

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**KEMİK İLİĞİ TRANSPLANTASYONU
YAPILAN HASTALARDA CMV
ENFEKSİYONUNUN SIKLIĞI, KLİNİĞİ,
RİSK FAKTÖRLERİ, TEDAVİSİ VE
İZLEMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Lale GÖKPINAR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İZMİR 2019

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**KEMİK İLİĞİ TRANSPLANTASYONU
YAPILAN HASTALARDA CMV
ENFEKSİYONUNUN SIKLIĞI, KLİNİĞİ,
RİSK FAKTÖRLERİ, TEDAVİSİ VE
İZLEMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Lale GÖKPINAR

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. HALE ÖREN

İZMİR 2019

TEŞEKKÜR

Başta bu tezin hazırlanmasında ve uzmanlık eğitimim boyunca bana her konuda yardımcı olan tez hocam Prof. Dr. Hale Ören'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi ve deneyimini esirgemeyen değerli hocam Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Murat DUMAN'a,

İlminden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek edindiğim, yanında çalışmaktan onur duyduğum tüm hocalarıma,

Tez çalışmamın istatistiksel analiz kısmında yardımlarını esirgemeyen Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı'ndan sayın meslektaşım Dr. Ahmet Naci Emecen'e,

Eğitimime katkıda bulunan, birlikte çalışmaktan keyif aldığım uzmanlarıma,

Uyum içinde çalıştığımız tüm hemşire ve personellerimize,

Daima desteğini hissettiğim en iyi dostum, meslektaşım ve yol arkadaşım Gökberk Ural Gökpınar'a,

Zorlu asistanlık sürecinde kazandığım arkadaştan öte kardeş olabildiklerime,

Hayatımın her aşamasında yanımda olan aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Lale Gökpınar

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
TABLO LİSTESİ.....	iv
KISALTMALAR.....	v
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 KÖK HÜCRE VE HEMATOPOEZ	3
2.2 KÖK HÜCRE NAKLİNİN TARİHÇESİ.....	4
2.3 KÖK HÜCRE NAKLİNİN TANIMI VE TİPLERİ.....	5
2.4 HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİNİN AMACI.....	6
2.5 HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ UYGULANAN HASTALIKLAR	6
2.6 KÖK HÜCRE NAKLİNE ALINACAK HASTALARIN TARANMASI	8
2.7 HAZIRLAMA REJİMLERİ	10
2.7.1 Miyeloablatif Hazırlama Rejimleri	10
2.7.1.1 Total Vücut Işınlaması.....	10
2.7.1.2 Yüksek Doz Kemoterapi Temelli Kombinasyonlar	11
2.7.2 İndirgenmiş Yoğunlukta Hazırlama Rejimleri	12
2.7.3 Non-Miyeloablatif Hazırlama Rejimleri	12
2.8 HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASINDA GÖRÜLEN KOMPLİKASYONLAR	13
2.8.1 Graft Versus Host Hastalığı.....	13
2.8.1.1 Akut Graft Versus Host Hastalığı.....	13
2.8.1.2 Kronik Graft Versus Host Hastalığı	15

2.8.2 Hemorajik Sistit	16
2.8.3 Venookluzif Hastalık.....	16
2.8.4 Kapiller Kaçış Sendromu	17
2.8.5 Engrafman Sendromu.....	17
2.8.6 Hematopoetik Kök Hücre Nakli İlişkili Trombotik Mikroanjiopati.....	18
2.8.10 Enfeksiyonlar	19
2.8.11.1 Bakteriyel Enfeksiyonlar.....	20
2.8.11.2 Fungal Enfeksiyonlar	21
2.8.11.3 Viral Enfeksiyonlar.....	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA.....	35
6. SONUÇLAR.....	39
7. KAYNAKÇA	41
EKLER.....	49
Ek 1: Etik Kurul Onayı.....	49
Ek 2: Olgu Rapor / Veri Kayıt Formu Örneği	50

TABLO LİSTESİ

Tablo 1 Akut ve kronik graft versus host hastalığının ayırt edilmesi.....	13
Tablo 2 Akut graft versus host hastalığının evrelendirilmesi.....	14
Tablo 3 Akut graft versus host hastalığının genel derecelendirmesi.....	15
Tablo 4 Engrafman sendromu tanısında kullanılan kriterler.....	18
Tablo 5 Hastaların engrafman türü ve süreleri.....	28
Tablo 6 CMV pozitif saptananların dağılımı.....	30
Tablo 7 CMV gelişimi ile olası risk faktörlerinin ilişkisi.....	32
Tablo 8 KHN yapılan hastalarda görülen komplikasyonların dağılımı ve CMV birlikteliği.....	33

KISALTMALAR

HKHN: Hematopoetik kök hücre nakli

CMV: Sitomegalovirüs

ALS: Mutlak lenfosit sayısı

DNA: Deoksiribonükleik asit

PZR: Polimeraz zincir reaksiyonu

mRNA: Mesajcı ribonükleik asit

HKH: Hematopoetik kök hücre

IL-6: İnterlökin 6

KİT: Kemik iliği transplantasyonu

GVHH: Graft versus host hastalığı

IVIG: İntravenöz immunglobulin

AML: Akut miyeloid lösemi

TVI: Total vücut ışınlaması

EBMT: Avrupa Kan ve Kemik İliği Transplantasyon Topluluğu

KHN: Kök hücre nakli

HLA: İnsan lökosit antijen sistemi

GVH: Graft versus host

ALL: Akut lenfoid lösemi

GVL: Graft versus lösemi

MDS: Miyelodisplastik sendrom

JMML: Juvenil miyelomonositik lösemi

MHC: Majör histokompatibilite sistemi

EBV: Epstein Barr virüsü

HIV: İnsan immun yetmezlik virüsü

MA: Miyeloablatif

GY: Gray

BU: Busulfan

CY: Siklofosfamid

VOH: Veno-okluzif hastalık

MEL: Melfalan

VP: Etoposid

FLU: Fludurabin
TT: Tiotepa
CLO: Klofarabin
NMA: Nonmiyeloablatif
IDSA: Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği
BOS: Beyin omurilik sıvısı



KEMİK İLİĞİ TRANSPLANTASYONU YAPILAN HASTALARDA CMV ENFEKSİYONUNUN SIKLIĞI, KLİNİĞİ, RİSK FAKTÖRLERİ, TEDAVİSİ VE İZLEMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Lale GÖKPINAR

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı

ÖZET

Giriş: Kemik iliği transplantasyonu (KİT) sonrası morbidite ve mortaliteyi etkileyen en önemli faktörlerden biri enfeksiyonlardır. KİT yapılan hastalarda enfeksiyöz komplikasyonlar çoğunlukla bakteriyel etkenlerle gelişse de sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu viral enfeksiyonlar arasında görülme sıklığı açısından ilk sırada yer alır. CMV bu hastalarda pnömoni, gastroenterit, ensefalit, hepatit, retinit, pansitopeni gibi ek patolojilere yol açarak ağır morbidite ve mortaliteye neden olur.

Amaç: Bu çalışmada KİT merkezimize yatmış pediatrik hastalarda CMV enfeksiyonunun sıklığı, klinik bulguları, risk faktörleri, tedavisi ve izleminin değerlendirilerek, daha sonra KİT merkezimizde izlenecek hastaların takip ve tedavisinin iyileştirilmesi hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2008- Şubat 2018 tarihleri arasında KİT yapılan hastaların izlem dosyaları geriye yönelik incelenerek değerlendirildi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, habis/selim hastalık grubu, KİT türü, hazırlama rejimi, engrafman süreleri, uygulanan profilaksiler, alıcı- vericinin nakil öncesi CMV serolojisi, CMV tanı yöntemi, nakil sonrası CMV seroloji durumu, CMV'nin hangi gün pozitifleştiği, CMV tedavisi, KİT komplikasyonları, KİT sonrası yaşam süreleri ve ölüm nedenleri değerlendirildi. İstatistiksel analizler için SPSS 24.0 programı kullanıldı.

Bulgular: Merkezimizde KİT yapılan 70 hastanın birine 2 kez nakil yapılmıştı. Hastaların 20'si (%28,6) kız, 50'si (%71,4) erkek, ortalanca KİT yaşı 11,1 yaş (8 ay-17 yaş) idi. Tanıların 60'ı (%85,7) habis, 10'u (%14,3) selimdi. Habis hastalık grubunun 31'i (%51,6) ALL, 9'u (%15) AML, 13'ü (%21,6) solid tümörler, 7'si (%11,6) lenfomaydı. Selim hastalık grubunun 3'ü (%30) primer immun yetmezlik, 7'si (%70) kemik iliği yetmezlikleriydi. Nakillerin 16'sı (%22,8) otolog, 54 'ü (%77,2) allojenik olup, allojenik nakillerin tamamı HLA uyumlu akraba donörlerdi. Kök hücre kaynağı 50'sinde (%71,4) kemik iliği, 20'sinde (%28,6) periferik kandı. Hazırlama rejimleri

hepsinde miyeloablatifti; hastaların 28'ine (%40) total vücut ışınlaması (TVI) uygulanmıştı. En sık kullanılan rejim %35,7 ile TVI-VP idi, ikinci sırada %12,8 ile BU-VP-MEL, üçüncü sırada %11,4 ile BU-CY-MEL rejimi kullanılmıştı. Engrafman süreleri değerlendirildiğinde nötrofil engrafmanı ortalama $17,3 \pm 4,3$ gün; trombosit engrafmanı ortalama $23,7 \pm 12,9$ gün; mutlak lenfosit sayısı (ALS) 100 μ l olduğu ortalama gün $10,2 \pm 3,5$ gün; ALS 500 μ l olduğu ortalama gün $27,4 \pm 21,2$ gün idi. Hastaların 30'unda (%42,8) CMV enfeksiyonu, 2'sinde (%2,8) CMV hastalığı (pnömoni ve hepatit) saptandı. CMV laboratuvar tanı yöntemi olarak 8'inde (%11,4) pp65 antijenemisi, 19'unda (%27,1) PZR, 43'ünde (%61,4) pp65 ve PZR kullanılmıştı. PZR ve pp65 antijenemi sonuçlarının birbiri ile uyumu değerlendirildiğinde testler arasında belirgin uyum bulunmadı. KİT sonrası CMV saptandığında hastaların 14'ü (%43,8) 0-30. gün, 13'ü (%40) 30-100.gün, 5'i (%15,6) >100. günde idi. Hastaların 30'una (%93,8) preemtif tedavi, 2'sine (%6,2) tedavi uygulanmıştı; 14'ü (%42,4) gansiklovir, 7'si (%21,2) valgansiklovir, 10'u (%30,3) gansiklovir-İVİG, 2'si (%6,1) valgansiklovir-IVIG tedavileri almıştı. İkinci CMV reaktivasyonu gelişen 6 hastanın 5'ine gansiklovir ve 1'ine valgansiklovir tedavisi verilmişti; enfeksiyon gelişimi açısından değerlendirildiğinde, verilen tedavi açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. İkinci CMV reaktivasyonu zamanı ortalama $111,1 \pm 48,4$ gündü. CMV pozitif olan ve olmayan hastalar arasında cinsiyet, yaş, engrafman süreleri, fungal enfeksiyon ve alıcı-verici CMV İgG serolojisi açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu. Hazırlama rejiminde TVI uygulanması, kök hücre kaynağı olarak kemik iliği kullanılması, allojenik nakil yapılması, graft-versus-host hastalığı bulunması CMV enfeksiyonu gelişimi açısından risk faktörleri olarak bulundu. Hastalarda CMV ilişkili mortalite saptanmadı; CMV pozitif ve negatif olan hastaların KİT sonrası ilk 100 günlük ve 2 yıllık sağ kalım oranları benzerdi.

Sonuç: CMV enfeksiyonu KİT yapılan hastalarda ilk 100 günde sık görülmektedir. Özellikle TVI ile birlikte miyeloablatif tedavi uygulanan, allojenik KİT yapılan, kök hücre kaynağı olarak kemik iliği kullanılan ve graft-versus-host hastalığı gelişen hastalarda risk artmaktadır. Erken tanı ve etkin tedavi ile morbidite ve mortalite azalmaktadır, bu nedenle hastaların izlemi iyi yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: kemik iliği transplantasyonu, sitomegalovirus enfeksiyonu

EVALUATION OF FREQUENCY, CLINIC, RISK FACTORS, TREATMENT AND MONITORING OF CMV INFECTION IN PATIENTS WITH BONE MARROW TRANSPLANTATION

Lale GÖKPINAR, MD

Dokuz Eylül University Faculty of Medicine Department of Pediatrics

ABSTRACT

Background: Infection is one of the most important factors affecting morbidity and mortality after bone marrow transplantation (BMT). Although infectious complications are mostly caused by bacterial agents in patients undergoing BMT, cytomegalovirus (CMV) infection is the most common viral infection. CMV leads to additional pathologies such as pneumonia, gastroenteritis, encephalitis, hepatitis, retinitis, pancytopenia and causes severe morbidity and mortality in these patients.

Aim: The aim of this study was to evaluate the frequency, clinical findings, risk factors, treatment and follow-up of CMV infection in pediatric patients hospitalized in our BMT center and to improve the follow-up and treatment of the patients to be followed up in our BMT center.

Materials and Methods: The follow-up files of patients who underwent BMT between January 2008 and February 2018 were evaluated retrospectively. Age, gender, malignant / benign disease group, type of BMT, preparation regimen, engraftment times, prophylaxis applied, pre-transplant CMV serology of the donor, CMV diagnostic method, CMV serology status after transplantation, day of CMV positivity, CMV treatment complications of BMT, survival after BMT and causes of death were evaluated. SPSS 24.0 program was used for statistical analysis

Results: One of the 70 patients who underwent BMT in our center had been transplanted twice. Twenty (28.6%) of the patients were female, 50 (71.4%) were male, and the median age of BMT was 11.1 years (8 months-17 years). Sixty (85.7%) of the diagnoses were malignant and 10 (14.3%) were benign. Twenty one (51.6%) patients were ALL, 9 (15%) were AML, 13 (21.6%) were solid tumors and 7 (11.6%) were lymphoma. In the benign disease group, 3 (30%) were primary immunodeficiencies and 7 (70%) were bone marrow deficiencies. Sixteen (22.8%) of

the transplants were autologous and 54 (77.2%) were allogeneic transplantations. All of the allogeneic transplants were HLA compatible donors. Stem cell source was bone marrow in 50 (71.4%) and peripheral blood in 20 (28.6%). The preparation regimens were all myeloablative; total body irradiation was applied to 28 (40%) patients. The most commonly used regimen was TVI-VP (35.7%), BU-VP-MEL (12.8%) and BU-CY-MEL (11.4%). The mean neutrophil engraftment day was 17.3 ± 4.3 ; mean platelet engraftment day was 23.7 ± 12.9 ; mean absolute lymphocyte count time of (ALC) 100 μ l was 10.2 ± 3.5 days; mean time of ALC 500 μ l was 27.4 ± 21.2 days. CMV infection was detected in 30 (42.8%) patients and CMV disease (pneumonia and hepatitis) in 2 (2.8%) patients. CMV diagnosis was based on pp65 antigenemia in 8 (11.4%), PCR in 19 (27.1%), pp65 and PCR in 43 (61.4%). There was no significant correlation between PCR and pp65 antigenemia results. When posttransplant CMV was detected, 14 (43.8%) of the patients were at day 0-30, 13 (40%) at day 30-100, 5 (15.6%) > at day 100. Thirty patients (93.8%) were treated with preemptive treatment and 2 patients (6.2%) were treated with treatment dosage. Fourteen patients (42.4%) received ganciclovir, 7 (21.2%) valganciclovir, 10 (30.3%) ganciclovir-IVIG, and 2 (6.1%) valganciclovir-IVIG treatments. Five of the patients were treated with ganciclovir and 1 of the patients was treated with valganciclovir who developed second CMV reactivation; there was no statistically significant difference in development of infection groups between the different treatment. The mean second CMV reactivation time was 111.1 ± 48.4 days. There was no statistically significant difference between CMV positive and CMV negative patients in terms of gender, age, engraftment times, fungal infection and recipient-donor CMV Ig G serology. TVI administration, using bone marrow as stem cell source, performing allogeneic transplantation, and development of graft-versus-host disease were found to be risk factors for CMV infection. CMV-related mortality was not detected in any of the patients; CMV positive and negative patients had similar survival rates for the first 100 days and 2 years after BMT.

Conclusions: CMV infection is common in the first 100 days in patients who had BMT. The risk increases especially in patients who received myeloablative therapy with TVI, underwent allogeneic BMT, used bone marrow as a stem cell source and

developed graft-versus-host disease. Early diagnosis and effective treatment reduces morbidity and mortality, so the follow-up of the patients should be done carefully.

Key words: Bone marrow transplantation, cytomegalovirus infection



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN), konjenital veya akkiz gelişen birçok hastalığın tedavisinde kullanılan bilim dünyasının devrim niteliğindeki keşiflerinden biridir (1). Kök hücre kaynağı en geleneksel olarak kemik iliği, periferik kan ya da kordon kanından alınır ve ardından alıcıya nakledilir. Günümüzde HKHN lösemi, lenfoma, bazı solid tümörler gibi habis hastalıkların yanı sıra kemik iliği yetmezlikleri, hemoglobinopatiler, primer immün yetmezlikler, metabolik hastalıkları da içeren çok sayıda hastalıkta başarılı bir şekilde uygulanabilmektedir. HKHN ile birlikte bu hastalıkların kontrolü ve kür sağlama başarısı yakalanmıştır (2).

Gelişen tanı ve tedavi yöntemlerine rağmen HKHN sonrası görülen morbidite ve mortaliteyi etkileyen en önemli nedenlerden biri enfeksiyonlardır (3). Enfeksiyon riski nakil türü, hazırlık rejimi, posttransplant tedavinin türü, alıcı-verici arasındaki HLA uyumu, HKHN öncesi kullanılan antimikrobiyal ajanların türü, hastalığın tipi ve evresi, engrafman süresi, transplantasyon sonrası geçen süre ve graft versus host hastalığı (GVHH) gibi nakil sonrası komplikasyonların oluşup oluşmadığına göre değişir (4). Enfeksiyöz komplikasyonların başında bakteriyel etkenler görülse de sitomegalovirüs (CMV), HKHN sonrası en sık karşılaşılan viral enfeksiyondur (5). HKHN yapılacak hastalarda nakil öncesi ve sonrasında pnömoni, gastroenterit, ensefalit, hepatit, retinit, pansitopeni gibi ek hastalıklara neden olarak ağır morbidite ve mortaliteye neden olur. CMV enfeksiyonu, plazma veya tam kandan DNA PZR, pp65 proteini veya mRNA nükleik asit sekansı bazlı amplifikasyon ile CMV'nin saptanması olarak tanımlanır. CMV'nin uygun yöntemle pozitif saptanması ile birlikte CMV son organ tutulumu ile uyumlu semptom ve bulguların olması CMV hastalığı olarak tanımlanmaktadır (6). CMV hastalığının tanısı için uyumlu klinik belirtilerin ve kanda CMV varlığının gösterilmesi yeterli olmayıp, tutulan dokuda viroloji veya histopatolojik olarak uygun bir yöntem kullanılarak CMV varlığının gösterilmesi gerekmektedir (7).

CMV enfeksiyonunun tanısı için geliştirilen teknikler (pp65 proteinemi ve DNA PZR) ile enfeksiyonun CMV hastalığı gelişmeden önce tedavi edilmesini mümkün kılmıştır (8). CMV tanı yöntemleri karşılaştırıldığında sensitivite ve spesifitelerinde belirgin farklılıklar vardır. Bunlar arasında en sensitif ve spesifik olan

yöntem PZR'dır (9). Ancak DNA PZR yöntemi birkaç farklı varyasyonda kullanıldığı, test performansı ve materyalindeki farklılıklar nedeni ile viral yük eşiklerinin belirlenmesini zorlaştırdığı bildirilmiştir (10). CMV enfeksiyonu tedavisinde birçok ilaç kullanılmakta olup profilaksi ve preemtif tedavide ilk tercih olarak gansiklovir kullanılmaktadır (11). Tedavi ajanlarının etkileri ve yan etkileri açısından birçok farklılık olması nedeni yeni ajanlar geliştirilmektedir.

Bu çalışmada hastanemizde HKHN yapılan çocuk hastalarda CMV enfeksiyonunun sıklığı, kliniği, risk faktörleri, tedavisi ve izleminin değerlendirilerek daha sonraki hastaların takip ve tedavisinin geliştirilmesi hedeflenmiştir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 KÖK HÜCRE VE HEMATOPOEZ

Kök hücreler, henüz farklılaşmamış hücreler olup, kendi kendini yenileme yeteneğine sahiptirler, kaynaklandıkları dokuların özelleşmiş hücrelerine farklılaşabildikleri gibi özel biyolojik sinyallerle fenotipik olarak prekürsörden farklı özel hücreye farklılaşabilirler. Kök hücrelerin üç temel özelliği; kendini yenileme, farklılaşabilme ve özelleşmemiş hücreler olmalarıdır. Farklılaşma kapasitelerine göre kök hücreler totipotent, pluripotent ve multipotent olmak üzere üç sınıf altında toplanır (12). Totipotent kök hücreler embriyo, embriyo sonrası bütün dokuları, embriyo dışı plasenta ve amniotik membran gibi yapıları oluşturan sınırsız çoğalma yeteneğine sahip kök hücrelerdir. Pluripotent kök hücreler de ektoderm, endoderm ve mezoderm karakterli tüm germ hücrelerine dönüşerek bütün organ ve dokuları oluşturan sınırsız çoğalma yeteneğine sahip hücrelerdir. Multipotent kök hücreler ise tek bir germ tabakasında farklılaşmaya programlanmış ve embriyonik gelişimin ilerleyen aşamalarındaki kendini yenileme özelliğine sahip erişkin kök hücreleri oluştururlar.

Hematopoetik kök hücre (HKH) kemik iliği ve periferik kandan elde edilebilen, kendini yenileme ve farklılaşarak olgun tüm kan hücrelerini (miyeloid hücreler, eritrositler, lenfositler) oluşturma yeteneğine sahip pluripotent kök hücrelerdir. Bu süreçte HKH'leri granulosit koloni stimüle edici faktör, IL-6, Notch ligandı jagged 1 gibi çeşitli faktörler tetikleyebilir. HKH'lerin en önemli belirteçlerinden birisi CD34'dür, bu CD34+ hücreler CD insan kemik iliği hücrelerinin %0,5-5'inde eksprese olur.

Hematopoez esnasında periferik kanda az miktarda CD34+ hücrelerin bulunması, HKH'lerin kemik iliği ile diğer organlar arasında sürekli bir hareketini akla getirir. Kemoterapiden sonra kemik iliğinin tekrar yapılanması ve büyüme faktörlerinin uygulanması CD34+ hücrelerin periferik kan içerisine mobilizasyonunu kolaylaştırır. Kemik iliği ve mobilizasyondan sonra periferik kanda bulunan CD34+ hücrelerde transkripsiyon faktörlerinin tanımlanması, CD34+ hücrelerin kendi kendilerini yenileme, farklılaşma, mobilizasyon ve migrasyon özelliklerini de ortaya çıkarır (13).

HKH'ler kemoterapi ve/veya radyoterapi ile miyeloablasyon sağlanan hastalara verildiğinde adezyon molekülleri sayesinde kemik iliğinde yerleşir ve yeni kan hücrelerini oluşturur, yani engraftman özelliği gösterir. Allojenik kemik iliği transplantasyonu (KİT) ile lösemiler, kemik iliği yetmezlikleri, prelösemik sendromlar tedavi edilirken, yüksek dozda kemoterapi uygulanmasına imkan sağlayacak otolog KİT ile çoğu solid tümörlerin tedavisi mümkün olmaktadır.

HKH'lerin kemik iliğinde varlığını gösteren en önemli bulgu, kemoterapi ve/veya radyoterapi ile miyeloablasyona uğratılmış kişiye verilen kemik iliğinin hematopoetik yapılandırmayı sağlamasıdır. HKH'lerin hematopoetik yapılandırmayı sağlamasının en önemli sebebi, HKH'lerin kendi kendini yenileme yeteneklerinin olması ve daha olgun hücre gruplarına farklılaşabilmesindendir (12).

2.2 KÖK HÜCRE NAKLİNİN TARİHÇESİ

Hematopoetik kök hücre ile ilgili ilk çalışmalar aslında 1920'lerde kan hücrelerinin kaynağının primer hematopoetik kök hücre olduğunun tanınmasıyla başlar. Tedavi için kemik iliğinin kullanılması ilk olarak 1939 yılında yapılmıştır fakat nakil başarılı olmamıştır. İkinci Dünya Savaşı'nda Hiroşima ve Nagazaki 'de atom bombalarına maruz kalan insanlarda kemik iliği yetmezliğine bağlı ölümler bu alandaki çalışmaların tetikleyicisi olmuştur. Bu olay total vücut ışınlaması (TVI) sonrası sağlıklı donörden nakil yapılabileceğini ve TVI'nın anormal hematopoezi baskılamak için kullanılabileceği göstermiştir (14).

HKHN merkezleri ilk olarak İngiltere, Fransa, Hollanda ve Almanya'da kurulmaya başlanmıştır (14). Avrupa Kan ve Kemik İliği Transplantasyon Topluluğu (EBMT) veri tabanına kayıtlı ilk hasta 1965 yılındadır (14). 1960'lı yıllarda insan lökosit antijen (HLA) sisteminin bulunması uyumlu başarılı nakillerin yapılmasını sağlamıştır. İlk periferik HKHN 1979 yılında Kaliforniya'da yapılmıştır (14).

Ülkemizde ilk allojenik kemik iliği nakli 1978'de Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Prof. Dr. Korkut Özerkan, ilk otolog kemik iliği nakli 1984 yılında Prof. Dr. Önder Berk ve ekibi tarafından Gülhane Askeri Tıp Akademisi'nde yapılmıştır.

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi'nde ilk allojenik nakil 2009 yılında akut miyeloid lösemili bir hastaya gerçekleştirilmiştir.

2.3 KÖK HÜCRE NAKLİNİN TANIMI VE TİPLERİ

Kök hücre nakli (KHN) kemik iliği hasar görmüş hastalarda kemik iliği fonksiyonunun yeniden yapılandırılması amacıyla kemoterapi veya radyoterapiyi takiben intravenöz (IV) kök hücre uygulanmasıdır. Kök hücre kaynağına göre iki alt tipi vardır; bunlar allojenik HKHN ve otolog HKHN'dir.

Allojenik HKHN; sağlıklı vericiden alınan hematopoetik kök hücrelerin alıcıya uygulanan hazırlık rejimi ile miyeloablative hale getirilmiş alıcıya verilmesi ve sonrasında alıcıda vericinin hematoimmünopoetik sisteminin yapılandırılmasıdır (15). Allojenik KHN için HLA doku grubu uyumlu akraba veya akraba dışı vericiden alınan hücreler uygulanmaktadır. Vericinin kemik iliğinden ya da periferik kanından toplanan kök hücreler aferez işleminden geçtikten sonra hastaya aynı gün içinde ve dondurulmadan katater yoluyla IV olarak verilir. Allojenik KHN'de HLA doku uyumu tedavide başarıyı sağlayan en önemli faktörlerdendir. HLA doku uyumu arttıkça GVHD riski ve graft rejeksiyon riski azalmaktadır (16).

Otolog KHN'de ise kök hücre kaynağı hastanın kendisidir. Otolog nakildeki amaç kemoterapi (KT) ve radyoterapiye (RT) duyarlı tümörlerde, kemik iliği aplazisine yol açabilecek kadar yüksek dozda KT ve/veya RT uygulanmasına dayanır. Miyeloablasyon ve tümör ablasyonu yapılabilen hazırlama rejiminden sonra kök hücreler hastanın kendisine tekrar verilir (17).

İki nakil tipi değerlendirildiğine genel olarak otolog HKHN'nin yan etkileri daha azdır (18). Otolog nakilde kök hücre kaynağının hastanın kendisi olması, GVHD komplikasyonunun görülmemesi ve enfeksiyon riskinin az olması avantajlarındandır. Fakat yapılacak nakil tipine karar verirken altta yatan hastalık ve uygun alıcı varlığı ön planda olmak üzere birçok faktör değerlendirilir (18).

2.4 HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİNİN AMACI

Hematopoetik kök hücre naklinin amacı, habis veya selim hematolojik hastalıklarda alıcının hematopoetik sistemini KT ve/ veya RT ile baskılayarak vericinin sağlıklı kan hücrelerini alıcıda canlandırabilmektir. Hastalığın türüne göre yenilenmesi istenen hücreler değişkenlik gösterir. Solid tümörlerde ise amaç HKN'nin verilmesi ile hastaya daha yüksek doz KT veya RT uygulayabilmek ve sağkalım süre ve oranını arttırmaktır.

2.5 HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ UYGULANAN HASTALIKLAR

HKHN lösemi, lenfoma, solid tümörler başta olmak birçok habis hastalıkta ve hemoglobinopatiler, kemik iliği yetmezlikleri, immün yetmezlikler, metabolik hastalıklar olmak üzere selim hastalıklarda kullanılmaktadır.

Akut lenfoid lösemili (ALL), çocuklukların çoğu bugün multimodal kemoterapiyle mükemmel bir kür şansına (%90) sahiptir (19). Ancak yüksek riskli ALL hastalarının veya nüks oluşan hastaların prognozu kötüdür. Bu hastalara remisyona ulaşıldıktan sonra ek tedavi yaklaşımlarının uygulanması gerekir. Allojenik HKHN graft versus lösemi (GVL) etkisi aracılığıyla ALL hastalarında lösemiye kontrol altına alan en etkili yöntemdir, fakat tedaviyle ilişkili mortalite ciddi bir sorun olarak kalmaya devam etmektedir (20). Sadece yüksek risk taşıyan veya başlangıç kemoterapiye yetersiz yanıt veren hastalar ilk remisyonda HKHN için uygundur (21). Kemik iliğinde erken nüks meydana gelen ALL hastaları geleneksel KT ile tedavi edildiklerinde prognozları kötüdür (14). Bu hastalar için ikinci remisyonda herhangi bir donör tipinden allojenik HKHN standart yaklaşımdır.

Akut miyeloid lösemili (AML) çocuklar için genel sağkalım %70-75 ve olaysız sağkalım %60-65 olarak bildirilmiştir (22). Bu iyileşmenin büyük kısmı, daha iyi destekleyici bakım, HKHN'nin birinci tam remisyonda kullanılması ve ikinci tam remisyonda kurtarmayı içeren tedavi yoğunluğunun optimizasyonundan kaynaklanmaktadır. Yüksek riskli AML olan çocuklarda birinci tam remisyonda HLA doku uyumlu akraba vericiden transplantasyon uygun bir seçenek oluşturmaktadır (23). Çocukların yaklaşık %60 'ının HLA uyumlu akraba vericisi bulunmadığından,

alternatif yaklaşımların olumlu ve olumsuz yönleri vaka bazında değerlendirilmesi gerekmektedir. Relaps AML olgularında ikinci tam remisyonda bazı vakaların HKHN'den yarar sağlayabileceği kabul edilmektedir (24).

Solid tümörlerde HKHN için standart bir endikasyon yoktur. Genellikle otolog nakil tercih edilir. Allojenik nakil yüksek riskli ve kemik iliği tutulumu olan vakalarda yapılabilir. Prospektif, randomize çalışmalarda net avantaj gösterilmiş nöroblastom (bir yaş üstünde, evre 4 veya düşük evrede yüksek risk faktörleri olan) ve yüksek risk Ewing sarkom olabilir (2). Tüm çalışmalara rağmen relaps solid tümör olgularında HKHN'nin başarısı çok düşük orandadır (25).

Miyelodisplastik sendromlar (MDS), heterojen bir klonal hastalık grubudur ve çocukluk çağındaki hematolojik malignitelerin %5'inden azını oluştururlar (26). HKHN rutin olarak ileri MDS, kemoterapi veya radyoterapiye sekonder gelişen MDS, sitogenetik anomalilerle, ağır nötropeniyle veya transfüzyon bağımlılığıyla birlikte olan refrakter sitopeni bulunan çocuklara önerilir (27).

Jüvenil miyelomonositik lösemi (JMML)'de, bazı genetik mutasyonlarda kendiliğinden klinik düzelme görülebilmesine rağmen, bu hastalığın bulunduğu çocuklarda küratif yaklaşım HKHN'dir ve hastaların önemli bir bölümünde uzun süreli sağkalım sağlamaktadır (28).

Çocukluk ve adölesan çağı lenfomalarında ilk seçenek tedavi olarak kesin bir HKHN endikasyonu belirlememiştir, fakat otolog ve allojenik HKHN tedaviye iyi yanıt vermeyen veya nüks meydana gelen hastalarda kurtarma tedavisinin bir parçası olmuştur (29).

Primer immün yetmezlik hastalıkları bağışıklık hücrelerinin gelişimi veya işlevi ile ilgili anomalilere yol açan genetik bozukluklardan kaynaklanır. Bu grupta hasarlı dizinin yerine sağlıklı allojenik vericilerden HKHN ile aktarılan hücrelerin konması küratif bir yaklaşım olarak kalmaya devam etmektedir (14).

Lizozomal depo hastalıkları ve peroksizom bozuklukları gibi metabolik hastalıklarda HKHN tedavi seçimleri arasında yer almaktadır. Bu grupta tedavi seçimi hastalık türü, başlangıç yaşı, ilerleme hızı, klinik semptom ve belirtilerin şiddetine göre

yapılır. Metabolik yeterliliğe sahip verici kökenli hücrelerin konak dokularına göçü, dağılımı ve çoğalması transplantasyonun başarısı açısından önem taşımaktadır (30).

Kalıtsal kemik iliği yetmezliği sendromları farklı klinik tablolar ve patojenik mekanizmalar ile birlikte olan hematopoez bozukluğu nedeniyle heterojen bir nadir kan hastalıkları grubudur. Bu hastalarda MDS ve akut lösemi gelişebilir, erken yaşlarda solid tümör riski de vardır. HKHN ile sadece hematopoetik bozukluk giderilebilir ve nakil sonrası ikincil malignitelerin riski artabilir (31).

Hemoglobinopatilerde naklin amacı anormal üretilen hemoglobin ya da inefektif ertiropoez oluşturan hematopetik kök hücrelerin yerine normal hematopoez yetisine sahip allojenik kök hücrelerin konması yatar. İkincil organ hasarları oluşmadan nakil yapılması başarı şansını arttırmaktadır. Uyumlu akraba içi vericisi olan allojenik nakiller talasemilerde ömür boyu tedavilerden ve olası demir birikimi komplikasyonlarından kurtarabilecek tek küratif standart tedavi yaklaşımı olarak kabul edilmektedir. Orak hücreli anemide yeni gelişen tedaviler ve destekleyici bakımlar ile erken dönemde nakil yapılması gerektiği tartışılmaktadır (32).

2.6 KÖK HÜCRE NAKLİNE ALINACAK HASTALARIN TARANMASI

Vericinin değerlendirilmesi için gereken bilgi, onam ve tıbbi öykü yer almaktadır. Allojenik vericilerin tıbbi öyküsünde olası enfeksiyon bulaşı ve enfeksiyöz olmayan hastalıklarla ilgili çok sayıda madde yer almalıdır. Enfeksiyöz taramalarda hepatitler, insan immun yetmezlik virüsü (HIV), Epstein Barr virüsü (EBV), nakil sonrası morbidite ve mortaliteye etkisi olan CMV olmak üzere taranmaktadır. Pozitif bir sonuç çıkması halinde risk yarar değerlendirilmesi yapılarak alıcı için alınan özel önlemler sonrasında, vericinin kesin olarak reddedilmesi veya pozitif sonuçlu vericiden yararlanarak devam edilebilir; bu tip durumlar hastaya bildirilmeli ve onun tarafından kabul edilmelidir. Enfeksiyon hastalıkları yönünden yapılan testler ulusal ve uluslararası düzenlemelere uygun olmalıdır.

Testler hücreler toplanmadan otuz gün içinde yapılmalıdır. Birden fazla toplama yapılacaksa, bu zaman periyodunun aşılmış olduğu durumlarda testlerin tekrarlanması gerekir. Diğer gerekli incelemeler ABO grubu ile Rh tipinin

belirlenmesi, doğurganlık çağındaki bütün kadın vericilerin gebelik açısından değerlendirilmesi gerekir.

Allojenik nakillerde vericinin seçilmesinde en büyük rolü doku grubu uyumu yer almaktadır. Nakillerde oluşan host versus graft reaksiyonun ve graft versus host reaksiyonunun genetik olarak belirlenmiş histokompatibilite faktörleri ile ilişkisi ilk kez Storb ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (33). İnsanlarda majör histokompatibilite sisteminin (MHC) ve HLA'nın ayrıntılarının keşfedilmesi ile birlikte kök hücre nakillerinin de başarı şansı artmıştır. HLA vücudun hemen hemen her hücresinde bulunmaktadır. Bu antijenler yabancı T lenfositler tarafından tanınır. HLA doku grubundan sorumlu genlere allel adı verilir (34).

MHC genleri 6. kromozomun kısa koluna yerleşik olup her birinde nakil için önem taşıyan en az 6 değişik HLA antijeni vardır. Klas I antijenleri HLA-A, B, C ve Klas II antijenleri HLA-DR, DQ ve DP 'dir. Klas I antijenler tüm çekirdekli hücrelerin membranında taşınırken Klas II antijenler sadece monositler, aktive B ve T lenfositler ile Langerhans ve dendritik hücrelerin yüzeyinde bulunabilmektedir (35).

Doku grubu uygunluğu için ilk başlarda sadece serolojik yöntemler ve mikst lenfosit kültürü ile HLA Klas II kompleksinin uygunluğu aranmaktayken artık çok daha gelişmiş yöntemlerle çok daha geniş bir HLA gruplaması yapılabilmektedir.

HLA allellerinin sayısının fazla ve kombinasyon olanaklarının çokluğu teorik olarak doku grubu uygun bir vericinin bulunmasını imkansız hale getirmektedir. Ancak pratikte toplumda bazı HLA grupları daha fazla sıklıkta bulunmaktadır ve bazı haplotipler genellikle aynı özellikleri taşımaktadır. Örneğin HLAA1, B08, DR03 haplotipinin matematiksel olarak sıklığı %0,02 iken toplumdaki sıklığı %6,1'dir. Bu nedenlerle, verici seçimi için kesin kriterlere ihtiyaç vardır (36, 37). İdeal verici genotipik olarak kardeştir. Ancak böyle bir vericinin olma olasılığı yaklaşık %20-30 civarındadır. Verici aramasında HLA-A, B, C DRB1 ve DQB1'in yüksek çözünürlükte bakılması zorunludur. Genel olarak verici bankalarından uygun verici bulma olasılığı da yaklaşık %50-80 civarındadır (38).

Günümüzde merkezler arasında farklılıklar olmakla birlikte altta yatan hastalık, hastanın yaşı, naklin aciliyeti, eşlik eden komorbidite göz önüne alınarak

doku grubu uygun akraba dışı nakillerde 12/12 uyum idealdir, ancak en az 8/10 uyum aranmaktadır. 8/10 uyumlu doku grubu uygun akraba dışı nakil alternatifi olarak bazı merkezler haploidentik nakilleri tercih etmektedirler (37).

2.7 HAZIRLAMA REJİMLERİ

2.7.1 Miyeloablatif Hazırlama Rejimleri

Miyeloablasyon terimi, TVI ve/veya alkileyici ilaçların, hastada otolog toparlanmaya izin vermeyecek dozda uygulanmasını işaret etmektedir (39). Oluşan pansitopeni ağır ve derindir; hastanın hematopoezisi ancak uygun vericiden alınan hematopoetik kök hücrelerin infüzyonu ile sağlanabilecektir.

Miyeloablatif (MA) hazırlık tedavisi yöntemleri, genel olarak verici hücrelerinin engraftmanın çabuk ve kolay gerçekleşmesini sağlayan prosedürler olup hastaların belli bir kısmında çıkacak GVHH de şaşırtıcı olmayan bir süreçtir. MA uygulamalar; hastanın yaşı, vericinin yaşı, verici/hasta HLA uyumu, cinsiyet uyumu, altta yatan hastalığın durumu ve naklin tanıdan itibaren ne kadar zamanda yapıldığı gibi çeşitli parametrelere bağlı olacak şekilde değişmek üzere çok ciddi ve yaşamı tehdit edici toksisite ve komplikasyonlara sıklıkla yol açabilmektedir (40).

2.7.1.1 Total Vücut Işınlaması

Hematolojik malignitelerde HKHN hazırlık tedavisinde TVI kullanılabilir. İmmunosupresif olması ve birçok lösemi ve lenfoma alt tipine karşı kanıtlanmış etkinlikliği yanında bu yöntemin en başta gelen özelliklerinden biri santral sinir sistemi ve gonadlar gibi ulaşılması güç bölgelere etki edebilme kapasitesidir. TVI'nın etkisi toplam uygulanan doza, bu dozun uygulama sıklığı ve uygulamanın bölümlere ayrılıp ayrılmamasına göre değişmektedir. TVI sadece tek bir doz halinde (toplam 1-8 Gy) uygulanabileceği gibi, bölünmüş dozlarda (toplam 10-14 Gy, en az 3 gün, 5-6 doza bölünmüş) ya da çok bölünmüş (toplam 14-15 Gy, en az 4 gün, 10-12 doza bölünmüş) de uygulanabilmektedir (41, 42).

Sağlam dokularda, tümör dokusuna göre belirgin üstün olan onarım mekanizmasının korunuyor olması sayesinde bölünmüş doz uygulaması ile organ

toksitesinin azaltılması yanında antineoplastik etkinin de daha uzun süre sürdürülebilir olması sağlanabilmektedir (43). Radyasyon uygulamasının çok bölünmüş olmasının, özellikle sağlam dokularda akut ya da geç gelişebilecek komplikasyonları azaltmada en önemli etken olduğu saptanmıştır (14).

TVI, en sık siklofosamid olmak üzere pek çok kemoterapötik ilaç ile kombine edilerek bölünmüş ya da çoklu bölünmüş olarak uygulanma eğilimindedir. Siklofosfomide ek olarak sitarabin, etoposid, melfelan ve busulfan gibi başka ilaçlarda kullanılmaktadır (43).

2.7.1.2 Yüksek Doz Kemoterapi Temelli Kombinasyonlar

Miyeloablasyon yapıcı kemoterapi, hem otolog hem de allojenik nakillerde kullanılan çoğunlukla alkilleyici ajanlardan oluşan iyileşme için kök hücre nakli gerektiren sitopeniyi derin ve uzun süreli ortaya çıkarmaktadır (39). İlk olarak 1983 yılında John Hopkins grubu tarafından radyoterapiye bağlı toksisitelerin insidansını azaltmak için busulfan (BU) ve siklofosamid (CY) kullanılmaya başlanmıştır (44). Yapılan bir çok çalışmada AML hastalarında ve son zamanlarda ALL hastalarında da olmak üzere allojenik nakiller için BU/CY ve CY/TVI'nın eşit etkinlikte olduğu gösterilmiştir (45). Bazı merkezler düşük komorbiditesi olan ALL hastalarında hazırlama rejimi olarak TVI bazlı miyeloablatif tedavileri kullanmaktadır.

Busulfan ile birlikte kullanılan diğer bazı miyeloablatif kemoterapötikler, Melfelan (MEL), Etoposid (VP), Fludurabin (FLU). BU/CY ile BU/FLU kullanımının kıyaslandığı bir çalışmada BU/FLU kolunda relaps insidansında fark olmadan transplantasyon ilişkili mortalitede azalma olduğu gösterilmiştir (46). AML hastalarında BU ve FLU kombinasyonunun CY kombinasyonuna göre benzer etkinlik ile daha az toksisite gösterdiği rapor edilmiştir. Son zamanlarda tiotepa (TT) ve klofarabin (CLO) gibi diğer alkilleyiciler hem AML hem de ALL için miyeloablatif protokollere benzer sonuçlarla relaps riskini azaltmak amacıyla dahil edilmiştir (47, 48).

2.7.2 İndirgenmiş Yoğunlukta Hazırlama Rejimleri

İndirgenmiş yoğunluklu hazırlık tedavileri MA ve non-miyeloablatif (NMA) kriterlerini karşılamayan HKHN toksisitesi ve nonrelaps mortalite gibi en başta gelen komplikasyonları kontrol edebilmek için geliştirilmiş hazırlık tedavileridir. İndirgenmiş yoğunluklu tedavilerin NMA tedavilerden farkı; derin ve uzun süren sitopeniye ve mutlaka hematopoetik kök hücre nakil desteği gerektirmeleridir. Bu sitopeni döneminde mortalite ve morbidite oldukça yüksektir (39).

İndirgenmiş yoğunluklu hazırlık tedavilerin MA tedavilerden farkı ise alkilleyici ilaç ve TVI dozları MA tedavilere göre en az %30 azaltılmış olmasıdır. İndirgenmiş yoğunluklu hazırlık rejimleri bir pürin analogu olan FLU'nun azaltılmış dozlarda klasik alkilleyici ilaçlarla yapılan kombinasyonlarından oluşmaktadır. MA tedavilere göre doz yoğunluğunun azaltılması ile transplantasyon ilişkili mortalite daha düşük orandadır (49).

Son zamanlarda allojenik HKHN sonrası nüksü azaltabilmek için indirgenmiş yoğunluklu hazırlama rejimi veya NMA tedaviyi takiben hedeflenmiş ilaçların da rutin uygulanması pek çok destek bulmaktadır. Bunlara örnek olarak peritransplant rituksimab, Ph pozitif ALL'de imatinib ve dasatinib gibi posttransplant tirozin kinaz inhibitörleri gösterilebilir (43).

2.7.3 Non-Miyeloablatif Hazırlama Rejimleri

Genellikle düşük erken toksisite oranları ve minimal sitopeni oluşturması en belirgin özellikleri olarak sayılabilir. Yaşlılarda ve komorbiditesi olan hastalarda ablatif tedavilere göre daha az transplantasyon ilişkili mortalite ve daha az erken hematolojik veya nonhematolojik toksisite ile sonuçlanması en önemli kullanım avantajını oluşturmaktadır. Nüks riski ile birlikte GVHH, NMA hazırlık tedavilerinin en önemli iki büyük mortalite ve morbidite nedenini oluşturmaktadır (50).

NMA terimi işlevsek kullanılan bir terim olmakla birlikte FLU/Cy ve total lenfoid ışınlama/antitimosit globülin (ATG) kombinasyonları NMA hazırlık tedavileri olarak tanımlanabilir (39).

2.8 HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASINDA GÖRÜLEN KOMPLİKASYONLAR

2.8.1 Graft Versus Host Hastalığı

GVHH, ilk olarak HKHN'nin fare modellerinde fark edilmiş ve HLA sisteminin bilinmediği zamanlarda iştahsızlık, kilo kaybı, ishal postun buruşması ve sonra gelen ölüm gibi belirtilere dayanılarak "sekonder" veya "runt (en çelimsiz yavru)" hastalığı adı verilmişti. İnsanlarda akut GVHH ve kronik GVHH olmak üzere iki formu tanımlanmıştır. Akut ve kronik graft versus host hastalığının ayırt edilmesine yardımcı kriterler Tablo 1' de yer almaktadır (14).

Tablo 1 Akut ve kronik graft versus host hastalığının ayırt edilmesi

Kategori	Semptomların zamanı	Akut GVHH özellikleri	Kronik GVHH özellikleri
Akut GVHH Klasik akut Persistan, rekürren veya geç başlangıçlı akut	≤ 100 gün > 100 gün	Evet Evet	Hayır Hayır
Kronik GVHH Klasik kronik Overlap sendromu	Zaman sınırı yok Zaman sınırı yok	Hayır Evet	Evet Evet

2.8.1.1 Akut Graft Versus Host Hastalığı

Akut GVHH, doğrudan ve dolaylı olarak, allojenik HKHN sonrasındaki kısa vadeli (ilk 100 gün) mortalitenin başlıca sebebi olarak kalmaya devam etmektedir. Akut GVHH patolojisi, hazırlık rejiminin neden olduğu başlangıçtaki doku hasarının daha sonra konağın antijen sunucu hücrelerinin aktivasyonuna ve çoğalmasına yol açtığı ve bunu interlökin-1 ve doku nekroz faktörü- α gibi sonunda doku nekrozuna neden olan faktörlerin salgılandığı bir aşamanın izlediği üç fazlı bir süreçte dayandırılmıştır (51).

Akut GVHH gelişiminde risk faktörleri arasında ilk olarak HLA uyumsuzluğu gelir ve uyumsuzluğunun derecesinin artmasıyla birlikte daha ağır bir hastalık olasılığı

artar. Diğer önemli risk faktörleri ileri yaş, erkek alıcılar için kadın vericilerden yararlanılması, vericide önceden mevcut olan alloimmunizasyon, alıcının CMV açısından seropozitif olması ve GVHH profilaksisinin doğasıdır (52). Son zamanlarda GVHH gelişiminde HLA dışı genetik faktörlerin etkisi olduğu farkedilmiştir. Bunlara örnek olarak tümör nekroz faktörler, interlökinler, interferon- γ ve transforming growth faktör- β gibi sitokinleri kodlayan genlerdeki polimorfizmler ve killer cell immunglobulin-like reseptörlerin ekspresyonu verilebilir (53).

Akut GVHH'nda eritematöz deri döküntüsü, kolestatik karaciğer hastalığı ve gastrointestinal işlev bozukluğu görülür. Allojenik alıcıların akut GVHH'nın karakteristik özelliklerinin venookluzif hastalık (VOH), ilaç toksisitesi ve enfeksiyon gibi komplikasyonlardan ayırt edilmesi ve uygun tedaviye karar verilmesi güçtür. O yüzden tanının bir veya daha fazla organdan biyopsi alınıp karakteristik histopatolojik özellikler doğrulanarak konulması zorunludur. Akut GVHH evrelendirmesi (Tablo 2) ve bu evrelendirmeler birleştirilerek genel bir derecelendirme elde edilmiştir (Tablo 3) (14).

Tablo 2 Akut graft versus host hastalığının evrelendirilmesi

Evre	Deri	Karaciğer (Serum bilirubin)	Gastrointestinal Sistem (ishal miktarına göre)
+	Vücut yüzeyinin <%25	2-3 mg/dl	500-1000 mL
++	Vücut yüzeyinin %25- %50	3,1-6 mg/dl	1000-1500 mL
+++	Generalize eritrodermi	6,1-15 mg/dl	>1500 mL
++++	Generalize eritrodermi, büller ve deskuamasyon	>15 mg/dl	İleusla birlikte olan veya olmayan şiddetli karın ağrısı

Tablo 3 Akut graft versus host hastalığının genel derecelendirmesi

Derece	Organ ve tutulum evresi
I	Deri + ve ++
II	Deri + ve ++ Gastrointestinal sistem ve/veya karaciğer + Klinik performansta azalma
III	Deri ++ ve +++ Gastrointestinal sistem ve/veya karaciğer ++ ve +++ Klinik performansta belirgin azalma
IV	Deri +++'den ++++' e kadar Gastrointestinal sistem ve/veya karaciğer ++'den +++'e kadar Klinik performansta aşırı azalma

Profilaksinin amacı peri ve posttransplant döneminde immunsupresif ilaçlar verilmek suretiyle verici T hücre işlevinin uzun süre baskılanmasına yöneliktir. Erken dönem çalışmalarda kalsinörin inhibitörü siklosporin ile metotreksat kombinasyonunun tek başına metotreksat kullanımına üstün olduğu görülmüştür (54). Pratikte bu kombinasyon sık yararlanılan profilaksi yöntemi olarak kalmaya devam etmekle birlikte, bazı araştırmacılar siklosporin yerine takrolimusu geçirmiştir. Bu ilaçlar ek olarak mikofenolat mofetil, sirolimus, monoklonal antikorlar ve yüksek doz siklofosfomid kullanılmaktadır (55).

Yalnızca deriyi etkileyen 1. derece akut GVHH sıklıkla topikal steroidlerle tedavi edilebilir. Daha ileri dereceli hastalıkta sistemik immunsupresif tedavi gerekir ve başlıca tedaviyi yüksek doz metilprednizolon oluşturur. Standart steroid dozlarına yanıt alınamaması ve doz azaltımı sonrasında dirençli rekürrens oluşması ikinci seçenek tedavileri (mikofenolat mofetil, antitimosit globülin, alemtuzumab, infliksimab, etanersept, ekstrakorporeal fotoferez ve mezenkimal stroma hücresi kullanımı, vb) gerektirmektedir (56).

2.8.1.2 Kronik Graft Versus Host Hastalığı

Kronik GVHH allojenik nakil sonrasında gelişen bir bağışıklık düzelme bozukluğu olup, otoimmunité ve bağışıklık yetmezliğinin özelliklerini paylaşır. Patofizyolojisinde otoreaktif T lenfositlerin anahtar rol oynadığı düşünülmektedir rağmen yeni veriler B hücrelerinin de önemini ortaya çıkarmıştır (57).

Başlıca risk faktörleri önceden akut GVHH öyküsü, HLA uyumsuzluğunun derecesi, ileri yaş, splenektomi öyküsü, CMV seropozitifliği, erkek alıcı için kadın donörden yararlanılması ve mobilize periferik kan hücre graftıdır (58).

Kronik GVHH semptom ve belirtileri her organda oluşabilir, fakat en sık etkilenen organlar/bölgeler deri, tırnaklar, ağız, göz, kadın genital organları, gastrointestinal sistem, karaciğer, akciğer, kas, fasya ve eklemlerdir. Hastalık monosemptomatik olabileceği gibi yaygın da olabilir ve son evre akciğer hastalığı veya eklem kontraktürleri gibi ağır morbiditeye neden olabilir (59).

Standart ilk seçenek sistemik tedavide oral prednizolon ve siklosporin uygulanır. Bu tedavilere ek olarak mikofenolat mofetil, takrolimus, rituksimab, ekstrakorporeal fotoferez, total lenfoid ışınlama, alemtuzumab, anti-IL-2 reseptör antikorları ve anti-TNF reseptör antikorları kullanımını kapsamaktadır (60).

2.8.2 Hemorajik Sistit

Hemorajik sistit, HKHN sonrası görülen sık komplikasyonlardandır. Erken başlangıçlı tipi hazırlama rejimi sonrası 48 saat içinde kemoterapötik ilaçlara ya da radyoterapiye bağlı görülebilir. Geç başlangıçlı tipi, nötrofil engraftmanı döneminde ya da nakil sonrası iki ya da üç ay sonra görülür (61). Geç başlangıçlı tip için esas risk faktörü BK virüs başta olmak üzere CMV, adenovirüs ve insan herpes virüs-6'dır. Hastalarda hematüri, sistit, dizüri, sık idrara çıkma ve karın ağrısı görülebilir. Hematüri şiddeti dört gruba ayrılır; evre-1 mikroskopik, evre-2 makroskopik, evre-3 pıhtılı, evre-4 pıhtılı ve üriner sistem tıkanıklığına bağlı böbrek yetmezliği ile karakterizedir. Tedavide yoğun trombosit desteği ile birlikte yoğun hidrasyon desteği gerekir. İkinci basamakta serum fizyolojik ile sürekli mesane irrigasyonu yapılmalıdır. BK virüse bağlı ise sistemik ya da intravezikal sidofovir, siprofloksasin ve ribavirin kullanılabilir. Bu tedaviler ile düzelme sağlanmazsa cerrahi müdahaleler gerekebilir (62).

2.8.3 Venookluzif Hastalık

VOH hayatı tehdit edici nakilden 45 gün sonra ortaya çıkan komplikasyondur. Hastada artmış bilirubin seviyesi, ağırlı hepatomegali ve jeneralize ödem görülür (63).

Hepatik sinoziodlerde endotel hasarlanması ile hepatosit hasarı ve karaciğer yetmezliği gelişebilir. Nakil sonrasında %8-13 oranında görülür ve mortalitesi %80'den fazladır. Genç yaş, miyeloablatif rejim, önceden olan karaciğer hastalığı, düşük performans gibi etkenler VOH riskini arttırır (64). Allojenik nakil yapılan hastalara ursodeoksikolik asit profilaksisi önerilmektedir. Düşük doz heparin profilaksi amaçlı kullanımı incelenmiş fakat yararlı etkilerini gösteren iki çalışma olmasına rağmen, diğer çalışmalar bu uygulamanın yararsız ve tehlikeli olduğunu göstermiştir (65). Profibrinolitik bir ajan olan defibrotid, hem çocuklarda hem de yetişkinlerde şiddetli VOH tedavisi için onaylanmış yeni bir ajan olup yüksek sağkalım oranları ile ilişkilidir. Ayrıca defibrotid profilaksisinin yüksek riskli çocuklarda VOH gelişimini önlediği görülmüştür (66).

2.8.4 Kapiller Kaçış Sendromu

Kapiller kaçış sendromu, sitokinler ve büyüme faktörlerin etkisiyle kapiller endotel hasarı oluşur. Bu hasarlanma ile intravasküler sıvıların intersisitsyel boşluğa geçmesine yol açar. HKHN sonrasında 10 ya da 11. günde ortaya çıkan, 24 saat içinde vücut ağırlığında %3'den fazla kilo alımı, furosemid tedavisine yanıt vermeyen jeneralize ödem görülür. Destek tedavilere rağmen iyileşme döneminde kardiyopulmoner yetmezliğe bağlı hasta kaybedilebilir. Tedavisinde büyüme faktörleri sonlandırılır. Sistemik steroid ve kolloid, katekolaminler gibi semptomatik tedaviler kullanılır. Bazı vakalarda bevacizumab başarıyla kullanılmıştır (67).

2.8.5 Engrafman Sendromu

İlk nötrofil oluşmaya başladığında ortaya çıkan yüksek ve iyi tolere edilen enfeksiyöz olmayan ateş yüksekliğidir. Endotel hasarlanması sonucu ortaya çıkan proinflamatuvar sitokinler, eritropoetin, büyüme faktörleri, nötrofillerin oksidatif metabolizması ve degranülasyon ürünleri salınmasıyla ortaya çıkar (68). Engrafman sendromu tanısında kullanılan kriterler Tablo 4'de verilmiştir (14).

Tablo 4 Engrafman sendromu tanısında kullanılan kriterler

Majör kriterler Ateş $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ Deri döküntüsü (vücut yüzeyinin %25'den fazla) Pulmoner ödem Ani artan CRP değeri (≥ 20 mg/dl)	Minör kriterler Kilo alımı ($> \%2,5$) Karaciğer yetmezliği (bilirubin ≥ 2 mg/dL) AST/ALT ≥ 2 Diyare Kreatin artışı Ensefalopati
Spitzer kriterleri 3 major veya 2 major ve 1 minör Engrafmanın ilk 96 saati içinde	Maiolino kriterleri Enfeksiyöz olmayan ateş ve Diğer majör kriterler veya diyare Engrafmanın oluşmasından 24 saat öncesinden itibaren

Engrafman sendromu otolog nakillerden ve nonmiyeloablatif rejimlerden sonra ortaya çıkar. Yüksek riskli hastalarda büyüme faktörü kullanımından kaçınılmalıdır. Tedavide farkedildiğinde büyüme faktörü sonlandırılmalı, antibiyotik tedavisine dirençli ve 48 saatten fazla süren ateş yüksekliğinde metilprednizolon başlanmalıdır(68).

2.8.6 Hematopoetik Kök Hücre Nakli İlişkili Trombotik Mikroanjiopati

Hazırlık rejimleri ve diğer daha az bilinen tetikleyici faktörler generalize endotel işlev bozukluğuna yol açarak mikroanjiopatik hemolitik anemiye ve trombosit tüketimine bağlı trombositopeniye neden olurlar. TVI, kalsinörin inhibitörleri, sirolimus, HLA uyumsuz veya akraba olmayan vericiden alınan greft kullanılan hastalarda, GVHH ya da aspergillus, CMV veya adenovirüs enfeksiyonu gelişen hastalarda insidansın yüksek olduğu görülmüştür (69). Diğer trombotik mikroanjiopatik anemilerden farklı olarak ADAMTS 13 aktivitesi %5-10 altına düşmez. Tedavide kalsinörin inhibitörleri kullanılıyorsa sonlandırılmalıdır. GVHH veya enfeksiyon var ise tedavi edilmelidir. Son çalışmalarda plazma değişiminden fayda sağlandığı görülmüştür. Rituksimab, eculizumab ve defibrotid kullanımıyla başarılı sonuçlar bildirilmiştir (70, 71).

2.8.10 Enfeksiyonlar

Nakil sonrası enfeksiyonlar çok sık karşılaşılan komplikasyonların başında gelmeyi sürdürmektedir. Enfeksiyon riski ve enfeksiyöz sendromların spektrumu; nakil türü, hazırlık rejimi, posttransplant tedavinin türü, alıcı-verici arasındaki HLA uyumu, HKHN öncesi kullanılan antimikrobiyal ajanların türü, hastalığın evresi, engrafman süresi, transplantasyon sonrası geçen süre ve GVHH gibi nakil sonrası komplikasyonların oluşup oluşmadığına göre değişir (4). Komorbid hastalıklar, yaş, nakil öncesi enfeksiyonlar ve bakteriyel kolonizasyon kök hücre alıcısına ait risk faktörleridir (72).

Kök hücre nakli sonrası immünolojik düzelme aşamalar halinde olmaktadır. Sırasıyla nötrofil, monosit, doğal öldürücü hücreler; ardından trombosit ve eritrositler, en son olarak da lenfosit sayıları normale dönmektedir. Fırsatçı patojenlerin görülme sıklığı nakil sonrası dönemlere göre değişiklik göstermektedir.

Preengrafman dönemi; nakil sonrası 15-45.günler arası olarak tanımlanabilir. Bu dönemde en önemli risk faktörlerini hazırlık rejimlerinin neden olduğu mukozal hasar ve nötropeni oluşturmaktadır. Bakteriyel enfeksiyonlar sık görülmesine rağmen bu fazda nötropeni süresine bağlı olarak fungal enfeksiyonlar da gelişebilmektedir. Nakil sonrası herpes simpleks virüs aktivasyonları da bu dönemde görülebilecek diğer enfeksiyöz komplikasyonlardan biridir (73).

Postengrafman dönemi; nakil sonrası 15-45.günler ile 100.gün arası olarak tanımlanabilir. Bu fazdaki başlıca enfeksiyon nedeni GVHH olup; bu durumun tedavisi için verilen immunsupresif ajanlar da enfeksiyon için zemin hazırlamaktadır. Bakteriyel enfeksiyonların sıklığı azalmakla birlikte en sık viral enfeksiyonlar görülmektedir (74).

Geç dönemi; 100.günden sonraki döneme verilen isimdir. Bu dönemdeki başlıca sorunlar; kronik GVHH, immunsupresyon ve düşük immunglobulin düzeyleridir. Kapsüllü bakteri enfeksiyonları, viral, fungal ve daha az olmakla birlikte Mycobacterium tuberculosis enfeksiyonları görülmektedir (75).

2.8.11.1 Bakteriyel Enfeksiyonlar

HKHN hastalarında en sık bakteriyel enfeksiyonlar saptanıp otolog nakil sonrasında %5-10, allojenik nakil sonrasında %20-50 oranında görülür. Bu enfeksiyonlar sıklıkla engrafman öncesi olup yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (76).

Hastaya ilişkili risk faktörleri ileri yaş, komorbiditeler, düşük fonksiyonel kapasite, yüksek riskli hematolojik hastalıklardır.

Transplantasyon ilişkili risk faktörleri nakil sonrası döneme spesifik olur. Preengrafman döneminde nötropeni ve mukozal bariyerin bozulmasına bağlı gram pozitif kok ve gram negatif basillerin etken olduğu sepsis, pnömoni, sinüzit, proktit ve selülit enfeksiyonları görülebilir. Nonmiyeloablatif rejimlerde miyelosupresyon ve mukozal toksisite daha az olacağı için enfeksiyon riski azalır. Engrafman döneminde risk faktörleri santral venöz katater, GVHH ilişkili organ hasarı ve tedavisi, immun yapılanmanın oluşmamasıdır. Geç dönemde humoral ve hücrel immunitenin eksikliğine bağlı kapsülsüz bakterilerin nedeni olduğu enfeksiyonlara yatkınlık oluşur (77).

Son yıllarda rutin uygulanan antibiyotik profilaksileri sayesinde transplantasyon sonrası dönemde mortalite, morbidite ve febril nötropeni ataklarında önemli miktarda azalma sağlamıştır. Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) rehberi levofloksasin veya siprofloksasin profilaktik kullanımını uygun görmekte ancak mukozit varlığında oral levofloksasin viridans streptokoklara karşı daha etkin olması nedeni ile ilk ajan olarak kullanılmasını önermiştir (78). Son dönemde global olarak artan çok ilaca dirençli mikroorganizmalar nedeni ile profilaksi rejimleri sorgulanmaktadır. El hijyen eğitimi, hastane ortamının temizliği ve dezenfeksiyonu, çok ilaca dirençli mikroorganizmalar için yapılan süveyans analizleri ve bulaştırıcılığın önlenmesi, uygulanan izolasyon yöntemleri, uygun beslenme sayesinde dirençli mikroorganizmaların önüne geçilmesi amaçlanmaktadır (79).

2.8.11.2 Fungal Enfeksiyonlar

Fungal enfeksiyonlar nakil sonrası sık görülen enfeksiyöz komplikasyonlardandır. Uyumlu olmayan allojenik nakillerde %8-10, uyumlu allojenik nakillerde %6 , otolog nakillerde %2'den az görülür (80).

Fungal enfeksiyonlarda klinik olarak fungemi ya da gastroenterit saptandığında ön planda Candida spp.; pnömoni ve sinüzit durumunda ise küfler karşımıza çıkmakta ve her iki grup da santral sinir sistemi enfeksiyonları, cilt tutulumu ve orbital tutulum yapabilmektedir (81).

Preengraftman döneminde en sık Candida albicans kaynaklı, postengraftman döneminde en sık fungal enfeksiyon, uzun süreli steroid kullanımı ve artmış GVHH nedeni ile invazif aspergillozudur. Flukonazol profilaksisi kullanımının yaygınlaşması sonucu Candida spp. sıklığı azalmış ve en sık etken Aspergillus spp. olmuştur (81).

Kandida enfeksiyonu için risk faktörleri arasında mukozal bütünlüğün bozulması, kolonizasyon, CMV hastalığı, akut GVHH, özellikle kinolon grubu antibiyotik kullanımı, nötropeni, kortikosteroid kullanımı, altta yatan hastalık, donör tipi, TVI ve GVHH profilaksisi yer alır. Aspergillus enfeksiyonları için risk faktörleri ise; nötropeni, altta yatan hastalığın şiddeti, uzun süre kortikosteroid kullanımı, akut GVHH, ileri yaş ve hastanın yattığı odada HEPA filtre olmaması olarak özetlenebilir (82).

Nakil öncesi dönemde hastalara uygun antifungal profilaksi başlanır. Ampirik antifungal tedavi antibakteriyel tedaviye rağmen 3-4 gündür devam eden ve nedeni açıklanmayan ateş olması durumunda başlanır. Fungal enfeksiyonu açısından şüpheli radyolojik bulgular ve/veya serumda galaktomannan düzeyinin 0,5 üzerinde bulunduğu durumlarda preemptif tedavi verilebilir (83).

2.8.11.3 Viral Enfeksiyonlar

İnsanlarda etken olan birçok viral ajan kök hücre alıcılarında ağır hastalıklara neden olabilir. Latent virüsün reaktivasyonu sonucu oluşan enfeksiyonlar T hücre baskılanmasının yoğun olduğu özellikle GVHH için tedavi alan hastalarda görülmekte

olup en sık Herpes virüs enfeksiyonları; CMV, EBV, insan herpes virüsü-6, Herpes simpleks virüs, Varicella zoster virüsü olarak karşımıza çıkar (72).

Kök hücre alıcılarında en sık görülen enfeksiyon etkeni CMV'dir. Beta herpes virüs ailesindendir, genomu bilinen en büyük insan virüs genomudur. Lineer çift sarmallı DNA'ya sahiptir (84).

CMV enfeksiyonu genellikle T hücresi aracılı hücresel bağışıklıktaki bozulma nedeniyle meydana gelir, ancak humoral bağışıklık hastalığın ciddiyetinde rol oynayabilir. IE-1, IE-2 ve pp65 gibi çeşitli CMV proteinlerine CD8 T-hücresi yanıt oluşturur. Allojeneik HKHN'i takiben, kemokin reseptörü-5 ve interlökin-10'daki polimorfizmler CMV hastalığı ile, monosit kemoatraktan proteini-1'deki polimorfizmler ise CMV reaktivasyonu ile ilişkilendirilir (5).

CMV enfeksiyonu gelişiminde rol oynayan etmenler; donör ve alıcının serolojisi, transplantasyon tipi ve HLA uyumu, GVHH tedavisi, T hücre baskılayıcı ajan kullanımı ve TVI olarak sayılabilir. Seropozitif alıcılarında %60-70 oranlarında reaktivasyon bildirilmiştir. Bu oran allojenik alıcılarda otolog alıcılara göre daha yüksektir (5).

CMV enfeksiyondan (klinik semptomlar ve organ fonksiyon anormallikleri olmaksızın kanda aktif CMV replikasyonu) CMV hastalığına (klinik semptomlar ve organ fonksiyon anormallikleri ile birlikte CMV enfeksiyonu) kadar değişen bir klinik spektrumda ortaya çıkar. Hastalık pnömoni, hepatit, kolit şeklinde olabilir ve mortalite oranı yüksektir (5).

CMV pnömonisi ateş yüksekliği, nonprodüktif öksürük, hipoksi, ve akciğer grafisinde intersitisyel infiltratlar ortaya çıkar. CMV pnömonisi organ tutulumları arasında en ölümcül olandır, mortalitesi %50'den fazladır (84). CMV pnömoni tanısı, klinik bulguların varlığında bronkoalveolar lavaj sıvısında veya akciğer dokusunda CMV varlığı saptandığında konur.

CMV koliti, sıklıkla karın ağrısı, sekretuar ishal ve kanlı dışkılama gibi GVHH ile benzer klinik özelliklere sahiptir. CMV kolit tanısı gastrointestinal kanal içindeki tutulum bölgesine bağlı olarak ortaya çıkan semptomların, karakteristik

mukozal lezyonların ve gastrointestinal sistemde CMV varlığının gösterilmesi ile konur (85).

CMV retinit nadir görülmesine rağmen HLA uyumsuz nakillerde görülme sıklığı artmaktadır (86). Yüksek viral kopya sayısı ve uzun süren viremi en önemli risk faktörlerindendir (87). Vitreus sıvısında CMV saptanması tanıya yardımcı olabilir. CMV viremili hastalarda görme üzerine olumsuz etkileri önlemek amacıyla rutin göz muayenesi ve retinit taraması yapılması önerilmektedir (87).

CMV ensefalitinde kısa süreli hafıza kaybı, bilişsel bozukluk, konfüzyon, letarji, kraniyal sinirlerin tutulumu ve parezi gibi semptomlar görülebilir. Beyin omurilik sıvısı analizi (BOS), protein yüksek, hücre ve glukoz düşük olarak bulunur. BOS’da CMV DNA saptanması tanıda destekleyicidir.

Allojenik nakil yapılan hastalarda en az ilk 3 ay CMV replikasyonu haftalık olarak izlenmelidir. GVHH ve CMV replikasyonu olan hastalar daha uzun süre izlenmelidir. Otolog nakil sonrası hastaları rutin olarak izlemeye gerek yoktur (14).

CMV IgG ve IgM ölçümü yalnızca hastanın enfeksiyon risk değerlendirmesini yapmak konusunda yardımcı olur. Tanıda ise shell-vial yöntemi, kanda pp65 proteininin saptanması, PZR ve histopatolojik örneklerde ‘baykuş gözü’ olarak adlandırılan nükleer inklüzyon cisimlerinin görülmesi yöntemleri kullanılır. Bunlar arasında en sensitif ve spesifik olan yöntem PZR’dur (88). Son zamanlarda CMV’ ye özgü T hücrelerin tespit eden testler tespit edilmiştir ancak bu testlerin rutin kullanımı için daha fazla değerlendirme yapılması gerekmektedir.

Profilaksi amacıyla gansiklovir, valgansiklovir, asiklovir, valasklovir ve letermovir kullanılır. Profilaksi amacıyla intravenöz immunglobulin (IVIG) kullanımı ile ilgili veriler çelişkili olup önerilmemektedir (14).

Gansiklovir, valgansiklovir ve foskarnet preemtif tedavi için kullanıldığında allojenik alıcılarda CMV hastalığını gelişmesini önlemede etkili olduğu gösterilmiştir. Etkinlikleri benzer olup tercih edilecek ilaç nakil sonrası geçen süreye, ilacın yan etkisine ve öncesinde kullanılan antivirala göre seçim yapılır. Preemtif tedavi en az iki hafta olacak şekilde iki negatif PZR sonucuna kadar devam edilir (14).

Gansiklovir, valgansiklovir ve foskarnet CMV hastalığı tedavisinde sık kullanılır. CMV pnömoni tedavisinde yüksek doz IVIG kombinasyonu kullanılır fakat bu kombinasyonu destekleyici veriler sınırlıdır (14). CMV hastalığının diğer organ tutulumlarında IVIG kombinasyonu önerilmemektedir (14).

Sidofovir ikinci ya da üçüncü seçenek terapi olarak kullanılmaktadır. Yeni antiviral ilaçlar geliştirilmekte ancak etkinlikleri kanıtlanmamıştır.

CMV enfeksiyonundan korunmada seronegatif alıcılarda filtre edilmiş kan ürünleri kullanımı, seropozitif alıcılarda profilaksi amaçlı antiviral kullanımı, donörü seropozitif olan tüm alıcılarda ise profilaktik ya da preemptif yöntemler tercih edilmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı bünyesinde bulunan Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi'nde Ocak 2008 ile Şubat 2018 tarihleri arasında HKHN yapılan hastaların verileri hastanemizde kullanılan Probel programı kayıtları, alıcı ve verici nakil hazırlık dosyaları, verici izlem dosyaları geriye yönelik incelenerek toplandı. Bu çalışmaya çeşitli etiyolojilerle allojenik veya otolog kök hücre nakli yapılan 70 hasta dahil edildi. 70 hastadan birine ilki Fankoni aplastik anemisi, ikincisi sekonder akut miyeloid lösemi nedeni ile iki kez kemik iliği transplantasyonu yapılmıştı.

HKHN yapılan hastaların yaşı, cinsiyeti, KİT tarihi, habis hastalık grubu, selim hastalık grubu, KİT türü, hazırlama rejimi, engrafman süreleri, uygulanan profilaksiler (antibakteriyel, antifungal, antiviral, Pneumocystis jiroveci ve GVHH profilaksisi), alıcı ve vericinin nakil öncesi CMV serolojisi, CMV tanı yöntemi, nakil sonrası CMV seroloji durumu, CMV'nin hangi gün pozitifleştiği, CMV tedavisinde hangi yöntemin kullanıldığı (preemptif, profilaksi, tedavi), tedavide hangi ilacın kullanıldığı, KİT ilişkili diğer komplikasyonların gelişip gelişmediği, GVHH (graft versus host hastalığı) birlikteliği olup olmadığı, hastaların KİT sonrası yaşam süreleri, kaybedilen hastaların ölüm nedenleri ve zamanları değerlendirilecek veriler olarak belirlendi.

CMV enfeksiyonu, herhangi bir semptom olmaksızın virüsün veya viral antijenlerin veya viral nükleik asitlerin kan, vücut sıvıları veya dokulardan izole edilmesi durumudur (14). Semptomatik CMV enfeksiyonu, CMV viremi ya da antijenemi olan hastada, CMV alakalı “uç-organ” hasarı olmaksızın, ateş ve/veya kemik iliği baskılanması vb. gibi semptomların gelişmesidir (14). CMV hastalığı ise CMV enfeksiyonu ile beraber histolojik olarak kanıtlanmış uç-organ hasarı olmasıdır (14).

CMV tedavi yöntemi profilaksi, preemptif ve aktif tedavi olmak üzere 3 alt gruba ayrılır. Profilaksi, primer CMV enfeksiyonunu veya CMV reaktivasyonunu

önlemek için antiviral kullanımıdır (89). Preemptif tedavi, tarama testleri ile CMV varlığı saptanmış (CMV-DNA 500 kopya/ml olması ve ardışık ölçümlerde artışın gözlemlenmesi) asemptomatik hastalara antiviral tedavi verilmesidir (90). Aktif tedavi, CMV hastalığı saptanmış hastalara verilen tedavidir (3).

Tanıda 19 hastada sadece CMV DNA PZR, 8 hastada sadece pp65 antijenemi ve 43 hastada CMV DNA PZR ve pp65 antijenemi yöntemleri kullanılmıştı. Çalışmamızda standardizasyonu sağlayabilmek için pp65 antijeneminin 0/200000'nin üzerinde olması ve PZR yönteminde ise 80 kopya/ml'nin üzerindeki değerler pozitif kabul edildi. Merkezimizde PZR testi plazmadan değerlendirilir ve testin ölçüm aralığı 80-10⁸ kopya/ml dir. Nakil sonrası CMV enfeksiyonunun hangi günlerde geçirildiği 0-30., 30-100. , 100. günden sonra olacak şekilde üç dönemde ele alındı. CMV enfeksiyonu ya da hastalığı saptananlarda en yüksek antijenemi ve viral yük sayıları kaydedildi. Hastalar gansiklovir, valgansiklovir, diğer antiviral ilaçlar (asiklovir, foskarnet, sifovir) ve IVIG tedavilerine göre gruplandırıldı. İzlemde viral yüklerinin durumu incelendi. CMV reaktivasyonu gelişen hastaların nakil sonrası kaçınıcı gün olduğu, uygulanan tedavi ve yöntemi ve eş zamanlı immunsupresif kullanımı da değerlendirildi. CMV için uygulanan tedaviye direnç ya da komplikasyon olması ve sonrasında kullanılan diğer ajanlar kaydedildi.

Hastaların nötrofil ve trombosit engraftman zamanı ile mutlak lenfosit sayısının 100µl ve 500µl olduğu günler kaydedildi. Onbir hastanın mutlak lenfosit sayılarının verilerine ulaşılamadı, 2 hastanın da nakil sonrası engraftman oluşmadan exitus olması sebebiyle değerlendirilemedi.

Akut GVHH çalışmamızda organ tutulum ve dereceleri ile klinik olarak evrelendirilmiş Gluckberg skalasına göre klinik puanlaması yapıp derecelendirilmiştir (14). Kronik GVHH ise tutulan organların sayısı ve derecelendirilmesi, laboratuvar değerleri ve solunum fonksiyon testi yapılarak tanımlanmıştır (14). GVHH tedavisi amacıyla sistemik kortikosteroid veya ikinci basamak tedavide kullanılan immunsupresif ilaçlar ile diğer tedavi yöntemleri (ekstrakorporeal fotofrez, mezenkimal stroma hücresi) ayrıca sınıflandırılmıştır.

İstatistiksel analizler için SPSS 24.0 programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortanca ve çeyrekler arası aralık, kategorik değişkenler içinse sayı ve yüzde olarak sunulmuştur. İki grup için sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında normal dağılım varsa Student-t testi, normal dağılım yoksa Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler Pearson Ki-kare ya da Fisher's Exact test ile karşılaştırılmıştır. İki yönlü anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alınmıştır.



4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların 20'si (%28,6) kadın, 50'si (%71,4) erkekti. Nakil yapılan hastaların yaşları 8 ay ile 17 yıl arasında değişmekte olup medyan değeri 11,1 yıl olarak hesaplandı. KİT yapılan hastaların tanıları incelendiğinde 60'ı (%85,7) habis hastalık, 10'u (%14,3) selim hastalıklardı. Habis hastalık grubunun 31'i (%51,6) ALL, 9'u (%15) AML, 13'ü (%21,6) solid tümörler, 7'si (%11,6) lenfomaydı. Selim hastalık grubunda 3'ü (%30) primer immun yetmezlik, 7'si (%70) kemik iliği yetmezlikleriydi.

Hastaların 16'sına (%22,9) otolog kök hücre nakli, 54'üne (%77,1) allojenik kök hücre nakli yapılmıştı. Yapılan nakillerde kök hücre kaynağı 50'sinde (%71,4) kemik iliği, 20'sinde (%28,6) periferik hücreydi. Allojenik kök hücre nakillerin tamamı HLA uyumlu donörlerdi. Hazırlama rejimlerinin tamamı miyeloablative rejimler olup hastaların 28'inde TVI uygulanmıştı. HKHN yapılan hastalarda kullanılan rejimlere bakıldığında en sık kullanılan rejim %35,7 ile TVI-VP idi. İkinci sırada %12,8 ile BU- VP- MEL, üçüncü sırada %11,4 ile BU-CY-MEL rejimi yer aldı. Hastaların engraftman türü ve süreleri Tablo 5'de verilmiştir.

Tablo 5 Hastaların engraftman türü ve günü

	Ortalama değer±SD	Ortanca değeri	Minimum	Maksimum
Nötrofil en.	17,3±4,3	16	13	20
Trombosit en.	23,7±12,9	20	15,2	30,5
ALS=100 µl	10,2±3,5	10	7	13
ALS=500 µl	27,4±21,2	19	15	33,5

ALS: Mutlak lenfosit sayısı

En.: Engraftman

GVHH profilaksisi allojenik nakil yapılan 54 hastanın 26'sına (%49) siklosporin, 23'üne (%43,4) siklosporin-metotreksat, 2'sine (%3,8) siklosporin-mikofenolat mofetil ve 2'sine (%3,8) mikofenolat mofetil kullanılmıştı. Hastalardan 25'i akut GVHH, 4 'ü kronik GVHH olarak değerlendirilmişti. GVHH tedavisi için

hastaların 27'sinde steroid, 28'inde siklosporin, 10'unda takrolimus, 14'ünde mikofenolat mofetil, 2'sinde infliksimab, 1'inde metotreksat, 1'inde eculizimab, 1'inde göz damlaları (steroid, siklosporin, TNF- α), 4'ünde ekstrakorporeal fotoferez ve 2'sinde mezenkimal kök hücre kullanılmıştı.

Tablo 6'da CMV (+) saptanan hastaların dağılımı verilmiştir. CMV hastalığı saptanan 2 hastanın biri pnömoni diğeri de hepatit olarak değerlendirilmişti. 1 hastanın preemptif tedavisinde valgansiklovir ile başlanmış fakat tedavi altında kopya sayısının artması üzerine gansiklovir tedavisine geçilmiş. İdame tedavisi olarak bu hastaların 3'ünde (%9,4) gansiklovir, 17'sinde (%53,1) valgansiklovir ve 13'ünde (%40,6) asiklovir tedavileri kullanılmıştı. Bir hastada önce gansiklovir sonra valgansiklovir idame tedavisi olarak kullanılmıştı. İki hastada antiviral tedaviye karşı komplikasyon gelişmişti; bunlardan birinde gansiklovir ilişkili ateş yüksekliği görülmüş ve premedikasyon ile devam edilmiş, diğeri hastada valgansiklovir kullanımıyla bulantı, kusma ve baş ağrısı olması üzerine gansiklovir ile devam edilmiş.

Tüm hastalarda CMV tanı yöntemi olarak hastaların 8'inde (%11,4) pp65 antijenemisi, 19'unda (%27,1) PZR, 43 'ünde (%61,4) pp65 ve PZR kullanılmıştı. PZR ve pp65 antijenemi sonuçlarının birbiri ile uyumu değerlendirildiğinde κ :0,174 olarak sonuçlanmış olup testler arasında belirgin uyum saptanmadı.

İkinci CMV reaktivasyonu olan 6 hastanın 5'i gansiklovir ve 1'i valgansiklovir tedavisi sonrası saptandı. İkinci reaktivasyon zamanı 80,5 ile 135,5 günler arasında olup ortanca değeri 94,5 gün, ortalama $111,1 \pm 48,4$ gün idi. Reaktivasyon gelişiminin ilk uygulanan antiviral tedavi ile ilişkisi incelenmiş olup gansiklovir (p:1,00) ve valgansiklovir (p:0,648) ile reaktivasyon gelişimi arasında istatistiksel olarak fark yoktu.

Tablo 6 CMV pozitif saptananların dağılımı

DEĞİŞKENLER		n (%)
Cinsiyet	Kadın	11 (%34,3)
	Erkek	21 (%65,7)
Hastalık tipi	Habis	27 (%84,4)
	Selim	5 (%15,6)
Nakil türü	Otolog	2 (%6,2)
	Allojenik	30 (%93,8)
Kök Hücre Kaynağı	Kemik iliği	28 (%87,5)
	Periferik Kan	4 (%12,5)
Hazırlama Rejimi	TVI-KT	19 (%59,3)
	KT	13 (%40,7)
CMV Tanı Yöntemi	PP 65	2 (%6,2)
	PZR	7 (%21,9)
	PP 65 - PZR	23 (%71,9)
CMV durumu	Enfeksiyon	30 (%93,8)
	Hastalık	2 (%6,2)
CMV (+) olduğu gün	0-30	14 (%43,8)
	30-100	13 (%40,6)
	>100	5 (%15,6)
CMV reaktivasyonu	Var	6 (%18,8)
	Yok	26 (%81,2)
CMV tedavi türü	Profilaksi	30 (%93,8)
	Preemptif Tedavi	2 (%6,2)
CMV durumu	Enfeksiyon	30 (%93,8)
	Hastalık	2 (%6,2)
CMV tedavisi	Gansiklovir	14 (%42,4)
	Valgansiklovir	7 (%21,2)
	Gansiklovir-IVIG	10 (%30,3)
	Valgansiklovir-IVIG	2 (%6,1)
CMV ilişkili mortalite	Var	32 (%100)
	Yok	

Tablo 7 ‘de CMV gelişimi açısından olası risk faktörleri verilmiştir. KHN yapılan hastaların CMV gelişimi ile yaş (p:0,352), nötrofil engrafmanı (p:0,102), trombosit engrafmanı (p:0,243), mutlak lenfosit sayısı 100 µl (p:0,65) ve mutlak lenfosit sayısı 500 µl (p:0,179) ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p:0,352).

Hastalarda gelişen KİT komplikasyonları ve CMV saptananların komplikasyonlarla birlikteliği Tablo 8’de verilmiştir. Bunlara ek olarak hastaların 50’sinde (%71,4) oral mukozit, 3’ünde (%4,2) hemolitik anemi, 2’sinde (%2,8) hiperlipidemi, 1’inde (%1,4) akut respiratuar distres sendromu saptanmıştır.

Hastaların son durumu değerlendirildiğinde 47’si (%67,2) remisyonda, 21’i (%30) relaps, 1’i (%1,4) sekonder malignite olarak bulunmuştu. Hastalardan 1’i (%1,4) nakil sonrası 7.günde exitus olması nedeni ile hastalık durumu değerlendirilememişti. 21 relaps hastasının 8’inde CMV enfeksiyonu nakil sonrası saptanmıştı. CMV’nin relaps üzerine etkisi değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p:0,402).

Tablo 7 CMV gelişimi ile olası risk faktörlerinin ilişkisi

Değişkenler		CMV Enfeksiyonu		P değeri
		Yok	Var	
		n (%)	n (%)	
Cinsiyet	Erkek	29 (%76,3)	21(%65,6)	0,324
	Kadın	9 (%23,7)	11 (%34,4)	
Hazırlama rejimi	TVI-KT	9 (%23,7)	19 (%59,3)	0,002
	KT	29 (%76,3)	13 (%40,7)	
Kök hücre kaynağı	Kemik iliği	22 (%57,9)	28 (%87,5)	0,006
	P. Kan	16 (%42,1)	4 (%12,5)	
KHN türü	Otolog	15 (%39,5)	1 (%3,1)	0,000
	Allojenik	23 (%60,5)	31 (%96,9)	
Alıcı-Verici CMV IgG Serolojisi	-/-			0,590
	-/+	1 (%4,1)	2 (%6,7)	
	+/-	2 (%8,4)	5 (%16,7)	
	+/+	21 (%87,5)	23 (%76,6)	
Fungal Enfeksiyon	Var	5 (%13,2)	8 (%25)	0,232
	Yok	33 (%86,8)	24 (%75)	
GVHH	Var	4 (%10,5)	25 (%78,1)	0,000
	Yok	34 (%89,5)	7 (%21,9)	
VOH	Var	6 (%15,8)	5 (%15,6)	0,495
	Yok	32(%84,2)	27(%84,4)	

P değerleri Pearson Ki Kare ve Fisher Exact testi ile elde edilmiştir.

P. Kan: Periferik kan

Tablo 8 KHN yapılan hastalarda görülen komplikasyonların dağılımı ve CMV birlikteliği

KİT Komplikasyonları	Var	Yok	CMV (+)	
	n (%)	n (%)	n (%)	Komp. içindeki %
GVHH	29 (%41,4)	41 (%58,6)	25 (%35,7)	%86,2
VOH	11(%15,7)	59 (%84,3)	5 (%7,1)	%45,4
Kapiller Kaçış Sendromu		70 (%100)		
Engrafman Sendromu	7 (%10)	63 (%90)	3 (%4,2)	%42,8
Diffüz Alveolar Hemoraji	1 (%1,5)	69 (%98,5)		
KİT ilişkili Trombotik Mikroanjiopati	3 (%4,3)	67 (%95,7)	1 (%1,4)	%33,4
TPN ilişkili komplikasyonlar		70 (%100)		
Hemorajik Sistit	10 (%14,3)	60 (%85,7)	8 (%11,4)	%80
Katater Komplikasyonları	6 (%8,6)	64 (%91,4)	3 (%4,2)	%50
Bakteriyel Enfeksiyonlar	20 (%28,6)	50 (%71,4)	13 (%18,5)	%65
Viral Enfeksiyonlar	37 (%50)	35 (%50)	32 (%45,7)	%86,4
Fungal Enfeksiyonlar	13 (%18,6)	57 (%81,4)	8 (%11,4)	%61,5

Komp.:Komplikasyon

Hastaların ölüm nedenleri incelendiğinde 9'u (%32,2) primer hastalık ilişkili, 18'i (%64,2) KHN ilişkili ve 1'i septik şok ilişkili bulundu. CMV ilişkili ölüm saptanmadı. Ölen 28 hastanın son CMV durumu incelendiğinde 27'sinde negatif, kök hücre nakli ilişkili ölen 1 hastada CMV pozitifliği saptandı. Ölenlerin nakil sonrası CMV durumları incelendiğinde primer hastalık ilişkili ölümlerin 7'si, KHN ilişkili ölümlerin 6'sı, septik şok ilişkili 1 ölümden CMV pozitifliği saptandı. CMV pozitifliği ile mortalite ilişkisi kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p:0,557).

Tüm hastaların takip süreleri değerlendirildiğinde en uzun takip süresi 116 aydı. Hastaların 100 günlük sağ kalım oranı %92,8, 2 yıllık sağ kalım oranı %72,8 bulundu. CMV pozitif hastalarda 100 günlük sağ kalım %100, 2 yıllık sağ kalım %68,7, CMV negatif hastalarda 100 günlük sağ kalım %86,8, 2 yıllık sağ kalım %60,5 olarak saptandı. CMV pozitif ile negatif hastalar arasında 100 günlük sağ kalım (p:0,058) ve 2 yıllık sağ kalım (p:0,474) arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

5. TARTIŞMA

Kök hücre nakli, birçok habis ve selim hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. CMV enfeksiyonu ve hastalığı HKHN alıcıları arasında morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerindendir (72, 91, 92). Kök hücre alıcıları arasında CMV pnömoni, gastroenterit, retinit ve hepatit gibi uç organ hastalıklarına neden olur. CMV'ye karşı profilaktik veya önleyici tedavinin uygulanmasından bu yana, CMV hastalığının insidansı başarıyla azaltılmıştır. Bununla birlikte, CMV hastalığı, nakilden sonra enfeksiyöz olan en önemli komplikasyonlardan biri olmaya devam etmektedir.

Çalışmamızda 2008 ile 2018 yılları arasında nakil yapılan 20'si (%28,6) kadın, 50'si (%71,4) erkek olacak şekilde 70 nakil hastası değerlendirildi. Daha önceki yapılan çalışmalara bakıldığında hasta sayıları 57 ile 240 arasında değişmekteydi, bu çalışmadaki hasta sayısı yeterli olarak değerlendirildi.(93, 94). Literatürdeki diğer çalışmalar gibi nakil yapılan hastaların 40'ı (%66,6) hematolojik habis hastalıklar grubunda yer almaktaydı ve ALL en sık nakil yapılan hastalıktı (89, 95) Bu nedenle merkezimizde literatürde de önerildiği şekilde daha çok (%71,4) kök hücre kaynağı olarak kemik iliği kullanılmıştı (93, 94, 96). Merkezimizde çalışmanın yapıldığı dönemde akraba dışı donörden HKHN yapılmadığından allojenik nakillerin tamamı doku tipi tam uyumlu akraba donörlerden yapılmıştı. Hastalara uygulanan hazırlama rejimlerinin tamamı miyeloablatif olup diğer çalışmalarda da miyeloablatif en sık uygulanan rejim olmakla birlikte bazı hastalarda non-miyeloablatif ve indirgenmiş yoğunluktaki hazırlama rejimleri kullanılmıştı (96-98).

Çalışmamızda 32 (%45,7) hastada CMV enfeksiyonu saptandı. KİT hastalarında CMV enfeksiyonu prevelansı hakkında netlik sağlanamamakla birlikte birçok çalışmaya göre prevelans %25 olarak kabul görmektedir (99, 100). CMV tanı yöntemleri ve tedaviye başlamak için kullanılan eşik değerler merkezler arasında önemli değişkenlikler göstermekte ve farklılığa neden olmaktadır. Merkezimizde CMV enfeksiyonu belirli günlerde rutin olarak taranmakta ve dikkatle izlenmektedir, daha yüksek oranda saptanmasının bir nedeni bu olabilir. Ayrıca kök hücre alıcılarında CMV enfeksiyonu genellikle latent virüsün reaktivasyonu şeklinde ve ilk 100 günlük dönemde daha sık gelişir. CMV enfeksiyonu gelişiminde rol oynayan etmenler; nakil türü, hazırlama rejimi, alıcı-vericinin serolojisi, HLA uyumu, GVHH olarak sayılabilir

(5). Çalışmamızda CMV gelişimi ile hazırlama rejimi, kök hücre kaynağı, nakil türü, GVHH arasında ilişki bulunmuş; cinsiyet, engraftman süreleri, alıcı-verici CMV IGG serolojisi, VOH, fungal enfeksiyon arasında ilişki saptanmamıştır.

Hastalarımızın nötrofil engraftman ortalanca günü 16 gün (13 ile 20 gün), trombosit engraftman ortalanca günü 20 gün (15,2 ile 30,5 gün) olarak saptanmıştır, CMV gelişimi açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Yapılan bir çalışmaya da benzer olarak nötrofil ve trombosit engraftman süreleri ile CMV gelişimi açısından istatistiksel olarak ilişki saptanmamıştır (98).

Literatürde CMV enfeksiyonunun nakil sonrası postengraftman dönemine denk gelen ilk 100 günlük dönemde daha çok karşılaşıldığı belirtilir (101, 102). Bizim çalışmamızda da hastaların 27'sinde (%84,4) ilk 100 günlük dönemde ve 5'inde (%15,6) 100 günden sonra CMV enfeksiyonu saptanmıştır.

Allojenik nakil alıcılarında donörün ve alıcının serolojik durumunun CMV hastalığı için en önemli risk faktörü olduğu gösterilmiştir (5, 96, 98, 103). Ancak bu çalışmada alıcı-verici seroloji ile CMV gelişimi açısından istatistiksel olarak ilişki saptanmamıştır. T hücre aracılı hücresel bağışıklık, CMV replikasyonunun kontrolünde en önemli faktördür (104). Kök hücre kaynaklarının T hücre sayıları farklı olup CMV gelişimi açısından risk oluşturmaktadır (103). Çalışmamızda kök hücre kaynağı kemik iliği olan 50 (%71,4), periferik kan olan 20 (%28,6) hasta vardır. Çalışmamızda kök hücre kaynağı ile CMV gelişimi açısından istatistiksel olarak ilişki saptanmıştır. Bunun nedeni kemik iliği kaynaklı KİT olan hastaların miyeloablatif tedavi almış olmasıdır. CMV enfeksiyonu riskini arttıran faktörler arasında çalışmamızda bulunduğu gibi TVI yer almaktadır. Çalışmamızda hazırlama rejiminin tamamı miyeloablatif olup hastalarımızın 42'sine (%60) kemoterapi, 28'ine (%40) kemoterapi ve TVI uygulanmıştır. Literatürde genellikle miyeloablatif rejim ile yoğunluğu azaltılmış rejim karşılaştırılmış ve CMV gelişimi açısından ilişki saptanmamıştır (97, 98). TVI ve BU'nın kıyaslandığı birkaç çalışmada da CMV gelişimi açısından ilişki saptanmamıştır (96, 103).

GVHH'nin hastanın immunsupresyonunu arttırarak CMV enfeksiyonu riskini arttırdığı birçok çalışma ile kanıtlanmıştır (105, 106). HKHN sonrası 29 (%41,4) hastamızda GVHH komplikasyonu gelişmiş, bunların 25'inde (%35,7) CMV

enfeksiyonu saptanmıştır. Çalışmamızda GVHH ile CMV gelişimi arasında istatistiksel ilişki saptanmıştır.

Nakil sonrası virolojik takip ve preemtif tedavi CMV hastalığının önlenmesi için kabul görmeye başlamıştır (107, 108). Virolojik takip için geçmiş yıllarda pp65 antijenemi kullanılırken tekniği nedeni ile nötropenik hastalarda yanıltıcı olması üzerine son zamanlarda PZR yöntemi kullanılmaya başlanmıştır (96, 109). Çalışmamızda %11,4 pp65 antijenemi, %27,1 PZR ve %61,4 her 2 test birlikte tanıda kullanılmıştı; PZR ve pp65 testleri birbirleri ile kıyaslandığında testler arasında belirgin uyum saptanmadı. Çalışmamızdan farklı olarak iki metodun preemtif tedavi etkinliklerinin kıyaslandığı iki çalışmada iki yöntem için benzer sonuçlar elde edilmiştir (110, 111).

CMV pozitif 32 hastadan 2 'sinde (%6,2) CMV hastalığı saptanmıştı; bunların biri pnömoni diğeri de hepatit olarak değerlendirilmişti. CMV'nin akciğer tutulumu nakil sonrası sık karşılaşılan ve mortalitesi yüksek olan organ tutulumudur. CMV pnömonisi allojenik nakil sonrası %10-30, otolog nakil sonrası %1-6 oranında görülür (90, 112).

Alıcı ve vericilerin CMV IGM serolojileri negatif olması nedeni ile tüm hastalarımıza antiviral profilaksi amacıyla asiklovir tedavisi verilmişti. CMV pozitif olanların tedavisinde 14'ünde (%42,4) gansiklovir, 7'sinde (%21,2) valgansiklovir, 10'unda (%30,3) gansiklovir-IVIG ve 2'sinde valgansiklovir-IVIG kullanılmıştı. İkinci CMV reaktivasyonu olan 6 hastanın 5'i gansiklovir ve 1'i valgansiklovir tedavisi sonrası saptandı. Yapılan diğeri bir çalışmaya benzer olarak ikinci reaktivasyon gelişiminin ilk uygulanan antiviral tedavi ile ilişkisi incelenmiş olup gansiklovir ve valgansiklovir ile reaktivasyon gelişimi arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştı (113). CMV reaktivasyonu önlemede seçilecek olan tedavi halen tartışmalıdır. Literatür en etkili yaklaşımın intravenöz gansiklovir kullanımını göstermektedir (114). Bizim merkezimizde de intravenöz gansiklovir daha sık kullanılmıştır. Bazı çalışmalarda da oral valgansiklovir oral uygulama, biyoyararlanımının iyi olması ve düşük toksisite profili nedeni ile gastrointestinal tutulum hariç preemtif tedavide tercih edilmektedir (115). Oral valgansiklovir, kök hücre alıcılarında CMV reaktivasyonu için preemtif tedavi de intravenöz gansiklovire

karşı güvenli ve etkili bir alternatiftir (116-118). Hem profilaktik hem de preemptif yaklaşımdaki ve birinci basamak tedavi seçimindeki farklılıklar, KHN uygulanan hastalar için kılavuz gereksinimini güçlendirmektedir.

Çalışmamızda nakil sonrası %30 oranında hastalık nüksü saptanmıştır. Literatürde hastalık nüksü %30 ile %70 arasında değişen nakil sırasındaki hastalık durumu, donör kaynağı ve hazırlama rejimi dahil olmak üzere çeşitli faktörlere bağlıdır (119-121). Bu konudaki diğer tartışma ise CMV enfeksiyonunun lösemik hücreleri enfekte ederek antilösemik etkiye sahip olmasıdır (122). Çalışmamızda diğer çalışmalara benzer olarak CMV'nin relaps üzerine etkisi değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (98, 123, 124).

Literatürde HKHN sonrası CMV enfeksiyonu olanlarda artmış non-relaps mortalite ve daha düşük olaysız sağ kalım olduğu bildirilmiştir (96, 98). Çalışmamızda hastaların 9'unda (%32,2) primer hastalık ilişkili, 18'inde (%64,2) KHN ilişkili ve 1'inde (%3,6) septik şok ilişkili ölüm saptanmıştır. Diğer çalışmalardan farklı olarak CMV ilişkili ölüm saptanmamıştır, CMV pozitif ve negatif olanların 100 günlük ve 2 yıllık sağ kalım oranları benzer sonuçlanmıştır.

Sonuç olarak CMV enfeksiyonu KİT yapılan hastalarda ilk 100 günde sık görülmektedir. Özellikle TVI ile birlikte miyeloablative tedavi uygulanan, allojenik KİT yapılan, kök hücre kaynağı olarak kemik iliği kullanılan ve graft-versus-host hastalığı gelişen hastalarda risk artmaktadır. Erken tanı ve etkin tedavi ile morbidite ve mortalite azalmaktadır, bu nedenle hastaların izlemi iyi yapılmalıdır.

6. SONUÇLAR

- 1) Bu çalışmada Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı bünyesinde bulunan Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi'nde Ocak 2008 ile Şubat 2018 tarihleri arasında HKHN yapılan 70 hasta incelendi.
- 2) Çalışmaya dahil edilen hastaların 20'si (%28,6) kadın, 50'si (%71,4) erkekti. Yaşları 8 ay ile 17 yıl arasında değişmekte olup ortanca değeri 11,1 yıl olarak hesaplandı.
- 3) En sık nakil yapılan hastalık grubu ALL idi.
- 4) Hazırlık rejimlerinin tamamı miyeloablatif olup en sık kullanılan rejim TVI-VP idi.
- 5) Tüm hastalarda CMV tanı yöntemi olarak hastaların 8'inde (%11,4) pp65 antijenemisi, 19'unda (%27,1) PZR, 43 'ünde (%61,4) pp65 ve PZR kullanılmıştı. PZR ve pp65 antijenemi sonuçlarının birbiri ile uyumu değerlendirildiğinde κ:0,174 olarak sonuçlanmış olup testler arasında belirgin uyum saptanmadı.
- 6) Hastaların 32'sinde (%45,7) CMV reaktivasyonu saptandı; bunların 30'u CMV enfeksiyonu, 2'si CMV hastalığı (pnömoni ve hepatit) şeklindeydi.
- 7) CMV pozitifliği hastaların 14'ünde (%43,8) 0-30. günler arasında, 13'ünde (%40,6) 30-100. günler arasında, 5'inde (%15,6) >100. günden sonra saptandı.
- 8) Cinsiyet, VOH, alıcı-verici CMV IGG serolojisi, fungal enfeksiyon, mutlak lenfosit sayısı, nötrofil ve trombosit engraftman süreleri ile CMV gelişimi açısından ilişki saptanmadı.
- 9) GVHH, TVI, kök hücre kaynağı olarak kemik iliği kullanılması, allojenik nakil ile CMV gelişimi açısından ilişki saptandı.
- 10) KHN komplikasyonları arasında en sık viral enfeksiyonlar, GVHH ve bakteriyel enfeksiyonlar saptandı.
- 11) Ölüm nedenleri arasında kök hücre nakli ilişkili ölümler ilk sırada yer alırken CMV ilişkili ölüm saptanmadı.

- 12) Tüm hastaların takip süreleri değerlendirildiğinde en uzun takip süresi 116 aydı.
- 13) Hastaların 100 günlük sağ kalım oranı %92,8, 2 yıllık sağ kalım oranı %72,8 'dir. CMV pozitif ve negatif hastaların 100 günlük ve 2 yıllık sağ kalım oranları benzer olarak saptandı.



7. KAYNAKÇA

1. Gluckman E, Rocha V, Boyer-Chamard A, Locatelli F, Arcese W, Pasquini R, et al. Outcome of cord-blood transplantation from related and unrelated donors. Eurocord Transplant Group and the European Blood and Marrow Transplantation Group. The New England journal of medicine. 1997;337(6):373-81.
2. Ljungman P, Urbano-Ispizua A, Cavazzana-Calvo M, Demirer T, Dini G, Einsele H, et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definitions and current practice in Europe. Bone marrow transplantation. 2006;37(5):439-49.
3. Murphy K, Schuster MG, Cleveland AA, Benedict K, Chiller TM, Dubberke ER, et al. Infections in Hematopoietic Cell Transplant Recipients: Results From the Organ Transplant Infection Project, a Multicenter, Prospective, Cohort Study. Open Forum Infectious Diseases. 2017;4(2).
4. Nichols WG. Management of Infectious Complications in the Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipient. 2003;18(6):295-312.
5. Ljungman P, Hakki M, Boeckh M. Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients. Hematology/oncology clinics of North America. 2011;25(1):151-69.
6. Manuel O, Pang XL, Humar A, Kumar D, Doucette K, Preiksaitis JK. An assessment of donor-to-recipient transmission patterns of human cytomegalovirus by analysis of viral genomic variants. The Journal of infectious diseases. 2009;199(11):1621-8.
7. Ljungman P, Griffiths P, Paya C. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2002;34(8):1094-7.
8. Boeckh M, Ljungman P. How we treat cytomegalovirus in hematopoietic cell transplant recipients. Blood. 2009;113(23):5711-9.
9. Boeckh M, Huang M, Ferrenberg J, Stevens-Ayers T, Stensland L, Nichols WG, et al. Optimization of quantitative detection of cytomegalovirus DNA in plasma by real-time PCR. Journal of clinical microbiology. 2004;42(3):1142-8.
10. Pang XL, Fox JD, Fenton JM, Miller GG, Caliendo AM, Preiksaitis JK. Interlaboratory comparison of cytomegalovirus viral load assays. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons. 2009;9(2):258-68.
11. Avery RK, Adal KA, Longworth DL, Bolwell BJ. A survey of allogeneic bone marrow transplant programs in the United States regarding cytomegalovirus prophylaxis and pre-emptive therapy. Bone marrow transplantation. 2000;26(7):763-7.
12. Martin-Rendon E, Watt SM. Stem cell plasticity. British journal of haematology. 2003;122(6):877-91.
13. Bellantuono I. Haemopoietic stem cells. The international journal of biochemistry & cell biology. 2004;36(4):607-20.
14. Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N. The EBMT handbook : hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies. 2019.
15. Arcese W, Aversa F, Bandini G, De Vincentiis A, Falda M, Lanata L, et al. Clinical use of allogeneic hematopoietic stem cells from sources other than bone marrow. Haematologica. 1998;83(2):159-82.
16. Powis SH, Vaughan RW. MHC protocols. 2003.
17. Verdonck LF. Allogeneic versus autologous bone marrow transplantation for refractory and recurrent low-grade non-Hodgkin's lymphoma: updated results of the Utrecht experience. Leukemia & lymphoma. 1999;34(1-2):129-36.
18. Wang HH, Feng SZ, Wang M, Wei JL, Jiang EL, Zhang L, et al. [Comparison of autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for 140 patients with de

- novo acute leukemia in first complete remission]. *Zhonghua xue ye xue za zhi = Zhonghua xueyexue zazhi*. 2004;25(7):389-92.
19. Moricke A, Zimmermann M, Reiter A, Henze G, Schrauder A, Gadner H, et al. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Leukemia*. 2010;24(2):265-84.
 20. Borgmann A, von Stackelberg A, Hartmann R, Ebell W, Klingebiel T, Peters C, et al. Unrelated donor stem cell transplantation compared with chemotherapy for children with acute lymphoblastic leukemia in a second remission: a matched-pair analysis. 2003;101(10):3835-9.
 21. Schrauder A, Reiter A, Gadner H, Niethammer D, Klingebiel T, Kremens B, et al. Superiority of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation compared with chemotherapy alone in high-risk childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: results from ALL-BFM 90 and 95. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(36):5742-9.
 22. Abrahamsson J, Forestier E, Heldrup J, Jahnukainen K, Jonsson OG, Lausen B, et al. Response-guided induction therapy in pediatric acute myeloid leukemia with excellent remission rate. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(3):310-5.
 23. Woods WG, Neudorf S, Gold S, Sanders J, Buckley JD, Barnard DR, et al. A comparison of allogeneic bone marrow transplantation, autologous bone marrow transplantation, and aggressive chemotherapy in children with acute myeloid leukemia in remission: a report from the Children's Cancer Group. 2001;97(1):56-62.
 24. Cornelissen JJ, Gratwohl A, Schlenk RF, Sierra J, Bornhäuser M, Juliusson G, et al. The European LeukemiaNet AML Working Party consensus statement on allogeneic HSCT for patients with AML in remission: an integrated-risk adapted approach. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2012;9:579.
 25. Ceschel S, Casotto V, Valsecchi MG, Tamaro P, Jankovic M, Hanau G, et al. Survival after relapse in children with solid tumors: A follow-up study from the Italian off-therapy registry. 2006;47(5):560-6.
 26. Hasle H, Niemeyer CM, Chessells JM, Baumann I, Bennett JM, Kerndrup G, et al. A pediatric approach to the WHO classification of myelodysplastic and myeloproliferative diseases. *Leukemia*. 2003;17(2):277-82.
 27. Kardos G, Baumann I, Passmore SJ, Locatelli F, Hasle H, Schultz KR, et al. Refractory anemia in childhood: a retrospective analysis of 67 patients with particular reference to monosomy 7. 2003;102(6):1997-2003.
 28. Locatelli F, Nöllke P, Zecca M, Korthof E, Lanino E, Peters C, et al. Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in children with juvenile myelomonocytic leukemia (JMML): results of the EWOG-MDS/EBMT trial. 2005;105(1):410-9.
 29. Levine JE, Harris RE, Loberiza FR, Armitage JO, Vose JM, Van Besien K, et al. A comparison of allogeneic and autologous bone marrow transplantation for lymphoblastic lymphoma. 2003;101(7):2476-82.
 30. Boelens JJ, Prasad VK, Tolar J, Wynn RF, Peters C. Current International Perspectives on Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Inherited Metabolic Disorders. *Pediatric Clinics*. 2010;57(1):123-45.
 31. Dokal I, Vulliamy T. Inherited bone marrow failure syndromes. 2010;95(8):1236-40.
 32. Gluckman E, Cappelli B, Bernaudin F, Labopin M, Volt F, Carreras J, et al. Sickle cell disease: an international survey of results of HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation. 2017;129(11):1548-56.
 33. Storb R, Rudolph RH, Thomas ED. Marrow grafts between canine siblings matched by serotyping and mixed leukocyte culture. *The Journal of Clinical Investigation*. 1971;50(6):1272-5.
 34. Van Rood JJ, Van Leeuwen A. LEUKOCYTE GROUPING. A METHOD AND ITS APPLICATION. *J Clin Invest*. 1963;42:1382-90.

35. Vyas JM, Van der Veen AG, Ploegh HL. The known unknowns of antigen processing and presentation. *Nature reviews Immunology*. 2008;8(8):607-18.
36. Ottinger H, Müller C, Goldmann S, Albert E, Arnold R, Beelen D, et al. Second German consensus on immunogenetic donor search for allotransplantation of hematopoietic stem cells. 2001;80(12):706-14.
37. Hurley CK, Baxter Lowe LA, Logan B, Karanes C, Anasetti C, Weisdorf D, et al. National Marrow Donor Program HLA-matching guidelines for unrelated marrow transplants. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2003;9(10):610-5.
38. Gabriel C, Furst D, Fae I, Wenda S, Zollikofer C, Mytilineos J, et al. HLA typing by next-generation sequencing - getting closer to reality. *Tissue antigens*. 2014;83(2):65-75.
39. 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;15(12):1628-33.
40. 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 : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2009;15(12):1628-33.
41. Belkacemi Y, Labopin M, Giebel S, Loganadane G, Miszczyk L, Michallet M, et al. Single-Dose Daily Fractionation Is Not Inferior to Twice-a-Day Fractionated Total-Body Irradiation Before Allogeneic Stem Cell Transplantation for Acute Leukemia: A Useful Practice Simplification Resulting From the SARASIN Study. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 2018;102(3):515-26.
42. Thomas ED, Clift RA, Hersman J, Sanders JE, Stewart P, Buckner CD, et al. Marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemia in first remission using fractionated or single-dose irradiation. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 1982;8(5):817-21.
43. Gyurkocza B, Sandmaier BM. Conditioning regimens for hematopoietic cell transplantation: one size does not fit all. 2014;124(3):344-53.
44. Tutschka P, Copelan E, Klein J. Bone marrow transplantation for leukemia following a new busulfan and cyclophosphamide regimen. 1987;70(5):1382-8.
45. Nagler A, Rocha V, Labopin M, Unal A, Othman TB, Campos A, et al. Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia in Remission: Comparison of Intravenous Busulfan Plus Cyclophosphamide (Cy) Versus Total-Body Irradiation Plus Cy As Conditioning Regimen—A Report From the Acute Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. 2013;31(28):3549-56.
46. Rambaldi A, Grassi A, Masciulli A, Boschini C, Micò MC, Busca A, et al. Busulfan plus cyclophosphamide versus busulfan plus fludarabine as a preparative regimen for allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation in patients with acute myeloid leukaemia: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2015;16(15):1525-36.
47. Chevallier P, Labopin M, Buchholz S, Ganser A, Ciceri F, Lioure B, et al. Clofarabine-containing conditioning regimen for allo-SCT in AML/ALL patients: a survey from the Acute Leukemia Working Party of EBMT. 2012;89(3):214-9.
48. Eder S, Canaani J, Beohou E, Labopin M, Sanz J, Arcese W, et al. Thiotepa-based conditioning versus total body irradiation as myeloablative conditioning prior to allogeneic stem cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia: A matched-pair analysis from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. 2017;92(10):997-1003.
49. Robinson SP, Goldstone AH, Mackinnon S, Carella A, Russell N, de Elvira CR, et al. Chemoresistant or aggressive lymphoma predicts for a poor outcome following reduced-intensity allogeneic progenitor cell transplantation: an analysis from the Lymphoma

Working Party of the European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation. 2002;100(13):4310-6.

50. Mielcarek M, Martin PJ, Leisenring W, Flowers MED, Maloney DG, Sandmaier BM, et al. Graft-versus-host disease after nonmyeloablative versus conventional hematopoietic stem cell transplantation. 2003;102(2):756-62.
51. Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease. *Lancet* (London, England). 2009;373(9674):1550-61.
52. Flowers MED, Inamoto Y, Carpenter PA, Lee SJ, Kiem H-P, Petersdorf EW, et al. Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. 2011;117(11):3214-9.
53. Teshima T, Reddy P, Zeiser R. Reprint of: Acute Graft-versus-Host Disease: Novel Biological Insights. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2016;22(3, Supplement):S3-S8.
54. Nash RA, Antin JH, Karanes C, Fay JW, Avalos BR, Yeager AM, et al. Phase 3 study comparing methotrexate and tacrolimus with methotrexate and cyclosporine for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after marrow transplantation from unrelated donors. 2000;96(6):2062-8.
55. Perez L, Anasetti C, Pidala J. Have we improved in preventing and treating acute graft-versus-host disease? *Current opinion in hematology*. 2011;18(6):408-13.
56. Ringden O, Uzunel M, Rasmussen I, Remberger M, Sundberg B, Lonnies H, et al. Mesenchymal stem cells for treatment of therapy-resistant graft-versus-host disease. *Transplantation*. 2006;81(10):1390-7.
57. Shimabukuro-Vornhagen A, Hallek MJ, Storb RF, von Bergwelt-Baildon MS. The role of B cells in the pathogenesis of graft-versus-host disease. 2009;114(24):4919-27.
58. Carless S, Ringden O, Remberger M, Lonnqvist B, Hagglund H, Klaesson S, et al. Risk factors for chronic graft-versus-host disease after bone marrow transplantation: a retrospective single centre analysis. *Bone marrow transplantation*. 1998;22(8):755-61.
59. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, Williams KM, Wolff D, Cowen EW, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2015;21(3):389-401.e1.
60. Jacobsohn DA. Optimal management of chronic graft-versus-host disease in children. 2010;150(3):278-92.
61. Duran M, Baumgartner ER, Suormala TM, Bruinvis L, Dorland L, Smeitink JA, et al. Cerebrospinal fluid organic acids in biotinidase deficiency. *J Inher Metab Dis*. 1993;16(3):513-6.
62. Hingorani S. Renal Complications of Hematopoietic-Cell Transplantation. *The New England journal of medicine*. 2016;374(23):2256-67.
63. Carreras E. How I manage sinusoidal obstruction syndrome after haematopoietic cell transplantation. 2015;168(4):481-91.
64. McDonald GB, Hinds MS, Fisher LD, Schoch HG, Wolford JL, Banaji M, et al. Veno-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: a cohort study of 355 patients. *Annals of internal medicine*. 1993;118(4):255-67.
65. Carreras E. Veno-occlusive disease of the liver after hemopoietic cell transplantation. *European journal of haematology*. 2000;64(5):281-91.
66. Carreras E, Diaz-Beya M, Rosinol L, Martinez C, Fernandez-Aviles F, Rovira M. The incidence of veno-occlusive disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation has diminished and the outcome improved over the last decade. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2011;17(11):1713-20.

67. Yabe H, Yabe M, Koike T, Shimizu T, Morimoto T, Kato S. Rapid improvement of life-threatening capillary leak syndrome after stem cell transplantation by bevacizumab. *Blood*. 2010;115(13):2723-4.
68. Spitzer TR. Engraftment syndrome following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone marrow transplantation*. 2001;27(9):893-8.
69. Laskin BL, Goebel J, Davies SM, Jodele S. Small vessels, big trouble in the kidneys and beyond: hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy. 2011;118(6):1452-62.
70. Yeates L, Slatter MA, Bonanomi S, Lim FLWI, Ong SY, Dalissier A, et al. Use of defibrotide to treat transplant-associated thrombotic microangiopathy: a retrospective study of the Paediatric Diseases and Inborn Errors Working Parties of the European Society of Blood and Marrow Transplantation. *Bone marrow transplantation*. 2017;52:762.
71. Jodele S, Laskin BL, Dandoy CE, Myers KC, El-Bietar J, Davies SM, et al. A new paradigm: Diagnosis and management of HSCT-associated thrombotic microangiopathy as multi-system endothelial injury. *Blood Reviews*. 2015;29(3):191-204.
72. Boeckh M, Nichols WG, Papanicolaou G, Rubin R, Wingard JR, Zaia J. Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients: Current status, known challenges, and future strategies. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2003;9(9):543-58.
73. Metzger KE, Rucker Y, Callaghan M, Churchill M, Jovanovic BD, Zembower TR, et al. The Burden of Mucosal Barrier Injury Laboratory-Confirmed Bloodstream Infection among Hematology, Oncology, and Stem Cell Transplant Patients. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2015;36(2):119-24.
74. Yoo JH, Lee DG, Choi SM, Choi JH, Park YH, Kim YJ, et al. Infectious complications and outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Korea. *Bone marrow transplantation*. 2004;34(6):497-504.
75. de la Cámara R, Martino R, Granados E, Rodríguez-Salvanés FJ, Rovira M, Cabrera R, et al. Tuberculosis after hematopoietic stem cell transplantation: incidence, clinical characteristics and outcome. *Bone marrow transplantation*. 2000;26(3):291-8.
76. Weisser M, Theilacker C, Tschudin Sutter S, Babikir R, Bertz H, Götting T, et al. Secular trends of bloodstream infections during neutropenia in 15 181 haematopoietic stem cell transplants: 13-year results from a European multicentre surveillance study (ONKO-KISS). *Clinical Microbiology and Infection*. 2017;23(11):854-9.
77. Almyroudis NG, Fuller A, Jakubowski A, Sepkowitz K, Jaffe D, Small TN, et al. Pre- and post-engraftment bloodstream infection rates and associated mortality in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. 2005;7(1):11-7.
78. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2011;52(4):e56-e93.
79. Balletto E, Mikulska M. Bacterial Infections in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2015;7(1):e2015045-e.
80. Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ, Alexander BD, Anaissie EJ, Walsh TJ, et al. Prospective Surveillance for Invasive Fungal Infections in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients, 2001–2006: Overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. *Clinical Infectious Diseases*. 2010;50(8):1091-100.
81. Bow EJJM. Invasive Fungal Infection in Haematopoietic Stem Cell Transplant Recipients: Epidemiology from the Transplant Physician's Viewpoint. 2009;168(6):283-97.
82. Singh N, Paterson DL. *Aspergillus* Infections in Transplant Recipients. 2005;18(1):44-69.
83. Lehrnbecher T, Phillips R, Alexander S, Alvaro F, Carlesse F, Fisher B, et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and/or

- undergoing hematopoietic stem-cell transplantation. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(35):4427-38.
84. Boeckh M, Geballe AP. Cytomegalovirus: pathogen, paradigm, and puzzle. *The Journal of Clinical Investigation*. 2011;121(5):1673-80.
 85. Kakugawa Y, Kami M, Matsuda T, Saito Y, Kim S-W, Fukuda T, et al. Endoscopic diagnosis of cytomegalovirus gastritis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *World J Gastroenterol*. 2010;16(23):2907-12.
 86. Larsson K, Lönnqvist B, Ringdén O, Hedquist B, Ljungman P, Larsson K, et al. CMV retinitis after allogeneic bone marrow transplantation: a report of five cases. 2002;4(2):75-9.
 87. Jeon S, Lee WK, Lee Y, Lee DG, Lee JW. Risk Factors for Cytomegalovirus Retinitis in Patients with Cytomegalovirus Viremia after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Ophthalmology*. 2012;119(9):1892-8.
 88. Boeckh M, Huang M, Ferrenberg J, Stevens-Ayers T, Stensland L, Nichols WG, et al. Optimization of Quantitative Detection of Cytomegalovirus DNA in Plasma by Real-Time PCR. 2004;42(3):1142-8.
 89. Wu JL, Ma HY, Lu CY, Chen JM, Lee PI, Jou ST, et al. Risk factors and outcomes of cytomegalovirus viremia in pediatric hematopoietic stem cell transplantation patients. *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi*. 2017;50(3):307-13.
 90. Wu J-L, Ma H-Y, Lu C-Y, Chen J-M, Lee P-I, Jou S-T, et al. Risk factors and outcomes of cytomegalovirus viremia in pediatric hematopoietic stem cell transplantation patients. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2017;50(3):307-13.
 91. Nakamura R, Battiwalla M, Solomon S, Follmann D, Chakrabarti S, Cortez K, et al. Persisting posttransplantation cytomegalovirus antigenemia correlates with poor lymphocyte proliferation to cytomegalovirus antigen and predicts for increased late relapse and treatment failure. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2004;10(1):49-57.
 92. Nichols WG, Corey L, Gooley T, Davis C, Boeckh M. High risk of death due to bacterial and fungal infection among cytomegalovirus (CMV)-seronegative recipients of stem cell transplants from seropositive donors: evidence for indirect effects of primary CMV infection. *The Journal of infectious diseases*. 2002;185(3):273-82.
 93. Hussein AA, Al-Antary ET, Najjar R, Al-Hamdan DaS, Al-Zaben A, Frangoul H. Incidence and risk factors for cytomegalovirus (CMV) reactivation following autologous hematopoietic stem cell transplantation in children. 2015;62(6):1099-101.
 94. Sedky M, Mekki Y, Mialou V, Bleyzac N, Girard S, Salama E, et al. Cytomegalovirus Infection in Pediatric Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. A Single Center Experience. *Pediatric Hematology and Oncology*. 2014;31(8):743-53.
 95. Hierlmeier S, Eyrich M, Wolfl M, Schlegel PG, Wiegering V. Early and late complications following hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients - A retrospective analysis over 11 years. *PloS one*. 2018;13(10):e0204914.
 96. Inagaki J, Noguchi M, Kurauchi K, Tanioka S, Fukano R, Okamura J. Effect of Cytomegalovirus Reactivation on Relapse after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Pediatric Acute Leukemia. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2016;22(2):300-6.
 97. Rastogi S, Ricci A, Jin Z, Bhatia M, George D, Garvin JH, et al. Clinical and Economic Impact of Cytomegalovirus Infection among Children Undergoing Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2019;25(6):1253-9.
 98. Sousa H, Boutolleau D, Ribeiro J, Teixeira AL, Pinho Vaz C, Campilho F, et al. Cytomegalovirus infection in patients who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Portugal: a five-year retrospective review. *Biology of blood and marrow*

transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2014;20(12):1958-67.

99. Schonberger S, Meisel R, Adams O, Pufal Y, Laws HJ, Enczmann J, et al. Prospective, comprehensive, and effective viral monitoring in children undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2010;16(10):1428-35.
100. Alam MM, Bayoumy M, Ali A, Alali M, Al-enezi B, Abosoudah I. Cytomegalovirus infection in children after bone marrow transplantation: Risk factors, clinical aspects and outcomes. *Pediatric Infectious Disease*. 2016;8(1):1-7.
101. Machado CM, Menezes RX, Macedo MC, Mendes AV, Boas LS, Castelli JB, et al. Extended antigenemia surveillance and late cytomegalovirus infection after allogeneic BMT. *Bone marrow transplantation*. 2001;28(11):1053-9.
102. Pergam SA, Xie H, Sandhu R, Pollack M, Smith J, Stevens-Ayers T, et al. Efficiency and risk factors for CMV transmission in seronegative hematopoietic stem cell recipients. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2012;18(9):1391-400.
103. Yi ES, Kim YJ. Cytomegalovirus infection according to cell source after hematopoietic cell transplantation in pediatric patients. *Yonsei medical journal*. 2012;53(2):393-400.
104. Ljungman P, Hakki M, Boeckh M. Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Hematology/oncology clinics of North America*. 2011;25(1):151-69.
105. Cantoni N, Hirsch HH, Khanna N, Gerull S, Buser A, Bucher C, et al. Evidence for a Bidirectional Relationship between Cytomegalovirus Replication and acute Graft-versus-Host Disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2010;16(9):1309-14.
106. Miller W, Flynn P, McCullough J, Balfour HJ, Goldman A, Haake R, et al. Cytomegalovirus infection after bone marrow transplantation: an association with acute graft-v-host disease. 1986;67(4):1162-7.
107. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2009;15(10):1143-238.
108. Emery V, Zuckerman M, Jackson G, Aitken C, Osman H, Pagliuca A, et al. Management of cytomegalovirus infection in haemopoietic stem cell transplantation. *British journal of haematology*. 2013;162(1):25-39.
109. Green ML, Leisenring WM, Xie H, Walter RB, Mielcarek M, Sandmaier BM, et al. CMV reactivation after allogeneic HCT and relapse risk: evidence for early protection in acute myeloid leukemia. *Blood*. 2013;122(7):1316-24.
110. Gerna G, Lilleri D, Caldera D, Furione M, Zenone Bragotti L, Alessandrino EP. Validation of a DNAemia cutoff for preemptive therapy of cytomegalovirus infection in adult hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone marrow transplantation*. 2008;41(10):873-9.
111. Lilleri D, Gerna G, Furione M, Bernardo ME, Giorgiani G, Telli S, et al. Use of a DNAemia cut-off for monitoring human cytomegalovirus infection reduces the number of preemptively treated children and young adults receiving hematopoietic stem-cell transplantation compared with qualitative pp65 antigenemia. *Blood*. 2007;110(7):2757-60.
112. Konoplev S, Champlin RE, Giralt S, Ueno NT, Khouri I, Raad I, et al. Cytomegalovirus pneumonia in adult autologous blood and marrow transplant recipients. *Bone marrow transplantation*. 2001;27(8):877-81.
113. Atay D, Erbey F, Akcay A, Dag A, Ozturk G. Oral Valganciclovir as Preemptive Therapy for Cytomegalovirus Reactivation in Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2015;37(7):543-7.

114. Boeckh M, Ljungman P. How we treat cytomegalovirus in hematopoietic cell transplant recipients. 2009;113(23):5711-9.
115. Sanjeev Kumar S, Suman K, Narendra A, Lavleen S, Anjan M, Tulika S, et al. Cytomegalovirus reactivation following hematopoietic stem cell transplantation. *The Journal of Infection in Developing Countries*. 2013;7(12).
116. Ayala E, Greene J, Sandin R, Perkins J, Field T, Tate C, et al. Valganciclovir is safe and effective as pre-emptive therapy for CMV infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone marrow transplantation*. 2006;37(9):851-6.
117. Pastano R, Gigli F, Andreola G, Calabrese L, Peccatori F, Martinelli G. Valganciclovir Is Safe and Effective as Pre-Emptive Treatment for CMV Infection in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. 2006;108(11):5300-.
118. Einsele H, Reusser P, Bornhäuser M, Kalhs P, Ehninger G, Hebart H, et al. Oral valganciclovir leads to higher exposure to ganciclovir than intravenous ganciclovir in patients following allogeneic stem cell transplantation. 2006;107(7):3002-8.
119. Craddock CF. Full-intensity and reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation in AML. *Bone marrow transplantation*. 2008;41(5):415-23.
120. Harris AC, Kitko CL, Couriel DR, Braun TM, Choi SW, Magenau J, et al. Extramedullary relapse of acute myeloid leukemia following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: incidence, risk factors and outcomes. 2013;98(2):179-84.
121. Barrett AJ, Battiwalla M. Relapse after allogeneic stem cell transplantation. *Expert Review of Hematology*. 2010;3(4):429-41.
122. Ljungman P. CMV: a warrior against leukemia? 2013;122(7):1101-2.
123. Tian H, Xu Y, Yang Z, Chen G, Qiao M, Liu H, et al. CMV Reactivation Is Associated With a Lower Incidence Of Relapse After Allo-SCT For ALL. 2013;122(21):5448-.
124. Manjappa S, Bhamidipati PK, Stokerl-Goldstein KE, DiPersio JF, Uy GL, Westervelt P, et al. Protective Effect of Cytomegalovirus Reactivation on Relapse after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Acute Myeloid Leukemia Patients Is Influenced by Conditioning Regimen. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2014;20(1):46-52.

EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onayı

	Karar No:2018/14-23	Tarih:07.06.2018
KARAR BİLGİLERİ	Prof.Dr.Hale ÖREN'in sorumlusu olduğu "Kemik İliği Transplantasyonu Yapılan Çocuk Hastalarda CMV Enfeksiyonunun Sıklığı, Kliniği, Risk Faktörleri,Tedavisi ve İzleminin Araştırılması" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	
ETİK KURUL BİLGİLERİ		
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İy Klinik Uygulamaları Kılavuzu	
ETİK KURUL ÜYELERİ		

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsi yet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Ali Rıza ŞİŞMAN (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	<i>Ali Rıza Şişman</i>
Prof.Dr.Gül ERGÖR (Başkan Yardımcısı)	Halk Sağlığı	DEU Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.	Kadın	E ☐	H ☒	<i>Gül Ergör</i>
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	<i>Katılmadı</i>
Prof.Dr. Mehmet Refik MAS	Geriatri	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	<i>Mehmet Refik Mas</i>
Prof.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	<i>Ayşe Aydan Özkütük</i>
Prof.Dr.Müğe KIRAY	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	<i>Müğe Kıray</i>
Prof.Dr.Sevda ÖZKARDEŞLER	Anesteziyoloji	DEU Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.	Kadın	E ☐	H ☒	<i>Katılmadı</i>
Prof.Dr.Sülen SARIOĞLU	Patoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji A.D.	Kadın	E ☐	H ☒	<i>Katılmadı</i>
Prof.Dr.Bilge KARA	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐	H ☒	<i>Bilge Kara</i>
Prof.Dr.Ayhan ABACI	Pediyatrik Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	<i>Ayhan Abacı</i>
Doç.Dr.M.Aylin ARICI	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	<i>M.Aylin Arıcı</i>
Doç.Dr.Murat BEKTAŞ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	DEU Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	Erkek	E ☐	H ☒	<i>Murat Bektaş</i>
Doç.Dr.Yasemin SOYSAL	Tıbbi Biyoloji ve Genetik	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Moleküler Tıp Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	<i>Yasemin Soysal</i>
Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN	Hukuk	DEU Tıp Tarihi ve Etik A.D.	Erkek	E ☐	H ☒	<i>Ahmet Can Bilgin</i>
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	D.E.U Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E ☐	H ☒	<i>Mehmet Erhan Özkul</i>

Ek 2: Olgu Rapor / Veri Kayıt Formu Örneği

0-18 yaş arası kemik iliği transplantasyonu yapılan hastaların çalışma için elde edilecek retrospektif verilerinin her hasta için bu formda toplanması amaçlanmıştır.

1. Protokol no:
2. Hasta adı, soyadı:
3. Yaşı:
4. Cinsiyeti:
 - ☐ 1 Erkek
 - ☐ 2 kadın
5. Doğum Tarihi: ... /... /....
6. Primer hastalık tanı tarihi: ... /... /....
7. Merkezimize başvuru tarihi: ... /... /....
8. KİT tarihi: ... /... /....
9. Primer Hastalığı:
 - ☐ 1.Malign
 - ☐ 2.Non-Malign
10. Malign Hastalıklar:
 - ☐ 1.Akut Myeloid Lösemi
 - ☐ 2. Akut Lenfoblastik Lösemi
 - ☐ 3.Kronik Myeloid Lösemi
 - ☐ 4.Solid tümörler
 - ☐ 5.Lenfoma
 - ☐ 6.Diğer
- 11.Non-malign Hastalıklar:
 - ☐ 1.Hemoglobinopatiler
 - ☐ 2.Primer İmmun Yetmezlikler
 - ☐ 3.Hemofagositik Lenfositosis
 - ☐ 4.Metabolik Hastalıklar
 - ☐ 5.Kemik İliği Yetmezlikleri
 - ☐ 6.Diğer

12.KİT Türü:

- ☐ 1.Otolog KİT
- ☐ 2.Allojenik KİT

13.Donör:

- ☐ 1.Aile içi
- ☐ 2.Aile dışı

14.Hazırlama rejimi:

15. IVIG kullanımı:

- ☐ 1.Negatif
- ☐ 2.Pozitif; ;günler

16.IVIG tekrarlama sıklığı;

- ☐ 1.Haftada bir
- ☐ 2.İki haftada bir
- ☐ 3.Üç Haftada bir
- ☐ 4.Dört haftada bir
- ☐ 5.Diğer

17.Ig G düzeyleri:

- ☐ KİT öncesi
- ☐ KİT 1. hafta
- ☐ KİT 2. Hafta
- ☐ KİT 3. Hafta
- ☐ KİT 4. Hafta
- ☐ IVIG aldığı sıradaki;
- ☐ CMV enfeksiyonu sırasındaki;
- ☐ Diğer

18.Nakil öncesi eşlik eden viral enfeksiyon:

- ☐ 1.Yok
- ☐ 2.Var;

19.Nakil sonrası eşlik eden viral enfeksiyon:

- ☐ 1.Yok
- ☐ 2.Var;

20.GVHD için uygulanan profilaksi:

- ☐ 1.
- ☐ 2.

21. KİT Profilaksi:

- ☐ 1.Asiklovir
- ☐ 2.TMP-SMX
- ☐ 3.Siprofloksasin
- ☐ 4.Antifungal
- ☐ 5.Diğer

22.Nötrofil engraftman zamanı:

23.Trombosit engraftman zamanı:

24.Lenfosit engraftman zamanı:

- ☐ 1.ALS:100; .gün
- ☐ 2.ALS:500; .gün

25.CMV Serolojisi Hasta/Donör:

- ☐ 1.Negatif/negatif
- ☐ 2.Negatif/pozitif
- ☐ 3.Pozitif/negatif
- ☐ 4.Pozitif/pozitif

26.CMV tanı yöntemi:

- ☐ 1.PCR
- ☐ 2.pp 65 Antijenemi

27.Nakil öncesi pp-65 Antijenemi değeri:

28.Nakil sonrası pp-65 Antijenemi değeri;

29.Nakil öncesi CMV DNA kopya sayısı:

- ☐ 1.0-500 kopya/ml
- ☐ 2.501-1000 kopya /ml
- ☐ 3.>1000 kopya/ml

30.Nakil sonrası CMV DNA kopya sayısı:

- ☐ 1.0-500 kopya/ml
- ☐ 2.501-1000 kopya /ml
- ☐ 3.>1000 kopya/ml

31.CMV DNA kopya sayısında 1 hafta içinde 2 kat artış:

- ☐ 1.Var
- ☐ 2.Yok

32.En yüksek CMV DNA kopya/ pp-65 Antijenemi değeri:...../..... .gün

33.CMV(+) kaçınıcı gün:

- ☐ 1. 0-30.gün
- ☐ 2. 30-100.gün
- ☐ 3. >100.gün

34. CMV tedavi yöntemi:

- ☐ 1.Profilaksi
- ☐ 2.Preemptif

☐ 3.Tedavi

35.Reaktivasyon:

☐ 1.Yok

☐ 2.Var; .gün

36.Reaktivasyon sırasında kullandığı immunsupresif tedaviler:

37.CMV tedavisi veriliş şekli:

☐ 1.Peroral(po)

☐ 2.İntravenöz(iv)

38. CMV tedavisi:

☐ 1.Gansiklovir; .gün

☐ 2.Valgansiklovir; .gün

☐ 3.Asiklovir; .gün

☐ 4.Foskarnet; .gün

☐ 5.Sidofovir; .gün

☐ 6.IVIG; .gün

39. CMV idame tedavisi/veriliş şekli(po/iv):

☐ 1.Gansiklovir; .gün

☐ 2.Valgansiklovir; .gün

☐ 3.Asiklovir; .gün

☐ 4.Foskarnet; .gün

☐ 5.Sidofovir; .gün

40. CMV durumu:

☐ 1.Hastalık

☐ 2.Enfeksiyon

41. CMV hastalık bulgusu:

☐ 1.Pnömoni

☐ 2.Kolit

☐ 3.Retinit

☐ 4.Hepatit

☐ 5.Ensefalit

☐ 6.Kemik iliği supresyonu

☐ 7.Diğer

42.Antiviral tedaviye direnç:

☐ 1.Var

☐ 2.Yok

43.CMV tedavi ilişkili komplikasyon:

- ☐ 1.Var;
- ☐ 2.Yok

44.Antiviral tedaviye direnç/komplikasyon sonrası 2.ajan/ veriliş şekli(po/iv):

- ☐ 1.Gansiklovir
- ☐ 2.Valgansiklovir
- ☐ 3.Asiklovir
- ☐ 4.Foskarnet
- ☐ 5.Sidofovir
- ☐ 6.Diğer

45.KİT ile ilişkili komplikasyonlar:

- ☐ 1.GVHD
- ☐ 2.Hemorajik sistit
- ☐ 3.Venookluzif hastalık
- ☐ 4.Kapiller kaçış sendromu
- ☐ 5.Engraftman sendromu
- ☐ 6.Diffüz alveolar hemoraji
- ☐ 7.İdiopatik pnömoni sendromu
- ☐ 8.Katater ilişkili komplikasyonlar
- ☐ 9.Enfeksiyonlar; Bakteriyel/ Viral / Fungal
- ☐ 10.Kit ile ilişkili trombotik mikroanjiopati
- ☐ 11.TPN ilişkili komplikasyonlar
- ☐ 12.Diğer;

46.GVHD komplikasyonu:

- ☐ 1.Yok
- ☐ 2.Var;
 - ☐ 1.Grade 1-2
 - ☐ 2.Grade 3-4

47.GVHD için uygulanan tedavi:

- ☐ 1.Steroid
- ☐ 2.Siklosporin
- ☐ 3.Metotreksat
- ☐ 4.Takrolimus
- ☐ 5.Mikofenolat mofetil
- ☐ 6.Diğer

48.CMV-GVHD ilişkisi:

- ☐ 1.Var
- ☐ 2.Yok

49. Yaşam durumu:

- ☐ 1 Öldü (... / ... / ...)
 - ☐ 1.Hastalık
 - ☐ 2.Kit ilişkili komplikasyon
 - ☐ 3.CMV ilişkili komplikasyon
 - ☐ 4.Diğer
- ☐ 2 Yaşıyor

50.Son izlem tarihi: ... / ... /

- ☐ 1.Hastalık durumu;
 - ☐ 1.Remisyon
 - ☐ 2.Relaps
 - ☐ 3.Sekonder malignite
 - ☐ 4.Diğer
- ☐ 2.CMV durumu;
 - ☐ 1.Hastalık
 - ☐ 2.Enfeksiyon
 - ☐ 3.Negatif
- ☐ 3.KİT sonrası yıl