



**T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ  
ANABİLİM DALI**

**ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE  
TRANSPLANTASYONU YAPILAN HEMATOLOJİK  
MALİGNİTELİ HASTALARDA SİTOMEGALOVİRUS (CMV)  
ENFEKSİYONU RİSK FAKTÖRLERİNİN RETROSPEKTİF  
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Zeynep Burçin YILMAZ**

**ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ  
ANABİLİM DALI**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. FUNDA MEMİŞOĞLU**

**MALATYA 2022**



**T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ  
ANABİLİM DALI**

**ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE  
TRANSPLANTASYONU YAPILAN HEMATOLOJİK  
MALİGNİTELİ HASTALARDA SİTOMEGALOVİRUS (CMV)  
ENFEKSİYONU RİSK FAKTÖRLERİNİN RETROSPEKTİF  
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Zeynep Burçin YILMAZ  
ORCID ID:0000-0002-6950-6013**

**ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ  
ANABİLİM DALI**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. FUNDA MEMİŞOĞLU**

**MALATYA 2022**

# İÇİNDEKİLER

|                                                                                                            |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| TEŞEKKÜR.....                                                                                              | ii  |
| ÖZET .....                                                                                                 | iii |
| ABSTRACT.....                                                                                              | iv  |
| SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....                                                                        | v   |
| ŞEKİLLER DİZİNİ .....                                                                                      | ix  |
| TABLolar DİZİNİ .....                                                                                      | x   |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ.....                                                                                      | 1   |
| 2. GENEL BİLGİLER .....                                                                                    | 4   |
| 2.1. Sitomegalovirüs.....                                                                                  | 4   |
| 2.1.1.Tarihçe .....                                                                                        | 4   |
| 2.1.2. CMV Mikrobiyoloji.....                                                                              | 4   |
| 2.1.3. CMV Enfeksiyonunun Bulaşma Yolları ve Kaynakları .....                                              | 9   |
| 2.1.4. Epidemiyoloji .....                                                                                 | 9   |
| 2.1.5. Klinik Bulgular .....                                                                               | 10  |
| 2.1.6. Allojenik hematopoetik kök hücre nakli hastalarında CMV reaktivasyonu<br>için risk faktörleri ..... | 16  |
| 2.1.7. CMV Enfeksiyonlarının Teşhisi .....                                                                 | 20  |
| 2.1.8. CMV Enfeksiyonu Terminolojisi .....                                                                 | 22  |
| 2.1.9. Tedavi .....                                                                                        | 25  |
| 2.2. Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu .....                                                         | 28  |
| 2.2.1. Tarihçe .....                                                                                       | 28  |
| 2.2.2. Kök Hücre ve Hematopoez .....                                                                       | 31  |
| 2.2.3. Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu .....                                                       | 33  |
| 3. MATERYAL VE METOD.....                                                                                  | 75  |
| 4. BULGULAR.....                                                                                           | 79  |
| 5. TARTIŞMA .....                                                                                          | 93  |
| 6. SONUÇLAR.....                                                                                           | 106 |
| KAYNAKLAR .....                                                                                            | 107 |
| EKLER.....                                                                                                 | 139 |
| EK-1. Etik Kurul Onay Formu .....                                                                          | 139 |

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile eğitimime katkıda bulunan öğrencisi olmaktan onur ve mutluluk duyduğum İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon hastalıkları ve Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr.Yasemin ERSOY olmak üzere, Prof. Dr.Yaşar BAYINDIR’a, Prof. Dr. Mehmet ÖZDEN’e, Doç. Dr. Sibel ALTUNIŞIK TOPLU’ya, Doç. Dr. Adem KÖSE’ye, ve tez çalışmalarım sırasında deneyimini benimle paylaşan değerli hocam tez danışmanım Prof. Dr. Funda MEMİŞOĞLU’na en içten teşekkürlerimi sunarım.

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı değerli hocalarına bana bölümün kapılarını açıp çalışma yapmama izin verdikleri için sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Tez jürisi hocalarımdan Prof. Dr. Ayhan AKBULUT’a, hematoloji hakkında bana bilgi ve tecrübelerini aktaran mütevaziliği ile tanıdığım değerli hocam Prof. Dr. Yahya BÜYÜKAŞIK’a, bilgi ve deneyimleri ile beni her zaman destekleyen Prof. Dr Murat AKOVA’ya minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık süreci boyunca klinikte beraber çalıştığımız, her anımda yanımda olangüzel anılar biriktirdiğimiz sevgili araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve tez döneminde yanımda olan Dr. Emine HİDAYET ve Dr. M. Fatih UZANULU’ya teşekkür ederim.

Eğitim hayatım boyunca beni her zaman destekleyen ve bugünlere gelebilmemi sağlayan kıymetli aileme, mutluluk ve ilham kaynağım olan, yeniden yaşadığım çocukluğum, canımın parçası oğlum Ersel’e sonsuz teşekkür ederim.

**Dr. Zeynep Burçin Yılmaz**

**Malatya 2022**

## ÖZET

### **Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu Yapılan Hematolojik Maligniteli Hastalarda Sitomegalovirus (CMV) Enfeksiyonu Risk Faktörlerinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi**

**Giriş ve Amaç:** AHKHT sonrası CMV enfeksiyonu riski %30-50 gibi değerlere ulaşmakta olup nakil sonrası gelişen CMV enfeksiyonları en önemli viral morbidite ve mortalite nedenidir. Çalışmamızda, CMV enfeksiyon gelişimini etkileyen risk faktörlerinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Kök Hücre Nakli Ünitesinde 5 yıllık süreçte AHKHT yapılan 196 hematolojik maligniteli hasta retrospektif olarak incelenmiştir. CMV enfeksiyonu olanlar ve kontrol grubu cinsiyet ve yaş değişkenleri için propensity skoru hesaplanıp, 1:1 eşleştirildi. QIAGEN kitleri ile bakılan CMV PZR test sonuçlarına ve hasta bilgilerine otomasyon sisteminden ulaşıldı. Analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences; SPSS Inc. Chicago, IL) 22 paket programında değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil olan 196 olgunun 75'i kadın (%38,3) ve 121'i (%61,7) erkektir. Medyan yaş CMV pozitif grupta 46 (17-71), CMV negatif grupta 47 (19-70) idi. Olguların CMV pozitifliği nakil sonrası median 39. günde pozitif bulundu. ALL hastalarında CMV enfeksiyonu görülme oranı AML hastalarına göre daha sık gözlenirken ( $p=0,012$ ), hazırlık rejimi ( $p=1$ ) risk açısından sonucu etkilemedi. Geç nötrofil ve platelet engraftmanı olanlarda CMV pozitiflik oranı yüksekti (sırasıyla  $p=0,011$ ,  $p=0,041$ ). CMV pozitifliği ile eş zamanlı bakılan kan siklosporin değeri risk açısından anlamlı bulundu ( $p=0,006$ ). CMV pozitifliği ile eş zamanlı bakılan lenfosit değeri  $<500$  olan hasta grubunda CMV enfeksiyon oranı anlamlı daha yüksekti ( $p=0,021$ ). GVHH ile CMV enfeksiyonu arasında anlamlı ilişki bulundu ( $p<0,001$ ). BK virüs pozitifliği olup hemorajik sistit için sidofovir başlanan hastalarda anlamlı şekilde yüksek CMV enfeksiyonu görüldü ( $p=0,002$ ).

**Sonuç:** CMV enfeksiyonu, AHKHT hastalarında önemli bir uzamış hastane yatış süresi, morbidite ve mortalite sebebi olduğu için erken tanı ve tedavi büyük önem arz etmektedir. Bu çalışmada CMV enfeksiyonunun, immunsupresif tedavi, GVHH, hematolojik malignite, geç engraftman süresi ile anlamlı bir ilişkisi olduğunu saptadık. Bu faktörlerin CMV profilaksisi ve CMV enfeksiyonu erken tanı ve tedavisi için yeni çalışmalarla evrensel bir skorlama sistemi oluşumuna ışık tutacağını düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** CMV, Allojenik kök hücre nakli, GVHH

## ABSTRACT

### **Retrospective Assessment of Cytomegalovirus (CMV) Infection Risk Factors in Hematologic Malignancies Patients Undergoing Allogeneic Hematopoietic StemCell Transplantation**

**Introduction and purpose:** The risk of CMV infection after AHSCT reaches 30-50%, and CMV infections that develop after transplantation are the most important cause of viral morbidity and mortality. In our study, it was aimed to investigate the risk factors affecting the development of CMV infection.

**Materials and Methods:** One hundred ninety six patients with hematological malignancies who underwent AHSCT in the Inonu University Faculty of Medicine Stem Cell Transplantation Unit over a 5-year period were retrospectively analyzed. Propensity score was calculated for the gender and age variables of those with CMV infection and the control group, and they were matched 1:1. CMV PCR test results, which were analyzed with QIAGEN kits, and patient information were accessed from the automation system. The analyzes were evaluated in 22 package programs of SPSS (Statistical Package for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, IL).

**Results:** Of the 196 cases included in the study, 75 (38.3%) were female and 121 (61.7%) were male. The median age was 46 (17-71) in the CMV positive group and 47 (19-70) in the CMV negative group. CMV positivity of the cases was found positive on the median 39th day after transplantation. While the incidence of CMV infection was observed more frequently in ALL patients than in AML patients ( $p=0,012$ ), the preparation regimen ( $p=1$ ) did not affect the outcome in terms of risk. CMV positivity rate was high in patients with late neutrophil and platelet engraftment ( $p=0,011$ ,  $p=0,041$ , respectively). The blood cyclosporine value measured simultaneously with CMV positivity was found to be significant in terms of risk ( $p=0,006$ ). The rate of CMV infection was significantly higher in the group of patients with lymphocyte value  $<500$ , who were checked simultaneously with CMV positivity ( $p=0,021$ ). A significant correlation was found between GVHD and CMV infection ( $p<0,001$ ). A significantly higher rate of CMV infection was observed in patients with BK virus positivity who were started on cidofovir for hemorrhagic cystitis ( $p=0,002$ ).

**Conclusion:** Early diagnosis and treatment are of great importance as CMV infection is an important cause of prolonged hospital stay, morbidity and mortality in patients with AHSCT. In this study, we found a significant relationship between CMV infection, immunosuppressive therapy, GVHD, hematological malignancy, and delayed engraftment time. We think that these factors will shed light on the formation of a universal scoring system with new studies for CMV prophylaxis and early diagnosis and treatment of CMV infection.

**Keywords:** Hematopoietic stem cell transplantation, CMV, GVHD

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

|                 |                                                                        |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------|
| <b>aGVHH</b>    | : Akut Graft-Versus-Host Hastalığı                                     |
| <b>AHKHT</b>    | : Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu                    |
| <b>AIDS</b>     | : Edinsel İmmün Yetmezlik Sendromu                                     |
| <b>ALL</b>      | : Akut Lenfoblastik Lösemi                                             |
| <b>AML</b>      | : Akut Myeloblastik Lösemi                                             |
| <b>ANC/MNS</b>  | : Mutlak Nötrofil Sayısı                                               |
| <b>ASTCT</b>    | : Amerikan Society for Transplantation and cellular Therapy.           |
| <b>ATG</b>      | : Anti Timosit Globulin                                                |
| <b>BAL</b>      | : Bronkoalveoler Lavaj                                                 |
| <b>BOS</b>      | : Beyin Omurilik Sıvısı                                                |
| <b>BU</b>       | : Busulfan                                                             |
| <b>cGVHH</b>    | : Kronik Graft-Versus-Host Hastalığı                                   |
| <b>CHOP</b>     | : Siklofosfamid, Doksorubisin, Prednizon ve Vinkristin                 |
| <b>CIBMTR</b>   | : The Center for International Blood and Marrow Transplant<br>Research |
| <b>CMV</b>      | : Sitomegalovirus                                                      |
| <b>CNI</b>      | : Kalsinörin İnhibitörü                                                |
| <b>CNS</b>      | : Merkezi Sinir Sistemi                                                |
| <b>CY</b>       | : Siklofosfamid                                                        |
| <b>CyA</b>      | : Siklosporin                                                          |
| <b>DHAP</b>     | : Sisplatin+Sitarabin+Dekzametazon                                     |
| <b>DLI</b>      | : Donör Lökosit İnfüzyonu                                              |
| <b>EBMT</b>     | : European Group for Blood and Marrow Transplantation                  |
| <b>EBV</b>      | : Epstein Barr Virüs                                                   |
| <b>ECIL</b>     | : European Conference on Information Literacy                          |
| <b>ECOG</b>     | : Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance                |
| <b>ECP</b>      | : Fotoferez                                                            |
| <b>ELN</b>      | : European Leukemia Network                                            |
| <b>ESHAP</b>    | : Sitarabin+Sisplatin+Etoposid+Prednisolon                             |
| <b>FDA</b>      | : Food and Drug Administration                                         |
| <b>FLAG-IDA</b> | : Fludarabin+Cytarabin+İdarubisin                                      |

|                  |                                                                                  |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>FLAMSA</b>    | : Fludarabin- Amsacrin- Siterabin                                                |
| <b>FLU</b>       | : Fludarabin                                                                     |
| <b>FOS</b>       | : Foskarnet                                                                      |
| <b>GCV</b>       | : Gansiklovir                                                                    |
| <b>GİS</b>       | : Gastrointestinal Sistem                                                        |
| <b>GM</b>        | : Galaktomannan                                                                  |
| <b>GM-CSF</b>    | : Granülosit Makrofaj Stimüle Edici Faktör                                       |
| <b>GVHH</b>      | : Graft Versus Host Hastalığı                                                    |
| <b>GVL</b>       | : Graft-Versus-Lösemi                                                            |
| <b>HCT-CI</b>    | : Hematopoetik Hücre Transplantasyonuna Özgü Komorbidite<br>İndeks               |
| <b>HHV-5</b>     | : Human Herpes Virüs- 5                                                          |
| <b>HHV-6</b>     | : Human Herpes Virüs- 6                                                          |
| <b>HIV</b>       | :İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü                                                    |
| <b>HKH</b>       | : Hematopoetik Kök Hücre                                                         |
| <b>HKHT</b>      | : Hematopoetik Kök Hücre Nakli                                                   |
| <b>HL</b>        | : Hodgkin Lenfoma                                                                |
| <b>HLA</b>       | : Human Lökosit Antijen                                                          |
| <b>HSV</b>       | : Herpes Simplex Virus                                                           |
| <b>HYPERCVAD</b> | : Sitarabin+Siklofosamid+Mesna+Adriamisin+Vinkristin+<br>Dexametazon+Metotreksat |
| <b>IBD</b>       | : Irritable Barsak Hastalığı                                                     |
| <b>IBMTR</b>     | : International Bone Marrow Transplant Registry                                  |
| <b>Ig</b>        | : Immünglobulin                                                                  |
| <b>İA</b>        | : İnvazif Aspergillozis                                                          |
| <b>İFİ</b>       | : İnvazif fungal enfeksiyon                                                      |
| <b>İV</b>        | : İntravenöz                                                                     |
| <b>İVİG</b>      | :İntravenöz İmmunoglobulin                                                       |
| <b>JACIE</b>     | :Birleşik Akreditasyon Komitesi ISCTEBMT (JACIE)<br>Akreditasyon Programı        |
| <b>KLL</b>       | : Kronik Lenfositik Lösemi                                                       |
| <b>KML</b>       | : Kronik Myelositer Lösemi                                                       |
| <b>KPS</b>       | : Karnofsky Performans Durumu                                                    |

|                 |                                                            |
|-----------------|------------------------------------------------------------|
| <b>MAC</b>      | : Myeloablatif                                             |
| <b>MDS</b>      | : Myelodisplastik Sendrom                                  |
| <b>MEL</b>      | : Melfelan                                                 |
| <b>MHC</b>      | :Major Doku Uyumluluk Kompleksi                            |
| <b>MM</b>       | : Multipl Myelom                                           |
| <b>MMF</b>      | : Mikofenolat Mofetil                                      |
| <b>MPN</b>      | :Myeloproliferatif Neoplazm                                |
| <b>MRD</b>      | : 10/10 HLA uyumulu Akraba donör                           |
| <b>MTX</b>      | : Metotreksat                                              |
| <b>MUD</b>      | : 10/10 HLA uyumulu akraba dışı donör                      |
| <b>NAAT</b>     | :Nükleik asit amplifikasyon testi                          |
| <b>NEU</b>      | :Nötrofil                                                  |
| <b>NHL</b>      | : Non Hodgkin Lenfoma                                      |
| <b>NMA</b>      | : Non Myeloablatif                                         |
| <b>NRM</b>      | : Nakil İlişkili Mortalite /Nüks Olmayan Mortalite         |
| <b>NÜS</b>      | : Normalin Üst Sınırı                                      |
| <b>OHKHT</b>    | : Otolog Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu           |
| <b>OS</b>       | : Genel sağkalım                                           |
| <b>PCV</b>      | : Konjuge Pnömonokok Aşısı                                 |
| <b>PFS</b>      | : Progresyonsuz Sağkalım                                   |
| <b>PKKH</b>     | : Periferik Kan Kök Hücresi                                |
| <b>PLT</b>      | :Platelet                                                  |
| <b>PMF</b>      | : Primer Myelofibrozis                                     |
| <b>PMNL</b>     | : Polimorfonükleer Lökosit                                 |
| <b>PP65</b>     | :65 kDa Fosfoprotein                                       |
| <b>ppUL83</b>   | :CMV Tegument Proteini pp65                                |
| <b>PRD</b>      | : Metil Prednizolon                                        |
| <b>PZR</b>      | :Polimerize Zincir Reaksiyonu                              |
| <b>R-Bordex</b> | : Rituksimab+Bortezomid+Dexametazon                        |
| <b>R-CHOP</b>   | : Rituksimab+Doksorubisin+Vinkristin+Prednol+Siklofosfamid |
| <b>RF</b>       | : Romatoid Faktör                                          |
| <b>RIC</b>      | : İndirgenmiş Yoğunlukta Hazırlık Rejimi                   |
| <b>RI</b>       | : Remisyon indüksiyon (İdarubisin+Sitarabin)               |

|                |                                                 |
|----------------|-------------------------------------------------|
| <b>R-MPV</b>   | : Rituksimab+Prokarbazin+Metotreksat+Vinkristin |
| <b>RSV</b>     | : Respiratory Sinsityal Virüs                   |
| <b>RT</b>      | : Radyoterapi                                   |
| <b>RT-PCR</b>  | : Real Time Polymerase Chain Reaction           |
| <b>SOT</b>     | : Solid Organ Transplantasyonu                  |
| <b>SPSS</b>    | : Statistical Package for the Social Sciences   |
| <b>Tac</b>     | : Tacrolimus                                    |
| <b>TCD</b>     | : T Hüresi Azaltılmış                           |
| <b>TKI</b>     | : Tirozin Kinaz İnhibitörü                      |
| <b>TSV</b>     | : Toplum Kaynaklı Solunum Yolu Virüsleri        |
| <b>TÜRKÖK</b>  | : Türkiye Kök Hücre Koordinasyon Merkezi        |
| <b>TVI</b>     | : Total Vücut Işınlama                          |
| <b>UKK/UCB</b> | : Umbilikal Kord Kanı                           |
| <b>VGCV</b>    | : Valgansiklovir                                |
| <b>VOH</b>     | : Venookluzif Hastalık                          |
| <b>WBC</b>     | : White Blood Cell                              |
| <b>WMDA</b>    | : Dünya Kemik İliği Donörü Derneği              |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

| <b>Şekil No</b>                                                                                                           | <b>Sayfa No</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| Şekil 2.1. CMV virüs yapısı .....                                                                                         | 5               |
| Şekil 2.2. Baykuş gözü şeklinde olan karakteristik sitomegalik hücreler .....                                             | 7               |
| Şekil 2.3. Hematopoietik kök hücre nakli yapılan hastalarda öngörülebilir fırsatçı enfeksiyonların evreleri ve GVHH. .... | 20              |
| Şekil 2.4. CMV ile enfekte olmuş hücrelerin immünohistokimyasal tespiti .....                                             | 22              |
| Şekil 2.5. Hematopoietik (kan yapıcı) kök hücreden diğer kan / bağışıklık sistemi hücrelerinin oluşması .....             | 32              |
| Şekil 4.1. Tanılara göre CMV pozitifliğinin karşılaştırılması .....                                                       | 80              |
| Şekil 4.2. GVHH gelişme durumuna göre CMV pozitifliğinin karşılaştırılması .....                                          | 85              |
| Şekil 4.3. GVHH gelişme durumuna göre CMV tekrarlama durumunun karşılaştırılması .....                                    | 91              |

## TABLÖLAR DİZİNİ

| <b>Tablo No</b>                                                                                                                                | <b>Sayfa No</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <b>Tablo 2.1.</b> Allogreft alıcılarında önemli CMV enfeksiyonları için tanımlanmış klinik riskler .....                                       | 13              |
| <b>Tablo 2.2.</b> Erken dönem CMV reaktivasyonu için risk faktörleri.....                                                                      | 17              |
| <b>Tablo 2.3.</b> Geç dönem CMV reaktivasyonu için risk faktörleri .....                                                                       | 17              |
| <b>Tablo 2.4.</b> Hematopoetik Kök Hücre Nakli ile Tedavi Edilen Hematolojik Bozukluklar.....                                                  | 34              |
| <b>Tablo 2.5.</b> Hematolojik hastalıklar .....                                                                                                | 35              |
| <b>Tablo 2.6.</b> Myeloablatif Hazırlık Rejimleri (MAC).....                                                                                   | 44              |
| <b>Tablo 2.7.</b> İndirgenmiş yoğunlukta hazırlık rejimleri (RIC).....                                                                         | 45              |
| <b>Tablo 2.8.</b> HCT-Komorbidite indeksi .....                                                                                                | 54              |
| <b>Tablo 2.9.</b> Hematopoetik Kök Hücre Nakli Sonrası Komplikasyonlar .....                                                                   | 61              |
| <b>Tablo 2.10.</b> Hematopoetik Kök Hücre Nakli Alıcılarında Yaygın Enfeksiyonlar .....                                                        | 62              |
| <b>Tablo 2.11.</b> Hematopoetik Kök Hücre Naklinde Yaygın Enfeksiyonlara karşı profilaksiler .....                                             | 63              |
| <b>Tablo 2.12.</b> Hematopoetik Kök Hücre Nakli Alıcılarında Aşılama .....                                                                     | 65              |
| <b>Tablo 4.1.</b> Çalışmaya dahil edilen hasta ve donör özelliklerinin gruplara göre karşılaştırılması .....                                   | 80              |
| <b>Tablo 4.2.</b> Hazırlık rejimine göre CMV PZR değerinin karşılaştırılması.....                                                              | 81              |
| <b>Tablo 4.3.</b> Çalışmaya dahil edilenlerde CMV serolojisinin gruplara göre karşılaştırılması .....                                          | 82              |
| <b>Tablo 4.4.</b> Çalışmaya dahil edilenlerde nakil protokolünün gruplara göre karşılaştırılması .....                                         | 83              |
| <b>Tablo 4.5.</b> Çalışmaya dahil edilenlerde Nakil öncesi kemoterapi, profilaksiler ve komplikasyonların gruplara göre karşılaştırılması..... | 84              |
| <b>Tablo 4.6.</b> Çalışmaya dahil edilenlerde GVHH durumunun gruplara göre karşılaştırılması .....                                             | 85              |
| <b>Tablo 4.7.</b> Çalışmaya dahil edilenlerde komorbidite ve HCT-CI durumunun gruplara göre karşılaştırılması .....                            | 86              |
| <b>Tablo 4.8.</b> Çalışmaya dahil edilenlerde gruplara göre laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması .....                               | 86              |

|                                                                                                                                               |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 4.9.</b> Çalışmaya dahil edilenlerde gruplara göre engraftman laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması .....                   | 87 |
| <b>Tablo 4.10.</b> Çalışmaya dahil edilenlerde gruplara göre CMV enfeksiyonu sırasındaki laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması ..... | 87 |
| <b>Tablo 4.11.</b> Çalışmaya dahil edilenlerde kan transfüzyonu alma durumunun gruplara göre karşılaştırılması.....                           | 88 |
| <b>Tablo 4.12.</b> Çalışmaya dahil edilenlerde gruplara göre kan transfüzyonu değerlerinin karşılaştırılması.....                             | 88 |
| <b>Tablo 4.13.</b> Çalışmaya dahil edilenlerde viral birlikteliklerinin gruplara göre karşılaştırılması .....                                 | 89 |
| <b>Tablo 4.14.</b> Geç ve Erken CMV Enfeksiyonu Risk Faktörleri .....                                                                         | 90 |
| <b>Tablo 4.15.</b> Geç ve Erken CMV Enfeksiyonu Risk Faktörleri .....                                                                         | 90 |
| <b>Tablo 4.16.</b> Tekrarlayan ve tekrarlamayan CMV Enfeksiyonu Risk Faktörleri .....                                                         | 91 |
| <b>Tablo 4.17.</b> Tekrarlayan ve tekrarlamayan CMV Enfeksiyonu Risk Faktörleri .....                                                         | 92 |

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHT), birçok malign ve malign olmayan hematolojik hastalığın, bağışıklık sisteminin konjenital ve edinsel hastalıkların, bazı solid tümörlerin ve bazı kalıtsal metabolizma bozukluklarının tedavisinde kür potansiyeli olan bilim dünyasının devrim niteliğindeki keşiflerinden biridir (1). Afonksiyonel hematopoetik hücrelerin; sağlıklı ve immün yeteneği bulunan hücrelerle yeniden yapılandırılmasını sağlayan bir tedavi yaklaşımıdır. HKHT, hastanın kendisinden (otolog HKHT) veya sağlıklı vericiden (allojenik HKHT) uygulanabilir. Bu kullanılan kaynakların her birinin avantajları ve dezavantajları olmasına rağmen hem enfeksiyöz hem de non-enfeksiyöz komplikasyonlar daha çok allojenik nakillerde ortaya çıkmaktadır (2). HKHT ile ilgili komplikasyonlar genel olarak enfeksiyonlar, erken enfeksiyöz olmayan komplikasyonlar (HKHT'den sonraki 3 ay içinde), geç enfeksiyöz olmayan komplikasyonlar (HKHT'den 3 ay sonra) ve Graft Versus Host Hastalığı (GVHH) olarak sınıflandırılabilir (Tablo 2.9) (3). Enfeksiyonlar, HKHT alıcılarında nüks olmayan mortalitenin (NRM) en sık nedenleri arasındadır ve hem erken hem de geç nakil döneminde önemli morbiditeye neden olur. Nakil sonrası dönemde, meydana gelen bağışıklık kusurları ve engraftmandan itibaren geçen süreye (sürekli mutlak nötrofil sayısı  $>500/\mu\text{L}$ ) bağlı olarak, her faza spesifik enfeksiyonlar öngörülebilir (Şekil 2.3) (85). Popülasyonda sitomegalovirüs (CMV) seropozitifliğinin yüksek insidansı nedeniyle, CMV enfeksiyonu allojenik HKHT (AHKHT)'nin yaygın ve ciddi bir komplikasyonudur. AHKHT'den sonra, immunsupresyon derecelerine bağlı olarak alıcılar CMV seropozitif olduğunda CMV reaktivasyon oranı %70'e yaklaşabilir (4). Bazı otolog HKHT (OHKHT) alıcıları CMV'yi yeniden aktive etsede, CMV hastalığı insidansı düşüktür. CMV reaktivasyonu riski, özellikle uzun süreli immünosupresyonda GVHH'si olan hastalarda, hem erken hem de geç nakil dönemini kapsar. CMV enfeksiyonu sıklıkla pnömoni, hepatit, gastroenterit, retinit ve ensefalit gibi çeşitli organ sistemlerini etkiler (5). AHKHT alıcılarında CMV hastalıklarının önlenmesi ve tedavisinde asemptomatik hastada laboratuvar kanıtı varlığında antiviral tedavi uygulanması (preemptif strateji) veya CMV enfeksiyon kanıtı olmadan önce antiviral tedavinin uygulanması (profilaktik strateji) gibi iki ana strateji kullanılmaktadır (6). Preemptif (önleyici) bir tedavi yaklaşımı, haftalık polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile CMV viral yükünün taranmasını ve önceden belirlenmiş bir eşikte vireminin saptanması üzerine antiviral tedavinin başlatılması ve böylece son organ hastalığına

ilerlemenin önlenmesi demektir. Viral yük eşik değeri, CMV testinin tipine ve hasta risk faktörlerine bağlı olarak merkezler arasında farklılık göstermektedir (150-5000 kopya/ml) (7). Preemptif tedavi yaklaşımında CMV viremisine yönelik tedavi başlangıcı için uluslararası standardize edilmiş viral yük eşik değeri mevcut değildir. Önleyici tedavinin, kontrollü CMV replikasyonuna izin vererek ilaç toksisitesini, maliyetlerini ve erken immün yeniden yapılandırmayı sınırlama gibi faydaları vardır. CMV hastalığının profilaksi ve tedavisi için kullanılan, Amerika Birleşik Devletleri'nde "Food and Drug Administration (FDA)" onayı almış viral DNA polimeraz inhibitörleri; valasiklovir, gansiklovir (GCV), valgansiklovir (VGCV), foskarnet (FOS) ve sifovudir (8). Bir asiklovir analogu olan GCV, insanda CMV hastalığının tedavisinde etkinliği gösterilmiş ilk ilaç olup, preemptif GCV tedavisi, CMV viral yükü 1000 kopya/mL'yi aştığında başlatılmalı ve kanda CMV DNA'sı artık tespit edilmeyene kadar kesilmemelidir. GCV, kemik iliği toksisite riski nedeniyle sitopeni yapabilir ve uzun süreli tedavide ilaca direnç gelişim riski vardır. CMV hastalığını önlemek veya tedavi etmek için uzun süreli antiviral tedavi gerekli olduğu için direnç gelişimini beraberinde getirmektedir. CMV'de görülen antiviral direnç oranı %8-14 olarak bildirilmektedir (9). Çoğu merkez antiviral ajanlardan kaynaklanan toksisiteyi en aza indirmek için profilatik yaklaşım yerine preemptif strateji tercih etmektedir. Son yıllarda profilaktik ve preemptif tedavi ile CMV enfeksiyonu ve enfeksiyona bağlı mortalitede önemli ölçüde azalma olduğu gösterilmiştir. CMV DNA'nın rutin olarak PZR ile surveyansına göre risk faktörleri de gözetilerek preemptif antiviral ilaç tedavisi düzenlenmektedir. Zamanında verilen preemptif tedavi ile organ tutulumu olan erken CMV hastalığının insidansı %3 ila %6'ya düşmesine rağmen, geç başlangıçlı CMV enfeksiyonu hastaların

%20 ila %40'ında hala görülmektedir (10). CMV, immün sistemi normal kişilerde genellikle asemptomatik seyretmektedir. AHKHT alıcılarında profilaktik/preemptif antiviral tedavilerin verilmesine rağmen, kullanılan yüksek doz kemoterapi ve uzun süren immün yetmezliğe bağlı CMV reaktivasyonu enfeksiyonla ilişkili morbidite ve mortalitenin başlıca nedeni olmaya devam etmektedir (10). CMV ayrıca HKHT'den sonra meydana gelen GVHH ve ikincil bakteriyel ve fungal enfeksiyonlarla da ilişkilendirilmiştir (11). Literatür tarandığında yetişkin AHKHT alıcılarında, HKHT alıcısı ve donör CMV serolojisi, altta yatan tanı, hasta yaşı, hazırlama rejimi, HKHT donör kaynağının akraba dışı donör olması, immünosupresif tedavilerin alınması ve GVHH gelişimi dahil olmak üzere CMV

hastalığı ve viremisi için risk faktörlerini tanımlanmıştır (6). CMV için risk faktörlerinin belirlenmesi, nakil sonrası morbidite ve mortalitenin azalmasına olanak sağlar. CMV enfeksiyonunun önlenmesi ve yönetimi için yeni stratejiler ve yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmada, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Kemik İliği Nakil Ünitesi'nde AHKHT yapılan hastaları retrospektif olarak taradık. Bu hastalarda CMV viremisi için risk faktörü olabilecek hasta, donör ve allojenik nakil özelliklerini belirlemeyi amaçladık.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Sitomegalovirüs

#### 2.1.1.Tarihçe

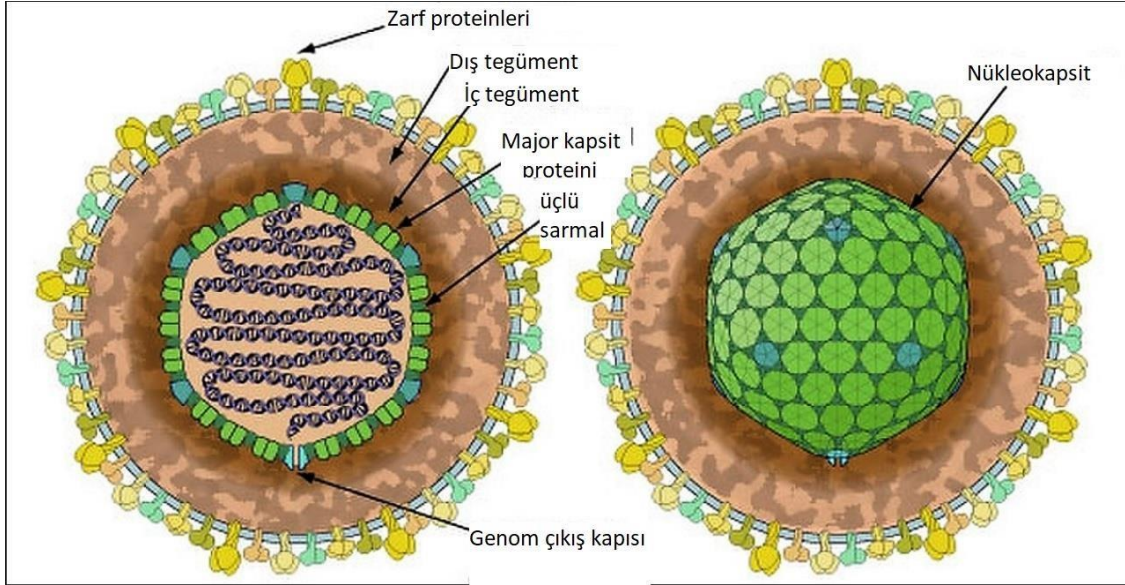
CMV, ilk kez 1950'lerde Dr. Thomas Weller, Margaret Smith ve Wallace Rowe'un laboratuvarlarında izole edildi. İlk olarak Weller tarafından, konjenital CMV enfeksiyonu ile uyumlu bulguları olan bir bebekten CMV izole etti ve sitomegalik inklüzyon hastalığının klinik bulguları olan bebeklerden alınan serumların virüsle reaktif olduğunu gösterdi. CMV, ilk olarak Weller tarafından CMV olarak adlandırıldı (12). Daha sonra Virüs Toksonomi Komitesi tarafından Human Herpes Virüs- 5 (HHV-5) olarak adlandırılmıştır (13). Yetişkinlerde CMV enfeksiyonlarının klinik önemi, başlarda heterofil negatif mononükleoz ile sınırlıydı. Sonraki yıllarda solid organ nakil alıcıları ve hematopoetik kök hücre alıcılarında pnömoni ve ölümün önemli bir nedeni olduğu gösterilmiştir (14). Daha sonra, CMV'nin insan immün yetmezlik virüsü/edinilmiş immün yetmezlik sendromu (HIV/AIDS) olan hastalarda en önemli fırsatçı enfeksiyonlardan biri olduğu ve bu hastalarda hem morbidite hem de mortaliteye neden olduğu gösterildi (15). Son 20 yılda, nakil alıcılarında CMV ile ilişkili hastalık spektrumu, özellikle kronik rejeksiyon ve transplante greft kaybındaki rolü açısından önemli ölçüde genişlemiştir. Ek olarak, bağışıklığı baskılanmamış bireylerdeki CMV enfeksiyonları, koroner arter hastalığı, inflamatuvar barsak hastalığı olan hastalarda semptomların alevlenmesi, yaşlı popülasyonda immün yaşlanma, multiple skleroz ve kanserler dahil olmak üzere kronik inflamasyonla ilişkili bir dizi hastalıkla ilişkilendirilmiştir (16,17). Dünyanın birçok bölgesinde nüfusun %95'inden fazlasının CMV ile enfekte olması nedeniyle insanlarda CMV hastalığının daha fazla tanımlanması için araştırmalara devam edilmektedir (18).

#### 2.1.2. CMV Mikrobiyoloji

##### Virüs Yapısı

CMV veya HHV-5, *Herpesviridae* ailesinin *Betaherpesvirinae* alt sınıfının üyesi olup, lenfotropik, çift sarmallı latent bir DNA virüsüdür. İnsanları enfekte eden *Betaherpesvirinae* alt ailesinin diğer üyeleri arasında HHV-6 ve HHV-7 bulunur.

Herpesvirüs ailesi içinde CMV ile birlikte Herpes simplex virüsü 1 ve 2, Epstein-Barr virüsü (EBV), Varicella zoster virüsü (VZV), HHV-6, 7 ve 8 yer almaktadır. CMV, herpes virion yapısında, 235.000 çift sarmallı DNA genomu ile en büyük ve en karmaşık herpes virüsüdür (19). CMV virionunun çapı yaklaşık 220 nm'dir. Virion proteinleri kapsid, tegument ve zarf olmak üzere üç bölgeye dağılmıştır (20). DNA'nın çevresinde ikozahedral simetride bir kapsid yer alır. Kapsid dışında tegument veya matriks olarak adlandırılan bir tabaka ve en dışta hepsini çevreleyen bir zarf bulunur.



**Şekil 2.1.** CMV virüs yapısı (21)

Olgun CMV virionu 100'den fazla virüs kodlu proteinin yanı sıra partikülün kompleks nükleer ve sitoplazmik toplanma yolu sırasında edinilen konakçı proteinleri içerir (22). Kapsid, büyüklükleri 8,5 ila 150 kDa arasında değişen ve büyüklük ve işlev açısından diğer herpes virüslerinin kapsid bileşenleri ile homolog olan dört protein içerir. Diğer herpesvirüslerdeki benzerleriyle homolog yapısal ve fonksiyonel özellikleri paylaşan virion tegument proteinleri ve zarf glikoproteinlerine ek olarak, CMV ayrıca enfekte hücre içinde tespit edilebilen ancak virionda tespit edilemeyen önemli sayıda yapısal olmayan proteini kodlar. Yapısal olmayan viral proteinler, viral genomun verimli replikasyonu ve soy viryonlarının birleştirilmesi için gerekli olan çok sayıda işlevi sağlar. Ek olarak, virüs kodlu yapısal olmayan proteinler, hücresel aracı ve lipid metabolizmasında önemli değişiklikler, apoptoz ve nekroptozun inhibisyonu, doğuştan gelen, gecikme sırasında kalıcılık, adaptif immün yanıtların immün kaçışı ve genomun korunması dahil olmak üzere CMV enfeksiyonuna hücresel yanıtların düzenlenmesi için gerekli temel işlevleri sağlar (23).

## **Replikasyon**

CMV replikasyonu, enfeksiyondan kısa bir süre sonra eksprese edilen, enfeksiyona karşı intrinsik konakçı hücre yanıtlarını düzenlediği ve ayrıca genom replikasyonu için gerekli viral genlerin transkripsiyonunu başlattığı gösterilen erken genlerin ekspresyonu ile başlar. Bu viral genlerin protein ürünleri, birincil olarak viral DNA replikasyonu ve paketlemesinde işlev görür, fakat aynı zamanda virüs replikasyonunu optimize etmek için konakçı hücre fonksiyonlarını da düzenler. DNA polimeraz, terminaz kompleksi ve fosfotransferaz gibi enzimler genom replikasyonu için viral genler tarafından düzenlenir ve antiviral ajanlar bu enzimleri hedefler. Son olarak, geç viral genler, enfeksiyöz virionun bir araya getirilmesi için gerekli olan dış tegument tabakasının bileşenleri ve zarf gibi proteinleri kodlarlar. CMV DNA'sının replikasyonu çekirdekte gerçekleşir. CMV, tipik intranükleer ve intrasitoplazmik inklüzyon cisimcikleri ve uzun hayat siklusu ile karakterizedir.

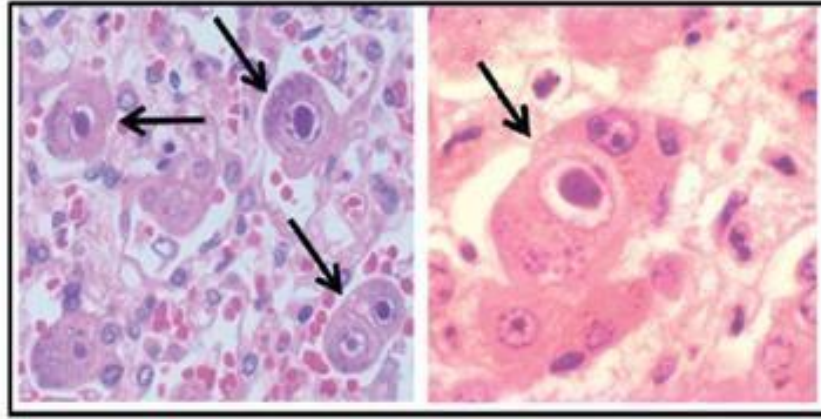
## **Latens, Konak Cevabı**

Birincil enfeksiyona neden olduktan sonra CMV daima herpesvirüsler için tipik olan yaşam boyu kalıcılığa ilerler, genomik viral DNA, monositler/makrofajlar, lenfositler, CD34 kemik iliği hücreleri, dendritik hücreler ve endotel hücreleri dahil olmak üzere çeşitli hücre tiplerinde saptanabilir (24,25). CMV kalıcılığı için sadece sınırlı sayıda viral gen eksprese edilir ve genom replikasyonu gerçekleşmez. CD34+ hücrelerinde gecikme sırasında çok sayıda viral genin kopyalandığı ileri sürülmüştür. CD34+ miyeloid mononükleer hücrelerde latent olarak CMV'nin reaktivasyonu, enfekte olmuş miyeloid hücrelerin doku makrofajlarına farklılaşmasının ardından, virüsün yayılması için bir rezervuar sağlar (26). CMV, insan popülasyonlarında kalıcılığı sağlamak için çeşitli yollar kullanır. Enfekte annelerden bebeklerine perinatal dönemde ve cinsel yolla bulaşan bir enfeksiyon olarak CMV bulaşının en sık görülen şekilleridir. Her iki durumda da uzun süreli virüs saçılımı asemptomatik enfeksiyon ile ilişkilidir ve böylece bir popülasyonda bu virüsün korunması için etkili bir mekanizma sağlar. Ek olarak, CMV'ye karşı bağışıklık tam olarak koruyucu değildir ve genetik olarak çeşitli CMV suşları ile yeniden enfeksiyon normal bireylerde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (27). Virüs enfeksiyonu tarafından aktive edilen hücre ölüm yollarının (apoptoz, nekroptoz ve piroptoz) inhibisyonunun, viral DNA replikasyonunu optimize etmek için hücre döngüsünün kontrolünün, endoplazmik retikulumda katlanmamış protein yanıtı gibi hücresel stres yanıtlarının inhibisyonunun, konak hücre

metabolizmasının modifikasyonunun, CMV replikasyonu sırasında hücre ölümünün inhibisyonunun ve konağın doğuştan gelen ve adaptif immün yanıtlarından kaçınmasının, konak hücrede CMV enfeksiyonunu ve kalıcılığını optimize ettiği düşünülmektedir (28). Çünkü CMV enfeksiyonu ile ilişkili hastalık fenotipleri, bağışıklığı baskılanmış konakçıda daha çok görülür.

### **İmmünosupresyon durumunda CMV Patogenezi ve İmmünoloji**

CMV enfeksiyonu ile ilişkili en önemli klinik prezentasyonlar, bağışıklığı baskılanmış konakta görülür. Hem solid organ hem de hematopoetik allogreft alıcılarında uç organ hastalığı (hepatit dahil), kemik iliği işlev bozukluğu, kolit, pnömoni ve daha az yaygın olarak merkezi sinir sistemi (CNS) hastalığı (ensefalit dahil) bildirilmiştir. Son derece aktif antiretroviral tedavilerden önceki dönemde HIV/AIDS hastalarında benzer bir son organ hastalığı spektrumuna sahip disemine CMV enfeksiyonu görülmekteydi (15). Allogreft alıcılarında seyrek görülmesinin aksine, retinit, HIV/AIDS'li hastalarda disemine CMV enfeksiyonunun en çok tanınan klinik ifadelerinden biriydi (29). Allogreft alıcılarında CMV'nin bir hastalık nedeni olarak tanınmasıyla birlikte, klinisyenler hastalığın ciddiyetini immünosupresyon derecesine bağladılar.



**Şekil 2.2.** Baykuş gözü şeklinde olan karakteristik sitomegalik hücreler (30)

Yaygın (disemine) enfeksiyonu olan hastalarda, replike CMV, periferik kandan, genellikle lökositlerden izole edilebilir ve CMV enfeksiyonu ile uyumlu histopatolojik bulgular görülebilir. Karakteristik nükleer inklüzyonlara sahip büyük hücreler de, inklüzyonu çevreleyen berrak haleye ikincil olarak baykuş gözü inklüzyonları olarak adlandırılır (Şekil 2.2) (30). CMV viremi seviyesinin PZR ile saptanan yüksek viral

yükleri, CMV ile enfekte hastalardan alınan doku kesitlerinde baykuş gözü inklüzyonlarının varlığı ile ilişkilendirilmiştir (31).

Hem solid organ allogreft hem de hematopoetik nakil alıcılarındaki erken bulgular, virüs replikasyonu ve yayılmasının kontrolünün, CMV'ye özgü T-lenfosit yanıtlarının zamanında gelişimine bağlı olduğu nakil alıcılarında yapılan bir dizi çalışmada doğrulanmıştır (32,33). Benzer şekilde, yüksek düzeyde aktif antiretroviral ajanların yaygın kullanımından önce HIV/AIDS hastalarında invaziv CMV enfeksiyonları riski, CMV'ye özgü T-lenfosit yanıtlarının kaybıyla doğrudan ilişkili bulunmuştur. Bu hastalarda, etkili HIV antiretroviral tedavisinin başlamasıyla CMV hastalığı riskinde dramatik bir şekilde azalma, adaptif immün yanıtların yeniden oluşturulması ile doğrudan ilişkili bulunmuştur (34). Hem nakil alıcılarında hem de HIV/AIDS'li hastalarda yapılan gözlemlere dayanarak, CMV replikasyonunun kontrolü, enfekte bir donörden (Donör+/Alıcı-) alınan bir greftle yapılan transplantasyondan sonra veya daha önce bağışıklığı yeterli olan bir bireyde enfeksiyonun tekrar ortaya çıkmasından sonra gibi primer enfeksiyon yada reaktivasyon olduğuna bakılmaksızın etkili CMV'ye özgü T-lenfosit yanıtlarının varlığını gerektirir (35). Bu nedenle, bu hastalarda, özellikle adaptif immün yanıtların baskılanmasının genellikle en yoğun olduğu nakil sonrası dönemin başlarında, antiviral tedaviden önemli yarar gözlemlenmiştir (36).

Bununla birlikte, hem antiviral tedavi, hemde profilaksi ile ilgili klinik çalışmalarda nakil alıcılarda CMV'ye özgü adaptif bağışıklığın yeterince yeniden oluşturulamaması nakil sonrası dönemde geç CMV hastalığına neden olabilir. Humoral bağışıklığın CMV replikasyonunu kontrol etmekteki rolü sınırlı olup, gB ve gH antikorları, hücre kültüründe virüsü nötralize edebilmesine rağmen erişkinlerde primer enfeksiyonu önlememektedir (37).

Klinik gözlemler, düşük CMV replikasyonu seviyeleri ile ilişkili hastalıkların doğrudan viral hasarın sonucu olmadığını, dolaylı ve muhtemelen CMV enfeksiyonuna karşı konak tepkilerine ikincil olduğunu göstermektedir. Ayrıca, CMV enfeksiyonunun, sayısız klinik çalışmada ve allogreft reddinin deneysel hayvan modellerinde renal ve kalp allogreftlerinin kronik reddine katkıda bulunduğu öne sürülmüştür (38,39). CMV enfeksiyonunun allogreft reddine katkısını açıklayabilecek kesin mekanizmalar tam olarak tanımlanmamış olsa da, hasta örneklerinden ve deneysel hayvan modellerinden elde edilen bulgular, greftte devam eden CMV ile indüklenen inflamasyonun katkısının,

tam olarak kontrol edilmeyen litik CMV enfeksiyonu ile birlikte sorumlu olabileceğini kuvvetle savunmaktadır (40).

### **2.1.3. CMV Enfeksiyonunun Bulaşma Yolları ve Kaynakları**

CMV enfeksiyonu dünyadaki çoğu popülasyonda ve dünyanın birçok bölgesinde yaygındır ve erken çocukluk döneminde edinilir. CMV hem immünkompetan hem immünsupresif konağın orofarinks ve genitoüriner yolları ile yayılır. CMV'nin tükürükte ve cansız yüzeylerde canlı kalabildiğine dair kanıtlar mevcuttur. Kuru yüzeylerde virüsün canlı kalabilme süresi nemli yüzeylere göre daha kısadır (41). Cinsel aktivite de dahil olmak üzere yakın temas, CMV bulaşmasının önemli bir yoludur, çünkü cinsel yolla bulaşan enfeksiyonların yüksek oranda olduğu popülasyonlarda daha yüksek CMV enfeksiyonu oranları tanımlanmıştır (42). Aynı zamanda virüs genital organlardan izole edilebilmiştir. Bu bulgular cinsel temasla bulaşı destekler niteliktedir (43). CMV, yetişkinlerde cinsel yolla bulaşan bir enfeksiyon olarak kabul edilir. CMV enfeksiyonu için ikinci bir önemli risk faktörü, küçük çocuklarla temastır. Perinatal maruziyet başka bir bulaş şeklidir. Yenidoğanlar ve infantlar, intrauterin dönemde maternal viremi ile doğum sırasında doğum kanalında sekresyon maruziyeti ile doğum sonrası anne sütü ile enfekte olabilirler (44). Temasla virüs yayılımı muhtemelen üst solunum yolu aracılığı ve idrar ile olmaktadır (45).

CMV, hastanede yatan hastalarda kan ürünlerine maruz kalma yoluyla ve CMV ile enfekte bir donörden bir organın transplantasyonunu takiben edinilebilir. Seropozitif donörden kan ürünlerinin transfüzyonu ve doku-organ nakli sonrası CMV geçişi iyi tanımlanmış bulaş yollarındandır (46). Belki de en evrensel olarak kabul edilen yaklaşım, yalnızca CMV seronegatif donörlerden alınan kan ürünlerini kullanmaktır. Bununla birlikte, çoğu donör popülasyonunda CMV'nin seroprevalansı %50'nin üzerindedir ve bu nedenle böyle bir yaklaşım, kan ürünlerinin teminini ve mevcudiyetini büyük ölçüde tehlikeye atacaktır.

### **2.1.4. Epidemiyoloji**

Tüm dünyada 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. Güney Asya, Afrika ve Güney Amerika'daki birçok ülkede, CMV seroprevalansı yetişkinlerde yaklaşık %100'dür ve küçük

çocuklarda ve ergenlerde benzer şekilde yüksektir. CMV her yaşta insanı enfekte eder, bulaşmanın mevsimsel veya epidemik özelliği yoktur ve genellikle erken çocukluk döneminde edinilir. Seroprevalans açısından ülkeler arasında farklılıklar olmasına rağmen, küresel bir enfeksiyonun etkenidir (47). Yapılan araştırmalarda CMV seropozitifliği toplumda, sosyoekonomik durum, yaş ve cinsiyete göre farklılıklar göstermekle birlikte genel popülasyonunda %45 ile %100 arasındadır (48). Bir popülasyonda CMV edinimi, seropozitiflikte yaşa bağlı bir artış ile karakterizedir ve diğer herpes virüslerine benzer şekilde sosyoekonomik düzey ve ırkla yakından ilişkilidir (49,50). Sosyoekonomik düzeyi yüksek toplumlarda yetişkinler arasındaki seropozitivite oranı %40-50, gelişmekte olan toplumlarda ise yaklaşık %95'dir (47). Türkiye CMV enfeksiyon seroprevalansı %90 üzerinde olan ülkeler arasındadır. Ülkemizde CMV seroprevalansı çeşitli hasta gruplarında araştırılmış ve %85-100 arasında seropozitiflik bildirilmiştir (18,51). CMV seroprevalansı aynı zamanda ırk ve etnik kökene göre değişmektedir. Amerika'da 6 ve 49 yaş arası bireylerde yapılan çalışmada seropozitiflik, Hispanik olmayan beyazlarda %40, Hispanik kökenli olmayan siyahılarda %71 ve Hispaniklerde %77 olarak bulunmuştur (52).

### **2.1.5. Klinik Bulgular**

#### **CMV Mononükleozu**

CMV ilk olarak enfeksiyöz mononükleoz sendromunun bir nedeni olarak tanımlanmıştır ve ilk çalışmalarda CMV'nin yetişkinlerde heterofil negatif mononükleoz vakalarının yaklaşık %10 ila %20'sini oluşturduğu tahmin edilmiştir (53). CMV mononükleozunun kliniği, ateş, halsizlik ve miyalji şeklindedir. CMV mononükleozu görülen bireylerin yaklaşık 1/3'ünde çeşitli şekillerde deri döküntüleri bildirilmiştir. Farenjit, EBV'nin neden olduğu enfeksiyöz mononükleozda görülenden daha az sıklıkta ve şiddette görülmektedir. Laboratuvar anormallikleri hemolitik anemi, trombositopeni, reaktif lenfositoz ve yüksek aminotransferazları içerebilir. Asemptomatik enfeksiyonlu bireylerde bile virüs tükürük, idrar ve vajinal salgılardan haftalar ila aylar boyunca saçılabilir (54). EBV ilişkili enfeksiyöz mononükleoza benzemektedir; fakat heterofil antikor pozitifliği olmaması ile ayrılmaktadır.

Tedavi semptomatiktir ve klinik ve laboratuvar anormallikleri kendi kendini sınırlar. Ampisilin veya benzeri beta laktam grubu antibiyotik kullanımı ile karakteristik generalize makulopapüler döküntü EBV'de olduğu gibi CMV'de de görülmektedir (55).

Konakta semptomatik hastalık prezentasyonu ya latent CMV enfeksiyonunun reaktivasyonu ya da yeni ekzojen suş ile reenfeksiyon sonucu gerçekleşebilir. CMV reaktivasyonu konakta hayatın herhangi bir döneminde ortaya çıkabilir. İyatrojenik veya altta yatan medikal durum ilişkili immünsupresyon (örneğin AIDS, kemik iliği nakli), reaktivasyon için daha yüksek risk taşımaktadır.

### **Organ Spesifik Tutulum**

İmmünkompromize hastalarda CMV kliniği asemptomatik hastalıktan dissemine hastalığa kadar geniş bir spektrumda değişmektedir. Bu spektrum febril sendromlar, hepatit, pnömoni, retinit, ensefalit, perikardit, myokardit, özefajit ve koliti içermektedir. En sık rastlanan klinik tablo CMV pnömonisi, ardından da CMV kolitidir (56).

### **Transfüzyonla Edinilen Enfeksiyon**

Mononükleoz sendromlarına ek olarak, CMV'nin normal konakçılarda transfüzyonla edinilen enfeksiyonlarında klinik hastalık nedeni olduğu gösterilmiştir. Cerrahi hastalardaki transfüzyonla ilişkili CMV enfeksiyonları eski literatürde iyi tanımlanmıştır, ancak lökosit azaltılmış kan ürünlerinin kullanımıyla önemli ölçüde azaltılmıştır.

### **İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı ile İlişkisi**

CMV ile inflamatuvar bağırsak hastalığı (IBD) semptomlarının alevlenmesi arasında tutarlı bir ilişki, çok sayıda vaka raporunda ve özellikle steroide dirençli ülseratif koliti olan hastalarda olmak üzere daha geniş birkaç hasta serisinde tanımlanmıştır (57,58). Şiddetli kolit ile başvuran IBD hastalarının yaklaşık %25'inin aktif CMV enfeksiyonlarına sahip olacağı tahmin edilmektedir, bu oran steroid tedavisine yanıt vermeyen semptomları olan hastalarda %30'un üzerine çıkmaktadır (59). CMV enfeksiyonunun IBD gelişimine yol açabileceğine dair kesin kanıtlar bildirilmemiş olmasına rağmen, klinik gözlemler bağırsak mukozasında CMV varlığının bu hastalarda hastalık alevlenmelerinin şiddetine katkıda bulunduğunu kuvvetle düşündürmektedir. IBD ve şiddetli koliti olan hastalarda CMV için tanı kriterleri, kanda CMV DNA'sının PZR ile saptanmasını ve daha kesin olarak, immünohistokimya, PZR veya her ikisi ile bağırsak biyopsi örneklerinde CMV'nin saptanmasını içermiştir (60). Bu hastalarda kolitin ciddiyetinin, biyopsi numunelerindeki CMV inklüzyon taşıyan hücrelerin sayısı ve biyopsi numunelerindeki CMV DNA miktarı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (61).

### **İmmünpromize Konakta CMV Enfeksiyonları**

HIV, AIDS, solid organ transplantasyonu (SOT), kemik iliği nakli ve immünsupresif tedavi veya kemoterapi ajanları alan immün kompromize hastalarda CMV ilişkili hastalıklar, önemli bir ölüm nedenidir. Nakil yapılmamış kanser ve lösemi hastalarında da CMV hastalığı sıklığı %3'ten az olmasına rağmen mortalitesi %82'ye ulaşmaktadır. CMV'nin direkt etkileri CMV viral sendromu ve uç organ hasarı şeklindedir. Aynı zamanda bakteriler, mantarlar ve diğer virüslerle de süper enfeksiyonlara yol açan indirekt etkiler gösterirler (62).

### **Solid Organ Transplantasyonunda CMV Enfeksiyonları**

Hem SOT hem de HKHT alıcılarında, allograft alıcılarının yaklaşık %50'sinde meydana gelen, en sık transplantasyon sonrası enfeksiyonlardan biri olmaya devam etmektedir. Antiviral profilaksinin yaygın kullanımından önce, CMV enfeksiyonu ve hastalığı böbrek, karaciğer ve kalp nakli alıcılarında yaklaşık %50'nin, akciğer allograft alıcılarında %70'in üzerindeydi (63). CMV'nin kan ürünü transfüzyonu ile geçişi büyük çapta azalsa da, SOT alıcılarında CMV enfeksiyonunun başlıca kaynakları, nakledilen organda bulunan virüs (donör CMV-pozitif [D+]) veya allograft alıcılarının immünosupresyonunu takiben latent enfeksiyonun (alıcı CMV-pozitif [A+]) yeniden aktivasyonudur (30). Bir CMV-seropozitif donörden bir CMV seronegatif alıcıya (D+/A-) bir organın nakli, hem virüs bulaşması hem de takip eden enfeksiyonun ciddiyeti için yüksek bir riski temsil ederken, bir organın seropozitif bir donörden seropozitif bir alıcıya nakli (D+/A+) veya seronegatif bir donörden seropozitif bir alıcıya bir organ nakli (D-/A+) orta düzeyde bir riski temsil eder (Tablo 2.1) (64).

**Tablo 2.1.** Allogreft alıcılarında önemli CMV enfeksiyonları için tanımlanmış klinikriskler

| Allogreft alıcılar                             | Risk kategorisi                        | Allogreft alıcılar                                                                                                                                                                     | Risk kategorisi                        |
|------------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| Solid organ nakli                              |                                        | Hematopoetik Kök Hücre Nakli                                                                                                                                                           |                                        |
| Donör +/Alıcı-                                 | Yüksek                                 | Donör+/Alıcı+ veya Donör-/Alıcı+                                                                                                                                                       | Yüksek                                 |
| Donör +/Alıcı+ veya Donör-/Alıcı+              | Orta                                   | Donör +/Alıcı-                                                                                                                                                                         | Orta                                   |
| Donör -/Alıcı-                                 | Düşük                                  | Donör -/Alıcı-                                                                                                                                                                         | Düşük                                  |
| T hücre depleasyonu(ATG, anti-CD52; anti-CD25) | Risk sınıflandırmasını değiştirebilir. | Verici ve alıcı arasındaki HLA uyumsuzluklarının derecesi; göbek kordonu kök hücre nakli +alıcı; T hücresi tüketen antikorlar; steroid tedavisi gerektiren graft-versus-host hastalığı | Risk sınıflandırmasını değiştirebilir. |

ATG: anti-timosit globüline

Seronegatif donörden seronegatif alıcıya organ nakli (D-/A-) düşük riskli olarak sınıflandırılır. İmmünosupresyonun indüksiyonu sırasında ve allogreft reddinin tedavisi için yaygın olarak kullanılan farklı T-lenfosit tüketen ve tüketmeyen antikorların, transplantasyon sonrası dönemde CMV enfeksiyonu riskini farklı şekilde artırdığı bildirilmiştir (Tablo 2.1). Üç antikor preparatı, bir poliklonal antitimosit globulin (ATG) ve iki monoklonal antikor, anti-CD25 (Basiliximab) ve anti-CD52 (Alemtuzumab), nakil sonrası dönemde CMV enfeksiyon ve hastalık için farklı riskler oluşturduğu bildirilmiştir (65,66).

Antiviral profilaksinin yaygın kullanımı ve bazı merkezlerde CMV replikasyonu için sıkı izleme ve ardından agresif preemtif tedavi, CMV enfeksiyonlarının transplantasyon sonrası geç (>120 gün olarak veya profilaktik antiviral tedavinin kesilmesinden sonra) dönemde ortaya çıkmasına neden olmuştur. SOT alıcısında CMV'nin en sık tanımlanan klinik belirtisi “CMV sendromu” olarak adlandırılmıştır. Ljungman ve meslektaşları, CMV sendromu tanısı için klinik kriterlerin transplantasyon merkezleri arasında farklılık göstermemesi için ortak kriterler tanımlamıştır. Aşağıdaki

kriterlerden en az ikisi ile birlikte kanda CMV tespitini içeren CMV sendromu için kriterler şunlardır:

1. Ateş  $>38^{\circ}\text{C}$   $>2$  gün,
2. Yeni veya artan yorgunluk/halsizlik,
3. Lökopeni veya nötropeni,
4.  $>\%5$  reaktif lenfositler,
5. Trombosit sayısı  $<100.000$  hücre/ $\mu\text{L}$  veya başlangıç trombosit sayısı  $<115.000$  hücre/ $\mu\text{L}$  ise trombosit sayısının  $<\%20$  azalması.
6. Hepatik aminotransferazların yükselmesi (67).

SOT alıcılarındaki CMV sendromunun aksine, son organ hastalığı hem SOT hem de HKHT de CMV ile enfekte allogreft alıcılarında iyi tanımlanmıştır. Bu hastalarda tanımlanan CMV enfeksiyonunun klinik spektrumu arasında pnömoni, gastrointestinal hastalık, hepatit, retinit, nefrit/sistit, pankreatit, miyokardit ve CNS hastalığı bulunur; gastrointestinal sistem enfeksiyonu ve hastalığı, CMV enfeksiyonunun en yaygın klinik belirtisidir. Nakil sonrası dönemdeki CMV enfeksiyonları, uzun süredir allogreft alıcılarında artan mantar ve bakteriyel enfeksiyon insidansı ile ilişkilendirilmiştir ancak tartışılmaya devam etmektedir (68).

### **Hematopoetik Kök Hücre Nakli Alıcılarında CMV Enfeksiyonları**

CMV yeniden aktivasyonu veya CMV edinimi için risk faktörüne bağlı olarak, tüm HKHT alıcılarının yaklaşık  $\%40$  ila  $\%50$ 'sinde CMV enfeksiyonu meydana gelir. Türkiye CMV enfeksiyon seroprevalansı  $\%90$  üzerinde olan ülkeler arasında yer almaktadır. Genel olarak, HKHT alıcılarında CMV enfeksiyonu, nakil sonrası erken dönemde CMV reaktivasyonu riski taşıyan hastaların  $\%50$ 'sinden fazlasında meydana gelir ve ortalama başlangıç, nakil sonrası 40 ila 60 gün arasındadır (69). AHKHT sonrası CMV reaktivasyonu CMV seropozitif hastalarda  $\%30$ - $60$ , seronegatif hastalarda ise  $\%0$ - $12$  oranında gözlenmektedir (70). OHKHT sonrasında CMV reaktivasyon görülme sıklığı ise AHKHT'ne göre 2-5 kat daha az görülmektedir; çeşitli serilerde bu oran  $\%0$ - $33$  oranında bildirilmiştir (71). CMV reaktivasyonu sıklıkla nakil sonrası erken dönemde, ilk 100 gün içinde gözlenmektedir. Ancak preemtif tedavinin birçok merkezde uygulanması sebebiyle geç dönem CMV reaktivasyonu ve hastalığının görülme sıklığı giderek artmaktadır. Rekürrens ağırlıkla kronik GVHH (cGVHH)

gelişen ve immunsupresyon süresinin uzadığı hastalarda gözlenmektedir. CMV hastalığı CMV rekürrensine göre daha az gözlenmektedir. CMV hastalığı antiviral profilaksinin ve CMV DNA takip sürecinin bittiği dönemde ortaya çıkabilmektedir. Geç dönem CMV hastalığı genellikle ilk 100 günden sonra gözlenmektedir (72). Avrupa Lösemi Enfeksiyonları Konferansı (ECIL) 2017 rehberinin önerilerine göre T hücre baskılayıcı tedavi alan hastalar ve CMV seronegatif olup CMV açısından taranmamış kan ürünü alan hastalarda semptomlar varlığında (açıklanamayan ateş, kan sayımında düşme, akciğer infiltrasyonu, gastrointestinal semptomlar) CMV düşünülmelidir (73).

Alıcının CMV seropozitif (CMV (+)) olması, CMV-seronegatif (CMV (-)) bir hastaya CMV (+) donörden nakil, AHKHT'den sonra azalan genel sağ kalım (OS) ile ilişkilidir. CMV enfeksiyonu ve hastalığı için yüksek risk grubunun bir donör seropozitif organın (D+/A-) seronegatif alıcıları olarak tanımlandığı SOT alıcılarının aksine, bu kombinasyon HKHT alıcılarında orta risk grubu olarak tanımlanmıştır (Tablo 2.1) (69). CMV seropozitif olan hastalar nakil sonrası CMV hastalığının gelişimi için en büyük risk altındadır. Bu durum, özellikle CMV seronegatif vericilerden yapılan nakil sonrasında, endojen latent CMV'nin 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 preemptif tedavi açısından karar verilmelidir.

Avrupa ve Amerika kemik iliği nakli derneklerinin verilerine bakıldığında AHKHT sonrası CMV reaktivasyonu tüm hematolojik malignansiler için artan NRM ve azalan OS oranları ile ilişkili bulunmuştur (74,75). AHKHT sonrası CMV reaktivasyonunun hematolojik malignansilerin relaps oranları üzerine etkisi ile ilgili çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Akut myeloblastik lösemi (AML) ve kronik myeloid lösemi (KML)'de CMV enfeksiyonunun relaps riskini azalttığına dair daha kuvvetli sonuçlar bulunsa da bu ilişki akut lenfoblastik lösemi (ALL), myelodisplastik sendrom (MDS) ve Non Hodgkin lenfomada (NHL) netleşmemiştir (75,76).

HKHT alıcılarında seroloji, CMV reaktivasyonu ve hastalık riskinin ana belirleyicisidir. CMV enfeksiyonu ve hastalığı için yüksek risk taşıyan HKHT 'leri tanımlayan donör ve alıcıların ek özellikleri tanımlanmıştır:

1. İnsan lökosit antijeni (HLA) -A, -B veya -DR uyumsuzluğu olan akraba bir donör veya bir HLA-A, -B, -C veya -DR uyumsuzluğu olan akraba dışı bir donör;

2. Antitimosit globulin veya alemtuzumab dahil olmak üzere T-lenfosit tüketen stratejilerin kullanımı;
3. Seropozitif alıcılarda göbek kordonu kök hücre HKHT;
4. HLA haploidentik HKHT ve
5. Steroid tedavisi gerektiren GVHH (77–79).

HKHT alıcılarında CMV enfeksiyonlarının klinik ifadesi, özellikle CMV pnömonisi olan hastalarda asemptomatik virüs enfeksiyonundan son organ hastalığına ve ölüme kadar değişebilir. Bu nedenle, CMV reaktivasyonu ve asemptomatik virüs yayan hastalar ile son organ hastalığına ilerleyecek hastalar arasındaki ayrım, klinik değerlendirmelere bağlı olamaz ve yalnızca virüs replikasyonunun nicel ölçümlerini içeren sık virolojik izlemeyi içeren algoritmalar kullanılarak gerçekleştirilebilir. HKHT öncesinde nakli sonrası reaktivasyon ve primer enfeksiyon riski açısından serum CMV IgG antikor varlığı taranmaktadır. SOT alıcılarının aksine, CMV pnömonisi, HKHT alıcılarında önemli bir morbidite ve mortalite kaynağı olmaya devam etmektedir. CMV pnömonisinin, HKHT alıcılarında toplam son organ hastalığı vakalarının yaklaşık %30'unu oluşturduğu bildirilmiştir; bununla birlikte, gastrointestinal sistemdeki hastalığa kıyasla, CMV pnömonisine daha yüksek morbidite ve mortalite oranları eşlik eder ve bazı hasta popülasyonlarının yaklaşık %50'sinde ölümcül bir sonuç bildirilmiştir (80). Etkili antiviral tedaviler tarafından sağlanan erken posttransplantasyon döneminde CMV enfeksiyonlarının daha iyi kontrolü ile geç başlangıçlı CMV enfeksiyonu giderek daha önemli hale gelmiş ve HKHT alıcılarında önemli morbidite ve mortaliteye neden olmuştur. Transplantasyondan sonra geç CMV enfeksiyonları nispeten seyrek olmakla birlikte (%5 civarında), bu enfeksiyonlar bu popülasyonda OS'de azalma ile ilişkilidir ve bazı merkezlerde yaklaşık %50'lik ölüm oranları tanımlanmıştır (36). Bu durum HKHT 'den sonra özellikle CMV'ye özgü T-lenfosit yanıtları olmak üzere adaptif bağışıklıktaki eksikliklerle ilişkili görünmektedir (81). Son olarak, geç başlangıçlı mantar enfeksiyonlarının, transplantasyon sonrası erken dönemde CMV reaktivasyonu ile ilişkili olduğuna dair raporlar vardır (11).

#### **2.1.6. Allojenik hematopoetik kök hücre nakli hastalarında CMV reaktivasyonu için risk faktörleri**

AHKHT hastalarında CMV reaktivasyonu için risk faktörleri Tablo 2.2'de (51) gösterilmiştir. CMV reaktivasyonu alıcıya ait özellikler (yaş, CMV seroloji durumu),

vericiye ait özellikler (CMV seroloji durumu, yaş, akraba/akraba dışı verici olması, HLA uyumu, kullanılan kök hücre kaynağı) ve nakil ilişkili özelliklere (hazırlık rejimi, T hücre depleasyonu, immün toparlanma, GVHH, immünsupresif tedavi) bağlı olarak değişken oranlarda gözlenebilir (82). Bu faktörlere ek olarak yüksek CMV viral yükünün ise CMV hastalığı gelişimi için bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir (83). Geç dönem CMV reaktivasyonu nakilden 3 ay sonrasında T hücre yapılanması geciken hastalarda gelişebilmektedir. Kronik GVHH (cGVHH) gelişen ve geç dönemde halen immünsupresif tedavi alan hastalarda özellikle de profilaksi ve preemtif tedavinin kesildiği hasta grubunda ortaya çıkmaktadır (26). Geç dönem CMV reaktivasyonu için risk faktörleri Tablo 2.3’de (51) yer almaktadır.

**Tablo 2.2.** Erken dönem CMV reaktivasyonu için risk faktörleri

|                                   |                                                                                                                                  |
|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Alıcı ve donör CMV serodurumu     | CMV seropozitif alıcılar CMV seronegatif alıcılara göre daha risklidir. Reaktivasyon sıklığı; D-/R+>D+/R+>D+/R->D-/R-            |
| HLA uyumsuzluğu                   | Akraba dışı vericiden nakil > Akraba vericiden nakil<br>Haploidentik nakillerde yüksek risk Kordon kanı nakillerinde yüksek risk |
| Kök hücre kaynağı                 | Kemik iliği/periferik kan kullanımına göre kordon kanı nakillerinde yüksek risk                                                  |
| İn vivo/vitro T hücre depleasyonu | GVHH profilaksisi için ATG veya alemtuzumab kullanımı ile yüksek risk                                                            |
| GVHH gelişimi                     | Akut GVHH gelişimi ile yüksek risk Steroid ve ek immünsupresif ihtiyacı doğması riski artırır                                    |

**Tablo 2.3.** Geç dönem CMV reaktivasyonu için risk faktörleri

|                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------|
| 1. CD4+ T- hücre sayısının nakil sonrası 100. günde 50 hücre/mcL altında olması   |
| 2. Total lenfosit sayısının nakil sonrası 100. günde 100 hücre/mcL altında olması |
| 3. CMV spesifik T hücre yanıtı alınamayan hastalar                                |
| 4. GVHH gelişmiş ve yüksek doz (2mg/kg/gün) steroid ihtiyacı olan hastalar        |
| 5. Erken dönemde 2’den fazla CMV reaktivasyonu gösteren hastalar                  |

## **Kök Hücre Naklinde CMV Enfeksiyonu Takibi**

Tomblyn ve arkadaşlarının 2009 yılında yayınlanan hematopoetik hücre nakli alıcıları arasında enfeksiyöz komplikasyonları önleme rehberine göre, transplant sonrası CMV hastalığı riski bulunan hastalar, +100. güne kadar plazma CMV PZR analizleri ile izlenmeli, ilk 100 gün boyunca alıcılara profilaktik olarak antiviral tedavi başlamak veya preemptif yaklaşım riskli hastalarda düşünülmelidir. Preemptif tedavi, profilaksiye tercih edilir. Profilaksi de tüm AHKHT alıcılarına önerilir, ancak otolog kök hücre nakli alıcılarında önerilmez. Çünkü CMV reaktivasyonu sık olmasına rağmen CMV hastalığı riski düşüktür. TCD (T hüresi azaltılmış) nakil yapılanlar, HLA uyumsuz allograft alıcıları veya UKK (umbilikal kord kanı) alıcıları ve alemtuzumab alan hastalar yüksek riskli hastalardır. CMV izlem sıklığı ve süresi, HKHT tipine (otolog veya allojenik), CMV enfeksiyonu veya hastalığı öyküsüne ve allograft manipülasyonuna bağlıdır. Seronegatif vericiden nakil yapılan seropozitif hastalarda (CMV D-/A+), seropozitif vericiden nakil yapılan seropozitif hastalarda (CMV D+/A+) ve seropozitif vericiden nakil yapılan seronegatif hastalarda (CMV D+/A-) CMV PZR engraftman anından (yaklaşık +20-25.gün) +100. güne kadar haftalık bakılmalıdır. Özellikle yüksek riskli hastaları haftada iki kez izlemek önerilir (84). AHKHT alıcılarının, nakilden sonra haftalık olarak en az +100. güne kadar plazma CMV PZR analizleri ile izlenmesine karşın hastada cGVHH veya uzamış T-hücresi immün yetmezliği varsa, CMV viral yük izlemi 6-12 ay boyunca devam etmelidir (56). Akut veya kronik GVHH gelişen hastalarda, HLA uyumsuz, akraba dışı, kordon kanı veya haploidentik nakillerde, immünyetmezlik tablosunun uzadığı vakalarda ve erken dönemde CMV reaktivasyonu geçiren hastalarda uzun dönem monitorizasyon yapılabilir (67,85). Nakilden sonraki ilk

60 gün içinde CMV enfeksiyonu gelişen veya CD34 seçilmiş greft alıcısı olan hastalarda +20 gününden itibaren başlayan ve +100 gününe kadar devam eden haftalık izlem önerilir. Nakil sonrası 100. Günden sonra daha az sıklıkta izlem yapılması uygundur. Monitorizasyon için kullanılabilecek bir diğer yöntem ise kanda IFN gamma üretimi yapan CMV spesifik CD4 ve CD8 T lenfositlerin sayı ve frekansının kantifiye edilmesi prensibine dayanan immunmonitorizasyon yöntemidir (85).

PZR ile saptanan hangi viral yük değerinin tedavi için eşik değer oluşturacağı konusu net değildir. Kullanılan yöntemlerin farklılığı standart bir eşik değer belirlenmesine engel olmaktadır (67). Bu nedenle her merkezin kendi eşik değerini belirlemesi önerilmektedir. Takip eden değerlendirmelerde artışı göstermek şartı ile

tedaviye başlanır. Ancak  $0.5 \log^{10}$ 'dan az artışların gerçek artış lehine yorumlanmaması gerektiği akılda tutulmalıdır (82). Monitorizasyon sürecinde 2 faktörün göz önünde tutulması gereklidir. Bunlardan biri başlangıç viral kopya sayısıdır diğeri ise replikasyon süresidir. Başlangıç viral kopya sayısının yüksekliği CMV hastalık gelişimi ve non-relaps mortalite için önemlidir (73). Standart CMV replikasyon süresi 1-2 gün olsa da immunsupresyon arttıkça viral yükteki artış da hızlanabilir.

### **Kök Hücre Naklinde CMV Enfeksiyonu Ortaya Çıkma Zamanı**

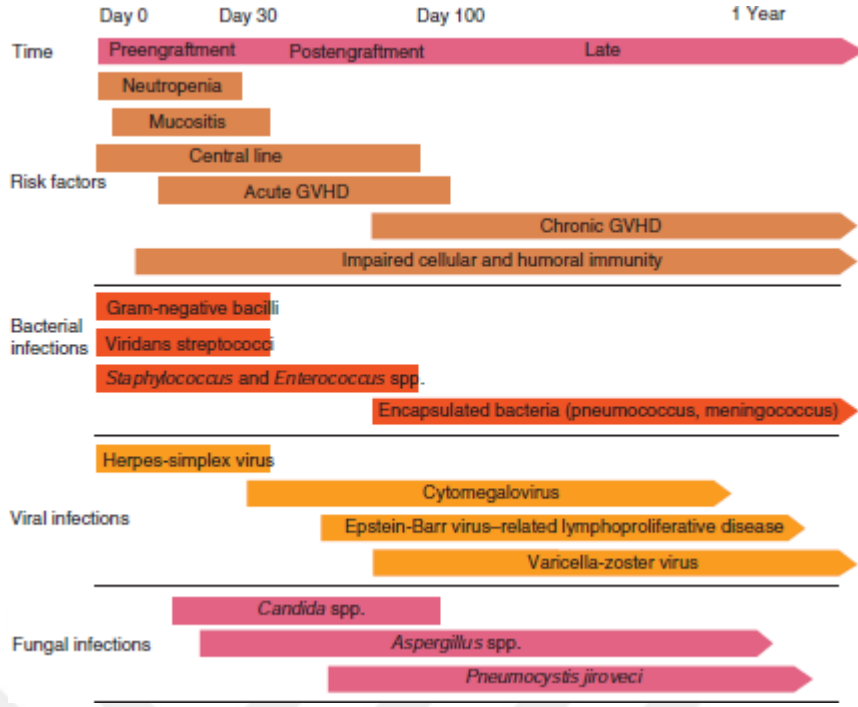
HKHT alıcılarının enfeksiyon türleri, nakilden sonra geçen süreye göre üç periyoda ayrılmıştır.

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

AHKHT alıcılarının nakil fazlarına göre enfeksiyon riskleri farklıdır (Şekil 2.3) (3). HKHT sonrası CMV enfeksiyonu ortaya çıkma zamanına göre erken ve geç olmak üzere iki başlıkta incelenebilir (84).

**Erken CMV Enfeksiyonu:** HKHT sonrası ilk 100 gün içinde ortaya çıkar (erken post-engraftman dönem) .

**Geç CMV Enfeksiyonu:** HKHT uygulanan hastalarda +100.günden sonra ortaya çıkan CMV enfeksiyonu olarak tanımlanır (geç post-engraftman dönem).



**Şekil 2.3.** Hematopoietik kök hücre nakli yapılan hastalarda öngörülebilir fırsatçı enfeksiyonların evreleri ve GVHH.

### 2.1.7. CMV Enfeksiyonlarının Teşhisi

CMV tespitinde seroloji, kalitatif ve kantitatif polimeraz zincir reaksiyonları, pp65 antijenemi, kültür ve histopatoloji kullanılabilecek tanısal seçeneklerdir. CMV antijenemi ölçümleri, başta polimorfonükleer lökositler (PMNL) olmak üzere dolaşımdaki lökositlerde CMV tegument proteini pp65'in (ppUL83) saptanmasına dayanmaktadır (86). CMV'ye özgü seroloji ve bazı merkezlerde CMV izolasyonu, CMV enfeksiyonunun tanısında önemli bileşenler olmaya devam etse de, viral antijen tespiti ve nükleik asit amplifikasyon teknolojileri (NAAT) bu eski metodolojilerin yerini almıştır ve günümüzde klinik örneklerde CMV tespit için tanısal yaklaşımların temel dayanak noktasını temsil etmektedir. Allogreft transplant alıcılarının ve diğer bağışıklığı baskılanmış hastaların tanı optimizasyonunun önündeki büyük bir engel, transplant merkezleri arasında hem NAAT'lerin hem de antijen tespitinin standardizasyonu olmuştur.

#### Seroloji

Serolojik tetkiklerde antikor düzey değişikliklerine bakılması yakın zamanda gelişen CMV enfeksiyonu hakkında fikir verir. Antikor düzey tayini ELISA, kompleman fiksasyonu, lateks agglütinasyon, radyoimmünoassay, indirekt

hemaglutinasyon gibi yöntemlerle ölçülebilir. CMV spesifik IgM antikorlarının saptanması ve 2-4 hafta ara ile bakılan testlerde CMV spesifik IgG titresinde 4 kat ve üstünde artış olması akut CMV enfeksiyonunu düşündürür (87). Serolojik testlerin spesifitesi ve sensitivitesi yüksek olmasına rağmen tekrarlayan testlerin yapılması gerekliliği erken tanı açısından kullanımını sınırlandırmaktadır. CMV spesifik IgM genellikle semptomların gelişiminden 2 hafta sonra pozitifleşir ve 4-6 ay kadar pozitif olarak kalabilir. Bununla birlikte tek başına CMV spesifik IgM bakılması yanıltıcı olabilir. Serolojik testler, hastanın daha önce CMV maruziyeti olup olmadığını belirlemede faydalıdır. Özellikle immünsupresif hastalarda reaktivasyon açısından dikkatli olunmasını sağlar.

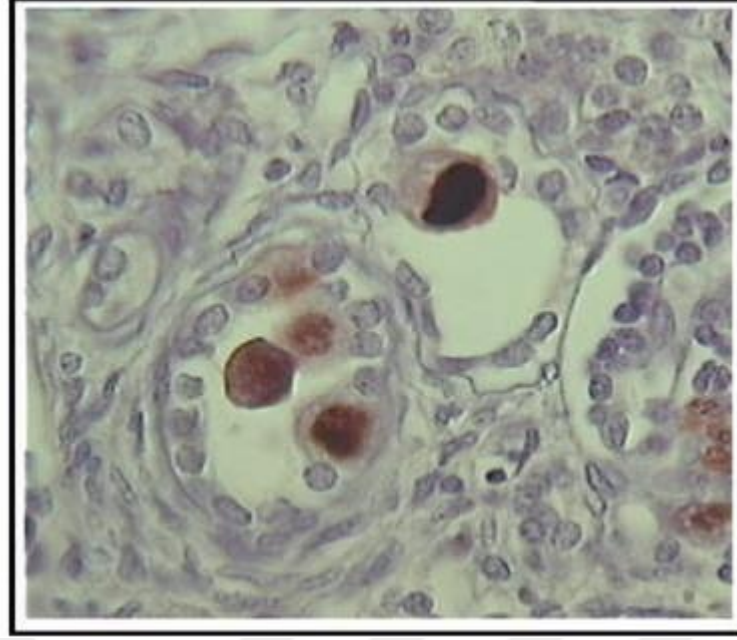
### **Kültür**

CMV teşhisine yönelik bu yaklaşım, öncelikle özel tanı viroloji laboratuvarlarına sahip merkezlerde kullanılmaktadır. CMV yavaş büyür ve birincil izolatlar yüksek oranda hücre bağımlıdır ve uzun süreli kültür gerektirir. Negatif olarak kabul edilmeden önce bir kültür 4 hafta süreyle tutulmalıdır. Enfekte olmuş hücrelerin belirlenmesi, CMV tarafından indüklenen karakteristik sitopatolojinin tanınması ile sağlanır ve genellikle ya enfekte kültürden hücreler içinde antijen tespiti veya kültürün NAAT'lerine dayalı tahlilleri ile doğrulanır.

“Shell Vial” kültürleri: CMV, Shell vial kültürlerinde klasik kültürlerdeki sitopatik etkiler beklenmeden saptanabilir. Örnekler santrifüj edildikten monoklonal antikorlar CMV varlığında hücrelere bağlanır ve 1-2 gün içinde sonuca ulaşılabilir.

### **CMV Antijenemi Ölçümleri**

Başta PMNL'ler olmak üzere dolaşımdaki lökositlerde CMV tegument proteini pp65'in (ppUL83) saptanmasına dayanmaktadır. CMV antijen tespiti için ek uygulamalar, hem donmuş hem de parafine gömülmüş dokularda CMV'yi tespit etmek için immünohistokimya protokollerinde CMV'ye özgü antikorların kullanımını içerir (Şekil 2.5) (88). Bu tahliller, dokuya invaziv CMV enfeksiyonunu göstermek için NAAT yaklaşımlarını tamamlayabilir ve daha da önemlisi, son organ enfeksiyonu ve hastalığına ilişkin doğrudan kanıt sağlayabilir.



**Şekil 2.4.** CMV ile enfekte olmuş hücrelerin immünohistokimyasal tespiti (88)

### **Moleküler Amplifikasyon**

Moleküler amplifikasyon ölçümleri hızlı, güvenilir ve duyarlılığı en yüksek olan yöntemlerdir. COBAS amplicor testi ile CMV polimeraz geni amplifiye edilir. 400-100,000 kopya/ml arasında ölçüm aralığı mevcuttur. Plazma, lökosit ve tam kandan çalışabilmektedir.

Hybrid Capture System: RNA probu kullanılarak CMV genomunun %17'si hedeflenir ve 1400-600,000 kopya/ml arasında ölçüm aralığı mevcuttur. Tam kandan ölçüm yapılabilir.

Nükleik asit sekans bazlı amplifikasyon testi: UL123 ve pp67 gen ürünlerini saptayarak infeksiyon tanısının konmasını sağlar. Tam kandan çalışılır (89).

### **2.1.8. CMV Enfeksiyonu Terminolojisi**

**CMV Viremi:** Hastanın kanından virüs izolasyonu.

**CMV Antijenemi:** Hastanın periferik kanındaki lökositlerde CMV pp65 antijeninin saptanması.

**CMV DNAemi:** Tam kan/plazmada CMV DNA'nın saptanması.

**CMV RNAemi:** Tam kan/plazmada CMV RNA'nın saptanması.

**CMV'ye özgü IgG:** Daha önce CMV'ye maruz kalmanın bir işareti (pozitif seroloji “aktif enfeksiyonu” tanımlamaz) .

**CMV enfeksiyonu:** CMV'ye atfedilen semptom veya bulgular olmaksızın CMV replikasyonunun kanıtının olması; herhangi bir vücut sıvısında [plazma, serum, tam kan, periferik kan lökositleri, beyin omurilik sıvısı (BOS), bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısı, idrar] veya doku örneğinde virüs izolasyonu veya viral antijenlerin veya nükleik asidin tespiti (90).

**CMV replikasyonu:** Viral çoğalmayı ifade eder, bazen CMV enfeksiyonu yerine de kullanılabilir.

**Latent enfeksiyon:** CMV ile daha önce karşılaşmış bireyde virüsün tam replikasyon döngüsünün meydana gelmediği durum.

**Aktif enfeksiyon:** Virüsün tam bir replikasyon döngüsü geçirdiğinin ve yeni enfeksiyöz virionlar üretildiğinin kanıtının olduğu durumu tanımlar. CMV enfeksiyonu (aktif replikasyon), asemptomatik enfeksiyon ve CMV hastalığı tablolarını kapsar (88).

**CMV hastalığı:** CMV'ye atfedilebilir semptom ve bulguların varlığında CMV enfeksiyonunun kanıtının olması. CMV hastalığı viral sendrom (CMV sendromu) ve hedef organ hastalığı olarak sınıflandırılabilir.

**CMV sendromu:** Halsizlik, ateş, atipik lenfositoz, lökopeni veya nötropeni, trombositopeni ve KCFT yükselmesi bulguları ile beraber kanda CMV'nin saptanması.

**CMV hedef organ hastalığı:** CMV hastalığı olan organla uyumlu semptomlar ve tutulumu olan dokuda virüsün gösterilmesidir. Pnömoni, gastrointestinal (GI) tutulum (kolit vb), hepatit, ensefalit, ventrikülit, nefrit, sistit, miyokardit ve pankreatit gibi tablolar görülür.

–**Kanıtlanmış CMV hedef organ hastalığı:** Uygun klinik semptomların ve/veya belirtilerin yanında ilgili organ dokusundan CMV'nin histopatoloji, virüs izolasyonu, hızlı kültür, immünohistokimya veya DNA hibridizasyonu ile belgelenmesi.

– **Olası CMV hedef organ hastalığı:** İlgili organa ait dokularda PZR gibi kantitatif NAAT ile tespit edilen yüksek viral DNA seviyelerinin, özellikle eş zamanlı alınan kanda CMV DNA saptanmadığı durumlarda muhtemelen CMV hastalığını temsil ettiği kabul edilir. Ancak viral yük sınır değerleri henüz tanımlanmamıştır.

**Primer CMV enfeksiyonu:** Daha önce CMV ile karşılaşmamış bir kişide CMV IgM ve CMV IgG serokonversiyonunun saptanması durumuna denir. İmmünsüprese hastada antikor yanıtında sorun olabileceği için CMV replikasyonunun vücut sıvılarından birinde veya dokuda virüs izolasyonu, viral proteinler ve nükleik asitin saptanmasıdır.

**Sekonder CMV enfeksiyonu (Rekürren CMV enfeksiyonu):** Daha önce CMV ile karşılaşmış bireyde (seropozitif) yeniden CMV enfeksiyonunun saptanmasıdır. Rekürren enfeksiyon latent enfeksiyonun reaktivasyonu veya reenfeksiyon sonucu olabilir.

–**CMV reenfeksiyonu:** İlk enfeksiyona sebep olan CMV suşundan farklı bir suşun saptanması (ekzojen yeni virüs suşu).

–**CMV reaktivasyonu:** İki viral suşun (önceki ve güncel etken) viral genomun spesifik bölgelerinin sekanslanması ile veya polimorfik genleri inceleyen çeşitli moleküler teknikler kullanılarak ayırt edilemez olduğu gösterilirse reaktivasyon (latent endojen virüs) olarak kabul edilir.

#### **Kök Hücre Naklinde Profilaksi ve Preemptif Tedavi Tanımlamaları**

Hematopoietik kök hücre nakli 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 tanıma sonrasında başlanan antimikrobiyal tedavidir. Preemptif tedavinin amacı, invazif hastalığa ilerlemeyi engellemektir. CMV enfeksiyonunda kullanılan antimikrobiyal tedavi toksik olduğundan preemptif tedavi profilaksiye tercih edilebilir.

### 2.1.9. Tedavi

CMV tedavisinde günümüzde kullanılan ilaçlar şunlardır:

- (1) Viral DNA polimerazı inhibe edebilen ve aynı zamanda bir zincir sonlandırıcı olarak işlev görebilen bir deoksiguanozin nükleosid analogu olan gansiklovir (GCV);
- (2) Viral DNA polimerazı doğrudan inhibe eden bir pirofosfat analogu olan foscarnet (FOS);
- (3) Viral DNA polimerazı da inhibe eden bir sitidin deksinükleozid analogu olan sidofovir;
- (4) CMV için en yeni antiviral olan Letermovir, CMV terminaz kompleksinin (UL51, UL56 ve UL89) UL51 ve UL56'sının işlevini engeller.

Ek ajanlar arasında bir UL97 inhibitörü olan maribavir ve daha az renal toksisiteye sahip bir sidofovir analogu olan brincidofovir yer almaktadır; her ikisi de şu anda geç klinik geliştirme aşamasındadır. GCV ve geliştirilmiş oral biyoyararlanımı olan l-valil ön ilacı valgansiklovir (VGCV), şu anda CMV enfeksiyonlarının tedavisi ve profilaksisi için birinci basamak ilaçlardır. İntravenöz GCV'in, CMV enfeksiyonu ve hastalığı riskini azalttığı ancak OS'ı arttırmadığı gösterilmiştir (91). Nötropeni, GCV tedavisi sırasında HKHT alıcılarının yaklaşık %30'unda ortaya çıkar, bakteriyel ve invaziv fungal enfeksiyon riskini artırır.

FOS birçok herpes virüsünün inhibitörüdür ve genellikle mielosupresyon GCV kullanımını sınırladığında veya tedavi sırasında GCV direnci geliştiğinde veya her ikisinde kullanılır. Bu ajanın, HIV/AIDS ve CMV son organ hastalığı olan hastalar dahil olmak üzere bağışıklığı baskılanmış hastalarda ve CMV enfeksiyonları için önleyici tedavi gerektiren HKHT alıcılarında klinik yarar sağladığı gösterilmiştir. Neredeyse değişmeden idrarla atılır ve majör toksisitesi geri dönüşümlü böbrek yetmezliğidir (92). Sidofovir; poksivirüsler, poliomavirüsler ve adenovirüsler dahil olmak üzere CMV dışındaki birkaç farklı viral polimerazın da güçlü inhibitörüdür. Klinik kullanımı, geri dönüşü olmayan akut böbrek hasarına neden olabilen önemli nefrotoksisite ile sınırlıdır (93,94).

En son lisanslı ajan olan letermovir'in, mielosupresyon kullanımı ile ilişkilendirilmediği için yüksek riskli HKHT alıcılarının profilaksisinde yararlı olduğu

yakın zamanda gösterilmiştir (78). Maribavir'in CMV viral kinazı doğrudan inhibe ettiği gösterilmiştir. UL97 ve viryon morfogenezindeki ve potansiyel olarak viral polimerazın işlevindeki kritik adımları engellediği gösterilmiştir (95). Son olarak, brincidofovir ile ilişkili akut böbrek hasarı vaka raporları bildirilmiş olmasına rağmen, ana ilaca göre önemli ölçüde daha az nefrotoksisiteye sahip olduğu gösterilen sidofovirin oral bir analogudur (96).

### **Profilaksi ve Preemptif Tedavi**

SOT alıcılarında, böbrek, karaciğer ve kalp allogreft alıcılarında yapılan çalışmaların raporları, evrensel profilaksinin daha olumlu sonuçlara yol açtığını iddia ederken, diğer çalışmalar, önleyici stratejilerle yönetilen hastalardaki sonuçların, profilaksi verilen hastalardakine benzer olduğunu öne sürmüştür (97,98).

SOT alıcılarının aksine, HKHT alıcılarında GCV ile profilaksi gecikmiş engraftman ile ilişkilidir ve nakilden sonraki ilk 100 gün içinde GCV profilaksisi alan hastaların yaklaşık %20 ila %30'unda nötropeni gelişmiştir (99). Gecikmiş engraftman ve nötropeniye sekonder uzamış sitopenisi olan hastalarda bakteriyel ve fungal enfeksiyon riskinde artış gözlenir (100). Bu nedenle, GCV gibi bir mielosupresif ajan kullanan HKHT alıcılarında evrensel profilaksi, geri dönüşümlü nötropenin doz ayarlamaları ile yönetilebildiği SOT alıcılarında olduğu gibi önerilemez. Evrensel profilaksi stratejilerinin iki büyük dezavantajı, T-lenfosit yanıtlarının yeniden oluşturulması sırasında antijen uyarısının baskılanmasına ikincil olarak geç başlangıçlı hastalığın gelişmesi ve antiviral ilaca dirençli virüslerin seçilmesidir. Benzer şekilde, allogreft alıcılarında CMV enfeksiyonlarının profilaksisi olarak antiviral ilaçların yaygın olarak kullanılmasıyla antiviral ilaca dirençli virüslerin geliştirilmesi ve seçimi mümkündür. GCV direncinin gelişimi için çeşitli risk faktörleri kaydedilmiştir. Bunlar yüksek viral yük, multiviserel allogreft alanlar dahil yüksek riskli (D+/R-) SOT alıcıları, GCV profilaksisinin optimal olmayan dozudur (101,102). Bir referans laboratuvarından yapılan çalışmada, gönderilen 500'den fazla numunenin yaklaşık %30'unun UL97 veya UL54'te antiviral dirençle ilişkili mutasyonlara sahip olduğunu bildirilmiştir (103). Antiviral direnç, SOT alıcıları kadar sık olmasa da GCV profilaksisinin daha az kullanılması nedeniyle HKHT alıcılarında da iyi tanımlanmıştır (104).

Günümüzde AHKHT hastalarında CMV'ye karşı profilakside antiherpetik etkinliği ön planda olan asiklovir, valasiklovir kullanılmaktadır. ECIL rehberi tarafından asiklovir valasiklovirden daha zayıf etkili bir profilaksi olarak kabul edilmektedir.

Ancak her iki ilacın da viremi monitorizasyonu ile kombine kullanımı önerilmektedir. Yüksek riskli hastalarda VGCV ve GCV profilaksisi olası myelosupresyon yan etkileri nedeni ile engraftmanı etkileyebileceğinden önerilmemektedir (73). Profilaktik GCV kullanımı ile sağkalım avantajı da gösterilememiştir. Güçlü bir terminaz enzim inhibitörü olan letermovirin profilaktik olarak kullanımının CMV reaktivasyonu ve mortalitesi üzerine etkisinin gösterilmesi üzerine FDA tarafından onay almıştır (105). CMV seropozitif AHKHT hastalarında yapılmış olan Faz 3 randomize çalışmada 24. haftada tüm sebeplere bağlı ölüm ve klinik olarak anlamlı CMV enfeksiyon oranları plaseboya göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Letermovir yan etki olarak myelosupresyon yapmadığı için nötrofil engraftmanı öncesi kullanılabilir. Letermovir tedavisi ile asiklovirin (Herpes virüslerine karşı etkinliği nedeni ile) kombinasyonu önerilmektedir.

AHKHT hastalarında CMV preemtif tedaviye en az iki hafta devam edilmelidir. Ancak viral yüke göre bu süre değişebilir. Tedavi sonunda iki kez negatif sonuç elde edilmesi hedeflenmelidir (106). Günümüzde sıklıkla artmakta olan alternatif vericiden yapılan nakillerde (örn; kordon kanı nakli veya haploidentik nakiller) tedavi farklı olmayıp standart preemtif tedavi yaklaşımı önerilmektedir. Günümüzde CMV enfeksiyonunun birinci basamak tedavisine GCV ile başlanmaktadır. Bir GCV esteri olan VGCV'in etkinliği de gansiklovir ile aynı olduğu için oral tedavi kullanabilecek olan ve gastrointestinal emilim şüphesi olmayan hastalarda VGCV kullanılabilir (73). Hem GCV hem de VGCV DNA polimeraz üzerinden etki göstermektedir. GCV dozu 5 mg/kg günde 2 kezdir ve tedaviye en az 2 hafta devam edilir. Ardından 5 mg/kg/gün ile idame tedavisi verilebilir. VGCV tedavi dozu ise günde 2 kez 900 mg'dır. DNA polimeraz üzerinden etki eden ve GCV kadar etkin bulunan bir diğer tedavi FOS'tur. FOS 60 mg/kg, günde 2 kez olacak şekilde kullanılan parenteral bir tedavidir. Ancak nefrotoksisite, elektrolit bozuklukları gibi yan etkileri nedeni ile birinci basamak tedavide yer bulamamıştır (107). Myelotoksisite yan etki olarak görülmemektedir. Bir nükleotid analogu olan sidofovirin de hem CMV enfeksiyonu hem de hastalık tedavisinde yeri gösterilmiştir. Dozu 3-5 mg/kg IV haftada bir (probenesid ile) olarak belirlenmiştir. Nefrotoksisite, oküler ve GI yan etkiler beklenir. Probenesid kullanımı ve hidrasyon ile yan etkiler azaltılabilir. GCV ile FOS kombinasyonu 2.ve 3. Basamak tedavi olarak verilebilir. Mümkünse immunsupresif tedavinin azaltılmasında yararlıdır. Maribavir ve brincidofovir ile çalışmalar devam etmektedir (73).

## **CMV Enfeksiyonlarının Önlenmesi ve Tedavisine Yönelik Aşılar**

CMV enfeksiyonları için profilaktik ve terapötik aşı arayışları uzun süredir devam etmektedir. CMV'ye karşı aşılamanın SOT alıcılarında CMV enfeksiyonlarının seyrini değiştirebileceğine dair bazı kanıtlar sağlayan ilk aday aşı, Plotkin ve meslektaşları tarafından rapor edilmiştir (108). Bu aşı (Towne), doku kültüründe kapsamlı bir şekilde geçirilen ve zayıflatılmış olarak tanımlanan bir klinik izolattan türetilmiştir. Bu aşı daha sonra CMV-seronegatif kadınlarda test edilmiş ve aşılanmış kadınlarda virüs bulaşmasını engelleyememiştir (109).

## **2.2. Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu**

### **2.2.1. Tarihçe**

Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu, 1960'larda immünologlar tarafından tam bir başarısızlık olarak ilan edildiği bir alandan, ölümcül kan hastalıklarının tedavisinde bugün elde edilen şaşırtıcı klinik sonuçları olan küratif tedavi haline dönüşmüştür. Bortin, 1957 ve 1967 yılları arasında rapor edilen 200 insan kemik iliği greftinin sonuçlarını özetlediği yazıda 200 hastanın tamamı greft yetmezliğinden, GVHH'den, enfeksiyonlardan ya da löseminin tekrar etmesinden dolayı öldüğünü belirtmektedir. Bu nakiller, hazırlama rejimleri, doku uyumluluğu eşleşmesi ve GVHH'nin kontrolü hakkında net bir anlayışa sahip olmadan önce gerçekleştirilmiştir (110). Seattle'da 1970'li yılların başlarında, 37 ağır aplastik anemili ve 73 lösemili hastanın sonuçları bildirilmiştir (111). İşlemi gerçekleştiren Dr. Thomas, kemik iliği transplantasyonunun gelişimi konusundaki araştırmalarına devam etti ve daha sonra çalışmaları nedeniyle Nobel Fizyoloji ve Tıp Ödülü'nü almıştır. Bu çalışma, hastanın nakil öncesindeki HLA uyumunun ve hastanın uygun şekilde nakile hazırlanmasının önemini vurgulamış, kemik iliği nakil detaylarını ortaya çıkararak nakil sonrası immünsüpresyon ve destekleyici bakımın rolünü gösterip akraba dışı vericinin uygulanabilirliğini arttırmıştır. Sonuç olarak bu çalışma AHKHT çağını başlatmıştır (111). EBMT veritabanı şimdi 500.000'den fazla nakil hakkında bilgi içeriyor. Son 5 yılda 35.000'den fazla yeni hasta tedavi edilmiş ve 40.000'den fazla HKHT gerçekleştirilmiştir (112). Bu prosedürün kullanımı, CIBMTR tarafından belirtildiği gibi, her yıl dünya çapında 50.000'den fazla prosedürün gerçekleştirildiği mevcut duruma hızla yükselmiştir (37). CIBMTR tarafından yıllık olarak hazırlanan rapora göre, allojenik nakil sayısı, 2019'da 8.740, 2020'de 8.326 nakille 2015'ten beri ABD'de

yılda 8.000'i aşmaktadır. ABD 'deki otolog nakillerin sayısı, 2020'de 11.557 nakil ile 2000'den beri istikrarlı bir şekilde artış göstermektedir (113,114). Genel olarak 2017 ile karşılaştırıldığında, 2018 yılında ABD'de, Hodgkin dışı lenfoma için daha az otolog transplantasyon yapılmakta olduğu ve artan sayıda yapılan haploidentik transplantasyonların neredeyse tamamında, GVHH profilaksisi için transplantasyon sonrası siklofosfamid kullanıldığı, ayrıca özellikle AML ve miyelodisplastik sendromlar için 70 yaşın üzerindeki erişkinlerde HKHT'de sürekli bir artış olduğu vurgulanmıştır (115). Son yıllarda tüm dünyada yapılan kemik iliği nakil sayılarında belirgin artış dikkati çekmektedir. Avrupa ülkelerinde 2015 yılı itibarı ile gerçekleştirilen kemik iliği nakli sayısı 42171'e ulaşmıştır. Genel eğilim ile uyumlu olarak Türkiye'de de kemik iliği nakillerinde özellikle son 15 yılda belirgin artış gözlenmektedir. EBMT tarafından yayımlanan 2014 tarihine ilişkin raporda 2004-2014 döneminde Türkiye'nin nakil sayısı artış açısından Avrupa'nın ilk 4 ülkesi arasında yer aldığı görülmektedir. Uygulamaya giren TÜRKÖK (Türkiye Kök Hücre Koordinasyon Merkezi) Projesi ile sadece kemik iliği nakil sayılarının artırılması değil, nakil kalitesinin ve hasta sağkalımının gelişmiş ülkelerin seviyesine çekilmesi hedeflenmiştir. TÜRKÖK T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından Nisan 2015'de Türkiye'deki akraba dışı kökhücre nakli ihtiyacını karşılamak için kurulmuştur.

Yüksek yoğunluklu hazırlama rejimleri ile yapılan geleneksel HKHT risklidir ve özel yoğun bakım servisleri gerektirir. Hazırlama rejimi ilişkili toksisiteler nedeniyle tedavi daha genç, tıbbi açıdan uygun hastalarla sınırlandırılmış, daha yaşlı (hematolojik malignitelerin en yüksek prevalansı), tıbbi açıdan zayıf bağışıklık yetmezliği hastalarının dahil edilmesine izin vermek için daha az yoğun hazırlama rejimleri geliştirilmiştir. AHKHT 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 ve morbidite de gelişebilmektedir. Fırsatçı enfeksiyonlar ve GVHH NRM'in önemli nedenlerindendir. EBMT kılavuzunda NRM 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 tanımlanmıştır.

AHKHT sonrasında önemli komplikasyonlardan biri olan enfeksiyon riskini azaltmak için, gastrointestinal dekontaminasyon, hepa filtre ve laminar hava sistemleri ile odaların temiz hale getirilmesi, antibiyotik profilaksi 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'ne 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. GVHH'ye gelince, yakın zamanda yapılan bir faz III randomize çalışma ikna edici bir şekilde üçlü bir mikofenolat mofetil/siklosporin/sirolimus (MMF/CyA/sirolimus) kombinasyonunun hem akut GVHH (aGVHH) hem de NRM'yi önemli ölçüde azalttığını ve OS'yi iyileştirdiğini göstermiştir (116). Gelecekte, hematopoetik hücreye özgü polimorfik minör histo-uyumluluk antijenlerinin daha iyi anlaşılması, donör immün hücrelerinin hematopoetik hedeflere yönlendirilmesine ve böylece GVHH'yi indüklemekten nüksün kontrol edilmesine yol açabilir. Bir diğer önemli araştırma hedefi, cGVHH'nin kontrol altına alınmasıdır (112).

Transplantın klinik uygulaması yeni endikasyonlar ve prosedür teknolojisindeki ve destekleyici bakım uygulamalarındaki gelişmelerle büyümeye devam etmektedir. Amerikan Kan ve İlik Nakli Derneği olarak bilinen Amerikan Transplantasyon ve Hücresel Tedavi Derneği (ASTCT)'nin, 2015 yılında yayınladığı otolog ve allojenik hematopoetik hücre nakli endikasyonlarına ilişkin kılavuz periodik olarak güncellenmekte, HKHT uygulanabilirliği genişlemektedir. Hastadan alınan kan progenitor hücreleri (OHKHT) veya bir donör kaynağı (AHKHT) kullanılarak yapılan HKHT, hazırlık rejimi stratejilerindeki temel gelişmeler (düşük yoğunluklu ve miyeloablatif olmayan hazırlık rejimi gelişimi), alternatif donör kaynağı kullanımı (kordon kanı ve haploidentik donörler) gibi uygulamalarındaki yeniliklerle kullanımı güvenli bir şekilde genişlerken enfeksiyöz komplikasyonların risklerinin belirlenmesi ile erken müdahale ve sağ kalıma etkileri önemini korumaktadır.

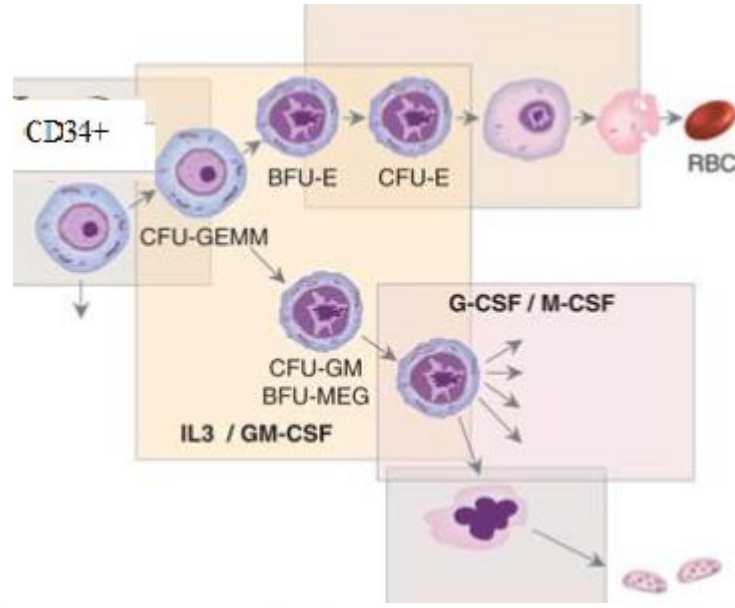
HKHT alıcılarının sonuçlarında CMV enfeksiyonunun önemi uzun zamandır araştırılmaktadır (14). Nakil ilişkili mortalite sebeplerinden fırsatçı bir enfeksiyon sebebi olan CMV toplumda çok yaygın bir enfeksiyon olması ve latent enfeksiyon oluşturması nedeni ile, immün sistemin baskılanmasına yol açan hastalıklar ve immün sistemi baskılayıcı tedavi prosedürlerinin kullanılmasındaki artışa bağlı olarak klinikte halen önemini korumaktadır. CMV pozitif seroloji, erken tanı ve tedavideki büyük

ilerlemelere rağmen genel sağ kalımda azalma ve nüks olmayan mortalite için bir risk faktörü olmaya devam etmektedir (117). CMV enfeksiyonu ayrıca bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar ve GVHH riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir (68,118). ECIL kapsamındaki bir çalışma grubu 2017 yılında literatürü gözden geçirip öneriler geliştirmiştir. CMV enfeksiyonunun önlenmesi ve yönetimi için yeni stratejiler ve yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır. AHKHT alıcılarında CMV enfeksiyonunun teşhis, önleme ve yönetim stratejilerindeki yeni gelişmeleri gözden geçirmeyi amaçlayan yayınlar literatüre ışık tutmaktadır (119).

### **2.2.2. Kök Hücre ve Hematopoez**

Hematopoetik kök hücreler (HKH), bir bireyin yaşamı boyunca kendi kendini yenileme (self-renewal) ile daha fazla kök hücre üretme ve olgun hematopoetik hücrelerin tüm spektrumunda farklılaşan (differentiation) hücreler üretme kapasitesine sahip kanın ve bağışıklık sisteminin tamamını oluşturan benzersiz yetenekleriyle karakterize edilir (120,121). Kök hücrelerin diğer hücrelerden ayrılmasını sağlayan iki önemli karakteristik özelliği kendini yenileme ve farklılaşma özellikleridir.

Kök hücreler totipotent, pluripotent, multipotent veya unipotent olabilir. HKH'ler multipotenttir ve kemik iliğindeki hücrelerin %0,01- %0,1'ini oluşturur. HKH'ler 10 farklı hücreye farklılaşma kapasitesine sahiptir: Eritrositler, trombositler, nötrofiller, eozinofiller, bazofiller, monositler, T ve B lenfositleri, doğal öldürücü hücreler ve dendritik hücreler (122–124). Periferik kanda dolaşan hücreler, hematopoez adı verilen bir süreçle kemik iliğinde oluşturulur. Miyeloid ve lenfoid farklılaşma yoluyla hematopoez Şekil 2.5'de gösterilmiştir.



**Şekil 2.5.** Hematopoetik (kan yapıcı) kök hücreden diğer kan / bağışıklık sistemi hücrelerinin oluşması (125).

HKH'leri tanımak için en iyi belirleyici, bir yüzey antijeni olan CD34'dür. CD34 pozitif (+) hücre sayıları, mobilizasyon veya toplama sonrasında engraftman için yeterli HKH'lerin elde edilip edilmediğini belirlemek için klinik olarak kullanılır (126). İnsan HKH'leri öncelikle CD34 yüzey ekspresyonu kullanılarak zenginleştirilir ve bu, hastalarda başarılı hematopoetik hücre transplantasyonuna izin vermek için yeterli HKK içeriğinin doğrulanması için temel sağlar (127). Hematopoezde etkili olan birçok sitokin ve hormon vardır.

Klinik tıpta kök hücrelerin terapötik kullanımları üç farklı başlıkta ele alınabilir:

1. Kemik iliği yetmezliği veya kan hücresi üretimini veya işlevini etkileyen genetik hastalığı olan hastalarda hematopoezi yeniden oluşturmak için allojenik kök hücrelerin transplantasyonu.
2. Malign hastalığın (örneğin, AML) tedavisi için yoğun radyokemoterapiden fayda görebilecek hastalarda hematopoezin yeniden oluşturulmasına izin vermek için otolog veya allojenik kök hücrelerin transplantasyonu.
3. Gen tedavisi, normal gen kopyalarının veya transkripsiyonel baskılayıcıların genetik olarak kusurlu kök hücrelere eklenmesi, daha sonra nakledilebilir ve genetik hastalığı düzeltmek veya hafifletmek için kullanımı.

### 2.2.3. Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu

Hematopoetik kök hücre transplantasyonu; normal hematopoezi restore etmek ve/veya maligniteyi tedavi etmek için bir donörden bir alıcıya hematopoetik kök ve progenitör hücrelerin infüzyonudur. Kişinin kendisinden veya sağlıklı HLA uyumlu vericiden alınan, kemik iliği veya aferez yöntemi ile elde edilen kök hücreden zengin periferik lökositler, primer hastalığın tedavisinin ardından veya hazırlayıcı rejimler ile kemik iliği baskılanmasını takiben hastaya verilir. Elli yıldan daha uzun bir süre önce uygulanan bu modalite, birçok hematolojik malignitenin yanı sıra kemik iliği yetmezlik durumları, immün yetmezlikler ve doğuştan gelen metabolizma bozuklukları için iyi bilinen bir terapötik seçenek haline gelmiştir (Tablo 2.4) (3,128).

HKHT’de iki ana ilke vardır. Kemik iliğinde ciddi, geri dönüşü olmayan hasara yol açabilecek kemoterapiye duyarlı ve/veya radyasyona duyarlı malignitelerin tedavisi için yüksek doz tedavi uygulama ve çoğunlukla antitümör etki (yani, graft-versus-tümör veya graft-versus-lösemi etkisi) sağlamak üzere, sağlam bir bağışıklık sisteminin restorasyonudur. OHKHT ilk prensibi içerirken, AHKHT her iki prensibi de içerir. Histojik uyumluluğun genetik temeli hakkında artan bilgi ve donör ve alıcıları daha doğru bir şekilde tiplendirmek için moleküler metodolojideki ilerlemeler nedeniyle allojenik transplantasyonun uygulaması daha artmıştır. Hem OHKHT hem de AHKHT, çeşitli hematolojik maligniteler ve seçilmiş solid tümörlerin yanı sıra bazı immün, metabolik ve kemik iliği yetmezliği hastalıkları için artık standart tedavi seçenekleridir (129).

HKHT için kullanılan kök hücreler hematopoetik kökenlidir ve kemik iliği, periferik kan ve göbek kordonu kanından elde edilebilir. Periferik kök hücre kullanılarak yapılan nakillerde kemik iliği nakillerine göre daha fazla cGVHH ve daha az nüks görülür (130). Daha hızlı engraftman görülmesi ve uygulama kolaylığı açısından günümüzde periferik kök hücre, kemik iliği kök hücrelerine göre daha fazla kullanılmaktadır. Periferik kök hücre, kardeşten AHKHT yapılacak olan hastalar için en sık kullanılan kök hücre kaynağıdır ve akraba dışı kök hücre nakli alıcılarında giderek artan sıklıkta kullanılmaktadır. HKH’lerin, G-CSF gibi hematopoetik büyüme faktörlerinin etkisi ile kemik iliğinden çevre kanına göç ettirilmesi (mobilizasyonu) sonrası, toplanan hücrelerin sadece %5-20’si gerçek HKH’lerdir. Toplanan ürün HKH’ler ve progenitör hücrelerin karışımından oluşur ve birçok merkezde bu şekilde kullanılmaktadır. Elde edilen ürün kök hücre içeriği açısından incelenir. Mobilize

periferik hematopoetik kök hücreler CD34+ hücrelerdir. Hızlı ve sürdürülebilir hematopoetik restorasyon sağlamak için optimal CD34+ hücre dozu  $2-5 \times 10^6$  CD34+ hücre/kg ve üzeri olarak önerilmektedir (131). Ürün sağlıklı vericiden alınmış ise genellikle hemen infüze edilir. Hastadan alınmış ise uygun koşullarda dondurulur ve saklanır, zamanı gelince 37°C’ de eritilerek infüze edilir (132). Yoğunluğu azaltılmış hazırlama rejimlerinin artan kullanımı, transplantasyonu yaşlı hastalar ve komorbiditesi olan hastalar için bir seçenek haline getirmiştir. Transplant sonrası hematopoetik ve immün baskılanma döneminde GVHH profilaksisi ve destekleyici bakımda gelişmeler olmuştur (133).

**Tablo 2.4.** Hematopoetik Kök Hücre Nakli ile Tedavi Edilen Hematolojik Bozukluklar

| <b>Hematolojik Maligniteler</b> | <b>Malign Olmayan Hematolojik Hastalıklar</b>                              |
|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Akut lenfoblastik lösemi        | <b>Hemoglobinopatiler</b>                                                  |
| Akut miyeloid lösemi            | Orak hücreli anemi                                                         |
| Miyelodisplazi                  | Talasemi                                                                   |
| Miyeloproliferatif bozukluklar  | <b>Bağışıklık eksiklikleri</b>                                             |
| Kronik lenfositik lösemi        | Ciddi kombine immün yetmezlik                                              |
| Kronik miyeloid lösemi          | Wiskott-Aldrich sendromu                                                   |
| Multipil myeloma                | <b>Kemik iliği yetmezliği sendromları</b>                                  |
| Hodgkin lenfoma                 | Aplastik anemi                                                             |
| Non-Hodgkin lenfoma             | Paroksizmal nokturnal hemoglobulinüri                                      |
|                                 | <b>Fanconi anemisi ve diğer kalıtsal kemik iliği yetmezlik sendromları</b> |
|                                 | <b>Nötrofil bozuklukları</b>                                               |
|                                 | Kronik granülomatöz hastalık                                               |
|                                 | <b>Histiyoitik bozukluklar</b>                                             |
|                                 | Hemofagositiklenfohistiyositoz                                             |
|                                 | <b>Lizozomal depo hastalıkları</b>                                         |

Hematopoetik kök hücre verici tiplerine göre HKHT genel olarak üç gruba ayrılmaktadır:

1. Singeneik kök hücre nakli; genetik olarak tam uyumlu tek yumurta ikizlerinden yapılan nakil şeklidir.

2. Otolog kök hücre nakli; hastanın kendisinden toplanan HKH'lerin hazırlık rejimi sonrasında tekrar hastaya verilmesi işlemidir.
3. Allojenik kök hücre nakli; sağlıklı, doku grubu uygun başka bir insandan alınan HKH'lerin hazırlık rejimi sonrasında alıcıya verilme işlemidir.

Hematolojik hastalıklar, solid tümörler ve bağışıklık bozuklukları için hematopoetik kök hücre nakli endikasyonlarına ilişkin yedinci özel EBMT raporu 2019 yılında yayınlanmıştır. Revize edilmiş endikasyonlar ve en yaygın bakım standardı endikasyonlarında nakilden sonra 1 yılda genel sağkalım ve 100. günde nüks olmayan mortalite ile ek bir veri seti sunulmaktadır. Erişkinde OHKHT' nin en sık endikasyonları, multipl myelom (MM), malign lenfoma, AML, AHKHT'nin en sık endikasyonları ise AML, ALL, MDS, tirozin kinaz inhibitörlerine dirençli KML, lenfoma, aplastik anemi ve paroksizmal nokturnal hemoglobinüridir (Tablo 2.5) (3) (134).

**Tablo 2.5.** Hematolojik hastalıklar

| <b>Otolog HKHT</b>               | <b>Allojenik HKHT</b>                         |
|----------------------------------|-----------------------------------------------|
| <b>Hematolojik Maligniteler</b>  | <b>Hematolojik Maligniteler</b>               |
| Akut miyeloid lösemi             | Akut lenfoblastik lösemi                      |
| Multipil myeloma                 | Akut miyeloid lösemi                          |
| Hodgkin lenfoma                  | Miyelodisplastik sendrom                      |
| Non-Hodgkin lenfoma              | Miyeloproliferatif hastalıklar                |
| <b>Solid Organ Maligniteleri</b> | Kronik lenfositik lösemi                      |
| Over kanseri                     | Kronik miyeloid lösemi                        |
| Germ hücreli tümörler            | Multipil myeloma                              |
| Nöroblastoma                     | Hodgkin lenfoma                               |
| <b>Diğer hastalıklar</b>         | Non-Hodgkin lenfoma                           |
| Amioidozis                       | <b>Malign Olmayan Hematolojik Hastalıklar</b> |
| Otoimmün hastalıklar             | Aplastik anemi                                |
|                                  | Talasemi                                      |
|                                  | Fanconi anemisi                               |
|                                  | Orak hücreli anemi                            |
|                                  | Ciddi kombine immün yetmezlik                 |
|                                  | Wiskott-Aldrich sendromu                      |

### **Otolog Transplantasyon**

Otolog transplantasyonda, alıcının kendi HKH'leri toplanır ve hemopoietik rekonstitüsyon üretmek için yüksek doz kemoterapiden sonra yeniden infüze edilir.

Genel olarak, otolog nakil iyi tolere edilir ve CIBMTR'den alınan veriler, 100 günlük ölüm oranının %5'ten az olduğunu göstermektedir (135).

Otolog transplant için en yaygın endikasyonlar şu anda MM, NHL ve Hodgkin lenfomadır (HL); bunlarda doz yoğunlaştırma ve hematopoetik kurtarmanın PFS'yi (progresyonsuz sağkalım) iyileştirdiği randomize çalışmalarda veya kanıta dayalı incelemelerde sonuçlanmıştır (136,137). OHKHT için potansiyel aday olarak kabul edilen yeni teşhis edilmiş miyelomlu hastalar, genellikle otogreftlemeye geçmeden önce genellikle bir immünomodülatör ajan ve bir proteazom inhibitörü içeren iki ila dört döngü tedavi ile tedavi edilir (138). Yüksek veya orta doz melfalan 65 yaşından küçük ve yüksek doz rejimleri (200 mg/m<sup>2</sup>) alan önemli komorbiditeleri olmayan hastalarda en yaygın olarak kullanılan hazırlama rejimidir; daha yaşlı hastalar veya komorbiditeleri olanlar, azaltılmış bir doz rejimi alırlar (genellikle 140 mg/m<sup>2</sup>) (138). Otolog nakil sonrası başarısızlığın başlıca nedeni, birincil hastalığın nüksetmesidir. Daha uzun vadeli dönemdeki sıkıntı, otolog transplant alıcılarının sekonder tedaviye bağlı miyeloid lösemi veya MDS (t-MDS/akut miyeloid lösemi [AML]) riskinin artmasıdır, ancak bu aynı zamanda önceki tedavinin etkilerini de yansıtabilir (139).

Hem ASBMT hem de Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) kılavuzları, nükseden veya dirençli diffüz büyük B hücreli lenfomalı hastalarda ve ayrıca foliküler lenfomalı seçilmiş hastalarda otolog transplantasyonu önermektedir. Birkaç büyük çalışma, mantle hücreli lenfoma hastalarında ilk tedaviden sonra bir otogreft ile konsolidasyonun faydasını da göstermiştir. NHL hastalarında, en yaygınları BCNU (bis-chloroethylnitrosourea), etoposid, sitozin arabinosit ve melfalan (BEAM) olmak üzere, sıklıkla rituksimab ile kombinasyon halinde bir dizi farklı miyeloablatif hazırlama rejimi kullanılmaktadır (133).

### **Allojenik Transplantasyon**

Allojenik transplantasyon, nükseden veya yüksek riskli hematolojik malignitesi olan hastaların yanı sıra kalıtsal ve edinsel hemopoietik ve bağışıklık sistemi bozuklukları olan hastalar için, alıcının hematopoetik ve bağışıklık sistemlerini, donör kemik iliğinden veya diğer kaynaklardan elde edilen hematopoetik kök ve progenitör hücreleri ile değiştirildiği bir tedavi prosedürüdür.

Donörden toplanan allojenik HKH, merkezi venöz kateter yoluyla kan dolaşımına verilir, kan nakli almaya çok benzer ve neoplastik hücrelerin çoğunu ortadan

kaldırmak ilk amaçtır. Kök hücreler kemik iliğine girer ve yeni, sağlıklı kan hücrelerini üretmeye ve büyümeye başlar. Transplantasyondan sonra donör bağışıklık sisteminin neoplastik hücrelere karşı çok önemli bir rol oynayacağını veya enfeksiyonlara karşı bağışıklık yeterliliğini nasıl geri kazanacağını hastalara açıklamak çok önemlidir, ancak hastaya karşı en zararlı GVHH etkisine aracılık edebileceğinden nakil sonrası enfeksiyonları, tedavilerin yan etkilerini ve komplikasyonları önlemek ve tedavi etmek için destekleyici bakım önemlidir.

AHKHT, allojenik nakil için uygunluğun değerlendirilmesi sonrası hastanın bilgilendirilmesi ve onamı alındıktan sonra, uygun verici seçimi, kök hücre kaynağının seçilmesi, kök hücre ürününün elde edilmesi, ürünün infüzyonu veya saklamaya hazırlanması, hastaya hazırlık rejiminin ve immünsupresif tedavinin verilmesi, kök hücre infüzyonu yapılması, engraftman ve iyileşmenin kaydedilmesi, erken ve geç AHKHT komplikasyonlarının izlemi ve tedavisini içeren uzun soluklu bir süreçtir (140).

Allojenik bir donör seçmek için ana kriter, donör ve alıcı arasındaki histouyumluluk derecesidir, çünkü hem greft reddi hem de GVHH riskleri, genetik eşitsizliğin derecesi ile doğru orantılı olarak artar. Donör ve alıcı, kromozom 6 üzerinde yer alan majör doku uyumluluk kompleksin (MHC)'den türetilen insan lökosit antijenleri için genellikle aynıdır veya "eşleşir". Sınıf I (HLA-A, HLA-B ve HLA-C) ve sınıf II (HLA -DR, HLA-DQ ve HLA-DP) genleri tarafından kodlanan insan lökosit antijenlerini (HLA) içeren MHC lokuslarındaki eşleşme alloreaktivitenin en önemli belirleyicisidir. Ayrıca, MHC dışındaki genetik lokusların enfeksiyon veya rejime bağlı ölüm gibi transplant komplikasyonları riskini etkileyebileceğine dair artan kanıtlar vardır ve birkaç grup, bu komplikasyonları öngörebilecek genetik varyantları tanımlamak için genom çapında ilişkilendirme testleri yapmıştır (141). Hasta ile HLA doku uyumu sağlanması; aile bireyleri arasında %30-40 gibi yüksek oranlarda iken; aile dışı bir kişiden doku uyumu sağlanması çok düşük bir olasılık taşır. Aile içi donörü bulunmayan hastalarda ulusal ve uluslararası kök hücre donör bankalarından akraba dışı gönüllü donör taraması yapılabilmektedir (142). Otuz milyondan fazla potansiyel bağışçının Dünya Kemik İliği Donör Derneği (WMDA) tarafından kayıtlı olduğunun altını çizmek önemlidir. Uyumlu bir donör bulma olasılığı her hastanın etnik kökenine göre %50 ile %80 arasındadır (140). Bu tür eşleşmiş akraba olmayan donör belirlendiğinde, ya eşleştirilmiş bir donör (hastanın HLA haplotiplerinden yalnızca

birini paylaştığı için genellikle haploidentik olarak tanımlanır) veya bankada bulunan bir kordon kanı ünitesi tarafından elde edilen HKK kullanılır. AHKHT'nin en önemli yan etkisi, hasta ve donör arasındaki HLA çeşitliliğinin sonucu olan GVHH'nin insidansı ve ciddiyetinin akraba donör ile gözlenenden daha yüksek olmadığı konusunda hastalara güvence verilmelidir. Buna ek olarak, birçok tek kollu çalışmada, bu alternatif kök hücre kaynaklarıyla yapılan nakillerin etkili ve güvenli olduğu kanıtlanmıştır (140). Genel donör yaşı, akraba olmayan bir donör seçerken donör-alıcı HLA eşleşmesinden sonra en önemli faktördür. Eşleştirilmiş bir kardeşi veya 10/10'u eşleştirilmiş akraba dışı vericisi olmayan bir hasta için seçenekler, eşleşmeyen akraba dışı bir verici, haploidentik verici veya kordon kanıdır. En uygun akraba veya akraba dışı vericiyi seçmek için HLA'ya ek olarak hangi özelliklerin etkili olabileceğini araştıran çalışmalar, vericinin genç olmasının, erkek cinsiyetinin, verici kilosunun fazla olmasının ve CMV seronegatifliğinin nakil başarısını artırdığı göstermektedir (143).

Allojenik HKHT'nin ayırt edici özellikleri, kök hücre grefti malign hücreler tarafından kontaminasyon içermez. Graft-versus-tümör veya graft-versus-lösemi etkisindeki malign hücreler gibi yabancı antijenlere karşı immünolojik bir reaksiyona aracılık edebilen T hücreleri içerir. AHKHT naklinde, vericiye ait HKH'lerden oluşan immün sistemin, hastaya ait tümör hücrelerini fark edip, yabancı kabul ederek reaksiyon vermesine graft versus tümör etkisi (GVL) denir. Bu istenen bir durum olup hastada kalan kanser hücrelerinin ortadan kaldırılmasını sağlar (144). Bu etki potansiyel olarak hastalığı ortadan kaldırabilir ve nüks riskini azaltabilir. Bununla birlikte, immünolojik yanıt, normal alıcı dokularda sunulan antijenlere yönelik olduğunda, klinik olarak GVHH olarak tanımlanan yıkıma yol açabilir. GVL etkisi ilk olarak hayvan modellerinde fark edildi ve daha sonra akut ve kronik lösemiler için AHKHT uygulanan hastalarda kaydedildi (145–147). Bir GVL etkisine aracılık etmede bağışıklığı yeterli donör T hücreleri ve tümör hücreleri arasındaki etkileşimlerin klinik önemi, T hücrelerinin çıkarıldığı allojenik kök hücre greftlerinde artan bir nüks oranı (T-hücre tükenmesi), nüks ile GVHH'nin şiddeti arasında ters bir korelasyon ve singeneik veya OHKHT'den sonra artan nüks oranı ile desteklenmektedir (147,148). Bu veriler, allogreft içindeki T hücrelerinin löseminin yok edilmesinde doğrudan rol oynadığını ileri sürdü. Ayrıca, başka kanıtlar, bir “donör lenfosit infüzyonu” (DLI) olan allojenik lenfositlerin infüzyonunun, herhangi bir ek sitotoksik tedavi olmaksızın AHKHT'den sonra lösemi nüks etmesini başarılı bir şekilde tedavi etmek için kullanılabileceği

gözleminden kaynaklanmaktadır (149–152). GVL etkisine karşı farklı malignitelerin duyarlılığında büyük değişkenlik olmasına rağmen, AHKHT'nin iyileştirici potansiyelinin önemli bir kısmının bu immün aracılı etkiye atfedilebileceği açıktır. Otolog transplantlarla karşılaştırıldığında, AHKHT genellikle maligniteleri yok etmede daha etkilidir, ancak GVHH ve enfeksiyonların bir sonucu olarak tedaviye bağlı mortalite riski daha yüksektir (129).

Tedavi toksisitesini en azından azaltmak için, hazırlık rejimi olarak miyeloablatif olmayan (NMA) veya yoğunluğu azaltılmış rejimler (RIC) tercih edilebilir. Hasta kemik iliği kök hücrelerinin tükenmesi, uzun süreli bir pansitopeniye ve yeni bir kan hücresi üretim sistemi kurmak için donör kaynaklı sağlıklı kök hücrelerine ihtiyaç duyar. Uzun süreli anemi, trombositopeni ve lökopeni tehlikeli ve hatta yaşamı tehdit edici olabilir. Düşük trombosit sayısı, akciğerlerde, GİS yolunda ve beyinde kanama ile potansiyel olarak ilişkili olabilir. Lökopeni, transplantasyon sonrası en yaygın klinik komplikasyonlar olan sık enfeksiyonların gelişmesine yol açar. Enfeksiyonlar, büyük olasılıkla hastada ciddi bir kemik iliği baskılanması olduğunda yalnızca bakteriyel değil, aynı zamanda viral ve fungal patojenleri de içerebilir. Ortalama olarak hematolojik engraftman (nötrofil ve trombosit fonksiyonunun iyileşmesi) için geçen süre yaklaşık 2-3 haftadır, ancak bağışıklık sisteminin koruyucu bir şekilde iyileşmesi aylar ve bazen yıllar alabilir. Yüksek dozlarda kemoterapi ve radyasyon, ilişkili enfeksiyonlar ve GVHH ve başta akciğer, kalp, karaciğer, ve böbrek olmak üzere çoklu organ yetmezliği ile bakteriyel translokasyonu destekleyen şiddetli mukozit (ağız ve gastrointestinal sistem iltihabı) gibi dikkate değer toksisitelere neden olabilir. Transplantasyon sonrası erken veya geç dönemde oluşabilecek greft yetmezliği riskine özellikle dikkat edilmelidir. Graft başarısızlığı, miyelofibrozis gibi bazı hastalıklarda veya enfeksiyonların sonucu olarak veya greftin kök hücre içeriği yetersiz olduğunda daha sık görülür. Bir greft reddi, yoğunluğu azaltılmış hazırlık rejiminden sonra da gerçekleşebilir. Konağın bağışıklık sistemi tamamen ortadan kaldırılmadığından donör kök hücrelerini aktif olarak reddedebilir. Son olarak ve en önemlisi, hastalar GVHH'nin ne olduğunu, ne zaman ve nasıl gelişebileceğini ve neden bir HKHT'nin en ciddi komplikasyonunu temsil ettiğini bilmelidir. Sadece yaşamı tehdit etmekle kalmayıp, aynı zamanda uzun süreli yaşam kalitesizliğinin de başlıca nedenidir. Transplant hastaları, GVHH'nin, hasta vücudundaki donör bağışıklık sisteminin derin etkileşiminin negatif karşılığı olduğunun ve aynı zamanda başka türlü tedavi edilemez bir hastalığın

kesin tedavisini sağlayacağını farkında olmalıdır. Başka bir deyişle, nakil önerildiğinde, hastalar kronik, otoimmün bir hastalığın olası başlangıcını kabul ettiklerini anlamalıdır. GVHH, nakilden sonra herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir. GVHH, geleneksel olarak, genellikle nakilden sonraki ilk 100 gün içinde gelişen akut bir biçimde ve nakil seyrinde daha sonra ortaya çıkan kronik biçimde ayırt edilir. Akut GVHH geliştiren hastaların, GVHH'nin kronik formunu da geliştirmesi daha olasıdır. Hastalar, GVHH'yi önlemek için nakil sonrası verilen tüm tedavilere uyumlarının önemini ve bunun başarılı bir nakil için nasıl bir araç olduğunu anlamalıdır. GVHH, vericinin bağışıklık sistemi alıcının dokusuna tepki gösterdiğinde ortaya çıkar. Hastanın bağışıklık sisteminin yalnızca nakledilen organı reddetmeye zorlandığı solid bir organ naklinden sonra olanlardan farklı olarak, GVHH'de donör bağışıklık sistemi alıcının birçok farklı organına karşı tepki verebilir. Bu nedenle yeni hücreler, alıcının vücudunun doku ve organlarını kendi olarak tanımazlar. Zamanla, bağışıklık baskılayıcı ilaçların etkisi sayesinde ilerleyici bir tolerans gelişebilir. GVHH için en yaygın bölgeler GI yolu, karaciğer, deri ve akciğerlerdir. Nakil servisinden taburcu edildikten sonra hastalar +100 güne kadar haftada iki ila üç kez poliklinikte izlenir, genel iyileşme süresi kişiden kişiye değişir ve genel olarak bu süreç yaklaşık 1 yıl sürer. Allojenik transplantasyon bu nedenle uzun süreli bir immünoterapidir ve donör bağışıklık sistemi ve hasta arasındaki etkileşim, dikkatli ve uzun süreli bir tıbbi yardım gerektirir, genellikle uzun ömürlüdür.

### **Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu Endikasyonları**

AHKHT, akut ve kronik lösemiler, aplastik anemi, MDS ve miyeloproliferatif neoplazmlar (MPN) gibi kemik iliğinden kaynaklanan hematolojik maligniteler ve bozukluklar için ön planda tercih edilen nakil tipidir. Lenfomalar ve MM gibi bazı hastalıklar için, AHKHT genellikle hastalık nüksünü kontrol etme ve nüks riskini azaltmada daha başarılı olmuştur. Bununla birlikte, GVHH ve uzun süreli immünsüpresyondan kaynaklı bazı riskler, OHKHT'ne kıyasla AHKHT'de daha yüksek NRM ile sonuçlanır. Bu nedenle, bu hastalıkları olan hastalar için allojenik veya otolog nakil kararı, komorbidite ve yaş, uygun bir vericinin mevcudiyeti, hastalığa özgü özellikler gibi hasta özelliklerinin kombinasyonuna bağlıdır. MDS, MPN ve AA gibi bazı hematolojik durumlar için genellikle AHKHT uygundur.

AML hematopoetik sistemin immatür hücrelerinin kan, kemik iliği ve diğer dokularda klonal olarak çoğalması ile karakterize neoplastik bir hastalıktır. Tedavisinde

remisyon indüksiyon ve remisyonun korunması için konsolidasyon tedavileri verilir. AML'de postremisyon tedavisinden sonra yaş, sitogenetik ve moleküler faktörleri esas alan risk sınıflamasına göre AHKHT için düşünülmelidir. AHKHT hazırlama rejiminin sitotoksitesitesi ve donör aracılı immünolojik GVL etkisinin bir kombinasyonu nedeniyle MDS ve AML'de tedavi edicidir. Rejimin yoğunluğu, derin ve uzun süreli pansitopeniye neden olan yüksek doz myeloablatif (MAC) hazırlık rejimi, daha hafif sitopenilere neden olan RIC hazırlık rejimine kadar değişir ve MAC'ın tolere edilemediği yaşlı hastalar ve komorbiditeleri olan kişiler için daha uygundur. Hazırlama rejimi yoğunluğunun risk- fayda oranı, hasta yaşı, komorbiditeler ve nüks riski gibi faktörlere göre değişir. Genel olarak, daha yoğun rejimler tedaviye bağlı daha fazla morbidite ve mortaliteye neden olur, ancak daha düşük bir nüks oranı ile ilişkilidir. RIC ile yapılan HKHT'de ise daha fazla relaps vardır, ancak prosedür daha tolere edilebilir (153). CIBMTR'den elde edilen veriler, 1998'de AML için yapılan 1778 AHKHT'nin 1286'sının (%72) akraba donörleri içerdiğini gösterirken, 2008'de 2557 AHKHT'nin 1223'ü (%48) akraba donör ile gerçekleştirilmiştir. Buna karşılık, yetişkin AML için akraba olmayan donör HKHT sayısı 1998'de 297 iken, 2008'de 1017'ye yükselmiş, UKK transplantasyonlarının sayısı ise 11'den 130'a yükselmiştir (154). Yakın zamanda EMBT'den yapılan bir analize göre, doku uyumlu olmayan donörlerin kullanılabilirliği, HKHT'nin etkili bir tedavi olduğunu hasta havuzunun daha da artacağını göstermektedir (155).

AML, AHKHT için en sık endikasyondur ve bunu ALL takip etmektedir (156). ALL, kemik iliği, kan ve ekstramedüller bölgelerdeki lenfoid progenitör hücrelerin (lenfoblastlar) malign transformasyonu ve proliferasyonudur. ALL'nin %80'i çocuklarda görülürken, yetişkinlerde kötü prognozludur. Birinci basamak kemoterapi genellikle indüksiyon, tedavinin yoğunlaştırılması/konsolidasyonu ve tedavi boyunca aralıklarla CNS profilaksisi ile uzun süreli idameden oluşur. Kemoterapi rejimine ilave olarak özellikle yüksek riskli hastalarda HKHT uygulanmaktadır (112). AHKHT, Philadelphia-pozitif ALL hastaları için bir bakım standardıdır. BCR-ABL'yi hedefleyen Tirozin kinaz inhibitörlerinin birinci basamak tedaviye dahil edilmesi genel sonuçları iyileştirmiştir; bununla birlikte, hastaların önemli bir kısmı HKHT'den sonra bile nüks etmektedir (157).

MDS, daha çok ileri yaşta ortaya çıkan displazik hematopoez ve sitopenilerle seyreden, nispeten heterojen bir sunum spektrumuna sahip bir grup miyeloid klonal

hemopatiyi kapsar (158). Klinik problemler, sitopenilerin neden olduğu morbiditeler ve MDS'nin AML dönüşme potansiyelidir (159). AML gibi MDS'de de AHKHT ile kür sağlanabilir, ancak çoğu hastanın ileri yaşta olması ve komorbiditelerinin bulunması nedeniyle nakil komplikasyonları görülebilir. MDS'den AML'ye transforme olan hastalar, yeni AML'si olan hastalarla karşılaştırıldığında standart tedaviye daha düşük yanıt oranları yaşarlar (133). MDS'de prognozu belirlemek için uluslararası prognostik skora sistemi (IPSS skoru) kullanılır. MDS tanılı hastalarda MAC hazırlık rejimi kullanıldığında, RIC hazırlık rejimi kullanılanlara göre NRM'nin yüksek olduğu görülmüştür (160). Hipometile edici ajanlar, immünomodülatör ilaçlar gibi yeni terapötik seçenekler hematolojik parametreleri iyileştirebilir ve transfüzyon gereksinimlerini azaltabilir (161). Ancak AHKHT bilinen tek iyileştirici terapötik seçenektir ve şu anda CIBMTR'ye bildirildiği üzere AHKHT için üçüncü en yaygın endikasyondur.

Primer miyelofibrozis (PMF), sağkalımı yaklaşık 6 yıl olan Philadelphia-negatif, çeşitli mutasyonlar ile ilişkili etkisiz hematopoez ile karakterize kronik MPN'den biridir. Klinik anemi, nötrofili ve trombositoz veya daha az olarak trombositopeni ve lökopeni, splenomegali, immatür granülositler, eritroblast ve kandaki gözyaşı şeklindeki kırmızı hücreler (dakriyositler), kemik iliği fibrozu, ve osteoskleroz ile karakterizedir. AHKHT, önemli sayıda hastayı tedavi edebilir, tek küratif yaklaşımdır ancak tedaviye bağlı morbidite ve mortaliteye yol açan toksisite nedeniyle hala evrensel olarak uygulanabilir değildir (140).

MM, kemik iliğinde biriken, böbrek yetmezliğine, hiperkalsemiye, kemik yıkımına ve ilik yetmezliğine bağlı anemiye yol açan plazma hücrelerinin malign bir hastalığıdır. MM en sık 65 ila 74 yaşları arasındaki kişilerde teşhis edilir ve medyan yaş 69'dur (162). NCCN MM Paneli, renal ve nörolojik öneme sahip monoklonalgammopati, POEMS (polinöropati, organomegali, endokrinopati, monoklonal protein, deri değişiklikleri), minimal kemik iliği tutulumu olan ve olmayan soliter plazmasitom, MM, sistemik hafif zincir amiloidoz ve Waldenstrom makroglobulinemi dahil olmak üzere çeşitli plazma hücreli neoplazmaları olan hastaları yönetmek için kılavuzlar geliştirmiştir. MM'li 65yaş altı hastalarda, yüksek doz kemoterapi ve OHKHT standart tedavi olarak uygulanmaktadır. Performans durumu uygun ise 65 yaşının üstündeki hastalara da OHKHT yapılabilir. AHKHT, MM'da potansiyel olarak küratif olduğu düşünülen tek tedavi şeklidir. Bununla birlikte, mevcut

veriler ışığında, AHKHT, MM'da çok yüksek riskli hastalığı olan kemoterapiye refrakter ya da OHKHT sonrası relaps durumlarda tedavi seçeneği olarak düşünülebilir. Yeni tanı veya standart riskli relaps refrakter MM hastalarında standart yaklaşım olarak düşünülmemelidir (163).

HL, germinal merkez veya post-germinal merkez B hücrelerinden kaynaklanan bir malignitedir. Kanseri hücreleri, tümörün bir azınlığını oluşturur ve lenfositler, eozinofiller, nötrofiller, histiyositler ve plazma hücrelerinden oluşan reaktif bir inflamatuvar ortamla çevrilidir. Bu malign hücreler patognomonik, Reed-Sternberg hücreleri olarak adlandırılır. HL, yeni teşhis edilen lenfoma vakalarının yaklaşık %10'unu oluşturur (140).

NHL, lenfoid sistem hücrelerinden kaynaklanan malign bir hastalıktır. Diffüz büyük B hücreli lenfoma en sık görülen lenfoma alt tipidir ve yeni teşhis edilen lenfoma vakalarının yaklaşık üçte birini oluşturur. Nüks eden yüksek riskli, refrakter veya otolog nakil sonrasında nüks eden diffüz büyük B hücreli lenfoma hastalarında AKHKN uygulanmaktadır. Agresif lenfomalı hastalarda ilk basamak tedavide standart yaklaşım siklofosfamid, doksorubisin, prednizon ve vinkristin (CHOP) protokolüdür. CD20 pozitifliği olan hastalarda rituximab tedaviye eklenir. Agresif hastalarda nüks durumunda ise standart tedavi OHKHT'dir. HL ve NHL için AHKHT, daha agresif, nüks eden NHL veya OHKHT'nden sonra nüks eden HL için, tedavi edici bir strateji olarak kabul edilmektedir.

KLL, HKHT için nadir bir endikasyondur. Tedaviye ihtiyaç duyan hastalar, çeşitli kemoimmünoterapi, yolak inhibitörleri ve hücre bazlı immünoterapi kombinasyonları seçeneğine sahiptir. Mevcut tedavi seçenekleriyle hastaların sadece küçük bir kısmı dirençli hastalık gösterir ve AHKHT gerektirir.

KML, primitif pluripotent kök hücrenin klonal bir hastalığıdır ve HKHT ile tedavi edilebilir olduğu gösterilen ilk hastalıklardan biridir. Kemik iliğinde aşırı miyeloid hiperplazi, çevre kanında olgun miyeloid hücrelerden oluşan yüksek lökosit sayısı (bazofili ile birlikte) ve splenomegali ile karakterize myeloproliferatif hastalıktır. KML vakalarının %90'dan fazlasında sitogenetik analiz ile Philadelphia (Ph\*) kromozomu (9:22) translokasyonu sonucu oluşur. Bu translokasyon sonucu oluşan füzyon transkripti, BCR/ABL'dir. 1998 yılında spesifik BCR/ABL tirozin kinaz inhibitörü imatinib mesilat (STI571) bir ilaç olarak klinik uygulamaya girmiştir. İmatinib tedavisine dirençli hastalarda HLA uygun kardeş vericisi olanlarda allojenik

kök hücre nakli yapılır. Allojenik nakil, KML tedavisinde bilinen tek küratif tedavi seçeneğidir.

AHKHT, hematolojik maligniteler dışında bazı malign olmayan hematolojik hastalıklar, primer immünyetmezlikler, hemoglobinopatiler, kronik inflamatuvar ve otoimmün hastalıklar ve solid organ tümörleri gibi birçok endikasyonda uygulanabilir. Multiple skleroz, sistemik skleroz, sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, immün trombositopenik purpura, Crohn hastalığı gibi durumlarda günümüzde HKHT uygulanmaktadır.

### **Hematopoetik Kök Hücre Nakli Hazırlama Rejimleri**

HKHT için tercih edilen hazırlama rejimi, malign bir hastalık durumunda tümör yükünü azaltabilmeli, greft reddini önlemek için yeterli immünosupresyon sağlamalı ve yönetilebilir yan etkilere sahip olmalıdır (164). Geleneksel olarak, allojenik hazırlık rejimleri ablatifti (Tablo 2.6) (165), bu da kemik iliğinin hematopoetik iyileşmesini sağlamak için kök hücre desteğinin gerekli olduğu anlamına gelir (164). Yirmi birinci yüzyılın başlarından itibaren, birden fazla hasta popülasyonunda miyeloablatif olmayan (NMA) rejimlere doğru eğilim olmuştur ( Tablo 2.7) (165).

**Tablo 2.6.** Myeloablatif Hazırlık Rejimleri (MAC)

| Hazırlık rejimi  | Hastalık                                      |
|------------------|-----------------------------------------------|
| CY + ATG +/- TVI | Aplastik Anemi(Akraba Dışı Donörler İçin TVI) |
| BU+CY            | AML, ALL, KLL, KML, MDS, MM, NHL              |
| CY+TVI           | AML, ALL, KLL, MDS, NHL                       |
| BEAM             | NHL, HL, MM                                   |

BEAM; karmustin, etoposid, sitarabin, melfalan TVI: Toplam Vücut Işınlaması CY: Siklofosfamid  
ATG:Antitimositglobulin BU:Busulfan

NMA ve RIC (İndirgenmiş yoğunlukta) rejimlerinin çoğu, donör greft yetmezliği durumunda hematopoetik iyileşme için ek kök hücre desteği gerektirmez, rejimle ilişkili organ ve doku toksisitesi oranları daha düşüktür ve transplantasyon sonrası erken dönemde hastaların önemli bir kısmında karma donör-alıcı kimerizmi ile sonuçlanır.

**Tablo 2.7.** İndirgenmiş yoğunlukta hazırlık rejimleri (RIC)

| Hazırlık rejimi | Hastalık        |
|-----------------|-----------------|
| BU+FLU          | AML,ALL,MDS,KLL |
| BU+FLU+TVI      | AML,ALL, KLL    |
| FLU+MEL         | AML,MDS,MM,NHL  |
| FLU+TVI         | AML,ALL,KLL     |
| TVI-200 cGy     | AML,ALL,KLL     |

MEL: Melfelan, cGy: santigrat. TVI:Total vücut ışınlaması FLU:Fludarabin MEL: Melfelan BU:Busulfan

Kök hücre infüzyonundan önce uygulanan ilaç ve radyoterapi kombinasyonu olan hazırlama rejimi, otolog ve allojenik nakilde farklı rollere sahiptir. Otolog nakilde, hazırlama rejiminin amacı, hematopoetik toksisite ile sınırlanacak olan kemoterapi ajanlarının dozlarını yoğunlaştırmaktır. Allojenik nakilde, donör kemik iliği hücrelerinin reddini önlemek ve kalan malign hücreleri yok etmek için alıcının yeterli immünosupresyonunu sağlamaktır. HKHT'nin temel amacı en az toksisite ile altta yatan hastalığı düzeltmeye yetecek kadar donör engraftmanının sağlanmasıdır. Busulfan+siklofosfamid gibi geleneksel rejimler ile yüksek oranda tam donör kimerizmi elde edilmiş olsa da, bu rejimler önemli derecede nakil ilişkili mortalite ve infertilite gibi geç dönem yan etkilere yol açar. Treosulfan ve melfanının fludarabin ile kombinasyonu gibi daha düşük yoğunlukta rejimler ile daha az toksisite görülür ve fertilite korunabilir. Tarihsel olarak, malignite için transplante edilen hastalar, HKH desteği olmadan hematopoetik rekonstitüsyonun oluşmayacağı yoğun tam ablatif rejimler almıştır.

AHKHT'nde, greft reddinin üstesinden gelmek için rejimin yeterince immünsüpresif olması gerekir ancak hastanın tanısı, komorbiditeleri ve yaşı hazırlama rejiminin belirlenmesinde önemlidir (166). En yaygın olarak kullanılan allojenik rejimler, tüm vücut ışınlaması (TVI) ve siklofosfamid (CY) veya busulfan (BU) ve CY gibi kombinasyonlarla kemoterapi rejimidir. ATG ve monoklonal antikorlar gibi biyolojik ajanlar da immünosupresyonu artırmak için bazı rejimlere dahil edilebilir. Seroterapi (ATG, alemtuzumab) kullanımı HLA uyumsuz aile bireyinden ve akraba dışı donörlerden yapılan nakillerde zorunludur. Özellikle inflamatuvar komponenti olan hastalıklarda HLA uyumlu aile donörlerinden yapılan nakillerde kullanılabilir. Retrospektif çalışmalarda immünolojik rekonstrüksiyonun ATG ile alemtuzumaba göre daha hızlı olduğu gösterilmiştir.

MAC hazırlık rejim uygulaması sonrasında kemik iliğindeki HKH'ler tamamen yok edildiği için 1-3 hafta içinde derin pansitopeni oluşur. Pansitopeni çok uzun sürelidir, genellikle de geri dönüşümsüzdür. Bu nedenle HKH infüzyonu ile hematopoez yeniden başlamaz ise büyük olasılıkla ölümcüldür. Lösemi ve Lenfoma tanılı genç hastalarda konvansiyonel hazırlama rejimi ya TVI (10-15 Gy) ve 120 mg/kg CY dozu (CY-TVI protokolü) ya da BU 16 mg/kg ve CY 120 mg/kg (BU-CY)' dir (167). Bunun dışında CY + ATG +/- TVI ve BEAM (BCNU, etoposid, ARA-C ve melfelan) rejimleri de sık kullanılan MAC 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 (168). Veno-Oklüzif hastalık (VOH), pulmoner ve merkezi sinir sistemi toksisiteleri, BU içeren rejimlerin önemli komplikasyonlarıdır. Revzani ve ark. yaptığı bir çalışmada CY'in BU tedavisinden önce verilmesinin VOH riskini azalttığı gösterilmiştir (169). Ayrıca agresif mesna dozlaması ile birlikte zorlu diürez ile hiperhidrasyon, ciddi CY ile ilişkili hemorajik sistiti önlemede etkili bir stratejidir ve ardından transplant sonucu üzerinde herhangi bir olumsuz etkiyi önler (170).

Treosulfan, özellikle MDS ve miyeloproliferatif hastalık tanısı olan hastalarda hazırlık rejiminin bir bileşeni olan miyeloablatif ve immünsüpresif özellikleri ile çift fonksiyonlu alkilleyici bir ilaçtır. Busulfana göre daha az toksik olup venooklüzif hastalık ve diğer toksisite riskleri daha düşüktür. Ayrıca treosulfan kan beyin bariyerinden geçemediği için busulfana göre daha az nörotoksisiteye neden olur. Bununla birlikte, busulfan bazlı hazırlık rejimi (ilaç düzey takibi ile) kullanımını ile tam donör kimerizmine ulaşma şansı treosulfan bazlı rejime göre daha yüksektir. Bu durum tam donör kimerizmi tercih edilen hastalıklar açısından önemlidir. 'Azaltılmış toksisite' terimi ilk kez treosulfan bazlı rejimler için kullanılmış olsa da treosulfan+fludarabin kombinasyonu uzun dönem izlemde tam donör kimerizmi sağlayamayabilir. Bu nedenle bu rejimlerin RIC olarak sınıflandırılmasının daha uygun olabileceğini öne süren görüşler de bulunmaktadır. Nüks riskini azaltarak sonuçları iyileştirmek için hazırlık rejiminin doz yoğunluğunun artırılması, daha iyi hastalık kontrolünden elde edilen

faydaları dengeleyen NRM'deki artışlar nedeniyle hayatta kalmada önemli bir değişiklik yaratmamıştır (171).

Azaltılmış yoğunluklu şartlandırma rejimleri 1990'ların sonlarında geliştirildi ve maligniteyi yok etmek için greft-lösemi mekanizmalarına dayanan, genellikle daha yaşlı hastalarda veya ablatif şartlandırma ile ilişkili toksisitenin kabul edilemez olacağı komorbiditeleri olan hastalarda kullanılan tedavidir. Düşük doz tüm vücut ışınlamasına veya fludarabine dayalı çeşitli rejimler kullanılmıştır.

Birinci Uluslararası Non-miyeloablatif Kök Hücre Nakli Çalıştayında, Dr. Richard Champlin, bir RIC hazırlık rejiminin yerine getirmesi gereken bir dizi kriter önerdi. "Champlin kriterleri" olarak adlandırılan bu kriterler, hematopoetik iyileşme için kök hücre desteği gerektirmeyen ve erken posttransplantasyon döneminde hastaların önemli bir kısmında düşük hematolojik olmayan toksisite ve karma donör-alıcı kimerizmi ile sonuçlanan herhangi bir rejimi azaltılmış yoğunluk olarak tanımlar (172). Sonuç olarak, bir RIC hazırlık rejimini neyin oluşturduğunun tanımı, miyeloablatif rejim (yani, kök hücre desteği olmadan uygulanamayan bir hazırlık rejimi) olarak tanımlanan tedavi dışında, diğer her şeyin bir RIC hazırlık rejimi olarak görülmesine izin verecektir. Akraba dışı donör hematopoetik kök hücre alıcılarında RIC rejimlerinin sonuçlarının ilk retrospektif analizinin bir parçası olarak, Ulusal İlik Bağışçısı Programı (NMDP) ve CIBMTR bir Uzman Paneli hangi rejimlerin RIC olarak kabul edilmesi gerektiğine dair bir tanım geliştirdi (173). Bunların %67'si, bir RIC rejiminin kök hücre desteği olmadan uygulandığında geri dönüşümlü miyelosupresyona neden olması, hematolojik olmayan toksisitenin düşük olması ve transplantasyondan sonra çoğu hastada ilk değerlendirme sırasında karışık donör-alıcı kimerizmi ile sonuçlanması gerektiği konusunda hemfikir idi. Benzer şekilde, çoğunluk (%71), tek bir fraksiyon olarak toplam vücut ışınlamasının < 500 cGy veya fraksiyone dozlarda 800 cGy, busulfan dozu < 9 mg/kg, melfalan dozu < 140 mg/m<sup>2</sup> içeren rejimleri ve tiotepa dozu < 10 mg/kg olan hazırlık rejimlerini RIC rejimleri olarak kabul etti. Ancak, sadece %32'si karmustin, etoposid, sitarabin ve melfalan (BEAM) kombinasyonunun bir RIC rejimi olarak kabul edilmesi gerektiğine katılıyordu. Bu sonuçlar, bir konsensüs beyanı geliştirilinceye kadar RIC rejimleri için mevcut kriterlerin kullanımını desteklemekte idi (174). Son 20 yılda, geleneksel miyeloablatif hazırlık rejimlerini tolere edemeyen hastalar için çoklu NMA ve düşük yoğunluklu rejimler geliştirilmiştir. NMA, Fludarabin (FLU) ve/veya ATG, 2 Gy' den az dozda total vücut ışınlaması (TVI) içeren

hazırlık rejimleridir. RIC, MAC ya da NMA grubuna girmeyen, sitopeniye neden olan, kök hücre desteğine ihtiyaç duyulan rejimdir. Genellikle  $\leq 8$  mg/kg oral busulfan veya  $\leq 140$  mg/m<sup>2</sup> melfalan içerir. Bu rejimlerin kullanımı, düşük NRM ile daha iyi sağkalım ile sonuçlanmıştır. Bu rejimlerin en yaygını fludarabinin busulfan, melfalan veya düşük doz TVI ile kombinasyonudur (175). Bu rejimde CY'nin hepatotoksitesinden kaçınılması ve busulfan+siklofosfamid+mesna (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 greft reddi ve pnömonitis riskinin arttığı ve ayrıca OS ve PFS'nin azaldığı gösterilmiştir (176,177). RIC hazırlık rejimi ile yapılan nakillerde NRM düşük oranda görülür ancak nüks oranları daha fazla olduğu için OS oranı MAC hazırlık rejimi ile yapılan nakillere benzerdir (178). Tüm çoklu NMA ve düşük yoğunluklu rejimler 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 (179,180). Ayrıca RIC ile yapılan nakillerde erken bakteriyel enfeksiyonların azaldığı, geç CMV veya fungal enfeksiyonların riskinin arttığı belirlenmiştir (181).

### **Engraftman ve Kimerizm**

HKHT'yi takiben başarının birincil ve en erken özelliği, normal hematopoezin geri dönüşüdür. HKHT sonrası kalıcı verici hematopoezinin kurulması, miyeloid seri, eritroid seri ve trombosit engraftmanı olarak üç ayrı başlıkta incelenir. Klinisyenler, kan sayımlarının geri gelmesini (engraftman) başarılı bir naklin erken bir "işareti" olarak kabul etmektedirler. Bu engraftman sürecini veya bir kök hücre naklini takiben normal hematopoezin kurulmasını anlamak çok önemlidir. Hepsi bir anda meydana gelmez, bunun yerine dalgalar halinde meydana gelir, çok stereotipik bir nötrofil modeli önce gelir, ardından sürekli trombosit ve kırmızı kan hücresi üretimi gelir.

Genel olarak, kök hücre ürününün infüzyonundan yaklaşık 10-21 gün sonra engraftasyon başlar, ancak hücre geri kazanımının kinetiği birçok faktörden etkilenir. Bu faktörler, konakçı (yani splenomegali varlığı), nakil gerektiren altta yatan hastalık (yani orak hücreli anemi), donör (yani ABO uyumsuz veya kemik iliği greft kaynağı), hazırlık rejimi (yani miyeloablatif ve miyeloablatif olmayan) ve nakil sonrası yönetim ve/veya komplikasyonlar (yani ilaçlar, enfeksiyonlar) ile ilgili olanları içerir.

Transplantasyon sonrası engraftman, aşağıdakileri içeren sayım geri kazanımının başarılmamasıyla tanımlanır:

1. Ardışık 3 gün boyunca mutlak nötrofil sayısı (ANC)  $\geq 500/\text{mm}^3$
2. Art arda 3 gün boyunca  $\geq 20.000/\text{m}^3$  trombosit sayısı ve 7 gün boyunca transfüzyon yapılmaması
3. Transfüzyon olmadan en az 20 gün boyunca hematokrit  $\geq 25$

Otolog nakil alıcılarında nötrofil iyileşmesi tipik olarak nakilden 10-14 gün sonra görülür, ancak zamanlama granülosit-koloni uyarıcı faktörün (G-CSF) kullanımına göre değişir. Allojenik nakil alıcılarında ilk nötrofil iyileşmesi kemik iliği veya kök hücre infüzyonundan sonraki üçüncü haftada görülebilir ancak oldukça değişkendir. Kök hücre kaynağına göre periferik kan kök hücre (PKKH) nakli, ortalama 10-14 gündür. Kemik iliği greftleri ilk nötrofil iyileşmesine kadar geçen süre ortalama 21 gündür. Göbek kordonu greftleri daha da uzun olabilir. GVHH profilaksisine göre kalsinörin inhibitörü/prednizon ile engraftman için en kısa süre 10-15 gündür. Uzun süreli metotreksat/kalsinörin inhibitörü ile en uzun süre engraftman süresi 21-26 gün olarak görülür. Nakil sonrası siklofosfamid ile yapılan ilik greftleri ilk engraftasyon belirtileri görülene kadar ortalama 15 gündür (182).

Trombosit engraftmanı genellikle ANC iyileşmesini takip eder. Transfüzyon bağımsızlığı tipik olarak kök hücre infüzyonundan 5-7 hafta sonra görülür ve otolog duruma kıyasla genellikle gecikir. Allojenik ortamda tam engraftmanın değerlendirilmesi, kemik iliği biyopsisi ile değerlendirmeyi gerektirir (genellikle HKHT'den sonraki 30 ila 90 gün arasında gerçekleştirilir). Özellikle RIC rejiminden sonra tam donör hematopoezinin gösterilmesi için soya özgü kimerizm çalışmaları önerilir. Kimerizm çalışmaları, cinsiyet uyumlu donör/alıcı çiftleri için değişken nükleotid tandem tekrarları [VNTR] veya cinsiyet uyumsuz donör/alıcı çiftleri için floresan in situ hibridizasyon [XY FISH] ile değerlendirilir. Kimerizm, bir organizmada birden fazla zigottan köken alan hücrenin birlikte bulunması durumudur. Tam kimerizm, %100 donör kaynaklı soy olarak kabul edilir. Karışık kimerizm, <%100 donörden türetilmiş soy, konakçı ve donör hücrelerin bir karışımı olarak kabul edilir. AHKHT sonrasında verici ve alıcı hücrelerinin ayırımında, greft kinetiğinin belirlenmesinde ve hastalık nüksünün öngörülmesinde önem taşımaktadır. Hem CD3+ hem de CD33+ popülasyonlarının periferik kan kimerizmi, bu iki soyun (lenfoid ve

miyeloid) değerlendirilmesi bazen nükseden hastalığın erken tespiti için bir araç olarak kullanılabilir (örneğin, miyeloid soy CD33 eksprese eden maligniteler). RIC rejimi ile yapılan AHKHT’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. AHKHT’den sonra herhangi bir dönemde verici T hücre kimerizminin %5’in altına düşmesi sonucunda graft yetmezliği ortaya çıkar. 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. AHKHT’nde engraftman oluşmasında hasta ile verici arasındaki HLA uyumu, transplant edilen T hücre ve total kök hücre miktarı önemlidir.

Periferik kan kullanılarak yapılan AHKHT’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.

### **Nakil Öncesi Değerlendirme**

HKHT, birçok malign ve malign olmayan hastalık için önemli bir tedavi yöntemidir. Bu nedenle hasta ve hasta yakınları nakil öncesi detaylı şekilde bilgilendirilmeli ve danışmanlık yapılmalıdır. RIC ve NMA hazırlık rejimleri ve destekleyici bakımdaki gelişmeler, HKHT endikasyonlarını birden fazla komorbiditesi ve ileri yaşı olan hastaları içerecek şekilde genişletmiştir. Son on yılda, 70 yaş ve üstü yetişkinlerde AHKHT'nin hem kullanımı hem de başarısı önemli ölçüde iyileşmiştir (183). HKHT daha yaşlı ve/veya komorbiditeli bireylerde uygulanmaya devam ettikçe, nakil için hasta seçimini yönlendirmek ve bireyselleştirilmiş destekleyici bakım planları geliştirmek için nakil öncesi değerlendirme ve uygunluk kriterlerinin belirlenmesi gereklidir. HKHT'yi 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 (184).

## 2. Hasta Uygunluğu için Genel Yönergeler

Son yıllarda RIC ve NMA rejimlerinin geliştirilmesi, daha yaşlı bireyleri içerecek şekilde kılavuzları genişletmiştir. Kan ve İlik Nakli Klinik Araştırmaları Ağ' (BMT CTN) ından alınan klinik deneme uygunluk kriterlerinden uyarlanmış ancak, klinik araştırmalar arasında bile önemli ölçüde heterojenlik mevcuttur. HKHT uygunluğu için kesin bir sınır yoktur ve transplantın değerlendirilmesi, bireysel hasta bazında dikkatlice belirlenmelidir. MAC hazırlık rejimi için genellikle  $\leq 65$  yaş alt hastalar uygundur. RIC, NMA, haploidentik, kordon veya OHKHT için resmi üst yaş sınırı yoktur. HCT-CI  $\geq 4$  ise RIC veya NMA rejimini düşünülse, HCT-CI mutlak bir puanı yoktur.

Performans durumuna göre rejim belirlenir;

1. MAC rejimler: Eastern Cooperative Oncology Group(ECOG)  $\leq 2$  veya Karnofsky Performans Durumu (KPS) ( $\geq 70$ )
2. RIC ve NMA rejimleri: ECOG  $\leq 3$  veya KPS  $\geq 50$

Organ ve sistemlerin değerlendirilmesinde evrensel olarak kabul edilmiş bir sınır noktası yoktur. Kuruma özgü normal aralıklar ve hazırlık rejimlerinde ve GVHH profilaksisinde kullanılacak spesifik ajanlar ışığında organ fonksiyonunu dikkatli bir şekilde değerlendirmek önemlidir. Eşlik eden komorbiditelerin nakil sonuçları üzerinde önemli bir etkisi vardır. Kardiyak fonksiyonların ve akciğer fonksiyonlarının rutin olarak taranması, özellikle yaşlı hastalarda kritik bir öneme sahiptir.

Bazı örnek kriterler aşağıdadır:

1. Kardiyak sistemde; MAC rejim için EF  $\geq 40-45$  olmalı, RIC, NMA rejimleri için EF  $\geq 30$  olmalıdır.
2. Pulmoner sistemde; MAC rejim FVC, FEV1 ve DLCO (hemoglobin için ayarlanmış) tümü tahmin edilen  $\geq 45$ , RIC, NMA: DLCO (hemoglobin için ayarlanmış) tahmin edilen  $\geq 40$  olmalıdır.
3. Böbrek; MAC, RIC rejimleri için kreatinin klirensi (CrCl)  $\geq 50$  mL/dakika NMA için CrCl  $\geq 40$  mL/dakika olmalıdır.
4. Karaciğer; MAC: AST/ALT normalin üst sınırının (NÜS)  $\leq 2,5$  katı; toplam bilirubin  $\leq 2$  kez NÜS; RIC, NMA: AST/ALT  $\leq 3$  kez ULN; toplam bilirubin  $\leq 2,5$  kat NÜS olmalıdır.

Başka bir önemli faktör hastanın beslenme durumudur. Kaşeksi veya obezite gibi durumlar NRM'yi olumsuz etkilediği için önemlidir (185). Tüm hastalarda CMV, hepatit B ve C, herpes virüsleri ve HIV gibi potansiyel patojenlerin varlığının kontrol edilmesi önemlidir. Kontrol altında Hepatit B ve C hastaları, AIDS ile ilişkili sonuçların düşük riski olan yüksek düzeyde aktif antiretroviral tedavi (HAART) alan HIV pozitif hastalar ve kronik baskılayıcı tedavi ile uygun şekilde tedavi edilen mantar enfeksiyonları olan hastalar hariç devam eden antimikrobiyaller gerektiren aktif enfeksiyon olmamalıdır.

### **AHKHT için Donör Değerlendirmesi**

Bulaşıcı hastalıklar için risk faktörleri (seyahat geçmişi, yüksek riskli davranışların geçmişi, örn. madde kullanımı/istismarı), transfüzyon geçmişi, kalıtsal, hematolojik, otoimmün veya malign durumlar sorgulanmalıdır. HIV-1, HIV-2, Hepatit B virüsü (HBV), Hepatit C virüsü (HCV), *Treponema pallidum* (sifiliz), CMV, HSV-1 (*Herpes simplex virüs-1*), HSV-2, VZV testleri istenmelidir. Bireysel risk faktörlerine dayalı olarak tüberküloz, mantar ve parazit enfeksiyonları seçilmiş vakalarda önerilir. Alıcının nakil sonrası lenfoproliferatif bozukluk riski yüksekse (şiddetli aplastik anemi veya T hücre depleksyonu teşhisi) Epstein-Barr virüsü (EBV) için tarama düşünülmelidir. ECOG ve KPS performans durumu değerlendirilmelidir. CBC, elektrolitler ve böbrek fonksiyonu, karaciğer fonksiyonu, koagülasyon, kan grubu vb. laboratuvar ve kardiyopulmoner değerlendirme yapılmalıdır. Tüm nakil adayları için HLA tiplemesi gereklidir.

### **Donör seçimi**

Transplantasyon sonucunu hastalıkla ilgili (hastalık evresi, malignitelerde klonal anormallikler vb.) ve hasta ile ilgili (yaş, komorbiditeler, bulaşıcı hastalıklar/kolonizasyon vb.) birden çok faktör etkilemektedir. Ayrıca, donörle ilgili sorunlar ve kök hücre kaynağı, hastalık kontrolünün kapsamını ve nakille ilişkili ölüm oranını etkileyebilir. Uygun bir kök hücre engraftmanın mevcudiyeti, AHKHT'nin performansı için mutlak bir ön koşuldur. Donör-alıcı histo-uyumluluğunun ötesinde, kök hücre kaynağı, donör yaşı ve cinsiyeti, donör-alıcı CMV durumu ve ABO uyumluluğu gibi diğer faktörler nakil sonucu üzerinde rol oynayabilir. Optimal donör, HLA sınıf I ve HLA sınıf II alellerini paylaşan uyumlu bir kardeştir, ancak her çocuk bir dizi baba ve bir dizi anne HLA antijeni kalıtsal olarak aldığından, herhangi bir kardeş eşleşmesi olasılığı yalnızca %25'tir. Bu tür donörlere sahip olmayan hastalar için, diğer

seçenekler arasında yakından eşleşen akraba olmayan veya kordon donörü veya haploidentical bir aile üyesi bulunur. Akraba olmayan donörlerden yapılan transplantasyonun ilk sonuçlarında başarı, artan greft reddi ve daha büyük genetik eşitsizliğin neden olduğu GVHH insidansı nedeniyle, eşleşen kardeş transplantasyonundan sonra görülen başarıdan daha düşüktü. Son on yılda daha iyi donör-alıcı eşleşmesini ve GVHH profilaksisi ve destekleyici bakımdaki ilerlemeleri yansıtan sonuçlar kademeli olarak iyileşmiştir (186). Yakın tarihli bir çalışma, donör 10/10'luk bir eşleşme olduğu donör gençse (18-32 yaş arası) önemli ölçüde iyileştirilmiş bir sağkalım olduğunu bulmuştur (135). Donör yaşındaki her 10 yıllık artış, genel mortalite için tehlike oranında %5,5'lik bir artış olmaktadır (187).

### **HCT-Komorbidite indeksi**

Nakil öncesi komorbiditeleri değerlendirmek ve karşılaştırmak için en yaygın kullanılan skordama sistemi HCT-Komorbidite indeksidir (HCT-CI). HCT-CI, nakil öncesi sağliğın kapsamlı ve doğrulanmış bir değerlendirmesini sağlar ve NRM tahmin eder. 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 Tablo 2.8 (188).

**Tablo 2.8.** HCT-Komorbidite indeksi

|                                 |                                                                                                                          |   |
|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 1.Aritmi                        | Atriyal 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                  | SLE,RA,Polimyaljia romatika                                                                                              | 2 |
| 11.Peptik Ülser                 | 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              | Asemptomatik 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 |

Sonuç olarak, hastalar üç farklı risk altında sınıflandırılabilir. İki yıllık NRM ile açıkça ilişkili olan gruplar (0 puan, düşük risk; 1-2 puan, orta risk; 3 veya daha fazla, yüksek risk) (188).

### Nakil İlişkili Profilaksiler

#### GVHH Profilaksisi

Son birkaç on yılda GVHH profilaktik stratejilerinin gelişmesine rağmen, GVHH, AHKHT'den sonra nüks olmayan morbidite, mortalite ve düşük yaşam kalitesinin önde gelen nedeni olmaya devam etmektedir (189,190). Derece 2-4 akut GVHH (aGVHH), AHKHT alıcılarının %20-70'inde görülür ve sonraki kronik GVHH (cGVHH) gelişimi için önemli bir risk faktörüdür.

Hastaların %30-50'sinde ortaya çıkan cGVHH, sıklıkla birden fazla organı tutar ve uzun süreli immünosupresif tedavilerin kullanımını gerektirir (191). Akut GVHH

oluşumunun altında yatan hızlı önceden oluşturulmuş T hücresi tanınmasının aksine, cGVHH kısmen düzenleyici hücrelerin ve periferik toleransın kaybından, güçlendirilmiş fibroblast aktivasyonundan, patojenik immünoglobulinlerin doku birikiminden ve diğer faktörlerden kaynaklanır (192). PKKH allogreftlerinin baskın kullanımı (193) ve eşleştirilmiş akraba ilişkisi olan donör (MRD) mevcudiyetinin azlığı (~%30) (194) çoğu HKHT alıcısının GVHH için güçlü bir risk faktörüne sahip olmasına neden olur (113). Optimal bir MRD grefti ile bile, sistemik kortikosteroidlerle tedavi gerektiren aGVHH insidansı yaklaşık %40'tır (195) ve artan PKKH kullanımı nedeniyle cGVHH sürekli genişleyen bir klinik sorun haline gelmiştir (196). İn vivo ve ex vivo allogreft manipülasyonları, aGVHH ve cGVHH oranlarında önemli düşüşler gerçekleştirdi; bununla birlikte, bu manevralar daha yüksek nüks oranlarına (örn. CD34 seçimi ve donör efektör hücrelerin kaybı) ve artan fırsatçı enfeksiyon riskine (örn. ATG) yol açabilir. GVHH profilaksisinde kullanılan siklosporin+metotreksatın (CyA+MTX), özellikle MAC rejimi ardından AHKHT yapılan hastalarda halen Avrupa'da ve Türkiye'de en sık kullanılan profilaksi şeklidir. MTX, naklin +1, +3, +6 ve +11. günlerinde bir kalsinörin inhibitörü (CNI) ile kombinasyon halinde, AHKHT alıcısında GVHH profilaksisi için standart kombinasyondur (197). CyA ile karşılaştırıldığında, bazı kanıtlar takrolimusun (Tac) HKHT zamanında aktif hastalığı olan hastalarda nüks oranını artırabileceğini düşündürmektedir (198); bununla birlikte, Tac ayrıca derece 3-4 aGVHH riskini de azaltabilir (199).

Önleyici toksisiteler veya önemli organ disfonksiyonu gelişen hastalarda son metotreksat dozunun (gün +11) yerine prednizon/metilprednizolon ("steroidler") veya mikofenolat kullanılmıştır (200), ancak sınırlı veriler bu uygulamayı destekler (201). Steroidler, potansiyel CNI/MTX antagonizmi ve artan enfeksiyon risk göz önüne alındığında standart bir üçüncü ajan olarak bir CNI/MTX rejimine eklenmemelidir (202). Mikofenolat mofetil (MMF) ile çalışma sonuçları, heterojen olmasına rağmen, özellikle akraba dışı donörlerin kullanımıyla şiddetli aGVHH için artmış risk (203) ve MAC rejimli AHKHT'den sonra Tac/MTX ile karşılaştırıldığında daha kötü genel sağkalım göstermiştir (204). Haploidentik HKHT alıcıları farklı olarak nakil sonrası siklofosfamid (Cy) ve ardından bir CNI/MMF kombinasyonu (Cy antagonizmasını önlemek için en az 24 saat sonra) alırlar (205). HaploHKHT'nin cGVHH azaltmadaki başarısı göz önüne alındığında, bazı merkezler geleneksel allogreft ayarında Cy kullanmaya başlamıştır.

Son iki dekaddır ATG ve alemtuzumab özellikle akraba dışı nakillerden sonra GVHH profilaksisi amacı ile kullanılmaktadır (206). Tüm bu profilaksilere rağmen hastaların halen %40'ından fazlasında GVHH gözlenmektedir. Akut GVHH geliştiğinde, ana tedavi yüksek doz glukokortikoidlerdir. Steroide dirençli aGVHH oldukça kötü prognoza sahiptir (1 yıllık OS: %30-40). Siklosporin, MMF, MTX, Tac, mezenkimal kök hücre gibi ikinci sıra tedaviler bir miktar etkilidir ancak yine de tedavi etkinlikleri yetersizdir. Ek olarak steroidle kombine edilen diğer immünsupresif ajanlar hem GVL'yi azaltır, hem de sekonder enfeksiyonların artışına yol açarlar (207). Ruksolitininib, bir oral Janus Kinase (JAK) 1/2 inhibitörüdür ve tedavi dirençli GVHH tedavisinde etkilidir. Ruksolitininib, JAK sinyal yolağı blokajı ile B hücre artışı ve aktivasyonu ile T hücre proliferasyonunu inhibe ederek enfeksiyöz komplikasyonlarda artışa yol açan immünsupresif bir ajandır (208). CMV reaktivasyonu özellikle sık görülür ve GVHH nedeniyle ruksolitininib kullanan hastalarda %21-52 arasında raporlanmıştır (209–211).

### **Enfeksiyon Önleme ve Profilaksi**

Enfeksiyon, HKHT alıcılarında nüks NRM'nin önemli bir nedeni olmaya devam etmektedir. Enfeksiyon için spesifik risk, gizli enfeksiyonun nüksetmesi, hazırlama rejiminin yoğunluğu, kullanılan immünosupresif ajanlar ve değiştirilmiş konakçı immün yanıtı ortamındaki yeni maruziyetlerle ilgilidir. Profilaktik ve önleyici stratejiler yoluyla enfeksiyonun önlenmesi, son birkaç on yılda transplant sonuçlarında iyileşme ile ilişkilendirilmiştir.

#### **1. Herpes Simplex Virüsü (HSV)/Varicella Zoster Virüsü (VZV) Profilaksisi/Önleme**

Asiklovir ile antiviral profilaksi, nakil sonrası dönemde HSV ve VZV enfeksiyonunu önlemek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Profilaksi süresi, nakil sonrası en az 1 yıl ve tüm bağışıklık baskılanması sonlanana kadardır. Asiklovir 800 mg/gün, valasiklovir 500 mg/gün kreatine göre doz ayarı önerilir. Bulantı veya mukozit oral alımı engelliyorsa, hasta oral alımı tolere edebilecek duruma gelene kadar 250 mg/m<sup>2</sup> IV asiklovire geçilmesi önerilmektedir. VZV-seronegatif allojenik alıcılar, nakil sonrası 24 ay ve immünosupresif tedavi gören veya aktif cGVHH olanlar, primer VZV enfeksiyonu (suçiçeği) veya herpes zoster (zona) olan bir kişiyle yakın temasta bulunmuşsa, mümkün olan en kısa sürede ve maruziyetten sonraki 10 gün boyunca VZV'ye özgü immünoglobulin almalıdır (212). HKHT alıcıları canlı atenüe suçiçeği

virüsü aşıları ile aşı için aday değildir, ancak bir rekombinant aşı olan herpes zoster aşısının transplant alıcılarında kullanımı düşünülebilir. Elli yaş ve üzeri bağışıklığı yeterli yetişkinlerde herpes zosterin önlenmesi için aşı kullanımını destekleyen güvenlik ve etkinlik verileri vardır (213).

## **2. Sitomegalovirüs (CMV) Hastalığının Önlenmesi**

HKHT 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. Otolog alıcılar için CMV takibi gerekmez çünkü CMV hastalığı riski son derece düşüktür. HKHT'den önce majör T-hücre supresyonu (örn. alemtuzumab), hazırlık rejiminin bir parçası olarak TVI ve/veya başka bir endikasyon için yüksek doz kortikosteroidler almış CMV-seropozitif otolog alıcılar semptomatik CMV enfeksiyonu veya hastalığı için risk altındadır ve nakil sonrası önleyici izleme yapılmalıdır. Allojenik alıcılarda CMV hastalığını önlemek için hem profilaktik hem de önleyici stratejiler kullanılabilir. CMV antiviral ajanlarının toksisiteleri nedeniyle (gansiklovir ve valgansiklovir ile miyelosupresyon, foscarnet ile nefrotoksisite) önleyici bir izleme stratejisi tercih edilen yaklaşım olmuştur (214). Letermovir profilaksisi, bazı merkezler tarafından ve belirli durumlarda, özellikle kordon kanı veya haploidentik ürün alıcıları gibi yüksek riskli hastalar için uygulanmaktadır. Saptanabilir bir CMV'si olmayan seçilmiş bir CMV-seropozitif alıcı popülasyonunun 2017'de yapılan randomize, plasebo kontrollü bir çalışmasında letermovir profilaksisi, "klinik olarak anlamlı CMV enfeksiyonunda" (önleyici tedavi veya CMV hastalığının başlatılmasını gerektiren) önemli bir azalma ile ilişkilendirilmiştir (105). Letermovir ile ne miyelosupresyon ne de nefrotoksisite ilişkilendirilmemiştir. Bu verilere dayanarak, birçok merkez, CMV enfeksiyonu/hastalığı açısından en yüksek riske sahip hastalar için letermovir profilaksisi uygulamayı seçmiştir. Letermovir profilaksisi alan hastalar, düşük de olsa devam eden hızlı viremi oranı nedeniyle sürekli CMV DNA izlemesi gerektirir. Ayrıca letermovir intrinsik HSV veya VZV aktivitesine sahip olmadığından, letermovir ile birlikte asiklovir (veya ilgili bir türdeş) profilaksisi uygulanmalıdır. CMV-seronegatif olan HKHT alıcıları, primer CMV enfeksiyonu riskini azaltmak için ya CMV seronegatif ya da lökosit azaltılmış kan ürünleri almalıdır. CMV-seronegatif bir alıcı

için, diğer faktörler (örn. HLA eşleşmesi) eşitse, bir CMV-seronegatif donör tercih edilmelidir. Preemptif izleme için CMV DNA viral yükü standart testtir. İdeal olarak, laboratuvarlar arası değişkenliği azaltmak için CMV DNA ölçümü uluslararası referans standardı ile yapılmalıdır. CMV son organ hastalığının başlangıcından önce müdahaleye zaman tanımak için yeterli düzenlilikle (örn. en az haftalık) yapılmalıdır. CMV seropozitif olan veya CMV seropozitif donörü olan hastalar +100 gün boyunca CMV PZR ile haftalık, en az +180 güne kadar 2-4 haftada bir ve daha sonra immün baskılanma bitene kadar en az ayda bir kez izlenmelidir. CMV-seronegatif donörü olan ve CMV-seronegatif olan hastalarda +100 gün boyunca ve klinik olarak endike olduğunda (örneğin, uzun süreli ateşler, GI semptomlar, beklenmedik sitopeniler vb.) aylık CMV PZR'leri bakılmalıdır. +100 günden önce veya sonra CMV enfeksiyonu olan herhangi bir hasta uzun süreli gözetim altında tutulmalıdır. Uzun süreli CMV sürveyansının sıklığı ve süresi, GVHH'nin varlığını ve immün baskılanma derecesini dikkate almalıdır. Preemptif tedavi tipik olarak CMV DNA'nın saptanmasından sonra başlatılır. Bununla birlikte, tedaviyi başlatmak için standartlaştırılmış veya onaylanmış eşiklerin olmadığı kabul edilmelidir. GCV, VGCV veya FOS ile önleyici tedavi başlatılırsa profilaktik asiklovir/valasiklovir kesilmelidir. Seçilmiş HKHT alıcılarında önleyici tedavi için oral VGCV'nin güvenilirliğini ve etkinliğini destekleyen geniş literatür ve uzman kılavuzları olmasına rağmen, parenteral GCV ve FOS bu endikasyon için FDA onaylı ilaçlardır (214). CMV uç organ hastalığına ilişkin herhangi bir belirti/semptom veya şüphe yok ve oral alımı/ilaçları tolere edebilen hastalarda preemptif tedavi için oral VGCV kullanımı düşünülebilir. Preemptif VGCV veya GCV, kantitatif PZR testleri negatif olana kadar indüksiyon dozundan oluşur. Preemptif VGCV, kantitatif PZR tahlilleri ard arda iki hafta negatif oluncaya kadar indüksiyon dozunda, daha sonra 2 hafta boyunca idame dozunda verilir. CMV viral yükü 14 günlük VGCV tedavisinden sonra artmaya devam ederse, indüksiyon dozunda IV GCV başlanmalıdır. İki haftalık VGCV veya GCV tedavisinden sonra viral yük artmaya devam ederse, GCV dirençli CMV olasılığını göz önünde bulundurmak gerekir (214). GCV direnci için endişe yeterince yüksekse, yaşamı tehdit eden hastalık geliştiren hastalarda FOS'a ampirik geçiş dikkate alınarak direnç testi (tipik olarak genotipik analiz ile) alınmalıdır. GCV tedavisi altında viral yük artmaya devam ederse GCV direncini araştırmak gereklidir. GCV direnci şüphesi yüksekse veya görme kaybı riski var ise ampirik olarak FOS başlanabilir. Sitopeniler, önleyici tedavi için VGCV veya GCV kullanımını engelliyorsa, alternatiflerin kullanımı (örn. böbrek fonksiyonu izin veriyorsa FOS veya

maribavir (215) veya yakın izlemle letermovirin endikasyon dışı kullanımı düşünülebilir. CMV reaktivasyonu +100. günden sonra meydana gelirse, önleyici tedaviye başlama kararı, dolaşımdaki viral yükün yüksekliğine ve ayrıca konakçının bağışıklık durumuna bağlı olacaktır. 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.

### 3. Antibakteriyel Profilaksi

Otolog ve allojenik alıcılarda beklenen derin nütropeni süresi ( $ANC \leq 100$  hücre/mm<sup>3</sup>) > 7 gün olan hastalarda florokinolon profilaksisi düşünülmelidir (216). Florokinolon profilaksisi bir merkez tarafından yapılıyorsa, florokinolonlara dirençli gram negatif basillerin, *Clostridioides difficile* enfeksiyonunun ve/veya aşırı ilaç toksisitesinin ortaya çıkması için sistematik izleme önerilir. Belgelenmiş bir florokinolon alerjisi veya intoleransı durumunda, *Pseudomonas aeruginosa* aktivitesinin olmadığı kabul edilse de, oral üçüncü kuşak sefalosporin gibi alternatif profilaksi düşünülebilir.

### 4. Antifungal Profilaksi

HKHT sonrası fungal enfeksiyonlar için verilen profilaksilerin amacı organ tutulumu ile giden invazif fungal enfeksiyonların (İFİ) engellenmesidir. Otolog ve allojenik alıcılar, bu endikasyon için flukonazol kullanımıyla ilişkili sağkalım yararı kabul edilerek transplantasyon sonrası antifungal profilaksi almalıdır (217). Flukonazol profilaksisi alan allojenik alıcılar için +100 gün boyunca haftalık serum Aspergillus galaktomannan ile izlemelidir. Küfe karşı etkili antifungal profilaksi (örn. vorikonazol veya posakonazol) alan hastalarda serum galaktomannan izlemesi önerilmez. Nakil sonrası yüksek doz steroid alan hastalar ( $\geq 0.4$  mg/kg/gün metilprednizolon eşdeğeri veya >20 mg/gün prednizon eşdeğeri) ve greft yetmezliğine bağlı uzun süreli nütropenisi olanlar geniş spektrumlu bir azol ile (örneğin, posakonazol veya vorikonazol) profilaksi almalıdır (218).

### 5. Pneumocystis jiroveci Profilaksi

Tüm HKHT alıcıları *Pneumocystis jiroveci* profilaksisi almalıdır (84). Trimetoprim/sulfametoksazol, *Pneumocystis jiroveci* profilaksisi için ilk seçenektir. Açık kontrendikasyonlar dışında, *Pneumocystis jiroveci* profilaksisi için üstün etkinliği

ve ayrıca *Listeria*, *Nocardia* ve *Toxoplasma*'ya karşı etkinliği göz önüne alındığında, trimetoprim/sülfametoksazol tercih edilen ilaçtır.

## **6. Viral Hepatitler Profilaksi**

HBV ile enfekte (HBV yüzey antijeni ve/veya HBV DNA pozitif) hastalarda HBV- aktif antiviral tedavi tenofovir veya entekavir hasta özellikleri dikkate alınarak nakil hazırlama rejimine geçmeden önce başlanmalıdır (219). HBV-aktif antiviral tedaviye, otolog alıcılarda nakil sonrası en az 6 ay ve allojenik alıcılarda immünosupresif tedavinin kesilmesinden sonra en az 12 ay devam edilmelidir. HCV ile enfekte olan (HCV RNA pozitif) hastalar, nakil öncesi doğrudan etkili antiviral tedavinin başlatılması dikkate alınarak, nakil öncesinde değerlendirilmelidir (220). Siroz veya hepatik fibrozu belgelenmiş hastalar, CY veya TVI içermeyen hazırlık rejimi 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 ve vericide anti-HAV IgM pozitifliği varsa nakil ertelenmelidir.

## **Kök Hücre Nakli Sonrası Komplikasyonlar**

HKHT de kullanılan yüksek dozlu tedavi, doğrudan tedavi tarafından ve ikincil olarak uzun süreli immün yetmezlik ve uzun süreli iyileşme süreci tarafından indüklenen toksisitelerle sonuçlanır. Belirli komplikasyonlar için risk faktörlerinin belirlenmesi, transplantasyona eşlik eden morbidite ve mortaliteyi azaltabilecek riske özgü destekleyici bakım rejimlerinin tasarlanmasına olanak tanır. HKHT ile ilgili komplikasyonlar genel olarak enfeksiyonlar, erken bulaşıcı olmayan komplikasyonlar (HKHT 'den sonraki 3 ay içinde), geç bulaşıcı olmayan komplikasyonlar (3 aylık HKHT 'den sonra) ve GVHH olarak sınıflandırılabilir (Tablo 2.9) (3). Hem allojenik hem de otolog nakil alıcıları, hematopoetik ve immün yeniden yapılanma döneminde enfeksiyon risklerine ve hazırlama rejiminden kaynaklanan toksisitelerden kaynaklanan kısa ve uzun vadeli komplikasyonlara sahiptir. Allogreft alıcıları, donör ve alıcı arasındaki genetik eşitsizlik nedeniyle graft yetmezliği ve GVHH riski altındadır.

**Tablo 2.9.** Hematopoetik Kök Hücre Nakli Sonrası Komplikasyonlar

|                            |                                                                                                                                     |
|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Enfeksiyonlar              | Bakteriyel<br>Gram-positive bakteriyemi (% 20–30)<br>Gram-negative bakteriyemi (%5–10)                                              |
|                            | Viral<br>Cytomegalovirus (%5–40)<br>Herpes simplex virus(% 5–10)<br>Varicella-zoster virus (%10–50)<br>Respiratory viruses (%10–20) |
|                            | Fungal<br><i>Candida</i> (%5–10)<br><i>Aspergillus</i> and other küfler(%5–15)<br><i>Pneumocystis jirovecii</i> (%<1)               |
|                            | Diğer<br><i>Toxoplasma gondii</i> (%2–7)                                                                                            |
| Erken non enfeksiyöz       | Rejim ilişkili komplikasyonlar (0–3 months)                                                                                         |
|                            | Mucozit % 60–75                                                                                                                     |
|                            | Hemorajik sistit % 5–10                                                                                                             |
|                            | Venookluziv hastalık % 5–40                                                                                                         |
|                            | Pnömonitis%10–20                                                                                                                    |
|                            | Alveoler hemoraji % 5–10                                                                                                            |
|                            | Graft yetmezliği %2–10                                                                                                              |
| Geç nonenfeksiyöz          | İlaç yan etkisi                                                                                                                     |
|                            | Organ spesifikgeç komplikasyonlar (>3 months)                                                                                       |
|                            | Katarakt %25–40                                                                                                                     |
|                            | Hipotiroidizm %30–50                                                                                                                |
|                            | Sterilite % 50–90                                                                                                                   |
|                            | Osteoporoz/avasküler nekroz%5–20                                                                                                    |
| Graft-versus-hosthastalığı | Seconder kanserler% 2–12                                                                                                            |
|                            | Akut                                                                                                                                |
|                            | %20–50 akraba donör                                                                                                                 |
|                            | %40–90 akraba dışı donör                                                                                                            |
|                            | %20–50 UKK                                                                                                                          |
|                            | Kronik                                                                                                                              |
|                            | %20–40 akraba donör                                                                                                                 |
|                            | %40–70 akraba dışı donör                                                                                                            |
|                            | %20–40 UKK                                                                                                                          |
|                            |                                                                                                                                     |

### Enfeksiyonlar

Enfeksiyonlar, HKHT alıcılarında NRM'nin en sık nedenleri arasındadır ve hem erkenhem de geç nakil döneminde önemli morbiditeye neden olur (Tablo 2.10) (3).

**Tablo 2.10.** Hematopoetik Kök Hücre Nakli Alıcılarında Yaygın Enfeksiyonlar

| Patojenler                                                                                    | Period          | Risk Faktörleri                                                                                                              | Klinik                                               | Tedavi                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Gram-positif kok                                                                              | 1–4 hf          | Nötropeni, mukozit, Santralvenözkateterler, Cilt bütünlüğünün bozulması                                                      | Bakteriyemi                                          | Antibiyoterapi                                                                       |
| <i>Enterobacteriaceae</i> spp.                                                                | 1–4 hf          | Nötropeni, gis mukozasının ve cilt bütünlüğünün bozulması                                                                    | Bakteriyemi                                          | Antibiyoterapi                                                                       |
| <i>Clostridium difficile</i>                                                                  | 1–8 hf          | Antibiyotikler                                                                                                               | Kolit                                                | Metronidazole<br>Oral vancomycin                                                     |
| Kapsüllü bakteriler ( <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> ve <i>N. Meningitidis</i> ) | >12 hf          | Kronik GVHH<br>Kronik İmmünsüpresyon                                                                                         | Sinüzit<br>Pnömoni                                   | Antibiyoterapi                                                                       |
| <i>Candida</i> spp.                                                                           | 1–4 hf          | Nötropeni, gis mukozasının ve cilt bütünlüğünün bozulması                                                                    | Kandidemi<br>mukokutanöz<br>hepatosplenik            | Azoller<br>Ekinokandinler<br>Amfoterisin                                             |
| <i>Aspergillus</i> spp.                                                                       | 1–4 hf<br>>8 hf | HLA- eşitsizliği,<br>CMV enfeksiyonu,<br>Akut veya kronik GVHH,<br>Kronikimmunosupresyon,<br>Yüksek doz<br>kortikosteroidler | Sinüzit<br>Pulmoner<br>nodüller veya<br>infiltratlar | Küf etkili azoller<br>Ekinokandinler<br>Amfoterisin                                  |
| <i>Pneumocystis jirovecii</i>                                                                 | >4 hf           | Kronik GVHH<br>Kronik İmmünsüpresyon                                                                                         | Pnömoni                                              | TMP-SMX<br>Dapsone<br>Pentamidine                                                    |
| CMV                                                                                           | >4 hf           | Alıcı veya donör seropozitifliği<br>HLA-eşitsizliği,<br>Akut veya kronik GVHH,<br>Kronik imunosupresyon                      | Viremi, Enterit<br>interstisyel<br>pnömoni           | Ganciclovir<br>Valganciclovir<br>FoscarnetCidofovir<br>Brincidofovir                 |
| HSV                                                                                           | 1–4 hf          | Alıcı seropozitifliği                                                                                                        | Orofaringeal<br>özofajit                             | Asiklovir<br>Valasiklovir<br>Foskarnet                                               |
| VZV                                                                                           | >4 hf           | Alıcı seropozitifliği<br>Suçiçeği öyküsü HLA eşitsizliği Akut veya kronik GVHD Kronik immunosupresyon                        | Cilt İnterstisyel<br>pnömoni<br>Hepatit              | Asiklovir<br>Valasiklovir<br>Foskarnet                                               |
| EBV                                                                                           | >4 hf           | HLA eşitsizliği T hücresi tükenmesi                                                                                          | Viremi, PTLT                                         | Ritüksimab<br>İmmunosupresyonu azaltmak, Virüse özgü T hücreleri sitotoksikemoterapi |

Nakil sonrası dönemde meydana gelen bağışıklık kusurları, engraftmandan itibaren geçen süreye (sürekli mutlak nötrofil sayısı >500/ $\mu$ L) dayalı olarak, her fazda karakteristik enfeksiyonlarla öngörülebilir fazlara ayrılabilir (Şekil 2.4) (3). Bu

zaman periyotlarında spesifik enfeksiyon riskini ele almak üzere hazırlanmış antimikrobiyal profilaksi rejimleri, nakil sonrası fırsatçı enfeksiyonların insidansını sınırlamada etkilidir (Tablo 2.11) (3).

**Tablo 2.11.** Hematopoetik Kök Hücre Naklinde Yaygın Enfeksiyonlara karşı profilaksiler

| PATOJENLER                                                                                                 | Erken Hastalığı Önleme (HKHT'den 0-100 gün içinde)                                                                                                                                           | Geç Hastalığı Önleme (HKHT'den >100 gündensonra)                                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bakteriyel enfeksiyonlar                                                                                   | Belirli bir öneri yok. Levofloksasin gibi florokinolonları destekleyen sınırlı veriler mevcuttur. Enfeksiyona bağlı mortalite üzerinde etkisi yoktur.                                        | Kronik immünosupresyonu olan hastalarda kapsüllenmiş bakterilerin (S. pneumoniae, H. influenzae ve N. meningitidis) neden olduğu enfeksiyonları önlemek için antibiyotikler (lokal direnç paternlerine dayalı olarak) |
| CMV(CMV-seropozitif HCT alıcılar veya CMV-seropozitif donörü olan CMV-seronegatif alıcılar yüksek riskli ) | Yüksek riskli hastalarda gansiklovir veya valgansiklovir ile profilaksi veya preemtif tedavi                                                                                                 | Yüksek riskli hastalarda gansiklovir veya valgansiklovir ile önleyici tedavi                                                                                                                                          |
| HSV                                                                                                        | Seropozitif hastalarda asiklovir                                                                                                                                                             | Tekrarlayan HSV enfeksiyonu olan hastalarda asiklovir                                                                                                                                                                 |
| Maya enfeksiyonları                                                                                        | Flukonazol                                                                                                                                                                                   | Kronik immünosupresyondaki hastalarda flukonazol                                                                                                                                                                      |
| Küf enfeksiyonları                                                                                         | Belirli bir öneri yok. Sınırlı veri mevcut. Vorikonazol ve posakonazolün prospektif testleri, profilaksi olarak olası faydayı düşündürmektedir. Küfle ilgili ölüm oranı üzerinde etkisi yok. | Belirli bir öneri yok                                                                                                                                                                                                 |
| <i>Pneumocystis jirovecii</i>                                                                              | Trimetoprim-sülfametoksazol (tercih edilen) veya dapson veya pentamidin                                                                                                                      | Trimetoprim-sülfametoksazol (tercih edilen) veya dapson veya kronik immünosupresyonlu hastalarda pentamidin                                                                                                           |
| Solunum virüsleri                                                                                          | İzolasyon; maskeler; el yıkama<br>Ev temaslarının aşılınması                                                                                                                                 | Hasta ve ev temaslarının aşılınması                                                                                                                                                                                   |

HKHT alıcılarında enfeksiyöz komplikasyonları önlemeye yönelik kanıta dayalı kılavuzlar yayınlanmıştır ve enfeksiyon riskini belirlemek ve bireysel hastalar için antimikrobiyal profilaksi atamak için bir referans olarak kullanılabilir (85). Engraftasyon genellikle otologlarda 7-14 gün ve allojenik HKHT alıcılarında 10-28 gün içinde gerçekleşir. Akraba olmayan donörlerden veya UKK greft alıcıları, kardeş donörlere kıyasla daha geç engraftman eğilimindedir; ilik greftleri, filgrastim ile mobilize edilmiş PKKH greftlerinden biraz daha yavaş iyileşir. Önemli olarak, akraba

dışı donörlerin %5 kadarı (veya HLA-uyumsuz ise potansiyel olarak daha fazla) ve UKK greftlerinin yaklaşık %10'u engraftmanda başarısız olabilir ve bu da uzun süreli nötropeniye ve uzun süreli transfüzyon bağımlılığına yol açabilir. Nötropeniye ek olarak, bu preengraftman aşamasında enfeksiyon için ana risk faktörleri, mukokutanöz bariyerlerin bozulması ve kalıcı venöz kateterlerdir. Bakteriyel enfeksiyonlar, bu ilk dönemde transplant alıcılarının %30 kadarında ortaya çıkabilir ve genellikle derinin normal florasından (koagülaz negatif *Staphylococcus*), orofarenks ve gastrointestinal sistemden (*Streptococcus viridans*, *Enterococcus spp.* ve enterik gram-negatif basillerden) kaynaklanır. Kolonize mayalar veya solunan havadaki küfler de nötropeni ve normal konak florasının bozulması nedeniyle istila eder ve hastaların %10 ila %15'inde sistemik mikotik enfeksiyonlara (çoğunlukla *Aspergillus spp* veya *Candida spp.*) yol açabilir. Gizli herpes virüslerinin (*HSV*, *CMV* veya insan herpes virüsü-6 (*HHV-6*)) yeniden aktivasyonu meydana gelebilir, ancak antiviral profilaksi ile kontrol altına alınabilir. Erken ve geç postengraftman döneminde görülen baskın immünolojik bozukluklar, hücresel ve humoral immün sistem bozukluklarıdır. Bu altta yatan ciddi immün disfonksiyon, akut ve kronik GVHH ve kortikosteroidler ve GVHH'nin önlenmesi ve tedavisi için kullanılan immünosupresif ajanlar tarafından artırılır ve uzatılır. Geç fırsatçı enfeksiyonların insidansı, OHKHT alıcılarında daha hızlı immün yeniden yapılandırma ve immünosupresif ilaç tedavisinin olmaması nedeniyle çok daha düşüktür. AHKHT alıcılarında immün rekonstitüsyonun tamamen iyileşmesi 2 yıl kadar sürebilir ve devam eden GVHH nedeniyle eksik olabilir. Kronik GVHH'li hastalar fonksiyonel olarak asplenik olabilir ve *Streptococcus pneumoniae* veya *H. influenza* dahil kapsüllenmiş bakteriler tarafından enfeksiyon riski altında olabilir. Ek olarak, uzun süreli immünosupresyondaki cGVHH hastaları, mantarlara (*Aspergillus spp*, *Candida spp.* ve *Pneumocystis jiroveci*) ve CMV ve VZV dahil virüslere karşı duyarlı kalır. İmmün yeniden yapılanmayı geciktirebilen ek faktörler arasında, T hücrelerinin ya ex vivo greft manipülasyonu yoluyla ya da in vivo olarak ATG ya da alemtuzumab ile tükenmesi ile birlikte donör-alıcı HLA eşitsizliği yer alır. Akraba olmayan donörler ve muhtemelen bir greft kaynağı olarak UKK de enfeksiyon risklerini artırabilir (220). Antimikrobiyal profilaksi, özellikle cGVHH tedavisi gören hastalarda, tüm immünosupresyonun kesilmesinden sonra tipik olarak en az 3-6 ay boyunca, transplantasyon sonrası ilk dönemin ötesinde devam etmelidir. Bazı merkezler, toplam T hücresi (CD3+) ve özellikle CD4 hücre seviyelerini, T hücresi iyileşmesinin vekil belirteçleri olarak ve enfeksiyon sürveyansı ve antimikrobiyal

profilaksinin yoğunluğu ve süresine ilişkin kararlara rehberlik etmek için kullanır. Kalıcı hipogamaglobulinemisi (immünoglobulin G [IgG] seviyeleri <400 mg/dL) olan hastalar için tamamlayıcı intravenöz immünoglobulin (IVIg) düşünülmüştür, ancak profilaktik kullanımı maliyetlidir, sağkalımı uzatmaz veya geç enfeksiyonları önlemez ve hümmoral immün rekonstitüsyonu bozabilir. GVHH'li hastalar ve kalıcı venöz erişimi olan endoskopi veya dış prosedürleri geçiren hastalar endokardit profilaksisi için antibiyotik almalıdır.

Klavuzda HKKN'den sonra aşılama için öneriler mevcuttur (Tablo 2.12) (85).

**Tablo 2.12.** Hematopoetik Kök Hücre Nakli Alıcılarında Aşılama

| Aşı <sup>a</sup>                                | HKHT Sonrası Aşı<br>Başlatma Süresi<br>(ay) | Doz Sayısı <sup>b</sup> |
|-------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------|
| Konjuge pnömokok (PCV)                          | 3-6                                         | 2-3 <sup>c</sup>        |
| Tetanoz, difteri, aselüler boğmaca <sup>d</sup> | 6-12                                        | 3                       |
| Konjuge <i>Haemophilus influenzae</i>           | 6-12                                        | 3                       |
| İnaktive edilmiş çocuk felci                    | 6-12                                        | 3                       |
| Rekombinant hepatit B                           | 6-12                                        | 3                       |
| İnaktive grip                                   | 4-6                                         | 1-2 yıllık <sup>e</sup> |
| Kızamık-kabakulak-kızamıkçık(canlı)             | 24                                          | 1-2 <sup>f</sup>        |
| Varicella zoster                                | 24                                          |                         |

MMR: Kızamık-Kabakulak-Kızamıkçık; PPSV23, 23 değerli; pnömokok polisakkarit aşısı; Tdap, tetanoz toksoidi, indirgenmiş difteri toksoidi ve hüccresiz boğmaca aşısı.

a: Kronik GVHH'li hastalarda aşılar, immünosupresyonun kesilmesine kadar ertelenir. ,b: Dozlar arasında en az 1 aylık bir aralık önerilir

c: Üç PCV dozundan oluşan birincil seriyi takiben, bağışıklık tepkisini genişletmek için bir doz 23 valanlı polisakkarit pnömokok aşısı (PPSV23) verilebilir. PPSV23'e kötü yanıt vermesi muhtemel olan kronik GVHH'li hastalar için, PPSV23 yerine dördüncü bir PCV dozu düşünülmelidir.

d: Difteri tetanoz boğmaca aşısı (DTaP) tercih edilir, ancak DTaP yoksa Tdap kullanılabilir. e: 9 yaşından küçük çocuklar için, nakil ile 9 yaş arasında yılda iki doz önerilir.

f: Aktif GVHH'li hastalarda ve immün baskılanması olan hastalarda HKHT'den sonra <24 ay içinde önerilmez. Çocuklarda iki doz MMR tercih edilir. Düşük viral doz aşılar (suçiçeği aşısı, cansız varisella-zoster virüsü aşısı, canlı varisella-zoster virüsü aşısı) potansiyel olarak daha güvenli olarak tercih edilebilir.

Hazırlama kemoterapisi ve radyasyonun tipine ve dozuna bağlı olarak, NMA/RIC rejimlerinin alıcıları değışen derecelerde miyelosupresyon sergileyebilir (222). NMA/RIC alıcılarında bakteriyel enfeksiyonların insidansı, nakil sonrası nötropeni süresinin daha kısa olması nedeniyle daha düşüktür. Bununla birlikte, lenfodeplezyonun derecesi, MAC rejimlerde görülenle karşılaştırılabilir olma eğilimindedir ve İA ve CMV reaktivasyonu riskleri değışmeden kalır. UKK HKHT alıcıları arasında, nötrofil engraftmanı ve immün rekonstitüsyon gecikebilir ve

transplantasyon sonrası erken dönemde bakteriyel ve viral enfeksiyon insidansının daha yüksek olduğu bildirilmiştir.

Yetişkin UKK HKHT alıcıları arasında, nakil sonrası erken dönemde enfeksiyon insidansı yüksektir; ancak enfeksiyonlar, akraba olmayan donör HKHT ile karşılaştırıldığında genel ve nüksetmeyen mortalite risklerini artırmazlar (221). Nakil sonrası enfeksiyonların yönetimine yönelik yaklaşım genellikle kanserli hastalarda, özellikle akut lösemili hastalardaki enfeksiyonlara benzerdir. Ancak, özellikle virüslerin ve mantarların neden olduğu bazı enfeksiyonlar HKHT popülasyonunda daha yaygındır.

### **Febril nötropeni**

Hastaların sadece %50'sinde enfeksiyöz bir patojen saptanmasına rağmen, hastaların büyük bir kısmında nakil sonrası erken dönemde ateş gelişir. Ateşe ayrıca doku iltihabı (orofaringeal veya enterik mukozit), transfüzyonlar, amfoterisin (artık küf-aktif azoller çağında nadiren kullanılmaktadır) veya diğer ilaç ateşi neden olabilir. Koagülaz-negatif *Staphylococci*, *Viridans streptococci* ve enterik gram-negatif basiller gibi aerobik bakterilerin neden olduğu bakteriyel enfeksiyonlar, bu nötropenik faz sırasında birincil enfeksiyon kaynağıdır, ancak mayalarla devam eden bir enfeksiyon riski de vardır. Profilaktik stratejiler, aerobik, özellikle enterik bakteri ve mantarlara yönelik baskılayıcı antimikrobiyalleri içerebilir. Geniş spektrumlu antibiyotiklerle ampirik tedavi genellikle uygun klinik ve mikrobiyolojik değerlendirme ile birlikte ateş başlangıcında başlar. Antibiyotik seçimi, lokal direnç paternleri tarafından modifiye edilmiş önceki ve mevcut antibiyotik kullanımına bağlıdır ve kanser hastalarında ateşli nötropenin tedavisi için mevcut önerilere dayanabilir (223). Persistan febril nötropenisi olan hastalarda, yani 3-5 günlük uygun geniş spektrumlu antibiyotiklere rağmen devam eden, tanımlanamayan ateş, invaziv mantar enfeksiyonları düşünülmelidir (224). Vorikonazol, bir ekinokandin veya amfoterisin gibi küfe karşı aktif ajanlarla ampirik antifungal tedaviye başlanması genellikle bu aşamada önerilir. Ajan seçimi, dirençli türlerin (örneğin, zigomisetler) ortaya çıkabileceği profilaksi için önceden küf önleyici ajanlara maruz kalmaya bağlıdır. Ampirik kalıba özgü tedavi, HKHT öncesi uzun süreli nötropeni periyodları yaşayan hastalarda daha erken başlatılabilir (örneğin, MDS'li hastalar).

## Sitomegalovirüs Enfeksiyonu Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Etkili antiviral tedavilerin sunulmasına rağmen, CMV enfeksiyonu HKHT alıcılarında enfeksiyonla ilişkili morbidite ve mortalitenin ana nedeni olmaya devam etmektedir. CMV reaktivasyonu riski, özellikle uzun süreli immünosupresyonlu GVHH'li hastalarda hem erken hem de geç transplant dönemini kapsar. CMV DNA PZR veya antijenemi testi ile rutin surveyans ile yönlendirilen ampirik antiviral ilaç tedavisinin kullanımı ile organ tutulumu olan erken CMV hastalığının insidansı %3 ila

%6'ya düşmüş olsa da, geç başlangıçlı CMV enfeksiyonu hastaların %20 ila %40'ında hala görülmektedir (225).

Alıcının seropozitifliği, HKHT alıcılarında CMV enfeksiyonu için en önemli risk faktörüdür ve latent virüsün reaktivasyonu, CMV hastalığına neden olan en önemli mekanizmadır. Seronegatif alıcılardaki neredeyse tüm CMV enfeksiyonları (<%5), ya bir seropozitif kök hücre donöründen ya da CMV seropozitif donörlerden toplanan hücrel kan ürünlerinden, eksojen maruziyetin (birincil CMV enfeksiyonu) sonucudur. Erken CMV reaktivasyonu olan hastalarda HKHT öncesi yanlış negatif seroloji olasılığı da düşünülmelidir. CMV enfeksiyonu ve özellikle son organ CMV hastalığı, AHKHT'yi takiben daha sık görülür ve CMV enfeksiyonları, otoplast alıcılarının %5'inden azında meydana gelir. Bununla birlikte, daha önce T hücre baskılayıcı tedaviler (örn. fludarabin, alemtuzumab) almış olan OHKHT alıcıları, CMV enfeksiyonu için yüksek risk altında olabilir. Allojenik nakil geçiren hastalar arasında, akraba donörlere kıyasla akraba dışı donör (MUD) ile risk daha yüksek olabilir. UKK greftlerinde donör seropozitifliğinin prevalansı neredeyse sıfır olmasına rağmen, CMV naif UKK grefti CMV'ye karşı hiçbir gizli koruyucu bağışıklık sağlamasa da alıcı CMV durumu hala enfeksiyon için baskın risk faktörü olduğundan, nakil sonrası CMV enfeksiyonu riski benzer olabilir (226). Bağışıklığın yeniden yapılandırılmasını geciktiren diğer faktörler, daha büyük alıcı yaşı, daha büyük donör-alıcı HLA uyumsuzluğu, akut ve kronik GVHH ve özellikle yüksek doz kortikosteroidlerle uzun süreli immünosupresyon ihtiyacı dahil olmak üzere CMV enfeksiyonu riskini artırabilir. Transplantasyon sonrası CMV reaktivasyonu, son zamanlarda hem enfeksiyon kontrolüne hem de muhtemelen AHKHT'den sonra kanser relapsının azalmasına katkıda bulunabilecek doğuştan gelen bir bellek hücresi fenotipine doğru doğal öldürücü (NK) hücre olgunlaşması ile ilişkilendirilmiştir (227).

## Klinik Sunum ve Tanı

CMV enfeksiyonunun en yaygın tezahürü, antijenemi taraması veya DNA PZR testi ile tespit edilen asemptomatik yeniden aktivasyondur. CMV organ enfeksiyonu ve hastalığı en sık pnömoni ve enterittir. CMV, interstisyel pnömonitin en yaygın spesifik nedenidir ve tüm vakaların %50'sinden sorumludur. Retinit, hepatit ve merkezi sinir sistemi hastalığı gibi diğer bölgelerdeki enfeksiyon daha az yaygındır ve genellikle geç başlangıçlı veya devam eden CMV enfeksiyonunda görülür. CMV enfeksiyonunun dolaylı etkileri, artan greft reddi riskleri artı bakteriyel ve fungal süper enfeksiyon içerebilir. Nakil sonrası CMV viremisinin varlığı, sonraki klinik CMV hastalığının güçlü bir göstergesidir. Tedavi edilmemiş asemptomatik viremili hastaların %60'ında CMV pnömonisi gelişir ve viremi tedavisi CMV pnömonisi insidansını %5'in altına indirebilir. OHKHT alıcılarının CMV enfeksiyonu geliştirme riski daha düşük olsa da, gelişirse enfeksiyonun şiddeti (örn. pnömoni) AHKHT alıcılarında gözlenene benzerdir. CMV tanısı, doku kültüründe karakteristik sitoloji veya sitopatik etkilerin gösterilmesiyle veya viral proteinleri veya DNA'yı saptayan daha hassas moleküler yöntemlerin kullanılmasıyla konulabilir. Yaygın olarak kullanılan moleküler tahliller, CMV DNA saptama yöntemlerini ve pp65 antijenemi tahlilini içerir. Lökositlerde CMV pp65 antijeninin saptanması, HKHT sonrası CMV sürveyansı için yaygın olarak kullanılan yöntem olmuştur, ancak HKHT sonrası erken lökopeni sırasında etkisizdir. Bununla birlikte, CMV DNA'nın PZR veya DNA hibrit yakalama testi ile doğrudan tespiti, CMV'yi tespit etmek için en hassas yöntemdir. Hızlı kabuklu şişe veya rutin kültür teknikleri kullanılarak idrar, tükürük, kan veya bronkoalveolar lavajın (BAL) viral kültürleri, antijen veya DNA saptama tekniklerinden daha az duyarlı oldukları ve rapor edilmeleri çok daha uzun sürdüğü için sınırlı klinik kullanıma sahiptir. BAL sıvısından alınan CMV kabuk şişe kültürleri, CMV pnömonisi için daha az spesifiktir ve oral veya solunumsal sekresyonlarda CMV taşıyan, pnömonisi olmayan asemptomatik seropozitif hastalarda pozitif olabilir. Bu özgünlük eksikliğine rağmen, asemptomatik hastalarda bile BAL sıvısında CMV bulunması, sonraki CMV pnömonisi gelişimi için güçlü bir öngördürücüdür ve tedaviye başlanmalıdır. Ayrıca plazma CMV DNA PZR, tam kan PZR kadar duyarlı olmasa da, CMV antijenemi testinin güvenilir olmadığı nötropeni dönemlerinde CMV'yi izlemek için değerli bir araç olabilir. Ek olarak, kantitatif gerçek zamanlı PZR testleri, tedavi ihtiyacının ve hastalık ilerleme riskinin

belirlenmesine ve anti-CMV tedavisi gören hastalarda yanıtın izlenmesine yardımcı olabilecek viral yükün tahmin edilmesine olanak tanır.

### **Önleme ve Tedavi**

Seronegatif alıcılar için, seronegatif donörlerin ve CMV güvenli kan ürünlerinin kullanımı, CMV hastalığının önlenmesinin temel dayanağıdır. Yüksek riskli hastalar için (seropozitif alıcılar veya seronegatif alıcılar için seropozitif donörler), her ikisi de erken CMV enfeksiyon oranlarını %10'un altına düşürmede etkili olan iki genel strateji kullanılabilir. Birincisi, klinik hastalığa yol açmadan önce erken CMV viremisinin GCV, VGCV veya FOS ile derhal tedavi edilmesini içeren “önleyici” yaklaşımdır. İkincisi, tüm risk altındaki hastaların antiviral profilaksi ile tedavi edildiği “genel profilaksi” yaklaşımıdır. İlk yaklaşım, güvenilir ve hızlı erken tanı testlerinin kullanılabilirliğini ve sık programlı uygulamasını gerektirir. İkinci yaklaşım, erken CMV enfeksiyonu oranını azaltabilir, ancak mortaliteyi veya geç CMV enfeksiyonu riskini etkilemez ve daha yüksek bir GCV kaynaklı miyelosupresyon insidansı ile ilişkilidir. Her iki yaklaşım da enfeksiyonun hızlı bir şekilde tespit edilmesini sağlamak için agresif gözetim gerektirir. Yüksek doz asiklovir veya valasiklovir, GCV kadar etkili olmasa da, CMV viremi insidansını da azaltır, ancak viremi geliştiğinde GCV veya FOS ile önleyici tedavinin hemen başlatılmasıyla CMV için sürekli gözetim gereklidir. İntravenöz olarak uygulanması gereken GCV’in aksine, VGCV ön ilacı mükemmel oral biyoyararlanıma sahiptir ve sıklıkla CMV enfeksiyonunun profilaksisi ve önleyici tedavisi için kullanılır. HKHT alıcıları OHKHT alıcılarının CMV hastalığı riski daha düşük olduğundan, CMV enfeksiyonunu önlemeye yönelik önleyici yaklaşım genellikle yeterlidir. CMV için sürveyans, yüksek riskli hastalar için nakil sonrası en az 100. güne kadar haftalık olarak sürdürülür ve yüksek doz immünosupresyona sahip cGVHH'li hastalarda daha uzun süre devam ettirilir. CMV hastalığı, özellikle pnömoni, çok yüksek ölüm oranlarıyla ilişkili olmaya devam ettiği için hemen teşhis edilmeli ve tedavi edilmelidir. GCV ve IVIg'nin kombine kullanımı, ventilatöre bağımlı olmayan hastaların %50 ila %75'inde CMV pnömonisi için en başarılı tedavi olmuştur. Kombinasyon ile uzun süreli tedavi (>2 ay) endikedir çünkü daha kısa tedavi rejimleri CMV pnömonisinin tekrarlaması ile ilişkilendirilmiştir. FOS, GCV'nin başarısız olduğu veya genellikle miyelosupresyon olmak üzere aşırı toksisite ile ilişkili olduğu klinik ortamlarda etkili olabilir. Tedavi genellikle GCV veya FOS artı immünoglobulin ile benzer olmasına rağmen, CMV enteriti, hepatit ve retinit değişken şekilde yanıt verir.

VGCV, hafif ila orta derecede CMV organ hastalığının tedavisi için düşünülebilir, ancak daha uzun süreli uygulama gerekebilir (228). Şiddetli bağışıklık yetmezliği bu fırsatçı enfeksiyonlar için birincil risk faktörüdür ve tedavi öncelikle destekleyicidir ve mümkünse bağışıklık fonksiyonunu iyileştirmeyi amaçlar.

### **Diğer latent viral enfeksiyonlar**

Transplantasyondan sonra diğer herpes virüslerinin birincil ve reaktivasyon enfeksiyonları ortaya çıkabilir. Seropozitif hastalarda asiklovir veya valasiklovir profilaksisi kullanımı ile HSV enfeksiyonu nadirdir. Asiklovire dirençli HSV enfeksiyonu, düşük doz profilaksi veya aralıklı tedavi verilen hastalarda ve T-hücresi tükenmiş greft alıcılarında ortaya çıkabilir. FOS, alternatif bir ajan olarak cidofovir ile dirençli hastalık için tercih edilen ilaçtır.

VZV reaktivasyonu, daha önce VZV'ye maruz kalmış HKHT alıcılarının %30 ila %50'sinde meydana gelebilir ve etkili bir şekilde geciktirilebilir ve muhtemelen asiklovir profilaksisi ile önlenir. VZV seropozitif otolog ve allojenik HKHT alıcıları için transplantasyondan sonraki 6-12 ay için asiklovir profilaksisi önerilmiştir; cGVHH'li hastaların immünosupresyonları süresince profilaksiye devam etmesi gerekir (84).

BK virüsü olarak da bilinen insan polyomavirüs tip I, nakil sonrası erken dönemde hemorajik sistite neden olabilir. İdrar PZR, BK virüsünü tanımlayabilir ve onu diğer enfeksiyonların (örneğin, adenovirüs) ve ürotoksik ajanların (örneğin, siklofosfamid) neden olduğu hemorajik sistitten ayırt edebilir. Kinolon antibiyotikler, in vivo ve in vitro olarak BK virüs replikasyonunu baskılar ve hemorajik sistit açısından yüksek risk altındaki hastalarda profilaksi olarak rol oynayabilir (84). BK virüsü hemorajik sistit tedavisinde mesane irrigasyonu veya zorlu poliüri ile birlikte intravezikal veya intravenöz sidofovir kullanılmıştır. Nadiren, BK virüsü ensefaliti, postallojenik HKHT olarak tanımlanmıştır. Başka bir polyoma virüsü, John Cunningham virüsü, bağışıklığı baskılanmış HKHT alıcılarında yeniden aktive olabilir ve CNS'nin ölümcül bir demiyelinizan hastalığı olan ilerleyici multifokal lökoensefalopatiye yol açabilir. Şiddetli bağışıklık yetmezliği bu fırsatçı enfeksiyonlar için birincil risk faktörüdür ve tedavi öncelikle destekleyicidir ve mümkünse bağışıklık fonksiyonunu iyileştirmeyi amaçlar.

HHV-6 ayrıca HKHT sonrası yeniden aktive olabilir; insidans, HKHT'den sonraki medyan 23 gün içinde, HLA uyumlu eşleşen kardeş donörlerden alınan greft alıcılarında %20, MUD'larda %46 ve UKK greft alıcılarının %69'unda görülür (229). Yeniden etkinleştirme yaygın olmasına rağmen, rutin sürveyans gerekli değildir. Bunun yerine, semptomların (baş ağrısı, mental durum değişiklikleri, açıklanamayan ateş ve/veya döküntü, gecikmiş engraftman veya kemik iliği baskılanması) varlığında yüksek viral yükün (>25.000 kopya) GCV veya FOS ile önleyici tedavisi düşünülmelidir. HHV-6'nın yeniden aktivasyonu yaygındır ve nadiren HKHT sonrası kötü sonuçlarla ilişkilidir.

### **Edinilmiş Viral Enfeksiyonlar**

HKHT alıcıları, influenza, parainfluenza ve respiratuar sinsityal virüs (RSV) ile toplum kökenli solunum yolu viral (TSV) enfeksiyonlarına eğilimli olabilir. Üst solunum yolu enfeksiyonları daha ciddi alt solunum yolu enfeksiyonlarına ilerleyebileceğinden ve belirli TSV'ler tedavi edilebileceğinden, mümkünse virüsü tanımlamak için uygun tanı testleri (örn. nazofaringeal sürüntüler) düşünülmelidir. Adenovirüs enfeksiyonları, özellikle T hücresi tükenmiş veya uyumsuz greft alıcıları arasında ve GVHH'li hastalarda AHKHT'den sonra bazen ortaya çıkabilir. HKHT alıcılarında solunum yolu viral enfeksiyonlarını tedavi etmek için yeni antivirallere ihtiyaç vardır.

### **Mantar enfeksiyonları**

İnvaziv mantar enfeksiyonları, HKHT alıcılarında önde gelen ölüm nedenleri arasındadır. Bu ortamda mantar enfeksiyonlarının büyük çoğunluğuna mayalar (*Candida spp.*) veya küfler (*Aspergillus spp.*) neden olur.

### **Candida Enfeksiyonları**

*Candida albicans*, HKHT alıcılarında maya enfeksiyonlarının önde gelen nedeni olmuştur, ancak erken nakil döneminde azol profilaksisinin mevcut yaygın kullanımı genel insidansı azaltmıştır, ancak *Candida tropikalıs*, *Candida krusei* ve *Candida glabrata* gibi çeşitli *albicans* olmayan türlerin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Bu mayalar, normal kommensal flora geniş spektrumlu antibakteriyeller tarafından bozulduğundan artış gösteren; derinin, ağız ve gastrointestinal mukozanın normal üyesidir. Radyasyon ve kemoterapinin neden olduğu bu mukozal yüzeylerin parçalanması, preengraftman döneminde nötropeni ile birleştiğinde, sistemik maya

enfeksiyonları riskini büyük ölçüde artırabilir. Kalıcı santral venöz kateterlerin varlığı ve antibiyotiklerden kaynaklanan normal yüzey florasının değişmesi *Candida* enfeksiyonları için ek risk faktörleridir. Flukonazol ile profilaksi, özellikle AHKHT alıcıları arasında, engraftman öncesi ve erken engraftman sonrası dönemlerde önerilir (230).

### **Aspergillus Enfeksiyonları**

HKHT alıcılarındaki küf enfeksiyonlarının çoğuna, burun pasajlarındaki, sinüslerdeki ve alt solunum yollarındaki mukozal yüzeylerden giren *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus* ve *Aspergillus niger* neden olur. *Aspergillus* enfeksiyonları, HKHT'den sonra erken (nötropenik faz sırasında) dönemde veya daha sonra ortaya çıkabilir, özellikle akut veya kronik GVHH ile ilişkili immünosupresyonu komplike hale getirir. *Aspergillus* enfeksiyonları için risk faktörleri arasında AHKHT (otologdan daha fazla), uzun süreli nötropeni ve GVHH bulunur (231). Teşhisini koymak ve tedaviye başlamak için yüksek bir şüphe indeksi ve agresif bir yaklaşım gereklidir. Nazal pasajlar ve trakeobronşiyal ağaç *Aspergillus spp.* için en yaygın giriş portalları olduğundan, bu iki bölge aynı zamanda en yaygın enfeksiyon bölgeleridir. Sinüzit sıklıkla semptomatiktir ve daha ilerlemiş hastalık erozyon, vasküler invazyon ve çevre yapıların nekrozu ile ilişkilendirilebilir. Pulmoner belirtiler tipik olarak, ilk semptom olarak plöritik ağrı veya öksürük ile birlikte, genellikle akciğer periferi boyunca dağılmış nodüler infiltratları içerir. Pulmoner tutulumun daha ileri evrelerinde Frank konsolidasyonu (BT taramasında halo işareti ile) veya kaviter lezyonlar görülebilir. *Aspergillus* anjiyoinvaziv özelliklere sahiptir ve hemoptizi veya deriye veya beyne intravasküler yayılma ile ortaya çıkabilir. Kan kültürleri *Aspergillus*'u saptamada çok düşük bir duyarlılığa sahiptir ve teşhis, tipik mantarın gösterilmesine dayanmalıdır. Kan kültürleri *Aspergillus*'u tespit etmede çok düşük bir duyarlılığa sahiptir, kesin tanı için akciğer biyopsisi gerekebilir. Galaktomannan tahlili, *Aspergillus* hücre duvarı glikoproteinini saptamak için enzime bağlı bir immünosorban tahlilidir; İA teşhisi için yüksek bir özgüllüğe, ancak düşük duyarlılığa sahiptir. İA'lu hastalarda veyainatçı ateşli nötropenisi olan yüksek riskli hastalarda küfe özgü azol, ekinokandin veya amfoterisin preparatı ile tedavi başlatılmalıdır (232).

## **Non İnfeksiyöz Komplikasyonlar**

### **Graft-Versus-Host Hastalığı**

GVHH, AHKHT'den sonra en önemli mortalite, morbidite ve düşük yaşam kalitesi nedenidir ve donör ile alıcı arasındaki alloreaktiviteden kaynaklanır. Süreç, donör ve alıcı arasındaki antijenik farklılıkları tanıyan donör T lenfositleri tarafından başlatılır. İlk aşamada, hazırlık rejiminin bir parçası olarak verilen kemoterapi veya radyasyon, hasarlı konakçı hücreler tarafından inflamatuvar sitokinlerin salınmasına neden olur (20). Bağırsak florası tarafından üretilen mikrobiyal ürünlerin salınımı ve ayrıca hasarlı konak dokular tarafından sitokinlerin salınımı, Toll benzeri reseptörler gibi patojen tanıma reseptörleri tarafından doğuştan gelen bağışıklık hücrelerinin aktivasyonuna yol açar. HKH ürününün infüzyonundan sonra, donör T hücreleri, konakçı antijenlere maruz kalarak aktive olur ve diğer immün efektörleri daha da aktive ederek sitokinlerin salgılanması ve GVHH'nin klinik belirtileri ile sonuçlanır. Kronik GVHH nakilden 100 gün sonra meydana gelen GVHH olarak tanımlanır. Kronik GVHH, daha önce aGVHH geçirmiş bir hastada ortaya çıkar, ancak de novo ortaya çıkabilir. Deriyi, karaciğeri ve mide-bağırsak sistemini hedef alır, ancak diğer organları da hedefleyebilir ve skleroderma gibi otoimmün hastalıklarla ortak özellikler gösterebilir.

### **Graft Başarısızlığı**

Hazırlama rejiminde hayatta kalan alıcı bağışıklık sistemi hücreleri, gelen donör kemik iliğini ortadan kaldıracı olduğunda greft yetmezliği ortaya çıkar. Hematolojik maligniteler için tamamen ablatif AHKHT'den sonra nadirdir, ancak RIC hazırlık rejiminden sonra ve kordon kanı HKK'lerin kaynağı olduğunda daha yüksek insidanslar görülür. Diğer risk faktörleri arasında donör ve alıcı arasındaki uyumsuzluk derecesi, düşük çekirdekli hücre dozu ve donör ürününün T-hücresi tükenmesi yer alır. Greft yetmezliği yaşayan hastalar, ek immünosupresif hazırlık rejiminden sonra yeniden transplante edilebilir, ancak uzun süreli nötropeninin neden olduğu enfeksiyondan ölüm önemli bir tehlikedir.

### **İkincil Maligniteler**

HKHT'den sonra, alıcıların sekonder bir neoplazm geliştirme riski iki ila yedi kat artar, en sık görülen maligniteler Epstein-Barr virüsü ile ilişkili posttransplant lenfoproliferatif hastalık (EBV-PTLD), terapiyle ilişkili AML, çeşitli solid tümörler ve

miyelodisplazidir (233). Otolog transplant alıcıları, nakil hazırlık rejiminin yanı sıra önceki tedavi nedeniyle tedaviyle ilişkili MDS ve AML geliştirme riski altındadır. Allojenik transplant alıcılarında hem PTLD hem de solid kanser insidansı artmıştır.

### **Veno-Okluzif Hastalık**

Karaciğer fonksiyon testlerinde anormallikler AHKHT'den sonra yaygın olarak görülür ve nedenleri arasında VOH, ilaçlar, enfeksiyöz komplikasyonlar, kolelitiazis, aGVHH ve transfüzyona bağlı demir yükü bulunur. VOH, başlıca AHKHT sonrası olmak üzere nadiren OHKHT 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 endoteliumu hasara uğratması sonucu geliştiği düşünülmektedir. VOH gelişimi için risk faktörleri arasında BU içeren hazırlık rejimi 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.

### **Nüks Tedavisi**

Relaps, hematolojik maligniteler için HKHT sonrası tedavi başarısızlığının önemli bir nedeni olmaya devam etmektedir ve mevcut tedavi seçenekleri yetersizdir. Yaygın olarak kullanılan manevralar, immün baskılama, donör lenfosit infüzyonları, kemoterapi ve ikinci transplantasyonların yapılmasıdır. Kemoterapi bazı yanıtları indükleyebilir, ancak nadiren uzun süreli hastalık kontrolü ile sonuçlanır. GVL yanıtlarının moleküler temeline ilişkin artan bilgi, nüksü tedavi etmek için immünoterapi kullanımına olan ilgiyi artırmıştır.

### 3. MATERYAL VE METOD

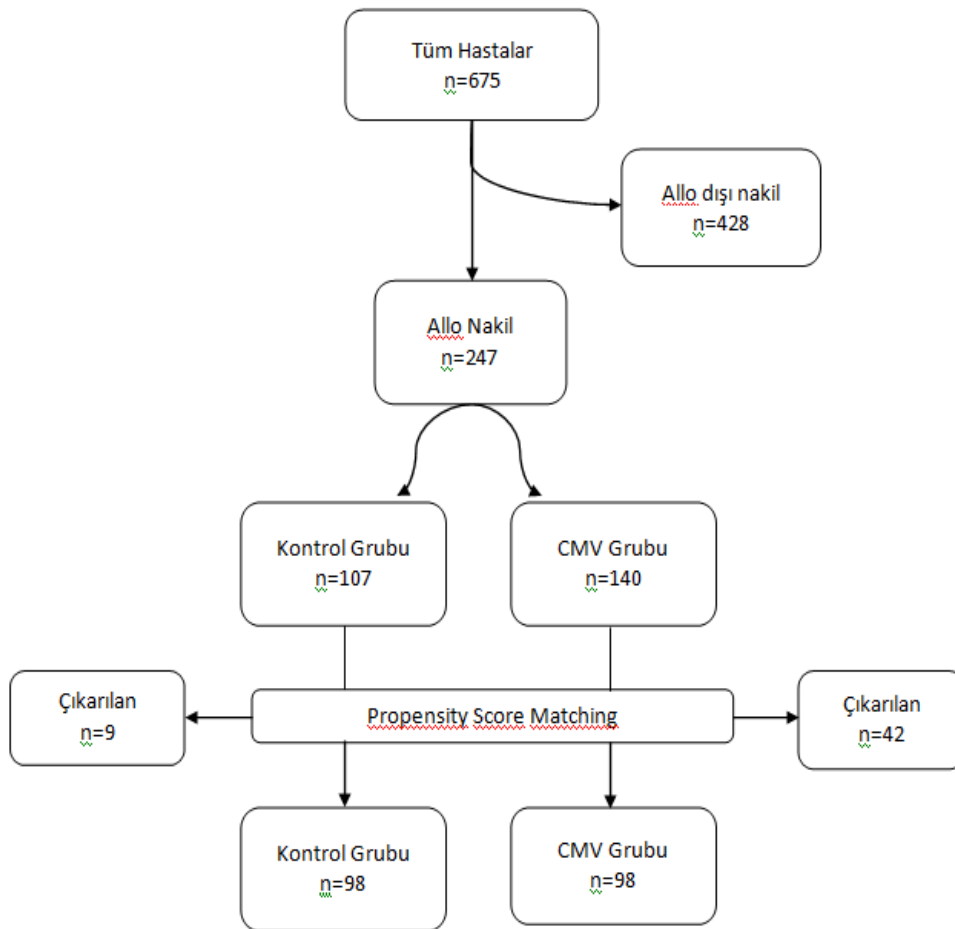
Çalışma için İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi 'İnvaziv Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 06.09.2022 tarihinde 2022/3367 protokol numaralı karar numarası ile onay alındı. Bu çalışmaya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Kemik İliği Nakli Merkezinde 2016-2021 yılları arasında HKHT uygulanan 675 hastanın retrospektif olarak değerlendirilmesi sonrasında tespit edilen, nakil öncesi CMV pozitifliği bulunmayan 247 tane hematolojik malignite nedeniyle AHKHT yapılmış hasta dahil edildi. Farklı merkezde nakil yapılan fakat takibine merkezimizde devam eden hastalar, 18 yaş altında nakil uygulanan hastalar, otolog kemik iliği nakli uygulanan hastalar ve merkezimizde nakil olduktan sonra takibine dış merkezde devam eden hastalar çalışmaya dahil edilmedi. CMV enfeksiyonu saptanan 98 hasta çalışmaya alma kriterlerine uygun CMV enfeksiyonu saptanmayan 98 kişi ile yaş ve cinsiyete göre homojen bir kontrol grubu oluşturulup aynı risk faktörleri retrospektif olarak değerlendirildi. Merkezimizde CMV enfeksiyonu için tedavi başlama kriteri 1000 kopya üzeri CMV PZR değeridir. Bin kopya üzeri CMV PZR değeri olan ya da kontrol tetkikinde kopya sayısında artış saptanıp GCV tedavisi başlanan hastalar CMV enfeksiyonu pozitif grubu oluşturdu. Olgularda demografik özellikleri, tanıları, alıcı ve vericide nakil öncesi CMV IgG immünitesi, nakil öncesi HCT-CI (hematopoetik hücre transplantasyonuna özgü komorbidite indeksi), body mass index (BMI), nakilde kullanılan kök hücre kaynağı, verici tipi (HLA tam uyumlu kardeş, HLA tam uyumlu akraba, HLA tam uyumlu akraba dışı, HLA tam uyumu olmayan akraba), hazırlık rejimi özellikleri (MAC/RIC), nakil öncesi aldıkları kemoterapi protokolleri, VOH profilaksisi, VOH gelişimi ve tedavisi, nakil sırasındaki CD34+ kök hücre sayısı, GVHH profilaksisi, akut ve kronik GVHH gelişimi, ATG kullanımı, TVI kullanımı, nakil sonrası CMV enfeksiyonu gelişim zamanı, nüks gelişimi, daha önceki nakil hikayesi varlığı, nötrofil ve trombosit engraftman günleri, engraftman günü lenfosit sayısı, nakil sonrasında preengraftman dönemde antibiyotik ya da antifungal kullanımları, EBV, VZV, HBV, HCV, HIV, HAV serolojileri, nakil öncesi remisyonu değerlendirmek ve nakil uygunluk kriterini belirlemek için bakılan CD4 ve CD8 sayısı, CMV viremisi ile eş zamanlı bakılan nötrofil, platelet, lenfosit ve LDH değerleri ve kan CyA düzeyi ve nakil sonrası dönemde eritrosit ve trombosit transfüzyon miktarı tarandı. CMV PZR pozitifliğinden önce alınan risk oluşturabilecek tüm tedavi ve

proflaksiler dikkate alındı. Allojenik periferik kan kaynaklı hematopoetik kök hücre nakli uygulanan hastalar ilk 12 ay haftada bir gün ve klinik şüphe halinde CMV viremi PZR yöntemiyle bakılmış ve sonuçlar kopya/ml olarak raporlanmıştı. Malign hematolojik bozukluk tanıları altta yatan hastalığa göre kemik iliği aspirasyon, imprint ve biyopsi ve akım sitometri ile konulmuştu. Ulusal İlik Bağışçısı Programı (NMDP) ve Uluslararası Kan ve İlik Nakli Araştırma Merkezi (CIBMTR) bir Uzman Paneli kriterlerine göre hazırlık rejimleri MAC ve RIC olarak hazırlık rejimleri sınıflandırıldı. Hastaların allojenik nakil öncesi hazırlık rejimleri; 89 (%45,4) hastada BU/CY (Busulfan+Siklofosfomid+mesna), 10 (%5,1) hastada Siklofosfomid+TVI, 52 (%26,5) hastada Busulfan+Fludarabin+ATG, 18 (%9,2) hastada Treosulfan+Fludarabin+ATG, 16 (%8,2) hastada FLAMSA (Fludarabin+ Sitarabin+ Amsacrin), 9 (%4,6) hastada Melfelan+Thiotepa+ATG+ Fludarabin, 2 (%1) hastada Busulfan+Siklofosfomid +Etoposid olarak uygulandı. Tedavi protokollerindeki dozlar göz önüne alınarak 110 (% 56,1) hastanın rejimi MAC kabul edildi. Bunlar CY+TVI, BU/CY, Melfelan+thiotepa+fludarabin+ATG ve BU/CY+etoposiddir. Hastalardan 86 (%43,9) tanesinin hazırlık rejimi ise RIC idi. RIC olan protokoller, Busulfan+Fludarabin+ATG, Treosulfan+Fludarabin+ATG ve FLAMSA şeklinde idi. Merkezimizdeki GVHH profilaksisi 'EBMT ve Avrupa Lösemi Ağı (ELN)' rehberine uygun olarak yapılmaktadır. Çalışmamızda allojenik nakil yapılan tüm hastalar GVHH profilaksi olarak MTX-CyA, antiviral profilaksi olarak valasiklovir, *Pneumocystis jiroveci* için trimetoprim-sulfametaksazol, antibakteriyel moxifloksasin, antifungal flukonazol proflaksisi aldı. Olgular VOH tanısını Modifiye Seattle kriterleri kullanılarak almıştı. Akut ve kronik GVHH tanısı, klinik ve laboratuvar parametrelere göre yapıldı. IBMTR/NMDP bilgilerine göre cGVHH için ortanca süre HLA-tam uyumlu kardeş nakillerinden sonra 4,5 ay, akraba dışı donör nakilleri için 4 aydır. %5'inde 1 yıl sonra tanı konur (234). Çalışmamızda cGVHH nakilden 100 gün sonra meydana gelen GVHH olarak tanımlandı. GVHH genelde uzun süre ve yüksek dozda sistemik immunsupresif tedavi gerektirdiğinden çoğu hastada tanı biyopsi ile teyit edilmişti. Benzer şekilde geç CMV enfeksiyonu 100 günden sonra meydana gelen CMV enfeksiyonu olarak kabul edilmiştir. Tekrarlayan CMV enfeksiyonu daha önce CMV enfeksiyonu kanıtı olan ve aktif sürveyans sırasında en az dört haftalık bir aralıkta virüs tespit edilmemiş bir hastada yeni CMV enfeksiyonu olarak tanımlandı. QIAGEN kitleri ile bakılan CMV PZR test sonuçlarına ve nakil bilgilerine İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Kemik İliği Nakli Merkezi'nin takip formlarından ulaşıldı.

Hasta verileri İnönü Üniversitesi Hastanesi veri sisteminden elde edildi. Tüm veriler SPSS programına kaydedildi.

### İstatistiksel değerlendirme

Çalışmamızda potansiyel bias'i azaltmak ve gruplar arası homojenliği sağlamak amacıyla propensity score matching (PSM) analizi yapıldı. Cinsiyet ve yaş değişkenleri için propensity skoru hesaplandıktan sonra 0,2 caliper kullanılarak 1:1 gruplar eşleştirildi. Eşleştirmeden önce ve sonra hasta özelliklerini karşılaştırmak için standartlaştırılmış farklılıklar incelendi.



### İstatistiksel analiz

Analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, IL) 22 paket programında değerlendirilmiştir. Çalışmada tanımlayıcı veriler kategorik verilerde n, % değerleri, sürekli verilerde ise ortalama±standart sapma (Ort±SS) ve medyan (minimum-maksimum) değerleri ile gösterilmiştir. Gruplar arası kategorik

değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare analizi (Pearson Chi-kare) uygulanmış olup posthoc analiz için Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. İkili grupların karşılaştırılmasında Mann Whitney U-testi kullanılmıştır. Genel sağkalımda tek değişkenli analiz için Kaplan-Meier ile değerlendirilmiştir. Kategorik değişkenler arasında sağkalım süresinin karşılaştırılması için Log Rank (Mantel-Cox) analizi yapılmıştır. Analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi  $p<0,05$  olarak kabul edilmiştir.



#### 4. BULGULAR

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı Kemik İliği Transplantasyon Ünitesinde 2016 Ekim – 2021 Ekim tarihleri arasında allojenik hematopoetik kök hücre nakli yapılan ve çalışmaya dahil olan 196 olgunun 98’inde (%50) CMV enfeksiyonu var iken 98’inde (%50) ise CMV enfeksiyonu yoktur. Tüm olguların 121’i (%61,7) erkek ve 75’i (%38,3) kadındır. Gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı farklılık görülmedi ( $p=0,883$ ). Hastaların yaş ortalaması  $45,3\pm14,5$  (17-71) olarak bulunmuş olup gruplar arasında yaş açısından anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,449$ ). Donör cinsiyeti 32 kişi için TÜRKÖK’ten alınarak yapıldığı için tahmin edilememekle birlikte 102 erkek, 62 kadın donörden periferik kan kök hücre alınmış olup gruplar arasında donör cinsiyeti açısından anlamlı farklılık tespit edilmedi ( $p=0,155$ ). Tüm olguların 89’unda (%54,3) aynı cinsiyetten 75’inde (%45,7) ise farklı cinsiyetten alındı ve gruplar arasında cinsiyet farkı açısından anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,085$ ). Allojenik nakil yapılan hastaların tanıları incelendiğinde %57,1 oranında AML, %27,6 oranında ALL ve %15,3 oranında ise diğer tanıları (MDS, KML, myelofibrozis, HL, NHL, KLL, SSS lenfoması) şeklindeydi. ALL tanılı hastaların %66,7’sinde, AML tanılı olanların %42’sinde ve diğer tanıları olanların ise %50’sinde CMV pozitifliği saptandı. Tanılar arasında CMV pozitifliği açısından anlamlı farklılık saptandı ( $p=0,012$ ). Bu farklılık sadece ALL ile AML arasındaki farktan kaynaklandı ve ALL’de CMV pozitifliği görülme oranı AML’den anlamlı şekilde yüksek görüldü. Allojenik nakillerin %81,1’i hastanın akrabasından tam HLA uyumlu (MRD), %16,8’i kök hücre bankasından alınan tam HLA uyumlu (MUD),

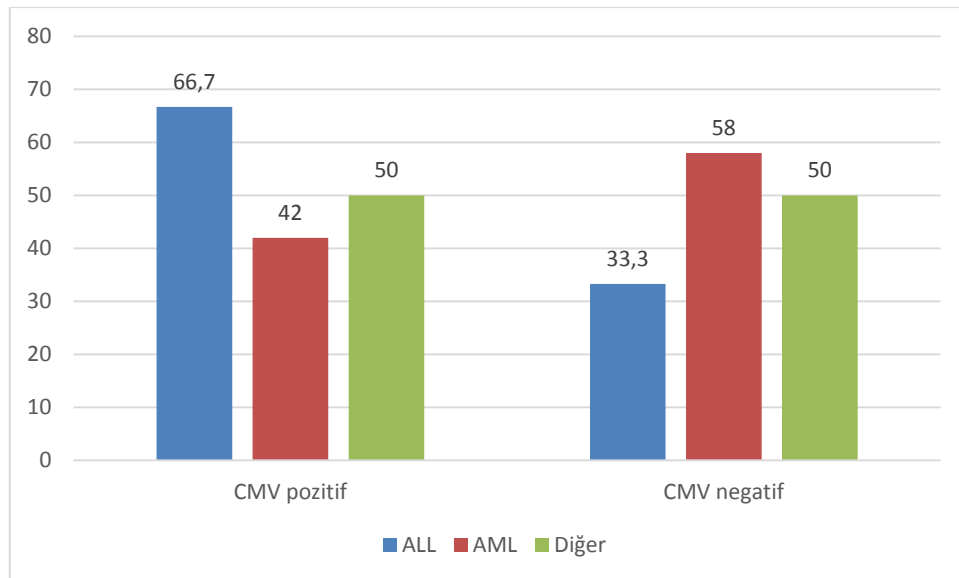
%2’si ise tam uyumlu olmayan vericiden haploidentik nakil şeklindeydi. Gruplar arasında nakil tipi açısından anlamlı farklılık görülmedi ( $p=0,501$ ) (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1.** Çalışmaya dahil edilen hasta ve donör özelliklerinin gruplara göre karşılaştırılması

|                        |                 | Toplam<br>(n=196) |      | CMV pozitif<br>(n=98) |                     | CMV negatif<br>(n=98) |      | p*           |
|------------------------|-----------------|-------------------|------|-----------------------|---------------------|-----------------------|------|--------------|
|                        |                 | Sayı              | %    | Sayı                  | %                   | Sayı                  | %    |              |
| <b>Cinsiyet</b>        | Erkek           | 121               | 61,7 | 60                    | 49,6                | 61                    | 50,4 | 0,883        |
|                        | Kadın           | 75                | 38,3 | 38                    | 50,7                | 37                    | 49,3 |              |
| <b>Yaş, Ort±SS</b>     |                 | 45,3±14,5         |      | 44,6±14,8             |                     | 46,1±14,2             |      | 0,449**      |
| <b>Donör cinsiyeti</b> | Erkek           | 102               | 55,9 | 45                    | 44,1                | 57                    | 55,9 | 0,155        |
|                        | Kadın           | 62                | 40,3 | 37                    | 59,7                | 25                    | 40,3 |              |
|                        | Bilinmiyor      | 32                | 50,0 | 16                    | 50,0                | 16                    | 50,0 |              |
| <b>Cinsiyet farkı</b>  | Aynı cinsiyet   | 89                | 54,3 | 39                    | 43,8                | 50                    | 56,2 | 0,085        |
|                        | Farklı cinsiyet | 75                | 45,7 | 43                    | 57,3                | 32                    | 42,7 |              |
| <b>Hastalık</b>        | ALL             | 54                | 27,6 | 36                    | 66,7 <sup>a</sup>   | 18                    | 33,3 | <b>0,012</b> |
|                        | AML             | 112               | 57,1 | 47                    | 42,0 <sup>b</sup>   | 65                    | 58,0 |              |
|                        | Diğer           | 30                | 15,3 | 15                    | 50,0 <sup>a,b</sup> | 15                    | 50,0 |              |
| <b>Nakil tipi</b>      | MRD             | 159               | 81,1 | 77                    | 48,4                | 82                    | 51,6 | 0,501        |
|                        | MUD             | 33                | 16,8 | 18                    | 54,5                | 15                    | 45,5 |              |
|                        | HAPLO           | 4                 | 2,0  | 3                     | 75,0                | 1                     | 25,0 |              |

\*Kikare analizi, \*\*Mann Whitney U analizi uygulanmıştır. Satır yüzdesi kullanılmıştır.

ALLO: Allojenik, HAPLO: Haploidentik, AML: Akut Miyeloid Lösemi, ALL: Akut Lenfositik Lösemi, MDS: Miyelodisplastik Sendrom, KML: Kronik Miyeloid Lösemi, KLL: Kronik Lenfositik Lösemi, NHL: Nonhodgkin Lenfoma, HL: Hodgkin Lenfoma MRD: Tam eşleşmiş 10/10 uyumlu kardeş, MUD: Tam eşleşmiş 10/10 uyumlu akrabadışı



**Şekil 4.1.** Tanılara göre CMV pozitifliğinin karşılaştırılması

Çalışmada bulunan CMV pozitif olan 98 olgunun 37'sinin (%37,8) CMV PZR değeri 500'den küçük iken 8'inin (%8,2) 500-1000 arası ve 53'ünün (%54,1) ise 1000 üzeridir. CMV pozitif olguların CMV PZR olma gün ortalaması  $59,4 \pm 83,0$  (ortanca=39) gün olarak belirlendi. RIC/NMA HKHT uygulanan ve MAC HKHT uygulanan hasta grupları arasında ilk saptanan CMV PZR değeri açısından anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,909$ ) (Tablo 4.2).

**Tablo 4.2.** Hazırlık rejimine göre CMV PZR değerinin karşılaştırılması

|                       |          | MAC  |      | RIC/NMA |      | p*    |
|-----------------------|----------|------|------|---------|------|-------|
|                       |          | Sayı | %    | Sayı    | %    |       |
| <b>CMV PZR değeri</b> | <500     | 20   | 36,4 | 17      | 39,5 | 0,909 |
|                       | 500-1000 | 5    | 9,1  | 3       | 7,0  |       |
|                       | >1000    | 30   | 54,5 | 23      | 53,5 |       |

\*Kikare analizi uygulanmıştır.

CMV serolojisi incelendiğinde, donör CMV serolojisini 32 hastada bilinmezken 163 hastada pozitif ve 1 hastada negatif saptanmadı. Gruplar arasında CMV serolojisi açısından anlamlı farklılık görülmedi ( $p=0,120$ ). Hastaların 5'inin IgM bilgisine ulaşamadı, ulaşılanların %10,5'i pozitif çıktı ve gruplar arasında hasta CMV IgM pozitifliği açısından anlamlı farklılık görülmedi ( $p=0,149$ ). Hastaların %98'inin CMV IgG durumu pozitif çıkmış iken gruplar arasında hasta CMV IgG pozitifliği açısından anlamlı farklılık görülmedi ( $p=0,121$ ). Donörlerin 32'sinin IgG bilgisine ulaşamadı ulaşılanların %99,4'ü pozitif çıkmıştır ve gruplar arasında donör CMV IgG pozitifliği açısından anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=1,000$ ) (Tablo 4.3).

**Tablo 4.3.** Çalışmaya dahil edilenlerde CMV serolojisinin gruplara göre karşılaştırılması

|                       |         | Toplam<br>(n=196) |      | CMV pozitif<br>(n=98) |       | CMV negatif<br>(n=98) |       | p*    |
|-----------------------|---------|-------------------|------|-----------------------|-------|-----------------------|-------|-------|
|                       |         | Sayı              | %    | Sayı                  | %     | Sayı                  | %     |       |
| <b>CMV serolojisi</b> | D+/H+   | 159               | 97,0 | 81                    | 50,9  | 78                    | 49,1  | 0,120 |
|                       | D+/H-   | 4                 | 2,4  | 0                     | ,0    | 4                     | 100,0 |       |
|                       | D-/H+   | 1                 | ,6   | 1                     | 100,0 | 0                     | ,0    |       |
| <b>Hasta CMV IgM</b>  | Pozitif | 20                | 10,5 | 13                    | 65,0  | 7                     | 35,0  | 0,149 |
|                       | Negatif | 171               | 89,5 | 82                    | 48,0  | 89                    | 52,0  |       |
| <b>Hasta CMV IgG</b>  | Pozitif | 192               | 98,0 | 98                    | 51,0  | 94                    | 49,0  | 0,121 |
|                       | Negatif | 4                 | 2,0  | 0                     | ,0    | 4                     | 100,0 |       |
| <b>Donör CMV IgG</b>  | Pozitif | 163               | 99,4 | 81                    | 49,7  | 82                    | 50,3  | 1,000 |
|                       | Negatif | 1                 | ,6   | 1                     | 100,0 | 0                     | ,0    |       |

\*Kikare analizi uygulanmıştır. Satır yüzdesi kullanılmıştır. D+: Donör Pozitif, D-: Donör Negatif, H+: Alıcı Pozitif, H-: Alıcı Negatif

Olguların %56,1'inde MAC ve %43,9'unda RIC/NMA hazırlık rejimi uygulandı. Hem MAC hem de RIC/NMA protokolü uygulananların %50'sinde CMV enfeksiyonu görülmüş olup aralarında anlamlı farklılık tespit edilmedi ( $p=1,000$ ). TVI/CY uygulananlarda CMV enfeksiyonu görülme oranı (%100) TVI/CY uygulanmayanlarda CMV enfeksiyonu görülme oranından (%47,3) anlamlı şekilde yüksek bulundu ( $p=0,001$ ). GVHH profilaksisi için hazırlık rejiminde ATG kullanımı arasında CMV enfeksiyonu varlığı açısından anlamlı bir fark görülmedi ( $p=0,886$ ). Çalışmamızda nakil öncesi nüks 15 hastada (%7,7) görüldü. Nakil öncesi nüks olanların %46,7'sinde nüks olmayanların ise %50,3'ünde CMV enfeksiyonu görülmüş olup aralarında anlamlı farklılık tespit edilmedi ( $p=0,788$ ). Çalışmamızda nakil sonrası nüks 23 hastada (%11,7) görüldü. Nakil sonrası nüks olanlarda CMV enfeksiyonu görülme oranı (%21,7) nüks olmayanlarda CMV enfeksiyonu görülme oranından (%53,8) anlamlı şekilde düşük bulundu ( $p=0,004$ ) (Tablo 4.4).

**Tablo 4.4.** Çalışmaya dahil edilenlerde nakil protokolünün gruplara göre karşılaştırılması

|                           |         | Toplam<br>(n=196) |      | CMV pozitif<br>(n=98) |       | CMV negatif<br>(n=98) |      | p*           |
|---------------------------|---------|-------------------|------|-----------------------|-------|-----------------------|------|--------------|
|                           |         | Sayı              | %    | Sayı                  | %     | Sayı                  | %    |              |
| <b>Hazırlık rejimi</b>    | MAC     | 110               | 56,1 | 55                    | 50,0  | 55                    | 50,0 | 1,000        |
|                           | RIC/NMA | 86                | 43,9 | 43                    | 50,0  | 43                    | 50,0 |              |
| <b>TVI/CY</b>             | Evet    | 10                | 5,1  | 10                    | 100,0 | 0                     | ,0   | <b>0,001</b> |
|                           | Hayır   | 186               | 94,9 | 88                    | 47,3  | 98                    | 52,7 |              |
| <b>ATG</b>                | Evet    | 95                | 48,5 | 48                    | 50,5  | 47                    | 49,5 | 0,886        |
|                           | Hayır   | 101               | 51,5 | 50                    | 49,5  | 51                    | 50,5 |              |
| <b>Nakil öncesi nüks</b>  | Evet    | 15                | 7,7  | 7                     | 46,7  | 8                     | 53,3 | 0,788        |
|                           | Hayır   | 181               | 92,3 | 91                    | 50,3  | 90                    | 49,7 |              |
| <b>Nakil sonrası nüks</b> | Evet    | 23                | 11,7 | 5                     | 21,7  | 18                    | 78,3 | <b>0,004</b> |
|                           | Hayır   | 173               | 88,3 | 93                    | 53,8  | 80                    | 46,2 |              |

\*Kikare analizi uygulanmıştır. Satır yüzdesi kullanılmıştır. TVI: Toplam Vücut Işınlaması, ATG: Anti Timosit Globulin, RIC: İndirgenmiş Yoğunlukta Hazırlık Rejimi, MAC: Myelo Ablatif Hazırlık Rejimi, CY: Siklofosfamid

Hastaların %7,1'i nakil öncesi 6 ayda kemoterapi almamış iken %59,7'si RI, %15,3'ü HYPER CVAD, %7,1'i FLAGYDA ve %10,7'si diğer ilaçları aldı. Gruplar arasında kemoterapi ilaçları açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,177). VOH gelişenlerin %45,5'inde VOH gelişmeyenlerin ise %51,3'ünde CMV pozitifliği görülmüş iken aralarında anlamlı farklılık görülmedi (p=0,493). VOH profilaksisi defibrotid alanlarda CMV gelişme oranı (%65,7) profilaksiyi almayanlarda CMV gelişme oranından (%46,6) anlamlı şekilde yüksek bulundu (p=0,040). Hastaların %74,5'ine indüksiyon kemoterapisi sırasında posakonazol profilaksisi yapılmış olup posakonazol kullanma durumu arasında CMV görülme açısından anlamlı farklılık görülmedi (p=1,000). Hastaların %77,6'sına preengratman döneminde antibiyotik kullanılmış olup antibiyotik kullanılma durumu arasında CMV görülme açısından anlamlı farklılık görülmedi (p=0,732) (Tablo 4.5).

**Tablo 4.5.** Çalışmaya dahil edilenlerde Nakil öncesi kemoterapi, profilaksiler ve komplikasyonların gruplara göre karşılaştırılması

|                                            |           | Toplam (n=196) |      | CMV pozitif<br>(n=98) |      | CMV negatif<br>(n=98) |      | p*    |
|--------------------------------------------|-----------|----------------|------|-----------------------|------|-----------------------|------|-------|
|                                            |           | Sayı           | %    | Sayı                  | %    | Sayı                  | %    |       |
| Nakil Öncesi Son Altı<br>Aydaki Kemoterapi | Almadı    | 14             | 7,1  | 4                     | 28,6 | 10                    | 71,4 | 0,177 |
|                                            | Rİ        | 117            | 59,7 | 55                    | 47,0 | 62                    | 53,0 |       |
|                                            | HYPER     | 30             | 15,3 | 19                    | 63,3 | 11                    | 36,7 |       |
|                                            | CVAD      |                |      |                       |      |                       |      |       |
|                                            | FLAGYDA   | 14             | 7,1  | 7                     | 50,0 | 7                     | 50,0 |       |
|                                            | Diğerleri | 21             | 10,7 | 13                    | 61,9 | 8                     | 38,1 |       |
| VOH                                        | Evet      | 44             | 22,4 | 20                    | 45,5 | 24                    | 54,5 | 0,493 |
|                                            | Hayır     | 152            | 77,6 | 78                    | 51,3 | 74                    | 48,7 |       |
| VOH Profilaksisi                           | Evet      | 35             | 17,9 | 23                    | 65,7 | 12                    | 34,3 | 0,040 |
| Defibrotid                                 | Hayır     | 161            | 82,1 | 75                    | 46,6 | 86                    | 53,4 |       |
| İndüksiyon KT Sırasında                    | Evet      | 146            | 74,5 | 73                    | 50,0 | 73                    | 50,0 | 1,000 |
| Posakonazol Profilaksisi                   | Hayır     | 50             | 25,5 | 25                    | 50,0 | 25                    | 50,0 |       |
| Preengratman Dönemde                       | Evet      | 152            | 77,6 | 75                    | 49,3 | 77                    | 50,7 | 0,732 |
| Antibiyotik Kullanımı                      | Hayır     | 44             | 22,4 | 23                    | 52,3 | 21                    | 47,7 |       |

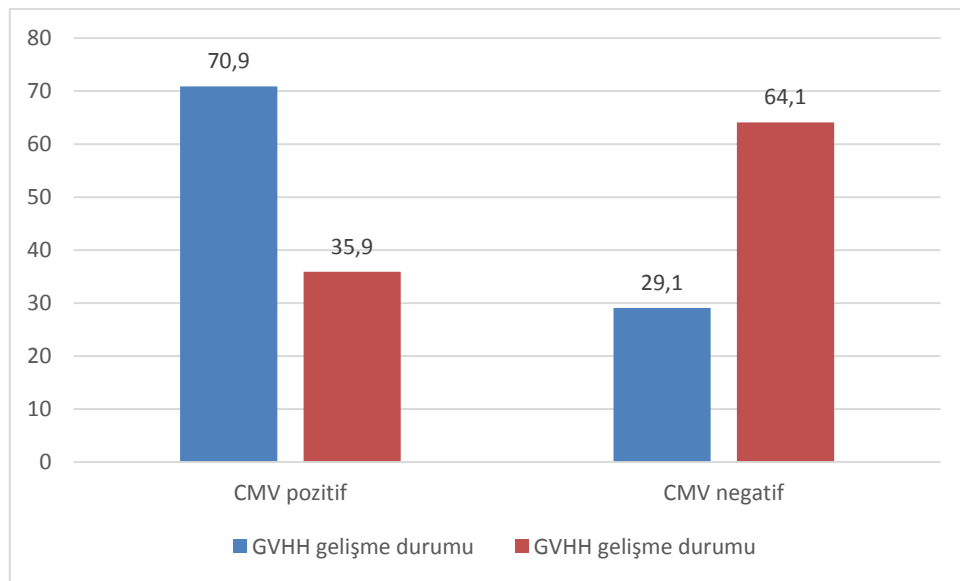
\*Kikare analizi uygulanmıştır. Satır yüzdesi kullanılmıştır. TVI: Toplam Vücut Işınlaması, ATG: Anti Timosit Globulin, VOH: Venookluzif Hastalık, RIC: İndirgenmiş Yoğunlukta Hazırlık Rejimi, MAC: Myelo Ablatif, KT: Kemoterapi, Rİ: Idarubisin+Sitarabin, HYPERCVAD: Sitarabin+Siklofosamid +Mesna+Adriamisin+Vinkristin+Dexametazon, FLAG-IDA:Fludarabin+Starabin+Idarubisin

Tüm hastalar GVHH profilaksisi olarak (metotreksat 10 mg/m<sup>2</sup>, siklosporin 300 mg/gün) almış olduğu için istatistiksel olarak değerlendirilmedi. AHKHT hastalarının %40,3'ünde GVHH izlendi. GVHH gelişenlerde CMV görülme oranı (%70,9) GVHH gelişmeyenlerde CMV görülme oranından (%35,9) anlamlı şekilde yüksek bulundu (p<0,001). Olguların %64,6'sında aGVHH ve %35,4'ünde cGVHH gelişmiştir. Akut GVHH gelişenlerde CMV görülme oranı (%78,4) cGVHH gelişenlerde CMV görülme oranından (%57,1) anlamlı şekilde yüksek bulundu (p=0,046) (Tablo 4.6).

**Tablo 4.6.** Çalışmaya dahil edilenlerde GVHH durumunun gruplara göre karşılaştırılması

|                                        |              | Toplam<br>(n=196) |      | CMV pozitif<br>(n=98) |      | CMV negatif<br>(n=98) |       | p*     |
|----------------------------------------|--------------|-------------------|------|-----------------------|------|-----------------------|-------|--------|
|                                        |              | Sayı              | %    | Sayı                  | %    | Sayı                  | %     |        |
| <b>GVHH gelişme durumu</b>             | Evet         | 79                | 40,3 | 56                    | 70,9 | 23                    | 29,1  | <0,001 |
|                                        | Hayır        | 117               | 59,7 | 42                    | 35,9 | 75                    | 64,1  |        |
| <b>GVHH gelişme dönemi</b>             | Akut         | 51                | 64,6 | 40                    | 78,4 | 11                    | 21,6  | 0,046  |
|                                        | Kronik       | 28                | 35,4 | 16                    | 57,1 | 12                    | 42,9  |        |
| <b>GVHH tipi</b>                       | KC           | 42                | 53,2 | 32                    | 76,2 | 10                    | 23,8  | 0,563  |
|                                        | CİLT         | 21                | 26,6 | 12                    | 57,1 | 9                     | 42,9  |        |
|                                        | KC+CİLT      | 6                 | 7,6  | 5                     | 83,3 | 1                     | 16,7  |        |
|                                        | GIS          | 7                 | 8,9  | 5                     | 71,4 | 2                     | 28,6  |        |
|                                        | CİLT+GIS     | 3                 | 3,8  | 2                     | 66,7 | 1                     | 33,3  |        |
|                                        | CyA+PRD      | 57                | 72,2 | 42                    | 73,7 | 15                    | 26,3  |        |
| <b>GVHH tedavisi</b>                   | PRD+MMF      | 14                | 17,7 | 8                     | 57,1 | 6                     | 42,9  | 0,208  |
|                                        | PRD+MMF+ECP  | 7                 | 8,9  | 6                     | 85,7 | 1                     | 14,3  |        |
|                                        | CyA+PRD+ECP  | 1                 | 1,3  | 0                     | ,0   | 1                     | 100,0 |        |
|                                        | Almadı       | 183               | 93,4 | 94                    | 51,4 | 89                    | 48,6  |        |
| <b>GVHH Tedavi Kinaz İnhibitörleri</b> | İmatinib     | 1                 | ,5   | 0                     | ,0   | 1                     | 100,0 | 0,224  |
|                                        | İbrutinib    | 3                 | 1,5  | 2                     | 66,7 | 1                     | 33,3  |        |
|                                        | Ruksolutinib | 9                 | 4,6  | 2                     | 22,2 | 7                     | 77,8  |        |

\*Kikare analizi uygulanmıştır. Satır yüzdesi kullanılmıştır. GVHH: Graft Versus Host Hastalığı, MTX: Methotreksat, CyA: Siklosporin, KC: Karaciğer, GIS: Gastro İntestinal Sistem, PRD: Steroid, MMF: Mikofenolat Mofetil, ECP: Ekstrakorporal Plazmaferez,



**Şekil 4.2.** GVHH gelişme durumuna göre CMV pozitifliğinin karşılaştırılması

Komorbidite varlığı (p=0,661) ve HCT-CI (p=0,121) indeksi arasında CMV varlığı açısından anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4.7).

**Tablo 4.7.** Çalışmaya dahil edilenlerde komorbidite ve HCT-CI durumunun gruplara göre karşılaştırılması

|                    |       | Toplam<br>(n=196) |      | CMV pozitif<br>(n=98) |      | CMV negatif<br>(n=98) |      | p*    |
|--------------------|-------|-------------------|------|-----------------------|------|-----------------------|------|-------|
|                    |       | Sayı              | %    | Sayı                  | %    | Sayı                  | %    |       |
| <b>Komorbidite</b> | Evet  | 77                | 39,3 | 40                    | 51,9 | 37                    | 48,1 | 0,661 |
|                    | Hayır | 119               | 60,7 | 58                    | 48,7 | 61                    | 51,3 |       |
| <b>HCT-CI</b>      | 0     | 119               | 60,7 | 58                    | 48,7 | 61                    | 51,3 | 0,121 |
|                    | 1     | 35                | 17,9 | 23                    | 65,7 | 12                    | 34,3 |       |
|                    | 2     | 28                | 14,3 | 10                    | 35,7 | 18                    | 64,3 |       |
|                    | 3     | 14                | 7,1  | 7                     | 50,0 | 7                     | 50,0 |       |

\*Kikare analizi uygulanmıştır. Satır yüzdesi kullanılmıştır. HCT-CI: Hematopoetik Hücre Transplantasyonuna Özgü Komorbidite İndeksi

CMV pozitif olanların BMI değeri CMV negatif olanların değerinden anlamlı şekilde yüksek bulundu (p=0,035). Nakil öncesi remisyonu değerlendirmek ve nakil uygunluk kriterini belirlemek için bakılan CD4 ve CD8 sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırasıyla p=0,524, p=0,316). Gruplar arasında diğer parametreler açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05) (Tablo 4.8).

**Tablo 4.8.** Çalışmaya dahil edilenlerde gruplara göre laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

|                     | Toplam (n=196)     | CMV pozitif<br>(n=98) | CMV negatif (n=98) | p*           |
|---------------------|--------------------|-----------------------|--------------------|--------------|
|                     | Ortanca (min-maks) | Ortanca (min-maks)    | Ortanca (min-maks) |              |
| <b>BMI</b>          | 25,5 (14,0-328,0)  | 26,0 (14,0-328,0)     | 25,0 (16,0-33,0)   | <b>0,035</b> |
| <b>Donör CMVIGG</b> | 248,6 (,0-255,0)   | 233,5 (,0-255,0)      | 250,0 (,0-250,0)   | 0,443        |
| <b>Hasta CMVIGG</b> | 250,0 (,0-250,0)   | 245,5 (70,6-250,0)    | 250,0 (,0-250,0)   | 0,810        |
| <b>CD34</b>         | 6,6 (3,9-43,0)     | 7,0 (4,0-19,4)        | 6,0 (3,9-43,0)     | 0,084        |
| <b>CD4</b>          | 7,2 (,0-93,1)      | 6,7 (,0-91,0)         | 8,9 (,0-93,1)      | 0,524        |
| <b>CD8</b>          | 3,0 (,3-85,0)      | 4,1 (,5-85,0)         | 2,3 (,3-71,0)      | 0,316        |
| <b>CD4/CD8</b>      | 1,1 (,0-56,9)      | ,8 (,0-56,9)          | 2,7 (,0-56,4)      | 0,106        |

\*Mann Whitney U analizi uygulanmıştır.

CMV pozitif olanların nötrofil engraftman süresi (p=0,011) ve platelet engraftman süresi (p=0,041) CMV negatif olanların süresinden anlamlı şekilde yüksek

bulundu. Gruplar arasında engraftman günü tespit edilen lenfosit sayısı açısından anlamlı farklılık görülmedi ( $p=0,119$ ) (Tablo 4.9).

**Tablo 4.9.** Çalışmaya dahil edilenlerde gruplara göre engraftman laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

|                                   | <b>Toplam (n=196)</b> | <b>CMV pozitif (n=98)</b> | <b>CMV negatif (n=98)</b> | <b>p *</b>   |
|-----------------------------------|-----------------------|---------------------------|---------------------------|--------------|
|                                   | Ortanca (min-maks)    | Ortanca (min-maks)        | Ortanca (min-maks)        |              |
| <b>Nötrofil</b>                   | 17,0 (,0-90,0)        | 18,0 (10,0-44,0)          | 17,0 (,0-90,0)            | <b>0,011</b> |
| <b>Engraftman Süresi</b>          |                       |                           |                           |              |
| <b>Platelet Engraftman Süresi</b> | 18,0 (3,0-90,0)       | 18,0 (11,0-50,0)          | 18,0 (3,0-90,0)           | <b>0,041</b> |
| <b>Lenfosit Sayısı</b>            | 310,0 (,0-3270,0)     | 365,0 (,0-2140,0)         | 280,0 (,0-3270,0)         | 0,119        |

\*Mann Whitney U analizi uygulanmıştır.

CMV pozitif olanların CyA düzeyi CMV negatif olanların düzeyinden anlamlı şekilde yüksek bulundu ( $p=0,006$ ). Lenfosit sayısı 500 altı olanlarda CMV enfeksiyonu görülme oranı (%59,5) lenfosit sayısı 500 üzeri olanlarda CMV görülme oranından (%42,9) anlamlı şekilde yüksek bulundu ( $p=0,021$ ). Gruplar arasında ilk CMV DNA tespiti ile eş zamanlı bakılan diğer parametreler açısından anlamlı farklılık görülmedi ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.10).

**Tablo 4.10.** Çalışmaya dahil edilenlerde gruplara göre CMV enfeksiyonu sırasındaki laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

|                            | <b>Toplam (n=196)</b>         | <b>CMV pozitif (n=98)</b> | <b>CMV negatif (n=98)</b> | <b>p *</b>      |
|----------------------------|-------------------------------|---------------------------|---------------------------|-----------------|
|                            | Ortanca (min-maks)            | Ortanca (min-maks)        | Ortanca (min-maks)        |                 |
| <b>LDH</b>                 | 288,5 (92,0-6000,0)           | 274,5 (107,0-3358,0)      | 300,5 (92,0-6000,0)       | 0,062           |
| <b>CyA</b>                 | 202,5 (,0-8958,0)             | 250,8 (,0-8958,0)         | 181,9 (,0-877,0)          | <b>0,006</b>    |
| <b>Platelet</b>            | 59000,0 (372,0-369000,0)      | 48500,0 (4000,0-282000,0) | 71500,0 (372,0-369000,0)  | 0,071           |
| <b>Nötrofil</b>            | 2445,0 (,0-25050,0)           | 2170,0 (,0-16190,0)       | 2665,0 (,0-25050,0)       | 0,835           |
| <b>Lenfosit</b>            | 700,0 (,0-25550,0)            | 485,0 (,0-4610,0)         | 885,0 (,0-25550,0)        | 0,165           |
| <b>Lenfosit kategorisi</b> | <500 84 42,9<br>>500 112 57,1 | 50 59,5<br>48 42,9        | 34 40,5<br>64 57,1        | <b>0,021 **</b> |

\*Mann Whitney U analizi, \*\* Kikare analizi uygulanmıştır. CyA:Siklosporin

Transfüzyon maddelerini alma durumu arasında CMV varlığı açısından anlamlı farklılık görülmedi ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.11).

**Tablo 4.11.** Çalışmaya dahil edilenlerde kan transfüzyonu alma durumunun gruplara göre karşılaştırılması

|                         |       | Toplam<br>(n=196) |      | CMV pozitif<br>(n=98) |      | CMV negatif<br>(n=98) |      | p*    |
|-------------------------|-------|-------------------|------|-----------------------|------|-----------------------|------|-------|
|                         |       | Sayı              | %    | Sayı                  | %    | Sayı                  | %    |       |
| <b>Eritrosit</b>        | Evet  | 187               | 95,4 | 92                    | 49,2 | 95                    | 50,8 | 0,497 |
|                         | Hayır | 9                 | 4,6  | 6                     | 66,7 | 3                     | 33,3 |       |
| <b>Süspansiyonu</b>     | Evet  | 190               | 96,9 | 94                    | 49,5 | 96                    | 50,5 | 0,683 |
|                         | Hayır | 6                 | 3,1  | 4                     | 66,7 | 2                     | 33,3 |       |
| <b>Trombosit Aferez</b> | Evet  | 86                | 43,9 | 41                    | 47,7 | 45                    | 52,3 | 0,565 |
|                         | Hayır | 110               | 56,1 | 57                    | 51,8 | 53                    | 48,2 |       |
| <b>TDP</b>              | Evet  | 18                | 9,2  | 7                     | 38,9 | 11                    | 61,1 | 0,323 |
|                         | Hayır | 178               | 90,8 | 91                    | 51,1 | 87                    | 48,9 |       |

\*Kikare analizi uygulanmıştır. Satır yüzdesi kullanılmıştır.

Gruplar arasında transfüzyon değerleri açısından anlamlı farklılık görülmedi ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.12).

**Tablo 4.12.** Çalışmaya dahil edilenlerde gruplara göre kan transfüzyonu değerlerinin karşılaştırılması

|                         | Toplam (n=196)     | CMV pozitif<br>(n=98) | CMV negatif (n=98) | p*    |
|-------------------------|--------------------|-----------------------|--------------------|-------|
|                         | Ortanca (min-maks) | Ortanca (min-maks)    | Ortanca (min-maks) |       |
| <b>Eritrosit</b>        | 10,0 (1,0-55,0)    | 10,0 (1,0-55,0)       | 10,0 (1,0-33,0)    | 0,754 |
| <b>Süspansiyonu</b>     | 10,0 (1,0-55,0)    | 10,0 (1,0-55,0)       | 10,0 (1,0-33,0)    |       |
| <b>Trombosit Aferez</b> | 13,0 (1,0-72,0)    | 15,0 (1,0-66,0)       | 13,0 (1,0-72,0)    | 0,944 |
| <b>TDP</b>              | 6,0 (1,0-75,0)     | 6,0 (2,0-42,0)        | 6,0 (1,0-75,0)     | 0,735 |
| <b>Kriyopresipitat</b>  | 10,5 (3,0-120,0)   | 7,0 (4,0-60,0)        | 11,0 (3,0-120,0)   | 0,596 |

\*Mann Whitney U analizi uygulanmıştır.

BK virüs pozitif olup sidofvir başlanan hemorajik sistitli hastalarda diğer gruplara göre anlamlı şekilde daha fazla CMV enfeksiyonu saptandı ( $p=0,008$ ). Herpes ( $p=0,248$ ) ve HBV ( $p=0,850$ ) varlığı arasında CMV görülme açısından anlamlı farklılık görülmedi (Tablo 4.13).

**Tablo 4.13.** Çalışmaya dahil edilenlerde viral birlikteliklerinin gruplara göre karşılaştırılması

|                            |                 | Toplam (n=196) |      | CMV pozitif<br>(n=98) |       | CMV negatif<br>(n=98) |       | p *          |
|----------------------------|-----------------|----------------|------|-----------------------|-------|-----------------------|-------|--------------|
|                            |                 | Sayı           | %    | Sayı                  | %     | Sayı                  | %     |              |
| <b>BK VİRÜS</b>            | (+)SİDOFOVİR +  | 16             | 8,7  | 14                    | 87,5  | 2                     | 12,5  | <b>0,008</b> |
|                            | Negatif         | 110            | 60,1 | 53                    | 48,2  | 57                    | 51,8  |              |
|                            | (+)SİDOFOVİR -  | 57             | 31,1 | 26                    | 45,6  | 31                    | 54,4  |              |
| <b>HERPES<br/>VİRÜSLER</b> | EBV             | 6              | 6,0  | 3                     | 50,0  | 3                     | 50,0  | <b>0,248</b> |
|                            | HSV             | 40             | 40,0 | 18                    | 45,0  | 22                    | 55,0  |              |
|                            | VZV             | 1              | 1,0  | 1                     | 100,0 | 0                     | ,0    |              |
|                            | EBV+HSV         | 10             | 10,0 | 8                     | 80,0  | 2                     | 20,0  |              |
|                            | EBV+VZV         | 1              | 1,0  | 1                     | 100,0 | 0                     | ,0    |              |
|                            | NEGATİF         | 42             | 42,0 | 25                    | 59,5  | 17                    | 40,5  |              |
|                            | TOTAL+TDF       | 45             | 23,0 | 25                    | 55,6  | 20                    | 44,4  |              |
|                            | TOTAL+ENT.      | 10             | 5,1  | 3                     | 30,0  | 7                     | 70,0  |              |
| <b>HBV</b>                 | TOTAL+TAF       | 1              | ,5   | 0                     | ,0    | 1                     | 100,0 | <b>0,850</b> |
|                            | Aşı ile bağışık | 83             | 42,3 | 43                    | 51,8  | 40                    | 48,2  |              |
|                            | Kr. TDF TED.    | 2              | 1,0  | 1                     | 50,0  | 1                     | 50,0  |              |
|                            | Kr. TAF TED.    | 2              | 1,0  | 23                    | 46,0  | 27                    | 54,0  |              |
|                            | Duyarlı         | 50             | 25,5 | 1                     | 50,0  | 1                     | 50,0  |              |
|                            | Hbs Ag+ TDF     | 2              | 1,0  | 1                     | 100,0 | 0                     | ,0    |              |
|                            | Hbs Ag+ Ent.    | 1              | ,5   | 1                     | 50,0  | 1                     | 50,0  |              |

\*Kikare analizi uygulanmıştır. Satır yüzdesi kullanılmıştır. BK: Polyomavirüs Hominis tip 1, HSV: Herpes Simpleks Virüs, EBV: Epstein-Barr Virüs, VZV: Varisella Zoster Virüsü, TOTAL + TDF: Anti Hbc IgG Pozitif Tenofovir Disoproksil Fumarat Profilaksisi Alanlar, TOTAL+ENT: Anti Hbc IgG Pozitif Entakavir Profilaksisi Alanlar, TOTAL+TAF: Anti Hbc IgG Pozitif Tenofovir Alefenamit Profilaksisi Alanlar, Kr. TDF TED: Kronik HBV Tenofovir Disoproksil Fumarat Tedavisi Alanlar, Kr. TAF TED: Kronik HBV Tenofovir Alefenamit Tedavisi Alanlar, Duyarlı: Anti Hbc IgG negatif, antiHBs ve HBsag negatif.

GVHH gelişme durumu (p=0,753), GVHH gelişme dönemi (p=0,395), hazırlık rejimi (p=0,751), TVI/CY (p=0,312) ve ATG (p=0,374) varlığı arasında CMV'nin erken ya da geç olması durumu açısından anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4.14).

**Tablo 4.14.** Geç ve Erken CMV Enfeksiyonu Risk Faktörleri (1)

|                            |        | CMV pozitif<br>(n=98) |      | Erken CMV<br>(n=87) |      | Geç CMV<br>(n=11) |      | p*    |
|----------------------------|--------|-----------------------|------|---------------------|------|-------------------|------|-------|
|                            |        | Sayı                  | %    | Sayı                | %    | Sayı              | %    |       |
| <b>GVHH gelişme durumu</b> | Evet   | 56                    | 57,1 | 49                  | 87,5 | 7                 | 12,5 | 0,753 |
|                            | Hayır  | 42                    | 42,9 | 38                  | 90,5 | 4                 | 9,5  |       |
| <b>GVHH gelişme dönemi</b> | Akut   | 40                    | 71,4 | 36                  | 90,0 | 4                 | 10,0 | 0,395 |
|                            | Kronik | 16                    | 28,6 | 13                  | 81,3 | 3                 | 18,8 |       |
| <b>Hazırlık rejimi</b>     | MAC    | 55                    | 56,1 | 48                  | 87,3 | 7                 | 12,7 | 0,751 |
|                            | RIC    | 43                    | 43,9 | 39                  | 90,7 | 4                 | 9,3  |       |
| <b>TVI/CY</b>              | Evet   | 10                    | 10,2 | 8                   | 80,0 | 2                 | 20,0 | 0,312 |
|                            | Hayır  | 88                    | 89,8 | 79                  | 89,8 | 9                 | 10,2 |       |
| <b>ATG</b>                 | Evet   | 48                    | 49,0 | 44                  | 91,7 | 4                 | 8,3  | 0,374 |
|                            | Hayır  | 50                    | 51,0 | 43                  | 86,0 | 7                 | 14,0 |       |

\*Kikare analizi uygulanmıştır. Satır yüzdesi kullanılmıştır. TVI: Toplam Vücut Işınlaması, ATG: Anti Timosit Globulin, İYHR: İndirgenmiş Yoğunlukta Hazırlık Rejimi, MA: Myelo Ablatif, GVHH: Graft Versus Host Hastalığı

İlk saptanan CMV PZR değeri arasında CMV zamanı açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0,320). CMV zamanı arasında diğer parametreler açısından anlamlı farklılık görülmedi (p>0,05) (Tablo 4.15).

**Tablo 4.15.** Geç ve Erken CMV Enfeksiyonu Risk Faktörleri (2)

|                                   |          | CMV pozitif<br>(n=98) |      | Erken CMV<br>(n=87) |      | Geç CMV (n=11)      |      | p*      |
|-----------------------------------|----------|-----------------------|------|---------------------|------|---------------------|------|---------|
|                                   |          | Sayı                  | %    | Sayı                | %    | Sayı                | %    |         |
| <b>CMV PZR değeri</b>             | <500     | 37                    | 37,8 | 34                  | 91,9 | 3                   | 8,1  | 0,320   |
|                                   | 500-1000 | 8                     | 8,2  | 6                   | 75,0 | 2                   | 25,0 |         |
|                                   | >1000    | 53                    | 54,1 | 47                  | 88,7 | 6                   | 11,3 |         |
| <b>Nötrofil Engraftman Süresi</b> |          | 18,0 (10,0-44,0)      |      | 18,0 (10,0-44,0)    |      | 17,0 (13,0-24,0)    |      | 0,346** |
| <b>Platelet Engraftman Süresi</b> |          | 18,0 (11,0-50,0)      |      | 18,0 (11,0-50,0)    |      | 15,0 (13,0-24,0)    |      | 0,075** |
| <b>Lenfosit Sayısı</b>            |          | 365,0 (,0-2140,0)     |      | 360,0 (,0-2140,0)   |      | 370,0 (20,0-1270,0) |      | 0,946** |
| <b>CD4</b>                        |          | 6,7 (,0-91,0)         |      | 7,2 (,0-91,0)       |      | 6,1 (,3-85,0)       |      | 0,895** |
| <b>CD8</b>                        |          | 4,1 (,5-85,0)         |      | 4,2 (,5-85,0)       |      | 2,8 (1,7-27,0)      |      | 0,965** |
| <b>CD4/CD8</b>                    |          | ,8 (,0-56,9)          |      | ,7 (,0-56,9)        |      | 3,1 (,1-3,6)        |      | 0,792** |

\*Kikare analizi \*\*Mann Whitney U analizi uygulanmıştır. Satır yüzdesi kullanılmıştır.

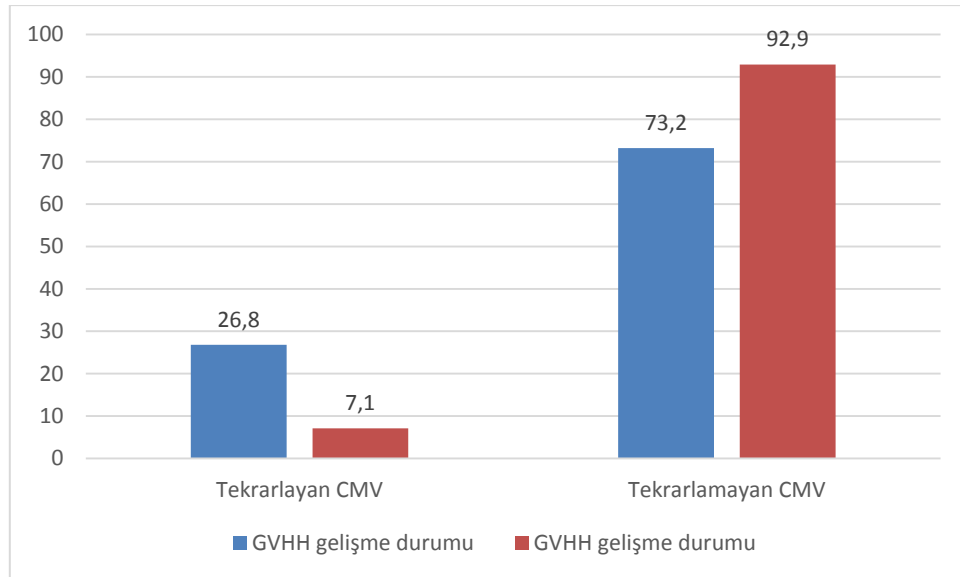
GVHH gelişenlerde tekrarlayan CMV görülme oranı (%26,8) GVHH gelişmeyenlerde tekrarlayan CMV görülme oranından (%7,1) anlamlı şekilde yüksek

bulundu ( $p=0,013$ ). GVHH gelişme dönemi ( $p=0,321$ ), hazırlık rejimi ( $p=0,957$ ), TVI/CY ( $p=1,000$ ) ve ATG ( $p=0,924$ ) varlığı arasında CMV'nin tekrarlamaya durumu açısından anlamlı farklılık görülmedi (Tablo 4.16, Şekil 4.3).

**Tablo 4.16.** Tekrarlayan ve tekrarlamayan CMV Enfeksiyonu Risk Faktörleri (1)

|                            |         | CMV pozitif (n=98) |      | Tekrarlayan CMV (n=18) |      | Tekrarlamayan CMV (n=80) |      | p*           |
|----------------------------|---------|--------------------|------|------------------------|------|--------------------------|------|--------------|
|                            |         | Sayı               | %    | Sayı                   | %    | Sayı                     | %    |              |
| <b>GVHH gelişme durumu</b> | Evet    | 56                 | 57,1 | 15                     | 26,8 | 41                       | 73,2 | <b>0,013</b> |
|                            | Hayır   | 42                 | 42,9 | 3                      | 7,1  | 39                       | 92,9 |              |
| <b>GVHH gelişme dönemi</b> | Akut    | 40                 | 71,4 | 9                      | 22,5 | 31                       | 77,5 | 0,321        |
|                            | Kronik  | 16                 | 28,6 | 6                      | 37,5 | 10                       | 62,5 |              |
| <b>Hazırlık rejimi</b>     | MAC     | 55                 | 56,1 | 10                     | 18,2 | 45                       | 81,8 | 0,957        |
|                            | RIC/NMA | 43                 | 43,9 | 8                      | 18,6 | 35                       | 81,4 |              |
| <b>TVI/CY</b>              | Evet    | 10                 | 10,2 | 2                      | 20,0 | 8                        | 80,0 | 1,000        |
|                            | Hayır   | 88                 | 89,8 | 16                     | 18,2 | 72                       | 81,8 |              |
| <b>ATG</b>                 | Evet    | 48                 | 49,0 | 9                      | 18,8 | 39                       | 81,3 | 0,924        |
|                            | Hayır   | 50                 | 51,0 | 9                      | 18,0 | 41                       | 82,0 |              |

\*Kikare analizi uygulanmıştır. Satır yüzdesi kullanılmıştır. TVI: Toplam Vücut Işınlaması, ATG: Anti Timosit Globulin, RIC: İndirgenmiş Yoğunlukta Hazırlık Rejimi, MAC: Myelo Ablatif, GVHH: Graft Versus Host Hastalığı



**Şekil 4.3.** GVHH gelişme durumuna göre CMV tekrarlamaya durumunun karşılaştırılması

CMV PZR değeri arasında CMV tekrarlamaya durumu açısından anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,318$ ). CMV zamanı arasında diğer parametreler açısından anlamlı farklılık görülmedi ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.17).

**Tablo 4.17.** Tekrarlayan ve tekrarlamayan CMV Enfeksiyonu Risk Faktörleri (2)

|                            |          | CMV pozitif (n=98) |      | Tekrarlayan<br>CMV (n=18) |      | Tekrarlamayan<br>CMV (n=80) |      | p *     |
|----------------------------|----------|--------------------|------|---------------------------|------|-----------------------------|------|---------|
|                            |          | Sayı               | %    | Sayı                      | %    | Sayı                        | %    |         |
| CMV PCR değeri             | <500     | 37                 | 37,8 | 4                         | 10,8 | 33                          | 89,2 | 0,318   |
|                            | 500-1000 | 8                  | 8,2  | 2                         | 25,0 | 6                           | 75,0 |         |
|                            | >1000    | 53                 | 54,1 | 12                        | 22,6 | 41                          | 77,4 |         |
| Nötrofil Engraftman Süresi |          | 18,0 (10,0-44,0)   |      | 18,0 (10,0-27,0)          |      | 17,5 (11,0-44,0)            |      | 0,912** |
| Platelet Engraftman Süresi |          | 18,0 (11,0-50,0)   |      | 18,0 (12,0-30,0)          |      | 18,0 (11,0-50,0)            |      | 0,996** |
| Lenfosit Sayısı            |          | 365,0 (,0-2140,0)  |      | 375,0 (,0-1650,0)         |      | 360,0 (,0-2140,0)           |      | 0,572** |
| CD4                        |          | 6,7 (,0-91,0)      |      | 5,9 (,3-91,0)             |      | 6,7 (,0-85,0)               |      | 0,917** |
| CD8                        |          | 4,1 (,5-85,0)      |      | 4,1 (1,2-50,6)            |      | 4,1 (,5-85,0)               |      | 0,893** |
| CD4/CD8                    |          | ,8 (,0-56,9)       |      | ,6 (1-56,9)               |      | ,8 (,0-41,3)                |      | 0,870** |

\* Kikare analizi \*\* Mann Whitney U analizi uygulanmıştır. Satır yüzdesi kullanılmıştır.

## 5. TARTIŞMA

Hematopoetik kök hücre transplantasyonu geçiren hastalarda enfeksiyonlara klinik yaklaşım, temel nakil tekniklerinin, klinik sendromların, nakilden sonra farklı zamanlarda konak savunma kusurlarının, bireysel enfeksiyonların doğal öyküsünün ve nakil sonrası immün sisteminin yeniden yapılandırılmasının altında yatan mekanizmaların anlaşılmasını içerir. Genel olarak, HKHT sonrası bakteriyel, viral, fungal ve paraziter enfeksiyonlar için enfeksiyöz riskler, nakil öncesi maruz kalma geçmişine (viral serostatus), naklin otolog veya allojenik bir donör kaynağından olup olmadığına, hazırlık rejiminin yoğunluğuna ve içeriğine bağlıdır.

Otolog ve allojenik greftler arasındaki enfeksiyöz riskin ayırt edici belirleyicisi, GVHH'nin önlenmesinden kaynaklanan devam eden immünosupresyonun, GVHH'nin kendisinin ve tedavisinin neden olduğu risktir. AHKHT, OHKHT ile karşılaştırıldığında daha yüksek greft yetmezliği (uzayan nötropeni) ve donör tipiyle yüksek oranda ilişkili olan hümmoral ve hüccresel immün yeniden yapılandırmanın farkı da riski etkiler. Nakilden sonraki zaman periyodu, kutanöz ve mukozal bariyer yıkımı, nötropeni, lenfopeni, hipogamaglobulinemi veya bunların bir kombinasyonu farklı nakil komplikasyonlarının dönemlerini tanımlar. HKHT uygulanan hasta için enfeksiyon riskleri mukozit, hemorajik sistit, diyare ve hepatik VOH gibi yüksek doz hazırlık rejiminin doğrudan etkileri dahil; GVHH ve altta yatan hematolojik veya onkolojik hastalığın nüksetmesi gibi nakil komplikasyonlarından etkilenir.

Toplumda çok yaygın bir enfeksiyon olması ve latent enfeksiyon oluşturmaları nedeni ile, immün sistemin baskılanmasına yol açan hastalıklar ve immün sistemi baskılayıcı tedavi prosedürlerinin kullanılmasındaki artışa bağlı olarak klinikte CMV akla gelmesi gereken etkenler arasındadır. Enfeksiyon, viral reaktivasyondan (bağıışıklığı baskılanmış CMV seropozitif hastalarda) veya birincil enfeksiyondan (CMV seronegatif hastalarda) kaynaklanabilir. CMV reaktivasyonu ve hastalığı riski, nakilden önce CMV-seropozitif durumu olan HKHT alıcıları arasında en yüksektir (235). CMV reaktivasyonu, nakil sonrası en önemli viral enfeksiyonlardan biri olmaya devam etmektedir ve nakil yapılan hastaların %50 ila %60'ında meydana gelir ve yüksek oranda NRM'ye neden olur (236). CMV, AHKHT'yi takiben erken postengraftment fazında fırsatçı enfeksiyonların yaygın bir nedenidir, ancak geç postengraftment fazında da ortaya çıkabilir (özellikle sonraki fazda GVHH'li hastalar

için) (237,238). CMV, özellikle AHKHT'den sonra semptomatik enfeksiyon olasılığı, OHKHT 'ye göre çok daha yüksektir. AHKHT hastalarındaki en önemli klinik tablolar pnömoni, gastroenterit ve retinitir. Genel popülasyonda, ateş, hepatit veya mononükleoz benzeri sendrom atakları dışında, CMV enfeksiyonu genellikle subkliniktir. CMV, kök hücre nakli hastalarında ateş, halsizlik ve kemik iliği baskılanması gibi spesifik olmayan semptomların yanı sıra hemen hemen her organda semptomlara neden olabilir. CMV hastalığında akciğer, gastrointestinal sistem, karaciğer, merkezi sinir sistemi veya retina tutulumu görülebilir (239). AHKHT sonrası CMV reaktivasyonu tüm hematolojik malignansiler için artan non relaps mortalite ve azalan OS oranları ile ilişkili bulunmuştur (74,75)

Lodding ve ark. tarafından yapılan bir araştırmada solid organ ve HKHT alıcıları için haftalık önleyici CMV stratejisine rağmen CMV hastalığı özellikle HKHT ve akciğer nakli alıcılarında, CMV viremişi teşhisi sırasında CMV hastalığı ile başvurduğu bildirilmiştir. HKHT alıcıları genellikle yalnızca önleyici olarak yönetilirken, SOT alıcıları genellikle VGCV ile evrensel profilaksi ve/veya nakil sonrası önleyici takip alır (84, 240). Preemptif stratejisinin CMV hastalığını önlemek için önceki birçok çalışmada başarılı olduğu kanıtlanmış olsa da bu gözlem aynı zamanda HKHT alıcılarına uygulanan salt preemptif stratejiye alternatifler bulmanın önemini de vurgulamaktadır (241, 242). Potansiyel olarak HKHT alıcılarına uygulanabilecek daha yeni ilaç bileşikleriyle (profilaksi için letermovir gibi) devam eden birkaç çalışma vardır (78, 243, 244). CMV viremisini nakil sonrası potansiyel olarak daha stabil bir döneme geciktirir. Düşük CMV viremi seviyelerinde ve haftalık taramaya rağmen CMV hastalığı ile gelme riski taşıyan hastaların yönetimini iyileştirmek için ek araştırmalar yapılması önerilmektedir (245). İki randomize çalışmada, asiklovir ile profilaksi, AHKHT alıcılarında artan sağkalım ile ilişkiliydi, ancak CMV reaktivasyonu ve hastalık oranları oldukça yüksek bildirilmiştir (246, 247). Başka bir çalışmada asiklovir ve valasiklovirin CMV profilaksisi için kabul edilebilir ajanlar olduğu gösterilmiştir, ancak GCV veya FOS ile sürveyans ve önleyici tedavi gerektiren enfeksiyon görüldüğü bildirilmektedir (248). CMV'nin asiklovire zayıf duyarlılığı, muhtemelen CMV kodlu bir timidin kinazın olmamasından ve asiklovirin CMV DNA polimeraza karşı düşük aktivitesinden kaynaklanmaktadır (249). Kök hücre nakli yapılmış hematolojik maligniteli olgularda günümüzde CMV reaktivasyonunun önlenmesinde profilaktik ve preemptif tedavi yaklaşımları benimsenmektedir (250). HKHT sonrası preemptif tedavi

yaklaşımı ile Ljungman ve ark.'ın yapmış olduğu çalışmada CMV hastalığı insidansı transplant sonrasındaki 100. gün ve birinci yılda sırası ile % 1.8 ve % 6.3 olarak gösterilmiş olup preemptif tedavi ile bu popülasyondaki CMV hastalığının ve mortalitenin azaltıldığı belirtilmiştir (251). Ancak CMV endemik bölgelerinde CMV reaktivasyonu ve önleyici tedavi stratejisinin başarısızlığı için risk faktörleri belirsizliğini korumaktadır (252). Son yıllarda nakil prosedürlerindeki gelişmeler, daha potent kemoterapi ilaçlarının kullanılması, hasta sağkalımının uzaması nedeniyle CMV reaktivasyon oranlarının arttığı, AHKHT hastalarında yeni CMV profilaksi, takip ve preemptif tedavi stratejilerine ihtiyaç olduğu düşünülmektedir. Bu veriler ışığında CMV seropozitifliği yüksek bir ortamda (endemik) planladığımız bu çalışmada semptomatik enfeksiyon riskinin daha çok olduğu AHKHT hastalarında CMV enfeksiyonu risk faktörlerini araştırmak istedik. Önceki çalışmalara göre, verici/alıcı serostatus (IgG), akraba dışı donör, GVHH, MAC rejimi, TVI, ATG, MMF ve kortikosteroid tedavisinin CMV enfeksiyonu için risk faktörleri olduğu gösterilmiştir (253, 255).

Merkezimizde 5 yıllık periodda yapılan 247 allojenik nakilde toplam 98 (%39,6) hastada CMV enfeksiyonu geliştiği gözlemlendi. CMV enfeksiyonunun, altta yatan hematolojik malignite, altta yatan hastalık nüksü, CyA kan düzeyi, defibrotide profilaksisi, sidofovir tedavisi başlanan BK virüse bağlı hemorajik sistit enfeksiyonu, engraftman süresi, lenfosit sayısı, BMI, TVI ve aGVHH ile anlamlı ilişkisi olduğunu bulduk. Başlangıç CMV viral kopya sayısının yüksekliği CMV hastalık gelişimi ve nonrelaps mortalite için önemlidir (73). Monitorizasyon sürecinde önemli faktörlerden olan başlangıç viral yükü 100-500 kopya/ml olup kontrolde kopya sayısında artış saptanan, CMV enfeksiyonu nedeniyle preemptif tedavi başladığımız hasta %37.8 oranında idi. Bu orana göre yükselme eğrisini görmeden daha erken tedavi ya da profilaksi başlangıcının mortalite üzerinde olumlu bir katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Literatürü incelediğimizde Lin ve ark. tarafından endemik bir bölgede yapılan bir çalışmada alıcıların %92,68'i ve donörlerin %85,37'si CMV seropozitif, çalışmamıza benzer şekilde CMV reaktivasyonu insidansı %39,02 idi. Bu çalışmada çok değişkenli analiz ileri yaşın ( $p=0,029$ ) artan CMV reaktivasyon riski ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu gösterdi (256). Bizim çalışmamızda erkek ve kadın olgular arasında CMV enfeksiyonu gelişen gruplarda yaş ortancası açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0,449$ ). Mariotti ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada çok

değişkenli analizde, pozitif alıcı CMV serostatusu ( $p < 0,001$ ), hastalık histolojisi (lenfoid ve miyeloid,  $p = 0,003$ ) ve artan alıcı yaşı ( $p = 0,015$ ), CMV reaktivasyonunun bağımsız belirleyicileriydi (257). Bizim çalışmamızda AHKHT yapılan hastalıkların sıklık sıralamasına bakıldığında 112 hasta ile AML ilk sırada yer almaktadır. Allojenik nakil yapılan hastalarda en sık tanılar sırasıyla AML (%57,1), ALL (%27,6) ve MDS (%5) dir. Çalışmamızda AML tanılı hastalarda CMV pozitifliği %42; ALL tanılı hastalarda %66,7 oranında CMV enfeksiyonu görülmüştü. CMV enfeksiyon riski açısından altta yatan hastalık bazında ALL tanılı hastalarda AML tanılı hastalara göre daha çok CMV enfeksiyonu görülmüş olup, hastalık histolojisi bizim çalışmamızda literatüre uyumlu olarak istatistiksel olarak anlamlı fark gösterdi. ( $p=0,001$ ). Konakta CMV enfeksiyonu T lenfositlerin kontrolünde olup ALL lenfoproliferatif baskın bir hastalık olduğundan ve ALL hastalarında hazırlık rejiminde yoğun kortikosteroid kullanımından dolayı biz de ALL hastalığının diğer hematolojik malignitelere göre daha riskli bir hastalık olduğunu düşündük. Bir Portekiz kohortunun analizinde %85,81 CMV-seropozitif alıcıları ve %73,27 CMV-seropozitif donörler mevcut olup,

%60,3'ünde AHKHT'den sonra CMV enfeksiyonu geliştiği bildirilmiştir. Portekiz çalışmasında istatistiksel analiz cinsiyet, yaş, altta yatan hastalık, kök hücre kaynağı, hazırlık rejimi, donör CMV seropozitivitesi ve GVHH gelişimi ile CMV enfeksiyonu gelişimi arasında anlamlı bir ilişki olmadığını saptamıştır. CMV enfeksiyonunun, özellikle CMV-seropozitif alıcılarda sık görülen bir olay olduğunu belirtmişlerdir ( $p < 0,001$ ). Çok değişkenli analiz, verici (D)-/alıcı (R)+ ve D+/R+'da ( $P < 0,001$ ) ve HLA uyumsuz veya akraba olmayan donörleri olan hastalarda CMV enfeksiyonunun arttığını ortaya koymuşlardır (sırasıyla  $p < 0,001$ ,  $p = 0,004$ ) (5). Merkezimizde toplam 164 hastanın donörlerinin ilgili serostatus bilgileri vardı ve bunların 159'u D+/H+ (donör-seropozitif/alıcı-seropozitif), 4'ü D-/H+ (donör-seronegatif/alıcı-seropozitif) ve 1 tanesi D+/H- (donör-seropozitif/alıcı-seronegatif) idi. Gruplar arasında CMV enfeksiyonu açısından anlamlı farklılık görülmedi ( $p=0,120$ ). İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da bilinen hasta ve donör CMV IgG birlikte pozitifliği %97 olup çalışmaya aldığımız hastalar serolojik açıdan CMV enfeksiyonu için yüksek risk grubuna girmekte idi. Yüz doksan altı olguyu içeren çalışmamızda allojenik nakillerin %81,1 i HLA tam uyumlu kardeş, %16,8 i kök hücre bankasından alınan HLA tam uyumlu akraba dışı, %2'si ise HLA tam uyumlu olmayan akrabadan haploidentik nakil şeklinde idi. Çalışmaya dahil allojenik nakillerde donörün HLA

uyumlu akraba olması (MRD), HLA tam uyumlu akraba dışı (MUD) ya da tam uyumlu olmayan haploidentik nakil (HAPLO) şeklinde olması CMV riski açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0,489$ ). Bir SFGM-TC (Francophone Society of Bone HLA uyumlu donöre odaklanan İlik Nakli ve Hücrel Tedavi) çalışması akraba olmayan donörün CMV enfeksiyonu için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir ( $p<0,005$ ) (254). Başka bir çalışmada HLA uyumlu akraba olmayan donörden (MUD) alınan greft, CMV enfeksiyonu geliştirme riskini artırdığı bildirilmiştir. Bu durumun ATG ve TVI kullanımı gibi daha yoğun hazırlık rejimine bağlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir (258). Bu verilere göre çalışmamız da çoğunlukla HLA uyumlu kardeş donörden (MRD) greft almanın nakil sonrası CMV enfeksiyonunun önlenmesinde koruyucu bir faktör olduğunu istatistiksel açıdan kanıtlanmasada düşünülebilir. Bizim çalışmamızda da hazırlık rejimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ancak TVI kullanımı CMV enfeksiyonu için riskli olarak istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ( $p=0,001$ ). Total vücut ışınlama uygulamasının risk faktörü olabileceği tezi desteklendi. İmmünosupresyonun indüksiyonu sırasında ve allogreft reddinin tedavisi için yaygın olarak kullanılan farklı T-lenfosit tüketen antikorların, transplantasyon sonrası dönemde CMV enfeksiyonu riskini farklı şekilde artırdığı bildirilmiştir. Seroterapi (ATG, alemtuzumab) kullanımı HLA uyumsuz aile bireyinden ve akraba dışı donörlerden yapılan nakillerde zorunlu olduğu için risk faktörü olarak düşünülebilir. Ancak bizim çalışmamızda da ATG kullanımı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0,924$ ).

Cohen ve ark. MAC hazırlık rejimini CMV reaktivasyonu için bir risk faktörü olarak tanımlamıştır ( $p=0,033$ ) (259). Ringden ve ark. RIC rejimi alan hastalarda daha az CMV enfeksiyonu görüldüğünü bildirmişlerdir ( $p<0,005$ ). Nakano ve ark. NMA/RIC hazırlık rejimi ile CMV hastalık insidansı arasında anlamlı ilişki saptamışlardır ( $p<0,005$ ). Bu çalışmada RIC rejimi alan hastalarda CMV viremisinin sık görülmüş olmasının kalan enfekte lenfositlerle ilişkili olabileceği savunulmuştur. Başka bir çalışmada ise NMA/RIC rejimi ile yapılan nakillerde erken bakteriyel enfeksiyonların azaldığı, geç CMV veya fungal enfeksiyonların riskinin arttığı belirlenmiştir ( $p<0,005$ ) (181). Çalışmamızda hastaların yaş ve komorbid faktörleri göz önünde bulundurularak 110'una (%56,1) MAC AHKHT rejimi, 86'sına (%43,9) NMA/RIC AHKHT rejimi verildi. Bizim istatistik sonuçlarımıza göre CMV enfeksiyon riski değişmeden kaldı ve iki hazırlık rejimi arasında anlamlı bir fark bulunmadı ( $p=1$ ). Hazırlama rejimi ve

radasyonun tipine ve dozuna bağı olarak, MAC veya NMA/RIC alıcılarının değışen derecelerde miyelosupresyon sergileyebileceğini düşündük. NMA/RIC rejimi alıcılarında bakteriyel enfeksiyonların insidansı, transplantasyon sonrası nötropeni süresinin daha kısa olması nedeniyle daha düşüktür. Bununla birlikte, lenfodepleksyonun derecesi, miyeloablatif rejimlerde görülenle karşılaştırılabilir olma eğilimindedir ve İA ve CMV reaktivasyonu riskleri değışmeden kalır şeklinde bulgumuzu destekleyen literatür bilgisi bulunmaktadır (260). George ve ark.'nın % 60 MAC ve % 40 RIC HKHT uygulanan 315 hasta ile yaptıkları çalışmada nakil sonrası 123 hastada (% 39,1) medyan 50. günde CMV viremi saptanmıştır (261). Bizim çalışmamızda CMV viremi ilk olarak medyan 39. günde tespit edildi. İlk tespit edilen CMV PZR değıerinde, NMA/RIC HKHT uygulanan ve MAC HKHT uygulanan hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0,977$ ). Daha myeloablatif bir rejim ortamında viral yük daha fazla artmadı. Monitörizasyonda dikkat edilmesi gereken ilk viral yük değıeri erken veya geç enfeksiyon ya da tekrarlayan CMV enfeksiyonu konusunda öngörücü olarak anlamlı bulunmadı. Hazırlık rejimlerinin MAC veya NMA/RIC olması, TVI ve ATG kullanımı da CMV enfeksiyonun geç ya da erken ortaya çıkmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. (sırasıyla  $p=0,751$ ,  $p=0,312$ ,  $p=0,570$ ). Tekrarlayan CMV enfeksiyonu açısından da hazırlık rejimleri, TVI ve ATG kullanımı istatistiksel açıdan fark yaratmadı ( $p=0,957$ ,  $p=1$ ,  $p=0,924$ ). CMV enfeksiyonlarında T hücre depleksyonu yapan ATG ve fludarabin gibi immünsüpresif ajanların her iki rejimde de heterojen olarak bulunmasından dolayı bir risk faktörü olarak saptanamadığını düşünüyoruz.

Schmidt-Hieber ve ark. allojenik NMA-HKHT yapılan 89 hastadan T hücre depleksyonu için kullanılan ATG' nin AHKHT sonrası T hücre immün rekonstrüksiyonu ve CMV enfeksiyonu görülmesi üzerinde etkisini araştırmışlar ve 89 hastanın 37'sinde (%42) CMV enfeksiyon epizodu saptamışlardır. Hastaların dağılımı; 2 hastada kolit, 2 hastada kolit ve pnömoni ve 1 hastada hepatit olmak üzere toplamda 5 hastada (%6) CMV hastalığı saptanmışlardır. Bir yıllık takipte ise CMV hastalık insidansını % 40 olarak bulmuşlardır. Hastalar T hücre depleksyonu kullanımına göre iki kola ayrılmış; alemtuzumab kullananlarda T hücre immün rekonstrüksiyonda CD4 ve CD8'in birlikte deprese olduğu; dolayısıyla CMV enfeksiyon riskinin belirgin oranda 4.82 kat arttığı, ATG kullananlarda ise yalnızca CD4'ün deprese olduğu ve CMV enfeksiyon riskinin

1.40 oranında arttığı; sonuç olarak alemtuzumab veya ATG kullanımının yani T hücre depresyonunun CMV enfeksiyonu riskini arttırdığı ve CD4+/CD8+ T hücre yeniden oluşturulma kinetiğini olumsuz etkilediği bildirilmiştir (74). GVHH profilaksisi için T hücrelerini ya ex vivo greft manipülasyonu yoluyla ya da in vivo olarak tüketen, immün yeniden yapılanmayı geciktirebilen bir faktör olan ATG, bizim çalışmamızda CMV reaktivasyonu için anlamlı bir fark saptanmadı. ( $p=0,886$ ). Bir seride, geç CMV pnömonisi olan hastaların %92'sinde kronik GVHH veya T hücresi tükenmiş nakil öyküsü mevcut olarak saptamışlardır (262). Bizim çalışmamızda GVHH gelişme durumu CMV enfeksiyonun erken ve geç meydana gelişinde istatistiksel olarak fark yaratmazken tekrarlayan CMV enfeksiyon riski için istatistiksel olarak anlamlı saptandı ( $p=0,013$ ).

Lin ve ark. endemik bir bölgede tek bir kurumdan yapılan retrospektif bir çalışmada grade  $\geq$  III aGVHH'nin ( $p=0,012$ ) CMV reaktivasyonu ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Grade  $\geq$  III aGVHH varlığının 2.98 kat artmış CMV reaktivasyonu ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (256). Acar ve ark. yaptıkları çalışmada altta yatan hastalık, cinsiyet, hazırlık rejimi ve hazırlık rejiminde ATG veya fludarabin varlığının reaktivasyon oranı üzerinde etkisi bulunmamış olup GVHH olan alıcılarda CMV reaktivasyonunun, GVHH'si olmayanlara kıyasla anlamlı derecede daha sık olduğu bildirmişlerdir ( $p<0,001$ ) (263). CMV reaktivasyonu aGVHH'li hastalarda cGVHH'li hastalara göre anlamlı olarak daha sık saptamışlardır ( $p<0,04$ ) (263). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde cinsiyet, hazırlık rejimi ve rejimde kullanılan ATG varlığının CMV enfeksiyonu oranı üzerinde anlamlı etkisi bulunmamış olup, GVHH gelişenlerde CMV görülme oranı (%70,9) GVHH gelişmeyenlerde CMV görülme oranından (%35,9) anlamlı şekilde yüksek bulundu ( $p<0,001$ ). Çalışmamızda hastaların %64.6'sında aGVHH gelişmiş olup, aGVHH gelişenlerde CMV görülme oranı (%78,4) cGVHH gelişenlerde CMV görülme oranından (%57,1) anlamlı şekilde yüksek bulundu ( $p=0,046$ ). İstatistiksel olarak GVHH portekiz kohortunda anlamlı risk oluşturmamış olsada %60.3 CMV reaktivasyon insidansına paralel oranda aGVHH, hastalarının %70,8'inde meydana gelmişti. Akut GVHH geliştiren hastaların GVHH'nin kronik formuna ilerlemesi olası olduğundan daha uzun dönem immunsupresife maruz kalıp daha çok CMV enfeksiyonu geliştirmiş olabileceğini düşündük.

Literatürde neredeyse tüm çalışmalarda akut ve kronik GVHH, CMV reaktivasyonu için önemli risk faktörleridir. Nakamae ve ark. allojenik NMA HKHT

yapılan 537 hasta ve MAC HKHT yapılan 2489 hastayı analiz ettikleri çalışmalarında; akut ve kronik GVHH'nin erken ve geç CMV hastalığı için risk faktörleri olduğunu, Einsele ve ark. ise geç başlangıçlı CMV hastalığı ile kronik GVHH arasında anlamlı bir ilişki olduğunu saptamışlardır (264, 265). Ancak bizim çalışmamızda erken veya geç CMV enfeksiyonu gelişiminin risk faktörlerini incelediğimiz logistik regresyon analizinde aGVHH ve cGVHH gelişimi ile ilişkisinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığını saptadık ( $p=0,579$ ). Uzun süreli immünosupresyondaki cGVHH hastaları, mantarlara (*Aspergillus* spp. *Candida* spp. ve *Pneumocystis jiroveci*), CMV ve VZV dahil virüslere karşı duyarlı kalır. Ek olarak, cGVHH'li hastalar fonksiyonel olarak asplenik olabilir ve pnömokok veya *H.influenza* dahil kapsüllenmiş bakteriler tarafından enfeksiyon riski altında olabilir. CMV enfeksiyonu aGVHH hastalarında, cGVHH hastalarına göre anlamlı olarak daha fazla görülmesine rağmen (verilen ablatif rejimlerden dolayı); erken ve geç dönem CMV enfeksiyonu için anlamlı istatistiksel bir fark olmaması cGVHH hastalarındaki bu duyarlılıktan ileri gelebilir. Bu bağlamda GVHH gelişen hastalara profilaksi başlanması gerektiğini düşünüyoruz. Bununla alakalı ileri dönemlere prospektif birçok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Literatür incelendiğinde çoğu durumda GVHH ve tedavisi, CMV enfeksiyon riskini arttırırken; CMV enfeksiyonu varlığı da GVHH gelişimi ile ilişkili olabileceği veriler ışığında söylenmektedir. GVHH ve tedavisinde kullanılan sistemik glukokortikoid ve diğer immunsupresif tedaviler CMV enfeksiyon riskini arttırırken, CMV enfeksiyon gelişiminin de GVHH gelişimine katkıda bulunduğu belirtilmektedir (87). Erken ve geç postengraftman döneminde görülen baskın immünolojik bozukluklar, akut ve kronik GVHH ve kortikosteroidler ve GVHH'nin önlenmesi ve tedavisi için kullanılan immünosupresif ajanlar tarafından artar ve uzar. Bizim GVHH hasta grubumuzda GVHH tedavi planında tüm hastalar CMV enfeksiyonu gelişene kadar kortikosteroide maruz kaldığından GVHH tedavi grupları arasında CMV enfeksiyon gelişiminde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Tüm GVHH gelişen hastalar CMV enfeksiyonu için en önemli risk faktörüne maruz kaldığından GVHH erken ve geç CMV gelişmesi üzerine etki göstermemiş olsada tekrarlayan CMV enfeksiyonunda önemli bir risk faktörü olarak bulunmuştur. Çünkü AHKHT alıcılarında immün rekonstitüsyonun tamamen iyileşmesi 2 yıl kadar sürebilir ve devam eden GVHH nedeniyle eksik olabilir.

Preengraftman aşamasında enfeksiyon için ana risk faktörleri, nötropeniye ek olarak mukokutanöz bariyerlerin bozulması ve normal konak florasının bozulmasıdır. Bu durumun fırsatçı enfeksiyonları artıracığını düşünerek engraftman süresinin CMV enfeksiyonunda etkisini araştırmaya karar verdik. Çalışmamızda platelet ve nötrofil engraftman süresinde uzama, dolayısıyla uzun süreli nötropeni CMV reaktivasyonu için anlamlı bir risk faktörü olarak saptandı (sırasıyla  $p=0,041$ ,  $p=0,011$ ). Bu dönemde engraftmant süresini uzatabilecek febril nötropeni nedeniyle başlanan ampirik antibakteriyel kullanımı ve antifungal kullanımı irdelendiğinde CMV riskini artıracak istatistiksel açıdan anlamlı etki fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). Ampirik antibiyotik kullanımının anlamlı fark yaratmamasının bu dönemde alınan antibakteriyel profilaksinin de engraftman süresi uzamasına etkili olabileceğini düşündürdü. Ancak bu dönemde GVHH profilaksisi verilen siklosporin kan düzeyinin enfeksiyon gelişmeden önceki son bir hafta içinde dönemde oldukça yüksek değerlere çıktığı görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,006$ ). Siklosporin ilaç düzey takibinde yüksek dozun CMV enfeksiyon riskini artılabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. CMV viremisinin saptandığı gün lenfosit sayısı 500 altı olanlarda CMV enfeksiyonu görülme oranı (%59,5) lenfosit sayısı 500 üzeri olanlarda CMV görülme oranından (%42,9) anlamlı şekilde yüksek bulundu ( $p=0,021$ ). CMV enfeksiyonunun kontrolünden hücresel bağışıklık (NK hücreler ve CD8+ T lenfositler) sorumludur. CMV enfeksiyonu güçlü bir spesifik hücresel immün yanıt indüklemesine rağmen, enfeksiyon aynı zamanda immunsupresyon da yapabilmektedir. CMV reaktif olduktan sonra, lenfosit ve monositlerde metabolik bozukluğa sebep olarak, bu hücrelerin sitokin üretimini ve sitokinlere yanıt vermesini azaltır. Sitotoksik T lenfosit fonksiyonlarını baskılayarak, T-lenfosit alt gruplarını etkiler ve CD4/CD8 hücre oranının tersine dönmesine neden olur. Bu durum CMV enfeksiyonu olanlarda savunmada en önemli faktör olan lenfosit sayısının düşüklüğünü açıklar.

Daha önceki raporlarda majör risk faktörleri olarak adlandırılan verici (%94,6) ve alıcı (%100) seropozitifliğinin çok yüksek oranına rağmen tekrarlayan CMV enfeksiyonu bir çalışmada %24,9 idi. Nötrofiller ve trombositler için engraftman günleri, CMV reaktivasyonu ve tekrarlayan CMV reaktivasyonu olan ve olmayan hastalarda benzer bulunmuştur ( $p>0,05$ ) (263). Bizim çalışmamızda da tekrarlayan CMV reaktivasyonu açısından nötrofil ve platelet engraftman günü istatistiksel açıdan fark saptanmadı (sırasıyla  $p=0,912$ ,  $p=0,996$ ). Benzer şekilde geç ve erken CMV

enfeksiyonu içinde bakıldı ancak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p > 0,05$ ). Klavuzlarda 100. gün bakılan lenfosit sayısının düşüklüğü geç enfeksiyon için bilinen bir risk faktörüdür, retrospektif olarak ulaşabildiğimiz ortalama 50. günde bakılan lenfosit sayısı geç enfeksiyon açısından anlamlı bulunmadı. Literatürde AHKHT'den 3 ay sonra T hücresi rekonstruksiyon sonuçlarının geç CMV hastalığı için riski açısından öngörücü skorlama sistemi mevcuttur (249). Bu skorlama sisteminin profilaksi ve preemtif tedavi planı için rutin kullanıma girmesinin yararlı olabileceğini düşünmekteyiz. Bu konuda serum CD4, CD8 ve CD4/CD8 oranının daha planlı daha ileri analizler gereken çalışmalara ihtiyaç vardır. Çok merkezli prospektif bir araştırmada, Gratama ve ark. 83 KİT alıcısında transplantasyon sonrası CMV spesifik CD8+ T lenfosit yanıtını bir yıl izlemişler ve post transplant ilk 65 gün içerisinde CMV spesifik CD8+ T lenfosit sayısının 7 hücre/ $\mu$ l'den az olması durumunda, bu değerin CMV ile ilişkili komplikasyon gelişmesi bakımından risk ifade ettiğini belirtmişlerdir (266). Bizim çalışmamızda allojenik nakil öncesi remisyon değerlendirmek ve nakil uygunluk kriteri için yapılan kemik iliği biopsisinden gönderilen flow sitometri CD4 ve CD8 düzeyleri ve CD4/CD8 oranları CMV gelişen ve gelişmeyen iki grup arasında CMV enfeksiyonu için istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla  $p=0,524$ ,  $p=0,316$ ,  $p=0,106$ ). Klavuzda belirtilen geç CMV enfeksiyonu risk faktörlerine göre CD4+ T-hücre sayısının nakil sonrası 100. günde 50 hücre/ $\mu$ L altında olması kanıta dayalı bir risk faktörüdür. Bizde istatistiksel anlamlı olmasını nakil öncesi baktığımız için beklemiyorduk, nakil sonrası 100. Günde bakmadığımız için risk faktörü olarak değerlendiremedik. Ancak CD4 sayısının T lenfosit vekil belirteci olarak enfeksiyon sürveyansı ve antimikrobiyal profilaksinin yoğunluğu ve süresine ilişkin kararlara rehberlik etmede kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Teria ve ark. tarafından yapılan 9469 AHKHT uygulanmış hastanın dahil edildiği çok merkezli bir derlemede CMV reaktivasyonunun AML, ALL ve MDS tanımlı hastalarda daha düşük hastalıksız sağkalım oranlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu CIBMTR (Uluslararası Kan ve İlik Nakli Araştırma Merkezi) çalışması, CMV reaktivasyonunun lösemi nüksetmesini önlemede hiçbir koruyucu etkisinin olmadığını göstermiştir (267). Elmaağaçlı ve ark. tarafından yapılan AML tanımlı hastalara AHKHT uygulanması sonrası erken CMV replikasyonunun hastalarda uzun dönem lösemi relaps riskini 4 kat azalttığı raporlanmıştır. CMV replikasyonu, artan NRM ile ilişkilidir, ancak lösemi nüksü riski üzerindeki etkisi tartışmalıdır (112,

268). Çalışmamızda nakil sonrası CMV risk faktörü olarak 1 yıllık periyotta hastalığın nüks etmesi anlamlı bulundu. Relaps oranları CMV enfeksiyonu gelişen hastalarda %5,1, CMV enfeksiyonu gelişmeyen hastalarda %18,4 saptadık. Nüks gelişen hastalarda CMV reaktivasyonu anlamlı şekilde daha az görüldü. ( $p=0,004$ ). AHKHT sonrası CMV enfeksiyonunun nüks ile ilişkisi üzerine yapılan çalışmalarda özellikle erken CMV enfeksiyonunun relaps oranlarında azalmaya yol açtığı görüldü. Literatüre paralel olarak bizde hastalık nüksünün CMV risk faktörü olmadığını düşündük.

Chen ve ark. AHKHT ortamında yaptıkları bir çalışmada HBsAg seropozitifliği ile artan CMV viremi riski arasında bir ilişki bulurken, Liu ve ark. HBsAg serostatusu ile CMV reaktivasyonu insidansı arasında herhangi bir ilişki gösterememiştir. Hastalarımızda da HBsAg serostatusu ve kullandıkları antiviraller ile CMV enfeksiyonu arasında anlamlı ilişki bulunmadı ( $p=0,801$ ). Ancak BK virüs pozitifliği olup hemorajik sistit nedeniyle sidofovir tedavisi alan hastalarda daha çok CMV reaktivasyonu izlendi ( $p=0,002$ ). BK virüsü enfeksiyonu immün kontrolü, hem CD4+ hem de CD8+ T-hücrelerine bağlıdır. Benzer şekilde CMV viremi, bozulmuş T-hücre bağışıklığına ve zayıf T-hücre yanıtlarına neden olur. Bu iki ajanı bağlamak için CMV'nin BKV antijeni tarafından heterolog transkripsiyonel transaktivasyonu düşünüldü. Çalışmamızda CMV viremisinin varlığının BK virüsüyle ilişkili HC'ye katkıda bulunması olasıdır. Bu sidofovir tedavisi başlananlarda daha fazla CMV enfeksiyonu görülmesini açıklamaktadır. EBV ve HSV gibi diğer herpes virüslerle anlamlı birliktelik saptanmadı.

Hastalarımızın tamamında CD34 pozitif kök hücreleri periferel kandan elde edilmiş olup, infüze edilen CD34 miktarı ile CMV DNA pozitifliği arasında anlamlılık saptanmadı. İnfüze edilen ortalama CD34 + hücre miktarı pozitif grupta  $7,3 \times 10^6/\text{kg}$  ( $4-19,40 \times 10^6/\text{kg}$ ) iken negatif grupta  $6,01 \times 10^6/\text{kg}$  ( $3,90-43 \times 10^6/\text{kg}$ ) olup anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,084$ ). Bu konuyla alakalı birçok veritabanı tarandığı halde yeterli veri içeren çalışma bulunamamış olup çalışmamızın bu konuda öncü olduğunu düşünmekle beraber daha çok prospektif planlanmış çalışmalara ışık tutacaktır. Yapılan çok merkezli bir araştırmada steroid dirençli GVHH için kurtarma tedavisi olarak ruxsolutinib alan 95 hastanın sonuç verileri bildirilmiştir. Ruxsolutinib bir oral Janus Kinase (JAK) 1/2 inhibitörüdür ve tedavi dirençli GVHH tedavisinde etkilidir. Hastalar steroid dirençli aGVHH ( $n= 54$ ) ve steroid dirençli cGVHH ( $n= 41$ ) olarak iki gruba ayrılmış. Genel cevap oranı aGVHH'de %81,5 iken kronik GVHH için %85,4 olarak tespit edilmiştir. Kronik GVHH'da bir hafta gibi erken dönemde iyileşmeler bildirilmekle birlikte

objektif yanıtların görülmesi tedavinin başlanmasından 4-6 hafta sonrayı bulabilir. Tedavi esnasında yan etki olarak sıklıkla sitopeni ve CMV reaktivasyonu bildirilmiştir (269). Çalışmamızda cGVHH olgularında CMV enfeksiyon oranı %16,3 tür. Kronik GVHH tedavisinde kullanılan kinaz inhibitörlerinin CMV reaktivasyonuna anlamlı bir etkisi bulunamadı ( $p=0.236$ ). Pierelli ve ark. yayınladıkları makalede 735 hastaya (steroid refrakter/intoleran/bağımlı) ECP uygulamış ve toplam yanıt %50-65 bulunmuştur (270). Yapılan başka bir çalışmada, steroid-refrakter, steroid-bağımlı veya intoleransı olan cGVHH tanılı hastalara standart immünsüpresif tedavi ile ECP kombine tedavisi uygulanmış ve sadece immünsüpresif tedavi alan kontrol koluna göre tam ve kısmi yanıt oranları anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Ek olarak, ECP kolundaki hastalarda, 12. haftada steroid dozunda en az %50 düşme sağlanmıştır (271). Magro ve ark. tarafından 14 dirençli sklerotik kronik GVHH gelişen hastanın tedavisinde, bir tirazin kinaz inhibitörü imatinib kullanımı sonucunda %50 yanıt oranı ve kortikosteroid kullanımında azalma bildirilmiştir (272). Yapılan çok merkezli bir çalışmada steroid dirençli cGVHH'li olgularda toplam yanıt oranı %67 olarak bildirilmiştir (273). Bu çalışmayla birlikte ibrutinib en az bir sıra sistemik tedavi alan cGVHH'de kullanım için FDA onayı alarak FDA'ın kronik GVHH'de onayladığı ilk ilaç olmuştur. Kronik GVHH tedavisi için kullanılan tirazin kinaz inhibitörleri ve ECP çalışmamızda anlamlı bulunmadı.

VOH profilaksisi için defibrotid alan hastalarda anlamlı şekilde yüksek oranda CMV enfeksiyonu gözlenirken, profilaksi almayıp VOH gelişenlerde anlamlı bir farklılık saptanmadı. AML tanılı olup posakonazol profilaksisi alan grupta risk artışı gözlenmedi. Komorbidite varlığı CMV enfeksiyonu gelişimi açısından riski artırmadı. Tedavi sürecinden destek tedavide kullanılan transfüzyon maddeleri (TDP, trombosit aferez...) ek bir risk yaratmadı. Laboratuvar parametrelerinden CMV pozitifliğinin saptandığı gün bakılan LDH değerinde anlamlı bir değişkenlik saptanmadı. Engraftman günü bakılan lenfosit sayısı da CMV enfeksiyonu için öngörücü bir farklılık göstermedi. Tüm hastalar, kontrol grubu dahil, GVHH profilaksisi açısından metotreksat+siklosporin kullandıkları için istatistiksel açıdan incelenemedi.

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları vardır. Öncelikle retrospektif bir çalışma olup otomasyon sisteminde bulunan bilgilere, anamnezlere bağlı kaldık. Prospektif planlandığında bakmak istediğimiz QUANTİFERON gibi bir çok değere retrospektif olarak ulaşamadık. Tek merkezli çalışma idi. Bu nedenle örneklem sayısı orta

büyüklikte idi. Çalışmamızın güçlü yanları büyük bir nakil merkezinde ve laboratuvar imkanlarının elverişli olduğu bir merkezde çalışma yaptık. Verilerimizi hematoloji, enfeksiyon hastalıkları ve patoloji tarafından profesyonel bir ekiple takip ve tedavileri yapılan HKHT hastalarından elde ettik.



## 6. SONUÇLAR

Transplantasyon sonrası komplikasyonların çoğu enfeksiyöz süreçleri taklit eder ve aynı hastada aynı anda birden fazla enfeksiyon meydana gelebilir. Bu nedenle HKHT uygulanan hasta, transplantasyon öncesi enfeksiyonlar, enfeksiyon latensini belgelemek için serolojik profiller, “hazırlık rejiminin yoğunluğu ve içeriği”, mukozal yüzeylerden mevcut kültür verileri, hastanın kurumundaki eş zamanlı transplantasyon komplikasyonları, mevcut antimikrobiyal profilaksi, aktif GVHH profilaksisinin varlığı ve mevcut nötropeni ve lenfopeni derecesi ve süresi bağlamında incelenmelidir. AHKHT alıcılarında CMV enfeksiyonu gelişiminde risk faktörü olarak, nakil öncesi alıcı ve vericideki CMV serolojik durumu, nakle son altı ay kala kullanılan kemoterapi rejimleri, kök hücre kaynağı ve hazırlık rejimi (MAC, RIC/NMA), ATG kullanımı anlamlı bulunmadı.

Literatürde CMV reaktivasyon oranları incelendiğinde altta yatan hastalık ve hazırlık rejimine göre değişen oranlar izlenmekle birlikte bizim sonucumuz literatürdeki çalışmaların sonuçlarına büyük oranda benzerdi. Akut GVHH, kronik GVHH ye göre, ALL hastalığı AML hastalığına göre daha riskli bulundu. Platelet ve nötrofil engraftman süresinde uzama, dolayısıyla uzamış nötropeni çalışmamızda CMV reaktivasyonu için anlamlı bir risk faktörü olarak bulundu.

Sonuç olarak, AHKHT yapılan hastalarda CMV enfeksiyonu önemli morbidite ve mortaliteye yol açan bir komplikasyondur. Hastalarda daha iyi sonuçlara ulaşmak için daha geniş ve prospektif randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Tüm kök hücre alıcılarına uygulanabilecek CMV profilaksisi ve/veya tedavisi için oluşturulmuş evrensel bir risk skorlaması gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

1. 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. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 1;26(7):1247–56.
2. Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ, Aljurf M, Atsuta Y, Bonfim C, et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2012 47(3):337–41.
3. Hoffman R, Benz EJ, Silberstein LE, Heslop HE, Weitz JJ, Anastasi J, et al. Hematology: Basic Principles and Practice. Hematology: *Basic Principles and Practice* 2017 15 1–2374. Practice
4. Ariza-Heredia EJ, Nesher L, Chemaly RF. Cytomegalovirus diseases after hematopoietic stem cell transplantation: a mini-review. *Cancer Lett* 2014;342(1):1–8.
5. 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.
6. Hakimi Z, Ferchichi S, Aballea S, Odeyemi I, Toumi M, English M, et al. Burden of cytomegalovirus disease in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients: a national, matched cohort study in an inpatient setting. *Curr Res Transl Med*. 2018;66(4):95–101.
7. Solano C, de La Cámara R, Vázquez L, López J, Giménez E, Navarro D. Cytomegalovirus Infection Management in Allogeneic Stem Cell Transplant Recipients: a National Survey in Spain. *J Clin Microbiol* 2015 53(8):2741.
8. 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.
9. Coşkun A, Üniversitesi Tıp Fakültesi E, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı T, Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi K, Bilimler Anabilim Dalı T, Sağlığı ve

- Hastalıkları Anabilim Dalı Ç, İmmün Yetmezlikli Hastalardan Elde Edilen Sitomegalovirüs İzolatlarındaki Gansiklovir Direncinin Araştırılması Investigation of Ganciclovir Resistance in Cytomegalovirus Strains Obtained from Immunocompromised Patients. 5. 2015 53(8):2741.
10. Boeckh M, Ljungman P. How we treat cytomegalovirus in hematopoietic cell transplant recipients. *Blood* 2009 113(23):5711.
  11. 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.
  12. Weller TH, Macauley JC, Craig JM, Wirth P. Isolation of Intranuclear Inclusion Producing Agents from Infants with Illnesses Resembling Cytomegalic *Inclusion Disease*: 2016 94(1):4–12.
  13. McGavran MH, Smith MG. Ultrastructural, cytochemical, and microchemical observations on cytomegalovirus (salivary gland virus) infection of human cells in tissue culture. *Exp Mol Pathol*. 1965 1;4(1):1–10.
  14. Myers JD, Spencer HC, Watts JC, Gregg MB, Stewart JA, Troupin RH, et al. Cytomegalovirus pneumonia after human marrow transplantation. *Ann Intern Med* 1975 82(2):181–8.
  15. Spector SA, Hsia K, Crager M, Pilcher M, Cabral S, Stempien MJ. Cytomegalovirus (CMV) DNA load is an independent predictor of CMV disease and survival in advanced AIDS. *J Virol* 1999 73(8):7027–30.
  16. Nikitskaya E, Lebedeva A, Ivanova O, Maryukhnich E, Shpektor A, Grivel JC, et al. Cytomegalovirus-Productive Infection Is Associated With Acute Coronary Syndrome. *J Am Heart Assoc* 2016 8;5(8).
  17. Ayre K, Warren BF, Jeffery K, Travis SPL. The role of CMV in steroid-resistant ulcerative colitis: A systematic review. *J Crohns Colitis* 2009 3(3):141–8.
  18. Cannon MJ, Schmid DS, Hyde TB. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. *Rev Med Virol* 2010 20(4):202–13.

19. McGeoch DJ, Rixon FJ, Davison AJ. Topics in herpesvirus genomics and evolution. *Virus Res* 2006 117(1):90–104.
20. Bai X, Rogers BB, Harkins PC, Sommerauer J, Squires R, Rotondo K, et al. Predictive value of quantitative PCR-based viral burden analysis for eight human herpesviruses in pediatric solid organ transplant patients. *Journal of Molecular Diagnostics*. 2000;2(4):191–201.
21. ViralZone and clasc. <https://viralzone.expasy.org/> 31 OCAK 2022.
22. Büscher N, Paulus C, Nevels M, Tenzer S, Plachter B. The proteome of human cytomegalovirus virions and dense bodies is conserved across different strains. *Med Microbiol Immunol* [Internet]. 2015 Mar 3 [cited 2022 Sep 8];204(3):285–93.
23. Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis - PubMed <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21348071/> 8 Eylül 2022.
24. Crough T, Khanna R. Immunobiology of human cytomegalovirus: From bench to bedside. *Clin Microbiol Rev* [2009; 22(1):76–98.
25. Gandhi MK, Khanna R. Human cytomegalovirus: clinical aspects, immune regulation, and emerging treatments. *Lancet Infect Dis*. 2004;4(12):725–38.
26. Hakki M, Goldman DC, Streblow DN, Hamlin KL, Krekylwich CN, Fleming WH, et al. HCMV infection of humanized mice after transplantation of G-CSF-mobilized peripheral blood stem cells from HCMV-seropositive donors. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014 20(1):132–5.
27. Renzette N, Pokalyuk C, Gibson L, Bhattacharjee B, Schleiss MR, Hamprecht K, et al. Limits and patterns of cytomegalovirus genomic diversity in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015 112(30):E4120–8.
28. Goodwin CM, Xu S, Munger J. Stealing the Keys to the Kitchen: Viral Manipulation of the Host Cell Metabolic Network. *Trends Microbiol* 2015;23(12):789–98.
29. Jabs DA, van Natta ML, Holland GN, Danis R. Cytomegalovirus Retinitis in Patients With Acquired Immunodeficiency Syndrome After Initiating Antiretroviral Therapy. *Am J Ophthalmol* 2017 174:23–32.

30. Grundy JE, Super M, Sweny P, Moorhead J, Lui SF, Berry NJ, et al. SYMPTOMATIC CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN SEROPOSITIVE KIDNEY RECIPIENTS: REINFECTION WITH DONOR VIRUS RATHER THAN REACTIVATION OF RECIPIENT VIRUS. *The Lancet*. 1988;332(8603):132–5.
31. Mattes FM, McLaughlin JE, Emery VC, Clark DA, Griffiths PD. Histopathological detection of owl's eye inclusions is still specific for cytomegalovirus in the era of human herpesviruses 6 and 7. *J Clin Pathol* 2000 53(8):612–4.
32. Lúcia M, Crespo E, Melilli E, Cruzado JM, Luque S, Llaudó I, et al. Preformed frequencies of cytomegalovirus (CMV)-specific memory T and B cells identify protected CMV-sensitized individuals among seronegative kidney transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2014 59(11):1537–45.
33. Gabanti E, Lilleri D, Ripamonti F, Bruno F, Zelini P, Furione M, et al. Reconstitution of Human Cytomegalovirus-Specific CD4+ T Cells is Critical for Control of Virus Reactivation in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients but Does Not Prevent Organ Infection. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015 21(12):2192–202.
34. Autran B, Carcelain G, Li TS, Blanc C, Mathez D, Tubiana R, et al. Positive effects of combined antiretroviral therapy on CD4+ T cell homeostasis and function in advanced HIV disease. *Science* 1997 277(5322):112–6
35. Brunstein CG, Fuchs EJ, Carter SL, Karanes C, Costa LJ, Wu J, et al. Alternative donor transplantation after reduced intensity conditioning: results of parallel phase 2 trials using partially HLA-mismatched related bone marrow or unrelated double umbilical cord blood grafts. *Blood* 2011 118(2):282.
36. Erard V, Guthrie KA, Seo S, Smith J, Huang M, Chien J, et al. Reduced Mortality of Cytomegalovirus Pneumonia After Hematopoietic Cell Transplantation Due to Antiviral Therapy and Changes in Transplantation Practices. *Clin Infect Dis* 2015 61(1):31–9.
37. Blood and Marrow Transplant Handbook: Comprehensive Guide for Patient Care – GoogleKitaplar [https://books.google.com.tr/books?id=BPQTEAAQBAJ&pg=PA222&lpg=PA222&dq=Samuelson+Bannow+ve+ark.+2018&source=bl&ots=1fmCtIXz\\_b&sig=ACfU3U3oFIeLxUXt3HXa5YxViQGj55nQHg&hl=tr&sa=X&ved=2a](https://books.google.com.tr/books?id=BPQTEAAQBAJ&pg=PA222&lpg=PA222&dq=Samuelson+Bannow+ve+ark.+2018&source=bl&ots=1fmCtIXz_b&sig=ACfU3U3oFIeLxUXt3HXa5YxViQGj55nQHg&hl=tr&sa=X&ved=2a)

hUKEwi1nYLAoKH5AhU1gv0HHS3hCtsQ6AF6BAgaEAM#v=onepage&q=Samuelson%20Bannow%20ve%20ark.%202018&f=false

38. Fishman JA. Infection in Solid-Organ Transplant Recipients. <https://doi.org/10.1056/NEJMra064928> 2007 357(25):2601–14.
39. Shimamura M, Seleme MC, Guo L, Saunders U, Schoeb TR, George JF, et al. Ganciclovir prophylaxis improves late murine cytomegalovirus induced renal allograft damage. *Transplantation* 2013 95(1):48.
40. Hosie L, Pachnio A, Zuo J, Pearce H, Riddell S, Moss P. Cytomegalovirus-Specific T Cells Restricted by HLA-Cw\*0702 Increase Markedly with Age and Dominate the CD8 + T-Cell Repertoire in Older People. *Front Immunol* 2017;8(DEC).
41. 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.
42. Remis RS, Liu J, Loutfy MR, Tharao W, Rebbapragada A, Huibner S, et al. Prevalence of Sexually Transmitted Viral and Bacterial Infections in HIV-Positive and HIV-Negative Men Who Have Sex with Men in Toronto. *PLoS One* 2016;11(7):e0158090.
43. 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.
44. Hamprecht K, Maschmann J, Vochem M, Dietz K, Speer CP, Jahn G. Epidemiology of transmission of cytomegalovirus from mother to preterm infant by breastfeeding. *Lancet* 2001 357(9255):513–8.
45. 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.
46. Prince AM, Szmunes W, Millian SJ, David DS. A serologic study of cytomegalovirus infections associated with blood transfusions. *N Engl J Med* 1971 284(20):1125–31.
47. Manicklal S, Emery VC, Lazzarotto T, Boppana SB, Gupta RK. The “Silent” Global Burden of Congenital Cytomegalovirus. *Clin Microbiol Rev* 2013; 26(1):86.

48. Cannon MJ, Schmid DS, Hyde TB. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. *Rev Med Virol* 2010 20(4):202–13.
49. Ljungman P, Brand R. Factors influencing CMV seropositivity in stem cell transplant patients and donors. *Haematologica* 2007 92(8):1139–42.
50. Styczynski J, Reusser P, Einsele H, de la Camara R, Cordonnier C, Ward KN, et al. Management of HSV, VZV and EBV infections in patients with hematological malignancies and after SCT: guidelines from the Second European Conference on Infections in Leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2009 43(10):757–70.
51. Sitomegalovirüs Tanı, Tedavi Uzlaşı Raporu.
52. 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.
53. Horwitz CA, Henle W, Henle G, Snover D, Rudnick H, Balfour HH, et al. Clinical and laboratory evaluation of cytomegalovirus-induced mononucleosis in previously healthy individuals. Report of 82 cases. *Medicine* 1986 65(2):124–34.
54. Zanghellini F, Boppana SB, Emery VC, Griffiths PD, Pass RF. Asymptomatic primary cytomegalovirus infection: virologic and immunologic features. *J Infect Dis* 1999 180(3):702–7.
55. Cohen JI, Ralph Corey G. Cytomegalovirus infection in the normal host. *Medicine* 1985 64(2):100–14.
56. Emery V, Zuckerman M, Jackson G, Aitken C, Osman H, Pagliuca A, et al. Management of cytomegalovirus infection in haemopoietic stem cell transplantation. 64(2):100–14.
57. Cohen S, Martinez-Vinson C, Aloï M, Turner D, Assa A, de Ridder L, et al. Cytomegalovirus Infection in Pediatric Severe Ulcerative Colitis-A Multicenter Study from the Pediatric Inflammatory Bowel Disease Porto Group of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Pediatr Infect Dis J* 2018 37(3):197–201.

58. Lee HS, Park SH, Kim SH, Kim J, Choi J, Lee HJ, et al. Risk Factors and Clinical Outcomes Associated with Cytomegalovirus Colitis in Patients with Acute Severe Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2016 22(4):912–8.
59. Gauss A, Rosenstiel S, Schnitzler P, Hinz U, Rehlen T, Kadmon M, et al. Intestinal cytomegalovirus infection in patients hospitalized for exacerbation of inflammatory bowel disease: a 10-year tertiary referral center experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015 27(6):712–20.
60. Yoshino T, Nakase H, Ueno S, Uza N, Inoue S, Mikami S, et al. Usefulness of quantitative real-time PCR assay for early detection of cytomegalovirus infection in patients with ulcerative colitis refractory to immunosuppressive therapies. *Inflamm Bowel Dis* 2007 13(12):1516–21.
61. Jones A, McCurdy JD, Loftus E v, Bruining DH, Enders FT, Killian JM, et al. Effects of antiviral therapy for patients with inflammatory bowel disease and a positive intestinal biopsy for cytomegalovirus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13(5):949–55
62. Corona-Nakamura AL, Arias-Merino MJ. Management of CMV-Associated Diseases in Immunocompromised Patients. Manifestations of Cytomegalovirus Infection 2013 May 29
63. Gane E, Saliba F, Valdecasas GJC, O’Grady J, Pescovitz MD, Lyman S, et al. Randomised trial of efficacy and safety of oral ganciclovir in the prevention of cytomegalovirus disease in liver-transplant recipients. *Lancet* 1997 13;350(9093):1729–33
64. John E. Bennett RD& MJB. Mandell, Douglas, and Bennett’S Principles and Practice of Infectious Diseases, Ninth Edition. *Am J Trop Med Hyg.* 2020;35(3):2288–300.
65. Whited LK, Latran MJ, Hashmi ZA, Wang IW, Wozniak TC, Duncan MD, et al. Evaluation of Alemtuzumab Versus Basiliximab Induction: A Retrospective Cohort Study in Lung Transplant Recipients. *Transplantation* 2015 99(10):2190–5.

66. Thomusch O, Wiesener M, Opgenoorth M, Pascher A, Woitas RP, Witzke O, et al. Rabbit-ATG or basiliximab induction for rapid steroid withdrawal after renal transplantation (Harmony): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2016 388(10063):3006–16.
67. Ljungman P, de la Camara R, Robin C, Crocchiolo R, Einsele H, Hill JA, et al. Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis* 2019; 19(8):e260–72
68. 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.
69. Panagou E, Zakout G, Keshani J, Smith C, Irish D, Mackinnon S, et al. Cytomegalovirus pre-emptive therapy after hematopoietic stem cell transplantation in the era of real-time quantitative PCR: comparison with recipients of solid organ transplants. *Transpl Infect Dis*. 2016 18(3):405–14.
70. Rowe RG, Guo D, Lee M, Margossian S, London WB, Lehmann L. Cytomegalovirus Infection in Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Risk Factors for Primary Infection and Cases of Recurrent and Late Infection at a Single Center. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016 22(7):1275–83.
71. Massoud R, Assi R, Fares E, Haffar B, Charafeddine M, Kreidieh N, et al. Cytomegalovirus reactivation in lymphoma and myeloma patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. *J Clin Virol* 2017 95:36–41.
72. 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.

73. Ljungman P, de la Camara R, Robin C, Crocchiolo R, Einsele H, Hill JA, et al. Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis* 2019; 19(8):e260–72.
74. Schmidt-Hieber M., Labopin M., Beelen D., Volin L., Ehninger G., Finke J., Socié G., Schwerdtfeger R., Kröger N., Ganser A., Niederwieser D., Polge E., Blau I.W., Mohty M., “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*, 122(19).3359-3364.
75. 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.
76. Green ML, Leisenring W, Xie H, Mast TC, Cui Y, Sandmaier BM, et al. CMV Viral Load and Mortality after Hematopoietic Cell Transplantation: A Cohort Study in the Era of Preemptive Therapy.
77. Slade M, Goldsmith S, Romee R, DiPersio JF, Dubberke ER, Westervelt P, et al. Epidemiology of infections following haploidentical peripheral blood hematopoietic cell transplantation. *Transpl Infect Dis* 2017;19(1).
78. Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, Maertens J, Dadwal SS, Duarte RF, et al. Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2017 Dec 21 [cited 2022 Apr 17];377(25):2433–44. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1706640>.
79. Crocchiolo R, Bramanti S, Vai A, Sarina B, Mineri R, Casari E, et al. Infections after T-replete haploidentical transplantation and high-dose cyclophosphamide as graft-versus-host disease prophylaxis. *Transpl Infect Dis* [Internet]. 2015 Apr 1 [cited 2022 Apr 17];17(2):242–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25648539>.
80. Travi G, Pergam SA. Cytomegalovirus pneumonia in hematopoietic stem cell recipients. *J Intensive Care Med* [Internet]. 2014 [cited 2022 Sep 9];29(4):200–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23753231/>

81. Guerrero A, Riddell SR, Storek J, Stevens-Ayers T, Storer B, Zaia JA, et al. Cytomegalovirus viral load and virus-specific immune reconstitution after peripheral blood stem cell versus bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012 Jan;18(1):66–75.
82. Hammerstrom AE, Lombardi LR, Pingali SR, Rondon G, Chen J, Milton DR, et al. Prevention of Cytomegalovirus Reactivation in Haploidentical Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2018 Feb 1 ;24(2):353–8. Available from: <http://www.astctjournal.org/article/S1083879117307516/fulltext>.
83. Green ML, Leisenring W, Xie H, Mast TC, Cui Y, Sandmaier BM, et al. CMV Viral Load and Mortality after Hematopoietic Cell Transplantation: A Cohort Study in the Era of Preemptive Therapy. *Lancet Haematol* 2016 Mar;3(3):e119.
84. 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.
85. Avetisyan G, Aschan J, Hägglund H, Ringdén O, Ljungman P. Evaluation of intervention strategy based on CMV-specific immune responses after allogeneic SCT. *Bone Marrow*40(9):865–9.
86. van den Berg AP, van der Bij W, van Son WJ, Anema J, van der Giessen M, Schirm J, et al. Cytomegalovirus antigenemia as a useful marker of symptomatic cytomegalovirus infection after renal transplantation--a report of 130 consecutive patients. *Transplantation [Internet]*. 1989;48(6):991–5.
87. Chou S. Newer methods for diagnosis of cytomegalovirus infection. *Rev Infect Dis* 1990 7:S727–36.
88. John E. Bennett RD& MJB. Mandell, Douglas, and Bennett'S Principles and Practice of Infectious Diseases, Ninth Edition. *Am J Trop Med Hyg* 2020 35(3):2288–300.

89. Navalpotro D, Gimeno C, Navarro D. PCR detection of viral DNA in serum as an ancillary analysis for the diagnosis of acute mononucleosis-like syndrome due to human cytomegalovirus (HCMV) in immunocompetent patients. *J Clin Virol* 2006 35(2):193–6.
90. Ljungman P, Boeckh M, Hirsch HH, Josephson F, Lundgren J, Nichols G, et al. Definitions of Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Patients for Use in Clinical Trials. *Clin Infect Dis* 2017 64(1):87–91.
91. 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.
92. 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 15;99(4):1159–64.
93. Izzedine H, Launay-Vacher V, Deray G. Antiviral drug-induced nephrotoxicity. *American Journal of Kidney Diseases* 2005 45(5):804–17.
94. Caruso Brown AE, Cohen MN, Tong S, Braverman RS, Rooney JF, Giller R, et al. Pharmacokinetics and safety of intravenous cidofovir for life-threatening viral infections in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients. *Antimicrob Agents Chemother* 2015 59(7):3718–25.
95. Furman D, Jojic V, Sharma S, Shen-Orr SS, Angel CJL, Onengut-Gumuscu S, et al. Cytomegalovirus infection enhances the immune response to influenza. *Sci Transl Med* 2015 7(281).
96. 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. 4.
97. Witzke O, Nitschke M, Bartels M, Wolters H, Wolf G, Reinke P, et al. Valganciclovir Prophylaxis Versus Preemptive Therapy in Cytomegalovirus-Positive Renal Allograft Recipients: Long-term Results After 7 Years of a Randomized Clinical Trial. *Transplantation* 2018 102(5):876–82.

98. Onor IO, Todd SB, Meredith E, Perez SD, Mehta AK, Marshall Lyon G, et al. Evaluation of clinical outcomes of prophylactic versus preemptive cytomegalovirus strategy in liver transplant recipients. *Transpl Int* 2013 26(6):592–600.
99. Neutropenia in allogeneic marrow transplant recipients receiving ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease: risk factors and outcome – PubMed.
100. Cytomegalovirus pp65 antigenemia-guided early treatment with ganciclovir versus ganciclovir at engraftment after allogeneic marrow transplantation: a randomized double-blind study – PubMed.
101. Young PG, Rubin J, Angarone M, Flaherty J, Penugonda S, Stosor V, et al. Ganciclovir-resistant cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients: a single-center retrospective cohort study. *Transpl Infect Dis* 2016 18(3):390–5.
102. Timpone JG, Yimen M, Cox S, Teran R, Ajluni S, Goldstein D, et al. Resistant cytomegalovirus in intestinal and multivisceral transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2016 18(2):202–9.
103. Kleiboeker S, Nutt J, Schindel B, Dannehl J, Hester J. Cytomegalovirus antiviral resistance: characterization of results from clinical specimens. *Transpl Infect Dis* [Internet]. 2014;16(4):561–7.
104. Servais S, Dumontier N, Biard L, Schnepf N, Resche-Rigon M, Peffault de Latour R, et al. Response to antiviral therapy in haematopoietic stem cell transplant recipients with cytomegalovirus (CMV) reactivation according to the donor CMV serological status. *Clin Microbiol Infect* 2016 22(3):289.e1-289.e7.
105. Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, Maertens J, Dadwal SS, Duarte RF, et al. Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. *New England Journal of Medicine* 2017 377(25):2433–44.
106. 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.

107. 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.
108. Plotkin SA, Friedman HM, Fleisher GR, Dafoe DC, Grossman RA, Lynn Smiley M, et al. Towne-vaccine-induced prevention of cytomegalovirus disease after renal transplants. *Lancet* 1984 1(8376):528–30.
109. Adler SP, Starr SE, Plotkin SA, Hempfling SH, Buis J, Manning M lou, et al. Immunity induced by primary human cytomegalovirus infection protects against secondary infection among women of childbearing age. *J Infect Dis* 1995;171(1):26–32.
110. Transplantation MB, 1970 undefined. A compendium of reported human bone marrow transplants.[https://journals.lww.com/transplantjournal/Citation/1970/06000/A\\_Compendium\\_of\\_Reported\\_Human\\_Bone\\_Marrow.6.aspx](https://journals.lww.com/transplantjournal/Citation/1970/06000/A_Compendium_of_Reported_Human_Bone_Marrow.6.aspx).
111. Thomas E, Storb R, Clift RA, Fefer A, Johnson FL, Neiman PE, et al. Bone-marrow transplantation (first of two parts). *N Engl J Med* 1975;292(16):832–43.
112. Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N. Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies The EBMT Handbook.
113. CIBMTR Summary Slides - HCT Trends and Survival Data <https://www.cibmtr.org/ReferenceCenter/SlidesReports/SummarySlides/pages/index.aspx#CiteSummarySlides> 13 Augustos 2022.
114. Majhail NS, Murphy EA, Denzen EM, Ferguson SS, Anasetti C, Bracey A, et al. The National Marrow Donor Program’s Symposium on Hematopoietic Cell Transplantation in 2020: A Health Care Resource and Infrastructure Assessment. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2012;18(2):172–82.
115. 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. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2020;26(8):e177–82.

116. Sandmaier BM, Maloney DG, Storer BE, Olesen G, Maris MB, Gutman JA, et al. Sirolimus Combined with Mycophenolate Mofetil (MMF) and Cyclosporine (CSP) Significantly Improves Prevention of Acute Graft-Versus-Host-Disease (GVHD) after Unrelated Hematopoietic Cell Transplantation (HCT): Results from a Phase III Randomized Multi-Center Trial. *Blood*. 2016;128(22):506.
117. Teira P, Battiwalla M, Ramanathan M, Barrett AJ, Woo Ahn K, Chen M, et al. Early cytomegalovirus reactivation remains associated with increased transplant-related mortality in the current era: a CIBMTR analysis.
118. Cantoni N, Hirsch HH, Khanna N, Gerull S, Buser A, Bucher C, et al. Evidence for a bidirectional relationship between cytomegalovirus replication and acute graft-versus-host disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2010;16(9):1309–14.
119. Jakharia N, Howard D, Riedel DJ. CMV Infection in Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Prevention and Treatment Strategies. *Curr Treat Options Infect Dis*. 2021;13:123–40.
120. Zon LI. Intrinsic and extrinsic control of haematopoietic stem-cell self-renewal. *Nature* [Internet]. 2008 453(7193):306–13.
121. Weissman IL. Stem cells: units of development, units of regeneration, and units in evolution. *Cell* [Internet]. 2000 Jan 7 [cited 2022 Apr 17];100(1):157–68.
122. Wilson A, Trumpp A. Bone-marrow haematopoietic-stem-cell niches. *Nat Rev Immunol* 2006 6(2):93–106.
123. Blank U, Karlsson G, Karlsson S. Signaling pathways governing stem-cell fate. *Blood* 2008 111(2):492–503.
124. Metcalf D. Hematopoietic cytokines. *Blood* 2008 111(2):485–91
125. Hillman RS, Ault KA, Emeritus D, Leporrier M, of Hematology P, Rinder HM, et al. KLİNİK UYGULAMADA HEMATOLOJİ Beğlinci baskı Lange Tıp Kitapları GÜNEŞİ TIP KİTAPLARI www.guneskitabevi.com.
126. Shang J, Wang H, Sun J, Fan Z, Huang F, Zhang Y, et al. A comparison of lamivudine vs entecavir for prophylaxis of hepatitis B virus reactivation in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients: a single-institutional experience. *Bone Marrow Transplant* 2016 51(4):581–6.

127. Terakura S, Azuma E, Murata M, Kumamoto T, Hirayama M, Atsuta Y, et al. Japanese Red Cross Nagoya First Hospital. *Oncology*. 2007.
128. Hematopoietic Stem Cell Transplantation - StatPearls - NCBI Bookshelf <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536951/> .
129. Im A, Pavletic SZ. Hematopoietic Stem Cell Trans1. Im A, Pavletic SZ. Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Abeloff's Clin Oncol* [Internet]. 2022 Jan1;461-469.e3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30725636/>plantation. *Abeloff's Clinical Oncology*2022 461-469.e3.
130. 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.
131. Bensinger WI, Longin K, Appelbaum F, Rowley S, Weaver C, Lilleby K, et al. Peripheral blood stem cells (PBSCs) collected after recombinant granulocyte colony stimulating factor (rhG-CSF): an analysis of factors correlating with the tempo of engraftment after transplantation. *Br J Haematol* 1994 87(4):825–31.
132. Tanaka J, Kasai M, Imamura M, Asaka M. Clinical application of allogeneic peripheral blood stem cells transplantation. *Ann Hematol* 1995 71(6):265–9.
133. Hoffman R, Benz EJ, Silberstein LE, Heslop H, Weitz JI, Anastasi J, et al. *Hematology : basic principles and practice*. :2374.
134. Duarte RF, Labopin M, Bader P, Basak GW, Bonini C, Chabannon C, et al. Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019. *Bone Marrow Transplantation* 54:102019 54(10):1525–52.
135. Kollman C, Spellman SR, Zhang MJ, Hassebroek A, Anasetti C, Antin JH, et al. The effect of donor characteristics on survival after unrelated donor transplantation for hematologic malignancy. *Blood* 2016 127(2):260–7.
136. Oliansky DM, Czuczman M, Fisher RI, Irwin FD, Lazarus HM, Omel J, et al. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of diffuse large B cell lymphoma: update of the 2001 evidence-based review. *Biol Blood Marrow Transplant* 201117(1):20-47.e30.

137. Orlansky DM, Gordon LI, King J, Laport G, Leonard JP, McLaughlin P, et al. The Role of Cytotoxic Therapy with Hematopoietic Stem Cell Transplantation in the Treatment of Follicular Lymphoma: An Evidence-Based Review. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2010 Apr;16(4):443–68.
138. Palumbo A, Anderson K. Multiple Myeloma. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1011442> 2011 364(11):1046–60.
139. Li L, Li M, Sun C, Francisco L, Chakraborty S, Sabado M, et al. Altered Hematopoietic Cell Gene Expression Precedes Development of Therapy-Related Myelodysplasia/Acute Myeloid Leukemia and Identifies Patients at Risk. *Cancer Cell* 2011(5):591.
140. Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N. The EBMT Handbook: Hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. 2018 12;1–702.
141. Warren EH, Zhang XC, Li S, Fan W, Storer BE, Chien JW, et al. Effect of MHC and non-MHC donor/recipient genetic disparity on the outcome of allogeneic HCT. *Blood* 2012 120(14):2796.
142. Savran Oğuz F, Üniversitesi İ, Tıp Fakültesi İ, Biyoloji Anabilim Dalı T. AKRABA DIŞI KÖK HÜCRE VERİCİSİ ARAŞTIRILMASINDA KEMİK İLİĞİ VE KORDON KANI BANKACILIĞININ ÖNEMİ. *Journal of Istanbul Faculty of Medicine [Internet]*. 2021 Apr 25 84(2):249–55.
143. Confer DL, Miller JP. Optimal Donor Selection: Beyond HLA. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2007;1383–6.
144. Barrett AJ. Mechanisms of the graft-versus-leukemia reaction. *Stem Cells* 1997 15(4):248–58.
145. Barnes DWH, Loutit JF. Treatment of murine leukaemia with x-rays and homologous bone marrow. II. *Br J Haematol* 1957 3(3):241–52.
146. Mathé G, Amiel JL, Schwarzenberg L, et al. Successful allogeneic bone marrow transplantation in man: chimerism, induced specific tolerance, and possible anti-leukemic effects. *Blood* 2016;128(2):147.

147. Weiden PL, Flournoy N, Thomas ED, Prentice R, Fefer A, Buckner CD, et al. Antileukemic Effect of Graft-versus-Host Disease in Human Recipients of Allogeneic-Marrow Grafts. <http://dx.doi.org/101056/NEJM197905103001902> 2010 300(19):1068–73.
148. Horowitz MM, Gale RP, Sondel PM, Goldman JM, Kersey J, Kolb HJ, et al. Graft-Versus-Leukemia Reactions After Bone Marrow Transplantation. *Blood*. 1990 Feb 1;75(3):555–62.
149. Kolb HJ, Mittermuller J, Clemm C, Holler E, Ledderose G, Brehm G, et al. Donor Leukocyte Transfusions for Treatment of Recurrent Chronic Myelogenous Leukemia in Marrow Transplant Patients. *Blood*. 1990;76(12):2462–5.
150. Porter DL, Roth MS, McGarigle C, Ferrara J, Antin JH. Induction of Graft-versus-Host Disease as Immunotherapy for Relapsed Chronic *Myeloid Leukemia*. <http://dx.doi.org/101056/NEJM199401133300204> 2010 330(2):100–6.
151. Kolb HJ, Schattenberg A, Goldman JM, Hertenstein B, Jacobsen N, Arcese W, et al. Graft-Versus-Leukemia Effect of Donor Lymphocyte Transfusions in Marrow Grafted Patients. *Blood*. 1995;86(5):2041–50.
152. Collins RH, Shpilberg O, Drobyski WR, Porter DL, Giralto S, Champlin R, et al. Donor leukocyte infusions in 140 patients with relapsed malignancy after allogeneic bone marrow transplantation. *Journal of Clinical Oncology* 1997;15(2):433–44.
153. Alyea EP, Kim HT, Ho V, Cutler C, DeAngelo DJ, Stone R, et al. Impact of conditioning regimen intensity on outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation for advanced acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006 12(10):1047–55.
154. Gupta V, Tallman MS, Weisdorf DJ. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for adults with acute myeloid leukemia: myths, controversies, and unknowns. *Blood* 2011 117(8):2307–18.
155. Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Bonini C, Cesaro S, Dreger P, et al. Hematopoietic SCT in Europe 2013: recent trends in the use of alternative donors showing more haploidentical donors but fewer cord blood transplants. *Bone Marrow Transplantation* 2015 50(4):476–82.

156. KANITA DAYALI HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE DONÖR KILAVUZU  
www.thd.org.tr Sürüm 1.0-Mart 2020.
157. 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 (15):2325–32.
158. Tefferi A, Vardiman JW. Myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* 2009 361(19):1872–85.
159. NCCN: Continuing Education. Available from: <https://education>.
160. 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.
161. Garcia-Manero G. Myelodysplastic syndromes: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2011 86(6):490–8.
162. Cancer Statistics [Internet]. [cited 2022 Jul 25]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statistics/>.
163. Bakırtaş M, Ulu U, Başcı S, Yiğenoğlu TN, Yıldız J, Merdin A, et al. Allogeneic Stem Cell Transplantation in Relapsing Multipl Myeloma after Autologous Stem Cell Transplantation: Single Center Experience Otolog Kök Hücre Nakli Sonrası Nüks Multipl Myelom Hastalarında Allojenik Kök Hücre Transplantasyonu: Tek Merkez Deneyimi.
164. Lekakis L, Silva L, de Lima M. Novel preparative regimens in hematopoietic stem cell transplantation. *Curr Pharm Des* 2008 14(20):1923–35.
165. Blood and Marrow Transplant Handbook. Blood and Marrow Transplant Handbook. 2021.
166. 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.

167. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, Giralt S, Lazarus H, Ho V, et al. Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009 15(12):1628–33.
168. 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* 18(6):944–50.
169. 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.
170. Lee SJ, Klein J, Haagenson M, Baxter-Lowe LA, Confer DL, Eapen M, et al. High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. *Blood* 2007 110(13):4576–83.
171. Are new conditioning regimens for transplants in acute myelogenous leukemia better? - PubMed <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2070130/>.
172. Champlin R, Khouri I, Anderlini P, Gajewski J, Kornblau S, Molldrem J, et al. Nonmyeloablative preparative regimens for allogeneic hematopoietic transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001 27 2:S13–22.
173. Giralt S, Logan B, Rizzo D, Zhang MJ, Ballen K, Emmanouilides C, et al. Reduced-intensity conditioning for unrelated donor progenitor cell transplantation: long-term follow-up of the first 285 reported to the national marrow donor program. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007 13(7):844–52.
174. Giralt S, Ballen K, Rizzo D, Bacigalupo A, Horowitz M, Pasquini M, et al. Reduced-Intensity Conditioning Regimen Workshop: Defining the Dose Spectrum. Report of a Workshop Convened by the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2009 Mar;15(3):367–9.

175. Brammer JE, Stentz A, Gajewski J, Curtin P, Hayes-Lattin B, Kovacsovics T, et al. Nonmyeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplant for the treatment of patients with hematologic malignancies using busulfan, fludarabine, and total body irradiation conditioning is effective in an elderly and infirm population. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2015 1;21(1):89–96.
176. 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.
177. 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.
178. Parikh CR, Schrier RW, Storer B, Diaconescu R, Sorrow ML, Maris MB, et al. Comparison of ARF after myeloablative and nonmyeloablative hematopoietic cell transplantation. *Am J Kidney Dis* 2005 45(3):502–9.
179. 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.
180. 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.
181. 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.
182. 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.

183. Muffly L, Pasquini MC, Martens M, Brazauskas R, Zhu X, Adekola K, et al. Increasing use of allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients aged 70 years and older in the United States. *Blood* 2017 130(9):1156–64.
184. 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.
185. Impact of patient weight on non-relapse mortality after marrow transplantation - PubMed <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7599573/>.
186. Gratwohl A, Pasquini MC, Aljurf M, Atsuta Y, Baldomero H, Foeken L, et al. One million haemopoietic stem-cell transplants: a retrospective observational study. *Lancet Haematol* 2015 2(3):e91–100.
187. Kollman C, Spellman SR, Zhang MJ, Hassebroek A, Anasetti C, Antin JH, et al. The effect of donor characteristics on survival after unrelated donor transplantation for hematologic malignancy. *Blood* 2016 127(2):260–7.
188. 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.
189. Gratwohl A, Brand R, Frassoni F, Rocha V, Niederwieser D, Reusser P, et al. Cause of death after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in early leukaemias: an EBMT analysis of lethal infectious complications and changes over calendar time. *Bone Marrow Transplant* 2005 36(9):757–69.
190. Lee SJ, Logan B, Westervelt P, Cutler C, Woolfrey A, Khan SP, et al. Comparison of Patient-Reported Outcomes in 5-Year Survivors Who Received Bone Marrow vs Peripheral Blood Unrelated Donor Transplantation: Long-term Follow-up of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2016 2(12):1583–9.
191. Lee SJ, Nguyen TD, Onstad L, Bar M, Krakow EF, Salit RB, et al. Success of Immunosuppressive Treatments in Patients with Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018 24(3):555–62.
192. Zeiser R, Blazar BR. Pathophysiology of Chronic Graft-versus-Host Disease and Therapeutic Targets. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Dec 28;377(26):2565–79. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29281578/>

193. Bhella S, Majhail NS, Betcher J, Costa LJ, Daly A, Dandoy CE, et al. Choosing Wisely BMT: American Society for Blood and Marrow Transplantation and Canadian Blood and Marrow Transplant Group's List of 5 Tests and Treatments to Question in Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2018 May 1;24(5):909–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29360515/>.
194. Gragert L, Eapen M, Williams E, Freeman J, Spellman S, Baitty R, et al. HLA Match Likelihoods for Hematopoietic Stem-Cell Grafts in the U.S. Registry. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2014 Jul 24 ;371(4):339–48. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmsa1311707>
195. Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease. *Lancet* [Internet]. 2009;373(9674):1550–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19282026/>
196. Arai S, Arora M, Wang T, Spellman SR, He W, Couriel DR, et al. Increasing incidence of chronic graft-versus-host disease in allogeneic transplantation: a report from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2015 Feb 1;21(2):266–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25445023/>
197. 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* [Internet]. 2012 Nov ;47(11):1459–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22410750/>
198. 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 - PubMed [Internet]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9746768/>
199. Ram R, Gafter-Gvili A, Yeshurun M, Paul M, Raanani P, Shpilberg O. Prophylaxis regimens for GVHD: systematic review and meta-analysis. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2009;43(8):643–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18997826/>

200. Lin A, Hilden P, Maloy M, Jakubowski AA, Papadopoulos EB, Sauter CS, et al. Impact of Omitting Post-Transplant Mini-Methotrexate Doses in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Single-Center Retrospective Study. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* [Internet]. 2018 Mar 1 ;24(3):S201–2. Available from:<http://www.astctjournal.org/article/S1083879117310546/fulltext>.
201. Kumar S, Wolf RC, Chen MG, Gastineau DA, Gertz MA, Inwards DJ, et al. Omission of day +11 methotrexate after allogeneic bone marrow transplantation is associated with increased risk of severe acute graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2002 Aug;30(3):161–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12189534/>.
202. Increased risk of infection in marrow transplant patients receiving methylprednisolone for graft-versus-host disease prevention - PubMed [Internet]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8049448/>.
203. Hamilton BK, Rybicki L, Dean R, Majhail NS, Haddad H, Abounader D, et al. Cyclosporine in combination with mycophenolate mofetil versus methotrexate for graft versus host disease prevention in myeloablative HLA-identical sibling donor allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Am J Hematol* [Internet]. 2015 Feb 1 ;90(2):144–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25353395/>.
204. Hamilton BK, Liu Y, Hemmer M, Wang T, Chhabra S, Costa LJ, et al. Cyclosporine in Combination with Mycophenolate Mofetil Leads to Increased Incidence of Graft-Versus-Host Disease and Inferior Outcomes after Myeloablative Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A CIBMTR Analysis. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* [Internet]. 2018 Mar 1;24(3):S185. Available from:<http://www.astctjournal.org/article/S1083879117310261/fulltext>
205. Ciurea SO, Zhang MJ, Bacigalupo AA, Bashey A, Appelbaum FR, Aljritawi OS, et al. Haploidentical transplant with posttransplant cyclophosphamide vs matched unrelated donor transplant for acute myeloid leukemia. *Blood* [Internet]. 2015 Aug 20;126(8):1033–40. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/126/8/1033/34733/Haploidentical-transplant-with-posttransplant>

206. 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* [Internet]. 2016 Feb 1 ;17(2):164–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26723083/>
207. Hui L, Qi L, Guoyu H, Xuliang S, Meiao T. Ruxolitinib for treatment of steroid-refractory graft-versus-host disease in adults: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Hematol* [Internet]. 2020 May 3 ;13(5):565–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32178541/>
208. Abedin S, McKenna E, Chhabra S, Pasquini M, Shah NN, Jerkins J, et al. Efficacy, Toxicity, and Infectious Complications in Ruxolitinib-Treated Patients with Corticosteroid-Refractory Graft-versus-Host Disease after Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2019 Aug 1 ;25(8):1689–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30965140/>.
209. Escamilla Gómez V, García-Gutiérrez V, López Corral L, García Cadenas I, Pérez Martínez A, Márquez Malaver FJ, et al. Ruxolitinib in refractory acute and chronic graft-versus-host disease: a multicenter survey study. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2020 Mar 1;55(3):641–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31700138/>
210. Zeiser R, von Bubnoff N, Butler J, Mohty M, Niederwieser D, Or R, et al. Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 May 7 ;382(19):1800–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32320566/>
211. Dang SH, Liu Q, Xie R, Shen N, Zhou S, Shi W, et al. Ruxolitinib add-on in corticosteroid-refractory graft-vs-host disease after allogeneic stem cell transplantation: Results from a retrospective study on 38 Chinese patients. *World J Clin Cases* [Internet]. 2020 Mar 3 ;8(6):1065. Available from: [/pmc/articles/PMC7103980/](https://pmc/articles/PMC7103980/)
212. Updated Recommendations for Use of VariZIG — United States, 2013 [Internet]. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwr.html/mm6228a4.htm>

213. Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, Chlibek R, Diez-Domingo J, Hwang SJ, et al. Efficacy of an Adjuvanted Herpes Zoster Subunit Vaccine in Older Adults. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2015 May 28 ;372(22):2087–96. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1501184>
214. Ljungman P, Hakki M, Boeckh M. Cytomegalovirus in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Hematol Oncol Clin North Am* [Internet]. 2011 Feb ;25(1):151. Available from: [/pmc/articles/PMC3340426/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21258094/)
215. Maertens J, Cordonnier C, Jaksch P, Poiré X, Uknis M, Wu J, et al. Maribavir for Preemptive Treatment of Cytomegalovirus Reactivation. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2019 Sep 19 ;381(12):1136–47. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1714656>
216. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2011 Feb 15 ;52(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21258094/>
217. Marr KA, Seidel K, Slavin MA, Bowden RA, Gary Schoch H, Flowers MED, et al. Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-related death in allogeneic marrow transplant recipients: long-term follow-up of a randomized, placebo-controlled trial. *Blood*. 2000 Sep 15;96(6):2055–61.
218. Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, Chandrasekar P, Langston A, Tarantolo SR, et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2007 356(4):335–47.
219. 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* [Internet]. 2011 Apr 5 ;29(16):2825–33.

220. Torres HA, Chong PP, de Lima M, Friedman MS, Giral S, Hammond SP, et al. Hepatitis C Virus Infection among Hematopoietic Cell Transplant Donors and Recipients: American Society for Blood and Marrow Transplantation Task Force Recommendations. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2015 Nov 1;21(11):1870–82.
221. van Burik JA, Brunstein CG. Infectious complications following unrelated cord blood transplantation. *Vox Sang* [Internet]. 2007 May ;92(4):289–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17456152/>
222. Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ, Aljurf M, Atsuta Y, Bonfim C, et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 47(3):337–41.
223. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 201152(4):427–31.
224. Corey L, Boeckh M. Persistent fever in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2002 346(4):222–4.
225. Boeckh M, Ljungman P. How we treat cytomegalovirus in hematopoietic cell transplant recipients. *Blood* 2009 113(23):5711–9.
226. Safety Study of Human Myeloid Progenitor Cells (CLT-008) After Cord Blood Transplant for Hematologic Malignancy - Full Text View - ClinicalTrials.gov 2 eylül 2022
227. Foley B, Cooley S, Verneris MR, Pitt M, Curtsinger J, Luo X, et al. Cytomegalovirus reactivation after allogeneic transplantation promotes a lasting increase in educated NKG2C+ natural killer cells with potent function. *Blood* 2012 119(11):2665–74.
228. Razonable RR, Humar A. Cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 201313 4):93–106.
229. Betts BC, Young JAH, Ustun C, Cao Q, Weisdorf DJ. Human herpesvirus 6 infection after hematopoietic cell transplantation: is routine surveillance necessary? *Biol Blood Marrow Transplant* 2011 17(10):1562–8.

230. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK, Calandra TF, Edwards JE, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management Candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2009;48(5):503–35.
231. Upton A, Kirby KA, Carpenter P, Boeckh M, Marr KA. Invasive aspergillosis following hematopoietic cell transplantation: outcomes and prognostic factors associated with mortality. *Clin Infect Dis* 2007 44(4):531–40.
232. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008 46(3):327–60.
233. Rizzo JD, Curtis RE, Socié G, Sobocinski KA, Gilbert E, Landgren O, et al. Solid cancers after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2009 113(5):1175–83.
234. 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.
235. 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. *Wiley Online Library* 1999 12(4):322–9.
236. Aquino V, Herrera L, Sandler E, Cancer GB, 2000 undefined. Feasibility of oral ciprofloxacin for the outpatient management of febrile neutropenia in selected children with cancer. *Wiley Online Library* 2000
237. Mackall C, Fry T, Gress R, Peggs K, ... JSB marrow, 2009 undefined. Background to hematopoietic cell transplantation, including post transplant immune recovery. [nature.comhttps://idp.nature.com/authorize/casa?redirect\\_uri=https://www.nature.com/articles/bmt2009255&casa\\_token=ne1onAXbn8AAAAA:UBxeFGSuDZdCxOBpTxwhDDemcpBDOQYVAV6aCd07TKAm\\_XLAQjfhGT4mXRNND3pZxmP8aRq\\_7CNh9aM\\_24](https://idp.nature.com/authorize/casa?redirect_uri=https://www.nature.com/articles/bmt2009255&casa_token=ne1onAXbn8AAAAA:UBxeFGSuDZdCxOBpTxwhDDemcpBDOQYVAV6aCd07TKAm_XLAQjfhGT4mXRNND3pZxmP8aRq_7CNh9aM_24) Haziran 2022

238. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, ... RGB marrow, 2009 undefined. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplant recipients: A Global Perspective. *nature.com* 26 Eylül 2022
239. 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).
240. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Åsberg A, Chou S, Danziger-Isakov L, et al. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation* 2013 96(4):333–60.
241. Ayala E, Greene J, Sandin R, Perkins J, Field T, Tate C, et al. Valganciclovir is safe and effective as pre-emptive therapy for CMV infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2006 37(9):851–6.
242. Owers DS, Webster AC, Strippoli GFM, Kable K, Hodson EM. Pre-emptive treatment for cytomegalovirus viraemia to prevent cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013 2013(2).
243. Chemaly RF, Ullmann AJ, Stoelben S, Richard MP, Bornhäuser M, Groth C, et al. Letermovir for cytomegalovirus prophylaxis in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J* 2014 370(19):1781–9.
244. Marty FM, Ljungman P, Papanicolaou GA, Winston DJ, Chemaly RF, Strasfeld L, et al. Maribavir prophylaxis for prevention of cytomegalovirus disease in recipients of allogeneic stem-cell transplants: a phase 3, double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet Infect Dis.* 2011 Apr 1;11(4):284–92.
245. Lodding IP, da Cunha Bang C, Sørensen SS, Gustafsson F, Iversen M, Kirkby N, et al. Cytomegalovirus (CMV) Disease Despite Weekly Preemptive CMV Strategy for Recipients of Solid Organ and Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Open Forum Infect Dis.* 2018 5(5).
246. Meyers JD, Reed EC, Shepp DH, Thornquist M, Dandliker PS, Vicary CA, et al. Acyclovir for Prevention of Cytomegalovirus Infection and Disease after Allogeneic Marrow Transplantation. *New England Journal of Medicine.* 1988 Jan 14;318(2):70–5.

247. Prentice H, Gluckman E, Powles R, Lancet PLT, 1994 undefined. Impact of long-term acyclovir on cytomegalovirus infection and survival after allogeneic bone marrow transplantation. *Elsevier* 14;318(2):70–5.
248. Zaia J, Baden L, Boeckh M, ... SCB marrow, 2009 undefined. Viral disease prevention after hematopoietic cell transplantation. nature.com [Internet]. ; Available from: [https://idp.nature.com/authorize/casa?redirect\\_uri=https://www.nature.com/articles/bmt2009258&casa\\_token=fF4hbKSo7QYAAAAA:S5t4FhTJHw8EWMizRIUWVfPTekgu3tnfKcm5bgh1Zq1VWJTEBs4Ff5Eabsv5t8qPatL4YCkmg2wUUj0w](https://idp.nature.com/authorize/casa?redirect_uri=https://www.nature.com/articles/bmt2009258&casa_token=fF4hbKSo7QYAAAAA:S5t4FhTJHw8EWMizRIUWVfPTekgu3tnfKcm5bgh1Zq1VWJTEBs4Ff5Eabsv5t8qPatL4YCkmg2wUUj0w)
249. Baden LR, Swaminathan S, Angarone M, Blouin G, Camins BC, Casper C, et al. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections, Version 2.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2016 14(7):882–913.
250. Önal U, Köroğlu EP, ... MTA, 2016 undefined. ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI CMV PNÖMONİSİ: OLGU SUNUMU. [avesis.uludag.edu.tr](https://www.avesis.uludag.edu.tr/avesis.uludag.edu.tr/yayin/41343dfd-4b9a-4f89-8552-57777f797a91/allojenik-hematopoetik-kok-hucre-nakli-sonrasi-cmv-pnomonisi-olgu-sunumu) [avesis.uludag.edu.tr/yayin/41343dfd-4b9a-4f89-8552-57777f797a91/allojenik-hematopoetik-kok-hucre-nakli-sonrasi-cmv-pnomonisi-olgu-sunumu](https://www.avesis.uludag.edu.tr/avesis.uludag.edu.tr/yayin/41343dfd-4b9a-4f89-8552-57777f797a91/allojenik-hematopoetik-kok-hucre-nakli-sonrasi-cmv-pnomonisi-olgu-sunumu) 24 Haziran 2022
251. Perez-Bercoff L, Jonsson J, Avetisyan G, Sparrelid E, Aschan J, Barkholt L, et al. Risk factors for the development of cytomegalovirus disease after allogeneic stem cell transplantation. *haematologica.org* 2006 91(1).
252. Lin HC, Han SM, Hwang WL, Chou CW, Chang KH, Shi ZY, et al. Cytomegalovirus Infection and Treatment in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Retrospective Study from a Single Institution in an Endemic Area. *Turkish Journal of Hematology* 2017 34(2):159.
253. Camargo JF, Komanduri K v. Emerging concepts in cytomegalovirus infection following hematopoietic stem cell transplantation. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2017 Dec 1;10(4):233–8.
254. Beauvais D, Drumez E, Blaise D, Peffault de Latour R, Forcade E, Ceballos P, et al. Scoring system for clinically significant CMV infection in seropositive recipients following allogeneic hematopoietic cell transplant: an SFGM-TC study. *Bone Marrow Transplant* 2021 56(6):1305–15.

255. Melendez-Munoz R, Marchalik R, Jerussi T, Dimitrova D, Nussenblatt V, Beri A, et al. Cytomegalovirus Infection Incidence and Risk Factors Across Diverse Hematopoietic Cell Transplantation Platforms Using a Standardized Monitoring and Treatment Approach: A Comprehensive Evaluation from a Single Institution. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019 25(3):577–86.
256. Lin H, Han S, Hwang W, ... CCTJ of, 2017 undefined. Cytomegalovirus infection and treatment in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective study from a single institution in an endemic.ncbi.nlm.nih.gov 24 Ocak 2022
257. Mariotti J, Legrand F, Furst S, Giordano L, Magri F, Richiardi L, et al. Risk Factors for Early Cytomegalovirus Reactivation and Impact of Early Cytomegalovirus Reactivation on Clinical Outcomes after T Cell-Replete Haploidentical Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide. 2022 Ocak 24
258. Chen J, Pang A, Zhao Y, Liu L, Ma R, Wei J, et al. Risk factors for CMV infection within 100 days posttransplantation in patients with acute leukemia. *Blood science (Baltimore, Md)* 2022 4(3):164–9.
259. 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. *Transplant Infectious* 2023 17(4):510–7.
260. Hoffman R, Benz EJ, Silberstein LE, Heslop HE, Weitz JI, Anastasi J, et al. Hematology: Basic Principles and Practice. *Hematology: Basic Principles and Practice* 2017–2374
261. George B, PN N, Devasia AJ, Kulkarni U, Korula A, Lakshmi KM, et al. Post-Transplant Cyclophosphamide as Sole Graft-versus-Host Disease Prophylaxis Is Feasible in Patients Undergoing Peripheral Blood Stem Cell Transplantation for Severe Aplastic Anemia Using Matched Sibling Donors. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2018 1;24(3):494–500.
262. Nguyen Q, Champlin R, ... SGC infectious, 1999 undefined. Late cytomegalovirus pneumonia in adult allogeneic blood and marrow transplant recipients. academic.oup.com Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-abstract/28/3/618/303151> 24 agosto 2022

263. Acar K, Akı ŞZ, Özkurt ZN, Bozdayı G, Rota S, Sucak GT. Factors Associated with Cytomegalovirus Reactivation Following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Human Leukocyte Antigens Might Be Among the Risk Factors  
Allojeneik Kök Hücre Nakli Sonrası Sitomegalovirus Reaktivasyonu ile İlişkili Faktörler: İnsan Lökosit Antijenleri Risk Faktörleri Arasında Olabilir.
264. Nakamae H, Kirby KA, Sandmaier BM, Norasetthada L, Maloney DG, Maris MB, et al. Effect of Conditioning Regimen Intensity on CMV Infection in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2009 Jun 1;15(6):694–703.
265. Einsele H, Ljungman P, Boeckh M. How I treat CMV reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2020 135(19):1619–29.
266. Gratama J, Boeckh M, Blood RN, Journal T, 2010 undefined. Immune monitoring with iTA<sub>g</sub> MHC Tetramers for prediction of recurrent or persistent cytomegalovirus infection or disease in allogeneic hematopoietic stem cell. [ashpublications.org](http://ashpublications.org)
267. Teira P, Battiwalla M, Blood MR, Journal T, 2016 undefined. Early cytomegalovirus reactivation remains associated with increased transplant-related mortality in the current era: a CIBMTR analysis. [ashpublications.org](http://ashpublications.org) 24 Ocak 2022
268. Ward KN, Hill JA, Hubacek P, de La Camara R, Crocchiolo R, Einsele H, et al. Guidelines from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia for management of HHV-6 infection in patients with hematologic malignancies and after hematopoietic stem cell transplantation. *haematologica*;104(11):2155–63.
269. Zeiser R, Burchert A, Lengerke C, Verbeek M, Maas-Bauer K, Metzelder SK, et al. Ruxolitinib in corticosteroid-refractory graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: a multicenter survey. *Leukemia* 2015 29(10):2062–8.
270. Pierelli L, Perseghin P, Marchetti M, Messina C, Perotti C, Mazzoni A, et al. Extracorporeal photopheresis for the treatment of acute and chronic graft-versus-host disease in adults and children: best practice recommendations from an Italian Society of Hemapheresis and Cell Manipulation (SIdEM) and Italian Group for Bone Marrow Transplantation (GITMO) consensus process. *Transfusion* 2013 53(10):2340–52

271. Flowers MED, Apperley JF, van Besien K, Elmaagacli A, Grigg A, Reddy V, et al. A multicenter prospective phase 2 randomized study of extracorporeal photopheresis for treatment of chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2008 112(7):2667–74.
272. Magro L, Mohty M, Catteau B, Coiteux V, Chevallier P, Terriou L, et al. Imatinib mesylate as salvage therapy for refractory sclerotic chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2009 114(3):719–22.
273. 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.



## **EKLER**

### **EK-1. Etik Kurul Onay Formu**

