



T.C
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

**KEMİK İLİĞİ NAKLİ TEDAVİSİ YAPILMIŞ BK VİRUS POZİTİF
OLAN HASTALARIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR. MEHMET VEYSİ DEVİREN

MALATYA- 2019



T.C
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

**KEMİK İLİĞİ NAKLİ TEDAVİSİ YAPILMIŞ BK VİRUS POZİTİF
OLAN HASTALARIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR. MEHMET VEYSİ DEVİREN

HEMATOLOJİ BİLİM DALI
TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. MEHMET ALİ ERKURT

MALATYA- 2019

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
TEŞEKKÜR	II
ABSTRACT	IV
KISALTMALAR	V
ŞEKİLLER	VII
TABLolar	VIII
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER:	3
2. 1. Kök hücreler.....	3
2. 2. Hematopoetik kök hücre nakli	5
2. 3. Hematopoetik kök hücre nakli sonrasında görülen komplikasyonlar	11
2. 3. 1. Non enfeksiyöz komplikasyonlar	11
2. 3. 1. 1. Erken dönem non-enfeksiyöz komplikasyonlar	11
2. 3. 1. 2. Geç dönem non-enfeksiyöz komplikasyonlar	15
2. 3. 2. Enfeksiyöz komplikasyonlar	20
2. 3. 3. HKN sonrasında görülen BK virüs enfeksiyonu ve Hemorajik sistit.....	23
3. HASTALAR VE YÖNTEM	26
3. 1. Vaka Seçimi ve Verilerin toplanması	26
3. 2. İstatistik Yöntemi	26
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	42
KAYNAKLAR	43

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanımız değerli hocam Prof. Dr. Emin Tamer ELKIRAN başta olmak üzere tez danışmanım sayın Prof. Dr. Mehmet Ali ERKURT hocama ve asistanlık eğitimim boyunca emeği geçen tüm hocalarıma;

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, asistanlık hayatım boyunca karşılaştığım tüm sıkıntılarda yanımda olan çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Dr. Mehmet Veysi DEVİREN

Mart 2019- MALATYA

ÖZET

KEMİK İLİĞİ NAKLİ TEDAVİSİ YAPILMIŞ BK VİRUS POZİTİF OLAN HASTALARIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç:

Bu çalışmanın amacı hematopoetik kök hücre nakli yapılmış hastalarda idrarda BK virüsü gelişenlerde hematüri sıklığı ve BK virüsünün mortalite üzerine etkisi incelendi.

Gereç ve Yöntem:

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda 01.01.2011-31.12.2017 tarihleri arasında hematopoetik kök hücre nakli yapılan 388 hastanın dosyası geriye dönük olarak sistem üzerinden incelenmiştir.

Bulgular:

Hematopoetik kök hücre nakli yapılan 388 hastadan 244' ü erkek, 144' ü kadındı. Toplam 247 hastada idrarda BK virus bakıldı. 97 hastada idrarda BK virus (+), 150 hastanın idrarında BK virus (-) tespit edildi.

İdrarda BK virus bakılan 247 hastadan 107' sinde hematüri görüldü. İdrarda BK virus (+) tespit edilen 97 hastanın 47' sinde hematüri görülürken, idrarda BK virus (-) tespit edilen 150 hastanın 50' sinde hematüri görüldü. İstatistiksel olarak BK virus ve hematüri arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,19$)

Hematopoetik kök hücre nakli yapılan 247 hastanın ilk 100 günde exitus olan hasta sayısı 29 olarak tespit edildi. İdrarda BK virus (+) tespit edilen 97 hastanın ilk 100 günde exitus olan hasta sayısı 17 olarak tespit edildi. Mortalite ve idrarda BK virus (+) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,023$)

Sonuçlar:

Hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalarda idrarda BK virüsü mortalite açısından yakın takip edilmeli ve yeterli trombosit replasmanı yapılarak hematüri önlenmelidir.

Anahtar Kelime: BK virus, hematüri, mortalite

ABSTRACT

Aim:

The aim of this study was to investigate the incidence of hematuria in patients with BK virus and the effect of BK virus on mortality in patients with hematopoietic stem cell transplantation.

Material and Method:

The files of 388 patients who underwent hematopoietic stem cell transplantation between 01.01.2011 and 31.12.2017 at Inonu University Medical Faculty, Department of Hematology.

Result:

Of the 388 patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation, 244 were male and 144 were female. BK virus was observed in urine in a total of 247 patients. BK virus (+) was detected in 97 patients and BK virus (-) was detected in urine of 150 patients.

Hematuria was seen in 107 of 247 patients who were treated with BK virus in urine. Of the 97 patients with urinary bladder virus (+), 47 had hematuria and 50 of 150 patients with BK virus (-) were found to have hematuria. Statistically no significant relationship was found between BK virus and hematuria ($p = 0,19$)

The number of patients with exitus hematopoietic stem cell transplantation was 29 in the first 100 days. The number of patients with BK virus (+) in urine was found to be 17 in the first 100 days. There was a statistically significant difference between mortality and urinary BK viruria ($p = 0.023$).

Conclusion:

In patients who underwent hematopoietic stem cell transplantation, urinary BK virus should be closely monitored for mortality and hematuria should be prevented by adequate platelet replacement.

Key Words: BK virus, hematuria, mortality

KISALTMALAR

ABY	: Akut böbrek yetmezliği
AHKN	: Allojenik hematopoetik kök hücre nakli
ALL	: Akut lenfositik lösemi
AML	: Akut myelositik lösemi
Aptt	: Aktive parsiyel tromboplastin time
ATG	: Anti-timosit globulin
BAL	: Bronkoalveolar lavaj
BK- HS	: BK virusuna bağlı hemorajik sistit
BU-CY	: Busulfan-siklofosfamid
BU-CY-ETO	: Busulfan-siklofosfamid-etoposid
BU-FLU-ATG	: Busulfan-fludrabin-antitimosit globulin
CCL	: Charlson komorbidite indeksi
CL	: Confidence interval
CMV	: Cytomegalovirus
FEV	: Forced expiratory volume
FLU-ATG-CY	: Fludrabin-antitimosit globulin-siklofosfamid
FLU-ATG-TIO-MELF	: Fludrabin-antitimosit globulin-tiotepa-melfalan
GIS	: Gastrointestinal sistem
GVHD	: Graft versus host disease
GVHH	: Graft versus host hastalığı
HS	: Hemorajik sistit
HCT-CL	: Hematopoetic stem cell transplantation comorbidity index
HHV	: Human herpes virus
HKHN	: Hematopoetik kök hücre nakli
HL	: Hodgkin lösemi
HLA	: Human leukosit antijen
HR	: Hazard ratio
HSOS	: Hepatik sinüzoidal obstrüksiyon sendromu
HSV	: Herpes simplex virus
INR	: International normalized ratio
KAR-ETO-MELF	: Karmustin-etoposid-melfalan
KBH	: Kronik böbrek hastalığı

KHN	: Kök hücre nakli
KLL	: Kronik lenfositik lösemi
KML	: Kronik myeloid lösemi
MAHA	: Mikroanjiopatik hemolitik anemi
MDS	: Myelodisplastik sendrom
MELF	: Melfalan
MHC	: Major histocompatibility complex
NHL	: Nonhodgkin lösemi
NMA	: Non-myeloablatif
OHKN	: Otolog hematopoetik kök hücre nakli
PAM	: Pretransplantation assessment of mortality score
PCR	: Polimerize zincir reaksiyonu
PT	: Protrombin time
RIC	: Reduced intensity conditioning
TBI	: Total beden ışınlaması
TIPS	: Transjuguler intrahepatik portosistemik şant
TNF	: Tümör nekrozis faktör
TVI	: Total vücut ışınlaması
VOD	: Venooklüziv disease

ŞEKİLLER

Şekil 2. 1: Hazırlık rejimleri	10
Şekil 2. 2: RİC ve Nonmyeloablatif rejim örnekleri ve yaygın kullanılan ajanlar.....	10
Şekil 2. 3: HKHN alıcılarında nakil sonrası fırsatçı enfeksiyon ajanlar ve gelişme zamanları.....	21
Şekil 4. 1: Hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastaların cinsiyete göre dağılımı ...	27
Şekil 4. 2: Hematopetik kök hücre nakli yapılan hastaların hastalık grubuna göre dağılımı	28
Şekil 4. 3: HKHN alıcıların hazırlık rejimine göre dağılımı	29
Şekil 4. 4: HKHN alıcıların nakil türüne göre dağılımı	29
Şekil 4. 5: İdrarda BK virus bakılan HKHN alıcıları	30
Şekil 4. 6: HKHN alıcılarında nakil türüne göre idrarda BK virus (+) ve (-)	31
Şekil 4. 7: HKHN alıcılarında hazırlık rejimi ve BK virus (+) ve (-) dağılımı	32

TABLÖLER

Tablo 2. 1: Kemik iliği nakli yapılmış non-malign hastalıklar	7
Tablo 2. 2: Kemik iliği nakli yapılmış malign hastalıklar	7
Tablo 2. 3: HKHN sonrası görülen komplikasyonlar	11
Tablo 2. 4: Hepatik sinus obstrüksiyonu sendromu için risk faktörleri.....	13
Tablo 4. 1: Kök hücre nakli yapılmış hastaların cinsiyete göre BK virus(+) ve (-) dağılımı	32
Tablo 4. 2: BK virus ve hematüri arasındaki ilişki	33
Tablo 4. 3: İdrarda bakılan BK virus yükü ile hematüri ilişkisi	33
Tablo 4. 4: İdrarda BK virus (+) tespit edildiği zaman aralığı.....	33
Tablo 4. 5: İdrarda BK virus (+) tespit edilen hastaların nakil türüne göre ve tespit edildiği zaman aralığına göre dağılımı	34
Tablo 4. 6: İdrarda BK virus(+) tespit edilen hastaların cipro tedavisi alan ve almayanların nakil türüne göre dağılımı	34
Tablo 4. 7: İdrarda BK virus (+) ve (-) tespit edilen hastalar ile ilk 100 gündeki mortalite arasındaki ilişki.....	35

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hematopeotik kök hücre nakli (HKHN) her yıl yaklaşık 25.000' den fazla benign ve malign hematolojik hastalıklarda uygulanmaktadır. HKHN elde edilen donöre göre otolog, allojenik, singenik olmak üzere üç gruba ayrılır (1). Allojenik HKHN farklı bir bireyin (akraba ya da akrabadışı) kök hücreleri, otolog HKHN hastanın kendi kök hücreleri, singenik HKHN hastanın kendi ikiz kardeşinin kök hücrelerinin nakledilmesidir (1).

HKHN sonrası mortalite ve morbiditeyi bakteriyel, viral, fungal, parazitik fırsatçı enfeksiyonlardır. Fırsatçı enfeksiyon riski patojene maruziyet, hastanın immun sistemi ve patojenin virülans özelliklerinin ilişkisi belirler (2).

Transplantasyon öncesi verilen hazırlık rejimi HKHN alıcılarında bağışıklık sistemini baskılamaktadır. Bu hazırlık rejimi normal hematopoezi bozup mukozal projenitör hücreleri hasara uğratarak mukozal bariyer bütünlüğünün geçici olarak kaybına yol açmaktadır. Hazırlık rejimi sonrası immun sistemin baskılanması HKHN alıcılarında T ve B-lenfosit kaybı kazanılan immun hafızanın da kaybı demektir (3).

BK virüsü (BKV), JC virüsü ve Simian virüsü SV40 ile birlikte Polyomovirüs grubundadır. BK virus ilk olarak 1971' de bildirilmiştir. Üreteral darlık tanısı konan renal transplant hastasının üroepitelyal hücrelerinden izole edilmiş olup BK virus' a sekonder olduğu tespit edilmiştir. Mevcut tedavilerde immunsüpresif kullanımının artmasıyla BK viruse bağlı benzer vakalar bildirilmiş olup 1980' lerden günümüze kadar HKHN alıcılarında hemorajik sistit (HS) nedeni olduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur (4).

BK virus genel popülasyonda genellikle çocukluk çağında asemptomatik geçirilir. BK virüsü sağlıklı bireyler asemptomatik geçirdiği halde böbrek tübül epitelyum hücrelerinde latent olarak kalabilir ve immunsuprese durumunda reaktif olabilir (5).

BK virus HKHN alıcılarında gelişen asemptomatik hematüri, hemorajik sistit, üreteral stenoz gibi birçok klinik durumla ilişkilidir. HKHN alıcılarının bazılarında asemptomatik olup idrarda BK virus tespit edilebilir. BK virusa sekonder gelişen hemorajik sistit asemptomatik hematüriden mesane irrigasyonu veya ürolojik girişim gerektirecek kadar farklı klinik şekillerde görülebilir (6).

BK virusa bağlı hemorajik sistit tranplantasyondan 10 gün sonra görülebilmekle beraber, 3 ile 6 hafta sonrada görülebilir. Daha önce yapılan çalışmalarda BK virus ilişkili hemorajik sistit önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (6).

Ciddi immuspresyon durumunda BK virus replikasyonu kontrolsüz hale gelip semptomatik olur. Hem allojenik hem de otolog HKHN alıcılarında asemptomatik olarak tespit edilebilir ancak allojenik HKHN alıcılarında reaktivasyon daha belirgindir (6).

Bu çalışmada 2011 ile 2017 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Kemik İliği Nakli nitesinde HKHN yapılan 388 hastada BK virus pozitifliğinin hematüri, mortalite ve engrafman üzerine etkisi retrospektif olarak incelenmiştir.



2. GENEL BİLGİLER:

2. 1. Kök hücreler

İlk kez bitki bilimi ile ilgili eski yazılarda görülen kök hücre terimi bitkinin gelişmekte olan kök meristeminin ucunda, bölünme hızı çok yüksek olan hücreleri tanımlamak için kullanılmıştır. Günümüzde buna benzer özellik gösteren hücreler için kullanılır (7).

Kök hücreler vücudumuzdaki bütün dokuları oluşturan, fonksiyonel olarak farklılaşmış, sınırsız sayıda kendini yenileyebilme, uygun çevreye yerleşme ve çok sayıda farklı hücreye dönüşebilme, yeni bir doku oluşturma yeteneğine sahiptir (8, 9).

2. 1. 1. Kök hücre çeşitleri

Kök hücre farklılaşma özelliğine göre totipotent, pluripotent ve multipotent olmak üzere üç alt grupta incelenir (10, 11).

İnsan üreme hücrelerinin birleşmesi yani döllenme olduğunda oluşan hücre tek başına tüm organizmayı meydana getirebilecek özelliğe sahiptir. Döllenmeden sonraki ilk dört gün içinde oluşan hücrelerin her biri totipotent hücre olup bu hücreler her şeyi yapabilen güce sahiptir (8– 11).

Zigot oluşumundan sonraki 5. günden itibaren meydana gelen hücrelere blastosist adı verilir. Bu hücreler vücuttaki tüm hücrelere dönüşebilecek potansiyele sahipken tek başına organizmayı oluşturacak özelliğe sahip değildirler. Bu hücrelere pluripotent hücreler denir. Uygun ortamda birçok hücreye farklılaşabilir. Bu hücreler her üç germ (ektoderm, mezoderm, endoderm) hücre tabakasını oluşturur (8– 11).

Multipotent kök hücreler ise tek yönde farklılaşabilen tek germ tabakasını oluşturan hücrelerdir. Hematopoetik kök hücreler bu grupta olup erişkinde kemik iliği ve yağ dokusunda bulunup doğumda kordon kanında mevcuttur (8– 11).

2. 1. 2. Hematopoetik kök hücreler

Hematopoetik kök hücre, lökosit, eritrosit, trombosit dönüşebilen multipotent kök hücredir (12). Kendini yenileyebilen ve uygun uyarılarla çeşitli dokulara farklılaşabilir (12). Hematopoetik kök hücrelerin en önemli belirteci CD34 olup, doğum sonrası kemik iliği, kordon kanı ve mobilize edilmiş periferik kandan elde edilebilir (13). Hematopoetik kök hücreler diğer hücrelerin aksine klinik olarak müdahaleye açık olup günümüzde bilimsel veriler ışığında malign ve malign olmayan birçok hematolojik hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır (13).

2. 1. 3. Hematopoetik kök hücre kaynakları

Hematopoetik kök hücreler kemik iliği, fetal karaciğer hücreleri, periferik kan kök hücreleri, embriyonik kök hücreler, umbilikal kord kanı ve kök hücrelerin invitro çoğaltılmasıyla elde edilebilir (14, 15).

Kök hücre kaynağı olarak ilk defa kemik iliği kullanılmış olup genel anestezi altında ameliyathane koşullarında pelvis kemiğinden uygun şartlarda aspire edilerek kemik ve hücre artıklarını uzaklaştıran steril filtrelerden geçirilip elde edilmiştir (14–16).

Tam bir kemik iliği hücre süspansiyonu ile kök hücre transplantasyonu için $0,4-1,2 \times 10^8$ mononükleer hücre/ kg (vücut ağırlığı) gerekmektedir, ancak optimal olarak $2-4 \times 10^8$ / kg çekirdekli kemik iliği hücresi kullanılmalıdır (14).

Kemik iliği T hücre oranının azaltılması Graft Versus Host Hastalığı (GVHH) sıklık ve şiddetini azaltır ancak sıklıkla zayıf kök hücre yerleşiminde (engrafman) sorunlara neden olabilir (15, 16).

Fetal karaciğer hücre kaynaklı hematopoetik kök hücreler hamileliğin 2. ve 7. ayları arasında fetus karaciğeri fizyolojik olarak hematopoetik dokuların bir parçasıdır. Fetal karaciğer hücreleri lenfopoezin başlamasından önce transplantasyon için kullanılabilir (16).

Periferik kan kök hücre kullanımıyla ilgili detaylı ilk raporun 1981’ de yayımlanmasından beri periferik kan kök hücrelerinin klinik kullanımı hızla artmıştır (17). Periferik kan kök hücreleri daha hızlı engraftment kinetiği ve elde edilme kolaylığı nedeniyle kök hücre kaynağı olarak geniş oranda kemik iliğinin yerini almıştır (17). Periferik kök hücre toplanma işlemi hematopoetik kök hücrelerin granülosit uyarıcı faktör (G-CSF) gibi hematopoetik büyüme faktörlerin etkisi ile periferik kana mobilize edilip CD34+ hücrelerin lökoferez yöntemiyle olur (18– 20). Periferik kan kök hücreleri CD34+/CD38-Thy-1 dir ve myeloid veya lenfoid serilere özgü markerların tam bir komponentini eksprese etmez (21). Kemik iliği greftleriyle kıyaslandığında periferik kan hücrelerinin çeşitli avantajları vardır: Kök hücre toplanması için genel anesteziye maruz kalmayı gerektirmez. Periferik kanın malign hücre içerme olasılığı kemik iliğinden daha azdır. Periferik kanda daha çok CD34+ hücre elde edilir (22). Dezavantajları ise: Hematopoetik kök hücre mobilizasyonu için çeşitli faktörlere ihtiyaç duyulması, vasküler yaklaşım ihtiyacı, sitokin tedavisinin yan etkisi (baş ağrısı, kemik ağrısı ve miyalji gibi), immün sistemdeki lökositlerin aktive olması, alıcıda kronik GVHD olasılığında artışı gibi durumlardır (23).

Bir diğerk hematopoetik kök hücre kaynağı umbilikal kord kanıdır (24). Umbilikal kord kanındaki hematopoetik kök hücrelerinin engraftmentinin daha kolay olabilme ve GVHD insidansı riskinin daha az olması son zamanlarda ilgiyi daha çok umbilikal kord kanı üzerinde yoğunlaştırmıştır (24, 25). Umbilikal kord kanının doğum sırasında fetüsü ya da anneyi etkilemeden alınabilmesi oldukça önemlidir (25). Verici için risk olmaması ve çok düşük enfeksiyöz hastalık taşıma riski olması umbilikal kord kanı kök hücre transplantasyonu için avantaj sağlar (25). Her yenidoğan potansiyel bir verici olduğu için, umbilikal kord kanı bankası oluşturulması her HLA tipi için kullanıma hazır hematopoetik kök hücre kaynağı sağlayabilir (24, 25). Umbilikal kord kanının ana dezavantajı tek bir vericiden toplanan kan miktarının sınırlı olması ve toplanma işlemi bir kez yapılabilmesidir (24, 25).

2. 2. Hematopoetik kök hücre nakli

2. 2. 1. Tanım

Hematopoetik kök hücre nakli, hematopoetik sistemin yeniden sağlıklı bir şekilde çalışması için yüksek doz kemoterapi ve/ veya radyoterapi sonrası kendinden, ya da doku grubu kısmi uyumlu kişilerden hematopoetik kök hücre toplanarak alıcıya verilmesidir (26). HKHN hematolojik veya hematolojik olmayan birçok benign ve malign hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır (27).

2. 2. 2. Hematopoetik kök hücre nakli çeşitleri

Hematopoetik kök hücre nakli otolog HKHN, allojenik HKHN ve sinjenik HKHN olmak üzere elde edilen donöre göre 3 gruba ayrılır (27). Otolog KHN; hastaya uygulanan yüksek doz kemoterapi ve/ veya radyoterapi sonrası hastanın kendinden toplanan HKH' lerin hastaya geri verilmesidir (27). Erişkinde otolog KHN' i daha çok multiple myelom ve lenfomalar başta olmak üzere yapılmaktadır (27). OHKN' nin avantajı donör gerekmemesi, GVHH olmaması, ileri yaşlarda uygulanabilir olması, engraftmanın daha erken sağlanması ve hastane yatış süresinin daha kısa olmasıdır (28, 29). Dezavantajı ise OHKN sonrası nüks görülme sıklığının AHKN göre daha yüksek olmasıdır. Bunu nedeni ise kişinin kendisinden toplanan kök hücrelerde klonojenik olarak tümör hücrelerin olmasıdır (28– 30). Bu nedenle tümör hücrelerini sağlıklı kök hücrelerden ayıklamak için bir çok yöntem için araştırma bulunmaktadır (28– 30). Ancak bu işlemlerin hastalığının nüksü üzerine etkisi net değildir (28– 30). Allojenik HKHN HLA doku grubu uyumlu sağlıklı kardeş, akraba ya da akraba olmayan donörden uygun koşullar altında kemik iliği, kordon kanı veya periferik kandan

lökoferez işlemi ile elde edilen hematopoetik kök hücrelerin transferidir (31, 32). Transplant başarısını arttıran en önemli faktör HLA tam uyumu olup en önemli HLA gen çiftleri HLA- A, HLA- B, HLA- C ve HLA- DR' dir (31, 32). Allojenik HKHN yapılırken tam uyumlu kardeş ve/ veya akraba ya da akraba dışı verici aranır. HLA uyumlu kardeşten yapılan nakiller KHN' inde genellikle çok iyi sağkalım ile sonuçlanmıştır (33, 34). Ne yazık ki AHKHN adaylarından sadece 3' te biri HLA uyumlu kardeşlere sahiptir (33, 34). HLA uyumlu kardeş olmayanlar için AHKHN için 3 alternatif kök hücre kaynağı bulunur; 1. Gönüllü akraba dışı vericiler, 2. Göbek kordon kanı vericiler, 3. HLA kısmi uyumsuz akraba vericiler veya diğer bir deyişle HLA-haploidentik akraba vericiler (33, 34). HLA uyumlu akraba vericilerin yanında, fenotipik olarak uyumlu gönüllü akraba dışı vericiler AHKHN için en çok aranan gruptur. Buna rağmen HLA uyumlu gönüllü akraba dışı donör bulma şansı hastanın ırk ve sosyal çevresine bağlı olarak değişmekte olup araştırmanın donör seçimine kadar hastanın bekleyemeyeceği kadar uzun sürmektedir (33, 34). Bütün bu grupların aksine HLA kısmi uyumlu birinci derece akraba vericiler kolaylıkla bulunabilir ve nakile kısa sürede hazır hale gelebilir (33, 34). Diğer HKHN tiplerine göre farklı donörden alınan kök hücrelerin alıcıda sıklıkla GVHH neden olmasıdır (34). Bu komplikasyon riski sıklıkla alıcı ve donör arasındaki majör histokompatibilite kompleks (MHC) genleri tarafında kodlanan antijenlerin uyum derecesi ile etkilenir ve lösemik hücrelere özgü antijenlere karşı oluşan vericinin T lenfosit immün yanıtına bağlanabilir (33– 35). GVHH gelişen hastalarda nüksün daha seyrek olduğu gözlenmiştir (33– 35). AHKHN avantajları kök hücrelerin tümör hücresi içermemesi, kemoterapiye maruz kalmaması ve greft versus tümör etkisidir. Dezavantajları ise GVHH, uygun vericinin bulunmaması ve sitomegalovirus (CMV) enfeksiyonudur (32–35). Singeneik HKHN ise genetik yapısı aynı olan ikiz kardeşler arasında yapılan HKHN' dir. OHKHN' inden üstünlüğü sağlıklı olduğu bilinen kök hücrelerden oluşmasıdır. AHKHN' inden üstünlüğü ise alıcı verici arasında genetik farklılık olmadığından GVHH görülmemesidir (36).

2. 2. 3. Hematopoetik kök hücre naklinin uygulandığı hastalıklar

Tablo 2. 1: Kemik iliği nakli yapılmış non-malign hastalıklar (1)

❖ Aplastik anemi	❖ Mukopolisakaridozlar
❖ Fankoni anemisi	❖ İmmün yetmezlikler
❖ Diamond- Blackfan sendromu	❖ Ataksi telejeiktazi
❖ Oral hücreli anemi	❖ Digeorge sendromu
❖ Talasemi	❖ Wiscott- Aldrich sendromu
❖ Proksimal noktürnal anemi	❖ Kostman sendromu
❖ Chediak- Higashi sendromu	❖ Shwachman- Diamond sendromu
❖ Kronik granülomatöz hastalık	❖ Glanzman trombositopenisi
❖ Nieman- Pick hastalığı	❖ Gaucher hastalığı

Tablo 2. 2: Kemik iliği nakli yapılmış malign hastalıklar (1)

❖ Akut myelositik lösemi	❖ Polisitemia vera
❖ Akut lenfoblastik lösemi	❖ Kronik myelositik lösemi
❖ Hair cell lösemi	❖ Kronik lenfositik lösemi
❖ Myelodisplazi	❖ Neuroblastom
❖ Hodgkin lenfoma	❖ Ewing sarkom
❖ Non- Hodgkin lenfoma	❖ Myelofibrozis
❖ Mutiple myelom	

2. 2. 4. Hematopoetik kök hücre nakline hazırlama rejimler

Otolog veya allojenik HKHN öncesi kemoterapi, radyoterapi gibi kombinasyonların antineoplastik veya immüsupresif amaçlı kullanımı hazırlama rejimi olarak adlandırılır (37). Hazırlık rejimleri kök hücre transplantasyonunda post transplant dönemde komplikasyonların gelişimi için önemli rol oynar (38). Hazırlama rejimi 3 nedenden dolayı verilir: 1- Kemik iliğinde yer oluşturmak, 2- Alıcının grefti red etmesini önlemek amacıyla immüsupresyon oluşturmak (bu durum otolog ve singenik transplantasyonda gerekli değildir), major HLA antijenlerinde tam uyum olmadığında immüsupresyona ihtiyaç olmaktadır.), 3- Hastalık küratif olmasını sağlamaktır (38).

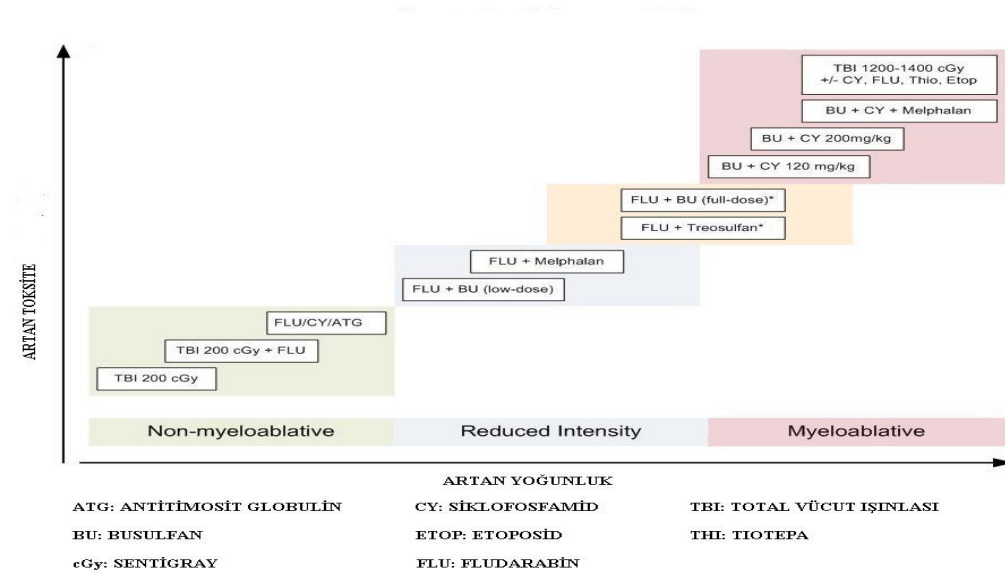
Hazırlama rejimi ile kemik iliğinde tumor hücreleri yok edilip yeterince baskılanırsa HKHN alıcının immun sistemi engraftmana izin verip başarılı bir engraftman olur (39). Hazırlık rejimi ile verilen yüksek doz antineoplastik ajanlar hastalıktan kür oluşumuna imkan sağlar (35). Her hastalık için güvenilir bir hazırlama rejimi yoktur (39). Her hazırlama rejiminin kendine özgü toksitesi vardır ve her merkezin deneyimine göre aynı rejimlerin toksitesi birbirinde farklılık gösterebilir (39). Günümüzde, otolog HKHN’ inde mortalitesi %5’ in altına görülürken ve allojenik HKHN’ inde mortalite %10-40 arası değişmektedir (39). Hazırlık rejimleri merkezler arasında deneyim olarak farklılık gösterir bu yüzden komplikasyonların karşılaştırması yapmak zordur (40). Farklı hazırlık rejimlerine bağlı nakil sonuçlarını değerlendirirken hastalığın kontrolü altında olması, konservatif tedavideki değişikliklerle, GVHD profilaksisi, HLA uyumu, HKH kaynağındaki farklılıklar göz önünde bulundurulmalıdır (39). Hazırlık rejiminde genel olarak total beden ışınlaması (TBI) ve antineoplastik ilaç kombinasyonu ya da sadece antineoplastik ajanların kombinasyonu tercih edilir (41). TBI tedavisinin avantajları: Hızlı etki gösterir, SSS ve testis gibi bölgelere belirgin etkilidir, immunsupresiftir, yarı ömrü kısadır, iyi anti-lösemik etkisi mevcuttur ve dozu arttırılabilir (42). Dezavantajları ise deneyim gerektirir, patolojik olmayan doku gruplarına toksiktir. Pulmoner, hepatik, renal, okuler ve endokrin organlar daha sık etkilenir (42). Kök hücre nakli hazırlık rejimlerinde; TBI yanı sıra siklofosamid, busulfa, melfalan, tiotepa, karboplatin, sisplatin, karmustin gibi antineoplastik ajanlar kullanılmaktadır (43). Bu ilaçların çoğu alkileyici ajanlardır ve hazırlık rejimlerinde optimum dozuna göre çok yüksek dozlarda kullanılarak myeloablasyon yanı sıra hastadaki tümör hücrelerinde yok olmasını sağlanmaktadır (39). Myeloablatif ilaçlar; melfalan, busulfan, thiotepa’ dir. NMA olanlar; sisplatin, siklofosamid, idarubisin, etoposid, mitoxantron, doxorubisin, karboplatin, sitarabine’ dir (43– 45). Myeloablatif hazırlık rejimi kök hücre alıcı immunolojik sistemde, özellikle T lenfositlerini yok ederek, immün nedenli başarısızlığı engeller, ayrıca altta yatan hastalığa ait rezidüel hücreleri mümkün olduğu derecede yok eder (43– 45). Myeloablatif hazırlık rejimleri oluşturdukları toksisite ile daha uzun süreli hastaneye yatış, veno-oklüzif hastalık (VOD) ve idiyopatik pnömoniye içeren çok ciddi morbidite ve mortaliteye neden olur (43– 45). Myeloablatif olmayan rejimler yaşlı hastalar, yoğun sitotoksik rejimlerin kontrendike olduğu vakalarda ve ciddi komorbiditeleri olan hastalar için kullanılması planlanmalıdır (46). Myeloablatif olmayan rejimde çoğu hastada HKHN sonrası hematopoez kendiliğinden düzelir (37, 47). Myeloablatif rejimler ile karşılaştırıldığında nonmyeloablatif rejimler renal,

hepatik, pulmoner sistemlere daha az toksiktir, daha az enfeksiyona yol açar, daha az platelet ve eritrosit ihtiyacı olur, sağkalım daha iyidir (39). Bu NMA rejimler HKHN alıcılarına daha az hasar verdiği için sitokin fırtınası ve akut GVHD insidansı ve ciddiyeti daha hafif olur (39). Bir çok hazırlama rejimi NMA olmayıp, yoğunluğu azaltılmış rejimlerdir (39). İmmüsupresif ve miyelosüpresif özellikleri göz önünde bulundurulduğu zaman bu indirgenmiş yoğunluklu hazırlama rejimleri (RIC), MA ve NMA rejimler arası bir yerde almaktadır (39). RIC hazırlık rejimine örnek olarak ise fludrabin, orta doz melfalan ve busulfan kombinasyonu gösterilebilir (48). Yoğunlaştırılmış hazırlık rejimleri ile malignitenin kür ihtimali artar ve nakil alıcısının immün sisteminin baskılanması ile engrafman kolaylaşır. Ancak, istenmeyen yan etkiler; dokuya olan toksisitesi ve graft versus host hastalığı ihtimali artar. Doku toksisitesi olarak; pnömonitis, mukozit, venookluzif hastalık yaygın görülenlerdir. Organ ve dokuların hasarı nedeni ile çok miktarda IL-1, TNF, IL-2 salınımı olur (49). Buda doktorun kanseri tedavi ederken oluşan toksisite sorunu ile karşılaşmasına yol açar (49).

Yoğunlaştırılmış hazırlık rejimleri toksisiteyi nedeniyle hastalığın tekrarlama dışı ölüm oranını artırır. Relaps dışı ölüm ihtimali her hastadaki varolan ek hastalıkların ciddiyetine bağlıdır. Charlson Komorbidite indeksi (CCI) bu nedenle geliştirilmiştir ve kişilerin tekrarlama dışı ölüm olasılıklarını tahminde kullanılmaktadır (50). Skor arttıkça relaps dışı sağ kalım azalmaktadır (51, 52). Yüksek riskli MDS ve AML' li hastalarda skor > 2 ise myeloablative olmayan hazırlık rejimi önerilir. Kök hücre nakli yapılacak hastalar için daha da yararlı olan skorlama HCT-CI (hematopoetik stem cell transplantation-comorbidity indeksi) geliştirilmiştir ve kök hücre nakli yapılacak hastalarda CCI yerine kullanılması tavsiye edilmektedir (51, 52). Diğer bir skorlama sistemide PAM skoru (Pretransplantation Assessment of Mortality score) olup; hasta yaşı, hastalık riski, donör tipi, hazırlık rejimi, karbon monoksit difüzyon kapasitesi, FEV1, serum kreatinin düzeyi ve serum alanin aminotransferaz seviyesi değerlendirilerek allojenik HKHN sonrası 2 yıl içindeki mortalite riskini gösteren ve dikkate alınması gereken önemli bir skorlama testidir (53).

Sonuç olarak hazırlık rejimlerinin yoğunlaştırılması altta yatan hastalığı kontrol etmekte etkisi belirgindir ancak organ toksisitesi ve allojenik HKHN yapılanlarda GVHD ihtimali artışı yaşam süresini kısmen düzeltmektedir. Bu gelişen komplikasyonlar nedeniyle hematolojik malignensili hastalarda yoğunlaştırılmış hazırlık rejimleri denemek gerekebilir (50–53).

Şekil 2. 1: Hazırlık rejimleri (54)



Şekil 2. 2: RİC ve Nonmyeloablatif rejim örnekleri ve yaygın kullanılan ajanlar (55)

RIC REJİMİ	NONMYELOABLATİF REJİM
TVI <500	Flu+Cy+ATG
Total Bu<9 mg/kg	Flu+AraC+İda
Total Melf<140 mg/m ²	Kladrabin+ AraC
Tiotepa<10 mg/kg	TVI+ATG
AraC: SİTARABİN ATG: Anti-timosit globulin Bu: Busulfan Melf: Melfalan Cy: Siklofosfamid Flu: Fludrabin İda: İdarabusin	

2. 3. Hematopoetik kök hücre nakli sonrasında görülen komplikasyonlar

2. 3. 1. Non enfeksiyöz komplikasyonlar

2. 3. 1. 1. Erken dönem non enfeksiyöz komplikasyonlar

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) malign ve benign hematolojik hastalıklarda sıklıkla kullanılan küratif bir medikasyon seçeneğidir (56). Ancak HKHN, kök hücre verilmesi ile biten bir süreç değildir (56). Kısa ve uzun dönemde, hastada morbidite ve hatta mortaliteye neden olabilen, hasta için zor bir süreçtir (56). Günümüzde nakil uygulamalarındaki ve konservatif yaklaşımlardaki gelişmeler sonucu HKHN yapılan ve nakil sonrası uzun dönemde sağ kalımın belirginleştiği hasta sayısında artış elde edilmiştir (56). Nakilden sonra sağ kalım son yıllarda konservatif tedavi ve erken tanı ile birlikte giderek artmış olup mortalite bir çok komplikasyonla birlikte karşımıza çıkmaktadır (56). HKHN öncesi kullanılan hazırlık rejimlerinin ve HKHN için kullanılan kaynakların her birinin avantajı dezavantajı olmasına rağmen hem enfeksiyöz hem de enfeksiyöz olmayan komplikasyonlar hastadan hastaya değişmekle beraber allojenik nakillerde daha yaygın olarak ortaya çıkmaktadır (56). HKHN sonrası ilk 100 gün içinde gelişen komplikasyonlar erken dönem komplikasyonları, ilk 100 günden sonra gelişen komplikasyonlar geç dönem komplikasyonları olarak değerlendirilir (57).

Tablo 2. 3: HKHN sonrası görülen komplikasyonlar (57– 63)

	0- 30 gün	30- 100 gün	>100 gün
Enfeksiyöz komplikasyonlar	➤ Gr (-) ve gr (+) bakteriler	➤ Gr(+) bakteriler	➤ Kapsüllü bakteriler
	➤ Candida	➤ Candida	➤ Nikordia
	➤ Aspergillus	➤ Aspergillus	➤ Aspergillus
	➤ HSV	➤ PJV	➤ PJV
		➤ CMV	➤ HSV
			➤ CMV

Tablo 2. 4: HKHN sonrası görülen komplikasyonlar (57– 63)

	0- 30 gün	30- 100 gün	>100 gün
Non enfeksiyöz komplikasyonlar	➤ Oral-perioral komplikasyonlar ➤ İdiyopatik pulmoner sendrom ➤ Pulmoner ödem ➤ Venookluzif hastalıklar ➤ Diffüz alveolar hemoraji ➤ Periengrafman respiratuar distres sendromu	➤ Akut GVHD ➤ İdiyopatik pulmoner sendrom ➤ Diffüz alveolar hemoraji ➤ Venookluzif hastalıklar	➤ Kronik GVHD ➤ Hava kaçış sendromu ➤ Posttransplant lenfoproliferatif hastalık ➤ Bronşiyolitisi obliterans

1. Sinüzoidal Obstrüksiyon sendromu (SOS)

HKHN uygulaması sırasında ve sonrasında gelişen yaşamı tehdit eden komplikasyonların erken tanısı ve tedavisi erken dönemde ölümün azaltılmasında önemlidir (58). HKHN sonrası komplikasyonların oluşmasında kullanılan hazırlık rejimleri ve immünsupresif ajanlar önemlidir. (58). Sinüzoidal obstrüksiyon sendromu (SOS), hemorajik sistit, trombotik mikroangiopati, diffüz alveolar hemoraji, engrafman sendromu ve idiyopatik pnömoni sendromu bu komplikasyonlardan bir kaçıdır. (58). Bunlar dışında mukozit, bulantı- kusma, sıvı-elektrolit dengesizliği veya beslenme bozuklukları gibi destek ve bakımı ilgilendiren komplikasyonlar nakilin erken dönemlerinde görülebilmektedir (58). SOS ağırlı hepatomegali, hiperbilirubinemi ve asit ile karakterize bir hastalık olup HKHN sonrasında görülebilen nadir olan bir

karaciğer hastalığıdır (59). Yüksek doz kemoterapi +/- tüm vücut ışınlaması (TVI) şeklinde uygulanan hazırlık rejimlerinin toksik etkisiyle meydana gelebilen erken dönem komplikasyonudur (60).

Tablo 2. 5: Sinus obstrüksiyonu sendromu için risk faktörleri (61)

SOS gelişimi için risk faktörleri
1. Daha önce bilinen karaciğer hastalığı(hepatit c, hepatik fibroz, siroz)
2. Daha önceden myeloablatif hazırlık rejimi almak
3. Daha önce SOS geçirmesi
4. Myeloablatif hazırlık rejim kullanma
5. Siklofosfamid içeren rejimlerin kullanılması
6. Busulfan ve busulfan kombinasyonu içeren hazırlık rejimi kullanımı
7. TVI (total vücut ışınlama)
8. Hemokromatoz C282Y alleli taşıyıcıları

SOS daha çok allojenik nakillerde gelişmekle birlikte genellikle HKHN sonrası 10-20. günlerde görülür. (63). Klinik olarak hepatomegali, sıvı artışı, hiperbilirubinemi görülürken olası nedenleri dışlandıktan sonra tanı konur (64). Klinik olarak 3 evreye ayrılır.

Hafif: Klinik olarak kesin tanı olmakla beraber tedavisiz düzelir

Orta: Semptomlar için diüretik veya ağrı tedavisi gerekir.

Ağır: Mutlaka tedavi gerektirir. Tedavisiz olgular mortalite ile sonuçlanabilir (61). SOS bir ekartasyon tanısıdır. Klinik ve laboratuvar yardımı ile tanı konur. Tedavisinde destek tedavileri, defibrotid, TIPS kullanılabilir (63, 65, 66).

2. HKHN İlişkili Trombotik Mikroanjiopati

HKHN sonrası görülen trombotik mikroanjiopati daha çok allojenik HKHN' nin bir komplikasyonudur. (67, 68). Etyolojisi net olarak bilinmemektedir (67, 68).

Mikroanjiopatik hemolitik anemi (MAHA) , platelet düşüklüğü, ateş (enfeksiyon dışı), renal ve/ veya nörolojik değişikliklerin beraber olduğu bir tablodur (69). Periferik yaymada >4 şistosit varlığı, laboratuvar olarak sürekli düşen platelet değerleri, sürekli artan LDH yüksekliği, serumda haptoglobulin düşüklüğü ve hemoglobin düşüklüğü

gibi klinik ve laboratuvar bulgular tanı için önemlidir (69). Hastalara genellikle destek tedavisi verilmektedir. (70).

3. Graft Yetmezliği

Kök hücre nakli sonrası yaklaşık 30 günden fazla süren pansitopeni ve hiposellüler kemik iliği graft yetmezliği olarak tanımlanır (71). HKHN sonrası görülen istenmeyen bir durum olup enfeksiyon riski artmakta ve mortaliteye neden olmaktadır (71). Genellikle kök hücre infüzyonunun yetersiz olması sonrası görülür (71). En önemli risk faktörlerinden birisi myeloablatif olmayan hazırlık rejimlerinin kullanılmasıdır (71). HKHN sonrası engrafman süresini uzatıp ciddi komplikasyonlara yol açabilir (71). Tedavide ikinci nakil planlanabilir ya da uyum durumuna göre donör lenfosit infüzyonu yapılabilir (71).

4. Engrafman Sendromu

HKHN' nin erken döneminde görülebilen ateş, deri döküntüsü, kardiyojenik olmayan pulmoner ödem ve bazende keratin yüksekliği ile seyredabilen mortalitesi yüksek olan bir klinik durumdur (72). Genellikle nötrofil engrafmanın başladığı ilk üç gün içerisinde sitokinlerin aşırı üretimiyle meydana gelir (73). Etiyolojisi net olmamakla beraber bir çok nedni mevcut (74). Engrafman sendromu için **majör kriterler**; kanıtlanmış enfeksiyöz tablosu olmadan ateşin 38,3 °C ve üzerinde olması, vücutta %25 ve fazlasında tedavi ile ilişkisiz eritrodermik döküntü, diffüz pulmoner infiltrasyon ve hipoksik kardiyojenik olmayan pulmoner ödem olup **minör kriterler** ise; total bilirubinin 2 mg/ dl' den veya karaciğer enzim seviyelerinin iki katından yüksek olması, serum kreatinin seviyesinin bazal değerlere göre iki katından fazla artması, bazal vücut ağırlığının % 2,5' una varan kilo artışı ve diğer nedenlerle açıklanamayan geçici ensefalopatidir (75). Engrafman sendromu tanısı üç major kriter ya da iki majöre ek olarak bir ya da daha fazla minör kriter varlığında konur (75). Engrafman sendromu tedavisi için diürez ve steroidler tedavinin temelini oluşturmaktadır (76).

5. Hemorajik Sistit

Nakil sonrası hematüri, dizüri, pollaküri ve suprapubik ağrı ile karakterize bir komplikasyon olup erken dönemde genellikle hazırlama rejimine bağlı ortaya çıkar

(77). Hazırlık rejiminde kullanılan siklofosfamid veya ifosfamidin toksik metaboliti olan akroleinin üriner sistem toksisitesinden kaynaklanıp genellikle iki hafta sonra ortaya çıkar (78). Klinik olarak asemptomatik mikroskopik hematüriden, makroskopik hematürinin eşlik ettiği anüri tablosuna kadar değişkenlik gösterebilir (78). Tedavide ise hafif olgular kendiliğinden düzelebilir. Profilakside ise uygulanan siklofosfamid dozuna göre mesna uygulanabilir (77). Diğer seçenekler ise trombositopeninin düzeltilmesi, kanamaya eğilimi artıran faktörlerin uzaklaştırılmasıdır (77).

6. İdiyopatik İnterstisyel Pnömoni

İdiyopatik interstisyel pnömoni tanısı için tipik bulgularının olması ve enfeksiyöz nedenlerin dışlanması ile konan klinik bir tablodur (79). HKHN' den sonra genellikle 2- 7. haftalar arasında olabildiği gibi daha erkende görülebilir (79). GVHD, ileri yaş, yüksek doz siklofosfamid, metotreksat kullanımı olması, total vücut ışınlaması gibi toksik etkileri bulunan ajanların kullanımı gelişme ihtimalini artırır (80, 81). Başlıca tedavi prensibi sürekli O₂, enfeksiyondan kaçınma, nütrisyon desteği ve fizik tedavidir (82).

7. Diffüz Alveolar Hemoraji

Akut pulmoner infiltratlar, hipoksemi ve kanlı bronkoalveoler lavaj (BAL) ile karakterize bir klinik antitedir (83). Transplantasyon sonrası erken dönemde görülen enfeksiyonlardan ayrımı zordur (84). Allojenik nakillerde daha sık görülmekle birlikte etyopatogenezi kesin olarak bilinmemektedir (84). İleri yaş, GVHD, allojenik nakil başlıca risk faktörleri olup nonmyeloablatif ve myeloablatif rejimler benzer risklere sahiptir. Tipik olarak nakilin ilk üç ayında dispne, hipoksi ve öksürük ile ortaya çıkar ve klinik olarak mortalitesi yüksek bir tablodur (84). Önerilen tedaviyi koagülopatinin düzeltilmesi ve yeterli ventilatör desteği oluştururken yüksek doz steroid hastalığın yönetiminde kullanılmışsa yeterince kanıt yoktur (76, 85).

2. 3. 1. 2. Geç dönem non-enfeksiyöz komplikasyonlar

Günümüzde her yıl yaklaşık 50.000' den fazla hematopoetik kök hücre nakli yapılmaktadır (56). Son yıllarda hazırlama rejimlerinde ve destek tedavilerinde meydana gelen olumlu gelişmeler hastaların sağkalım sürelerini uzatmaktadır (86). Nakil sonrası görülen geç dönem komplikasyonlar yaşam kalitesini olumsuz

etkilemektedir (86). Nitekim bu hasta grubunda geç dönem mortalitenin en sık nedenleri ikincil maligniteler, enfeksiyonlar ve organ işlev bozukluklarıdır (86).

1. Bağışıklık sistemi ve enfeksiyonlar

HKHN sonrası erken dönemde görülen enfeksiyonların en sık nedeni; sitopeniler, immunoablasyon ve immunsüpresyondur (87). Kök hücre nakli sonrası immun yapılanmanın yeniden oluşması 12-18 aylık bir süreci kapsamakta olup bu süreç allojenik HKHN alıcılarında, özellikle kordon kanı nakillerinde, HLA uyumsuz nakillerde, T hücre depresyonu, GVHD ve uzamış immunsüpresyon durumlarında daha da uzayabilmektedir (56). Geçikmiş immun yapılanma sonucunda bakteriler, fungal ve viral enfeksiyon gelişimine yatkınlık HKHN sonrası uzun süre devam edebilmektedir (87). Nakil sonrası ilk 1-2 yılda en yüksek olan bu risk kronik GVHD olan ve immunsüpresif tedavi alan kişilerde daha uzun süre devam etmektedir (56). Kronik GVHD olan kişilerde immunsüpresif tedavi devam ettiği sürece kapsüllü bakterilere karşı etkili antibiyotik profilaksisi uygulanmalıdır (56). Bu hasta grubunda antiviral ve antifungal profilaksi de gereklidir (56). Allojenik HKHN alıcılarında pneumocystis jiroveci profilaksisi engrafman sonrası en az 6 ay ve tercihen immunsüpresif tedavi devam ettiği sürece uygulanmalıdır (3). İnaktif bağışıklama HKHN sonrası tüm hastalara uygulanmalıdır. Kronik GVHD olan kişilerde bağışıklık ertelenmemelidir, bununla birlikte canlı aşılarından kaçınılmalıdır (88).

2. Göz komplikasyonları

Hematopoetik KHN sonrası görülen geç dönem göz komplikasyonları keratokonjonktivitis sika sendromu, katarakt ve iskemik mikrovasküler retinopati (56). Oküler sika sendromu, kronik GVHD ilişkili kserostomi, vajinit ve cilt kuruluğu ile seyreden genel sika sendromunun bir parçasıdır (89). Daha çok görülen belirtiler yanma, iritasyon, ağrı, görme bulanıklığı ve fotofobidir (90). Keratokonjonktivitis sika, steril konjonktivit, korneal ülserler ve korneal epitelyum hasarı izlenebilir (90). Tedavi kronik GVHD' nin sistemik tedavisi ve tropikal tedavidir (91). Yapay göz yaşı solüsyonları kuru gözün semptomatik tedavisinde yararı olabilir (91). Göz yaşı kanallarının geçici ya da kalıcı oklüzyonu lokal cerrahi tedavi ile düzeltilebilir (91). Tüm beden ışınlaması, ileri yaş ve steroid kullanımı katarakt oluşumu için gösterilmiş risk faktörleridir (92). Cerrahi tedavi başarılı bir yöntemdir (93). Retinopati AHKHN

alıcılarında, özellikle TBI ve GVHD için siklosporin alan hastalarda görülür (93). İmmüsupresif tedavinin kesilmesi ile retinopati genellikle geri dönüşümlüdür (94). Tüm HKHN alıcılarında nakil sonrası 6. ayda, 12. ayda ve ardından yıllık rutin göz muayenesi ile görme değerlendirilmelidir (95).

2. Oral komplikasyonlar

HKHN sonrası uzun dönemde oral problemler oldukça yaygındır (56). Baş-boyun bölgesine uygulanan radyoterapi önemli risk faktörüdür (56). Hastalarda nakil öncesi mutlaka ilk visitte oral değerlendirme yapılmalıdır (56). Kronik GVHD’ de oral mukoza en çok etkilenen bölgerden biri olup ağrı, disfaji, hassasiyet ve oral alım azlığı sık karşılaşılan problemlerdir (96). Liken planus, hiperkeratotik plaklar, perioral fasiit ve deri sklerozu nedeniyle ağız hareketlerinde oluşan hareket kısıtlılığı oral GVHD’ nin klasik bulguları olup mukozal eritem, atrofi, ağız kuruluğu, psödomembran ve ülser gelişimi de görülebilir (97). Tüm HKHN alıcıları 6. ayda, 12. ayda ve yıllık rutin oral değerlendirme yapılmalıdır (97).

4. Pulmoner komplikasyonlar

HKHN alıcılarında görülen geç pulmoner komplikasyonlar idiyopatik pnömoni sendromu, bronşiolitis obliterans sendromu, kriptojenik organize pnömoni ve sinopulmoner enfeksiyonlardır (98). Pulmoner komplikasyonlar nakil sonrası önemli morbidite ve mortalite nedenleri arasındadır (98). Bronşiolitis obliterans sendromu kronik GVHD pulmoner komponenti olarak karşımıza çıkar (99). Tedavisinde steroid ve immüsupresif ajanlar kullanılır (99). Tüm HKHN alıcıları nakildan sonra 6. ve 12. ayda ve ardından yıllık pulmoner değerlendirme yapılmalıdır (56)

5. Kardiyovasküler komplikasyonlar

HKHN sonrası kardiyovasküler problemlerin gelişimi daha enderdir (100). Kardiyak toksisite allojenik HKHN sonrası geç ölümlerin %3’ ünden sorumludur (100). Başlıca kardiyak komplikasyonlar konjestif kalp yetmezliği, damar tıkanıklığı, ritm bozukluğu, perikardit, kardiyomyopati ve kapak patalojileridir (100). Kullanılan antiasiklin dozu, radyoterapi ve hazırlık rejimi risk faktörleri olarak sayılabilir (100). Hipertansiyon, hipertrigliseridemi, abdominal obezite ve diabetin eşlik ettiği metabolik sendromun allojenik HKHN alıcılarında arttığı saptanmıştır (100). Tüm HKHN alıcıları yıllık kardiyovasküler değerlendirme yapılmalıdır (100).

6. Hepatik komplikasyonlar

HKHN sonrası görülen geç hepatik komplikasyonlar antineoplastik ajanlar, kronik GVHD, hepatit C, hepatit B ve artmış demir yükü ile ilişkilidir (101). Karaciğer fonksiyon testleri nakil sonrası ilk yılda 3- 6 ayda bir, daha sonra en az yılda bir kez kontrol edilmelidir (101). Özellikle allojenik HKHN yapılanlarda GVHD göz önünde bulundurularak kontrol sıklığı bazen hasta bazında karar verilmelidir (101). Hepatit B ve C ile takipli hastalar viral yük açısından takip edilmeli ve antiviral tedavi için değerlendirilmelidir (102). Serum ferritin düzeyi nakil sonrası birinci yılda bakılması önerilmektedir (103). Demir yükünden şüpheleniliyorsa ileri inceleme planlanmalıdır (103). Flebotomi ve demir şelasyonu tedavi seçenekleri olarak değerlendirilmelidir (103).

7. Renal ve genitoüriner komplikasyonlar

HKHN yapılanlarda KBH insidansı %5- %65' tir (104). Renal fonksiyonların bozukluğu, trombotik mikroangiopati, glomerulonefrit, nefrotik sendrom veya radyasyon nefriti şeklinde kendini gösterebilir (105). Risk faktörleri altta yatan hastalık, nakil öncesi böbrek fonksiyonlarının durumu, GVHD, kalsinörin inhibitörleri, TBI ve amfoterisin B gibi nefrotoksik ajanların kullanımınıdır (105). Tüm hastalar takip önerilmekte olup nakil sonrası geç böbrek yetmezliği ya da KBH gelişen hastalarda biopsi gibi ileri incelemelere ihtiyaç duyulabilir (104).

8. Kas ve bağ doku komplikasyonları

Geç dönemde komplikasyonlar steroid ilişkili fasiit, myopati ve polimiyozittir (106). Allojenik HKHN alıcılarında skleroz ciddi bir problem oluşturmaktadır (106). Erken tanı ve uzamış imunosupresif tedavi kontraktür gelişiminin önlenmesinde önemlidir (106). Eklem açıklığının kapanmasına yönelik erken dönemde fizyoterapinin başlanması yerini çok önemlidir (106).

9. İskelet komplikasyonları

Kemik yoğunluğunun kaybı HKHN alıcılarında sık karşılaşılan bir komplikasyondur (107). İleri yaş, sedanter yaşam tarzı, kadın cinsiyet, uzun süreli steroid ve kalsinörin inhibitörü kullanımı ve sekonder hiperparatiroidizm osteopeni riskini ciddi bir şekilde artırır (107). Tedavi; egzersiz, kalsiyum ve vitamin D desteği,

hormon replasman tedavisi, bifosfonat tedavisi, steroid ve immünsüpresif maruziyetinin azaltılması gibi konservatif yaklaşımlarından oluşur (107). HKHN alıcılarının %4-19' unda avasküler nekroz gelişimini bildiren çalışmalar mevcut (108). HKHN alıcılarına yıllık kemik yoğunluğuna bakılmalı ve altta yatan endokrinolojik ve diğer problemler araştırılmalı ve tedavi edilmelidir (107).

10. Nörolojik komplikasyonlar

HKHN sonrası periferik ve santral sinir sistemi etkileyen komplikasyonlar; enfeksiyonlar, metabolik nedenler ve ilaçlarla ilişkili olabilir (109). Radyoterapi ve intratekal tedavi ilişkili lökoensefalopati görülebilir (110). GVHD ilişkili serabral iskemik lezyonlar görülebilir (111). HKHN alıcılarının %10- 25' inde kognitif işlev bozukluğu görülebilir ve bunlar zamanla düzelebilir ya da HKHN alıcıların %40' indan fazlasında kalıcı hasar oluşturabilir (112, 113).

11. Endokrinolojik komplikasyonlar

Endokrinolojik komplikasyonlar, radyasyon, özellikle busulfan, kronik GVHD ve steroid kullanımı sonrası oluşur genellikle (114). HKHN sonrası uzun dönemde hipotiroidi, gonadal disfonksiyon, adrenal yetmezlik ve gelişme geriliği görülebilir (115). Endokrin fonksiyonlarına yıllık kontrol edilmeli ve uygun replasman tedavileri başlanmalıdır (115).

12. Mukokutanöz komplikasyonlar

Kronik GVHD olan kişilerde en sık cilt etkilenmektedir (57). Güneşten korunma cilt lezyonlarının önlenmesinde önemlidir (57).

13. İkincil maligniteler

Genellikle allojenik HKHN sonrasında olmak üzere ikincil solid tümör gelişme riski 2-3 kat normal kişilere göre fazladır (57). Immünsüpresif tedavi, radyoterapi, kronik GVHD önemli risk faktörleridir (57). Bu hastalar ikincil kanser gelişimi açısından yakın izlenmelidir (57).

14. Psikolojik ve seksüel komplikasyonlar

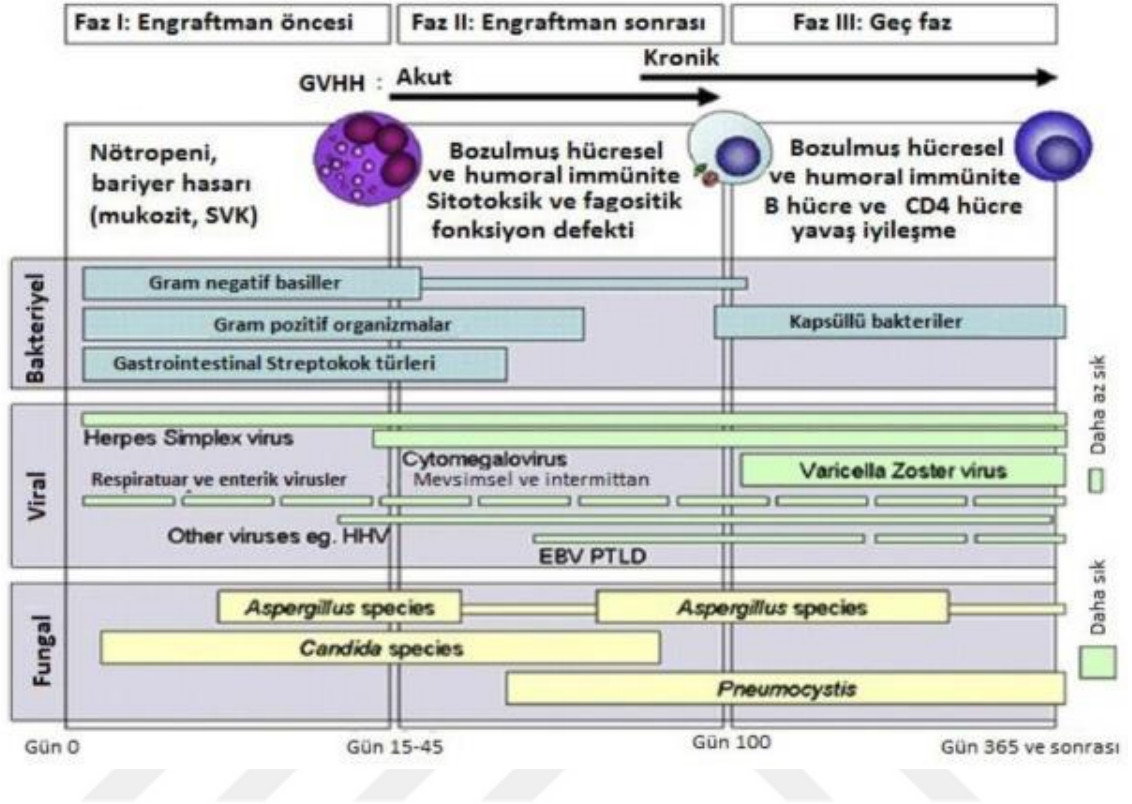
HKHN alıcılarında depresyon ve psikolojik stress nakil sonrası sık karşılaşılmaktadır (57). Halsizlik, sinirlilik, uykusuzluk ve aile içi iletişim sorunları görülebilir (57). Yalnızlık hissi ve sosyal desteğin yetersizliği önemli ölçüde çıkmazlardır (57). Depresyon, gonadal disfonksiyon başka nedenlere bağlı olarakta görülmekle beraber en sık seksüel disfonksiyon karşılaşılmaktadır (57). İnfertilite HKHN sonrası oluşabilecek önemli problemlerden biridir (57). Tüm HKHN alıcılarının nakil sonrası seksüel ve psikolojik açıdan takibi yapılmalıdır (57).

2. 3. 2. Enfeksiyöz komplikasyonlar

Günümüzde HKHN çok tercih edilen bir yöntem olmasına bağlı olarak beraberinde bir çok komplikasyon gelişmektedir (116). İmmunolojik mekanizmaların daha iyi anlaşılması ile birlikte uyumsuzluğa bağlı reddedilme oranlarının azalması ve böylelikle uzun süre greft sağkalımı mümkün olmuştur (116).

HKHN alıcılarında hematopoetik toparlanma yani verilen kök hücrelerin alıcıda yerleşip işlev görmeye başlamasına engrafman denir (117). Engrafman hematopoetik kök hücrelerin stabil büyümesi ve dolaşıma katılması süreci olup, bu süreç konakçının CD 34+ hücrelerinin ve ayrıca donör reddinin önlenmesi için donör T hücrelerinin yeterli immunsupresyonuna bağlıdır (117). Engrafman mutlak nötrofil sayısının üç gün üst üste $500/mm^3$ ün üzerinde veya bir kez $1000/mm^3$ in üzeri olması yada trombosit değeri üç gün üst üste $20.000/mm^3$ üzerinde veya tek seferde 50.000 ve üzerinde olmasıdır (117). Engrafman süresi genellikle 3 haftadan 3 aya kadar değişebilir (117). Engrafman gelişmeden önceki transplant sonrası dönem ilk 30 gün, engrafman sonrası erken dönem 30-100 gün arası, engrafman sonrası geç dönem ise 100 günden sonraki dönemdir (117). Bu nedenle HKHN yapılan hastalarda erken ve geç dönem morbidite ve mortalite nedenleri arasında enfeksiyonlar önemli bir yer tutmaktadır (116).

Şekil 2. 3: HKHN alıcılarında nakil sonrası fırsatçı enfeksiyon ajanlar ve gelişme zamanları (116)



1. Bakteriyel enfeksiyonlar

HKHN sonrası erken dönemde bir pansitopeni periyodu vardır (118). Bu periyod hastaların febril nötropeniye en duyarlı olduğu zamandır (2). Ayrıca kullanılan hazırlık rejimi mukozadaki epitel hücrelerine de zarar vermektedir (2). Mukozal bütünlüğün bozulması normalde bakteri ve mantar taşıyan sindirim kanalının enfeksiyon ajanların kaynağı haline dönüşmesine yol açar (2). Bundan dolayı bakteriler engraftman öncesi transplant sonrası erken dönemde en sık görülen enfeksiyon ajanlarıdır (2). Oluşan bakteriyel enfeksiyonların %40' i Pseudomonas, enterobacter, e. coli ve klebsiella içerir (2). Özellikle gr (+) bakterilerin enfeksiyonu venöz kateter varlığında akla gelmelidir (2). Clostridium difficile koliti ise birden çok antibiyotik alan hastalarda önemli bir nedendir (2). Nakil sonrası erken dönemde gelişen nötropenik hastada ateş olduğu zaman geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi başlanmalıdır (2). Antibiyotik tedavisi altında dört günden uzun süren ateş varlığında antifungal tedavi düşünülmelidir (2). Engraftman sonrası geç dönemde özellikle GVHD varlığı enterik organizmaların sebep olduğu bakteri enfeksiyonlarının ihtimali artar aynı zamanda kronik GVHD varlığında

bağıışıklık sisteminin kötü olması nedeniyle kapsüllü bakteri enfeksiyonu ihtimali mevcut (2). Özellikle nadirde olsa yeni pulmoner nodul ya da infiltrasyonda nocardia, mikobakterium tbc, atipik mikobakteriler mutlaka akla gelmelidir (2).

2. Paraziter enfestasyonlar

HKHN alıcılarında paraziter enfestasyonlar genellikle reaktivasyon yoluyla olur (2). Bu nedenle endemik bölgelerde yaşayan veya seyahat eden kişiler bu risk altında olup gerekli durumlarda profilaksi önerilir (2). İmmünsüprese hastalarda tedavi edilmediğinde multiorgan yetmezliğine ilerleyebilir (2).

3. Mantar enfeksiyonlar

HKHN alıcılarında mantar enfeksiyon insidansı yaklaşık %10-20 kadardır (2). Fungal enfeksiyonlar transplantasyon sonrası immünsüpresif tedavilerin alınması HKHN alıcılarında, özellikle allojenik nakillerde yüksek mortaliteye neden olabilir (2). Bununla birlikte nötropeni süresi, transplant tipi, HLA uyumu, kök hücre tipi gibi faktörler transplant sonrası mantar enfeksiyon gelişme riskini belirler (2). Kültürde üretme zorluğu nedeniyle mantar enfeksiyon tanısı oldukça zor olup çoğu zaman klinik, radyolojik ve histopatoloji ile tanı konur (2). Maya ve küf mantarları HKHN alıcılarında mantar enfeksiyonlarında sık görülen patojenler olup bunu fusarium türleri ve scedosporium takip eder (2).

Histoplazmoz, blastomikoz, coksidomikoz nadir olup HKHN alıcılarında transplant sonrası görülebilir (2). Candida albicans en yaygın izolattır (2). GVHD ve kemoterapi nedeniyle bozulmuş GİS mukozal bariyeri kandida invazyonunu kolaylaştırır (2). Diğer bir candida türü olan candida galabrata ve c. crusei mukozal invazyon yapıp disseminasyona neden olabilir (2). İmmünsüprese hastalarda ise aspergillus ölümcül invaziv hastalığa neden olan en yaygın türdür (2). Mikormikoz nadir görülen bir tür olup rinoorbital, serebral, pulmoner ve dissemine hastalığa neden olabilir (2). Erken ve geç engraftman döneminde invaziv aspergillus görülebilir (2). GVHD gelişmesi ve uzun süreli steroid kullanımı artmış risk faktörü oluşturur (2). Tedavisinde varikonazol tercih edilir (2). Varikonazole refrakter olgularda amfoterisin B kullanılıp ve posakonazol profilaksisi ile sıklığı azalır (2).

4. Viral enfeksiyonlar

Nakil sonrası lenfopeni viral enfeksiyonlar için önemli bir risk faktörüdür (2). Nakil sonrası engraftman gelişmeden önceki erken dönemde genellikle respiratuvar sinsityal virus (RSV) , influenza ve parainfluenza görülür (2). HKHN sonrası semptomu olan hastaların yaklaşık %30' unda bu üç virus genellikle sebep olur (2). RSV pnömonisi mortalitesi yüksek olup erken dönemde inhaler ribavirin ve intravenöz immunglobulin tedavisi ile mortaliteyi azaltır (2). İnfluenza ve parainfluenza enfeksiyonlarına bağlı ölüm oranı düşüktür (2). Solunumsal semptomların başlamasıyla beraber erken dönemde oseltamivir tedavisi akciğer enfeksiyonunu önler (2). Herpes simpleks virus (HSV) taşıyıcılarında enfekte orofarengeal salgılardan doğrudan veya kan yoluyla akciğer enfeksiyonuna yol açabilir (2). Bu dönemde hastalar asiklovir profilaksisi ile komplikasyonları önlenabilir (2). Human Herpes Virus 6 (HHV-6), adenovirus, ve rhinovirus nakil sonrası erken dönemde görülen viruslardan bazılarıdır (2). Akut GVHD gelişimi ve uzun süreli steroid kullanımı başlıca risk faktörlerini oluşturur (2). Bu dönemde en sık görülen pnömoniye yol açabilen viral etken CMV' dir (2). HKHN adaylarında primer CMV enfeksiyonu riskini belirlemek amacıyla HKHN öncesinde serum anti-CMV IgG bakılabilir (2). CMV bulaş riskini azaltmak için HKHN alıcılarında kan ürünleri CMV seronegatif donörlerden elde edilmeli ve lökositlenmiş kan ürünleri kullanılmalıdır (2). Otolog KHN alıcılarında bahsedilen önlemlerin faydası açık değildir (2). HKHN alıcılarında CMV enfeksiyonu gelişme riski yüksek olan hastalarda enfeksiyonu önleyici programlar engraftmanın gerçekleşmesiyle başlayıp en az 100. güne kadar devam etmelidir (2).

2. 3. 3. HKN sonrasında görülen BK virüs enfeksiyonu ve Hemorajik sistit

BK virüsü (BKV) , JC virüsü ve Simian virüsü SV40 ile birlikte Polyomovirüs grubundadır (119). BKV ilk olarak 1971' de bildirilmiştir (120). Üreteral darlık tanısı konan renal trans hastasının üroepitelyal hücrelerinden izole edilmiş olup BKV' e sekonder olduğu tespit edilmiştir (120). Mevcut tedavilerde immunsüpresif kullanımının artmasıyla BKV bağlı benzer vakalar bildirilmiş olup HKHN alıcılarında hemorajik sistite (HS) neden olduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur (120). BK virus genel popülasyonun %75 kadarında seropozitif olup çocukluk çağında asemptomatik geçirilir (120). Bulaş yolu net olmamakla birlikte oral ve solunum yoluyla olmaktadır (4). BK virus sağlıklı bireyler asemptomatik geçirildiği halde böbrek tübül epitelyum hücrelerinde latent olarak kalabilir ve immunsüprese durumunda reaktif olabilir (4).

Solid organ transplantasyonu yapılan immunsüprese hastalar ve HKHN sonrası asemptomatik bireylerde de idrarda yüksek BK virüs seviyesi tespit edilmiştir (121). HKHN alıcılarında hastalarda transplantasyondan hemen sonra hemorajik sistit gelişebilir (4). Bu erken hemorajik sistit genellikle nonenfeksiyöz kaynaklı olup kullanılan kemoterapinin sitotoksik etkisine sekonderdir (4). En sık siklofosamid olup metaboliti akroleinin üroepitelyal hücrelere zarar vermesiyle olur ve transplantasyon sonrası ilk 7 günde hemorajik sistit görülür (4). Kemoterapiye sekonder oluşan hemorajik sistit agresif hidrasyon, zorlu diürez ve mesna uygulanması ile önlenabilir (4). HKHN alıcılarında gelişen asemptomatik hematüri, hemorajik sistit, üreteral stenoz gibi bir çok klinik durumla ilişkilidir (4). BKV HKHN alıcıların %50- 80' inde asemptomatik olup idrarda BK virus tespit edilebilir (4). BK virüse sekonder gelişen hemorajik sistit asemptomatik hematüriden mesane irrigasyonu veya ürolojik girişim gerektirecek kadar farklı klinik şekillerde görülebilir (4). BK virüse bağlı hemorajik sistit transplantasyondan 10 gün sonra görülebilmekle beraber, 3 ile 6 hafta sonrada görülebilir (119). Daha önce yapılan çalışmalarda BK virus ilişkili hemorajik sistit önemli bir morbidite ve mortalite nedeni oluşturmakta ve BK-HS nadiren hayatı tehdit eden bir klinik antite olup belirgin kan kaybı, uzamış hastanede kalış süresi ve böbrek yetmezliği gibi önemli komplikasyonlara neden olur (4). BK-HS için en önemli risk faktörü immunsüpresyonun baskılanma derecesidir (120).

Akut GVHD olan kişiler, myeloablative rejim alanlar, kord kanı HKHN alıcıları, CMV enfeksiyonu olanlar ve yüksek titrede BK virus taşıyanlarda aktif hastalık gelişme riski yüksektir(4). BK-HS' nin patogenezi tam olarak anlaşılmamış olup lokal inflamasyona bağlı işlev bozukluğu olabilir (120). Ciddi immunsüpresyon durumunda BKV replikasyonu kontrolsüz hale gelip semptomatik olur (120). Hem allojenik hem de otolog HKHN alıcılarında asemptomatik olarak tespit edilebilir ancak allojenik HKHN alıcılarında reaktivasyon daha belirgindir (4). Bunun nedeni ise allojenik HKHN alıcılarında GVHD gelişimi ve immun toparlanmanın daha uzun sürdüğü rol oynadığı öne sürülmüştür (4). BK-HS artmış riski idrarda $> 7 \log_{10} \text{qEq/ml}$ ile ilişkili olup ancak idrarda yüksek titrede tespit edilmesi BK-HS spesifik değildir (122).İdrarda yüksek titrede BK pozitifliği tespit edilen HKHN alıcılarının ancak %5-20' sinde BK-HS gelişir (122). BK-HS düşünülen hastalarda klinik olarak dizüri, suprapubik ağrı, idrarda grade 2 ya da üstü hematüri ve idrarda $> 7 \log_{10} \text{qEq/ml}$ BK yükü oluşturan triad aranmalıdır (122). Hemorajik sistitin gradelenmesi ise şöyle yapılmaktadır; grade 1: mikroskopik hematüri, grade 2: makroskopik hematüri, grade 3: makroskopik hematüri ile birlikte

pıhtı oluşumu, grade 4: pıhtı ve makroskopik hematüri ile birlikte postrenal ABY oluşması şeklindedir (4). Ayrıca idrara dökülen BK virüsü ile enfekte renal hücrelerin sitolojik olarak incelenmesi ile tanı konulabilir. Bu hücrelere ‘decoy’ denir. Ancak tüm virüslerde olduğu gibi kültürde üretme zorluğundan dolayı kanda ve idrada PCR (polimerize zincir reaksiyonu) yöntemiyle tespit edilmesi tercih edilen bir yöntemdir (123). BKV’ a bağlı HS tedavisinin temel noktası immunsüpresyonun azaltılması olup ancak ilaç dozları için bir eşik değer yoktur (4). Kemoterapi ve BKV enfeksiyonu ile ilgili hemorajik sistit için standart tedavi semptomatik olup pıhtı oluşumu ve böbrek yetmezliğini önlemek için analjezi, hidrasyon, zorlu diürez ve sürekli mesane irrigasyonu oluşturur (4). Bugüne kadar BKV replikasyonuna karşı etkinliği kanıtlanmış ilaç onayı yoktur (4). Bununla birlikte renal transplant hastalarında gelişen BKV ilişkili nefropati ve HKHN yapılan HS gelişen hastaların tedavi edilmeleri açısından küçük klinik serilerde test edilmiş ilaçlar mevcuttur (4). Bir nükleozid analogu olan cidofovir invitro çalışmalarda BKV replikasyonuna karşı etkinliği gösterilmiştir. CMV retinitinde gansiklovire direnç geliştiğinde ikinci basamakta kullanılmaktadır. Tedavide etki mekanizması anlaşılmamış ikinci ilaç grubu ise flourokinolonlardır (4). Flourokinolonlar bakterilerdeki topoizomera 2 ve 4 hedef alarak antibakteriyel etkinlik gösterir (124). Yapılan bazı invitro çalışmalarda flourokinolonlar BKV helikaz aktivitesini inhibe ettiği tespit edilmiş. HKHN alıcılarında pnömosistis profilaksisi için verilen siprofloksasinin BKV viremisini azalttığı görülmüştür (124). Leflunomid romatoid artrit tedavisinde kullanılan immunsüpresif bir ajandır. Yapılan invitro çalışmalarda BKV, CMV, HSV karşı antiviral etkinliği olduğu tespit edilmiştir (4). Diğer bir seçenek BK nefropatisi gelişenlerde IVIG kullanmaktır (4). Etki mekanizması net olmamakla birlikte hücrel immüniteyi önleyen antikorları engeller (4). Hiperbarik oksijen tedavisi hipoksik dokularda anjiogenezi ve hızlı iyileşmeyi tetikler (4). Yapılan bazı çalışmalarda kemoterapi ve virütik enfeksiyon sonrası gelişen HS’ in tedavisinde fibrozis ve inflamasyona gelişen dokuların hızlı iyileştiği görülmüştür (4).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3. 1. Vaka Seçimi ve Verilerin toplanması

İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Hematoloji Bilim Dalı' nda 01.01.2011 – 31.12.2017 tarihleri arasında hematopoetik kök hücre nakli yapılmış 388 hasta dosyası, Helsinki Deklerasyonu kararları, hasta hakları yönetmeliği ve etik kurallara uygun olarak Malatya Klinik Araştırmalar Etik Kurulu' dan onay alınarak, retrospektif olarak incelendi (Onay numarası: 2018/ 23- 9).

Hastalarımızın hastane otomasyon sistemi üzerinden yaşı, cinsiyeti, hastalık grubu, nakil türü, BK virus (+) ve yükü, hematüri olup olmadığı, tedavi alıp almadığı, BK virus (+) ve (-) olanların engraftman ve ilk 100 günlük mortalitesi karşılaştırıldı. Hastaların yaş aralığı 18- 77/ yıl arasında olup 244 erkek' ü erkek, 144' ü kadındı.

3. 2. İstatistik Yöntemi

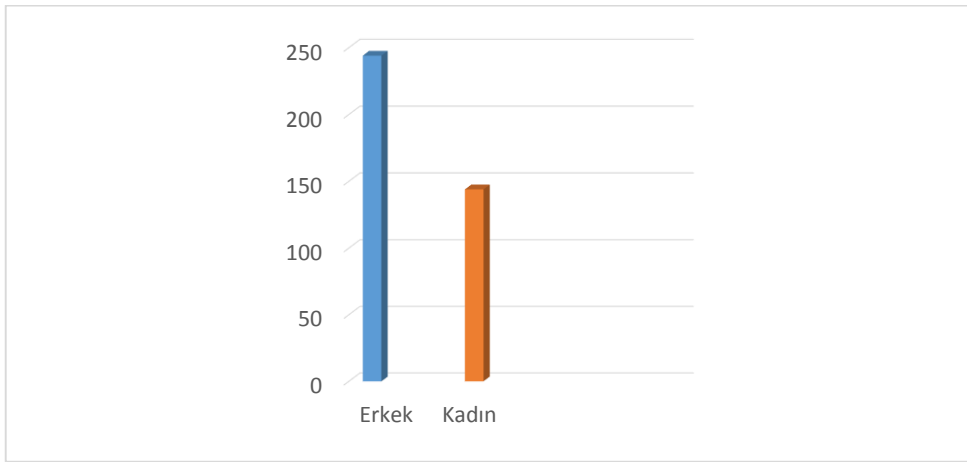
Analizlerde IBM SPSS Statistics 22,0 programı kullanıldı. Veriler ortalama $\pm$ standart sapma ile verildi. Çoklu verileri karşılaştırmak ve aralarındaki farklılığı saptamak için Pearson Ki- Kare analizi, Unpaired T testi ve Tanımlayıcı istatistikler ($x \pm$ standart sapma, sayı ve %) kullanıldı. İstatiksel olarak $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

İnönü Üniversitesi Tugut Özal Tıp Merkezi Hematoloji Bilim Dalı' nda 01.01.2011- 31.12.2017 tarihleri arasında hematopoetik kök hücre nakli yapılan 388 hasta dosyası retrospesifik olarak incelendi.

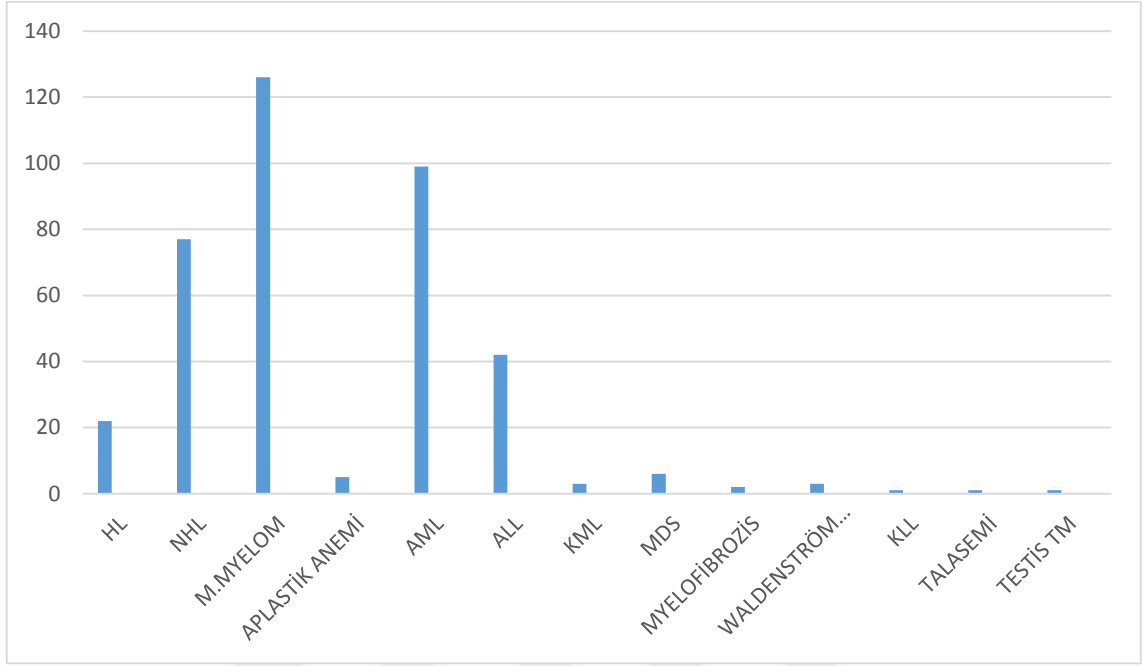
Yapılan çalışmada 388 hastanın 244 (%62,8) erkek 144 (%37,2) kadındı (şekil 4. 1). Hastaların yaş aralığı 18-77/ yıl olup ortalama yaş 47/ yıldır.

Şekil 4. 1: Hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastaların cinsiyete göre dağılımı



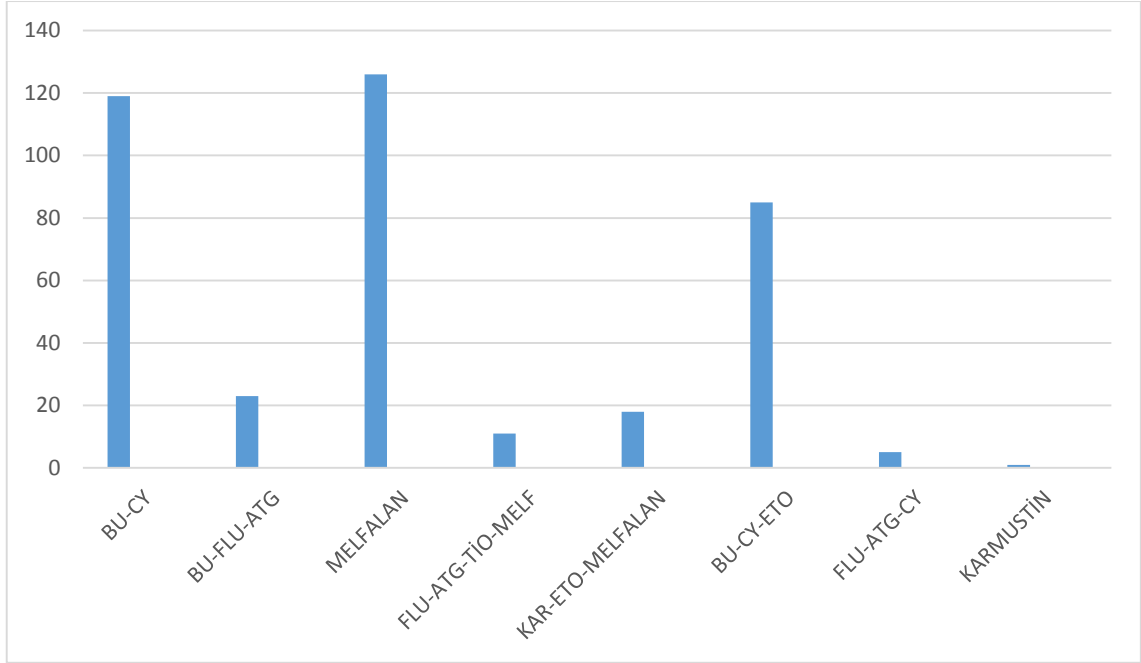
Yapılan çalışmada 388 hastanın 22' si (%5.6) Hodgkin lenfoma(HL), 77' si (%19.8) Non-Hodgkin Lenfoma (NHL), 126' sı (%32.4) multipl myelom, 5' i (%1.2) aplastik anemi, 99' u (%25.5) akut myelositik lösemi (AML), 42' si (%10.8) akut lenfositik lösemi (ALL), 3' ü (%0.7) kronik myelositik lösemi (KML), 6' i (%1.5) myelodisplastik sendrom (MDS), 2' si (%0.5) myelofibrozis, 3' ü (%0.7) Waldenström makroglobulinemisi, 1' i (%0.2) kronik lenfositik lösemi (KLL), 1' i (%0.2) talasemi, 1' i (%0.2) testis tümörü ile takipli olup hematopoetik kök hücre nakli yapıldı. (Şekil 4. 2).

Şekil 4. 2: Hematopetik kök hücre nakli yapılan hastaların hastalık grubuna göre dağılımı



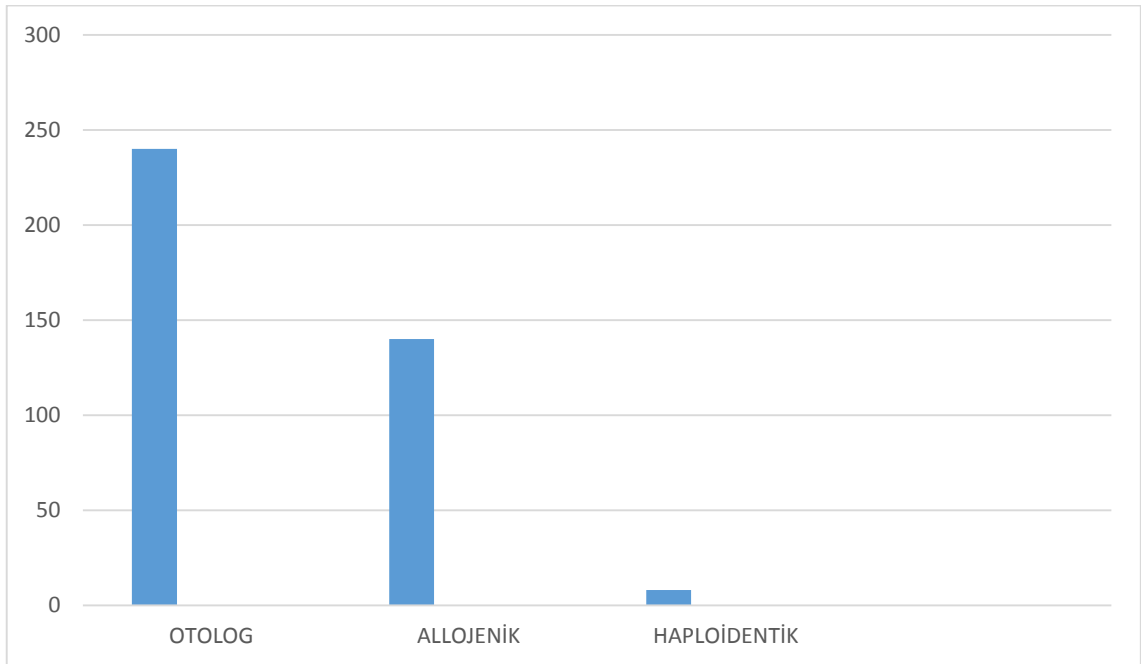
Yaptığımız çalışmada hematopoetik kök hücre nakli öncesi 8 farklı hazırlık rejimi kullanıldı. 388 hastanın 119’ unda (%30.6) Bu- Cy (Busulfan, siklofosamid), 23’ ünde (%5.9) Bu-Flu-ATG (Busulfan, fludarabin, anti-timosit globulin), 126’ sında (%32.4) Melfalan (melf), 11’ inde (%2.8) Flu-ATG-Tio-Melf (Fludarabin, anti-timosit globulin, tiotepa, melfalan), 18’ inde (%4.6) Kar-Eto-Melf (Karmustin, etoposid, melfalan), 85’ inde (%21.9) Bu-Cy-Eto (Busulfan, siklofosamid, etoposid), 5’inde (%1.2) Flu-ATG-Cy (Fludarabin, anti-timosit globulin, siklofosamid), 1’ inde(%0.2) karmustin kullanılmıştır (Şekil 4. 3)

Şekil 4. 3: HKHN alıcıların hazırlık rejimine göre dağılımı



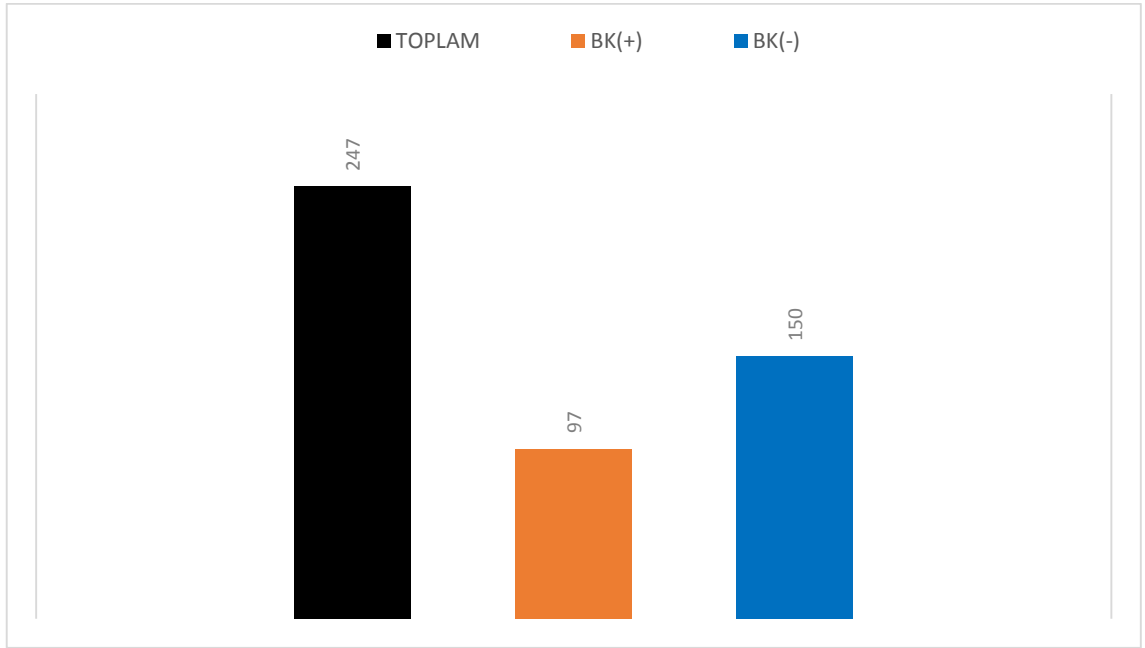
Hematopoetik kök hücre nakli yapılan 388 hastanın 240' ı (%62) otolog HKHN, 140' ı (%36) allojenik HKHN, 8' i (%2) haploidentik HKHN yapıldı (Şekil 4. 4).

Şekil 4. 4: HKHN alıcıların nakil türüne göre dağılımı



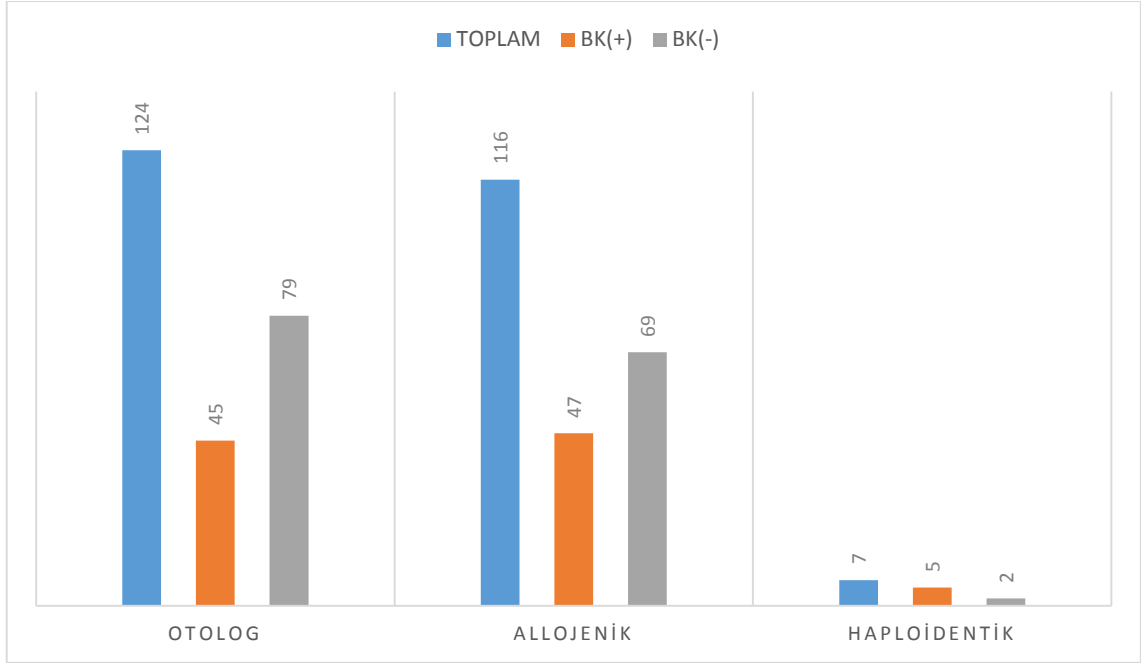
Hematopoetik kök hücre nakil merkezimizde 2011 ile 2017 arasında yapılan 388 kök hücre naklinin hastaların dizüri, pollaküri gibi şikayetlerinin olması ve idrarda mikroskopik veya makroskopik hematürinin olması göz önünde bulundurularak 247 hastada idrarda BK virüsü bakıldı. 247 hastadan 97' sinde (%39.2) idrarda BK virus pozitif, 150' sinde (%60.8) BK virus negatif tespit edildi. (Şekil 4. 5)

Şekil 4. 5: İdrarda BK virus bakılan HKHN alıcıları



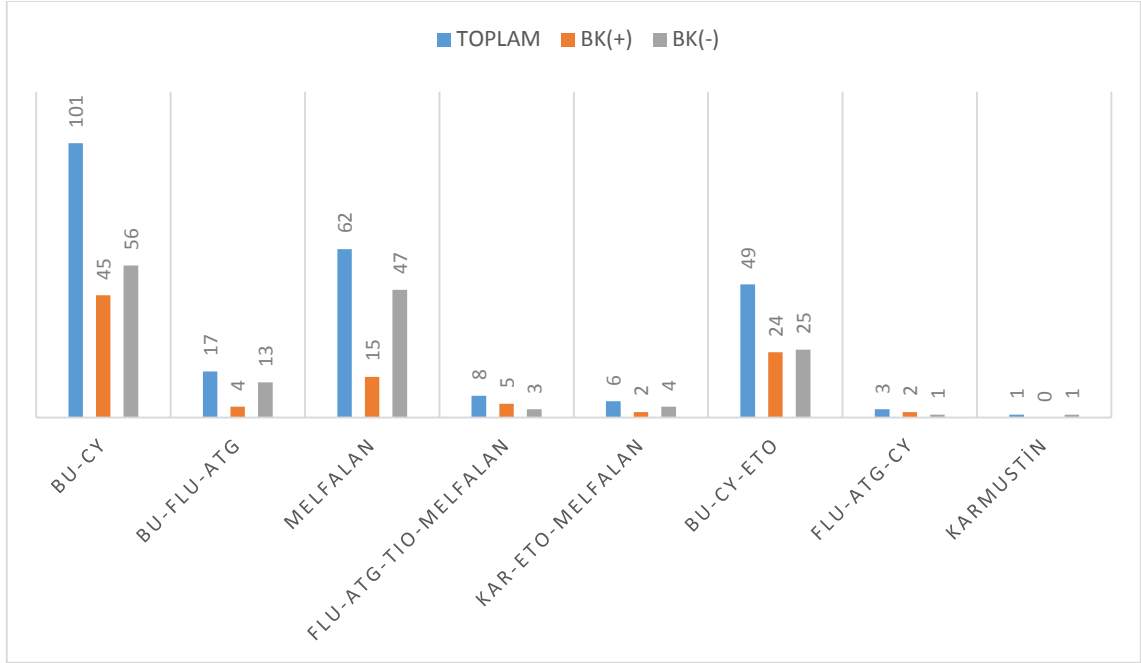
İdrarda BK virus bakılan 247 hastanın 124' ü (%50,2) otolog, 116' sı (%47) allojenik, 7' si (%2,8) haploidentik HKHN yapıldı. İdrarda BK bakılan otolog HKHN yapılan 124 hastanın 45' inde (%46.3), allojenik HKHN yapılan 116 hastadan 47' sinde (%48.4), haploidentik HKHN yapılan 7 hastanın 5' inde (%5.2) BK virus pozitif tespit edildi (Şekil 4. 6).

Şekil 4. 6: HKHN alıcılarında nakil türüne göre idrarda BK virus (+) ve (-)



Hematopoetik kök hücre nakli yapılan idrarda BK bakılan 247 hastanın aldıkları hazırlık rejimine göre idrarda BK virus (+) ve BK virus (-) 'nin dağılımın bakıldı. Bu- Cy alan 101 hastanın 45' inde (%46.3), Bu- Flu- ATG alan 17 hastanın 4' ünde (%4.1), Melfalan alan 62 hastanın 15' inde (%15.4), Flu- ATG- Tio- Melf alan 8 hastanın 5' inde (%5.1), Kar- Eto- Melf alan 6 hastanın 2' sinde (%2), Bu- Cy- Eto alan 49 hastanın 24' ünde (%24.7), Flu- ATG- Cy alan 3 hastanın 2' sinde (%2) idrarda BK virus (+) tespit edildi. (Şekil 4. 7)

Şekil 4. 7: HKHN alıcılarında hazırlık rejimi ve BK virus (+) ve (-) dağılımı



İdrarda BK virus bakılan 247 hasta cinsiyete göre dağılımına bakıldığı zaman istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı ($p=0.537$, $p>0.05$). 247 hastanın 152'si erkek, 95'i kadındı. 152 erkek hastadan 62'sinde (%63.9), 95 kadın hastadan 35'inde (%36.1) idrarda BK virus (+) tespit edildi (Tablo 4. 1).

Tablo 4. 1: Kök hücre nakli yapılmış hastaların cinsiyete göre BK virus (+) ve (-) dağılımı

BK	Erkek	Kadın
BK(-)	90	60
BK(+)	62	35

İdrarda BK virus bakılan 247 hastanın eş zamanlı olarak idrarda hematürü olup olmadığına bakıldı. 247 hastanın 107' sinde (%43.3) hematürinin gradelenmesine bakılmaksızın mikroskopik ve makroskopik hematüri tespit edilirken 140 (%56.7) hastada hematüri görülmedi. İdrarda BK virus (+) tespit edilen 97 hastanın 47' sinde(%48.4) hematüri görülürken 50' sinde(%51.6) hematüri görülmedi (Şekil 4.8). İstatistiksel olarak BK virus (+) ve hematüri arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,19$ $p>0,05$)

Tablo 4. 2: BK virus ve hematüri arasındaki ilişki

Hematüri	BK(+)	BK(-)	Toplam
Var	47	60	107
Yok	50	90	140
Toplam	97	150	247

Ayrıca idrarda BK virus (+) tespit edilen 97 hastanın idrardaki BK yükü artıkça hematüri görölme ilişkisine bakıldı istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,058$ $p>0,05$) (Tablo 4.2)

Tablo 4. 3: İdrarda bakılan BK virus yükü ile hematüri ilişkisi

Hematüri	İdrardaki BK yük
Var	$\geq 5 \times 10^9$
Yok	$\geq 184 \times 10^6$

Hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastaların 97' sinde BK virus (+) tespit edildi. Bu hastalar BK virus tespit edilme zamanına göre 0-30. gün, 30-90. gün ve 90 günden sonra olmak üzere 3 grupta katagorize edildi (Tablo 4. 3). BK virus (+) ortalama 31.86 günde tespit edildi.

Tablo 4. 4: İdrarda BK virus (+) tespit edildiği zaman aralığı

	0- 30. gün	30- 90. gün	90 günden sonra	Toplam
BK(+)	78	12	7	97

İdrarda BK virus (+) tespit edilen 97 hastanın 47' si (%48.4) allojenik HKHN, 45' i (%46.3) otolog HKHN, 5' i (%5.3) haploidentik HKHN yapıldı. Hastalar zaman aralığı ve nakil türüne göre katagorize edildi (Tablo 4. 5.).

Tablo 4. 5: İdrarda BK virus (+) tespit edilen hastaların nakil türüne göre ve tespit edildiği zaman aralığına göre dağılımı

Nakil türü	0- 30. gün	30- 90. gün	90 günden sonra	Toplam
Otolog	40	2	3	45
Allojenik	36	7	4	47
Haploidentik	2	3	0	5

İdrarda BK virus (+) tespit edilen 97 hastanın 58' i siprofloksasin tedavisi aldı. İdrarda BK bakılıp otolog HKHN yapılan 45 hastanın 25' i, allojenik HKHN yapılan 47 hastanın 30' u, haploidentik HKHN yapılan 5 hastanın 3' ü tedavi aldı (Şekil 4. 8.). Hastalar ortalama 13,81/ gün tedavi aldı (7-30/ gün).

Tablo 4. 6: İdrarda BK virus(+) tespit edilen hastaların siprofloksasin tedavisi alan ve almayanların nakil türüne göre dağılımı

Tedavi- Cipro.	Otolog	Allojenik	Haplo	Toplam
Alan	25	30	3	58
Almayan	20	17	2	39
Toplam	45	47	5	97

Hematopoetik kök hücre nakli olan hastaların idrarda BKvirus (+) ile nötrofil engrafman arasındaki ilişki incelendi istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,716). İdrarda BK virus (-) olan hastaların ortalama engrafman 16,21/ gün iken idrarda BK virus (+) olanların ortalama engrafmanı 16,93/ gün olarak tespit edildi.

Hematopoetik kök hücre nakli yapılan 388 hastanın ilk 100 günlük mortalitesine bakıldı. İdrarda BK (+) saptanan 97 hastada 17' si ilk 100 günde exitus oldu. Mortalite ile BK (+) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,023$) (Tablo 4. 7)

Tablo 4. 7: İdrarda BK virus (+) ve (-) tespit edilen hastalar ile ilk 100 gündeki mortalite arasındaki ilişki

Mortalite	BK(+)	BK(-)	Toplam
Var	17	12	29
Yok	80	138	218
Toplam	97	150	247

5. TARTIŞMA

Hematopoetik kök hücre nakli her yıl yaklaşık 20.000' den fazla malign ya da nonmalign hematolojik hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Hastanın kendisinden progenitor hücrelerin(otolog) ya da kısmı veya tam HLA uyumu olan (kardeş, akrabadışı) donörden (allojenik) kök hücre transplantasyonu yapılmaktadır (27).

Hemorajik sistit (HS) HKN sonrası ortaya çıkan iyi bilinen bir komplikasyonudur. Mikroskopik hematüriden obstriktif nefropatiye yol açacak şiddetli kanamaya kadar değişen bir dizi semptomla kendini gösterir. HS erken dönemde yani ilk 72 saatte genellikle yüksek doz siklofosamid içeren hazırlık rejimlerinin kullanılmasına sekonder oluşur. Daha sonra gelişen HS genellikle viral kaynaklı, GVHD' ye sekonder ya da pelvik bölgeye uygulanan radyoterapidenden sonra oluşur. HS viral kaynaklı nedenlerini ise adenovirus, CMV, BK virus oluşturur (125).

BK virus genellikle erken çocukluk çağında geçirilip böbrek ve üreterel epitelinde latent kalmaktadır. BK virus reaktivasyonu renal transplantasyon yapılmış ve HKHN alıcıları gibi immun sistemi baskılanmış bireylerde görülür. BK virus renal trans. hastalarında greft reddi veya disfonksiyonu gibi klinik duruma neden olurken, HKHN alıcılarında sıklıkla hematüri, sistit, hemorajik sistit ve renal fonksiyon bozukluğuna neden olmaktadır. BK viral yükü idrarda ve plazmada PCR yöntemiyle viral DNA miktarının ölçülmesiyle tespit edilir. BK virüsü HS ile ilişkiliyken asemptomatik hastalarda da tespit edilebilir (126).

Gilles Dosin ve arkadaşlarının 2017' de yayımlanan “Allojenik HKHN Sonrası Gelişen Viral Kaynaklı HS” çalışması incelendi. Allojenik HKHN yapılan 407 hastadan 64' ünde (%15,7) HS tespit edilmiş olup bunların 56' sı (%87,5) viral kaynaklı olduğu gösterildi. Hastaların 48' inde BK virus, 5' inde hem BK virus hem adenovirus, 1' inde hem BK virus hem CMV, 2' sinde adenovirus tespit edildi. Ortalama HS süresi 14 gündü (aralık 1-97 gün), hastaların 14' ü grade 1 HS, 36' sı grade 2 HS, 10' u grade 3 HS, 1' inde sistoskopi gerektirecek kadar grade 4 HS gelişmiş. HKHN ve hematüri gelişmesi arasındaki süre ortalama 39.5 gündü (aralık, 1-2766 gün), viral enfeksiyonu saptanması ile HS görülmesi arasındaki süre ortalama 32 gündü (aralık, 0-2752 gün). HS başlangıcındaki ortalama trombosit ve lenfosit sayısı sırasıyla 31.000 /uL ve 240×10^9 / L idi. Tek değişkenli analizde HS ile yaş (hazard ratio [HR], 2.72; 95% confidence interval [CL], 1.57-4.68; $p < 0.001$), HLA uyumu (HR, 0.55; 95% CL, 0.31-0.98; $p=0.04$), BK virus enfeksiyonu (HR, 5.95; 95% CL, 2.37-14.89; $p < 0.001$), CMV

enfeksiyonu (HR, 1.73; 95% CL, 1.03-2.90; p=0.04) ve myeloablatif hazırlık rejimi (HR, 1,9; 95%CL, 1.05-3.44; p=0.03) arasında ilişki bulunmuştur. Çok değişkenli analizde HS; BK virus (HR, 6.0; 95% CL, 5.03-6.90; p=0.0001) ve adenovirus (HR, 4.93; 95% CL, 4.06-5.80; p=0.0003) enfeksiyonu ile korele idi. Allojenik kök hücre nakli yapılmış hastaların 5 yıllık sağ kalımı %36 idi. HS olan ve olmayan hastalar arasında 5 yıllık sağ kalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (%25 ve %39 p=0.20) (125).

Bizim çalışmamızda 388 hasta taranmış olup otolog, allojenik, haploidentik HKHN yapıldı. 388 hastanın hematürinin gradesine bakılmaksızın 155' inde (%39,9) hematüri tespit edildi. Hematüri tespit edilen hastaların 80' i (%51,6) otolog, 74' ü (%47.7) allojenik, 1' i (%0.64) haploidentik HKHN yapıldı. Hematüri aldıkları hazırlık rejimine göre değerlendirildiğinde ise 199 Bu-Cy alan hastanın 66' sında (%42.5), 23 Bu-Flu-ATG alan hastanın 10' unda (%6.4), 126 melfalan alan hastanın 33' ünde (%21.2), 11 Flu-ATG-Tio-Melf alan hastanın 3' ünde (%1.9), 18 Kar-Eto-Melfalan hastanın 4' ünde (%2.5), 85 Bu-Cy-Eto alan hastanın 36' sında (%23.2), 5 Flu-ATG-Cy alan hastanın 3' ünde (%1.9) hematüri tespit edildi. Sonuçlarımız literatürle uyumlu bulundu.

Ekşi ve ark. 2018' de yayımlanan “Allojenik Kemik İliği Transplantasyonu olan Hastalarda BK virüsünün Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonunla Araştırılması” çalışmasında allojenik HKHN yapılmış 100 hastanın serum ve idrar örneklerinde BK virus bakıldı. 100 hastada 64' ü kadın (%64), 36' sı erkek (%36) idi. 100 hastanın ortalama yaşı 32 yıl idi (aralık, 15-60/ yıl). Amerika Transplantasyon Derneğinin önerisiyle idrarda BK virus DNA kopya sayısı $>10^7$ plazmada kopya sayısı $>10^4$ ise pozitif kabul edildi. Allojenik HKHN olan 100 hastanın bakılan idrar örneklerinde 57' sinde (%57) BK virus negatif tespit edilirken, 47 hastada (%47) BK virus pozitif görülmüş. BK virus HKHN sonrası ortalama 50 günde (aralık, 21-718) pozitiflik tespit edilmiş. İdrarda BK virus kopya sayısı $>10^7$ /ml olan hastalarda profilaktik olarak levofloksasin (günde 2 kez po 500 mg) tedavisi ile birlikte konvansiyonel tedavide (zorlu diürez, mesane irrigasyonu, hidrasyon) verildi. Hastalar tedaviye yanıt vermiş olup HS ya da ciddi HS (grade 4) gelişmedi. Aynı hastaların serum örneğine bakıldığında 94 hastada serumda BK virus DNA negatifken, 6 hastada serumda BK virus DNA kopya sayısı 44-319/ ml aralığında tespit edilmiş olup klinik olarak anlamlı düzeyde değildi (127).

Bizim çalışmamızda 388 hastaya HKHN yapılmış olup bunların 240' otolog, 140' allojenik, 8' i haploidentikti. 247 hasta BK virüsü açısından tarandı. 97 (%39.2) hastada idrarda BK yüküne bakılmaksızın BK virüsü tespit edildi. 97 hastadan 47' sinde hematüri mevcuttu. İdrarda ortalama BK virus yükü $>3 \times 10^9$ kopya/ ml tespit edildi. Hematüri gelişen hastaların idrarda BK yükü ortalama $>5 \times 10^9$ kopya/ ml iken, hematürisi olmayan hastaların ortalama BK yükü $>184 \times 10^6$ kopya/ ml tespit edildi. Hematürisi olan ya da BK virüsü tespit edilen hastalarımıza konvasyonel tedavisinin yanında profilaktik siprofloksasin tedavisi verildi.

Lunde ve ark. yaptığı 2015 yılda yayımlanan “Allojenik HKH Transplantasyonu Sonrası Gelişen HS; risk faktörleri, greft kaynağı, yaşam süresi” adlı çalışması incelendi. Bu retrospektif çalışmada 1321 allojenik HKHN yapılan hasta (787 erkek ve 534 kadın) değerlendirildi. 1321 hastanın 219' unda (%16,6) HS gelişti. HS gelişen allojenik HKHN yapılan hastalarda HS ortalama 22 günde gelişti. HS gelişen hastaların 219 hastanın 96' sı (%44) grade 1-2, 123 hasta (%56) grade 3-4 olarak görüldü. HS gelişen 219 hastanın 109' unda idrarda BK virus bakıldı. 109 hastanın 98' inde (%44.7) BK virüsü tespit edilirken 11' inde (%5) idrarda BK virüsü görülmedi. HS gelişen 219 hastanın ortalama platelet değeri 31.000 olarak ölçüldü. HS gelişen 174 hastanın ortalama INR değeri 1.13 idi. HS gelişen 81 hastanın ortalama PTT değeri 35 idi. HS gelişen hastaların başlangıçta bakılan platelet sayısı, INR, PTT ile HS ciddiyeti arasında ilişki yoktu. HS gelişen hastaların 218' inde CMV bakıldı; 12' sinde (% 5.5) pozitifken, 206' sında (%94.1) negatifti. Allojenik HKHN yapılan tüm hastaların 1 yıllık yaşam süreyi bakıldığında %65 olarak görüldü. HS gelişen hastaların 1 yıllık yaşam süreyi %63, HS gelişmeyen hastaların 1 yıllık yaşam süreyi %66 olarak tespit edilmiş olup istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p=0.75$) (128).

Silva ve ark. yaptığı 2009 yayımlanan “Allojenik HKHN Yapılan Hastalarda Gelişen HS; BK virus, hazırlık rejimi ve donör tipinin kompleks bir sonucudur” adlı çalışmasında 209 hasta incelendi. Hastaların ortalama yaşı 49/ yıld (aralık; 19-71). HKHN yapılan 209 hastanın kök hücre kaynağı; periferik kandan 108 (%52), kemik iliği 78 (%37), umbilikal kord kanı 23 (%11) hastada kullanıldı. Hastaların 132' si (%64) erkek, 77' si (%36) kadındı. 209 hastanın 25' inde (%11.9) HS tespit edildi. HS ortalama 49 günde tespit edildi, ortalama kanama süresi 64,4 gündü. HS gelişen 25 hastanın 3' ü (%12) grade I, 11' i (%44) grade II, 8' i (%32) grade III, 3' ü (%12) grade IV. Allojenik HKHN olan 209 hastanın transplant öncesi 96' sında idrarda BK virus tespit edilip 15' inde (%15.6) HS gelişti. Aynı şekilde transplanta önce 111 hastanın

idrarda BK negatif olup 10' unda (%9) HS gelişti (HR 1.94, 95% CL, 0.9- 4.4; p=0.095). Transplant önce BK virus PCR pozitif olanların ortalama 1.9×10^7 kopya/ ml (aralık $300-2 \times 10^9$ kopya/ ml). Transplantasyon öncesi viral yük ile HS gelişti arasında doğrudan bir ilişki yoktu. Transplant önce BK virus pozitif olup HS gelişen (n=15/96 ortalama 9.5 kopya/ ml, aralık 5-19 kopya/ ml) ve gelişmeyen hastaların viral yük (n=81/96; ortalama 9.4 kopya/ ml, aralık 5.3-19 kopya/ ml, p=0.8) açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Hematopetik kök hücre nakli sonrası ilk 30 günde bakılan BK virus ortalama kopya sayısı 105 hastada 9.7×10^7 kopya/ ml (aralık $200-2 \times 10^8$) , ilk 60 günde bakılan 101 hastanın ortalama BK virus kopya sayısı 7.7×10^7 kopya/ ml (aralık $200-2 \times 10^8$). Nakil öncesi ve nakil sonrası her iki zamanda virüri artışı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla p=0.0002 ve p=0.002). Yapılan tek analizli değişkende BK virüsüne ek olarak HS, hazırlık rejimi ve yoğunluğu ile donör tipi ile ilişkiliydi. Transplantayondan sonraki ilk 100 günde HS gelişen hastaların ortalama hastanede kalış süresi 41 gün, HS gelişmeyenlerin hastanede kalış süresi 26 gün olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.01). BK virus pozitif olanların hastanede kalış süresi 29 gün, negatif olanların kalış süresi 25 olup istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.2). Her ne kadar HS önemli bir morbidite sebebiyken, BK virüsü sağkalım üzerinde etkisi yoktu (129).

Çalışmamızda 388 HKHN' nin 244 erkek, 144 kadındı. Ortalama yaş 47/ yıl. 155 hastada idrarda hematüri tespit edildi. 247 hastada idrarda BK virus bakıldı. 97 hastada idrarda BK virus PCR DNA kopya sayısı tespit edildi. İdrarda BK virüsü tespit edilen 97 hastanın 45' otolog (%46.3), 47' si allojenik (%48.4), 5' i haploidentik (%5,1) kök hücre nakli yapıldı. Cinsiyete göre bakıldığında 97 hastanın 62' si (%63.9) erkek, 35' i (%36.1) kadındı. BK virüsü tespit edilen 97 hastanın 47' sinde (%48.4) hematüri varken 50' sinde (%51.4) hematüri tespit edilmedi. Hematürisi olan hastaların idrar BK virus kopya sayısı ortalama $>5 \times 10^9$ log kopya/ ml bulundu.

Çalışmamızda HKHN sonrası 0-30.gün/ 30-90.gün/ 90 günden sonra zaman aralığına göre incelendiğinde 0-30.gün arası 78' sinde (%80.4), 30-90.gün arasında 12' sinde (%12.3), 90 günden sonra 7 hastanın (%7.2) idrarda BK virüsü tespit edildi. BK virüsü tespit edildiği andaki ortalama ortalama lenfosit sayısı 0.4×10^6 , platelet değeri 61.000, aPTT değeri 30.3, PT değeri 13.7, INR değeri 1.4 olarak ölçüldü. Hematüri görüldüğü zamanki ortalama PLT değeri 67.800, aPTT değeri 32, PT değeri 14,1, INR değeri 1.34 olarak ölçüldü.

Çalışmamızda HKHN sonrası ilk 100 gün mortaliteye bakıldığında idrarda BK virüsü tespit edilen 97 hastanın 17'si (%17) ilk 100 günde exitus oldu. Sonuçlarımız istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Rorije ve ark. yaptığı 2014' de yayımlanan ‘‘Allojenik Kök Hücre Nakli Sonrası BK virus Hastalığı; kohort analizi’’ adlı çalışmada 491 hasta değerlendirildi. Ortalama yaş 54/ yıl. 168 hastada (%34.2) BK virus açısından tetkik edilmiş. 168 hastadan 78 (%15,8) hastada BK virus pozitifken 80 hastada BK virus negatif tespit edildi. 78 hastanın 46 HS gelişti (%10.4). BK virus pozitif olan 78 HKHN yapılan hastalık grubuna göre dağılımı ise; 16'sı (%20.5) AML, 23' ü (%29.5) NHL, 11' i MDS (%14.1), 7'si (%9) KLL, 8' i (%10.3) ALL, 3' ü (%3.9) myeloproliferatif hastalıklar, 2'si (%2.5) HL, 5' i (%6.4) anemi etyoloji, 1' i (%1.3) diğer nedenlerden oluşmaktadır. Kök hücre kaynağı açısından bakıldığında BK virus pozitif olan hastanın 59' u (%75.6) periferik, 11' i (%14.1) umbilikal kord, 8' i (%10.3) kemik iliği kullanıldı. Hazırlık rejimi içeriği açısından bakıldığında fludrabin kullanılanların 43' ü (%55.1), busulfan kullanılanların 30' u (%38.5), siklofosfamid kullanılanların 43' ü (%55.1), TBI kullanılanların 37' si (%47.4), ATG kullanılanların 13' ü (%16.7), melfalan kullananların 8' i (%10.3) idrarda BK virus pozitifliği tespit edildi (130).

Çalışmamızda HKHN sonrası BK virüsü tespit edilen 97 hastanın hastalık grubuna göre dağılımı 4' ü HL (%4.1), 19' u NHL (%19.5), 15' i multiple myelom (%15.4), 2'si aplastik anemi (%2), 35' i AML (%36), 18' i ALL (18.5), 1' i MDS (%1), 1' i myelofibrozis (%1), 2'si Waldenström makroglobulinemisiydi (%2). Hazırlık rejimine göre idrarda BK virüsü tespit edilen hastaların dağılımı ise 45' i Bu-Cy (%46.3), 4' ü Bu-Flu-ATG (%4.1), 15' i Melfalan (%15.4), 5' i Flu-ATG-TİO-Melf (%5.1), 2'si Kar-Eto-Melf (%2), 24' ü Bu-Cy-Eto (%24.7), 2'si Flu-ATG-Cy (%2) aldı.

Leung ve ark. yaptığı 2002' de yayımlanan ‘‘Kemik İliği Nakliden Sonra Görülen Hemorajik Sistitin Klinik Özellikleri ve Risk Faktörleri’’ adlı çalışmasında 236 hasta incelendi. 32 (%13.5) hastada HS tespit edilmiş olup hastaların idrar yolu enfeksiyonu, pelvik radyoterapi ve radyolojik olarak kanıtlanmış renal taş öyküsü yoktu. HS gelişen ve gelişmeyen hastalar karşılaştırıldığında iki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark bulunmadı. Bununla birlikte busulfan içeren hazırlık rejimi, allojenik HKHN yapılanlarda ve GVHD gelişen hastalarda anlamlı şekilde risk artmıştı. HS gelişen 32 hastadan 5' otolog (%15), 27' si allojenik (%85) HKHN yapıldı.

HS gelişen 32 hastanın 25' inde idrarda BK virus bakıldı, 12' sinde pozitiflik tespit edildi (131).

Leung ve ark. bir başka çalışmasında ‘‘Allojenik Kök Hücre Nakli Tedavisi Yapılan Hastada Sipprofloksasin Tedavisi Polyoma BK virus Yükünü Azalttı’’ adlı çalışmada 68 allojenik kök hücre nakli yapılan hasta incelendi. 22 hasta sipprofloksasin, 21 hasta sefalosporin, 12 hasta steroid ve antibiyotik (9' u sipprofloksasin, 3' ü sefalosporin) tedavisi aldı, 13 hastanında sipprofloksasin tedavisi yarıda kaldı. Sipprofloksasin alan hastalar sefalosporin ve steroid bağımsız olarak antibiyotik alan hastalarla karşılaştırıldığında BK yükünde istatistiksel olarak anlamlı düşüş görüldü ($p=0.021$) (132).

Çalışmamızda 388 hastanın 155' inde (%39) gradelenme yapılmaksızın hematüri tespit edildi. 247 hastada idrarda BK virus bakıldı. Hematürisi olup idrarda BK virus bakılan 107 hastanın 47' sinde (%43.9) BK virüsü tespit edildi. Hematürisi olanlarda ortalama BK yükü 5×10^9 kopya/ ml. Hastalarımıza hematürisi olup idrarda BK virüsü tespit edilmiş olup ya da üriner sistem septomu (dizüri, pollaküri, poliüri) olanlar konvansiyonel tedavinin (hidrasyon, antispazmodik, foley ile irrigasyon) yanında erken dönemde profilaktik olarak sipprofloksasin tedavisi başlandı. Toplam 58 hastamız sipprofloksasin tedavisi aldı. Bunların 25' i otolog, 30' u allojenik, 3' ü haploidentik HKHN alıcıydı. Bir hastamızda grade IV hematüri olup intravenöz sidofovir tedavisinin yanında sistoskopi gibi cerrahi işlem ve mesane irrigasyonu uygulanmasına rağmen exitus oldu.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Hematopetik kök hücre nakli günümüzde hematolojik birçok malign ve benign hematolojik hastalıkların küratif tedavisinde yapılmaktadır. Tıbbi teknolojinin gelişmesiyle beraber sağkalımda artış giderek artmaktadır.

Hematopoetik kök hücre nakli sonrası mortalite ve morbiditenin en önemli sebebi enfeksiyonlardır. Nakil sonrası dönemde enfeksiyon kontrolünün morbidite ve mortaliteyi önlemede ve sağ kalım üzerine etkisi bilinmektedir.

Çalışmamızda idrarda BK virüs kopya sayısı ve hematüri incelendi. Hematüri ve BK virus arasında ilişki bulunmadı. Hematürinin birden çok nedeni olması bunlar GVHD, adenovirus, taş, renal bakteriyel enfeksiyonlar ve trombositopeni olup çalışmamızda tek faktöre bakıldığı için anlamlı bulunmamış olabilir.

Çalışmamızda BK virüsü literatürle uyumlu bir şekilde allojenik kök hücre nakli yapılanlarda daha yüksek oranda tespit edildi.

İlk 100 günlük mortalite incelendiğinde BK virüsü olan hastaların mortalitesi olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek bulundu.

BK virüsü olan hastalarda erken dönemde tedavi başlanması ve destek tedavileri (platelet desteği, siprofloksasin profilaksisi, hidrasyon) ile hematüri önlenabilir ve mortalite ve morbiditenin azaltılabilir.

KAYNAKLAR

1. Hatzimichael E, Tuthill M. Stem Cells and Cloning: Advances and Applications Dovepress Hematopoietic stem cell transplantation. *Stem Cells Cloning Adv Appl*. 2010;3–105.
2. Pranab Sharma Acharya SK. Infectious Complications of Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *J Stem Cell Res Ther*. 2013 Jun 1;s3:1–8.
3. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, Wingard JR, Young J-AH, Boeckh MJ. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplant recipients: a global perspective. *Bone Marrow Transplant*. 2009 Oct 28;44:453–5.
4. Dropulic LK, Jones RJ. Polyomavirus BK infection in blood and marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2008 Jan;41:11–8.
5. Hirsch HH, Snyderman DR. BK Virus: Opportunity Makes a Pathogen. *Clin Infect Dis*. 2005 Aug 1;41:354–60.
6. Han SB, Cho B, Kang JH. BK virus-associated hemorrhagic cystitis after pediatric stem cell transplantation. *Korean J Pediatr*. 2014 Dec;57:514–9.
7. Carlson BM. Human embryology and developmental biology. Elsevier/Saunders; 2014. 506 p.
8. Reubinoff BE, Pera MF, Fong C-Y, Trounson A, Bongso A. Embryonic stem cell lines from human blastocysts: somatic differentiation in vitro. *Nat Biotechnol*. 2000 Apr 1;18:399–404.
9. Rippon HJ, Bishop AE. Embryonic stem cells. *Cell Prolif*. 2004 Feb 1;37:23–34.
10. Bishop AE, Buttery LDK, Polak JM. Embryonic stem cells. *J Pathol*. 2002 Jul;197:424–9.
11. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, Jones JM. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science*. 1998 Nov 6;282:1145–7.
12. Chotinantakul K, Leeanansaksiri W. Hematopoietic Stem Cell Development, Niches, and Signaling Pathways. *Bone Marrow Res*. 2012 Jul 30;2012:1–16.
13. Mosaad YM. Hematopoietic stem cells: An overview. Vol. 51, Transfusion and Apheresis Science. 2014. p. 68–82.
14. Thomas ED, Storb R. Technique for human marrow grafting. *Blood*. 1970 Oct;36:507–15.

15. Areman EM, Sacher RA, Deeg HJ. Processing and storage of human bone marrow: a survey of current practices in North America. *Bone Marrow Transplant*. 1990 Sep;6:203–9.
16. Kernan NA, Flomenberg N, Dupont B, O'Reilly RJ. Graft rejection in recipients of T-cell-depleted HLA-nonidentical marrow transplants for leukemia. Identification of host-derived antidonor allocytotoxic T lymphocytes. *Transplantation*. 1987 Jun;43:842–7.
17. Goldman JM, Th'ng KH, Park DS, Spiers AS, Lowenthal RM, Ruutu T. Collection, cryopreservation and subsequent viability of haemopoietic stem cells intended for treatment of chronic granulocytic leukaemia in blast-cell transformation. *Br J Haematol*. 1978 Oct;40:185–95.
18. Gratwohl A, Baldomero H, Schwendener A, Rocha V, Apperley J, Frauendorfer K, Niederwieser D, Joint Accreditation Committee of the International Society for Cellular Therapy, European Group for Blood and Marrow Transplantation. The EBMT activity survey 2007 with focus on allogeneic HSCT for AML and novel cellular therapies. *Bone Marrow Transplant*. 2009 Feb 26;43:275–91.
19. Beelen DW, Ottinger HD, Elmaagacli A, Scheulen B, Basu O, Kremens B, Havers W, Grosse-Wilde H, Schaefer UW. Transplantation of filgrastim-mobilized peripheral blood stem cells from HLA-identical sibling or alternative family donors in patients with hematologic malignancies: a prospective comparison on clinical outcome, immune reconstitution, and hematopoietic chimerism. *Blood*. 1997 Dec 15;90:4725–35.
20. Elmaagacli AH, Peceny R, Steckel N, Trenchel R, Ottinger H, Grosse-Wilde H, Schaefer UW, Beelen DW. Outcome of transplantation of highly purified peripheral blood CD34+ cells with T-cell add-back compared with unmanipulated bone marrow or peripheral blood stem cells from HLA-identical sibling donors in patients with first chronic phase chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2003 Jan 15;101:446–53.
21. Bensinger WI, Weaver CH, Appelbaum FR, Rowley S, Demirer T, Sanders J, Storb R, Buckner CD. Transplantation of allogeneic peripheral blood stem cells mobilized by recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *Blood*. 1995 Mar 15;85:1655–8.

22. McNiece IK, Stewart FM, Deacon DM, Temeles DS, Zsebo KM, Clark SC, Quesenberry PJ. Detection of a human CFC with a high proliferative potential. *Blood*. 1989 Aug 1;74:609–12.
23. Runde V, de Witte T, Arnold R, Gratwohl A, Hermans J, van Biezen A, Niederwieser D, Labopin M, Walter-Noel MP, Bacigalupo A, Jacobsen N, Ljungman P, Carreras E, Kolb HJ, Aul C, Apperley J. Bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as first-line treatment in patients with myelodysplastic syndromes: early transplantation is associated with improved outcome. Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1998 Feb 5;21:255–61.
24. McCullough J, Herr G, Lennon S, Stroncek D, Clay M. Factors influencing the availability of umbilical cord blood for banking and transplantation. *Transfusion*. 1998 May 1;38:508–10.
25. Gluckman E, Rocha V, Boyer-Chamard A, Locatelli F, Arcese W, Pasquini R, Ortega J, Souillet G, Ferreira E, Laporte JP, Fernandez M, Chastang C. Outcome of cord-blood transplantation from related and unrelated donors. Eurocord Transplant Group and the European Blood and Marrow Transplantation Group. *N Engl J Med*. 1997 Aug 7;337:373–81.
26. Leung AYH, Kwong Y-L. Haematopoietic stem cell transplantation: current concepts and novel therapeutic strategies. *Br Med Bull*. 2010 Mar 1;93:85–103.
27. Majhail NS, Farnia SH, Carpenter PA, Champlin RE, Crawford S, Marks DI, Omel JL, Orchard PJ, Palmer J, Saber W, Savani BN, Veys PA, Bredeson CN, Giralt SA, LeMaistre CF. Indications for Autologous and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015 Nov;21:1863–9.
28. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, Giralt S, Lazarus H, Ho V, Apperley J, Slavin S, Pasquini M, Sandmaier BM, Barrett J, Blaise D, Lowski R, Horowitz M. Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009 Dec;15:1628–33.

29. Schmitz N, Linch DC, Dreger P, Goldstone AH, Boogaerts MA, Ferrant A, Demuyneck HM, Link H, Zander A, Barge A. Randomised trial of filgrastim-mobilised peripheral blood progenitor cell transplantation versus autologous bone-marrow transplantation in lymphoma patients. *Lancet (London, England)*. 1996 Feb 10;347:353–7.
30. Brenner MK, Rill DR, Moen RC, Krance RA, Mirro J, Anderson WF, Ihle JN. Gene-marking to trace origin of relapse after autologous bone-marrow transplantation. *Lancet (London, England)*. 1993 Jan 9;341:85–6.
31. Anasetti C, Amos D, Beatty PG, Appelbaum FR, Bensinger W, Buckner CD, Clift R, Doney K, Martin PJ, Mickelson E, Nisperos B, O’Quigley J, Ramberg R, Sanders JE, Stewart P, Storb R, Sullivan KM, Witherspoon RP, Thomas ED, Hansen JA. Effect of HLA Compatibility on Engraftment of Bone Marrow Transplants in Patients with Leukemia or Lymphoma. *N Engl J Med*. 1989 Jan 26;320:197–204.
32. Kollman C, Howe CW, Anasetti C, Antin JH, Davies SM, Filipovich AH, Hegland J, Kamani N, Kernan NA, King R, Ratanatharathorn V, Weisdorf D, Confer DL. Donor characteristics as risk factors in recipients after transplantation of bone marrow from unrelated donors: the effect of donor age. *Blood*. 2001 Oct 1;98:2043–51.
33. Symons HJ, Fuchs EJ. Hematopoietic SCT from partially HLA-mismatched (HLA-haploidentical) related donors. *Bone Marrow Transplant*. 2008 Sep;42:365–77.
34. Reisner Y, Hagin D, Martelli MF. Haploidentical hematopoietic transplantation: current status and future perspectives. *Blood*. 2011 Dec 1;118:6006–17.
35. Armitage JO. Bone Marrow Transplantation. *N Engl J Med*. 1994 Mar 24;330:827–38.
36. Deeg HJ, Klingemann H-G, Phillips GL. Donor Selection. In: *A Guide to Bone Marrow Transplantation*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1992. p. 31–41.
37. Hoffman R. *Hematology : basic principles and practice*. Churchill Livingstone; 2005. 2821 p.
38. EBMT HANDBOOK : hematopoietic stem cell transplantation. SPRINGER; 2019.

39. Schattenberg AV, Levenga TH. Differences between the different conditioning regimens for allogeneic stem cell transplantation. *Curr Opin Oncol*. 2006 Nov;18:667–70.
40. Alyea EP, Kim HT, Ho V, Cutler C, DeAngelo DJ, Stone R, Ritz J, Antin JH, Soiffer RJ. 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 Oct;12:1047–55.
41. Inamoto Y, Nishida T, Suzuki R, Miyamura K, Sao H, Iida H, Naoe T, Maruyama F, Hirabayashi N, Hamaguchi M, Iseki T, Kami M, Yano K, Takeyama H, Morishita Y, Morishima Y, Koda Y. Significance of additional high-dose cytarabine in combination with cyclophosphamide plus total body irradiation regimen for allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2007 Jan 20;39:25–30.
42. Thomas ED, Buckner CD, Banaji M, Clift RA, Fefer A, Flournoy N, Goodell BW, Hickman RO, Lerner KG, Neiman PE, Sale GE, Sanders JE, Singer J, Stevens M, Storb R, Weiden PL. One hundred patients with acute leukemia treated by chemotherapy, total body irradiation, and allogeneic marrow transplantation. *Blood*. 1977 Apr;49:511–33.
43. Shimoni A, Smith T, Aleman A, Weber D, Dimopoulos M, Anderlini P, Andersson B, Claxton D, Ueno N, Khouri I, Donato M, Korbling M, Alexanian R, Champlin R, Giralt S. Thiotepa, busulfan, cyclophosphamide (TBC) and autologous hematopoietic transplantation: an intensive regimen for the treatment of multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*. 2001 Apr 26;27:821–8.
44. Bertz H, Illerhaus G, Veelken H, Finke J. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for patients with relapsed or refractory lymphomas: comparison of high-dose conventional conditioning versus fludarabine-based reduced-intensity regimens. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2002 Jan;13:135–9.
45. Stewart DA, Bahlis N, Valentine K, Balogh A, Savoie L, Morris DG, Jones A, Brown C, Russell JA. Upfront double high-dose chemotherapy with DICEP followed by BEAM and autologous stem cell transplantation for poor-prognosis aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2006 Jun 15;107:4623–7.

46. Storb RF, Champlin R, Riddell SR, Murata M, Bryant S, Warren EH. Non-myeloablative transplants for malignant disease. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr.* 2001;375–91.
47. Bodge MN, Culos KA, Haider SN, Thompson MS, Savani BN. Preparative Regimen Dosing for Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients with Chronic Hepatic Impairment: Analysis of the Literature and Recommendations. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014 May 1;20:622–9.
48. Levin-Epstein R, Oliai C, Schiller G. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Older Patients With Acute Myeloid Leukemia. *Curr Treat Options Oncol.* 2018 Dec 25;19:63.
49. Andersen J, Heilmann C, Jacobsen N, Nielsen C, Bendtzen K, Müller K. Differential effect of conditioning regimens on cytokine responses during allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2006 Apr 13;37:635–40.
50. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40:373–83.
51. Sorrow ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, Storer B. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood.* 2005 Oct 15;106:2912–9.
52. Sorrow ML, Maris MB, Storer B, Sandmaier BM, Diaconescu R, Flowers C, Maloney DG, Storb R. Comparing morbidity and mortality of HLA-matched unrelated donor hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative and myeloablative conditioning: influence of pretransplantation comorbidities. *Blood.* 2004 Apr 22;104:961–8.
53. Parimon T, Au DH, Martin PJ, Chien JW. A risk score for mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Ann Intern Med.* 2006 Mar 21;144:407–14.
54. PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. Childhood Hematopoietic Cell Transplantation (PDQ®): Health Professional Version. PDQ Cancer Information Summaries. 2002.
55. Gyurkocza B, Sandmaier BM. Conditioning regimens for hematopoietic cell transplantation: one size does not fit all. *Blood.* 2014 Jul 17;124:344–53.

56. Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ, Aljurf M, Atsuta Y, Bonfim C, Burns LJ, Chaudhri N, Davies S, Okamoto S, Seber A, Socie G, Szer J, Van Lint MT, Wingard JR, Tichelli A, Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR), American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT), European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group (APBMT), Bone Marrow Transplant Society of Australia and New Zealand (BMTSANZ), East Mediterranean Blood and Marrow Transplantation Group (EMBM), Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Ossea (SBTMO). Recommended Screening and Preventive Practices for Long-Term Survivors after Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012 Mar;18:348–71.
57. Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ, Aljurf M, Atsuta Y, Bonfim C, Burns LJ, Chaudhri N, Davies S, Okamoto S, Seber A, Socie G, Szer J, Teresa M, Lint V, Wingard JR, Tichelli A. Recommended Screening and Preventive Practices for Long-term Survivors after Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transpl*. 2012;18:348–71.
58. Carreras E. Early complications THE 19th ESH-EBMT TRAINING COURSE ON BLOOD AND MARROW TRANSPLANTATION.
59. DeLeve LD, Shulman HM, McDonald GB. Toxic Injury to Hepatic Sinusoids: Sinusoidal Obstruction Syndrome (Veno-Occlusive Disease). *Semin Liver Dis*. 2002 Feb;22:027–42.
60. Kumar S, Deleve LD, Kamath PS, Tefferi A. Hepatic Veno-occlusive Disease (Sinusoidal Obstruction Syndrome) After Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Mayo Clin Proc*. 2003 May;78:589–98.
61. McDonald GB, Sharma P, Matthews DE, Shulman HM, Thomas ED. Venocclusive disease of the liver after bone marrow transplantation: diagnosis, incidence, and predisposing factors. *Hepatology*. 4:116–22.
62. Attal M, Huguet F, Rubie H, Huynh A, Charlet JP, Payen JL, Voigt JJ, Brousset P, Selves J, Muller C. Prevention of hepatic veno-occlusive disease after bone marrow transplantation by continuous infusion of low-dose heparin: a prospective, randomized trial. *Blood*. 1992 Jun 1;79:2834–40.

63. McDonald GB, Hinds MS, Fisher LD, Schoch HG, Wolford JL, Banaji M, Hardin BJ, Shulman HM, Clift RA. Veno-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: a cohort study of 355 patients. *Ann Intern Med.* 1993 Feb 15;118:255–67.
64. Jones RJ, Lee KS, Beschoner WE, Vogel VG, Grochow LB, Braine HG, Vogelsang GB, Sensenbrenner LL, Santos GW, Saral R. Venooocclusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Transplantation.* 1987 Dec;44:778–83.
65. Essell JH, Schroeder MT, Harman GS, Halvorson R, Lew V, Callander N, Snyder M, Lewis SK, Allerton JP, Thompson JM. Ursodiol prophylaxis against hepatic complications of allogeneic bone marrow transplantation. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 1998 Jun 15;128:975–81.
66. Richardson PG, Elias AD, Krishnan A, Wheeler C, Nath R, Hoppensteadt D, Kinchla NM, Neuberg D, Waller EK, Antin JH, Soiffer R, Vredenburgh J, Lill M, Woolfrey AE, Bearman SI, Iacobelli M, Fareed J, Guinan EC. Treatment of severe veno-occlusive disease with defibrotide: compassionate use results in response without significant toxicity in a high-risk population. *Blood.* 1998 Aug 1;92:737–44.
67. George JN, Li X, McMinn JR, Terrell DR, Vesely SK, Selby GB. Thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome following allogeneic HPC transplantation: a diagnostic dilemma. *Transfusion.* 2004 Feb;44:294–304.
68. Cohen H, Bull HA, Seddon A, Enayat MS, Hill FGH, Woolf N, Machin SJ. Vascular endothelial cell function and ultrastructure in thrombotic microangiopathy following allogeneic bone marrow transplantation. *Eur J Haematol.* 2009 Apr 24;43:207–14.
69. Ruutu T, Barosi G, Benjamin RJ, Clark RE, George JN, Gratwohl A, Holler E, Iacobelli M, Kentouche K, Lämmle B, Moake JL, Richardson P, Socié G, Zeigler Z, Niederwieser D, Barbui T, European Group for Blood and Marrow Transplantation, European LeukemiaNet. Diagnostic criteria for hematopoietic stem cell transplant-associated microangiopathy: results of a consensus process by an International Working Group. *Haematologica.* 2007 Jan;92:95–100.
70. Choi CM, Schmaier AH, Snell MR, Lazarus HM. Thrombotic Microangiopathy in Haematopoietic Stem Cell Transplantation. *Drugs.* 2009;69:183–98.

71. Mattsson J, Ringdén O, Storb R. Graft failure after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008 Jan;14:165–70.
72. Powles RL, Morgenstern GR, Kay HE, McElwain TJ, Clink HM, Dady PJ, Barrett A, Jameson B, Depledge MH, Watson JG, Sloane J, Leigh M, Lumley H, Hedley D, Lawler SD, Filshie J, Robinson B. Mismatched family donors for bone-marrow transplantation as treatment for acute leukaemia. *Lancet (London, England)*. 1983 Mar 19;1:612–5.
73. Lee CK, Gingrich RD, Hohl RJ, Ajram KA. Engraftment syndrome in autologous bone marrow and peripheral stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1995 Jul;16:175–82.
74. Baker MB, Altman NH, Podack ER, Levy RB. The role of cell-mediated cytotoxicity in acute GVHD after MHC-matched allogeneic bone marrow transplantation in mice. *J Exp Med*. 1996 Jun 1;183:2645–56.
75. Spitzer T. Engraftment syndrome following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2001 May 2;27:893–8.
76. Afessa B, Tefferi A, Hoagland HC, Letendre L, Peters SG. Outcome of recipients of bone marrow transplants who require intensive-care unit support. *Mayo Clin Proc*. 1992 Feb;67:117–22.
77. Stillwell TJ, Benson RC. Cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis. A review of 100 patients. *Cancer*. 1988 Feb 1;61:451–7.
78. Yaghobi R, Ramzi M, Dehghani S. The role of different risk factors in clinical presentation of hemorrhagic cystitis in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transplant Proc*. 2009 Sep;41:2900–2.
79. Inoue T, Masaoka T, Shibata H. Difference in onset between cytomegalovirus and idiopathic interstitial pneumonitis following allogeneic bone marrow transplantation for leukemia. *Strahlenther Onkol*. 1990 May;166:322–5.
80. Pecego R, Hill R, Appelbaum FR, Amos D, Buckner CD, Fefer A, Thomas ED. Interstitial pneumonitis following autologous bone marrow transplantation. *Transplantation*. 1986 Nov;42:515–7.
81. Shi-Xia X, Xian-Hua T, Hai-Qin X, Bo F, Xiang-Feng T. Total body irradiation plus cyclophosphamide **versus** busulphan with cyclophosphamide as conditioning regimen for patients with leukemia undergoing allogeneic stem cell transplantation: a meta-analysis. *Leuk Lymphoma*. 2010 Jan 7;51:50–60.

82. Kim R, Meyer KC. Review: Therapies for interstitial lung disease: past, present and future. *Ther Adv Respir Dis*. 2008 Oct 3;2:319–38.
83. Lewis I, DeFor T, Weisdorf D. Increasing incidence of diffuse alveolar hemorrhage following allogeneic bone marrow transplantation: cryptic etiology and uncertain therapy. *Bone Marrow Transplant*. 2000 Sep;26:539–43.
84. Majhail NS, Parks K, Defor TE, Weisdorf DJ. Diffuse Alveolar Hemorrhage and Infection-Associated Alveolar Hemorrhage following Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Related and High-Risk Clinical Syndromes. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006 Oct;12:1038–46.
85. Metcalf JP, Rennard SI, Reed EC, Haire WD, Sisson JH, Walter T, Robbins RA. Corticosteroids as adjunctive therapy for diffuse alveolar hemorrhage associated with bone marrow transplantation. University of Nebraska Medical Center Bone Marrow Transplant Group. *Am J Med*. 1994 Apr;96:327–34.
86. Mohty B, Mohty M. Long-term complications and side effects after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: an update. *Blood Cancer J*. 2011 Apr;1:e16.
87. Welniak LA, Blazar BR, Murphy WJ. Immunobiology of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Annu Rev Immunol*. 2007 Apr;25:139–70.
88. Ljungman P, Cordonnier C, Einsele H, Englund J, Machado CM, Storek J, Small T, Center for International Blood and Marrow Transplant Research, National Marrow Donor Program, European Blood and Marrow Transplant Group, American Society of Blood and Marrow Transplantation, Canadian Blood and Marrow Transplant Group, Infectious Disease Society of America, Society for Healthcare Epidemiology of America, Association of Medical Microbiology and Infectious Diseases Canada, Centers for Disease Control and Prevention. Vaccination of hematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2009 Oct 28;44:521–6.
89. Kim SK. Update on ocular graft versus host disease. *Curr Opin Ophthalmol*. 2006 Aug;17:344–8.

90. Flowers MED, Parker PM, Johnston LJ, Matos AVB, Storer B, Bensinger WI, Storb R, Appelbaum FR, Forman SJ, Blume KG, Martin PJ. Comparison of chronic graft-versus-host disease after transplantation of peripheral blood stem cells versus bone marrow in allogeneic recipients: long-term follow-up of a randomized trial. *Blood*. 2002 Jun 28;100:415–9.
91. Couriel D, Carpenter PA, Cutler C, Bolaños-Meade J, Treister NS, Gea-Banacloche J, Shaughnessy P, Hymes S, Kim S, Wayne AS, Chien JW, Neumann J, Mitchell S, Syrjala K, Moravec CK, Abramovitz L, Liebermann J, Berger A, Gerber L, Schubert M, Filipovich AH, Weisdorf D, Schubert MM, Shulman H, Schultz K, Mittelman B, Pavletic S, Vogelsang GB, Martin PJ, Lee SJ, Flowers MED. Ancillary Therapy and Supportive Care of Chronic Graft-versus-Host Disease: National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: V. Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006 Apr;12:375–96.
92. Baker KS, Gurney JG, Ness KK, Bhatia R, Forman SJ, Francisco L, McGlave PB, Robison LL, Snyder DS, Weisdorf DJ, Bhatia S. Late effects in survivors of chronic myeloid leukemia treated with hematopoietic cell transplantation: results from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood*. 2004 Sep 15;104:1898–906.
93. Benyunes MC, Sullivan KM, Deeg HJ, Mori M, Meyer W, Fisher L, Bensinger R, Jack MK, Hicks J, Witherspoon R. Cataracts after bone marrow transplantation: long-term follow-up of adults treated with fractionated total body irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995 Jun 15;32:661–70.
94. Bhatia S. Long-term health impacts of hematopoietic stem cell transplantation inform recommendations for follow-up. *Expert Rev Hematol*. 2011 Aug 10;4:437–54.
95. Savani BN, Griffith ML, Jagasia S, Lee SJ. How I treat late effects in adults after allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2011 Mar 17;117:3002–9.
96. Carpenter PA. Late effects of chronic graft-versus-host disease. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2008 Jun;21:309–31.

97. Meier JK-H, Wolff D, Pavletic S, Greinix H, Gosau M, Bertz H, Lee SJ, Lawitschka Á, Elad S, International Consensus Conference on Clinical Practice in cGVHD. Oral chronic graft-versus-host disease: report from the International Consensus Conference on clinical practice in cGVHD. *Clin Oral Investig*. 2011 Apr 22;15:127–39.
98. Lim DH, Lee J, Lee HG, Park B-B, Peck KR, Oh WS, Ji SH, Lee S-H, Park JO, Kim K, Kim WS, Jung CW, Park YS, Im Y-H, Kang WK, Park K. Pulmonary complications after hematopoietic stem cell transplantation. *J Korean Med Sci*. 2006 Jun;21:406–11.
99. Williams KM, Chien JW, Gladwin MT, Pavletic SZ. Bronchiolitis Obliterans After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *JAMA*. 2009 Jul 15;302:306.
100. Tichelli A, Bucher C, Rovó A, Stussi G, Stern M, Paulussen M, Halter J, Meyer-Monard S, Heim D, Tsakiris DA, Biedermann B, Passweg JR, Gratwohl A. Premature cardiovascular disease after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Blood*. 2007 Nov 1;110:3463–71.
101. McDonald GB. Hepatobiliary complications of hematopoietic cell transplantation, 40 years on. *Hepatology*. 2010 Apr;51:1450–60.
102. Barshes NR, Myers GD, Lee D, Karpen SJ, Lee TC, Patel AJ, Finegold M, Goss JA. Liver transplantation for severe hepatic graft-versus-host disease: An analysis of aggregate survival data. *Liver Transplant*. 2005 May 1;11:525–31.
103. Majhail NS, Lazarus HM, Burns LJ. Iron overload in hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2008 Jun 28;41:997–1003.
104. Hingorani S. Chronic Kidney Disease in Long-Term Survivors of Hematopoietic Cell Transplantation: Epidemiology, Pathogenesis, and Treatment. *J Am Soc Nephrol*. 2006 Jun 21;17:1995–2005.
105. Choi M, Sun C-L, Kurian S, Carter A, Francisco L, Forman SJ, Bhatia S. Incidence and predictors of delayed chronic kidney disease in long-term survivors of hematopoietic cell transplantation. *Cancer*. 2008 Oct 1;113:1580–7.
106. Syrjala KL, Langer SL, Abrams JR, Storer BE, Martin PJ. Late effects of hematopoietic cell transplantation among 10-year adult survivors compared with case-matched controls. *J Clin Oncol*. 2005 Sep 20;23:6596–606.

107. Schulte CMS, Beelen DW. Bone loss following hematopoietic stem cell transplantation: a long-term follow-up. *Blood*. 2004 May 15;103:3635–43.
108. McAvoy S, Baker KS, Mulrooney D, Blaes A, Arora M, Burns LJ, Majhail NS. Corticosteroid Dose as a Risk Factor for Avascular Necrosis of the Bone after Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010 Sep;16:1231–6.
109. Sostak P, Padovan CS, Yousry TA, Ledderose G, Kolb H-J, Straube A. Prospective evaluation of neurological complications after allogeneic bone marrow transplantation. *Neurology*. 2003 Mar 11;60:842–8.
110. Tichelli A, Rovó A, Passweg J, Schwarze CP, Van Lint MT, Arat M, Socié G, Late Effects Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Late complications after hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Rev Hematol*. 2009 Oct 10;2:583–601.
111. Sostak P, Padovan CS, Eigenbrod S, Roeber S, Segerer S, Schankin C, Siegert S, Saam T, Theil D, Kolb H-J, Kretzschmar H, Straube A. Cerebral angiitis in four patients with chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant*. 2010 Jul 16;45:1181–8.
112. Booth-Jones M, Jacobsen PB, Ransom S, Soety E. Characteristics and correlates of cognitive functioning following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2005 Oct 8;36:695–702.
113. Syrjala KL, Artherholt SB, Kurland BF, Langer SL, Roth-Roemer S, Elrod JB, Dikmen S. Prospective neurocognitive function over 5 years after allogeneic hematopoietic cell transplantation for cancer survivors compared with matched controls at 5 years. *J Clin Oncol*. 2011 Jun 10;29:2397–404.
114. Brennan BMD, Shalet SM. Endocrine late effects after bone marrow transplant. *Br J Haematol*. 2002 Jul;118:58–66.
115. Sanders JE, Hoffmeister PA, Woolfrey AE, Carpenter PA, Storer BE, Storb RF, Appelbaum FR. Thyroid function following hematopoietic cell transplantation in children: 30 years' experience. *Blood*. 2009 Jan 8;113:306–8.
116. Mackall C, Fry T, Gress R, Peggs K, Storek J, Toubert A. Background to hematopoietic cell transplantation, including post transplant immune recovery. *Bone Marrow Transplant*. 2009 Oct 28;44:457–62.
117. Martin PJ. Determinants of Engraftment After Allogeneic Marrow Transplantation ESPITE RECENT improvements in posttransplant.

118. Wingard JR, Hsu J, Hiemenz JW. Hematopoietic Stem Cell Transplantation: An Overview of Infection Risks and Epidemiology. *Infect Dis Clin North Am*. 2010 Jun;24:257–72.
119. Zaia J, Baden L, Boeckh MJ, Chakrabarti S, Einsele H, Ljungman P, McDonald GB, Hirsch H. Viral disease prevention after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2009 Oct 28;44:471–82.
120. Lamarche C, Orio J, Collette S, Senécal L, Hébert M-J, Renoult É, Tibbles LA, Delisle J-S. BK Polyomavirus and the Transplanted Kidney: Immunopathology and Therapeutic Approaches. *Transplantation*. 2016 Nov;100:2276–87.
121. Costa C, Cavallo R. Polyomavirus-associated nephropathy. *World J Transplant*. 2012 Dec 24;2:84–94.
122. Cesaro S, Dalianis T, Hanssen Rinaldo C, Koskenvuo M, Pegoraro A, Einsele H, Cordonnier C, Hirsch HH, Akova M, Aljurf M, Averbuch D, Barnes R, Blennow O, Bochud P-Y, Bouza E, Bretagne S, Brüggemann R, Calandra T, Carratala J, Cesaro S, Cordonnier C, Cornely O, Dalianis T, de la Camara R, Donnelly P, Drgona L, Duarte R, Einsele H, Engelhard D, Fox C, Girmenia C, Groll A, Heldal D, Helweg-Larsen J, Herbrecht R, Hirsch HH, Johnson E, Klyasova G, Koskenvuo M, Lagrou K, Lewis RE, Ljungman P, Maertens J, Mikulska M, Nucci M, Padoin C, Pagano L, Pagliuca A, Racil Z, Ribaud P, Rinaldo CH, Rizzi-Puechal V, Roilides E, Robin C, Rovira M, Rupp M, Sanchez S, Schellongowski P, Sedlacek P, Sinko J, Slavin M, Ferreira IS, Styczynski J, Tissot F, Viscoli C, Ward K, Witschi A-T. ECIL guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of BK polyomavirus-associated haemorrhagic cystitis in haematopoietic stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother*. 2017 Sep 8;73:12–21.
123. delaCruz J, Pursell K. BK Virus and Its Role in Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Evolution of a Pathogen. *Curr Infect Dis Rep*. 2014 Aug 19;16:417.
124. Sharma BN, Li R, Bernhoff E, Gutteberg TJ, Rinaldo CH. Fluoroquinolones inhibit human polyomavirus BK (BKV) replication in primary human kidney cells. *Antiviral Res*. 2011 Oct;92:115–23.
125. Dosin G, Aoun F, El Rassy E, Assi T, Lewalle P, Blanc J, van Velthoven R, Bron D. Viral-induced Hemorrhagic Cystitis After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017 Jul;17:438–42.

126. Satyanarayana G, Marty FM, Tan CS. The polyomavirus puzzle: is host immune response beneficial in controlling BK virus after adult hematopoietic cell transplantation? *Transpl Infect Dis*. 2014 Aug;16:521–31.
127. Ekşi F, Karslıgil T, Gündeş İ, Sağlam M, Kırık MP, Büdeyri MS, Haydaroğlu Şahin H, Pehlivan M. Investigation of BK Virus by Real-Time Polymerase Chain Reaction in Patients With Allogeneic Bone Marrow Transplantation. *Transplant Proc*. 2018 Jun 1;50:1510–3.
128. Lunde LE, Dasaraju S, Cao Q, Cohn CS, Reding M, Bejanyan N, Trottier B, Rogosheske J, Brunstein C, Warlick E, Young JAH, Weisdorf DJ, Ustun C. Hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation: risk factors, graft source and survival. *Bone Marrow Transplant*. 2015 Nov 13;50:1432–7.
129. de Padua Silva L, Patah PA, Saliba RM, Szewczyk NA, Gilman L, Neumann J, Han X-Y, Tarrand J, Ribeiro R, Gulbis A, Shpall EJ, Jones R, Popat U, Walker JA, Petropoulos D, Chiattoni A, Stewart J, El-Zimaity M, Anderlini P, Giralt S, Champlin RE, de Lima M. Hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplants is the complex result of BK virus infection, preparative regimen intensity and donor type. *Haematologica*. 2010 Jul 1;95:1183–90.
130. Rorije NMG, Shea MM, Satyanarayana G, Hammond SP, Ho VT, Baden LR, Antin JH, Soiffer RJ, Marty FM. BK Virus Disease after Allogeneic Stem Cell Transplantation: A Cohort Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014 Apr;20:564–70.
131. Leung A, Mak R, Lie A, Yuen K, Cheng V, Liang R, Kwong Y. Clinicopathological features and risk factors of clinically overt haemorrhagic cystitis complicating bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2002 Mar 11;29:509–13.
132. Leung AYH, Chan MTL, Yuen K-Y, Cheng VCC, Chan K-H, Wong CLP, Liang R, Lie AKW, Kwong Y-L. Ciprofloxacin Decreased Polyoma BK Virus Load in Patients Who Underwent Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin Infect Dis*. 2005 Feb 15;40:528–37.

