

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ALLOJENİK HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN AKUT
LENFOBLASTİK LÖSEMİ HASTALARINDA SİTOMEGALOVİRÜS
ENFEKSİYONUNUN NAKİL SONUÇLARINA ETKİLERİ**

Dr. Ender KALACI

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Sinem CİVRİZ BOZDAĞ**

Ankara-2018

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Dr. Ender Kalacı	Sınav tarihi: 13 /07 / 2018
Anabilim/Bilim Dalı	: İç Hastalıkları A.B.D.	
Tez Danışmanı	: Doç. Dr. Sinem Civriz Bozdağ	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Allojenik Hematopoietik Kök Hücre Nakli Yapılan Akut Lenfoblastik Lösemi Hastalarında Sitomegalovirüs Enfeksiyonunun Nakil Sonuçlarına Etkileri	
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☒ 1 ☐ 2 ☐ 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
☒ Kabulüne ☐ Reddine ☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız	

Prof. Dr. Meltem KURT YÜKSEL

Jüri Başkanı
Hematoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Osman İlhami ÖZCEBE

Jüri Üyesi
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Hematoloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Sinem CİVRİZ BOZDAĞ

Jüri Üyesi
Tez Danışmanı
Hematoloji Bilim Dalı

ÖNSÖZ

Tez çalışmamın başlangıcından sonuna kadar bilgi ve deneyimi ile bana yol gösteren, bu süreçteki bütün zorlukları aşmama yardım eden değerli tez danışmanım Doç. Dr. Sinem Civriz Bozdağ'a teşekkür ederim.

Başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ahmet Demirkazık olmak üzere, yetişmemde emeği bulunan bütün hocalarıma teşekkür ederim.

Sitomegalovirüs enfeksiyonunun laboratuvar değerlendirmesi konusunda yardımlarını esirgemeyen Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Zeynep Ceren Karahan'a teşekkür ederim.

İstatistiksel değerlendirmenin yapılması aşamasında yardımcı olan Prof. Dr. Pervin Topçuoğlu'na ve Dr. Batuhan Bakırarar'a teşekkür ederim.

Tez verilerinin toplanmasındaki yönlendirme ve katkıları için Uzm. Dr. Elif Berna Köksoy'a teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimine birlikte başlayıp tamamladığımız Dr. Sena Erol'a, tez sürecimin bütün aşamalarında sonsuz desteği ile yanımda olan Uzm. Dr. Didem Şahin Eroğlu'na şükranlarımı sunarım.

Dr. Ender Kalacı

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	iv
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Akut Lenfoblastik Lösemi	3
2.2. Akut Lenfoblastik Lösemi Tedavisi	8
2.3. Akut Lenfoblastik Lösemi Tedavisinde Allojenik Hematopoietik Kök Hücre Nakli	10
2.4. Allojenik Hematopoietik Kök Hücre Nakli Sonrası Görülen Enfeksiyonlar	13
2.4.1. Allojenik Hematopoietik Kök Hücre Nakli Sonrası Görülen Sitomegalovirüs Enfeksiyonları	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM	21
3.1. İstatistiksel Analiz	23
4. BULGULAR	24
5. TARTIŞMA VE SONUÇLAR	35
ÖZET	45
SUMMARY	46
KAYNAKLAR	47

KISALTMALAR

ALL	: Akut Lenfoblastik Lösemi
Allo-HKHN	: Allojenik Hematopoietik Kök Hücre Nakli
AML	: Akut Miyeloid Lösemi
ATG	: Anti Timosit Globulin
AÜTF	: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
BAL	: Bronkoalveoler Lavaj
BOS	: Beyin-Omurilik Sıvısı
CMV	: Sitomegalovirüs
CSA	: Siklosporin-A
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
FISH	: Floresan İn Situ Hibridizasyon
GVHH	: Graft Versus Host Hastalığı
HKHN	: Hematopoietik Kök Hücre Nakli
HLA	: İnsan Lökosit Antijenleri (Human Leukocyte Antigen)
HSV	: Herpes Simpleks Virüs
IgG	: İmmünglobulin G
İYY	: İmmün Yeniden Yapılanma
MMF	: Mikofenolat Mofetil
MTX	: Metotreksat
OR	: Odds Oranı (Odds Ratio)
PZR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RIC	: Yoğunluğu Azaltılmış Hazırlık Rejimi (Reduced Intensity Conditioning)
SSS	: Santral Sinir Sistemi
TVI	: Tüm Vücut Işınlama

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. 2016 DSÖ ALL Sınıflaması	4
Tablo 2.2. ALL’de Yüksek Risk Kriterleri	9
Tablo 4.1. Allo-HKHN Alıcı ve Verici Özellikleri	24
Tablo 4.2. Allo-HKHN Sonrası Hasta Özellikleri	25
Tablo 4.3. CMV Reaktivasyonu Gelişim Zamanları	27
Tablo 4.4. CMV Reaktivasyonun Ortanca Gelişim Günleri ve CMV Viral Kopya Sayıları	28
Tablo 4.5. 0.-90. Günler Arasında CMV Reaktivasyonu İle Olası Risk Faktörlerinin İlişkisi	29
Tablo 4.6. 0.-90. Günler Arasında CMV Reaktivasyonuna Etki Edebilecek Olası Değişkenler	30
Tablo 4.7. Nüks ve Ölüm ile CMV Reaktivasyonu, Gansiklovir Kullanımı Arasındaki İlişki	31
Tablo 4.8. Nükse Etki Edebilecek Olası Değişkenler	33
Tablo 4.9. Akut ve Kronik GVHH ile CMV Reaktivasyonu, Gansiklovir Kullanımı Arasındaki İlişki	34

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1. Allo-HKHN Yapılan Hastalarda Genel Sağkalım	26
Şekil 4.2. CMV Reaktivasyonu Olan ve Olmayan Hastalarda Genel Sağkalım	32



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Allojenik hematopoietik kök hücre nakli (Allo-HKHN), kemoterapi ve/veya radyoterapiden oluşan hazırlık rejiminin ardından sağlıklı vericiden toplanan hematopoietik öncül hücrelerin hastaya infüze edildiği küratif bir tedavi yöntemidir. Erişkin akut lenfoblastik lösemi (ALL) hastalarında, sadece kemoterapi ile uzun süreli sağkalm %40'dan daha azdır. Bu hasta grubunda konvansiyonel kemoterapi ile elde edilen tedavi sonuçlarının yetersiz olması nedeni ile yeni yaklaşımlar araştırılmaktadır. Yapılan çalışmalarda, yüksek riskli erişkin ALL hastalarında 1. tam remisyonda Allo-HKHN'nin etkin bir konsolidasyon tedavisi olduğu gösterilmiştir.

Tanı ve tedavi yöntemlerinde sağlanan ilerlemelere rağmen, Allo-HKHN'de nakil sonuçlarını etkileyen en önemli faktörlerden biri enfeksiyonlardır. Sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonları allo-HKHN sonrası en sık karşılaşılan viral komplikasyondur. CMV enfeksiyonlarının büyük çoğunluğu, HKHN'den sonraki ilk üç ay içinde latent virüsün reaktivasyonu ile meydana gelmektedir. CMV enfeksiyonu; CMV'nin viral proteininin veya nükleik asidinin herhangi bir örnekte (serum, plazma, idrar, doku vb.) saptanmasıdır. CMV hastalığında ise ek olarak etkilenen organa ait semptomlar ve bulgular mevcuttur. Akciğer, gastrointestinal sistem, retina, karaciğer, santral sinir sistemi (SSS), miyokard ve mesanede tutulum olabilir. Allo-HKHN alıcılarında CMV enfeksiyonu tanısında öncelikli olarak çevre kanında CMV DNA'yı ölçen tekniklerin kullanılması önerilmektedir (1). CMV hastalığının tanısı için uyumlu klinik belirtilerin ve kanda CMV varlığının gösterilmesi yeterli olmayıp, tutulan dokuda viroloji veya histopatoloji laboratuvarında uygun bir metot kullanılarak CMV varlığının gösterilmesi gerekmektedir.

Allo-HKHN alıcılarında CMV enfeksiyonu morbidite ve mortalitede artışa neden olur ve kötü prognostik bir faktör olarak kabul edilir. Pek çok çalışmada CMV enfeksiyonu gelişen allo-HKHN alıcılarında bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar, akut graft versus host hastalığı (aGVHH) ve nonrelaps mortalitede artış saptanmıştır (2). Allo-HKHN alıcılarında, CMV enfeksiyonunun akut lösemi nüksünde azalmaya yol açabileceği bilinmektedir (3, 4). Nüks riskindeki azalmanın CMV reaktivasyonu nedeni ile oluşan immün aktivasyona bağlı olduğu düşünülmektedir (5, 6). Akut myeloid

lösemi (AML) tanısı ile allo-HKHN yapılan ve CMV enfeksiyonu gelişenlerde hastalığın nüks riskinde azalma sağladığına dair çalışmalar mevcuttur (3, 4, 7, 8). Akut lenfoblastik lösemi (ALL) tanısı ile allo-HKHN yapılanlarda CMV enfeksiyonunun nüks risk üzerine etkisi ile ilgili yeterli bilgi bulunmamaktadır. Bu çalışmada, ALL tanısı ile allo-HKHN yapılan hastalarda CMV enfeksiyonunun başta nüks riski olmak üzere nakil sonuçları ile ilişkisinin incelenmesi hedeflenmiştir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akut Lenfoblastik Lösemi

Akut lenfoblastik lösemi (ALL), lenfoid öncül hücrelerin olgunlaşma aşamasında duraklaması ve klonal çoğalması sonucu oluşan neoplastik hücrelerin kemik iliği, çevre kanı veya diğer dokularda birikmesi ile karakterize bir hastalıktır.

Akut lenfoblastik löseminin erken dönem sınıflama çalışmalarında morfolojik değerlendirme kullanılmıştır. Yaygın olarak kullanılan Fransız-Amerikan-İngiliz (French–American–British, FAB) kriterleri ALL'yi hücrelerin büyüklüğü, çekirdek şekli, çekirdekçik sayısı, sitoplazmanın bazofili derecesine göre L1, L2 ve L3 olarak alt tiplere ayırmıştır (9). Artan bilgi birikimi ile sadece morfolojik değerlendirmenin yeterli olmadığı anlaşılmıştır ve 1997 yılından itibaren Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization, WHO) hematopoietik maligniteleri morfolojik, immünofenotipik, sitogenetik, moleküler biyolojik ve klinik özelliklerine göre sınıflamaya başlamıştır. Yaygın olarak kullanılan bu sınıflama son olarak 2016 yılında güncellenmiştir (10, 11).

Lenfoid maligniteler, geleneksel olarak kemik iliği ve/veya çevre kanı tutulumu ile seyreden lösemiler ve kitle ile kendini gösteren lenfomalar olarak sınıflandırılmışlardır. Günümüzde bu anatomik sınıflama yerine, tümörün morfolojik, immünofenotipik ve genetik özellikleri dikkate alınarak belirlenen, tümör hücresinin kökenine dayanan bir sınıflama kullanılmaktadır. Lenfoid neoplaziler genel olarak, lenfoid öncülerden (örn., akut lenfoblastik lösemi / lenfoma), olgun lenfositlerden veya plazma hücrelerinden köken alan neoplazilere ayrılırlar. Bunlar, B veya T hücrelerinden köken alıp almadığına bağlı olarak da alt gruplara ayrılırlar (Tablo 2.1) (11).

Tablo 2.1. 2016 DSÖ ALL Sınıflaması

B-lenfoblastik lösemi/lenfoma
● B-lenfoblastik lösemi/lenfoma, başka türlü sınıflandırılmayan
● B-lenfoblastik lösemi/lenfoma, tekrarlayan genetik anormalliklerle birlikte
● B-lenfoblastik lösemi/lenfoma t(9;22)(q34.1;q11.2);BCR-ABL1 ile birlikte
● B-lenfoblastik lösemi/lenfoma t(v;11q23.3);KMT2A yeniden düzenlenmesi ile birlikte
● B-lenfoblastik lösemi/lenfoma t(12;21)(p13.2;q22.1); ETV6-RUNX1 ile birlikte
● B-lenfoblastik lösemi/lenfoma hiperdiploidi ile birlikte
● B-lenfoblastik lösemi/lenfoma hipodiploidi ile birlikte
● B-lenfoblastik lösemi/lenfoma t(5;14)(q31.1;q32.3) IL3-IGH ile birlikte
● B-lenfoblastik lösemi/lenfoma t(1;19)(q23;p13.3);TCF3-PBX1 ile birlikte
T-lenfoblastik lösemi/lenfoma

ALL'nin oluşmasına hangi etkenlerin neden olduğu tam olarak bilinmemektedir ve hastaların büyük çoğunluğunda herhangi bir risk faktörü tanımlanamamaktadır. ALL başlangıcı ve progresyonunda normal hücresel fonksiyonlarda bozulmaya neden olan ardışık, çoklu mutasyonlar olmaktadır. Artmış kendi kendini yenileme, farklılaşmanın duraklaması, apoptozun azalması gibi hücresel fonksiyonlarda bozulma klonal neoplastik dönüşüm ile sonuçlanmaktadır. Ksenobiyotik metabolizması enzimleri, DNA tamir yolları ve hücre döngüsünün düzenleyici proteinlerindeki genetik polimorfizmlerin çevresel faktörlerle etkileşiminin ALL gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir (12).

İyonizan radyasyona maruz kalmak, intrauterin hayatta x ışınına maruz kalmak, yüksek gerilim hatlarına yakın alanlarda ortaya çıkan düşük enerjili elektromanyetik alanlara yakın yaşamak ve yüksek doğum ağırlığının ALL riskini hafifçe artırdığı iddia edilmiştir. Yaklaşık %5 hastada kalıtsal, genetik yatkınlık yaratan sendromlar saptanabilmektedir. Down sendromu, Ataksi telenjektazi sendromu, Nijmegen kırık sendromu, Bloom sendromu, Klinefelter sendromu ALL için yatkınlık yaratmaktadır (13, 14).

Ülkemizdeki ALL insidansı ve prevalansı tam olarak bilinmemektedir. Etnik özelliklerin ve çevresel faktörlerin ALL insidansı ve prevalansını önemli ölçüde değiştirmedığı görülmüştür, hastalık tüm dünyada benzer sıklıklarda görülmektedir. Amerikan Kanser Derneğinin (The American Cancer Society, ACS) verilerine göre Amerika Birleşik Devletleri'nde 2018 yılı için çocuk ve erişkin hastalar dahil olmak üzere yaklaşık 5960 yeni ALL vakası ve 1470 ALL'ye bağlı ölüm beklenmektedir. Tüm yaşlara göre düzeltilmiş insidansı 1.7/100.000'dir. 1-4 yaş arası çocuklarda insidansı 7.9/100.000, 60 yaşından büyüklerde insidansı 1.2/100.000'dir (15).

Erişkin yaş grubundaki akut lösemi olgularının sadece %20'si ALL'dir. Tüm ALL olgularının ise üçte biri erişkinlerde ortaya çıkmaktadır. Ancak, ALL'ye bağlı ölümlerin büyük çoğunluğu erişkinlerde olmaktadır. Bunun, çocukluk çağı ALL'sinin biyolojik özelliklerinin farklı olması ve erişkin yaşlarda komorbid hastalıklar nedeniyle tedavi yan etkilerine karşı duyarlılığın fazla olması ile ilgili olduğu kabul edilmektedir.

ALL çok farklı klinik tablolarla karşımıza çıkabilmektedir. Semptom ve bulgular çoğunlukla kemik iliğinin normal fonksiyonlarını devam ettirememesine bağlıdır. Halsizlik, yorgunluk, nefes darlığı, kolay morarma, gece terlemesi, ateş, kilo kaybı, kemik ağrıları gibi semptomlar ortaya çıkar. Fizik muayenede solukluk, peteşi, ekimoz, kemiklerde hassasiyet olabilir. Retiküloendoteliyal sistemin infiltrasyonu sonucunda lenfadenopati (LAP), hepatomegali (HM), splenomegali (SM) gelişebilir. LAP, HM ve SM çocukluk çağında daha sık saptanan bulgulardır. Santral sinir sistemi (SSS) tutulumu olursa baş ağrısı, bulantı, kusma, letarji, kranial sinir paralizi gelişebilir. Testis, tonsil, meme ve gastrointestinal sistemde de daha az sıklıkta tutulum

olabilir. T-hücreli ALL mediastinal kitle ile ortaya çıkabilir, buna bağlı solunum sıkıntısı veya vena kava süperior sendromu bulguları gelişebilir.

Kemik iliği infiltrasyonu nedeni ile anemi, trombositopeni, lökopeni gelişebilir. Çevre kanı yaymasında öncül hücreler/blastlar saptanabilir. Artmış hücre döngüsüne bağlı laktat dehidrogenaz yüksekliği, hiperürisemi gibi biyokimyasal bozukluklar saptanabilir.

DSÖ sınıflamasına göre, ALL tanısı için kemik iliğinde veya çevre kanında %20 ya da daha fazla lenfoblast saptanması gerekmektedir. Tanı konulduktan sonra kemik iliği aspirasyon ve/veya biyopsi örneklerinin morfolojik, histokimyasal, genetik ve akım sitometrik özelliklerinin değerlendirilmesi gerekmektedir (11).

Histokimyasal olarak PAS pozitifliği ve myeloperoksidaz negatifliği AML'den ayırımında yol göstericidir. Akım sitometri ile yapılan immünfenotipleme ALL tanısı, alt tiplerin belirlenmesi, tedavi yanıtının değerlendirilmesi ve minimal kalıntı hastalık (MKH) takibi için standart yaklaşım haline gelmiştir. Erişkin ALL hastalarının %75-80'i B hücre, %20-25'i T hücre kökenlidir. Lenfoblastlar üzerinde eksprese edilen hücre yüzey antikorları, malign transformasyonun gerçekleştiği gelişim aşamasını yansıtır. Tek bir immünfenotipik özellik tanısız değerlendirme için yeterli değildir; her hücre yüzey antikorunun değişik derecelerde duyarlılık ve özgüllüğü vardır. Hücre yüzey antijenlerinin tanımlanmasında "Cluster of Differentiation, CD" terminolojisi kullanılır. B hücre serisi için terminal deoksिनükleotidiltransferaz (TdT), CD19, CD20, CD22, sitoplazmik CD79a ve CD24; T hücre serisi için CD1a, CD2, CD3 (membran ve sitoplazmik), CD4, CD5, CD7 ve CD8'i içeren paneller kullanılmaktadır (16).

Pro B-ALL en immatür aşamadaki hücrelerden oluşur; CD19 pozitif, CD10 negatif, yüzey membran immunoglobulin negatiftir. Common ALL, orta derecede matürasyon gösteren hücrelerden oluşur; CD19 ve CD10 pozitif, yüzey membran immunoglobulin negatiftir. Pre B-ALL en matür aşamadaki hücrelerden oluşur; CD19 veya CD20 pozitif, CD10 pozitif veya negatif olabilir, yüzey membran immunoglobulin pozitifdir. T hücre kökenli ALL vakalarının tümü CD7 eksprese eder, diğer belirteçlere göre ayrımları yapılır. Pro-T ALL en immatür fenotiptir, sadece CD7 pozitifdir, CD2,

CD5 veya CD8 negatiftir. Pre-T ALL orta düzeyde matürasyon gösteren hücrelerden oluşur, CD1a negatif, CD2 ve CD5 pozitifdir. Kortikal (timik) T ALL'de CD1a, CD2, CD4, CD7 ve CD8 pozitifdir (16).

ALL'de sitogenetik anormallikler bağımsız prognostik faktör olarak kabul edilir. Konvansiyonel karyotip değerlendirmesi ve daha duyarlı bir yöntem olan floresan in situ hibridizasyon (fluorescence in situ hybridization, FISH) yöntemi ile genetik değerlendirme yapılır. Bazı sitogenetik anormallikler ve prognostik özellikleri aşağıdadır (17-19):

-t (12;21) erişkin B-ALL'lerin %3'ünde saptanır. ETV6/RUNX1 füzyon genine neden olur, iyi prognostiktir.

-t (8;14) Burkitt hücreli lösemi/lenfomalı hastalarda saptanır. SSS tutulumu ve kötü prognozla ilişkilidir.

-t (4;11) infantlarda %60 kadar sıklıkta saptanır ancak erişkinlerde çok nadirdir. KMT2A-AFF1 füzyon genine neden olur. Yüksek lökosit sayısı, immatür fenotip ve kötü prognozla ilişkilidir.

-t (9;22) Philadelphia (Ph) kromozomu olarak da bilinir; çocuklarda %2-5, erişkinlerde %30 oranında saptanır. BCR-ABL1 füzyon proteinine neden olur. Geçmişte kötü prognoz ile ilişkili iken tirozin kinaz inhibitörlerinin kullanımı ile iyi prognostik olarak kabul edilmektedir.

-Hiperdiploidi; 50'den fazla sayıda kromozoma sahip hastalar iyi prognoza sahiptir.

-Hipodiploidi; 46'dan az sayıda kromozoma sahip hastalar kötü prognoza sahiptir.

Bazı ALL vakalarında, kromozomal anormallikler olmaksızın tespit edilen anormal gen ekspresyonu veya yeni füzyon genleri gibi subkaryotipik genetik anormallikler de vardır. Bunlar IKZF1 (Ikaros), EBF ve PAX5 gibi transkripsiyon faktörlerini içerir.

Tanı anında beyin-omurilik sıvısı (BOS) örnekleme yapılır; pediatrik hasta grubunda %30, erişkin hasta grubunda %5 hastada BOS'da tutulum saptanır. Klasik olarak mikrolitrede 5 ya da daha fazla blast varlığı SSS tutulumuna işaret eder (20).

2.2. Akut Lenfoblastik Lösemi Tedavisi

ALL tedavisi, genel olarak destek tedavi ve anti-lösemik tedavi olarak iki ana başlıkta ele alınır. Destek tedavi transfüzyon desteği, antibiyotik tedavisi, yüksek tümör yüküne sahip hastalarda hiperürisemi gibi metabolik dengesizliklerin düzeltilmesini içerir. Klasik olarak anti-lösemik ALL tedavisi 4 bileşenden oluşmaktadır; indüksiyon, konsolidasyon, idame ve santral sinir sistemi profilaksisi.

İndüksiyon tedavisinin hedefi tüm lösemik hücreleri yok ederek tam remisyonu elde etmektir. İndüksiyonda ardışık ve yoğun kemoterapi prensibine dayanan pediatrik tedavi rejimleri erişkin hastalarda da uygulanmaktadır. Bu rejimler sayesinde allo-HKHN standart riskli ALL hastaları yerine, sadece yüksek riskli hastalarda uygulanan bir konsolidasyon rejimi olmaktadır. İndüksiyon tedavisi genel olarak, 3-4 hafta boyunca ardışık olarak uygulanan vinkristin, kortikosteroid, antrasiklinler (daunorubisin, doksorubisin vb.), L-asparaginaz ve siklofosfamidden oluşmaktadır (21). Philadelphia kromozomu pozitif ALL olgularında indüksiyon tedavisine tirozin kinaz inhibitörlerinin eklenmesi sağkalıma olumlu katkıda bulunmaktadır (22). Yetişkinlerde kullanılan tüm indüksiyon rejimleri %80-90 oranlarında tam remisyonu sağlayabilmektedir. Ancak indüksiyon tedavisi sonrası erişkin ALL hastalarında, hastalıksız sağkalım genel olarak 3 yılda %40-45 ve 5 yılda %30-35 civarındadır. Yetişkin ALL'de mevcut indüksiyon tedavi programları ile ilgili temel sorun hastalık nüksüdür (21).

Hastalığın riskine göre indüksiyon sonrası tedavi yaklaşımı belirlenmektedir ve bu riske göre uyarlanmış yaklaşım olarak bilinmektedir. Farklı çalışma grupları bu risk faktörlerine göre farklı kriterleri kullansa da Tablo 2.2'de yer alanlardan herhangi birinin varlığı genellikle yüksek riskli olarak kabul edilmektedir. Diğer tüm hastalar standart riskli olarak kabul edilir.

Tablo 2.2. ALL’de Yüksek Risk Kriterleri

Tanı anında 60 yaşından büyük olmak
Tanıda yüksek lökosit sayısı (B-hücreli ALL’de > 30.000 / μ L veya T hücreli ALL’de > 100.000 / μ L)
Pro-B veya Pro-T hücre fenotipi
Sitogenetik anormallikler [hipodiploidi, t (4; 11), t (4;14), t (1;19)]
İndüksiyon kemoterapisi ile 4 haftadan uzun sürede remisyona edilememesi
İndüksiyon kemoterapisi sonrası minimal kalıntı hastalığı %0.01’den fazla olması

Tam remisyona elde edildikten sonra iki farklı tedavi yaklaşımı uygulanabilir; standart riskli hastalarda konsolidasyon ve ardından idame tedavileri uygulanırken yüksek riskli hastalarda allo-HKHN tercih edilmektedir (23). Konsolidasyon tedavisinin hedefi, indüksiyon tedavisi sonrası geriye kalan rezidüel hücreleri elimine etmektir. Çoğunlukla indüksiyon tedavisinde kullanılan kemoterapötikler kullanılmaktadır. İdame tedavisinde ise hedef nüksü önlemek ve remisyona devam ettirebilmektir. İdame tedavisinde farklı protokoller olmakla birlikte günlük 6-merkaptopürin, haftalık metotreksat (MTX) ve vinkristin, aylık prednizondan oluşmaktadır. Detayları ile sonraki bölümde anlatılacağı şekilde; yıllar içerisinde hastaların 1. remisyondan sonra sıklıkla allo-HKHN’ye yönlendirilmeleri nedeni ile konsolidasyon ve idame tedavileri kullanan hasta sayısı azalmıştır.

SSS profilaksisinin amacı ise SSS hastalığını ve/veya nüksünü önlemektir. Tanı esnasında erişkinlerde SSS tutulumu %5 hastada saptanır, ancak eğer profilaksi verilmez ise 1. yılın sonunda %75 kadar hastada tutulum olabilir. Yüksek doz kemoterapi, özellikle MTX ve sitarabin, SSS’ne geçerler, ancak tüm lösemik hücreleri eradike edemezler. Dolayısıyla intratekal tedavi mutlaka uygulanmalıdır. Çoğunlukla MTX ve sitarabin intratekal yolla verilir (24).

Lösemiye ait klinik bulgu olmadığı halde tedaviden kaçan ve hastalık nüksüne neden olan hücrelerin varlığı minimal kalıntı hastalık (MKH) olarak tanımlanır. Rezi-düel lösemik hücrelerin varlığı kemik iliği yaymalarının morfolojik incelenmesi gibi geleneksel yöntemlerle anlaşılamaz. Lösemi klonuna özgü kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ve akım sitometrisi kullanılarak MKH'nin ölçülmesi, indüksiyon te-davisi sonrası tedavi yanıtının değerlendirilmesinde ve prognoz belirlenmesinde kullanılmaktadır (25).

2.3. Akut Lenfoblastik Lösemi Tedavisinde Allojenik Hematopoietik Kök Hücre Nakli

Hematopoietik kök hücre nakli (HKHN), yüksek doz kemoradyoterapiden olu-şan hazırlık rejiminden sonra hematopoietik kök hücre infüzyonudur. Allo-HKHN, sağlıklı bir vericiden hastaya kök hücrelerin nakledilmesidir. Allo-HKHN; hematolo-jik maligniteler (akut ve kronik lösemiler, myelodisplastik sendrom, lenfoma, myelop-roliferatif neoplaziler), ağır aplastik anemi, immün yetmezlik sendromlarında giderek artan sıklıkta kullanılan küratif bir tedavi seçeneğidir.

Hematopoietik kök hücrelerin toplanıp nakledilmesi geleneksel olarak kemik iliği nakli olarak adlandırılmıştır, ancak periferik kan ve umbilikal kord kanının da uy-gun hazırlık sonrası kök hücre kaynakları olduğunun anlaşılması ile hematopoietik kök hücre nakli ifadesi tercih edilmeye başlanmıştır. Donör ve hasta arasında HLA (Hu-man Leukocyte Antigens, İnsan Lökosit Antijenleri) uyumu aranmaktadır. HKHN'de en önemli HLA lokusları HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR, HLA-DQ ve HLA-DP antijen lokuslarıdır. Hastanın, varsa kardeşleri başta olmak üzere aile içi bireyler veya akrabaları arasından HLA uyumlu donörler öncelikle tercih edilir. Akrabaları arasın-dan uygun verici bulunmayan hastalar için ulusal ya da uluslararası donör kayıt sis-temlerinden akraba dışı HLA uyumlu donörler seçilir. HLA uyumu azaldıkça nakil başarısı azalmaktadır; özellikle graft kaybı ve GVHH riski artmaktadır.

Allo-HKHN'deki kritik aşamalardan biri hematopoietik kök hücre infüzyonu yapılmadan önce uygulanan hazırlık rejimidir. Hazırlık rejimi hasta yaşı, komorbid hastalıkları, altta yatan hematolojik hastalık, indüksiyon kemoterapisi sonrası

remisyon sağlanıp sağlanamaması, vericinin akrabalık durumu ve HLA uyum derecesi gibi çok farklı özelliklere göre seçilmektedir. Myeloablatif tedavi rejimlerinde total vücut ışınlaması (TVI) ya da yüksek doz alkilleyici ajanlar ile oluşturulan myelosüpresyon, ancak kök hücre infüzyonu ile geri dönüşümlü olabilir. Myeloablatif hazırlık rejimlerine bağlı ile nakil ilişkili morbidite ve mortalitenin yüksek olması ve allojenik nakilde tedavinin ana unsurlarından birisinin graft versus tümör etkisinin olduğunun anlaşılması ile indirgenmiş yoğunluklu hazırlık rejimleri (Reduced Intensity Conditioning, RIC) kullanılmaya başlanmıştır. RIC hazırlık rejimleri sayesinde ileri yaş ya da komorbid durumlar nedeni ile geçmişte allo-HKHN aday olamayan hastalara da nakil şansı verilmiştir.

Günümüzde yüksek riskli erişkin ALL hastalarında indüksiyon kemoterapisi sonrası birinci tam remisyonunda Allo-HKHN sıklıkla uygulanmaktadır (18, 26). 2013 yılında yayınlanan bir metaanaliz çalışmasında özellikle 35 yaş altında allo-HKHN'nin avantajlarının ön planda olduğu, 35 yaş üstünde ise nakil ilişkili non relaps mortalite nedeni ile bu avantajın ortadan kalkabileceği görülmüştür (27). Bu çalışmalarda HLA tam uyumlu akraba (kardeş) vericiler kullanılmıştır. Ancak, genellikle HLA tam uyumlu akraba dışı vericisi olan yüksek riskli hastalarda kanıt düzeyi daha düşük olsa da 1. tam remisyonunda uygulama benzer olmaktadır (28).

Pediyatrik bazlı rejimleri kullanamayan standart riskli erişkin ALL hastalarında indüksiyon tedavisi sonrası 1. remisyonunda allo-HKHN diğer tedavilere üstün görülmektedir. Bu konuda yapılan randomize çalışmalarda, 1. tam remisyonunda yapılan allojenik nakil ile sağkalım avantajı sağlamıştır (28, 29). Pediyatrik bazlı rejimler kullanılarak indüksiyon yapılan hastalarda ise diğer kötü prognostik olabilecek sitogenetik özellikler ve minimal kalıntı hastalık nakil kararını belirlemektedir.

Nakil sonrası erken dönemde görülen nakil ilişkili mortalite hazırlık rejimi sonrası oluşan aplazi ve enfeksiyonlar, yüksek dereceli akut graft versus host hastalığı (aGVHH), fatal veno-oklüziv hastalık, non-enfektif interstisyel pnömoni, akut kardiyak toksisite gibi nedenlere bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Nakil sonrası geç dönemde görülen nakil ilişkili mortalite ise enfeksiyon, kronik graft versus host hastalığı

(kGVHH), sekonder malignite, nakil sonrası lenfoproliferatif hastalık gibi nedenlere bağılı olarak ortaya çıkmaktadır (30).

Graft versus host hastalığı (GVHH), allo-HKHN'nin komplikasyonu olarak ortaya çıkan, önemli morbidite ve mortaliteye yol açan klinikopatolojik bir sendromdur. GVHH, identik olmayan bir vericiden nakledilen edilen T lenfositlerin, alıcıya ait dokuları yabancı olarak tanınması nedeni ile oluşan bir immün reaksiyondur (31,32). Geleneksel olarak allo-HKHN sonrası ilk 100 gün içerisinde görülürse akut GVHH, 100 günden sonra görülürse kronik GVHH olarak adlandırılmakta idi. Bu geleneksel sınıflama, akut ve kronik GVHH belirtilerinin belirlenen periyotlar dışında da ortaya çıkabileceğinin anlaşılmasıyla değişmiştir. Güncel sınıflamaya göre allo-HKHN'den sonraki ilk 100 gün içerisinde ortaya çıkan, akut GVHH klinik özelliklerini gösteren ve kronik GVHH için tanısız veya ayırt edici özellikleri olmayan hastalar klasik akut GVHH olarak sınıflandırılmaktadır. Allo-HKHN sonrası 100. günden sonra ortaya çıkan, akut GVHH klinik özelliklerini gösteren ve kronik GVHH için tanısız veya ayırt edici özellikleri olmayan hastalar persistan, tekrarlayıcı geç başlangıçlı akut GVHH olarak sınıflandırılmaktadır. Nakil sonrası herhangi bir zamanda kronik GVHH için tanısız veya ayırt edici özellikleri olan ve akut GVHH klinik özelliklerini göstermeyen hastalar klasik kronik GVHH olarak sınıflandırılmaktadırlar. Nakil sonrası herhangi bir zamanda ortaya çıkan hem akut hem de kronik GVHH klinik özelliklerini gösteren hastalar overlap sendromu olarak sınıflandırılmaktadırlar.

Akut GVHH'nin sık görülen klinik belirtileri makülopapüler döküntü, bulantı ve/veya kusma, diyare, kramp şeklinde karın ağrısı ve yükselen serum bilirubin konsantrasyonu nedeni ile olan sarılıktır. Kronik GVHH genellikle liken planus veya sklerodermanın deri bulgularını andıran cilt ve cilt altında fibrozis, buna bağılı eklem hareketlerinde kısıtlılık, ilerlemiş vakalarda da göz ve ağız kuruluğu ile ortaya çıkar.

Akut GVHH'nin risk faktörleri; HLA uyumsuzluğu, akraba dışı verici, verici ve alıcı arasında cinsiyet uyumsuzluğu, hazırlık rejimi, akut GVHH profilaksisi için kullanılan rejim ve graft kaynağıdır (31). CMV reaktivasyonunun aGVHH'ye neden olup olmadığı hala araştırılmaya devam edilen bir konudur. Kronik GVHH'nin en

önemli risk faktörü akut GVHH geçirmiş olmaktır, ancak daha önce akut GVHH olmaksızın de novo ortaya çıkarabilir (33).

GVHH profilaksisinde standart yaklaşımlar içinde kalsinörin inhibitörüne (siklosporin, takrolimus), metotreksat veya mikofenolat mofetil eklenmesi bulunur. Ak-raba dışı nakillerde ise bu rejimlerin yetersiz kalabileceği düşünüldüğü için tavşan kaynaklı antitimosit globülin (Fresenius veya Timoglobulin) eklenmektedir (34). Alternatif vericiden yapılan nakillerde hem graft yetmezliği hem de GVHH riski yüksektir. Haploidentik nakilde ya ATG bazlı rejimler ya da nakil sonrası siklofosfamid standart GVHH profilaksisine eklenmektedir.

2.4. Allojenik Hematopoietik Kök Hücre Nakli Sonrası Görülen Enfeksiyonlar

Allo-HKHN’de nakil başarısızlığının en önemli nedenlerinden birisi enfeksiyonlardır. Genel olarak; nakil sonrası ilk 30 gün engraftman öncesi dönem, engraftmandan 100.güne kadar engraftman sonrası erken dönem, 100.günden sonrası ise engraftman sonrası geç dönem olarak sınıflandırılmaktadır (35). Bu sınıflama her dönem için olası enfeksiyon ajanlarını tahmin etmek, gerekli takipleri yapmak ve müdahaleleri erken yapabilmek için kullanılmaktadır. Engraftman öncesi dönemdeki enfeksiyonlar için en önemli risk faktörleri nötropeni süresi, derinliği ve tedavi rejiminin neden olduğu gastrointestinal mukozal hasarın şiddetidir. Engraftman sonrası dönemde B ve T hücre aracılı immün yapılanmanın tamamlanmaması enfeksiyonlara karşı duyarlılığı artırır. Allo-HKHN sonrası oluşan immün yetmezliğin derecesi ve süresi, GVHH’yi önlemek veya tedavi etmek için kullanılan immünsüpresif tedavinin tipi ve var ise GVHH’nin şiddetine bağlıdır. Kronik GVHH, immüngloblin üretimi ve retikuloendotelial sistemde fonksiyon kaybına neden olarak yıllarca sürebilen immün yetmezlik tablosuna neden olabilir (35).

Bakteriyel enfeksiyonlar, hazırlık rejimini takip eden nötropeni döneminde yaygındır; bu dönemde hem gram-pozitif hem de gram-negatif organizmalar enfeksiyona neden olabilir (36). Hazırlık rejiminin neden olduğu epitelyal bütünlüğün bozulması, kateterler ve GVHH’nin önlenmesi için verilen immünsüpresif tedavi de bakteriyel enfeksiyon riskini artırır.

Allo-HKHN alıcılarında fungal enfeksiyonlar özellikle GVHH profilaksisi veya tedavisi için yoğun immünsüpresif tedavi kullanılmasına bağlı görülür. Fungal enfeksiyon sıklığı coğrafi konum, hastane yakınlarında inşaat yapılması veya kullanılan profilaksi rejimleri gibi faktörlere bağlı olarak nakil merkezleri arasında önemli ölçüde değişmektedir. Candida ve aspergillus türleri en sık görülen fungal patojenlerdir; ancak diğer fungal patojenler de hayatı tehdit eden enfeksiyonlara neden olabilir (37,38).

Herpesvirüsler ile enfeksiyon allo-HKHN alıcılarında önemli morbidite ve mortaliteye neden olabilir. Enfeksiyonlar neredeyse her zaman viral reaktivasyonun bir sonucudur ve antiviral profilaksi verilmez ise öngörülebilir bir zamansal patern takip eder; Allo-HKHN'den yaklaşık 2 ila 3 hafta sonra herpes simpleks virüs (HSV), ikinci-üçüncü ayda sitomegalovirüs (CMV), beşinci aydan sonra varisella-zoster virüs (VZV) reaktivasyonu olmaktadır (35). Allo-HKHN alıcılarında görülen herpes dışı virüslerden bazıları; influenza A ve B, parainfluenza, coronavirus, rhinovirus, parvovirus B19, polyomavirus türleridir.

2.4.1. Allojenik Hematopoietik Kök Hücre Nakli Sonrası Görülen Sitomegalovirüs Enfeksiyonları

Human Herpes Virus 5 (HHV-5), daha sık kullanılan ifade ile sitomegalovirüs (CMV), allo-HKHN sonrası karşılaşılan en önemli viral patojendir. Beta herpes virüs ailesindendir, genomu bilinen en büyük insan virüs genomudur (yaklaşık 203 kb) ve 200 kadar gen içermektedir. Lineer çift sarmallı DNA'ya sahiptir (39). Sağlıklı insanlarda CMV enfeksiyonu asemptomatik ya da enfeksiyöz mononükleoz benzeri semptom ve bulgularla seyrederken, allo-HKHN alıcılarında çok çeşitli ve ağır klinik tablolara yol açabilmektedir.

CMV enfeksiyonlarının bulaş yolu sıklıkla tükürük, idrar, anne sütü gibi enfekte materyal ile temas sonucu olmakla birlikte, perinatal yol, organ-doku nakli, kan transfüzyonu ve genital sekresyonlar ile bulaş olabilmektedir. Allo-HKHN alıcılarında ise CMV enfeksiyonu çoğu kez latent virüsün reaktivasyonu ile olur, nadiren ise donör graftı ya da kan ürünlerinin transfüzyonu ile oluşabilir (2).

CMV enfeksiyonu; CMV'nin viral proteinin veya nükleik asitinin herhangi bir örnekte (serum, plazma, idrar, doku) saptanmasıdır. CMV hastalığında ise ek olarak tutulan organlara ait klinik semptomlar ve bulgular mevcuttur. Akciğerler, gastrointestinal sistem, retina, karaciğer, santral sinir sistemi, mesane, miyokard ve pankreasta tutulum gözlemlenebilir. CMV hastalığının tanısı için uyumlu klinik belirtilerin ve kanda CMV varlığının gösterilmesi yeterli olmayıp, tutulan dokuda viroloji veya histopatoloji laboratuvarında uygun bir metod kullanılarak CMV varlığının gösterilmesi gerekmektedir (40). Kandaki başlangıçtaki yüksek viral yük ($> 20,000$ kopya / mL) ve lökopeni varlığı (Lökosit sayısı $<3000/\text{mL}$) vireminin CMV hastalığına ilerlemesinde en önemli risk faktörüdür (41). CMV viremi olan hastalarda, başka klinik belirti olmaksızın, sadece ateş ve/veya sitopenilere bağlı semptomlar görülmesi durumu semptomatik CMV enfeksiyonu olarak tanımlanmaktadır (40).

CMV pnömoni tanısı, klinik bulguların varlığında bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısında veya akciğer dokusunda CMV varlığı saptandığında konur. CMV pnömonisi, CMV organ enfeksiyonlarının en ölümcül olanıdır; mortalite oranı %50'den fazladır (42). Dispne, ateş, öksürük, hipoksi ve bazen plevral efüzyon ile ortaya çıkar. CMV pnömonisi, solunum yetmezliğine yol açabilir ve bu hastaların ventilatör desteğine sahip yoğun bakım ünitesinde takip edilmesi önerilir.

CMV kolit tanısı, gastrointestinal kanal içindeki tutulum bölgesine bağlı olarak ortaya çıkan semptomların, karakteristik makroskobik mukozal lezyonların ve gastrointestinal sistemde CMV varlığının gösterilmesi ile konur. Sıklıkla karın ağrısı, sekreteruar ishal ve kanlı dışkılama gibi belirtilerle kendini gösterir (43). Serum DNA ve pp65 taramaları CMV ilişkili GİS patolojilerinin %25 kadarında negatif sonuç verebilmektedir.

CMV retinit tanısı, retinal kanama ve nekrotik lezyonlardan oluşan karakteristik oftalmoskopik bulgular ve periferik kanda CMV izolasyonu ile konur. CMV retinit, ileri evrelere kadar görme ile ilgili semptomlara neden olmadığı için sıklıkla geç tanı almaktadır (44).

CMV SSS tutulumunda, nörolojik semptomların varlığında BOS'da ya da beyin biyopsisinde CMV'nin saptanması ile tanı konur (45).

Allo-HKHN alıcılarında CMV enfeksiyonu veya hastalığı riskinin en önemli belirleyicisi alıcı ve verici CMV IgG serolojileridir; alıcının CMV IgG pozitif olması en önemli risk faktörüdür. Özellikle vericinin CMV IgG negatif olduğu, yani donörden transfer edilen CMV spesifik immünite olmadığı durumda bu risk daha da artar. Alıcının CMV IgG pozitif olmasının, kötü prognoz ve mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. CMV enfeksiyonu ve hastalığı riskinin en az olduğu durum alıcı ve vericinin CMV IgG serolojilerinin negatif olduğu durumdur (2).

CMV enfeksiyonu ve hastalığı gelişiminde diğer faktörlerin ileri yaş, hazırlık rejiminde tüm vücut ışınlama kullanılması, alıcı ve verici arasındaki HLA uyumsuzluğunun derecesi, aGVHH, kGVHH, başta kortikosteroid olmak üzere uzun süreli yüksek doz immünsupresif ilaç kullanılması, in vivo ve in vitro T hücre arındırılması gibi graft modifikasyonları olabileceği belirtilmektedir (2). Seronegatif vericilerden kan ürünü verilmesi ve lökosit deplesyonu yapılması CMV enfeksiyonu ve hastalığı riskini azaltabilir.

Antiviral profilaksi almayan CMV seropozitif allo-HKHN alıcılarında CMV reaktivasyonu insidansı %40–80 arasında bildirilmiştir. CMV seronegatif allo-HKHN alıcılarında, seropozitif vericiden kök hücre alındığında %30 sıklıkta primer CMV enfeksiyonu gelişir (2).

CMV hastalığı ve enfeksiyonu tanısında seroloji, kültür, histopatoloji, pp65 antijenemi testi, kalitatif ve kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) testleri kullanılabilir.

Serolojik yöntemlerden EIA (Enzyme Immune Assay), IFA (Immune Fluorescence Antigen/Antibody) ve avidite testleri kullanılabilir. EIA hızlı, duyarlı ve özgüllüğü yüksek bir testtir. Akut CMV enfeksiyonu tanısında CMV IgM pozitifliği veya iki farklı serum örneğinde CMV IgG titresinin dört kat artması kullanılır. İndirekt IFA'da fluoressein izotiyosiyanat ile konjuge antikor ve floresan mikroskop kullanılarak spesifik antijen-antikor kompleksleri saptanır. Avidite testi gebelik başta olmak üzere CMV enfeksiyonunun primer olup olmadığını ayırmayı yapmada yardımcı olan bir testtir. CMV IgM pozitif olanlarda, düşük aviditeli CMV spesifik IgG antikorlarının bulunması primer CMV enfeksiyonu tanısını desteklemektedir (46, 47).

Konvansiyonel CMV kültürü ve son yıllarda kullanıma giren hızlı hücre kültürü (shell vial yöntemi) zaman alıcı olması ve hassasiyetinin düşük olması nedeni ile sık kullanılmamaktadır. İnvaziv CMV hastalığının tanısında, doku biyopsilerinin histolojik incelemesinde karakteristik bazofilik intranükleer inklüzyonlar saptanabilir.

CMV antijenemi deneyleri, çevre kanı lökositlerinde CMV proteinlerinin (pp65) hızlı ve doğrudan tespit edilmesini sağlar. Bu teknikte, çevre kanı polimorfonükleer lökositlerinde CMV'nin pp65 alt matriks proteinine spesifik floresan etiketli monoklonal antikörler kullanılır. Pozitif sonuçlar, sayılan toplam hücre sayısına göre boyanan hücre sayısı olarak rapor edilir. Tetkikin değerlendirilebilmesi için hastanın lökosit sayısının 1000 hücre/mL'den fazla olması gerekmektedir (48). Bu, allo-HKHN alıcılarında hazırlık rejimi sonrası oluşan aplazik dönemde kullanımını kısıtlamaktadır. Yapılan çalışmalarda, CMV reaktivasyonunun gerçek zamanlı kantitatif PZR ile pp65 antijenemi testine kıyasla 11 gün kadar önce saptanabildiği ve tedavi sonrasında pp65 antijenemi testi negatifleştikten sonra bile 16 gün süre ile PZR'nin pozitif kalmaya devam ettiği gösterilmiştir (49).

Kalitativ CMV DNA PZR analizleri çok hassastır, ancak latent enfeksiyon ile aktif olarak kopyalanan virüsü ayırt edemez. CMV seropozitif bireylerde aktif enfeksiyon olmasa bile kalitatif PZR pozitifliği olabilmektedir bu nedenle bu hastalarda kantitatif PZR testlerinin kullanılması önerilmektedir. Aynı zamanda, CMV hastalığının riskini tahmin etmek ve tedaviye yanıtı izlemek için önemli olan yüksek seviyeli viral replikasyondan düşük seviyeyi ayırt edememektedir. Bu kısıtlamalar göz önüne alındığında, kalitatif PZR testi CMV enfeksiyonu tanısı veya tedavi yanıtının değerlendirilmesinde sınırlı bir role sahiptir (49). Çoğu laboratuvar, allo-HKHN alıcılarında CMV enfeksiyonu tanısında kantitatif gerçek zamanlı PZR DNA testini kullanmaktadır. Bazı merkezler de başlangıçta kalitatif PZR kullanırlar ve eğer bu test pozitif ise kantitatif PZR yöntemine geçerler.

Allo-HKHN alıcılarında CMV viremişi azalmış sağkalıma neden olmaktadır. Bunun öncelikli nedenleri arasında CMV enfeksiyonunun kendisinin veya tedavisinde kullanılan ilaçların neden olduğu artmış bakteriyel ve fungal enfeksiyon riski, böbrek yetmezliği, solunum yetmezliği ve akut GVHH gelişimi olduğu düşünülmektedir.

Allo-HKHN alıcılarında enfeksiyonları önlemek için primer profilaksi, sekonder profilaksi ya da preemptif tedavi yöntemleri kullanılabilir. Primer profilaksi artmış riske sahip hastalarda enfeksiyonu önlemek için antimikrobiyal verilmesi, sekonder profilaksi tekrarlayan enfeksiyonları önlemek için antimikrobiyal verilmesidir. Preemptif tedavi ise hassas bir yöntem ile enfeksiyonu erken saptamak ve böylece invaziv hastalığa ilerlemeyi önlemek amacı ile antimikrobiyal tedavi verilmesidir. Allo-HKHN alıcılarında primer CMV profilaksisi, ilaçlarla ilgili toksisitenin yüksek olması nedeni ile önerilmemektedir. Günümüzde allo-HKHN alıcılarında CMV hastalığını önlemek için en çok kullanılan yöntem seri CMV DNA takibi yapılarak preemptif tedavi uygulanmasıdır (35, 50). CMV DNA ya da pp65 yöntemi ile CMV enfeksiyonunun saptanması ve preemptif tedavi verilmesi CMV hastalığı riskini belirgin olarak azaltmaktadır (35). Bu yöntemle CMV reaktivasyonu sonucu ortaya çıkabilecek olan artmış aGVHH, bakteriyel ve fungal enfeksiyon riski ve antiviral tedaviye bağlı oluşabilecek toksisiteler de azaltılmış olur.

Allo-HKHN alıcılarında CMV DNA takip sıklığı ve süresinin ne olması gerektiği önceden geçirilmiş CMV enfeksiyonu-hastalığı, alıcı-verici CMV IgG serolojisi, kullanılan immünsüpresif tedavi dozu-süresi, akut-kronik GVHH varlığı ve kök hücre kaynağına göre hasta özelinde değerlendirilmelidir (35). Allo-HKHN sonrası ilk 100 gün haftada bir ya da iki defa takibi önerilmektedir.

Preemptif tedaviye ne zaman başlanması gerektiği de hasta özelinde değerlendirilmelidir. Tedaviye başlamak için üzerinde uzlaşmaya varılmış net bir eşik değer bulunmamaktadır. Tedavi kararı hastanın immünsüpresyon düzeyine, geçirilmiş CMV enfeksiyonu ya da hastalığı hikayesine, nakilden geçen süre gibi özelliklere göre bireyselleştirilmektedir (51). Pp65 antijenemi testi kullanılarak preemptif tedavi verilecek ise, testin duyarlılığının düşük olması nedeni ile herhangi bir düzeyde CMV antijenemi saptandığında tedavi başlanması önerilmektedir. Genel olarak preemptif tedaviye başlanması için önerilen eşik değer, kantitatif PZR CMV DNA testi için 500 kopya/mL ila 10.000 kopya/mL arasında değişmektedir. T-hücre arındırılması yapılan veya kordon kanı graftı kullanılan yüksek riskli hastalarda, preemptif tedaviye başlamak için daha düşük bir eşik değer kullanılması önerilmektedir. Farklı nakil merkezlerinde 100-1000 kopya/mL arasında eşik değerler kullanılmaktadır (51-54). Yüksek

doz kortikosteroid tedavisi veya T hücre arındırılması yapılan hastalarda 100 kopya/mL'nin üzerinde preemtif tedaviye başlanması, toksisite ve preemtif tedavi alan hasta sayısını artırmadan CMV hastalığını önleyebildiği gösterilmiştir (51).

CMV profilaksisi ve/veya tedavisi için kullanılan standart ajanlar arasında gansiklovir, valgansiklovir, foskarnet, sidofovir, CMV hiperimünglobulin ve intravenöz immünoglobulin (IVIG) bulunur. Gansiklovir, viral DNA sentezini bozarak viral replikasyonu inhibe eder ve çoğu nakil merkezi tarafından birinci sırada tercih edilen preemtif tedavi ajanıdır (55).

Preemtif tedavide indüksiyon ve idame tedavileri önerilir. İndüksiyonda gansiklovir 12 saatte bir 5 mg/kg i.v. önerilmektedir. Daha düşük viral yükü olanlarda valgansiklovir 900 mg p.o. 12 saatte bir de alternatif olabilir. Gansiklovir ya da valgansiklovir tolere edilemez ise foskarnet 60 mg/kg i.v. 8 saatte bir verilir. İdame tedavi dozları gansiklovir için 24 saatte bir 5 mg/kg i.v., valgansiklovir için 900 mg p.o 24 saatte bir, foskarnet için 60 mg/kg i.v. 24 saate bir olarak verilir. Sidofovir veya brinsidofovir, diğer ilaçlar ile CMV profilaksisi veya tedavisine rağmen CMV hastalığına ilerleme olursa veya ilaç yan etkileri gelişirse kullanılabilecek alternatif ajanlardır (56). Tedaviye virüs PZR ile saptanamaz düzeye inene kadar devam edilmesi önerilir.

Literatürde GVHH'nin CMV enfeksiyonu riskini artırdığına dair pek çok veri bulunmaktadır (57-59). Akut GVHH'yi tedavi etmek için kullanılan immünsüpresif ilaçlar (başta kortikosteroidler) ve aGVHH'nin kendisinin neden olduğu immünsüpresif etkiler, latent virüsün reaktivasyonuna neden olabilir. CMV enfeksiyonunun da CMV ile enfekte olmuş dokularda CMV'ye karşı oluşan T hücre yanıtı ile tetiklenen pro-inflamatuar ortam nedeniyle GVHH riskini arttırabildiği belirtilmektedir. Buna karşılık, CMV enfeksiyonunun GVHH'yi arttırmadığına dair çalışma sonuçları da mevcuttur ve bu konudaki araştırmalar devam etmektedir (58).

Allo-HKHN alıcılarında CMV reaktivasyonunun anti lösemik etkileri olabileceği uzun yıllardır bilinmektedir. Bu konudaki araştırmalarda, nüks sıklığının azalması ile sağlanan sağkalım açısından olumlu etkiler, CMV reaktivasyonunun neden olduğu non relaps mortalitedeki artış nedeni ile toplamda azalmış sağkalım ile sonuçlanmıştır (3, 4, 7, 8, 60, 61). CMV reaktivasyonun nakil sonrası dönemde doğal öldürücü

(natural killer, NK) hücre matürasyonuna ve gamma delta T hücre düzenlenmesine neden olduğu, böylece hem enfeksiyon kontrolüne hem de allo-HKHN sonrası azalmış lösemi nüksüne katkıda bulunduğu belirtilmiştir (5, 6, 62-64). Ek olarak rezidüel AML blastlarının da latent CMV için bir barınak olması nedeni ile, graftın hem anti viral etkisi hem de anti tümöral etkisinin olabileceği bilinmektedir (7). Bir diğer olası mekanizma da CMV reaktivasyonu olan allo-HKHN alıcılarında GVHH sıklığının artması ve GVHH'nin de graft versus malignite etkisini predikte ettirmesidir (62). Biz bu çalışmada, ALL tanısı ile allo-HKHN yapılan hastalarda nakil sonrası ilk 90 gün içerisinde gelişen CMV reaktivasyonunun başta nüks riski olmak üzere nakil sonuçları üzerine etkisini retrospektif olarak araştırmayı hedefledik.



GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma öncesinde Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun onayı alınmıştır. Veriler hastanemizde kullanılmakta olan Avicenna programı kayıtları, alıcı ve verici nakil hazırlık dosyaları ve alıcı izlem dosyalarından geriye yönelik incelenerek toplandı. Bu çalışmaya, 19.10.2005-25.09.2017 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi (AÜTF) Hematoloji Bilim Dalı Kök Hücre Nakli Ünitesinde akut lenfoblastik lösemi tanısı ile allojenik hematopoietik kök hücre nakli yapılan 111 hasta dahil edildi.

Allo-HKHN alıcıları nakil öncesi özelliklerine göre gruplandırıldı. Tanı alt tipi B veya T hücre olarak iki grupta ele alındı. Hastaların nakil öncesi hastalık durumları klinik, laboratuvar, patoloji ve akım sitometri bulguları değerlendirilerek 1.tam remisyonda nakle girenler, 2. tam remisyonda nakle girenler ve aktif hastalıkla nakle girenler olarak üç grupta değerlendirildi. Hastalar prognostik öneminin değerlendirilebilmesi için philadelphia kromozomu pozitif veya negatif oluşuna göre iki grupta ele alındı. Alıcı ve vericiler arasındaki akrabalık durumu, HLA, cinsiyet ve kan grubu uyumları değerlendirildi. Kök hücre kaynağına göre çevre kanı, kemik iliği ve kordon kanı olmak üzere üç grupta değerlendirildi. Alıcı ve vericilerinin CMV IgG serolojileri belirlendi ve hastalar buna göre gruplandırıldı. Nakil öncesi antiviral profilaksi açısından asiklovir, valgansiklovir, valasiklovir alan hastalar olarak sınıflandırıldı. Hazırlık rejimi olarak myeloablatif ve indirgenmiş yoğunlukta tedaviler alan hastalar mevcuttu. Hastalar GVHH profilaksisi açısından siklosporin-A (CSA) + metotreksat (MTX), siklosporin-A (CSA) + mikofenolat mofetil (MMF) ve takrolimus temelli protokoller olarak 3 grupta değerlendirildi. İlaç dozları genel olarak CSA 3 mg/kg/gün, MTX 15 mg/m², 1. gün ve 10 mg/m², 3. ve 6. günler, MMF 30 mg/kg/gün, takrolimus 0,06 mg/kg/gün dozlarında kullanıldı. GVHH profilaksisi olarak ATG alan ve almayan hastalar bulunmaktaydı.

CMV DNA kopya sayıları AÜTF Hastaneleri Moleküler Mikrobiyoloji Laboratuvarında kantitatif gerçek zamanlı PZR yöntemi ile belirlenmektedir. Bu amaçla EDTA'lı tüpe alınan 4 ml kan örneğinden total DNA ekstraksiyonu DPS Virus Pathogen Midi Kit (Qiagen, ABD) kullanılarak Qiasymphony (Qiagen, ABD) cihazında

otomatik olarak gerçekleştirilmektedir. Ekstrakte edilen DNA örnekleri yine aynı cihazda Arthus CMV QS-RGQ kiti (Qiagen, ABD) içindeki PZR master mix ile karşılaştırılarak amplifikasyona hazır hale getirilmektedir. PZR karışımları Rotor Gene Q 5Plex HRM (Qiagen, ABD) cihazında gerçek zamanlı amplifikasyon uygulanıp, analizleri gerçekleştirilerek viral kopya sayıları belirlenmektedir.

Çalışmamızda standardizasyonu sağlayabilmek için, 150 kopya/ml'nin üzerindeki değerler CMV reaktivasyonu olarak kabul edildi. Allo-HKHN sonrası CMV enfeksiyonunun hangi günlerde geçirildiğinin nakil sonuçlarına etkilerinin değerlendirilmesi için nakil sonrası 0.-30. , 30.-60., 60.-90. ve 0.-90. günler arasındaki CMV reaktivasyonu olarak dört ayrı dönemde ele alındı. Eğer CMV reaktivasyonu saparsa bu reaktivasyonun kaçınıcı gün olduğu ve maksimum viral kopya sayıları kaydedildi. Hastalar nakil sonrası CMV enfeksiyonu tanısı ile gansiklovir alıp almamalarına göre iki grupta ele alındı. Çalışmamızda CMV reaktivasyonu olduğu halde, daha düşük viral kopya düzeyleri nedeni ile valgansiklovir, valasiklovir gibi tedaviler almış ya da tedavisiz takipte viral yükleri gerileyen hastalar olmuştur. Çalışmamızda gansiklovir kullanımı kategorisi yüksek viral yükü olan, tedavi dozunda gansiklovir alan hastaları ifade etmektedir.

Akut GVHH'nin şiddeti cilt, karaciğer ve gastrointestinal sistemin tutulum derecesinin değerlendirmesiyle belirlenmektedir. Çalışmamızda organ tutulum dereceleri klinik olarak evrelendirilmiştir (65). Ardından Gluckberg skalasına göre klinik puanlaması yapıp derecelendirilmiştir (66).

Kronik GVHH tanısı, klinik ve laboratuvar değerlendirmelerle Ulusal Sağlık Örgütünün (National Institutes of Health, NIH) konsensüs kriterlerine göre konuldu (67). Bu kriterlere göre cilt, tırnaklar, saçlı deri, ağız içi, göz, genital organlar, gastrointestinal sistem, akciğer ve kas-iskelet sistemi tutulumu değerlendirilmektedir. Hastalar, kronik GVHH olanlar ve olmayanlar olarak iki grupta değerlendirildi. Nakil ünitemizde GVHH tedavisi amacıyla sistemik kortikosteroid veya ikinci basamak tedavide kullanılan immünsüpresif ilaçların kullanıldığı hastalara, CMV reaktivasyonunu engellemek için profilaksi dozunda antiviral tedavi başlanmaktadır.

Ardışık 3 gün boyunca desteksiz mutlak nötrofil sayısının 500 hücre/mm^3 den büyük olduğunda engraftman olarak kabul edilmiştir. Hastalar engraftman olup olmasına göre iki gruba ayrılmışlardır.

Nüks, tam remisyona ulaştıktan sonra başta kemik iliği, periferik kan, ekstrapedüller dokuda lösemik hücrelerinin yeniden ortaya çıkması olarak tanımlandı. Hastalar, çalışmanın tüm takip süresi boyunca, nüks gelişenler ve gelişmeyenler olarak ikiye ayrıldı. Hematolojik olarak nüks edenler çalışmaya alınırken, kimerizm kaybı nüks olarak değerlendirilmemiştir.

Günümüzde ALL hastalarında minimal kalıntı hastalık nüks ve prognozu dolayısıyla da sağkalımı belirleyen en önemli faktörlerden biri olarak kabul edilmektedir. Ancak, çalışmamıza 19.10.2005-25.09.2017 tarihleri arasında allo-HKHN yapılan hastalar dahil edilmiştir. Bu hastaların az bir kısmında minimal kalıntı hastalık değerlendirilmiştir, bu nedenle çalışmamızda MKH'nin nüks üzerine etkisi değerlendirilmemiştir.

3.1. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi için SPSS 11.5 Windows sürümü kullanılmıştır. Tanımlayıcı olarak nicel değişkenler için ortanca (minimum-maksimum), nitel değişkenler için ise vaka sayısı (ve yüzde değerleri) verilmiştir. Nicel değişken için iki kategoriye sahip nitel değişkenin kategorileri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup olmadığına, normal dağılım varsayımları sağlanıyorsa Student-t testi, sağlanmıyorsa Mann Whitney U testi kullanılarak bakılmıştır. İki nitel değişken arasındaki ilişki incelenmek istendiğinde Ki-kare ve Fisher Exact testleri kullanılmıştır. Nitel bağımlı değişkeni etkileyen risk faktörlerini araştırmak için lojistik regresyon kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi 0.05 olarak alınmıştır. Sağkalım analizleri için Kaplan Meier yöntemi kullanılmıştır.

4. BULGULAR

19.10.2005-25.09.2017 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi (AÜTF) Hematoloji Bilim Dalı Kök Hücre Nakli Ünitesinde akut lenfoblastik lösemi tanısı ile allojenik hematopoietik kök hücre nakli yapılan hasta ve verici özellikleri Tablo 4.1.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Allo-HKHN Alıcı ve Verici Özellikleri

Değişkenler		n	%
Alıcı Cinsiyeti	Erkek	71	64.0
	Kadın	40	36.0
Nakil Tarihinde Alıcı Yaşı	<35	77	69.4
	≥35	34	30.6
Tanı Alt Tipi	B-Hücre Kökenli	81	72.9
	T-Hücre Kökenli	30	27.1
Philadelphia Kromozomu	Negatif	91	82.0
	Pozitif	20	18.0
Nakil Öncesindeki Hastalık Durumu	1. Tam Remisyon	52	46.8
	2. Tam Remisyon	27	24.3
	Aktif Hastalık	32	38.8
Verici Tipi*	Akraba	66	59.5
	Akraba Dışı	45	40.5
Alıcı-Verici Arasındaki HLA Uyum	Tam	82	73.9
	9/10	20	18.0
	<9/10	9	8.1
Kök Hücre Kaynağı	Çevre Kanı	97	87.4
	Kemik İliği	8	7.2
	Kord Kanı	6	5.4
Verici CMV IgG Serolojisi	Negatif	18	16.2
	Pozitif	72	64.8
	Bilinmiyor	21	18.9
Alıcı CMV IgG Serolojisi	Negatif	5	4.5
	Pozitif	94	84.6
	Bilinmiyor	12	10.8

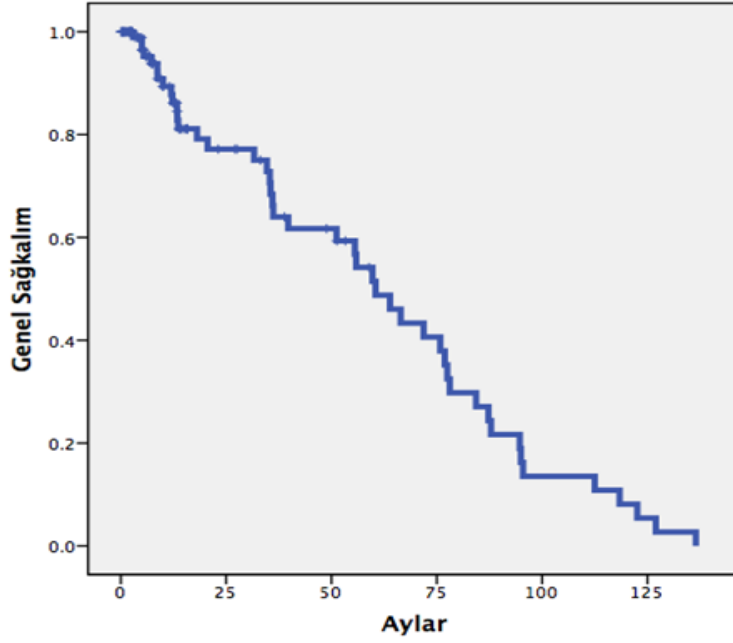
Verici ve Alıcı CMV IgG Serolojileri	Verici Negatif-Alıcı Negatif	2	1.8
	Verici Negatif-Alıcı Pozitif	15	13.5
	Verici Pozitif-Alıcı Negatif	2	1.8
	Verici Pozitif-Alıcı Pozitif	67	60.3
	Bilinmiyor	25	22.2
Hazırlık Rejimi Tipi	Ablatif	108	97.3
	RIC	3	2.7
Hazırlık Rejimi	Sadece ATG içeren	4	3.6
	Sadece TVI içeren	58	52.3
	ATG+TVI içeren (FLAMSA)	37	33.3
	Diğerleri	12	10.8
GVHH Profilaksisi	CSA+MTX	94	84.7
	CSA+MMF	12	10.8
	Takrolimus temelli	5	4.5
Alıcı-Verici Arasında Kan Grubu Uyumu	Yok	58	52.3
	Var	53	47.7
Alıcı-Verici Arasında Cinsiyet Uyumu	Yok	63	56.8
	Var	48	43.2
Nakil Öncesi Antiviral Profilaksi	Asiklovir	87	78.4
	Valgansiklovir	1	0.9
	Valasiklovir	21	18.9
	Bilinmiyor	2	1.8

*Alıcı-verici arasındaki HLA uyumu tam olmayan 29 hasta bulunmaktadır. Bu hastaların 20'sinin HLA uyumu 9/10, 2'sinin 7/8, diğerleri ise haploidentiktir.

Tablo 4.2. Allo-HKHN Sonrası Hasta Özellikleri

Değişkenler		n	%
Engraftman	Yok	14	12.7
	Var	97	87.3
Akut GVHH	Grade 0-1	75	67.6
	Grade 2-4	36	32.4
Kronik GVHH	Yok	50	45.0
	Var	45	40.5
	Bilinmiyor	16	14.5
Gansiklovir Tedavisi	Almayanlar	52	46.8
	Alanlar	59	53.2

Hastaların nakilden sonra ortalama takip süresi 307 (1-4154) gündür. Takip süresince 36 (%32.4) hastada nüks gelişmiştir. Nakil sonrası ortalama genel sağkalım 162 (15-1793) gündür. Çalışmaya dahil edilen 111 hastanın ALL tanısından nakle kadar geçen ortalama süresi 11 (3-48) ay olarak hesaplanmıştır.



Şekil 4.1. Allo-HKHN Yapılan Hastalarda Genel Sağkalım

Çalışmamıza dahil edilen tüm hasta grubunda 3 yıllık sağkalım 66.2 ± 6.4 ve 5 yıllık sağkalım 48.8 ± 7.4 'dir (Şekil 4.1.).

CMV reaktivasyonu kategorileri belirtilirken, 0.-30. günler arasında 4 hasta, 30.-60. günler arasında 9 hasta, 60.-90. günler arasında 19 hastanın verilerine ulaşılamamıştır. Hastaların 79 (%71.7)'unda 0.-30. günler arasında, 52 (%46.8)'inde 30.-60. günler arasında, 31 (27.9)'inde 60.-90. günler arasında CMV reaktivasyonu olmuştur. 0-90. günler arasında CMV reaktivasyonu kategorisinde ise 111 hastanın tamamı dâhil edilmiştir ve 72 (%64.9) hastada CMV reaktivasyonu olmuştur (Tablo 4.3.).

Tablo 4.3. CMV Reaktivasyonu Gelişim Zamanları

Değişkenler		n	%
0.-30. Günler Arasında CMV Re-aktivasyonu	Yok	79	71.7
	Var	28	25.2
	Bilinmiyor	4	3.0
30.-60. Günler Arasında CMV Reaktivasyonu	Yok	50	45.0
	Var	52	46.8
	Bilinmiyor	9	8.1
60.-90. Günler Arasında CMV Reaktivasyonu	Yok	61	54.9
	Var	31	27.9
	Bilinmiyor	19	17.1
0.-90. Günler Arasında CMV Re-aktivasyonu Olan Hastalar	Yok	39	35.1
	Var	72	64.9
0.-90. Günler Arasında CMV Re-aktivasyonu	Reaktivasyon Olmayan	39	35.1
	1 Defa Reaktivasyon Olan	64	57.7
	2 Defa Reaktivasyon Olan	7	6.3
	3 Defa Reaktivasyon Olan	1	0.9

Tablo 4.4.’de CMV reaktivasyonun ortanca gelişim günleri ve CMV viral kopya sayıları özetlenmiştir. CMV reaktivasyonunun günü kategorisine, belirtilen periyotlar içerisinde yeni bir viremi epizodu olarak, CMV viral kopya düzeyi 150 kopya/ml’yi geçen hastalar dahil edilmiştir.

Tablo 4.4. CMV Reaktivasyonun Ortanca Gelişim Günleri ve CMV Viral Kopya Sayıları

Değişkenler	N	Ortanca (Minimum-Maksimum)
0.-30. Günler Arasındaki CMV Reaktivasyonun Günü	28	13.00 (1.00-28.00)
0.-30. Günler Arasındaki CMV Reaktivasyonunun Maksimum Titresi (kopya/ml)	28	1525 (150.00-25800.00)
30.-60. Günler Arasındaki CMV Reaktivasyonunun Günü	38	40.00 (31.00-59.00)
30.-60. Günler Arasındaki CMV Reaktivasyonunun Maksimum Titresi (kopya/ml)	52	1055.00 (150.00-1577130.00)
60.-90. Günler Arasındaki CMV Reaktivasyonunun Günü	19	78.00 (61.00-90.00)
60.-90. Günler Arasındaki CMV Reaktivasyonunun Maksimum Titresi (kopya/ml)	31	2979.00 (150.00-252301.00)

Çalışmamızda allo-HKHN sonrası ilk 90 gün içerisinde CMV reaktivasyonuna etki edebilecek faktörler değerlendirildi. CMV reaktivasyonu olan ve olmayan grup arasında cinsiyet, verici tipi, HLA uyumu, kök hücre kaynağı, verici CMV IgG serolojisi, alıcı CMV IgG serolojisi, alıcı-verici arasında kan grubu uyumu, alıcı-verici arasında cinsiyet uyumu, hazırlık rejimi, GVHH profilaksisi, nakil öncesindeki hastalık durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 4.5). HLA uyumu 10/10 olmayan sayıca az hasta olması nedeniyle, HLA uyumu tam olmayan bütün hastalar aynı kategoride istatistiksel analize sokulmuştur. 0-90. günler arasında CMV reaktivasyonu olan ve olmayan gruplar arasında aGVHH gelişimi (p:0.261), kGVHH gelişimi (p:0.945) ve engraftman (p:0.081) açısından fark saptanmadı.

Tablo 4.5. 0.-90. Günler Arasında CMV Reaktivasyonu ile Olası Risk Faktörlerinin İlişkisi

Değişkenler		0.-90. Günler Arasında CMV Reaktivasyonu				P değeri
		Yok		Var		
		N	%	n	%	
Cinsiyet	Erkek	22	56.4	49	68.1	0.222 ^a
	Kadın	17	43.6	23	31.9	
Verici tipi	Akraba	27	69.2	39	54.2	0.123 ^a
	Akraba Dışı	12	30.8	33	45.8	
HLA Uyumu	10/10	31	79.5	51	70.8	0.322 ^a
	Tam Olmayan	8	20.5	21	29.2	
Kök Hücre Kaynağı	Çevre Kanı	36	92.3	61	84.7	0.391 ^b
	Kemik İliği	1	2.6	7	9.7	
	Kord Kanı	2	5.1	4	5.6	
Verici CMV IgG Serolojisi	Negatif	5	16.7	13	21.7	0.576 ^a
	Pozitif	25	83.3	47	78.3	
Alıcı CMV IgG Serolojisi	Negatif	2	5.9	3	4.6	1.000 ^b
	Pozitif	32	94.1	62	95.4	
Alıcı-Verici Arasında Kan Grubu Uyumu	Yok	23	59.0	35	48.6	0.297 ^a
	Var	16	41.0	37	51.4	
Alıcı-Verici Arasında Cinsiyet Grubu Uyumu	Yok	22	56.4	41	56.9	0.957 ^a
	Var	17	43.6	31	43.1	
Hazırlık Rejimi	ATG içeren	1	2.6	3	4.2	0.649 ^b
	TVI içeren	21	53.8	37	51.4	
	ATG+TVI içeren	11	28.2	26	36.1	
	Diğerleri	6	15.4	6	8.3	
GVHH Profilaksisi	CSA+MTX	35	89.7	59	81.9	0.292 ^b
	CSA+MMF	4	10.3	8	11.1	
	Takrolimus bazlı	0	0.0	5	7.0	
Nakil Öncesindeki Hastalık Durumu	1. Tam remisyon	17	43.6	35	48.6	0.243 ^a
	2. Tam remisyon	13	33.3	14	19.4	
	Aktif Hastalık	9	23.1	23	31.9	

^a ile gösterilenler Ki-Kare testi ile, ^b ile gösterilenler Fisher'in Exact testi ile elde edilmiştir.

0.-90. Günler arasında CMV reaktivasyonuna etki edebilecek değişkenler lojistik regresyon modeli kullanılarak tek tek değerlendirilmiştir. Nakil öncesi hastalık durumu, hazırlık rejimi, kök hücre kaynağı, akut GVHH ve kronik GVHH açısından fark saptanmamıştır (Tablo 4.6). Değişkenler tek tek ele alındığında istatistiksel olarak anlamlı risk faktörü olmadıklarının görülmesi nedeni ile 0.-90. Günler arasında CMV reaktivasyonuna etki edebilecek faktörler için çoklu regresyon analizi yapılamamıştır.

Tablo 4.6. 0.-90. Günler Arasında CMV Reaktivasyonuna Etki Edebilecek Olası Değişkenler^a

Bağımsız Değişkenler (Referans Kategorisi)		β (beta katsayısı)	S.E. (ortalamalara ait standart hata)	OR(Odds Oranı)	P değeri	%95 Güven Aralığı	
						Alt Sınır	Üst Sınır
Nakil öncesi hastalık durumu (1.Tam remisyon)	2. Tam remisyon	-0.648	0.486	0.523	0.182	0.202	1.355
	Aktif hastalık	0.216	0.492	1.241	0.660	0.473	3.255
Hazırlık Rejimi (TVI)	ATG+TVI	0.294	0.452	1.342	0.515	0.554	3.251
	Diğer	-0.566	0.639	0.568	0.375	0.162	1.985
	ATG	0.532	1.187	1.703	0.654	0.166	17.424
Kök Hücre Kaynağı (Çevre Kanı)	Kemik İliği	1.419	1.090	4.131	0.193	0.488	34.951
	Kord Kanı	0.166	0.891	1.180	0.852	0.206	6.770
Akut GVHH (Grade 0-1)		0.494	0.441	1.639	0.263	0.690	3.892
Kronik GVHH (Yok)		0.030	0.435	1.030	0.945	0.439	2.416

^aLojistik regresyon analizi kullanılarak elde edilmiştir.

0.-30. , 30.-60. , 60.-90. ve 0.-90. günler arasında CMV reaktivasyonu olan ve olmayan hastalar arasında nüks ve ölüm açısından fark olup olmadığı araştırıldı. 30.-60. günler arasında CMV reaktivasyonu olan hasta grubunda nüks istatistiksel olarak fazla bulundu (p:0.031). 0.-90.günler arasında CMV reaktivasyonu nedeni ile gansiklovir kullanan hastalarda ölüm kullanan hastalara göre daha fazla gözlemlendi (p:0.043) (Tablo 4.7.). Allo-HKHN sonrası 100. günden önceki ölüm ve hastalık nüksleri, hazırlık rejimine bağlı toksisiteler ve nakil öncesi hastalık durumundan büyük ölçüde etkilenmektedir. Bu nedenle 100 günden fazla yaşayan Allo-HKHN ayrıca değerlendirildiğinde yine 30.-60. günler arasında CMV reaktivasyonu saptanan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla nüks gözlemlendi (p:0.022). 100 günden

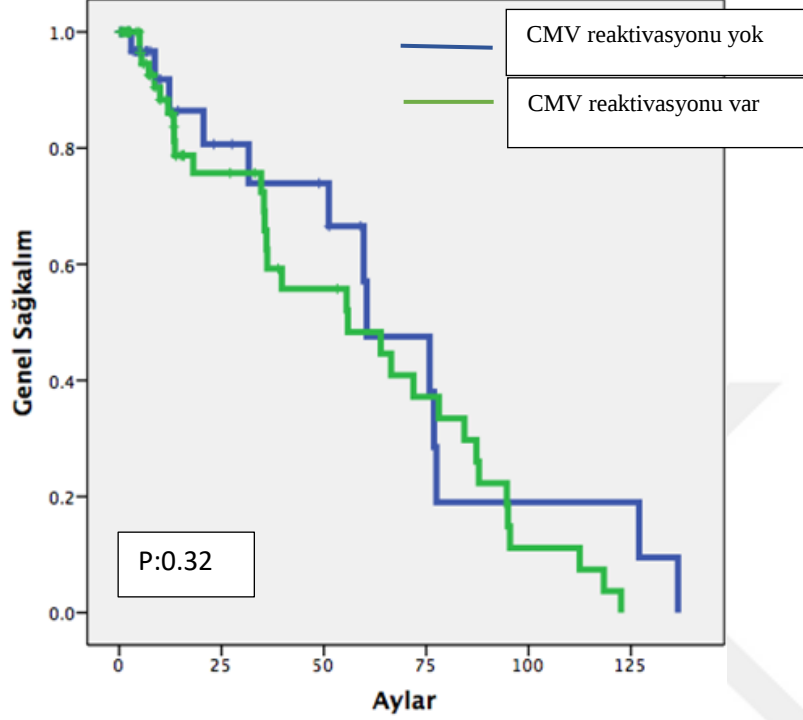
fazla yaşayan hastalarda CMV enfeksiyonu nedeni ile gansiklovir kullanan hastalarda ölüm oranlarının daha yüksek olduğu gözlemlendi (p:0.024) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Nüks ve Ölüm ile CMV Reaktivasyonu, Gansiklovir Kullanımı Arasındaki İlişki

Değişkenler		Nüks			Ölüm		
		Yok	Var		Yok	Var	
		n (%)	n (%)	p değeri	n (%)	n (%)	p değeri
0.-30. Günler Arasında CMV Reaktivasyonu	Yok	52 (72.2)	27 (77.1)	0.587 ^a	33 (75.0)	46 (74.2)	0.925 ^a
	Var	20 (27.8)	8 (22.9)		11 (25.0)	16 (25.8)	
30.-60. Günler Arasında CMV Reaktivasyonu	Yok	38 (56.7)	12 (34.3)	0.031^a	23 (52.3)	27 (47.4)	0.625 ^a
	Var	29 (43.3)	23 (65.7)		21 (47.7)	30 (52.6)	
60.-90. Günler Arasında CMV Reaktivasyonu	Yok	41 (68.3)	20 (62.5)	0.573 ^a	26 (68.4)	35 (66.0)	0.811 ^a
	Var	19 (31.7)	12 (37.5)		12 (31.6)	18 (34.0)	
0.-90. Günler Arasında CMV Reaktivasyonu	Yok	30 (40.0)	9 (25.0)	0.121 ^a	18 (40.9)	21 (31.8)	0.329 ^a
	Var	45 (60.0)	27 (75.0)		26 (59.1)	45 (68.2)	
Gansiklovir Kullanımı	Yok	37 (49.3)	15 (41.7)	0.449 ^a	26 (59.1)	26 (39.4)	0.043^a
	Var	38 (50.7)	21 (58.3)		18 (40.9)	40 (60.6)	
100 Günden Fazla Yaşayan Hastalar İçin							
0.-30. Günler Arasında CMV Reaktivasyonu	Yok	41 (71.9)	25 (80.6)	0.367 ^a	33 (75.0)	33 (76.7)	0.849 ^a
	Var	16 (28.1)	6 (19.4)		11 (25.0)	10 (23.3)	
30.-60. Günler Arasında CMV Reaktivasyonu	Yok	33 (57.9)	10 (32.3)	0.022^a	23 (52.3)	20 (46.5)	0.591 ^a
	Var	24 (42.1)	21 (67.7)		21 (47.7)	23 (53.5)	
60.-90. Günler Arasında CMV Reaktivasyonu	Yok	35 (71.4)	16 (57.1)	0.202 ^a	26 (68.4)	25 (65.8)	0.807 ^a
	Var	14 (28.6)	12 (42.9)		12 (31.6)	13 (34.2)	
0.-90. Günler Arasında CMV Reaktivasyonu	Yok	21 (36.8)	7 (22.6)	0.170 ^a	18 (40.9)	10 (23.3)	0.078 ^a
	Var	36 (63.2)	24 (77.4)		26 (59.1)	33 (76.7)	
Gansiklovir Kullanımı	Yok	28 (49.1)	13 (41.9)	0.519 ^a	26 (59.1)	15 (34.9)	0.024^a
	Var	29 (50.9)	18 (58.1)		18 (40.9)	28 (65.1)	

^a ile gösterilenler Ki-Kare testi ile, ^b ile gösterilenler Fisher'in Exact testi ile elde edilmiştir.

CMV reaktivasyonu olan ve olmayan tüm hastalar değerlendirildiğinde sağkalım açısından 2 grup arasında istatistiksel fark gözlenmedi (P:0.32) (Şekil 4. 2.).



Şekil 4.2. CMV Reaktivasyonu Olan ve Olmayan Hastalarda Genel Sağkalım

Nükse etki edebilecek değişkenler lojistik regresyon modeli kullanılarak tek tek değerlendirildi. Tek değişkenli analizde nakil öncesi hastalık durumu açısından aktif hastalıkla nakil yapılanlarda 1. tam remisyonda nakil yapılanlara göre nüks riski 3.333 yüksek bulunmuştur (P:0.013) (Tablo 4.8.) İstatistiksel olarak anlamlı tek bir risk faktörü olması nedeni ile nükse etki edebilecek faktörler için çoklu regresyon analizi yapılamamıştır.

Tablo 4.8. Nükse Etki Edebilecek Olası Değişkenler ^a

Bağımsız Değişkenler (Referans Kategori)		B (beta katsayısı)	S.E. (ortalamalara ait standart hata)	OR (Odds Oranı)	P değeri	%95 Güven Aralığı	
						Alt Sı- nır	Üst Sınır
Nakil Öncesi Has- talık Durumu (1.Tam remisyon)	2.Tam Remisyon	0.339	0.535	1.404	0.526	0.492	4.003
	Aktif has- talık	1.204	0.483	3.333	0.013	1.293	8.591
PH Pozitifliği (Var)		0.138	0.536	1.148	0.798	0.401	3.284
Hazırlık Rejimi (ATG+TVI)	TVI	0.336	0.477	1.400	0.480	0.550	3.565
	Diğer	1.135	0.693	3.111	0.101	0.800	12.09 9
	ATG	2.234	1.217	9.333	0.066	0.860	101.0 33
Akut GVHH (2-4)		0.523	0.454	1.687	0.249	0.693	4.108
Kronik GVHH (Var)		0.030	0.435	1.030	0.945	0.439	2.416

^aLojistik regresyon analizi kullanılarak elde edilmiştir.

GVHH nakil sonrası önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Tüm hastalar değerlendirildiğinde CMV reaktivasyonu gelişen hiçbir grupta ne akut ne de kronik GVHH riskinde artış gözlenmedi. 100 günden fazla yaşayan hastalar ayrıca değerlendirildiğinde de benzer şekilde akut ve kronik GVHH CMV reaktivasyonu yaşayan hastalarda daha sık değil idi (Tablo 4.9.)

Tablo 4.9. Akut ve Kronik GVHH ile CMV Reaktivasyonu, Gansiklovir Kullanımı Arasındaki İlişki

Değişkenler		Akut GVHH			Kronik GVHH		
		Grade 0-1	Grade 2-4		Yok	Var	
		n (%)	n (%)	P değeri	n (%)	n (%)	P değeri
0.-30. Günler Arasında CMV Reaktivasyonu	Yok	51 (71.8)	28 (77.0)	0.508 ^a	37 (74.0)	33 (73.3)	0.941 ^a
	Var	20 (28.2)	8 (22.2)		13 (26.0)	12 (26.7)	
30.-60. Günler Arasında CMV Reaktivasyonu	Yok	33 (50.0)	17 (47.2)	0.789 ^a	22 (46.8)	26 (57.8)	0.292 ^a
	Var	33 (50.0)	19 (52.8)		25 (53.2)	19 (42.2)	
60.-90. Günler Arasında CMV Reaktivasyonu	Yok	41 (66.1)	20 (66.7)	0.959 ^a	31 (72.1)	26 (63.4)	0.395 ^a
	Var	21 (33.9)	10 (33.3)		12 (27.9)	15 (36.6)	
0.-90. Günler Arasında CMV Reaktivasyonu	Yok	29 (38.7)	10 (27.8)	0.261 ^a	17 (34.0)	15 (33.3)	0.945 ^a
	Var	46 (61.3)	26 (72.2)		33 (66.0)	30 (66.7)	
Gansiklovir Kullanımı	Yok	39 (52.0)	14 (38.9)	0.195 ^a	28 (56.0)	18 (40.0)	0.119 ^a
	Var	36 (48.0)	22 (61.1)		22 (44.0)	27 (60.0)	
100 Günden Fazla Yaşayan Hastalar İçin							
0.-30. Günler Arasında CMV Reaktivasyonu	Yok	44 (74.6)	22 (75.9)	0.896 ^a	32 (76.2)	32 (72.7)	0.713 ^a
	Var	15 (25.4)	7 (24.1)		10 (23.8)	12 (27.3)	
30.-60. Günler Arasında CMV Reaktivasyonu	Yok	29 (49.2)	14 (48.3)	0.938 ^a	18 (42.9)	25 (56.8)	0.196 ^a
	Var	30 (50.8)	15 (51.7)		24 (57.1)	19 (43.2)	
60.-90. Günler Arasında CMV Reaktivasyonu	Yok	35 (67.3)	16 (64.0)	0.774 ^a	26 (72.2)	25 (62.5)	0.368 ^a
	Var	17 (32.7)	9 (36.0)		10 (27.8)	15 (37.5)	
0.-90. Günler Arasında CMV Reaktivasyonu	Yok	20 (33.9)	8 (27.6)	0.550 ^a	13 (31.0)	15 (34.1)	0.756 ^a
	Var	39 (66.1)	21 (72.4)		29 (69.0)	29 (65.9)	
Gansiklovir Kullanımı	Yok	29 (49.2)	12 (41.4)	0.492 ^a	23 (54.8)	18 (40.9)	0.199 ^a
	Var	30 (50.8)	17 (58.6)		19 (45.2)	26 (59.1)	

^a ile gösterilenler Ki-Kare testi ile, ^b ile gösterilenler Fisher'in Exact testi ile elde edilmiştir.

TARTIşMA VE SONUÇLAR

CMV enfeksiyonu allo-HKHN sonrası sık görülen, morbidite ve mortalitede artışa yol açan önemli bir komplikasyondur. CMV reaktivasyonunun çoğunlukla nakilden sonraki ilk üç ayda olması nedeni ile çalışmamızda ilk 90 gün içerisindeki reaktivasyonların oranları ve bunun nakil sonuçları üzerine etkisi değerlendirilmiştir. Çalışmamıza dahil edilen 111 hastanın 72'sinde (%64.9) nakil sonrası ilk 90 gün içerisinde CMV DNA viral yükü 150 kopya/ml'den daha yüksek düzeylere ulaşmıştır ve CMV reaktivasyonu olarak kabul edilmiştir. Literatürde antiviral profilaksi verilmeyen allo-HKHN alıcılarında, CMV reaktivasyonu sıklığı %40 ile %80 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir. Tian ve arkadaşlarının 115 akraba veya akraba dışı tam uyumlu vericiden allo-HKHN yapılan ALL hastasını dahil ettikleri çalışmalarında CMV reaktivasyonu tanısı pp65 antijenemi testi ile değerlendirilmiştir ve ilk 100 gün içerisinde 47 (%40.9) hastada reaktivasyon saptanmıştır (68). Tian ve arkadaşlarının çalışmasında kök hücre kaynağı olarak alternatif verici kullanılmamıştır. Çalışmamızda kök hücre kaynağı olarak kord kanı kullanılan ve haploidentik nakil yapılan hastaların olması, CMV reaktivasyonunun daha sık saptanmasının nedenlerinden birisi olabilir.

Virolojik izlem ve preemptif yaklaşım, HKHN sonrası CMV hastalığının önlenmesi için standart yaklaşım haline gelmiştir (35, 50). Ancak, preemptif tedaviye başlamak için kullanılan tanı yöntemleri, takip sıklığı ve tedaviye başlamak için kullanılan eşik değerler merkezler arasında önemli değişkenlikler göstermektedir. Hastanemizde virolojik takip için kantitatif CMV DNA polimeraz zincir reaksiyonu testi kullanılmaktadır. Literatür incelendiğinde, özellikle geçmiş yıllarda virolojik takip için pp65 antijenemi testinin sıklıkla kullanıldığı görülmüştür (3, 7, 8, 60). Bu iki metodun preemptif tedavi stratejisinde etkinliklerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda, CMV hastalığına ilerleyişi engellemede benzer sonuçları olduğu görülmüştür (69, 70). Ancak pp65 antijenemi testinin nötropenik hastalarda yorumlanmasının zor olması nedeni ile allo-HKHN alıcılarında kantitatif CMV DNA PZR testinin kullanımı ön plana çıkmıştır. Çalışmamızda CMV DNA PZR yöntemi kullanılmış ve CMV değeri 150 kopya/ml üzeri reaktivasyon olarak kabul edilmiştir. Manjappa ve arkadaşlarının çalışmalarında kantitatif CMV DNA PZR testi kullanılmış ve 200 kopya/ml ve

üzerindeki viral yük CMV reaktivasyonu olarak kabul edilmiştir. Bu çalışmada 125 hastada (%47.3) CMV reaktivasyonu olmuştur (4). Başka çalışmalarda ise CMV reaktivasyonu için 100 kopya/ml, 500 kopya/ml, 1000 kopya/ml ya da viral yükte artış miktarını baz alan kriterlerin de dahil olduğu çok farklı tanısal yaklaşımlar uygulanmıştır (50, 51, 53, 54). Benzer tanısal yöntemler ve eşik değerler kullanıldığında farklı çalışmalar arasında CMV reaktivasyonu sıklığı daha sağlıklı olarak karşılaştırılabilecektir. Dünya Sağlık Örgütü 2010 yılında, laboratuvarlar arası değişkenliği azaltma ve böylece farklı laboratuvarlar arasındaki viral yük değerlerinin karşılaştırılmasını olanaklı kılmak amacıyla, CMV DNA ölçümü için ilk uluslararası standardı önermiştir (71). Liyofilize 1-ml standart tüpler içinde insan serum albümini ile tampon içinde hazırlanan CMV merlin suşundan oluşan bir reaktifin kullanılması önerilmiştir. Bu referans reaktif kullanılarak verilen sonuçların uluslararası ünite/mL olarak ifade edilmesi önerilmiştir. Ancak, bu reaktif kullanıldığında da merkezler arası ölçümlerde farklılıklar devam etmektedir. Daha fazla laboratuvar, uluslararası standarda göre kalibre edilmiş deneyleri uyguladıkça laboratuvarlar arasındaki uyumun artması beklenmektedir.

Literatürde allo-HKHN alıcılarında CMV enfeksiyonu riskini arttıran faktörler alıcı CMV IgG pozitifliği, ileri yaş, hazırlık rejiminde tüm vücut ışınlama kullanılması, alıcı ve verici arasındaki HLA uyumsuzluğunun derecesi, aGVHH, kGVHH, başta kortikosteroid olmak üzere uzun süreli yüksek doz immünsupresif ilaç kullanılması, in vivo ve in vitro T hücre arındırılması gibi graft modifikasyonları olarak kabul edilmektedir (72). Çalışmamızda allo-HKHN sonrası ilk 90 gün içerisinde CMV reaktivasyonu olan ve olmayan gruplar arasında yaş, cinsiyet, verici tipi, HLA uyumu, kök hücre kaynağı, verici CMV IgG serolojisi, alıcı CMV IgG serolojisi, alıcı-verici arasında kan grubu uyumu, alıcı-verici arasında cinsiyet uyumu, hazırlık rejiminde uygulanan tedaviler, GVHH profilaksisinde kullanılan ilaçlar, akut GVHH gelişimi, kronik GVHH gelişimi, engraftman, nakil öncesindeki hastalık durumu açısından fark saptanmamıştır.

CMV'ye karşı savunmada hücresel bağışıklık sisteminin merkezi rolü vardır. CMV enfeksiyonu riski, T hücre sayısı ve fonksiyonunun yeterli olmadığı nakil sonrası ilk 100 gün içerisinde en yüksektir. Kök hücre graftıyla transfer edilen T hücrelerinin

sayı ve kalitesi, kaynağa (periferik kan> kemik iliği> kord kanı) göre değişir. Bu nedenle kök hücre kaynağı ve CMV enfeksiyonu arasında bir ilişki olması beklenmektedir (73-75). Çalışmamızda kök hücre kaynağı kemik iliği olan 8 (%7.2), çevre kanı olan 97 (%87.4) ve kordon kanı olan 6 (%5.4) hasta vardır. Çalışmamızda 0.-90. günler arasındaki CMV reaktivasyonu olan ve olmayan hastalar arasında kök hücre kaynağı dağılımına göre fark saptanmamıştır. Bu, hasta sayısının az olması ve hastaların büyük çoğunluğunun kök hücre kaynağının çevre kanı olması nedeni ile istatistiksel değerlendirmenin gücünün azalmasına bağlanmıştır.

Allo-HKHN alıcılarında CMV enfeksiyonunun neredeyse her zaman alıcıdaki latent virüsün reaktivasyonuna bağlı olması nedeni ile alıcı CMV IgG serolojisi reaktivasyon için önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Çalışmamızda alıcı CMV IgG pozitifliğinin nakil sonrası CMV reaktivasyonu ile arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamış olması literatür ile uyumsuzdur (2, 54, 76, 77). Çalışmamızda alıcı CMV IgG serolojisi negatif olan 5 hasta (%4.5) hasta vardır. Düşük sayıda seronegatif alıcı olması nedeni ile istatistiksel değerlendirmenin gücünün azalması istatistiksel anlam kurulmasına engel olmuş olabilir.

Akut GVHH ile CMV reaktivasyonu arasında karmaşık bir ilişki vardır (58, 78, 79). Akut GVHH'nin kendisi ve tedavisinde kullanılan immünsüpresif ajanların CMV reaktivasyonuna neden olduğu pek çok çalışmada doğrulanmıştır. Ancak CMV reaktivasyonunun aGVHH sıklığını artırıp arttırmadığı net olarak bilinmemektedir. Çalışmamızda aGVHH Grade 0-1 ve Grade 2-4 olarak kategorize edilmiştir ve bu kategorilerdeki hasta sayıları 75 (%67.6) ve 36 (%32.4) bulunmuştur. Tüm hasta grubunda ve 100 günden fazla yaşayan hasta grubunda 0.-30. , 30.-60., 60.-90., 0.-90. günler arasında CMV reaktivasyonunun ve CMV enfeksiyonu nedeni ile gansiklovir kullanımının akut GVHH riski üzerine etkisi değerlendirildi. Ancak, istatistiksel olarak anlamlı fark gösterilemedi. Nakil ünitemizde aGVHH tedavisi amacıyla sistemik kortikosteroid veya ikinci basamak tedavide kullanılan immünsüpresif ilaçların kullanıldığı hastalara, CMV reaktivasyonunu engellemek için profilaksi dozunda antiviral tedavi başlanmaktadır. Bu nedenle aGVHH gelişenlerde CMV reaktivasyonu sıklığının artmamış olabileceği ve bu iki değişken arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki kurulamamış olabileceği düşünülmüştür.

Akut GVHH gelişimi ile CMV reaktivasyonu arasındaki ilişkinin değerlendirildiği çalışmaların büyük çoğunluğunda, CMV reaktivasyonu tanısı için pp65 antijenemi testi kullanılmıştır. Takenaka ve arkadaşlarının pp65 antijenemi testini kullandıkları çalışmalarında CMV için preemtif tedavi başlanması CMV reaktivasyonu olarak kabul edilmiştir; grade 2 ve üzeri akut GVHH gelişenlerde CMV reaktivasyonu istatistiksel olarak fazla bulunmuştur ($p<0.01$)(3). Manjappa ve arkadaşlarının 264 AML hastasını retrospektif olarak dahil ettikleri çalışmalarında gerçek zamanlı kantitatif PZR kullanılmış ve 200 kopya ve üzerindeki viral yük CMV reaktivasyonu olarak kabul edilmiştir. Ancak bu çalışmada akut GVHH CMV reaktivasyonu ile ilişkilendirilememiştir ($p:0.446$)(4). Manjappa ve arkadaşlarının çalışmasında ve bizim çalışmamızda, CMV reaktivasyonu tanısında literatürde daha sıklıkla yer alan pp65 antijenemi testi yerine kantitatif CMV DNA PZR kullanılmıştır. Çalışmamızda aGVHH gelişimi ile CMV reaktivasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki kurulamamasının bir nedeni de kullandığımız tanısal yöntem ile CMV viremisini daha erken tanımamız ve tedavi etmemizle ilişkili olabilir. Erken anti viral tedavi ile CMV'ye karşı dokuda oluşması beklenen pro inflamatuvar ortamın oluşması, böylece aGVHH'ye karşı yatkınlığın başlaması engellenmiş olabilir.

Çalışmamızda kronik GVHH gelişen hasta 45 (%40.5) olmuştur. Tüm hasta grubunda ve 100 günden fazla yaşayan hasta grubunda, kronik GVHH gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında 0.-30. , 30.-60. , 60.-90. 0.-90. günler arasında CMV reaktivasyonu, CMV enfeksiyonu nedeni ile gansiklovir kullanımı ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Teira ve ark.'nın yaptığı çalışmada CMV reaktivasyonu için çalışmamızda kullanıldığı şekilde kantitatif CMV DNA PZR testi kullanılmıştır. Bu çalışmada da çalışmamızın sonucu ile uyumlu olarak, CMV reaktivasyonu kGVHH gelişme sıklığını etkilememiştir (80).

Allo-HKHN alıcılarında, CMV enfeksiyonunun hastalık nüksü üzerine etkileri uzun zamandır araştırılan bir konudur. AML nedeni ile allo-HKHN yapılan hastalarda, nakil sonrası CMV reaktivasyonunun hastalık nüksünü azalttığına ilişkin yayınlar artmaktadır. Çalışmamız, ALL tanısı ile allo-HKHN yapılan hastalarda CMV reaktivasyonunun hastalık nüksü üzerine etkisini değerlendirmiştir. Tüm hasta grubunda ve 100 günden fazla yaşayan hasta grubunda 0.-30., 30.-60., 60.-90., 0.-90. günler arasındaki

CMV reaktivasyonunun ve CMV enfeksiyonu nedeni ile gansiklovir kullanımının nüks üzerine etkisi araştırılmıştır. Tüm hasta grubunda ve 100 günden fazla yaşayan hasta grubunda 30.-60. günler arasında CMV reaktivasyonu ile hastalık nüksü arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (P:0.031 ve P:0.022). Bu gruplarda 30.-60.günler arasında CMV reaktivasyonu olan hastalarda nüks sıklığı artmıştır.

Bu konudaki araştırmalar 1986 yılında Lönnqvist ve arkadaşlarının, küçük bir kohort çalışmasında CMV enfeksiyonlarının akut lösemide azalmış nüks riski ile ilişkili olduğunu bildirdikleri çalışmaları ile başlamıştır (61). Bu konuda önemli olarak kabul edilen ilk sonuçlar, Elmaağaçlı ve arkadaşlarının AML tanılı hastalarda allo-HKHN sonrası erken CMV reaktivasyonunun, 10 yıllık takipte nüks ve genel sağkalım avantajı sağladığını gösterdiği araştırmada elde edilmiştir (7). İki yüz altmış altı hastanın dahil edildiği bu çalışmada allo-HKHN sonrası 6 hafta içerisinde CMV reaktivasyonu olan hastaların 10. yıldaki nüks oranı %9 iken, CMV reaktivasyonu olmayan hastaların nüks oranı %42 olarak bulunmuştur. Bu araştırmanın nüks riski üzerindeki azalma kadar dikkat çeken bir diğer sonucu da CMV reaktivasyonu olan grupta, literatürdeki genel bilginin aksine, sağkalım avantajı olduğu sonucudur.

Bu araştırmanın sonuçlarından yola çıkan Green ve arkadaşları tarafından, allo-HKHN sonrası CMV reaktivasyonunun nüks riski ile ilişkisini araştırıldığı çalışmada pediatrik ve erişkin yaş grubundan AML, ALL, Lenfoma, KML, MDS tanılarına sahip çok heterojen bir hasta grubu dahil edilmiştir (8). Bu çalışmada CMV reaktivasyonu, engraftman sonrası haftalık pp65 antijenemi testi ile değerlendirilmiştir. Allo-HKHN sonrası ilk 100 gün içerisinde CMV reaktivasyonu olan sadece AML tanılı hastalarda 100. günde nüks riskinin istatistiksel olarak daha az olduğu olduğu; 1. yılda ise istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmasa da tüm hastalık gruplarında nüks riskinin daha az olduğu gösterilmiştir. Ancak bu risk azalması Elmaağaçlı ve arkadaşlarının çalışmasındaki risk azalmasından daha düşük orandadır ve daha önemlisi Green ve arkadaşlarının çalışmasında herhangi bir sağkalım avantajı gösterilememiştir.

Takeneka ve arkadaşları tarafından yapılan bir diğer önemli çalışmada, allo-HKHN sonrası 100 günden uzun yaşayan hastalarda CMV reaktivasyonunun nüks riski ile ilişkisi retrospektif olarak araştırılmıştır (3). Bu çalışmaya HLA tam uyumlu vericilerinden, 1. allo-HKHN yapılan AML, ALL, KML, MDS tanılı hastalar dahil

edilmiştir. AML tanısı ile Allo-HKHN yapıp 100 günden uzun yaşayan hastalarda CMV reaktivasyonunun nüks riskini azalttığı sonucuna varılmıştır. Diğer tanı gruplarında böyle bir sonuca ulaşamamıştır ve hiçbir tanı grubunda sağkalım avantajı gösterilememiştir.

AML tanısı ile allo-HKHN yapılan alıcılarda CMV reaktivasyonunun nüks üzerine olumlu etkilerinin olduğuna dair verilerin ortaya çıkması ile birlikte diğer myeloid neoplazilerde de bu etkininin olup olmayacağı araştırılmıştır. Ito ve arkadaşlarının çalışmasında, HLA tam uyumlu akraba vericiden allo-HKHN yapılan KML tanılı hastalar değerlendirilmiştir. Bu çalışmada nakil sonrası ilk 100 gün içerisinde hastaların 72 (%65.5)'sinde pp65 antijenemi testi veya kantitatif CMV DNA ölçümü ile reaktivasyonu saptanmıştır (81). Altı yıllık takip sonunda ilk 100 gün içerisindeki CMV reaktivasyonu azalmış moleküler nüks riski ile ilişkili bulunmuştur.

Tian ve arkadaşlarının CMV reaktivasyonunun etkilerini değerlendirmek amacı ile yaptıkları çalışmaya 115 akraba veya akraba dışı tam uyumlu vericiden allo-HKHN yapılan ALL tanılı hasta dahil edilmiştir. CMV reaktivasyonu tanısı pp65 antijenemi testi ile değerlendirilmiş ve ilk 100 gün içerisinde 47 (%40.9) hastada reaktivasyon saptanmıştır (68). Araştırmacılar nakil sonrası ilk 100 gün içerisindeki CMV reaktivasyonunun ALL tanısı ile allo-HKHN yapılan hastalarda nüks riskinde azalma sağlayan bağımsız ve önemli bir faktör olduğu sonucuna varmışlardır. Çalışmamıza benzer bir hasta grubunda yapılan bu çalışmanın sonuçları çalışmamızın sonucu ile uyumsuzdur.

Tek merkez çalışma sonuçlarını doğrulamak amacıyla Uluslararası Kan ve İlik Nakli Araştırmaları Merkezi (Center for International Blood and Marrow Transplant Research, CIBMTR) tarafından 2003-2010 yılları arasında allo-HKHN yapılan 9469 hastadan alınan verileri inceleyen bir çalışmada AML, ALL, KML ve MDS tanılı hastalarda CMV reaktivasyonunun nüks riskinde azalma ile ilişkisi gösterilememiştir (80). Literatür ile uyumlu olarak, tüm hastalık grupları için CMV reaktivasyonu daha yüksek nonrelaps mortalite ve genel sağkalımda azalma ile ilişkili bulunmuştur.

Literatür gözden geçirildiğinde allo-HKHN alıcılarında CMV reaktivasyonu ile nüks sıklığı arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalarda çok farklı sonuçlara

ulaşıldığı görülmüştür. Çalışmaların birbirleriyle karşılaştırılmasını zorlaştıran nokta, bu çalışmalardaki hasta gruplarının çok farklı olması ve CMV reaktivasyonu tanımının çok farklı şekillerde yapılmış olmasıdır.

Allo-HKHN sonrası CMV reaktivasyonunun hematolojik hastalık nüksü üzerine etkilerini inceleyen çalışmalar bunun için bazı mekanizmalar ileri sürmüşlerdir. Bu olası mekanizmaların bazıları deneysel çalışmalarla doğrulansa da bazıları henüz doğrulanmamıştır.

Allo-HKHN sonrası immün yeniden yapılanma (İYY) kinetiği, nakil sonrası nüks ve enfeksiyon riskini önemli ölçüde etkilemektedir. Nötrofil engraftmanına kadar geçen süre aplastik dönem olarak isimlendirilir ve bu dönemde bakteriyel enfeksiyonlar daha sık görülür. Allo-HKHN sonrası ilk 100 günde hücresel immün yetmezlik ön plandadır, bu dönemde NK hücrelerin ve T lenfositlerin sayıca azalması hastayı viral ve fungal enfeksiyonlara karşı duyarlı hale getirir. Allo-HKHN sonrası İYY, immün sistem hücrelerinin sayıca ve fonksiyonel olarak yeterli hale gelmesidir. Allo-HKHN sonrası İYY alıcının yaşı, kullanılan hazırlık rejimi, alıcı-verici arasındaki HLA uyumu, kök hücre kaynağı, aGVHH, kGVHH ve CMV enfeksiyonu gibi pek çok faktörden etkilenmektedir. İYY, CMV enfeksiyonu riskini etkilediği gibi CMV enfeksiyonu da İYY kinetiğini etkilemektedir.

Doğal öldürücü (Natural Killer, NK) hücreler, virüs ile enfekte olmuş hücrelere ve tümörlere karşı doğal immün yanıtta önemli rol alırlar. NK hücreleri, HKHN sonrası iyileşen ilk lenfosit popülasyonlarından biridir ve enfeksiyonlara karşı nakil sonrası erken immünitelerde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. CMV reaktivasyonu sonrasında NK hücrelerinin arttığı gösterilmiştir. CMV reaktivasyonun, NK hücrelerini olgunlaştırmak için uyarıcı sinyaller sağladığı düşünülmektedir. Nakil sonrası CMV reaktivasyonu olanlarda NK hücreleri, KIR + NKG2A – NKG2C + CD57 + p75 / AIRM1– yüzey fenotipi ile karakterize edilen bir olgunlaşma aşamasına ulaşmaktadır. Bu olgunlaşma aşamasına ulaşan NK hücrelerin, virüse karşı etkilerine ek olarak lösemik hücrelere karşı da sitotoksik etkisi de olmaktadır (5, 6, 82, 83). NK hücre artışının özellikle myeloid neoplazilerde nüks riskinde azalmaya neden olması, lenfoid neoplazilerin doğal olarak NK hücreleri tarafından tanınmaya dirençli olmasına

bağlanmaktadır. Çalışmamız retrospektif bir çalışma olduğu için allo-HKHN sonrası CMV enfeksiyonu ve immün yanıt ile ilgili çalışma yapılamamıştır.

Öne sürülen bir diğer mekanizma da rezidüel AML blastlarının latent CMV için bir barınak olması nedeni ile grafttaki T hücrelerin antiviral etki ile birlikte anti-tümör etki de sağlayarak nüks riskindeki azalmayı sağladığıdır (84). Nüks riskindeki azalmanın bir diğer olası mekanizması da CMV reaktivasyonu olan allo-HKHN alıcılarında GVHH insidansının artması ve GVHH'nin varlığının da graft versus malignite etkisi ile ilişkili olmasıdır. Çalışmamızda, GVHH ile CMV reaktivasyonu ilişkisi gösterilememiştir bunun, CMV reaktivasyonu için belirlediğimiz eşik değerden kaynaklanıyor olabileceği düşünülmüştür.

Yapılan bazı çalışmalarda CMV'nin CD33-pozitif hematopoietik progenitörlere bulaşabileceği gösterilmiştir (85). Bu bilgiye dayanarak CMV'nin lösemik kök hücreleri enfekte ederek doğrudan anti lösemik etkiye sahip olabileceği iddia edilse de bu hipotezi destekleyen hiçbir veri bulunmamaktadır.

Çalışmamızda ve literatürdeki başka bazı çalışmalarda da allo-HKHN sonrası CMV reaktivasyonunu artmış hematolojik hastalık nüksü riski ile ilişkili bulunmuştur (86, 87). Sitomegalovirüs enfeksiyonunu nakil sonrası defektif T hücresi iyileşmesi ile ilişkilidir (88). Dolayısıyla nakil sonrası CMV reaktivasyonunun, allo-HKHN sonrası bir tür immün yetmezliği ve dolayısıyla rezidüel lösemiye karşı immün gözetimin bozulmasını ifade edebileceği düşünülmektedir. Nakamura ve arkadaşlarının yaptığı çalışma bu öngörüğü desteklemektedir (86). Bu çalışmada allo-HKHN'den sonraki ilk 3 ayda persistan pp65 antijenemisi, artmış lösemik nüks riski ve nakil ilişkili mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Araştırmacılar allo-HKHN alıcılarının CMV reaktivasyonu ile başa çıkmadaki yetersizliğinin, defektif graft versus lösemi etkisi ile ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir. Diğer bir açıklama ise, kalıcı antijenemisi olan hastalarda gansiklovirin uzun süreli kullanımının mielosüpresyona neden olmasıdır. Miyelosüpresyonun da anti tümöral aktivitenin etkinliğini azaltmış olabileceği belirtilmiştir.

Nüksü azaltıcı veya arttırıcı etkinin mekanizması ile ilgili sorudan daha önemli olan, klinik olarak bu bulguların hasta yönetimini etkileyip etkilemeyeceğidir. Bugün için, CMV reaktivasyonunda antiviral tedavi başlanmadığında nüks açısından bir

fark yaratıp yaratmayacağı bilinmemektedir. Bugünkü bilgi ile klinik kararımız nüks riskinden daha çok genel sağkalım sonuçlarına göre şekillenmektedir ve allo-HKHN alıcılarında CMV reaktivasyonunun sağkalımı azaltması nedeni ile tedavi verilmektedir.

Çalışmamıza dahil edilen 111 hastanın 3 yıllık sağkalımı 66.2 ± 6.4 ve 5 yıllık sağkalımı 48.8 ± 7.4 'dir. CMV reaktivasyonu olan ve olmayan hastalar için sağkalım farkı gözlenmemiştir. Ancak gansiklovir kullanımı mortalite için bir risk faktörü olarak saptanmıştır. Çalışmaya dahil edilen toplam 111 hastanın 72'sinde (64.9) 0-90. günler arasında CMV reaktivasyonu olmuştur, ancak bu 72 hastadan CMV viremişi nedeni ile 59 tanesi (tüm hasta grubunun 53.2 'si) tedavi dozunda gansiklovir tedavisi almıştır. On üç hasta CMV DNA düzeyi 150 kopya/ml'yi geçtiği halde gansiklovir tedavisi almamıştır. Bu hastalar daha düşük viral kopya düzeyleri nedeni ile ya valgansiklovir, valasiklovir gibi tedaviler almış ya da tedavisiz takipte viral yükleri gerilemiştir. Dolayısı ile çalışmamızda gansiklovir kullanımı kategorisi yüksek viral yüke sahip olan, tedavi dozunda gansiklovir alan hastaları kapsamaktadır. Takenaka ve arkadaşlarının allo-HKHN alıcılarında CMV enfeksiyonunun sonuçlarını değerlendirdikleri çalışmalarında, CMV için preemptif tedavi başlanmasını CMV reaktivasyonu olarak kabul etmişlerdir ve CMV reaktivasyonu olan grupta ölüm sıklığı artmıştır. Farklı tanı yöntemleri kullanılmış olsa da Takenaka ve ark.'nın çalışmasındaki CMV reaktivasyonu kategorisi ile çalışmamızdaki gansiklovir kullanımı kategorisi aynı klinik durumları ifade etmektedir. Literatürde CMV reaktivasyonu için standart bir tanısal yaklaşımın uygulanmaması çalışmaların karşılaştırılmasını zorlaştırmaktadır.

Çalışmamızın başlıca sınırlılıkları retrospektif dizayna sahip olması, hasta sayısının az olması, bazı istatistiksel değerlendirmelerin bu nedenle anlamlılığının azalması, CMV DNA viral yükünün dünya sağlık örgütünün önerdiği uluslararası ünite/kopya olmaması, nükse etki edebilecek faktörler için çoklu regresyon analizi yapılamaması sayılabilir. Çalışmamızı standardize edebilmek amacıyla verici tipi, HLA uyumu, alıcı CMV IgG serolojisi, hazırlık rejimi gibi faktörleri göz önüne almadan 150 kopya/ml'yi tek reaktivasyon kriteri olarak değerlendirmek çalışmamızın diğer bir kısıtlılığı olarak düşünülmüştür.

Sonuç olarak çalışmamızda ALL tanısı ile allo-HKHN yapılan hastalarda 30.-60. günlerde gelişen CMV reaktivasyonunun nüks riskinde artışa neden olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Bu dönemdeki CMV reaktivasyonun nüks gelişiminin öngörülmesine faydalı olabileceği düşünülmektedir. Bu hasta grubunda nüks açısından daha yakın takip planlanması nakil sonuçlarına olumlu katkılar sunabilir. Çalışmamızın ulaştığı bir diğer sonuç da yüksek viral yük nedeni ile gansiklovir tedavisi alan hastalarda mortalitenin daha sık olduğudur. Bu hasta grubunda prognostik bilgi vermesi açısından önemli olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızı literatürde özgün kılan özelliklerinden birisi CMV reaktivasyonunu 30'ar günlük periyotlarda ele almasıdır. Nakil sonrası immün yeniden yapılanma sürecinin karmaşıklığı göz önüne alındığında, her dönemin kendine özgü özellikleri nedeni ile reaktivasyonun da sonuçlarının farklı olabileceği düşünülmüştür. Daha fazla hasta sayısına sahip çalışmalarla bu farkın öneminin daha belirgin olarak ortaya çıkabileceği düşünülmüştür.

Bu konuyu daha doğru değerlendirebilmek için daha fazla hasta sayısı ile prospektif, kontrollü araştırmalar yapılması uygun olacaktır. CMV reaktivasyonu için tüm dünyada standart bir testin kullanılması, tanı ve tedavi için kullanılacak eşik değerlerin belirlenmesi çalışmaların daha sağlıklı karşılaştırılabilmesine imkân sağlayacaktır. İddia edilen moleküler mekanizmaların araştırılması için in vivo ve in vitro laboratuvar çalışmaların planlanması gerekmektedir.

ÖZET

Allojenik Hematopoietik Kök Hücre Nakli Yapılan Akut Lenfoblastik Lösemi Hastalarında Sitomegalovirüs Enfeksiyonunun Nakil Sonuçlarına Etkileri

Giriş ve Amaç: Sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonları allo-HKHN sonrası en sık karşılaşılan viral komplikasyondur. Allo-HKHN alıcılarında CMV enfeksiyonu morbidite ve mortalitede artışa neden olur ve kötü prognostik bir faktör olarak kabul edilir. CMV enfeksiyonunun myeloid neoplazilerin nüksünde azalmaya yol açabileceği iddia edilmektedir. Nüks riskindeki azalmanın CMV reaktivasyonu nedeni ile oluşan immün aktivasyonla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada, ALL tanısı ile allo-HKHN yapılan hastalarda CMV enfeksiyonunun başta nüks riski olmak üzere nakil sonuçları ile ilişkisinin incelenmesi hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi (AÜTF) Hematoloji Bilim Dalı Kök Hücre Nakli Ünitesinde 19.10.2005-25.09.2017 tarihleri arasında akut lenfoblastik lösemi tanısı ile allojenik hematopoietik kök hücre nakli yapılan 111 hasta dahil edildi. CMV enfeksiyonunun nakil sonuçları üzerine etkileri retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 111 hastanın 72 (%64.9)'sinde nakil sonrası ilk 90 gün içerisinde CMV enfeksiyonu gelişmiştir. CMV reaktivasyonu olan ve olmayan hastalar arasında HLA uyumu, kök hücre kaynağı, verici CMV IgG serolojisi, alıcı CMV IgG serolojisi, hazırlık rejimi, GVHH profilaksisi açısından fark gözlenmemiştir. Takip süresince 36 (%32.4)'sında nüks gelişmiştir. Tüm hasta grubunda ve 100 günden fazla yaşayan hasta grubunda 30.-60. günler arasındaki CMV enfeksiyonu hastalık nüksünü istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttırmıştır. Tüm hasta grubunda ve 100 günden fazla yaşayan hastalarda, CMV enfeksiyonu nedeni ile gansiklovir tedavisi ölüm riskini istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttırmıştır.

Sonuç: Allo-HKHN sonrası 30.-60. günlerdeki CMV reaktivasyonu nüks gelişimini öngörülmesine fayda sağlayabilir. Bu hasta grubunda nüks açısından daha yakın takip yapılması nakil sonuçlarına olumlu katkılar sunabilir. CMV enfeksiyonu nedeni ile gansiklovir kullanan hastalarda genel sağkalımın azalabileceği öngörülebilir.

Anahtar Sözcükler: Allojenik hematopoietik kök hücre nakli, akut lenfoblastik lösemi, CMV enfeksiyonu, CMV viremi, nüks

SUMMARY

The Effects of Cytomegalovirus Infection on Transplant Outcomes in Acute Lymphoblastic Leukemia Patients with Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Objective: Cytomegalovirus (CMV) infections are the most common viral complication after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. CMV infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients leads to increased morbidity and mortality and can be considered as a poor prognostic factor. It is argued that CMV infection may lead to a decrease in the recurrence of myeloid neoplasms. The reduction in the risk of recurrence is thought to be related to the immunological activation induced by CMV reactivation. In this study, we aimed to investigate the relationship between CMV infection and transplant outcomes, especially the risk of recurrence, in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients with ALL diagnosis.

Method: Between 19.10.2005 and 25.09.2017, 111 patients with acute lymphoblastic leukemia diagnosis who went under allogeneic hematopoietic stem cell transplantation has been included in the stem cell transplant unit of the Medical Faculty of the University of Ankara. The effects of CMV infection on the results of transplantation has been evaluated retrospectively.

Results: Of the 111 patients included in the study, 72 (64.9%) developed CMV infection within the first 90 days after transplantation. No difference has been observed in patients with and without CMV reactivation in terms of stem cell source, donor CMV IgG serology, recipient CMV IgG serology, HLA disparity, preparation regimen, GVHD prophylaxis. During the total follow-up period, recurrence occurred in 36 (32.4%) patients. In the entire patient group and in the patient group who survived more than 100 days, CMV infections between 30 and 60 days statistically significantly increased the disease recurrence. The use of ganciclovir for CMV infection increased the risk of death statistically significantly in the whole patient group and in the group living 100 days more.

Conclusion: CMV reactivation at 30-60 days after Allo-HKHN may help to predict the recurrence. Closer follow-up in this group of patients may offer positive contributions to the transplantation outcomes. It may be predicted that total survival will be less in patients using ganciclovir for CMV infection. Ganciclovir for CMV infection treatment may be accepted as a negative predictor for the survival outcomes.

Key Words: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, acute lymphoblastic leukemia, CMV infection, CMV viremia, recurrence

KAYNAKLAR

1. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplant recipients: a global perspective. Preface. Bone Marrow Transplant. 2009;44(8):453-
2. Ljungman P, Hakki M, Boeckh M. Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients. Hematol Oncol Clin North Am. 2011;25(1):151-69.
3. Takenaka K, Nishida T, Asano-Mori Y, Oshima K, Ohashi K, Mori T, et al. Cytomegalovirus Reactivation after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation is Associated with a Reduced Risk of Relapse in Patients with Acute Myeloid Leukemia Who Survived to Day 100 after Transplantation: The Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation Transplantation-related Complication Working Group. Biol Blood Marrow Transplant. 2015;21(11):2008-16.
4. 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. Biol Blood Marrow Transplant. 2014;20(1):46-52.
5. Foley B, Cooley S, Verneris MR, Pitt M, Curtsinger J, Luo X, et al. Cytomegalovirus reactivation after allogeneic transplantation promotes a lasting increase in educated NKG2C⁺ natural killer cells with potent function. Blood. 2012;119(11):2665-74.
6. Della Chiesa M, Falco M, Muccio L, Bertaina A, Locatelli F, Moretta A. Impact of HCMV Infection on NK Cell Development and Function after HSCT. Front Immunol. 2013;4:458.
7. Elmaagacli AH, Steckel NK, Koldehoff M, Hegerfeldt Y, Trensche R, Ditschkowski M, et al. Early human cytomegalovirus replication after transplantation is

- associated with a decreased relapse risk: evidence for a putative virus-versus-leukemia effect in acute myeloid leukemia patients. *Blood*. 2011;118(5):1402-12.
8. 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.
 9. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol*. 1976;33(4):451-8.
 10. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, et al. The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues. Report of the Clinical Advisory Committee meeting, Airlie House, Virginia, November, 1997. *Ann Oncol*. 1999;10(12):1419-32.
 11. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-405.
 12. Pui CH, Relling MV, Downing JR. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2004;350(15):1535-48.
 13. Vanasse GJ, Concannon P, Willerford DM. Regulated genomic instability and neoplasia in the lymphoid lineage. *Blood*. 1999;94(12):3997-4010.
 14. Hertzberg L, Vendramini E, Ganmore I, Cazzaniga G, Schmitz M, Chalker J, et al. Down syndrome acute lymphoblastic leukemia, a highly heterogeneous disease in which aberrant expression of CRLF2 is associated with mutated JAK2: a report from the International BFM Study Group. *Blood*. 2010;115(5):1006-17.
 15. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010;127(12):2893-917.

16. Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2006;354(2):166-78.
17. Pullarkat V, Slovak ML, Kopecky KJ, Forman SJ, Appelbaum FR. Impact of cytogenetics on the outcome of adult acute lymphoblastic leukemia: results of Southwest Oncology Group 9400 study. *Blood*. 2008;111(5):2563-72.
18. Moorman AV, Harrison CJ, Buck GA, Richards SM, Secker-Walker LM, Martineau M, et al. Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALLXII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial. *Blood*. 2007;109(8):3189-97.
19. Meijerink JP, den Boer ML, Pieters R. New genetic abnormalities and treatment response in acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol*. 2009;46(1):16-23.
20. Pui CH, Howard SC. Current management and challenges of malignant disease in the CNS in paediatric leukaemia. *Lancet Oncol*. 2008;9(3):257-68.
21. Pieters R, Carroll WL. Biology and treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2010;24(1):1-18.
22. Fielding AK. How I treat Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2010;116(18):3409-17.
23. Huguet F, Leguay T, Raffoux E, Thomas X, Beldjord K, Delabesse E, et al. Pediatric-inspired therapy in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: the GRAALL-2003 study. *J Clin Oncol*. 2009;27(6):911-8.
24. Matloub Y, Lindemulder S, Gaynon PS, Sather H, La M, Broxson E, et al. Intrathecal triple therapy decreases central nervous system relapse but fails to improve event-free survival when compared with intrathecal methotrexate: results of the Children's Cancer Group (CCG) 1952 study for standard-risk acute lymphoblastic leukemia, reported by the Children's Oncology Group. *Blood*. 2006;108(4):1165-73.

25. Campana D. Minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol.* 2009;46(1):100-6.
26. Pidala J, Djulbegovic B, Anasetti C, Kharfan-Dabaja M, Kumar A. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia (ALL) in first complete remission. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(10):CD008818.
27. Gupta V, Richards S, Rowe J, Acute Leukemia Stem Cell Transplantation Trialists' Collaborative G. Allogeneic, but not autologous, hematopoietic cell transplantation improves survival only among younger adults with acute lymphoblastic leukemia in first remission: an individual patient data meta-analysis. *Blood.* 2013;121(2):339-50.
28. Goldstone AH, Richards SM, Lazarus HM, Tallman MS, Buck G, Fielding AK, et al. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: final results of the International ALL Trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993). *Blood.* 2008;111(4):1827-33.
29. Cornelissen JJ, van der Holt B, Verhoef GE, van't Veer MB, van Oers MH, Schouten HC, et al. Myeloablative allogeneic versus autologous stem cell transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia in first remission: a prospective sibling donor versus no-donor comparison. *Blood.* 2009;113(6):1375-82.
30. Ronald Hoffman M. Complications After Hematopoietic Stem Cell Transplantation. In: *Seventh Edition Hematology Basic Principles And Practice*, 2018.
31. Jagasia M, Arora M, Flowers ME, Chao NJ, McCarthy PL, Cutler CS, et al. Risk factors for acute GVHD and survival after hematopoietic cell transplantation. *Blood.* 2012;119(1):296-307.
32. Ruutu T, van Biezen A, Hertenstein B, Henseler A, Garderet L, Passweg J, et al. Prophylaxis and treatment of GVHD after allogeneic haematopoietic SCT: a

- survey of centre strategies by the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(11):1459-64.
33. Lee SJ. New approaches for preventing and treating chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2005;105(11):4200-6.
34. Finke J, Bethge WA, Schmoor C, Ottinger HD, Stelljes M, Zander AR, et al. Standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin in haematopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: a randomised, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2009;10(9):855-64.
35. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15(10):1143-238.
36. Collin BA, Leather HL, Wingard JR, Ramphal R. Evolution, incidence, and susceptibility of bacterial bloodstream isolates from 519 bone marrow transplant patients. *Clin Infect Dis*. 2001;33(7):947-53.
37. Robenshtok E, Gafter-Gvili A, Goldberg E, Weinberger M, Yeshurun M, Leibovici L, et al. Antifungal prophylaxis in cancer patients after chemotherapy or hematopoietic stem-cell transplantation: systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2007;25(34):5471-89.
38. Van Burik JH, Leisenring W, Myerson D, Hackman RC, Shulman HM, Sale GE, et al. The effect of prophylactic fluconazole on the clinical spectrum of fungal diseases in bone marrow transplant recipients with special attention to hepatic candidiasis. An autopsy study of 355 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1998;77(4):246-54.
39. Boeckh M, Geballe AP. Cytomegalovirus: pathogen, paradigm, and puzzle. *J Clin Invest*. 2011;121(5):1673-80.

40. Ljungman P, Boeckh M, Hirsch HH, Josephson F, Lundgren J, Nichols G, et al. Definitions of Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Patients for Use in Clinical Trials. *Clin Infect Dis*. 2017;64(1):87-91.
41. Jang JE, Hyun SY, Kim YD, Yoon SH, Hwang DY, Kim SJ, et al. Risk factors for progression from cytomegalovirus viremia to cytomegalovirus disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;18(6):881-6.
42. Ljungman P. Cytomegalovirus pneumonia: presentation, diagnosis, and treatment. *Semin Respir Infect*. 1995;10(4):209-15.
43. Kakugawa Y, Kami M, Kozu T, Kobayashi N, Shoda H, Matsuda T, et al. Endoscopic evaluation for cytomegalovirus enterocolitis after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Gut*. 2006;55(6):895-6.
44. Eid AJ, Bakri SJ, Kijpittayarit S, Razonable RR. Clinical features and outcomes of cytomegalovirus retinitis after transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2008;10(1):13-8.
45. Wu M, Huang F, Jiang X, Fan Z, Zhou H, Liu C, et al. Herpesvirus-associated central nervous system diseases after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *PLoS One*. 2013;8(10):e77805.
46. Chou S. Newer methods for diagnosis of cytomegalovirus infection. *Rev Infect Dis*. 1990;12 Suppl 7:S727-36.
47. Wreghitt TG, Teare EL, Sule O, Devi R, Rice P. Cytomegalovirus infection in immunocompetent patients. *Clin Infect Dis*. 2003;37(12):1603-6.
48. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Asberg A, Chou S, Danziger-Isakov L, et al. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation*. 2013;96(4):333-60.

49. Eguchi H, Horita N, Ushio R, Kato I, Nakajima Y, Ota E, et al. Diagnostic test accuracy of antigenaemia assay for PCR-proven cytomegalovirus infection-systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2017;23(12):907-15.
50. Emery V, Zuckerman M, Jackson G, Aitken C, Osman H, Pagliuca A, et al. Management of cytomegalovirus infection in haemopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol.* 2013;162(1):25-39.
51. Green ML, Leisenring W, Stachel D, Pergam SA, Sandmaier BM, Wald A, et al. Efficacy of a viral load-based, risk-adapted, preemptive treatment strategy for prevention of cytomegalovirus disease after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012;18(11):1687-99.
52. Li H, Dummer JS, Estes WR, Meng S, Wright PF, Tang YW. Measurement of human cytomegalovirus loads by quantitative real-time PCR for monitoring clinical intervention in transplant recipients. *J Clin Microbiol.* 2003;41(1):187-91.
53. Marchetti S, Santangelo R, Manzara S, D'Onghia S, Fadda G, Cattani P. Comparison of real-time PCR and pp65 antigen assays for monitoring the development of Cytomegalovirus disease in recipients of solid organ and bone marrow transplants. *New Microbiol.* 2011;34(2):157-64.
54. Boeckh M, Ljungman P. How we treat cytomegalovirus in hematopoietic cell transplant recipients. *Blood.* 2009;113(23):5711-9.
55. Pollack M, Heugel J, Xie H, Leisenring W, Storek J, Young JA, et al. An international comparison of current strategies to prevent herpesvirus and fungal infections in hematopoietic cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011;17(5):664-73.
56. Cesaro S, Zhou X, Manzardo C, Buonfrate D, Cusinato R, Tridello G, et al. Cidofovir for cytomegalovirus reactivation in pediatric patients after hematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Virol.* 2005;34(2):129-32.

57. Miller W, Flynn P, McCullough J, Balfour HH, Jr., Goldman A, Haake R, et al. Cytomegalovirus infection after bone marrow transplantation: an association with acute graft-v-host disease. *Blood*. 1986;67(4):1162-7.
58. 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. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16(9):1309-14.
59. Liu J, Kong J, Chang YJ, Chen H, Chen YH, Han W, et al. Patients with refractory cytomegalovirus (CMV) infection following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation are at high risk for CMV disease and non-relapse mortality. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(12):1121 e9-15.
60. 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. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(2):300-6.
61. Lonnqvist B, Ringden O, Ljungman P, Wahren B, Gahrton G. Reduced risk of recurrent leukaemia in bone marrow transplant recipients after cytomegalovirus infection. *Br J Haematol*. 1986;63(4):671-9.
62. Jang JE, Kim SJ, Cheong JW, Hyun SY, Kim YD, Kim YR, et al. Early CMV replication and subsequent chronic GVHD have a significant anti-leukemic effect after allogeneic HSCT in acute myeloid leukemia. *Ann Hematol*. 2015;94(2):275-82.
63. Scotet E, Martinez LO, Grant E, Barbaras R, Jenou P, Guiraud M, et al. Tumor recognition following Vgamma9Vdelta2 T cell receptor interactions with a surface F1-ATPase-related structure and apolipoprotein A-I. *Immunity*. 2005;22(1):71-80.
64. Knight A, Madrigal AJ, Grace S, Sivakumaran J, Kottaridis P, Mackinnon S, et al. The role of Vdelta2-negative gammadelta T cells during cytomegalovirus

- reactivation in recipients of allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2010;116(12):2164-72.
65. Deeg HJ, Storb R. Graft-versus-host disease: pathophysiological and clinical aspects. *Annu Rev Med*. 1984;35:11-24.
66. Glucksberg H, Storb R, Fefer A, Buckner CD, Neiman PE, Clift RA, et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation*. 1974;18(4):295-304.
67. Shulman HM, Cardona DM, Greenson JK, Hingorani S, Horn T, Huber E, et al. NIH Consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: II. The 2014 Pathology Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(4):589-603.
68. Tian H. CMV Reactivation Is Associated With a Lower Incidence Of Relapse After Allo-SCT For ALL. *Blood*. 2013;122(21):5448.
69. 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 Transplant*. 2008;41(10):873-9.
70. 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.
71. Hayden RT, Preiksaitis J, Tong Y, Pang X, Sun Y, Tang L, et al. Commutability of the First World Health Organization International Standard for Human Cytomegalovirus. *J Clin Microbiol*. 2015;53(10):3325-33.
72. Boeckh M, Leisenring W, Riddell SR, Bowden RA, Huang ML, Myerson D, et al. Late cytomegalovirus disease and mortality in recipients of allogeneic

- hematopoietic stem cell transplants: importance of viral load and T-cell immunity. *Blood*. 2003;101(2):407-14.
73. Ramanathan M, Teira P, Battiwalla M, Barrett J, Ahn KW, Chen M, et al. Impact of early CMV reactivation in cord blood stem cell recipients in the current era. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(8):1113-20.
 74. Yi ES, Kim YJ. Cytomegalovirus infection according to cell source after hematopoietic cell transplantation in pediatric patients. *Yonsei Med J*. 2012;53(2):393-400.
 75. Lilleri D, Gerna G, Zelini P, Chiesa A, Rognoni V, Mastronuzzi A, et al. Monitoring of human cytomegalovirus and virus-specific T-cell response in young patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *PLoS One*. 2012;7(7):e41648.
 76. Gratwohl A, Brand R, Frassoni F, Rocha V, Niederwieser D, Reusser P, et al. Cause of death after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in early leukaemias: an EBMT analysis of lethal infectious complications and changes over calendar time. *Bone Marrow Transplant*. 2005;36(9):757-69.
 77. Ljungman P. The role of cytomegalovirus serostatus on outcome of hematopoietic stem cell transplantation. *Curr Opin Hematol*. 2014;21(6):466-9.
 78. Ljungman P, Perez-Bercoff L, Jonsson J, Avetisyan G, Sparrelid E, Aschan J, et al. Risk factors for the development of cytomegalovirus disease after allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2006;91(1):78-83.
 79. Remberger M, Kumlien G, Aschan J, Barkholt L, Hentschke P, Ljungman P, et al. Risk factors for moderate-to-severe chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2002;8(12):674-82.
 80. Teira P, Battiwalla M, Ramanathan M, Barrett AJ, Ahn KW, Chen M, et al. Early cytomegalovirus reactivation remains associated with increased transplant-related mortality in the current era: a CIBMTR analysis. *Blood*. 2016;127(20):2427-38.

81. Ito S, Pophali P, Co W, Koklanaris EK, Superata J, Fahle GA, et al. CMV reactivation is associated with a lower incidence of relapse after allo-SCT for CML. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48(10):1313-6.
82. Davis ZB, Cooley SA, Cichocki F, Felices M, Wangen R, Luo X, et al. Adaptive Natural Killer Cell and Killer Cell Immunoglobulin-Like Receptor-Expressing T Cell Responses are Induced by Cytomegalovirus and Are Associated with Protection against Cytomegalovirus Reactivation after Allogeneic Donor Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(9):1653-62.
83. Della Chiesa M, Muccio L, Moretta A. CMV induces rapid NK cell maturation in HSCT recipients. *Immunol Lett.* 2013;155(1-2):11-3.
84. Scheper W, van Dorp S, Kersting S, Pietersma F, Lindemans C, Hol S, et al. gamma-delta T cells elicited by CMV reactivation after allo-SCT cross-recognize CMV and leukemia. *Leukemia.* 2013;27(6):1328-38.
85. Kondo K, Xu J, Mocarski ES. Human cytomegalovirus latent gene expression in granulocyte-macrophage progenitors in culture and in seropositive individuals. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93(20):11137-42.
86. Nakamura R. Persisting posttransplantation cytomegalovirus antigenemia correlates with poor lymphocyte proliferation to cytomegalovirus antigen and predicts for increased late relapse and treatment failure. *BBMT.* 2004;Volume 10(Issue 1):49-57.
87. Jeljeli M, Guerin-El Khourouj V, Porcher R, Fahd M, Leveille S, Yakouben K, et al. Relationship between cytomegalovirus (CMV) reactivation, CMV-driven immunity, overall immune recovery and graft-versus-leukaemia effect in children. *Br J Haematol.* 2014;166(2):229-39.
88. Hebart H, Daginek S, Stevanovic S, Grigoleit U, Dobler A, Baur M, et al. Sensitive detection of human cytomegalovirus peptide-specific cytotoxic T-lymphocyte responses by interferon-gamma-enzyme-linked immunospot assay and flow

cytometry in healthy individuals and in patients after allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2002;99(10):3830-7.

