



T.C.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Otolog ve Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Nakli Yapılan Hastalarda
CMV Reaktivasyon Sıklığı**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ali KÜÇÜKGENÇAY

Antalya, 2022



T.C.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Otolog ve Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Nakli Yapılan Hastalarda
CMV Reaktivasyon Sıklığı**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ali KÜÇÜKGENÇAY

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Levent ÜNDAR

Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir

Antalya, 2022

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi birikimi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatını bulduğum başta İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Prof.Dr. Mustafa Ender Terzioğlu, Prof.Dr. Levent ÜNDAR ve Dr. Öğr. Gör. Orhan Kemal YÜCEL olmak üzere tüm değerli öğretim üyelerine,

Öğrenim sürecince yanımda olan tüm asistan doktor arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen ve bugünlere gelmemde büyük emeği olan annem, babam ve kardeşime,

Her zaman olduğu gibi uzmanlık eğitimim süresince de her daim yanımda olan, varlığı ve sevgisi bana güç veren eşim Ayşe KÜÇÜKGENÇAY'a

Sonsuz teşekkürler...

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER.....	viii
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Kök Hücre.....	3
2.2 Hematoetik Kök Hücre ve Hematopoez.....	4
2.3 Hematopetik Kök Hücre Kaynakları.....	5
2.3.1 Kemik İliği.....	5
2.3.2 Periferik Kan.....	5
2.3.3 Kord Kanı.....	6
2.4 Hematopoetik Kök Hücre Nakli.....	6
2.4.1 Singenetik Kök Hücre Nakli	7
2.4.2 Otolog Kök Hücre Nakli	7
2.4.3 Allojenik Kök Hücre Nakli	8
2.5 Hematopoetik Kök Hücre Nakli Hazırlık Rejimleri.....	9
2.5.1 Miyeloablatif Hazırlık Rejimleri.....	10
2.5.2 İndirgenmiş Yoğunlukta Hazırlık Rejimleri.....	10
2.5.3 Non- Miyeloablatif Hazırlık Rejimleri.....	11

2.6 Verici Seçimi ve Nakil Hazırlık Süreci.....	11
2.6.1 Verici Seçimi.....	11
2.6.2 Nakil Hazırlık Süreci.....	12
2.7 Hematopetik Kök Hücre Nakli Sonrası Komplikasyonlar.....	13
2.7.1 Graft Reddi.....	13
2.7.2 Graft Versus Host Hastalığı.....	13
2.7.3 Karaciğer Komplikasyonları.....	15
2.7.4 Renal Komplikasyonlar.....	15
2.7.5 Kardiyak Komplikasyonlar.....	16
2.7.6 Endokrin Komplikasyonlar.....	16
2.7.7 Oral Komplikasyonlar.....	17
2.7.8 Göz Komplikasyonları.....	17
2.7.9 Enfektif Komplikasyonlar.....	17
2.8 CMV.....	18
2.8.1 Genel Bilgiler.....	18
2.8.2 Epidemiyoloji ve Patogenez.....	20
2.8.3 Klinik.....	20
2.8.4 Tanı.....	21
2.8.5 Tedavi.....	22
2.9 Hematopetik Kök Hücre Nakli Yapılan Hastalarda CMV Enfeksiyonu..	23
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
4.BULGULAR.....	28

5.TARTIŞMA.....	37
6.SONUÇ.....	40
7.ÖZET.....	42
8.ABSTRACT.....	44
9.KAYNAKLAR.....	46
10.EKLER.....	52



KISALTMALAR DİZİNİ

AHKHN:.....	Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Nakli
ALL:.....	Akut Lenfoblastik Lösemi
AML:.....	Akut Miyeloid Lösemi
ATG:.....	Anti Timosit Globulin
ALP:.....	Alkalen Fosfataz
BEAC:.....	Karmustin, Etoposid, Arabinoid-s, Siklofosamid
BEAM:.....	Karmustin, Etoposid, Arabinoid-s, Melfelan
BU:.....	Busulfan
CMV:.....	Sitomegalovirüs
CY:.....	Siklofosamid
CD-34:.....	Cluster of Differentiation
DM:.....	Diyabetes Mellitus
DNA:.....	Deoksi Ribonükleik Asit
EBV:.....	Ebstein Barr Virus
FLU:.....	Fludarabin
GCSF:.....	Granülosit Uyarıcı Faktör
GIS:.....	Gastro İntestinal Sistem

GVHD:	Graft Versus Host Hastalığı
GY:	Gray
HIV:	Human Immunodeficiency Virus
HKH:	Hematopoetik Kök Hücre
HKHN:	Hematopoetik Kök Hücre Nakli
HLA:	Human Lökosit Antijen
HSV:	Herpes Simplex Virus
İFA:	İmmun Florasan Antikor
İMRT:	Uluslararası Kemik İliği Nakil Birliği
İPS:	İndüklenmiş Pluripotent Hücre
İYHR:	İndirgenmiş Yoğunlukta Hazırlık Rejimi
MA:	Miyelo Ablatif
MMF:	Mikofenolat Mofetil
PCR:	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
Pp65:	65 KiloDalton Fosfoprotein
SOS:	Sinüzoidal Obstriksiyon Sendromu
TBI:	Tüm Vücut Işınlama
TCN:	Total Çekirdekli Hücre Sayısı
TU:	Tam Uyumlu
UKK:	Umblikal Kord Kanı
VOH:	Veno Oklüziv Hastalık

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil-1: Kök Hücre Çeşitleri.....3

Şekil-2: Otolog Nakil İşlemi.....8

Şekil-3: CMV yapısı.....18



ÇİZELGELER DİZİNİ

Tablo 1.1: Otolog Hastaların Genel Özellikleri.....	28
Tablo 1.2: Allojenik Hastaların Genel Özellikleri.....	30
Tablo 2: Otolog Hastalarda CMV PCR Takibi.....	32
Tablo 3: Otolog ve Allojenik HKHN yapılan Hastalarda CMV PCR Pozitifliği.....	33
Tablo 4: Otolog Hastalarda CMV PCR Düzeyi.....	34
Tablo 5: Otolog HKHN olanlarda transplant sonrası CMV PCR saptanma zamanı.....	34
Tablo 6: Otolog HKHN sonrası CMV PCR Pozitifliği Risk Faktörleri..	35

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN); uygun vericiden veya hastanın kendisinden alınan HKH'lerin uygun hazırlık rejimi sonrası hastaya verilmesi işlemidir. HKHN, kök hücre kaynağına göre; kendisinden (otolog) ve başkasından (allojenik ve singenetik) olarak sınıflandırılmaktadır. HKH toplanması için umbilikal kordon kanı, kemik iliği veya periferik kan kullanılabilir.(1) Günümüzde en sık kullanılan HKH kaynağı periferik kandır. (2)

Son yıllarda önemi artan hematopoetik kök hücre nakli (HKHN); hematolojik maligniteler (multipl myelom, akut myeloblastik lösemi, akut lenfoblastik lösemi, kronik myelositik lösemi), malign olmayan hematolojik hastalıklar (orak hücreli anemi, talasemi major, aplastik anemi) ve solid organ tümörleri (germ hücreli testis tümörü, nöroblastom, koryokarsinom) kullanılmakta ve küratif tedavi şansı sunmaktadır. Ancak HKHN çeşitli komplikasyonlara, morbitiye ve mortaliteye sebep olabilmektedir. Nakil sonrası en sık karşılaşılan komplikasyonlar; fırsatçı enfeksiyonlar ve Graft Versus Host Hastalığı (GVHD) 'dir.

HKHN sık görülen bir diğer komplikasyon fırsatçı enfeksiyonlardır. Özellikle sitomegalovirus (CMV) nakil sonrası görülen morbite ve mortaliteye yol açan bir patojendir. CMV; tükürük, idrar, emzirme, gaita, kan gibi yollarla bulaşabilen tüm toplumlarda yaygın görülebilen bir virüstür. CMV karaciğer, GIS, akciğer, göz ve merkezi sinir sisteminde hastalığa yol açabilmektedir.(3) Tanıda pp65 antijen testi ve kantitatif real time polimeraz zincir reaksiyon (PCR) kullanılabilir olup viral yükü tanımlamada yetersiz olan pp65 antijen testi yerine günümüzde PCR testi kullanılmaktadır(4). PCR ile ölçülen viremide tedavi için henüz standart bir değer sağlanamamakla birlikte ortalama kabul görüş 150-5000 kopya/ml olarak kabul edilmektedir.(5)

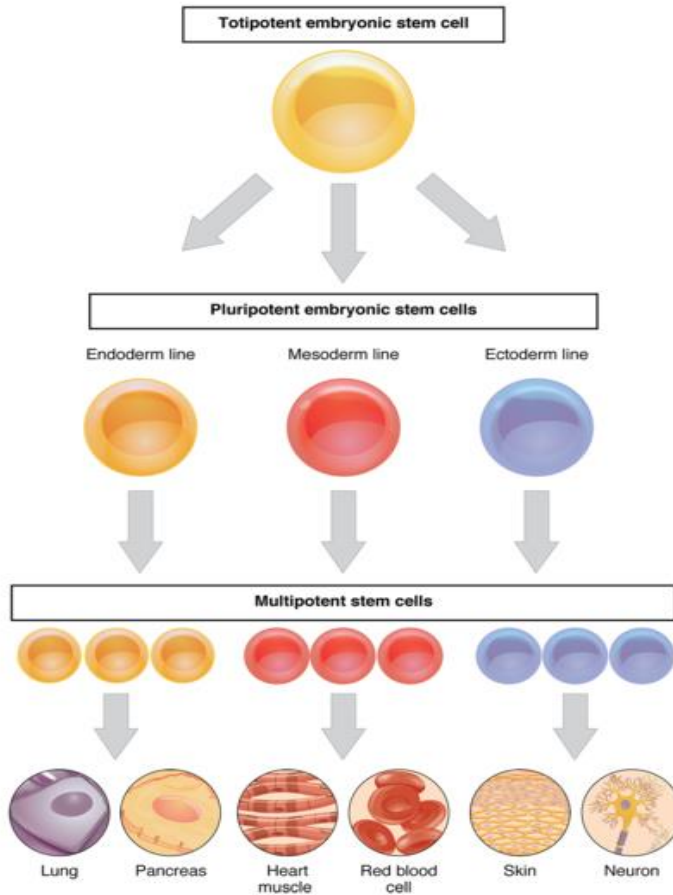
Tedavide gansiklovir ve ön formu olan valgansiklovir önerilmektedir. Gansiklovirin oral formunun olmaması, uzun süreli tedavide direnç gelişmesi ve kemik iliğine toksik etki gösterebilmesi sebebiyle günümüzde valgansiklovir sık kullanılan tedavi çeşididir.(6)

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesinde takip edilen , otolog veya allojenik kök hücre nakli olmuş hastaların; CMV reaktivasyon sıklığını, belirlemeyi, reaktivasyon gününü tespit etmeyi ve otolog HKHN olmuş hastalarda CMV PCR taramasının gerekli olup olmadığını belirlemek için yapılmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Kök Hücre

Kök hücre; kendini yenileme yeteneği olan, sürekli bölünebilen, gerekli durumlarda farklılaşarak ihtiyaç duyulan hücreye dönüşebilen hücredir. Kök hücreler farklılaşma yeteneklerine göre multipotent, totipotent, pluripotent ve unipotent olmak üzere dört çeşittir.(7) Totipotent hücre, tüm hücre ve dokulara farklılaşabilen kök hücredir. Pluripotent hücre, totipotent hücreden köken alan, ektoderm, mezoderm, endoderm gibi üç germ tabakasından da gelişebilecek hücreler için öncül kök hücredir. Multipotent kök hücre özelleşmiş oldukları germ tabakasından ilgili hücre tiplerine dönüşebilmektedir. Unipotent hücre ise sadece tek tip hücre tipi oluşturabilmektedir (8)



Şekil-1: Kök hücre çeşitleri

Kök hücreler kaynak gruplarına göre ise üçe ayrılmaktadır; bunlar embriyonik (ES) kök hücreler, yetişkin kök hücreler ve indüklenmiş pluripotent (İPS) kök hücrelerdir.

Embriyonik kök hücreler, döllenmeden 7 ila 10 gün sonra blastosisin iç hücre kitlesinden köken almaktadır ve tüm hücre çeşitlerine dönüşebilmektedir.(9)

Yetişkin kök hücreler, dokuya özgü kök hücre olarak bilinmekte olup doku yenilenmesi, doku hasar onarımında sorumlu hücrelerdir. Özellikle hücre döngüsünün yüksek olduğu kan, deri, barsak gibi dokularda var olduğu(10) gibi hücre döngüsü yavaş kas, beyin, böbrek gibi dokularda da gösterilmiştir.(11)

İndüklenmiş pluripotent (İPS) kök hücre, somatik hücrelerin çeşitli transkripsiyon faktörleri aracılığı ile yeniden programlanması ve embriyonik kök hücre benzeri hücreye dönüştürülmesidir.(12)

2.2 Hematopoetik Kök Hücre ve Hematopoez

Hematopoetik kök hücre (HKH) kemik iliğinde bulunan, eritrosit, lökosit ve trombosit gibi kanın şekilli elemanlarının üretimini sağlayan multipotent hücredir. Hematopoetik kök hücre ve progenitör hücreler CD34 ekspresyonu yapmaktadır ancak HKH'ler CD38 ekspresyonu yapmayarak antijenik açıdan progenitör hücrelerden ayrılmaktadır. (13) HKH terapötik amaçla; kemik iliği veya kan hücresi üretiminin azalmasına yol açan hastalıklarda, malign hastalığı bulunan kişilerde yoğun tedavi vermeden önce, genetik hastalıklarda hastalığı düzeltmek veya hafifletmek için kullanılmaktadır.

Hematopoez; periferik kanda bulunan şekilli kan hücrelerinin kemik iliğinde farklı hematopoetik büyüme faktörleri ile hematopoetik kök hücrelerden üretilmesidir.(14) Fertilizasyonun 19.gününde yol kesesinden başlar, 6.haftadan itibaren fetal karaciğerde devam eder, gestasyonun 6.ayından itibaren de kemik iliği esas görev almaktadır. Kemik iliği günde yaklaşık olarak 2×10^9 eritrosit, 10^9

lökosit ve 10^9 trombosit üretmektedir bunun yanında gerekli durumlarda bu sayı on kata kadar artabilmektedir. (15)

2.3 HKH Kaynakları

HKH kaynağı olarak kemik iliği, periferik kan (özellikle mobilizasyon sonrası) ve kordon kanı kullanılabilir.

2.3.1 Kemik İliği

HKH kaynağı ilk olarak kemik iliği olarak kullanılmıştır. Uyarılmamış kemik iliği toplanması lokal veya genel anestezi altında geniş çapta iğne ile posterior crista iliaca'dan aspirasyon yapılarak alınmaktadır. Her işlemde vericiden 5-10 ml ilik alınarak alıcı için 10-15 ml/kg hedeflenmektedir, üst limit 20 ml/kg olarak belirlenmiştir. Kemik iliği ürünlerinin antikoagülasyonu için heparin veya asit+sitrat+dekstran- A kullanılabilir. Elde edilen hücrelerin saklanması için dondurma işlemi düşünülüyor ise kırmızı kan hücrelerinin dondurma öncesi yıkanması önerilmektedir. (16)

Alternatif olarak mobilize kemik iliği toplanması ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır. Bu işlemde kemik iliği toplamadan 3 gün önce vericiye 3 gün boyunca G-CSF (granülosit koloni uyarıcı faktör) verilmesi planlanmıştır burada amaç GVHD gelişimini azaltmak ve mobilizasyonu zayıf, önceden yoğun tedavi alan hastalarda başarı şansını yükseltmektir.(17)

2.3.2 Periferik Kan

HKH kemik iliğinin aksine periferik kanda sayıca düşük saptanmaktadır(18) Koloni uyarıcı faktörler verilerek kök hücre sayısında ve

progenitör hücre sayısında yaklaşık bin kat artış elde edilebilmektedir.(16) Verici yaşının yüksek olması, dolaşan CD34 sayısının az olması ve verilen kan hacmindeki yetersizlik mobilizasyon sırasında karşılaşılan güçlüklerdir.

Allojenik nakillerde genellikle verici için tek ajan G-CSF günde çift doz kullanılması yeterli olmaktadır. Mobilizasyon çoğunlukla 4-5. günde tamamlanmış olup hedef CD34 sayısı en az 2×10^6 olmalıdır.(19) Bazı çalışmalarda sitotoksik kemoterapi ile G-CSF'nin birlikte verilmesi sinerjistik etki olarak görülmüştür.(20) Bu amaçla en çok kullanılan ajan siklofosfamid ($3,4 \text{ g/ m}^2$) olup özellikle malignite hastalarında daha yüksek sitoredüksiyon sağlamakla birlikte artmış yan etki profili sebebiyle sadece otolog nakillerde kullanılması önerilmektedir. Yine G-CSF ile birlikte plerixafor kullanımı otolog nakillerde önerilen bir tedavi biçimidir.

2.3.3 Umbilikal Kord Kanı

Doğum sırasında alınan umbilikal kord kanında(UKK) görece yüksek sayıda HKH bulunmaktadır alınan bu kan uygun HLA eşleşmesi sağlamış olan alıcıya nakil edilebilmektedir. Umbilikal kord kanı ile yapılan nakillerde avantaj olarak genişlemiş donör havuzu, donörün yıpranmamış olması ve azalmış GVHD gelişme olasılığıdır.(21) Artan greft yetmezliği riski, gecikmiş immün rekonstitüsyon, tanısı netleşmemiş hematolojik patoloji aktarılması riski gibi durumlar ise UKK ile yapılan nakillerde dezavantaj olarak görülmektedir.

2.4 Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) hastanın kendisinden veya uygun bir vericiden kemik iliği, periferik kan veya UKK'dan elde edilen HKH'lerin uygun bir rejim kullanılarak alıcıya verilmesi işlemidir.

HKHN hematolojik malignitelerde, kemik iliğinde yetmezlik ile giden hastalıklarda, konjenital hematolojik bozukluklarda ve bazı solid organ tümörlerinde küratif tedavi sağlaması sebebiyle son yıllarda yaygınlaşan ve önemi gittikçe artan bir tedavi biçimidir. Amerika Birleşik devletlerinde yılda 20 bin HKHN yapıldığı bildirilmiştir.(22)

HKHN verici çeşidine göre singenetik, otolog ve allojenik olmak üzere üçe ayrılmaktadır.

2.4.1 Singenetik KHN

Singenetik kök hücre nakli genetik açıdan tam uyumlu bireyler arasında yapılan HKHN çeşididir. Tarihte ilk singenetik KHN akut lenfoblastik lösemi (ALL) tanılı hastaya ikiz kardeşinden 1958 yılında ABD’de uygulanmıştır (23) , nakilde başarı sağlanamamış olup bilim dünyasının dikkatini çekmiş ve çalışmalar yapılmasına öncülük edilmiştir.

Genetik olarak tam uyumlu bireyler arasında yapılan nakil olması sebebiyle GVHD beklenen bir komplikasyon değildir.

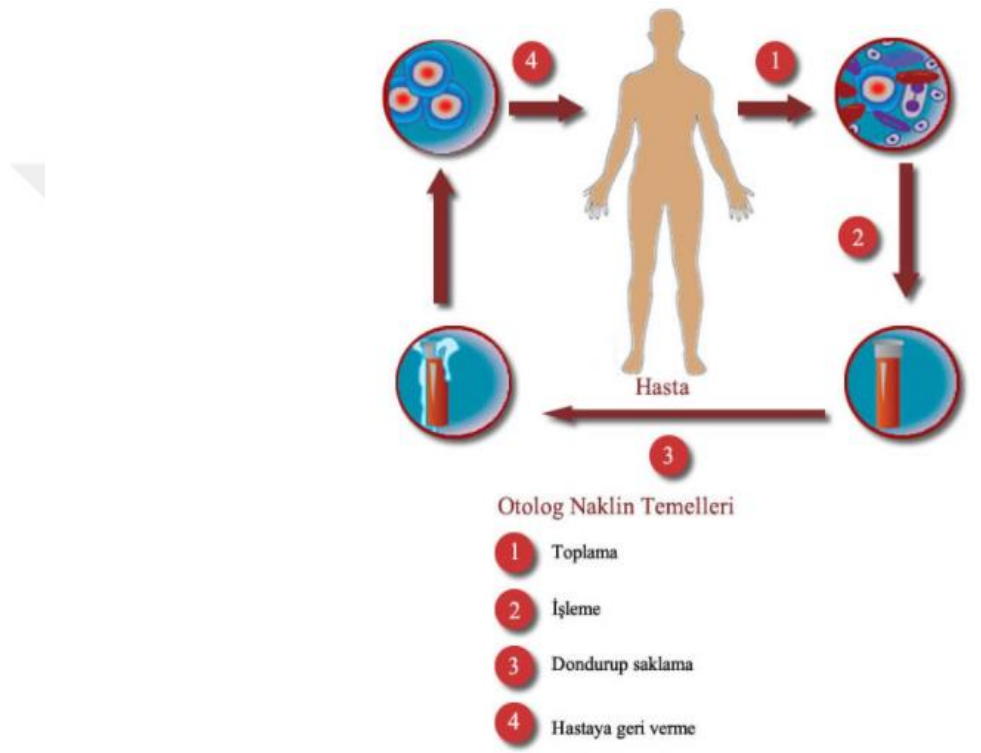
2.4.2 Otolog KHN

Otolog KHN sırasında kişinin kendisinden alınan kök hücre dimetilsülfoksit (DMSO) veya hidroksetil starch (HES) ile -135 °C mekanik dondurucu, -156 °C buhar ya da -196 °C nitrojen tanklarında saklanıp, yüksek doz kemoterapi ve/veya yüksek doz radyoterapi sonrası kişiye verilmesi işlemidir.

Otolog nakillerde verici gerektirmemesi, greft rejeksiyonu olmaması, GVHD gelişiminin olmaması ve engraftman süresinin genellikle daha kısa olması gibi avantajları mevcuttur. Bununla birlikte tümör hücreleri ile temashı hücrelerin

verilmesi ve nüks açısından daha riskli olması dezavantaj olarak görülmektedir.(24)

Otolog HKN, başlıca malign hematolojik hastalıklarda (özellikle multipl myelom ve lenfomalar) , bazı solid organ tümörlerinde ve bazı otoimmün hastalıklarda da kullanılabilmektedir. (2)



Şekil-2: Otolog nakil işlemi

2.4.3 Allojenik KHN

Allojenik hematopoetik kök hücre nakli (AHKHN), uygun vericiden toplanan HKH'lerin uygun hazırlık rejiminden sonra alıcıya verilmesi işlemidir. Özellikle kemik iliği yetmezliği ile seyreden hastalıklarda ve hematolojik malignitelerde tercih edilmektedir.

Bilindiği gibi singenetik ve otolog nakillerde HLA doku uyumu tamdır bununla birlikte allojenik nakillerde verici genetik ve HLA olarak alıcı ile tamamen aynı değildir. Bu yüzden HLA uyumlu vericinin seçilmesi allojenik nakilde başarı şansının artmasını sağlayacaktır.(25) HLA uyumu ile anlatılmak istenilen 6.kromozoma bağlı HLA-A, HLA-B, HLA-C ve HLA-DR antijenlerinin verici ile alıcı arasındaki tam uyumdur. Akraba vericilerde HLA uyumu %30-50 gibi oranlarda iken akraba dışı vericilerde bu oran hayli düşük bulunmuştur.(25) Nakil sonrası tedavi başarısında en önemli faktör tam HLA uyumdur. Birden fazla HLA tam uyumlu verici olması durumunda, verici olarak seçim yapılırken; vericinin genel sağlık durumu ve komorbid hastalıkları, cmv serolojisi, kan grubunun alıcı kan grubu ile uyumlu olmasına dikkat edilmesi gerekmektedir.(26) HLA tam uyumlu akraba bulunamaz ise ulusal veya uluslararası kök hücre merkezlerinden HLA uygun verici kullanılabilir. HLA uyumlu verici bulunamaması halinde alıcının akrabalarından en az iki HLA bölgesi uyumlu (haploidentik) nakil yapılabilir.(27) Haploidentik nakillerde greft reddinin ve GVHD gelişme riskinin tam uyumlu nakillere oranla daha riskli olduğunun bilinmesi gerekmektedir.

2.5 HKHN Hazırlık Rejimleri

Hematopoetik kök hücre nakledilmeden önce uygulanması gereken ilaç ve/veya radyoterapi tedavisine hazırlık rejimi denilmektedir. Bu rejim belirlenirken transplantasyonun çeşidi, hastanın yaşı, hastalığın tanısı, hastanın genel sağlık durumu göz önünde bulundurulmalıdır.(28) Başlıca hazırlık rejimleri; myeloablatif rejimler, non-miyeloablatif rejimler ve düşük yoğunlukta hazırlık rejimlerdir.

2.5.1 Miyeloablatif Hazırlık Rejimi

Miyeloablatif rejim (MA) özellikle malign hematolojik hastalarda sitotoksik kemoterapi ve/veya radyoterapi ile kemik iliğinde destrüksiyon yapılması ve immunsupresif durumdaki alıcıya uygun HKHN gerçekleştirilmesini hedeflemektedir. Bahsedilen malign hematolojik hastalıklara akut miyeloid lösemi (AML), akut lenfoblastik lösemi (ALL), kronik myeloid lösemi (KML) gibi hastalıklar örnek verilebilir.(29) Yaşlı ve ek komorbid hastalığı olanlarda pek tercih edilmemektedir. (30) MA'da en sık kullanılan ajanlar 4 gün verilen toplamda 16mg/kg dozda oral Busulfan (BU) ile 2 gün verilen toplam 120mg/kg dozda intravenöz siklofosfamid (CY)'dir.(31) BU alkileyici bir ajan olup hem otolog nakillerde hem de allojenik nakillerde sıklıkla tercih edilmektedir.

2.5.2 İndirgenmiş Yoğunlukta Hazırlık Rejimi

İndirgenmiş yoğunlukta hazırlık rejimi (İYHR); engrafman için yeterli immünsüpresyonu sağlayan, hastaya daha düşük miktarda toksik olan tümörün yok edilmesini özellikle immunolojik graft versüs tümör üzerinden sağlayan bir HKHN hazırlık rejimidir.

İndirgenmiş yoğunluk denilmesinin sebebi MA rejimlere göre kullanılan ilaçların ve/veya radyoterapinin en az %30 azaltılmış dozda olmasıdır.(32) İYHR sitoredüktif özelliği daha az olması sebebiyle yavaş seyirli malign hematolojik hastalıklar, bazı genetik hastalıklar ve bazı otoimmün hastalıklar için kullanılması kabul görmektedir. Fludarabin (FLU) bu hazırlık grubunda en sık kullanılan ilaçlardan birisidir. Yapılan çalışmalar yaşlı hasta ve yavaş seyirli hematolojik malignitesi olan hastalarda 90mg/m² FLU kullanımının başarılı sonuçlar verdiğini göstermiştir. (33) İYHR olarak kullanabilen düşük doz TBI (200c Gy), FLU-TBI,FLU-Melfelan, FLU-CY rejimleri alternatif tedaviler olarak kullanılabilmektedir.(34)

2.5.3 Non Myelo Ablatif Hazırlık Rejimi

Non myeloablatif hazırlık rejiminde amaç; lenfopeni ile birlikte olabilecek en düşük seviyede sitopeni oluşmasını sağlamaktır. Bu amaçla FLU+CY ve/veya Anti Timosit Globulin (ATG) veya 2 Gy'den az TBI ile yapılan hazırlık rejimleridir.(35)

2.6 Verici Seçimi Ve Nakil Hazırlık Süreci

2.6.1 Verici Seçimi

Singenetik nakil ve otolog nakilde genetik açıdan tam uyumlu olması sebebiyle bu başlıkta özellikle AHKHN yaklaşım ele alınacaktır. HKHN temelde olması gereken doku uyumu HLA olarak bilinmektedir.

Aile bireyleri arasında nakillerde 6.kromozom kısa kolundan exprese edilen ve haplotip şeklide geçişi olan HLA-A, HLA-B ve HLA-DR antijenlerinin tam uyumu nakil için aranan şartlardandır. Kardeş arası tam uyumlu HLA yaklaşık %25 oranında saptanmıştır. Birden fazla HLA tam uyumlu kardeş olması halinde vericinin yaşı, mevcut ek hastalıkları, kan grubu, cmv serolojisi gibi kriterler değerlendirilmektedir.

Tam uyumlu verici kardeş olmaması durumunda akrabalar, akraba dışı bireyler ve kordon kanı kökenli vericiler değerlendirilebilir. HLA tam uyumlu kardeş olmaması halinde, akrabalarından tek antijen uyumsuz veya haploidentik nakil de yapılabilir ancak bu şekilde yapılan nakillerde GVHD ve greft reddinde artmış risk dezavantaj olarak görülmektedir.(36)

Aile dışı nakillerde yukarıda bahsedilen HLA gruplarına ek olarak HLA-C ,HLA-DR1B ve HLA-DQ 1B antijenlerinin de uyumuna bakılmaktadır. Bu HLA yapılarından 9/10 veya 10/10 alel düzeyi başarılı bir transplatasyon için aranan

uyumdur fakat bazı vakalarda bir antijen uyumsuz 9/10 alel uyumlu vericilerden de nakil yapılabilir. Bununla birlikte HLA-DR1B ve HLA-C uyumsuzluğu olması halinde başka verici seçmek gerekmektedir.

Bahsedilen şartları sağlayamayan durumlarda ise kordon kanı alternatif bir kök hücre kaynağı olarak kullanılmaktadır. Kordon kanı ile yapılan nakillerde HLA-A,HLA-B ve HLA-DR1B düzeyinde 6/6 uyum olması durumunda total çekirdekli hücre sayısı (TNC) $>1,5 \times 10^7$, 5/6 uyumda $TNC > 2,5 \times 10^7$ ve 4/6 uyum halinde $TNC > 5 \times 10^7$ hücre implantasyonu önerilmektedir.

2.6.2 Nakil Hazırlık Süreci

HKHN sağ kalımda artış, küratif tedavi sağlama gibi ciddi faydaları olmakla birlikte mortalite ve morbitiye yol açabilecek radikal bir tedavidir. Bu nedenle hem hastaya hem vericisine HKHN hakkında detaylı bilgi verilmeli ve psikososyal, medikal açıdan tam bir değerlendirme yapılması gerekmektedir.(37) 18 yaş altı vericiler sadece akrabaları için verici olabilir ve nakil onamı ilgili bireyin velisinden alınır.

Verici adaylarının herhangi bir şikayeti olup olmadığı, ek hastalıkları, kullandığı ilaçlar, alışkanlıkları, aile öyküleri detaylı bir şekilde sorgulanmalı ve not alınmalıdır. Şikayeti olsun veya olmasın detaylı fizik muayene yapılması gerekmektedir.

Bazı otoimmün hastalığı olan vericilerin HKHN sırasında alıcıya hastalığı aktarabildiği gösterilmiştir(38). Yine aynı vericilerde nakil sırasında verilen G-CSF ile hastalığında şiddetlenebilme olabilmesi sebebiyle verici olmaları tercih edilmemektedir.(39)

Verici adaylarından hemogram, hemoglobin elektroforezi, koagülasyon testleri, biyokimya profili, doğurganlık çağındaki kadınlardan gebelik testi, kan grubu tayini ve mikrobiyolojik testler istenmesi gerekmektedir.(40) HKHN ile vericide bulunan enfeksiyonlar alıcıya geçebilmektedir bu yüzden nakil öncesi

Sitomegalovirüs (CMV) IgM ve IgG, Epstein Barr Virüsü (EBV) IgM ve IgG, Hepatit ve HIV serolojisi, Herpes Simpleks Virüsü (HSV) Tip 1 IgM ve IgG, Toxoplazma IgM ve IgG testlerinin gönderilmesi önerilmektedir.

2.7 Hematopoetik Kök Hücre Nakli Sonrası Komplikasyonlar

Hematopoetik kök hücre nakli küratif tedavi şansı sunmakta ve günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak nakil sonrası komplikasyonlar morbiteye veya mortaliteye yol açabilmektedir. Nakil sonra gelişen komplikasyonlar allojenik nakillerden sonra daha sık görülmektedir.(41)

2.7.1 Greft Reddi

Allojenik nakillerden sonra; başta alıcı immun sisteminin aktivasyonu, hastalığın relapsı, enfeksiyonlar ve yetersiz kök hücre transfüzyonu sonrası görülen nadir bir komplikasyondur. Engrafmanın hiç olmaması primer greft reddi, engrafman sonrası greft reddi ise sekonder greft reddi olarak tanımlanmaktadır. Görülme sıklığının allojenik nakillerde %5 olduğu saptanmıştır.(42)

2.7.2 Graft Versus Host Hastalığı (GVHD)

GVHD allojenik nakillerde, verici T-lenfositlerinin alıcı antijenlerine karşı göstermiş olduğu immunolojik reaksiyon olup nakil sonrası morbidite ve mortaliteye yol açan önemli bir komplikasyondur. HLA tam uyumlu nakillerde, nakil sonrası imunsupresif tedavi verilmesine rağmen %30 civarında görülebilmektedir.(43) Akut-kronik ayrımında 100 gün sınır olarak düşünülse de ayrım yapılması için klinik ve histopatolojik tanı kullanılması gerekmektedir.(44)

Akut GVHD gelişiminde en önemli risk faktörü HLA uyumsuzluk derecesidir. Bununla birlikte cinsiyet uyumsuzluğu, nakil hazırlık rejimi,

proflakside verilen immünsüpresif ajan, kök kürce kaynağı gibi faktörler de GVHD gelişiminde risk faktörü olarak belirlenmiştir.(45)

Akut GVHD, nakil sonrası genellikle ilk yüz gün içerisinde görülen başta cilt olmak üzere, karaciğer, gastrointestinal sistemi etkileyen bir komplikasyondur. Akut GVHD hastalarında cilt tutulumu % 75 olarak görülmekte olup sadece cilt tutulumu ile giden hastaların oran yaklaşık %44 bulunmuştur.(46) Cilt tutulumu genellikle makülopapüler döküntü şeklinde avuç içi, ayak tabanı, boyun ve kulaklardan başlar; ağrılı ve kaşıntılı olabilir. Kesin tanı biyopsi ile konulur. Histopatolojik olarak vakuoler dejenerasyon, lenfosit infiltrasyonu, diskeratotik keratinositler, apoptozise sekonder bazal hücre ölümü, akantoliz ve epidermoliz görülebilmektedir.

Akut GVHD’de ciltten sonra en sık tutulan sistem GIS’tir. Bulantı, kusma, iştahsızlık ve kilo kaybının izlendiği üst GIS ; karın ağrısı, kanlı veya kansız diyare ile seyreden alt GIS olarak ikiye ayrılmaktadır. Tanıda endoskopi, kolonoskopi ile doku biyopsisi kullanılmaktadır.

Akut GVHD karaciğer tutulumunda %20’den az görülmektedir. Klinik olarak sarılık ön plandadır. Karaciğer testlerinde özellikle bilirubinler ve alkalen fosfataz (ALP) başta olmak üzere yüksek değerler saptanmaktadır. Biyopside safra kanalında hasar, portal bölgede lenfosit infiltrasyonu ve perikolanjit saptanmaktadır.(47)

Akut GVHD’yi değerlendirmek için günümüzde en yaygın kullanılan; Glucksberg ve Uluslararası Kemik İliği Nakli Birliği (IBMRT) gradeleme sistemidir.(48)

Akut GVHD gelişmesini önlemek için methotreksat ve siklosporin en yaygın kullanılan ajanlardır. Proflaksiye rağmen gelişen akut GVHD tedavisinde ilk seçenek steroid tedavisidir. Steroid tedavisine alternatif olarak Anti Timosit Globulin (ATG), ekstrakorporeal fotoferez, ruksolitinib, mikofenolat mofetil (MMF) kullanılabilmektedir.

Kronik GVHD ise genellikle yüz günden sonra ortaya çıkan, patogenezi henüz netleştirilememiş olup cilt, GIS, akciğer, yumuşak dokular ve gözde

tutulum yapabilen bir komplikasyondur.(49) Kronik GVHD gelişiminde en önemli risk faktörü akut GVHD geçirmiş olmaktır.

Kronik GVHD tanısı genellikle klinik olarak konulur ancak yüksek doz immunsupresif tedavi alan hastalarda tanıyı netleştirmek için biyopsi kullanılmaktadır. Histopatolojik açıdan kronik GVHD az selülerdir ve ön planda fibrozis izlenmektedir.

Kronik GVHD'yi değerlendirmek için The Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) skorlama sistemi kullanılmaktadır. Tedavi tutulan organa ve tutulumun şiddetine bağlı değişmektedir. Tedavide başlıca steroidler olmak üzere, azatiopürin, rituksimab, siklosporin, MMF kullanılabilmektedir.

2.7.3 Karaciğer Komplikasyonları

HKHN sonrası karaciğer testlerinde ilaç toksisitesi, enfeksiyon, veno-oklüziv hastalık (VOH), GVHD, transfüzyon ilişkili demir birikimi gibi sebeplerden dolayı bozukluk saptanmaktadır. Bu durum asemptomatik olabileceği gibi bazı vakalarda fulminan hepatite hatta mortaliteye yol açabilmektedir.(50)

VOH veya diğer adıyla sinüzoidal obstrüksiyon sendromu (SOS) nakilden sonra erken dönemde görülen; karın ağrısı, hepatomegali, sarılık, asit ile prezente olan, fulminan yetmezliğe ilerleyebilen komplikasyondur. VOH alıncın glutatyon enzim aktivitesine, nakil tipine, hazırlık rejimine, nakil öncesi hepatit hikayesine, ikinci nakil gibi sebeplere bağlı gelişme riski artmaktadır.(51) Tanı klinik olarak konulmakla birlikte hepatik doppler ultrasonografi ile destenmesi gerekmektedir. Kesin tanı karaciğer biyopsisi ile konulmaktadır. Tedavide defibrotid kullanımının faydalı olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır.(52)

2.7.4 Renal Komplikasyonlar

HKHN sonrası akut ve kronik böbrek yetmezliği, trombotik mikroanjiyopati, membranöz glomerulonefrit gibi renal komplikasyon

görülebilmektedir. İleri yaş, zeminde renal yetmezlik olması, enfeksiyonlar, GVHD, kalsinörin inhibitör kullanımı renal komplikasyonlar açısından risk Faktörleridir.(53)

2.7.5 Kardiyak Komplikasyonlar

HKHN hastalarında kardiyak komplikasyonlar diğer sistem komplikasyonlarına göre daha az görülmektedir. Ancak nakil olmuş hastalarda kardeşlerine oranla daha fazla kardiyovasküler hastalık izlenmiştir. Nakil hazırlık sürecinde antrasiklin içeren rejimler, mediastinal radyoterapi gibi uygulamalar koroner arter hastalığı veya kalp yetmezliği açısından risk oluşturmaktadır. GVHD profilaksisinde veya tedavisinde kullanılan steroidler ve kalsinörin inhibitörleri hipertansiyona, hiperlipidemiye yol açabilmektedir.(54)

2.7.6 Endokrin Komplikasyonlar

Nakil sonrası tip-2 diyabetes mellitus (DM), hipogonadizm, infertilite, hipotiroidi, osteopeni veya osteoporoz, adrenal yetmezlik, metabolik sendrom gibi komplikasyonlar görülebilmektedir. Tip-2 DM, metabolik sendrom, osteoporoz uzun dönem kalsinörin inhibitörü veya steroid kullanımı sonrası gelişebilmektedir.(55) Yine uzun dönem steroid kullanımı, hipotalamo-hipofizer aksı baskılamaktadır ve steroidin hızlı kesilmesi adrenal yetmezliğe yol açabilmektedir.

Gonadal disfonksiyon, infertilite , erken menapoz, libido kaybı, erektil disfonksiyon geç dönemde görülebilen diğer problemlerdir.(56) Erkeklerde nakil öncesi spermin kriyoprezervasyonu, kadınlarda ise oosit saklanması açısından değerlendirme gerekmektedir.(57)

2.7.7 Oral Komplikasyonlar

Oral mukozit nakil sonrası genellikle 7-14 günlerde görülen, ağrı ve oral besin alımında sorunlara yol açabilen önemli bir komplikasyondur.(58) Hastanın yaşı, ağız içi hijyeni, baş boyuna radyoterapi öyküsü, nakil öncesi hazırlık rejimi (özellikle MA rejim) oral mukozit açısından risk faktörleridir.

2.7.8 Göz Komplikasyonları

HKHN sonrası katarakt, göz kuruluğu, üveit, koroidit, enfeksiyöz retinit ve retinal vasküler hastalıklar görülebilmektedir.(59) TBI alan hastalarda katarakt ve kuru göz görülme sıklığı oldukça fazladır. Steroid alan hastalarda da katarakt sıklığı artmaktadır.

2.7.9 Enfektif Komplikasyonlar

HKHN sonrası görülen enfeksiyonlar mortalite ve morbiteye yol açan en önemli komplikasyondur. Nakil hastalarında bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyonlar sıklığında artış gözlenmektedir. Nakilden sonrası takip; engrafman öncesi (0-30 gün), erken post-engrafman (30-100 gün) ve geç post-engrafman (100 gün sonrası) olmak üzere üç fazdan oluşmaktadır.

Nakil sonrası nütropenik dönemde görülen enfeksiyonlar çoğunlukla bakteriyeldir. Nakil hazırlık rejim türü, nütropeni ve süresi, immünsüpresif tedaviler, santral katater varlığı nakil hastalarında bakteriyel enfeksiyon açısından risk faktörleridir. (41) Katater ilişkili Stafilokok Epidermitis ve gram negatif bakteriler başlıca görülen bakterilerdir. Entübe ve uzamış nütropenisi olan hastalarda ise Acinetobacter ve Stenotrophomonas düşünülmelidir.(60)

Fungal enfeksiyonlar başta Kandida ve Aspergillus olmak üzere nakil sonrası nütropenik dönemde izlenmektedir. İmmünsüpresif tedavi, nütropeni

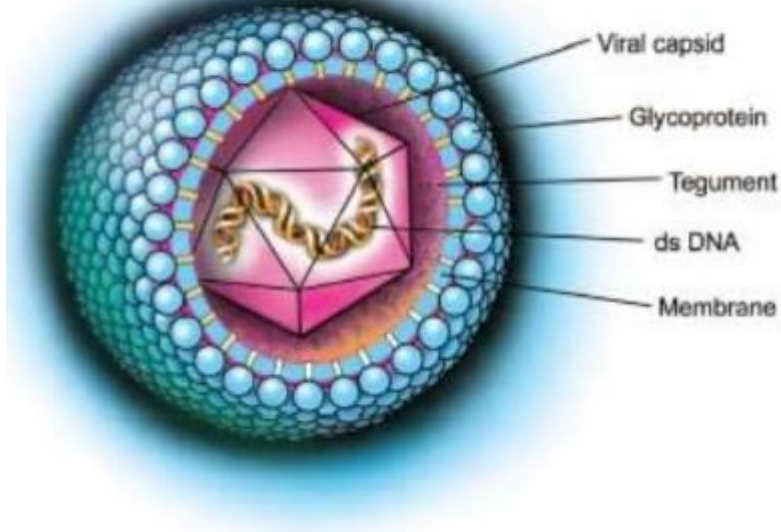
süresinin uzaması, ileri yaş, splenektomi öyküsü, HLA tam uyum olmayan nakillerden sonra invaziv fungal enfeksiyon riskinde artış izlenmiştir. Proflaktik flukonazol kullanımı candida gelişimini önlemekte ve mortaliteyi uzatmaktadır.(61)

Herpes virusleri nakil hastalarında en sık görülen viral patojenlerdir. Viral enfeksiyon genellikle latent virusun reaktivasyonu sonucu ile oluşmaktadır, bazen graftan veya kan transfüzyonu sonrası bulaş olabilmektedir. İleri yaş, nakil öncesi viral seroloji pozitifliği, HLA tam uyum olmaması, GVHD gelişmesi gibi faktörler viral enfeksiyonlarda risk faktörü oluşturmaktadır. CMV erken dönemde en sık görülen viral patojendir. Mortal akciğer enfeksiyonlarına yol açabilen CMV; nakil sonrası aralıklı izlenmekte ve erken teşhis edilerek pre emptif tedaviler verilmektedir.

2.8 CMV

2.8.1 Genel Bilgiler:

CMV herpes virus ailesinde herpes virus 5 (HHV-5) olarak bilinen bir DNA virusudur.(62) Çift zincirli 235 kB büyüklüğünde lineer DNA genomunu ve bunu çevreleyen kapsid yapısı vardır. Kapsid ile en dış tabakada bulunan zarf arasında fosfoprotein yapıda tegüment (matrix) bulunmaktadır.



Şekil-3: CMV yapısı

Viral DNA'ların bir kısmı DNA sentezi ve metabolizmadan sorumlu iken, kalan viral DNA'lar virusun yapısı ve olgunlaşmasından sorumludur. Viral kapsid proteini DNA ile birleşmesi ve tegüment proteinleri virusun olgunlaşmasında rol oynar. Bazı tegüment proteinleri immunojeniktir ve serolojik tanıda kullanılabilir. Zarf yapısında yer alan glikoproteinler; konak hücreye tutunmada, konak hücreye invaze olmada ve konak hücrede yayılmayı sağlayan yapılardır.

CMV önce zarf glikoproteinleri ile konak hücreye tutunur, sonra viral zarf ile konak hücre zarının füzyonu sonucu penetrasyon gerçekleşir. Penetrasyon sonrası viral DNA konak çekirdeğine ulaşır. Çekirdeğe ulaşan viral DNA kendi polimeraz enzimlerini kullanarak replikasyon oluşturur. Replikasyon 2-3 gün sürmektedir. Viral DNA'lar konak hücre çekirdeğinde kapsid içine yerleşir, viral zarf çekirdek zarından oluşturulur ve sonunda olgunlaşan virus ekzositoz ile hücreden ayrılır.(63)

2.8.2 Epidemiyoloji ve Patogenez

CMV enfeksiyonu tüm dünya’da yaygın olarak görülmektedir. Prevalansı toplumdan topluma değişiklik göstermekle birlikte %40- %100 olduğu tahmin edilmektedir. Görülme sıklığı yaş, kötü hijyenik yaşam koşulları ile artış göstermektedir. Sosyoekonomik toplumlarda prevalans %50-60, gelişmekte olan ülkelerde %90-100 olarak saptanmaktadır.(64)

CMV transplesantal, kan, tükürük, idrar, göz yaşı, semen, anne sütü, kan transplantasyonu, solid organ nakilleri, HKHN gibi çok çeşitli şekillerde kişiler arası bulaşabilmektedir. (65)

Düşük sosyoekonomik düzey, enfekte anneden doğan bebekler, solid organ transplantasyonu, HKHN, gibi durumlar CMV enfeksiyon riskini artırmaktadır.

CMV epitelde, endotelial hücrelerde, nötrofillerde, düz kas hücrelerinde, fibroblastlarda, sekretuar glandlarda bulunabilmektedir.(66) CMV özellikle myeloid kökenli hücrelerde olmak üzere çeşitli hücrelerde latent olarak kalabilmektedir.

CMV enfeksiyonunda temel görevi hücresel bağışıklık sağlamaktır. Özellikle natural killer (NK) hücreler ve CD-8 T lenfositler görev almaktadır. CMV antijenlerinde özgü CD-8 T lenfositler yaşa bağlı olarak %10-40 görülmektedir, bu hücrelerde görülen bozukluklar CMV enfeksiyonlarına yatkınlık yaratmaktadır.(67) Seropozitif anneden doğan bebeklerde, anneden gelen CMV spesifik antikoların koyucu olması ve fetal enfeksiyonu engellemesi CMV enfeksiyonlarında humoral immunitenin de rol aldığını göstermektedir.(68)

2.8.3 Klinik

CMV, klinik olarak CMV enfeksiyonu ve CMV hastalığı olarak iki gruba ayrılmaktadır. CMV enfeksiyonu asemptomatik hastalarda virusun izole edilmesi, antikor varlığı veya viral DNA’nın gösterilmesidir. CMV enfeksiyonuna yüksek

ateş ($>38^{\circ}$), halsizlik, lökopeni, trombositoz, karaciğer parankim değerlendirme testlerinde artış ve bu klinik bulguların başka durumlarla açıklanamamış olmasına CMV hastalığı denmektedir. CMV tüm organlarda tutulum yapabilir özellikle akciğer, GIS, karaciğer, retina tutulumu daha fazla görülmektedir.(69)

Konjenital enfeksiyonlar içinde en sık görülen CMV enfeksiyonudur.(65) Konjenital enfeksiyon annenin primer enfeksiyonu veya virus reaktivasyonu sonucu transplental veya süt ile bebeğe geçebilmektedir.(70) İntrauterin gelişme geriliği, sarılık, peteşi, purpura, pnomoni, koryoretinit gibi semptomlar konjenital enfeksiyonlarda görülebilmektedir.

İmmün yetmezlik öyküsü olmayan insanlarda primer enfeksiyon, temastan 4-8 hafta sonra ateş, döküntü, lenfositoz, anormal karaciğer parankim testleri prezente olmaktadır. Primer enfeksiyon sonrası virus latent fazda monosit, makrofaj, endotelial hücreler gibi hücrelerde ömür boyu tespit edilebilmektedir. İnflamasyon, stres, immün supresyon durumunda latent virus reaktivasyon gösterebilir ve CMV hastalığı gelişebilir.

2.8.4 Tanı

CMV enfeksiyonu tanısında histopatolojik inceleme, antijenemi testi (pp65), nükleik asit amplifikasyon testi (PCR) serolojik testler, hücre kültüründe virus izolasyonu kullanılabilmektedir.

Organ tutulumu olan CMV enfeksiyonlarında histopatolojik olarak, bazofilik intranükleer inklüzyonlar ve eozinofilik intrastoplazmik inklüzyonlar görülebilmektedir. Bazı CMV enfeksiyonlarında bu inklüzyon cisimleri görülmeyebilir bu yüzden histopatolojik tanının özgüllüğü yüksek (%97) ancak duyarlılığı düşüktür (%84).(71)

CMV antijenemi testi (pp65), periferik kanda bulunan mononükleer hücrelerdeki viral matrix proteinlerinin tespiti olup; CMV varlığı ve miktarın

göstermekte kullanılır.(72) Nötropenik dönemde pp65 testi yanlış negatif sonuçlar verebileceği için bu dönemde CMV PCR kullanılması önerilmektedir.

CMV tanısında ve takibinde CMV PCR testi sıklıkla kullanılmaktadır. Kan, idrar, BOS, amniyon sıvısında bakılabilmektedir. PCR testi virüs tespitinde sensitiftir ancak CMV hastalığı, asemptomatik veya latent enfeksiyon ayırımında yetersizdir. Tedavi verilen vakalarda PCR ile tedavi yanıtının değerlendirilmesi mümkündür, PCR değerlerindeki artış tedavi başarısızlığını göstermektedir.

Serolojik testler, CMV IgM ve CMV IgG gibi CMV özgü antikorların saptanmasıdır. ELISA, IFA, lateks aglütinasyon testi gibi yöntemlerle antikor varlığı tespit edilmektedir. CMV IgM primer enfeksiyonda ilk yükselen antikordur, kanda dört aya kadar saptanabilmektedir. CMV IgM primer enfeksiyon yanında reaktivasyonda da yükselebilir. CMV IgG primer enfeksiyondan iki-üç hafta sonra yükselir ve ömür boyu saptanabilmektedir. Bazen IgM ve IgG beraber yükselmektedir, bu hastalarda primer enfeksiyon mu yoksa reaktivasyon mu ayırım yapılması için IgG avidite testi yapılması gerekmektedir. Primer enfeksiyonda IgG aviditesi düşük olarak bulunmaktadır.

CMV hücre kültüründe tespit edilmesinde en çok kullanılan insan fibroblast hücreleridir. Konvansiyonel ve Shell Vial iki farklı hücre kültür yöntemi olup günümüzde konjenital CMV enfeksiyonları göstermek dışında tercih edilmemektedir.

2.8.5 Tedavi

İmmünespresif olmayan insanlarda CMV enfeksiyonu çoğunlukta kendisini sınırlar ve destek tedavisinin verilmesi yeterlidir. İmmünespresif hastalarda ise profilaktik veya preemptif tedavide antiviral ajanlar kullanılmaktadır.(73) Profilaksi CMV enfeksiyonu açısından yüksek riskli hastalar için verilen tedavidir. Preemptif tedavi ise taramalarda saptanan vireminin, invaziv hastalığa ilerlemesini önlemek için verilen antiviral tedavidir.

Günümüzde CMV tedavisinde gansiklovir, valgansiklovir, foskarnet, sifovir, maribavir kullanılabilmektedir.

2.9. HKHN Yapılan Hastalarda CMV Enfeksiyonu

HKHN sonrası görülen CMV enfeksiyonu, nakil hastalarında önemli mortalite ve morbite sebebidir. CMV hastalığı otolog ve singenetik nakillerde görülebilse de allojenik nakillerde daha sık görülmektedir. Allojenik nakillerde alıcının yaşı, alıcı ve donör CMV serolojisi, akraba dışı nakiller, HLA tam uyum olmayan nakiller, hazırlık rejim türü, GVHD gelişimi ve buna bağlı immunsupresif tedavi gereksinimi CMV enfeksiyonları açısından risk faktörü oluşturmaktadır.(74) HKHN olan hastalarda nakil ilişkili, kan transfüzyon ilişkili veya latent virusun reaktivasyonu sonucu CMV enfeksiyonu izlenebilmektedir.

HKHN sonrası ilk 100 günde görülen CMV enfeksiyonları, erken CMV enfeksiyonu ; 100 günden sonra görülen CMV enfeksiyonları ise geç CMV enfeksiyonları olarak ayrılmaktadır.(75) CMV enfeksiyonu açısından en riskli dönemin 28-100 gün olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır. Nakil sonrası CMV izlem ve sıklığı HKHN türüne, risk faktörlerinin varlığına bağlı değişmektedir. Yüksek riskli hastalarda ilk 100 gün içerisinde haftalık CMV PCR ile takip edilmesi önerilmektedir.

CMV pnemonisi nakil hastalarında CMV ilişkili mortalitenin en sık sebebidir.(64) Tanıda klinik ve radyolojik değerlendirmenin yanında, virusun kanda, bronkoalveolar lavajda veya akciğer dokusunda gösterilmesi gerekebilmektedir.

CMV GIS tutulumu ülserasyonlarla seyretmektedir. Üst GIS tutulumunda özefajit, gastrit yapabilir tanıda üst GIS endoskopisi yapılmalıdır. İntestinal tutulumda kolorektal tutulum daha sık izlenmektedir.(76) CMV kolitinde ishal, karın ağrısı, bulantı görülebilir; tanıda kolonoskopi önerilmektedir. CMV kolitinde peritonit, perforasyon ve kanama açısından dikkat edilmesi gerekmektedir.

CMV kranyal sinir tutulumu, bilinç değişikliği yapabilmektedir, tanıda radyolojik görüntüleme ve Beyin omurilik sıvısı (BOS)'ta virusun tespiti kullanılmaktadır.(77) CMV göz tutulumu geç dönemde yavaş seyirli retinit olup görme keskinliğinde azalma, bulanık görme olabilir tedavi edilmeyen vakalarda görme kaybına ilerleyebilir. Nakil sonrası CMV ilişkili sistit, miyokardit, pankreatit nadiren görülebilmektedir.(78)

CMV yönelik profilaksi ve preemptif tedavi günümüzde temel yaklaşımdır. CMV açısından yüksek risk taşıyan hastalara profilaktik ilaç kullanılması önerilmektedir. Profilaksi amacıyla oral formda olması sebebiyle valgansiklovir tercih edilmektedir. Asiklovirin de faydalı olduğuna dair çalışmalar yapılmıştır.

Preemptif tedavi her hangi bir klinik bulgu olmadan, taramalar sırasında vireminin saptanması ve aktif hastalığa gidişin önlenmesi amacıyla verilen tedavi şeklidir. CMV tedavisinde kullanılan antiviral ajanların yan etki potansiyelleri sebebiyle çoğu merkezde profilaksi yerine preemptif tedavi tercih edilmektedir.(79) Preemptif tedavide uluslar arası bir standart henüz belirlenememiş olup tedavi yaklaşımı merkez merkeze farklılık göstermektedir. Preemptif tedavide gansiklovir ve ön ilaç formu olan valgansiklovir birinci basamakta tercih edilen ilaçlardır.

Gansiklovir CMV tedavisinde ilk bulunan antiviral ajandır. Oral formunun olmaması, kemik iliğinde toksisiteye sebep olması, direnç gelişimi gansiklovirin önemli dezavantajlarıdır. Valgansiklovir oral formda olması, kemik iliği toksisitesinin daha az olması sebebiyle son dönemlerde daha sık tercih edilmektedir. Tedavi verilirken hastaların CMV PCR ile takibi önerilmektedir. PCR değerlerinde artış olması tedavi yanıtıslığı olarak değerlendirilmelidir. Tedavi yanıtıslı veya yan etki görülen hastalarda ikinci sıra tedavide foskarnet ve sidofovir kullanılmaktadır. Foskarnet intravenöz uygulanmaktadır, glomerül kapiller lümende birikerek nefrotoksik etkiye, elektrolit bozukluğuna neden olabilmektedir. Renal testlerde bozukluğu olan hastalarda kullanılması önerilmemektedir. İkinci sıra ajan olarak sidofovir intravenöz yoldan uygulanır ve çoğu DNA virusüne karşı etkili, geniş spektrumlu bir anti viraldir. Sidofovirin

akut tubuler nekroza yol açması ve tedaviye direnç gelişmesi kullanımını sınırlamaktadır.(80) CMV tedavisinde maribavir, brincidovir ve letermovir üzerine çalışmalar devam etmektedir.



3.GEREÇ VE YÖNTEM

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı'nda Şubat 2014 ile Kasım 2021 tarihleri arasında HKHN (Hematopoetik kök hücre nakli) olan, 18 yaş ve üstü, 250 hasta değerlendirildi. Hastaların 166'sı (%66.4) Ototolog, 84'ü (%33.6) Allojenik nakildi.

Hematoloji Bilim Dalı kayıtları, Hastane arşivi ve elektronik hasta dosya sistemi olan MIA-MED programı retrospektif olarak incelendi. Yeterli veriye ulaşılamayan veya nakil sonrası CMV PCR (Sitomegalovirüs Polimeraz Zincir Reaksiyon) testi bakılmamış hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

CMV DNA düzeyinin PCR yöntemi ile tespiti için Artus® CMV QS-RGQ KİT - QIAGEN (Almanya) Kiti kullanıldı. Periferik kandan alınan CMV PCR değerleri incelendi. CMV PCR değeri 150 kopya/mL ve üzerinde olan hastalar CMV Viremisi olarak kabul edildi. CMV PCR değeri üst üste iki ölçümde 1000 kopya/mL ve üzerinde olan hastalar CMV Enfeksiyonu olarak düşünüldü ve anti viral tedavi verildi.

Tüm istatistiksel analizler IBM SPSS 25.0 programı ile yapıldı. Araştırmada ilk olarak veri toplama araçlarının normal dağılım hipotezine uyup uymadığı çarpıklık ve basıklık katsayılarına bakılmak suretiyle tespit edildi, veri seti aykırı değerlerden temizlendi ve parametrik test yöntemleri tercih edildi. Ardından frekans analizi ve tanımlayıcı istatistikler verildi. Son olarak da hipotez değerlendirmesi yapıldı. Hipotez değerlendirmesi yapılırken ;

Araştırma kapsamındaki kişilerin CMV yüksek zaman ve en yüksek değerlerinin cinsiyetlerine ve tedavi durumlarına göre farklılık gösterip göstermediği tespitinde normal dağılım varsayımını sağladığı için “bağımsız örneklem t testi” ile değerlendirildi. Verilerin dağılımını belirlemek için Kolmogrov-Smirnov normallik testi kullanıldı. Normal dağılım analizi sonucunda ortalama-medyanın birbirine yakınlığı ve basıklık ile çarpıklığın ± 1 arasında olması gerekliliği incelendiğinde; değişkenlere göre bu değerlerin normal

dağılıma uyduğu görüldü. Çalışma için normal dağılıma uygun parametrik testler kullanıldı.

Çalışmamızdaki amacımız: Merkezimizde HKHN yapılan hastalarda CMV prevalansını belirlemek, Otolog HKHN yapılan hastalarda CMV viremisine yol açan risk faktörlerini değerlendirmek, Otolog HKHN yapılan hastalarda CMV tarama ve izlemenin gerekli olup olmadığını saptamaktır.

Çalışma için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakóltesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 09.03.22 tarih 70904504/31 sayılı etik kurul onayı alındı (Ek 1)



4.BULGULAR

4.1. Hastaların Genel Tanımlayıcı ve Klinik Özellikleri

Tablo-1.1 Otolog Hastaların Genel Özellikleri

	N (%)
Yaş	
<50	44 (%26.5)
≥50	122 (%73.5)
Cinsiyet	
Erkek	107 (%64.5)
Kadın	59 (%35.5)
Tanı	
Multipl Miyelom (MM)	84 (%50.6)
Non Hodking Lenfoma (NHL)	52 (%31.3)
Hodking Lenfoma (HL)	11 (%6.6)
Akut Miyeloid Lösemi (AML)	8 (%4.8)
Ewing Sarkom	2 (%1.2)
Testis Karsinomu	2 (%1.2)
Blastik Plazmasitoid Dendritik Hücre Neoplazmi	1 (%0.6)
Gestasyonel Trofoblastik Tumor	1 (%0.6)
Koryokarsinom	1 (%0.6)
Miyelodisplastik Sendrom (MDS)	1 (%0.6)
Primer Amiloidoz	1 (%0.6)
Plazma Hücreli Lösemi	1 (%0.6)
Poems Sendromu	1 (%0.6)
Hazırlık Rejimi	
MEL200	74 (%44.6)

BEAM	38 (%22.9)
HD ICE	16 (%9.6)
MEL140	11 (%6.6)
BCNU+TT	10 (%6)
BU+CY	9 (%5.4)
KARBO+ETOP	3 (%1.8)
TBI+ETOPOSİDE	2 (%1.2)
TBI+MEL	2 (%1.2)
TBI+CY	1 (%0.6)
CMV IgG	
Negatif	3 (%1.9)
Pozitif	163 (%98.1)
Toplam	166 (%100)

Otolog HKHN yapılan hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1.1’de özetlenmiştir. 166 Otolog hasta retrospektif incelendiğinde; 107’si (%64.5) erkek, 59’u (%35.5) kadındı. Yaş medyan değeri 54 (21-76) saptandı. Hastaların 122’si (%73.5) 50 yaş ve üstüydü.

Hastaların otolog HKHN öncesi tanılara bakıldığında; 84 hasta MM (%50.6), 52 hasta NHL (%31.3), 11 hasta HL (%6.6), 8 hasta AML (%4.8) , 2 hasta Ewing Sarkomu (%1.2), 2 hasta Testis Karsinomu (%1.2), 1 hasta Blastik Plazmasitoid Dendritik Hücre Neoplazmı (%0.6), 1 hasta Gestasyonel Trofoblastik Tümör (%0.6), 1 hasta Koryokarsinom (%0.6), 1 hasta MDS (%0.6), 1 hasta Primer Amiloidoz (%0.6), 1 hasta Plazma Hücreli Lösemi (%0.6), 1 hasta Poems Sendromu (%0.6) olarak saptandı.

Hazırlık rejimi incelendiğinde; 74 hastada (%44.6) MELF200 (Melfalan 200mg/m2), 38 hastada (%22.9) BEAM (Karmustin, Etoposid, ARA-C, Melfalan) , 16 hastada (%9.6) HD ICE (Yüksek doz İfosfamid, Karboplatin, Etoposid), 11 hastada (%6.6) MELF140 (Melfalan 140mg/m2), 10 hastada (%6) BCNU+TT (Karmustin+Tiotepa), 3 hastada (%1.8) Karboplatin+Etoposid, 2 hastada (%1.2)

TBI (Total Vucut Işınlama) -Etoposid, 2 hastada (%1.2) TBI+MEL ve 1 hastada (%0.6) TBI+CY (Siklofosfamid) hazırlık rejimi olarak kullanıldığı görüldü.

Otolog HKHN öncesi bakılan CMV Serolojisinde; CMV IgM tüm hastalarda negatif saptandı. CMV IgG 163 hastada (%98.1) pozitif, 3 hastada (%1.9) negatif olarak bulundu.

Tablo-1.2 Allojenik Hastaların Genel Özellikleri

	N (%)
Yaş	
<50	54 (%64.3)
≥50	30 (%35.7)
Cinsiyet	
Erkek	48 (%57,1)
Kadın	36 (%42,9)
Tanı	
Akut miyeloid lösemi (AML)	37 (%44)
Akut lenfoid lösemi (ALL)	25 (%29.8)
Miyelodisplastik Sendrom (MDS)	4 (%4.8)
Multiple miyelom (MM)	3 (%3.6)
Miyelodisplastik Sendrom +Myelofibrozis	3 (%3.6)
Talasemi major	2 (%2.4)
Akut Miyeloid Lösemi +Miyeloid sarkoma	1 (%1.2)
Hodgkin lenfoma (HL)	1 (%1.2)
Kronik Lenfositik Lösemi (KLL)	1 (%1.2)
Kronik Miyeloid Lösemi (KML)	1 (%1.2)
Kronik Miyelomonositik Lösemi(KMML)	1 (%1.2)
Non-hodgkin lenfoma (NHL)	1 (%1.2)
Primer Myelofibrozis	1 (%1.2)

Plazma hücreli lösemi	1 (%1.2)
T Hücreli Lenfoma	1 (%1.2)
Adrenolökodistrofi	1 (%1.2)
Hazırlık Rejimi	
FLU + BU	26 (%30.9)
BU + CY	19 (%22.6)
FLU + MEL	16 (%19)
CY + TBI	13 (%15.4)
THİOTEPA + TREOSULFAN + FLU	2 (%2.4)
THİOTEPA+BU +FLU	2 (%2.4)
FLU+TREOSULFAN	2 (%2.4)
TECAM	1 (%1.2)
CY + FLU	1 (%1.2)
FLU +TBI	1 (%1.2)
CY +BU +FLU	1 (%1.2)
Donör	
HLA tam uyumlu kardeş (10/10)	56 (%66.7)
HLA tam uyumlu akraba dışı (10/10)	17 (%20.2)
HLA 9/10 uyumlu akraba dışı	5 (%5.9)
Haploidentik akraba	4 (%4.8)
HLA 9/10 uyumlu akraba	2 (%2.4)
CMV IgG	
Negatif	0 (%0)
Pozitif	84 (%100)
Toplam	84 (%100)

Allojenik HKHN yapılan hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1.2’de özetlenmiştir. 84 Allojenik hasta retrospektif incelendiğinde; 48’i (%57.1) erkek, 36’sı (%42.9) kadındı. Yaş medyan değeri 42 (19-68) saptandı. Hastaların 30’u (%35.7) 50 yaş ve üstüydü.

Hastaların allojenik HKHN öncesi tanılarına bakıldığında; 37 hasta AML (%44), 25 hasta ALL (%29.8), 4 hasta MDS (%4.8), 3 hasta MM (%3.6), 3 hasta MDS/Myelofibrozis (%3.6), 2 hasta Talasemi major (%2.4), 1 hasta AML/Miyeloid sarkoma (%1.2), 1 hasta HL (%1.2), 1 hasta KLL (%1.2), 1 hasta KML (%1.2), 1 hasta NHL(%1.2), 1 hasta Primer Myelofibrozis (%1.2), 1 hasta Plazma hücreli lösemi (%1.2), 1 hasta T-Hücreli Lenfoma (%1.2), 1 hasta Adrenolökodistrofi (%1.2) olarak saptandı.

Hazırlık rejimi incelendiğinde; 26 hastada (%30.9) FLU-BU (Florourasil, Busulfan) , 19 hastada (%22.9) BU-CY (Busulfan, Siklofosfamid), 16 hastada (%19.1) FLU-MEL (Fludarabin, Melfalan), 13 hastada (%15.5) CY-TBI, 2 hastada (%2.4) thiotepa - treosulfan – FLU, 2 hastada (%2.4) FLU+Treosulfan, 2 hastada (%2.4), Thiotepa+BU +FLU, 1 hastada (%1.2) TECAM (Thiotepa, Etoposid, Sitarabin, Siklofosfamid, Melfalan), 1 hastada (%1.2) CY + FLU, 1 hastada (%1.2) FLU +TBI, 1 hastada (%1.2) CY-BU -FLU hazırlama rejimlerinin uygulandığı görüldü.

Kök hücre kaynağı olarak; 56 hastada (%66.7) HLA (Human Lökosit Antijen) tam uyumlu kardeş donör, 17 hastada (%20.2) HLA tam uyumlu akraba dışı donör, 5 hastada (%5.9) HLA 9/10 uyumlu akraba dışı donör, 4 hastada (%4.8) haploidentik donör, 2 hasta (%2.4) HLA 9/10 uyum akraba donör kullanıldığı saptandı.

Allojenik HKHN öncesi bakılan CMV Serolojisinde; CMV IgM tüm hastalarda negatif , CMV IgG tüm hastalarda pozitif bulundu.

4.2 Nakil Sonrası CMV PCR takibi

Tablo-2 Otolog Hastalarda CMV PCR Takibi

	Medyan	Min.	Maks.
CMV PCR bakılması sayısı	5	1	17

İlk CMV PCR bakılma zamanı	11	1	61
En son CMV PCR bakılma zamanı	84	7	1358

Otolog HKHN yapılan hastalarda her bir hasta için en az 1 kez, en fazla 17 kez olmak üzere medyan 5 kez CMV PCR bakıldığı saptandı. Transplantasyon sonrası CMV PCR taraması için ilk testin, en erken transplant sonrası 1.günde, en geç ise transplant sonrası 61.günde bakıldığı görüldü. Hastalar için son CMV PCR bakılma zamanı en erken 7.gün, en geç ise 1358.gün olmak üzere medyan transplant sonrası 84.gün olarak tespit edildi. Ayrıca Tablo 2’de otolog HKHN yapılanlarda CMV PCR takibi özetlenmiştir.

4.3 Nakil Sonrası CMV PCR Pozitifliği (≥ 150 Kopya/mL)

Tablo-3 Otolog ve Allojenik HKHN yapılan hastalarda CMV PCR pozitifliği

		CMV PCR					
Grup		Negatif	Pozitif	Toplam	χ^2	p	OR
Otolog	N (%)	137 (82.5)	29 (17.5)	166 (100)			
Allojenik	N (%)	20 (23.8)	64 (76.2)	84 (100)	75.721	0.0001	0.072

***p<.05**

HKHN sonrası dönemde, otolog HKHN yapılan 166 hastanın 29’unun (%17.5), allojenik HKHN yapılan 84 hastanın 64’ünün (%76.2) CMV PCR değeri pozitif olarak saptandı. Allojenik HKHN olan hastalar ile otolog HKHN olan hastalar nakil sonrası CMV PCR pozitifliği açısından karşılaştırıldığında,

allojenik HKHN yapılan hastalarda CMV PCR pozitifliğinin anlamlı olarak fazla olduğu saptandı (p=0.0001). (Bkz. Tablo 3).

4.4 CMV PCR Düzeyleri ve Tedavi İlişkisi

Tablo-4 Otolog Hastalarda CMV PCR Düzeyleri

	N	Ortanca	IQR	Min.-Max
CMV PCR kopya/mL	29	365	253-1605	164-15500

CMV PCR pozitifliği saptanan Otolog HKHN hastalarında kopya sayısı minimum 164 kopya/ml, maksimum 15500 kopya/mL saptandı (Tablo 4). CMV PCR pozitif (CMV Viremi) saptanan 29 otolog hasta incelendiğinde; 27 hastanın CMV PCR değeri 150 kopya/mL ile 1000 kopya/mL arasındaydı ve tedavi verilmeden izlemde kendiliğinden CMV PCR değerlerinin negatifleştiği görüldü. Sadece 2 hastada CMV PCR 1000 kopya/mL ve üzerinde seyrettiği için tedavi gereksinimi olduğu saptandı. Her iki hastaya da intravenöz (IV) gansiklovir tedavisi verildi. İlk hastanın CMV PCR değeri transplant sonrası 43.günde 15500 kopya/mL olarak saptandı, tedavi sonrası 24.günde CMV PCR negatifliği görüldü ve toplam 28 gün anti viral tedavi verildiği saptandı. İkinci hastanın CMV PCR değeri transplant sonrası 13.günde 3350 kopya/mL olarak saptandı, tedavi sonrası 7.günde CMV PCR negatifliği görüldü ve toplam 14 gün anti viral tedavi verildiği saptandı.

4.5 HKHN Sonrası CMV PCR Pozitifliği Saptandığı Dönem

Tablo-5 Otolog HKHN olan hastalarda transplant sonrası CMV pozitifliği saptanma zamanı

Gün	N (%)
-----	-------

0-30 gün	19 (%65.5)
31-90 gün	9 (%31)
90. gün ve sonrası	1 (%3.5)
Toplam	29 (%100)

CMV PCR pozitifliği saptanan 29 otolog nakil hastalarının 19'unda (%65.5) ilk 30 günde, 9'unda (%31) 31-90 gün arası, 1'inde (%3.5) 90.gün ve sonrasında CMV PCR pozitif tespit edildi. Hastaların büyük çoğunluğunda (%96.5), CMV PCR pozitifliğinin transplant sonrası ilk 90 günde ortaya çıktığı görüldü (Bkz. Tablo 5).

4.6 Otolog HKHN CMV PCR Pozitifliğinin; Cinsiyet , Yaş, Tanı , Rejim ile ilişkisi

Tablo-6 Otolog HKHN Sonrası CMV PCR Pozitifliği Risk Faktörleri

		CMV PCR				
		Negatif	Pozitif	Toplam	χ^2	p
Cinsiyet					1.995	0.158
	E	85 (%62)	22(%75.9)	107 (%64.5)		
	K	52 (%38)	7(%24.1)	59 (%35.5)		
Tanı					0.883	0.674
	Multiple Myelom	68 (%49.6)	16 (%55.2)	84 (%50.6)		
	Lenfoma	54 (%39.4)	9 (%31)	63(%38)		
	Diğer	15 (%10.9)	4 (%13.8)	19 (%11.4)		
Yaş					4.711	0.03
	<50	41 (%29.9)	3 (%10.3)	44 (%26.5)		

	≥ 50	96 (%70.1)	26 (%89.7)	122 (%73.5)		
Hazırlık Rejimi					1.424	0.491
	MEL200	51 (%40.5)	15 (%51.7)	66 (%42.6)		
	BEAM	33 (%25.4)	5 (%17.2)	38 (%23.9)		
	DİĞER	43 (%34.1)	9 (%31)	52 (%33.5)		
Toplam		137 (%82.5)	29 (%17.5)	166 (%100)		

P<0.05

Otolog HKHN sonrası CMV PCR pozitifliği (CMV viremi) risk faktörlerini belirlemek için yapılan değerlendirmede; hasta cinsiyeti, hastalık tanısı, kullanılan hazırlama rejimi CMV viremi için anlamlı bir risk faktörü olarak ortaya çıkmazken ($p>0.05$). yalnızca 50 yaş ve üzerinde olmak CMV viremi için anlamlı bir risk faktörü olarak saptandı. (**p:0.03**). (Bkz. Tablo 6)

5- TARTIŞMA

Otolog HKHN hematolojik malignitelerin ve bazı solid organ tümörlerinin tedavisinde günümüzde etkin olarak kullanılmaktadır. HKHN sonrası, nakil ilişkili gelişebilen komplikasyonlardan olan ve enfeksiyöz komplikasyonlar içerisinde yer alan CMV enfeksiyonu, özellikle allojenik HKHN sonrası daha sık izlenmekle beraber otolog HKHN sonrası da görülebilmektedir. Bu çalışmamızda merkezimizdeki otolog HKHN sonrası CMV viremi/enfeksiyonu prevalansını ve risk faktörlerini belirlemeyi amaçladık.

CMV enfeksiyonu tüm dünyada yaygın olarak görülmektedir. Prevalansı toplumdan topluma değişiklik göstermekle birlikte %40- %100 olduğu tahmin edilmektedir. Görülme sıklığı yaş, kötü hijyenik yaşam koşulları ile artış göstermektedir. Sosyoekonomik olarak iyi toplumlarda prevalansı %50-60, gelişmekte olan ülkelerde %90-100 olarak saptanmaktadır. CMV ile enfekte olan kişilerde CMV IgG üretilir ve ömür boyu serumda tespit edilebilmektedir.

Portekiz’de Souza ve arkadaşlarının yaptığı 305 erişkin HKHN olan hastada IgG pozitifliği %86.2, ABD’de Webb ve arkadaşlarının yaptığı 690 HKHN olan hastada IgG pozitifliği %60, ülkemizde Kaya ve arkadaşlarının 164 HKHN olan hastada IgG pozitifliği %98.8, çalışmamızda otolog HKHN olan hastalarda IgG pozitifliği %98.1, allojenik HKHN olan hastalarda %100 izlendi. Bu durum CMV enfeksiyonu açısından Türkiye’nin endemik bir bölge olduğunu göstermektedir.

Rossini ve arkadaşlarının yaptığı 171 otolog HKHN hastasını kapsayan çalışmasında CMV viremisinin transplantasyon sonrası medyan 32.günde (7-57) olduğunu saptamışlardır.

Piukovitz ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada 126 otolog HKHN olan hastalarda, CMV viremisinin %92'sinin transplantasyon sonrası ilk 90 gün içerisinde olduğunu saptamışlardır.

Çalışmamızda CMV viremisinin büyük çoğunluğunun transplantasyon sonrası ilk 90 gün içerisinde olduğunu bulduk. Bu sonuç literatürde yapılan diğer çalışmalar ile benzer bulundu. Böyle olmasını nakil sonrası nötropeni ve engrafman süresi, hastane yatışı ile ilgili olduğunu düşünüyoruz

Webb ve arkadaşlarının yaptığı 380 otolog HKHN olan ve 310 allojenik HKHN olan hastalarda transplantasyon sonrası CMV viremisinin bakıldığı çalışmada allojenik HKHN olan hastaların %34.8'i, otolog HKHN olan hastaların %2.1'inde CMV viremisi saptanmış.

Ülkemizde Baloğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 166 allojenik HKHN olan hastaların %54'ünde, 281 otolog HKHN olan hastaların %14.5'inde CMV viremisi bulunmuş.

Allojenik HKHN'de donörün CMV serolojisi, nakil sonrası profilaktik verilen immünsüpresif ajanlar, Graft Versus Host Hastalığı geliştiğinde ek immünsüpresif tedavi verilmesi gibi durumlar CMV viremisi/hastalığı açısından kolaylaştırıcı faktörler olarak bilinmektedir. Çalışmamızda CMV viremisinin; allojenik HKHN yapılan hastalarda, otolog HKHN yapılan hastalara oranla anlamlı yüksek bulduk. Bulduğumuz sonuç literatür ile uyumludur.

Rossini ve arkadaşlarının 136 otolog HKHN hastası üzerinde yaptığı çalışmada; yaş, cinsiyet, altta yatan hastalık, infüzyon edilen kök hücre sayısı ile CMV viremisi/korelasyonu açısından herhangi bir ilişki bulunamamıştır.

Radwan ve arkadaşlarının 324 otolog HKHN hastası içeren çalışmasında 50 yaş ve üzeri hastalarda CMV viremisinin anlamlı yüksek olduğunu göstermişler, aynı çalışmada primer hastalığı MM ve NHL olan hastalarda CMV viremisinde, HL hastasına göre anlamlı yüksek olduğu gösterilmiştir. Cinsiyet ve hazırlık rejiminin CMV viremisinde risk faktörü olmadığını belirtmişler.

Kaya ve arkadaşlarının yaptığı 164 otolog HKHN yapılmış çalışmasında; yaş, cinsiyet, hazırlık rejimi ve yoğunluğu, primer hastalık ile CMV viremisinde risk faktörü olmadığını göstermişler.

Çalışmamızda CMV viremisi açısından 50 yaş ve üzerinde olmanın risk faktörü olduğunu belirledik, bu sonuç Radwan ve arkadaşlarının çalışmasını destekler niteliktedir. Rossini ve arkadaşlarının çalışması ile Kaya ve arkadaşlarının çalışmasında yaş risk faktörü olarak bulunmamış. Bu farklı sonuçların 50 yaş ve üzeri hastalarda Diyabetis Mellitus, Kronik Böbrek Hastalığı, Renal nakil öyküsü gibi eşlik eden komorbid hastalıkların sonucu olarak immunsupresyon ile ilişkili olduğunu düşünüyoruz.

Çalışmamızda CMV viremisi açısından primer hastalık, hazırlama rejimi ve cinsiyetin risk faktörü olmadığını belirledik. Cinsiyet ve hazırlama rejiminin risk faktörü olduğuna dair yapılmış bir çalışma görülmemiştir, bu durum literatür ile uyumludur. Primer hastalık tanısı açısından Kaya ve arkadaşları ile Rossini ve arkadaşlarının çalışmaları ile çalışmamız benzerdir ancak Radwan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MM ve NHL hastalarında, HL hastalarına oranla yüksek bulunmuş, Han ve arkadaşları ise lenfoid malignitelerde MM oranla daha yüksek bulunmuştur. Görüldüğü gibi primer hastalık tanısı üzerinde fikir birliği oluşmamıştır.

Bu çalışma klinimizde takip edilen otolog HKHN hastalarında transplantasyon sonrası CMV viremisi/hastalığı hakkında bilgiler vermektedir. Çalışmadaki amacımız otolog HKHN sonrası CMV taramasının gerekliliğini belirlemektir. Sonuç olarak çalışmamızda otolog nakil sonrası gelişen CMV viremisinin genellikle kendisini sınırlandırdığını ve antiviral tedavi gerektirmediğini ayrıca 50 yaş ve üzeri hastaların CMV viremisi açısından daha riskli olduğunu gösterdik. Bu çalışma sonuçları ışığında Otolog HKHN sonrası rutin CMV taramasının her hasta için gerekli olmadığını ancak klinik şüphe ya da bizim çalışmada saptadığımız 50 yaş üzerinde olmak gibi bir risk faktörüne sahip olmanın göz önünde bulundurularak hasta bazlı bireysel yaklaşımın uygun olacağını düşünüyoruz.

6. SONUÇLAR

- 1) Çalışmaya 166 otolog HKHN, 84 allojenik HKHN olan hasta dahil edildi.
- 2) Otolog HKHN %64.5, allojenik HKHN %57.1 erkekti.
- 3) Otolog HKHN medyan yaşı 54 yıl olup allojenik HKHN medyan yaşı 42 yıldır
- 4) Otolog HKHN yapılan hastalarda en sık MM (%50.6) ve NHL (%31.3) iken, allojenik HKHN yapılan hastalarda AML (%44) ve ALL (%29.8) görüldü.
- 5) Hazırlık rejimi olarak otolog HKHN'de en sık MEL200 (%44.6) ve BEAM (%22.9) iken allojenik HKHN'de FLU-BU (%30.9) ve BU-CY (%22.6) kullanıldı.
- 6) CMV IgM tüm hastalarda negatif, CMV IgG otolog HKHN'de %98.1, allojenik HKHN'de %100 bulundu.
- 7) Transplantasyon sonrası CMV viremisi, allojenik HKHN yapılan hastalarda anlamlı yüksek bulundu ($p=0.0001$)
- 8) 166 otolog HKHN hastasında 29 hastada CMV viremisi izlendi, 27 hasta tedavi verilmeden takip edildi sadece 2 hastaya IV gansiklovir tedavisi verildi. Tedavi alan ilk hastada tedaviye 24.günde cevap görüldü, ikinci hastada ise 7.günde tedavi yanıtı alındı.
- 9) Otolog HKHN sonrası CMV viremisi görülen hastaların 19'u (%65.5) ilk 30 günde, 9'u (%31) 31-90 gün arası, 1 hasta ise 90 gün ve sonrasında tespit edildi.

10) Ototog HKHN sonrası CMV viremisi risk faktörleri bakıldı. Cinsiyet, hastalık tanısı, kullanılan hazırlama rejimi anlamlı bulunmazken ($p>0.05$) 50 yaş ve üzeri hastalarda anlamlı yüksek bulundu ($p=0.03$)



7. ÖZET

Giriş: Hematopoetik kök hücre nakli; malign hematolojik hastalıklar, bazı benign hematolojik hastalıklar, bazı solid organ tümörlerinde küratif tedavi sağlayan bir tedavi biçimidir. Transplantasyon sonrası morbite ve mortaliteye en sık yol açan durum enfeksiyonlardır. CMV, transplantasyon sonrası viral enfeksiyonlarda sıkça görülen bir patojendir.

Amaç: Çalışmamızda merkezimizde takip edilen otolog HKHN olan hastalarda transplantasyon sonrası CMV viremisinin prevalansını belirlemek, viremiye yol açabilecek risk faktörlerini belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: 18 yaş ve üzerinde olan, Şubat 2014 ile Kasım 2021 arasında HKHN olan 166 otolog nakilli hasta, 84 allojenik nakilli hasta dahil edildi. Hastalar nakil tipine göre allojenik ve otolog olmak üzere iki grupta incelendi. Hastaların demografik özellikleri, nakil öncesi primer hematolojik hastalıkları, nakil öncesi hazırlık rejimleri, CMV IgG değerleri, nakil sonrası CMV PCR sonuçları elektronik dosya sistemi olan MIA MED üzerinden retrospektif olarak incelendi. CMV PCR>150 kopya/mL olan hastalar pozitif kabul edildi.

Bulgular: CMV IgG otolog HKHN olan hastalarda %98.1, allojenik HKHN olan hastalarda %100 bulundu. Otolog HKHN olan hastaların 29'unda (%17.5), allojenik hastaların 64'ünde (%76.2) CMV viremisi izlendi. CMV viremisi izlenen 29 otolog HKHN olan hastanın iki tanesine IV gansiklovir verildi, 27 hasta tedavisiz izlemde vireminin gerilediği görüldü. Otolog HKHN olan hastalarda CMV viremisinin %65.5'inin ilk 30 günde, %31'inin 31-90 gün arasında ve %3.5'inin 90 gün ve üzerine olduğu belirlendi. CMV viremisinin allojenik HKHN olan hastalarda otolog HKHN olan hastalara oranla anlamlı yüksek olduğunu saptadık ($p=0.0001$). Otolog HKHN olan hastalarda CMV PCR

pozitifliğinin 50 yaş üstü hastalarda, 50 yaş altı hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği belirledik. ($p=0.03$). Cinsiyet, rejim ve tanı değişkenlerine göre olarak farklılık göstermediğini belirledik ($p>0.05$).

Sonuç: Türkiye CMV açısından endemik bir bölgedir. CMV HKHN sonrası sık görülen bir viral patojendir. Allojenik HKHN olan hastalarda CMV viremisi, otolog HKHN olan hastalara oranla görülme olasılığını anlamlı yüksek bulduk ($p=0.0001$). HKHN sonrası CMV PCR pozitifliği otolog HKHN olan hastalarda çoğunlukla ilk 90 gün içerisinde görülmektedir. Otolog HKHN sonrası görülen CMV viremisi genellikle kendisini sınırlar ve anti viral tedavi gerektirmemektedir. Otolog HKHN olan hastalarda CMV viremisinin 50 yaş üstü hastalarda, 50 yaş altı hastalara göre anlamlı farklılık gösterdiğini belirledik ($p=0.03$). Cinsiyet, hazırlık rejimi, hastalık tanısının CMV viremisi için anlamlı olmadığını belirledik ($p>0.05$).

Anahtar kelimeler: Hematopoetik kök hücre nakli, CMV, otolog, allojenik

8. ABSTRACT

Introduction: Hematopoietic stem cell transplantation; It is a form of treatment that provides curative treatment in malignant hematological diseases, some benign hematological diseases, and some solid organ tumors. The most common cause of morbidity and mortality after transplantation is infections. CMV is a common pathogen in post-transplant viral infections. The incidence of CMV infection is increasing, especially with immunosuppressive treatment used in allogeneic transplants.

Objective: In our study, we tried to determine the prevalence of CMV, infection distribution days, treatment conditions and risk factors in both autologous and allogeneic transplants. With the results, we sought to answer whether routine CMV screening is necessary in autologous patients.

Material and Method: We included 166 autologous transplant patients and 84 allogeneic transplant patients aged 18 years or older, who had hematopoietic stem cell transplantation between February 2014 and November 2021. The patients were divided into two groups as allogeneic and autologous according to the type of transplantation. All patients were given 1000 mg/day oral acyclovir for the first month and 500 mg/day oral acyclovir treatment after one month as prophylactic after transplantation. Demographic characteristics of the patients, primary hematological diseases before transplantation, pre-transplant preparation regimens, CMV IgG values, post-transplant CMV PCR results were retrospectively analyzed. Patients with CMV PCR >150 copies/mL were considered positive.

Results: CMV IgG was found in 98.8% in autologous patients and 100% in allogeneic patients. CMV PCR was found to be >150 copies/mL in 29 (17.5%) of autologous patients and 64 (76.2%) of allogeneic patients. CMV PCR values

were found on average 1399.43 copies/mL in autologous transplants and 21167.50 copies/mL in allogeneic transplants. Anti viral treatment was given to 6.8% of CMV PCR-positive patients in autologous transplants and 62.5% in allogeneic transplants. Treatment response times were similar. CMV PCR positivity was detected in the first 30 days in 65.5% of the autologous transplant patients, and in 27.5% between 31-60 days, and it was found to be 7% for 60 days and above. 15.6% of CMV PCR positive allogeneic patients were positive for the first 30 days, 37.5% for 31-60 days, 23.4% for 61-90 days, and 23.4% for 91 days or more. We determined that CMV PCR positivity in autologous patients showed a statistically significant difference in patients older than 50 years of age compared to patients younger than 50 years old. ($p=0.03$, $p<0.05$). We determined that it did not differ statistically according to gender, regimen and diagnosis variables. ($p>0.05$). We found that CMV PCR positivity in allogeneic patients was significantly higher in patients given MA regimen compared to patients given non-MA regimen. ($p=0.00$, $p<0.05$). We could not detect any statistical difference in terms of gender, diagnosis, age, and development of acute GVHD. ($p>0.05$). We compared CMV PCR positivity in allogeneic and autologous groups. We found a statistically significant probability of CMV PCR positivity in allogeneic transplants. ($p=0.00$, $p<0.05$).

Conclusion: Turkey is an endemic region for CMV. CMV is a common pathogen after hematopoietic stem cell transplantation. We found statistically significant high probability of CMV PCR positivity in allogeneic transplants. ($p=0.00$, $p<0.05$). Post-transplant CMV PCR positivity is mostly seen in the early period in autologous transplants. Although it is seen in the early period in allogeneic transplants, it can also be seen in the late period. Anti-viral treatment is not required for every PCR positivity. We determined that CMV PCR positivity in autologous patients showed a statistically significant difference in patients older than 50 years of age compared to patients younger than 50 years old. ($p=0.03$, $p<0.05$). We found that CMV PCR positivity in allogeneic patients was significantly higher in patients given MA regimen compared to patients given non-MA regimen. ($p=0.00$, $p<0.05$)

Keywords: Hematopoietic stem cell transplantation, CMV, autologous, allogeneic

9. KAYNAKÇA

1. Negrin RS.Sources of hematopoietic stem cells.UpToDate.2005:800.
2. Copelan EA.Hematopoietic stem-cell transplantation.New England Journal of Medicine.2006:1813-26.
3. Ljungman P.CMV infections after hematopoietic stem cell transplantation.Bone marrow transplantation.2008:S70-S2.
4. Allice T, Enrietto M, Pittaluga F, Varetto S, Franchello A, Marchiaro G, et al.Quantitation of cytomegalovirus DNA by real-time polymerase chain reaction in peripheral blood specimens of patients with solid organ transplants: Comparison with end-point PCR and pp65 antigen test.Journal of medical virology.2006:915-22.
5. Solano C, de la Cámara R, Vázquez L, López J, Giménez E, Navarro D.Cytomegalovirus infection management in allogeneic stem cell transplant recipients: a national survey in Spain.Journal of clinical microbiology.2015:2741-4.
6. Razonable RR. Antiviral drugs for viruses other than human immunodeficiency virus. Mayo Clinic Proceedings, 2011. Elsevier: 1009-26.
7. Vescovi A, Gritti A, Cossu G, Galli R.Neural stem cells: plasticity and their transdifferentiation potential.Cells Tissues Organs.2002:64-76.
8. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, et al.Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells.science.1999:143-7.
9. Pera MF, Reubinoff B, Trounson A.Human embryonic stem cells.Journal of cell science.2000:5-10.
10. Barker N, Van Es JH, Kuipers J, Kujala P, Van Den Born M, Cozijnsen M, et al.Identification of stem cells in small intestine and colon by marker gene Lgr5.Nature.2007:1003-7.
11. Garcia SM, Tamaki S, Lee S, Wong A, Jose A, Dreux J, et al.High-yield purification, preservation, and serial transplantation of human satellite cells.Stem Cell Reports.2018:1160-74.
12. Avçılar H, Saraymen B, Özturan OÖ, Köker MY.Embryonic Stem Cells and Induced Pluripotent Stem Cells.Asthma Allergy Immunology.2018:1-10.
13. Terstappen L, Huang S, Safford M, Lansdorp PM, Loken MR.Sequential generations of hematopoietic colonies derived from single nonlineage-committed CD34+ CD38-progenitor cells.1991.
14. Huang X, Cho S, Spangrude GJ.Hematopoietic stem cells: generation and self-renewal.Cell Death & Differentiation.2007:1851-9.
15. Kaushansky K.Lineage-specific hematopoietic growth factors.New England Journal of Medicine.2006:2034-45.
16. Negrin RS.Hematopoietic support after hematopoietic cell transplantation.UpToDate; May.2020.

17. Morton J, Hutchins C, Durrant S. Granulocyte–colony-stimulating factor (G-CSF)–primed allogeneic bone marrow: significantly less graft-versus-host disease and comparable engraftment to G-CSF–mobilized peripheral blood stem cells. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2001;3186-91.
18. McCredie KB, Hersh EM, Freireich EJ. Cells capable of colony formation in the peripheral blood of man. *Science*. 1971;293-4.
19. De Fabritiis P, Iori AP, Mengarelli A, Gozzer M, Ferrazza G, De Propriis MS, et al. CD34+ cell mobilization for allogeneic progenitor cell transplantation: efficacy of a short course of G–CSF. *Transfusion*. 2001;190-5.
20. Ameen RM, Alshemmari SH, Alqallaf D. Factors associated with successful mobilization of progenitor hematopoietic stem cells among patients with lymphoid malignancies. *Clinical Lymphoma and Myeloma*. 2008;106-10.
21. Rocha V, Wagner Jr JE, Sobocinski KA, Klein JP, Zhang M-J, Horowitz MM, et al. Graft-versus-host disease in children who have received a cord-blood or bone marrow transplant from an HLA-identical sibling. *New England Journal of Medicine*. 2000;1846-54.
22. Majhail NS, Farnia SH, Carpenter PA, Champlin RE, Crawford S, Marks DI, et al. Indications for autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation: guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2015;1863-9.
23. Thomas ED, Lochte HL, Cannon JH, Sahler OD, Ferrebee JW. Supralethal whole body irradiation and isologous marrow transplantation in man. *The Journal of clinical investigation*. 1959;1709-16.
24. Khaddour K, Hana CK, Mewawalla P. Hematopoietic stem cell transplantation. 2019.
25. Hows J, Bradley B, Gore S, Downie T, Howard M, Gluckman E. Prospective evaluation of unrelated donor bone marrow transplantation. The International Marrow Unrelated Search and Transplant (IMUST) Study. *Bone marrow transplantation*. 1993;371-80.
26. Little AM, Green A, Harvey J, Hemmatpour S, Latham K, Marsh S, et al. BSHI Guideline: HLA matching and donor selection for haematopoietic progenitor cell transplantation. *International journal of immunogenetics*. 2016;263-86.
27. CLINE MJ, GOLDE DW, BILLING RJ, GROOPMAN JE, ZIGHELBOIM J, GALE RP. Acute leukemia: Biology and treatment. *Annals of Internal Medicine*. 1979;758-73.
28. Sun Y, Xu L, Zhang X, Liu D, Chen H, Wang Y, et al. A retrospective comparison of BU-fludarabine and BU–CY regimens in elderly patients or in patients with comorbidities who received unmanipulated haploidentical hematopoietic SCT. *Bone marrow transplantation*. 2015;601-3.
29. Sorror ML, Storer BE, Maloney DG, Sandmaier BM, Martin PJ, Storb R. Outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation with nonmyeloablative or myeloablative conditioning regimens for treatment of lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2008;123:446-52.
30. Jethava Y, Sica S, Savani B, Socola F, Jagasia M, Mohty M, et al. Conditioning regimens for allogeneic hematopoietic stem cell transplants in acute myeloid leukemia. *Bone marrow transplantation*. 2017;38:1511-1504.
31. Santos GW, Tutschka PJ, Brookmeyer R, Saral R, Beschorner WE, Bias WB, et al. Marrow transplantation for acute nonlymphocytic leukemia after treatment

- with busulfan and cyclophosphamide. *New England Journal of Medicine*.1983;87:1353-1347.
32. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, Giralt S, Lazarus H, Ho V, et al. Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biology of blood and marrow transplantation*.2009;112:1633-1628.
 33. Rezvani AR, Storer B, Maris M, Sorrow ML, Agura E, Maziarz RT, et al. Nonmyeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation in relapsed, refractory, and transformed indolent non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of clinical oncology*.2008;88:217-211.
 34. Oran B, Giralt S, Saliba R, Hosing C, Popat U, Khouri I, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of high-risk acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome using reduced-intensity conditioning with fludarabine and melphalan. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*.2007;16:462-454.
 35. Champlin R. Harnessing graft-versus-malignancy: non-myeloablative preparative regimens for allogeneic haematopoietic transplantation, as evolving strategy for adoptive immunotherapy. *Br J Haematol*.2000;65:29-18.
 36. Uhlin M, Stikvoort A, Sundin M, Mattsson J, Remberger M. Prophylaxis for Herpes Simplex Virus Reactivation in Patients after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation; Effects and Clinical Outcome. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*.2016;81:180-179.
 37. Blume KG, Amylon MD. The evaluation and counseling of candidates for hematopoietic cell transplantation. *Thomas' hematopoietic cell transplantation: Wiley-Blackwell*; 2009;311:460-443.
 38. Niederwieser D, Gentilini C, Hegenbart U, Lange T, Moosmann P, Pönisch W, et al. Transmission of donor illness by stem cell transplantation: should screening be different in older donors? *Bone marrow transplantation*.2004;61:657-653.
 39. Vasiliu IM, Petri MA, Baer AN. Therapy with granulocyte colony-stimulating factor in systemic lupus erythematosus may be associated with severe flares. *The Journal of rheumatology*.2006;78:1880-1878.
 40. Chen S-H, Wang T-F, Yang K-L. Hematopoietic stem cell donation. *International journal of hematology*.2013;69:455-446.
 41. Afessa B, Peters SG. Major complications following hematopoietic stem cell transplantation. *Seminars in respiratory and critical care medicine*, 2006;74; 309-297.
 42. Olsson R, Remberger M, Schaffer M, Berggren D, Svahn B, Mattsson J, et al. Graft failure in the modern era of allogeneic hematopoietic SCT. *Bone marrow transplantation*.2013;111:543-537.
 43. Provan D, Singer CR, Baglin T, Dokal I. *Oxford handbook of clinical haematology*.ed. Place: Oxford University 2008;16-11.
 44. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biology of blood and marrow transplantation*.2005;90:956-945.
 45. GOLDMAN JM, GALE RP, HOROWITZ MM, BIGGS JC, CHAMPLIN RE, GLUCKMAN E, et al. Bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia in chronic phase: increased risk for relapse associated with T-cell depletion. *Annals of internal medicine*.1988;7:814-806.
 46. Przepiorka D, Smith TL, Folloder J, Khouri I, Ueno NT, Mehra R, et al. Risk factors for acute graft-versus-host disease after allogeneic blood stem cell

- transplantation. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*.1999;118:1470-1465.
47. Shulman HM, Sharma P, Amos D, Fenster LF, McDonald GB. A coded histologic study of hepatic graft-versus-host disease after human bone marrow transplantation. *Hepatology*.1988;463-70.
 48. Rowlings PA, Przepiorka D, Klein JP, Gale RP, Passweg JR, Jean Henslee-Downey P, et al. IBMTR Severity Index for grading acute graft-versus-host disease: retrospective comparison with Glucksberg grade. *British journal of haematology*.1997;855-64.
 49. Bhushan V, Collins Jr RH. Chronic graft-vs-host disease. *Jama*.2003;2599-603.
 50. Arai S, Lee LA, Vogelsang GB. A systematic approach to hepatic complications in hematopoietic stem cell transplantation. *Journal of hematotherapy & stem cell research*.2002;215-29.
 51. Ho V, Revta C, Richardson P. Hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation: update on defibrotide and other current investigational therapies. *Bone marrow transplantation*.2008;229-37.
 52. Echart CL, Graziadio B, Somaini S, Ferro LI, Richardson PG, Fareed J, et al. The fibrinolytic mechanism of defibrotide: effect of defibrotide on plasmin activity. *Blood coagulation & fibrinolysis*.2009;627-34.
 53. Choi M, Sun CL, Kurian S, Carter A, Francisco L, Forman SJ, et al. Incidence and predictors of delayed chronic kidney disease in long-term survivors of hematopoietic cell transplantation. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*.2008;1580-7.
 54. Oliveira GH, Al-Kindi SG, Guha A, Dey AK, Rhea IB, deLima MJ. Cardiovascular risk assessment and management of patients undergoing hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*.2021;544-51.
 55. Scott Baker K, Ness KK, Steinberger J, Carter A, Francisco L, Burns LJ, et al. Diabetes, hypertension, and cardiovascular events in survivors of hematopoietic cell transplantation: a report from the bone marrow transplantation survivor study. *Blood*.2007;1765-72.
 56. Mertens A, Ramsay N, Kouris S, Neglia J. Patterns of gonadal dysfunction following bone marrow transplantation. *Bone marrow transplantation*.1998;345-50.
 57. Wallace WHB, Anderson RA, Irvine DS. Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered? *The lancet oncology*.2005;209-18.
 58. Sonis ST, Oster G, Fuchs H, Bellm L, Bradford WZ, Edelsberg J, et al. Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem-cell transplantation. *Journal of clinical oncology*.2001;2201-5.
 59. Inamoto Y, Valdés-Sanz N, Ogawa Y, Alves M, Berchicci L, Galvin J, et al. Ocular graft-versus-host disease after hematopoietic cell transplantation: Expert review from the Late Effects and Quality of Life Working Committee of the CIBMTR and Transplant Complications Working Party of the EBMT. *Bone marrow transplantation*.2019;662-73.
 60. Metan G, Pala Ç, Kaynar L, Cevahir F, Alp E. A nightmare for haematology clinics: extensively drug-resistant (XDR) *Acinetobacter baumannii*. *Infez Med*.2014;277-82.
 61. Robenshtok E, Gafter-Gvili A, Goldberg E, Weinberger M, Yeshurun M, Leibovici L, et al. Antifungal prophylaxis in cancer patients after chemotherapy or hematopoietic stem-cell transplantation: systematic review and meta-

- analysis.Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews [Internet].2007.
62. Sinzger C, Digel M, Jahn G.Cytomegalovirus cell tropism.Human cytomegalovirus.2008:63-83.
 63. Mocarski Jr E.Cytomegaloviruses and their replication.Fields virology.2000.
 64. Crumpacker CS.Cytomegalovirus.Mandell, Douglas and Dennett's, Principles and Practice of Infectious Disease.2000.
 65. Hodinka RL.Human cytomegalovirus.Manual of clinical microbiology.2015:1718-37.
 66. Kondo K, Kaneshima H, Mocarski ES.Human cytomegalovirus latent infection of granulocyte-macrophage progenitors.Proceedings of the National Academy of Sciences.1994:11879-11837.
 67. Krech U.Complement-fixing antibodies against cytomegalovirus in different parts of the world.Bulletin of the World Health Organization.1973:103.
 68. Britt WJ.Cytomegalovirus.Virology.1996.
 69. Cho S-Y, Lee D-G, Kim H-J.Cytomegalovirus infections after hematopoietic stem cell transplantation: current status and future immunotherapy.International journal of molecular sciences.2019:2666.
 70. Boppana SB, Fowler KB, Britt WJ, Stagno S, Pass RF.Symptomatic congenital cytomegalovirus infection in infants born to mothers with preexisting immunity to cytomegalovirus.Pediatrics.1999:55-60.
 71. Sia IG, Patel R.New strategies for prevention and therapy of cytomegalovirus infection and disease in solid-organ transplant recipients.Clinical microbiology reviews.2000:83-121.
 72. Van der Bij W, Schirm J, Torensma R, Van Son W, Tegzess AM, The T.Comparison between viremia and antigenemia for detection of cytomegalovirus in blood.Journal of clinical microbiology.1988;276:2535-25311.
 73. Mercorelli B, Sinigalia E, Loregian A, Palù G.Human cytomegalovirus DNA replication: antiviral targets and drugs.Reviews in medical virology.2008:177-210.
 74. Stern L, Withers B, Avdic S, Gottlieb D, Abendroth A, Blyth E, et al.Human cytomegalovirus latency and reactivation in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients.Frontiers in microbiology.2019:1186.
 75. Özdemir E, St. John LS, Gillespie G, Rowland-Jones S, Champlin RE, Molldrem JJ, et al.Cytomegalovirus reactivation following allogeneic stem cell transplantation is associated with the presence of dysfunctional antigen-specific CD8+ T cells.Blood, The Journal of the American Society of Hematology.2002:3690-7.
 76. Torres HA, Kontoyiannis DP, Bodey GP, Adachi JA, Luna MA, Tarrand JJ, et al.Gastrointestinal cytomegalovirus disease in patients with cancer: a two decade experience in a tertiary care cancer center.European Journal of Cancer.2005:2268-79.
 77. Wolf DG, Lurain NS, Zuckerman T, Hoffman R, Satinger J, Honigman A, et al.Emergence of late cytomegalovirus central nervous system disease in hematopoietic stem cell transplant recipients.Blood, The Journal of the American Society of Hematology.2003:463-5.
 78. Ljungman P, Griffiths P, Paya C.Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients.Clinical infectious diseases.2002;95:1099-1095.
 79. Yakushiji K, Gondo H, Kamezaki K, Shigematsu K, Hayashi S, Kuroiwa M, et al.Monitoring of cytomegalovirus reactivation after allogeneic stem cell

- transplantation: comparison of an antigenemia assay and quantitative real-time polymerase chain reaction. *Bone marrow transplantation*.2002;86:606-599.
80. Ljungman P, Deliliers GL, Platzbecker U, Matthes-Martin S, Bacigalupo A, Einsele H, et al. Cidofovir for cytomegalovirus infection and disease in allogeneic stem cell transplant recipients. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*.2001;71:392-388.

