oluşacak olan CMV pnömonisini öngördüğünü ortaya çıkarmıştır (69).

CMV tüm GİS'i etkileyebilir. Submukozal tabakaların derin kısımlarına uzanan ülserler endoskopide görülmesine rağmen GVHH ve adenovirüs hastalığı gibi diğer bozukluklarla makroskopik olarak karıştırılabilir. Mukozal patoloji örnekleri ve semptomlar ile tanı konur (9). Kanda PZR ile CMV yokluğunda CMV GİS tutulumu ortaya çıkabilir (348, 349). CMV özofajiti, genellikle odinofaji ve disfaji ile, CMV gastriti şiddetli ve sürekli epigastrik ağrı ile, CMV koliti genellikle ishal, karın ağrısı, anoreksi ve ateş ile prezente olur. Kolonik perforasyon, hemoraji ve peritonit, CMV kolitinin komplikasyonlarından. CMV enteritinin medyan başlangıç zamanı HKHN sonrası 91 gün ve 2 yıllık OS %35 olarak bildirilmiştir (360).

Retinit, nakilden sonra nispeten nadirdir, ancak insidansı gittikçe artmaktadır (361). Görme keskinliği azalması ve bulanık görme erken belirtilerdir ve hastaların yaklaşık %60'ında her iki gözünde tutulum vardır (361). CMV retinit tedavisi edilmediği takdirde etkilenen gözde görme kaybı riski yüksektir. Hepatit ve ensefalit gibi diğer manifestasyonlar da ortaya çıkabilmekle birlikte nadirdir.

2.13.1.5. Kök Hücre Naklinde CMV Enfeksiyonu

Otolog HKHN veya singeneik HKHN uygulanan seropozitif alıcılarda CMV enfeksiyonu gelişme oranı %45 civarındadır. CMV hastalığı ise bu popülasyonda nadir görülür (246). AHKHN alıcılarında CMV enfeksiyonu önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir (247). AHKHN uygulanan hastalarda CMV seropozitif alıcılarda CMV enfeksiyonu gelişme oranı %20-75 arasında değişmektedir (362). Profilaksi yapılmadan AHKHN uygulanan hastaların %32-70'inde CMV enfeksiyonu gözlenmiştir (11). Mevcut önleyici

stratejiler, bu hastaların %20-35'inde meydana gelen CMV hastalığı insidansını azaltmıştır (363). Risk grubunu oluşturan hastalar, nakilden önce seropozitif olanlar, seropozitif vericilerden nakil yapılan seronegatif hastalar ve nakilden önce yüksek derecede immünsüpresif HR alanlardır (13, 249). Bunun yanı sıra özellikle TCD veya akraba dışı vericiden nakil olan ve steroid tedavisi gerektiren GVHH gelişen seropozitif alıcılar, CMV reaktivasyonu riski yüksek olan grubu oluşturmaktadır (13, 249).

Seropozitif bir vericiden nakil yapılan seronegatif alıcıların yaklaşık %30'unda primer CMV enfeksiyonu gelişir. CMV enfeksiyonunun preemtif tedavisi nedeniyle CMV hastalığı riski düşük olmakla birlikte, bu hastalarda (D+/R-) bakteriyel ve fungal enfeksiyonların neden olduğu mortalite, muhtemelen CMV'ün veya tedavisinin immünsüpresif etkileri nedeniyle seronegatif vericiden nakil olan seronegatif hastalardan (D-/R-) daha yüksektir (%18.3 vs %9.7) (364). AHKHN sonrası CMV enfeksiyonu için diğer risk faktörleri arasında yüksek doz kortikosteroid kullanımı, akut ve kronik GVHH varlığı ve HLA uyumsuz vericiden yapılan nakil sayılabilir (188, 355–357). NMA HR'nin kullanımının, standart MA HR'ne kıyasla HKHN'de erken dönemde daha düşük bir CMV enfeksiyonu ve hastalığına neden olduğu bildirilmiştir (368).

2.13.1.6. Kök Hücre Naklinde CMV Enfeksiyonu Takibi

CMV izlem sıklığı ve süresi, HKHN tipine (otolog veya allojenik), CMV enfeksiyonu veya hastalığı öyküsüne ve allograft manipülasyonuna bağlıdır. Seronegatif vericiden nakil yapılan seropozitif hastalarda (CMV verici-/alıcı+), seropozitif vericiden nakil yapılan seropozitif hastalarda (CMV verici+/alıcı+) ve seropozitif vericiden nakil yapılan seronegatif hastalarda (CMV verici+/alıcı-) CMV PZR engraftman anından (yaklaşık +20-25.gün) en az +100.güne kadar haftalık bakılmalıdır (180). Özellikle yüksek riskli hastaları haftada iki kez izlemek gereklidir. Yüksek riskli hastalar arasında TCD nakil yapılanlar, HLA uyumsuz allograft alıcıları veya UKK alıcıları ve alemtuzumab alan hastalar bulunur (180). CMV'ün kan ürünlerinden erken akut bulaş olasılığı az da olsa mümkün olduğundan özellikle kan transfüzyonu yapılan verici-/alıcı- hastaları, CMV PZR ile birkaç ay boyunca haftalık veya 2 haftada bir izlemek gerekmektedir. Geç CMV hastalığı geliştirme riski en yüksek hastalarda +365.güne kadar veya daha uzun süre izlem önerilir. Geç CMV enfeksiyon riski yüksek olan hastalar arasında ilk 100 gün boyunca CMV enfeksiyonu geliştirenler, HLA uyumsuz veya akraba dışı vericilerden nakil yapılan hastalar, GVHH için glukokortikoidlerle tedavi edilenler, düşük CD4 sayısı veya CMV'e özgü T hücreleri saptanamayacak kadar az olan

hastalar bulunur. Nakil sonrası 100. günden sonra, seçilmiş hastalarda test sıklığı azaltılabilir. Bu hastalarda optimal sıklık bilinmemekle beraber immünsüpresyonun azaltıldığı hastalarda (örn. <1 mg/kg/gün prednizon eşdeğeri) ve ard arda 3 kez negatif PZR sonucunda 2 haftada bir PZR ile izlem yapılabilir. İmmünsüpresyonun sürekli olarak azaltılması durumunda ek iki PZR testi negatifliğinde izlem durdurulabilir.

AHKHN alıcılarının, nakilden sonra haftalık olarak en az +100. güne kadar plazma CMV PZR analizleri ile izlenmesine karşın hastada kronik GVHH veya uzamış T-hücreli immün yetmezliği varsa, CMV viral yük izlemi 6-12 ay boyunca devam etmelidir (369).

CMV viremi için izlem genellikle otolog veya singeneik nakil alıcılarında rutin olarak yapılmamaktadır. Çünkü CMV reaktivasyonu sık olmasına rağmen CMV hastalığı riski düşüktür. Nakilden sonraki ilk 60 gün içinde CMV enfeksiyonu gelişen veya CD34 seçilmiş graft alıcısı olan hastalarda +20 gününden itibaren başlayan ve +100 gününe kadar devam eden haftalık izlem önerilir. +100. Günden sonra daha az sıklıkta izlem yapılması uygundur. Preemptif stratejiden yararlanabilecek diğer otolog HKHN alıcıları, TBI alan hastalar, TCD graft alan hastalar ve son altı ay içinde alemtuzumab, fludarabin, kladribin veya 2-klorodeoksiadenozin alan hastalardır (180).

T hücreli immün yetmezliği olan hastalar, HR uygulanmadan önce bile diğer hastalardan daha yüksek CMV enfeksiyonu riski altındadır. Bu nedenle bu hastalar, HR uygulandıktan sonraki iki hafta içinde CMV PZR ile monitörize edilmeli ve viremik olduğu tespit edilirse CMV tedavisi almalıdır.

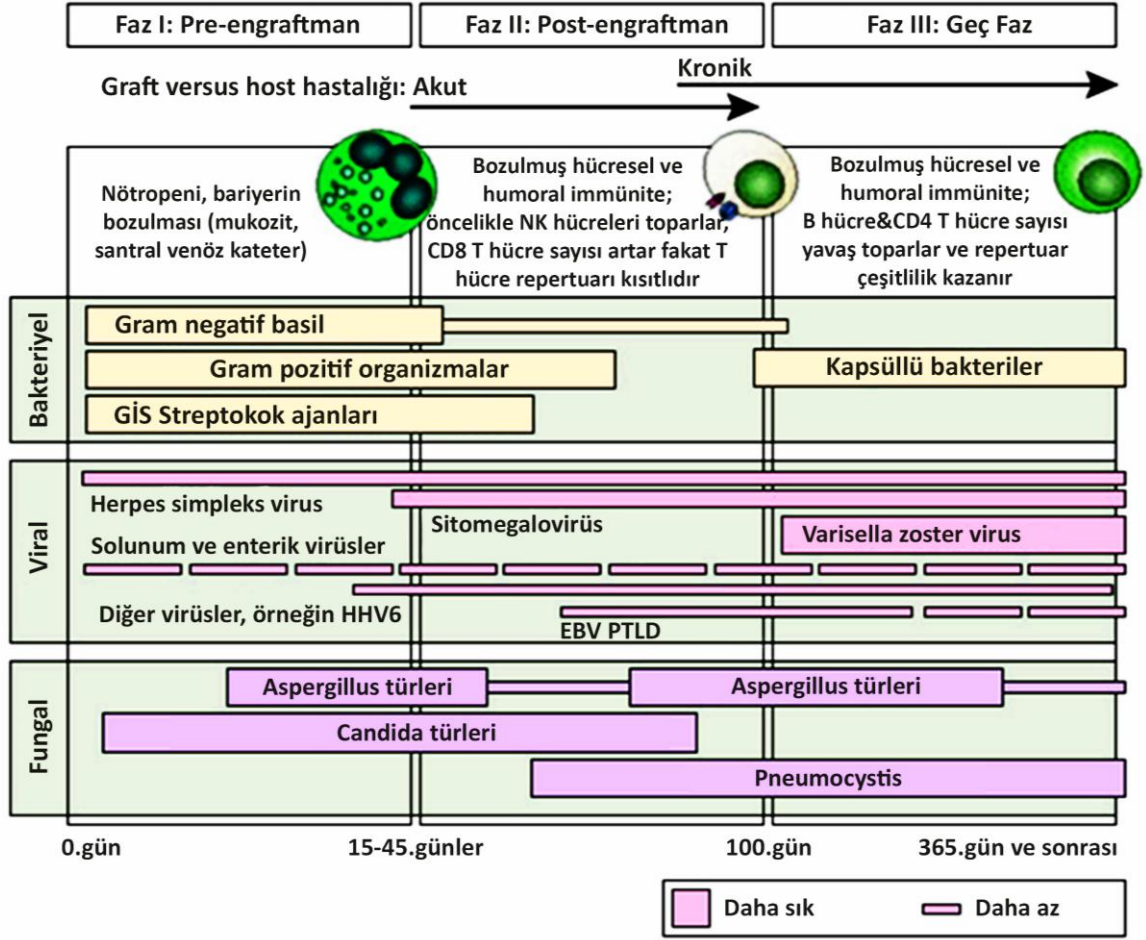
2.13.1.7. Kök Hücre Naklinde CMV Enfeksiyonu Ortaya Çıkma Zamanı

HKHN alıcılarının en savunmasız olduğu enfeksiyon türleri, nakilden sonra geçen süreye göre üç periyoda bölünmektedir. Üç periyod aşağıdaki gibi özetlenmiştir.

- Pre-engraftman: Nakilden yaklaşık 30. güne kadar
- Erken post-engraftman: Engraftmandan 100. güne kadar
- Geç post-engraftman: 100. günden sonra

AHKHN alıcılarının nakil fazlarına göre enfeksiyon riskleri farklıdır (Şekil III) (180). HKHN sonrası CMV enfeksiyonu ortaya çıkma zamanına göre erken ve geç olmak üzere iki başlıkta incelenebilir.

- **Erken CMV Enfeksiyonu** : HKHN sonrası ilk 100 gün içinde ortaya çıkar (erken post-engraftman dönem) (370).
- **Geç CMV Enfeksiyonu** : HKHN uygulanan hastalarda +100.günden sonra ortaya çıkan CMV enfeksiyonu olarak tanımlanır (geç post-engraftman dönem) (370). Etkili profilaksi ve preemtif tedavi yaklaşımları sonrası, CMV hastalığı olgularının çoğu geç post-engraftman döneminde (100 ile 270 günler arasında) ortaya çıkmaktadır (371). Çok merkezli çift kör randomize bir çalışmada, geç CMV hastalığı için yüksek risk altında olan AHKHN alıcıları, random olarak altı aylık valgansiklovir (günde bir kez 900 mg) veya plasebo alacak olan 2 kola ayrılmıştır (372). HKHN'nden önce CMV seropozitif olan veya seropozitif vericileri olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışmada seropozitif alıcıların randomizasyondan önce uygun CMV tedavisi alma zorunluğu konulmuştur. Sistemik glukokortikoidlerle tedavi gerektiren GVHH öyküsü olanlar (>0.5 mg/kg/gün), glukokortikoidlerle tedavi gerektiren kronik ağır GVHH olan hastalar, engraftman ile randomizasyon arasında gansiklovir, valganiklovir, foskarnet veya sidofovir profilaksisi alanlar çalışmaya dahil edilmiştir. Seropozitif vericisi olan seronegatif alıcılar, randomizasyondan önce uygun tedavi ile CMV enfeksiyonu olanlar çalışmaya dahil edilmiştir. Plazma CMV PZR haftalık olarak izlenmiş ve CMV viral yükü başlangıç değerinin > 1000 kopya/mL veya >5 katı olduğunda çalışma ilacı geri çekilmiş, intravenöz gansiklovir (günde iki kez 5 mg/kg IV) veya valgansiklovir (günde iki kez 900 mg oral) ile preemtif tedaviye başlanmıştır, nötropenik hastalarda ise foskarnet (günde iki kez 90 mg/kg) kullanılmıştır. Primer sonlanım noktası (ölüm, CMV hastalığı veya HKHN'nden 270 gün sonra diğer invazif bakteriyel veya fungal enfeksiyonlar) valgansiklovir alıcılarının %20'sinde, plasebo-preemtif tedavi alıcılarının %21'inde ortaya çıkmıştır. HKHN'nden 640 gün sonra primer sonlanım noktası veya bileşenlerinde bir fark saptanmamıştır. CMV DNA ≥ 1000 kopya/mL veya beş kat artış, valgansiklovir grubunda azalmıştır (%11 vs %36). Ağır nötropeni (mutlak nötrofil sayısı <500 mm³) iki grupta anlamlı olarak farklı bulunmamıştır. Valgansiklovir profilaksi grubunda plasebo-preemtif tedavi grubuna kıyasla daha fazla hasta hematopoetik büyüme faktörü kullanımı saptanmıştır (%25 vs %12). Bu çalışmaya dayanarak, geç post-engraftman döneminde rutin profilaksi önerilmemektedir. Bununla birlikte, yüksek riskli hastalarda, CMV PZR takibinde pozitiflik saptanırsa preemtif tedavi başlatılmalıdır.



EBV: Epstein-Barr virus ; HHV6: human herpes virüsü 6 ; PTLD: posttransplant lenfoproliferatif hastalık

Şekil III. AHKHN Alıcılarında Oportunistik Enfeksiyonların Fazları (180)

2.13.1.8. CMV Enfeksiyonu Klinik Belirtileri

Komplike olmayan CMV enfeksiyonunda, organa özgü semptom ve bulgular yoktur, ancak ateş ve halsizlik gibi spesifik olmayan semptomlar ortaya çıkabilir. CMV hastalığının tanısı, CMV'ün uygun bir klinik örnekte evrensel olarak kabul edilmiş bir yöntemle saptanmasıyla birlikte, organ hasarı ile uyumlu semptom ve bulguların varlığını gerektirir. Tedavi edilmezse, asemptomatik CMV enfeksiyonu, çoğunlukla akciğer, GİS, göz, karaciğer veya merkezi sinir sistemini etkileyen CMV hastalığına ilerleyebilir. CMV pnömonisi % 50'den fazla mortalite ile en ciddi komplikasyondur (11).

2.13.1.9. İmmün Sistemi Baskılanmış Hastalarda CMV Enfeksiyonu Tanısı

İmmün sistemi baskılanmış hastalarda CMV hastalığının tanısı, klinik hikaye ve prezentasyon yanında laboratuvar tetkikleri ile konulmaktadır. Labortuar tetkikleri klinik durumla beraber yorumlanmalıdır. Çünkü aktif hastalığı olmayan bazı hastalarda virüs, CMV DNA ve CMV antijeninin tespit edilebileceği bilinmektedir. Solid organ nakli, HKHN sonrası, HIV enfeksiyonu veya immünmodülatör ilaçların kullanımı sonucunda ortaya çıkan CMV enfeksiyonu, immün sistemi baskılanmış hastalardaki enfeksiyonlara örnektir. Farklı hasta popülasyonlarında görülen CMV hastalığı tipleri değişken olmasına rağmen tanı yaklaşımında benzerlikler vardır.

- **Tanısal yaklaşım** - İmmün sistemi baskılanmış hastalarda CMV enfeksiyonu ve hastalığının yönetimi için uygun tanısal tetkikler gereklidir. Tanı yöntemleri arasında seroloji, kantitatif PZR, pp65 antijenemi, kültür ve histopatoloji vardır (Tablo XX).
- **CMV DNA ve antijen testleri** - İmmün sistemi baskılanmış hastalarda CMV hastalığının yönetiminde CMV replikasyon testlerinin, özellikle plazma veya tam kan kantitatif PZR testlerinin klinik kullanımını destekleyen çok sayıda çalışma vardır (373). Enfeksiyonun başlangıç fazındaki viral yükün ve viral yükteki artış oranının kombinasyonu, CMV hastalığı riski altındaki hastaların belirlenmesine yardımcı olabilir. Bu ölçümler, aktif CMV hastalığını teşhis etmek, hastaları preemptif antiviral tedavinin kullanımı için taramak ve antiviral tedaviye yanıtları izlemek için birçok nakil merkezinde rutin olarak kullanılmaktadır.
- **Tetkik seçimi:** Viral DNA ve antijeni saptamak için sırasıyla kantitatif PZR testleri ve CMV pp65 antijenemi testi kullanılmaktadır. Kantitatif PZR analizleri, daha iyi test standardizasyonu, numunenin artmış stabilitesi, daha küçük numune hacmi ve lökopenik hastaları test etme yeteneği dahil olmak üzere antijenemi testine göre çeşitli avantajlar sunmaktadır. Bu nedenlerle kantitatif PZR analizleri, antijenemi testinden daha yaygın olarak kullanılmaktadır ve CMV enfeksiyonu ve hastalığı olan immün sistemi baskılanmış olan hastaların tanı ve izlenmesi için tercih edilmektedir (374, 375). Asemptomatik reaktivasyon oluştuğunda viral replikasyon meydana gelebileceğinden, kalitatif CMV DNA testinin klinik kullanımı sınırlıdır ve rutin olarak kullanılmamalıdır.
- **Prediktif rol:** Bireysel laboratuvarlarda geliştirilen kantitatif PZR kullanan solid organ nakli alıcılarında yapılan çalışmalar, aktif CMV hastalığı olan hastalarda

asemptomatik enfeksiyonu olanlara kıyasla daha yüksek bir viral yük bulunduğunu göstermiştir (376,377). Sonuç olarak, aktif CMV hastalığı ile ilişkili viral yük değerinin sınırı belirlenmemiştir. Farklı yöntemlerle tespit edilen viral yük düzeylerindeki değişkenlik, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve FDA onaylı testlerin DSÖ standardına göre kalibre edilmesiyle iyileştirilmiş olsa da halen farklılıklar mevcuttur. Bu standardizasyon eksikliği, CMV hastalığının gelişimini öngören bir viral yük sınır değeri oluşturma girişimlerini de sınırlandırmıştır.

Tablo XX. CMV Enfeksiyonunda Tanısal Testler

	Seroloji	Kantitatif PZR	Antijenemi	Kültür	Histopatoloji	Direnç Testleri
İmmünkompetan						
Akut veya yeni enfeksiyon	IgM veya IgG'de 4 kat artış	Plazma veya tam kan				
Eski enfeksiyon	IgG					
Ağır hastalık		Plazma veya tam kan; BAL önerilir				
İmmünkompromize						
CMV hastalığı riskinin belirlenmesi	IgG					
Hastalığın tanısı						
Viral sendrom		Plazma veya tam kan	Periferik kan PNL			
Pnömoni		Plazma veya tam kan; BAL önerilir	Periferik kan PNL	BAL veya akciğer dokusu	BAL veya akciğer dokusu	
GİS hastalığı		Plazma veya tam kan	Periferik kan PNL	Doku	Doku	
Santral sinir sistemi		BOS, plazma, tam kan				
Retinit		Vitröz veya aköz sıvı				
Preemptif tedavi kararı		Plazma veya tam kan	Periferik kan PNL			
Tedaviye cevap takibi		Plazma veya tam kan	Periferik kan PNL			
Tedavi başarısızlığı		Plazma veya tam kan	Periferik kan PNL			Evet

2.13.1.10. CMV Hastalığının Tipine Dayalı olan Testler

- **Viral sendrom:** CMV ile ilişkili viral sendromları teşhis etmek için hem kantitatif CMV PZR hem de antijenemi analizleri kullanılabilir, ancak aktif CMV enfeksiyonunu kesin olarak teşhis etmek için belirlenmiş bir sınır değeri yoktur. CMV enfeksiyonu ve hastalığı olan hastaların tanısı ve izlenmesi için kantitatif PZR tercih edilmektedir. Nakil alıcıları için pozitif viral yük ve CMV enfeksiyonu ile uyumlu semptomlar CMV hastalığının tanısını koydurur. Bununla birlikte, nakil alıcıları ve HIV ile enfekte kişiler, tedavi gerektirmeyen düşük düzeyde viremiye sahip olabilir. Hastanın tedavi gerektirip gerektirmediğine karar verilmesi hastanın durumuna göre yapılmalıdır. CMV kültürünün CMV ile ilişkili viral sendromları teşhis etmek için duyarlılığı düşüktür (375).

- **Dokuda invazif hastalık:** CMV doku invazif hastalığının teşhisi için altın standart, histopatolojide CMV inklüzyonlarının görülmesi veya pozitif CMV'e özgü immünohistokimya boyamasının tanımlanmasıdır. Biyopsi örneğinden alınan kültürde pozitiflik CMV hastalığı ile tutarlı kabul edilmektedir. Ancak, doku, kan veya vücut salgılarıyla kontamine olabileceğinden ve klinik hastalık yokluğunda bazı bölgelerden (idrar, BAL sıvısı, dışkı) viral bulaş olabileceğinden, doku örneğinde hem kültür hem de histopatolojik inceleme önerilir. CMV doku invazif hastalığı olduğundan şüphelenilen kişiler PZR ile değerlendirilmelidir, çünkü PZR genellikle biyopsi sonuçlarından önce sonuçlanır ve antiviral tedaviye başlama kararını etkileyebilir. Ek olarak, bazal viral yükün belirlenmesi önemlidir, çünkü tedaviye yanıtı izlemek için seri testler kullanılır. Plazma veya tam kanda PZR negatifliği, CMV GİS hastalığı, pnömoni veya retiniti olan hastalarda doku invazif CMV hastalığını dışlamamaktadır. Histopatolojide CMV inklüzyonlarının olmaması, doku invazif hastalığı dışlamamaktadır. Çünkü bu inklüzyonlar, örnekleme hatasının bir sonucu olarak atlanabilir. Bazı hastalarda doku biyopsisi elde etmek mümkün olmayabilir. Bu durumda, viral yük izlemi veya vücut sıvılarının kültürü yapılabilir. İdrar kültüründe pozitiflik, CMV hastalığı ile ilişkili olmadığından (konjenital CMV hariç) idrar örneğinde CMV kültüründen kaçınılmalıdır (375).

➤ **Pnömoni:**

Nakil alıcılarında BAL veya akciğer biyopsisinden elde edilen hücrelerde CMV inklüzyonlarının saptanması CMV pnömonisini desteklemektedir. Kültür pozitifliğinin

yorumlanması genellikle zordur, çünkü CMV genellikle hastalık yokluğunda solunum salgılarında bulunur. Akciğer nakli alıcılarında, BAL örnekleri üzerinde kantitatif CMV PZR yapılabilir. BAL sıvısında viral yük testi, kültürden daha yüksek hassasiyete sahip olmasına rağmen kültürde olduğu gibi, pozitif viral, viral salınma veya akciğer hastalığını gösterebilir (375). Çalışmalar BAL'daki CMV DNA düzeyinin pnömoni ile ilişkili olduğunu göstermesine rağmen bunu doğrulamayan çalışmalar da bulunmaktadır (378, 379). HIV ile enfekte kişilerde, BAL sıvısı kültürü, CMV pnömoni tanısı için hem düşük duyarlılığa hem de düşük özgüllüğe sahiptir. BAL sıvısında CMV kültürünün düşük hassasiyetini gösteren çalışmalar, CMV pnömoni tanısı için %50-60 oranında duyarlılık bildirmiştir (380, 381). BAL'da pozitif CMV kültürü olması, göğüs radyografik anormallikleri veya akciğer hastalığına bağlı akut morbidite ile ilişkili bulunmamıştır (382). Bir çalışmada, HIV ile enfekte olan asemptomatik 19 kişiden 9'unda (%47) CMV BAL kültürü pozitif saptanmıştır (383).

➤ Gastrointestinal Sistem Hastalığı

Gastrointestinal hastalık durumunda plazma veya tam kan CMV DNA viral yük testleri bazen negatiftir. Bu nedenle tanı doku biyopsisinin kültürüne ve histopatolojisine dayanır. Gastrointestinal hastalık fokal ve düzensiz olabildiği için kolit veya özofajit tanısını doğrulamak için çoklu biyopsiler gerekmektedir. CMV ilişkili gastrointestinal hastalık, negatif plazma veya tam kan PZR sonucu ile dışlanamamaktadır. Gastrointestinal biyopsiler ve kantitatif plazma PZR testi uygulanan gastrointestinal semptomları olan 81 solid organ nakli alıcısının (çoğunlukla böbrek ve karaciğer nakli alıcıları) geriye dönük bir çalışmada, 20 biyopsi ile kanıtlanmış gastrointestinal hastalık vakası tanımlanmıştır (384). PZR'nun CMV GİS hastalığı teşhisi için duyarlılığı %85 ve özgüllüğü %95'tir. Bu çalışmada, GİS hastalığı olan hastalarda ortalama plazma CMV yükü 38.334 kopya/mL olarak saptanmakla beraber biyopsi ile kanıtlanmış CMV GİS hastalığı olan 3 hastada (%15) plazma CMV DNA negatif saptanmıştır. Üç hastanın ikisinde tanı immünohistokimya ve birinde viral sitopatik etki ile konulmuştur. Plazma viral yük testi, yüksek riskli alıcılarda (CMV seropozitif vericilerden organ alan CMV seronegatif alıcılar) gastrointestinal hastalıkların teşhisi için yüksek hassasiyete sahiptir. Bununla birlikte, bu testin duyarlılığı CMV seropozitif organ nakli alıcılarında önemli ölçüde azalır (384, 385). Dışkı örneklerinde CMV kültürünün CMV kolit tanısı için hiçbir rolü yoktur, çünkü bu durum asemptomatik viral yayılıma bağlı olabilir. HIV ile enfekte hastalarda CMV GİS hastalığı tanısı ayrıntılı olarak tartışılmaktadır. Bazı çalışmalar, CMV GİS tutulumunda klinik ve endoskopik bulgularla beraber kantitatif PZR'nun tanısallık gücü olduğunu desteklemektedir (386–388).

Başka bir çalışmada da CMV ilişkili gastrointestinal hastalıkta altın standardın doku immünohistokimyasal incelemede CMV hastalığının tespiti olduğu belirtilmesine rağmen taze doku örneğinde CMV PZR bakılmasının oldukça değerli bir tanı yöntemi olduğu vurgulanmıştır (389).

➤ **Hepatik Tutulum**

Karaciğer fonksiyon testleri, semptomatik CMV enfeksiyonunda nadiren etkilenmektedir (390). Subklinik total bilirubin yüksekliği görülebilir. Nadiren hastalarda daha belirgin karaciğer enzim yüksekliği veya hepatik fonksiyon bozukluğunun klinik belirtileri görülebilir. Akut CMV ilişkili hepatitin nadir bir komplikasyonu portal ven trombozudur. Nadir görülmesine rağmen CMV hepatiti, granülomatöz hepatitin ayırıcı tanısında düşünülmelidir (391). Uzayan ve açıklanamayan ateş en sık klinik prezentasyondur. Karaciğer biyopsisinde karakteristik bulgular multipl non-kazeifiye epiteloïd granülomlar ve fokal nekrozdur.

➤ **Merkezi sinir sistemi hastalığı**

CMV ensefalit, miyelit veya poliradikülopati tanısı için, beyin omurilik sıvısının (BOS) viral yük testi standart yöntem haline gelmiştir. BOS örneklerinin CMV kültürü duyarlılığı düşüktür. CMV nörolojik hastalığının teşhisi için viral yük veya antijenemiyi değerlendiren çalışmaların çoğu, hastalığın daha yaygın olduğu antiretroviral tedavilerden önceki dönemde HIV ile enfekte hastaları kapsamaktadır. Bu çalışmalar, CMV DNA veya antijen tespitinin çok duyarlı ve özgül olduğunu göstermiştir (392, 393). CMV DNA, HIV ile enfekte hastaların BOS'nda CMV hastalığının yokluğunda tespit edilebilir. CMV kantitatif viral yük testi, tedavi kararlarını etkileyebilecek CMV DNA düzeyinin değerlendirilmesinde yardımcı olabilir. Solid organ nakli alıcılarında merkezi sinir sistemi hastalığı çok nadirdir ve viral yük testinin tanısallık faydası araştırılmamıştır. BOS'nda saptanabilir viral yüke sahip solid organ nakli alıcılarının tedavisi önerilmektedir (375).

➤ **Retinit**

CMV retinitinin çoğunluğu latent enfeksiyonun reaktivasyonu ile tanı alır. CMV retinitisi deneyimli bir oftalmolog tarafından karakteristik retinal değişikliklerle konur. Oftalmoskopik muayenede retinal damarlara yakın ve hemoraji ile ilişkili sarı-beyaz, kabarık veya granüler retinal lezyonlar saptanır. CMV retinitisi körlük veya santral vizyon kaybı, kör

noktalar, ışık çakması ile karakterizedir. Retina dekolmanı sonucunda tam bir göre kabı ortaya çıkabilir (394).

➤ Sistit

İmmün sistemi baskılanmış açıklanamayan hematürisi olan ve AHKHN sonrası geç dönemde hemorajik sistiti olan hastalarda CMV ilişkili sistit akla gelmelidir (395). Bu olgularda hızla sistoskopi yapılarak mesane biyopsisi alınmalıdır. CMV enfeksiyonunun histolojik kanıtı olduğunda hızla antiviral tedavi başlanmalıdır.

2.13.1.11. CMV Hastalığında Tedaviye Yanıtın İzlenmesi

Viral yük analizleri, nakil alıcılarında antiviral tedaviye yanıtların izlenmesinde faydalıdır.

Tedavi yanıtını izlerken aşağıdaki ilkeler dikkate alınmalıdır:

- Farklı CMV testleri arasındaki viral yük değerleri farklılık göstermektedir. Bu nedenle hastalar aynı test kullanılarak izlenmelidir (375).
- Çoğu hastada viral yük değerleri, plazmaya kıyasla tam kan örneklerinde log₁₀ daha yüksektir, bu nedenle tedaviye yanıtı izlerken aynı örnek tipi kullanılmalıdır. Aşırı duyarlı bir viral yük testi, oldukça düşük CMV DNA düzeylerini tespit ettiği için gereksiz tedaviye neden olabilir (396).
- Hastaları izlerken antiviral tedavinin başlatıldığı gün bazal viral yük alınmalı ve haftalık olarak tekrarlanmalıdır. Plazmadaki CMV'ün yarı ömrüne dayanarak, test 5-7 günden daha kısa sürede yapılmamalıdır.
- CMV yükü negatif olana kadar (ve en az iki hafta boyunca) tedavi dozunda antiviral ajan verilir. Çok hassas bir viral yük testi kullanıldığında (<200 IU/mL), bir negatif sonuçtan sonra tedavi kesilebilir. Doğrulayıcı viral yük testi, tedavinin kesilmesinden bir hafta sonra yapılmalıdır (375). Viral yük değerleri genellikle tedavinin başlamasından birkaç hafta sonrasında tespit edilemez hale gelmektedir. Ancak başlangıçta daha yüksek viral yük değerlerinde DNA'nın klirensi daha uzun sürmektedir. Ayrıca plazmayla karşılaştırıldığında tam kan numuneleri üzerinde test yapıldığında bu süre uzun olmaktadır (397).

- Gansiklovir direnci kanıtlanmış hastalarda, tedavi sırasında viral yük değerleri yükselebilir (398).
- İki haftalık tedaviden sonra persiste eden saptanabilir CMV viral yükü, relaps eden CMV enfeksiyonu ile ilişkilendirilmiştir. Uzmanlar, plazmada veya tam kanda CMV DNA tespit edilmeyene kadar antiviral tedaviye devamı önermektedir (399).
- Antiviral tedavinin ilk birkaç haftasında viral yükün baskılanma durumu tedaviye yanıtın öngörülmesini sağlar. Bir çalışma, uluslararası CMV standardına göre kalibre edilmiş ‘COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan’ CMV testi kullanılarak plazma örneklerindeki CMV yükü değerlendirilmiştir. Bu çalışmada örnekler CMV hastalığı olan solid organ nakli alıcılarında IV gansiklovirin oral valgansiklovir ile etkinliğini karşılaştıran uluslararası randomize bir çalışma olan ‘VICTOR’ çalışmasına katılan hastalardan alınmıştır (400). 267 hastanın 251'inde antiviral tedavinin 49. gününe kadar CMV hastalık rezolüsyonu sağlanmıştır (400).
- CMV viral yük kinetiği, rekürren CMV hastalığı geliştirme olasılığı daha yüksek olan hastaları tanımlamak için yararlı olabilir. Bir çalışmada, rekürren CMV hastalığı olan hastalarda viral klirens kadar geçen ortalama süre, rekürren hastalık olmayanlara göre anlamlı derecede daha uzun bulunmuştur (sırasıyla, ortalama 33.8 vs 17.2 gün) (401). Rekürren olan hastalarda CMV viral yükün yarılanma ömrü 8,8 gün, rekürren hastalığı olmayan hastalarda 3.17 gün olarak saptanmıştır. Viral yük kinetiklerinin izlenmesi, tedavide çok erken bir aşamada rekürren CMV hastalığı riski altında olan hastaların tanımlanmasına izin vererek antiviral tedavinin optimizasyonunu sağlar.

2.13.1.12. Kök Hücre Naklinde Profilaksi ve Preemptif Tedavi Tanımlamaları

HKHN alıcılarında enfeksiyonun önlenmesine yönelik yaklaşımlar arasında primer profilaksi, sekonder profilaksi ve preemptif tedavi yer alır.

- Primer profilaksi: Primer profilaksi, yüksek risk altındaki hastalarda enfeksiyonu önlemek için antimikrobiyal koruyucu bir ilacın başlanmasıdır.
- Sekonder profilaksi: Sekonder profilaksi, tekrarlayan enfeksiyonu önlemek için antimikrobiyal bir ilacın profilaktik dozda uygulanmasıdır.

- Preemptif tedavi: Preemptif tedavi, erken enfeksiyonu tespit etmek için kullanılan duyarlılığı yüksek bir test (örn., PZR) ile taranma sonrasında başlanan antimikrobiyal tedavidir. Preemptif tedavinin amacı, invazif hastalığa ilerlemeyi engellemektir. CMV enfeksiyonunda kullanılan antimikrobiyal tedavi toksik olduğundan preemptif tedavi profilaksiye tercih edilebilir.

2.13.1.13. Kök Hücre Naklinde CMV Profilaksisi ve Preemptif Tedavi

HKHN yapılan hastalarda CMV hastalığının önlenmesi için iki yaklaşım vardır. Birincisi CMV hastalığı başlamadan önce kan örneklerinde CMV enfeksiyonunun tespit edilmesiyle tedavinin başlanması, ikincisi de riskli süre içinde tüm risk altındaki hastaların tedavi edilmesidir. Birinci yaklaşım preemptif strateji olarak adlandırılır ve HKHN uygulamalarında etkili gözükmemektedir (69). Çoğu merkez profilaktik yaklaşım yerine preemptif tedaviyi tercih etmektedir. CMV tanı testlerinde farklılıklar olması nedeniyle preemptif tedavi başlatılması için evrensel bir sınır değer yoktur. Hastaların risk durumuna göre tedavi başlama eşikleri değişebilir (357). Gansiklovir, HKHN hastalarında CMV için birinci basamak preemptif tedavi olarak önerilmektedir (5 mg/kg IV her 12 saatte bir). CMV hastalığı için düşük riskli olan hastalar, düşük viral yükü olan hastalar, oral tedaviyi tolere eden hastalarda valgansiklovir (2x900 mg) alternatif bir preemptif tedavidir. Nötropeni veya gansiklovir tedavisi başarısızlığı varsa alternatif bir birinci basamak ajan olarak foskarnet önerilir (60 mg/kg 8 saatte bir veya 90 mg/kg 12 saatte bir). Gansiklovir, valgansiklovir ve foskarnet renal doz ayarlaması gerektiren ajanlardır. Sidofovir ile preemptif tedavi, hem gansiklovir preparatına hem de foskarnet tedavisine cevap vermeyen veya intoleransı olan hastalarda üçüncü basamak olarak düşünülebilir (369).

Preemptif tedaviye haftalık PZR takibi ile birlikte en az iki hafta devam edilir. CMV viremisi iki hafta içinde ortadan kalkarsa tedavi durdurulabilir. Bu hastalarda izleme devam etmek gereklidir. CMV reaktivasyonunun sıklıkla tekrarladığı ve tekrardan bir preemptif tedavi süreci gerekebileceği bilinmektedir. CMV viremisi iki hafta içinde azalarak devam ederse, CMV viremisi kaybolana kadar idame tedavi verilmelidir. İdame tedavi seçenekleri arasında günde bir kez 5 mg/kg IV gansiklovir, günde bir kez 900 mg valgansiklovir veya günde bir kez 60 mg/kg IV foskarnet bulunmaktadır. Preemptif tedavinin ilk birkaç haftasında CMV viral yükündeki artışlar, gansiklovir direncinden ziyade genellikle yüksek doz kortikosteroidlere bağlı alıcı immün yetmezliğini düşündürür (402). Gansiklovir tedavisi, "breakthrough" CMV hastalığını önlemek için viral yükü artan hastalarda iki haftadan daha

uzun sürede tam dozda kullanılmalıdır. Uzun süreli antiviral tedavi gerektiren veya uzamış immün yetmezliği olan hastalarda gansiklovir direnç testleri yapılarak foskarnet başlanmalıdır.

CMV enfeksiyonu için yüksek riskli hastalara primer profilaksi uygulanır. CMV enfeksiyonu için yüksek riskli hastalarda (haploidentik, UKK ve TCD alıcıları) preemtif tedavi başarısızlığı olabilir. Bu hastalarda alternatif yaklaşım engraftman anına kadar tüm hastalara CMV tedavisi vermektir. Gansiklovir, yüksek doz asiklovir ve valasiklovir tercih edilebilir. Gansiklovir genel profilaksi olarak kullanıldığında CMV enfeksiyonunu belirgin olarak azaltmış ancak mortaliteyi değiştirmemiştir. Bu sonuç nötropeni yaparak enfeksiyon riskini arttırmasından kaynaklanıyor olabilir (403). Her iki yaklaşım da CMV hastalığının önlenmesinde eşit derecede etkili olduğundan, nakil merkezleri, pp65 antijenemi ve DNA PZR bazlı testler kolayca yapılabildiği için preemtif stratejilere yönelmiştir (362, 363).

UKK alıcılarında CMV hastalığı gelişme riski belirgin olarak artmıştır (367). Yakın zamanda önerilen yoğun profilaktik rejimde UKK naklinden önceki -8. ve -2. günler arasında gansiklovir uygulanması ve sonrasında nakil sonrası yüksek doz asiklovir ile haftada 2 kere CMV takibi yer alır. Bu yaklaşım mortaliteyi değiştirmese de viremiyi, CMV hastalığını ve preemtif gansiklovir kullanımını azaltmıştır (405). Bu profilaktik yöntemin kullanılmasına rağmen UKK alıcılarında CMV enfeksiyonu sıklığı %50-60'dır (405). HKHN sonrası CMV monitörizasyonunun ideal süresi ve sıklığı belirlenmemiştir. Çoğu merkez, belirlenen viral marker negatif olana ve hasta en az 2 hafta antiviral tedavi alana kadar antiviral tedaviye devam etmektedir.

HKHN'nden önceki altı ay boyunca CMV hastalığı öyküsü olan hastalar, HKHN'nden sonra reaktivasyon ve ölüm için çok yüksek risk altında olduğundan nakilleri antiviral tedavi ile CMV kontrolü yapılana kadar ertelenmelidir (406). Antiviral tedavi tamamlandıktan sonra bu hastalara sekonder profilaksi verilmelidir.

Sekonder profilaksi için, HKHN'nden hemen önce bir kür gansiklovir tedavisi, ardından da preengraftman dönemi boyunca valasiklovir (oral günde üç kez 2 g) veya IV foskarnet (her 12 saatte bir 60 mg/kg) önerilmektedir. Sekonder profilakside kemik iliği toksisiteleri nedeniyle gansiklovir ve valgansiklovirden kaçınılmaktadır. Engraftmandan sonra haftalık CMV PZR testi ile hastalar izlenmelidir. Başka bir alternatif, letermovir profilaksisi olmakla beraber henüz sekonder profilaksideki yeri araştırılmamıştır.

2.13.1.14. Kök Hücre Naklinde CMV Tedavisi

Yüksek doz asiklovir, CMV enfeksiyonu ve muhtemelen hastalık riskini azaltır (407). Valasiklovir, asiklovirin ön ilacıdır, daha iyi emilir ve daha yüksek serum konsantrasyonuna ulaşır. Yüksek doz valasiklovir, CMV enfeksiyonu ve HKHN sonrası gansiklovir ile preemptif tedavi ihtiyacının azaltılmasında asiklovirden daha etkilidir, ancak sağkalım üzerinde bir etkisi gösterilememiştir (408). Valasiklovir veya asiklovir profilaksisi kullanılıyorsa, CMV enfeksiyonu için rutin izlem gereklidir. Günümüzde, gansiklovir CMV profilaksisi ve preemptif tedavi için ilk basamak ajandır. Viral DNA polimeraz için bir substrat olan deoksiguanozin trifosfat ile rekabet ederek ve viral replikasyonu inhibe ederek virüstatik etki gösterir. Standart doz 14 gün günde iki kez intravenöz olarak 5 mg/kg'dır ve tedavi 7-14 gün daha günde 5 mg/kg olarak sürdürülebilir. İntravenöz gansiklovirin, CMV enfeksiyonu ve hastalığı riskini azalttığı ancak OS'ı arttırmadığı gösterilmiştir (409). Nötropeni, gansiklovir tedavisi sırasında HKHN alıcılarının yaklaşık %30'unda ortaya çıkar, bakteriyel ve invaziv fungal enfeksiyon riskini artırır (403). Valgansiklovir, oral yoldan kullanılan gansiklovirin bir ön ilacıdır ve en az intravenöz gansiklovire eşdeğer serum konsantrasyonlarına ulaşır (410). İntravenöz gansiklovir ile karşılaştırıldığında etkinlik veya toksisite açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını gösteren randomize bir çalışmadan elde edilen veriler mevcuttur (411). Gansiklovir ilişkili nötropeni için HKHN sonrası ilk 20 gün içinde bilirubin düzeyi yükselen (6 mg/dl'ye kadar) hastalar, HKHN'den 21 gün sonra serum kreatinin düzeyi 2 mg/dl'den fazla olan hastalar, HKHN sonrası 21. ve 28. günler arasında kemik iliği hücreliliği düşük olan hastalar ve gansiklovir başlandığında lökosit sayısı düşük olan hastalar risk altındadır (403). Ayrıca tedavi ilişkili nötropeni, OS (rölatif risk=3.8, p=0.001), PFS (rölatif risk=2.1, p<0.0001) ve nüks (rölatif risk=1.7, p=0.03) için bağımsız bir risk faktörüdür (403). Gansiklovir tedavisine bağlı nötropeni G-CSF ve Granülosit-monosit koloni stimüle edici ajana (GM-CSF) yanıtızdır. Bu yüzden nötropeni durumunda gansiklovir/valgansiklovir tedavisi foskarnet ile değiştirilir. Birbirini izleyen 2 günde nötrofil sayısı 1000'in altında gelirse gansiklovir tedavisi kesilir. Foskarnet viral DNA polimerazın inhibisyonu yoluyla virüstatik etki gösterir. Bununla birlikte, foskarnet nefrotoksiktir ve uygulama öncesi ve sonrası hidrasyon gerektirir. Bu nedenle çoğunlukla miyelosüpresyon nedeniyle gansikloviri tolere edemeyen hastalarda ikinci basamak tedavi olarak kullanılır. Sidofovir, uzun yarılanma ömrüne sahip geniş spektrumlu bir antiviraldir. Sidofovir ile görülen temel toksisite olan akut renal tübüler nekroz, HKHN sonrası kullanımını sınırlar (412). CMV retinitisi tipik olarak göz içi gansiklovir enjeksiyonları olsun

veya olmasın, sistemik gansiklovir, foskarnet veya sidofovir ile tedavi edilir (413). Fomivirsen, CMV tarafından kodlanan mRNA'yı hedefleyen ve AIDS'li hastalarda CMV retinitisi için ikinci basamak tedavi olarak onaylanan bir moleküldür (179).

2.13.1.15. Antiviral İlaç Direnci

Antiviral direnç, nadir olmasına rağmen CMV hastalığının ciddi bir komplikasyonudur. Direnç gelişimi genellikle uzun süre ilaca maruz kaldıktan sonra ortaya çıkar (> 6 hafta) (375). Viral yük testi ve antijenemi testleri, ilaç direnci geliştirme riski olan hastaları tanımlamak için yararlıdır. Sürekli persistan viral yükü olan, uygun tedavi sırasında viral yükü artan veya ilk yanıtta sonra viral yükte tekrar yükselmesi olan hastalar, ilaç direnci açısından değerlendirilmelidir. Tedavinin ilk iki haftasında viral yükün artması veya azalması ilaç direncinin güvenilir bir göstergesi değildir (375).

İlaç direnci için risk faktörleri arasında uzun süreli antiviral tedavi, immünsupresyon veya yetersiz ilaç seviyelerinin neden olduğu ilaç kullanımı sırasında aralıklı düşük seviyeli viral replikasyon ve CMV'e karşı önceden immünitinin olmaması bulunur (406). Gansiklovir veya foskarnet ile preemtif tedavi edilen hastaların %15-25 kadarı daha sonra tekrarlayan CMV enfeksiyonu için tedavi almak zorunda kalır (240). CMV DNA düzeyinin yükselmesi veya rekürren CMV enfeksiyonları ilaç direncini akla getirir. İlaç direncinden şüpheleniliyorsa, örnekler CMV UL97 ve UL54 sekanslaması için gönderilmelidir. Gansiklovirin fosforile edilerek aktif hale gelmesini sağlayan fosfotransferaz enzimi CMV'ün UL-97 geni tarafından kodlanır. En sık mutasyonlar bu gende veya CMV DNA polimeraz geninde (UL-54) ortaya çıkar (406). Dirence neden olan birkaç UL97 mutasyonu açıklanmıştır (414). Farklı UL97 mutasyonları değişen derecelerde gansiklovir direnci sağladığı için, bazı genotipik olarak tanımlanmış gansiklovire dirençli CMV vakaları tedaviye yanıt verebilir (415). Eğer gansiklovir direnci kanıtlanır veya dirençten şüphelenilirse, foskarnet tercih edilen ikinci basamak ajandır. Gansiklovirin aksine, foskarnet aktivitesi, UL97 gen ürünü tarafından fosforilasyona bağlı değildir (416). Foskarnet direnci UL-54 genindeki mutasyonlar nedeniyle ortaya çıkar. Kemik iliği toksisitesi, CMV DNA düzeyinin persistan olması veya yükselmesi, özellikle GVHH tedavisi sırasında persistan veya rekürren CMV enfeksiyonları, CMV hastalığının klinik bulgularında değişim olması durumlarında gansiklovir yerine foskarnete geçilir. Sidofovir de CMV tedavi başarısızlığında alternatif bir ajandır. Sidofovir, aktivasyon için viral UL97 kinaz ile fosforilasyon gerektirmeyen bir nükleotid analogudur. Ancak gansiklovir ile çapraz direnç gösterebilir (417).

2.13.1.16. CMV Tedavisinde Yeni Ajanlar

Maribavir, letermovir ve brincidofovir üzerinde yapılan çalışmalar devam etmektedir (418). Maribavir, CMV UL97 kinazı inhibe eder ve gansiklovire dirençli CMV suşlarına karşı aktiftir (419). Brincidofovir oral kullanılabilen sidofovir ön ilacıdır. İnce bağırsaklardan emilip hücre içinde aktif formuna dönüşür. Sidofovirin aksine renal tübüllerde konsantre olmaz ve renal toksisiteye neden olmaz. 230 AHKHN hastasında profilaktik kullanımda CMV insidansını plaseboya göre azalttığı gösterilmiştir (%37 vs %10) (420). İshal ve diğer abdominal semptomlar doz kısıtlayıcı yan etkileridir. Letermovir oral biyoyararlanıma sahip bir ajandır. Etkisini CMV UL56/89 inhibisyonu ile virüs DNA'sının bölünmesinde gerçekleştirir. CMV UL54 DNA polimerazı hedef alan gansiklovir, foskarnet veya sidofovir ile çapraz direnç görülmez. Anti-CMV aktivitesine sahip diğer ilaçlar arasında artrit ilacı leflunomid ve antimalaria bileşiği artesunat bulunur (380, 381).

2.13.1.17. CMV Aşı Gelişimi

Günümüzde onaylanmış CMV aşısı olmamasına rağmen hasta immün yanıtını arttırmak ve CMV viremisini önlemek amacıyla çalışmalar devam etmektedir. ASP0113 (Transvax), çift kör, plasebo kontrollü faz II çalışmasında azalmış viremi oranları, süresi ve nüksü ile ilişkili olduğu saptanan plazmid CMV DNA aşısıdır (423). Bu aşı bir faz III çalışmasında test edilmektedir. Diğer bir aşı olan Tripleks aşısı, denemeye tabi tutulan üç immünodominant CMV antijenini kodlayan rekombinant modifiye bir aşıdır (424, 425). Klinik testlerde, başka bir aşı olan CMVPepVax, TLR9 agonisti ile birleştirilmiş tetanoz toksinin P2 epitopu ile kaynaşmış bir pp65 bileşiğidir ve seropozitif AHKHN alıcılarında umut vaat etmektedir (426). CSJ148, çalışmalarda değerlendirilen iki insan anti-CMV IgG1 monoklonal antikorunun bir kombinasyonudur (427) . Bu çalışmaların CMV morbiditesini azaltmada başarılı olup olmadığı henüz net değildir.

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Olgular

İTF Etik Kurulu tarafından kabul edilen (2020/205) bu çalışmada hasta grubu İTF İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı tarafından takip edilen olgular arasından seçilmiştir. Olgulardan çalışma öncesi bilgilendirilmiş onay alınmıştır.

Ocak 2011 ile Mart 2020 arasında İTF Erişkin Kemik İliği Nakil Ünitesi'nde AHKHN uygulanmış toplam 165 olgu retrospektif yapılan çalışmamıza dahil edilmiştir. Olgularda tanı, tanı tarihi, alıcı güncel yaşı, alıcı ve vericide nakil sırasındaki yaş ve cinsiyet, alıcı ve vericide nakil öncesi CMV IgG durumu, hasta ve verici kan grupları ile hasta ve verici arasındaki kan grubu uyumu, nakil öncesi HCT-CI, nakilde kullanılan kök hücre kaynağı, verici tipi (HLA tam uyumlu kardeş, HLA tam uyumlu akraba, HLA tam uyumlu akraba dışı, HLA 9/10 uyumlu akraba dışı, HLA 5/10 uyumlu akraba ve HLA 5/10 uyumlu kardeş), HR özellikleri (MA/İYHR), nakil öncesi VOH profilaksisi ve dozu, nakil sırasındaki CD34+ kök hücre sayısı, GVHH profilaksisi, ATG kullanımı, postCY, nakil sonrası CMV enfeksiyonu gelişimi sayısı ve zamanı, akut ve kronik GVHH gelişimi, nakil sonrası OS ve PFS ile takip süreleri, ölüm durumu ve nedeni, nüks gelişip gelişmediği, nötrofil ve trombosit engraftman günleri, VOH gelişimi ve tedavisi, yüzüncü gün mortalite durumu ve İFİ gelişimi taranmıştır.

OS (ay), kök hücre nakli yapıldıktan sonra ölüme kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır. PFS (ay), kök hücre nakli yapıldıktan sonra hastalık nüksü görülmeden geçen süre olarak tanımlanmıştır.

Olgularımızda akut GVHH derecelendirmesi Modifiye Seattle Glucksberg kriterleri kullanılarak yapılmıştır (Tablo XII) (236). Olgularımızda kronik GVHH evrelemesi NIH konsensus kriterlerine Göre Kronik GVHH Evrelemesi kullanılarak yapılmıştır (Tablo XVII) (286). Bunun sonucunda olgular hafif, orta ve ağır kronik GVHH olarak ayrılmıştır. Olgularımıza VOH tanısı Modifiye Seattle kullanılarak konmuştur (Tablo XV) (259). VOH ağırlık derecelendirmesi ise EBMT tarafından belirlenmiş kriterlere göre yapılmıştır (Tablo XVI) (260, 264).

VOH profilaksisi olarak defibrotid uyguladığımız olgular VOH gelişme riski yüksek olan olgulardır: 1) hasta ilişkili faktörler: karaciğer hastalığı öyküsü, abdominal radyasyon veya gemtuzumab ozogamisın tedavilerini içeren tedavi öyküsü, alıcı ve vericide viral hepatit

varlığı, β -talasemi major tanılı hastalarda demir birikimi, nakil alıcı yaşının ileri olması, kötü performans skoru, nakil sırasında ilerlemiş malignite varlığı, 2) transplantasyon ilişkili faktörler: ikinci miyeloablatif tedavi, akraba dışı vericiden nakil, özellikle siklofosfamid ile kombine edilen busulfan HR kullanılması planlanan hasta (428).

Merkezimizdeki GVHH profilaksisi 'EBMT ve Avrupa Lösemi Ağı (ELN)' rehberine uygun olarak yapılmaktadır (429). HLA tam uyumlu kardeş ve akraba dışı nakillerde standart GVHH profilaksimiz siklosporin (-1.günden itibaren IV 3 mg/kg/gün iki doza bölerek, oral alımı uygun olduğunda orale geçiliyor) ile kısa süreli MTX tedavisidir (protokole göre değişkenlik göstermekle beraber HLA uyumlu kardeş ve akraba vericiden yapılan nakillerde 1., 3. ve 6.günler ve akraba dışı vericiden yapılan nakillerde ek olarak 11.gün). Ayrıca, Ekim 2014'den itibaren akraba dışı nakillerimizde GVHH profilaksisi olarak ATG-F kullanılmaktadır (235,430). Akraba dışı vericiden yapılan nakillerde ATG-F 10 mg/kg/gün -3, -2 ve -1.günler kullanılmaktadır. Tanı, protokole ve verici tipine göre en yüksek kullandığımız ATG-F dozu -3, -2 ve -1.günlerde 20 mg/kg/gündür. HLA tam uyumlu kardeşten AHKHN uygulanan AA ve PMF olgularında da ATG-F kullanılmaktadır. Bazı ileri yaş alıcı ve verici varlığında, GVHH riski oldukça yüksek olan kardeş nakillerde düşük doz ATG-F (5 mg/kg/gün, -3, -2 ve -1.günler) kullanılmaktadır. HLA kısmı uyumlu vericiden nakil olan hastalarda standart GVHH profilaksimiz postCY (+3 ve +4.günlerde 50 mg/kg/gün olmak üzere toplam doz 100 mg/kg/gün) ile birlikte TAK (+5.günden itibaren IV 0.03 mg/kg/gün olarak sürekli infüzyon olarak başlanıp oral alımı uygun olduğunda orale geçiliyor) ve MMF tedavisidir (+5.günden itibaren IV 2x1000 mg başlanıp oral alımı uygun olduğunda orale geçiliyor ve +35.güne kadar devam ediliyor) (431,432).

CMV enfeksiyonu 3 şekilde ortaya çıkabilmektedir: virüsün PZR ile kanda tespit edildiği ancak organ tutulumunun görülmediği CMV viremi, izole organ tutulumunun bulunduğu CMV hastalığı veya viremi ve hastalık birlikteliği (9). AHKHN yapılan olgularda engraftman sonrasında ilk 100 gün boyunca risk durumuna göre haftada bir veya iki kez kanda CMV PZR takibi yapılmaktadır (180). Özellikle yüksek riskli hastaları haftada iki kez izlemek gereklidir. Yüksek riskli hastalar arasında TCD nakil yapılanlar, HLA uyumsuz allograft alıcıları veya alemtuzumab alan hastalar bulunur. Geç CMV Enfeksiyonu, AHKHN uygulanan hastalarda +100.günden sonra ortaya çıkan CMV enfeksiyonu olarak tanımlanmıştır (geç post-engraftman dönem) (370). Geç CMV hastalığı geliştirme riski en yüksek hastalarda +365.güne kadar veya daha uzun süre izlem yapılmaktadır. Geç CMV enfeksiyon riski yüksek olan hastalar arasında ilk 100 gün boyunca CMV enfeksiyonu

geliştirenler, HLA uyumsuz veya akraba dışı vericilerden nakil yapılan hastalar, GVHH için glukokortikoidlerle tedavi edilenler, düşük CD4 sayısı veya CMV'e özgü T hücreleri saptanamayacak kadar az olan hastalar bulunur. Nakil sonrası 100. günden sonra, seçilmiş hastalarda test sıklığı azaltılabilir. Kanıtlı CMV pnömoni tanısı, sadece akciğer doku biyopsisindeki virolojik, histopatolojik veya immünkimyasal inceleme ile konulabilmektedir. Fakat bu işlem potansiyel olarak hayatı tehdit edebileceği için nadiren uygulanmaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda olası veya kanıtlı CMV pnömonisi yokluğunda akciğerde CMV bulaşı olabileceği ('pulmoner shedding') gösterilmiştir. Bu nedenle BAL sıvılarında CMV DNA'nın kantitatifasyonunun önemi vurgulanmıştır. Genel görüş, CMV DNA >500 IU/ml (1 kopya/ml=1.64 IU/ml) olduğu durumlarda CMV pnömonisi tanısını koymaktır. Çünkü bu cutt-off'un olası CMV pnömonisi için pozitif prediktif değerinin %50 olduğu belirtilmektedir (433). CMV DNA kantitatifasyonu için merkezler arasında farklı real-time PZR yöntemlerinin kullanılması nedeni ile BAL'da tanısal viral eşik değerin validasyonu güçtür. Yakın zamanda yayınlanan bir makalede BAL sıvısında CMV DNA varlığının belirli bir eşik değeri dışında klinik ve radyolojik bulgularla desteklendiğinde CMV pnömonisi gibi tedavi edilmesini çünkü bu pozitifliğin hasta seyri üzerine olumsuz etkisi olabileceğini vurgulamaktadır (434). Merkezimizde CMV pnömonisi klinik ve radyolojik bulgularla beraber BAL sıvısında CMV DNA PZR potitifliği, CMV GİS tutulumu klinik ve endoskopik bulgularla beraber doku biyopsi preparatında immünhistokimyasal boyama ile ve/veya taze dokuda CMV PZR pozitifliği ile tanı almıştır (384, 389). CMV hepatiti tanısı, klinik ve laboratuvar bulgularla beraber dokuda CMV PZR pozitifliği ve/veya doku biyopsi preparatında immünhistokimyasal boyama ile konmuştur (391). CMV sistiti, mesaneden alınan doku örneğinde inklüzyon cisimciği görülmesi ve dokuda CMV DNA PZR potitifliği ile tanı almıştır (395). Cilt ülseri olan kronik GVHH tanılı bir olguda cilt tutulumu olan CMV hastalığı, ciltten alınan doku örneğinde CMV DNA PZR potitifliği ile konmuştur.

HKHN uygulanan olgularımızda İFİ tanısı için üç olasılık düzeyi belirlenmiştir: kanıtlı, olası ve şüpheli İFİ olarak sınıflandırılmıştır (244). Kanıtlı İFİ tanısı enfekte dokuda mantar elemanlarının gösterilmesi ve kültürde mantarın tanımlanması ile konur (Tablo XIII) (244). Olası İFİ tanısı konak faktörü ve klinik bulgularla birlikte mikolojik kanıtların da bulunması ile konur (örn.serum galaktomannan varlığı) (244). Şüpheli İFİ tanısı uygun konak faktörleri ile birlikte İFİ kliniğine uyan yeterli sayıda bulguların bulunması (örn.radyolojik bulgular) ile konulmaktadır Bu hastalarda mikolojik kanıt yoktur (Tablo XIV) (244).

Ölüm nedenleri arasında relaps ve NİM vardır. NİM tanımı GVHH, interstisyel pnömonitis, pulmoner toksisite, bakteriyel, viral, fungal, parezitik ve diğer enfeksiyonlar, rejeksiyon/kötü graft fonksiyonu, VOH, hemoraji, kardiyak toksisite, santral sinir sistemi toksisitesi, gastrointestinal toksisite, cilt toksisitesi, böbrek yetersizliği ve çoklu organ yetmezliğini kapsamaktadır (435,436).

3.2. Metod

Hastalardan EDTA'lı tüplerde gelen kan örnekleri 4000 rpm de 5 dk santrifüj edilmiş ve plazma örnekleri 1.5 ml'lik eppendorf tüplerine alınmıştır. Eppendorf tüplerine alınan plazma örnekleri numaralandırılarak etiketlenmiş ve çalışma zamanına kadar -20°C'de saklanmıştır.

3.2.1. CMV DNA Viral Yük Belirlenmesi

Plazma örneklerinde CMV DNA kantitatif testi, sırasıyla QIASymphony DSP Virus/Pathogen Mini Kit (QIAGEN, Almanya) ile ekstraksiyon işlemi QIASYMPHONY SP-AS (QIAGEN, Almanya) cihazında ve Artus® CMV QS-RGQ Kit (QIAGEN, Almanya) kiti kullanılarak da amplifikasyon ve kantitasyon işlemleri Rotor-Gene Q (QIAGEN, Almanya) cihazında, gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PZR) yöntemiyle çalışılmıştır (437). Kitin analitik duyarlılığı 43 kopya/ml, kantitasyon aralığı ise 80-10⁸ kopya/ml olup, kit içinde, yalancı negatifliklerin belirlenebilmesi için internal kontrol bulunmaktadır. İnternal kontrol her örneğe ekstraksiyondan önce eklenmiştir.

3.2.2. Kullanılan Malzemeler ve Cihazlar

- Derin dondurucu (Uğur, Türkiye)
- Buzdolabı (Bosch, Almanya)
- QIASYMPHONY SP-AS cihazı (QIAGEN, Almanya)
- RT-PZR cihazı (Rotor Gene Q, Almanya)
- QIASymphony DSP Virus/Pathogen Mini Kit (QIAGEN, Almanya)
- Artus® CMV QS-RGQ Kit (QIAGEN, Almanya)
- EDTA'lı tüp
- Santrifüj (Rotuna38)
- Eppendorf tüpü (1.5 mL)
- Pipet ucu (20, 200, 1000 µl)

3.2.3. CMV DNA Viral Yük Belirlenmesi Test Prosedürü

CMV DNA Viral Yük Karışım Miktarları	
Mastermix	25 ul
Mg	5 ul
Toplam	30 ul

Yukarıdaki PZR için gerekli olan karışım miktarları prospektüs içerisinde belirtilmiş ve her bir hasta için hazırlanmıştır. Bu karışıma ek olarak 20 µl hasta örnekleri eklenmiş ve PZR tüpleri cihaza yüklenerek standart değerleri girilip Rotor Gene Q cihazı prospektüse uygun olarak başlatılmıştır.

Standartlar

Standart 1: 900.000 kopya/ml

Standart 2: 90.000 kopya/ml

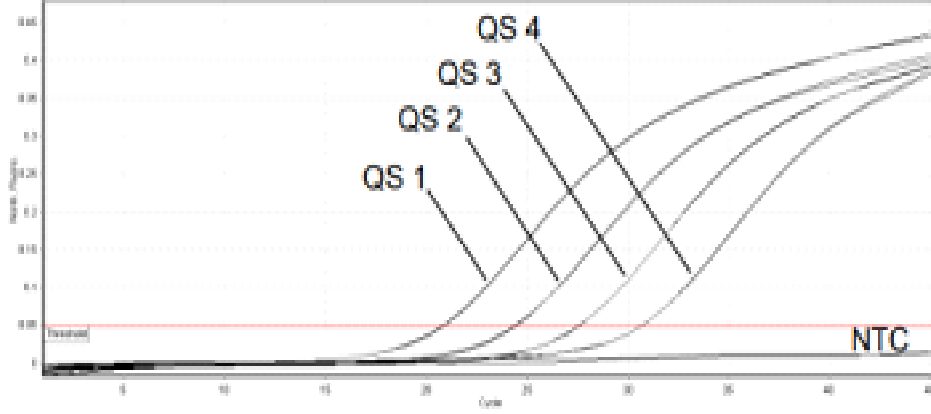
Standart 3: 9.000 kopya/ml

Standart 4: 900 kopya/ml

Rotor Gene Q cihazında denatürasyon ve amplifikasyon döngü ve ısı tablosu			
Aşama	Sıcaklık (°C)	Süre (dakika)	Döngü Sayısı
İlk Denatürasyon	95	10:00	1
Denatürasyon	95	00:15	45
Primer Bağlanma ve Sentez	65 72	00:30 00:20	
Sonsuz İnkübasyon	22		

3.2.4. CMV DNA Viral Yük Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Floresans kanalı Cycling Green içinde bir sinyal saptandığında analizin sonucu pozitifdir: klinik örnek CMV DNA içermektedir. Floresans kanalı Cycling Green içinde sinyal saptanmadığında ve aynı zamanda Cycling Orange kanalında internal kontrolden bir sinyal belirdiğinde klinik örnek CMV DNA içermemektedir.



3.3. İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda verilerin istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) programının 21.0 versiyonu (IBM, Armonk, NY, USA) kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler kesikli ve sürekli sayısal değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma (Ort $\pm$ SS) veya ortanca (minimum- maksimum) biçiminde kategorik değişkenler ise vaka sayısı ve (%) şeklinde ifade edildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında çapraz tablo istatistikleri kullanılmıştır (Ki-kare, Fisher). Normal dağılım gösteren parametrik özellikteki veriler Student t-testi ve ANOVA ile, normal dağılıma uymayan non-parametrik verilerise Mann Whitney U ve Kruskal Wallis testleri ile karşılaştırılmıştır. Post Hoc Tukey analizi ile çoklu gruplar arası karşılaştırmalar yapılmıştır. AHKHN uygulanan hastalardaki sağkalım verileri 'Kaplan-Meier' Analizi'nden elde edildi. Sonuçlar $p < 0.05$ istatistiksel anlamlılık olarak tanımlandı.

4. BULGULAR

4.1. Olgular

4.1.1. Tüm Olgularla İlgili Genel İstatistik Bilgileri

Çalışmamıza AHKHN yapılan 63'ü kadın (%38.2), 102'si erkek (%61.8) toplam 165 olgu dahil edilmiştir. Toplam yaş ortalamaları 39.25 ± 12.01 (Dağılım aralığı: 18-65 yaş) yıl olan örneklem grubumuzda; erkek olguların yaş ortalamaları 38.53 ± 12.24 , kadın olguların ise yaş ortalamaları 40.43 ± 11.62 olarak hesaplanmıştır. Çalışmamızda erkek ve kadın olgular arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.321$). Olguların nakil sırasındaki yaş ortalamaları ise 35.59 ± 11.97 (Dağılım aralığı: 17-63 yaş) yıl olarak belirlenmiştir. Erkek olguların nakil sırasındaki yaş ortalaması 35.85 ± 12.31 ve kadın olguların ise 37.78 ± 11.40 'dır. Nakil sırasında toplam yaş ortalamaları 35.59 ± 11.33 (Dağılım aralığı: 17-63 yaş) yıl olan vericilerde ise; erkek vericilerin ($n=98$, %59.4) yaş ortalamaları 35.13 ± 11.14 , kadın vericilerin ($n=67$, %40.6) ise yaş ortalamaları 36.26 ± 11.65 olarak hesaplanmıştır ($p=0.512$) (Tablo XXII).

Tablo XXI. AHKHN yapılan olgularda ortalama yaş ve cinsiyet analizi (n=165)

	n (%)	Yaş (Ort±SS)	P değeri
Kadın	63 (%38.2)	40.43 ± 11.62	0.321
Erkek	102 (%61.8)	38.53 ± 12.24	
	n (%)	Nakil sırasındaki yaş (Ort±SS)	P değeri
Kadın	63 (%38.2)	37.78 ± 11.40	0.297
Erkek	102 (%61.8)	35.85 ± 12.31	

Tablo XXII. Vericilerde nakil sırasındaki yaş ve cinsiyet karşılaştırması (n=165)

Verici	n (%)	Nakil sırasındaki yaş (Ort±SS)	P değeri
Kadın	67 (%40.6)	36.26 ± 11.65	0.512
Erkek	98 (%59.4)	35.13 ± 11.14	
Toplam	165 (%100)	35.59 ± 11.33	

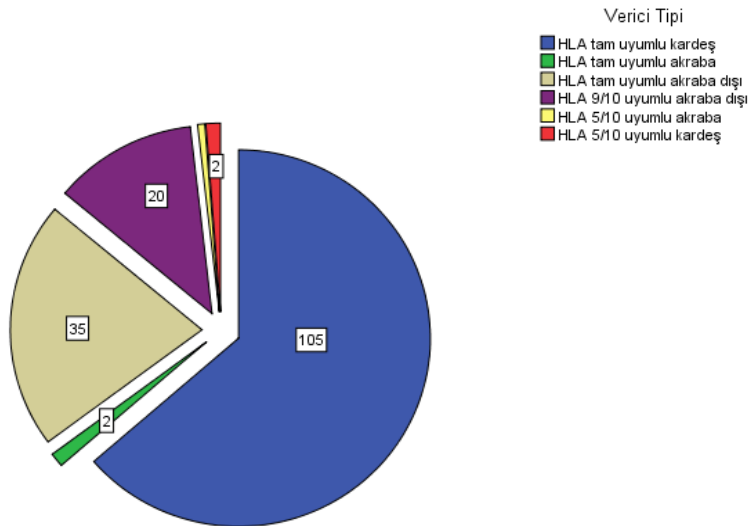
Olgularda başvuru sırasında tanı dağılımları Tablo XXIII'de sunulmuştur. Buna göre AML %29.1 ($n=48$) oranı ile en sık tanı olup; bunu sırasıyla %14.5 ($n=24$) oranı ile ALL ve %13.9 ($n=23$) oranı ile MDS izlemiştir. Bununla beraber kök hücre kaynağı olguların %82.4'ünde ($n=136$) periferik kök hücre iken, %17.6'sında ($n=29$) kemik iliği olarak

raporlanmıştır. Olguların 152'sinde (%92.1) ve vericilerin 137'sinde (%83.0) nakil öncesi CMV-IgG düzeyi pozitif (seropozitif) saptanmıştır. Sonuç olarak olguların %7.9'u (n=13) CMV yönünden seronegatif ve vericilerin % 17'si (n=28) CMV yönünden seronegatifdir.

Tablo XXIII. Olgularda Tanı Dağılımı (n=165)

	n	%
AML	48	29.1
ALL	24	14.5
MDS	23	13.9
NHL	17	10.3
Ağır aplastik anemi	15	9.1
KML	13	7.9
HL	10	6.1
Multipl myelom	5	3.0
PMF	4	2.4
KLL	2	1.2
Hemofagositik lenfositosis	1	0.6
Fanconi anemisi	1	0.6
Plazmositoid dendritik hücreli neoplazi	1	0.6
Sistemik mastositoz	1	0.6

Vericilerin %63.6'sı (n=105) HLA tam uyumlu kardeş, %1.2'si (n=2) HLA tam uyumlu akraba, %21.2'si (n=35) HLA tam uyumlu akraba dışı, %12.1'i (n=20) HLA 9/10 uyumlu akraba dışı; %1.2'si (n=2) HLA doku uyumu 5/10 olan kardeş, %0.6'sı (n=1) HLA doku uyumu 5/10 olan akraba (oğlu) idi (Şekil IV).



Şekil IV : Verici Tipleri (n=165)

Olgularımızda akraba dışı kök hücre kaynağını gösteren ülkeler tablo XXIV’de özetlenmiştir.

Tablo XXIV. Akraba dışı kök hücre kaynağı sağlanan ülkeler (n=55)

Kök hücre kaynağı	Sayı
Almanya	32
Türkiye Kök Hücre Koordinasyon Merkezi (TÜRKÖK)	13
Brezilya	2
İsrail	2
A.B.D.	2
Polonya	1
Tayland	1
Hindistan	1
Güney Kıbrıs	1

Çalışmamızda HR olarak olguların %70.9’unda (n=117) MA rejim ve %29.1’inde (n=48) İYHR uygulanmıştır. Olgularda uygulanan HR protokollerinin dağılımı Tablo XXV’de sunulmuştur. Buna göre hastalarımızda %50.3 (n=83) oranı ile en sık BU+CY rejimi uygulanmıştır.

Tablo XXV. HR protokollerinin dağılımı (n=165)

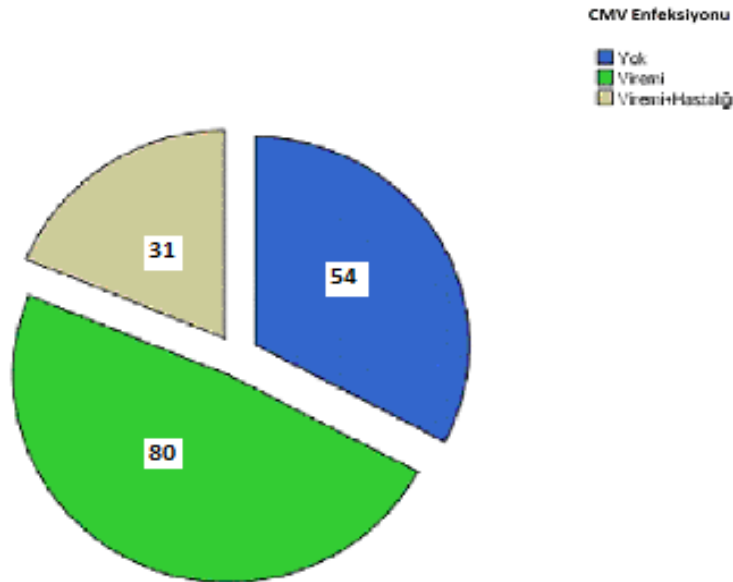
	n	%
BU+CY	83	50.3
Flu+Mel	24	14.5
Flu+BU	24	14.5
CY	9	5.4
Flu+CY	8	4.8
TBF	3	1.8
FLAG	2	1.2
BEAM	2	1.2
FLAG+IDA	2	1.2
BU+Tiotepa	2	1.2
Flu+Treosulfan	2	1.2
BU+CY+IDA	1	0.6
Flu+BU+CY	1	0.6
FCR	1	0.6
TBI + CY	1	0.6

GVHH profilaksisi olarak hastaların %61.8'i (n=102) CSA+MTX, %35.2'si (n=58) CSA+MTX+ATG-F, %1.8'i (n=3) TAK+MMF+PostCY, %0.6'sı (n=1) CSA+MTX+alemtuzumab ve %0.6'sı (n=1) CSA+PostCY almışlardır (Tablo XXVI). Olguların 59'u (%35.8) ATG içeren rejim kullanmıştır. 4 hasta (%2.4) ise postCY almıştır.

Tablo XXVI. GVHH Profilaksilerinin Dağılımı (n=165)

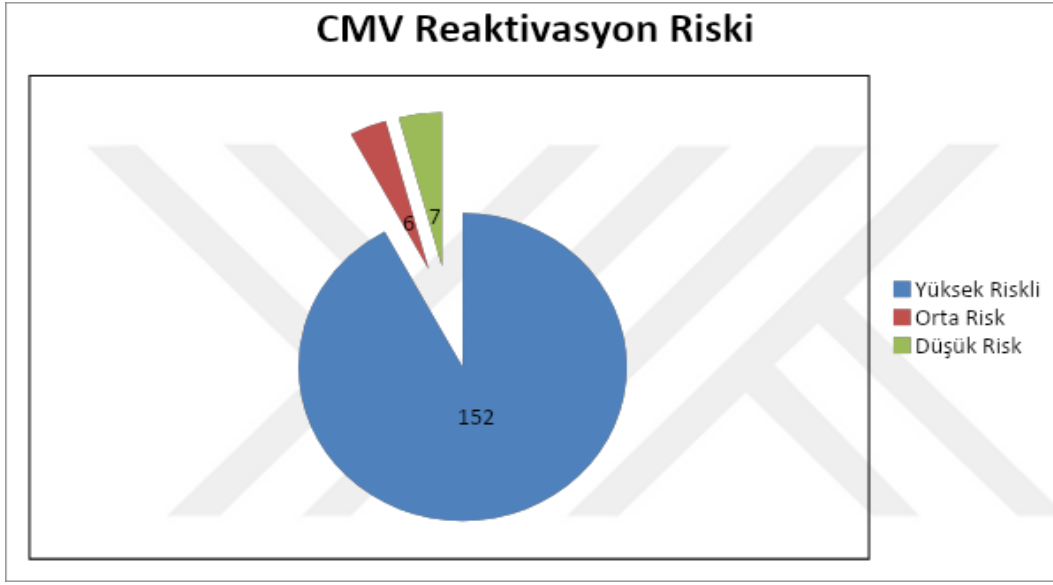
	n	%
CSA+MTX	102	61.8
CSA+MTX+ATG-F	58	35.2
TAK+MMF+PostCY	3	1.8
CSA+MTX+alemtuzumab	1	0.6
CSA+PostCY	1	0.6

Olguların %67.3'ünde (n=111) CMV enfeksiyonu gözlenirken, enfeksiyon alt gruplarına bakıldığı zaman 80 hastada tek başına (%48.5) CMV viremisi, 31 hastada (%18.8) CMV viremisi ile birlikte CMV hastalığı gözlenmiştir (Şekil V). CMV hastalığı geçiren hastaların tümünde hastalık geçirdiği sırada, öncesinde veya takip eden süreçte CMV viremisi gelişmiştir. Tüm gruba bakıldığı zaman toplam 111 olguda CMV viremisi (%67.3'ünde), 31 hastada CMV hastalığı (%18.8) gelişmiştir.



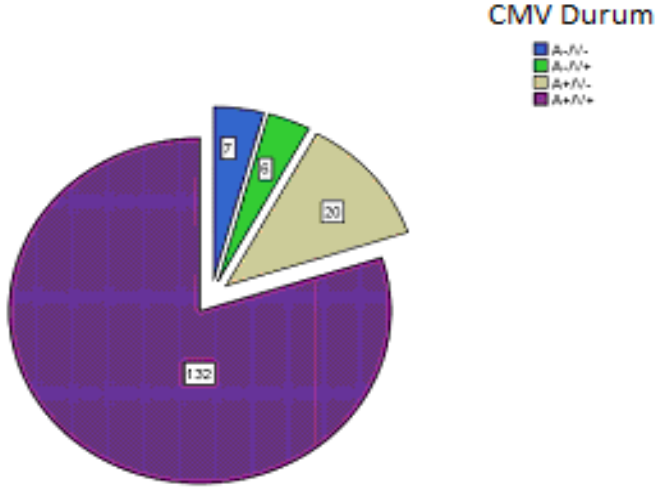
Şekil V. CMV Enfeksiyon Alt Gruplarının Dağılımı (n=165)

AKHN öncesinde alıcı/verici CMV seropozitifliği ve alıcı/verici arasında CMV serolojik durumuna bakılmıştır. Olguların 132'sinde (%80) hem alıcı hem vericide CMV IgG pozitifliğinin olduğu görülmüştür (Şekil VI). Bunu sırasıyla %12.1 ile alıcı+/verici- (n=20), %4.2 alıcı-/verici- (n=7), %3.6 alıcı-/verici+ (n=6) olan olgular takip etmektedir. Olgular CMV reaktivasyonu açısından düşük riskli (alıcı-/verici-), orta riskli (alıcı-/verici+) ve yüksek riskli (alıcı+/verici+, alıcı+/verici-) olarak 3'e ayrılmıştır. Olgularımızın %92.1'i (n=152) CMV reaktivasyonu açısından yüksek riski oluşturmaktadır (alıcı+/verici+, alıcı+/verici-) (Şekil VI).



Şekil VI. Olguların CMV reaktivasyonu açısından risk durumu

Olgularda ortalama CMV reaktivasyon süresi 74.00 ± 149.25 (Dağılım aralığı=7-1350) gün olarak belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda toplam 165 AHKHN olgusunun 49'unda CMV enfeksiyon sayısı birden fazla bulunmuştur. Sonuç olarak bizim çalışmamızda tekrarlayıcı CMV enfeksiyon sıklığı %29.6 bulunmuştur. CMV enfeksiyonu gözlenen olgularda ortalama enfeksiyon sayısı ise 1.68 ± 0.89 (Dağılım aralığı=1-4) olarak belirlenmiştir. Bunun yanında 42 olguda (%25.5) geç CMV enfeksiyonu (100 günden sonra ortaya çıkan) tespit edilmiştir. CMV hastalığı gözlenen olgularda en sık %38.7 oranı ile (n=12) tek başına GİS tutulumu ve %35.5'inde (n=11) ise tek başına pnömoni bildirilmiştir (Tablo XXVII). Olgularda CMV tedavi protokolleri dağılımı Tablo XXVIII'de sunulmuştur. Buna göre %26.1 (n=43) oranı ile en sık tek başına gansiklovir ve %20 (n=33) oranı ile valgansiklovir, gansiklovir tedavileri uygulanmıştır.



Şekil VII. CMV durum parametreleri (alıcı ve vericide nakil öncesi anti CMV IgG pozitifliği) (n=165)

Tablo XXVII. CMV Hastalığı olan 31 olgunun organ tutulum bölgeleri

Gastrointestinal sistem	12 (%38.7)
Pnömoni	11 (%35.5)
Pnömoni+gastrointestinal sistem	3 (%9.7)
Sistit	2 (%6.5)
Pnömoni+gastrointestinal+karaciğer	1 (%3.2)
Gastrointestinal+cilt	1 (%3.2)
Karaciğer	1 (%3.2)

Tablo XXVIII. CMV tedavi protokolleri dağılımı (n=165)

	n	%
Gansiklovir	43	26.1
Valgansiklovir, gansiklovir	33	20.0
Valgansiklovir	11	6.7
Valgansiklovir, gansiklovir, foskarnet	8	4.8
Valgansiklovir, foskarnet	5	3.0
Valgansiklovir, sidofovir	2	1.2
Foskarnet	2	1.2
Gansiklovir, foskarnet	2	1.2
Gansiklovir, valgansiklovir, foskarnet, CMVIg	2	1.2
Valgansiklovir, gansiklovir, foskarnet, sidofovir	1	0.6
Valgansiklovir, sidofovir, foskarnet	1	0.6

Olguların %39.4'ünde (n=65) akut GVHH gelişmiştir. Akut GVHH gelişen hastaların 28'inin (%43.1) Grade I ve 37'sinin (%56.9) Grade II-IV akut GVHH olduğu saptanmıştır. Ayrıca akut GVHH gelişen olgularda en sık %44.6 oranı ile (n=29) tek başına cilt tutulumu

gözlenmiştir. Akut GVHH tutulum yerleri Tablo XXIX’da özetlenmiştir. Bununla beraber olguların %41.2’sinde (n=68) kronik GVHH gelişmiştir. Kronik GVHH tanısı alan olguların skorları incelendiğinde; 8’inin (%11.8) hafif kronik GVHH, 23’ünün (%33.8) orta kronik GVHH ve 37’sinin (%54.4) ağır kronik GVHH olduğu saptandı. Kronik GVHH gelişen olgularda en sık %61.8 oranı ile (n=42) cilt ve cilt dışı tutulumu birlikteliği, %5.9’unda (n=4) tek başına cilt tutulumu, %32.3’ünde (n=22) tek başına cilt dışı tutulum saptanmıştır.

Olguların kan grupları incelendiğinde en sık gözlenen kan grubu A Rh pozitif olarak bulunmuştur (%35.8). Bunu sırasıyla 0 Rh pozitif (%25.5) ve B Rh pozitif (%14.5) kan grupları izledi. Benzer şekilde vericilerde ise en sık gözlenen kan grubu A Rh pozitif kan grubu (%37.6) idi. Bunu sırasıyla 0 Rh pozitif (%26.7) ve B Rh pozitif (%12.1) kan grupları izlemiştir (Tablo XXX). Hastalar ile vericiler arasındaki kan grubu uyumuna bakıldığında, 84 (%50.9) nakilde ABO kan grubu uyumunun tam olduğu; 37’sinde (%22.4) minör kan grubu uyumsuzluğu, 29’unda (%17.6) majör kan grubu uyumsuzluğu ve 15 hastada (%9.1) iki yönlü kan grubu uyumsuzluğu saptandı.

Tablo XXIX. Akut GVHH ile komplike olan olguların tutulum bölgeleri (n=65)

Cilt	29 (%44.6)
Cilt+gastrointestinal sistem	11 (%16.9)
Cilt+karaciğer+gastrointestinal sistem	10 (%15.4)
Gastrointestinal sistem	7 (%10.8)
Karaciğer	5 (%7.7)
Cilt+karaciğer	2 (%3.1)
Karaciğer+gastrointestinal	1 (%1.5)

Tablo XXX. Olgularda kan grupları dağılımı (n=165)

	Alıcı Kan Grubu		Verici Kan Grubu	
	n	%	n	%
A Rh pozitif	59	35.8	62	37.6
0 Rh pozitif	42	25.5	44	26.7
B Rh pozitif	24	14.5	20	12.1
0 Rh negatif	10	6.1	10	6.1
A Rh negatif	10	6.1	15	9.1
B Rh negatif	7	4.2	7	4.2
AB Rh pozitif	10	6.1	5	3.0
AB Rh negatif	3	1.8	2	1.2

Olgularda ortalama HCT-CI 1.47 ± 1.40 (Dağılım aralığı=0-6) olarak belirlenmiştir. Olguların %91.5'inde (n=151) HCT-CI<4 ve %8.5'inde (n=14) HCT-CI $\geq$ 4 olarak saptanmıştır. Nakil sırasında olgulara ortalama $5.34 \pm 2.56 \times 10^6/\text{kg}$ CD34 pozitif kök hücre verilmiştir. Olgularda ortalama nötrofil engraftmanı 18.10 ± 5.43 gün ve trombosit engraftmanı ise ortalama 16.11 ± 6.91 günde gerçekleşmiştir. Olguların %42.4'üne (n=70) VOH profilaksisi için defibrotid (69 hastada 25 mg/kg/gün defibrotid ve 1 hastada 10 mg/kg/gün defibrotid) uygulanmıştır. Olguların 7'sinde (%4.2) ağır, 8'sinde (%4.8) orta ve 9'unda (%5.5) hafif VOH olmak üzere toplam 24 olguda (%14.5) VOH gelişmiştir. VOH tedavisinde ise 20 olguda (%12.1) 40 mg/kg/gün defibrotid ve 4 olguda (%2.4) 25 mg/kg/gün defibrotid uygulanmıştır.

Olguların nakil sonrası %58.8'inde (n=97) İFİ gözlenmiştir. İFİ bildirilen olguların 5'i (%5.1) kanıtlı, 26'sı (%26.8) olası ve 66'sı (%68) şüpheli İFİ olarak değerlendirilmiştir. Kanıtlı İFİ olgularının 2'sinde (%40) Candida ve 3'ünde (%60) Aspergilloz türleri saptanmıştır. Olası İFİ olgularımızın hepsinde (n=26) fungal enfeksiyon türü Aspergillozdu.

Çalışmamızda olguların ortalama takip süresi 62.88 ± 52.30 ay (Dağılım aralığı=5-332) olarak belirlenmiştir. Olgularda yüzüncü gün mortalite oranı %12.1 (n=20) olarak saptanmıştır. Ortalama 62.88 aylık takip süresinde olguların %25.5'inde (n=42) nüks gözlenirken, %52.7'si (n=87) hayatını kaybetmiştir. Hayatını kaybeden olgularda ölüm nedeni 23'ünde (%13.9) relaps ve 64'ünde (%38.8) nakil ilişkili bulunmuştur. Tablo XXXI'de NİM nedenleri özetlenmiştir. NİM nedenleri arasında en sık neden bakteriyemiye bağlı septik şoktur. AKHN yapılmış olgularımızda (n=165) OS ve PFS sırasıyla ortalama 53.14 ± 4.07 ay; %95 CI:18.97-43.02 ve 51.65 ± 4.19 ay; %95 CI:12.47-39.53 olarak hesaplanmıştır.

Tablo XXXI. Ortalama takip süresi 62.88 ay olan olgularımızda NİM nedenleri (n=64)

NİM Nedenleri	İlk 100 gün	100 günden sonra
Kronik GVHH	0	9
Kronik GVHH+bakteriyemiye bağlı septik şok	1	12
Kronik GVHH+İİİ	0	3
Kronik GVHH+CMV pnömonisi	0	1
Veno-Okluşif Hastalık	6	3
Bakteriyemiye bağlı septik şok	6	11
Akut GVHH+ bakteriyemiye bağlı septik şok	1	3
Akut GVHH+ İİİ	0	1
ABY	1	0
İİİ+ bakteriyemiye bağlı septik şok	0	1
Akut GVHH	1	0
CMV pnömonisi	1	0
Diğer viral pnömoni nedenleri	0	3

4.1.2. AHKHN Yapılmış Olgularda CMV Enfeksiyonu İle İlgili Özellikler

AHKHN yapılan 165 olgunun 111'inde (%67.3) CMV enfeksiyonu saptanmıştır. CMV enfeksiyonu alt gruplarına bakıldığında zaman 80 olguda tek başına (%48.5) CMV viremisi, 31 olguda (%18.8) CMV viremisi ile birlikte CMV hastalığı gözlenmiştir. Çalışmamızda CMV enfeksiyonu var olan grup ile enfeksiyonu olmayan grup arasında hasta yaşı, nakil yaşı, verici yaşı, nakil sonrası OS, nakil sonrası PFS, takip süresi, HCT-CI, CD34 hücre miktarı, nötrofil ve trombosit engraftman süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo XXXII).

Tablo XXXII. Olgularda CMV Enfeksiyonu İlişkili Klinik Özellikler (n=165)

	CMV Enfeksiyonu Yok (n=54) (Ort±SS)	CMV Enfeksiyonu Var (n=111) (Ort±SS)	P değeri
Hasta yaşı	40.13±11.84	38.83±12.12	0.529
Verici yaşı	35.48±10.68	35.64±11.67	0.999
Nakil yaşı	36.80±11.68	36.49±12.16	0.885
Nakil sonrası OS (ay)	60.15±7.33	48.85±4.89	0.426
Kaplan Meier Ort (%95 CI)	(20.95-44.33)	(17.66-40.33)	
Nakil sonrası PFS (ay)	59.01±7.5	47.41±5.05	0.521
Kaplan Meier Ort (%95 CI)	(13.45-38.43)	(15.27-34.72)	
Takip süresi (ay)	61.61±50.43	63.50±53.40	0.534
HCT-CI	1.20±1.21	1.61±1.47	0.118
CD34 hücre miktarı (x10⁶ /kg)	5.46±2.91	5.28±2.38	0.976
Nötrofil engraftmanı (gün)	18.59±4.89	17.89±5.65	0.139
Trombosit engraftmanı (gün)	16.17±7.26	16.09±6.79	0.819

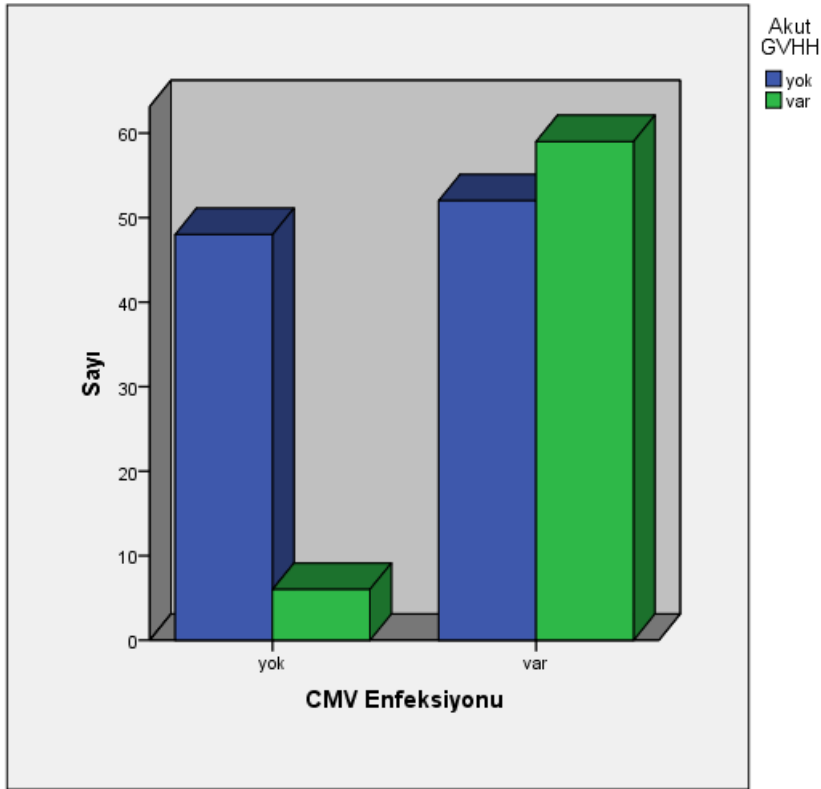
CMV enfeksiyonu olan AHKHN tanılı olgularda akut GVHH sıklığı, diğer grupla karşılaştırıldığı zaman anlamlı yüksek bulunmuştur (sırasıyla %53.2, %11.1; p=0.001) (Tablo XXXIII) (Şekil VIII). CMV enfeksiyonu olan olgularda kronik GVHH sıklığı da anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (sırasıyla %53.2; %16.7; p=0.001) (Tablo XXXIII) (Şekil IX). CMV enfeksiyonu olan nakilli olgularda VOH profilaksi oranı %48.6 iken enfeksiyon olmayan grupta profilaksi oranı %29.6 saptanmıştır (p=0,020) (Tablo XXXIII) (Şekil X). CMV enfeksiyonu olan nakilli hastalarda İFİ oranı diğer grupla kıyaslandığında anlamlı yüksek bulunmuştur (sırasıyla %72.1, %31.5; p=0.001) (Tablo XXXIII) (Şekil XI).

Çalışmamızda CMV enfeksiyonu olan grup ile enfeksiyonu olmayan grup arasında hasta cinsiyeti, verici cinsiyeti, nakil öncesi hastada ve vericide CMV IgG pozitifliği, alıcı/verici nakil öncesinde CMV durumu, kök hücre kaynağı, HR, ATG içeren rejim varlığı, postCY kullanımı, akut GVHH derecelendirme (grade), kronik GVHH skoru, ölüm, ölüm nedeni, nüks, ABO kan grubu uyumu, HCT-CI skor dağılımı, VOH varlığı, VOH tedavisi, GVHH profilaksisi ve İFİ gruplandırması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo XXXIII).

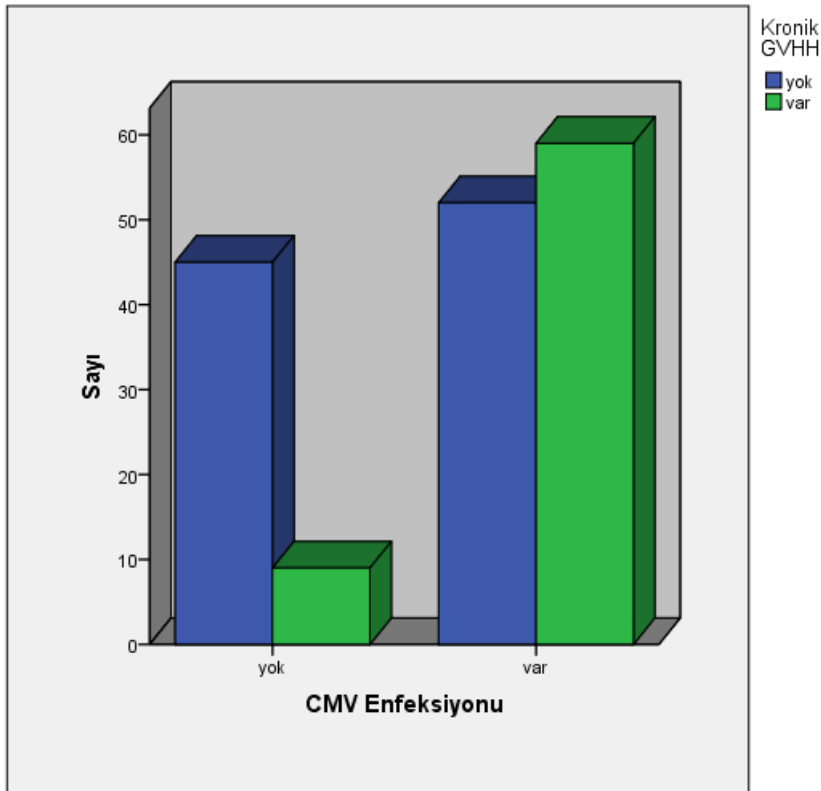
CMV enfeksiyonu olmayan grupta yüzüncü gün mortalite, olan gruba göre anlamlı yüksek saptanmıştır (sırasıyla %20.4, %8.1; p=0.024).

Tablo XXXIII. Olgularda CMV Enfeksiyonu İlişkili Klinik Özellikler (devam) (n=165)

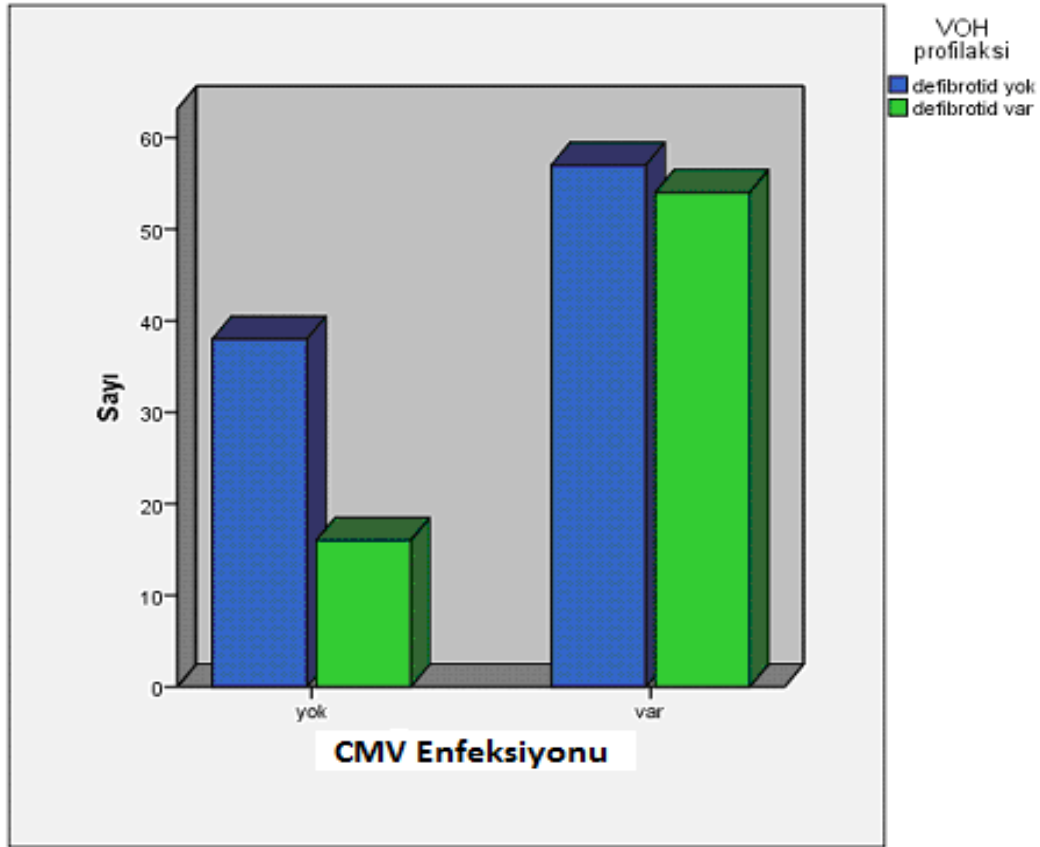
		CMV Enfeksiyonu		P değeri
Klinik Değişken		Yok (n=54) n (%)	Var (n=111) n (%)	
Hasta Cinsiyet	Kadın	22 (%40.7)	41 (%36.9)	0.637
	Erkek	32 (%59.3)	70 (%63.1)	
Verici Cinsiyet	Kadın	17 (%31.5)	50 (%45.0)	0.096
	Erkek	37 (%68.5)	61 (%55.0)	
Hasta nakil öncesi CMV IgG	Negatif	5 (%9.3)	49 (%7.2)	0.428
	Pozitif	8 (%90.7)	103 (%92.8)	
Verici nakil öncesi CMV IgG	Negatif	10 (%18.5)	18 (%16.2)	0.712
	Pozitif	44 (%81.5)	93 (%83.8)	
Kök hücre kaynak	Kİ	10 (%18.5)	19 (%17.1)	0.824
	Periferik Kan	44 (%81.5)	92 (%82.9)	
HR	MA	34 (%63.0)	83 (%74.8)	0.117
	İYHR	20 (%37.0)	28 (%25.2)	
ATG İçeren Rejim	Yok	33 (%61.1)	73 (%65.8)	0.558
	Var	21 (%38.9)	38 (%34.2)	
PostCY	Yok	54 (%100.0)	107 (%96.4)	0.304
	Var	0 (%0.0)	4 (%3.6)	
Akut GVHH	Yok	48 (%88.9)	52 (%46.8)	0.001*
	Var	6 (%11.1)	59 (%53.2)	
Akut GVHH Grade	Grade I	3 (%50.0)	25 (%42.4)	0.522
	Grade II-IV	3 (%50.0)	34 (%57.6)	
Kronik GVHH	Yok	45 (%83.3)	52 (%46.8)	0.001*
	Var	9 (%16.7)	59 (%53.2)	
Kronik GVHH Skor	Hafif	0 (%0.0)	8 (%13.6)	0.281
	Orta	3 (%33.3)	20 (%33.9)	
	Ağır	6 (%66.7)	31 (%52.5)	
GVHH Profilaksi	Siklosporin+MTX	34 (%63.0)	68 (%61.3)	0.398
	Siklosporin+MTX+ATG-F	20 (%37.0)	38 (%34.2)	
	Takrolimus+MMF+PostCY	0 (%0.0)	3 (%2.7)	
	Siklosporin+MTX+alemtuzumab	0 (%0.0)	1 (%0.9)	
	Siklosporin+PostCY	0 (%0.0)	1 (%0.9)	
Ölüm	Yaşıyor	29 (%53.7)	49 (%44.1)	0.248
	Ex	25 (%46.3)	62 (%55.9)	
Ölüm nedeni	Relaps	9 (%36.0)	14 (%22.6)	0.199
	Transplant ilişkili	16 (%64.0)	48 (%77.4)	
Nüks	Yok	43 (%79.6)	80 (%72.1)	0.296
	Var	11 (%20.4)	31 (%27.9)	
CMV Durumu	Alıcı - / Verici -	4 (%7.4)	3 (%2.7)	0.455
	Alıcı - / Verici +	1 (%1.9)	5 (%4.5)	
	Alıcı + / Verici -	6 (%11.1)	14 (%12.6)	
	Alıcı + / Verici +	43 (%79.6)	89 (%80.2)	
ABO Uyum	Tam uyumlu	30 (%55.6)	54 (%48.6)	0.421
	Minör uyumsuz	8 (%14.8)	29 (%26.1)	
	Major uyumsuz	10 (%18.5)	19 (%17.1)	
	İki yönlü uyumsuz	6 (%11.1)	9 (%8.1)	
HCT-CI	< 4	52 (%96.3)	99 (%89.2)	0.104
	≥4	2 (%3.7)	12 (%10.8)	
VOH	Hafif	3 (%27.3)	6 (%46.2)	0.608
	Orta	4 (%36.4)	4 (%30.8)	
	Ağır	4 (%36.4)	3 (%23.1)	
VOH profilaksi	Defibrotid Yok	38 (%70.4)	57 (%51.4)	0.02*
	Defibrotid Var	16 (%29.6)	54 (%48.6)	
VOH Tedavi	25 mg/kg/gün	2 (%18.2)	2 (%15.4)	0.637
	40 mg/kg/gün	9 (%81.8)	11 (%84.6)	
Yüzüncü gün mortalite	Yok	43 (%79.6)	102 (%91.9)	0.024*
	Var	11 (%20.4)	9 (%8.1)	
İFİ	Yok	37 (%68.5)	31 (%27.9)	0.001*
	Var	17 (%31.5)	80 (%72.1)	
İFİ Grup	Şüpheli	14 (%82.4)	52 (%65.0)	0.199
	Olası	3 (%17.6)	23 (%28.7)	
	Kanıtli	0 (%0.0)	5 (%6.3)	



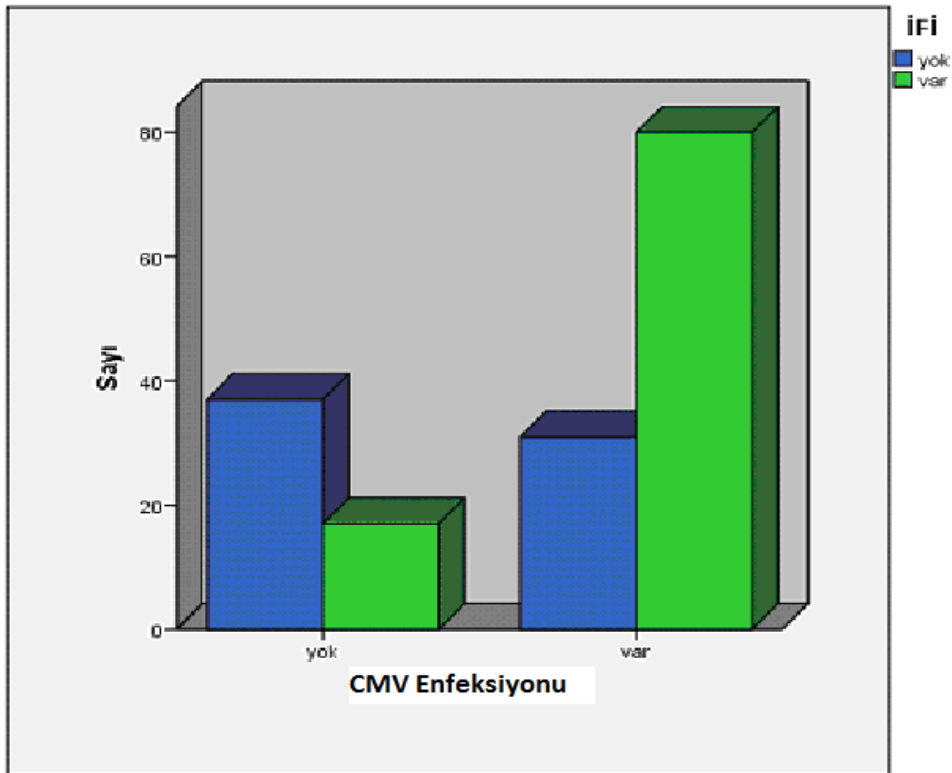
Şekil VIII. CMV enfeksiyonu ilişkili Akut GVHH dağılımı (n=165)



Şekil IX. CMV enfeksiyonu ilişkili Kronik GVHH dağılımı (n=165)



Şekil X. CMV enfeksiyonu ilişkili VOH profilaksisi dağılımı (n=165)



Şekil XI. CMV enfeksiyonu ilişkili İFİ dağılımı (n=165)

4.1.3. AHKHN Yapılmış Olgularda CMV Hastalığı İle İlgili Özellikler

AHKHN yapılan 165 olgunun 31'inde (%18.8) CMV hastalığı saptanmıştır. CMV hastalığı geçiren olguların tümünde hastalık geçirdiği sırada, öncesinde veya takip eden süreçte CMV viremisi gelişmiştir. Çalışmamızda CMV hastalığı var olan grup ile hastalığı olmayan grup arasında hasta yaşı, nakil yaşı, verici yaşı, nakil sonrası OS, nakil sonrası PFS, takip süresi, HCT-CI, CD34 hücre miktarı, nötrofil ve trombosit engraftman süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo XXXIV).

Tablo XXXIV. Olgularda CMV Hastalığı İlişkili Klinik Özellikler (n=165)

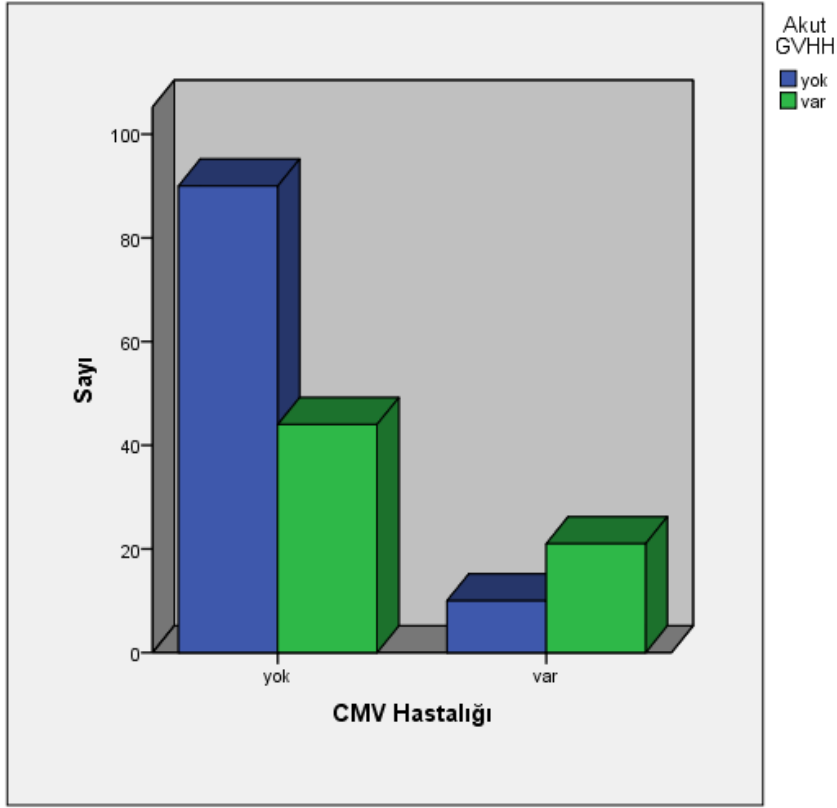
	CMV Hastalığı Yok (n=134) (Ort±SS)	CMV Hastalığı Var (n=31) (Ort±SS)	P değeri
Hasta yaşı	39.22±11.59	39.39±13.88	0.990
Verici yaşı	34.85±10.90	38.80±12.72	0.090
Nakil yaşı	36.46±11.52	37.13±13.98	0.887
Nakil sonrası OS (ay) Kaplan Meier Ort (%95 CI)	56.1±4.58 (0-63.52)	35.53±5.68 (9.08-48.91)	0.271
Nakil sonrası PFS (ay) Kaplan Meier Ort (%95 CI)	54.83±4,7 (0-61.98)	31.24±5.69 (0-39.93)	0.26
Takip süresi (ay)	63.70±55.01	59.32±39.02	0.617
HCT-CI	1.50±1.39	1.38±1.45	0.617
CD34 hücre miktarı ($\times 10^6$ /kg)	5.29±2.51	5.54±2.79	0.633
Nötrofil engraftmanı (gün)	18.25±5.65	17.45±4.47	0.630
Trombosit engraftmanı (gün)	15.99±6.71	16.61±7.78	0.872

CMV hastalığı olan AHKHN tanılı olgularda akut GVHH sıklığı, diğer grupla karşılaştırıldığı zaman anlamlı yüksek bulunmuştur (sırasıyla %67.7, %32.8; $p=0.001$) (Tablo XXXV) (Şekil XII). CMV hastalığı olan olgularda kronik GVHH sıklığı da anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (sırasıyla %74.2, %33.6; $p=0.001$) (Tablo XXXV) (Şekil XIII). CMV hastalığı olan nakilli hastalarda İFİ oranı diğer grupla kıyaslandığında anlamlı yüksek bulunmuştur (sırasıyla %90.3, %51.5; $p=0.001$) (Tablo XXXV) (Şekil XIV). CMV hastalığı olan ve olmayan grup arasında İFİ gruplandırması (şüpheli, olası, kanıtlı) açısından istatistiksel anlamlı fark görülmemesine rağmen CMV hastalığı olan grupta kanıtlı İFİ sıklığı %10.7 iken CMV hastalığı olmayan grupta %2.9 saptanmıştır. CMV hastalığı olan nakilli olgularda VOH profilaksi oranı, hastalığı olmayan gruba kıyasla yüksek olma eğilimindedir (sırasıyla %58.1, %38.3; $p=0.051$) (Tablo XXXV).

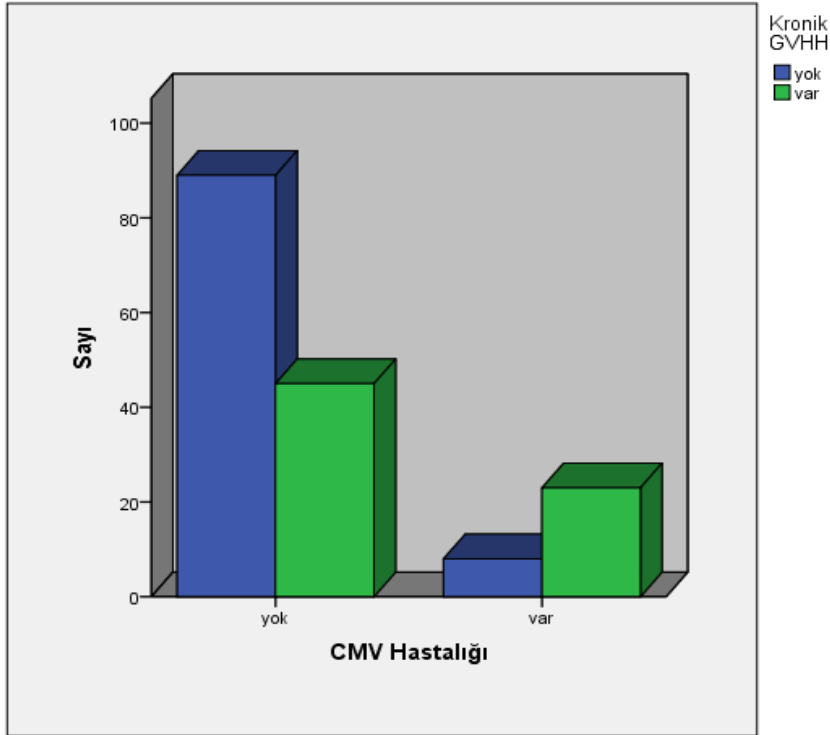
Çalışmamızda CMV hastalığı var olan grup ile hastalığı olmayan grup arasında hasta cinsiyeti, verici cinsiyeti, nakil öncesi hastada ve vericide CMV IgG pozitifliği, alıcı/verici nakil öncesinde CMV durumu, kök hücre kaynağı, HR, ATG içeren rejim varlığı, postCY kullanımı, akut GVHH derecelendirme (grade), kronik GVHH skoru, ölüm, nüks, ABO kan grubu uyumu, HCT-CI, VOH varlığı, VOH tedavisi, GVHH profilaksisi, yüzüncü gün mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo XXXV). Ölüm nedenlerine bakıldığı zaman CMV hastalığı olan grupta relaps ilişkili ölüm oranı diğer gruba göre daha düşük ve transplant ilişkili ölüm oranı diğer gruba göre yüksek olma eğilimindedir (sırasıyla %10, %31.3 ve %90, %68.7; $p=0.058$).

Tablo XXXV. Olgularda CMV Hastalığı İlişkili Klinik Özellikler (devam) (n=165)

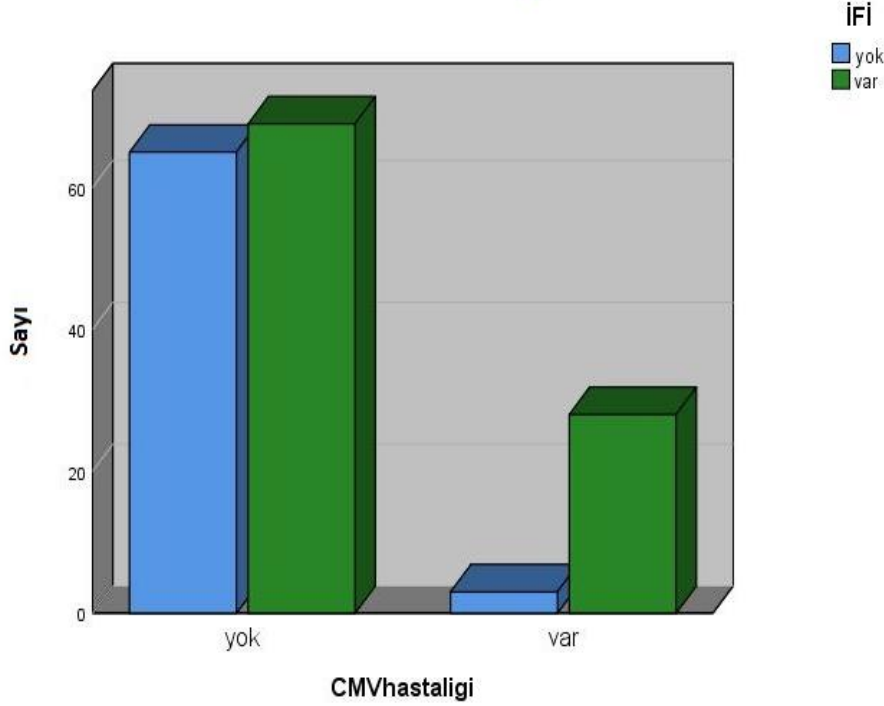
Klinik Değişken		CMV Hastalığı		P değeri
		Yok n (%)	Var n (%)	
Hasta Cinsiyet	Kadın	54 (%40.3)	9 (%29.0)	0.245
	Erkek	80 (%59.7)	22 (%71.0)	
Verici Cinsiyet	Kadın	51 (%38.1)	16 (%51.6)	0.166
	Erkek	83 (%61.9)	15 (%48.4)	
Hasta nakil öncesi CMV IgG	Negatif	12 (%9.0)	1 (%3.2)	0.256
	Pozitif	122 (%91.0)	30 (%96.8)	
Verici nakil öncesi CMV IgG	Negatif	25 (%18.7)	3 (%9.7)	0.230
	Pozitif	109 (%81.3)	28 (%90.3)	
Kök hücre kaynak	Kİ	23 (%17.2)	6 (%19.4)	0.773
	Periferik Kan	111 (%82.8)	25 (%80.6)	
HR	MA	94 (%70.1)	23 (%74.2)	0.655
	İYHR	40 (%29.9)	8 (%25.8)	
ATG İçeren Rejim	Yok	83 (%61.9)	23 (%74.2)	0.200
	Var	51 (%38.1)	38 (%25.8)	
PostCY	Yok	131 (%97.8)	30 (%96.8)	0.569
	Var	3 (%2.2)	1 (%3.2)	
Akut GVHH	Yok	90 (%67.2)	10 (%32.3)	0.0001*
	Var	44 (%32.8)	21 (%67.7)	
Akut GVHH Grade	Grade I	21 (%47.7)	7 (%33.3)	0.273
	Grade II-IV	23 (%52.3)	14 (%66.7)	
Kronik GVHH	Yok	89 (%66.4)	8 (%25.8)	0.0001*
	Var	45 (%33.6)	23 (%74.2)	
Kronik GVHH Skor	Hafif	7 (%15.6)	1 (%4.3)	0.062
	Orta	18 (%40.0)	5 (%21.7)	
	Ağır	20 (%44.4)	17 (%73.9)	
GVHH Profilaksi	Siklosporin+MTX	80 (%59.7)	22 (%71.0)	0.607
	Siklosporin+MTX+ATG-F	50 (%37.3)	8 (%25.8)	
	Takrolimus+MMF+PostCY	2 (%1.5)	1 (%3.2)	
	Siklosporin+MTX+alemtuzumab	1 (%0.7)	0 (%0.0)	
	Siklosporin+PostCY	1 (%0.7)	0 (%0.0)	
ölüm	Yaşıyor	67 (%50.0)	11 (%35.5)	0.145
	Ex	67 (%50.0)	20 (%64.5)	
Ölüm nedeni	Relaps	21 (%31.3)	2 (%10.0)	0.058
	Transplant ilişkili	46 (%68.7)	18 (%90.0)	
Nüks	Yok	99 (%73.9)	24 (%77.4)	0.684
	Var	35 (%26.1)	7 (%22.6)	
CMV Durumu	Alıcı -/Verici -	7 (%5.2)	0 (%0.0)	0.339
	Alıcı -/Verici +	5 (%3.7)	1 (%3.2)	
	Alıcı +/Verici -	17 (%12.7)	3 (%9.7)	
	Alıcı +/Verici +	105 (%78.4)	27 (%87.1)	
ABO Uyum	Tam uyumlu	70 (%52.2)	14 (%45.2)	0.285
	Minör uyumsuz	32 (%23.9)	5 (%16.1)	
	Major uyumsuz	20 (%14.9)	9 (%29.0)	
	İki yönlü uyumsuz	12 (%9.0)	3 (%9.7)	
VOH	Hafif	9 (%39.1)	0 (%0.0)	0.276
	Orta	8 (%34.8)	0 (%0.0)	
	Ağır	6 (%26.1)	1 (%100.0)	
VOH Tedavi	25 mg/kg/gün	4 (%17.4)	0 (%0.0)	0.833
	40 mg/kg/gün	19 (%82.6)	1 (%100.0)	
HCT-CI	< 4	122 (%91.0)	29 (%93.5)	0.489
	≥4	12 (%9.0)	2 (%6.5)	
VOH profilaksi	Defibrotid Yok	82 (%61.2)	13 (%41.9)	0.051
	Defibrotid Var	52 (%38.8)	18 (%58.1)	
Yüzüncü gün mortalite	Yok	118 (%88.1)	27 (%87.1)	0.543
	Var	16 (%11.9)	4 (%12.9)	
İFİ	Yok	65 (%48.5)	3 (%9.7)	0.0001*
	Var	69 (%51.5)	28 (%90.3)	
İFİ Grup	Şüpheli	50 (%72.5)	16 (%57.1)	0.202
	Olası	17 (%24.6)	9 (%32.1)	
	Kanıtli	2 (%2.9)	3 (%10.7)	



Şekil XII. CMV hastalığı ilişkili Akut GVHH dağılımı (n=165)



Şekil XIII. CMV hastalığı ilişkili Kronik GVHH dağılımı (n=165)



Şekil XIV. CMV hastalığı ilişkili İFİ dağılımı (n=165)

4.1.4. AHKHN Yapılmış Olgularda CMV Viremisi İle İlgili Özellikler

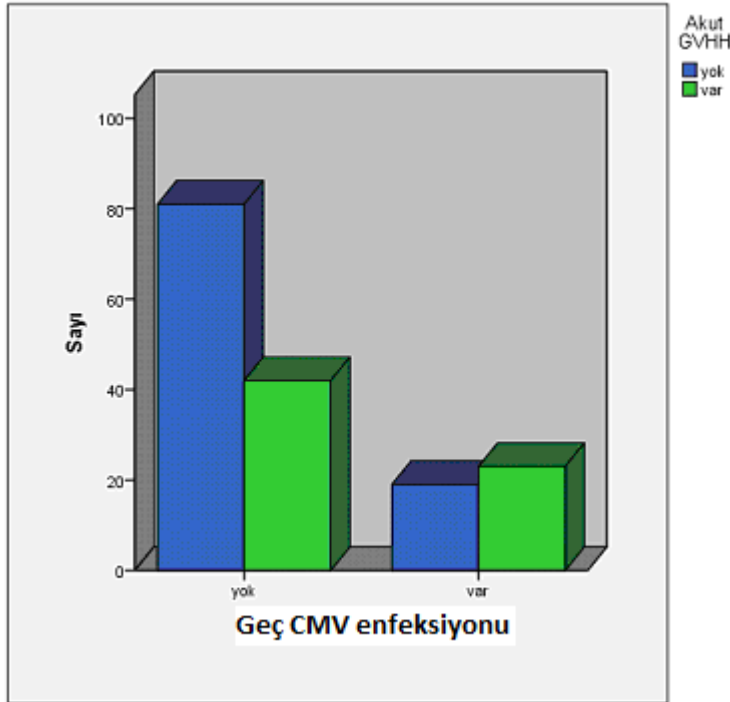
CMV enfeksiyonu olan tüm olgularda viremi söz konusu olduğu için tüm karşılaştırmalar CMV enfeksiyonu olan ve olmayan grup ile aynıdır (Bakınız 4.1.2).

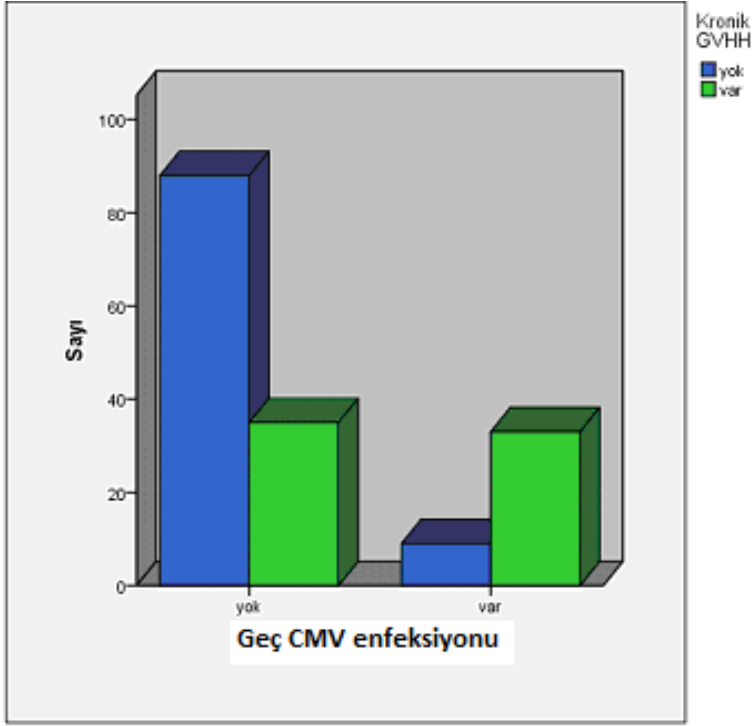
4.1.5. AHKHN Yapılmış Olgularda Geç CMV Enfeksiyonu İle İlgili Özellikler

165 AHKHN yapılmış olan olgunun 42'sinde (%25.5) geç CMV enfeksiyonu (100 günden sonra) ortaya çıkmıştır. Çalışmamızda geç CMV enfeksiyonu var olan grup ile enfeksiyonu olmayan grup arasında hasta yaşı, nakil yaşı, verici yaşı, nakil sonrası PFS, takip süresi, HCT-CI, CD34 hücre miktarı, nötrofil ve trombosit engraftman süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo XXXVI). Geç CMV enfeksiyonu olan grupta nakil sonrasında OS (ay), diğer gruba göre düşük olma eğilimindedir (sırasıyla $30,26\pm20,86$, $31,02\pm34,68$; $p=0.068$) (Tablo XXXVI).

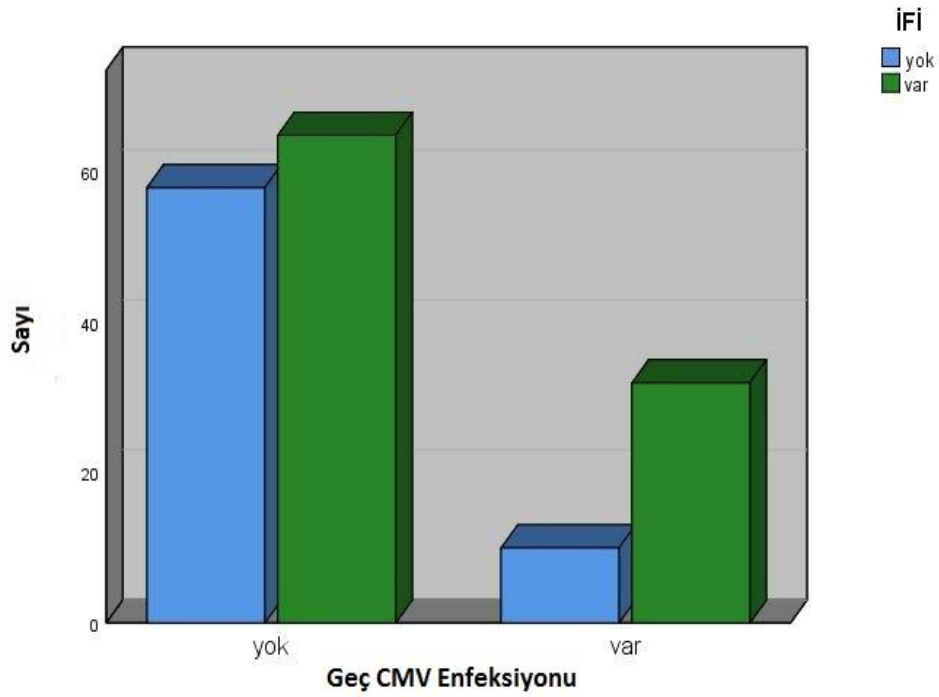
Tablo XXXVI. Olgularda Geç CMV Enfeksiyonu İlişkili Klinik Özellikler (n=165)

	Geç CMV Enfeksiyonu Yok (n=123) (Ort±SS)	Geç CMV Enfeksiyonu Var (n=42) (Ort±SS)	P değeri
Hasta yaşı	39.54±11.82	38.43±12.66	0.586
Verici yaşı	35.30±11.24	36.45±11.68	0.573
Nakil yaşı	36.83±11.79	35.88±12.63	0.649
Nakil sonrası OS (ay)	31.02±34.68	30.26±20.86	0.068
Nakil sonrası PFS (ay)	28.91±35.08	25.92±21.38	0.139
Takip süresi (ay)	61.43±54.35	67.14±46.11	0.117
HCT-CI	1.40±1.39	1.69±1.42	0.233
CD34 hücre miktarı (x10 ⁶ /kg)	5.26±2.63	5.57±2.34	0.309
Nötrofil engraftmanı (gün)	18.47±5.65	17.07±4.72	0.110
Trombosit engraftmanı (gün)	16.47±7.08	15.14±6.41	0.303

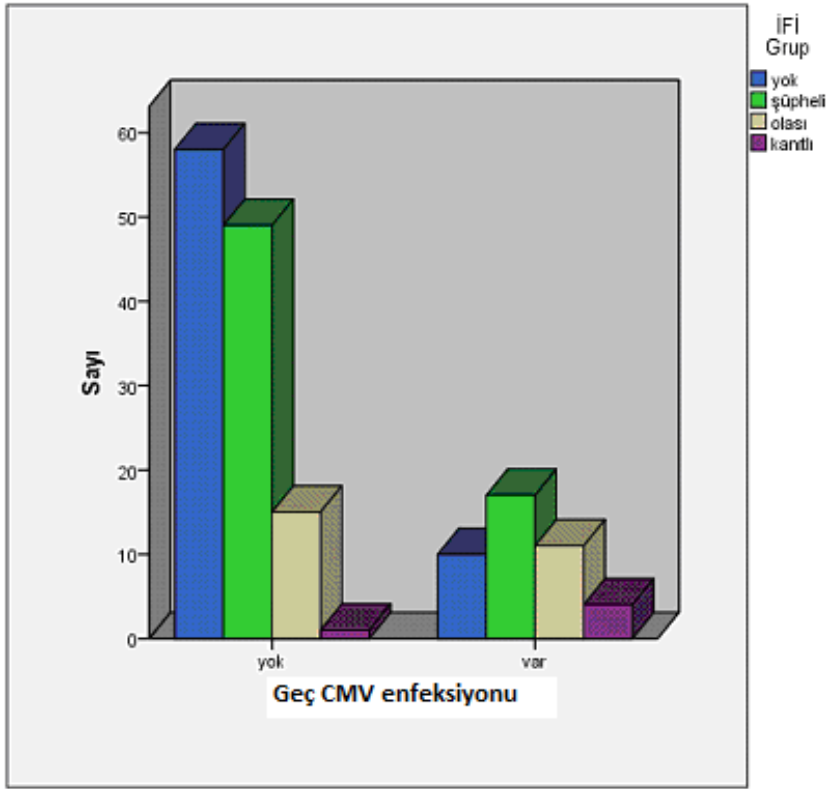
**Şekil XV. Geç CMV enfeksiyonu ilişkili akut GVHH sıklığı (n=165)**



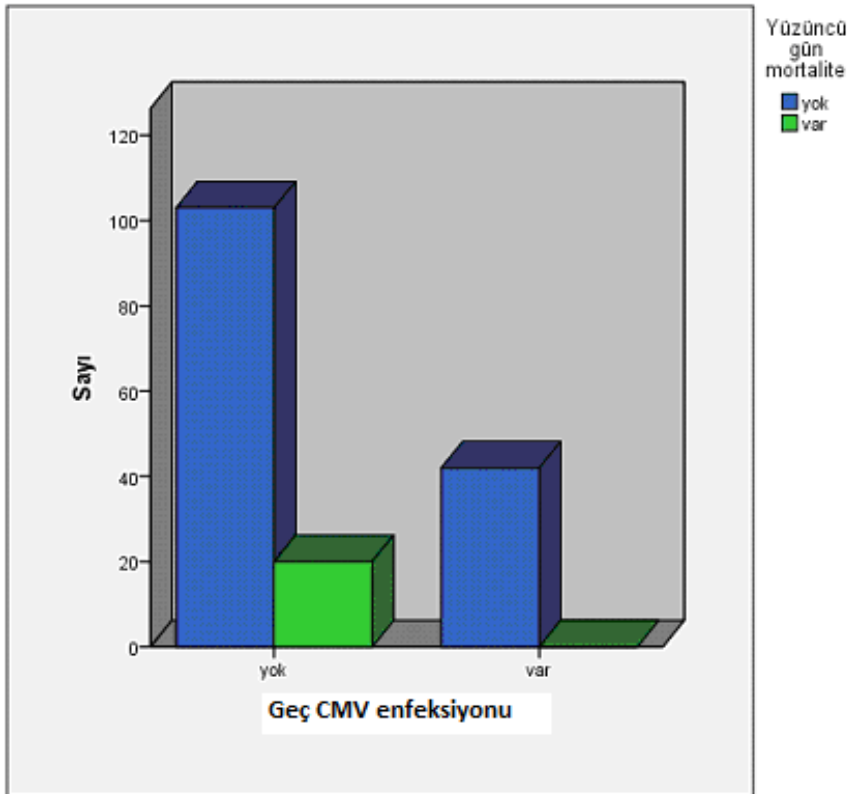
Şekil XVI. Geç CMV enfeksiyonu ilişkili kronik GVHH sıklığı (n=165)



Şekil XVII. Geç CMV enfeksiyonu ilişkili İFİ sıklığı (n=165)



Şekil XVIII. Geç CMV enfeksiyonu ilişkili İFİ gruplandırılması (n=165)



Şekil XIX. Geç CMV enfeksiyonu ilişkili yüzüncü gün mortalite oranları (n=165)

Tablo XXXVII. Olgularda Geç CMV Enfeksiyonu İlişkili Klinik Özellikler (devam) (n=165)

	Klinik Değişken	Geç CMV Enfeksiyonu		P değeri
		Yok (n=123) (%)	Var (n=42) (%)	
Hasta Cinsiyet	Kadın	50 (%40.7)	13 (%31.0)	0.264
	Erkek	73 (%59.3)	29 (%69.0)	
Verici Cinsiyet	Kadın	46 (%37.4)	21 (%50.0)	0.151
	Erkek	77 (%62.6)	21 (%50.0)	
Hasta nakil öncesi CMV IgG	Negatif	10 (%8.1)	3 (%7.1)	0.568
	Pozitif	113 (%91.9)	39 (%92.9)	
Verici nakil öncesi CMV IgG	Negatif	23 (%18.7)	5 (%11.9)	0.311
	Pozitif	100 (%81.3)	37 (%88.1)	
Kök hücre kaynak	Kİ	23 (%18.7)	6 (%14.3)	0.516
	Periferik Kan	100 (%81.3)	36 (%85.7)	
HR	MA	87 (%70.7)	30 (%71.4)	0.932
	İYHR	36 (%29.3)	12 (%28.6)	
ATG İçeren Rejim	Yok	77 (%62.6)	29 (%69.0)	0.452
	Var	46 (%37.4)	13 (%31.0)	
PostCY	Yok	119 (%96.7)	42 (%100.0)	0.305
	Var	4 (%3.3)	0 (%0.0)	
Akut GVHH	Yok	81 (%65.9)	19 (%45.2)	0.018*
	Var	42 (%34.1)	23 (%54.8)	
Akut GVHH Grade	Grade I	19 (%45.2)	9 (%39.1)	0.634
	Grade II-IV	23 (%54.8)	14 (%60.9)	
Kronik GVHH	Yok	88 (%71.5)	9 (%21.4)	0.0001*
	Var	35 (%28.5)	33 (%78.6)	
Kronik GVHH Skor	Hafif	6 (%17.1)	2 (%6.1)	0.212
	Orta	13 (%37.1)	10 (%30.3)	
	Ağır	16 (%45.7)	21 (%63.6)	
GVHH Profilaksi	Siklosporin+MTX	73 (%59.3)	29 (%69.0)	0.449
	Siklosporin+MTX+ATG-F	45 (%36.6)	13 (%31.0)	
	Takrolimus+MMF+PostCY	3 (%2.4)	0 (%0.0)	
	Siklosporin+MTX+alemtuzumab	1 (%0.8)	0 (%0.0)	
	Siklosporin+PostCY	1 (%0.8)	0 (%0.0)	
ölüm	Yaşıyor	58 (%47.2)	20 (%47.6)	0.958
	Ex	65 (%52.8)	22 (%52.4)	
Nüks	Yok	95 (%77.2)	28 (%66.7)	0.175
	Var	28 (%22.8)	14 (%33.3)	
CMV Durumu	Alıcı -/Verici -	6 (%4.9)	1 (%2.4)	0.774
	Alıcı -/Verici +	4 (%3.3)	2 (%4.8)	
	Alıcı +/Verici -	16 (%13.0)	4 (%9.5)	
	Alıcı +/Verici +	97 (%78.9)	35 (%83.3)	
ABO Uyum	Tam uyumlu	64 (%52.0)	20 (%47.6)	0.605
	Minör uyumsuz	28 (%22.8)	9 (%21.4)	
	Major uyumsuz	22 (%17.9)	7 (%16.7)	
	İki yönlü uyumsuz	9 (%7.3)	6 (%14.3)	
HCT-CI	< 4	113 (%91.9)	38 (%90.5)	0.498
	≥4	10 (%8.1)	4 (%9.5)	
VOH	Hafif	8 (%36.4)	1 (%50.0)	0.417
	Orta	8 (%36.4)	0 (%0.0)	
	Ağır	6 (%27.3)	1 (%50.0)	
VOH Tedavi	25 mg/kg/gün	4 (%18.2)	0 (%0.0)	0.688
	40 mg/kg/gün	18 (%81.8)	2 (%100.0)	
VOH profilaksi	Defibrotid Yok	75 (%61.0)	20 (%47.6)	0.130
	Defibrotid Var	48 (%39.0)	22 (%52.4)	
Yüzüncü gün mortalite	Yok	103 (%83.7)	42 (%100.0)	0.005*
	Var	20 (%16.3)	0 (%0.0)	
İfİ	Yok	58 (%47.2)	10 (%23.8)	0.008*
	Var	65 (%52.8)	32 (%76.2)	
İfİ Grup	Şüpheli	49 (%75.4)	17 (%53.1)	0.026*
	Olası	15 (%23.1)	11 (%34.4)	
	Kanıtlı	1 (%1.5)	4 (%12.5)	

4.1.6. AHKHN Yapılmış Olgularda Akut GVHH İle İlgili Özellikler

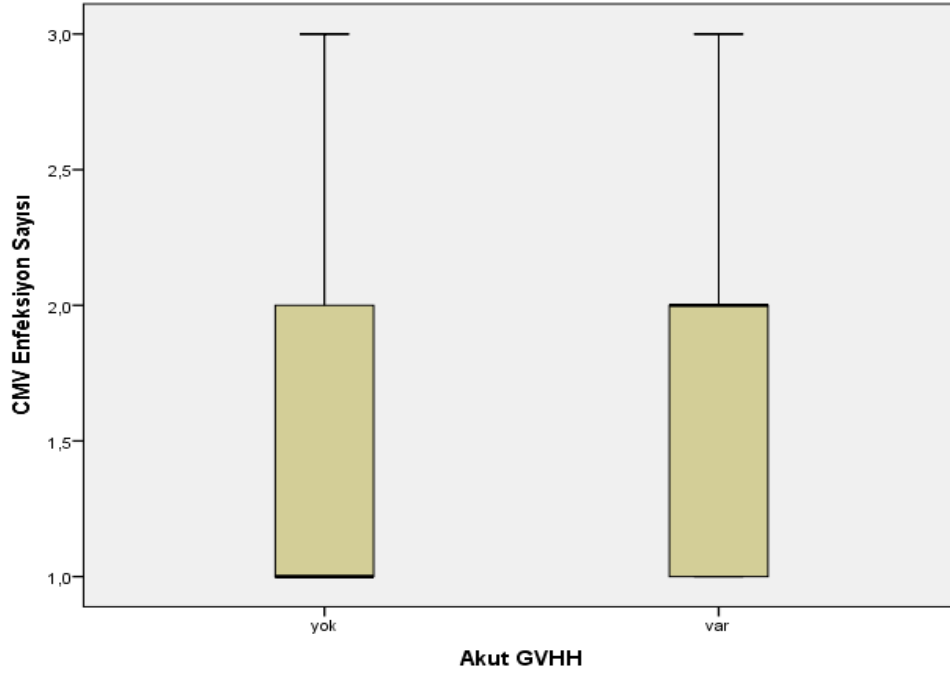
Ortalama takip süresi 62.88 ± 52.30 ay olan çalışmamızda olguların %39.4'ünde ($n=65$) akut GVHH gelişmiştir. Akut GVHH gelişen hastaların 28'inin (%43.1) Grade I ve 37'sinin (%56.9) Grade II-IV akut GVHH olduğu saptanmıştır. Ayrıca akut GVHH gelişen olgularda en sık tutulum yeri tek başına cilt tutulumudur ($n=29$, %44.6). Akut GVHH olgularının 11'inde (%16.9) cilt ile birlikte gastrointestinal sistem tutulumu, 10'unda (%15.4) cilt+karaciğer+gastrointestinal sistem tutulumu, 7'sinde (%10.8) gastrointestinal sistem tutulumu, 5'inde (%7.7) karaciğer tutulumu, 2'sinde (%3.1) cilt+karaciğer tutulumu, 1'inde (%1.5) karaciğer+gastrointestinal sistem tutulumu saptanmıştır.

Çalışmamızda akut GVHH olan grupta CMV enfeksiyon sayısı, olmayan gruba göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (sırasıyla 1.85 ± 0.94 , 1.5 ± 0.8 ; $p=0.03$) (Şekil XX). Akut GVHH olan grupta nakil sonrası OS (ay) daha kısa bulunmuştur (sırasıyla ortalama 30.57 ± 4.19 ay; %95 CI: 8.25-25.74 ve 64.03 ± 5.26 ay; %95 CI: 20.15-45.15; $p=0.001$) (Şekil XXI). Ayrıca akut GVHH olan AHKHN olgularında PFS, akut GVHH ile komplike olmayan olgulara kıyasla kısa bulunmuştur (sırasıyla ortalama 29.51 ± 4.23 ay; %95 CI: 5.01-24.98 ve 62.45 ± 5.47 ay; %95 CI: 15.46-49.53; $p=0.008$). Sağkalımın daha kısa olması ile paralel bir bulgu olarak akut GVHH olan grupta takip süresi (ay) daha kısa bulunmuştur (sırasıyla 51.07 ± 49.12 , 70.56 ± 53.11 ; $p=0.022$) (Şekil XXII) (Tablo XXXIX).

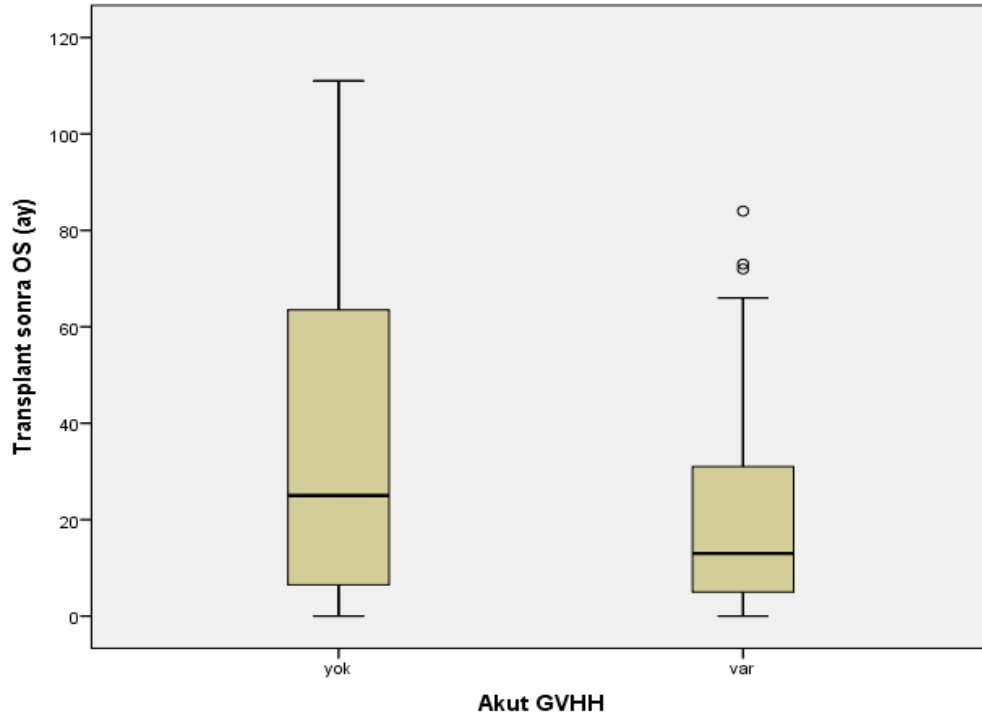
Çalışmamızda akut GVHH var olan grup ile olmayan grup arasında hasta yaşı, verici yaşı, nakil yaşı, CMV ortaya çıkma zamanı, nakil sonrası PFS (ay), HCT-CI, CD34 hücre miktarı, nötrofil engraftman süresi, trombosit engraftman süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo XXXVIII).

Tablo XXXVIII. Olgularda akut GVHH ilişkili Klinik Özellikler ($n=165$)

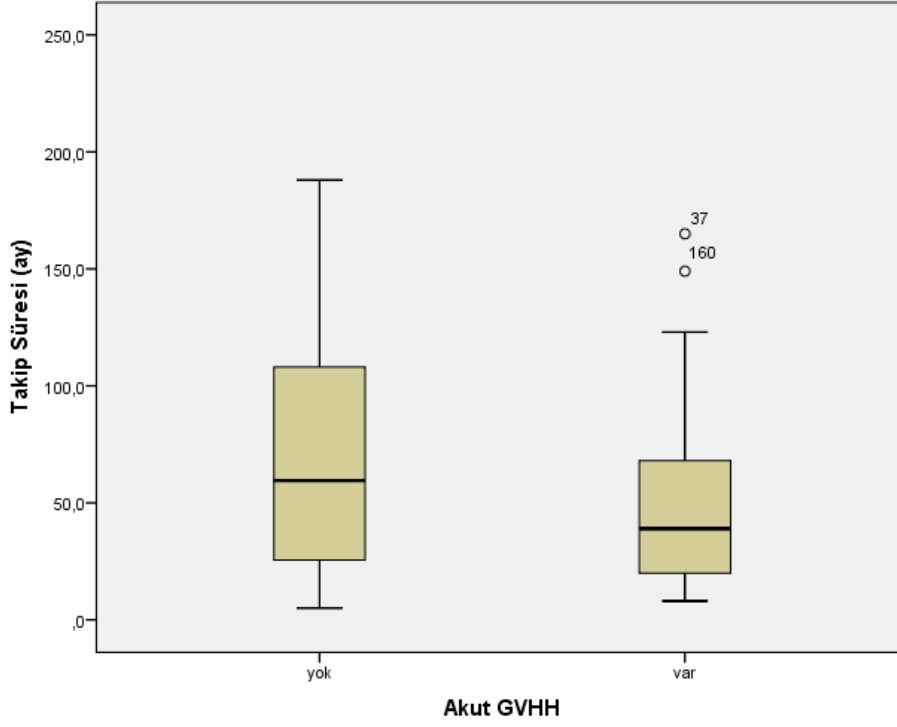
	Akut GVHH Yok ($n=100$) (Ort $\pm$ SS)	Akut GVHH Var ($n=65$) (Ort $\pm$ SS)	p-değeri
Hasta yaşı	39.64 ± 12.02	38.66 ± 12.06	0.547
Verici yaşı	34.91 ± 10.46	36.64 ± 12.56	0.512
Nakil yaşı	36.39 ± 11.68	36.89 ± 12.50	0.843
CMV zaman (gün)	94.03 ± 198.6	56.33 ± 82.92	0.725
CMV enfeksiyon sayısı	1.50 ± 0.80	1.85 ± 0.94	0.03*
Nakil sonrası OS (ay)	64.03 ± 5.26	30.57 ± 4.19	0.001*
Kaplan Meier Ort (%95 CI)	(20.15-45.15)	(8.25-25.74)	
Nakil sonrası PFS (ay)	62.45 ± 5.47	29.51 ± 4.23	0.008*
Kaplan Meier Ort (%95 CI)	(15.46-49.53)	(5.01-24.98)	
Takep süresi (ay)	70.56 ± 53.11	51.07 ± 49.12	0.022*
HCT-CI	1.52 ± 1.38	1.41 ± 1.44	0.515
CD34 hücre miktarı ($\times 10^6$ /kg)	5.19 ± 2.54	5.57 ± 2.59	0.389
Nötrofil engraftmanı (gün)	18.63 ± 6.07	17.31 ± 4.27	0.278
Trombosit engraftmanı (gün)	16.87 ± 7.75	15.02 ± 5.34	0.128



Şekil XX. Akut GVHH ilişkili CMV enfeksiyon sayısı (n=165)



Şekil XXI. Akut GVHH ilişkili nakil sonrası OS değişimi (n=165)



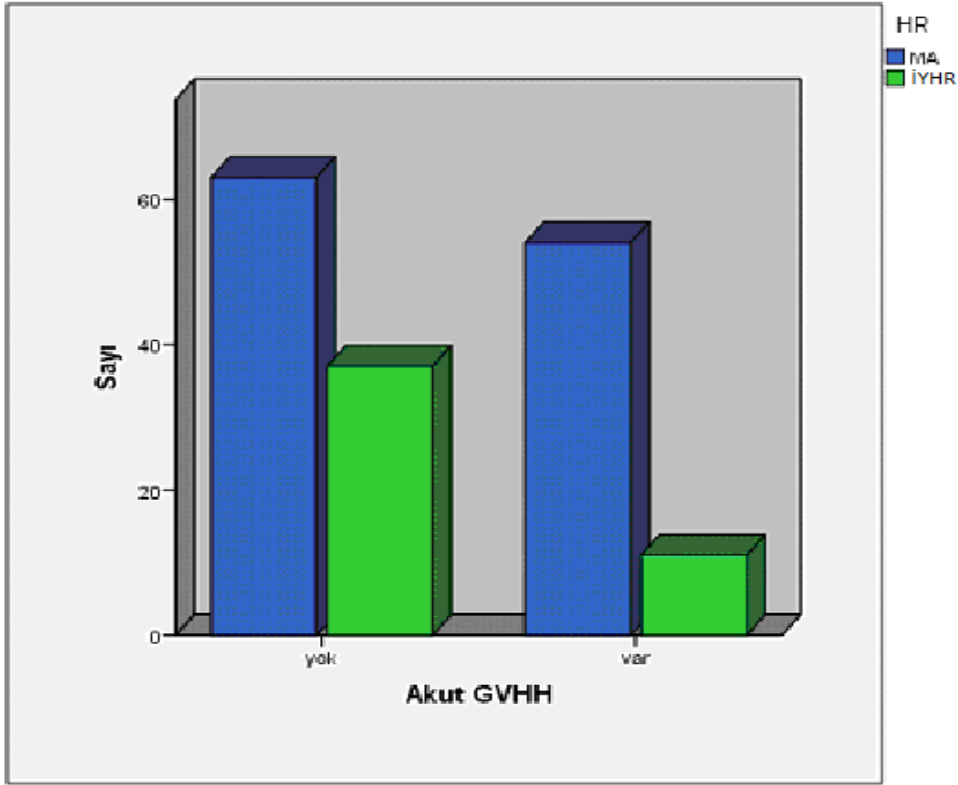
Şekil XXII. Akut GVHH ilişkili takip süresi (n=165)

Çalışmamızda akut GVHH olan grupta MA rejim sıklığı, akut GVHH olmayan gruba göre anlamlı yüksek saptanmıştır (sırasıyla %83.1, %63; $p=0.006$) (Şekil XXIII). Akut GVHH varlığında CMV enfeksiyonu ve CMV hastalığı oranları anlamlı bir şekilde artmıştır (sırasıyla %90.8, %52; %32.3, %10; her ikisi için $p=0.001$) (Şekil XXIV, XXV). Akut GVHH olan olgularda kronik GVHH sıklığı, akut GVHH olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksektir (%52.3, %34; $p=0.02$) (Şekil XXVI). Akut GVHH tanılı olgularda ölüm oranı %67.7 iken, akut GVHH olmayan grupta %43 olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.002$) (Şekil XXVII). Akut GVHH grubunda VOH profilaksisinde defibrotid kullanım oranı diğer gruba göre yüksek saptanmıştır (sırasıyla %60, %31; $p=0.001$) (Şekil XXVIII). Ayrıca akut GVHH olan grupta İFİ sıklığı belirgin yüksek saptanmıştır (sırasıyla %81.5, %44; $p=0.001$) (Tablo XXXIX) (Şekil XXIX).

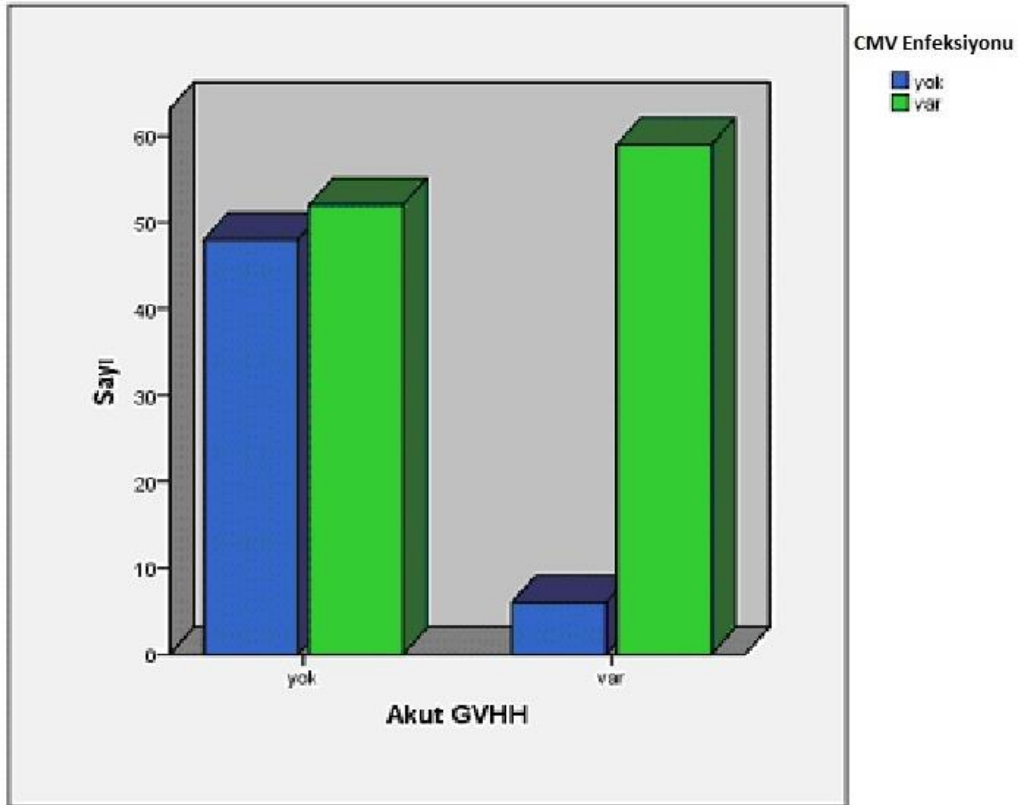
Çalışmamızda akut GVHH olan grup ile olmayan grup arasında hasta cinsiyeti, verici cinsiyeti, nakil öncesi hastada ve vericide CMV IgG pozitifliği, alıcı/verici nakil öncesinde CMV durumu, kök hücre kaynağı, ATG içeren rejim varlığı, postCY kullanımı, kronik GVHH skoru, ölüm nedeni, nüks, ABO kan grubu uyumu, HCT-CI, VOH varlığı, VOH tedavisi, GVHH profilaksisi, yüzüncü gün mortalite ve İFİ gruplandırılması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo XXXIX).

Tablo XXXIX. Olgularda akut GVHH ilişkili Klinik Özellikler (devam) (n=165)

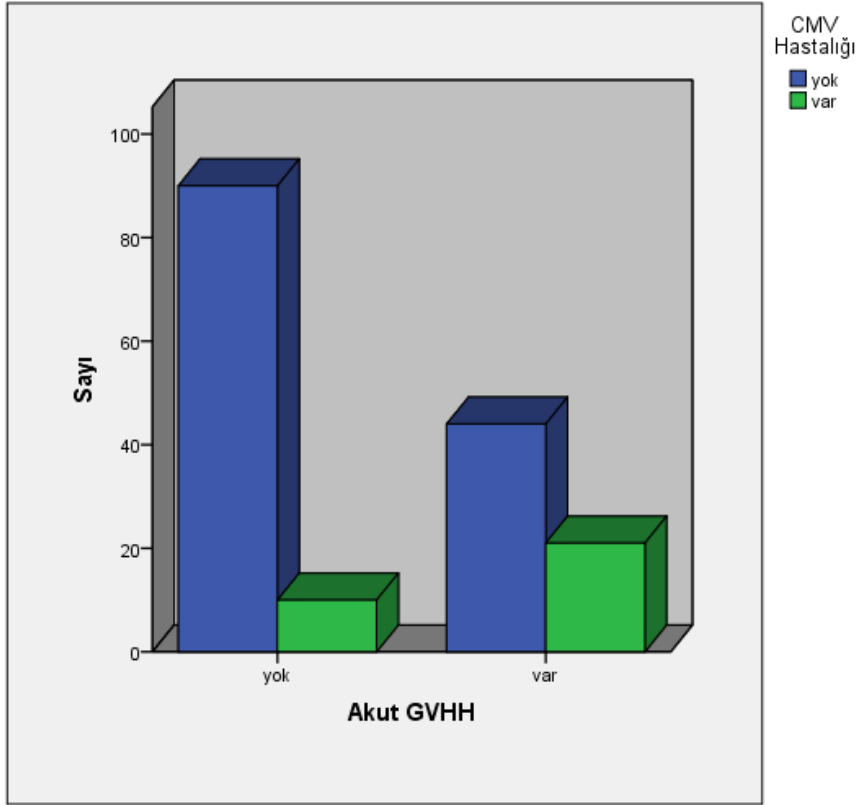
Klinik Değişken		Akut GVHH		P değeri
		Yok (n=100) (%)	Var (n=65) (%)	
Hasta Cinsiyet	Kadın	40 (%40.0)	23 (%35.4)	0.551
	Erkek	60 (%60.0)	42 (%64.6)	
Verici Cinsiyet	Kadın	37 (%37.0)	30 (%46.2)	0.242
	Erkek	63 (%63.0)	35 (%53.8)	
Hasta nakil öncesi CMV IgG	Negatif	10 (%10.0)	3 (%4.6)	0.210
	Pozitif	90 (%90.0)	62 (%95.4)	
Verici nakil öncesi CMV IgG	Negatif	20 (%20.0)	8 (%12.3)	0.198
	Pozitif	80 (%80.0)	57 (%87.7)	
Kök hücre kaynak	Kİ	21 (%21.0)	8 (%12.3)	0.152
	Periferik Kan	79 (%79.0)	57 (%87.7)	
HR	MA	63 (%63.0)	54 (%83.1)	0.006*
	İYHR	37 (%37.0)	11 (%16.9)	
ATG İçeren Rejim	Yok	62 (%62.0)	44 (%67.7)	0.456
	Var	38 (%38.0)	21 (%32.3)	
PostCY	Yok	98 (%98.0)	63 (%96.9)	0.515
	Var	2 (%2.0)	2 (%3.1)	
CMV enfeksiyonu	Yok	48 (%48.0)	6 (%9.2)	0.0001*
	Var	52 (%52.0)	59 (%90.8)	
CMV hastalığı	Yok	90 (%90.0)	44 (%67.7)	0.0001*
	Var	10 (%10.0)	21 (%32.3)	
Kronik GVHH	Yok	66 (%66.0)	31 (%47.7)	0.020*
	Var	34 (%34.0)	34 (%52.3)	
Kronik GVHH Skor	Hafif	4 (%11.8)	4 (%11.8)	0.412
	Orta	14 (%41.2)	9 (%26.5)	
	Ağır	16 (%47.1)	21 (%61.8)	
GVHH Profilaksi	Siklosporin+MTX	59 (%59.0)	43 (%66.2)	0.429
	Siklosporin+MTX+ATG-F	38 (%38.0)	20 (%30.8)	
	Takrolimus+MMF+PostCY	1 (%1.0)	2 (%3.1)	
	Siklosporin+MTX+alemtuzumab	1 (%1.0)	0 (%0.0)	
	Siklosporin+PostCY	1 (%1.0)	0 (%0.0)	
ölüm	Yaşıyor	57 (%57.0)	21 (%32.3)	0.002*
	Ex	43 (%43.0)	44 (%67.7)	
Ölüm nedeni	Relaps	14 (%32.6)	9 (%20.5)	0.201
	Transplant ilişkili	29 (%67.4)	35 (%79.5)	
Nüks	Yok	72 (%72.0)	51 (%78.5)	0.352
	Var	28 (%28.0)	14 (%21.5)	
CMV Durumu	Alıcı -/Verici -	6 (%6.0)	1 (%1.5)	0.321
	Alıcı -/Verici +	4 (%4.0)	2 (%3.1)	
	Alıcı +/Verici -	14 (%14.0)	6 (%9.2)	
	Alıcı +/Verici +	76 (%76.0)	56 (%86.2)	
ABO Uyum	Tam uyumlu	46 (%46.0)	38 (%58.5)	0.425
	Minör uyumsuz	24 (%24.0)	13 (%20.0)	
	Major uyumsuz	19 (%19.0)	10 (%15.4)	
	İki yönlü uyumsuz	11 (%11.0)	4 (%6.2)	
HCT-CI	< 4	92 (%92.0)	59 (%90.8)	0.782
	≥4	8 (%8.0)	6 (%9.2)	
VOH	Hafif	5 (%35.7)	4 (%40.0)	0.681
	Orta	4 (%28.6)	4 (%40.0)	
	Ağır	5 (%35.7)	2 (%20.0)	
VOH profilaksi	Defibrotid Yok	69 (%69.0)	26 (%40.0)	0.0001*
	Defibrotid Var	31 (%31.0)	39 (%60.0)	
VOH Tedavi	25 mg/kg/gün	2 (%14.3)	2 (%20.0)	0.563
	40 mg/kg/gün	12 (%85.7)	8 (%80.0)	
Yüzüncü gün mortalite	Yok	87 (%87.0)	58 (%89.2)	0.668
	Var	13 (%13.0)	7 (%10.8)	
İFİ	Yok	56 (%56.0)	12 (%18.5)	0.0001*
	Var	44 (%44.0)	53 (%81.5)	
İFİ Grup	Şüpheli	30 (%68.2)	36 (%67.9)	0.441
	Olası	13 (%29.5)	13 (%24.5)	
	Kanıtlı	1 (%2.3)	4 (%7.5)	



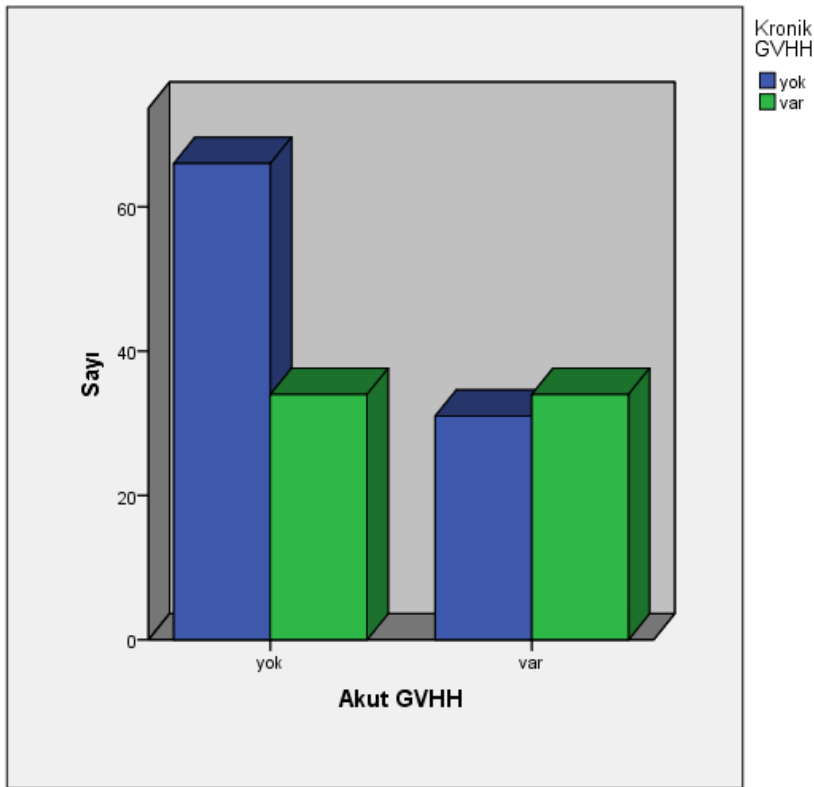
Şekil XXIII. Akut GVHH ilişkili HR dağılımı (n=165)



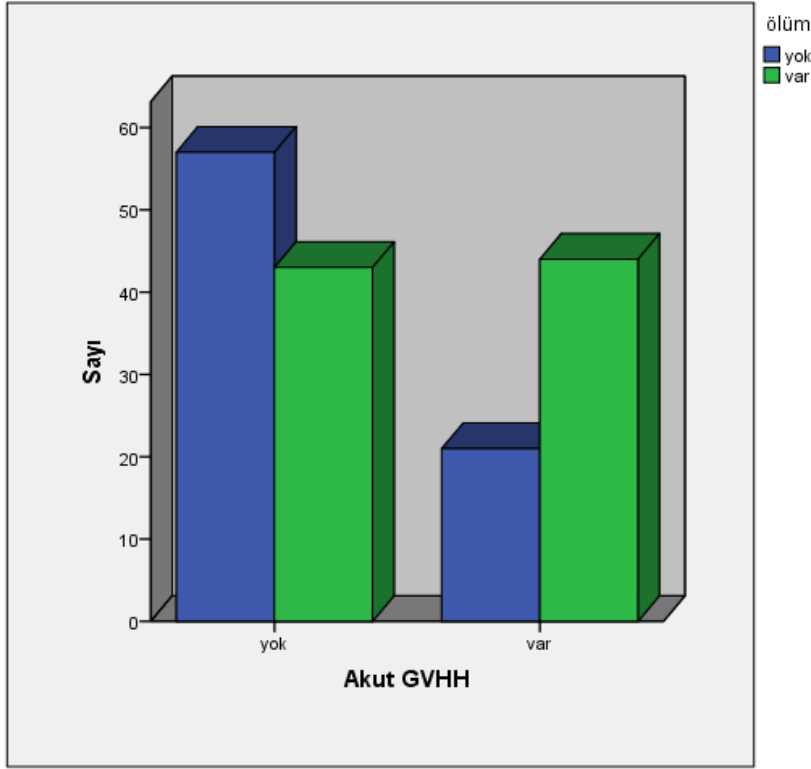
Şekil XXIV. Akut GVHH ilişkili CMV enfeksiyonu varlığı (n=165)



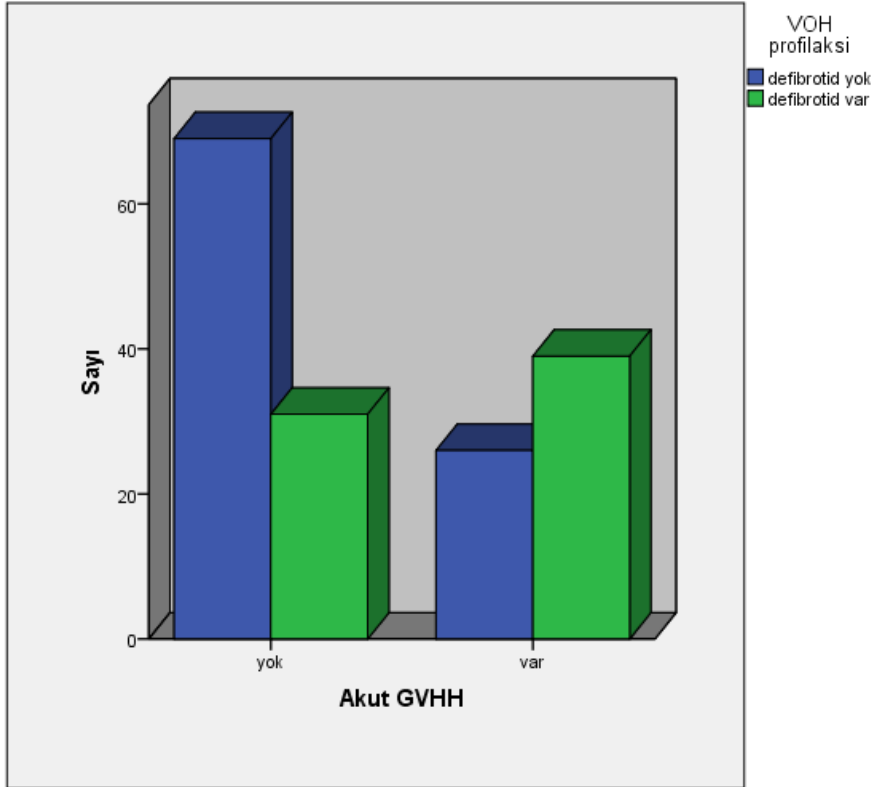
Şekil XXV. Akut GVHH ilişkili CMV hastalığı varlığı (n=165)



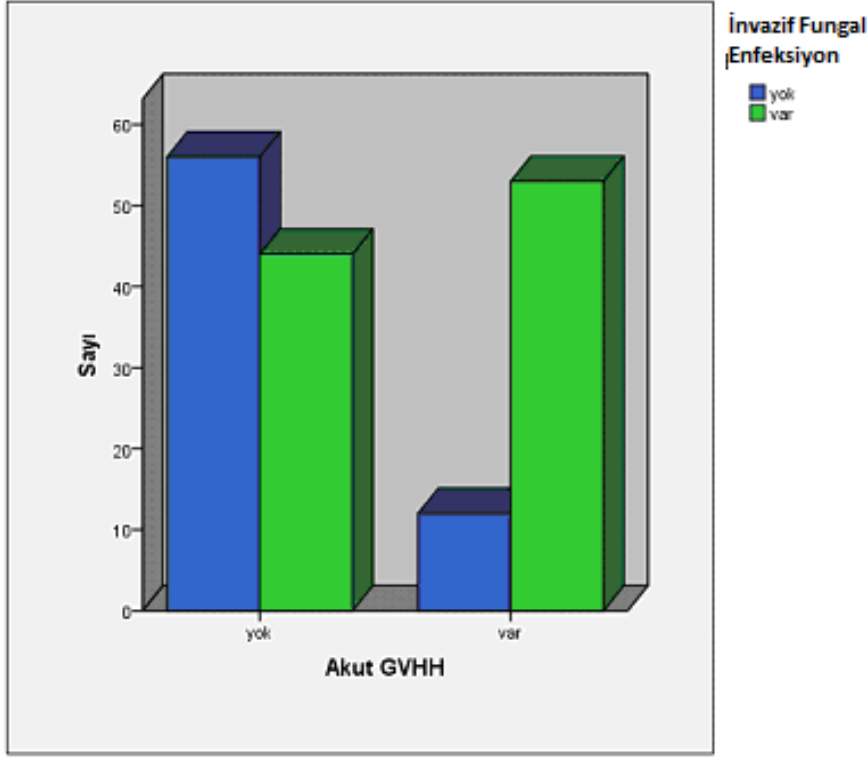
Şekil XXVI. Akut GVHH ilişkili kronik GVHH sıklığı (n=165)



Şekil XXVII. Akut GVHH ilişkili ölüm oranı (n=165)



Şekil XXVIII. Akut GVHH ilişkili VOH profilaksisi (n=165)



Şekil XXIX. Akut GVHH ilişkili İFİ sıklığı (n=165)

4.1.7. AHKHN Yapılmış Olgularda Kronik GVHH İle İlgili Özellikler

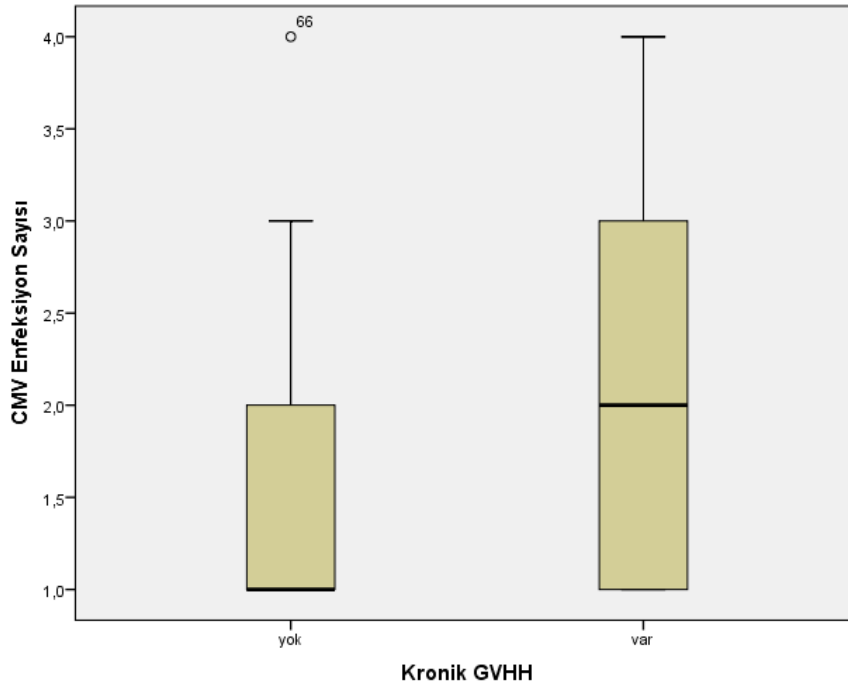
Ortalama takip süresi 62.88 ± 52.30 ay olan çalışmamızda olguların %41.2'sinde (n=68) kronik GVHH gelişmiştir. Kronik GVHH tanısı alan hastaların skorları incelendiğinde; 8'inin (%11.8) hafif kronik GVHH, 23'ünün (%33.8) orta kronik GVHH ve 37'sinin (%54.4) ağır kronik GVHH olduğu saptandı. Kronik GVHH gelişen olgularda en sık %61.8 oranı ile (n=42) cilt ve cilt dışı tutulumu birlikteliği, %5.9'unda (n=4) tek başına cilt tutulumu, %32.3'ünde (n=22) tek başına cilt dışı tutulum saptanmıştır.

Çalışmamızda kronik GVHH olan grupta CMV enfeksiyon sayısı, olmayan gruba göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (sırasıyla 1.93 ± 0.99 , 1.4 ± 0.66 ; $p=0.004$) (Şekil XXX). Ayrıca kronik GVHH olan grupta CMV ortaya çıkma zamanı, kronik GVHH olmayan gruba göre anlamlı uzundur (sırasıyla 107.4 ± 198.6 gün, 36.09 ± 20.38 gün; $p=0.001$) (Şekil XXXI). Kronik GVHH varlığında toplam takip süresi (ay), olmayan grupla kıyaslandığında daha uzun bulunmuştur (sırasıyla 70.92 ± 50.92 , 57.24 ± 52.78 ; $p=0.024$) (Tablo XL). Kronik GVHH olan grubun nötrofil ve trombosit engraftman süresi, olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde kısa bulunmuştur (sırasıyla 16.87 ± 4.16 , 19.03 ± 6.09 ; $p=0.019$ ve 14.34 ± 5.42 , 17.47 ± 7.62 ; $p=0.003$) (Şekil XXXII, XXXIII).

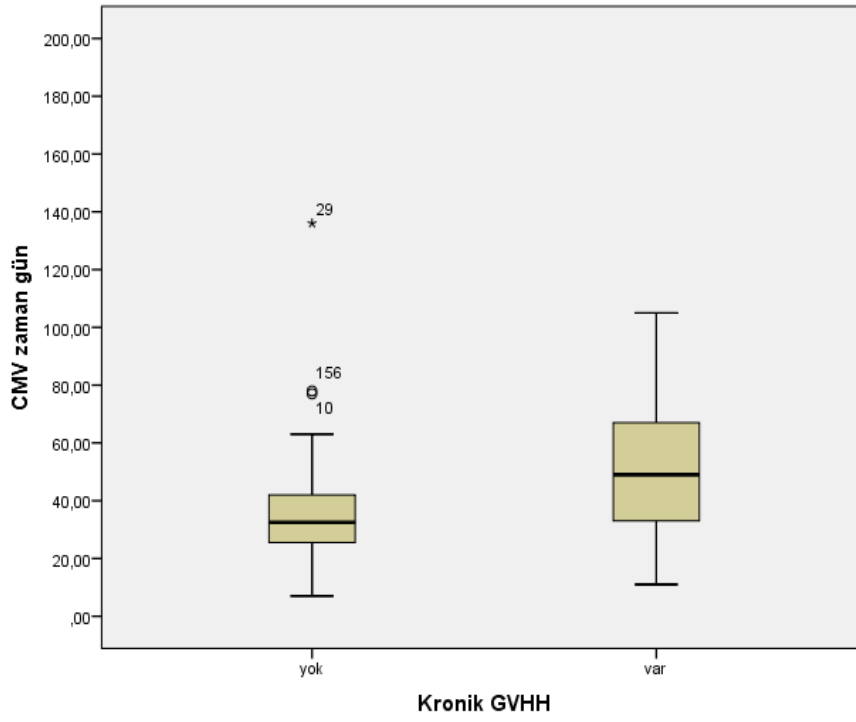
Çalışmamızda kronik GVHH olan grup ile olmayan grup arasında hasta yaşı, verici yaşı, nakil yaşı, nakil sonrası OS (ay), nakil sonrası PFS (ay), HCT-CI, CD34 hücre miktarı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo XL).

Tablo XL. Olgularda kronik GVHH ilişkili Klinik Özellikler (n=165)

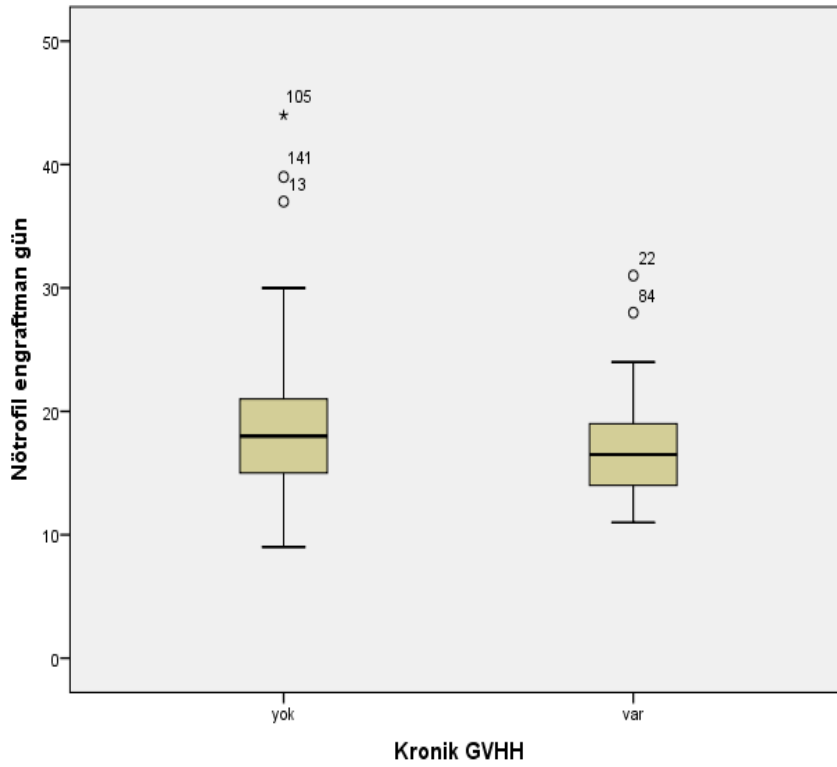
	Kronik GVHH Yok (n=97) (Ort±SS)	Kronik GVHH Var (n=68) (Ort±SS)	P değeri
Hasta yaşı	38.61±11.87	40.18±12.24	0.456
Verici yaşı	34.62±11.43	36.97±11.11	0.140
Nakil yaşı	36.04±11.75	37.37±12.33	0.516
CMV zaman (gün)	36.09±20.38	107.4±198.6	0.0001*
CMV enfeksiyon sayısı	1.40±0.66	1.93±0.99	0.004*
Nakil sonrası OS (ay) Kaplan Meier Ort (%95 CI)	55.67±5.57 (19.97-46.12)	49.45±5.64 (20.88-41.11)	0.646
Nakil sonrası PFS (ay) Kaplan Meier Ort (%95 CI)	55.02±5.65 (13.42-41.53)	46.86±5.93 (18.46-37.53)	0.735
Takip süresi (ay)	57.24±52.78	70.92±50.92	0.024*
HCT-CI	1.46±1.35	1.50±1.48	0.973
CD34 hücre miktarı ($\times 10^6$ /kg)	5.17±2.66	5.57±2.40	0.233
Nötrofil engraftmanı (gün)	19.03±6.09	16.87±4.16	0.019*
Trombosit engraftmanı (gün)	17.47±7.62	14.34±5.42	0.003*



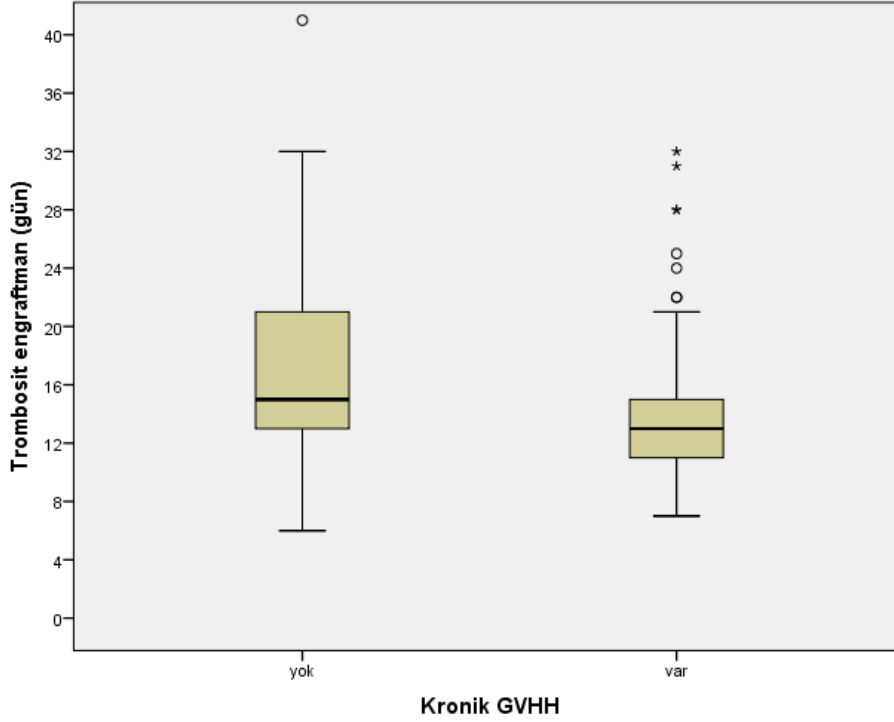
Şekil XXX. Kronik GVHH ilişkili CMV enfeksiyon sayısı (n=165)



Şekil XXXI. Kronik GVHH ilişkili CMV ortaya çıkma zamanı (n=165)



Şekil XXXII. Kronik GVHH ilişkili nötrofil engraftman süresi (n=165)

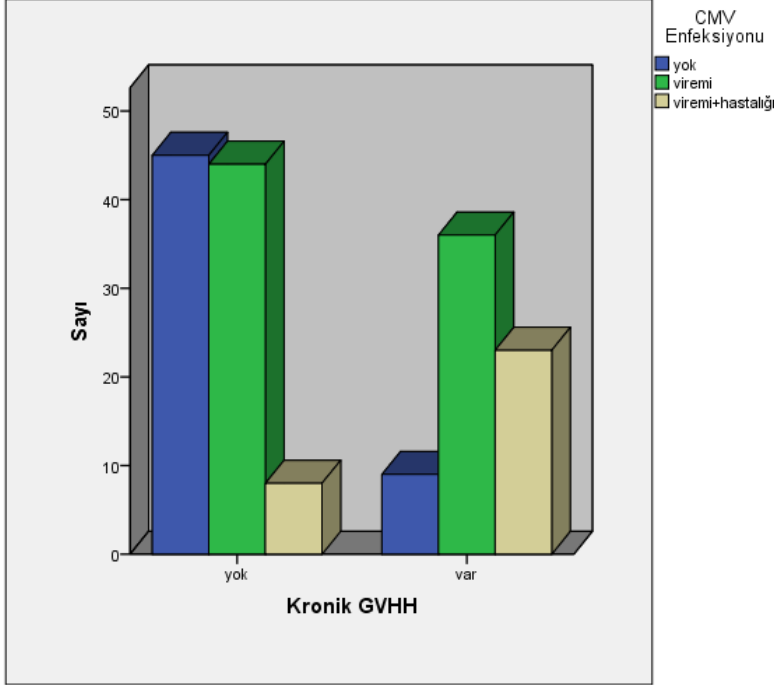


Şekil XXXIII. Kronik GVHH ilişkili trombosit engraftman süresi (n=165)

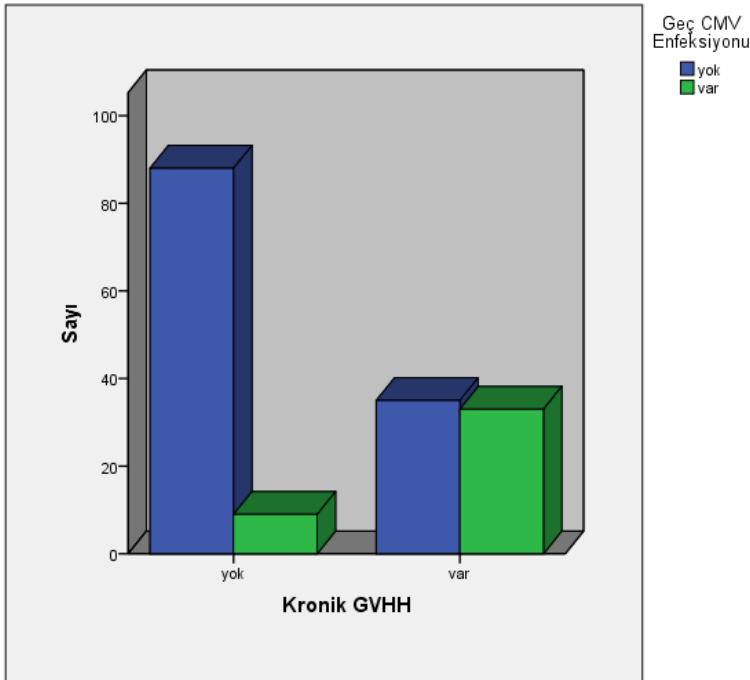
Çalışmamızda kronik GVHH varlığında CMV enfeksiyonu ve CMV hastalığı oranları anlamlı bir şekilde artmıştır (sırasıyla %86.8, %53.6; %33.8, %8.2; her ikisi için $p=0.001$) (Tablo XLI). Ayrıca kronik GVHH olgularında CMV viremi oranı %86.8 iken kronik GVHH olmayan grupta %53.6 saptanmıştır ($p=0.001$). Kronik GVHH olan grupta CMV viremi+hastalığı sıklığı, olmayan gruba göre anlamlı yüksektir (sırasıyla %33.8, %8.2; $p=0.001$) (Şekil XXXIV). Bunun yanında kronik GVHH olgularında geç CMV enfeksiyonu sıklığı, olmayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır (sırasıyla %48.5, %9.3; $p=0.001$) (Şekil XXXV). Kronik GVHH olgularında öncesinde akut GVHH sıklığı, kronik GVHH olmayan gruba göre yüksek saptanmıştır (sırasıyla %50, %32; $p=0.02$) (Şekil XXXVI).

Çalışmamızda kronik GVHH olan grup ile olmayan grup arasında hasta cinsiyeti, nakil öncesi hastada ve vericide CMV IgG pozitifliği, alıcı/vericide nakil öncesi CMV durumu, kök hücre kaynağı, HR, ATG içeren rejim varlığı, posttxCY kullanımı, ölüm nedeni, nüks, ABO kan grubu uyumu, HCT-CI, VOH varlığı, VOH profilaksisi, VOH tedavisi, GVHH profilaksisi, akut GVHH grade, İFİ gruplandırması (şüpheli/olası/kanıtlı) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo XLI). Kronik GVHH varlığında yüzüncü gün mortalite oranı, olmayan gruba göre belirgin düşüktür (sırasıyla %1.5, %19.6; $p=0.001$). Kronik GVHH grubunda vericilerin kadın olma sıklığı diğer gruba göre

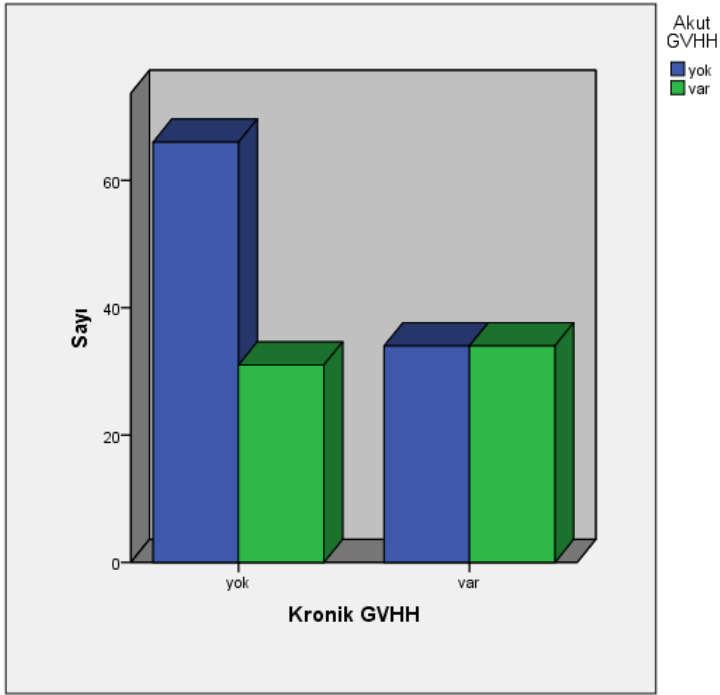
anlamlı yüksektir (sırasıyla %51.5, %33; $p=0.017$) (Şekil XXXVII). Kronik GVHH olan grupta İFİ sıklığı, olmayan gruba göre yüksek olma eğilimindedir (sırasıyla %67.6, %52.6; $p=0.053$).



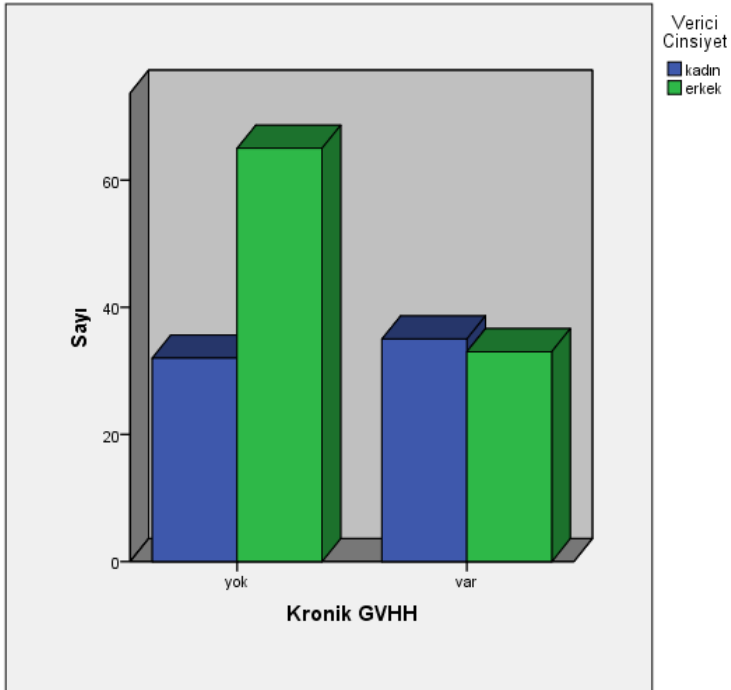
Şekil XXXIV. Kronik GVHH ilişkili CMV gruplandırılması (n=165)



Şekil XXXV. Kronik GVHH ilişkili geç CMV enfeksiyonu (n=165)



Şekil XXXVI. Kronik GVHH ilişkili öncesinde akut GVHH sıklığı (n=165)



Şekil XXXVII. Kronik GVHH ilişkili verici cinsiyeti (n=165)

Tablo XLI. Olgularda kronik GVHH ilişkili Klinik Özellikler (devam) (n=165)

		Kronik GVHH		P değeri
Klinik Değişken		Yok (n=97) (%)	Var (n=68) (%)	
Hasta Cinsiyet	Kadın	41 (%42.3)	22 (%32.4)	0.197
	Erkek	56 (%57.7)	46 (%67.6)	
Verici Cinsiyet	Kadın	32 (%33.0)	35 (%51.5)	0.017*
	Erkek	65 (%67.0)	33 (%48.5)	
Hasta nakil öncesi CMV IgG	Negatif	6 (%6.2)	7 (%10.3)	0.335
	Pozitif	91 (%93.8)	61 (%89.7)	
Verici nakil öncesi CMV IgG	Negatif	19 (%19.6)	9 (%13.2)	0.285
	Pozitif	76 (%80.4)	60 (%86.8)	
Kök hücre kaynak	Kİ	21 (%21.6)	8 (%11.8)	0.101
	Periferik Kan	79 (%78.4)	57 (%88.2)	
HR	MA	65 (%67.0)	52 (%76.5)	0.188
	İYHR	32 (%33.0)	16 (%23.5)	
ATG İçeren Rejim	Yok	58 (%59.8)	48 (%70.6)	0.154
	Var	39 (%40.2)	20 (%29.4)	
PostCY	Yok	93 (%95.9)	68 (%100.0)	0.116
	Var	4 (%4.1)	0 (%0.0)	
CMV enfeksiyonu	Yok	45 (%46.4)	9 (%13.2)	0.0001*
	Var	52 (%53.6)	59 (%86.8)	
CMV hastalığı	Yok	89 (%91.8)	45 (%66.2)	0.0001*
	Var	8 (%8.2)	23 (%33.8)	
CMV Grup	yok	45 (%46.4)	9 (%13.2)	0.0001*
	viremi	44 (%45.4)	36 (%52.9)	
	viremi+hastalığı	8 (%8.2)	23 (%33.8)	
Geç CMV Enfeksiyonu	Yok	88 (%90.7)	35 (%51.5)	0.0001*
	Var	9 (%9.3)	33 (%48.5)	
Akut GVHH	Yok	66 (%68.0)	34 (%50.0)	0.020*
	Var	31 (%32.0)	34 (%50.0)	
Akut GVHH Grade	Grade I	14 (%45.2)	14 (%41.2)	0.746
	Grade II-IV	17 (%54.8)	20 (%58.8)	
Ölüm	Yaşıyor	49 (%50.5)	29 (%42.6)	0.319
	Ex	48 (%49.5)	39 (%57.4)	
Ölüm nedeni	Relaps	15 (%31.3)	8 (%20.5)	0.259
	Transplant ilişkili	33 (%68.8)	31 (%79.5)	
Nüks	Yok	75 (%77.3)	48 (%70.6)	0.329
	Var	22 (%22.7)	20 (%29.4)	
CMV Durumu	Alıcı -/Verici -	4 (%4.1)	3 (%4.4)	0.264
	Alıcı -/Verici +	2 (%2.1)	4 (%5.9)	
	Alıcı +/Verici -	15 (%15.5)	5 (%7.4)	
	Alıcı +/Verici +	76 (%78.4)	56 (%82.4)	
ABO Uyum	Tam uyumlu	50 (%51.5)	34 (%50.0)	0.941
	Minör uyumsuz	21 (%21.6)	16 (%23.5)	
	Major uyumsuz	18 (%18.6)	11 (%16.2)	
	İki yönlü uyumsuz	6 (%8.2)	7 (%10.3)	
GVHH Profilaksi	Siklosporin+MTX	54 (%55.7)	48 (%61.3)	0.098
	Siklosporin+MTX+ATG-F	38 (%39.2)	20 (%34.2)	
	Takrolimus+MMF+PostCY	3 (%3.1)	0 (%0.0)	
	Siklosporin+MTX+alemtuzumab	1 (%1.0)	0 (%0.0)	
	Siklosporin+PostCY	1 (%1.0)	0 (%0.0)	
HCT-CI	< 4	91 (%93.8)	60 (%88.2)	0.206
	≥4	6 (%6.2)	8 (%11.8)	
VOH	Hafif	5 (%31.3)	4 (%50.0)	0.487
	Orta	6 (%37.5)	2 (%25.0)	
	Ağır	5 (%31.3)	2 (%25.0)	
VOH profilaksi	Defibrotid Yok	61 (%62.9)	34 (%50.0)	0.099
	Defibrotid Var	36 (%37.1)	34 (%50.0)	
VOH Tedavi	25 mg/kg/gün	3 (%18.8)	1 (%12.5)	0.593
	40 mg/kg/gün	13 (%81.3)	7 (%87.5)	

Tablo XLI. Olgularda kronik GVHH ilişkili Klinik Özellikler (devam) (n=165)

		Kronik GVHH		P değeri
Klinik Değişken		Yok (n=97) (%)	Var (n=68) (%)	
Yüzüncü gün mortalite	Yok	78 (%80.4)	67 (%98.5)	0.0001*
	Var	19 (%19.6)	1 (%1.5)	
İFİ	Yok	46 (%47.4)	22 (%32.4)	0.053
	Var	51 (%52.6)	46 (%67.6)	
İFİ Grup	Şüpheli	37 (%72.5)	29 (%63.0)	0.086
	Olası	14 (%27.5)	12 (%26.1)	
	Kanıtli	0 (%0.0)	5 (%100.0)	

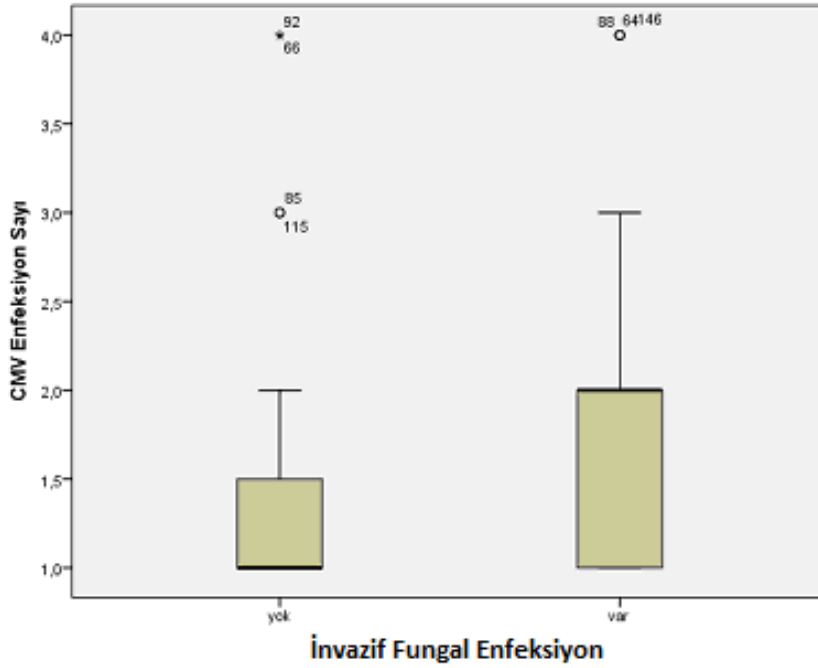
4.1.8. AHKHN Yapılmış Olgularda İnvazif Fungal Enfeksiyon İle İlgili Özellikler

Ortalama takip süresi 62.88 ± 52.30 ay olan çalışmamızda olguların nakil sonrası %58.8'inde (n=97) İFİ gözlendi. İFİ bildirilen olguların 5'i (%5.1) kanıtli, 26'sı (%26.8) olası ve 66'sı (%68) şüpheli İFİ olarak değerlendirildi. Kanıtli İFİ olgularının 3'ünde etken Aspergilloz, ikisinde Candida idi. İFİ olan grupta CMV enfeksiyonu sayısı, İFİ olmayan gruba göre anlamlı yüksektir (sırasıyla ortalama 1.78 ± 0.88 , 1.45 ± 0.88 ; $p=0.032$) (Şekil XXXVIII). Ayrıca İFİ olan grupta nakil sonrası OS (ay) ve PFS (ay) anlamlı olarak kısa bulunmuştur (sırasıyla 24.42 ± 24.40 , 39.96 ± 38.20 ; $p=0.013$ ve 21.51 ± 24.39 , 37.61 ± 38.95 ; $p=0.014$) (Şekil XXXIX, XL). Bu bulgularla paralel olarak İFİ grubunda takip süresi (ay) diğer gruba göre anlamlı kısa saptanmıştır (sırasıyla 51.46 ± 40.96 , 79.17 ± 61.91 ; $p=0.01$). Nakil sonrasında İFİ gelişen grupta diğer grupla karşılaştırıldığında nakil sırasındaki CD34+ hücre miktarı daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla 5.67 ± 2.38 , 4.87 ± 2.74 ; $p=0.012$) (Tablo XLII) (Şekil XLI).

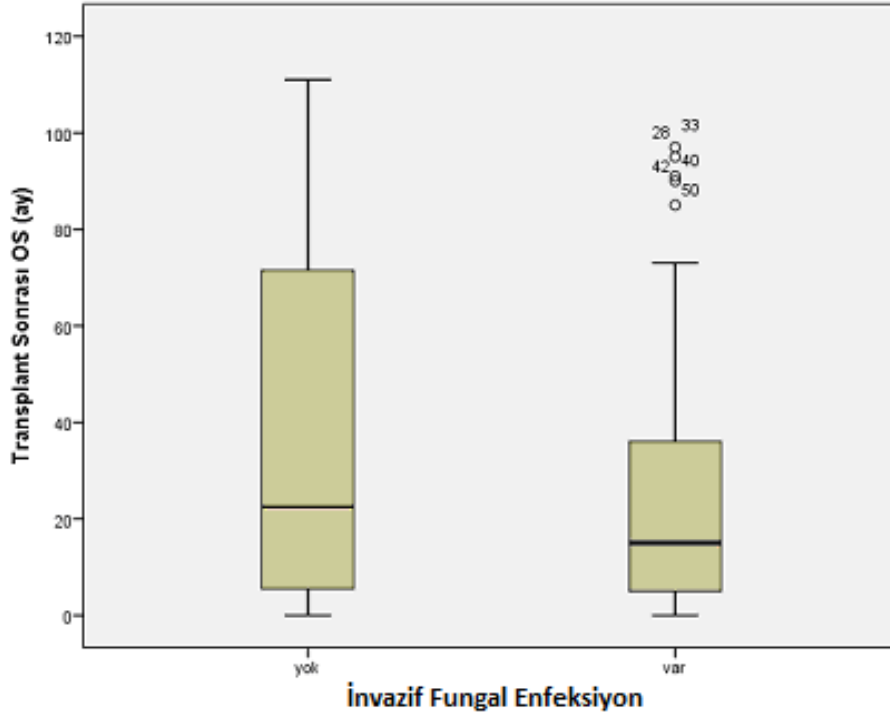
Çalışmamızda İFİ var olan grup ile olmayan grup arasında hasta yaşı, verici yaşı, nakil yaşı, CMV ortaya çıkma zamanı, HCT-CI, nötrofil ve trombosit engraftman tarihi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo XLII).

Tablo XLII. Olgularda İFİ ilişkili Klinik Özellikler (n=165)

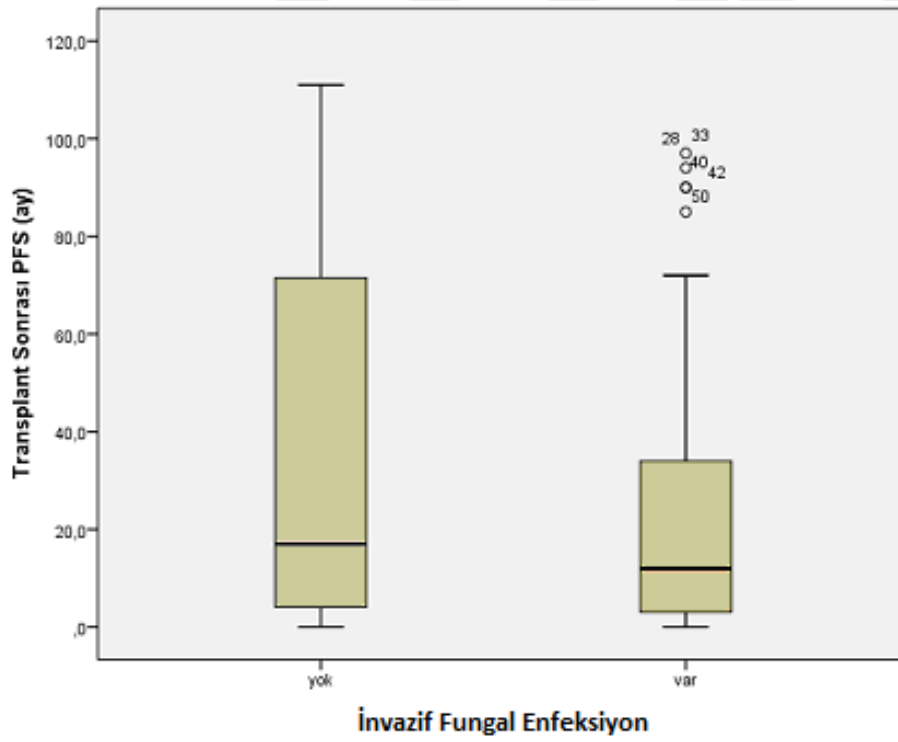
	İFİ Yok (n=68) (Ort±SS)	İFİ Var (n=97) (Ort±SS)	P değeri
Hasta yaşı	40.54±12.26	38.35±11.81	0.246
Verici yaşı	35.60±11.06	35.58±11.57	0.874
Nakil yaşı	37.12±12.50	36.22±11.64	0.722
CMV zaman (gün)	72.25±106.5	74.67±163.4	0.844
CMV enfeksiyon sayısı	1.45±0.88	1.78±0.88	0.032*
Nakil sonrası OS (ay) Kaplan Meier Ort (%95 CI)	65.85±6.41 (19.97-46.33)	39.03±4.29 (12.69-33.31)	0.013*
Nakil sonrası PFS (ay) Kaplan Meier Ort (%95 CI)	64.78±6.57 (18.23-45.32)	37.13±4.47 (9.97-34.03)	0.014*
Takip süresi (ay)	79.17±61.91	51.46±40.96	0.01*
HCT-CI	1.44±1.37	1.50±1.42	0.818
CD34 hücre miktarı (x10 ⁶ /kg)	4.87±2.74	5.67±2.38	0.012*
Nötrofil engraftmanı (gün)	18.66±5.24	17.71±5.56	0.117
Trombosit engraftmanı (gün)	16.11±6.80	16.12±7.02	0.785



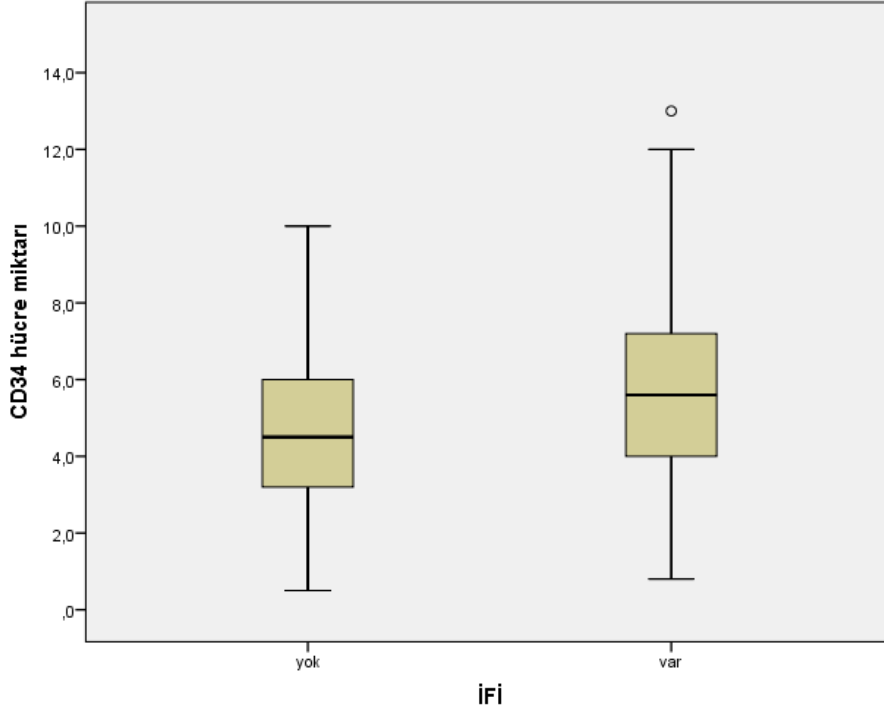
Şekil XXXVIII. İFİ ilişkili CMV Enfeksiyon Sayısı (n=165)



Şekil XXXIX. İFİ ilişkili Nakil Sonrası OS (ay) (n=165)



Şekil XL. İFİ ilişkili Nakil Sonrası PFS (ay) (n=165)

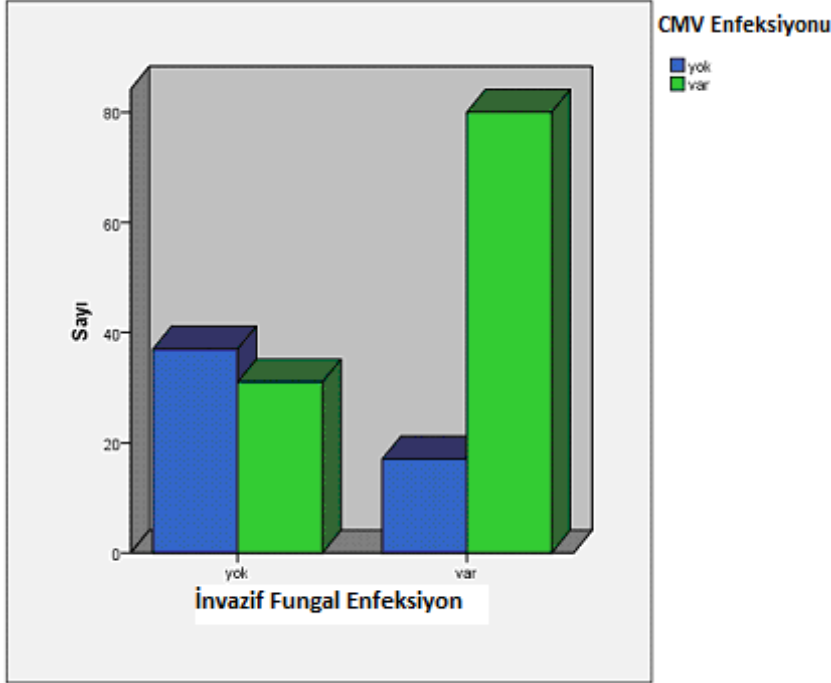


Şekil XLI. İFİ ilişkili CD34 hücre miktarı değişimi (n=165)

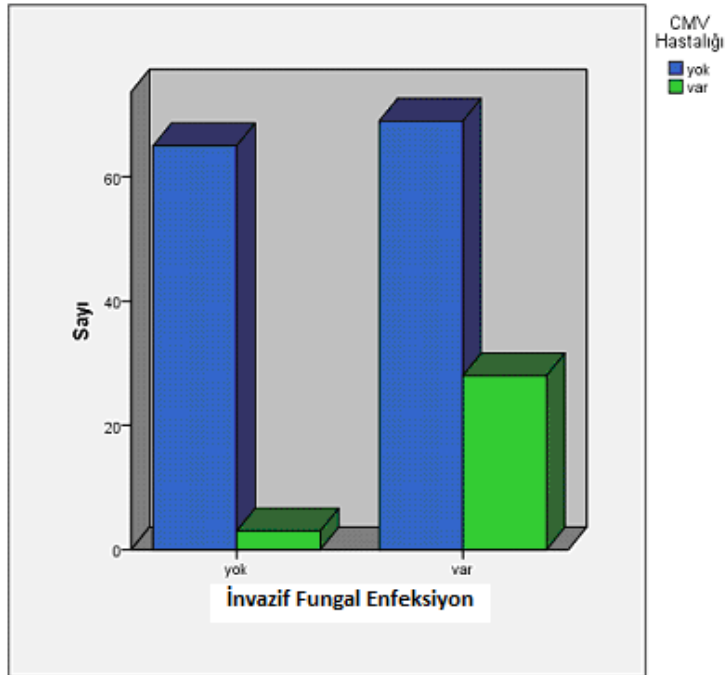
Çalışmamızda İFİ varlığında CMV enfeksiyonu ve CMV hastalığı oranları anlamlı bir şekilde artmıştır (sırasıyla %82.5, %45.6; %28.9, %4.4; her ikisi için $p=0.001$) (Şekil XLII, Şekil XLIII) (Tablo XLIII). Ayrıca İFİ olgularında CMV viremi oranı %82.5 iken İFİ olmayan grupta %45.6 saptanmıştır ($p=0.001$). İFİ olan grupta, CMV viremi+hastalığı sıklığı İFİ olmayan gruba göre anlamlı yüksektir (sırasıyla %28.9, %4.4; $p=0.001$) (Şekil XLIV). Ayrıca, İFİ olan olgularda geç CMV enfeksiyonu sıklığı olmayan gruba göre yüksek bulunmuştur (sırasıyla %33, %14.7; $p=0.008$) (Şekil XLV). İFİ olgularında akut GVHH sıklığı, olmayan gruba göre anlamlı yüksek saptanmıştır (sırasıyla %54.6, %17.6; $p=0.001$) (Şekil XLVI). İFİ grubunda kronik GVHH sıklığı, İFİ olmayan gruba göre yüksek olma eğilimindedir (sırasıyla %47.4, %32.4; $p=0.053$) (Şekil XLVII)

Çalışmamızda İFİ olan grup ile olmayan grup arasında hasta cinsiyeti, verici cinsiyeti, nakil öncesi hastada ve vericide CMV IgG pozitifliği, alıcı-vericide CMV uyumu, ATG içeren rejim varlığı, postCY kullanımı, GVHH profilaksisi, akut GVHH grade, kronik GVHH skoru, ABO uyum, HCT-CI, VOH varlığı, VOH profilaksisi, VOH tedavisi, nüks, yüzüncü gün mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo XLIII). İFİ olan grupta ölüm oranı, olmayan gruba göre anlamlı derecede yüksektir (sırasıyla %60.8, %41.2; $p=0.013$). Ölüm nedenlerine bakıldığında İFİ olan grupta nakil ilişkili ölüm oranı yüksek olma eğilimindedir (sırasıyla %76.3, %67.9; $p=0.058$). (Şekil

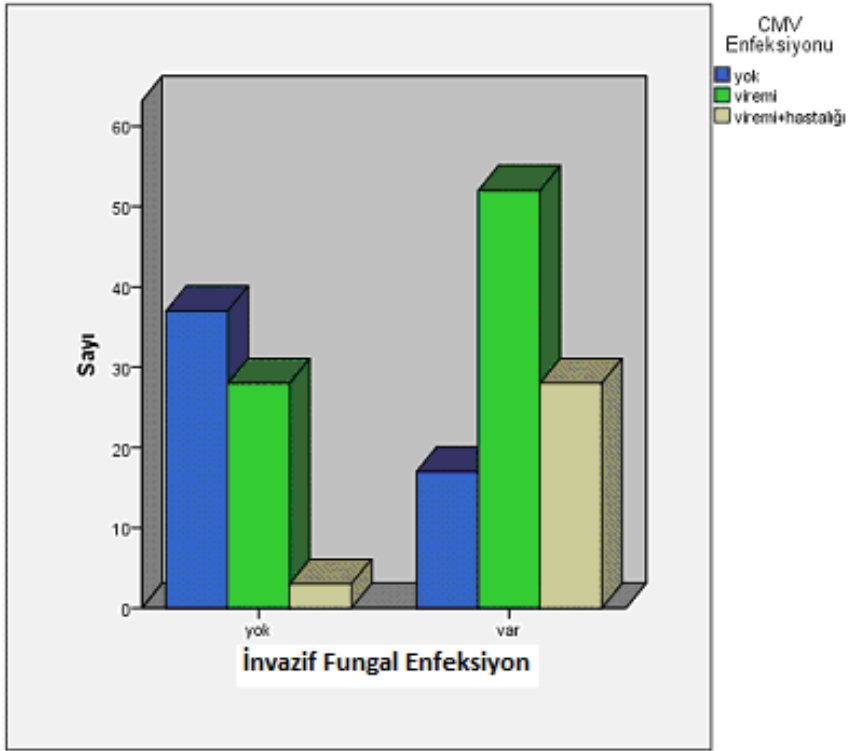
XLVIII). İFİ olan grupta kök hücre kaynağı olarak periferik kök hücre kullanımı anlamlı yüksek bulunmuştur (sırasıyla %88.7, %73.5; $p=0.012$) Ayrıca İFİ olan grupta olmayan grup ile karşılaştırıldığında MA HR kullanım oranı anlamlı yüksektir (sırasıyla %78.4, %60.3; $p=0.012$).



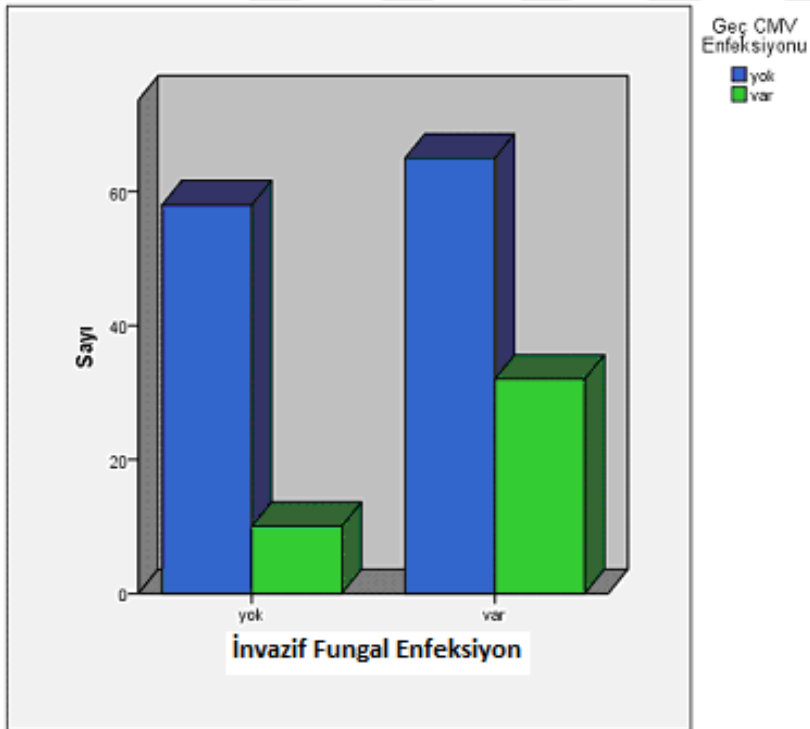
Şekil XLII. İFİ ilişkili CMV enfeksiyonu (n=165)



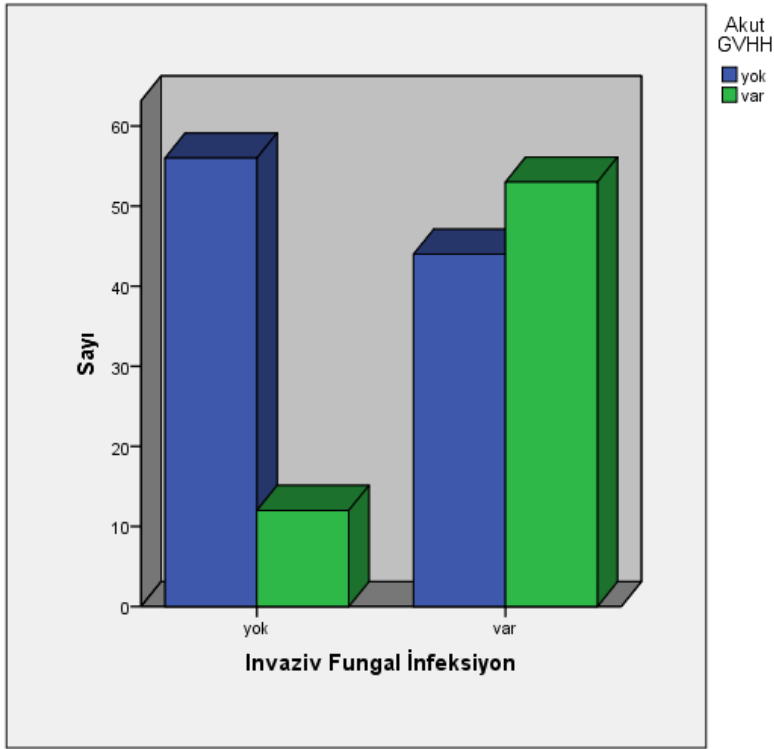
Şekil XLIII. İFİ ilişkili CMV hastalığı (n=165)



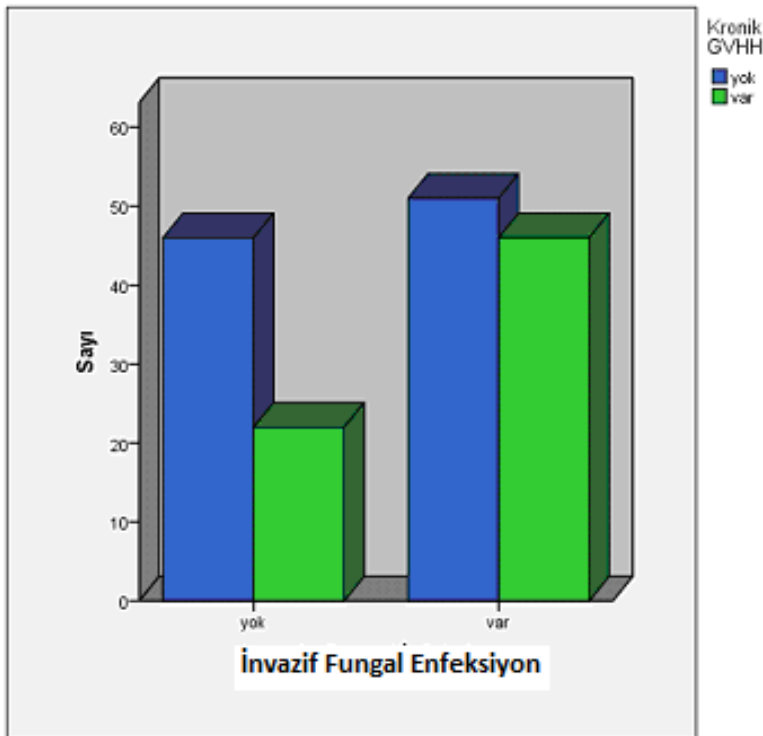
Şekil XLIV. İFİ ilişkili CMV gruplandırılması (n=165)



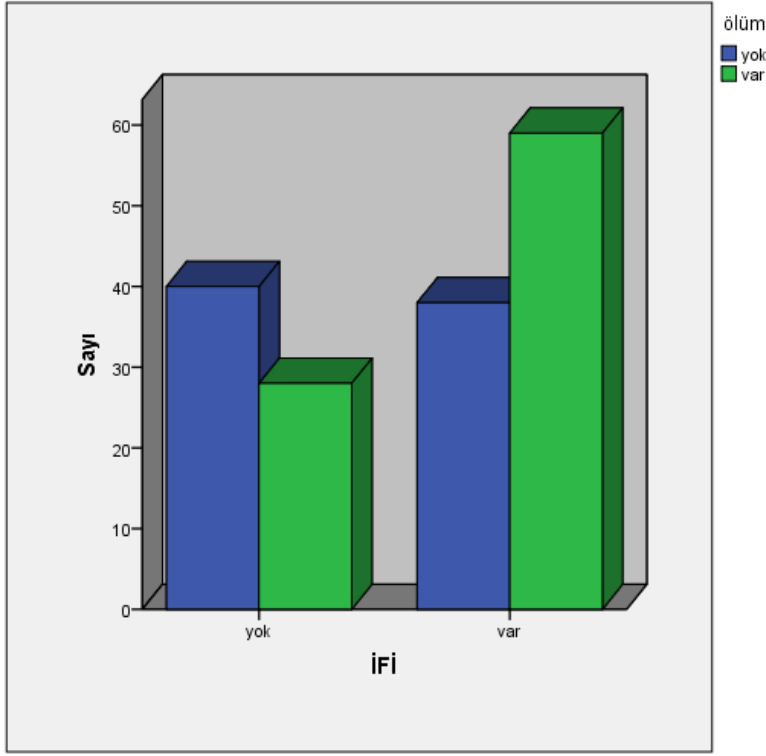
Şekil XLV. İFİ ilişkili geç CMV enfeksiyonu (n=165)



Şekil XLVI. İFİ ilişkili akut GVHH sıklığı (n=165)



Şekil XLVII. İFİ ilişkili kronik GVHH sıklığı (n=165)



Şekil XLVIII. İFi ilişkili ölüm oranları dağılımı (n=165)

Tablo XLIII. Olgularda İFi ilişkili Klinik Özellikler (devam) (n=165)

Klinik Değişken		İFi		P değeri
		Yok n (%)	Var n (%)	
Hasta Cinsiyet	Kadın	29 (%42.6)	34 (%35.1)	0.323
	Erkek	39 (%57.4)	63 (%64.9)	
Verici Cinsiyet	Kadın	25 (%36.8)	42 (%43.3)	0.400
	Erkek	43 (%63.2)	55 (%56.7)	
Hasta nakil öncesi CMV IgG	Negatif	6 (%8.8)	7 (%7.2)	0.142
	Pozitif	62 (%91.2)	90 (%92.8)	
Verici nakil öncesi CMV IgG	Negatif	13 (%19.1)	15 (%15.5)	0.538
	Pozitif	55 (%80.9)	82 (%84.5)	
Kök hücre kaynak	Kİ	18 (%26.5)	11 (%11.3)	0.012*
	Periferik Kan	50 (%73.5)	86 (%88.7)	
HR	MA	41 (%60.3)	76 (%78.4)	0.012*
	İYHR	27 (%39.7)	21 (%21.6)	
ATG İçeren Rejim	Yok	44 (%64.7)	62 (%63.9)	0.917
	Var	24 (%35.3)	35 (%36.1)	
PostCY	Yok	67 (%98.5)	94 (%96.9)	0.453
	Var	1 (%1.5)	3 (%3.1)	
CMV viremisi	Yok	37 (%54.4)	17 (%17.5)	0.0001*
	Var	31 (%45.6)	80 (%82.5)	
CMV Enfeksiyonu	Yok	37 (%54.4)	17 (%17.5)	0.0001*
	Var	31 (%45.6)	80 (%82.5)	
CMV hastalığı	Yok	65 (%95.6)	69 (%71.1)	0.0001*
	Var	3 (%4.4)	28 (%28.9)	
CMV Grup	yok	37 (%54.4)	17 (%17.5)	0.0001*
	viremi	28 (%41.2)	52 (%53.6)	
	viremi+hastalığı	3 (%4.4)	28 (%28.9)	

Tablo XLIII. Olgularda İFİ İlişkili Klinik Özellikler (devam) (n=165)

Klinik Değişken		İFİ		P değeri
		Yok n (%)	Var n (%)	
Geç CMV Enfeksiyonu	Yok	58 (%85.3)	65 (%67.0)	0.008*
	Var	10 (%14.7)	32 (%33.0)	
Akut GVHH	Yok	56 (%82.4)	44 (%45.4)	0.0001*
	Var	12 (%17.6)	53 (%54.6)	
Akut GVHH Grade	Grade I	7 (%58.3)	21 (%39.6)	0.237
	Grade II-IV	5 (%41.7)	32 (%60.4)	
Kronik GVHH	Yok	46 (%67.6)	51 (%52.6)	0.053
	Var	22 (%32.4)	46 (%47.4)	
Kronik GVHH Skor	Hafif	3 (%13.6)	5 (%10.9)	0.288
	Orta	10 (%45.5)	13 (%28.3)	
	Ağır	9 (%40.9)	28 (%60.9)	
GVHH Profilaksi	Siklosporin+MTX	43 (%63.2)	59 (%60.8)	0.195
	Siklosporin+MTX+ATG-F	24 (%35.3)	34 (%35.1)	
	Takrolimus+MMF+PostCY	0 (%0.0)	3 (%3.1)	
	Siklosporin+MTX+alemtuzumab	0 (%0.0)	1 (%1.5)	
	Siklosporin+PostCY	1 (%1.5)	0 (%0.0)	
Ölüm	Yaşıyor	40 (%58.8)	38 (%39.2)	0.013*
	Ex	28 (%41.2)	59 (%60.8)	
Ölüm nedeni	Relaps	9 (%32.1)	14 (%23.7)	0.058
	Transplant ilişkili	19 (%67.9)	45 (%76.3)	
Nüks	Yok	53 (%77.9)	70 (%72.2)	0.402
	Var	15 (%22.1)	72 (%27.8)	
CMV Durumu	Alıcı -/Verici -	3 (%4.4)	4 (%4.1)	0.797
	Alıcı -/Verici +	3 (%4.4)	3 (%3.1)	
	Alıcı +/Verici -	10 (%14.7)	10 (%10.3)	
	Alıcı +/Verici +	52 (%76.5)	80 (%82.5)	
ABO Uyum	Tam uyumlu	39 (%57.4)	45 (%46.4)	0.314
	Minör uyumsuz	16 (%23.5)	21 (%21.6)	
	Major uyumsuz	9 (%13.2)	20 (%20.6)	
	İki yönlü uyumsuz	4 (%5.9)	11 (%11.3)	
HCT-CI	< 4	61 (%89.7)	90 (%92.8)	0.485
	≥4	7 (%10.3)	7 (%7.2)	
VOH	Hafif	2 (%28.6)	7 (%41.2)	0.643
	Orta	2 (%28.6)	6 (%35.3)	
	Ağır	3 (%42.9)	4 (%23.5)	
VOH Tedavi	25 mg/kg/gün	1 (%14.3)	3 (%17.6)	0.672
	40 mg/kg/gün	6 (%85.7)	14 (%82.4)	
VOH profilaksi	Defibrotid Yok	44 (%64.7)	51 (%52.6)	0.121
	Defibrotid Var	24 (%35.3)	46 (%47.4)	
Yüzüncü gün mortalite	Yok	60 (%88.2)	85 (%87.6)	0.906
	Var	8 (%11.8)	12 (%12.4)	

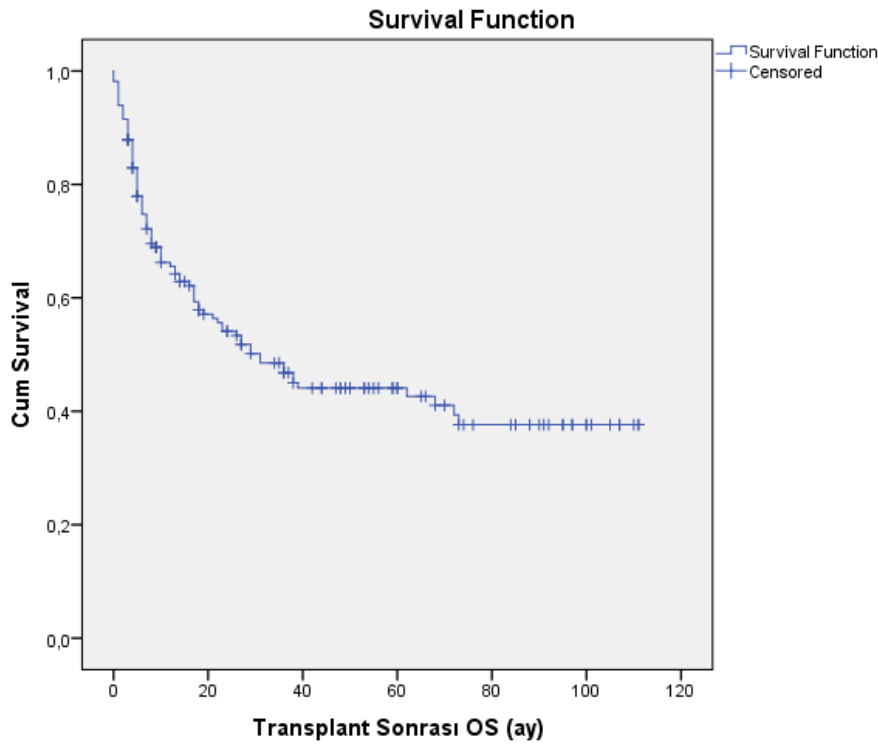
4.2. Yaşam Eğrileri

AHKHN yapılmış olgularımızda yaşam eğrileri, ‘Kaplan-Meier’ analizi kullanılarak OS’ı (ortalama, ay) ve PFS’ı (ortalama, ay) hesaplamak için oluşturulmuştur. Total kohort yanında nakil yapılmış olgularımız gruplara ayrılarak gruplar arasında sağkalım ve progresyon oranlarının karşılaştırılması log rank testi ile yapılmıştır. OS (ay), kök hücre nakli yapıldıktan sonra ölüme kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır. PFS (ay), kök hücre nakli yapıldıktan sonra hastalık nüksü görülmeden geçen süre olarak tanımlanmıştır. Bağımsız

değişkenler ile yaşam süresi arasındaki ilişkinin incelenmesi için Cox regresyon modeli kullanılarak çok değişkenli analiz yapılmış ve ölümün kümülatif riskini hesaplamak için odds ratio (OR) kullanılmıştır.

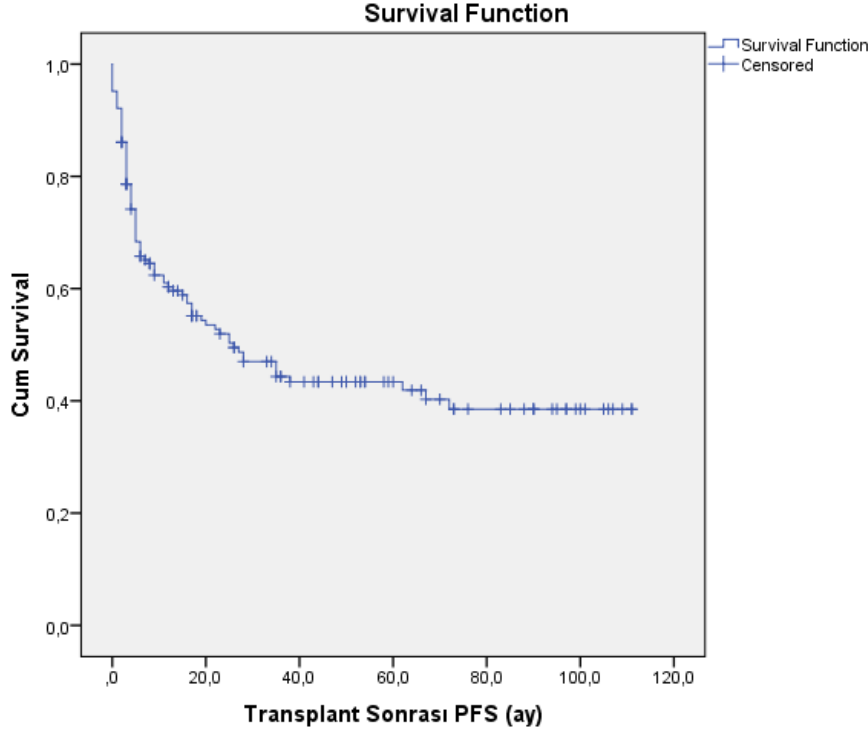
4.2.1. Total Kohort yaşam eğrileri

AHKN yapılmış olgularımızda (n=165) OS ve PFS sırasıyla ortalama 53.14 ± 4.07 ay; %95 CI:18.97-43.02 ve 51.65 ± 4.19 ay; %95 CI:12.47-39.53 olarak hesaplanmıştır (Şekil XLIX, Şekil L).



Şekil XLIX. AHKN olgularında OS'ın 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü

AHKN olgularında OS ortalama 53.14 ± 4.07 ay; %95 CI: 18.97-43.02 olarak saptanmıştır.



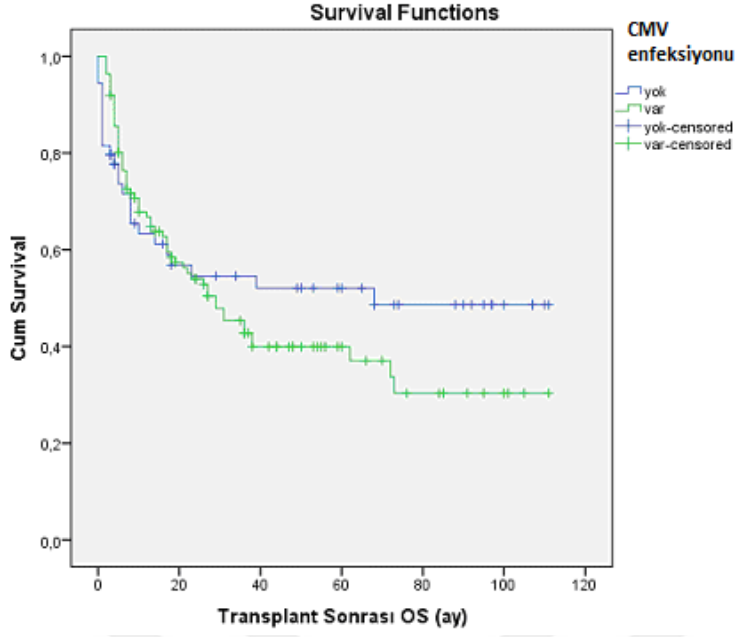
Şekil L. AHKHN olgularında PFS’in ‘Kaplan-Meier’ analizindeki görünümü

AHKHN olgularında PFS ortalama 51.65 ± 4.19 ay; %95 CI:12.47-39.53 olarak saptanmıştır.

4.2.2. CMV Enfeksiyonu İlişkili yaşam eğrileri

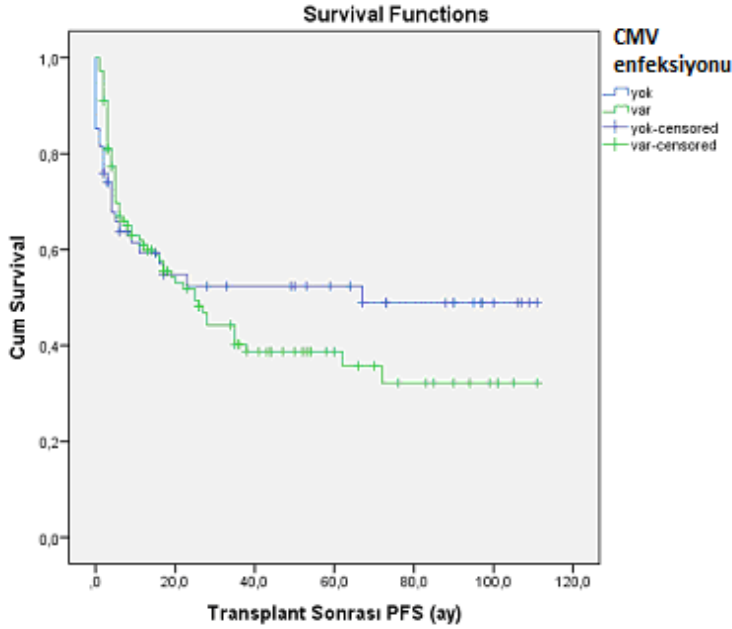
AHKHN yapılmış olgularımızda CMV enfeksiyonunun durumuna göre OS’ın ve PFS’in tahmini yapılmıştır.

CMV enfeksiyonu olan ve olmayan olgularımız arasında OS benzer bulunmuştur (sırasıyla ortalama 48.85 ± 4.89 ay; %95 CI:17.66-40.33 ve 60.15 ± 7.33 ay; %95 CI: 20.95-44.33; $p=0.426$) (Şekil LI). Bununla beraber her iki grup arasında PFS da benzer bulunmuştur (sırasıyla ortalama 47.41 ± 5.05 ay; %95 CI:15.27-34.72 ve 59.01 ± 7.5 ay; %95 CI:13.45-38.43; $p=0.521$) (Şekil LII).



Şekil LI. AHKN olgularında CMV enfeksiyonu varlığına göre OS'ın 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü

CMV enfeksiyonu olan AHKN olgularında (n=111) OS, CMV enfeksiyonu olmayan olgularla (n=54) karşılaştırıldığında benzer bulunmuştur (sırasıyla ortalama 48.85 ± 4.89 ay; %95 CI: 17.66-40.33 ve 60.15 ± 7.33 ay; %95 CI: 19.95-44.33; $p=0.426$)



Şekil LII. AHKN olgularında CMV enfeksiyonu varlığına göre PFS'in 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü

CMV enfeksiyonu olan AHKN olgularında (n=111) PFS, CMV enfeksiyonu olmayan olgularla (n=54) karşılaştırıldığında benzer bulunmuştur (sırasıyla ortalama 47.41 ± 5.05 ay; %95 CI: 15.27-34.72 ve 59.01 ± 7.5 ay; %95 CI: 13.45-38.43; $p=0.521$)

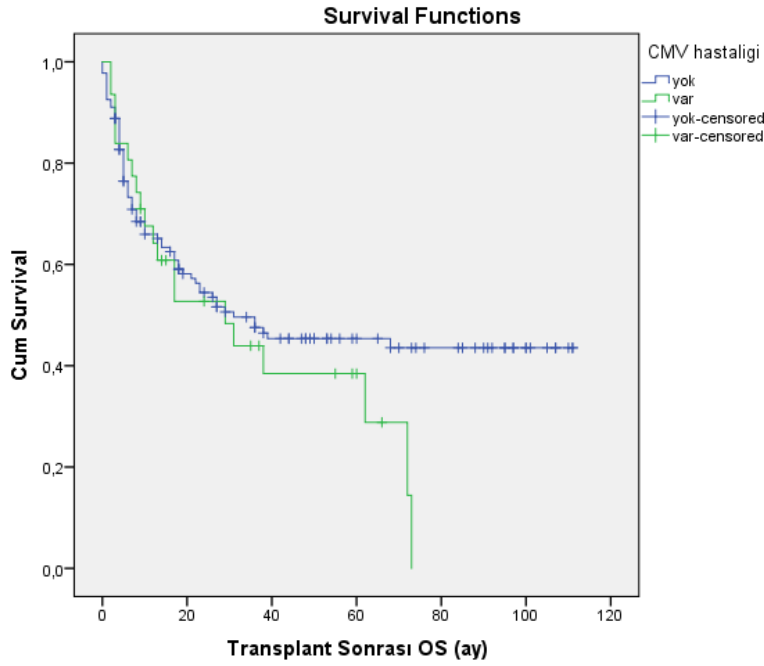
4.2.3. CMV Viremisi İlişkili yaşam eğrileri

CMV enfeksiyonu olan tüm olgularda viremi söz konusu olduğu için yaşam eğrileri CMV enfeksiyonu olan ve olmayan grup ile aynıdır (Bakınız 4.2.2).

4.2.4. CMV Hastalığı İlişkili yaşam eğrileri

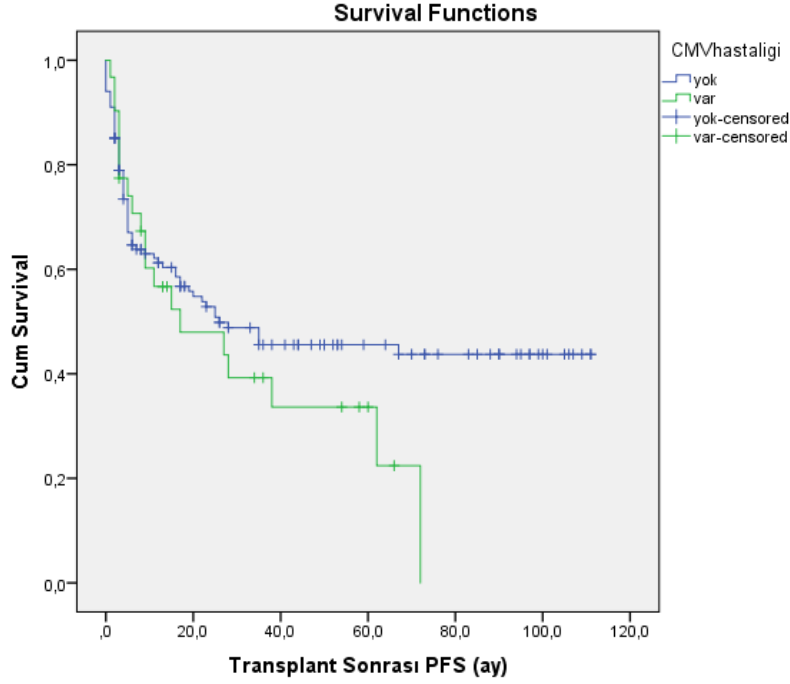
AHKHN yapılmış olgularımızda CMV hastalığının durumuna göre OS'ın ve PFS'in tahmini yapılmıştır.

CMV hastalığı olan ve olmayan olgularımız arasında OS benzer bulunmuştur (sırasıyla ortalama 35.53 ± 5.68 ay; %95 CI:9.08-48.91 ve 56.1 ± 4.58 ay; %95 CI:0-63.52; $p=0.271$) (Şekil LIII). Bununla beraber her iki grup arasında PFS da benzer bulunmuştur (sırasıyla ortalama 31.24 ± 5.69 ay; %95 CI:0-39.93 ve $54.83 \pm 4,7$ ay; %95 CI:0-61.98; $p=0.26$) (Şekil LIV).



Şekil LIII. AHKHN olgularında CMV hastalığı varlığına göre OS'ın 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü

CMV hastalığı olan AHKHN olgularında ($n=31$) OS, CMV enfeksiyonu olmayan olgularla ($n=134$) karşılaştırıldığında benzer bulunmuştur (sırasıyla ortalama 35.53 ± 5.68 ay; %95 CI:9.08-48.91 ve 56.1 ± 4.58 ay; %95 CI:0-63.52; $p=0.271$)

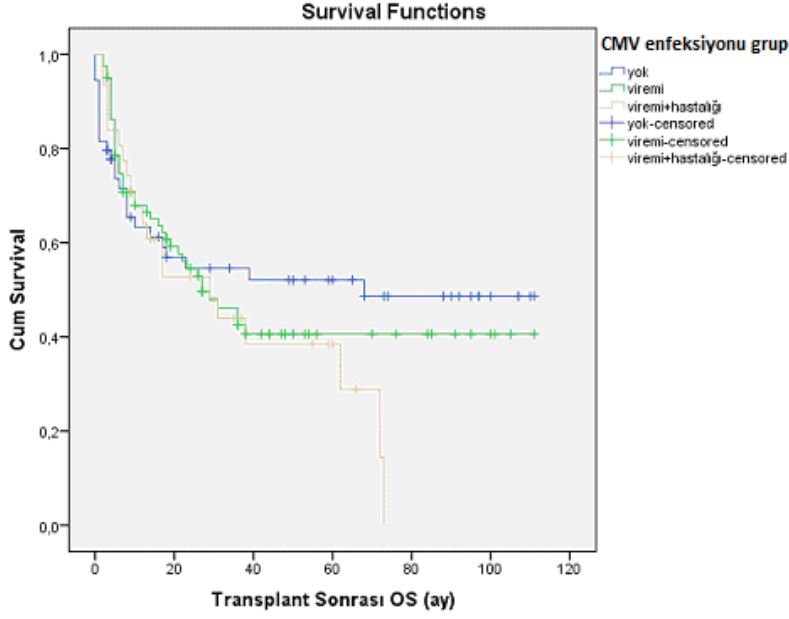


Şekil LIV. AHKHN olgularında CMV hastalığı varlığına göre PFS'in 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü

CMV hastalığı olan AHKHN olgularında (n=31) PFS, CMV enfeksiyonu olmayan olgularla (n=134) karşılaştırıldığında benzer bulunmuştur (sırasıyla ortalama 31.24 ± 5.69 ay; %95 CI: 0-39.93 ve 54.83 ± 4.7 ay; %95 CI: 0-61.98; p=0.26)

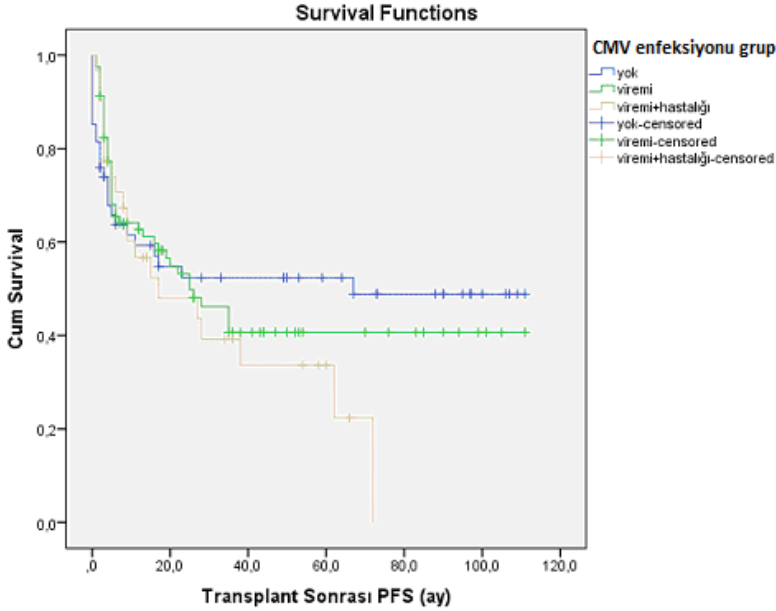
4.2.5. CMV Enfeksiyonu Alt Grupları ile İlişkili yaşam eğrileri

CMV enfeksiyonu grubunda olgular enfeksiyon olmayan (n=54), tek başına viremisi olan (n=80), viremi+hastalığı olan grup (n=31) olarak 3'e ayrılmıştır. CMV enfeksiyonu olmayan (n=54), tek başına CMV viremisi olan (n=80) ve CMV viremi+hastalığı olan gruplar (n=31) OS açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmamıştır (sırasıyla ortalama 60.15 ± 7.33 ay; %95 CI: 19.95-44.33; 53.52 ± 5.85 ay; %95 CI: 14.91-39.08 ve 35.53 ± 5.68 ay; %95 CI: 9.08-48.91; p=0.49) (Şekil LV). Bununla birlikte her 3 grup arasında PFS benzerdir (sırasıyla ortalama 59.01 ± 7.5 ay; %95 CI: 13.45-38.43; 52.11 ± 6.01 ay; %95 CI: 13.17-36.82 ve 31.24 ± 5.69 ay; %95 CI: 0-39.93; p=0.507) (Şekil LVI).



Şekil LV. CMV Enfeksiyonu Alt gruplarına göre AHKHN olgularında OS'ın 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü

CMV enfeksiyonu olmayan (n=54), tek başına CMV viremisi olan (n=80) ve CMV viremi+hastalığı olan gruplar (n=31) OS açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmamıştır (sırasıyla ortalama 60.15 ± 7.33 ay; %95 CI: 19.95-44.33; 53.52 ± 5.85 ay; %95 CI: 14.91-39.08 ve 35.53 ± 5.68 ay; %95 CI: 9.08-48.91; $p=0.49$).

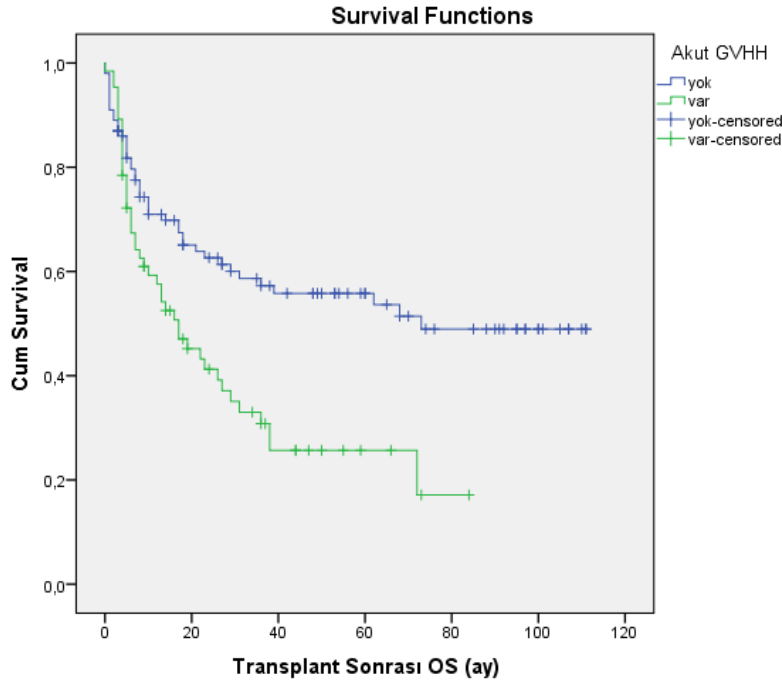


Şekil LVI. CMV Enfeksiyonu Alt gruplarına göre AHKHN olgularında PFS'in 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü

CMV enfeksiyonu olmayan (n=54), tek başına CMV viremisi olan (n=80) ve CMV viremi+hastalığı olan gruplar (n=31) OS açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmamıştır (ortalama 59.01 ± 7.5 ay; %95 CI: 13.45-38.43; 52.11 ± 6.01 ay; %95 CI: 13.17-36.82 ve 31.24 ± 5.69 ay; %95 CI: 0-39.93; $p=0.507$).

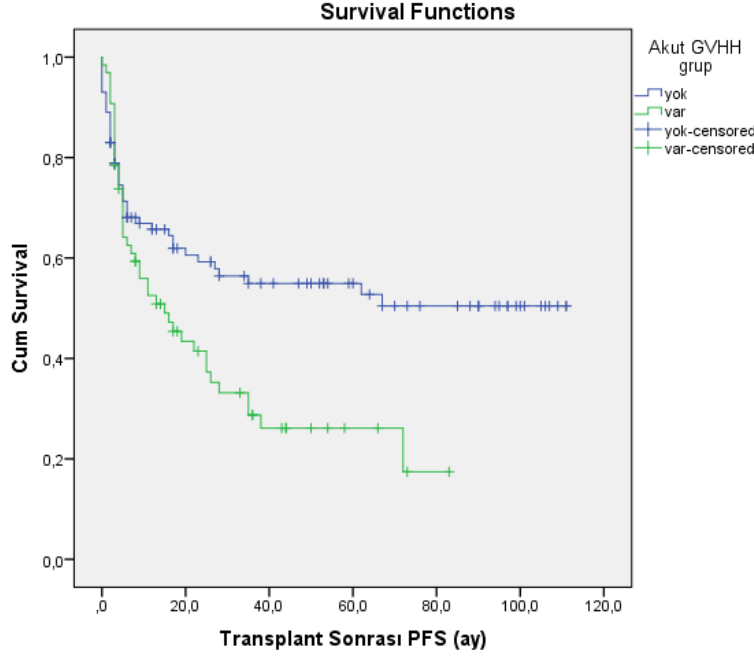
4.2.6. Akut GVHH İlişkili yaşam eğrileri

Akut GVHH ile komplike olan olgularında OS, akut GVHH gelişmeyen gruba göre anlamlı olarak kısa saptanmıştır (sırasıyla ortalama 30.57 ± 4.19 ay; %95 CI:8.25-25.74 ve 64.03 ± 5.26 ay; %95 CI:20.15-45.15; $p=0.001$) (Şekil LVII). Akut GVHH olan AHKHN olgularında ($n=65$) PFS, akut GVHH ile komplike olmayan olgulara ($n=100$) kıyasla kısa bulunmuştur (sırasıyla ortalama 29.51 ± 4.23 ay; %95 CI:5.01-24.98 ve 62.45 ± 5.47 ay; %95 CI:15.46-49.53; $p=0.008$) (Şekil LVIII).



Şekil LVII. Akut GVHH varlığına göre AHKHN olgularında OS'ın 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü

Akut GVHH olan AHKHN olgularında ($n=65$) OS, akut GVHH ile komplike olmayan olgulara göre ($n=100$) anlamlı olarak kısa saptanmıştır (sırasıyla ortalama 30.57 ± 4.19 ay; %95 CI:8.25-25.74 ve 64.03 ± 5.26 ay; %95 CI:20.15-45.15; $p=0.001$)

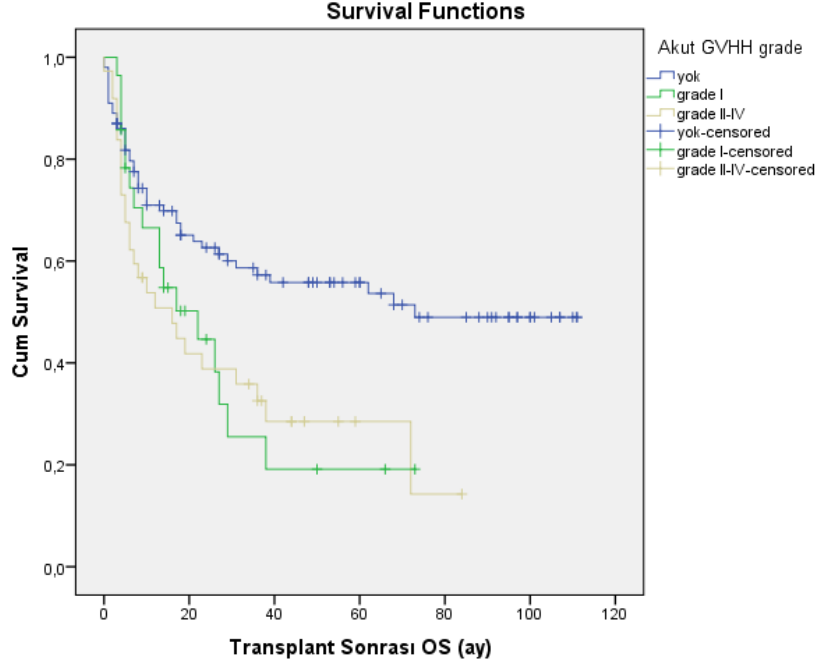


Şekil LVIII. Akut GVHH varlığına göre AHKHN olgularında PFS'in 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü

Akut GVHH olan AHKHN olgularında (n=65) PFS, akut GVHH ile komplike olmayan olgulara (n=100) kıyasla kısa bulunmuştur (sırasıyla ortalama 29.51 ± 4.23 ay; %95 CI: 5.01-24.98 ve 62.45 ± 5.47 ay; %95 CI: 15.46-49.53; $p=0.008$)

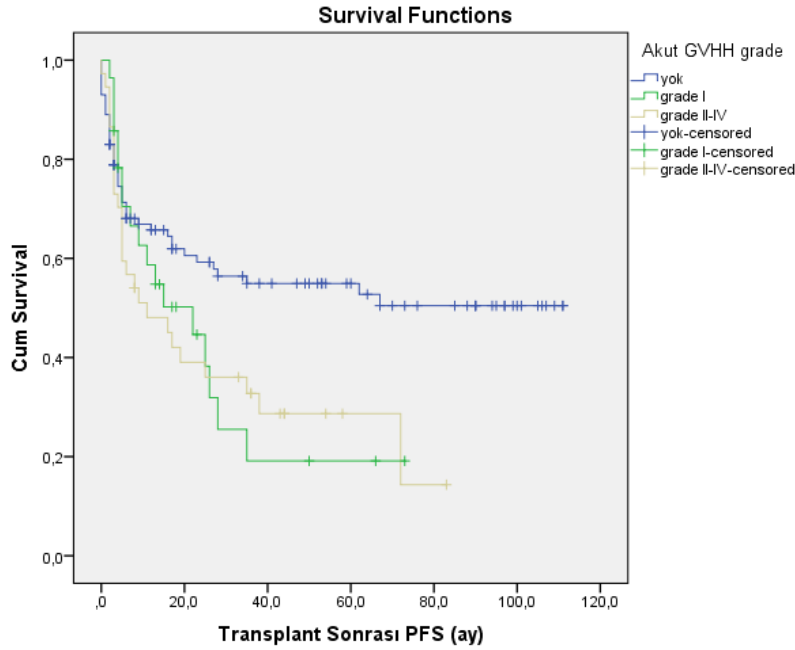
4.2.7. Akut GVHH Derecelendirilmesi ile İlişkili yaşam eğrileri

Olguların %39,4'ünde (n=65) akut GVHH gelişmiştir. Akut GVHH gelişen hastaların 28'inin (%43,1) Grade I ve 37'sinin (%56,9) Grade II-IV akut GVHH olduğu saptanmıştır. Akut GVHH gelişmeyen grupta (n=100) OS, grade I akut GVHH (n=28) ve grade II-IV akut GVHH (n=37) grubuna göre daha uzun bulunmuştur (sırasıyla ortalama 64.03 ± 5.26 ay; %95 CI: 20.15-45.15; 26.95 ± 5.38 ay; %95 CI: 9.1-34.89 ve 30.57 ± 5.49 ay; %95 CI: 3.68-28.31; $p=0.005$) (Şekil LIX). Akut GVHH gelişmeyen grupta (n=100) PFS, grade I akut GVHH (n=28) ve grade II-IV akut GVHH (n=37) grubuna göre daha uzun bulunmuştur (sırasıyla ortalama 62.45 ± 5.47 ay; %95 CI: 15.46-49.53; 25.79 ± 5.49 ay; %95 CI: 6.24-37.75 ve 29.45 ± 5.53 ; %95 CI: 0-23.17; $p=0.027$) (Şekil LX).



Şekil LIX. Akut GVHH derecelendirilmesine göre AHKHN olgularında OS'ın 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü

Akut GVHH gelişmeyen grupta (n=100) OS, grade I akut GVHH (n=28) ve grade II-IV akut GVHH (n=37) grubuna göre daha uzun bulunmuştur (sırasıyla ortalama 64.03 ± 5.26 ay; %95 CI: 20.15-45.15; 26.95 ± 5.38 ay; %95 CI: 9.1-34.89 ve 30.57 ± 5.49 ay; %95 CI: 3.68-28.31; $p=0.005$).

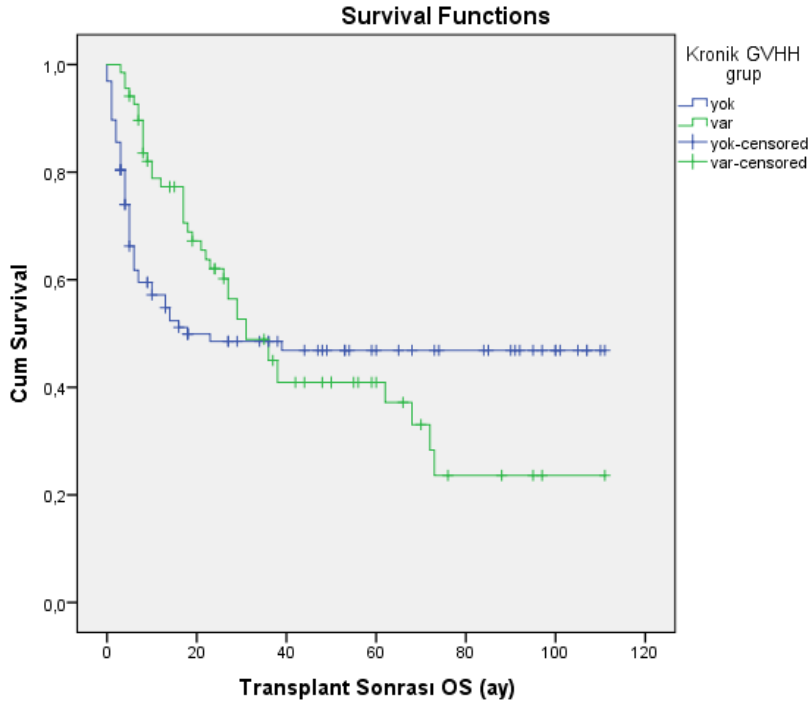


Şekil LX. Akut GVHH derecelendirilmesine göre AHKHN olgularında PFS'in 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü

Akut GVHH gelişmeyen grupta (n=100) PFS, grade I akut GVHH (n=28) ve grade II-IV akut GVHH (n=37) grubuna göre daha uzun bulunmuştur (sırasıyla ortalama 62.45 ± 5.47 ay; %95 CI: 15.46-49.53; 25.79 ± 5.49 ay; %95 CI: 6.24-37.75 ve 29.45 ± 5.53 ; %95 CI: 0-23.17; $p=0.027$).

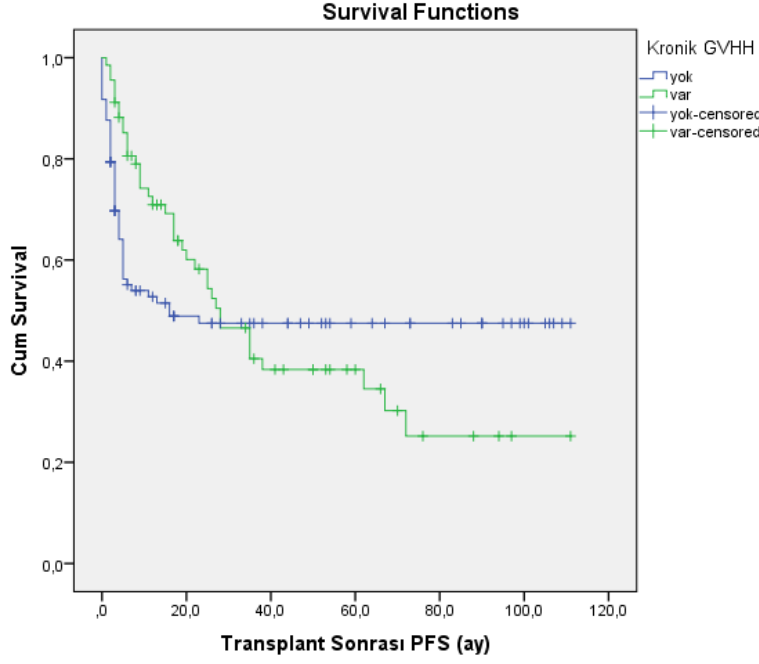
4.2.8. Kronik GVHH İlişkili yaşam eğrileri

Ortalama takip süresi $62,88 \pm 52,30$ ay olan çalışmamızda olguların %41,2'sinde ($n=68$) kronik GVHH gelişmiştir. Kronik GVHH olan ($n=68$) ve olmayan ($n=97$) AHKHN olguları arasında OS benzer bulunmuştur (sırasıyla ortalama $49,45 \pm 5,64$ ay; %95 CI:20.88-41.11 ve $55,67 \pm 5,57$ ay; %95 CI:19.97-46.12; $p=0.646$) (Şekil LXI). Kronik GVHH olan ($n=68$) ve olmayan ($n=97$) AHKHN olgular karşılaştırıldığında PFS benzerdir (sırasıyla ortalama $46,86 \pm 5,93$ ay; %95 CI: 18.46-37.53 ve $55,02 \pm 5,65$ ay; %95 CI: 13.42-41.53; $p=0.735$) (Şekil LXII).



Şekil LXI. Kronik GVHH varlığına göre AHKHN olgularında OS'ın 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü

Kronik GVHH olan ($n=68$) ve olmayan ($n=97$) AHKHN olguları arasında OS benzer bulunmuştur (sırasıyla ortalama $49,45 \pm 5,64$ ay; %95 CI:20.88-41.11 ve $55,67 \pm 5,57$ ay; %95 CI:19.97-46.12; $p=0.646$)

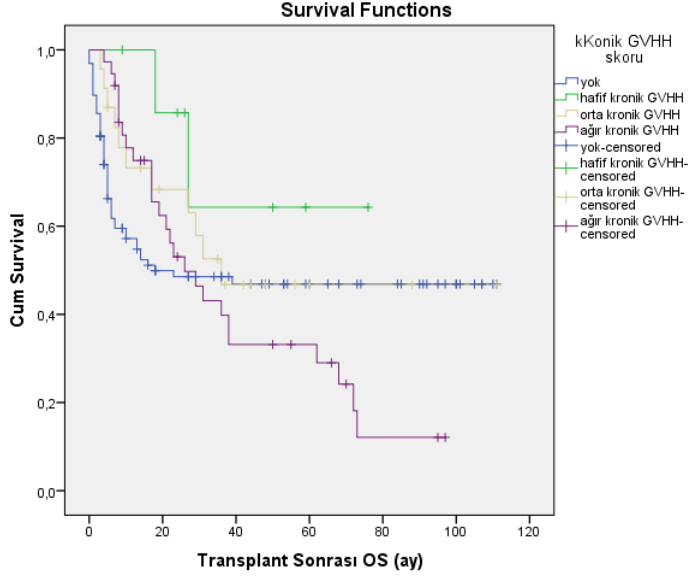


Şekil LXII. Kronik GVHH varlığına göre AHKHN olgularında PFS’in ‘Kaplan-Meier’ analizindeki görünümü

Kronik GVHH olan (n=68) ve olmayan (n=97) AHKHN olgular karşılaştırıldığında PFS benzerdir (sırasıyla ortalama 46.86 ± 5.93 ay; %95 CI: 18.46-37.53 ve 55.02 ± 5.65 ay; %95 CI: 13.42-41.53; $p=0.735$)

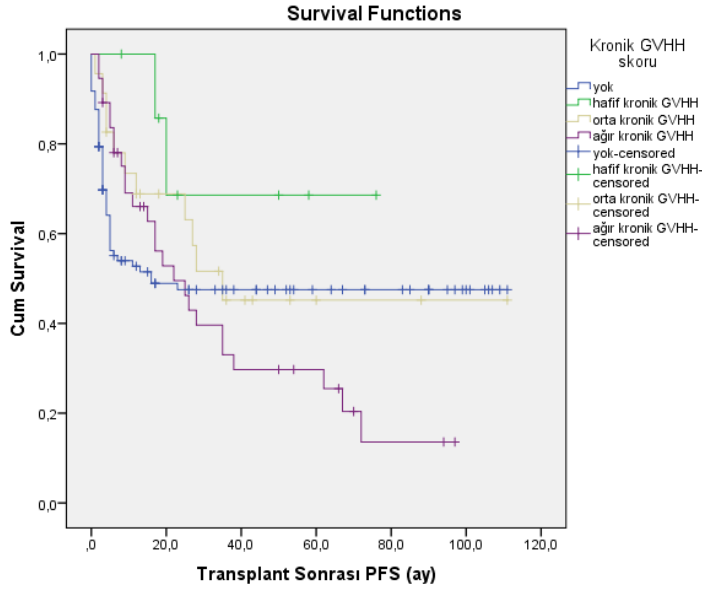
4.2.9. Global Kronik GVHH Şiddeti ile İlişkili yaşam eğrileri

Olguların %41,2’sinde (n=68) kronik GVHH gelişmiştir. Kronik GVHH tanısı alan olguların skorları incelendiğinde; 8’inin (%11.8) hafif kronik GVHH, 23’ünün (%33.8) orta kronik GVHH ve 37’sinin (%54.4) ağır kronik GVHH olduğu saptanmıştır. AHKHN olguları kronik GVHH olmayan, hafif, orta ve ağır kronik GVHH tanılı olgular olarak 4’e ayrıldığı zaman OS benzer bulunmuştur (sırasıyla 55.67 ± 5.57 ay; %95 CI:19.97-46.12; 57.21 ± 10.92 ay; %95 CI:18.23-47.22, 61.04 ± 10.55 ay; %95 CI:20.12-46.32 ve 39.17 ± 5.5 ay; %95 CI:14.23-37.76; $p=0.331$) (Şekil LXIII). Ayrıca, 4 grup arasında PFS açısından fark saptanmamıştır (sırasıyla 55.02 ± 5.65 ay; %95 CI:19.37-46.02; 57.97 ± 10.66 ay; %95 CI:18.5-48.22, 58.75 ± 10.94 ay; %95 CI:17.62-44.37 ve 35.25 ± 5.83 ay; %95 CI:10.27-33.72; $p=0.281$) (Şekil LXIV).



Şekil LXIII. Global Kronik GVHH şiddetine göre AHKHN olgularında OS'ın 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü

Kronik GVHH olmayan (n=97), hafif kronik GVHH (n=8), orta kronik GVHH (n=23) ve ağır kronik GVHH tanılı olgular (n=37) arasında OS benzer bulunmuştur (sırasıyla 55.67 ± 5.57 ay; %95 CI:19.97-46.12; 57.21 ± 10.92 ay; %95 CI:18.23-47.22, 61.04 ± 10.55 ay; %95 CI:20.12-46.32 ve 39.17 ± 5.5 ay; %95 CI:14.23-37.76; p=0.331).

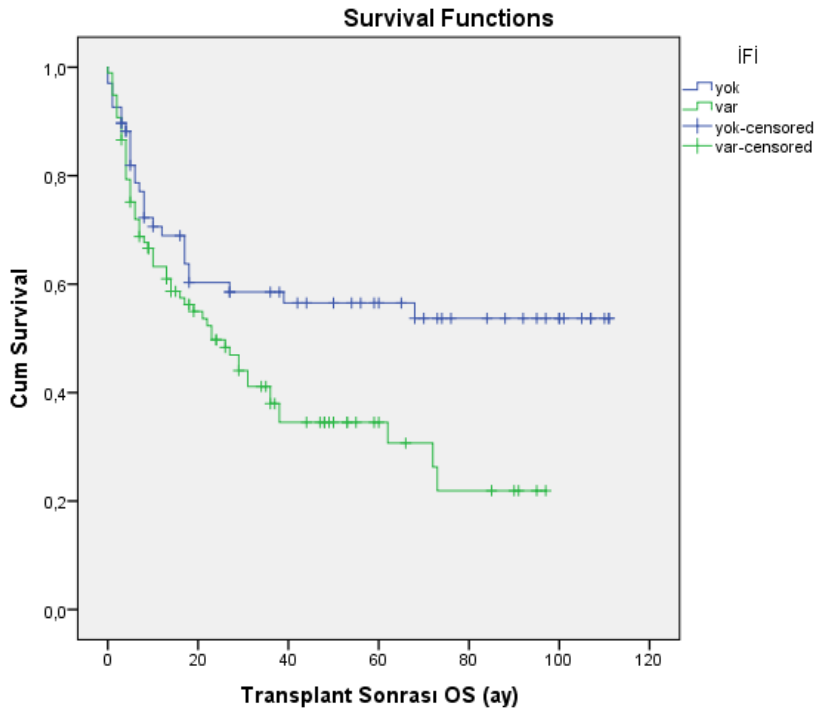


Şekil LXIV. Global Kronik GVHH şiddetine göre AHKHN olgularında PFS'in 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü

Kronik GVHH olmayan (n=97), hafif kronik GVHH (n=8), orta kronik GVHH (n=23) ve ağır kronik GVHH tanılı olgular (n=37) arasında PFS benzer bulunmuştur (sırasıyla 55.02 ± 5.65 ay; %95 CI:19.37-46.02; 57.97 ± 10.66 ay; %95 CI:18.5-48.22, 58.75 ± 10.94 ay; %95 CI:17.62-44.37 ve 35.25 ± 5.83 ay; %95 CI:10.27-33.72; p=0.281).

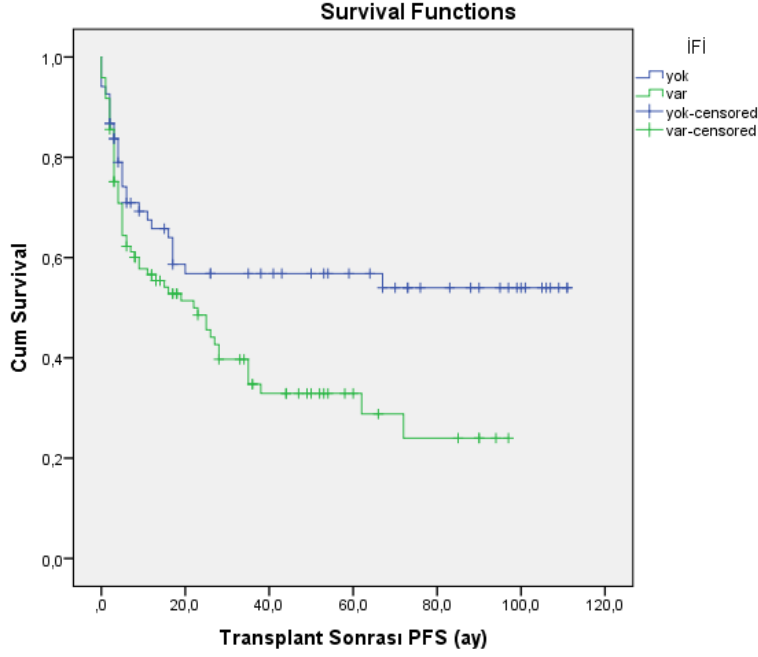
4.2.10. İFİ İlişkili yaşam eğrileri

Ortalama takip süresi $62,88 \pm 52,30$ ay olan çalışmamızda olguların nakil sonrası %58,8'inde (n=97) İFİ gözlemlendi. İFİ ile komplike olan grupta, olmayan grup ile karşılaştırıldığında OS daha kısa saptanmıştır (sırasıyla ortalama 39.03 ± 4.29 ay; %95 CI:12.69-33.31; 65.85 ± 6.41 ay; %95 CI: 19.97-46.33; $p=0.013$) (Şekil LXV). Bununla birlikte İFİ grubunda PFS anlamlı derecede kısadır (sırasıyla ortalama 37.13 ± 4.47 ay; %95 CI:9.97-34.03; 64.78 ± 6.57 ay; %95 CI:18.23-45.32; $p=0.014$) (Şekil LXVI).



Şekil LXV. İFİ varlığına göre AHKHN olgularında OS'ın 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü

İFİ olan grupta (n=97) OS, İFİ olmayan gruba göre (n=68) anlamlı kısa bulunmuştur (sırasıyla ortalama 39.03 ± 4.29 ay; %95 CI:12.69-33.31; 65.85 ± 6.41 ay; %95 CI: 19.97-46.33 ; $p=0.013$).

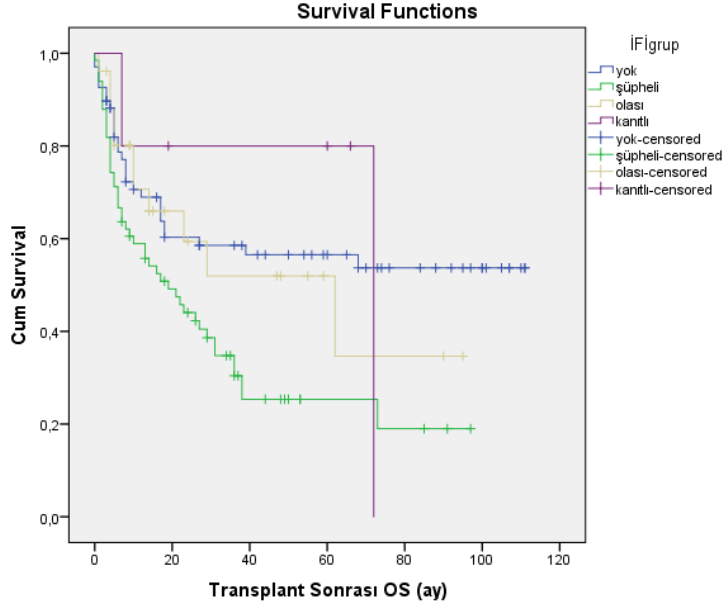


Şekil LXVI. İFİ varlığına göre AHKHN olgularında PFS'in 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü

İFİ olan grupta (n=97) PFS, İFİ olmayan gruba göre (n=68) anlamlı kısa bulunmuştur (sırasıyla ortalama 37.13 ± 4.47 ay; %95 CI: 9.97-34.03; 64.78 ± 6.57 ay; %95 CI: 18.23-45.32; $p=0.014$).

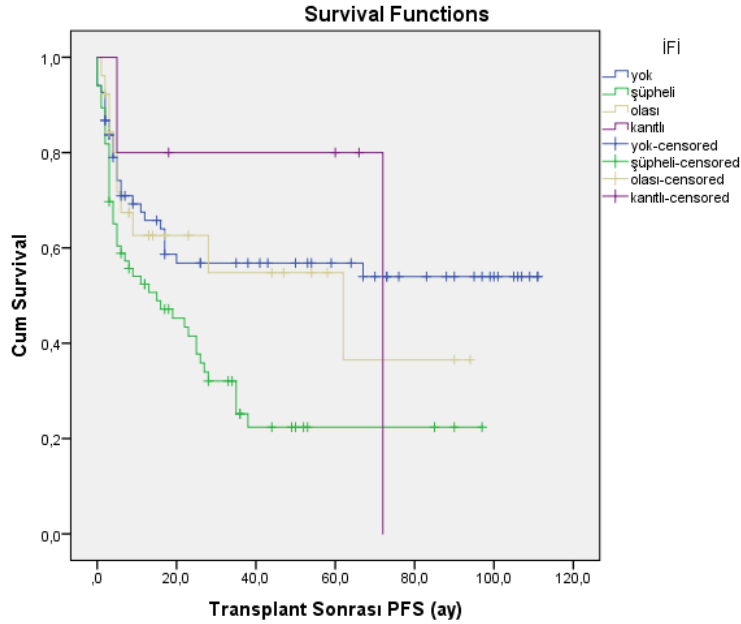
4.2.11. İFİ Alt Grupları ile İlişkili yaşam eğrileri

İFİ grubunda olgular enfeksiyonu olmayan (n=68), kanıtlı (n=5), olası (n=26) ve şüpheli İFİ (n=66) olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır. İFİ olmayan olgularda diğer 3 grup ile karşılaştırıldığı zaman OS belirgin yüksek saptanmıştır sırasıyla ortalama 65.85 ± 6.41 ay; %95 CI: 19.97-46.33; 59 ± 16.44 ay; %95 CI: 24.97-50.24 ve 49.68 ± 9.41 ay; %95 CI: 12.02-111.97; 33.57 ± 4.81 ay; %95 CI: 8.53-29.46; $p=0.009$) (Şekil LXVII). Bunun yanında, İFİ olmayan grupta PFS en yüksek bulunmuştur (sırasıyla ortalama 64.78 ± 6.57 ay; %95 CI: 18.23-45.32; 58.6 ± 16.95 ay; %95 CI: c-d ve 49.47 ± 9.51 ay; %95 CI: 0-128.62; 31.27 ± 4.96 ay; %95 CI: 0.99-29; $p=0.008$) (Şekil LXVIII).



Şekil LXVII. İFİ Alt Gruplarına göre AHKHN olgularında OS'ın 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü

İFİ olmayan (n=68) grupta OS, kanıtlı (n=5), olası (n=26) ve şüpheli İFİ (n=66) grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla ortalama 65.85 ± 6.41 ay; %95 CI: 19.97-46.33; 59 ± 16.44 ay; %95 CI: 24.97-50.24 ve 49.68 ± 9.41 ay; %95 CI: 12.02-111.97; 33.57 ± 4.81 ay; %95 CI: 8.53-29.46; p=0.009)

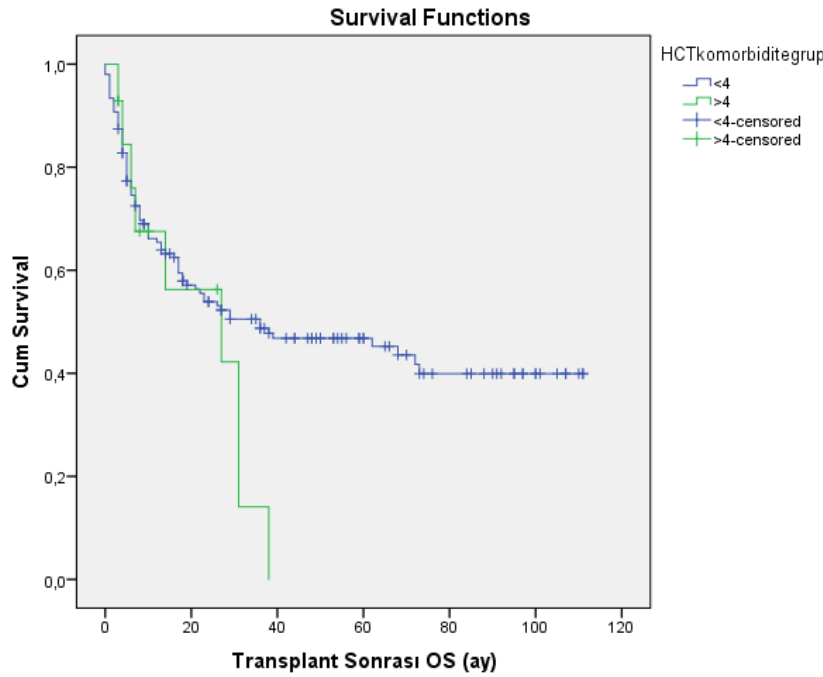


Şekil LXVIII. İFİ Alt Gruplarına göre AHKHN olgularında PFS'in 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü

İFİ olmayan (n=68) grupta PFS, kanıtlı (n=5), olası (n=26) ve şüpheli İFİ (n=66) grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla ortalama 64.78 ± 6.57 ay; %95 CI: 18.23-45.32; 58.6 ± 16.95 ay; %95 CI: c-d ve 49.47 ± 9.51 ay; %95 CI: 0-128.62; 31.27 ± 4.96 ay; %95 CI: 0.99-29; p=0.008)

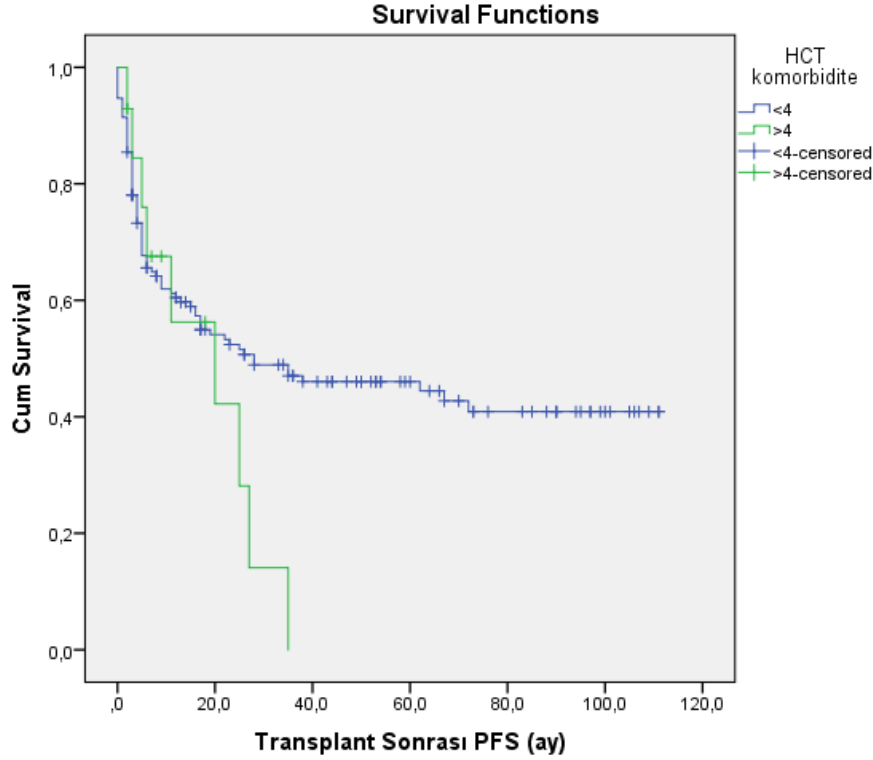
4.2.12. HCT-Komorbidite İndeksi Alt Grupları ile İlişkili yaşam eğrileri

Olguların %91.5'inde (n=151) HCT-CI<4 ve %8.5'inde (n=14) HCT-CI $\geq$ 4 olarak saptanmıştır. HCT-CI<4 olan grup ile HCT-CI $\geq$ 4 olan grup arasında OS benzer bulunmuştur (sırasıyla ortalama 55.09 $\pm$ 4.26 ay; %95 CI:3.46-68.53 ve 21.09 $\pm$ 4.06 ay; %95 CI:0-57.21; p=0.169) (Şekil LXIX). Her iki grup arasında PFS açısından da anlamlı bir fark saptanmamıştır (sırasıyla ortalama 53.67 $\pm$ 4.38 ay; %95 CI:0-58.12 ve 17.61 $\pm$ 3.7 ay; %95 CI:0-40.91; p=0.221) (LXX).



Şekil LXIX. HCT-Komorbidite İndeksi Alt Grupları varlığına göre AHKHN olgularında OS'ın 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü

HCT-CI<4 (n=151) ve HCT-CI $\geq$ 4 olan (n=14) grup arasında OS benzer bulunmuştur (sırasıyla ortalama 55.09 $\pm$ 4.26 ay; %95 CI:3.46-68.53 ve 21.09 $\pm$ 4.06 ay; %95 CI:0-57.21; p=0.169).

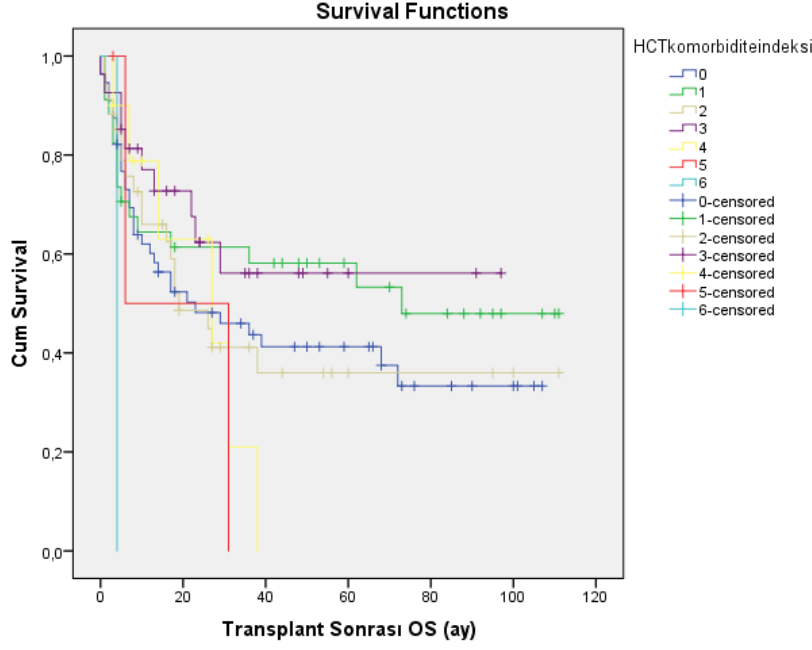


Şekil LXX. HCT-Komorbidite indeksi Alt Grupları varlığına göre AHKHN olgularında PFS’in ‘Kaplan-Meier’ analizindeki görünümü

HCT-CI<4 (n=151) ve HCT-CI≥4 olan (n=14) grup arasında PFS benzer bulunmuştur (sırasıyla ortalama 53.67 ± 4.38 ay; %95 CI:0-58.12 ve 17.61 ± 3.7 ay; %95 CI:0-40.91; p=0.221).

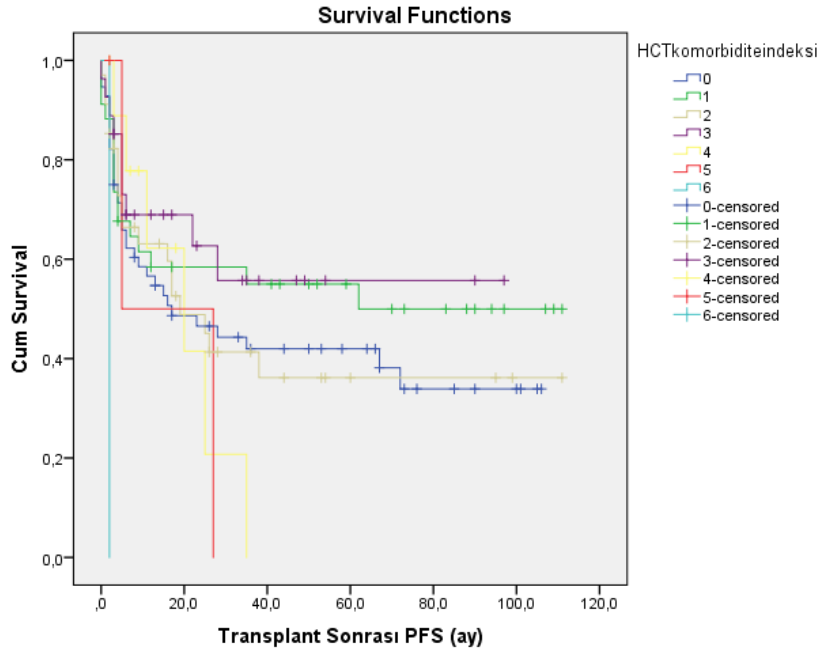
4.2.13. HCT-Komorbidite İndeksi ile İlişkili yaşam eğrileri

Olgularda ortalama HCT-CI 1.47 ± 1.40 (Dağılım aralığı=0-6) olarak belirlenmiştir. Olgularda HCT-CI ile nakil öncesi risk değerlendirilmesi yapılmış ve skor 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 olarak gruplara ayrılmıştır. HCT-CI skoru 0 (n=56), 1 (n=34), 2 (n=34), 3 (n=27), 4 (n=10), 5 (n=3) ve 6 (n=1) olan gruplar arasında OS ve PFS açısından fark saptanmamıştır (sırasıyla p=0.237; p=0.201) (Şekil LXXI, LXXII).



Şekil LXXI. HCT-komorbidite indeksine göre AHKHN yapılan olgularda OS'ın 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü

Olgular HCT-CI'ne göre skor 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 olarak gruplara ayrılmıştır. Gruplar arasında OS açısından fark saptanmamıştır ($p=0.237$). Skor 4 olan 10 olgunun 6'sı, skor 5 olan 3 hastanın 2'si ve skor 6 olan 1 olgu eks olmuştur.

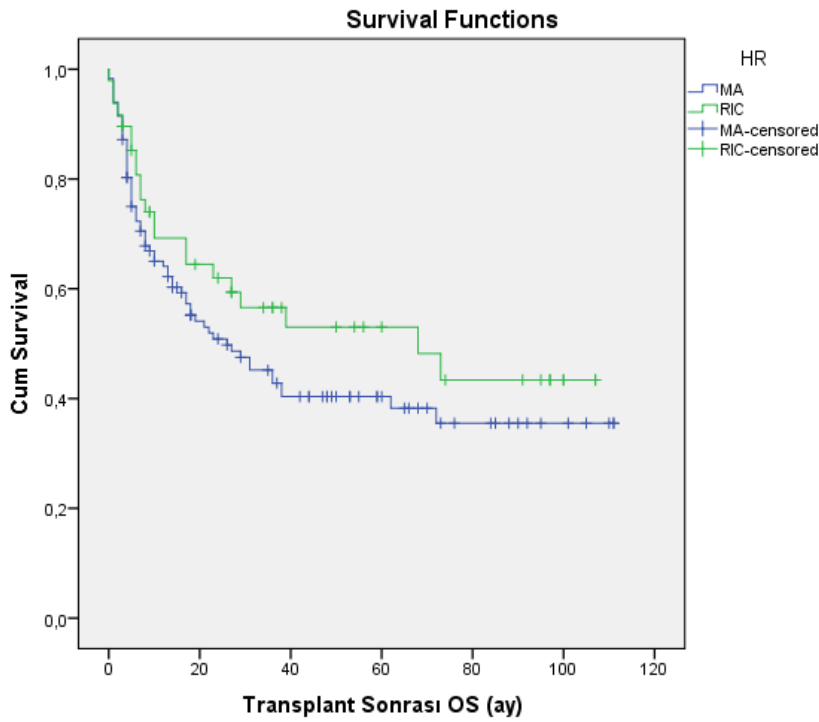


Şekil LXXII. HCT-komorbidite indeksine göre AHKHN yapılan olgularda PFS'in 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü

Olgular HCT-CI'ne göre skor 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 olarak gruplara ayrılmıştır. Gruplar arasında PFS açısından fark saptanmamıştır ($p=0.201$).

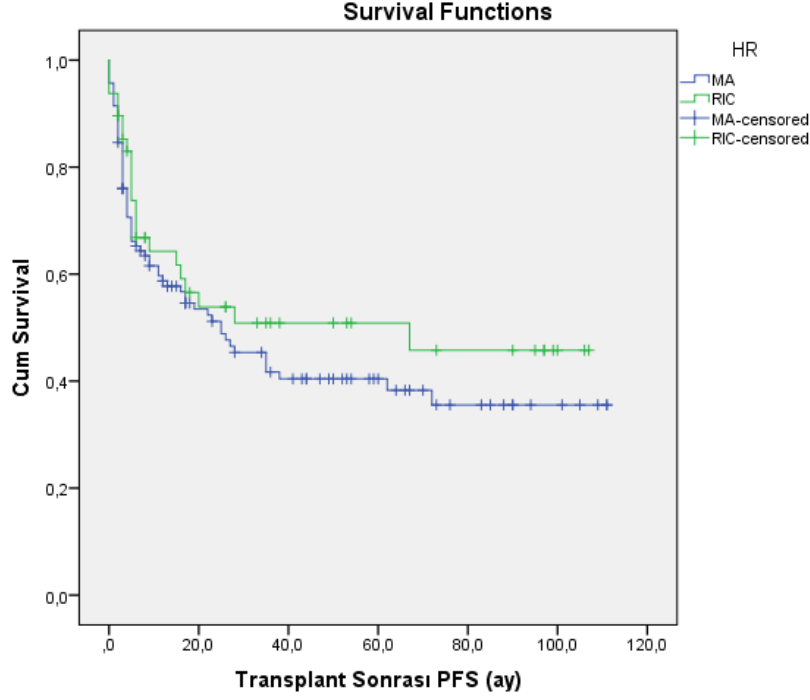
4.2.14. Hazırlama Rejimi İlişkili yaşam eğrileri

Ortalama takip süresi $62,88 \pm 52,30$ ay olan çalışmamızda olguların %70.9'unda ($n=117$) MA rejim ve %29.1'inde ($n=48$) İYHR uygulanmıştır. MA HR kullanılan grup ile İYHR kullanılan grup arasında OS benzer bulunmuştur (sırasıyla ortalama 50 ± 4.81 ay; %95 CI: 12.12-39.87 ve 59.1 ± 7.24 ay; %95 CI: 12-123.93; $p=0.213$) (Şekil LXXIII). MA HR kullanılan grup ile İYHR kullanılan grup arasında PFS açısından bir fark gözlenmemiştir (sırasıyla ortalama 48.99 ± 4.91 ay; %95 CI: 12.85-37.15 ve 56.4 ± 7.63 ay; %95 CI: 12.32-38.22; $p=0.316$) (Şekil LXXIV).



Şekil LXXIII. Hazırlama Rejimi Tipine göre AHKHN olgularında OS'ın 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü

HR olarak MA rejim ($n=117$) ve olmayan ($n=48$) kullanılan AHKHN olguları arasında OS benzer bulunmuştur (sırasıyla ortalama 50 ± 4.81 ay; %95 CI: 12.12-39.87 ve 59.1 ± 7.24 ay; %95 CI: 12-123.93; $p=0.213$).

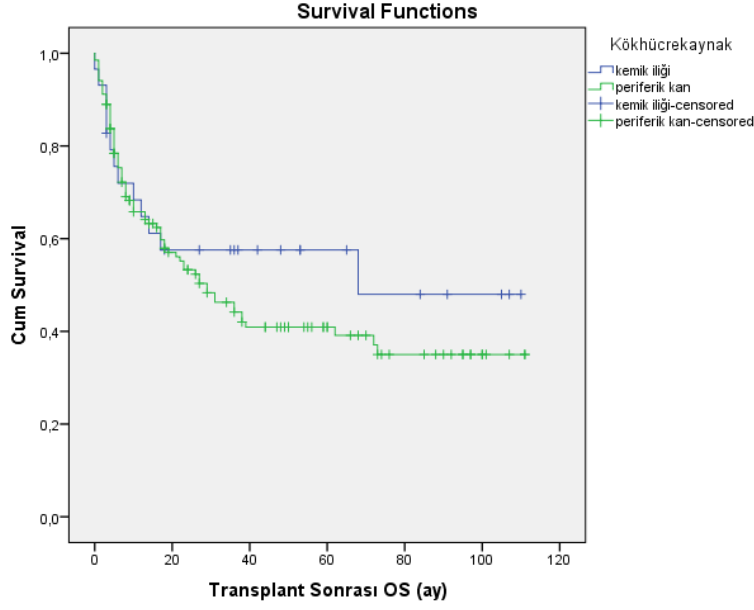


Şekil LXXIV. Hazırlama Rejimi Tipine göre AHKHN olgularında PFS'in 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü

HR olarak MA rejim (n=117) ve olmayan (n=48) kullanılan AHKHN olguları arasında PFS benzer bulunmuştur (sırasıyla ortalama 48.99 ± 4.91 ay; %95 CI: 12.85-37.15 ve 56.4 ± 7.63 ay; %95 CI: 12.32-38.22; p=0.316).

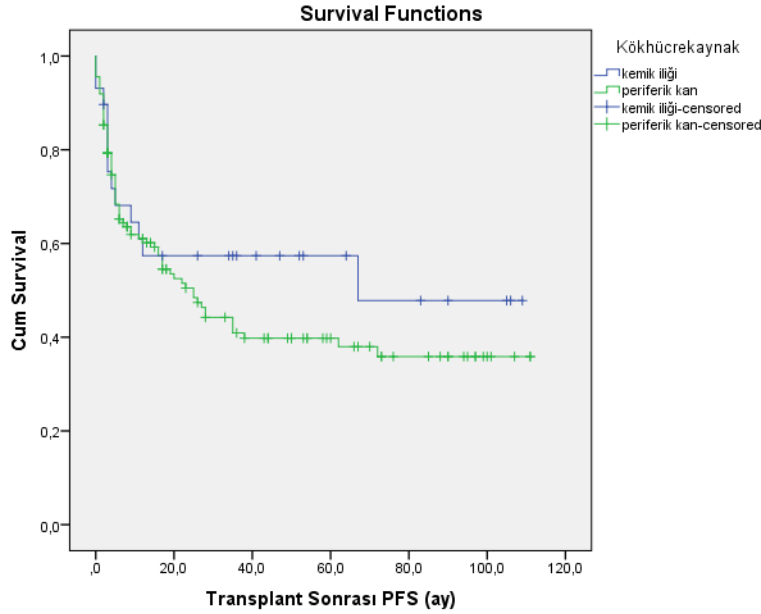
4.2.15. Kök Hücre Kaynağı İlişkili yaşam eğrileri

Ortalama takip süresi 62.88 ± 52.30 ay olan çalışmamızda olguların %82.4'ünde (n=136) periferik kök hücre, %17.6'sında (n=29) kemik iliği kök hücre kaynağı olarak kullanılmıştır. Periferik kök hücre kullanılan grup ile kemik iliği uygulanan grup arasında OS benzerdir (sırasıyla ortalama 50.84 ± 4.45 ay; %95 CI: 17.48-40.51 ve 62.09 ± 9.72 ay; %95 CI: 19.83-45.82; p=0.372) (Şekil LXXV). Ayrıca her iki grup arasında PFS açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (sırasıyla ortalama 48.99 ± 4.6 ay; %95 CI: 16.7-33.29 ve 60.49 ± 9.81 ay; %95 CI: 13.83-47.82; p=0.309) (Şekil LXXVI).



Şekil LXXV. Kök Hücre Kaynağına göre AHKHN olgularında OS'ın 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü

Kök hücre kaynağı olarak periferik kök hücre (n=136) ve kemik iliği (n=29) kullanılan AHKHN olguları arasında OS benzer bulunmuştur (sırasıyla ortalama 50.84 ± 4.45 ay; %95 CI: 17.48-40.51 ve 62.09 ± 9.72 ay; %95 CI: 19.83-45.82; $p=0.372$).

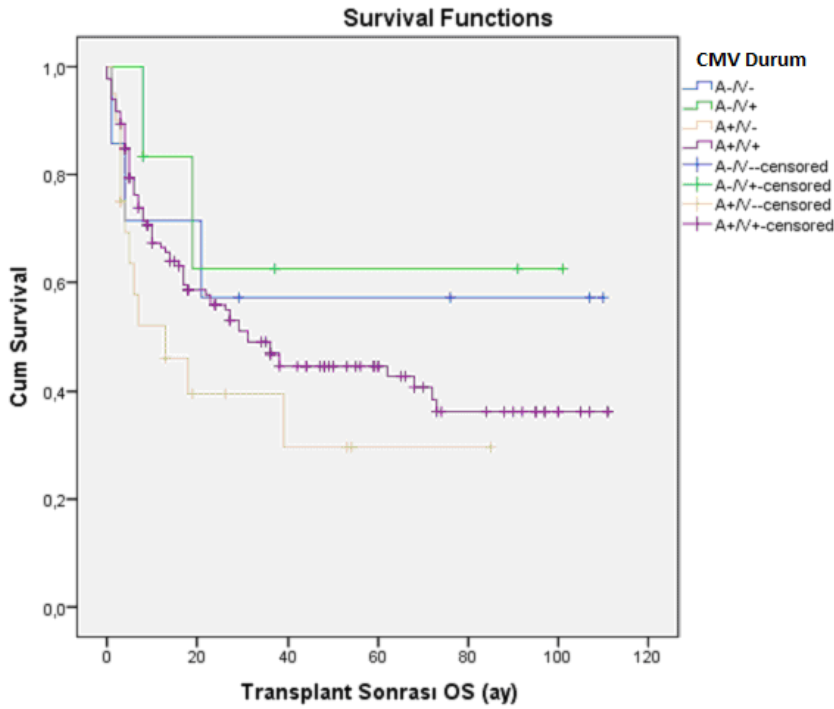


Şekil LXXVI. Kök Hücre Kaynağına göre AHKHN olgularında PFS'in 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü

Kök hücre kaynağı olarak periferik kök hücre (n=136) ve kemik iliği (n=29) kullanılan AHKHN olguları arasında PFS benzer bulunmuştur (sırasıyla ortalama 48.99 ± 4.6 ay; %95 CI: 16.7-33.29 ve 60.49 ± 9.81 ay; %95 CI: 13.83-47.82; $p=0.309$).

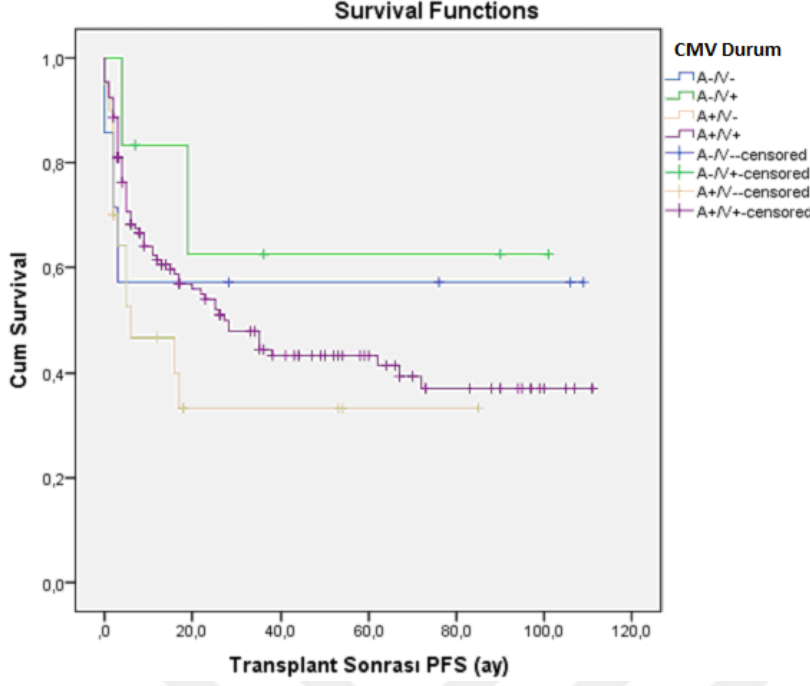
4.2.16. Nakil Öncesi Alıcı ve Vericide CMV Serolojik Durumu ile İlişkili yaşam eğrileri

Nakil öncesinde olguların 132'sinde (%80) hem alıcı hem vericide CMV-IgG pozitifliğinin olduğu görülmüştür (alıcı+/verici+). Bunu sırasıyla %12.1 ile alıcı+/verici- (n=20), %4.2 alıcı-/verici- (n=7), %3.6 alıcı-/verici+ (n=6) olan olgular takip etmektedir. Bu gruplar arasında OS benzerdir (sırasıyla ortalama 53.13 ± 4.51 ay; %95 CI:18.74-43.25, 32.88 ± 8.82 ay; %95 CI:0-28.23, 66.57 ± 19.07 ay; %95 CI:20.64-46.42 ve 68.41 ± 18.45 ay; %95 CI:18.32-48.42; $p=0.279$) (Şekil LXXVII). CMV serolojisine göre gruplar arasında PFS da benzer bulunmuştur (sırasıyla ortalama 51.55 ± 4.64 ay; %95 CI:14.99-39.05, 32.09 ± 9.12 ay; %95 CI:0-18.35, 63 ± 20.07 ay; %95 CI:19.64-45.42 ve 67.75 ± 18.82 ay; %95 CI:17.32-47.24; $p=0.283$) (Şekil LXXVIII).



Şekil LXXVII. Nakil Öncesi Alıcı ve Vericide CMV Serolojik Duruma göre AHKHN olgularında OS'ın 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü

CMV serolojisine göre alıcı+/verici+ (n=132), alıcı+/verici- (n=20), alıcı-/verici- (n=7), alıcı-/verici+ (n=6) olan AHKHN olguları arasında OS benzer bulunmuştur (sırasıyla ortalama 53.13 ± 4.51 ay; %95 CI:18.74-43.25, 32.88 ± 8.82 ay; %95 CI:0-28.23, 66.57 ± 19.07 ay; %95 CI:20.64-46.42 ve 68.41 ± 18.45 ay; %95 CI:18.32-48.42; $p=0.279$).



Şekil LXXVIII. Nakil Öncesi Alıcı ve Vericide CMV Serolojik Duruma göre AHKHN olgularında PFS'in 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü

CMV serolojisine göre alıcı+/verici+ (n=132), alıcı+/verici- (n=20), alıcı-/verici- (n=7), alıcı-/verici+ (n=6) olan AHKHN olguları arasında PFS benzer bulunmuştur (sırasıyla ortalama 51.55 ± 4.64 ay; %95 CI:14.99-39.05, 32.09 ± 9.12 ay; %95 CI:0-18.35, 63 ± 20.07 ay; %95 CI:19.64-45.42 ve 67.75 ± 18.82 ay; %95 CI:17.32-47.24; $p=0.283$).

5. TARTIŞMA

1959'da, lösemi hastalarına ve radyasyon maruziyetindeki hastalarda kemik iliği naklini tarif eden üç önemli makale yayınlanmıştır. İlk çalışmada ALL tanılı iki hastaya TBI, ardından ikiz kardeşlerinden kemik iliği nakli (singeneik graftlar) uygulanmıştır (37). Lösemi birkaç ay sonra nüks etmesine rağmen bu uygulama hızlı klinik ve hematolojik iyileşme gösteren supraletal ışınlama verilen hastaların ilk örneğini oluşturmuştur. 1960'lı yıllarının ortalarından sonra insanlarda HLA antijeninin önemi ortaya çıkmış ve HLA doku tipi tayini metodları geliştirilmiştir (438). Bu önemli gelişme allojenik naklin başarısını etkilemiştir. 1965 yılında, George Mathé, bir lösemi hastasında allojenik kemik iliği graftının başarılı engraftmanı, kimerizm, tolerans ve anti-lösemik etkilerini gösteren ilk kişidir. Nakil başarılı olmasına rağmen hasta GVHH komplikasyonundan kaybedilmiştir (39). E. Donnall Thomas akut lösemnin erken döneminde naklin daha başarılı olduğunu ortaya koyarak 1979 yılında ilk tam remisyonda AHKHN olan AML tanılı olgularda %50 kür oranını bildirmiştir (58). Bu çalışmadaki en önemli buluşu kanseri eradike etmek için immün sistemin öneminin ortaya konmuş olmasından kaynaklanmıştır. 1990 yılında E. Donnall Thomas kök hücre naklindeki önemli keşifleri nedeni ile Nobel ödülü almaya layık bulunmuştur. Sonuç olarak naklin başarısında yoğun kemoterapi yanında verici bağışıklığından kaynaklı 'GVT' etkisinin önemli olduğu bilinmektedir. AHKHN malign hastalıklar yanında malign olmayan hastalıklarda verici kaynaklı hematopoez ve immünitesinden kaynaklı küratif bir tedavi yöntemidir. Preklinik ve klinik gelişmeler sonucunda histokompabilite, GVHH, 'GVT' etkisi, nakil sonrasındaki immün rekonstitüsyonun daha iyi anlaşılmıştır. Verici seçimindeki gelişmeler, hastaya özel hazırlama rejimlerinin kullanımı ve daha iyi destekleyici tedavi sonucunda NİM ve nakil ilişkili morbiditede azalma görülmüştür. Günümüzde akraba dışı verici kayıtlarındaki gelişmeler, kord kanı ve kısmi uyumlu kardeş vericilere kolay erişim, hemen hemen herkesteki verici ihtiyacını karşılamaktadır. Buna rağmen hastalık relapsı, GVHH, enfeksiyöz komplikasyonlar ve rejim ilişkili toksisiteler halen önemini korumaktadır. Hücresel tedavideki gelişmeler naklin başarısını olumlu etkileyen faktörlerden biridir. Sonuç olarak AHKHN, deneysel bir tedaviden zaman içerisinde malign ve malign dışı birçok hastalıklar için standart bir tedavi haline gelmiştir.

HKHN'nin gelişimi 20.yüzyılda bilimin en önemli ve en başarılı hikayelerinden biridir. Günümüzde HKHN daha güvenilir, daha etkin ve daha geniş endikasyonlar için kullanılan önemli bir tedavi yöntemi olmasına rağmen relaps, GVHH ve enfeksiyon önemli

yan etkilerindendir. AHKHN malign hastalıklar dışında malign olmayan hastalıklarda kullanılmaktadır. Malign hastalıklar arasında AML, ALL, MDS, KML, MPN, NHL, HL, MM bulunmakla beraber non-malign hastalıklar arasında AA, PNH, Fanconi anemisi, Diamond-Blackfan anemisi, talasemi major, orak hücre hastalığı, ciddi kombine immün yetersizlik gibi immün sistem bozuklukları bulunmaktadır (439). CIBMTR'nin 550 merkez ve 56 ülkeden toplanan verilerine göre 2018 yılına kadar 251.053 akraba ve akraba dışı vericiden, 15.057 UKK kullanılarak yapılan AHKHN bildirilmiştir. 2018 yılındaki AHKHN aktivitesi ile yayınlanan veriye göre 7453 olgunun 3177'sinde (%42) AML, 1754'ünde (%23) MDS/MPN ve 1154'ünde (%15) ALL endikasyonu ile AHKHN yapılmıştır (440). EBMT 2018 verilerine göre 701 merkez ve 50 ülkedeki AHKHN aktivitesi 19,630 allojenik nakil olarak bildirilmiştir (441). En sık nakil endikasyonları arasında AML (%38), ALL (%16) ve MDS bulunmaktadır (%13). Bu verilere göre diğer nakil yapılan hastalıklar NHL (%7), kemik iliği yetersizliği sendromları (%5), MPN'dir (%4). Bizim çalışmamızda EBMT verileri ile paralel olarak en sık nakil endikasyonunu oluşturan hastalıklar AML (%29.1), ALL (%14.5), MDS'dur (%13.9). Çalışmamızda NHL (%10.3), ağır aplastik anemi (%9.1) ve KML (%7.9), HL (%6.1) diğer nakil endikasyonunu oluşturan hastalıklardır.

CIBMTR verilerine göre ABD'de verici tipindeki en önemli değişiklik zaman içerisinde haploidentik akraba vericilerden yapılan nakillerdeki artıştır. Bu nakillerin çoğunda (%80) GVHH profilaksisi olarak postCY kullanılmıştır. ABD'de 2015'den beri HLA uyumlu nakillerin sayısında hafif bir düşüş gözlenmektedir. Aynı veriye göre akraba dışı vericiden yapılan nakiller 2012-2016 arasında plato çizmekle beraber 2017 ve 2018 yıllarında artış göstermiştir (440). EBMT 2018 verilerine göre 19,630 allojenik nakil yapılan olguların 9.914'ü akraba dışı vericiden (%50.5), 6.204'ü HLA tam uyumlu kardeş vericiden (%31.6), 3183'ü haploidentik vericiden (%16.2), 300'ü diğer aile üyelerinden (%1.5) ve 29'u singeneik vericiden (%0.14) yapılmıştır (441). 165 olguyu içeren çalışmamızda 105'i (%63.6) HLA tam uyumlu kardeş, 35'i (%21.2) HLA tam uyumlu akraba dışı, 20'si (%12.1) HLA 9/10 uyumlu akraba dışı, 3'ü (%1.8) haploidentik vericiden, 2'si (%1.2'si) HLA tam uyumlu akrabadan nakil olmuştur. Sonuç olarak EBMT verilerine göre en sık verici tipi akraba dışı verici olmasına karşın bizim çalışmamızda en sık verici tipini HLA tam uyumlu kardeş oluşturmaktadır.

TÜRKÖK T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından Nisan 2015'de Türkiye'deki akraba dışı kök hücre nakli ihtiyacını karşılamak için kurulmuştur. Merkezimizde Ocak 2011 ile Mart 2020 tarihleri arasında yapılan akraba dışı kök hücre naklinde kök hücre kaynağını en fazla

karşılayan ülke Almanya'dır. Merkezimizde TÜRKÖK vericiden ilk kez AML tanılı bir hastaya 19 Nisan 2016'da periferik kökenli nakli uygulanmıştır. Ocak 2011 ile Mart 2020 tarihleri arasında akraba dışı vericiden nakil yapılan 55 olgunun 13'ünün kaynağı (%23.6) TÜRKÖK vericidir.

CIBMTR verilerine göre yaşlı erişkinlerden yapılan nakiller artmaktadır. Zaman içerisinde ≥ 70 yaş yapılan nakillerde artış bildirilmesine karşın 2015'den beri 60 yaş altındaki allojenik nakiller stabil kalmıştır (439). Başka bir derlemede AHKHN olgularının %20'sinden fazlasının 60 yaş üzerine uygulandığı belirtilmiştir (442). Çalışmamızda olguların nakil sırasındaki yaş ortalamaları 35.59 ± 11.97 (Dağılım aralığı: 17-63 yaş) saptanmıştır.

AHKHN planlanan olgularda mortalite riskini öngörmek için çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir. En sık kullanılan skorlama sistemi HCT-CI'dir. HCT-komorbidite skoru 0, 1, 2, 3 olduğunda 2 yıllık NİM sırasıyla %9, %14, %27 ve %41 bulunmuştur (159). HCT-CI skoru ≥ 4 olan hastalarda ise 2 yıllık NİM %43 bulunmuştur (159). Çalışmamızda ortalama HCT-CI 1.47 ± 1.40 (Dağılım aralığı=0-6) olarak belirlenmiştir. Olguların büyük çoğunluğunda (%91.5'inde) HCT-CI <4 'dür. HCT-CI'ne göre komorbidite belirlenmesi HR seçimini de etkilemektedir. Hematopoetik kök hücre nakli için HR tercihi önemlidir. HR, graftın rejeksiyonunu önlemek için gerekli immünsüpresyonu sağlamakla beraber hastalığı tedavi etmektedir. HR tipleri farklı yoğunluk, toksisite ve GVT etkisine sahiptir. MA HR, kemik iliğinde hematopoetik hücreleri hasarlayan tek ajan veya kombine ajan içerir. MA HR sonrasında bir veya üç hafta boyunca derin pansitopeni ortaya çıkar. İYHR HR orta doz kategoride rejimler olduğu için sitopeniye olup MA HR gibi hematopoetik kök hücre desteği gereklidir. AHKHN yapılacak hastalar için optimal bir HR yoktur. Klinik pratik merkezler arasında değişkenlik gösterir. HR tercihi alıcının komorbiditesi, altta yatan hastalığı, hastalık statusu, verici ve graft kaynağına göre değişmektedir. MA ile İYHR etkinliği ve toksisitesini birebir karşılaştırmak güçtür. Çünkü randomize klinik deneme veya diğer iyi kontrollü çalışmalar azdır. 272 AML veya MDS olgusunu içeren çok merkezli bir faz 3 çalışmasında İYHR ile kıyaslandığı zaman MA HR ile daha az relaps görülmesine rağmen her iki kolda OS benzer bulunmuştur (94). MA HR sonrasında İYHR ile karşılaştırıldığında relapssız sağkalım daha iyi olmasına rağmen (sırasıyla %68, %47) NİM daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla %16, %4). Bu çalışmada İYHR ile MA HR arasında 18.ayda OS benzerdir (94). EBMT 2018 verilerine göre 19.630 AHKHN yapılan olgunun 7392'sinde (%38) non-miyeloablatif veya İYHR HR kullanılmıştır ve son 10 yıllık sürede İYHR HR ile yapılan nakiller stabil kalmıştır

(441). Çalışmamızda EBMT verileri ile paralel olarak HR olarak olguların %70.9'unda MA rejim ve %29.1'inde İYHR uygulanmıştır.

Başarılı bir AHKHN için HLA uyumu önemli olmasına rağmen ABO kan grubu uyumsuzluğu nakil için engel oluşturmamaktadır. HLA uyumlu kardeşten yapılan AHKHN'nde yaklaşık %40-50 ABO kan grubu uyumsuzluğu mevcuttur. Akraba olmayan nakillerde bu oran daha yüksektir (443). 165 çalışmayı içeren çalışmamızda %50.9 olguda ABO kan grubu uyumu tam, %22.4'ünde minör kan grubu uyumsuz, %17.6'sında majör kan grubu uyumsuz ve %9.1'inde iki yönlü kan grubu uyumsuzluğu saptanmıştır. Bulgularımız literatür verileri ile benzerdir.

AHKHN tanılı olgularda periferik kök hücre ve kemik iliği kök hücre kaynağını oluşturmaktadır. Kök hücre kaynağı seçimi hasta özellikleri, verici tercihi, ileri evre hastalık, standart risk hastalık gibi özelliklere göre seçilmektedir. 1521 olguyu içeren 9 randomize çalışmayı içeren veriye göre hematolojik maligniteli hastalarda kök hücre kaynağı OS, PFS, relaps dışı mortalite veya NİM'yi etkilememektedir (235). Periferik kök hücre, hızlı nötrofil ve trombosit engraftmanına neden olmasına karşın tüm ve yaygın kronik GVHH oranlarını arttırmaktadır. Erişkinlerde periferik kök hücrenin üstün olduğunu gösteren yeterli kanıt yoktur. İki retrospektif çalışmada akut lösemili çocuk ve adolesanlarda veya ağır AA tanılı olgularda kemik iliği kökeninin üstünlüğü gösterilmiştir (444,445). Bizim olgu grubumuzda 15 AA olgusunun 11'inde kök hücre kaynağı kemik iliğidir. Periferik kök hücre kullanılan 4 AA olgusunun vericisi akraba dışı verici olup vericilerin tercihinden dolayı periferik kök hücre kullanılmıştır. Birçok çalışmada ve bir meta-analizde periferik kök hücre kullanımını takiben daha hızlı hematopoetik ve erken immünohematolojik rekonstitüsyon gerçekleşmiştir (446–448). Akut ve kronik (ekstensif) GVHH periferik kök hücre naklini takiben daha sık olabilmesine rağmen iyi bir GVT etkisi ve artmış uzun süreli sağkalım ile ilişkisi olabileceği düşünülmüştür (24,448–453). Ülkemizde 10 erişkin nakil merkezinden 1153 olguyu içeren Nur Soyer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada periferik kök hücre kaynağı %95.4 olarak bildirilmiştir (436). Çalışmamızda olguların %82.4'ünde (n=136) kök hücre kaynağı periferik kök hücre iken, %17.6'sında (n=29) kemik iliği olarak raporlanmıştır. 29 kemik iliği kökenli nakil yapılan olgunun tanıları sırasıyla 11 AA, 5 KML, 4 ALL, 3 AML, 2 MDS, 1 MM, 1 NHL, 1 KLL ve 1 hemofagositik lenfositosisizdir.

VOH insidansı, bazal risk faktörleri, nakil tipi, HR ve tanı için kullanılan kriterlerdeki farklılıklar nedeni ile çalışmalar arasında farklılık göstermektedir. 135 çalışmayı özetleyen bir

derlemede ortalama insidans yaklaşık %14 bulunmakla beraber çalışmalarda 0 ile %62 arasında değişkenlik gösterir (254). Ülkemizde 10 erişkin nakil merkezinden 1153 olguyu içeren retrospektif bir çalışmada VOH riski yüksek olan %36.9 olguya defibrotid bazlı rejim kullanılmıştır. Bu çalışmada profilakside kullanılan ortanca defibrotid dozu 17.5 (5–25) mg/kg/gündür ve VOH insidansı %7.5 olarak bildirilmiştir (436). 165 olguyu içeren çalışmamızda VOH riski yüksek olan %42.4 olguya defibrotid bazlı profilaksi kullanılmıştır. VOH profilaksisi uygulanan 70 olgumuzun 69'unda 25 mg/kg/gün ve birinde 10 mg/kg/gün dozunda defibrotid kullanılmıştır. Olgularımızın 7'sinde (%4.2) ağır, 8'sinde (%4.8) orta ve 9'unda (%5.5) hafif VOH olmak üzere toplam 24 olguda (%14.5) VOH gelişmiştir. VOH insidansımız çoğu literatür verisi ile benzerdir (454). Nur Soyer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre VOH insidansı bizim çalışmamızda görece yüksek saptanmıştır (sırasıyla %7,5, %14,5) (436). VOH tedavisinde ise 20 olguda (%12.1) 40 mg/kg/gün defibrotid ve 4 olguda (%2.4) 25 mg/kg/gün defibrotid uygulanmıştır. Nur Soyer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada VOH tanısı alan %57 olgu kaybedilirken bizim merkezimizde VOH tanısı alan 24 olgunun 9'u eks olmuştur (%37.5) (436). Çok merkezli verideki ölüm oranı ile karşılaştırıldığında merkezimizdeki VOH ilişkili ölüm insidansı düşüktür. VOH tanısı alan tüm olgularımızda hızlı bir şekilde defibrotid tedavisinin başlanması mortalitede düşüşe neden olduğunu düşünüyoruz.

GVHH profilaksisi için kabul edilmiş standart bir rejim olmamakla beraber klinik pratik merkezden merkeze farklılık göstermektedir. Akut GVHH profilaksisi verici hücrelerinin farmakolojik olarak veya T hücre deplesyonu yoluyla immünsüpresyonu sonucunda elde edilir (455). Akut GVHH profilaksisi için en yaygın kullanılan kombinasyon CSA+MTX'dır. Klinik çalışmalar doğrultusunda MTX+CSA kombinasyonunun kullanımının tek başına ajanların kullanımına göre yaşam avantajı olduğu ortaya çıkmıştır (456). Merkezimizde olguların %97.6'sında CSA+MTX profilaksisi uygulanmıştır. İki randomize çalışma ve bir meta-analizde ATG kullanımının akut ve kronik GVHH oranını azalttığını fakat yaşam avantajı sağlamadığını göstermiştir (165,430,457). Kronik GVHH üzerine olumlu etki yaparak yaşam kalitesini arttırdığı için akraba dışı nakilden yapılan nakillerde profilaksi olarak ATG önerilmektedir. Merkezimizde akraba dışı nakil yapılan 54 olgunun 42'sinde (%77.7) ATG-F uygulanmıştır. Ayrıca ağır AA tanılı 15 olgumuzun 13'ünde (%86.7) ATG-F kullanılmıştır. PostCY (50 mg/kg/gün +3, +4.günlerde) ile birlikte TAK+MMF kullanımının HLA tam uyumlu olmayan akrabalarından (haploidentik) yapılan nakil sonrasında güvenilir ve etkin bir profilaksi olduğu gösterilmiştir (431,432). Haploidentik nakil yapılan 3 olgumuzun

hepsinde TAK+MMF+PostCY profilaksisi kullanılmıştır. PostCY'in HLA uyumlu kardeş veya akraba dışı nakilden sonra siklosporin ile birlikte kullanımının güvenilir ve etkin olması yanında kronik GVHH olasılığını azalttığı bildirilmiştir (458). MM tanılı HLA tam uyumlu kardeşten 2018'de AHKHN yapılan bir olgumuza postCY ile beraber CSA kullanılmış olup olgu akut ve kronik GVHH olmadan izlenmektedir. Alemtuzumab (anti-CD52) alıcıda T hücrelerini deplese etmek ve GVHH'nı önlemek amacı ile kullanılmaktadır (459–464). Alemtuzumab GVHH oranı azalmasına karşın engraftman süresini uzatmaktadır. Merkezimizde hemofagositik lenfositik lenfositik tanılı tek olguya 2011 yılında CSA+MTX+alemtuzumab uygulanmış olup akut ve kronik GVHH olmadan izlenmektedir.

AHKHN yapılan olgularda yoğun immünsüpresif profilaksiye rağmen klinik önemi olan akut GVHH gelişmektedir. AHKHN sonrasında gerçek akut GVHH insidansı bilinmemektedir. HLA uyumlu kardeş vericiden yapılan nakillerde akut GVHH insidansı %9-50 arasında bildirilmiştir (213,215,465). Ayrıca, akut GVHH, HLA uyumlu akraba dışı ve kısmi uyumlu vericiden yapılan AHKHN sonrasında sık görülür. CIBMTR verisine göre 5561 AHKHN yapılmış olgularda (3191 HLA tam uyumlu kardeş verici, 2370 HLA uyumlu akraba dışı verici) ortalama 40 aylık takip süresinde kümülatif grade II-IV akut GVHH oranı HLA tam uyumlu kardeş vericiden yapılan olgularda %39 ve akraba dışı vericiden yapılan olgularda %59 saptanmıştır (215). Çalışmamızda olguların %39.4'ünde akut GVHH gelişmiştir. Çalışmamızda grade I akut GVHH oranı %17 ve grade II-IV akut GVHH oranı %22.4'dür. Çalışmamızdaki grade II-IV akut GVHH oranı CIBMTR verisine göre daha düşüktür (215). 329 olguyu içeren randomize prospektif bir çalışmada %33.4 oranında grade II-IV akut GVHH bildirilmiştir (59). Bu çalışmada cilt, GİS ve karaciğer tutulumu sırasıyla %70, %74 ve %44 saptanmıştır (%17 tek başına GİS, %24 GİS+cilt, %24 GİS+cilt+karaciğer, %9 GİS+karaciğer, %15 tek başına cilt, %7 cilt+karaciğer, %4 tek başına karaciğer) (59). Bizim çalışmamızda cilt tutulumu %80, GİS tutulumu %44.6, karaciğer tutulumu %27.7 saptanmıştır (%10.8 tek başına GİS, %16.9 GİS+cilt, %15.4 GİS+cilt+karaciğer, %1.5 GİS+karaciğer, %44.6 tek başına cilt, %3.1 cilt+karaciğer, %7.7 tek başına karaciğer). Sonuç olarak cilt tutulum oranımız randomize prospektif çalışma ile benzer sıklıkta olmasına karşın GİS ve karaciğer tutulumumuz daha düşüktür (59).

AHKHN sonrasında kronik GVHH gerçek insidansı bilinmemektedir. Kronik GVHH AHKHN alıcılarının yaklaşık %40'ında ortaya çıkmakla beraber bildirilen insidans %6-80 arasında değişmektedir (213,215,466,467). Çalışmamızda literatür verileri ile benzer şekilde olguların %41.2'sinde kronik GVHH saptanmıştır. Kronik GVHH başlıca tutulum yerleri cilt,

karaciğer, GİS ve akciğerdir (468–470). Cilt tutulumu kronik GVHH'nın en sık tutulum bölgesi olmakla beraber kronik GVHH olgularının %55'inde bildirilmiştir (471). Bizim çalışmamızda kronik GVHH olgularının %67.6'sında cilt tutulumu saptanmıştır. Olgu serimizde cilt dışı tutulum oranı yüksektir (kronik GVHH olgularının %94.1'i). 298 erişkin olguyu içeren prospektif bir çalışmada kronik GVHH global ciddiyet değerlendirilmesinde kronik GVHH olgularının %10, %59 ve %31'inde sırasıyla hafif, orta ve ağır kronik GVHH saptanmıştır (472). Bizim kronik GVHH olgularımızın 8'inin (%11.8) hafif kronik GVHH, 23'ünün (%33.8) orta kronik GVHH ve 37'sinin (%54.4) ağır kronik GVHH olduğu anlaşılmıştır. Sonuç olarak kronik GVHH olgularımızın çoğu ağır kronik GVHH olarak değerlendirilmiştir.

AHKHN sonrasında CMV enfeksiyonu en önemli oportunistik enfeksiyonlardan biridir. Nakil sonrasında CMV enfeksiyonu, hem alıcı hem vericinin CMV seropozitiflik durumundan etkilenmektedir. Nakil sonrasında CMV enfeksiyonu riski en düşük olan grup CMV seronegatif vericiden nakil olan CMV seronegatif alıcılardır. CMV seropozitif alıcılar nakil sonrası CMV hastalık gelişimi açısından en yüksek riskli grubu oluşturmaktadır (12). Olgularımız CMV reaktivasyonu açısından düşük riskli (alıcı-/verici-), orta riskli (alıcı-/verici+) ve yüksek riskli (alıcı+/verici+, alıcı+/verici-) olarak 3'e ayrılmıştır (473). Olgularımızın %92.1'i CMV reaktivasyonu açısından yüksek riski oluşturmaktadır (alıcı+/verici+, alıcı+/verici-). CMV seropozitif alıcı ve/veya CMV seropozitif vericiden AHKHN yapılan olgularda CMV enfeksiyonu sıklığı %70'e ulaşmaktadır (474). Bunun yanında CMV insidansı, immünsüpresyonun yoğunluğu ve süresi ile birlikte artış gösterir. Son verilere göre AHKHN sonrası CMV reaktivasyon insidansı yaklaşık %30 olarak bildirilmiştir (475,476). Bazı çalışmalarda nakil sonrası bildirilen CMV enfeksiyon sıklığı %40-70 bildirilmiştir (477–480). Teira P. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada nakil öncesinde alıcı+/verici+ olan grup %34 civarında görülürken alıcı-/verici- olan grup %27 civarındadır (476). Bizim çalışmamızda ise alıcı+/verici+ olan grup olguların %80'ini oluşturmaya karşın alıcı-/verici- olan grup %4.2 oranındadır. Çalışmamızda CMV enfeksiyon sıklığı %67.3 bulunmuştur. Teira P. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CMV enfeksiyonu sıklığı bizim çalışmaya göre daha düşüktür (sırasıyla %30, %67.3). Bizim çalışmamızda CMV reaktivasyon riski yüksek olan grubun daha fazla olmasından kaynaklı nakil sonrası CMV enfeksiyon sıklığının daha fazla olduğunu düşünüyoruz. Bunun yanında takip süremizin uzun olması (yaklaşık 5 yıl) da CMV insidansını etkilemektedir. Sousa H. ve arkadaşları, bizim çalışmamız gibi 5 yıllık retrospektif verilerini sunmuştur (481). Sousa H. ve arkadaşlarının

yaptığı çalışmadaki CMV enfeksiyonu sıklığı bizim çalışmamız ile benzerdir (sırasıyla %60.3, %67.3) (481). Türkiye'de Kadir Acar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 185 AHKHN yapılmış olgular yaklaşık 1 yıl süre ile takip edilmiş ve CMV reaktivasyonu oranı %24.9 saptanmıştır (482). Literatürde nakil sonrası bildirilen ortalama CMV reaktivasyon süreleri farklıdır. Teira P. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama CMV reaktivasyon süresi 41 gündür (1-362 gün) (476). Bu çalışmayla benzer şekilde başka iki çalışmada ortalama CMV reaktivasyon süresi 44 gün (30-100 gün) ve 45 gündür (33-68 gün) (483,484). Hindistan'da yapılan bir çalışmada CMV reaktivasyon süresi ortalama 118 gündür (28-943 gün) (485). Michelle K Yong. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama CMV reaktivasyon süresi 56 gün (45-79 gün) bulunmuştur (486). B George.ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama takip süresi 50 gündür (22-1978 gün) (473). Bizim çalışmamızda ise ortalama CMV reaktivasyon süresi 74.00 ± 149.25 gündür (Dağılım aralığı=7-1350). Sonuç olarak verilerimiz CMV reaktivasyonunun esas olarak nakil sonrasında ilk 100 günde ortaya çıktığını desteklemektedir. Literatürde tekrarlayıcı CMV enfeksiyonu sıklığı yaklaşık %40 olarak bildirilmiştir (487). Bizim çalışmamızda toplam 165 AHKHN olgusunun 49'unda CMV enfeksiyon sayısı birden fazla bulunmuştur. Sonuç olarak bizim çalışmamızda tekrarlayıcı CMV enfeksiyon sıklığı %29.6 bulunmuştur. CMV enfeksiyonu gözlenen olgularda ortalama enfeksiyon sayımız 1.68 ± 0.89 'dur (Dağılım aralığı=1-4). AHKHN sonrasında CMV hastalığı sıklığı serilerde farklılık göstermektedir. AHKHN olgularının %9'unda CMV hastalığı bildirilmiştir (487). van der Heiden P. ve arkadaşlarının yaptığı derlemede CMV seropozitif AHKHN alıcılarında preemptif antiviral tedaviye rağmen 1 yıllık CMV hastalığı insidansı %10 bulunmuştur (488). Michelle K Yong. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CMV hastalığı insidansı oldukça düşük (%4.5) saptanırken Huang XJ ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 1 yıllık insidans %32.54 olarak bildirilmiştir (486,489). B George. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama takip süresi 3.5 yıl olmakla beraber CMV hastalığı sıklığı %13 olarak bildirilmiştir (473). Takip süresi yaklaşık 5 yıl olan çalışmamızda 165 olgunun 31'inde (%18.8) CMV hastalığı gözlenmiştir. Uzun takip süresine rağmen çalışmamızda CMV hastalığı insidansı literatür verilerine göre yüksek değildir. Bunun nedenini oldukça hassas bir yöntemle CMV viremisini tespit edip uygun preemptif tedavi yapmamıza bağlıyoruz. AHKHN sonrasında CMV hastalığının sık tutulum yerleri pnömoni, GİS tutulumu, hepatit, retinit, ensefalit ve kemik iliği baskılanmasıdır. 131 AHKHN yapılmış olguyu içeren bir çalışmada 1 yıllık toplam CMV hastalığı sıklığı %32.54 olması yanında CMV pnömoni sıklığı %21.35 ve CMV enterit sıklığı %6.87 bulunmuştur (489). María Suárez-Lledó. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CMV hastalığı sıklığı %9 olarak

bildirilmekle beraber tüm olguların GİS tutulumundan oluştuğu belirtilmiştir (487). B George. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CMV hastalık sıklığı %13 olmakla beraber CMV GİS tutulum sıklığı %5.45, CMV pnömonisi %1.9 ve CMV GİS+pnömoni birlikteliği %0.32 olarak bildirilmiştir (473). Michael Boeckh ve arkadaşlarının yaptığı çalışma bizim çalışma ile benzer takip süresine sahip olup (ortanca 4.9 yıl) CMV hastalığı sıklığı %17.8 saptanmıştır (%6.85'inde pnömoni, %6.85'inde GİS tutulumu, %2'sinde sinüs hastalığı, %1.36'sında pnömoni+GİS tutulumu, graft yetersizliği %0.68) (371). Çalışmamızda toplam CMV hastalığı %18.8 olup Michael Boeckh. ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile benzer takip süresi ve benzer CMV hastalığı insidansına sahiptir (371). Olgularımızın %7.27'sinde GİS tutulumu, %6.66'sında pnömoni, %1.8'inde GİS tutulumu+pnömoni birlikteliği, %1.2'sinde hemorajik sistit, %0.6'sında karaciğer tutulumu, %0.6'sında pnömoni+GİS+karaciğer tutulumu, %0.6'sında GİS+cilt tutulumu saptanmıştır. Günümüzde preemtif gansiklovir tedavisinin yaygın kullanımı sonucunda 100 günden sonra ortaya çıkan CMV enfeksiyonu (geç CMV enfeksiyonu) önemli bir sorun haline gelmiştir (238). 101 olguyu içeren bir çalışmada kümülatif geç CMV enfeksiyonu sıklığı %53 bulunmuştur (490). E Ozdemir. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AHKHN sonrasında ortanca 14 aylık takip süresinde geç CMV enfeksiyonu sıklığı %31.2 saptanmıştır (491). Ortalama 5 yıllık takip süresi olan çalışmamızda geç CMV enfeksiyonu sıklığı %25.5'dir (371).

Fungal enfeksiyonlar, AHKHN sonrasında ortaya çıkan oportunistik enfeksiyonlar olup morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. İFİ olgularımız kanıtlı, olası ve şüpheli İFİ olarak üçe ayrılmıştır. Şüpheli İFİ olan olgular da dahil edildiği zaman 5 yıllık takip süremizde ortalama İFİ insidansı %58.8'dir (97 olgu). İFİ bildirilen 97 olgunun 5'i (%5.1) kanıtlı, 26'sı (%26.8) olası ve 66'sı (%68) şüpheli İFİ olarak değerlendirilmiştir. Nicole Harrison. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 242 olgunun 28'inde (%11.6) olası+kanıtlı İFİ gelişmiştir (492). Nicole Harrison. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada İFİ türleri içinde en sık İA (n=18), takiben invazif kandidiyazis (n=7) ve PCP (n=3) takip etmektedir (492). 12 yıllık tek merkez verisinde AHKHN yapılan 408 olgunun 92'sinde (%22.5) olası+kanıtlı İFİ gelişmiştir (493). Bizim çalışmamızda literatür ile benzer şekilde olası+kanıtlı İFİ olgularının sıklığı %18.8'dir (n=31). Kanıtlı İFİ olgularımızın 2'sinde Candida ve 3'ünde Aspergilloz türleri saptanmıştır. Olası İFİ olgularımızın hepsinde (n=26) fungal enfeksiyon türü Aspergilloz olarak saptanmıştır.

Çalışmamızın en önemli amacı AHKHN yapılmış olgularımızda CMV enfeksiyonunu retrospektif olarak taramanın yanında CMV enfeksiyonu ile nakil sonrasındaki seyir

arasındaki ilişkiyi belirlemektir. CMV enfeksiyonu olan (n=111) ve olmayan olgularımız (n=54) klinik ve laboratuvar özellikler açısından karşılaştırılmıştır. 5 yıllık retrospektif bir çalışmada CMV enfeksiyonu olan ve olmayan AHKHN yapılmış olgular arasında hasta yaşı ve cinsiyeti açısından önemli bir fark bulunmamıştır (481). Kadir Acar ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada da hasta yaşı ve cinsiyeti açısından her iki grup arasında bir fark gözlenmemiştir (482). E Ozdemir ve arkadaşlarının çalışmasında hasta yaşı, hasta cinsiyeti, verici yaşı, verici cinsiyeti açısından CMV enfeksiyonu olan ve olmayan grup arasında istatistiksel bir fark görülmemiştir (491). Başka çalışmalarda da hasta yaşı ve cinsiyeti gruplar arasında anlamlı bir fark göstermemiştir (473,494). B George ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada CMV enfeksiyonu olan ve olmayan gruplar arasında nakil sırasındaki hasta yaşı ve hasta cinsiyeti açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (495). 82 AHKN olgusunu içeren bir çalışmada diğer çalışmalarla benzer şekilde hasta cinsiyeti açısından fark olmamasına rağmen literatürden farklı olarak CMV reaktivasyonu olan grupta hasta yaşı diğer gruba göre anlamlı yüksek bulunmuştur (sırasıyla 47.03 ± 13.29 , 38.74 ± 13.29 ; $p=0.011$) (496). Çalışmamızda CMV enfeksiyonu olan grupla olmayan olgular arasında hasta yaşı ve cinsiyeti, nakil sırasındaki hasta yaşı, verici yaşı ve cinsiyeti açısından anlamlı bir fark görülmemiştir. Bazı çalışmalarda CMV reaktivasyonu üzerine kök hücre kaynağının etkisi araştırılmıştır (473,481,494,495). 3 kök hücre kaynağının (periferik kök hücre, kemik iliği, kord kanı) CMV enfeksiyonu üzerine etkisini araştıran çalışmalar, kök hücre kaynağının anlamlı bir etkisi olmadığını göstermiştir (473,481,495). Tek bir çalışmada, HLA tam uyumlu kardeş vericilerden nakil sonrasında kök hücre kaynağının CMV reaktivasyonu üzerine etkisi olduğunu göstermiştir (497). Yi-Chang Liu. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kök hücre kaynağının (periferik kan, kemik iliği) CMV enfeksiyonu üzerine herhangi bir etkisi görülmemiştir (494). Bu çalışma ile benzer bir şekilde çalışmamızda CMV enfeksiyonu olan ve olmayan olgular arasında kök hücre kaynağı (periferik kan, kemik iliği) açısından herhangi bir fark bulunmamıştır. Çalışmalarda CMV enfeksiyonu olan ve olmayan olgular arasında HR açısından (MA, İYHR) anlamlı bir fark gözlenmemiştir (481,494,495). Hirohisa Nakamae ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 2489 MA HR kullanılan ve 537 MA olmayan HR uygulanan olgular arasında CMV enfeksiyon sıklığı açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir (498). Fakat aynı çalışmada MA HR uygulanmayan nakil hastalarında ciddi CMV enfeksiyonu riski daha düşük bulunmuştur (498). Marty FM ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MA HR uygulanan olgularda CMV reaktivasyonu daha yüksek bulunmuştur (366). Bununla benzer şekilde L.Cohen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MA HR, CMV reaktivasyonu için anlamlı bir risk faktörü olarak bildirilmiştir (499). Tek bir

çalışmada CMV reaktivasyonu olmayan grupta MA HR sıklığı daha yüksek bulunmuştur (496). Çalışmamızda HR tipi (MA, İYHR) açısından CMV enfeksiyonu olan ve olmayan olgular arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Çalışmalarda alıcı ve vericinin serolojik durumunun, CMV reaktivasyonu açısından önemli olduğu gösterilmiştir. Çok geniş olgu serisini içeren çalışmalarda (olgu sayısı>26000) verici-/alıcı+, verici+/alıcı+, verici+/alıcı- ve alıcı-/verici- olgular için CMV reaktivasyon oranları sırasıyla %32-33, %28-32, %9-11 ve %2-4 bulunmuştur (475,476). Büyük olgu serisini içeren bazı çalışmalarda verici-/alıcı+ olgular verici+/alıcı+ grupla karşılaştırıldığında CMV reaktivasyon prevalansı rölatif yüksek bulunmuştur (475,500,501). Bu çalışmalardan farklı olarak B.George ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada alıcı ve verici seropozitifliği ve CMV durumunun (alıcı-/verici-, alıcı-/verici+, alıcı+/verici-, alıcı+/verici+) CMV reaktivasyonu üzerine bir etkisi olmadığı gösterilmiştir (495). Hsin Chen Lin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada CMV reaktivasyonu olan ve olmayan olgular arasında nakil öncesi CMV durumu (alıcı-/verici-, alıcı-/verici+, alıcı+/verici-, alıcı+/verici+) açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (496). H. Sousa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada alıcı seropozitifliği CMV enfeksiyonu olan olgularda anlamlı olarak yüksek bulunmasına rağmen verici seropozitifliğinin herhangi bir etkisi görülmemiştir (481). Aynı çalışmada verici/alıcı CMV durumu incelendiği zaman CMV enfeksiyonu olan olgularda verici-/alıcı+ ve verici+/alıcı+ olan olgular anlamlı olarak yüksektir (481). Bizim çalışmamızda nakil öncesi hastada ve vericide CMV IgG pozitifliği, alıcı/verici nakil öncesindeki CMV durumu açısından CMV enfeksiyonu olan ve olmayan olgular arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmalarda ATG kullanımının CMV reaktivasyonu üzerine etkileri farklılıklar göstermektedir. Bazı çalışmalarda CMV olguları ile CMV olmayan olgular arasında nakil öncesindeki ATG kullanım sıklığı açısından anlamlı bir fark görülmemiştir (473,482,495). Hsin Chen Lin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada CMV reaktivasyonu olan grupta ATG kullanım sıklığı, CMV reaktivasyonu olmayan gruba göre daha fazla olmasına rağmen istatistiksel anlamlı bir fark gözlenmemiştir (496). Yi-Chang Liu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ATG içeren HR, CMV enfeksiyonu gelişme riskini arttırmıştır (494). Bizim çalışmamızda CMV enfeksiyonu olan ve olmayan grup arasında ATG kullanım sıklığı açısından anlamlı bir fark görülmemiştir. Bunun yanında çalışmamızda her iki grup arasında postCY kullanımı açısından da anlamlı bir fark saptanmamıştır. Yi-Chang Liu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CD34+ kök hücre miktarı CMV enfeksiyonu ile ilişkili bulunmamıştır (494). Bununla birlikte L Cohen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada CD34+ kök hücre miktarı ile CMV enfeksiyonu arasında ilişkili bulunmamıştır (499). Çalışmamızda literatür verileri ile uyumlu şekilde CMV enfeksiyonu olan ve olmayan

grup arasında CD34+ kök hücre miktarı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bazı çalışmalarda GVHH profilaksisi ile CMV reaktivasyonu arasında bir ilişki gösterilmemiştir (473,499). Bu çalışmalardan farklı olarak B George ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada GVHH profilaksisi olarak MTX+CSA kullanımının CMV reaktivasyon riskini arttırdığı bildirilmiştir (495). Bizim çalışmamızda GVHH profilaksisi, CMV enfeksiyonu olan ve olmayan olgular arasında anlamlı bir fark göstermemiştir. L Cohen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada CMV enfeksiyonu olan grupta olmayan grupla karşılaştırıldığında HCT-CI skoru>2 olan olguların sıklığı anlamlı olarak düşük saptanmıştır (sırasıyla %9, %30) (499). Bizim çalışmamızda CMV enfeksiyonu olan grup ile olmayan grup arasında ortanca HCT-CI ve HCT-CI skor dağılımı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Kadir Acar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada CMV reaktivasyonu ile nötrofil ve trombosit engraftman süreleri arasında bir ilişki saptanmamıştır (482). Çalışmamızda bu veri ile benzer şekilde CMV enfeksiyonu olan ve olmayan olgular arasında nötrofil ve trombosit engraftman süreleri açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Çalışmamızda CMV enfeksiyonu olan ve olmayan olgular arasında ABO kan grubu uyumu, VOH varlığı ve VOH tedavisi açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu parametreler ile ilgili literatürde bir bulguya rastlanmamıştır. Çalışmamızda CMV enfeksiyonu olan nakilli olgularda VOH profilaksisi (defibrotid) oranı, CMV enfeksiyonu olmayan gruba göre anlamlı yüksek saptanmıştır (sırasıyla %48.6, %29.6). Bu parametre ile de ilgili literatürde bir bulguya rastlanmamıştır. VOH profilaksisinde defibrotid kullanımının doku hasarını azaltarak akut GVHH riskini azaltabildiğini destekleyen kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır (502). Çalışmamızda VOH profilaksisi VOH riski yüksek olan gruba uygulanmaktadır. VOH riski yüksek olan grupta indirekt olarak akut GVHH riskinin de yüksek olduğu, o nedenle VOH profilaksisi olarak defibrotid kullanılan yüksek riskli grubun dolaylı olarak CMV reaktivasyonu ile ilişkili olabileceğini düşünüyoruz. Literatürde neredeyse tüm çalışmalarda akut ve kronik GVHH, CMV reaktivasyonu için önemli risk faktörleridir (473,494,495,499,503). L Cohen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada akut GVHH (herhangi bir grade), CMV enfeksiyonu ile ilişkili bulunmasına rağmen grade 3-4 akut GVHH bir risk faktörü olarak tanımlanmamıştır (499). Bu çalışmanın bulgusundan farklı olarak başka bir çalışmada $\geq$ grade 3 akut GVHH varlığı, CMV reaktivasyonu ile ilişkili bulunmuştur (496). Sousa H. ve arkadaşlarının yaptığı uzun takip süreli çalışmada literatür verilerinden farklı olarak CMV enfeksiyonu ile akut GVHH arasında ilişki bulunmamıştır (481). Çalışmamızda CMV enfeksiyonu olan AHKHN tanılı olgularda akut GVHH sıklığı, diğer grupla karşılaştırıldığı zaman anlamlı yüksek bulunmuştur (sırasıyla %53.2, %11.1). Çalışmamızda CMV enfeksiyonu olan grup ile olmayan grup karşılaştırıldığında akut GVHH

derecelendirme (grade) açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Dziedzic M. ve arkadaşlarının derlemesinde kronik GVHH'nın CMV reaktivasyonu için önemli bir risk olduğu bildirilmiştir (238,503). Frans M Verduyn Lunel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CMV enfeksiyonunun kronik GVHH'nı tetiklediği bildirilmiştir (504). Sousa H. ve arkadaşlarının yaptığı uzun takip süreli çalışmada literatür verilerinden farklı olarak CMV enfeksiyonu ile kronik GVHH arasında ilişki bulunmamıştır (481). Ayrıca, Frans M Verduyn Lunel ve arkadaşları, aktif CMV enfeksiyonu ile kronik GVHH arasında bir ilişki saptamamıştır (504). Uzun takip süreli olan çalışmamızda CMV enfeksiyonu olan olgularda kronik GVHH sıklığı anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (sırasıyla %53.2; %16.7). Çalışmamızda CMV enfeksiyonu olan grup ile olmayan grup karşılaştırıldığında global kronik GVHH şiddeti (hafif, orta, ağır) açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Kadir Acar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise grade 3 akut GVHH ve diffüz kronik GVHH olgularında CMV reaktivasyonu daha sıktır (482). Michelle K Yong ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CMV reaktivasyonu, İFİ için bağımsız bir risk faktörüdür (486). Çalışmamızda CMV enfeksiyonu olan nakilli hastalarda İFİ oranı diğer grupla kıyaslandığında anlamlı yüksek bulunmuştur (sırasıyla %72.1, %31.5). Çalışmamızda CMV enfeksiyonu olan ve olmayan grup arasında İFİ gruplandırması (şüpheli, olası, kanıtlı) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Yi-Chang Liu ve arkadaşlarının çalışmasında CMV enfeksiyonunun 100 günlük yaşamı etkilemediğini bildirilmiştir (494). Bizim çalışmamızda ise CMV enfeksiyonu olmayan grupta yüzüncü gün mortalite, olan gruba göre anlamlı yüksek saptanmıştır (sırasıyla %20.4, %8.1; $p=0.024$). Sousa H. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CMV enfeksiyonu olan grupta ölüm riskinin yüksek olduğu ve OS'ın belirgin azaldığı gösterilmiştir (481). Ortanca takip süresi 45 ay olan bir çalışmada CMV reaktivasyonu kötü OS ile ilişkili bulunmuştur (505). Bununla beraber ortanca takip süresi 43 ay olan başka bir çalışmada CMV reaktivasyonu olan grupta OS daha kısa bulunmuştur (473). Frans M Verduyn Lunel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada aktif CMV enfeksiyonu ile OS ilişkili bulunmamıştır (504). A Humar. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CMV antijenemisinin bir yıllık mortaliteyi arttırmasına rağmen aktif CMV hastalığının mortaliteyi etkilemediği vurgulanmıştır (506). Bizim çalışmamızda CMV enfeksiyonu olan ve olmayan grup arasında ölüm oranı, ölüm nedeni ve nakil sonrası OS açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. CMV enfeksiyonunun relaps üzerine etkisini araştıran çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiştir. CMV reaktivasyonunun doğal öldürücü veya T hücrelerini stimüle ederek GVT etkisine neden olduğu ve lösemiye karşı koruduğu bildirilmiştir (505). Frans M Verduyn Lunel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada aktif CMV enfeksiyonu ile PFS ilişkili bulunmamıştır (504).

Takenaka K. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CMV reaktivasyonunun AML'de relaps insidansını azaltmasına rağmen ALL, KML, MDS'da relaps üzerine etkisi olmadığı bildirilmiştir (362). Heterojen bir topluluğu içeren serimizde CMV enfeksiyonu olan ve olmayan olgular arasında relaps ve nakil sonrası PFS açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda CMV hastalığının (n=31) AHKHN olgularında klinik seyir üzerine etkisi araştırılmıştır. Literatürde CMV hastalığının AHKHN alıcılarına etkisini araştıran kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Yi-Chang Liu ve arkadaşları, CMV hastalığı için potansiyel riskleri araştırmıştır (494). Bu çalışmada tek değişkenli analizde, sadece grade II-IV akut GVHH, CMV hastalığı gelişimi için artmış risk oluşturmuştur (494). Hasta yaşı, cinsiyeti, kök hücre kaynağı, hastalık durumu, alternatif verici, TBI içeren rejim, İYHR, ATG içeren rejim, gansiklovir profilaksisi ve CD34+ hücre sayımı CMV hastalığı ile ilişkili bulunmamıştır (494). J L Piñana ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ATG kullanımı, CMV hastalığı ile ilişkili bulunmamıştır (507). Çalışmamızda CMV hastalığı olan ile hastalığı olmayan grup arasında hasta yaşı, nakil yaşı, verici yaşı, hasta cinsiyeti, verici cinsiyeti, CD34 hücre miktarı, kök hücre kaynağı, HR tipi (MA, İYHR), ATG içeren rejim varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Yi-Chang Liu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 100.günde CMV hastalığı insidansı, grade II-IV akut GVHH'nda grade 0-I akut GVHH'na kıyasla anlamlı yüksek saptanmıştır (sırasıyla %17.1, %1.3) (494). Bazı çalışmalarda akraba dışı verici veya HLA tam uyumlu olmayan vericiden yapılan nakillerin CMV hastalığı riskini arttırdığı bildirilmiştir (498,507,508). GVHH, CMV hastalığı riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur (498,507,508). Xiao-jun Huang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tek değişkenli analizde CMV hastalığı, akraba dışı verici, grade II-IV akut GVHH, kronik GVHH varlığı, anti-lenfosit globulin ve yüksek doz metilprednizolon kullanımı ile ilişkili bulunmuştur (489). Çalışmamızda literatür verileri ile benzer şekilde CMV hastalığı olan AHKHN tanılı olgularda akut ve kronik GVHH sıklığı, diğer grupla karşılaştırıldığı zaman anlamlı yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda, CMV hastalığı ile akut GVHH derecelendirme (grade) ve global kronik GVHH şiddeti (hafif, orta, ağır) arasında bir ilişki bulunmamıştır. Özellikle seropozitif alıcılar (CMV IgG pozitif) için verici seropozitifliğinin etkisi tartışmalıdır. Bizim çalışmamızda nakil öncesi hastada ve vericide CMV IgG pozitifliği, alıcı/verici nakil öncesindeki CMV durumu açısından CMV hastalığı olan ve olmayan olgular arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmamızda, CMV hastalığı olan ve olmayan olgular arasında HCT-CI, HCT-CI skor dağılımı, nötrofil ve trombosit engraftman süreleri, ABO kan

grubu uyumu, postCY kullanımı açısından anlamlı bir fark görülmemiştir. A Humar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada aktif CMV hastalığının bir yıllık mortaliteyi etkilemediği vurgulanmıştır (506). Yi-Chang Liu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CMV hastalığının 100.günden önce sağkalım dezavantajına neden olduğu ve OS üzerine olumsuz etkisi olduğu gösterilmiştir (494). Çalışmamızda, CMV hastalığı olan ve olmayan grup arasında yüzüncü gün mortalite, ölüm ve relaps oranı, nakil sonrası OS ve nakil sonrası PFS açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Pavankumar Reddy Varanasi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, CMV spesifik CD8+ T hücrelerinin, AHKHN sonrasında 1, 2 ve 5 yıllık relaps insidansını azalttığı gösterilmiştir (509). Çalışmamızda ölüm nedenlerine bakıldığında zaman CMV hastalığı olan grupta relaps ilişkili ölüm oranı diğer gruba göre daha düşük ve NİM oranı diğer gruba göre yüksek olma eğilimindedir (sırasıyla %10, %31.3 ve %90, %68.7). CMV hastalığı ile ölüm ilişkisinin sadece fatal pnömoni gibi CMV virüsünün direkt etkisinden olmayıp virüsün immünmodülatuar etkisinden kaynaklı geç bakteriyel ve fungal enfeksiyonlara yatkınlık sonucunda da ortaya çıkabileceğini düşünmekteyiz. Ji-min Shi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CMV hastalığı, AHKHN sonrası geç dönemde İFİ için risk artışına neden olmuştur (493). CMV hastalığı olan nakilli hastalarda İFİ oranı diğer grupla kıyaslandığında anlamlı yüksek bulunmuştur (sırasıyla %90.3, %51.5). CMV hastalığı olan ve olmayan grup arasında İFİ gruplandırması (şüpheli, olası, kanıtlı) açısından istatistiksel anlamlı fark görülmemesine rağmen CMV hastalığı olan grupta kanıtlı İFİ sıklığı %10.7 iken CMV hastalığı olmayan grupta %2.9 saptanmıştır.

Çalışmamızda, AHKHN olgularında geç CMV enfeksiyonunun (n=42) klinik seyir üzerine etkisi de araştırılmıştır. Preemptif gansiklovir tedavisinin yaygın kullanımından sonra 100 günden sonra ortaya çıkan CMV enfeksiyonu önemli bir problem halini almıştır (490). Geç CMV enfeksiyonu riski merkezler arasında farklılık göstermektedir. Bunun nedeni hasta ve verici seçimi, kök hücre kaynağı, GVHH profilaksisi ve tedavisi, HR'nı içeren nakil modalitelerindeki merkeze özgü tercihlerdir. AHKHN sonrasında geç CMV enfeksiyonu ile ilgili az sayıda çalışma yapılmıştır. Yuki Asano-Mori ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hasta yaşı, hasta cinsiyeti, hastalık riski, kök hücre kaynağı, verici tipi, TBI kullanımı, verici CMV seropozitifliği, geç CMV enfeksiyonu için risk faktörü değildir (490). Bu çalışmada tek değişkenli analizde alıcı CMV seropozitifliği, alemtuzumab kullanımı, öncesinde CMV antijenemi varlığı, gansiklovir kullanım öyküsü, kronik GVHH gelişimi, ≥ 0.5 mg/kg/gün sistemik kortikosteroid kullanımı, geç CMV enfeksiyonu için risk faktörleri olarak bildirilmiştir (490). Başka bir çalışmada tek değişkenli analizde hasta yaşı, hasta cinsiyeti,

kök hücre kaynağı, engraftmana geçen süre, HR (MA, İYHR), TBI, CMV tedavisi, kortikosteroid kullanımı, geç CMV enfeksiyonu ile ilişkili bulunmamıştır (510). Çalışmamızda geç CMV enfeksiyonu olan grup ile enfeksiyonu olmayan grup arasında hasta yaşı, nakil yaşı, verici yaşı, hasta cinsiyeti, verici cinsiyeti, HCT-CI, HCT-CI skoru dağılımı, CD34 hücre miktarı, nötrofil ve trombosit engraftman süreleri, kök hücre kaynağı, HR, ATG içeren rejim varlığı, postCY kullanımı, ABO uyumu, VOH profilaksisi açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Rowe J ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak ATG kullanımını geç CMV enfeksiyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (510). Bu çalışmada ayrıca erken CMV enfeksiyonu öyküsü, altta yatan hastalığın lenfoma olması, tam uyumlu akraba dışı verici varlığı geç CMV enfeksiyonu ile ilişkili bulunmuştur (510). E Ozdemir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hasta yaşı ve cinsiyeti, verici yaşı ve cinsiyeti, kök hücre kaynağı, geç CMV enfeksiyonu ile ilişkili bulunmamıştır (491). Aynı çalışmada lenfoid malignitelerde miyeloid malignitelerle karşılaştırıldığında geç CMV enfeksiyonu riski yüksek bulunmuştur (491). Bununla beraber bu çalışmada akraba dışı vericiden ve HLA kısmi uyumlu akrabadan nakil olan olgularda geç CMV enfeksiyonu riski HLA tam uyumlu akrabadan nakil olanlara göre daha yüksek bulunmuştur (491). E Ozdemir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada vericinin CMV açısından seronegatif olmasının CMV seropozitif alıcılar için geç CMV enfeksiyonu açısından risk oluşturduğu bildirilmiştir (491). Aynı çalışmada akut GVHH öyküsü, grade II-IV akut GVHH varlığı ve 100.günde lenfopeni varlığı ve kronik GVHH gelişimi geç CMV enfeksiyonu için risk faktörleri olarak belirlenmiştir. Rowe J ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada verici CMV seropozitifliğinin geç CMV enfeksiyonuna karşı koruyucu olma eğilimi yarattığı ve CMV verici-/alıcı+ olmasının ve hipogamaglobulineminin geç CMV enfeksiyonu için risk faktörleri olduğu gösterilmiştir (510). Rowe J ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diğer

çalışmalardan farklı olarak kronik GVHH gelişen olgularda tek değişkenli analizde geç CMV enfeksiyonu riskinin azaldığı bildirilmiştir (510). Çalışmamızda diğer iki çalışmadan farklı olarak nakil öncesi hastada ve vericide CMV IgG pozitifliği, alıcı ve vericinin CMV durumu geç CMV enfeksiyonu için önemli bulunmamıştır. Çalışmamızda geç CMV enfeksiyonu olan AHKHN tanılı olgularda akut GVHH sıklığı, diğer grupla karşılaştırıldığı zaman anlamlı yüksek bulunmuştur (sırasıyla %54.8, %34.1). Ayrıca CMV enfeksiyonu olan olgularda kronik GVHH sıklığı da anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (sırasıyla %78.6; %28.5). Çalışmamızda, geç CMV enfeksiyonu ile akut GVHH derecelendirme (grade) ve global kronik GVHH şiddeti (hafif, orta, ağır) arasında bir ilişki

bulunmamıştır. Geç CMV enfeksiyonunun 100 günden fazla hayatta kalan AHKHN alıcılarında ortaya çıkması ile paralel bir bulgu olarak çalışmamızda geç CMV enfeksiyonu olan grupta yüzüncü gün mortalite oranı anlamlı düşük saptanmıştır. 269 AHKHN olgusunun katıldığı bir çalışmada tek değişkenli analizde geç CMV enfeksiyonunun nakil sonrasında ilk 3 yılda artmış relaps dışı mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (491). Rowe J ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada geç CMV enfeksiyonunun ölüm riskinde 4.8 kat artışa neden olduğu gösterilmiştir (510). Bizim çalışmamızda CMV enfeksiyonu olan ve olmayan olgular arasında ölüm oranı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Buna rağmen geç CMV enfeksiyonu olan grubumuzda nakil sonrasında OS, diğer gruba göre düşük olma eğilimindedir. CMV enfeksiyonu ile relaps ilişkisini araştıran çalışmalar olmasına karşın geç CMV enfeksiyonu ile relaps ilişkisini araştıran bir literatüre rastlanmamıştır. Çalışmamızda CMV olan ve olmayan olgular arasında relaps oranı ve nakil sonrası PFS açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Çalışmalarda CMV reaktivasyonu ve hastalığının geç başlangıçlı İFİ ile ilişkisi gösterilmiştir (486,493). Geç CMV enfeksiyonu olan nakilli olgularımızda İFİ oranı diğer grupla kıyaslandığında anlamlı yüksek bulunmuştur (sırasıyla %76.2, %52.8). Ayrıca geç CMV enfeksiyonu olan ve olmayan grup arasında İFİ gruplandırması (şüpheli, olası, kanıtlı) açısından karşılaştırma yapıldığı zaman geç CMV enfeksiyonu olan olgularda kanıtlı İFİ insidansı anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (sırasıyla %12.5, %1.5).

Uzun takip süresi olan çalışmamızda önemli bir komplikasyon olan akut GVHH'nin AHKHN üzerine etkileri araştırılmıştır. Akut GVHH'nin AHKHN sonrasında en ciddi komplikasyonların başında geldiği ve tüm dünyada AHKHN alıcılarında mortalitenin ana nedeni olduğu bilinmektedir (215). Retrospektif oldukça büyük bir çalışmada (3191 HLA tam uyumlu kardeş, 2370 akraba dışı vericiden nakil) akut GVHH için risk faktörleri ve akut GVHH'nin AHKHN sonrasında sağkalım üzerine etkisi araştırılmıştır (215). Bazı çalışmalarda kök hücre kaynağının (periferik kan, kemik iliği) AHKHN üzerine etkileri araştırılmıştır (444,445,448,450,511–518). Çoğu çalışma periferik kök hücre ile kronik GVHH ilişkisini ortaya koyarken birkaç çalışmada periferik kök hücrenin akut GVHH insidansını arttırdığı saptanmıştır (444,511). Bizim çalışmamızda akut GVHH ile kök hücre kaynağı arasında bir ilişki bulunmamıştır. Birçok çalışmada akut ve kronik GVHH üzerine HR yoğunluğunun etkisi araştırılmıştır (517–519). Çalışmamızda önceki çalışmalara benzer şekilde MA HR'nin akut GVHH riskini arttığı gösterilmiştir. Bir çalışmada kadın vericiden erkek alıcıya nakil, kadın vericilerin parite durumu ve ileri alıcı yaşı, HLA uyumlu kardeşten nakil olan ağır AA ve lösemi hastaları için önemli risk faktörleri olarak bildirilmiştir (522).

Başka bir çalışmada alıcı ve verici yaşı ve cinsiyet uyumsuzluğu akut GVHH ile ilişkili bulunmamıştır (215). Fakat aynı çalışmada kadın vericiden nakil olan erkek alıcılarda grade III-IV akut GVHH riskinin arttığı, kötü sağkalım ile ilişkili olduğu ve artmış NİM ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (215). Bizim çalışmamızda akut GVHH olan ve olmayan olgular arasında hasta yaşı, verici yaşı ve nakil yaşı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Jagasia M. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CMV serolojik durumu ve akut GVHH arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (215). Bu çalışmada akraba dışı vericiden nakil yapılan olgularda verici veya alıcıdaki CMV seropozitifliği akut GVHH insidansı üzerine etkili bulunmamıştır (215). Bu bulgular önceki çalışma sonuçları ile tutarlıdır (523,524). Bizim çalışmamızda literatürü destekler şekilde akut GVHH olan ve olmayan grup arasında nakil öncesi hasta ve vericide CMV IgG pozitifliği ve alıcı/verici nakil öncesindeki CMV durumu açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Jagasia M. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada akraba dışı vericiden nakil olan grupta HLA uyumsuzluk derecesinin akut GVHH ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir (215). Nakil öncesi komorbiditelerin akut GVHH insidansı ve ciddiyetini etkilediği düşünülmektedir. 2985 olguyu içeren bir çalışmada akut GVHH insidansı ve ciddiyetinin yüksek HCT-CI skoru ile artış gösterdiği bildirilmiştir (525). Bizim çalışmamızda ise akut GVHH olan grupta HCT-CI ve HCT-CI skor dağılımı akut GVHH olmayan gruptan farklı bulunmamıştır. Nötrofil ve trombosit engraftman süresinin kök hücre kaynağı, graft içeriği ve HR tipi multipl değişkenlerden etkilendiği bilinmektedir (526). Çalışmamızda akut GVHH ile engraftman süreleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. A Bacigalupo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada çok değişkenli analizde ABO uyumunun akut GVHH ile ilişkili en önemli faktör olduğu, minor kan grubu uyumsuzluğunun ABO kan grubu uyumu olan ve major kan grubu uyumsuzluğu olan gruba kıyasla yüksek akut GVHH ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (527). Bu çalışmadan farklı olarak bizim çalışmamızda akut GVHH olan ve olmayan grup arasında ABO kan grubu uyumunun önemli olmadığı gösterilmiştir. Jagasia M. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, HLA tam uyumlu kardeş vericiden AHKHN uygulanan olgularda TAK+MTX ile yapılan GVHH profilaksisi sonrasında CSA+MTX ile karşılaştırıldığında akut GVHH riskinin arttığı gösterilmiştir (215). Heterojen hasta popülasyonunu içeren çalışmamızda GVHH profilaksisi ile akut GVHH gelişimi arasında bir ilişki saptanmamıştır. Kısıtlı sayıda yapılan çalışmalarda CD34+ kök hücre miktarı ile akut GVHH arasında ilişki bulunmuştur (220,528). Bu çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda akut GVHH olan ve olmayan olgular arasında CD34+kök hücre miktarı açısından bir fark saptanmamıştır. Finke J ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ATG kullanımının akut GVHH insidansını azalttığı gösterilmiştir (235). Kröger N. ve

arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada HLA tam uyumlu kardeşten yapılan AHKHN'nde ATG profilaksisinin akut GVHH üzerine bir etkisi olmadığı gösterilmiştir (430). Bizim çalışmamızda akut GVHH olan ve olmayan grup arasında ATG kullanımı açısından bir fark gözlenmemiştir. Bir çalışmada kısmi uyumlu vericiden AHKHN yapılan AML olgularında postCY kullanımı ile akraba dışı vericiden AHKHN yapılan AML grubuna göre daha düşük akut ve kronik GVHH olduğu gösterilmiştir (529). Heterojen bir popülasyonu içeren çalışmamızda verici tipleri çeşitli olup az sayıda olguya postCY kullanılmıştır (529). Akut GVHH olan grupla olmayan grup karşılaştırıldığında postCY açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Özellikle ciddi akut GVHH ve onun tedavisi (özellikle yüksek doz glikokortikoid) sonucunda immün rekonstitüsyon gecikerek nakil sonrasında enfeksiyon artışı görülür. Türk popülasyonunda yapılan bir çalışmada akut GVHH tanılı olgularda CMV enfeksiyonu anlamlı yüksek saptanmıştır (482). Çalışmamızda akut GVHH varlığında CMV enfeksiyonu ve CMV hastalığı oranları anlamlı bir şekilde artmıştır (sırasıyla %90.8, %52; %32.3, %10). Bunun yanında akut GVHH olan grupta CMV enfeksiyon sayısı, olmayan gruba göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (sırasıyla 1.85 ± 0.94 , 1.5 ± 0.8). Bundan yola çıkarak akut GVHH'nin tekrarlayıcı CMV enfeksiyonu ile ilişkili olduğu söylenebilir. Her iki grup arasında CMV ortaya çıkma zamanı açısından anlamlı bir fark görülmemiştir. Takahiro Fukuda ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ciddi akut GVHH'nin İFİ için primer risk faktörü olduğu bildirilmiştir (530). Çalışmamızda akut GVHH olan grupta İFİ sıklığı belirgin yüksek saptanmıştır (sırasıyla %81.5, %44). Çalışmamızda akut GVHH grubunda VOH profilaksisinde defibrotid kullanım oranı diğer gruba göre yüksek saptanmıştır (sırasıyla %60, %31). VOH profilaksisinde defibrotid kullanımının doku hasarını azaltarak akut GVHH riskini azaltabildiğini destekleyen kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır (502). Çalışmamızda VOH profilaksisi VOH riski yüksek olan gruba uygulanmaktadır. VOH riski yüksek olan grupta indirekt olarak akut GVHH riskinin de yüksek olduğu, o nedenle VOH profilaksisi olarak defibrotid kullanılan yüksek riskli grubun dolaylı olarak akut GVHH gelişim riski yüksek olan grupla ilişkili olabileceğini düşünüyoruz. Çalışmamızda akut GVHH olan ve olmayan olgular arasında VOH sıklığı açısından anlamlı bir fark yoktur. Akut GVHH'nin önemli bir nakil sonrası komplikasyon olduğu, relaps dışı mortalite ve azalmış yaşam kalitesi ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır (531). Bir çalışmada grade II-IV akut GVHH'nin OS ve PFS üzerine olumsuz etkisi olduğu gösterilmiştir (532). Çalışmamızda akut GVHH ile yüzüncü gün mortalite arasında bir ilişki bulunmamıştır. Çalışmamızda akut GVHH olan grupta nakil sonrası OS daha kısa bulunmuştur (sırasıyla ortalama 30.57 ± 4.19 ay; %95 CI:8.25-25.74 ve 64.03 ± 5.26 ay; %95 CI:20.15-45.15). Sağkalımın daha kısa olması ile paralel bir bulgu olarak

akut GVHH olan grupta takip süresi daha kısa bulunmuştur. Akut GVHH tanılı olgularda ölüm oranı %67.7 iken, akut GVHH olmayan grupta %43 olup istatistiksel olarak anlamlıdır. Ölüm oranı ve sağkalım üzerine olan bulgular literatürle benzerdir. Çalışmamızda yakın zamanda yayınlanan bir makale ile uyumlu olarak akut GVHH olan AHKHN olgularında PFS, akut GVHH ile komplike olmayan olgulara göre belirgin kısa bulunmuştur (532). Çalışmalarda öncesinde akut GVHH varlığının kronik GVHH için önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (470,533) . Çalışmamızda literatürü destekler şekilde akut GVHH olan olgularda kronik GVHH sıklığı, akut GVHH olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksektir (%52.3, %34). Çalışmamızda akut GVHH olan grup ile olmayan grup karşılaştırıldığında global kronik GVHH şiddeti (hafif, orta, ağır) açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Kronik GVHH, AHKHN sonrasında morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. Kronik GVHH, öncesinde akut GVHH olan olgularda ortaya çıkabildiği gibi akut GVHH öyküsü olmayan olgularda de novo hastalık olarak da görülebilir. Uzun takip süresi olan çalışmamızda önemli bir komplikasyon olan kronik GVHH'nın AHKHN üzerine etkileri araştırılmıştır. Çalışmalarda kronik GVHH için major risk faktörleri arasında HLA uyumsuzluk derecesinin yüksek olması, verici ve/veya alıcı yaşının ileri olması, verici ve alıcıda cinsiyet uyumsuzluğu olması (erkek vericiye kadın alıcıdan nakil), vericinin alloimmünizasyonu (gebelik ve transfüzyon öyküsü), kök hücre kaynağı (kemik iliği veya kord kanı yerine periferik kök hücre kullanımı), öncesinde akut GVHH varlığı, DLI kullanımı, öncesinde splenektomi varlığı, CMV seropozitifliği (verici ve/veya alıcı) ve verici EBV seropozitifliği sayılmaktadır (534,535). 551 AHKHN olgusunda yapılan retrospektif bir çalışmada kronik GVHH için risk faktörleri araştırılmıştır. Bu çalışmada 34 değişken analiz edilmiştir. İleri alıcı yaşı, öncesinde akut GVHH varlığı, erkek alıcıda kadın verici, KML tanısı, kronik GVHH gelişimi için önemli risk faktörleri olarak bildirilmiştir (466). Bu çalışmada yukarıda bahsedilen risk faktörlerinden hiçbirisi olmayan, 1, 2, 3 ve 4 faktör olanlarda 5 yıllık kronik GVHH insidansı %9, %29, %53, %68 ve %75 olarak bildirilmiştir (466). 116 ardışık HLA tam uyumlu vericiden periferik kökenli AHKHN olgusunu içeren başka bir çalışmada kronik GVHH insidansı %57 bildirilmiştir (536). Bu çalışmada MTX ve TAK ile yapılan GVHH profilaksisi, kronik GVHH riskinde azalma ile ilişkili bulunmuştur. Öncesinde akut GVHH olması, kronik GVHH ile ilişkili bulunan önemli bir faktördür (536). Çalışmamızda kronik GVHH olan grup ile olmayan grup karşılaştırıldığında hasta yaşı, nakil yaşı, hasta cinsiyeti açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Çalışmamızda literatür ile

uyumlu olarak kronik GVHH grubunda vericilerin kadın olma sıklığı diğer gruba göre anlamlı yüksektir (sırasıyla %51.5, %33). Çalışmamızda literatürden farklı olarak alıcı ve vericideki CMV IgG pozitifliği, alıcı/vericideki CMV durumu ve kök hücre kaynağı ile kronik GVHH arasında ilişki bulunmamıştır. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak kronik GVHH olgularında öncesinde akut GVHH sıklığı, kronik GVHH olmayan gruba göre yüksek saptanmıştır. Akut GVHH derecelendirilmesi (grade) açısından her 2 grup arasında bir fark gözlenmemiştir. 2937 olgu serisini içeren bir çalışmada ABO kan grubu uyumu ile kronik GVHH arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (533). Çalışmamızda literatürü destekler şekilde kronik GVHH olan ve olmayan olgular arasında ABO uyumu açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ozawa S ve arkadaşlarının akraba dışı nakil olan olgulara yaptığı çalışmada GVHH profilaksisi olarak CSA+MTX ile TAK+MTX karşılaştırıldığında kronik GVHH insidansı üzerine birbirlerinden üstün olmadıkları bildirilmiştir (533). Çalışmamızda verilerimiz bu bulguyu destekler tarzdadır. Kronik GVHH olan ve olmayan olgular karşılaştırıldığında GVHH profilaksisi açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Hemen hemen tüm çalışmalarda kronik GVHH, AHKHN sonrasında CMV enfeksiyonu için major risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (178,365,367,537–539). Çalışmamızda kronik GVHH varlığında CMV enfeksiyonu, CMV viremi ve CMV hastalığı oranları anlamlı bir şekilde artmıştır. Ayrıca kronik GVHH olan grupta CMV viremi+hastalığı birlikteliği, olmayan gruba göre anlamlı yüksektir. Ayrıca bir çalışmada kronik GVHH olgularında tekrarlayıcı CMV enfeksiyonu riskinin de arttığı gösterilmiştir (473). Bu çalışmayı destekler şekilde çalışmamızda kronik GVHH olan grupta CMV enfeksiyon sayısı, olmayan gruba göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (sırasıyla 1.93 ± 0.99 , 1.4 ± 0.66). Çalışmalarda geç CMV enfeksiyonu için major risk faktörleri arasında kronik GVHH bulunmaktadır (490,491). Çalışmamızda kronik GVHH olgularımızda geç CMV enfeksiyonu sıklığı, olmayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. Çalışmamızda kronik GVHH olan grupta CMV ortaya çıkma zamanı, kronik GVHH olmayan gruba göre anlamlı uzundur (sırasıyla 107.4 ± 198.6 gün, 36.09 ± 20.38 gün). Bundan yola çıkarak kronik GVHH'nın özellikle geç CMV enfeksiyonunda artışa neden olduğu söylenebilir. Çalışmalarda kronik GVHH'nın İFİ için risk faktörü olduğu ve İFİ için artmış mortaliteye neden olduğu bildirilmiştir (493,540). Çalışmamızda kronik GVHH olan grupta İFİ sıklığı, olmayan gruba göre yüksek olma eğilimindedir. ATG ve postCY tedavisinin kronik GVHH insidansını azalttığına dair çalışmalar vardır (430,529,541,542). Çalışmamızda kronik GVHH olan ve olmayan olgular arasında ATG ve postCY kullanım oranı açısından fark bulunmamıştır. ATG kullanımının kronik GVHH üzerine etkili bulunmamasını heterojen bir popülasyon olmasına ve verici

tipinin değişken olmasına bağlıyoruz. PostCY kullanan olgu sayısının oldukça az olması, kronik GVHH zerine etkisini net değerlendirememize neden olmuştur. Matthias Grube ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HR'nin (MA, İYHR) kronik GVHH zerine etkisi bulunmamıştır(543). Çalışmamızda literatür verisi ile uyumlu şekilde kronik GVHH olan ve olmayan olgular arasında HR açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. 181 olguyu içeren retrospektif bir analiz, HLA tam uyumlu kardeş vericiden MA HR ardından periferik kök hücre nakli yapılan olgularda C34 sayısı $>8 \times 10^6/\text{kg}$ olmasının klinik olarak yaygın kronik GVHH olasılığını 2 kat arttırdığını göstermiştir (544). Başka alışmalar da periferik kök hücre naklinde kronik GVHH ile CD34 sayısındaki ilişkiyi göstermiştir (536,545). Bu çalışmalarda ortanca CD34 sayısı 3 ile $8 \times 10^6/\text{kg}$ arasında değişmektedir. Kemik iliği nakli sonrasında CD34 hücre sayısı ile kronik GVHH arasında herhangi bir korelasyon bildirilmemiştir. Çalışmamızda kronik GVHH olan ve olmayan olgularında ortalama CD34+ kök hücre sayısı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Çalışmamızda kronik GVHH olan grubun nötrofil ve trombosit engraftman süresi, olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde kısa bulunmuştur. Literatürde bunu detekleyen bir çalışmada hızlı nötrofil ve trombosit engraftmanının kronik GVHH riskini arttırdığına dair bir çalışma bulunmaktadır (546). Grafttaki T hücre içeriğinin fazla olmasının hem engraftman süresini kısaltıp hem kronik GVHH riskini arttırdığını düşünüyoruz. Çalışmamızda başka parametreler ile de kronik GVHH'nın ilişkisi bakılmıştır. Kronik GVHH olan ve olmayan olgular arasında VOH insidansı, VOH profilaksisi, VOH tedavisi, HCT-CI, HCT-CI skor dağılımı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Przepiorka D ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yüksek riskli kronik GVHH (rneğin trombosit $<100000/\text{mm}^3$) artmış mortalite ve tedavi başarısızlığı (rneğin relaps veya relaps olmadan ölüm) ile ilişkili bulunmuştur (536). Başka bir çalışmada ise kronik GVHH'nın OS'ı iyileştirip, relaps oranını azalttığı ve relaps dışı mortaliteyi arttırmadığı gösterilmiştir (532). Bu alışmada OS'da iyileşme, kronik GVHH'nın GVT etkinliği ile açıklanmıştır (532). Oldukça büyük bir olgu serisini içeren bir çalışmada (2937 hasta) sınırlı veya yaygın kronik GVHH'nda kümülatif relaps insidansı, kronik GVHH olmayan gruba göre anlamlı yüksek saptanmıştır (533). Çalışmamızda kronik GVHH olan ve olmayan grup arasında ölüm oranı, ölüm nedeni ve relaps oranı açısından fark bulunmamıştır. Bunun yanında kronik GVHH varlığında yüzüncü gün mortalite oranı, olmayan gruba göre belirgin düşüktür (sırasıyla %1.5, %19.6). Çalışmamızda kronik GVHH olan ve olmayan olgular arasında OS ve PFS benzer bulunmuştur.

İFİ, AHKHN sonrasında morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. Çalışmamızda İFİ varlığının AHKHN sonrasındaki etkisi araştırılmıştır. Nicole Harrison ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kadın cinsiyet İFİ için risk faktörü olarak saptanmıştır (492). E Ozyilmaz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yaş, cinsiyet, infüze edilen C34+ miktarı ve akut GVHH insidansı açısından İFİ olan ve olmayan olgular arasında fark saptanmamıştır (547). Aynı çalışmada, İFİ tanılı olgularda nötrofil ve trombosit engraftman süresinde uzama ve VOH insidansında artış saptanmıştır (547). Çalışmamızda, İFİ olan ve olmayan olgular arasında hasta yaşı ve cinsiyeti, verici yaşı ve cinsiyeti, nakil yaşı, nötrofil ve trombosit engraftman zamanı, VOH insidansı, VOH profilaksisi ve VOH tedavisi açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. E Ozyilmaz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan farklı olarak çalışmamızda nakil sonrasında İFİ gelişen grupta diğer grupla karşılaştırıldığında nakil sırasındaki CD34+ hücre miktarı daha yüksek bulunmuştur (547). 12 yıllık merkez deneyimini sunan Ji-min Shi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada İFİ olan ve olmayan grup arasında ATG kullanımı ve kök hücre kaynağı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (493). Nicole Harrison ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada verici tipi, HR ve kök hücre kaynağı, İFİ ile ilişkili bulunmamıştır (492). Çalışmamızda İFİ olan olgular ile olmayan olgular arasında ATG kullanımı ve postCY açısından fark saptanmamıştır. Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak İFİ olan grupta kök hücre kaynağı olarak periferik kök hücre kullanımı anlamlı yüksek bulunmuştur. Ayrıca İFİ olan grupta olmayan grup ile karşılaştırıldığında MA HR kullanım oranı anlamlı yüksektir. Bir çalışmada çok değişkenli analizde hastalık durumu, yüksek HCT-CI ile akut GVHH kombine edildiğinde AHKHN sonrasında İFİ gelişimi için bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur (548). Sonuç olarak bu çalışmada yüksek HCT-CI skoru, İFİ gelişimini öngördüren bir faktör olarak kabul edilmiştir (548). Çalışmamızda İFİ olan ve olmayan olgular arasında HCT-CI ve HCT-CI skoru dağılımı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ayrıca gruplar arasında ABO uyumu açısından da anlamlı bir fark saptanmamıştır. CMV enfeksiyonu, humoral ve hücrel bağışıklığı baskılaması yanında lenfosit ve monositlerde metabolik bozukluk sonucunda sitokin yanıtını olumsuz etkileyerek İFİ riskinde artışa neden olur. Bunun yanında antijen-spesifik sitotoksik T lenfosit fonksiyonunu baskılar, gastrointestinal mukoza hasarı ile mantarların kolonizasyonunu sağlar. Ayrıca CMV enfeksiyonu tedavisinde kullanılan gansiklovir uzamış nötropeniye neden olur. Tüm bu etkiler sonucunda CMV enfeksiyonu, İFİ için önemli bir risk faktörüdür (540). Michelle K.Yong ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CMV alıcı/verici serolojik durumu, İFİ ile ilişkili bulunmamıştır (486). Çalışmamızda alıcı ve verici CMV IgG pozitifliği, alıcı/vericideki CMV durumu, İFİ ile ilişkili bulunmamıştır.

Çalışmamızda İFİ varlığında CMV enfeksiyonu, viremi ve hastalığı oranları anlamlı bir şekilde artmıştır. İFİ olan grupta, CMV viremi+hastalığı birlikteliği İFİ olmayan gruba göre anlamlı yüksektir. Ayrıca, İFİ olan olgularda geç CMV enfeksiyonu sıklığı olmayan gruba göre yüksek bulunmuştur. İFİ olan grupta CMV enfeksiyonu sayısı, İFİ olmayan gruba göre anlamlı yüksektir. İFİ tekrarlayıcı CMV enfeksiyonu için riskli bulunmuştur. Bazı çalışmalarda İFİ için diğer risk faktörleri arasında akut ve kronik GVHH bildirilmiştir (540). Nicole Harrison ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada akut ve kronik GVHH'nın, İFİ için risk faktörü olmadığı bildirilmiştir (492). Aynı çalışmada yoğun GVHH tedavisinin İFİ için önemli risk faktörü olduğu bildirilmiştir. E Ozyilmaz ve arkadaşlarının çalışmasında İFİ olan ve olmayan olgular arasında akut GVHH insidansı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (547). Çalışmamızda İFİ olgularında akut GVHH sıklığı, olmayan gruba göre anlamlı yüksek saptanmıştır. İFİ grubunda kronik GVHH sıklığı, İFİ olmayan gruba göre yüksek olma eğilimindedir. İFİ olan ve olmayan olgularımız arasında akut GVHH derecelendirme (grade) ve global kronik GVHH şiddeti (hafif, orta, ağır) arasında bir ilişki bulunmamıştır. Nicole Harrison ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada İFİ varlığı, artmış mortalite oranı ile ilişkili bulunmuştur (492). Aynı çalışmada İFİ tanılı olguların Yoğun Bakım Üniteleri'ne başvurusunun daha sık olduğu görülmüştür (492). Ji-min Shi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada İFİ ilişkili mortalite %53.26 olmakla beraber İFİ gelişen olgularda 12 yıllık OS, İFİ ile komplike olmayan olgulara göre anlamlı kısa bulunmuştur (493). Çalışmamızda İFİ olan ve olmayan olgular arasında yüzüncü gün mortalite ve nüks oranı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Fakat İFİ olan grupta ölüm oranı, olmayan gruba göre anlamlı derecede yüksektir. Ölüm nedenlerine bakıldığında İFİ olan grupta NİM oranı yüksek olma eğilimindedir. Ayrıca İFİ olan grupta nakil sonrası OS ve PFS anlamlı olarak kısa bulunmuştur. Bu bulgularla paralel olarak İFİ grubunda takip süresi diğer gruba göre anlamlı kısa saptanmıştır.

AHKHN sonrasında 100 günlük mortalite %6-11 arasında değişmektedir (440). AHKHN sonrasında erken ve geç dönem mortalite nedenleri arasında en sık relaps bulunmaktadır. Uzun süreli yaşam, yaş, tanı, hastalık evresi ve verici tipi de dahil birçok faktöre bağlı değişmektedir (440). Oldukça heterojen hasta popülasyonunu içeren çalışmamızda literatür verisi ile benzer şekilde 100 günlük mortalite %12.1 olarak saptanmıştır. HR ve alternatif verici seçimindeki değişiklikler sonucunda zaman içinde AHKHN'nde belirgin gelişmeler olmuştur. 5 yıllık OS ve PFS oranları sırasıyla %30-65 ve %37-60'a ulaşmıştır (549-551). Literatürle uyumlu şekilde ortalama takip süresi 5 yıl olan

çalışmamızda 5 yılda olguların %47.3'ü hayattadır. Olgularımızda 5 yılda relaps oranı oldukça düşüktür (%25.5'dir).

Çalışmamızda 'Kaplan-Meier' analizi kullanılarak nakil öncesi CMV serolojik durumunun, CMV enfeksiyonunun, CMV hastalığının, CMV enfeksiyon grubunun (CMV olmayan, tek başına viremi, viremi+hastalık olan), akut GVHH, akut GVHH derecelendirme (grade), kronik GVHH, global kronik GVHH şiddeti (hafif, orta, ağır), İFİ, İFİ grubu (yok, şüpheli, olası, kanıtlı), HCT-CI, HR (MA, İYHR) ve kök hücre kaynağının nakil sonrası OS ve PFS üzerine etkileri hesaplanmıştır. AHKHN olan olgularda CMV enfeksiyonunun AHKHN sonrasında OS ve PFS üzerine etkilerini araştıran çalışmalar farklı sonuçlar bildirmiştir (504,505). Çalışmaların çoğunluğunda CMV enfeksiyonu varlığında kötü OS bildirilmiştir (505). A Humar. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CMV antijenemisinin bir yıllık mortaliteyi arttırmasına rağmen aktif CMV hastalığının mortaliteyi etkilemediği vurgulanmıştır (506). Çalışmamızda Frans M Verduyn Lunel ve arkadaşlarının çalışmasındaki gibi CMV enfeksiyonu ile OS arasında ilişki bulunmamıştır (504). CMV enfeksiyonunun relaps üzerine etkisini araştıran çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiştir (362,504,505). CMV reaktivasyonunun doğal öldürücü veya T hücrelerini stimüle ederek GVT etkisine neden olduğu ve lösemiye karşı koruduğu bildirilmiştir (505). Başka bir çalışmada aktif CMV enfeksiyonu relaps ile ilişkili bulunmamıştır (504). Bir çalışmada CMV reaktivasyonunun AML'de relaps insidansını azaltmasına rağmen ALL, KML, MDS'da relaps üzerine etkisi olmadığı bildirilmiştir (362). Çalışmamızda CMV enfeksiyonu olan ve olmayan olgular arasında PFS açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Literatürde CMV hastalığının OS ve PFS üzerine etkileri araştırılmıştır (494,506,509). Bir çalışmada aktif CMV hastalığının bir yıllık mortaliteyi etkilemediği vurgulanmıştır (506). Başka bir çalışmada CMV hastalığının 100.günden önce sağkalım dezavantajına neden olduğu ve OS üzerine olumsuz etkisi olduğu gösterilmiştir (494) . Pavankumar Reddy Varanasi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, CMV spesifik CD8+ T hücrelerinin, AHKHN sonrasında 1, 2 ve 5 yıllık relaps insidansını azalttığı gösterilmiştir (509). Çalışmamızda, CMV hastalığı olan grupta OS ve PFS olmayan gruba göre daha kısa olmasına rağmen istatistiksel bir fark saptanmamıştır. EBMT verisi, de novo akut lösemide AHKHN sonrasında verici ve/veya alıcıda CMV seropozitifliğinin 2 yıllık PFS ve OS oranını azalttığını göstermiştir (475). Bizim çalışmamızda ise alıcı ve vericide CMV seropozitifliğinin OS ve PFS üzerine etkisi görülmemiştir. CMV enfeksiyonu grubunda olgular enfeksiyonu olmayan, tek başına viremisi olan ve viremi+hastalığı olanlar şeklinde 3'e ayrılıp OS ve PFS verisine bakılmıştır. CMV

viremi+ hastalığı birlikte olan grupta OS ve PFS diğer gruplara göre daha kısa olmasına rağmen istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır. Akut GVHH'nın önemli bir nakil sonrası komplikasyon olduğu ve relaps dışı mortalite ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır (531). Bir çalışmada grade II-IV akut GVHH'nin OS ve PFS üzerine olumsuz etkisi olduğu gösterilmiştir (532). Çalışmamızda literatür verileri ile uyumlu olarak akut GVHH olan grupta nakil sonrası OS daha kısa bulunmuştur. Ayrıca çalışmamızda yakın zamanda yayınlanan bir makale ile uyumlu olarak akut GVHH'nin PFS'ı olumsuz etkilediği gösterilmiştir (532). Akut GVHH grubunda olan olgular akut GVHH olmayan, grade I ve grade II-IV akut GVHH olan grup olarak 3'e ayrıldığı zaman akut GVHH ile komplike olmayan olgularda OS ve PFS daha uzun bulunmuştur. Przepiorka D ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yüksek riskli kronik GVHH, artmış mortalite ve tedavi başarısızlığı (relaps veya relaps olmadan ölüm) ile ilişkili bulunmuştur (536). Başka bir çalışmada ise kronik GVHH'nın OS'ı iyileştirip, relaps oranını azalttığı ve relaps dışı mortaliteyi arttırmadığı gösterilmiştir (532). Bu çalışmada OS'da iyileşme, kronik GVHH'nın GVT etkinliği ile açıklanmıştır (532). Oldukça büyük bir olgu serisini içeren bir çalışmada (2937 hasta) kronik GVHH'nda kümülatif relaps insidansı kronik GVHH olmayan gruba göre anlamlı yüksek saptanmıştır (533). Çalışmamızda kronik GVHH olan ve olmayan olgular arasında OS ve PFS benzer bulunmuştur. Kronik GVHH global ciddiye değerlendirilmesine göre olgular kronik GVHH olmayan, hafif, orta ve ağır kronik GVHH olanlar olarak 4'e ayrıldığı zaman ağır kronik GVHH olan grupta OS ve PFS daha düşük olmasına rağmen istatistiksel bir fark saptanmamıştır. Çalışmalarda İFİ gelişen olgularda OS, İFİ gelişmeyen olgulara göre anlamlı kısa saptanmıştır (492,493). Çalışmamızda İFİ olan grupta nakil sonrası OS ve PFS anlamlı olarak kısa bulunmuştur. 1521 olguyu içeren 9 randomize çalışmayı içeren veriye göre hematolojik maligniteli hastalarda kök hücre kaynağı OS ve PFS'ı etkilememektedir (512). Çalışmamızda literatür verisi ile uyumlu olarak periferik kök hücre ile kemik iliği nakli olan ve olmayan olgular arasında OS ve PFS açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. AHKHN planlanan olgularda mortalite riskini öngörmek için çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir. En sık kullanılan skorlama sistemi HCT-CI'dir. HCT-CI skoru 0, 1, 2, 3 olduğunda 2 yıllık nakil ilişkili mortalite sırasıyla %9, %14, %27 ve %41 bulunmuştur (159). HCT komorbidite skoru ≥ 4 olan hastalarda ise 2 yıllık nakil ilişkili mortalite %43 bulunmuştur (159). Bizim çalışmamızda HCT-CI skoru ≥ 4 olanlarda OS ve PFS, HCT-CI skoru < 4 olan gruba göre daha kısa olmasına rağmen istatistiksel bir fark saptanmamıştır. AHKHN seyrinde HR etkisini, MA ile İYHR etkinliği ve toksisitesini birebir karşılaştırmak güçtür. Çünkü randomize klinik deneme veya diğer iyi kontrollü çalışmalar azdır. 272 AML veya MDS olgusunu içeren çok merkezli bir faz

3 çalışmasında İYHR ile kıyaslandığı zaman MA HR ile daha az relaps görülmesine rağmen her iki kolda OS benzer bulunmuştur (94). MA HR sonrasında İYHR ile karşılaştırıldığında relapssız sağkalım daha iyi olmasına rağmen (sırasıyla %68, %47) NİM daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla %16, %4). Bu çalışmada İYHR ile MA HR arasında 18.ayda OS benzerdir (94). Çalışmamızda MA HR ile İYHR kullanılan olgular arasında OS ve PFS açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Sonuç olarak çalışmamızda, CMV enfeksiyonu olan AHKHN tanılı olgularda CMV enfeksiyonu olmayan grupla karşılaştırıldığı zaman akut ve kronik GVHH sıklığı, VOH profilaksisi oranı, İFİ oranı anlamlı yüksek ve yüzüncü gün mortalite oranı anlamlı düşük saptanmıştır. CMV hastalığı olan AHKHN tanılı olgularda akut ve kronik GVHH sıklığı, İFİ oranı anlamlı yüksek saptanmıştır. CMV hastalığı olan nakilli olgularda VOH profilaksi oranı, hastalığı olmayan gruba kıyasla yüksek olma eğilimindedir. Ölüm nedenlerine bakıldığı zaman CMV hastalığı olan grupta relaps ilişkili ölüm oranı diğer gruba göre daha düşük ve NİM oranı diğer gruba göre yüksek olma eğilimindedir. Geç CMV enfeksiyonu olan grupta nakil sonrasında OS, geç CMV enfeksiyonu olmayan gruba göre düşük olma eğilimindedir. Geç CMV enfeksiyonu olan AHKHN tanılı olgularda akut GVHH sıklığı, kronik GVHH sıklığı ve İFİ oranı belirgin yüksektir. Ayrıca geç CMV enfeksiyonu olan ve olmayan grup arasında İFİ gruplandırması (şüpheli, olası, kanıtli) açısından karşılaştırma yapıldığı zaman geç CMV enfeksiyonu olan olgularda kanıtli İFİ insidansı anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Geç CMV enfeksiyonu olan grupta yüzüncü gün mortalite oranı anlamlı düşük saptanmıştır. Çalışmamızda akut GVHH olan grupta CMV enfeksiyonu, CMV hastalığı, tekrarlayıcı CMV enfeksiyon sıklığı, İFİ sıklığı, kronik GVHH sıklığı, akut GVHH olmayan gruba göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Akut GVHH olgularımızda nakil sonrası OS ve PFS daha kısa ve ölüm oranı daha yüksektir. Çalışmamızda akut GVHH olan grupta MA rejim sıklığı, akut GVHH olmayan gruba göre anlamlı yüksektir. Akut GVHH grubunda VOH profilaksisinde defibrotid kullanım oranı diğer gruba göre belirgin yüksektir. Çalışmamızda kronik GVHH olan grupta CMV enfeksiyonu, CMV viremi, CMV hastalığı, CMV viremi+hastalığı birlikteliği, geç CMV enfeksiyonu, tekrarlayıcı CMV enfeksiyon sıklığı, akut GVHH sıklığı, kronik GVHH olmayan gruba göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Ayrıca kronik GVHH olgularımızda CMV ortaya çıkma zamanı, kronik GVHH olmayan gruba göre anlamlı uzundur. Kronik GVHH olan grubun nötrofil ve trombosit engraftman süresi, kronik GVHH olmayan gruba göre anlamlı kısa saptanmıştır. Kronik GVHH varlığında yüzüncü gün mortalite oranı, olmayan gruba göre belirgin düşüktür. Kronik GVHH grubunda vericilerin

kadın olma sıklığı diğer gruba göre anlamlı yüksektir. Kronik GVHH olan grupta İFİ sıklığı, olmayan gruba göre yüksek olma eğilimindedir. Çalışmamızda İFİ olan grupta CMV enfeksiyonu, CMV viremi, CMV hastalığı, tekrarlayıcı CMV enfeksiyon sıklığı, geç CMV enfeksiyonu, CMV viremi+hastalığı birlikteliği, akut GVHH sıklığı, İFİ olmayan gruba göre anlamlı yüksektir. İFİ grubunda kronik GVHH sıklığı, İFİ olmayan gruba göre yüksek olma eğilimindedir. Nakil sonrasında İFİ gelişen grupta diğer grupla karşılaştırıldığında nakil sırasındaki CD34+ hücre miktarı daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca İFİ olan grupta MA HR kullanım oranı anlamlı yüksektir. İFİ olan grupta nakil sonrası OS ve PFS anlamlı olarak kısa ve ölüm oranı anlamlı yüksek bulunmuştur. Ölüm nedenlerine bakıldığında İFİ olan grupta NİM oranı yüksek olma eğilimindedir.

AHKHN, malign hastalıklar (örn.lösemi, lenfoma) benign hastalıklarda (örn.hemoglobinopatiler) kür potansiyeli olabilen bir tedavi şeklidir. AHKHN sonrasında İFİ ve CMV enfeksiyonunu içeren oportunistik enfeksiyonlar, akut ve kronik GVHH, alıcının hayat kalitesini bozmakla beraber mortal olabilen komplikasyonlardır. Yaş, coğrafik bölge ve sosyoekonomik faktörlere bağlı olarak CMV seroprevalansı %50-90 arasında değişmektedir. AHKHN sonrasında CMV enfeksiyonu, kısa dönem ve uzun dönem sonuçları etkileyen en önemli patojenlerden biridir. Günümüzde genel kabul gören görüş, AHKHN sonrasında CMV hastalığını önlemek için CMV monitörizasyonu yapıp preemptif tedavi uygulamaktır. Merkezimizde oldukça hassas moleküler metod ile CMV reaktivasyon takibi yapılmakta ve preemptif tedavi uygulanmaktadır. Preemptif tedavide kullanılan ilaçlarının toksik etkileri olduğu unutulmamalıdır. Gansiklovir tedavisinin profilaktik kullanımı artmış miyelosüpresyon riski nedeni ile genel olarak önerilmemektedir. Preemptif gansiklovir tedavisinin yaygın kullanımı sonucunda CMV hastalığının AHKHN'nden 100 gün sonrasında (geç CMV enfeksiyonu) önemli bir problem olarak devam edebileceği bilinmektedir. Geç CMV enfeksiyonu ile ilişkili risk faktörleri arasında kronik GVHH, yüksek doz steroid, yoğun immün baskılanma olduğu bilinmektedir. Bu risk faktörlerinin varlığında 100 günden sonrasında da CMV monitörizasyonu yapılmaktadır. Uzun takip süreli çalışmamızda geç CMV enfeksiyonu ve CMV hastalığı sıklığımız literatürdeki bazı çalışmalardan daha düşüktür. Bizim bulgularımız, preemptif tedavi ile beraber uzamış CMV antijen takibinin yapılmasının geç CMV enfeksiyonu ve fatal CMV hastalığını azalttığını düşündürmektedir. Son çalışmalar, düşük seviyede CMV viremisini tespit eden duyarlılığı yüksek tanısal ölçümlere ve preemptif tedavinin yaygın kullanımına rağmen, CMV reaktivasyonunun İFİ ile ilişkili olduğunu ve relaps dışı mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğunu ortaya

çıkarmıştır. Sonuç olarak, CMV enfeksiyonunun CMV hastalığı veya geç CMV enfeksiyonu gibi direkt etkileri dışında dolaylı olarak bakteriyel veya fungal enfeksiyon riskini arttırdığı veya gansiklovir ilişkili nötropeniye neden olduğu bilinmektedir. CMV enfeksiyonunun nakil sonrasında İFİ riskini arttırmasındaki net mekanizma bilinmemekle beraber immünomodülatör etkisinden ortaya çıktığına inanılmaktadır. Sonuç olarak etkin ve güvenilir profilaktik tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır. Antiviral tedavi ile plaseboyu karşılaştıran 14 çalışmada antiviral profilaksinin CMV enfeksiyonu, CMV hastalığı ve preemptif tedaviyi azaltmasına rağmen hiçbirinin toplam mortaliteyi etkilemediği gösterilmiştir (552). Bunun tek istisnası, Faz 3 çalışmada letermovirin profilaktik kullanımının mortaliteyi azalttığının gösterilmesidir (552). Hangi hasta gruplarının antiviral profilaksiden en çok fayda gördüğü ek çalışmalarla araştırılmalıdır. Letermovir sadece AHKHN sonrasında CMV reaktivasyonu ve hastalığını önlemek için primer profilaksi amacı ile onay almıştır. Bu ilacın aktif CMV enfeksiyonu ve hastalığını tedavi etmek için onayı yoktur. CMV çeşitli uç organ hasarına neden olması dışında graft yetersizliği, akut veya kronik GVHH riskinde artışa neden olabilmektedir. GVHH ve CMV reaktivasyonunun patofizyolojik olarak birbirleri ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Akut GVHH, lenfoid mikroçevre üzerine hasar ile ilişkili olması yanında immün sistem rekonstitüsü üzerine etkilidir. Bunun sonucunda akut GVHH, CMV reaktivasyonuna neden olmaktadır. Çalışmamızda AHKHN sonrasında CMV enfeksiyonu, İFİ, akut ve kronik GVHH için risk faktörleri araştırılmıştır. Bu komplikasyonların AHKHN yapılan olgularda klinik seyir ve yaşam üzerine önemli etkileri olduğu ortaya çıkarılmıştır. Çalışmamızın gücü, rölatif olarak büyük bir olgu serisini içermesi, uzun takip süresinin olması ve merkezimizde AHKHN yapılan olgularda gerçek yaşam verisini sunmasıdır. AHKHN sonrasında İFİ ile ilişkili çalışmaların çoğunluğu olası ve kanıtlı İFİ olgularını içermektedir. Bu çalışmalarda genellikle şüpheli İFİ olguları dahil edilmediği için gerçek İFİ insidansını yansıtmamaktadır. Çalışmamızın diğer bir gücü olası ve kanıtlı olgular yanında şüpheli İFİ olgularını da içermesi ve AHKHN sonrasında gerçek insidansı ve klinik seyir üzerine etkiyi yansıtmasıdır. Çalışmamız, merkezimizde AHKHN olan olgularda akut ve kronik GVHH insidansı yanında klinik seyir üzerine etkisini araştırması açısından da önemlidir. Çalışmamızda, CMV enfeksiyonunun OS üzerine etkisi gösterilmemesine rağmen başlıca kronik GVHH'nı indükleyerek hayat kalitesini olumsuz etkilediği söylenebilir.

6. KAYNAKLAR

1. Weissman IL. Stem cells: Units of development, units of regeneration, and units in evolution. *Cell*. 2000;100(1):157–68.
2. Osgood EE, Riddle MC MT. Aplastic Anemia Treated With Daily Transfusions and Intravenous Marrow; Case Report. *Ann Intern Med*. 1939;13(2):357.
3. Thomas ED, Lochte HL, Lu WC, Ferrebee JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med*. 1957;257(11):491–6.
4. Dausset J. , Ivany D. IP. In Histocompatibility Testing. *Natl Acad Sci*. 1965;147.
5. Gatti RA, Meuwissen HJ, Allen HD, Hong R, Good RA. Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. *Lancet*. 1968;2(7583):1366–9.
6. Thomas ED, Storb R, Clift RA, Fefer A, Johnson FL, Neiman PE, et al. Bone-Marrow Transplantation (first of two parts). *New Engl J Med Seattle [Internet]*. 1975;292(16):832–43.
7. Hansen JA, Clift RA, Thomas ED, Buckner CD, Storb R, Giblett ER. Transplantation of Marrow from an Unrelated Donor to a Patient with Acute Leukemia. *N Engl J Med*. 1980;303(10):565–7.
8. O'reilly RJ, Dupont bo, Pahwa S, Grimes E, Smithwick EM, Pahwa R, et al. Reconstitution in Severe Combined Immunodeficiency by Transplantation of Marrow from an Unrelated Donor. *N Engl J Med*. 1977;297(24):1311–8.
9. Ljungman P, Griffiths P, Paya C. Definitions of Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Recipients. *Clin Infect Dis*. 2002;34(8):1094–7.
10. Cho SY, Lee DG, Kim HJ. Cytomegalovirus infections after hematopoietic stem cell transplantation: Current status and future immunotherapy. *Int J Mol Sci*. 2019;20(11).
11. Neiman P, Wasserman PB, Wentworth BB, Kao GF, Lerner KG, Storb R, et al. Interstitial pneumonia and cytomegalovirus infection as complications of human marrow transplantation. *Transplantation*. 1973;11(5):478–85.
12. Ljungman P. The role of cytomegalovirus serostatus on outcome of hematopoietic stem cell transplantation. *Curr Opin Hematol*. 2014;21(6):466–9.

13. Ringdén O, Erkers T, Aschan J, Garming-Legert K, Le Blanc K, Hägglund H, et al. A prospective randomized toxicity study to compare reduced-intensity and myeloablative conditioning in patients with myeloid leukaemia undergoing allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *J Intern Med.* 2013;274(2):153–62.
14. Schipanski D. Humanbiotechnology as Social Challenge. In: *Humanbiotechnology as Social Challenge.* 2016.
15. Haig DM. Haemopoietic stem cells and the development of the blood cell repertoire. *J Comp Pathol.* 1992;106(2):121–36.
16. Baum CM, Weissman IL, Tsukamoto AS, Buckle AM, Peault B. Isolation of a candidate human hematopoietic stem-cell population. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992;89(7):2804–8.
17. Polomeni A, Moreno E, Schulz-Kindermann F. Psychological morbidity and support. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies.* 2018. 221–227 p.
18. Goodman JW, Hodgson GS. Evidence for stem cells in the peripheral blood of mice. *Blood.* 1962;19:702–14.
19. Bregni M, Brando B. Circulation of CD34 Hematopoietic Stem Cells in the Peripheral Blood of High-Dose Cyclophosphamide-Treated Patients: Enhancement by Intravenous Recombinant Human Granulocyte-Macrop. 2014
20. Chao N, Schriber J, Grimes K, Long G, Negrin R, Raimondi C, et al. Granulocyte colony-stimulating factor “mobilized” peripheral blood progenitor cells accelerate granulocyte and platelet recovery after high-dose chemotherapy. *Blood.* 1993;81(8):2031–5.
21. Falzetti F, Aversa F, Minelli O, Tabilio A, Mendoza C. Spontaneous rupture of spleen during peripheral blood stem-cell mobilisation in a healthy donor Restoration of fertility by in-vitro spermatogenesis. 1999;353:1999.
22. Becker PS, Wagle M, Matous S, Swanson RS, Pihan G, Lowry PA, et al. Spontaneous splenic rupture following administration of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF): Occurrence in an allogeneic donor of peripheral blood stem cells. *Biol Blood Marrow Transplant.* 1997;3(1):45–9.

23. Duong HK, Savani BN, Copelan E, Devine S, Costa LJ, Wingard JR, et al. Peripheral blood progenitor cell mobilization for autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation: Guidelines from the american society for blood and marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(9):1262–73.
24. B. F, A. T, A. B, N.H. R, T. R, M.Y. S, et al. Long-term outcome and late effects in patients transplanted with mobilised blood or bone marrow: a randomised trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2010;11(4):331–8.
25. Arcese W, Rocha V, Labopin M, Sanz G, Iori AP, De Lima M, et al. Unrelated cord blood transplants in adults with hematologic malignancies. *Haematologica*. 2006;91(2):223–30.
26. Gluckman E, Broxmeyer HE, Auerbach AD, Friedman HS, Douglas GW, Devergie A, et al. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling. *Cell Ther Transplant*. 2010;2(7).
27. Ponce DM, Gonzales A, Lubin M, Castro-Malaspina H, Giralt S, Goldberg JD, et al. Graft-versus-Host Disease after Double-Unit Cord Blood Transplantation Has Unique Features and an Association with Engrafting Unit-to-Recipient HLA Match. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19(6):904–11.
28. Barker JN, Scaradavou A, Stevens CE. Combined effect of total nucleated cell dose and HLA match on transplantation outcome in 1061 cord blood recipients with hematologic malignancies. *Blood*. 2010;115(9):1843–9.
29. Oehler VG, Radich JP, Storer B, Blume KG, Chauncey T, Clift R, et al. Randomized trial of allogeneic related bone marrow transplantation versus peripheral blood stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005;11(2):85–92.
30. Park M, Seo JJ. Role of HLA in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Bone Marrow Res*. 2012;2012:1–7.
31. Little MT, Storb R. History of haematopoietic stem-cell transplantation. *Nat Rev Cancer*. 2002;2(3):231–8.
32. Barnes J.F DWH& L. What is the recovery factor in spleen? . *Nucleonics*. 1954;12:68–71.

33. Main JM, Prehn RT. Successful skin homografts after the administration of high dosage x radiation and homologous bone marrow. *J Natl Cancer Inst.* 1955;15(4):1023–9.
34. Trentin JJ. Mortality and Skin Transplantability in X-Irradiated Mice Receiving Isologous, Homologous or Heterologous Bone Marrow. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1956;92(4):688–93.
35. Ford CE, Hamerton JL, Barnes DWH, Loutit JF. Cytological identification of radiation-chimæras. *Nature.* 1956;177(4506):452–4.
36. Nowell PC, Cole LJ, Habermeyer JG, Roan PL. Growth and Continued Function of Rat Marrow Cells in X-radiated Mice. *Cancer Res.* 1956;16(3):258–61.
37. Thomas ED, Lochte HL, Cannon JH, Sahler OD, Ferrebee JW. Supralethal whole body irradiation and isologous marrow transplantation in man. *J Clin Invest.* 1959;38:1709–16.
38. Barnes DWH, Loutit JF. Treatment of Murine Leukaemia with X-Rays and Homologous Bone Marrow: II. *Br J Haematol.* 1957;3(3):241–52.
39. Mathé G, Amiel JL, Schwarzenberg L, Cattani A, Schneider M. Adoptive Immunotherapy of Acute Leukemia: Experimental and Clinical Results. *Cancer Res.* 1965;25:1525–31.
40. Jeanne Ross, Weill Peter R, David. Criticality Accidents in Vinca, Yugoslavia, and Oak Ridge, Tennessee Comparison of Radiation Injuries and Results of Therapy. *J Chem Inf Model.* 2006;53(9):1689–99.
41. McGovern JJ, Russell PS, Atkins L, Webster EW. Treatment of terminal leukemic relapse by total-body irradiation and intravenous infusion of stored autologous bone marrow obtained during remission. *N Engl J Med.* 1959;260(14):675–83.
42. Beilby JOW, Cade IS, Jelliffe AM, Parkin DM, Stewart JW. Prolonged survival of a bone-marrow graft resulting in a blood-group chimera. *Br Med J.* 1960;1(5166):96–9.
43. van Bekkum, D. W. ; de Vries MJ. Radiation Chimaeras. *Immunology.* 1968;155–6.
44. Santos GW. Busulfan (Bu) and cyclophosphamide (Cy) for marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1989;4(SUPPL. 1):236–9.

45. Cavins JA, Kasakura S, Thomas ED, Ferrebee JW. Recovery of lethally irradiated dogs following infusion of autologous marrow stored at low temperature in dimethylsulphoxide. *Blood*. 1962;20:730–4.
46. Thomas ED, Leblond R, Graham T, Storb R. Marrow Infusions in Dogs Given Midlethal or Lethal Irradiation. *Radiat Res*. 1970;41(1):113.
47. Storb R, Rudolph RH, Thomas ED. Marrow grafts between canine siblings matched by serotyping and mixed leukocyte culture. *J Clin Invest*. 1971;50(6):1272–5.
48. Epstein RB, Storb R, Clift RA, Thomas ED. Autologous Bone Marrow Grafts in Dogs Treated with Lethal Doses of Cyclophosphamide. *Cancer Res*. 1969;29(5):1072–5.
49. Storb R, Epstein RB, Rudolph RH, Thomas ED. Allogeneic canine bone marrow transplantation following cyclophosphamide. *Transplantation*. 1969;7(5):378–86.
50. Santos GW, Owens AH. Allogeneic marrow transplants in cyclophosphamide treated mice. *Transplant Proc*. 1969;1(1):44–6.
51. Storb R, Buckner CD, Dillingham LA, Thomas ED. Cyclophosphamide regimens in rhesus monkey with and without marrow infusion. *Cancer Res*. 1970;30(8):2195–203.
52. Epstein RB, Storb R, Ragde H, Thomas ED. Cytotoxic typing antisera for marrow grafting in littermate dogs. *Transplantation*. 1968;6(1):45–58.
53. Storb R, Epstein RB, Bryant J, Ragde H, Thomas ED. Marrow grafts by combined marrow and leukocyte infusions in unrelated dogs selected by histocompatibility typing. *Transplantation*. 1968;6(4):587–93.
54. Mannick JA, Lochte HL, Ashley CA, Thomas ED, Ferrebee JW. Autografts of bone marrow in dogs after lethal total-body radiation. *Blood*. 1960;15:255–66.
55. Thomas ED, Collins JA, Herman EC, Ferrebee JW. Marrow transplants in lethally irradiated dogs given methotrexate. *Blood*. 1962;19:217–28.
56. Storb R, Rudolph RH, Kolb HJ, Graham TC, Mickelson E, Erickson V, et al. Marrow grafts between dl-a-matched canine littermates. *Transplantation*. 1973;15(1):92–100.
57. Storb R, Prentice RL, Thomas ED. Treatment of aplastic anemia by marrow transplantation from HLA identical siblings. Prognostic factors associated with graft versus host disease and survival. *J Clin Invest*. 1977;59(4):625–32.

58. Storb R, Deeg HJ, Whitehead J, Appelbaum F, Beatty P, Bensinger W, et al. Methotrexate and Cyclosporine Compared with Cyclosporine Alone for Prophylaxis of Acute Graft versus Host Disease after Marrow Transplantation for Leukemia. *N Engl J Med*. 1986;314(12):729–35.
59. Ratanatharathorn V, Nash RA, Przepiorka D, Devine SM, Klein JL, Weisdorf D, et al. Phase III study comparing methotrexate and tacrolimus (prograf, FK506) with methotrexate and cyclosporine for graft-versus-host disease prophylaxis after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Blood*. 1998;92(7):2303–14.
60. Martin PJ, Hansen JA, Buckner CD, Sanders JE, Deeg HJ, Stewart P, et al. Effects of in vitro depletion of T cells in HLA-identical allogeneic marrow grafts. *Blood*. 1985;66(3):664–72.
61. Marmont AM, Horowitz MM, Gale RP, Sobocinski K, Ash RC, Van Bekkum DW, et al. T-cell depletion of HLA-identical transplants in leukemia. *Blood*. 1991;78(8):2120–30.
62. Goldman JM, Gale RP, Horowitz MM, Biggs JC, Champlin RE, Gluckman E, et al. Bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia in chronic phase. Increased risk for relapse associated with T-cell depletion. *Ann Intern Med*. 1988;108(6):806–14.
63. Aversa F, Terenzi A, Carotti A, Felicini R, Jacucci R, Zei T, et al. Improved outcome with T-cell-depleted bone marrow transplantation for acute leukemia. *J Clin Oncol*. 1999;17(5):1545–50.
64. E.B. P, M.H. C, H. C-M, B.H. C, S. M, F. B, et al. T-cell-depleted allogeneic bone marrow transplantation as postremission therapy for acute myelogenous leukemia: Freedom from relapse in the absence of graft-versus-host disease. *Blood [Internet]*. 1998;91(3):1083–90.
65. Mackinnon S, Papadopoulos EB, Carabasi MH, Reich L, Collins NH, Boulad F, et al. Adoptive immunotherapy evaluating escalating doses of donor leukocytes for relapse of chronic myeloid leukemia after bone marrow transplantation: Separation of graft-versus-leukemia responses from graft-versus-host disease. *Blood*. 1995;86(4):1261–8.
66. Thomas ED, Flournoy N, Buckner CD, Clift RA, Fefer A, Neiman PE, et al. Cure of leukemia by marrow transplantation. *Leuk Res*. 1977;1(1):67–70.

67. Thomas E, Buckner C, Banaji M, Clift R, Fefer A, Flournoy N, et al. One hundred patients with acute leukemia treated by chemotherapy, total body irradiation, and allogeneic marrow transplantation. *Blood*. 1977;49(4):511–33.
68. Storb R, Deeg HJ. Failure of allogeneic canine marrow grafts after total-body irradiation: Allogeneic “resistance” versus transfusion-induced sensitization. *Transplantation*. 1986;42(6):571–80.
69. Schmidt GM, Forman SJ, Horak DA, Niland JC, Zaia JA, Duncan SR. A randomized, controlled trial of prophylactic ganciclovir for cytomegalovirus pulmonary infection in recipients of allogeneic bone marrow transplants. *N Engl J Med*. 1991;324(15):1005–11.
70. Broxmeyer HE, Douglas GW, Hangoc G, Cooper S, Bard J, English D, et al. Human umbilical cord blood as a potential source of transplantable hematopoietic stem/progenitor cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989;86(10):3828–32.
71. Gluckman E, Devergie A, Bourdeau-Esprou H, Thierry D, Traineau R, Auerbach A, et al. Transplantation of umbilical cord blood in Fanconi’s anemia. *Nouv Rev Fr Hematol*. 1990;32(6):423–5.
72. Rubinstein P, Dobrila L, Rosenfield RE, Adamson JW, Migliaccio G, Migliaccio AR, et al. Processing and cryopreservation of placental/umbilical cord blood for unrelated bone marrow reconstitution. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995;92(22):10119–22.
73. Gluckman E, Rocha V, Boyer-Chammard A, Locatelli F, Arcese W, Pasquini R, et al. Outcome of Cord-Blood Transplantation From Related and Unrelated Donors. *Obstet Gynecol Surv*. 1998;53(1):19–20.
74. Aversa F, Tabilio A VA. Treatment of high risk acute leukemia with T-cell depleted stem cells from related donors with one fully mismatched HLA haplotype. *N Engl J Med*. 1998;1186.
75. Ruggeri L et al. Kir epitope incompatibility in the GvHD direction predicts control of leukemia relapse after mismatched hematopoietic transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2001;27.
76. Ruggeri L, Capanni M, Casucci M, Volpi I, Tosti A, Perruccio K, et al. Role of natural killer cell alloreactivity in HLA-mismatched hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 1999;94(1):333–9.

77. Cavins JA, Scheer SC, Thomas ED, Ferrebee JW. the Recovery of Lethally Irradiated Dogs Given Infusions of Autologous. Blood. 1964;23:38–42.
78. Sun YQ, Xu LP, Zhang XH, Liu DH, Chen H, Wang Y, et al. A retrospective comparison of BU-fludarabine and BU-CY regimens in elderly patients or in patients with comorbidities who received unmanipulated haploidentical hematopoietic SCT. Bone Marrow Transplant. 2015;50(4):601–3.
79. Sorror ML, Storer BE, Maloney DG, Sandmaier BM, Martin PJ, Storb R. Outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation with nonmyeloablative or myeloablative conditioning regimens for treatment of lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2008;111(1):446–52.
80. Santos GW, Tutschka PJ, Brookmeyer R, Saral R, Beschoner WE, Bias WB, et al. Marrow Transplantation for Acute Nonlymphocytic Leukemia after Treatment with Busulfan and Cyclophosphamide. N Engl J Med. 1983;309(22):1347–53.
81. Tutschka PJ, Copelan EA, Klein JP. Bone marrow transplantation for leukemia following a new busulfan and cyclophosphamide regimen. Blood. 1987;70(5):1382–8.
82. Pidala J, Kim J, Anasetti C, Kharfan-Dabaja MA, Nishihori T, Field T, et al. Pharmacokinetic targeting of intravenous busulfan reduces conditioning regimen related toxicity following allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute myelogenous leukemia. J Hematol Oncol. 2010;3.
83. Lee JW, Kang HJ, Lee SH, Yu KS, Kim NH, Yuk YJ, et al. Highly Variable Pharmacokinetics of Once-Daily Intravenous Busulfan When Combined with Fludarabine in Pediatric Patients: Phase I Clinical Study for Determination of Optimal Once-Daily Busulfan Dose Using Pharmacokinetic Modeling. Biol Blood Marrow Transplant. 2012;18(6):944–50.
84. Deleve LD. Cellular target of cyclophosphamide toxicity in the murine liver: Role of glutathione and site of metabolic activation. Hepatology. 1996;24(4 I):830–7.
85. DeLeve LD, Wang X. Role of oxidative stress and glutathione in busulfan toxicity in cultured murine hepatocytes. Pharmacology. 2000;60(3):143–54.

86. Rezvani AR, McCune JS, Storer BE, Batchelder A, Kida A, Deeg HJ, et al. Cyclophosphamide followed by Intravenous Targeted Busulfan for Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Pharmacokinetics and Clinical Outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19(7):1033–9.
87. Liu DH, Xu LP, Zhang XH, Wang Y, Yan CH, Wang JZ, et al. Substitution of cyclophosphamide in the modified BuCy regimen with fludarabine is associated with increased incidence of severe pneumonia: A prospective, randomized study. *Int J Hematol*. 2013;98(6):708–15.
88. Lee JH, Joo YD, Kim H, Ryoo HM, Kim MK, Lee GW, et al. Randomized trial of myeloablative conditioning regimens: Busulfan plus cyclophosphamide versus busulfan plus fludarabine. *J Clin Oncol*. 2013;31(6):701–9.
89. E.R. N, K.A. G, M.L. S, B.L. W, K.C. D, R.A. H, et al. Conditioning with Treosulfan and Fludarabine followed by Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for High-Risk Hematologic Malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2011;17(3):341–50.
90. G.G. L, J.C. A, J.M. P, D.S. S, M.L. S, A.M. C, et al. Long-term remission of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia after allogeneic hematopoietic cell transplantation from matched sibling donors: a 20-year experience with the fractionated total body irradiation-etoposide regimen. *Blood* [Internet]. 2008;112(3):903–9.
91. Konopacki J, Porcher R, Robin M, Bieri S, Cayuela JM, Larghero J, et al. Long-term follow up after allogeneic stem cell transplantation in patients with severe aplastic anemia after cyclophosphamide plus antithymocyte globulin conditioning. *Haematologica*. 2012;97(5):710–6.
92. Guilcher GMT, Truong TH, Saraf SL, Joseph JJ, Rondelli D, Hsieh MM. Curative therapies: Allogeneic hematopoietic cell transplantation from matched related donors using myeloablative, reduced intensity, and nonmyeloablative conditioning in sickle cell disease. *Semin Hematol*. 2018;55(2):87–93.
93. Baron F, Zachée P, Maertens J, Kerre T, Ory A, Seidel L, et al. Non-myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation following fludarabine plus 2 Gy TBI or ATG plus 8 Gy TLI: A phase II randomized study from the Belgian Hematological Society. *J Hematol Oncol*. 2015;8(1).

94. Scott BL, Pasquini MC, Logan BR, Wu J, Devine SM, Porter DL, et al. Myeloablative versus reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol*. 2017;35(11):1154–61.
95. Storb R, Gyrkocza B SB. Graft-versus-host disease and graft-versus tumor effects after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2013;
96. Sorror ML, Storer BE, Sandmaier BM, Maris M, Shizuru J, Maziarz R, et al. Five-year follow-up of patients with advanced chronic lymphocytic leukemia treated with allogeneic hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning. *J Clin Oncol*. 2008;26(30):4912–20.
97. Rezvani AR, Storer B, Maris M, Sorror ML, Agura E, Maziarz RT, et al. Nonmyeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation in relapsed, refractory, and transformed indolent non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2008;26(2):211–7.
98. Khouri IF, Keating M, Körbling M, Przepiorka D, Anderlini P, O'Brien S, et al. Transplant-lite: Induction of graft-versus-malignancy using fludarabine- based nonablative chemotherapy and allogeneic blood progenitor-cell transplantation as treatment for lymphoid malignancies. *J Clin Oncol*. 1998;16(8):2817–24.
99. Khouri IF, Saliba RM, Erwin WD, Samuels BI, Korbling M, Medeiros LJ, et al. Nonmyeloablative allogeneic transplantation with or without 90yttrium ibritumomab tiuxetan is potentially curative for relapsed follicular lymphoma: 12-year results. *Blood*. 2012;119(26):6373–8.
100. Parikh CR, Schrier RW, Storer B, Diaconescu R, Sorror ML, Maris MB, et al. Comparison of ARF after myeloablative and nonmyeloablative hematopoietic cell transplantation. *Am J Kidney Dis*. 2005;45(3):502–9.
101. Oran B, Giralt S, Saliba R, Hosing C, Popat U, Khouri I, et al. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for the Treatment of High-Risk Acute Myelogenous Leukemia and Myelodysplastic Syndrome Using Reduced-Intensity Conditioning with Fludarabine and Melphalan. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007;13(4):454–62.

102. Kohrt HE, Turnbull BB, Heydari K, Shizuru JA, Laport GG, Miklos DB, et al. TLI and ATG conditioning with low risk of graft-versus-host disease retains antitumor reactions after allogeneic hematopoietic cell transplantation from related and unrelated donors. *Blood*. 2009;114(5):1099–109.
103. Baron F, Baker JE, Storb R, Gooley TA, Sandmaier BM, Maris MB, et al. Kinetics of engraftment in patients with hematologic malignancies given allogeneic hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning. *Blood*. 2004;104(8):2254–62.
104. Koreth J, Schlenk R, Kopecky KJ, Honda S, Sierra J, Djulbegovic BJ, et al. Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: Systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2009;301(22):2349–61.
105. Yanada M, Matsuo K, Emi N, Naoe T. Efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation depends on cytogenetic risk for acute myeloid leukemia in first disease remission: A metaanalysis. *Cancer*. 2005;103(8):1652–8.
106. Walter RB, Pagel JM, Gooley TA, Petersdorf EW, Sorrow ML, Woolfrey AE, et al. Comparison of matched unrelated and matched related donor myeloablative hematopoietic cell transplantation for adults with acute myeloid leukemia in first remission. *Leukemia*. 2010;24(7):1276–82.
107. Saber W, Opie S RJ. Outcomes after matched unrelated donor versus identical sibling hematopoietic cell transplantation in adults with acute myelogenous leukemia. *Blood*. 2012;2012:3908–16.
108. Farag SS, Maharry K, Zhang MJ, Pérez WS, George SL, Mrózek K, et al. Comparison of reduced-intensity hematopoietic cell transplantation with chemotherapy in patients age 60-70 years with acute myelogenous leukemia in first remission. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011;17(12):1796–803.
109. S. K, T. Y, N. U, S. M, K. U, M. W, et al. Comparison of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation and Chemotherapy in Elderly Patients with Non-M3 Acute Myelogenous Leukemia in First Complete Remission. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2011;17(3):401–11.

110. Fröhling S, Corbacioglu A, Ph D, Bullinger L, Habdank M, Späth D, et al. Mutations and Treatment Outcome in Cytogenetically Normal Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2008;1909–18.
111. Armistead PM, de Lima M, Pierce S, Qiao W, Wang X, Thall PF, et al. Quantifying the survival benefit for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in relapsed acute myelogenous leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15(11):1431–8.
112. Fung HC, Stein A, Slovak ML, O'Donnell MR, Snyder DS, Cohen S, et al. A long-term follow-up report on allogeneic stem cell transplantation for patients with primary refractory acute myelogenous leukemia: Impact of cytogenetic characteristics on transplantation outcome. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2003;9(12):766–71.
113. Mishra A, Anasetti C. Selection of Patients With Myelodysplastic Syndrome for Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk* [Internet]. 2016;16(August):S49–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clml.2016.02.023>
114. Mo XD, Zhang XH, Xu LP, Wang Y, Yan CH, Chen H, et al. Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Myelodysplastic Syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2017;23(12):2143–50. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2017.08.026>
115. Nakamura R, Rodriguez R, Palmer J, Stein A, Naing A, Tsai N, et al. Reduced-intensity conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with fludarabine and melphalan is associated with durable disease control in myelodysplastic syndrome. *Bone Marrow Transplant*. 2007;40(9):843–50.
116. Charrin C. Cytogenetic abnormalities in adult acute lymphoblastic leukemia: Correlations with hematologic findings and outcome. A collaborative study of the groupe français de cytogénétique hématologique. *Blood*. 1996;87(8):3135–42.
117. Wassmann B, Pfeifer H, Goekbuget N, Beelen DW, Beck J, Stelljes M, et al. Alternating versus concurrent schedules of imatinib and chemotherapy as front-line therapy for Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL). *Blood*. 2006;108(5):1469–77.

118. Brüggemann M, Raff T, Flohr T, Gökbuget N, Nakao M, Droese J, et al. Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2006;107(3):1116–23.
119. Cornelissen JJ, Van Der Holt B, Verhoef GEG, Van 't Veer MB, Van Oers MHJ, Schouten HC, et al. Myeloablative allogeneic versus autologous stem cell transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia in first remission: A prospective sibling donor versus no-donor comparison. *Blood*. 2009;113(6):1375–82.
120. A.H. G, S.M. R, H.M. L, M.S. T, G. B, A.K. F, et al. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/. *Blood* [Internet]. 2008;111(4):1827–33.
121. Gupta V, Richards S, Rowe J. Allogeneic, but not autologous, hematopoietic cell transplantation improves survival only among younger adults with acute lymphoblastic leukemia in first remission: An individual patient data meta-analysis. *Blood*. 2013;121(2):339–50.
122. Larson RA. Management of Acute Lymphoblastic Leukemia in Older Patients. *Semin Hematol*. 2006;43(2):126–33.
123. Thomas DA. Philadelphia chromosome positive acute lymphocytic leukemia: a new era of challenges. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2007;435–43.
124. Pidala J, Djulbegovic B, Anasetti C, Kharfan-Dabaja M, Kumar A. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia (ALL) in first complete remission. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;
125. R. R, R. S, B.M. S, D.G. M, A. W, M.E.D. F, et al. Non-myeloablative conditioning with allogeneic hematopoietic cell transplantation for the treatment of high-risk acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* [Internet]. 2011;96(8):1113–20.
126. Mizuta S, Matsuo K, Nishiwaki S, Imai K, Kanamori H, Ohashi K, et al. Pretransplant administration of imatinib for allo-HSCT in patients with BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2014;123(15):2325–32.

127. Biggs JC, Horowitz MM, Gale RP, Ash RC, Atkinson K, Helbig W, et al. Bone marrow transplants may cure patients with acute leukemia never achieving remission with chemotherapy. *Blood*. 1992;80(4):1090–3.
128. Hoelzer D, Thiel E, Löffler H, Buchner T, Ganser A, Heil G, et al. Prognostic factors in a multicenter study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *Blood*. 1988;71(1):123–31.
129. Ferhanoglu B. Akut Lenfoblastik Lösemide Transplantasyon. *Turk Clin Hematol*. 2003;9(9):33–6.
130. Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, East C, Fourouclas N, Swanton S, et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet*. 2005;365(9464):1054–61.
131. P. L, A. K, R. N, R. L, H. H-S, I. N, et al. Clonal evolution and clinical correlates of somatic mutations in myeloproliferative neoplasms. *Blood* [Internet]. 2014;123(14):2220–8.
132. Vannucchi AM, Lasho TL, Guglielmelli P, Biamonte F, Pardanani A, Pereira A, et al. Mutations and prognosis in primary myelofibrosis. *Leukemia*. 2013;27(9):1861–9.
133. Guglielmelli P, Lasho TL, Rotunno G, Score J, Mannarelli C, Pancrazzi A, et al. The number of prognostically detrimental mutations and prognosis in primary myelofibrosis: An international study of 797 patients. *Leukemia*. 2014;28(9):1804–10.
134. Guardiola P, Anderson JE, Bandini G, Cervantes F, Runde V, Arcese W, et al. Allogeneic stem cell transplantation for agnogenic myeloid metaplasia: A European Group for Blood and Marrow Transplantation, Societe Francaise de Greffe de Moelle, Gruppo Italiano per il Trapianto del Midollo Osseo, and Fred Hutchinson Cancer Research Ce. *Blood*. 1999;93(9):2831–8.
135. Deeg HJ, Appelbaum FR. Stem-cell transplantation for myelofibrosis [4]. *N Engl J Med*. 2001;344(10):775–6.
136. Jacobs P, Sellars S. Granulocytic sarcoma preceding leukaemic transformation in myelofibrosis. *Postgrad Med J*. 1985;61(722):1069–71.
137. Papageorgiou SG, Castleton A, Bloor A, Kottaridis PD. Allogeneic stem cell transplantation as treatment for myelofibrosis. *Bone Marrow Transplant*. 2006;38(11):721–7.

138. V. G, A.K. M, P.N. H, K.W. A, Z.-H. H, R.P. G, et al. Reduced-Intensity Hematopoietic Cell Transplantation for Patients with Primary Myelofibrosis: A Cohort Analysis from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2014;20(1):89–97.
139. Brodsky RA, Jones RJ. High-Dose Cyclophosphamide for Treatment of Aplastic Anemia. *Ann Intern Med*. 2002;137(6):550.
140. Hill RS, Petersen FB, Storb R, Appelbaum FR, Doney K, Dahlberg S, et al. Mixed hematologic chimerism after allogeneic marrow transplantation for severe aplastic anemia is associated with a higher risk of graft rejection and a lessened incidence of acute graft-versus-host disease. *Blood*. 1986;67(3):811–6.
141. Kahl C, Leisenring W, Joachim Deeg H, Chauncey TR, Flowers MED, Martin PJ, et al. Cyclophosphamide and antithymocyte globulin as a conditioning regimen for allogeneic marrow transplantation in patients with aplastic anaemia: A long-term follow-up. *Br J Haematol*. 2005;130(5):747–51.
142. Burroughs LM, Woolfrey AE, Storer BE, Deeg HJ, Flowers MED, Martin PJ, et al. Success of allogeneic marrow transplantation for children with severe aplastic anaemia. *Br J Haematol*. 2012;158(1):120–8.
143. Champlin RE, Perez WS, Passweg JR, Klein JP, Camitta BM, Gluckman E, et al. Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: A randomized controlled study of conditioning regimens. *Blood*. 2007;109(10):4582–5.
144. Crawley C, Lalancette M, Szydlo R, Gilleece M, Peggs K, Mackinnon S, et al. Outcomes for reduced-intensity allogeneic transplantation for multiple myeloma: An analysis of prognostic factors from the Chronic Leukaemia Working Party of the EBMT. *Blood*. 2005;105(11):4532–9.
145. Krishnan A, Pasquini MC, Logan B, Stadtmauer EA, Vesole DH, Alyea E, et al. Autologous haemopoietic stem-cell transplantation followed by allogeneic or autologous haemopoietic stem-cell transplantation in patients with multiple myeloma (BMT CTN 0102): A phase 3 biological assignment trial. *Lancet Oncol*. 2011;12(13):1195–203.

146. Van Kampen RJW, Canals C, Schouten HC, Nagler A, Thomson KJ, Vernant JP, et al. Allogeneic stem-cell transplantation as salvage therapy for patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma relapsing after an autologous stem-cell transplantation: An analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation registry. *J Clin Oncol*. 2011;29(10):1342–8.
147. Childs R, Clave E, Contentin N, Jayasekera D, Hensel N, Leitman S, et al. Engraftment kinetics after nonmyeloablative allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: Full donor T-cell chimerism precedes alloimmune responses. *Blood*. 1999;94(9):3234–41.
148. Ladenstein R, Pötschger U, Hartman O, Pearson ADJ, Klingebiel T, Castel V, et al. 28 years of high-dose therapy and SCT for neuroblastoma in Europe: Lessons from more than 4000 procedures. *Bone Marrow Transplant*. 2008;41(SUPPL. 2).
149. Yalçın B, Kremer LC, Caron HN, van Dalen EC. High-dose chemotherapy and autologous haematopoietic stem cell rescue for children with high-risk neuroblastoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;
150. Matthay KK, Reynolds CP, Seeger RC, Shimada H, Adkins ES, Haas-Kogan D, et al. Long-term results for children with high-risk neuroblastoma treated on a randomized trial of myeloablative therapy followed by 13-cis-retinoic acid: A children's oncology group study. *J Clin Oncol*. 2009;27(7):1007–13.
151. Lazarus HM, Stiff PJ, Carreras J, Logan BR, Akard L, Bolwell BJ, et al. Utility of Single versus Tandem Autotransplants for Advanced Testes/Germ Cell Cancer: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007;13(7):778–89.
152. Duval M, Klein JP, He W, Cahn JY, Cairo M, Camitta BM, et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for acute leukemia in relapse or primary induction failure. *J Clin Oncol*. 2010;28(23):3730–8.
153. Crocchiolo R, Canevari C, Assanelli A, Lunghi F, Tassara M, Stanghellini ML, et al. Pre-transplant 18FDG-PET predicts outcome in lymphoma patients treated with high-dose sequential chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma*. 2008;49(4):727–33.

154. Moskowitz CH, Matasar MJ, Zelenetz AD, Nimer SD, Gerecitano J, Hamlin P, et al. Normalization of pre-ASCT, FDG-PET imaging with second-line, non-cross-resistant, chemotherapy programs improves event-free survival in patients with Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2012;119(7):1665–70.
155. Akhtar S, Al-Sugair AS, Abouzied M, Alkadhi Y, Dingle M, Abdelsalam M, et al. Pre-transplant FDG-PET-based survival model in relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: Outcome after high-dose chemotherapy and auto-SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48(12):1530–6.
156. Smeltzer JP, Cashen AF, Zhang Q, Homb A, Dehdashti F, Abboud CN, et al. Prognostic significance of FDG-PET in relapsed or refractory classical hodgkin lymphoma treated with standard salvage chemotherapy and autologous stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011;17(11):1646–52.
157. P. C, F. Z, J. M, L. F, M. B, P. V, et al. Effect of age and previous autologous transplantation on nonrelapse mortality and survival in patients treated with reduced-intensity conditioning and allografting for advanced hematologic malignancies. *J Clin Oncol [Internet]*. 2005;23(27):6690–8.
158. Deeg HJ, Seidel K, Bruemmer B, Pepe MS, Appelbaum FR. Impact of patient weight on non-relapse mortality after marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1995;15(3):461–8.
159. Sorrow ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: A new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*. 2005;106(8):2912–9.
160. Deeg HJ, Klingemann H-G, Phillips GL, Van Zant G, Phillips GL. Preparation for Stem Cell Transplantation. *A Guid to Blood Marrow Transplant*. 1999;35–46.
161. Green A, Clarke E, Hunt L, Canterbury A, Lankester A, Hale G, et al. Children with acute lymphoblastic leukemia who receive T-cell-depleted HLA mismatched marrow allografts from unrelated donors have an increased incidence of primary graft failure but a similar overall transplant outcome. *Blood*. 1999;94(7):2236–46.
162. Bachanova V, Weisdorf D. Unrelated donor allogeneic transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia: A review. *Bone Marrow Transplant*. 2008;41(5):455–64.

163. Brissot E, Labopin M, Ehninger G, Stelljes M, Brecht A, Ganser A, et al. Haploidentical versus unrelated allogeneic stem cell transplantation for relapsed/refractory acute myeloid leukemia: A report on 1578 patients from the Acute leukemia working party of the EBMT. *Haematologica*. 2019;104(3):524–32.
164. Mielcarek M, Furlong T, O'Donnell P V., Storer BE, McCune JS, Storb RF, et al. Post-Transplantation Cyclophosphamide for Prevention of Graft-Versus-Host Disease after HLA-Matched Related and Unrelated Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(3):S406.
165. Walker I, Panzarella T, Couban S, Couture F, Devins G, Elemary M, et al. Pretreatment with anti-thymocyte globulin versus no anti-thymocyte globulin in patients with haematological malignancies undergoing haemopoietic cell transplantation from unrelated donors: A randomised, controlled, open-label, phase 3, multicentre trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(2):164–73.
166. Soiffer RJ, Kim HT, McGuirk J, Horwitz ME, Johnston L, Patnaik MM, et al. Prospective, randomized, double-blind, phase III clinical trial of anti-T-lymphocyte globulin to assess impact on chronic graft-versus-host disease-free survival in patients undergoing HLA-matched unrelated myeloablative hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2017;35(36):4003–11.
167. Choi SW, Braun T, Henig I, Gatz E, Magenau J, Parkin B, et al. Vorinostat plus tacrolimus/methotrexate to prevent GVHD after myeloablative conditioning, unrelated donor HCT. *Blood*. 2017;130(15):1760–7.
168. Koreth J, Kim HT, Lange PB, Poryanda SJ, Reynolds CG, Chamling Rai S, et al. Bortezomib-based immunosuppression after reduced-intensity conditioning hematopoietic stem cell transplantation: Randomized phase II results. *Haematologica*. 2018;103(3):522–30.
169. Strasfeld L, Richard T, Maziarz SS. *Blood and Marrow Transplant Handbook*. Second Edi. Maziarz RT, Slater SS, editors. *Blood and Marrow Transplant Handbook*. Springer International Publishing; 2015.
170. Uhlin M, Stikvoort A, Sundin M, Mattsson J, Remberger M. Prophylaxis for Herpes Simplex Virus Reactivation in Patients after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation; Effects and Clinical Outcome. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(3):S179–80.

171. Schulzeck S, Gleim M. Treatment of herpes zoster and postherpetic neuralgia. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmedizin Schmerztherapie*. 2009;44(10):644–50.
172. Insinga RP, Itzler RF, Pellissier JM, Saddier P, Nikas AA. The incidence of herpes zoster in a United States administrative database. *J Gen Intern Med*. 2005;20(8):748–53.
173. Ljungman P, Wilczek H, Gahrton G, Gustavsson A, Lundgren G, Lonnqvist B, et al. Long-term acyclovir prophylaxis in bone marrow transplant recipients and lymphocyte proliferation responses to herpes virus antigens in vitro. *Bone Marrow Transplant*. 1986;1(2):185–92.
174. Perren TJ, Powles RL, Easton D, Stolle K, Selby PJ. Prevention of herpes zoster in patients by long-term oral acyclovir after allogeneic bone marrow transplantation. *Am J Med*. 1988;85(2 A):99–101.
175. Selby PJ, Powles RL, Easton D, Perren TJ, Stolle K, Jameson B, et al. The prophylactic role of intravenous and long-term oral acyclovir after allogeneic bone marrow transplantation. *Br J Cancer*. 1989;59(3):434–8.
176. Boeckh M, Kim HW, Flowers MED, Meyers JD, Bowden RA. Long-term acyclovir for prevention of varicella zoster virus disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation - A randomized double-blind placebo-controlled study. *Blood*. 2006;107(5):1800–5.
177. Zhang D, Weiss T, Feng Y, Finelli L. Duration of Antiviral Prophylaxis and Risk of Herpes Zoster among Patients Receiving Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplants: A Retrospective, Observational Study. *Adv Ther*. 2017;34(7):1610–21.
178. Miller W, Flynn P, McCullough J, Balfour HH, Goldman A, Haake R, et al. Cytomegalovirus infection after bone marrow transplantation: An association with acute graft-v-host disease. *Blood*. 1986;67(4):1162–7.
179. Biron KK. Antiviral drugs for cytomegalovirus diseases. *Antiviral Res*. 2006;71(2-3 SPEC. ISS.):154–63.
180. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al. Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: A Global Perspective. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15(10):1143–238.

181. Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ, Alexander BD, Anaissie EJ, Walsh TJ, et al. Prospective Surveillance for Invasive Fungal Infections in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients, 2001–2006: Overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. *Clin Infect Dis*. 2010;50(8):1091–100.
182. Fleming S, Yannakou CK, Haeusler GM, Clark J, Grigg A, Heath CH, et al. Consensus guidelines for antifungal prophylaxis in haematological malignancy and haemopoietic stem cell transplantation, 2014. *Intern Med J*. 2014;44(12):1283–97.
183. Döring M, Cabanillas Stanchi KM, Queudeville M, Feucht J, Schlegel P, Feuchtinger T, et al. Pharmacokinetic Analysis during Antifungal Prophylaxis with Posaconazole Suspension in Pediatric and Adolescent Patients after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Blood*. 2015;126(23):4338–4338.
184. Döring M, Blume O, Haufe S, Hartmann U, Kimmig A, Schwarze C-P, et al. Retrospective Analysis of Itraconazole, Voriconazole and Posaconazole As Oral Antifungal Prophylaxis in Pediatric Patients Following Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Blood*. 2011;118(21):3011–3011.
185. Wazir JF, Ansari NA. *Pneumocystis carinii* infection: Update and review. *Arch Pathol Lab Med*. 2004;128(9):1023–7.
186. Torres HA, Chemaly RF, Storey R, Aguilera EA, Nogueras GM, Safdar A, et al. Influence of type of cancer and hematopoietic stem cell transplantation on clinical presentation of *Pneumocystis jiroveci* pneumonia in cancer patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2006;25(6):382–8.
187. De Castro N, Neuville S, Sarfati C, Ribaud P, Derouin F, Gluckman E, et al. Occurrence of *Pneumocystis jiroveci* pneumonia after allogeneic stem cell transplantation: A 6-year retrospective study. *Bone Marrow Transplant*. 2005;36(10):879–83.
188. Ohata Y, Ohta H, Hashii Y, Tokimasa S, Ozono K, Hara J. Intermittent oral trimethoprim/sulfamethoxazole on two non-consecutive days per week is effective as *Pneumocystis jiroveci* pneumonia prophylaxis in pediatric patients receiving chemotherapy or hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;52(1):142–4.

189. J. M, S. C, G. M, H. E, J.P. D, A. A, et al. ECIL guidelines for preventing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2016;71(9):1–8.
190. Sangiolo D, Storer B, Nash R, Corey L, Davis C, Flowers M, et al. Toxicity and efficacy of daily dapsone as *Pneumocystis jirovecii* prophylaxis after hematopoietic stem cell transplantation: A case-control study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005;11(7):521–9.
191. Idilman R. The summarized of EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Turkish J Gastroenterol*. 2017;28(5):412–6.
192. Transplantation M. European Group for Blood and Marrow Transplantation MED-AB FORMS MANUAL A Guide to the completion of the EBMT HSCT Med-AB Forms. 2009;
193. Kohrt H, Lowsky R. Nonmyeloablative conditioning with total lymphoid irradiation and antithymocyte globulin: An update. *Curr Opin Hematol*. 2009;16(6):460–5.
194. Ljungman P, Cordonnier C, Einsele H, Englund J, Machado CM, Storek J, et al. Vaccination of hematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2009;44(8).
195. L.G. R, M.J. L, P. L, E.G. D, R. A, M. T, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2014;58(3):309–18.
196. Cordonnier C, Einarsdottir S, Cesaro S, Di Blasi R, Mikulska M, Rieger C, et al. Vaccination of haemopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis*. 2019;19(6):e200–12.
197. Ljungman P, Lewensohn-Fuchs I, Hammarström V, Aschan J, Brandt L, Bolme P, et al. Long-term immunity to measles, mumps, and rubella after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood*. 1994;84(2):657–63.
198. Machado CM, Gonçalves FB, Pannuti CS, Dulley FL, De Souza VAUF. Measles in bone marrow transplant recipients during an outbreak in São Paulo, Brazil. *Blood*. 2002;99(1):83–7.

199. Pauksen K, Duraj V, Ljungman P, Sjolín J, Oberg G, Lonnerholm G, et al. Immunity to and immunization against measles, rubella and mumps in patients after autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1992;9(6):427–32.
200. Wahren B, Gahrton G, Linde A, Ljungman P, Lönnqvist B, Ringdén O, et al. Transfer and persistence of viral antibody-producing cells in bone marrow transplantation. *J Infect Dis*. 1984;150(3):358–65.
201. Hilgendorf I, Freund M, Jilg W, Einsele H, Gea-Banacloche J, Greinix H, et al. Vaccination of allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients: Report from the International Consensus Conference on Clinical Practice in chronic GVHD. *Vaccine*. 2011;29(16):2825–33.
202. Nichols WG, Guthrie KA, Corey L, Boeckh M. Influenza Infections after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Risk Factors, Mortality, and the Effect of Antiviral Therapy. *Clin Infect Dis*. 2004;39(9):1300–6.
203. Choi SM, Boudreault AA, Xie H, Englund JA, Corey L, Boeckh M. Differences in clinical outcomes after 2009 influenza A/H1N1 and seasonal influenza among hematopoietic cell transplant recipients. *Blood*. 2011;117(19):5050–6.
204. Ljungman P, de la Camara R, Perez-Bercoff L, Abecasis M, Campuzano JBN, Cannata-Ortiz MJ, et al. Outcome of pandemic H1N1 infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Haematologica*. 2011;96(8):1231–5.
205. C.M. M, M.R.A. C, I.F. da R, L.S.V. B, F.L. D, C.S. P. The benefit of influenza vaccination after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2005;36(10):897–900.
206. Engelhard D, Cordonnier C, Shaw PJ, Parkalli T, Guenther C, Martino R, et al. Early and late invasive pneumococcal infection following stem cell transplantation: A European Bone Marrow Transplantation survey. *Br J Haematol*. 2002;117(2):444–50.
207. Cordonnier C. ECIL 7: Guidelines for vaccination of patients with hematological malignancies and HSCT recipients. 2017;
208. Guinan EC, Molrine DC, Antin JH, Lee MC, Weinstein HJ, Sallan SE, et al. Polysaccharide conjugate vaccine responses in bone marrow transplant patients. *Transplantation*. 1994;57(5):677–84.

209. Giebink GS, Warkentin PI, Norma NK, Kersey JH. Titers of antibody to pneumococci in allogeneic bone marrow transplant recipients before and after vaccination with pneumococcal vaccine. *J Infect Dis.* 1986;154(4):590–6.
210. Avanzini MA, Carra AM, Maccario R, Zecca M, Pignatti P, Marconi M, et al. Antibody response to pneumococcal vaccine in children receiving bone marrow transplantation. *J Clin Immunol.* 1995;15(3):137–44.
211. Atkinson K, Storb R, Prentice RL, Weiden PL, Witherspoon RP, Sullivan K, et al. Analysis of late infections in 89 long-term survivors of bone marrow transplantation. *Blood.* 1979;53(4):720–31.
212. Nordøy T, Husebekk A, Aaberge IS, Jenum PA, Samdal HH, Flugsrud LB, et al. Humoral immunity to viral and bacterial antigens in lymphoma patients 4-10 years after high-dose therapy with ABMT. Serological responses to revaccinations according to EBMT guidelines. *Bone Marrow Transplant.* 2001;28(7):681–7.
213. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2005;11(12):945–56.
214. Billingham RE. The biology of graft-versus-host reactions. *Harvey Lect.* 1966;62:21–78.
215. Jagasia M, Arora M, Flowers MED, Chao NJ, McCarthy PL, Cutler CS, et al. Risk factors for acute GVHD and survival after hematopoietic cell transplantation. *Blood.* 2012;119(1):296–307.
216. Champlin RE, Schmitz N, Horowitz MM, Chappuis B, Chopra R, Cornelissen JJ, et al. Blood stem cells compared with bone marrow as a source of hematopoietic cells for allogeneic transplantation. *Blood.* 2000;95(12):3702–9.
217. Castro-Malaspina H, Harris RE, Gajewski J, Ramsay N, Collins R, Dharan B, et al. Unrelated donor marrow transplantation for myelodysplastic syndromes: Outcome analysis in 510 transplants facilitated by the National Marrow Donor Program. *Blood.* 2002;99(6):1943–51.

218. McGlave PB, Shu XO, Wen W, Anasetti C, Nademanee A, Champlin R, et al. Unrelated donor marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia: 9 years' experience of the National Marrow Donor Program. *Blood*. 2000;95(7):2219–25.
219. Alousi AM, Le-Rademacher J, Saliba RM, Appelbaum FR, Artz A, Benjamin J, et al. Who is the better donor for older hematopoietic transplant recipients: An older-aged sibling or a young, matched unrelated volunteer? *Blood*. 2013;121(13):2567–73.
220. Przepiorka D, Smith TL, Folloder J, Khouri I, Ueno NT, Mehra R, et al. Risk factors for acute graft-versus-host disease after allogeneic blood stem cell transplantation. *Blood*. 1999;94(4):1465–70.
221. Kreisel W, Dahlberg M, Bertz H, Harder J, Potthoff K, Deibert P, et al. Endoscopic diagnosis of acute intestinal GVHD following allogeneic hematopoietic SCT: A retrospective analysis in 175 patients. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(3):430–8.
222. Shulman HM, Sharma P, Amos D, Fenster LF, McDonald GB. A coded histologic study of hepatic graft-versus-host disease after human bone marrow transplantation. *Hepatology*. 1988;8(3):463–70.
223. Doney KC, Weiden PL, Storb R, Thomas ED. Treatment of graft-versus-host disease in human allogeneic marrow graft recipients: A randomized trial comparing antithymocyte globulin and corticosteroids. *Am J Hematol*. 1981;11(1):1–8.
224. Glucksberg H, Storb R, Fefer A, Buckner CD, Neiman PE, Clift RA, et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from hl-a-matched sibling donors¹. *Transplantation*. 1974;18(4):295–304.
225. Jacobsohn DA. Acute graft-versus-host disease in children. *Bone Marrow Transplant*. 2008;41(2):215–21.
226. Bacigalupo A. Management of acute graft-versus-host disease. *Br J Haematol*. 2007;137(2):87–98.
227. Deeg HJ. How I treat refractory acute GVHD. *Blood*. 2007;109(10):4119–26.
228. Castilla-Llorente C, Martin PJ, McDonald GB, Storer BE, Appelbaum FR, Deeg HJ, et al. Prognostic factors and outcomes of severe gastrointestinal GVHD after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49(7):966–71.

229. Couriel DR, Saliba R, de Lima M, Giral S, Andersson B, Khouri I, et al. A Phase III Study of Infliximab and Corticosteroids for the Initial Treatment of Acute Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15(12):1555–62.
230. Locke FL, Pidala J, Storer B, Martin PJ, Pulsipher MA, Chauncey T, et al. The Anti-CD25 Antibody Daclizumab Delays Treg Reconstitution, Promotes CD4 Memory, and Does Not Prevent Acute or Chronic Gvhd After Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Blood*. 2012;120(21):4195–4195.
231. Cahn JY, Bordignon P, Tiberghien P, Milpied N, Brion A, Wijdjenes J, et al. Treatment of Acute Graft-Versus-Host Disease With Methylprednisolone and Cyclosporine With or Without an Anti-Interleukin-2 Receptor Monoclonal Antibody. *Transplantation*. 1995;60(11):939–42.
232. Martin PJ, Nelson BJ, Appelbaum FR, Anasetti C, Deeg HJ, Hansen JA, et al. Evaluation of a CD5-specific immunotoxin for treatment of acute graft- versus-host disease after allogeneic marrow transplantation. *Blood*. 1996;88(3):824–30.
233. Storb R, Leisenring W, Deeg HJ, Anasetti C, Appelbaum F, Bensinger W, et al. Long-term follow-up of a randomized trial of graft-versus-host disease prevention by methotrexate/cyclosporine versus methotrexate alone in patients given marrow grafts for severe aplastic anemia [1]. *Blood*. 1994;83(9):2749–50.
234. Sorrow ML, Leisenring W, Deeg HJ, Martin PJ, Storb R. Twenty-year follow-up of a controlled trial comparing a combination of methotrexate plus cyclosporine with cyclosporine alone for prophylaxis of graft-versus-host disease in patients administered HLA-identical marrow grafts for leukemia [1]. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005;11(10):814–5.
235. J. F, W.A. B, C. S, H.D. O, M. S, A.R. Z, et al. Standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin in haematopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: a randomised, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Oncol [Internet]*. 2009;10(9):855–64.
236. Dulude G, Roy DC, Perreault C. The effect of graft-versus-host disease on T cell production and homeostasis. *J Exp Med*. 1999;189(8):1329–41.

237. Collin BA, Leather HL, Wingard JR, Ramphal R. Evolution, Incidence, and Susceptibility of Bacterial Bloodstream Isolates from 519 Bone Marrow Transplant Patients. *Clin Infect Dis*. 2001;33(7):947–53.
238. Ljungman P, Hakki M, Boeckh M. Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Infect Dis Clin North Am*. 2010;24(2):319–37.
239. Young RHR and LS. *Clinical Approach to Infection in the Compromised Host*. Clin Approach to Infect Compromised Host. 1995;
240. Einsele H, Ehninger G, Hebart H, Wittkowski KM, Schuler U, Jahn G, et al. Polymerase chain reaction monitoring reduces the incidence of cytomegalovirus disease and the duration and side effects of antiviral therapy after bone marrow transplantation. *Blood*. 1995;86(7):2815–20.
241. van der Heiden PLJ, Kalpoe JS, Barge RM, Willemze R, Kroes ACM, Schippers EF. Oral valganciclovir as pre-emptive therapy has similar efficacy on cytomegalovirus DNA load reduction as intravenous ganciclovir in allogeneic stem cell transplantation recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2006;37(7):693–8.
242. Reusser P, Einsele H, Lee J, Volin L, Rovira M, Engelhard D, et al. Randomized multicenter trial of foscarnet versus ganciclovir for preemptive therapy of cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2002;99(4):1159–64.
243. Robenshtok E, Gafter-Gvili A, Goldberg E, Weinberger M, Yeshurun M, Leibovici L, et al. Antifungal prophylaxis in cancer patients after chemotherapy or hematopoietic stem-cell transplantation: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2007;25(34):5471–89.
244. Cao JH, Li GH. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) C. *Chinese J Infect Chemother*. 2008;8(5):321–4.
245. Shulman H. Venooclusive disease of the liver after marrow transplantation: Histological correlates of clinical signs and symptoms. *Hepatology*. 1994;19(5):1171–81.

246. Haire WD. Multiple organ dysfunction syndrome in bone marrow transplantation. *JAMA J Am Med Assoc.* 1995;274(16):1289–95.
247. J.M. M, C. A, C.L. B, M.S. T, M. W, A.M. E, et al. Gemtuzumab ozogamicin-associated sinusoidal obstructive syndrome (SOS): An overview from the research on adverse drug events and reports (RADAR) project. *Leuk Res [Internet].* 2007;31(5):599–604.
248. McDonald DMHSISGB; SH. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation. Fifth Edit. Stephen J. Forman; Robert S. Negrin; Joseph H. Antin; Frederick R. Appelbaum, editor. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation.* Wiley Blackwell; 2016.
249. Ohashi K, Tanabe J, Watanabe R, Tanaka T, Sakamaki H, Maruta A, et al. The Japanese multicenter open randomized trial of ursodeoxycholic acid prophylaxis for hepatic veno-occlusive disease after stem cell transplantation. *Am J Hematol.* 2000;64(1):32–8.
250. Jones RJ, Lee KSK, Beschoner WE, Vogel VG, Grochow LB, Braine HG, et al. Venoocclusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Transplantation.* 1987;44(6):778–83.
251. Chao N. How I treat sinusoidal obstruction syndrome. *Blood.* 2014;123(26):4023–6.
252. Carreras E. How I manage sinusoidal obstruction syndrome after haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol.* 2015;168(4):481–91.
253. McDonald GB, Hinds MS, Fisher LD, Schoch HG, Wolford JL, Banaji M, et al. Veno-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: A cohort study of 355 patients. *Ann Intern Med.* 1993;118(4):255–67.
254. Coppel JA, Richardson PG, Soiffer R, Martin PL, Kernan NA, Chen A, et al. Hepatic Veno-Occlusive Disease following Stem Cell Transplantation: Incidence, Clinical Course, and Outcome. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010;16(2):157–68.
255. Mohty M, Malard F, Abecassis M, Aerts E, Alaskar AS, Aljurf M, et al. Sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease: Current situation and perspectives - A position statement from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant.* 2015;50(6):781–9.

256. Echart CL, Graziadio B, Somaini S, Ferro LI, Richardson PG, Fareed J, et al. The fibrinolytic mechanism of defibrotide: Effect of defibrotide on plasmin activity. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2009;20(8):627–34.
257. Richardson PG, Riches ML, Kernan NA, Brochstein JA, Mineishi S, Termuhlen AM, et al. Phase 3 trial of defibrotide for the treatment of severe veno-occlusive disease and multi-organ failure. *Blood*. 2016;127(13):1656–65.
258. Schmid I, Stachel D, Pagel P, Albert MH. Incidence, Predisposing Factors, and Outcome of Engraftment Syndrome in Pediatric Allogeneic Stem Cell Transplant Recipients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14(4):438–44.
259. Spitzer TR. Engraftment syndrome following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2001;27(9):893–8.
260. Lee CK, Gingrich RD, Hohl RJ, Ajram KA. Engraftment syndrome in autologous bone marrow and peripheral stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1995;16(1):175–82.
261. Ravoet C, Feremans W, Husson B, Majois F, Kentos A, Lambermont M, et al. Clinical evidence for an engraftment syndrome associated with early and steep neutrophil recovery after autologous blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1996;18(5):943–7.
262. Colby, C (Colby, C); McAfee, S (McAfee, S); Sackstein, R (Sackstein, R); Dey, B (Dey, B); Saidman, S (Saidman, S); Sachs, DH (Sachs, DH); Sykes, M (Sykes, M); Spitzer, TR (Spitzer T. Engraftment syndrome following nonmyeloablative conditioning therapy and HLA-matched bone marrow transplantation (BMT) for hematologic malignancy (HM). *Blood* [Internet]. 2000;96(11):520A-520A.
263. Khosla J, Yeh AC, Spitzer TR, Dey BR. Hematopoietic stem cell transplant-associated thrombotic microangiopathy: Current paradigm and novel therapies. *Bone Marrow Transplant*. 2018;53(2):129–37.
264. George JN, Selby GB. Thrombotic microangiopathy after allogeneic bone marrow transplantation: A pathologic abnormality associated with diverse clinical syndromes. *Bone Marrow Transplant*. 2004;33(11):1073–4.

265. Renner B, Klawitter J, Goldberg R, McCullough JW, Ferreira VP, Cooper JE, et al. Cyclosporine induces endothelial cell release of complement-activating microparticles. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(11):1849–62.
266. Fuge R, Bird JM, Fraser A, Hart D, Hunt L, Cornish JM, et al. The clinical features, risk factors and outcome of thrombotic thrombocytopenic purpura occurring after bone marrow transplantation. *Br J Haematol*. 2001;113(1):58–64.
267. Jodele S, Fukuda T, Vinks A, Mizuno K, Laskin BL, Goebel J, et al. Eculizumab therapy in children with severe hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(4):518–25.
268. Tsuboi K, Kishi K, Ohmachi K, Yasuda Y, Shimizu T, Inoue H, et al. Multivariate analysis of risk factors for hemorrhagic cystitis after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2003;32(9):903–7.
269. Afessa B, Peters SG. Major complications following hematopoietic stem cell transplantation. *Semin Respir Crit Care Med*. 2006;27(3):297–309.
270. Ballen KK, Becker P, Levebvre K, Emmons R, Lee K, Levy W, et al. Safety and cost of hyperhydration for the prevention of hemorrhagic cystitis in bone marrow transplant recipients. *Oncology*. 1999;57(4):287–92.
271. Fraser CJ, Bhatia S, Ness K, Carter A, Francisco L, Arora M, et al. Impact of chronic graft-versus-host disease on the health status of hematopoietic cell transplantation survivors: A report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood*. 2006;108(8):2867–73.
272. Hatakeyama N, Suzuki N, Kudoh T, Hori T, Mizue N, Tsutsumi H. Successful cidofovir treatment of adenovirus-associated hemorrhagic cystitis and renal dysfunction after allogeneic bone marrow transplantation. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22(10 SUPPL.):928–9.
273. Srinivasan M, Flynn R, Price A, Ranger A, Browning JL, Taylor PA, et al. Donor B-cell alloantibody deposition and germinal center formation are required for the development of murine chronic GVHD and bronchiolitis obliterans. *Blood*. 2012;119(6):1570–80.

274. K. B, S.M. S, L. G, D. P, E.W. C, S.A. M, et al. National Institutes of Health Chronic Graft-versus-Host Disease Staging in Severely Affected Patients: Organ and Global Scoring Correlate with Established Indicators of Disease Severity and Prognosis. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2013;19(4):632–9.
275. Arora M, Klein JP, Weisdorf DJ. Chronic GVHD risk score: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research analysis. *Blood*. 2011;118(26):6992.
276. Lee SJ, Klein JP, Barrett AJ, Ringden O, Antin JH, Cahn JY, et al. Severity of chronic graft-versus-host disease: Association with treatment-related mortality and relapse. *Blood*. 2002;100(2):406–14.
277. Wagner JE, Thompson JS, Carter SL, Kernan NA. Effect of graft-versus-host disease prophylaxis on 3-year disease-free survival in recipients of unrelated donor bone marrow (T-cell Depletion Trial): A multi-centre, randomised phase II-III trial. *Lancet*. 2005;366(9487):733–41.
278. Cutler C, Miklos D, Kim HT, Treister N, Woo S, Bienfang D, et al. Rituximab for steroid-refractory chronic graft-versus-host disease. 2014;108(2):756–63.
279. Kharfan-Dabaja MA, Mhaskar AR, Djulbegovic B, Cutler C, Mohty M, Kumar A. Efficacy of Rituximab in the Setting of Steroid-Refractory Chronic Graft-versus-Host Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15(9):1005–13.
280. KM. S, RP. W, R. S, P. W, N. F, S. D, et al. Prednisone and azathioprine compared with prednisone and placebo for treatment of chronic graft-v-host disease: prognostic influence of prolonged thrombocytopenia after allogeneic marrow transplantation. *Blood* [Internet]. 1988;72(2 PG-546–54):546–54.
281. Koc S, Leisenring W, Flowers MED, Anasetti C, Deeg HJ, Nash RA, et al. Thalidomide for treatment of patients with chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2000;96(12):3995–6.
282. Gilman AL, Schultz KR, Goldman FD, Sale GE, Krailo MD, Chen Z, et al. Randomized Trial of Hydroxychloroquine for Newly Diagnosed Chronic Graft-versus-Host Disease in Children: A Children’s Oncology Group Study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;18(1):84–91.

283. Miklos D, Cutler CS, Arora M, Waller EK, Jagasia M, Pusic I, et al. Ibrutinib for chronic graft-versus-host disease after failure of prior therapy. *Blood*. 2017;130(21):2243–50.
284. Escamilla Gomez V, García Gutiérrez V, Caballero-Velázquez T, Rodríguez-Torres N, Espigado I, Corral LL, et al. Ruxolitinib in Refractory Acute and Chronic Graft-Versus-Host Disease: A Multi-Center Survey Study. *Blood*. 2017;130(Supplement 1):1983–1983.
285. Wingard JR, Hsu J, Hiemenz JW. Hematopoietic Stem Cell Transplantation: An Overview of Infection Risks and Epidemiology. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2011;25(1):101–16.
286. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Vidal L, Lawrie TA, van de Wetering MD, et al. Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2012(1).
287. Albiger B, Glasner C, Struelens M, Grundmann H, Monnet D. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: assessment by national. *Euro Surveill*. 2015;20(45).
288. Tang XD, Li GH. Treatment of aspergillosis: Clinical practice guidelines of Infectious Diseases Society of America. *Chinese J Infect Chemother*. 2008;8(3):161–6.
289. Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;63(4):e1–60.
290. Van Burik JAH, Leisenring W, Myerson D, Hackman RC, Shulman HM, Sale GE, et al. The effect of prophylactic fluconazole on the clinical spectrum of fungal diseases in bone marrow transplant recipients with special attention to hepatic candidiasis: An autopsy study of 355 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1998;77(4):246–54.
291. Yuan L, Li G. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the infectious diseases society of America. *Chinese J Infect Chemother*. 2016;16(4):521–8.

292. Veronique Erard, Katherine A. Guthrie, Cara Varley, Judson Heugel, Anna Wald, Mary E. D. Flowers, Lawrence Corey MB. One year acyclovir prophylaxis for preventing varicella zoster virus disease after hematopoietic cell transplantation no evidence of rebound varicella zoster virus disease after drug discontinuation. *Blood*. 2007;110:3071–3077.
293. Arat MBŞ. Erişkinlerde Hematopoetik Kök Hücre Nakli Sonrası Enfeksiyonlar. First Edit. Bilimsel Tıp Yayınevi; 2010. 361–381 p.
294. Bergeron A. Late-Onset Noninfectious Pulmonary Complications After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin Chest Med*. 2017;38(2):249–62.
295. Williams KM, Cheng G, Pusic I, Jagasia MH, Burns L, Ho V, et al. FAM Treatment for new onset bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic cell transplantation. *Biol*. 2015;91(2):165–71.
296. Michniacki TF, Ebens CL, Choi SW. Immune-Mediated Cytopenias After Hematopoietic Cell Transplantation: Pathophysiology, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Treatment Strategies. *Curr Oncol Rep*. 2019;21(10).
297. Tang FF, Sun YQ, Mo XD, Lv M, Chen YH, Wang Y, et al. Incidence, Risk Factors, and Outcomes of Primary Prolonged Isolated Thrombocytopenia after Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplant. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020;
298. Turcotte LM, Yingst A, Verneris MR. Metabolic Syndrome after Hematopoietic Cell Transplantation: At the Intersection of Treatment Toxicity and Immune Dysfunction. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(7):1159–66.
299. Mertens AC, Ramsay NKC, Kouris S, Neglia JP. Patterns of gonadal dysfunction following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1998;22(4):345–50.
300. Wallace WHB, Anderson RA, Irvine DS. Fertility preservation for young patients with cancer: Who is at risk and what can be offered? *Lancet Oncol*. 2005;6(4):209–18.
301. Stern JM, Sullivan KM, Ott SM, Seidel K, Fink JC, Longton G, et al. Bone density loss after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A prospective study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2001;7(5):257–64.
302. Campbell S, Sun CL, Kurian S, Francisco L, Carter A, Kulkarni S, et al. Predictors of avascular necrosis of bone in long-term survivors of hematopoietic cell transplantation. *Cancer*. 2009;115(18):4127–35.

303. Rotz SJ, Ryan TD, Hlavaty J, George SA, El-Bietar J, Dandoy CE. Cardiotoxicity and cardiomyopathy in children and young adult survivors of hematopoietic stem cell transplant. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(11).
304. Defilipp Z, Duarte RF, Snowden JA, Majhail NS, Greenfield DM, Miranda JL, et al. Metabolic syndrome and cardiovascular disease following hematopoietic cell transplantation: Screening and preventive practice recommendations from CIBMTR and EBMT. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52(2):173–82.
305. Hingorani S. Renal complications of hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2016;374(23):2256–67.
306. Choi M, Sun CL, Kurian S, Carter A, Francisco L, Forman SJ, et al. Incidence and predictors of delayed chronic kidney disease in long-term survivors of hematopoietic cell transplantation. *Cancer*. 2008;113(7):1580–7.
307. Ogawa Y, Okamoto S, Wakui M, Watanabe R, Yamada M, Yoshino M, et al. Dry eye after haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Ophthalmol*. 1999;83(10):1125–30.
308. Pathak M, Diep PP, Lai X, Brinch L, Ruud E, Drolsum L. Ocular findings and ocular graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation without total body irradiation. *Bone Marrow Transplant*. 2018;53(7):863–72.
309. Buchbinder D, Kelly DL, Duarte RF, Auletta JJ, Bhatt N, Byrne M, et al. Neurocognitive dysfunction in hematopoietic cell transplant recipients: Expert review from the late effects and Quality of Life Working Committee of the CIBMTR and complications and Quality of Life Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant*. 2018;53(5):535–55.
310. Bhatia S, Louie AD, Bhatia R, O'Donnell MR, Fung H, Kashyap A, et al. Solid cancers after bone marrow transplantation. *J Clin Oncol*. 2001;19(2):464–71.
311. Schafer LGA. Hematopoietic Stem Cell Transplantation. In: *Goldman's Cecil Medicine*. 24th Editi. Elsevier-Saunders; 2012. p. 1158–63.
312. Adès L, Guardiola P, Sociè G. Second malignancies after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: New insight and current problems. *Blood Rev*. 2002;16(2):135–46.

313. M.S. C, C.T. J, C.C. M, C. C, A. M, S.A. A, et al. NCI First International Workshop on the Biology, Prevention, and Treatment of Relapse After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Report from the Committee on the Biological Considerations of Hematological Relapse following Allogeneic Stem C. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2010;16(6):709–28.
314. Collins RH, Shpilberg O, Drobyski WR, Porter DL, Giralt S, Champlin R, et al. Donor leukocyte infusions in 140 patients with relapsed malignancy after allogeneic bone marrow transplantation. *J Clin Oncol*. 1997;15(2):433–44.
315. Levine JE, Braun T, Penza SL, Beatty P, Cornetta K, Martino R, et al. Prospective Trial of Chemotherapy and Donor Leukocyte Infusions for Relapse of Advanced Myeloid Malignancies After Allogeneic Stem-Cell Transplantation. *J Clin Oncol*. 2002;20(2):405–12.
316. Choi SJ, Lee JH, Kim S, Lee YS, Seol M, Ryu SG, et al. Treatment of relapsed acute lymphoblastic leukemia after allogeneic bone marrow transplantation with chemotherapy followed by G-CSF-primed donor leukocyte infusion: A prospective study. *Bone Marrow Transplant*. 2005;36(2):163–9.
317. C.O. F, H.M. L. Second hematopoietic SCT for lymphoma patients who relapse after autotransplantation: Another autograft or switch to allograft? *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2009;44(9):559–69.
318. Platzbecker U, Wermke M, Radke J, Oelschlaegel U, Seltsmann F, Kiani A, et al. Azacitidine for treatment of imminent relapse in MDS or AML patients after allogeneic HSCT: Results of the RELAZA trial. *Leukemia*. 2012;26(3):381–9.
319. Sharma M, Ravandi F, Bayraktar UD, Chiattoni A, Bashir Q, Giralt S, et al. Treatment of FLT3-ITD-positive acute myeloid leukemia relapsing after allogeneic stem cell transplantation with sorafenib. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011;17(12):1874–7.
320. Schmid C, Labopin M, Nagler A, Bornhäuser M, Finke J, Fassas A, et al. Donor lymphocyte infusion in the treatment of first hematological relapse after allogeneic stem-cell transplantation in adults with acute myeloid leukemia: A retrospective risk factors analysis and comparison with other strategies by the EBMT acute leukem. *J Clin Oncol*. 2007;25(31):4938–45.

321. David L. Porter, M.D., Bruce L. Levine, Ph.D., Michael Kalos PD, Adam Bagg, M.D., and Carl H. June MD. Chimeric antigen receptor modified T cells in chronic lymphoid leukemia. *New Engl J Med Seattle*. 2011;365;8:725–33.
322. Sinzger C, Digel M, Jahn G. Cytomegalovirus cell tropism. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2008;325:63–83.
323. Kondo K, Kaneshima H, Mocarski ES. Human cytomegalovirus latent infection of granulocyte-macrophage progenitors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91(25):11879–83.
324. Gillespie GMA, Wills MR, Appay V, O’Callaghan C, Murphy M, Smith N, et al. Functional Heterogeneity and High Frequencies of Cytomegalovirus-Specific CD8⁺ T Lymphocytes in Healthy Seropositive Donors. *J Virol*. 2000;74(17):8140–50.
325. Reusser P, Riddell Sr, Meyers Jd, Greenberg Pd. Cytotoxic T-lymphocyte response to cytomegalovirus after human allogeneic bone marrow transplantation: pattern of recovery and correlation with cytomegalovirus infection and disease. *Blood*. 1991;78(5):1373–80.
326. Boppana SB, Britt WJ. Antiviral antibody responses and intrauterine transmission after primary maternal cytomegalovirus infection. *J Infect Dis*. 1995;171(5):1115–21.
327. Zaia JA, Sun JY, Gallez-Hawkins GM, Thao L, Oki A, Lacey SF, et al. The Effect of Single and Combined Activating Killer Immunoglobulin-like Receptor Genotypes on Cytomegalovirus Infection and Immunity after Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15(3):315–25.
328. Loeffler J, Steffens M, Arlt EM, Toliat MR, Mezger M, Suk A, et al. Polymorphisms in the genes encoding chemokine receptor 5, interleukin-10, and monocyte chemoattractant protein 1 contribute to cytomegalovirus reactivation and disease after allogeneic stem cell transplantation. *J Clin Microbiol*. 2006;44(5):1847–50.
329. Cannon MJ, Schmid DS, Hyde TB. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. *Rev Med Virol*. 2010;20(4):202–13.
330. Hizel S, Parker S, Önde U. Seroprevalence of cytomegalovirus infection among children and females in Ankara, Turkey, 1995. *Pediatr Int*. 1999;41(5):506–9.

331. Rubin, Robert H. Young LS. *Clinical Approach to Infection in the Compromised Host*. Fourth. Springer US; 2002.
332. Murray, P.R. Baron, E.J. Jorgensen, J.H. Landry, M.L. Pfaller M. *Manual of Clinical Microbiology*. 9th ed. American Society for Microbiology; 2007. 1549–1563 p.
333. Topçu AW, Söyletir G DM. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. Nobel Tıp Kitabevleri; 2008. 1679–1689 p.
334. Krech U. Complement fixing antibodies against cytomegalovirus in different parts of the world. *Bull World Health Organ*. 1973;49(1):103–6.
335. Bate SL, Dollard SC, Cannon MJ. Cytomegalovirus Seroprevalence in the United States: The National Health and Nutrition Examination Surveys, 1988–2004. *Clin Infect Dis*. 2010;50(11):1439–47.
336. Colugnati FAB, Staras SAS, Dollard SC, Cannon MJ. Incidence of cytomegalovirus infection among the general population and pregnant women in the United States. *BMC Infect Dis*. 2007;7.
337. Ho M. Epidemiology of cytomegalovirus infections. *Rev Infect Dis*. 1990;12:S701–10.
338. Klemola E, Kääriäinen L. Cytomegalovirus as a Possible Cause of a Disease Resembling Infectious Mononucleosis. *Br Med J*. 1965;2(5470):1099–102.
339. Staras SAS, Dollard SC, Radford KW, Flanders WD, Pass RF, Cannon MJ. Seroprevalence of Cytomegalovirus Infection in the United States, 1988-1994. *Clin Infect Dis*. 2006;43(9):1143–51.
340. Stadler LP, Bernstein DI, Callahan ST, Ferreira J, Gorgone Simone GA, Edwards KM, et al. Seroprevalence of Cytomegalovirus (CMV) and Risk Factors for Infection in Adolescent Males. *Clin Infect Dis*. 2010;51(10):e76–81.
341. Boeckh M. Current antiviral strategies for controlling cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients: Prevention and therapy. *Transpl Infect Dis*. 1999;1(3):165–78.
342. Evans AS. Infectious mononucleosis and related syndromes. *Am J Med Sci*. 1978;276(3):325–39.

343. Handsfield HH, Chandler SH, Caine VA, Meyers JD, Corey L, Medeiros E, et al. Cytomegalovirus infection in sex partners: Evidence for sexual transmission. *J Infect Dis.* 1985;151(2):344–8.
344. Jordan MC, Rousseau WE, Noble GR, Stewart JA, Chin TDY. Association of Cervical Cytomegaloviruses with Venereal Disease. *N Engl J Med.* 1973;288(18):932–4.
345. Forman MS, Vaidya D, Bolorunduro O, Diener-West M, Pass RF, Arav-Boger R. Cytomegalovirus Kinetics Following Primary Infection in Healthy Women. *J Infect Dis.* 2017;215(10):1523–6.
346. Logan S, Ades T, Pass RF, Little EA, Stagno S, Britt WJ, et al. Young Children as a Probable Source of Maternal and Congenital Cytomegalovirus Infection. *N Engl J Med.* 1987;317(24):1539–40.
347. Adler SP. Molecular epidemiology of cytomegalovirus: Viral transmission among children attending a day care center, their parents, and caretakers. *J Pediatr.* 1988;112(3):366–72.
348. Ko JH, Peck KR, Lee WJ, Lee JY, Cho SY, Ha YE, et al. Clinical presentation and risk factors for cytomegalovirus colitis in immunocompetent adult patients. *Clin Infect Dis.* 2015;60(6):e20–6.
349. Tolpin MD, Stewart JA, Warren D, Mojica BA, Collins MA, Doveikis SA, et al. Transfusion transmission of cytomegalovirus confirmed by restriction endonuclease analysis. *J Pediatr.* 1985;107(6):953–6.
350. Preiksaitis JK, Brown L, McKenzie M, Preiksaitis JK. The risk of cytomegalovirus infection in seronegative transfusion recipients not receiving exogenous immunosuppression. *J Infect Dis.* 1988;157(3):523–9.
351. Blackman JA, Murph JR, Bale JF. Risk of cytomegalovirus infection among educators and health care personnel serving disabled children. *Pediatr Infect Dis J.* 1987;6(8):725–9.
352. Stowell JD, Forlin-Passoni D, Din E, Radford K, Brown D, White A, et al. Cytomegalovirus survival on common environmental surfaces: Opportunities for viral transmission. *J Infect Dis.* 2012;205(2):211–4.
353. Adler SP. Transfusion-associated cytomegalovirus infections. *Rev Infect Dis.* 1983;5(6):977–93.

354. Blaser JBRDMJ. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed. 2000. 1586–1596 p.
355. Boeckh M, Bowden RA, Goodrich JM, Pettinger M, Meyers JD. Cytomegalovirus antigen detection in peripheral blood leukocytes after allogeneic marrow transplantation. *Blood*. 1992;80(5):1358–64.
356. Boeckh M, Huang ML, Ferrenberg J, Stevens-Ayers T, Stensland L, Nichols WG, et al. Optimization of Quantitative Detection of Cytomegalovirus DNA in Plasma by Real-Time PCR. *J Clin Microbiol*. 2004;42(3):1142–8.
357. Green ML, Leisenring W, Stachel D, Pergam SA, Sandmaier BM, Wald A, et al. Efficacy of a Viral Load-Based, Risk-Adapted, Preemptive Treatment Strategy for Prevention of Cytomegalovirus Disease after Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;18(11):1687–99.
358. Jang E, Park SY, Lee EJ, Song EH, Chong YP, Lee S, et al. Diagnostic Performance of the Cytomegalovirus (CMV) Antigenemia Assay in Patients with CMV Gastrointestinal Disease. *Clin Infect Dis*. 2009;48(12):e121–4.
359. Mori T, Okamoto S, Matsuoka S, Yajima T, Wakui M, Watanabe R, et al. Risk-adapted pre-emptive therapy for cytomegalovirus disease in patients undergoing allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2000;25(7):765–9.
360. Van Burik JAH, Lawatsch EJ, DeFor TE, Weisdorf DJ. Cytomegalovirus enteritis among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2001;7(12):674–9.
361. Crippa F, Corey L, Chuang EL, Sale G, Boeckh M. Virological, Clinical, and Ophthalmologic Features of Cytomegalovirus Retinitis after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin Infect Dis*. 2001;32(2):214–9.
362. 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 C. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(11):2008–16.

363. Arpacı E, Beşışık Sk, Arpacı E, All. A. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Ve Sitomegalovirüs İnfeksiyonu: Değişen Klinik, Tanı Ve Tedavi. İstanbul Tıp Fakültesi Derg [Internet]. 2011 Nov 14 [cited 2020 Jun 18];70(2):51–5.
364. Nichols WG, Corey L, Gooley T, Davis C, Boeckh M. High Risk of Death Due to Bacterial and Fungal Infection among Cytomegalovirus (CMV)–Seronegative Recipients of Stem Cell Transplants from Seropositive Donors: Evidence for Indirect Effects of Primary CMV Infection. *J Infect Dis*. 2002;185(3):273–82.
365. Ljungman P, Perez-Bercoff L, Jonsson J, Avetisyan G, Sparrelid E, Aschan J, et al. Risk factors for the development of cytomegalovirus disease after allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2006;91(1):78–83.
366. Marty FM, Bryar J, Browne SK, Schwarzberg T, Ho VT, Bassett I V., et al. Sirolimus-based graft-versus-host disease prophylaxis protects against cytomegalovirus reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A cohort analysis. *Blood*. 2007;110(2):490–500.
367. Walker CM, van Burik JAH, De For TE, Weisdorf DJ. Cytomegalovirus Infection after Allogeneic Transplantation: Comparison of Cord Blood with Peripheral Blood and Marrow Graft Sources. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007;13(9):1106–15.
368. Junghanss C, Boeckh M, Carter RA, Sandmaier BM, Maris MB, Maloney DG, et al. Incidence and outcome of cytomegalovirus infections following nonmyeloablative compared with myeloablative allogeneic stem cell transplantation, a matched control study. *Blood*. 2002;99(6):1978–85.
369. Emery V, Zuckerman M, Jackson G, Aitken C, Osman H, Pagliuca A, et al. Management of cytomegalovirus infection in haemopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol*. 2013;162(1):25–39.
370. Özdemir E, St John LS, Gillespie G, Rowland-Jones S, Champlin RE, Molldrem JJ, et al. Cytomegalovirus reactivation following allogeneic stem cell transplantation is associated with the presence of dysfunctional antigen-specific CD8⁺ T cells. *Blood*. 2002;100(10):3690–7.

371. Boeckh M, Leisenring W, Riddell SR, Bowden RA, Huang ML, Myerson D, et al. Late cytomegalovirus disease and mortality in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants: Importance of viral load and T-cell immunity. *Blood*. 2003;101(2):407–14.
372. 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):1–10.
373. Razonable RR, Hayden RT. Clinical utility of viral load in management of cytomegalovirus infection after solid organ transplantation. *Clin Microbiol Rev*. 2013;26(4):703–27.
374. Eguchi H, Horita N, Ushio R, Kato I, Nakajima Y, Ota E, et al. Diagnostic test accuracy of antigenaemia assay for PCR-proven cytomegalovirus infection—systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2017;23(12):907–15. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.05.009>
375. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Huprikar S, Chou S, Danziger-Isakov L, et al. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. *Transplantation*. 2018;102(6):900–31.
376. Ferreira-Gonzalez A, Fisher RA, Weymouth LA, Langley MR, Wolfe L, Wilkinson DS, et al. Clinical utility of a quantitative polymerase chain reaction for diagnosis of cytomegalovirus disease in solid organ transplant patients. *Transplantation*. 1999;68(7):991–6.
377. Roberts TC, Brennan DC, Buller RS, Gaudreault-Keener M, Schnitzler MA, Sternhell KE, et al. Quantitative Polymerase Chain Reaction to Predict Occurrence of Symptomatic Cytomegalovirus Infection and Assess Response to Ganciclovir Therapy in Renal Transplant Recipients. *J Infect Dis*. 1998;178(3):626–35.
378. Chemaly RF, Yen-Lieberman B, Castilla EA, Reilly A, Arrigain S, Farver C, et al. Correlation between Viral Loads of Cytomegalovirus in Blood and Bronchoalveolar Lavage Specimens from Lung Transplant Recipients Determined by Histology and Immunohistochemistry. *J Clin Microbiol*. 2004;42(5):2168–72.

379. Riise GC, Andersson R, Bergstrom T, Lundmark A, Nilsson FN, Olofsson S. Quantification of cytomegalovirus DNA in BAL fluid: A longitudinal study in lung transplant recipients. *Chest*. 2000;118(6):1653–60.
380. Wallace JM, Hannah J. Cytomegalovirus pneumonitis in patients with AIDS. Findings in an autopsy series. *Chest*. 1987;92(2):198–203.
381. Uberti-Foppa C, Lillo F, Terreni MR, Puglisi A, Guffanti M, Gianotti N, et al. Cytomegalovirus pneumonia in AIDS patients: Value of cytomegalovirus culture from BAL fluid and correlation with lung disease. *Chest*. 1998;113(4):919–23.
382. Millar AB, Patou G, Miller RF, Grundy JE, Katz DR, Weller I V., et al. Cytomegalovirus in the lungs of patients with AIDS. Respiratory pathogen or passenger? *Am Rev Respir Dis*. 1990;141(6):1474–7.
383. Mann M, Shelhamer JH, Masur H, Gill VJ, Travis W, Solomon D, et al. Lack of clinical utility of bronchoalveolar lavage cultures for cytomegalovirus in HIV infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155(5):1723–8.
384. Durand CM, Marr KA, Arnold CA, Tang L, Durand DJ, Avery RK, et al. Detection of cytomegalovirus DNA in plasma as an adjunct diagnostic for gastrointestinal tract disease in kidney and liver transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2013;57(11):1550–9.
385. Fisher CE, Alexander J, Bhattacharya R, Rakita RM, Kirby KA, Boeckh M, et al. Sensitivity of blood and tissue diagnostics for gastrointestinal cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2016;18(3):372–80.
386. S. B, R. G, J. L, M.-H. L, V. M, P. M. Symptomatic cytomegalovirus gastrointestinal infection with positive quantitative real-time PCR findings in apparently immunocompetent patients: A case series. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2015;21(12):1121.
387. Paul M, Gupta E, Jain P, Rastogi A, Bhatia V. Diagnostic utility of quantitative cytomegalovirus DNA polymerase chain reaction in intestinal biopsies from patients with inflammatory bowel disease. *J Lab Physicians*. 2018;10(01):038–43.
388. Fakhreddine AY, Frenette CT, Konijeti GG. A practical review of cytomegalovirus in gastroenterology and hepatology. *Gastroenterol Res Pract*. 2019;2019.

389. Mills AM, Guo FP, Copland AP, Pai RK, Pinsky BA. A comparison of cmv detection in gastrointestinal mucosal biopsies using immunohistochemistry and pcr performed on formalin-fixed, paraffin-embedded tissue. *Am J Surg Pathol*. 2013;37(7):995–1000.
390. R. CJI; CG. Cytomegalovirus Infection in the Normal Host.Pdf. 1985. p. 100–14.
391. Clarke J, Craig RM, Saffro R, Murphy P, Yokoo H. Cytomegalovirus granulomatous hepatitis. *Am J Med*. 1979;66(2):264–9.
392. Arribas JR, Clifford DB, Fichtenbaum CJ, Commins DL, Powderly WG, Storch GA. Level of cytomegalovirus (CMV) DNA in cerebrospinal fluid of subjects with AIDS and CMV infection of the central nervous system. *J Infect Dis*. 1995;172(2):527–31.
393. Flood J, Drew WL, Miner R, Shen DJ, Kolberg J, Garvey J, et al. Diagnosis of Cytomegalovirus (CMV) Polyradiculopathy and Documentation of In Vivo Anti-CMV Activity in Cerebrospinal Fluid by Using Branched DNA Signal Amplification and Antigen Assays. *J Infect Dis*. 1997;176(2):348–52.
394. Holland, GN ; Tufail, A; Jordan M. Ocular infection and immunity. In: Cytomegalovirus diseases. 1996. p. 1088.
395. Tutuncuoglu SO, Yanovich S, Ozdemirli M. CMV-induced hemorrhagic cystitis as a complication of peripheral blood stem cell transplantation: Case report [3]. *Bone Marrow Transplant*. 2005;36(3):265–6.
396. Lisboa LF, Åsberg A, Kumar D, Pang X, Hartmann A, Preiksaitis JK, et al. The clinical utility of whole blood versus plasma cytomegalovirus viral load assays for monitoring therapeutic response. *Transplantation*. 2011;91(2):231–6.
397. Caliendo AM, St. George K, Allega J, Bullotta AC, Gilbane L, Rinaldo CR. Distinguishing cytomegalovirus (CMV) infection and disease with CMV nucleic acid assays. *J Clin Microbiol*. 2002;40(5):1581–6.
398. Caliendo AM, St. George K, Kao SY, Allega J, Tan BH, LaFontaine R, et al. Comparison of quantitative cytomegalovirus (CMV) PCR in plasma and CMV antigenemia assay: Clinical utility of the prototype AMPLICOR CMV MONITOR test in transplant recipients. *J Clin Microbiol*. 2000;38(6):2122–7.
399. Sia IG, Wilson JA, Groettum CM, Espy MJ, Smith TF, Paya CV. Cytomegalovirus (CMV) DNA Load Predicts Relapsing CMV Infection after Solid Organ Transplantation. *J Infect Dis*. 2000;181(2):717–20.

400. Razonable RR, Åsberg A, Rollag H, Duncan J, Boisvert D, Yao JD, et al. Virologic suppression measured by a cytomegalovirus (CMV) DNA test calibrated to the world health organization international standard is predictive of CMV disease resolution in transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2013;56(11):1546–53.
401. Humar A, Kumar D, Boivin G, Caliendo AM. Cytomegalovirus (CMV) Virus Load Kinetics to Predict Recurrent Disease in Solid-Organ Transplant Patients with CMV Disease. *J Infect Dis*. 2002;186(6):829–33.
402. Nichols WG, Corey L, Gooley T, Drew WL, Miner R, Huang ML, et al. Rising pp65 antigenemia during preemptive anticytomegalovirus therapy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Risk factors, correlation with DNA load, and outcomes. *Blood*. 2001;97(4):867–74.
403. 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(6):2502–8.
404. Boeckh M, Gooley TA, Myerson D, Cunningham T, Schoch G, Bowden RA. Cytomegalovirus pp65 antigenemia-guided early treatment with ganciclovir versus ganciclovir at engraftment after allogeneic marrow transplantation: A randomized double-blind study. *Blood*. 1996;88(10):4063–71.
405. Milano F, Pergam SA, Xie H, Leisenring WM, Gutman JA, Riffkin I, et al. Intensive strategy to prevent CMV disease in seropositive umbilical cord blood transplant recipients. *Blood*. 2011;118(20):5689–96.
406. Fries BC, Riddell SR, Kim HW, Corey L, Dahlgren C, Woolfrey A, et al. Cytomegalovirus disease before hematopoietic cell transplantation as a risk for complications after transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005;11(2):136–48.
407. Prentice HG, Gluckman E, Powles RL, Ljungman P, Milpied N, Fernandez Ranada JM, et al. Impact of long-term acyclovir on cytomegalovirus infection and survival after allogeneic bone marrow transplantation. European Acyclovir for CMV Prophylaxis Study Group. *Lancet (London, England)*. 1994;343(8900):749–53.

408. Ljungman P, De La Camara R, Milpied N, Volin L, Russell CA, Crisp A, et al. Randomized study of valacyclovir as prophylaxis against cytomegalovirus reactivation in recipients of allogeneic bone marrow transplants. *Blood*. 2002;99(8):3050–6.
409. 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(3):173–8.
410. Einsele H, Reusser P, Bornhäuser M, Kalhs P, Ehninger G, Hebart H, et al. Oral valganciclovir leads to higher exposure to ganciclovir than intravenous ganciclovir in patients following allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2006;107(7):3002–8.
411. Volin L, Barkholt L NA. An open-label randomised study of oral valganciclovir versus intravenous ganciclovir for pre-emptive therapy of cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2008;42:47.
412. Ljungman P, Deliliers GL, Platzbecker U, Matthes-Martin S, Bacigalupo A, Einsele H, et al. Cidofovir for cytomegalovirus infection and disease in allogeneic stem cell transplant recipients. The Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* [Internet]. 2001;97(2):388–92.
413. Chang M, Dunn JP. Ganciclovir implant in the treatment of cytomegalovirus retinitis. *Expert Rev Med Devices*. 2005;2(4):421–7.
414. Chou S. Recombinant phenotyping of cytomegalovirus UL97 kinase sequence variants for ganciclovir resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(6):2371–8.
415. Chou S. Cytomegalovirus UL97 mutations in the era of ganciclovir and maribavir. *Rev Med Virol*. 2008;18(4):233–46.
416. Iwasenko JM, Scott GM, Rawlinson WD, Keogh A, Mitchell D, Chou S. Successful valganciclovir treatment of post-transplant cytomegalovirus infection in the presence of UL97 mutation N597D. *J Med Virol*. 2009;81(3):507–10.
417. Prichard MN, Britt WJ, Daily SL, Hartline CB, Kern ER. Human Cytomegalovirus UL97 Kinase Is Required for the Normal Intranuclear Distribution of pp65 and Virion Morphogenesis. *J Virol*. 2005;79(24):15494–502.
418. Hanson KE, Swaminathan S. Cytomegalovirus antiviral drug resistance: Future prospects for prevention, detection and management. *Future Microbiol*. 2015;10(10):1545–8.

419. Drew WL, Miner RC, Marousek GI, Chou S. Maribavir sensitivity of cytomegalovirus isolates resistant to ganciclovir, cidofovir or foscarnet. *J Clin Virol.* 2006;37(2):124–7.
420. Marty FM, Winston DJ, Rowley SD, Vance E, Papanicolaou GA, Mullane KM, et al. CMX001 to prevent cytomegalovirus disease in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med.* 2013;369(13):1227–36.
421. Efferth T, Romero MR, Wolf DG, Stamminger T, Marin JJG, Marschall M. The Antiviral Activities of Artemisinin and Artesunate. *Clin Infect Dis.* 2008;47(6):804–11.
422. Avery RK, Bolwell BJ, Yen-Lieberman B, Lurain N, Waldman WJ, Longworth DL, et al. Use of leflunomide in an allogeneic bone marrow transplant recipient with refractory cytomegalovirus infection. *Bone Marrow Transplant.* 2004;34(12):1071–5.
423. Kharfan-Dabaja MA, Boeckh M, Wilck MB, Langston AA, Chu AH, Wloch MK, et al. A novel therapeutic cytomegalovirus DNA vaccine in allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis.* 2012;12(4):290–9.
424. La Rosa C, Longmate J, Martinez J, Zhou Q, Kaltcheva TI, Tsai W, et al. MVA vaccine encoding CMV antigens safely induces durable expansion of CMV-specific T cells in healthy adults. *Blood.* 2017;129(1):114–25.
425. Aldoss I, la Rosa C, Baden LR, Longmate J, Ariza-Heredia EJ, Rida WN, et al. Poxvirus vectored cytomegalovirus vaccine to prevent cytomegalovirus viremia in transplant recipients: A phase 2, randomized clinical trial. *Ann Intern Med.* 2020;172(5):306–16.
426. Nakamura R, Rosa C La, Longmate J, Drake J, Slape C, Zhou Q, et al. Viraemia, immunogenicity, and survival outcomes of cytomegalovirus chimeric epitope vaccine supplemented with PF03512676 (CMVPepVax) in allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation: Randomised phase 1b trial. *Lancet Haematol.* 2016;3(2):e87–98.
427. K. D, F.P. S, A. F, B. M, J.C. R, J. V, et al. A first-in-human study to assess the safety and pharmacokinetics of monoclonal antibodies against human cytomegalovirus in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2016;60(5):2881–7.
428. Ipek Y, Sevgi K-B. Defibrotide for Prevention and Treatment of Veno-Occlusive Disease in Adults: Single-Center Experience. *J Bone Marrow Res.* 2014;02(02).

429. Ruutu T, Gratwohl A, De Witte T, Afanasyev B, Apperley J, Bacigalupo A, et al. Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT-ELN working group recommendations for a standardized practice. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49(2):168–73.
430. Kröger N, Solano C, Wolschke C, Bandini G, Patriarca F, Pini M, et al. Antilymphocyte globulin for prevention of chronic graft-versus-host disease. *N Engl J Med*. 2016;374(1):43–53.
431. O'Donnell P V., Luznik L, Jones RJ, Vogelsang GB, Leffell MS, Phelps M, et al. Nonmyeloablative bone marrow transplantation from partially HLA-mismatched related donors using posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2002;8(7):377–86.
432. Luznik L, O'Donnell P V., Symons HJ, Chen AR, Leffell MS, Zahurak M, et al. HLA-Haploidentical Bone Marrow Transplantation for Hematologic Malignancies Using Nonmyeloablative Conditioning and High-Dose, Posttransplantation Cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14(6):641–50.
433. Boeckh M, Stevens-Ayers T, Travi G, Huang ML, Cheng GS, Xie H, et al. Cytomegalovirus (CMV) DNA Quantitation in Bronchoalveolar Lavage Fluid from Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients with CMV Pneumonia. *J Infect Dis*. 2017;215(10):1514–22.
434. Piñana JL, Giménez E, Gómez MD, Pérez A, González EM, Vinuesa V, et al. Pulmonary cytomegalovirus (CMV) DNA shedding in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: Implications for the diagnosis of CMV pneumonia. *J Infect*. 2019;78(5):393–401.
435. Balduzzi A, Valsecchi MG, Silvestri D, Locatelli F, Manfredini L, Busca A, et al. Transplant-related toxicity and mortality: An AIEOP prospective study in 636 pediatric patients transplanted for acute leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 2002;29(2):93–100.
436. Soyer N, Gunduz M, Tekgunduz E, Deveci B, Ozdogu H, Sahin HH, et al. Incidence and risk factors for hepatic sinusoidal obstruction syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A retrospective multicenter study of Turkish hematology research and education group (ThREG). *Transfus Apher Sci*. 2020;

437. Yong MK, Cameron PU, Slavin M, Morrissey CO, Bergin K, Spencer A, et al. Identifying cytomegalovirus complications using the quantiferon-CMV assay after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Infect Dis.* 2017;215(11):1684–94.
438. van Rood JJ, Eernisse JG. The detection of transplantation antigens in leukocytes. *Prog Surg.* 1969;7:217–52.
439. Kanate AS, Majhail NS, Savani BN, Bredeson C, Champlin RE, Crawford S, et al. Indications for Hematopoietic Cell Transplantation and Immune Effector Cell Therapy: Guidelines from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020;
440. D’Souza A, Fretham C, Lee SJ, Arora M, Brunner J, Chhabra S, et al. Current Use of and Trends in Hematopoietic Cell Transplantation in the United States. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020;
441. Passweg JR, Baldomero H, Chabannon C, Basak GW, Corbacioglu S, Duarte R, et al. The EBMT activity survey on hematopoietic-cell transplantation and cellular therapy 2018: CAR-T’s come into focus. *Bone Marrow Transplant.* 2020;
442. Singh AK, McGuirk JP. Allogeneic stem cell transplantation: A historical and scientific overview. *Cancer Res.* 2016;76(22):6445–51.
443. Worel N. ABO-Mismatched Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Transfus Med Hemotherapy.* 2016;43(1):3–12.
444. Eapen M, Horowitz MM, Klein JP, Champlin RE, Loberiza FR, Ringdén O, et al. Higher mortality after allogeneic peripheral-blood transplantation compared with bone marrow in children and adolescents: The histocompatibility and alternate stem cell source working committee of the International Bone Marrow Transplant Registry. *J Clin Oncol.* 2004;22(24):4872–80.
445. Schrezenmeier H, Passweg JR, Marsh JCW, Bacigalupo A, Bredeson CN, Bullorsky E, et al. Worse outcome and more chronic GVHD with peripheral blood progenitor cells than bone marrow in HLA-matched sibling donor transplants for young patients with severe acquired aplastic anemia. *Blood.* 2007;110(4):1397–400.
446. Bosch M, Khan FM, Storek J. Immune reconstitution after hematopoietic cell transplantation. *Curr Opin Hematol.* 2012;19(4):324–55.

447. Lapierre V, Oubouzar N, Aupérin A, Tramalloni D, Tayebi H, Robinet E, et al. Influence of the hematopoietic stem cell source on early immunohematologic reconstitution after allogeneic transplantation. *Blood*. 2001;97(9):2580–6.
448. Al-Jurf M, Aranha F, Annasetti C, Apperley JF, Baynes R, Bensinger WI, et al. Allogeneic peripheral blood stem-cell compared with bone marrow transplantation in the management of hematologic malignancies: An individual patient data meta-analysis of nine randomized trials. *J Clin Oncol*. 2005;23(22):5074–87.
449. Couban S, Simpson DR, Barnett MJ, Bredeson C, Hubesch L, Howson-Jan K, et al. A randomized multicenter comparison of bone marrow and peripheral blood in recipients of matched sibling allogeneic transplants for myeloid malignancies. *Blood*. 2002;100(5):1525–31.
450. Schmitz N, Eapen M, Horowitz MM, Zhang MJ, Klein JP, Rizzo JD, et al. Long-term outcome of patients given transplants of mobilized blood or bone marrow: A report from the International Bone Marrow Transplant Registry and the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*. 2006;108(13):4288–90.
451. Remberger M, Beelen DW, Fauser A, Basara N, Basu O, Ringdén O. Increased risk of extensive chronic graft-versus-host disease after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation using unrelated donors. *Blood*. 2005;105(2):548–51.
452. Dey BR, Shaffer J, Yee AJ, McAfee S, Caron M, Power K, et al. Comparison of outcomes after transplantation of peripheral blood stem cells versus bone marrow following an identical nonmyeloablative conditioning regimen. *Bone Marrow Transplant*. 2007;40(1):19–27.
453. Brunet S, Urbano-Ispizua A, Ojeda E, Ruiz D, Moraleda JM, Díaz MA, et al. Favourable effect of the combination of acute and chronic graft-versus-host disease on the outcome of allogeneic peripheral blood stem cell transplantation for advanced haematological malignancies. *Br J Haematol*. 2001;114(3):544–50.
454. Dalle JH, Giralt SA. Hepatic Veno-Occlusive Disease after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Risk Factors and Stratification, Prophylaxis, and Treatment. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(3):400–9.

455. Ruutu T, Van Biezen A, Hertenstein B, Henseler A, Garderet L, Passweg J, et al. Prophylaxis and treatment of GVHD after allogeneic haematopoietic SCT: A survey of centre strategies by the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(11):1459–64.
456. Ringden O, Klaesson S, Sundberg B, Ljungman P, Lonnqvist B, Persson U. Decreased incidence of graft-versus-host disease and improved survival with methotrexate combined with cyclosporin compared with monotherapy in recipients of bone marrow from donors other than HLA identical siblings. *Bone Marrow Transplant*. 1992;9(1):19–25.
457. Arai Y, Jo T, Matsui H, Kondo T, Takaori-Kondo A. Efficacy of antithymocyte globulin for allogeneic hematopoietic cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Leuk Lymphoma*. 2017;58(8):1840–8.
458. Mielcarek M, Furlong T, O'Donnell P V., Storer BE, McCune JS, Storb R, et al. Posttransplantation cyclophosphamide for prevention of graft-versus-host disease after HLA-matched mobilized blood cell transplantation. *Blood*. 2016;127(11):1502–8.
459. Hale G, Cobbold S, Waldmann H. T cell depletion with campath-1 in allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation*. 1988;45(4):753–9.
460. R. W, D.J. R, J.H.F. F, G. H, H. W, F.E. Z, et al. In vivo use of Campath-1G to prevent graft-versus-host disease and graft rejection after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 1992;9(4):255–61.
461. Mead AJ, Thomson KJ, Morris EC, Mohamedbhai S, Denovan S, Orti G, et al. HLA-mismatched unrelated donors are a viable alternate graft source for allogeneic transplantation following alemtuzumab-based reduced-intensity conditioning. *Blood*. 2010;115(25):5147–53.
462. R. C, G. O, M. R, J. S, A. F, P. K, et al. Impact of in vivo alemtuzumab dose before reduced intensity conditioning and HLA-identical sibling stem cell transplantation: Pharmacokinetics, GVHD, and immune reconstitution. *Blood* [Internet]. 2010;116(16):3080–8.

463. Siegal D, Xu W, Sutherland R, Kamel-Reid S, Kuruvilla J, Lipton JH, et al. Graft-versus-host disease following marrow transplantation for aplastic anemia: Different impact of two GVHD prevention strategies. *Bone Marrow Transplant.* 2008;42(1):51–6.
464. Hale G, Zhang MJ, Bunjes D, Grant Prentice H, Spence D, Horowitz MM, et al. Improving the outcome of bone marrow transplantation by using CD52 monoclonal antibodies to prevent graft-versus-host disease and graft rejection. *Blood.* 1998;92(12):4581–90.
465. Lee SE, Cho BS, Kim JH, Yoon JH, Shin SH, Yahng SA, et al. Risk and prognostic factors for acute GVHD based on NIH consensus criteria. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48(4):587–92.
466. Carlens S, Ringdén O, Remberger M, Lönnqvist B, Hägglund H, Klaesson S, et al. Risk factors for chronic graft-versus-host disease after bone marrow transplantation: A retrospective single centre analysis. *Bone Marrow Transplant.* 1998;22(8):755–61.
467. Ochs LA, Miller WJ, Filipovich AH, Haake RJ, McGlave PB, Blazar BR, et al. Predictive factors for chronic graft-versus-host disease after histocompatible sibling donor bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1994;13(4):455–60.
468. Bhushan V, Collins RH. Chronic Graft-vs-Host Disease. *J Am Med Assoc.* 2003;290(19):2599–603.
469. Joseph RW, Couriel DR, Komanduri K V. Chronic Graft-Versus-Host Disease after allogeneic stem cell transplantation: Challenges in prevention, science, and supportive care. *J Support Oncol.* 2008;6(8):361–72.
470. Inamoto Y, Storer BE, Petersdorf EW, Nelson JL, Lee SJ, Carpenter PA, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of sclerosis in patients with chronic graft-versus-host disease. *Blood.* 2013;121(25):5098–103.
471. Jacobsohn DA, Kurland BF, Pidala J, Inamoto Y, Chai X, Palmer JM, et al. Correlation between NIH composite skin score, patient-reported skin score, and outcome: Results from the chronic GVHD Consortium. *Blood.* 2012;120(13):2545–52.
472. Arai S, Jagasia M, Storer B, Chai X, Pidala J, Cutler C, et al. Global and organ-specific chronic graft-versus-host disease severity according to the 2005 NIH consensus criteria. *Blood.* 2011;118(15):4242–9.

473. George B, Pati N, Gilroy N, Ratnamohan M, Huang G, Kerridge I, et al. Pre-transplant cytomegalovirus (CMV) serostatus remains the most important determinant of CMV reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the era of surveillance and preemptive therapy. *Transpl Infect Dis.* 2010;12(4):322–9.
474. Hebart H, Jahn G, Sinzger C, Kanz L, Einsele H. CMV infection in bone marrow and solid organ transplant patients in the era of antiviral prophylaxis. *Herpes.* 2000;7(1):13–7.
475. Schmidt-Hieber M, Labopin M, Beelen D, Volin L, Ehninger G, Finke J, et al. CMV serostatus still has an important prognostic impact in de novo acute leukemia patients after allogeneic stem cell transplantation: A report from the Acute Leukemia Working Party of EBMT. *Blood.* 2013;122(19):3359–64.
476. Teira P, Battiwalla M, Ramanathan M, Barrett AJ, Ahn KW, Chen M, et al. Early cytomegalovirus reactivation remains associated with increased transplant-related mortality in the current era: A CIBMTR analysis. *Blood.* 2016;127(20):2427–38.
477. Boeckh M, Ljungman P. How I treat cytomegalovirus in hematopoietic cell transplant recipients. *Blood.* 2009;113(23):5711–9.
478. Ljungman P, de la 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(4):227–40.
479. Ljungman P, Reusser P, de la Camara R, Einsele H, Engelhard D, Ribaud P, et al. Management of CMV infections: Recommendations from the infectious diseases working party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant.* 2004;33(11):1075–81.
480. Ljungman P. CMV infections after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2008;42(SUPPL.1).
481. Sousa H, Boutolleau D, Ribeiro J, Teixeira AL, Pinho Vaz C, Campilho F, et al. Cytomegalovirus infection in patients who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in portugal: A five-year retrospective review. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(12):1958–67.

482. K. A, Ş.Z. A, Z.N. Ö, G. B, S. R, G.T. S. Factors associated with cytomegalovirus reactivation following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Human leukocyte antigens might be among the risk factors. *Turkish J Hematol* [Internet]. 2014;31(3):276–85.
483. Guo Z, Chen HR, Liu XD, Bian JM, He XP, Lou JX, et al. [Clinical analysis of cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 2012;20(4):971–4.
484. He J, Chen BA, Ni M, Wu X, Ding JH. Clinical study of cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 2014;22(5):1371–6.
485. Kumar M, Roychowdhury M, Kumar J, Harishankar A, Sinha S, Bhavé SJ, et al. Cytomegalovirus reactivation and disease amongst patients with allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in Eastern India: Epidemiology, outcome and healthcare cost. *Indian J Med Microbiol*. 2018;36(1):49–53.
486. Yong MK, Ananda-Rajah M, Cameron PU, Morrissey CO, Spencer A, Ritchie D, et al. Cytomegalovirus Reactivation Is Associated with Increased Risk of Late-Onset Invasive Fungal Disease after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Multicenter Study in the Current Era of Viral Load Monitoring. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23(11):1961–7.
487. Suárez-Lledó M, Martínez-Cibrián N, Gutiérrez-García G, Dimova-Svetoslavova V, Marcos MA, Martín-Antonio B, et al. Deleterious Effect of Steroids on Cytomegalovirus Infection Rate after Allogeneic Stem Cell Transplantation Depends on Pretransplant Cytomegalovirus Serostatus of Donors and Recipients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(10):2088–93.
488. van der Heiden P, Marijt E, Falkenburg F, Jedema I. Control of Cytomegalovirus Viremia after Allogeneic Stem Cell Transplantation: A Review on CMV-Specific T Cell Reconstitution. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(9):1776–82.
489. Huang X jun, Xu L ping, Ren H yun, Zhang Y chen, Guo N lan, Lu D pei. Cytomegalovirus diseases after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (Allo-HSCT) and related risk factors. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2003;83(9):766–9.

490. Asano-Mori Y, Kanda Y, Oshima K, Kako S, Shinohara A, Nakasone H, et al. Clinical features of late cytomegalovirus infection after hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol*. 2008;87(3):310–8.
491. Özdemir 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(2):125–36.
492. N. H, M. M, S. T, P. K, W. R, H. G, et al. Incidence and characteristics of invasive fungal diseases in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: A retrospective cohort study. *BMC Infect Dis [Internet]*. 2015;15(1):584.
493. Shi JM, Pei XY, Luo Y, Tan YM, Tie RX, He JS, et al. Invasive fungal infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: single center experiences of 12 years. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2015;16(9):796–804.
494. YC L, PL L, HH H, CS C, TC L, WC Y, et al. Cytomegalovirus infection and disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: experience in a center with a high seroprevalence of both CMV and hepatitis B virus. *Ann Hematol [Internet]*. 2012;91(4):587–95.
495. George B, Kerridge IH, Gilroy N, Huang G, Hertzberg MS, Bradstock KF, et al. A risk score for early cytomegalovirus reactivation after allogeneic stem cell transplantation identifies low-, intermediate-, and high-risk groups: Reactivation risk is increased by graft-versus-host disease only in the intermediate-risk group. *Transpl Infect Dis*. 2012;14(2):141–8.
496. Lin H-C, Han S-M, Hwang W-L, Chou C-W, Chang K-H, Shi Z-Y, et al. Cytomegalovirus Infection and Treatment in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Retrospective Study from a Single Institution in an Endemic Area. *Turkish J Hematol*. 2017;159–66.
497. Lin TS, Zahrieh D, Weller E, Alyea EP, Antin JH, Soiffer RJ. Risk factors for cytomegalovirus reactivation after CD6+ T-cell-depleted allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation*. 2002;74(1):49–54.

498. H. N, K.A. K, B.M. S, L. N, D.G. M, M.B. M, et al. Effect of Conditioning Regimen Intensity on CMV Infection in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2009;15(6):694–703.
499. Cohen L, Yeshurun M, Shpilberg O, Ram R. Risk factors and prognostic scale for cytomegalovirus (CMV) infection in CMV-seropositive patients after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2015;17(4):510–7.
500. Zhou W, Longmate J, Lacey SF, Palmer JM, Gallez-Hawkins G, Thao L, et al. Impact of donor CMV status on viral infection and reconstitution of multifunction CMV-specific T cells in CMV-positive transplant recipients. *Blood*. 2009;113(25):6465–76.
501. Ganepola S, Gentilini C, Hilbers U, Lange T, Rieger K, Hofmann J, et al. Patients at high risk for CMV infection and disease show delayed CD8⁺ T-cell immune recovery after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2007;39(5):293–9.
502. Tekgündüz E, Kaya AH, Bozdağ SC, Koçubaba Ş, Kayıkçı Ö, Namdaroğlu S, et al. Does defibrotide prophylaxis decrease the risk of acute graft versus host disease following allogeneic hematopoietic cell transplantation? *Transfus Apher Sci*. 2016;54(1):30–4.
503. Dziedzic M, Sadowska-Krawczenko I, Styczynski J. Risk factors for cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation in malignancies: Proposal for classification. *Anticancer Res*. 2017;37(12):6551–6.
504. Verduyn Lunel FM, Raymakers R, van Dijk A, van der Wagen L, Minnema MC, Kuball J. Cytomegalovirus Status and the Outcome of T Cell-Replete Reduced-Intensity Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(10):1883–7.
505. Yoon JH, Lee S, Kim HJ, Jeon YW, Lee SE, Cho BS, et al. Impact of cytomegalovirus reactivation on relapse and survival in patients with acute leukemia who received allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in first remission. *Oncotarget*. 2016;7(13):17230–41.
506. Humar A, Wood S, Lipton J, Messner H, Meharchand J, McGeer A, et al. Effect of Cytomegalovirus Infection on 1-Year Mortality Rates Among Recipients of Allogeneic Bone Marrow Transplants. *Clin Infect Dis*. 1998;26(3):606–10.

507. J.L. P, R. M, P. B, N. M, M.C. R, D. V, et al. Cytomegalovirus infection and disease after reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation: Single-centre experience. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2010;45(3):534–42. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed9&NEWS=N&AN=2010168239>
508. Liu J, Kong J, Chang YJ, Chen H, Chen YH, Han W, et al. Patients with refractory cytomegalovirus (CMV) infection following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation are at high risk for CMV disease and non-relapse mortality. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(12):1121.e9-1121.e15.
509. Varanasi PR, Ogonek J, Luther S, Dammann E, Stadler M, Ganser A, et al. Cytomegalovirus-specific CD8⁺ T-cells are associated with a reduced incidence of early relapse after allogeneic stem cell transplantation. *PLoS One*. 2019;14(3).
510. J. R, S.A. G, D. P, C. L, K. S, J.E. L, et al. The significance of cytomegalovirus viremia at day 100 or more following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Transplant* [Internet]. 2013;27(4):510–6. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L52569154%0Ahttp://dx.doi.org/10.1111/ctr.12128>
511. Eapen M, Logan BR, Confer DL, Haagenson M, Wagner JE, Weisdorf DJ, et al. Peripheral Blood Grafts from Unrelated Donors Are Associated with Increased Acute and Chronic Graft-versus-Host Disease without Improved Survival. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007;13(12):1461–8.
512. U. H, M. A, J.M. C, S. T, N. S, C. S, et al. Bone marrow versus peripheral blood allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for haematological malignancies in adults. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2014;2014(4). Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L620551215%0Ahttp://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010189.pub2>
513. Champlin RE, Schmitz N, Horowitz MM, Chappuis B, Chopra R, Cornelissen JJ, et al. Blood stem cells compared with bone marrow as a source of hematopoietic cells for allogeneic transplantation. IBMTR Histocompatibility and Stem Cell Sources Working Committee and the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Blood* [Internet]. 2000;95(12):3702–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10845900>

514. Hillyer C. Transplantation of bone marrow as compared with peripheral-blood cells from HLA-identical relatives In patients with hematologic cancers. *Transfus Med Rev.* 2001;15(3):247–8.
515. Vigorito AC, Azevedo WM, Marques JFC, Azevedo AM, Eid KAB, Aranha FJP, et al. A randomised, prospective comparison of allogeneic bone marrow and peripheral blood progenitor cell transplantation in the treatment of haematological malignancies. *Bone Marrow Transplant.* 1998;22(12):1145–51.
516. N. S, A. B, D. H, A. N, E. G, P. C, et al. Allogeneic bone marrow transplantation vs filgrastim-mobilised peripheral blood progenitor cell transplantation in patients with early leukaemia: First results of a randomised multicentre trial of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 1998;21(10):995–1003.
517. Blaise D, Kuentz M, Fortanier C, Bourhis JH, Milpied N, Sutton L, et al. Randomized trial of bone marrow versus lenograstim-primed blood cell allogeneic transplantation in patients with early-stage leukemia: A report from the soeiete francaise de greffe de moelle. *J Clin Oncol.* 2000;18(3):537–46.
518. Powles R, Mehta J, Kulkarni S, Treleaven J, Millar B, Marsden J, et al. Allogeneic blood and bone-marrow stem-cell transplantation in haematological malignant diseases: A randomised trial. *Lancet.* 2000;355(9211):1231–7.
519. Couriel DR, Saliba RM, Giralt S, Khouri I, Andersson B, de Lima M, et al. Acute and chronic graft-versus-host disease after ablative and nonmyeloablative conditioning for allogeneic hematopoietic transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2004;10(3):178–85.
520. Sorrow ML, Maris MB, Storer B, Sandmaier BM, Diaconescu R, Flowers C, et al. Comparing morbidity and mortality of HLA-matched unrelated donor hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative and myeloablative conditioning: Influence of pretransplantation comorbidities. *Blood.* 2004;104(4):961–8.
521. Mielcarek M, Martin PJ, Leisenring W, Flowers MED, Maloney DG, Sandmaier BM, et al. Graft-versus-host disease after nonmyeloablative versus conventional hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* 2003;102(2):756–62.

522. Gale RP, Bortin MM, Van Bekkum DW, Biggs JC, Dicke KA, Gluckman E, et al. Risk factors for acute graft-versus-host disease. *Br J Haematol.* 1987;67(4):397–406.
523. Yakoub-Agha I, Mesnil F, Kuentz M, Boiron JM, Ifrah N, Milpied N, et al. Allogeneic marrow stem-cell transplantation from human leukocyte antigen-identical siblings versus human leukocyte antigen-allelic-matched unrelated donors (10/10) in patients with standard-risk hematologic malignancy: A prospective study from the French . *J Clin Oncol.* 2006;24(36):5695–702.
524. Meijer E, Dekker AW, Rozenberg-Arska M, Weersink AJL, Verdonck LF. Influence of Cytomegalovirus Seropositivity on Outcome after T Cell–Depleted Bone Marrow Transplantation: Contrasting Results between Recipients of Grafts from Related and Unrelated Donors. *Clin Infect Dis.* 2002;35(6):703–12.
525. Al-Kadhimi Z, Gul Z, Chen W, Smith D, Abidi M, Deol A, et al. High Incidence of Severe Acute Graft-Versus-Host Disease with Tacrolimus and Mycophenolate Mofetil in a Large Cohort of Related and Unrelated Allogeneic Transplantation Patients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(7):979–85.
526. Liesveld J, Pawlowski J, Chen R, Hyrien O, Debolt J, Becker M, et al. Clinical factors affecting engraftment and transfusion needs in SCT: A single-center retrospective analysis. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48(5):691–7.
527. Bacigalupo A, Van Lint MT, Occhini D, Margiocco M, Ferrari G, Pittaluga PA, et al. Abo compatibility and acute graft-versus-host disease following allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation.* 1988;45(6):1091–4.
528. Damiani D, Sperotto A, Geromin A, Stocchi R, Fanin R. Impact of CD34 cell dose on acute graft versus host disease after allogeneic bone marrow stem cell transplantation [2]. *Leuk Lymphoma.* 2002;43(11):2245–7.
529. Ciurea SO, Zhang MJ, Bacigalupo AA, Bashey A, Appelbaum FR, Aljitali OS, et al. Haploidentical transplant with posttransplant cyclophosphamide vs matched unrelated donor transplant for acute myeloid leukemia. *Blood.* 2015;126(8):1033–40.
530. Fukuda T, Boeckh M, Carter RA, Sandmaier BM, Maris MB, Maloney DG, et al. Risks and outcomes of invasive fungal infections in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants after nonmyeloablative conditioning. *Blood.* 2003;102(3):827–33.

531. Gyurkocza B, Sandmaier BM. Conditioning regimens for hematopoietic cell transplantation: One size does not fit all. *Blood*. 2014;124(3):344–53.
532. Jeon YW, Yoon S, Min GJ, Park SS, Park S, Yoon JH, et al. Risk factors predicting graft-versus-host disease and relapse-free survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol*. 2019;98(7):1743–53.
533. Ozawa S, Nakaseko C, Nishimura M, Maruta A, Cho R, Ohwada C, et al. Chronic graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation from an unrelated donor: Incidence, risk factors and association with relapse. A report from the Japan Marrow Donor Program. *Br J Haematol*. 2007;137(2):142–51.
534. Sullivan KM, Shulman HM, Storb R, Weiden PL, Witherspoon RP, McDonald GB, et al. Chronic graft-versus-host disease in 52 patients: Adverse natural course and successful treatment with combination immunosuppression. *Blood*. 1981;57(2):267–76.
535. Styczynski J, Tridello G, Gil L, Ljungman P, Hoek J, Iacobelli S, et al. Impact of Donor Epstein-Barr Virus Serostatus on the Incidence of Graft-Versus-Host Disease in Patients With Acute Leukemia After Hematopoietic Stem-Cell Transplantation: A Study From the Acute Leukemia and Infectious Diseases Working Parties of the Europ. *J Clin Oncol*. 2016;34(19):2212–20.
536. Przepiorka D, Anderlini P, Saliba R, Cleary K, Mehra R, Khouri I, et al. Chronic graft-versus-host disease after allogeneic blood stem cell transplantation. *Blood*. 2001;98(6):1695–700.
537. Einsele H, Hebart H, Kauffmann-Schneider C, Sinzger C, Jahn G, Bader P, et al. Risk factors for treatment failures in patients receiving PCR-based preemptive therapy for CMV infection. *Bone Marrow Transplant*. 2000;25(7):757–63.
538. Ljungman P, Aschan J, Lewensohn-Fuchs I, Carlens S, Larsson K, Lönnqvist B, et al. Results of different strategies for reducing cytomegalovirus-associated mortality in allogeneic stem cell transplant recipients. *Transplantation*. 1998;66(10):1330–4.

539. Martino R, Rovira M, Carreras E, Solano C, Sierra J, De La Rubia J, et al. Severe infections after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: A matched-pair comparison of unmanipulated and CD34⁺ cell-selected transplantation. *Haematologica*. 2001;86(10):1075–86.
540. De La Rosa GR, Champlin RE, Kontoyiannis DP. Risk factors for the development of invasive fungal infections in allogeneic blood and marrow transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2002;4(1):3–9.
541. Solh M, Zhang X, Connor K, Brown S, Solomon SR, Morris LE, et al. Factors Predicting Graft-versus-Host Disease-Free, Relapse-Free Survival after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Multivariable Analysis from a Single Center. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(8):1403–9.
542. Finke J, Schmoor C, Bethge WA, Ottinger H, Stelljes M, Volin L, et al. Long-term outcomes after standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-human-T-lymphocyte immunoglobulin in haemopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: final results of a randomised controlled trial. *Lancet Haematol*. 2017;4(6):e293–301.
543. Grube M, Holler E, Weber D, Holler B, Herr W, Wolff D. Risk Factors and Outcome of Chronic Graft-versus-Host Disease after Allogeneic Stem Cell Transplantation—Results from a Single-Center Observational Study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(10):1781–91.
544. Maciej Zaucha J, Gooley T, Bensinger WI, Heimfeld S, Chauncey TR, Zaucha R, et al. CD34 cell dose in granulocyte colony-stimulating factor-mobilized peripheral blood mononuclear cell grafts affects engraftment kinetics and development of extensive chronic graft-versus-host disease after human leukocyte antigen-identical sibling transpla. *Blood*. 2001;98(12):3221–7.
545. Menéndez P, Pérez-Simón JA, Mateos M V., Caballero MD, González M, San-Miguel JF, et al. Influence of the different CD34⁺ and CD34⁻ cell subsets infused on clinical outcome after non-myeloablative allogeneic peripheral blood transplantation from human leucocyte antigen-identical sibling donors. *Br J Haematol*. 2002;119(1):135–43.

546. Ringdén O, Remberger M, Runde V, Bornhäuser M, Blau IW, Basara N, et al. Faster engraftment of neutrophils and platelets with peripheral blood stem cells from unrelated donors: A comparison with marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2000;25:S6–8.
547. Ozyilmaz E, Aydogdu M, Sucak G, Aki SZ, Ozkurt ZN, Yegin ZA, et al. Risk factors for fungal pulmonary infections in hematopoietic stem cell transplantation recipients: The role of iron overload. *Bone Marrow Transplant.* 2010;45(10):1528–33.
548. Busca A, Passera R, Maffini E, Festuccia M, Brunello L, Dellacasa CM, et al. Hematopoietic cell transplantation comorbidity index and risk of developing invasive fungal infections after allografting. *Bone Marrow Transplant.* 2018;53(10):1304–10.
549. Corradini P, Tarella C, Olivieri A, Gianni AM, Voena C, Zallio F, et al. Reduced-intensity conditioning followed by allografting of hematopoietic cells can produce clinical and molecular remissions in patients with poor-risk hematologic malignancies. *Blood.* 2002;99(1):75–82.
550. Hamadani M, Saber W, Ahn KW, Carreras J, Cairo MS, Fenske TS, et al. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Chemotherapy-Unresponsive Mantle Cell Lymphoma: A Cohort Analysis from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;19(4):625–31.
551. Fenske TS, Hamadani M, Cohen JB, Costa LJ, Kahl BS, Evens AM, et al. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation as Curative Therapy for Patients with Non-Hodgkin Lymphoma: Increasingly Successful Application to Older Patients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22(9):1543–51.
552. Chen K, Cheng MP, Hammond SP, Einsele H, Marty FM. Antiviral prophylaxis for cytomegalovirus infection in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood Adv.* 2018;2(16):2159–75.