



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE
TRANSPLANTASYONU YAPILMIŞ HEMATOLOJİ
HASTALARINDA VARİCELLA ZOSTER VİRÜS (VZV)
ENFEKSİYONU SIKLIĞI ve ASİKLOVİR PROFİLAKSİ
SÜRESİNİN ETKİNLİĞİ

Dr. Galip ARICI

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Elif ÜNAL İNCE

ANKARA
2021

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE
TRANSPLANTASYONU YAPILMIŞ HEMATOLOJİ
HASTALARINDA VARİCELLA ZOSTER VİRÜS (VZV)
ENFEKSİYONU SIKLIĞI ve ASİKLOVİR PROFİLAKSİ
SÜRESİNİN ETKİNLİĞİ

Dr. Galip ARICI

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Elif ÜNAL İNCE

ANKARA
2021

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “**Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu Yapılmış Hematoloji Hastalarında Varicella Zoster Virüs (VZV) Enfeksiyonu Sıklığı ve Asiklovir Profilaksi Süresinin Etkinliği**” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından, 13.07.2020 ve 23.10.2020 tarihinde, İ6-389-20 ve İ9-581-20 numaralı kararlarla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Galip ARICI

Tarih:

İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU

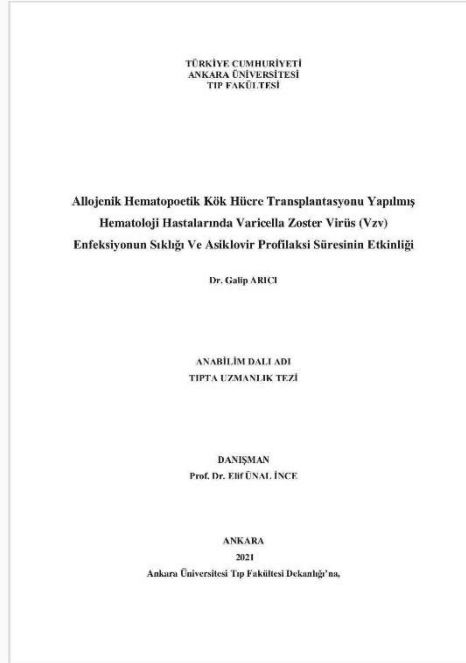


Digital Receipt

This receipt acknowledges that **Turnitin** received your paper. Below you will find the receipt information regarding your submission.

The first page of your submissions is displayed below.

Submission author: Galip Arıcı
Assignment title: Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu Yapılma...
Submission title: Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu Yapılma...
File name: turnitin.galip.tez.docx
File size: 289.89K
Page count: 81
Word count: 19,204
Character count: 121,517
Submission date: 13-Aug-2021 04:10PM (UTC+0300)
Submission ID: 1631002650



ORJİNALLİK RAPORU

%8

BENZERLİK ENDEKSİ

%6

İNTERNET KAYNAKLARI

%2

YAYINLAR

%3

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN

Adı, Soyadı	: Dr. Galip ARICI	Sınav tarihi: 25 / 08 / 2021
Anabilim/Bilim Dalı	: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	
Tez Danışmanı	: Prof. Dr. Elif İNCE	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER

Tezin Başlığı: Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu Yapılmış Hematoloji Hastalarında Varicella Zoster Virüs (VZV) Enfeksiyonu Sıklığı ve Asiklovir Profilaksi Süresinin Etkinliği

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

Jüri Başkanı

Unvanı, Adı, Soyadı

Prof. Dr. Elif İNCE

Hematoloji Hastalıkları Bilim Dalı

Jüri Üyesi

Unvanı, Adı, Soyadı

Prof. Dr. Mehmet ERTEM

Hematoloji Hastalıkları Bilim Dalı

Jüri Üyesi

Unvanı, Adı, Soyadı

Prof. Dr. Barış KUŞKONMAZ

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Hematoloji Hastalıkları Bilim Dalı

ÖNSÖZ

Ankara Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimimiz süresince bizlerle bilgilerini ve deneyimlerini paylaşan, her anlamda çok şey öğrendiğimiz başta anabilim dalı başkanımız saygıdeğer Prof. Dr. Saadet ARSAN'a ve tüm değerli öğretim üyelerine,

Bu zorlu eğitim ve tez sürecim boyunca bilgisini, tecrübesini, zamanını ve sonsuz emeğini benden hiç esirgemeyen, doktorluğunu ve insanlığını örnek aldığım, beraber çalışma fırsatı bulduğum için her zaman mutluluk duyduğum çok değerli hocam Prof. Dr. Elif ÜNAL İNCE'ye,

Beraber çalıştığım için kendimi çok şanslı hissettiğim, bu zorlu süreci daha keyifli hale getiren başta eş kıdemlerime ve çalışma fırsatı bulduğum tüm uzmanlara, asistan arkadaşlarıma, hemşirelere ve personellere,

Doğumundan sonra hayata ve mesleğime olan bakış açımı değiştiren, hayatıma anlam katan gülüşüyle tüm üzüntülerimi unutturan, bakışlarıyla içimi ısıtan, bana babalık duygusunu tattıran, dünyalara değişmeyeceğim canımın içi güzel kızım İPEK'e,

Tanıştığımız andan itibaren hayatıma dokunan, her anımda yanımda olan ve elimi hiç bırakmayan, beni çok değerli ve şanslı hissettiren kendisini çok sevdiğim yol arkadaşım, biricik eşim Dr. Selin YILDIRIM ARICI'ya,

Beni bugünlere getiren, önce iyi bir insan ve doktor olmamı sağlayan yol haritam canım anne ve babama, desteğini hep hissettiğim canım ablama, hayatlarına sonradan girmiş olsam da beni kendi öz oğulları gibi gören Leyla anneme ve Abdullah babama,

Sonsuz teşekkür ve minnetle...

Dr. Galip ARICI

Ankara 2021

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Özgünlük Raporu	iii
Kabul Onay Sayfası	iii
Önsöz	v
İçindekiler	vi
Simgeler ve Kısaltmalar	viii
Şekiller Dizini	ix
Tablolar Dizini	x

1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ VE AMAÇ	5
4. GENEL BİLGİLER	8
4.1. Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu	8
4.1.1. Otolog Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu	8
4.1.2. Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu	8
4.1.3. Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu Kök Hücre Kaynağı	9
4.1.4. Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu Endikasyonları	10
4.1.5. Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu Komplikasyonları	10
4.2. Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu ve Enfeksiyonlar	11
4.3. Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu Sonrası Enfeksiyona Neden Olan Risk Faktörleri	12
4.3.1. Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyon Tipi	12
4.3.2. Kullanılan Vericiye Göre HKHT Tipi	12
4.3.3. Kök Hücre Kaynağına Göre HKHT Tipi	12
4.3.4. Üründe Yapılan Manüplasyona Göre HKHT Tipi	13
4.3.5. Hazırlık Rejiminin Ağırlık Derecesi	13
4.3.6. İmmünsüpresyonun Ağırlık Derecesi	13
4.3.7. Santral Venöz Kateter Varlığı	14
4.3.8. Patojen Taşıma ve Patojene Maruz Kalma	14
4.3.9. Verici Kaynaklı Enfeksiyonlar	14
4.3.10. Graft Versus Host Hastalığı Gelişip Gelişmeme Durumu	15
4.3.11. Greft Reddi ve Greft Yetmezliği	15
4.4. Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu Sonrası Görülen Enfeksiyonların Transplant Dönemine Göre Değerlendirilmesi	15

4.5. Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu Sonrası Varicella Zoster Virüs Enfeksiyonları	17
5. GEREÇ VE YÖNTEM	22
5.1. Çalışma Hasta Grubu	22
5.1.1. Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri	22
5.1.2. Çalışmaya Dahil Olmama Kriterleri	22
5.2. Çalışma Deseni	23
5.3. Hasta Bilgilerine Ait Tanımlar	23
5.3.1. Demografik Özellikler	23
5.3.2. Transplant İlişkili Veriler	23
5.3.2. İmmünsüpresyon İlişkili Veriler	27
5.3.3. Asiviral Profilaksi Kullanımı ve HZ İlişkili Veriler	27
5.3.4. Son Durum ve İzlem Süresi	28
5.4. İstatistiksel Analiz	28
5.5. Etik Kurul Onayı ve Çalışma Bütçesi	29
6. BULGULAR	30
7. TARTIŞMA	55
8. SONUÇ VE ÖNERİLER	66
9. KAYNAKLAR	72
10. EKLER	80
EK 1- Veri Toplama Formu	80

SİMGELER VE KISALTMALAR

ALL	: Akut Lenfoblastik Lösemi
AML	: Akut Myeloid Lösemi
ATG	: Anti Timosit Globulin
AÜTF	: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
CDC	: The Centers for Disease Control and Prevention
CMV	: Sitomegalovirüs
CSA	: Siklosporin A
EBV	: Epstein Barr Virüs
G-CSF	: Granülosit Koloni Stimüle Edici Faktör
GİS	: Gastrointestinal Sistem
GVHH	: Graft Versus Host Hastalığı
HHV6	: Human Herpes Virus 6
HKHT	: Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu
HLA	: İnsan Lökosit Antijeni
HSV	: Herpes Simpleks Virüs
HZ	: Herpes Zoster
IVIG	: İntravenöz İmmünglobulin
JMML	: Juvenil Miyelomonositik Lösemi
MMF	: Mikofenolat Mofetil
MPZ	: Metilprednizolon
MSD	: Tam Uyumlu Kardeş Verici
MTX	: Metotreksat
PHN	: Post Herpetik Nefralji
TBI	: Tüm Vücut Işınlaması
VZV	: Varicella Zoster Virus

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 6.1. Akut GVHH tedavisinde steroid kullanım şekli	35
Şekil 6.2. Akut GVHH steroid refrakterliği	35
Şekil 6.3. Kronik GVHH tedavisinde steroid kullanım şekli	36
Şekil 6.4. Kronik GVHH steroid refrakterliği	36
Şekil 6.5. HZ gelişme durumu	38
Şekil 6.6. Asiklovir profilaksi durumuna göre HZ gelişimi	39
Şekil 6.7. Nakil sonrası HZ gelişiminin HKHT sonrası yıllara göre dağılımı	41
Şekil 6.8. HKHT uygulanan hastaların HZ enfeksiyonsuz yaşam eğrisi	42
Şekil 6.9. Hastaların HZ tedavisi	53



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 4.1. Hematopoetik kök hücre transplantasyonu endikasyonu olan malign ve nonmalign hastalıklar	10
Tablo 4.2. Hematopoetik kök hücre transplantasyonu sonrası erken ve geç dönem gelişebilen komplikasyonlar.....	11
Tablo 4.3. Allojenik transplant sonrası görülebilen enfeksiyonların dönemsel olarak değerlendirilmesi.....	16
Tablo 5.1. HKHT endikasyonlarının malign ve non malign sınıflandırılması	23
Tablo 5.2. Verici uyum durumları	24
Tablo 5.3. Hazırlık rejim protokolleri.....	24
Tablo 5.4. Akut Graft Versus Host Hastalığı (GVHH) organ evreleme	25
Tablo 5.5. Akut Graft Versus Host Hastalığı (GVHH) klinik evreleme	26
Tablo 5.6. Kronik Graft Versus Host Hastalığı (GVHH) ağırlık skorlaması	26
Tablo 6.1. Hastaların demografik özellikleri.....	30
Tablo 6.2. Hastaların HKHT endikasyonları ve tanı tipi.....	31
Tablo 6.3. Akut lösemilerde tanı evresi.....	32
Tablo 6.4. Hastaların yıllara ve nakil sayısına göre dağılımı	32
Tablo 6.5. Verici uyum durumu ve kök hücre kaynakları.....	33
Tablo 6.6. Hastalara uygulanan hazırlama rejimi tedavileri.....	33
Tablo 6.7. Kullanılan GVHH profilaksileri.....	34
Tablo 6.8. Hastaların akut GVHH özellikleri.....	34
Tablo 6.9. Hastaların kronik GVHH özellikleri	36
Tablo 6.10. Hastaların HKHT Sonrası 6. ay, 9. ay, 12. ay, 18. ay ve 24. ay tetkikleri	37
Tablo 6.11. HKHT sonrası HZ gelişme süresi, HZ geçirilen dönemdeki hastaların yaşları ve hastanede yatış süreleri.....	38
Tablo 6.12. Hastaların asiklovir profilaksisi kullanım süreleri ve asiklovir kesimi sonrası HZ gelişme süresi.....	39
Tablo 6.13. Hastaların HKHT öncesi suçiçeği aşısı ve enfeksiyon durumu	40
Tablo 6.14. HZ gelişen hastaların HKHT öncesi suçiçeği aşısı ve enfeksiyon durumu	40
Tablo 6.15. HZ gelişen ve gelişmeyen hastaların yaşlarının karşılaştırılması	42
Tablo 6.16. HZ gelişen ve gelişmeyen hastaların cinsiyet ve tanı dağılımlarının karşılaştırılması	43
Tablo 6.17. HZ gelişen ve gelişmeyen hastaların nakil yılı, nakil sayısı, verici uyum durumu karşılaştırılması.....	43

Tablo 6.18. HZ gelişen ve gelişmeyen hastaların miyeloablatif hazırlama rejimi, ATG ve TBI tedavi durumlarına göre karşılaştırılması	44
Tablo 6.19. HZ gelişen ve gelişmeyen hastaların toplam immünsüpresif tedavi süresi, asiklovir profilaksi süresi ve IVIG sürelerinin karşılaştırılması	44
Tablo 6.20. HZ gelişen ve gelişmeyen hastaların akut ve kronik GVHH karşılaştırılması	45
Tablo 6.21. HZ gelişen ve gelişmeyen hastaların 6. ay, 9. ay, 12. ay, 18. ay ve 24. aylardaki lökosit, lenfosit ve nötrofil sayılarının karşılaştırılması.....	46
Tablo 6.22. HZ gelişen ve gelişmeyen hastaların 6. ay, 9. ay, 12. ay, 18. ay ve 24. aylardaki CD4, CD8 T lenfosit sayıları ve CD4/CD8 T lenfosit oranlarının karşılaştırılması	48
Tablo 6.23. HZ gelişen ve gelişmeyen hastaların nakil öncesi alıcı VZV serolojisi, geçirilmiş suçiçeği enfeksiyonu, suçiçeği aşısı ve 6. aydan sonra antiviral tedavi kullanım durumunun karşılaştırılması.....	49
Tablo 6.24. Tek değişkenli analiz sonuçları özet tablo I.....	50
Tablo 6.25. Tek değişkenli analiz sonuçları özet tablo II.....	51
Tablo 6.26. Nakil sonrası HZ geçirilmesine etki eden bağımsız risk faktörlerinin multivariate lojistik regresyon analizi sonuçları.....	53
Tablo 6.27. HZ gelişme bölgeleri ve komplikasyonları	54

1. ÖZET

Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu Yapılmış Hematoloji Hastalarında Varicella Zoster Virüs (VZV) Enfeksiyon Sıklığı ve Asiklovir Profilaksi Süresinin Etkinliği

Amaç: Varicella Zoster Virus (VZV) enfeksiyonu hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHT) sonrası geç dönemde görülen en sık viral enfeksiyondur ve sıklığı %16 ile %41 arasında bildirilmektedir. VZV enfeksiyonundan korunmak için asiklovir profilaksisi HKHT sonrası en az 1 yıl önerilmektedir. Pediatrik hastalarda bilgi daha azdır ve en uygun profilaksi uygulaması konusunda çalışmalar devam etmektedir. Bu çalışmada pediatrik hastalarda HKHT sonrası VZV enfeksiyon sıklığının, risk faktörlerinin ve klinik özelliklerinin belirlenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı tarafından 1 Ocak 1996 ile 1 Ocak 2020 tarihleri arasında allojenik HKHT uygulanan hastalar retrospektif olarak incelendi. Hastaların VZV (suçiçeği ve herpes zoster (HZ)) geçirme durumu dosyalarından veya hastalarla telefon görüşmesi yapılarak öğrenildi. HZ gelişimi açısından risk faktörleri olarak yaş, cinsiyet, tanı, verici doku tipi uyum durumu, kök hücre kaynağı, hazırlık rejimleri, ATG kullanımı, GVHH gelişme durumları, immünsüpresif tedavi süresi, HKHT sonrası 6. 9. 12. 18. ve 24. ay lökosit, CD4 T lenfosit ve CD8 T lenfosit sayıları, asiklovir kullanım süreleri, HKHT öncesinde suçiçeği geçirme ve suçiçeği aşısı ile aşılama durumları HZ geçiren ve geçirmeyen gruplarda karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya 260 hasta 273 HKHT dahil edildi. Ortalama yaş $9,97 \pm 4,97$, K/E oranı 120/153 idi. Nakillerin %57,5'i malign, %42,5'i benign hastalık için uygulanmıştı. Nakillerin %86,1'i tam uyumlu akraba vericidendi. Kök hücre kaynağı %67,4 kemik iliği, %27,5 periferik kandi. Hazırlama rejimi %88,3 hastada miyeloablatifti. ATG nakillerin %49'unda, TBI %9,5'inde kullanıldı. GVHH profilaksisi %64,5 nakilde CSA + MTX idi. Akut GVHH %26, kronik GVHH %16,5 oranında görüldü. Hastalarda HKHT sonrası izlem süresi ortalama 2325 gün (18-7579) idi. Hastaların %21,2'sinde (n= 58) HZ, %1,5'inde suçiçeği enfeksiyonu gelişti. HKHT sonrası ortalama 354 (55-3433) günde HZ gelişti. Nakil sonrası en fazla HZ geçirilen dönem %43,1 ile (n: 25) HKHT sonrası 6 ay – 1 yıl arasıydı. Asiklovir profilaksisi ortalama 184 gün (11-1408) uygulandı. HZ geçiren hastaların yaş ortalaması $11,73 \pm 4,53$ yıldı, K/E oranı 1,3 idi. %86,2'sinde suçiçeği enfeksiyonu öyküsü vardı, %96,6'sı öncesinde suçiçeği aşısı olmamıştı. HZ için tek değişkenli analizde ileri yaş, kız cinsiyet, suçiçeği geçirme öyküsü, suçiçeği aşısı olmamış olma, uzun immünsüpresif kullanımı, 9. ve 12. aylarda lenfosit ve CD4 sayılarının ve CD4/CD8 oranının düşük olması anlamlı bulunurken,

çok değişkenli analizde suçiçeği geçirme öyküsü ve 12. aydaki düşük CD4/CD8 oranı anlamlı bulundu.

HZ geçiren hastalarda, HZ en sık %31 (n: 18) ile torakal dermatomda görülürken %19'unda (n: 11) dissemine hastalık gelişti. Hastane yatış süreleri ortalama $8,10 \pm 3,53$ gün olup en uzun hastane yatış süresi 20 gündü. Hiçbir hasta HZ nedeniyle hayatını kaybetmedi.

Sonuç: Ortalama 6 ay uygulanan asiklovir profilaksisi ile HKHT sonrası HZ %21,2 oranında görüldü. Bu sonuç literatürde profilaksi kullanılmayan nakillere göre düşük, 1 yıldan uzun süre profilaksi kullanılan nakillere göre yüksekti. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak asiklovir profilaksisi süresince HZ riski düşük olmasına karşın asiklovir kesimi sonrasında HZ riskinin özellikle T hücre sayılarının normale yakın değerlere ulaşana kadar devam ettiği gösterilmiştir. HKHT sonrası HZ profilaksisi kesilirken hastaların T hücre yapılanmasının göz önünde bulundurulması HZ riskini azaltmak açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Hematopoetik kök hücre transplantasyonu, herpes zoster, varicella zoster virüs, asiklovir profilaksisi

2. ABSTRACT

Varicella Zoster Virus (VZV) Infection Frequency and Effectiveness of Acyclovir Prophylaxis Duration in Hematology Patients with Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Aim: Varicella-Zoster Virus (VZV) infection is the most common viral infection seen in the late period after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), and its frequency is reported to be between 16% and 41%. Acyclovir prophylaxis is recommended for at least 1 year after HSCT to prevent VZV infection. Information is less in pediatric patients and studies are continuing on the most appropriate prophylaxis practice. In this study, it was aimed to determine the frequency of VZV infection, risk factors and clinical features after HSCT in pediatric patients.

Materials and methods: Patients who underwent allogeneic HSCT between January 1, 1996 and January 1, 2020 by Ankara University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Hematology were retrospectively reviewed. VZV (chickenpox and herpes zoster (HZ)) status of the patients was learned from their files or by making phone calls to the patients. Age, gender, diagnosis, donor tissue type compatibility, stem cell source, preparation regimens, use of ATG, development of GVHD, duration of immunosuppressive treatment, 6th, 9th, 12th, 18th and 24th months after HSCT as risk factors for the development of HZ. Leukocyte, CD4 T lymphocyte and CD8 T lymphocyte counts, duration of acyclovir use, varicella before HSCT and vaccination with varicella vaccine were compared in groups with and without HZ.

Results: 260 patients and 273 HSCT were included in the study. The mean age was 9.97 ± 4.97 years, and the F/M ratio was 120/153. 57.5% of the transplants were performed for malignant and 42.5% for benign disease. 86.1% of the transplants were from a fully matched relative donor. Stem cell source was bone marrow 67.4% and peripheral blood 27.5%. The priming regimen was myeloablative in 88.3% of patients. ATG was used in 49% of transplants and TBI in 9.5%. GVHD prophylaxis was CSA + MTX in 64.5% transplants. Acute GVHD was seen in 26%, chronic GVHD was seen in 16.5%. The median follow-up period after HSCT was 2325 days (18-7579). HZ developed in 21.2% (n= 58) of the patients, and chickenpox infection in 1.5%. HZ developed in a median of 354 (55-3433) days after HSCT. The period with the highest HZ after transplantation was between 6 months and 1 year after HSCT with 43.1% (n: 25). Acyclovir prophylaxis was administered for a median of 184 days (11-1408). The mean age of the patients who had HZ was 11.73 ± 4.53 years, and the F/M ratio was 1.3. 86.2% had a history of chickenpox infection, 96.6% had not had chickenpox vaccine before. For HZ, advanced age, female gender, history of chickenpox, no varicella vaccination, long

immunosuppressive use, low lymphocyte and CD4 counts and CD4/CD8 ratio in the 9th and 12th months were significant in the univariate analysis. and low CD4/CD8 ratio at 12 months was found to be significant.

In patients who had HZ, HZ was most frequently seen in the thoracic dermatome with 31% (n: 18) and disseminated disease developed in 19% (n: 11). The mean hospital stay was 8.10 ± 3.53 days, and the longest hospital stay was 20 days. No patient died due to HZ.

Conclusion: With acyclovir prophylaxis applied for an average of 6 months, HZ was observed at a rate of 21.2% after HSCT. This result was lower than transplants without prophylaxis and higher than transplants with prophylaxis for more than 1 year in the literature. In our study, consistent with the literature, it was shown that although the risk of HZ was low during acyclovir prophylaxis, the risk of HZ continued after acyclovir withdrawal, especially until T cell counts reached close to normal values. It is important to consider the T cell structure of the patients when HZ prophylaxis is discontinued after HSCT in order to reduce the risk of HZ.

Key words: Hematopoietic stem cell transplantation, herpes zoster, varicella zoster virus, acyclovir prophylaxis

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHT); hematolojik maligniteler, kemik iliği yetmezlik sendromları, doğuştan hematolojik bozukluklar, metabolik hastalıklar ve solid tümörler gibi malign veya benign pek çok hastalık için tedavi yöntemidir ve hem dünyada hem de ülkemizde giderek artan sıklıkta uygulanmaktadır (1). Son yıllarda Avrupa Kemik İliği Transplantasyon Grubu'nun 2017 verilerine göre 2017 yılında dünyada toplam 45418 hastaya HKHT uygulanmış ve bu hastaların yaklaşık %10'u 18 yaş altı hastalardan oluşmuştur (2). Ülkemizde ise 2018 yılına kadar toplam pediatrik HKHT sayısı 6647'ye (%87,6 allojenik HKHT) ulaşmıştır (3).

Her ne kadar HKHT uygulamaları küratif tedavi sağlıyor olsa da hala nakil sonrası erken ve geç yan etkiler ciddi morbidite ve mortalite nedeni olabilmektedir (4,5). Hastalar erken dönemde enfeksiyonlar, ilaç toksisiteleri, akut greft versus host hastalığı (GVHH) ve malign hastalıklarda relaps gibi nedenlerle, geç dönemde ise gene primer hastalığın relapsı başta olmak üzere, kronik GVHH veya kronik GVHH tedavisine bağlı komplikasyonlarla kaybedilebilmektedir (6).

Enfeksiyonlar, HKHT sonrası erken dönemde görülen en sık komplikasyonlardan biridir ve önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. HKHT sonrası dönem için komplikasyonlar erken (0-100. günler arasına) ve geç dönem (100. günden sonrası) olarak sınıflandırılmaktadır. Transplantasyon dönemine göre enfeksiyon etkenleri farklılıklar göstermektedir. Varicella Zoster Virus (VZV) enfeksiyonu nakil sonrası geç dönemde en sık görülen viral hastalıktır ve bildirilen insidans oranı %16 ile %41 arasında değişmektedir (7).

Varicella Zoster Virus, herpes virüs ailesinin diğer patojenleri gibi nakil hastalarında şiddetli enfeksiyonlara neden olabilir. Diğer immünsüpresif hastalarda olduğu gibi, transplantasyon sonrası gelişen ciddi VZV enfeksiyonları T-lenfosit fonksiyonlarındaki azalma ile ilişkilidir. Primer VZV enfeksiyonu sistemik olarak kendini halsizlik, ateş ve karakteristik veziküler döküntülerle gösteren varicella veya "suçiçeği" enfeksiyonudur. Primer enfeksiyon sonrası VZV dorsal ganglion hücrelerinde latent olarak yerleşir. VZV'e karşı serumda IgG tipinde antikorlar saptanması primer enfeksiyona ait bir kanıttır ve hastanın virüsle enfekte olduğunun göstergesidir. Latent VZV, genellikle konakçı immün sisteminin baskılanmış olması durumunda, herpes zoster (HZ) enfeksiyonuna neden olur. HZ genellikle bir dermatom alanına lokalize ağrılı veziküler erüpsiyonlarla karakterizedir. Ancak özellikle de HKHT'da olduğu gibi immün sistemin ciddi olarak baskılanması durumunda klinik olarak varicelladan ayıramayan atipik yaygın HZ gelişebilir (8).

İmmünsüprese çocuk hastada döküntüye ek olarak erişkinlere benzer ciddi komplikasyonlarla seyredebilir (ateş, yaygın döküntü, postherpetik nevralji, yaygın kütanöz hastalık; pnömoni, hepatit, ensefalit gibi visseral yayılım). İmmünsüprese hastada özellikle de nakil sonrası HKHT tarihine yakın zamanlarda geçirilen HZ hastanede yatarak tedavi gerektirir. Bu da hastaların hastane yatış sürelerini ve tedavi maliyetlerini artırmaktadır.

Günümüzde HKHT sonrası HZ'den korunmak için özellikle yetişkin hastalarda aşı çalışmaları devam etmektedir (9) ancak pediatrik hastalarda HKHT sonrası HZ'den korunmanın en etkili aynı zamanda da tek yolu antiviral profilaksidir. Ancak HKHT sonrasında HZ'in önlenmesi için optimal antiviral profilaksi süresi belirsizliğini korumaktadır.

The Centers for Disease Control and Prevention (CDC)'nin 2000 yılı önerilerinde HKHT yapılan hastalarda tekrarlayan VZV enfeksiyonunu önlemek için uzun süreli asiklovir profilaksisi rutin olarak önerilmemekteydi (10). Boeckh ve arkadaşlarının 2006 yılındaki asiklovir profilaksi etkinliğini gösterdiği çalışma referans gösterilerek CDC 2009 yılında önerilerinde HKHT yapılan hastalarda tekrarlayan VZV enfeksiyonunu önlemek için VZV seropozitif allojenik ve otolog HKHT alıcılarında için uzun süreli asiklovir profilaksisini ilk bir yıl için rutin olarak önermektedir (11,12). CDC dışında National Comprehensive Cancer Network 2016 yılı önerilerinde allojenik HKHT'dan sonra en az 1 yıl boyunca VZV'e karşı asiklovir profilaksisini önermekte ve özellikle immünsüpresif tedavinin devam ettiği hastalarda profilaksinin uzatılmasını düşünmeyi önermektedir (13). Klavuzlarda 2006 yılından sonra HKHT sonrası asiklovir profilaksisi 1 yıl olarak önerilmesine rağmen daha kısa süreli asiklovir profilaksisinin de etkin olduğunu gösteren çalışmalar yayınlanmıştır. Shimosato ve ark. nın 2019 yılında yaptığı bir meta-analizde ≤ 6 ay ve > 6 ay asiklovir profilaksisi kullanılan gruplarda hem kısa süreli hem de uzun süreli profilaksinin VZV enfeksiyonu insidansını azalttığını göstermiştir (7).

Asiklovir deri reaksiyonları, bulantı ve böbrek toksisitesi gibi çeşitli ilaç yan etkilerine neden olmaktadır. Asiklovir tedavisi alan hastaların %35'inde böbrek toksisitesi görülmektedir (14). Özellikle metotreksat (MTX) ve kalsinörin inhibitörleri gibi nefrotoksik olduğu bilinen ilaçlarla birlikte kullanılması nedeniyle asiklovirin HKHT'dan sonra böbrek toksisite prevalansı yüksektir. Bu nedenle Asiklovir profilaksisinin gerekçesi ve optimizasyonu önemlidir.

Literatürde özellikle HKHT sonrası VZV enfeksiyonu profilaksisi klavuzlarda en az 1 yıl olarak önerilmekle birlikte merkezler arasında farklı uygulamalar ve literatürde daha kısa profilaksinin yeterliliğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır ve bu konu hala tartışmalıdır. Ayrıca bu konuda yapılan çalışmaların büyük çoğunluğu erişkin hastaları içermektedir. Pediatrik HKHT hastalarında HKHT sonrası HZ enfeksiyonu konusunda çalışma azdır.

Bu çalışmadaki amaçlarımız;

1. Pediatrik HKHT sonrası HZ enfeksiyonu önlemek amacıyla asiklovir profilaksisi kullanılan hastalarda HZ sıklığını, zamanlamasını, kullanılan asiklovir profilaksisi ile ilişkisini ve risk faktörlerini belirlenmek ve literatürle karşılaştırmak

2. Ülkemizde 2013 yılında rutin aşı takvimine giren ve 1 Ocak 2012 sonrasında doğan tüm çocuklara 12. ayda tek doz olarak uygulanan suçiçeği aşısının HKHT sonrası HZ sıklığına etkisini değerlendirmektir.



4. GENEL BİLGİLER

4.1. Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu

Hematopoetik kök hücre transplantasyonu, hastanın kendisinden ya da sağlıklı ve doku grubu uyumlu kişilerden alınan hematopoetik kök hücrenin altta yatan hastalığa bağlı olarak genellikle bir hazırlama rejimini takiben hastaya verilmesidir. Eğer kök hücre kaynağı, hastanın kendisi ise “otolog”, tek yumurta ikizi ise “singeneik”, başka bir kişi (kardeş, akraba, akraba dışı) ise “allojenik” HKHT olarak adlandırılır (1). Otolog nakillerde kök hücre kaynağı olarak genellikle kemik iliği veya periferik kan, allojenik nakillerde ise kök hücre kaynağı olarak kemik iliği, periferik kan veya kordon kanı kullanılabilir.

Allojenik HKHT’da amaç; hastanın kendi hematopoetik hücrelerinin yok edilmesi sonrasında hastaya verilen sağlıklı kök hücreler ile hematopoezin tekrar yapılması ve devamlılığının sağlanmasıdır. Bunun olabilmesi için iki temel prensip vardır (1);

1. Hazırlayıcı rejim adı verilen kemoterapi ve/veya radyoterapi ile immünsüpresyonun +/- miyeloablasyonun (mevcut kemik iliğinin eradikasyonu) sağlanması,
2. Tüm hematopoetik serilerin yeniden yapılmasına olanak sağlayacak sayıda yeterli kök hücrenin infüzyonu.

4.1.1. Otolog Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu

Otolog HKHT’da amaç hastanın var olan malign hastalığı için yüksek dozda kemoterapi uygulamak ve sonrasında kendisinden alınan hematopoetik kök hücrenin yeniden verilerek kendi hematopoetik sistemini tekrar kurmaktır (15). Otolog HKHT hastanın kendi immün sisteminde yeni baştan yapılmasını sağladığı için bazı otoimmün hastalıkların tedavisinde çok nadiren de olsa kullanılmaktadır (16).

Tedavi öncesi toplanan ve dondurularak saklanan otolog kök hücrelerin, yüksek doz tedavi sonrası hastaya geri infüzyonu ile, kanserli hücreler agresif, ablatif bir tedaviye maruz bırakılırken, hematopoetik kök hücrelerin yeniden rejenerasyon için korunması amaçlanmaktadır.

4.1.2. Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu

Allojenik HKHT’da ise amaç hastanın kendi hematopoetik sistemini yok ederek sağlıklı bir vericinin hematopoetik sisteminin alıcıda baştan kurulmasıdır. Hastalara verilen hazırlık rejimi altta yatan hastalığa göre değişir ancak genel amaç hem hastalıklı kemik iliğinin ortadan kaldırılması (miyeloablasyon) hem de hastanın başkasından verilen hücreleri reddini önlemek amacıyla ciddi bir immünsüpresyon oluşturulmasıdır (15).

Verici olarak doku tipi tam uygun veya iyi uyum gösteren kardeş, akraba, akraba dışı vericiler veya uyumsuz akraba vericiler (haploidantik) de hematopoetik kök hücre vericisi olarak kullanılabilmektedir. Verici ve alıcı arasındaki doku uyumsuzluğu arttıkça transplant ilişkili komplikasyon riskinin arttığı bilindiğinden, en çok tercih edilen verici doku grubu tam uyumlu kardeş vericidir (MSD). Ancak bireylerin doku grubu uygun kardeş vericisi olma ihtimali %15-40 arasında değişmektedir (17). MSD olmadığında ikinci tercih tam uyumlu aile içi vericidir. Özellikle akraba evliliklerinin sık olduğu ülkemiz gibi toplumlarda aile içi kardeş dışı diğer bireylerin uyumu azımsanmayacak düzeydedir. Aile içi vericinin olmadığı hastalarda, İnsan Lökosit Antijeni (HLA) doku tipi incelemeleri ve immünsüpresyon uygulamalarındaki gelişmeler, alternatif vericiler olarak isimlendirilen akraba dışı verici, akraba dışı kordon kanı ve son yıllarda da haploidentik vericilerin kullanılmasına olanak sağlamıştır.

4.1.3. Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu Kök Hücre Kaynağı

Hematopoetik kök hücre transplantasyonu uygulandığı ilk dönemlerde tek mevcut kök hücre kaynağı kemik iliği iken günümüzde kemik iliğine ek olarak granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) ile mobilize edilmiş periferik kan ve kordon kanı da hematopoetik kök hücre kaynağı olarak kullanılmaktadır.

Kemik iliği, genel anestezi altında arka iliak kanattan tekrarlı kemik iliği aspirasyonları yapılarak toplanır. Anestezi gerektirmesi ve anesteziye bağlı riskler, toplama işlemine bağlı ağrı veya enfeksiyon gibi komplikasyonlar, özellikle pediatrik yaş grubundaki vericilerde eritrosit transfüzyon ihtiyacının gerekebilmesi verici açısından kısıtlayıcı yönlerdir. Kemik iliğinin alıcı açısından avantajı, periferik kana göre daha az T hücre içermesi ve bu nedenle kronik GVHH riskinin daha düşük olmasıdır. Buna karşılık engraftman periferik kan kök hücreye göre daha yavaştır (18).

Periferik kan kök hücre, vericiye 5 gün G-CSF verilmesini takiben periferden (damar yolu veya kateter takılarak) aferez yöntemi ile hematopoetik kök hücre toplanması ile uygulanır. Erişkin vericilerde genel anestezi uygulanmadan toplama işleminin gerçekleştirilebilmesi, daha fazla CD34 sayılarına ulaşılabilmesi, engraftmanların hızlı olması gibi avantajları olmakla birlikte daha fazla GVHH'na neden olması gibi dezavantajı da vardır. Çocuk vericilerde genellikle ilk tercih değildir (18).

Kordon kanında lenfosit alloreaktivitesi erişkin vericilere göre daha düşüktür ve GVHH riski daha azdır. Bu sayede birden fazla HLA uyumsuzluğu ile nakil yapılmasına olanak sağlar. Hızlı erişilebilir, hazır kaynak olması, özellikle aciliyet gerektiren akraba dışı nakillerde öncelikli olarak düşünülebilir. Buna karşılık engraftman hızının yavaş olması ve bunun getirdiği artmış veya uzamış enfeksiyöz riskler, relaps veya greft yetmezliği durumunda donör lenfosit

infüzyon şansının olmayışı, mevcut üründeki hücre sayısının kısıtlılığı ve eridikten sonra hücre sayısı ve canlılığında ön görülemeyen düşüşler alıcı açısından kullanımını kısıtlar.

4.1.4. Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu Endikasyonları

Hematopoetik kök hücre transplantasyonu; hematolojik maligniteler, kemik iliği yetmezlik sendromları, hemoglobinopatiler, diğer doğuştan hematolojik hastalıklar, metabolik hastalıklar, immün yetmezlikler ve solid tümörler gibi malign veya benign bir çok hastalıkta uygulanabilmektedir (Tablo 4.1) (19).

Tablo 4.1. Hematopoetik kök hücre transplantasyonu endikasyonu olan malign ve nonmalign hastalıklar

Malign hastalıklar	Nonmalign hastalıklar
Lösemiler Akut Myeloid Lösemi (AML) Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) Kronik Myeloid Lösemi Miyelodisplastik Sendrom Jüvenil Miyelomonositik Lösemi (JMML) Hemofagositik Lenfohistiyositoz Lenfomalar Hodgkin Lenfoma Non-Hodgkin Lenfoma Solid tümörler Nöroblastom Ewing Sarkomu Beyin Tümörleri Rabdomiyosarkom Willm's Tümörü Germ Hücreli tümörler	Kemik İliği Yetmezlik Sendromları Fanconi Aplastik Anemisi Akkiz Aplastik Anemi Diskeratozis Konjenita Ağır Konjenital Nötropeni Hemoglobinopatiler Talasemi Major Orak Hücreli Anemi İmmün Yetmezlikler Ağır Kombine İmmün Yetmezlik Wiskott – Aldrich Sendromu MHC – Class II Eksikliği Hiper IgM Sendromu Kronik Granümatöz Hastalık Lökosit Adezyon Defekti Metabolik Hastalıklar Hurler Sendromu Osteopetrozis Gaucher Hastalığı Metakromatik Lökodistrofi Adrenolökodistrofi Alfa Mannosidozis

4.1.5. Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu Komplikasyonları

Günümüzde HKHT yukarıda sözü edilen geniş bir hastalık grubunun tedavisinde kullanılmaktadır. Son zamanlarda HKHT sonrası pediatrik hastaların yaşam süreleri ve yaşam kalitesi belirgin şekilde artmıştır. Ancak HKHT sürecinde kullanılan ilaçlar ve yoğun tedaviler nedeniyle izlemleri sürecinde birtakım erken (ilk 100 gün) ve geç dönem (100 gün sonrası) komplikasyonlar gelişmektedir (Tablo 4.2) (4,5).

Tablo 4.2. Hematopoetik kök hücre transplantasyonu sonrası erken ve geç dönem gelişebilen komplikasyonlar

Erken komplikasyonlar	Geç komplikasyonlar
Enfeksiyonlar Akut GVHH Graft rejeksiyonu Venookluziv hastalık Psikososyal sorunlar Beslenme sorunları – Total parenteral nütrisyon Gastrointestinal sorunlar – Bulantı-kusma – Diare/Tifilit – Mukozit Kardiyovasküler sorunlar Renal sorunlar Ürolojik sorunlar Hemorajik sistit Nörolojik sorunlar Diğer	Kronik GVHH Geç enfeksiyonlar İkincil maligniteler Multiple endokrin sorunlar – Büyüme-gelişme bozuklukları – Hipotiroidi – Gecikmiş puberte – Gonadal yetmezlik/sterilite Katarakt Renal yetersizlik Obstrüktif/restriktif akciğer hastalığı Kardiyomiyopati Hepatik sorunlar Aseptik kemik nekrozu/kemik mineral dansitesinde azalma Kas sorunları Lökoensefalopati Aşılama problemleri Psikososyal/eğitim sorunları

Hematopoetik kök hücre transplantasyonu sonrası gelişen erken ve geç dönem komplikasyonlar içerisinde enfeksiyonlar ilk sıralarda yer alır ve HKHT’na bağlı morbidite ve mortalitenin önemli bir kısmından sorumludur (20). Yoğunluğu azaltılmış hazırlama rejimlerinin ve verici kök hücre kaynağı olarak periferik kök hücre ve kordon kanının kullanılması, grefte selektif T hücre deplesyonu uygulanması, hematolojik maligniteli hastalarda graft-versus-tümör etkisini kaybetmeden GVHH riski ve ağırlığının in-vitro ve in-vivo girişimlerle azaltılması gibi gelişmeler sayesinde HKHT giderek daha çok hastada kullanılabilmektedir. Transplant ilişkili immünsüpresyonun ağırlığının ve süresinin mümkün olduğunca azaltılarak HKHT sonrası gelişebilecek enfeksiyöz komplikasyonlara bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltmak önemli hedeflerdendir (21).

4.2. Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu ve Enfeksiyonlar

Otolog HKHT’da kök hücre kaynağı hastanın kendisidir ve engrafman gerçekleşmeden önce enfeksiyon riski bulunmakla birlikte engrafman gerçekleştikten sonra ciddi bir enfeksiyon riski yoktur. Allojenik HKHT’da ise amaç hastanın kendi hematopoetik sistemini yok ederek sağlıklı bir vericinin hematopoetik sisteminin alıcıda baştan kurulmasıdır. Allojenik HKHT’da immün sistem yeni baştan kurulur. Hem immün sistemin yeniden yapılanma sürecinde hem de GVHH gelişiminin önlenmesi için kullanılan ilaçların oluşturduğu immün disfonksiyon ağır

seyirli ve mortalitesi yüksek birçok enfeksiyon hastalığı (bakteriyel, viral, mantar ve parazitler) için risk oluşturur. Ek olarak allojenik HKHT'nun bir komplikasyonu olan GVHH ek immün baskılanma yaratır ve enfeksiyon için önemli bir risk oluşturur (10,22-26).

4.3. Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu Sonrası Enfeksiyona Neden Olan Risk Faktörleri

4.3.1. Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyon Tipi

Kök hücre kaynağı olarak hastanın kendi kök hücresi kullanılırsa otolog, tek yumurta ikizi kullanılırsa singeneik, bunun dışında bir kaynaktan (kardeş, akraba, akraba dışı) kök hücre elde edilmiş ise allojenik nakil olarak isimlendirilir. Otolog nakillerde GVHH riski olmaması nedeniyle hastalara ek immünsüpresyon uygulanmamakta ve dolayısıyla allojenik nakillere göre daha düşük enfeksiyon riski bulunmaktadır (15,27).

4.3.2. Kullanılan Vericiye Göre HKHT Tipi

Allojenik nakiller verici tipine göre temel olarak ikiye ayrılır: akrabadan yapılan nakiller ve akraba dışı vericiden yapılan nakiller. Akrabadan yapılan nakiller uyumlu ve uyumsuz nakiller olarak sınıflanabilir. Uyumlu nakiller tam veya iyi uyumlu kardeş ve akrabayı içerir (6/6 HLA antijen uyumlu kardeş veya 10/10-9/10 HLA antijen uyumlu kardeş veya kardeş dışı akraba). Bu grupta en tercih edilen akraba nakiller tam uyumlu kardeşten yapılan nakillerdir. Uyumsuz nakiller ise haploidantik nakiller olarak adlandırılır. Bu nakillerde alıcı ve verici arasında 5-8/10 HLA antijen uyumu vardır. Akraba dışı nakiller ise erişkin vericiden yapılan nakiller ve kordon kanı nakilleridir. Akraba dışı erişkin vericilerden yapılan nakillerde HLA uyumunun 10/10 veya 9/10 olması tercih edilir (tam uyum veya iyi uyum). Akraba dışı uyumsuz nakiller (8/10 ve daha düşük uyum) günümüzde akrabadan haploidantik nakillerin uygulanması nedeniyle artık tercih edilmemektedir. Kordon kanı nakillerinde ise 4/6, 5/6 ve 6/6 HLA antijen uyumlu nakiller yapılabilmektedir. Alıcı ve verici arasında HLA uyumsuzluk düzeyi arttıkça daha yoğun immünsüpresyon kullanılması gerekmekte ve enfeksiyon riski artmaktadır (15,27).

4.3.3. Kök Hücre Kaynağına Göre HKHT Tipi

Kök hücrenin elde edilme yerine göre de (kemik iliği, kordon kanı, periferik kök hücre) HKHT farklı isimlerle anılır. G-CSF verilerek periferden kök hücre edilerek yapılan nakilde nötrofil engraftman süresi kök hücre kaynağı olarak kemik iliği veya kordon kanı kullanılmasına göre daha kısadır. Kök hücre kaynağı olarak kordon kanı kullanımında kordon kanında kök

hücre sayısı ve antijen spesifik-bellek T hücresi periferik kan veya kemik iliğinin kök hücre kaynağı olarak kullanılan nakillere göre daha azdır. Bu nedenle kordon kanı nakillerinde hem nötrofil engrafmanı hem de lenfosit engrafmanı daha geç gerçekleşir. HKHT sonrası nötrofil engrafmanı kök hücre infüzyonunu takiben 10-21 günler arasında gerçekleşir. Nötrofil engrafmanı en hızlı olarak periferik kök hücre, daha sonra kemik iliği ve en yavaş olarak da kordon kanı kaynaklı kök hücre nakillerinde gerçekleşir (15,27).

Hematopoetik kök hücre transplantasyon türü hastanın immün kapasitesini ve enfeksiyon görülme sıklığını etkiler. Yapılan nakil biçiminin enfeksiyon sıklığını etkilemesi engrafman süresi, GVHH görülme sıklığı, hastanın kendi kemik iliğinin ortadan kaldırılması işleminin türü (hazırlık rejimi) ile ilişkilidir. Bu faktörler değerlendirilirken hepsi bir arada değerlendirilmelidir (15,27).

4.3.4. Üründe Yapılan Manüplasyona Göre HKHT Tipi

Kemik iliği veya periferden toplanan kök hücre içeren ürünler hiçbir işlemle geçirilmeksizin hastaya verilebileceği gibi istenen etkiye göre bazı işlemlerden geçirilerek şekillendirilebilir. Örneğin GVHH gelişimini azaltmak amacıyla *in vivo* (anti timosit globülin veya alemtuzumab kullanımı) veya *in vitro* T hücre deplesyonu yapılması veya sadece CD34 pozitif seleksiyon yapılması uygulanan yöntemlerdendir. Ancak bu yöntemler her ne kadar GVHH görülme sıklığını ve GVHH ilişkili enfeksiyon riskini azaltsa da greft reddi, uzamış nötropeni, gecikmiş T ve B hücre yapılanmasına neden olarak başta viral ve mantar enfeksiyonları olmak üzere her türden patojen için enfeksiyon riskinde artışa neden olur (15,27).

4.3.5. Hazırlık Rejiminin Ağırlık Derecesi

Yapılan kemik iliği naklinin türü ve kemik iliği yapılma nedenine ve kemik iliği naklinin türüne göre değişiklik gösterir. Bazı durumlarda tam miyeloablasyon yapılırken bazı hastalık gruplarında tam miyeloablasyon tercih edilmez. Hazırlık rejiminin ağırlık derecesi arttığında oluşan mukozal/deri hasarı doğal savunma bariyerlerini daha fazla bozacağı ve immün yeniden yapılanma süresini etkileyeceği için enfeksiyon sıklığını artırır (15,27).

4.3.6. İmmünsüpresyonun Ağırlık Derecesi

Hematopoetik kök hücre transplantasyonu için kullanılan hazırlama rejimi hem myeloablatif kemoterapötikleri hem de immünsüpresif ajanları içerir. Hazırlama rejiminin immünsüpresif etkisi altta yatan hastalığa ve alıcı-verici doku uyumu ve yakınlık derecesine göre değişiklik gösterir. Malign hastalıklara göre bazı benign hastalıklarda daha ağır

immünsüpresyon uygulanırken, alıcı-verici doku tipi uyumsuzluğunda artma immünsüpresyonu artırmayı gerektirir. Ayrıca GVHH'nın hem kendisi hem de tedavisi immünsüpresyonu artırır. Sitomegalovirüs (CMV) reaktivasyonunda immün sisteme olumsuz etkisi olduğu gösterilmiştir. Altta yatan hastalığın malign olduğu durumlarda daha önce alınmış olan kemoterapiler nedeniyle, primer immün yetmezlikte ise altta yatan hastalıkla direk ilişkili olarak enfeksiyon riski daha yüksektir. Greft yetmezliği oluşması durumunda ise uzun süreli ağır nötropeni ve lenfopeni olduğu için ciddi enfeksiyon riski yaratır. İmmün yeniden yapılanmayı geciktiren herhangi bir müdahale de (T hücre depleksyonu gibi) özellikle viral ve mantar enfeksiyonları başta olmak üzere her türden patojenle oluşabilecek enfeksiyon riskinde artışa neden olur (28-31).

4.3.7. Santral Venöz Kateter Varlığı

Santral ven kateterinin olması kan yayımı ve diğer kateter enfeksiyonları için risk yaratır.

4.3.8. Patojen Taşıma ve Patojene Maruz Kalma

Hematopoetik kök hücre transplantasyonu sonrası ortaya çıkan enfeksiyonlar için kaynak hastanın kendi florasında kolonize olarak bulunan bir etkenin bozulan deri ve mukoza bariyeri nedeniyle invaziv hale geçmesi (ör: gram negatif ve pozitif bakteri enfeksiyonları, kandida enfeksiyonları), önceden geçirilip ve latent kalan enfeksiyonun reaktivasyonu (ör: CMV, Epstein-Barr virüs (EBV), Herpes simplex virüs (HSV), VZV, BK virüs, JC virüs, Mycobacterium tuberculosis, tüberküloz dışı mikobakteri enfeksiyonları, Toksoplazma gondii, P.jiroveci), sağlık çalışanı aracılı bulaş (bakteriler, gastrointestinal sistem (GİS) viral patojenleri), havadan (solunum yolu viral patojenleri) bulaş şeklinde de olabilir (15,27).

4.3.9. Verici Kaynaklı Enfeksiyonlar

Hematopoetik kök hücre transplantasyonu sonrası enfeksiyon sıklığını etkileyen bir diğer faktör hastanın ve vericisinin daha önceden belli hastalıkları geçirip geçirmediğidir. Alıcı ve vericinin CMV, EBV enfeksiyonu yönünden birbirine göre durumu bu enfeksiyonların görülme sıklığını etkiler (32). Alıcı ve vericinin bu enfeksiyonlara göre durumu HKHT'na hazırlanırken değerlendirilir. HKHT sonrasında enfeksiyon izlemleri ve varsa profilaksi uygulamaları bu sonuçlara göre düzenlenir. Vericinin kök hücre elde edilmesi sırasındaki aktif (brusella, sifiliz, HIV) veya kronik bir enfeksiyonu (hepatit B) alıcıya geçebilir. Hematopoetik kök hücre vericisinin bu şekilde bulaşabilecek enfeksiyonu olup olmadığı kök hücre toplanmasından önce değerlendirilir.

4.3.10. Graft Versus Host Hastalığı Gelişip Gelişmeme Durumu

Graft versus host hastalığı, verilen kök hücrenin engraftmanı sonrasında yeniden yapılanmaya başlayan immün sistemin alıcı dokularına saldırısıdır. GVHH gelişme riski alıcı verici arasındaki doku uyumuna, kök hücre kaynağına (periferik kök hücre, kemik iliği, kordon kanı), alıcı ve verici arasındaki akrabalık ilişkisine bağlıdır. GVHH geliştiğinde yeni oluşan immün sistem temel işlevi yerine alıcı dokusuna reaksiyonla uğraşır bu nedenle GVHH gelişmesi temel olarak lenfosit sistemi olmak üzere normal bir immün yapılanmanın oluşmasına engeldir. GVHH'nın kendisi bir immün yetersizlik durumu oluşturur. Ayrıca GVHH gelişmesini engellemek veya geliştiğinde tedavi etmek için kullanılan ilaçlar ek ve ciddi düzeyde bir immün baskılanma oluşturarak enfeksiyon riskinde artışa neden olurlar. GVHH gelişmeyen allojenik HKHT'da tam olmasa bile HKHT sonrası 6-8. aylarda önemli ölçüde gelişmiş bir lenfosit yapılanması oluşmaktadır. GVHH gelişimi ve tedavisi başta fagositik sistem, hücresel ve humoral immün sistemin yetersiz çalışmasına yol açarak enfeksiyon sıklığında artışa neden olur (33).

4.3.11. Greft Reddi ve Greft Yetmezliği

HKHT sonrası nötrofil engraftmanı hiç gerçekleşmeyebilir veya gerçekleştikten sonra kaybedilebilir. Bu durumlarda nakledilen kök hücre tutunması hiç oluşmamış olabilir veya oluştuysa da kaybedilmiş olabilir ya da yeni oluşan kemik iliği yeterli hücre üretimini sağlamayabilir. Bu durumda uzun süreli nötropeni ve lenfopeni ile ilişkili olarak her türlü bakteri, mantar, virus ve paraziter hastalık görülme riski artar. Azaltılmış yoğunlukta hazırlama rejimi, yüksek düzeyde HLA uyumsuzluğu, düşük miktarda kök hücre infüzyonu, altta yatan hastalık gibi nedenler greft yetersizliği ile ilişkilidir (15,27).

4.4. Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu Sonrası Görülen Enfeksiyonların Transplant Dönemine Göre Değerlendirilmesi

HKHT zamansal olarak değerlendirildiğinde terminolojik olarak naklin yapıldığı gün “sıfırıncı gün” olarak kabul edilir. Nakil öncesi süre “eksi günler” olarak ifade edilir. Nakil sonrası süre nötrofil engraftman zamanına göre belirlenir. Nötrofil engraftmanı öncesi dönem “preengraftman dönemi” (15-45 gün’e kadar), nötrofil engraftmanından 100.güne kadar geçen zaman “postengraftman dönemi”, nakilden sonrası 100. günden itibaren de “geç dönem” olarak adlandırılır. HKHT sonrası ilk engraftman olan hücre nötrofillerdir, bunu monosit, NK hücresi, trombosit, B ve T hücre engraftmanı izler, önce sayısal olarak iyileşme ardından hücre fonksiyonlarının iyileşmesi gerçekleşir (33). Hangi fırsatçı mikroorganizmaların hangi

dönemde daha sık rastlandığının bilinmesi, bu mikroorganizmalara karşı tarama, profilaksi ve erken tedaviyi mümkün kılabilir (15,34). HKHT sonrasında naklin aşamasına göre enfeksiyon sıklığı ve enfeksiyon türü değişiklik gösterir (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Allojenik transplant sonrası görülebilen enfeksiyonların dönemsel olarak değerlendirilmesi

Transplant Dönemi	Engrafman öncesi (0-30.gün)	Engrafman sonrası erken dönem (30-100. günler)	Engrafman sonrası geç dönem (100. günden sonrası)
Risk Faktörleri	Nötropeni Bariyer kaybı Fonksiyonel aspleni	T hücre ve B hücre düşük Fonksiyonel aspleni Akut GVHH ve tedavisi	T hücre ve B hücre düşük Fonksiyonel aspleni Kronik GVHH ve tedavisi
Bakteriyel	Gram negatif basil		
	Gram pozitif organizmalar		Kapsüllü bakteriler
	Gastrointestinal Streptokok sp.		
Viral	HSV		
	EBV		
	Erken CMV		Geç CMV
	Varicella Zoster		
	Sezonsal diğer virüsler (Influenza, enterovirüsler gibi)		
Mantar	Aspergillus		Aspergillus
	Candida sp.		
	Pnömosistis jiroveci		

Eksi günler olarak adlandırılan kök hücresi naklinden önceki zaman sürecinde ortaya çıkan enfeksiyonlar hastanın primer hastalığı, hazırlık rejiminin oluşturduğu nötropeni ve lenfopeni, yine hazırlık rejiminin oluşturduğu deri ve mukoza hasarı ile ilgilidir. Ayrıca bu dönemde hastanın daha önce geçirdiği enfeksiyonların alevlenmesi (ör: akciğer küf matarı enfeksiyonları), kateter varlığının getirdiği enfeksiyon riski gibi sorunlarda ortaya çıkabilir.

Preengrafman döneminde enfeksiyon için en önemli risk faktörleri nötropeni, lenfopeni ve hazırlık rejimine bağlı deri ve mukoza bariyerinin bozulmasıdır. Bu dönemde en sık görülen enfeksiyonlar bakteri ve özellikle başta kandida türleri olmak üzere maya ve küf mantarı enfeksiyonlarıdır (35). Viral enfeksiyonlardan HSV, solunum yolu viral etkenleri ve gastrointestinal sistemi etkileyen viral enfeksiyonlar görülebilir. Bu nedenlerle HKHT yapılan hastalara HSV ve kandida enfeksiyonlarını önlemeye yönelik asiklovir ve flukonazol veya hem maya hem küf mantarlarını önlemeye yönelik antifungal profilaksi kullanılır. Bakteri enfeksiyonlarını önlemeye yönelik olarak erişkinlerde kinolon profilaksisi gündeme gelmiştir ancak bu konuda pediatrik yaş grubu için veri son derece azdır, son zamanlarda yapılan tek kontrollü çalışmada kinolon profilaksi enfeksiyon önlenmesinde yararlı bulunmamıştır (36).

Postengrafman döneminde artık nötropeni yoktur, ancak lenfosit yapılanması ve fonksiyonları yetersizdir. Mukoza ve deri hasarı düzelmiştir. Bu dönemin ana enfeksiyon etkenleri virüslerdir. Bu dönemde HSV riski devam eder, CMV enfeksiyonu görülmeye başlar ve sıklığı geç dönemin başına kadar giderek artar. CMV enfeksiyonu asemptomatik aktivasyon biçiminde olabileceği gibi çeşitli organ tutulumları (pnömoni, gastroenterit, hepatit, ensefalit, koryoretinit) yapabilir. Bu dönem aynı zamanda EBV aktivasyon dönemidir, bu dönem ve sonrasında immün yapılanma tam olarak gelişene kadar EBV aktivasyon riski devam eder. EBV aktivasyonu asemptomatik olabileceği gibi postransplant lenfoproliferatif hastalık bulgularına neden olabilir (37). Bu dönemde Human HerpesVirus 6 (HHV6) enfeksiyonları, solunum yolu ve gastrointesinal sistem viral enfeksiyonları görülebilir. Küf mantarı enfeksiyonları için risk nötropenin düzelmesi ile azalır, fakat lenfosit fonksiyonları halen iyi olmadığı için kandida enfeksiyonu riski devam eder. Bu dönemde uzun süreli lenfosit yetersizliğine bağlı P. jiroveci enfeksiyonu yönünden risk ortaya çıkar, engrafman gerçekleştikten sonra P. jiroveci enfeksiyonunu önlemek için Trimethoprim-Sulfomethoxazole profilaksisi kullanılması bu enfeksiyonu neredeyse tamamen önler.

Geç dönemde halen lenfosit fonksiyonları tam olarak oluşmamıştır. B hücre yetersizliğine bağlı olarak pnömokok başta olmak üzere kapsüllü bakteri enfeksiyonları için risk vardır. Lenfosit fonksiyon bozukluğu devam ettiği ve profilaksi amacıyla kullanılan ilaçlar kesilmeye başlandığı için HZ görülme riski artar. Aynı zamanda erken engrafman döneminde görülen viral enfeksiyonlar (CMV, EBV, HHV6, solunum yolu ve GİS viral enfeksiyonları) için risk gittikçe azalarak devam eder.

4.5. Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu Sonrası Varicella Zoster Virüs Enfeksiyonları

Varicella zoster virüsü, dünya çapında insanların %90'ından fazlasını etkileyen çift sarmallı DNA virüsü olan insan alfa herpes virüsüdür. Tipik olarak erken çocukluk döneminde edinilen ve trigeminal ganglion ve dorsal kök ganglionlarında ömür boyu kalacak olan suçiçeği enfeksiyonuna neden olur. Enfekte bireylerin yaklaşık üçte birinde yeniden aktive olarak HZ enfeksiyonuna neden olur (38).

Virüsün üst solunum yolu mukozası veya konjunktivaya teması ile enfekte olunur. Suçiçeğine duyarlı bireye üst solunum yolu mukozasından veya konjunktivasından giren virüs bölgesel lenf nodlarında çoğalır. Bundan 4-6 gün sonrasında ilk viremiyi yaparak karaciğer, dalak ve diğer retiküloendotelyal sistem organlarına yayılır (39). Kuluçka döneminin son günleri ile semptomların başlamasından 24-72 saat öncesine denk gelen enfeksiyonun 10-12. günleri arasında ikinci viremi oluşur. Virüs kuluçka döneminin sonuna kadar solunum sistemi

mukozasında bulunur (40). Virüs solunum mukozasında replikasyonunu tamamlayarak kana karışır ve mononükleer hücrelerin içinde cilde ulaşır. Veziküller koryum ve dermis tabakalarını tutar. Epitel hücrelerinde balonlaşma, çok çekirdekli dev hücrelerin ortaya çıkması ve eozinofilik inklüzyon cisimlerinin oluşmasıyla karakterize dejeneratif değişiklikler meydana gelir. Dermisin üst tabakalarında hemoraji ve nekroz nadir olarak görülebilir. Vezikül içerisindeki berrak sıvı zamanla polimorfonükleer lökositler, fibrin ve hücre artıklarının birikmesiyle bulanıklaşır. Bundan sonra ya vezikül patlar ve sıvı boşalır ya da sıvı rezorbe olur ve lezyon kabuklanır. Histopatolojik olarak; satellit hücrelerde dejenerasyon, sinir kökünde lenfositik infiltrasyonu, nöron kaybı ve sinirleri besleyen damarların vasa vasorumlarında vaskülit gözlenir. Ciltte görülen histopatolojik değişiklikler suçiçeği ve HZ'de benzerdir. Yoğun lenfositik inflamasyon ve sinirlerdeki vaskülit, motor ve duyuşal köklerde ve spinal kord arka boynuzunda dejenerasyona neden olmasının yanında medulla spinalisin komşu bölgelerine de yayılarak lokalize leptomenenjit, gri cevherde demiyelinizasyon ve nekroza neden olabilir (41).

Virüs, primer VZV enfeksiyonu (suçiçeği) sırasında duyuşal (dorsal kök, kranial sinir ve enterik dahil otonomik) ganglionda latent kalır (42,43). Latent kalma durumu vahşi tip VZV veya OKA aşı suşu ile ortaya çıkabilir (44). Latent virüsün reaktivasyonu sonucunda 1-3 duyuşal dermatom bölgesine dağılan, sıklıkla tutulan bölgeye lokalize ağrı veya kaşıntının eşlik ettiği, grup yapmış, vücut orta hattını geçmeyen veziküler cilt lezyonları ile karakterize HZ meydana gelir. Post herpetik nevralji (PHN)'de ağrı HZ iyileştikten sonra da haftalarca hatta aylarca devam edebilir ancak çocuklarda çok nadir görülür. HZ, HKHT hastalarında olduğu gibi immünsüprese hastalarda primer dermatom dışında lezyonların ortaya çıkması ve visseral komplikasyonlar ile dissemine hale gelebilir. Nadiren de olsa HZ deri döküntüsü olmadan (zoster sine herpete) görülebilir; bu hastalar aseptik menenjit, ensefalit, inme veya gastrointestinal sistem tutulumu (visseral zoster) ile başvurabilir (45).

Herpes zoster genel olarak ağrılı, kaşıntılı veya her ikisini de içerebilen tek taraflı, dermatomal döküntü görünümü ile karakterizedir. Döküntü olmaksızın da ortaya çıkabileceği bilinmektedir (46). Özellikle hücresel yanıtın zayıflaması gibi nedenlerle virüs primer VZV enfeksiyonu sonrası sessiz olarak kaldığı sinir ganglionlarında tekrardan aktifleşerek bulunduğu ganglion dermatomunda döküntüye neden olur. Döküntü tek taraflı, 1-3 duyuşal sinir dermatomunda, birbiriyle birleşme eğiliminde kümesel veziküler lezyonla karakterizedir (39). Veziküler lezyonlar 1-7 gün içerisinde ortaya çıkar sırasında içeriği bulanıklaşır ve 2 hafta içinde kabuklanır. Genellikle ağrılıdır, hiperestezi ve kaşıntı da eşlik eder. Döküntü ve ağrı genellikle birkaç gün içinde birlikte ortaya çıkar, ancak ağrı kızarıklıktan haftalar hatta aylar

önce de ortaya çıkabilir. Döküntüler vücudun herhangi bir yerinde görülebilse de en sık göğüs bölgesinde (> %50) gelişir (47).

Herpes zoster döküntüsü hemen her zaman tek taraflı olmasıyla, orta hattı geçmemesiyle ve genellikle tek bir duyusal ganglion tarafından innerve edilen deri bölgesine sınırlı olmasıyla çocukluk çağı diğer döküntülü hastalıklarından ayrılır. HZ ve suçiçeğinin tekli lezyonları birbirinden ayırt edilemez. HZ lezyonları eritematöz zeminde grup halinde veziküllerden oluşup daha yavaş gelişirken, suçiçeği vezikülleri tek tek ve rastgele dağılmıştır. HZ lezyonları eritematöz makül ve papüller şeklinde başlar, 12-24 saat içinde veziküller ortaya çıkar. Püstüller 3. günde oluşur, 7-10 gün içinde kurutlanır ve kurutlar 2-3 hafta devam eder.

Herpes zoster genel olarak çocuklarda hafif seyreder, yaklaşık 2-3 haftada iyileşir. Ancak HKHT sonrası hastalarda immünsüpresyon gelişmesi nedeniyle sağlıklı popülasyona göre daha sık komplikasyon gelişir.

- Kütanöz (sekonder bakteriyel enfeksiyonlar, skarlaşma)
- Oftalmik herpes zoster (göz tutulumu, keratit, görme kaybı)
- Nörolojik (PHN, ensefalit, Ramsey Hunt, Bell's paralizi)
- Yaygın hastalık (artrit, myokardit, pnömoni) (48,49).

HKHT sonrasında hastaların ciddi şekilde immünsüpresif olması onları nakil sonrası dönemde VZV enfeksiyonları açısından riskli duruma getirmektedir. HKHT hastaları iki şekilde VZV enfeksiyonu geçirebilirler.

1. Suçiçeği geçirmekte olan bir kişiye maruz kaldıktan sonra, seronegatif HKHT alıcıları, çok şiddetli olabilen primer enfeksiyon (suçiçeği) geliştirme riski altındadır.

2. Daha önce virüsle karşılaşmış olan hastalar immünsüprese durumlarda HZ geçirebilirler. Bu karşılaşma hastanın daha önce suçiçeği enfeksiyonu geçirmesi veya suçiçeği aşısı olması ile olabilir.

HKHT sonrası hastalar immün sistemleri normale dönene kadar hem primer VZV enfeksiyonu hem de HZ enfeksiyonu için risk altındadır. Bu risk özellikle sistemik kortikosteroid kullanımı ciddi veya ölümcül suçiçeği riskini önemli ölçüde artırmaktadır. HKHT sonrası suçiçeği riski, ilk 24 ayda veya kronik GVHH varlığında immünsüpresif tedavi bitimi sonrasına kadar en yüksektir (50).

Asiklovir kullanımından önce HKHT sonrası en az altı ay sağ kalan alıcıların yaklaşık yarısında yüksek ölüm oranıyla HZ sıklığı bildiren yayınlar vardır (51). Hem çocuklarda hem de yetişkinlerde, VZV seropozitif allojenik HKHT ve otolog HKHT alıcılarında HZ gelişme riski çeşitli retrospektif çalışmada %10-68'dir, genellikle HKHT'dan 3-12 ay sonra (ortalama 5 ay) ortaya çıkar ancak yıllar sonra da gelişebilir (50). Akraba dışı kordon kanı naklinden 30 ay sonra kümülatif HZ insidansı %80'dir (52). HKHT sonrası VZV enfeksiyonu gelişimi için en

önemli risk faktörlerinden biri GVHH varlığıdır. Diğer risk faktörleri arasında nakil öncesi lösemi ve diğer lenfoproliferatif hastalık tanısı olması, >50 yaş, tam uyumlu olmayan vericiden yapılan nakiller, miyeloablatif hazırlama rejimi kullanımı, CD4 ve CD8 T lenfosit düşüklüğü yer alır (50).

Allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonu sonrası kümülatif HZ insidansı 1990'lı yıllarda %50 civarında iken, 2000'li yıllarda bu oranın %20'lere düştüğü bildirilmiştir (53).

Antiviral profilaksi (asiklovir/valasiklovir) HKHT sonrası VZV enfeksiyonunu önlemede birincil yöntemdir. Allojenik HKHT'dan sonra en az 1 yıl ve otolog HKHT'dan sonra 3–6 ay süreyle verilmesi önerilir (54). Canlı-zayıflatılmış düşük titreli suçiçeği aşılarının (Varivax®, Varilix®) ve yüksek titreli HZ aşısının (Zostavax®) HKHT hastalarında ve immünsüprese hastalarda kullanımı tartışmalıdır. Adjuvan VZV aşısı (Shingrix®) Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Ekim 2017) ve Avrupa İlaç Ajansı (Mart 2018) tarafından 50 yaş ve üzerindeki yetişkinlerde HZ ve post herpetik nevraljinin önlenmesi için onaylanmıştır. Altmış gün arayla 2 doz şeklinde intramusküler olarak uygulanır. Son yıllarda inaktif VZV aşısının (V212) >50 yaş hastalarda kullanımı onaylanmış ve öncelikle de otolog HKHT kullanımı için çalışmalar devam etmektedir (55).

Asiklovir profilaksisi için 1980'lerin ortalarından 2000'lerin ortalarına kadar yapılan birçok çalışmada, 6 ay veya 1 yıla kadar günlük 600-3200mg olarak verilen profilaktik asiklovirin HKHT sonrası gelişen VZV enfeksiyonu kümülatif insidansında bir azalmaya neden olmadığı sonucuna varılmıştır. Yapılan bu çalışmalarda profilaksi süresince VZV enfeksiyonu neredeyse tamamen baskılanmış olsa da profilaksi kesimi sonrası VZV enfeksiyonu artmış olarak bulunmuştur (56). Bu nedenle, CDC 2000 kılavuzları, VZV enfeksiyonunu önlemek için uzun vadeli asiklovir profilaksisini önermemiştir (10). 2000'li yılların ortalarından sonra yapılan çalışmalarda HKHT sonrası 1 yıllık profilaksi ile VZV enfeksiyonunun azaldığı ayrıca immünsüpresif ilaç kullananlarda profilaksi süresinin uzatılmasıyla daha da azalacağı gösterilmiştir. Ayrıca uzun süreli kullanılan bu asiklovir profilaksisi ile yaygın VZV enfeksiyonu ve komplikasyonlarının da azaldığı gösterilmiştir (57,58). Bu nedenle, birkaç uluslararası grup tarafından ortaklaşa desteklenen CDC 2009 kılavuzunda HKHT'dan sonraki ilk yıl için rutin olarak asiklovir profilaksisi önerilmektedir (12).

Hematopoetik kök hücre transplantasyonu yapılan hastaları VZV reaktivasyonundan korumak amacıyla 1 yıllık asiklovir profilaksisi önerilse de son zamanlarda yapılan çalışmalarda ve 2019 yılında yapılan meta-analizde hem 6 aydan daha kısa ve hem de 6 aydan daha uzun süreli asiklovir profilaksisi kullanılan gruplarda VZV enfeksiyon insidansının azaldığı gösterilmiştir (7).

Pediatric HKHT hastalarında HZ profilaksisinde asiklovir kullanımı ve süresi netlik kazanmamıştır. Bu konuda prospektif bir çalışma bulunmamaktadır. Yayınlanmış olan retrospektif çalışmalar da erişkinlere göre daha azdır. Pediatric hastalarda HKHT sonrası HZ enfeksiyonunu önlemek için kullanılan asiklovir süresi hala belirsizliğini korumaktadır. Bu nedenle Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatric Hematoloji tarafından HKHT uygulanan ve HZ enfeksiyonunu önlemek amacıyla asiklovir profilaksisi kullanılan hastalar; HZ sıklığını, zamanlamasını, kullanılan asiklovir profilaksisi ile ilişkisini ve risk faktörlerini belirlemek ve literatürle karşılaştırmak üzere retrospektif olarak değerlendirildi.



5. GEREÇ VE YÖNTEM

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi (AÜTF) Çocuk Hematoloji tarafından uygulanan allojenik HKHT hastalarında VZV önlenmesi amacıyla HKHT sonrası ilk 6 ay asiklovir profilaksisi kullanımı hedeflenmektedir.

Çalışmamızda AÜTF Pediatrik HKHT ünitesinde pediatrik hematoloji bölümünce uygulanan ve VZV profilaksisi için asiklovir kullanmış olan hastalarda HZ sıklığının ve HZ gelişmesine katkıda bulunan risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlandı.

Hastaların HZ sıklığı, HKHT sonrası HZ geçiren hastaların çalışmaya dahil edilen tüm hastalara oranı olarak ifade edildi. Hastaların HZ geçirme durumu dosyalarından veya hastalarla telefon görüşmesi yapılarak öğrenildi.

HZ gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında; hasta cinsiyetleri, hasta yaşları, hastalık tanıları, verici uygunluk durumları, kullanılan kök hücre kaynağı, uygulanan hazırlık rejimleri, anti timosit globulin (ATG) kullanımı, GVHH gelişme durumları, HKHT sonrası 6. 9. 12. 18. ve 24. ay lökosit, CD4 T lenfosit ve CD8 T lenfosit sayıları, asiklovir kullanım süreleri, HKHT öncesinde suçiçeği geçirme ve suçiçeği aşısı ile aşılama durumları karşılaştırılarak HZ enfeksiyonuna neden oluşturacak bağımlı ve bağımsız risk durumları değerlendirildi.

5.1. Çalışma Hasta Grubu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji tarafından 1 Ocak 1996 ile 1 Ocak 2020 tarihleri arasında AÜTF Çocuk Hastanesi HKHT Ünitesinde Allojenik HKHT uygulanan hastalar çalışmanın hasta grubunu oluşturmuştur.

5.1.1. Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri

1. Çocuk Hematoloji bölümü tarafından HKHT uygulanmış olmak
2. Allojenik HKHT uygulanmış olmak
3. Asiklovir profilaksisi kullanmış olmak
4. 1 Ocak 1996 - 1 Ocak 2020 tarihleri arasında HKHT uygulanmış olmak

5.1.2. Çalışmaya Dahil Olmama Kriterleri

1. Otolog HKHT uygulananlar
2. İmmün yetmezliği olan hastalar
3. Yeterli klinik veri kaydı olmayan hastalar
4. 1 Ocak 2020 tarihinden sonra HKHT uygulananlar

5.2. Çalışma Deseni

Hastaların geriye dönük olarak değerlendirildiği retrospektif tanımlayıcı bir çalışmadır. Çalışmanın amacını gerçekleştirmek için değerlendirilen HKHT bilgileri (EK 1) hasta kayıtlarından ve hastalar ile telefon görüşmeleri yapılarak toplanmıştır. Hasta kayıtlarına AÜTF Pediatrik HKHT Ünitesi arşivinde bulunan nakil dönemine ait dosyalarından, hastaların nakil sonrası poliklinik izlem dosyalarından, çocuk enfeksiyon hastalıkları epikriz arşivinden ve bilgisayar bilgi işlem sistemi kayıtlarından ulaşıldı.

5.3. Hasta Bilgilerine Ait Tanımlar

5.3.1. Demografik Özellikler

Hastanın cinsiyeti, HKHT anındaki ve HZ geçirdiği dönemdeki yaşı, hastanın HKHT yapılmasına neden olan tanısı, non-malign ve malign tanı ayrımı, HKHT sonrası sağ kalım durumu ve HKHT sonrası toplam izlem süreleri kaydedildi.

Hastaların tanıları malign ve non-malign hastalık olarak gruplandırıldı (Tablo 5.1).

Tablo 5.1. HKHT endikasyonlarının malign ve non malign sınıflandırılması

NON-MALİGN HASTALIK	MALİGN HASTALIK
Talasemi Majör	Akut Lenfoblastik Lösemi
Akkiz Aplastik Anemi	Akut Miyeloblastik Lösemi
Fanconi Aplastik Anemisi	Miyelodisplastik Sendrom
Orak Hücre Hastalığı	Kronik Miyeloid Lösemi
Kostmann Sendromu	Hemofagositik Lenfhistiositoz
Diskeratozis Konjenita	Jüvenil Miyelomonositik Lösemi
Alfa mannozidoz	
Mukopolisakkaridoz Tip 1 (Hurler Sendromu)	
İnfanıl Osteopetrozis	

5.3.2. Transplant İlişkili Veriler

HKHT vericileri kardeş, anne veya baba, başka akraba ve akraba dışı verici olarak kaydedildi. Verici uyumu ise tam uyum (10/10), kısmi uyum ve uyumsuz (haploidantik) şeklinde tanımlandı (tablo 5.2).

Tablo 5.2. Verici uyum durumları

Tam uyumlu kardeş verici	6/6 (HLA-A, -B, -DRB1) uyumlu
Tam uyumlu kardeş dışı aile içi verici	10/10 (HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1) uyumlu
Tam uyumlu aile dışı verici	10/10 (HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1) uyumlu
Kısmi uyumlu aile içi veya aile dışı verici	Bir antijen/allel (HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1) uyumsuz (9/10 uyumlu)
Haploidantik (uyumsuz) verici	5-8/10 (HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1) uyumlu

Kullanılan hazırlama rejimleri kaydedildi ve hazırlama rejimleri kullanılan ilaç ve dozlara göre miyeloablatif ve non miyeloablatif olarak sınıflandırıldı (Tablo 5.3). Hazırlama rejiminde Busulfan kan düzeyine bakılarak 900 µmol/L üzerinde kan düzeyi sağlanması hedeflenen veya yaşına göre 16 mg/kg/total erişkin busulfan dozuna eş değer busulfan kullanılmış olan hastalar miyeloablatif rejim almış olarak sınıflandırıldı. Hazırlama rejiminde aldıkları ATG ve tüm vücut ışınlanması (TBI) tedavileri ve dozları ayrıca kaydedildi.

Tablo 5.3. Hazırlık rejim protokolleri

Tanı		Hazırlama rejimi/ilaçlar
Talasemi majör	Tip I/II	Busulfan + Siklofosfamid
	Tip III	Pesaro Protokol 26* + ATG
Akut Lösemi	Akut lenfoblastik lösemi	TBI + Etoposid + Siklofosfamid TBI + Etoposid + ATG Busulfan + Fludarabin + ATG
	Akut miyeloid lösemi	Busulfan + Siklofosfamid Busulfan + Siklofosfamid + Fludarabin
Kronik miyeloid lösemi		Busulfan + Siklofosfamid
Akkiz aplastik anemi		Siklofosfamid + ATG
Fanconi aplastik anemisi		Fludarabin + Siklofosfamid + ATG
Miyeloblastik sendrom		Busulfan + Siklofosfamid + Melfalan
Hemafagositik lenfohistiyositoz		Busulfan + Siklofosfamid + Etoposid Busulfan + Etoposid + Siklofosfamid + ATG
Orak hücre hastalığı		Busulfan + Siklofosfamid + ATG
Diskerozis konjenita		TBI + Fludarabin + ATG
Jüvenil Miyelomonositik Lösemi		Busulfan + Fludarabin + Melfalan Busulfan + Siklofosfamid + Melfalan + ATG
Mukopolisakkaridoz Tip 1		TBI + Busulfan + Fludarabin
İnfanıl Osteopetrozis		Busulfan + Fludarabin + ATG
Alfa mannosidozis		Busulfan + Siklofosfamid
Kostmann sendromu		Busulfan + Siklofosfamid + ATG

(*Hidroksiüre, Azotiyopürin, Fludarabin, Busulfan ve Siklofosfamid)

Kök hücre kaynağı periferik kan, kemik iliği veya kordon kanı veya bu ürünlerin birlikte kullanılması durumunda kombinasyonları olarak kaydedildi.

Greft versus host hastalık profilaksisi için kullanılan ilaçlar kaydedildi. Siklosporin A (CSA)'nın -1. günde intravenöz 3mg/kg/g olarak başlanarak ilaç düzeyine göre doz ayarlaması yapıldığı, metotreksate'ın +1, +3, ve +6. günlerde 10-15 mg/m²/doz olarak kullanıldığı rejimler CSA+ MTX rejimi olarak gruplandırıldı.

Haploidantik nakillerde +3 ve +4. günlerde toplamda 100 mg/kg olacak şekilde kullanılan siklofosamid GVHH profilaksisi olarak not edildi. Haploidantik nakillerde ve akraba dışı kordon kanı nakillerinde 40-45 mg/kg/gün dozundan +5. gün başlanıp +35. güne kadar kullanılan mikofenolat mofetil (MMF) kaydedildi. Kordon kanı nakillerinde kullanılan metilprednizolon (MPZ) kaydedildi. Bu standartlar dışında kullanılmış olan GVHH ilaçları listelendi.

Akut GVHH tanısı almış olan hastaların organ tutulumları ve klinik evrelemeleri akut GVHH uluslararası konsorsiyum sınıflaması kullanılarak gruplandırıldı (Tablo 5.4 ve Tablo 5.5) (59).

Tablo 5.4. Akut Greft Versus Host Hastalığı (GVHH) organ evreleme

Organ evresi	Cilt (sadece aktif eritem)	Karaciğer Bilirubin (mg/dl)	Üst GİS*	Alt GİS (günlük gaita çıkışı)
0	Aktif GVHH döküntüsü yok	<2	Mide bulantısı, kusma, iştahsızlık yok veya aralıklı	Erişkin: <500 ml/gün veya 3 kez/gün Çocuk: 10 ml/kg/gün veya 4 kez/gün
I	Makülopapüler döküntü <%25 VYA**	2-3	mide bulantısı, kusma ve iştahsızlık sürekli	Erişkin: 500-999 ml/gün veya 3-4 kez/gün Çocuk: 10-19,9 ml/kg/gün veya 4 kez/gün
II	Makülopapüler döküntü %25-50 VYA	3,1-6	-	Erişkin: 1000-1500 ml/gün veya 5-7 kez/gün Çocuk: 20-30 ml/kg/gün veya 7-10 kez/gün
III	Makülopapüler döküntü >%50 VYA	6,1-15	-	Erişkin: >1500ml/gün veya >7 kez/gün Çocuk: >30 ml/kg/gün veya >10 kez/gün
IV	Yaygın döküntü (>%50 VYA) + bül ve deskuamasyon >%5 VYA	>15	-	İleuslu veya ileussuz şiddetli karın ağrısı veya gözle görülür kanlı dışkı (dışkı miktarından bağımsız olarak)

(* Gastrointestinal sistem, ** Vücut yüzey alanı)

Tablo 5.5. Akut Greft Versus Host Hastalığı (GVHH) klinik evreleme

Klinik Evre	Tanım
0	Evre 1-4 organ tutulumu yok
I	Karaciğer, üst GİS veya alt GİS tutulumu olmayan evre 1-2 cilt tutulumu
II	Evre 3 cilt tutulumu ve/veya Evre 1 karaciğer tutulumu ve/veya Evre 1 üst GİS tutulumu ve/veya Evre 1 alt GİS tutulumu
III	Evre 0-3 cilt tutulumu ve/veya evre 0-1 üst GİS tutulumu ile birlikte Evre 2-3 karaciğer ve/veya evre 2-3 alt GİS tutulumu
IV	Evre 4 Cilt, karaciğer veya alt GİS tutulumu ile birlikte evre 0-1 üst GİS tutulumu

Kronik GVHH tanısı almış olan hastaların tutulum bölgeleri, şiddeti ve yaygınlığı 2005 Ulusal Sağlık Enstitüsü konsensüs kriterlerine göre sınıflandırıldı. Organ tutulumlarının ağırlık skorlamaları Tablo 5.6’da gösterilmiştir (60).

Tablo 5.6. Kronik Greft Versus Host Hastalığı (GVHH) ağırlık skorlaması

Hafif kronik GVHH	Akciğer skor 0 olmak kaydıyla 1 veya 2 organda skor 1’den fazla olmayan tutulum
Orta kronik GVHH	3 veya daha fazla organda skor 1’den fazla olmayan tutulum veya En az bir organda (AC olmayacak) skor 2 tutulum veya Akciğerde skor 1 tutulum
Ağır kronik GVHH	En az bir organda skor 3 tutulum veya Akciğerde skor 2-3 tutulum

Akut ve kronik GVHH tanısı almış olan hastalara ilk basamak tedavide topikal veya sistemik steroid kullanıldı. Steroid refrakter olarak kabul edilen hastalarda ikinci basamak tedavilere geçildi.

Akut GVHH’de steroid refrakterliği;

–3 günlük standart doz (2mg/kg/gün) MPZ tedavisinden sonra organa özgü GVHH bulgularında ilerleme olması

–7 günlük standart doz (2mg/kg/gün) MPZ tedavisinden sonra organa özgü GVHH bulgularında iyileşme olmaması (tek iyileşmeyen bulgu ishal miktarı ise bir süre daha beklenebilir) veya

–14 günlük standart doz (2mg/kg/gün) MPZ tedavisinden sonra organa özgü GVHH bulgularında tamamen gerileme olmaması (tek düzelmeyen bulgu ishal ise ancak miktarı giderek azalıyorsa bir süre daha beklenebilir) olarak kabul edildi (61).

Kronik GVHH'da steroid refrakterliği;

–2 hafta boyunca 1 mg/kg/gün prednizon altında ilerleme göstermesi veya

–4-8 hafta boyunca 0,5 mg/kg/gün prednizon kullanılırken değişiklik izlenmemesi veya

–prednizonun 0,5 mg/kg/gün altına düşülememesi olarak kabul edildi (62).

5.3.2. İmmünsüpresyon İlişkili Veriler

Toplam immünsüpresyon tedavi süresi olarak GVHH profilaksisi başlama tarihinden kesim tarihine kadar geçen süreye ek olarak profilaksi kesim tarihi sonrasında akut veya kronik GVHH gelişenlerde kullanılan sistemik steroid ya da farklı immünsüpresif tedavi (CSA, takrolimus, MMF, Ekstrakorporeal fotoforez, imatinib) süreleri eklenerek hesaplandı. İmmünsüpresif tedavisi kesilmeden ölen hastalar için ölüm tarihine kadar geçen süre immünsüpresif kullanım süresi olarak kaydedildi.

Hastaların nakil sonrası 6. ay, 9. ay, 12. ay, 18. ay ve 24. ay kontrollerindeki beyaz küre, total nötrofil, total lenfosit, CD4 T lenfosit ve CD8 T lenfosit sayıları ve CD4/CD8 oranları kaydedildi. Hastaların hemogram testleri Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Laboratuvarında Sysmex XN-1000 cihazıyla; T lenfosit testleri ise AÜTF Çocuk İmmünoloji Laboratuvarında Beckman Coulter Navios EX Flow Gylometer cihazıyla gayeing strateji 45/SS yöntemiyle çalışıldı. Ex olan hastalarda exitus tarihine kadar geçen süredeki değerler, nakil sonrasında relaps ile giden hastalarda relaps tarihine kadar geçen süredeki değerler ve birden fazla nakil olan hastalarda sonraki nakil tarihine kadar geçen süre içerisindeki değerler kaydedildi.

5.3.3. Asiviral Profilaksi Kullanımı ve HZ İlişkili Veriler

Nakil sonrası ilk 1 ay süresince 1500 mg/m²/gün iv asiklovir alıyor olmak, ilk 1 aylık dönem sonrasında da 30 mg/kg/gün oral asiklovir alıyor olmak asiklovir profilaksisi kullanıyor olarak kabul edildi.

Hastaların transplant öncesi VZV serolojisi, suçiçeği enfeksiyonu geçirme ve suçiçeği aşısı olma durumları hasta dosyalarından ya da hastalarla yapılan telefon görüşmeleri ile belirlendi.

Herpes zoster ve suçiçeği tanısı: Hasta dosyaları incelenerek dosya notlarında HZ veya suçiçeği geçirmiş olduğu kayıtlı olan hastalar kaydedildi. Dosyasında HZ geçirme bilgisi olmayan hastalara telefonla ulaşılarak HZ veya suçiçeği geçirme durumları telefonla sorgulandı. Telefon ile sorgulanan hastalarda bulundukları bölgede doktor tarafından tanı konulup tedavi başlanma şartı arandı.

Hastalığın tutulum bölgeleri servikal, torokal, lumbal, sakral, oftalmik, trigeminal ve dissemine olarak gruplandırıldı. HZ nedeniyle menenjit, pnömoni, kranial sinir tutulumu, sekonder bakteriyel cilt enfeksiyonu veya postherpetik nevralji gelişmesi komplikasyon olarak değerlendirildi.

Hastaların nakil öncesi suçiçeği enfeksiyonu geçirme durumu ve suçiçeği aşısı olma durumu kaydedildi. Nakil öncesi dosyalarında VZV serolojisi olan hastaların sonucu pozitif veya negatif olarak kaydedildi. VZV serolojisi bakılmamış hastalar bilinmiyor olarak kaydedildi.

Hastalar, suçiçeği aşılmasının kişisel ve toplumsal bağışıklığa katkısını ve HZ gelişimine etkisini değerlendirebilmek amacıyla HKHT yapılma zamanlarına göre ülkemizde her doğan çocuğun rutin olarak 12. Ayda suçiçeği aşısı ile aşılanmaya başlandığı 2013 yılı önce ve sonrası olarak gruplandırıldı.

5.3.4. Son Durum ve İzlem Süresi

Hastaların HKHT sonrası sağ kalım durumları kaydedildi. Hastaların izlem süreleri exitus olan hastalar için exitus tarihine kadar geçen süre alınırken, hayatta olan hastalar için telefonla görüşülenlerde telefonla görüşme tarihi son izlem tarihi, telefon ile ulaşılamayan hastalarda hastaneye son başvuru tarihleri son izlem tarihi olarak kabul edildi. Ayrıca birden fazla HKHT uygulanan hastalarda ilk nakil ve sonraki nakil arasında geçen süre hastaların izlem süresi olarak alındı.

5.4. İstatistiksel Analiz

Sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde ortalama standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerleri; kesikli verilerde ise yüzde değerleri verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun incelenmesinde Kolmogorov Smirnov testinden yararlanıldı.

Sürekli verilerin iki grupta karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Nominal değişkenlerin grup karşılaştırmalarında (çapraz tablolarda) Ki-Kare ve Fisher's Exact test kullanıldı.

Post HKHT sonrası HZ gelişimine etki eden faktörler Multivariate Lojistik Regresyon ile incelendi.

Değerlendirmelerde IBM SPSS Statistics 20 programı kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık sınırı $p < 0,05$ kabul edildi.

5.5. Etik Kurul Onayı ve Çalışma Bütçesi

Çalışmamızın etik kurul onayı, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu'nun 13.07.2020 tarihli oturumunda İ6-389-20 karar numarası ile alınmış olup 23.10.2020 tarihli oturumunda İ9-581-20 karar numarası ile dahil etme ve hariç tutma ölçütlerinde değişiklik yapılmıştır.

Bu çalışmada herhangi bir kişi veya kuruluştan maddi destek alınmamıştır.



6. BULGULAR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik HKHT uygulamaları ilk kez Mayıs 1996 tarihinde, Çocuk Hematoloji Bölümü tarafından Fanconi Aplastik Anemisi tanılı bir hastaya yapılarak başlanmış ve sonraki iki HKHT uygulaması Talasemi Major tanılı aynı hastaya uygulanmıştır. Bu üç HKHT uygulaması AÜTF Erişkin Hastanesinde yapılmış olmasından ve hasta dosyalarındaki veri eksikliklerinden dolayı çalışmaya alınmamıştır.

Ocak 2020 tarihine kadar AÜTF Çocuk Hematoloji Bölümü tarafından Pediatrik HKHT Ünitesinde 283 nakil uygulanmış olup bunlardan üçü otolog nakil olması, üç hasta dosyasına ulaşılamaması ve dört hasta eksik HZ verileri nedeniyle çalışma dışı bırakılmış ve tez çalışmamıza toplamda 260 hastada 273 HKHT uygulaması dahil edilmiştir.

Çalışmamıza dahil edilen 273 HKHT uygulamasının %44'ü (n: 120) kız, %56'sı (n: 153) erkekti. Yaşları 0,47 ile 18,38 yıl arasında olup yaş ortalaması $9,97 \pm 4,97$ yıldır. Hastaların izlem süresi nakil sonrasında en az 18 gün en fazla 7579 gün (20,75 yıl) ortalama $250,12 \pm 1858,57$ gün idi (Tablo 6.1). Bir yıl altında izlem süresi olan hastalar, HKHT sonrasında ilk bir yılda kaybedilmiş olan hastalar (n: 28, %10,2) veya ilk HKHT sonrası 1 yıl geçmeden 2. HKHT'nu yapılan hastalardı (n: 4, %1,5). Geri kalan hastaların hepsinde izlem süresi ≥ 1 yıldır (n: 241, %88,3).

Tablo 6.1. Hastaların demografik özellikleri

	n=273 (%)	
Cinsiyet	Kız	120 (%44)
	Erkek	153 (%56)
Yaş (yıl)	Ortalama $\pm$ SS	$9,97 \pm 4,97$
	Ortanca (Min – Maks)	10,43 (0,47-18,38)
İzlem süresi (gün)	Ortalama $\pm$ SS	$250,12 \pm 1858,57$
	Ortanca (Min – Maks)	2325 (18-7579)

Hastaların %57,5'i nonmalign hastalık nedeniyle, %42,5'i malign hastalık nedeniyle HKHT olmuştu. Allojenik HKHT uygulanan hastalardaki en sık görülen tanılar sırasıyla talasemi major (n: 109, %39,9) ve akut lösemilerdi (n: 77, %28,5) (Tablo 6.2).

Tablo 6.2. Hastaların HKHT endikasyonları ve tanı tipi

HKHT endikasyonları ve tanı tipi (n=273)		
	n	%
Tanı tipi		
Nonmalign	157	57,5
Malign	116	42,5
Tanı		
Talasemi majör	109	39,9
Talesemi majör I-II	35	12,8
Talasemi majör III	74	27,1
Akut Lösemiler	77	28,2
Akut miyeloblastik lösemi (AML)	49	17,9
Akut lenfoblastik lösemi (ALL)	28	10,3
Fanconi aplastik anemisi	22	8,1
Miyelodisplastik sendrom	11	4,0
Akkiz aplastik Anemi	11	4,0
Kronik miyeloid lösemi	10	3,7
Orak hücreli anemi	9	3,3
Jüvenil miyelomonositik lösemi (JMML)	8	2,9
Hemofagositik lenfositosis	7	2,6
Diskerozis konjenita + Akut lenfoblastik lösemi	2	0,7
Mukopolisakkaridoz Tip 1 (Hurler Sendromu)	2	0,7
Diskerozis konjenita	1	0,4
Alfa mannozidoz	1	0,4
Akut miyeloblastik lösemi + Jüvenil Miyelomonositik lösemi	1	0,4
Kostmann sendromu	1	0,4
İnfanıl Osteopetrozis	1	0,4

Toplamda 80 hastada HKHT anında akut lösemi tanısı vardı. Bu hastaların 49'una AML, 28'ine ALL, 2'sine diskerozis konjenita + ALL ve 1'ine de AML + JMML tanısı ile HKHT uygulandı. Akut lösemi tanısı olan hastalar, birinci tam remisyon (TR1) ve daha ileri evre olarak sınıflandırıldı. Akut lösemi hastalarının %47,5'ini TR1, %45'ini TR2 olan hastalar oluştururken, TR3 ve refrakter/remisyonunda olmayan hastaların sıklığı %7,5 olarak bulundu (Tablo 6.3).

Tablo 6.3. Akut lösemilerde tanı evresi

Akut lösemilerde tanı evresi (n=80)		
	n	%
Tam remisyon 1 (TR1)	38	47,5
Tam remisyon 2 (TR2)	36	45,0
Tam remisyon 3 (TR3)	3	3,75
Refrakter / Remisyonunda değil	3	3,75

Ülkemizde suçüçeği aşılmasının başladığı 2013 yılına göre gruplandırıldığında HKHT uygulamalarının %56,8'i (n: 155) 2013 yılı öncesinde, %43,2'si (n: 118) 2013 yılı ve sonrasında yapılmıştı. Toplam 260 hastaya 273 HKHT'nun %94,5'i (n: 258) birinci nakil, %5,5'i (n: 15) ikinci nakildi. İki hastanın ilk nakilleri başka merkezlerde yapılmıştı (Tablo 6.4).

Tablo 6.4. Hastaların yıllara ve nakil sayısına göre dağılımı

Hastaların yıllara ve nakil sayısına göre dağılımı (n=273)		
	n	%
Nakil yılı		
2013 yılı öncesi	155	56,8
2013 yılı ve sonrası	118	43,2
Nakil sayısı		
Birinci nakil	258	94,5
İkinci nakil	15	5,5

Çalışmamıza dahil edilen 273 HKHT'un %75,8'i (n: 207) tam uyumlu kardeş vericiden, %11'i (n: 30) tam/iyi uyumlu kardeş dışı aile içi vericiden, %9,9 (n: 27) tam/iyi uyumlu akraba dışı vericiden yapıldı. Haplo uyum/uyumsuz vericilerden yapılan nakiller tüm hastaların %3,3'ünü (n: 9) oluşturdu (Tablo 6.5). Kök hücre kaynağı olarak %67,4 (n: 184) kemik iliği, %27,5 (n: 75) periferik kan, %1,8 (n: 5) kordon kanı kullanıldı (Tablo 6.5).

Tablo 6.5. Verici uyum durumu ve kök hücre kaynakları

Verici uyum durumu ve kök hücre kaynakları (n=273)		
	n	%
Verici uyum durumu		
Tam uyumlu kardeş verici	207	75,8
Tam/iyi uyumlu kardeş dışı aile içi verici	30	11
Tam/iyi uyumlu akraba dışı verici	27	9,9
Haplo uyum/uyumsuz (8/10 ve daha az uyum) verici	9	3,3
Kök hücre kaynağı		
Kemik iliği	184	67,4
Periferik kan	75	27,5
Kordon kanı	5	1,8
Kemik iliği + Periferik kan	7	2,6
Kemik iliği + Kordon kanı	2	0,7

Hastaların %88,3'üne (n: 241) kemik iliğini ablate edici (miyeloablatif) hazırlama rejimi uygulandı. Tüm hastaların %49,5'i (n: 135) ATG, %9,5'i TBI tedavisini hazırlama rejimleri içerisinde aldı (Tablo 6.6)

Tablo 6.6. Hastalara uygulanan hazırlama rejimi tedavileri

Hastalara uygulanan hazırlama rejimi tedavileri (n=273)		
	n	%
Miyeloablatif hazırlama rejimi uygulanması		
Var	241	88,3
Yok	32	11,7
ATG kullanım durumu		
Var	135	49,5
Yok	138	50,5
TBI kullanma durumu		
Var	26	9,5
Yok	247	90,5
Hazırlama rejimleri için kullanılan tedaviler		
Busulfan + Siklofosfamid	86	31,5
Pesaro Protokol 26* + ATG	76	27,9
Fludarabin + Siklofosfamid + ATG	19	7,0
Busulfan + Siklofosfamid + Melfalan	15	5,5
TBI + Etoposid	12	4,4
Siklofosfamid + ATG	10	3,7
Busulfan + Siklofosfamid + ATG	10	3,7
Busulfan + Siklofosfamid + Fludarabin	8	2,9
Busulfan + Fludarabin + ATG	7	2,6
Busulfan + Siklofosfamid + Etoposid	5	1,8
TBI + Etoposid + ATG	5	1,8
TBI + Etoposid + Siklofosfamid	3	1,1
Busulfan + Fludarabin	3	1,1
TBI + Siklofosfamid	2	0,7
TBI + Fludarabin + ATG	2	0,7
Busulfan + Fludarabin + Melfalan	2	0,7
Busulfan + Siklofosfamid + Melfalan + ATG	2	0,7
Busulfan + Siklofosfamid + Etoposid + ATG	2	0,7
TBI + Fludarabin + siklofosfamid + ATG	2	0,7
Busulfan + Fludarabin + TBI	1	0,4
Busulfan + Siklofosfamid + Alemtuzumab	1	0,4

Hastaların %64,5'i (n: 176) GVHH profilaksisi için CSA ve MTX birlikte kullanılırken, %28,2'si (n: 77) sadece CSA kullandı (Tablo 6.7).

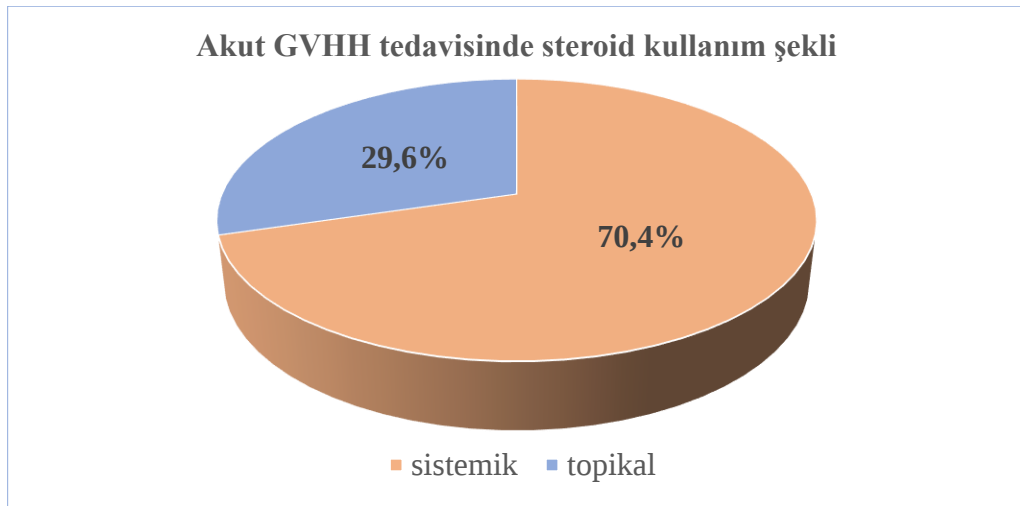
Tablo 6.7. Kullanılan GVHH profilaksileri

Kullanılan GVHH profilaksileri		
	n	%
GVHH profilaksisi		
CSA + MTX	176	64,5
CSA	77	28,2
CSA + MMF	14	5,1
CSA + Takrolimus	2	0,7
CSA + MTX + Takrolimus	2	0,7
CSA + MTX + MMF + Takrolimus	1	0,4
CSA + MPZ	1	0,4

Hastaların %26'sında (n: 71) akut GVHH gelişti. Bu hastaların %28,2'sinde (n: 20) evre I, %38'inde (n: 27) evre II, %25,4'ünde (n: 18) evre III ve %8,5'inde de (n: 6) evre IV akut GVHH gelişti (Tablo 6.8). Akut GVHH gelişen hastaların %70,4'üne (n: 50) sistemik steroid kullanılırken %29,6'sına (n: 21) topikal steroid tedavisi kullanılmıştır (Şekil 6.1).

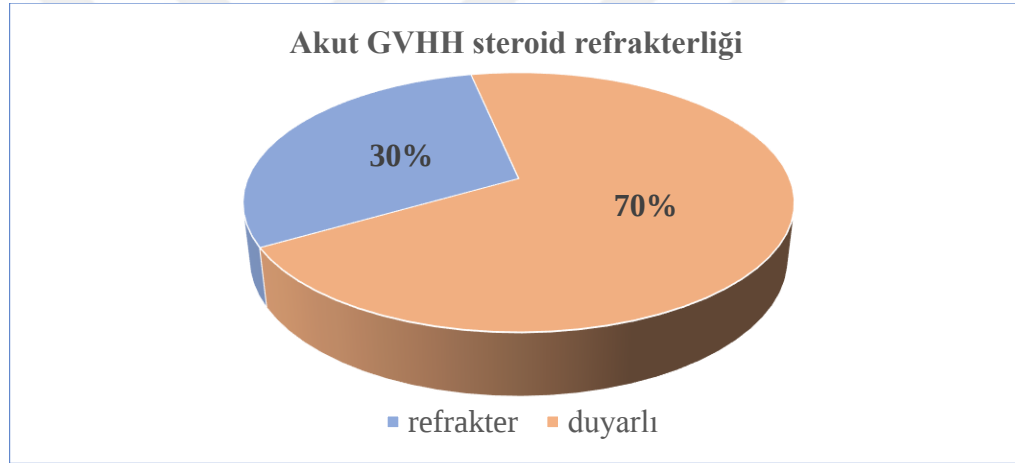
Tablo 6.8. Hastaların akut GVHH özellikleri

Hastaların Akut GVHH Özellikleri		
	n	%
Akut GVHH gelişimi (n=273)		
Var	71	26
Yok	202	74
Akut GVHH bölgesi (n=71)		
Cilt	36	50,7
GİS	18	25,4
Cilt + GİS	13	18,3
Oral	1	1,4
Cilt + Göz	1	1,4
Cilt + Karaciğer	1	1,4
Cilt + GİS + Karaciğer	1	1,4
Akut GVHH evresi (n=71)		
Evre I	20	28,2
Evre II	27	38,0
Evre III	18	25,4
Evre IV	6	8,5



Şekil 6.1. Akut GVHH tedavisinde steroid kullanım şekli

Akut GVHH gelişen hastaların %30'unda (n: 15) steroid refrakterliği mevcuttu (Şekil 6.2).



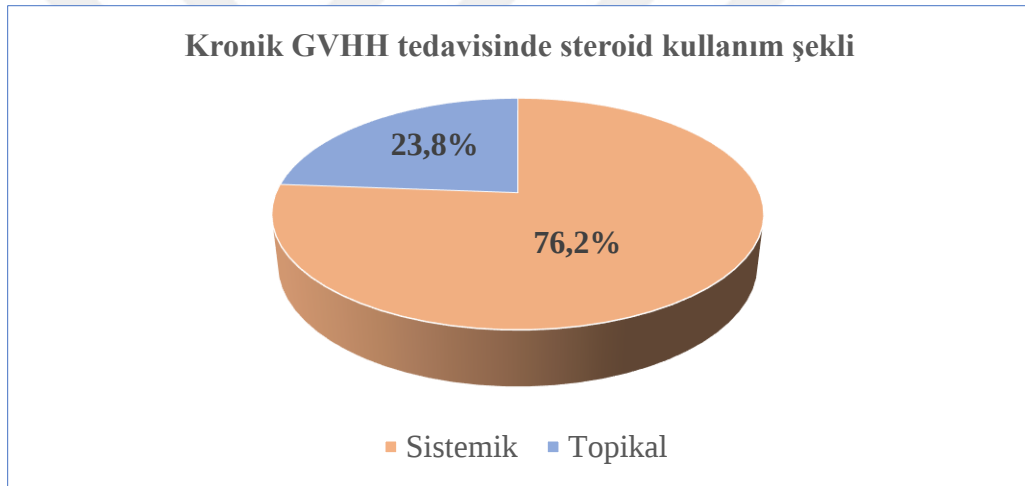
Şekil 6.2. Akut GVHH steroid refrakterliği

Kronik GVHH gelişen hastalar tüm hastaların %16,5'ini (n: 45) oluşturdu. Kronik GVHH evreleri hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırıldı. Hastaların %20'sinde (n: 9) hafif kronik GVHH, %48,9'unda (n: 22) orta kronik GVHH ve %31,1'inde (n: 14) ağır kronik GVHH gelişti (Tablo 6.9).

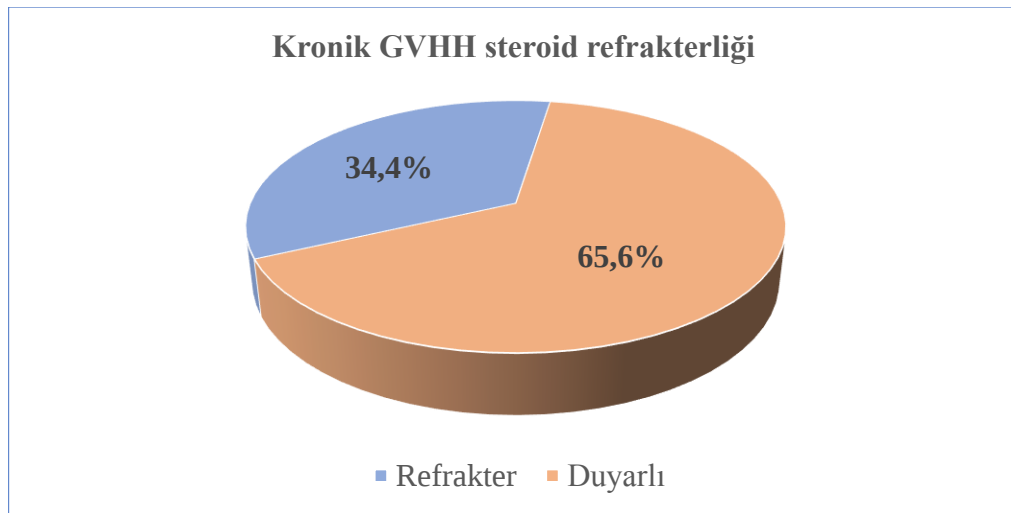
Tablo 6.9. Hastaların kronik GVHH özellikleri

Hastaların Kronik GVHH Özellikleri		
	n	%
Kronik GVHH gelişimi (n=273)		
Var	45	16,5
Yok	228	83,5
Kronik GVHH evresi (n=45)		
Hafif	9	20,0
Orta	22	48,9
Ağır	14	31,1

Kronik GVHH gelişen hastaların üçünde tedavi ihtiyacı olmadı. Tedavi alan hastaların %76,2'si (n: 32) sistemik steroid kullanırken bu hastaların da %34,4'ünde (n: 11) steroid refrakter kronik GVHH geliştiği için farklı immünsüprese ilaç kullanım ihtiyaçları oldu (Şekil 6.3 ve Şekil 6.4).



Şekil 6.3. Kronik GVHH tedavisinde steroid kullanım şekli



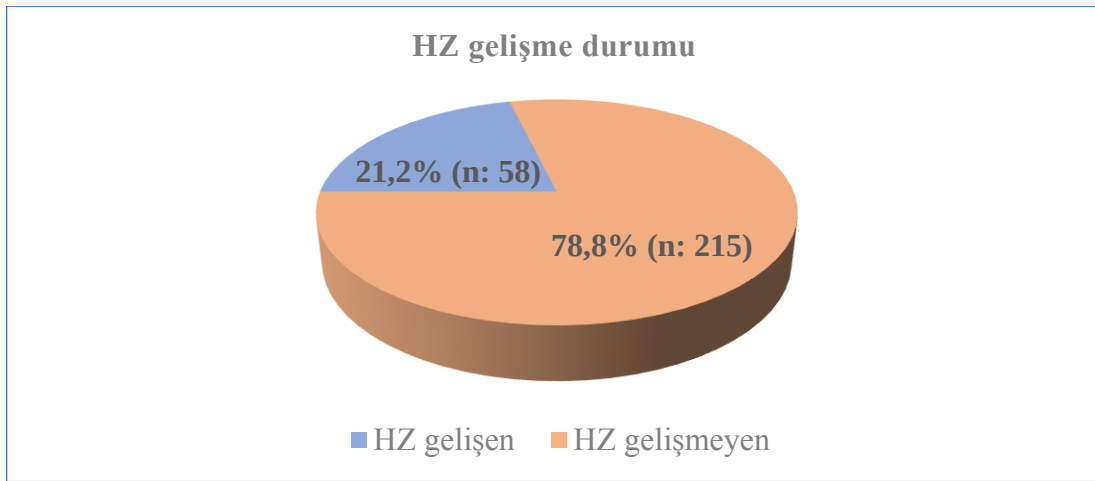
Şekil 6.4. Kronik GVHH steroid refrakterliği

Çalışmamıza dahil edilen hastaların HKHT sonrası 6. ay, 9. ay, 12. ay, 18. ay ve 24. ay kontrollerinde bakılan lökosit, lenfosit, nötrofil, CD4 T lenfosit, CD8 T lenfosit sayılarının ve CD4/CD8 T lenfosit oranlarının ortalamaları ve ortancaları kaydedildi (Tablo 6.10).

Tablo 6.10. Hastaların HKHT Sonrası 6. ay, 9. ay, 12. ay, 18. ay ve 24. ay tetkikleri

	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca (Min – Maks)
Lökosit sayısı		
6. ay (n=246)	6187,11 $\pm$ 3544,98	5200 (1300-34920)
9. ay (n=237)	7471,81 $\pm$ 3394,59	6950 (2600-30900)
12. ay (n=229)	8120,92 $\pm$ 3219,14	7400 (2760-21300)
18. ay (n=214)	7956,17 $\pm$ 3088,76	7180 (3300-22200)
24. ay (n=200)	7700,05 $\pm$ 2951,48	7040 (1600-27600)
Lenfosit sayısı		
6. ay (n=246)	2280,93 $\pm$ 1646,36	1840 (300-14180)
9. ay (n=237)	2838,89 $\pm$ 1544,38	2470 (280-12970)
12. ay (n=229)	319983 $\pm$ 1576,81	2860 (500-10510)
18. ay (n=214)	3165,61 $\pm$ 1627,57	2900 (510-11540)
24. ay (n=200)	3032,00 $\pm$ 1613,22	2700 (550-11500)
Nötrofil sayısı		
6. ay (n=246)	3089,27 $\pm$ 2420,09	2495 (400-29410)
9. ay (n=237)	3643,80 $\pm$ 2018,70	3000 (700-13500)
12. ay (n=229)	3889,04 $\pm$ 2078,05	3430 (700-14400)
18. ay (n=214)	3792,76 $\pm$ 1998,09	3275 (800-10600)
24. ay (n=200)	3702,70 $\pm$ 1836,59	3325 (640-16560)
CD4 T lenfosit sayısı		
6. ay (n=246)	416,27 $\pm$ 311,53	357 (16-2832)
9. ay (n=233)	612,61 $\pm$ 356,18	545.1 (14-2335)
12. ay (n=225)	792,43 $\pm$ 416,96	734.7 (115-2720)
18. ay (n=210)	869,03 $\pm$ 438,41	780.5 (133-2854)
24. ay (n=196)	884,13 $\pm$ 437,37	811 (79-3128)
CD8 T lenfosit sayısı		
6. ay (n=246)	988,45 $\pm$ 794,88	796 (64-6381)
9. ay (n=233)	1159,49 $\pm$ 766,54	945.5 (129-4200)
12. ay (n=225)	1204,23 $\pm$ 723,53	1026 (99-5050)
18. ay (n=210)	1094,13 $\pm$ 691,35	936.6 (235-4560)
24. ay (n=196)	1003,33 $\pm$ 630,21	818.3 (140-4235)
CD4 / CD8 T lenfosit oranı		
6. ay (n=246)	0,51 $\pm$ 0,29	0.42 (0.07-1.33)
9. ay (n=233)	0,63 $\pm$ 0,37	0.57 (0.05-2.80)
12. ay (n=225)	0,78 $\pm$ 0,43	0.68 (0.17-2.85)
18. ay (n=210)	0,89 $\pm$ 0,37	0.86 (0.20-2.25)
24. ay (n=196)	0,99 $\pm$ 0,39	0.93 (0.18-2.41)

Çalışmaya dahil edilen hastaların %21,2'sinde (n: 58) HKHT sonrası HZ gelişti (Şekil 6.5).



Şekil 6.5. HZ gelişme durumu

Hastalarda HKHT sonrası en erken 55. günde, en geç 3433. günde, ortancası 345. günde HZ gelişti. Hastaların HZ geçirdikleri dönemde minimum yaşı 3,03 maksimum yaşı 27 olup ortalama yaşları $13,25 \pm 5,13$ idi. HZ nedeniyle hastanede kalış süresi en uzun 20 gün, ortalama $8,10 \pm 3,53$ gün idi (Tablo 6.11).

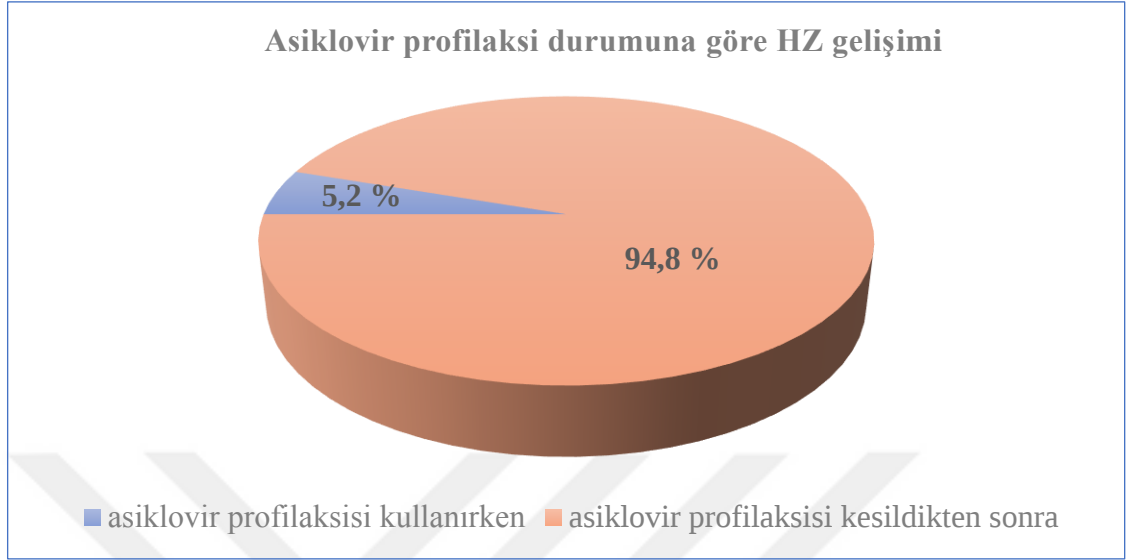
İki hastada HZ tedavisi sonrası 1 hafta içerisinde tekrar HZ enfeksiyonuna ait döküntüler geliştiği için toplam tedavi süreleri 20 güne tamamlandı. Her iki hasta da HZ enfeksiyonu geçirdikleri sırada kronik GVHH nedeniyle çoklu immünsüpresif tedavi alma öyküsü bulunuyordu.

Tablo 6.11. HKHT sonrası HZ gelişme süresi, HZ geçirilen dönemdeki hastaların yaşları ve hastanede yatış süreleri

	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca (min – maks)
HKHT sonrası HZ gelişme süresi (gün) (n=58)	554,81 $\pm$ 612,22	345 (55-3433)
HZ gelişme dönemindeki yaş (yıl) (n=58)	13,25 $\pm$ 5,13	13,81 (3,03-27)
HZ nedeniyle hastanede kalış süresi (gün) (n=58)	8,10 $\pm$ 3,53	8 (2-20)

Hastaların tamamı HKHT sonrası asiklovir profilaksisi kullandı. Asiklovir profilaksi süresi en kısa 11 gün (ex olduğu için) en uzun 1408 gündü (akut ve kronik GVHH geliştiği için) ortancası 184 gündü (Tablo 6.12). Hastaların %5,2'sinde (n: 3) asiklovir profilaksisi kullanırken, %94,8'i (n: 55) asiklovir profilaksisi kesildikten sonra HZ gelişti (Şekil 6.6). Asiklovir profilaksisi kesildikten sonra en kısa 20 gün sonra, en uzun 3239. gün (8,9 yıl) sonra ortanca 158. gün sonra HZ gelişti. (Tablo 6.12).

Asiklovir profilaksisi genel olarak immünsüpresif tedavi ile birlikte kesilmiş ve ortalama 184 gün (11 – 1408) verilmişti. %20,1 (n: 55) hastada asiklovir profilaksisi immünsüpresif tedavi kesiminden önce sonlandırılmıştı.



Şekil 6.6. Asiklovir profilaksi durumuna göre HZ gelişimi

Tablo 6.12. Hastaların asiklovir profilaksisi kullanım süreleri ve asiklovir kesimi sonrası HZ gelişme süresi

	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca (min – maks)
Asiklovir profilaksi kullanım süresi (gün) (n=273)	188,01 $\pm$ 109,28	184 (11-1408)
Asiklovir kesimi sonrası HZ gelişme süresi (gün) (n=55)	407,71 $\pm$ 613,60	158 (20 - 3239)

Çalışmamıza dahil edilen hastaların nakil öncesinde %5,1’inde (n: 14) VZV serolojisi biliniyordu. Bunların %71,4’ünde (n: 10) VZV serolojisi pozitif, %28,6’sında (n: 4) negatifti. Hastaların %94,9’unda nakil öncesi VZV serolojisi bilinmiyordu (Tablo 6.13).

Çalışmamıza dahil edilen hastaların %12,1’i (n: 33) HKHT öncesi suçiçeği aşısı ile aşılanmışken, %39,6’sı (n: 108) HKHT öncesinde suçiçeği enfeksiyonu geçirmişti. HKHT sonrası suçiçeği geçiren hastalar ise tüm hastaların %1,5’ini (n: 4) oluşturuyordu. Bu hastaların hiçbiri sonrasında izlemleri süresince HZ geçirmedi (Tablo 6.13).

Tablo 6.13. Hastaların HKHT öncesi suçiçeği aşısı ve enfeksiyon durumu

Hastaların HKHT Öncesi Suçiçeği Aşısı ve Enfeksiyon Durumu		
	n	%
HKHT öncesi alıcının VZV serolojisi		
Pozitif	10	3,7
Negatif	4	1,2
Bilinmiyor	259	94,9
HKHT öncesi suçiçeği enfeksiyonu		
Evet	108	39,6
Hayır	148	54,2
Bilinmiyor	17	6,2
HKHT öncesi suçiçeği aşısı		
Var	33	12,1
Yok	240	87,9
HKHT sonrası suçiçeği enfeksiyonu		
Var	4	1,5
Yok	269	98,5

Herpes zoster geçiren hastaların (n: 58) nakil öncesi %96,6'inde VZV serolojisi bilinmezken, sadece %3,4'ünün (n: 2) VZV serolojisi biliniyordu. Bu iki hastanın da VZV serolojisi pozitif. VZV serolojisi negatif olup HZ gelişen hasta yoktu. HZ gelişen hastaların %86,2'sinde (n: 50) nakil öncesinde suçiçeği enfeksiyonu geçirme öyküsü varken, %12,1'inde (n: 7) nakil öncesi suçiçeği enfeksiyonu yoktu. Bir hastanın da nakil öncesi suçiçeği enfeksiyonu bilinmiyordu. HZ gelişen hastaların sadece %3,4'ünde (n: 2) nakil öncesi suçiçeği aşısı yapılmışken, %96,6'sında nakil öncesinde suçiçeği aşısı yapılmamıştı (Tablo 6.14)

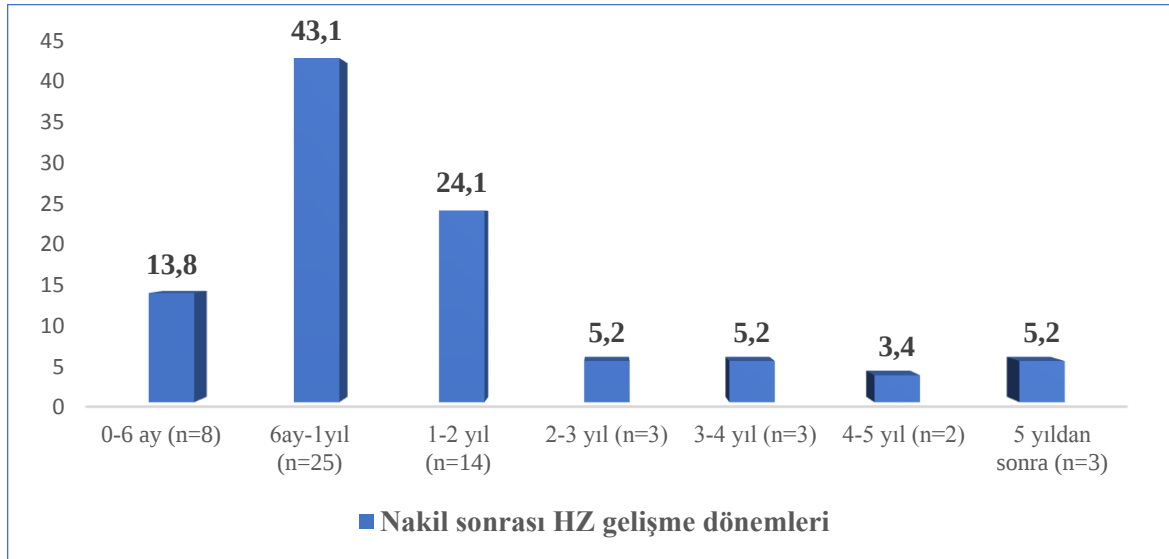
Tablo 6.14. HZ gelişen hastaların HKHT öncesi suçiçeği aşısı ve enfeksiyon durumu

HZ gelişen hastaların HKHT öncesi suçiçeği aşısı ve enfeksiyon durumu (n=58)		
	n	%
HZ gelişen hastalarda HKHT öncesi VZV serolojisi		
Pozitif	2	3,4
Negatif	0	0
Bilinmiyor	56	96,6
HZ gelişen hastalarda HKHT öncesi suçiçeği enfeksiyonu		
Evet	50	86,2
Hayır	7	12,1
Bilinmiyor	1	1,7
HKHT öncesi suçiçeği aşısı		
Var	2	3,4
Yok	56	96,6

Nakil sonrası HZ geçiren hastaların sadece %5,2'si (n: 3) asiklovir profilaksisi kullanırken HZ geçirirken, %94,8'i (n: 55) asiklovir profilaksisi kullanmadıkları dönemde HZ geçirdi. Asiklovir profilaksisi kullanırken HZ geçiren hastaların nakil sonrası HZ gelişme

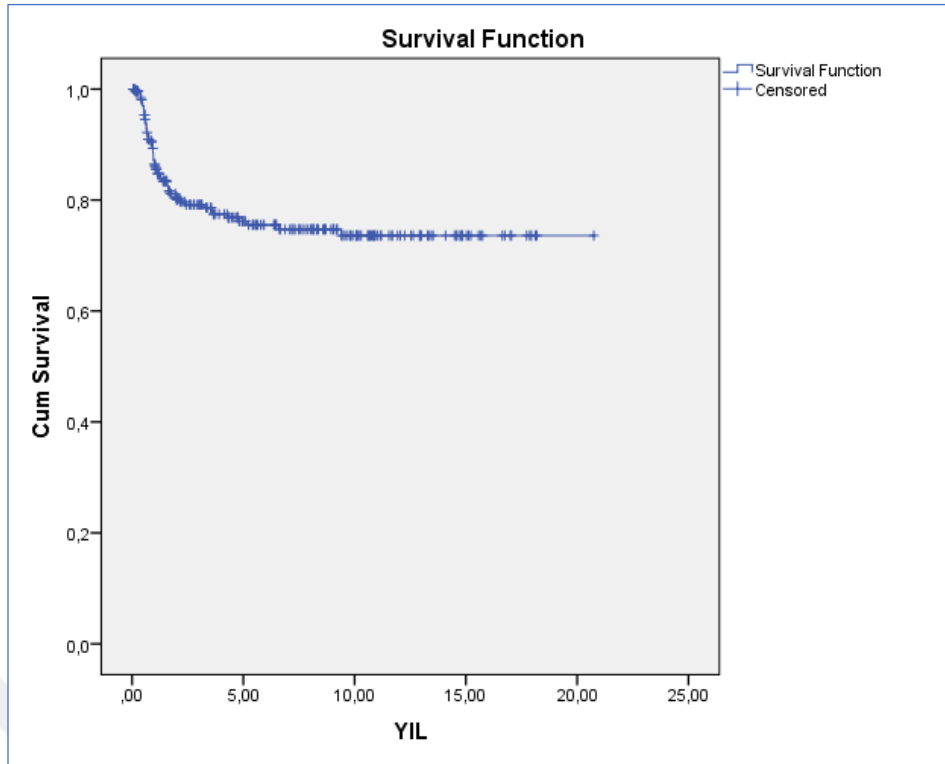
süreleri sırasıyla 55. gün, 135. gün ve 145. gündü. Bu hastalardan sadece birinde ek immünsüpresif tedavi ihtiyacı olmayan evre I akut GVHH gelişmişti diğer hastalarda GVHH gelişmemişti. Hastalardan sadece birinde nakil öncesi VZV serolojisi pozitif, diğer iki hastanın VZV serolojisi bilinmiyordu. Üç hastanın hepsinde de nakil öncesi geçirilmiş suçiçeği öyküsü bulunuyordu. Hastalardan birinde HZ komplikasyonu olarak kranial sinir tutulumu, birinde sekonder bakteriyel cilt enfeksiyonu gelişirken, bir hastada da komplikasyon gelişmedi. Bir hastaya ayaktan oral asiklovir tedavisi verilirken diğer iki hastaya 8'er gün hastanede yatırılarak iv asiklovir tedavisi verildi.

Nakil sonrası en fazla HZ geçirilen dönem %43,1 ile (n: 25) HKHT sonrası 6 ay – 1 yıl arasında iken bunu %24,1 ile (n: 14) 1 yıl - 2 yıl arası ve %13,8 ile (n: 8) ilk 6 aylık dönem izledi (Şekil 6.7).



Şekil 6.7. Nakil sonrası HZ gelişiminin HKHT sonrası yıllara göre dağılımı

Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak hastaların HZ enfeksiyonsuz yaşam eğrisi oluşturuldu (Şekil 6.8). HKHT uygulanan hastaların %78,8'inde izlemleri boyunca HZ gelişmedi.



Şekil 6.8. HKHT uygulanan hastaların HZ enfeksiyonsuz yaşam eğrisi

Hematopoetik kök hücre transplantasyonu sonrası HZ geçiren hastalarla ile geçirmeyen hastaların HKHT olma yaşları arasında anlamlı düzeyde fark saptandı ($p=0,002$). HZ geçiren hastaların HKHT yapılma yaşlarının ortalaması $11,73 \pm 4,53$ iken, HZ geçirmeyen hastaların HKHT yapılma yaş ortalaması $9,49 \pm 4,98$ idi. HZ geçiren hastaların yaş ortalaması HZ geçirmeyen hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksekti (Tablo 6.15).

Tablo 6.15. HZ gelişen ve gelişmeyen hastaların yaşlarının karşılaştırılması

	HZ Gelişen (n=58) Ortalama $\pm$ SS Ortanca (min-maks)	HZ Gelişmeyen (n=215) Ortalama $\pm$ SS Ortanca (min-maks)	p
HKHT hasta yaşı (yıl)	$11,73 \pm 4,53$ 12,22 (2-18,07)	$9,49 \pm 4,98$ 9,32 (0,47-18,38)	0,002

Nakil sonrası HZ geçiren hastalar ile geçirmeyen hastaların cinsiyet dağılımları arasında fark saptandı ($p=0,025$). Kız hastaların %27,5'inde HZ gelişmesine karşın erkek hastaların %16,3'ünde HZ gelişti. HZ geçiren hastalarda kız cinsiyet oranı anlamlı düzeyde fazlaydı (Tablo 6.16).

Nakil sonrası HZ geçiren hastalarla geçirmeyen hastaların tanısının nonmalign veya malign olması arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,623$). Hastalar akut lösemi tanılarına göre ayrıca alt grup olarak incelendi. HZ geçiren hastalarla geçirmeyen hastaların akut lösemi tanılarının olması arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,746$) (Tablo 6.16).

Tablo 6.16. HZ gelişen ve gelişmeyen hastaların cinsiyet ve tanı dağılımlarının karşılaştırılması

	HZ Gelişen (n=58)		HZ Gelişmeyen (n=215)		p
	n	%	n	%	
Cinsiyet					
Kız	33	27,5	87	72,5	0,025
Erkek	25	16,3	128	83,7	
Nonmalign / Malign durumu					
Nonmalign	35	22,3	122	77,7	0,623
Malign	23	19,8	93	80,2	
Akut lösemi / Diğer hastalıklar					
Akut lösemi	16	27,6	64	29,8	0,746
Diğer hastalıklar	42	72,4	151	70,2	

Nakil sonrası HZ geçiren ve geçirmeyen hastaların nakil tarihlerinin 2013 yılı öncesi ve sonrasında olması arasında da anlamlı fark bulunmadı ($p=0,224$). HZ geçiren hastalar ile geçirmeyen hastaların HKHT uygulanma sayıları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,206$) (Tablo 6.17).

Haplo uyum/uyumsuz vericiden nakil yapılan hastalar içerisinde izlemleri boyunca hiç HZ gelişmediği için hastaların verici uyum durumları ile ilgili istatistiksel anlamlılık gösterilemedi (Tablo 6.17).

Tablo 6.17. HZ gelişen ve gelişmeyen hastaların nakil yılı, nakil sayısı, verici uyum durumu karşılaştırılması

	HZ Gelişen (n=58)		HZ Gelişmeyen (n=215)		p
	n	%	n	%	
Nakil yılı					
2012 ve öncesi	37	63,8	118	54,9	0,224
2013 ve sonrası	21	36,2	97	45,1	
Nakil sayısı					
Birinci nakil	57	98,3	201	93,5	0,206
İkinci nakil	1	1,7	14	6,5	
Verici uyum durumu					
Tam uyumlu kardeş verici	49	84,5	158	73,5	—
Tam/iyi uyumlu kardeş dışı aile içi verici	6	10,3	24	11,2	
Tam/iyi uyumlu akraba dışı verici	3	5,2	24	11,2	
Haplo uyum/uyumsuz (8/10 ve daha az uyum) verici	0	0	9	4,1	

Nakil sonrası HZ geçiren ve geçirmeyen hastaların miyeloablatif hazırlama rejimi kullanım durumu, ATG tedavisi alma durumu ve TBI yapılma durumları arasında fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 6.18).

Tablo 6.18. HZ gelişen ve gelişmeyen hastaların miyeloablatif hazırlama rejimi, ATG ve TBI tedavi durumlarına göre karşılaştırılması

	HZ Gelişen (n=58)		HZ Gelişmeyen (n=215)		p
	n	%	n	%	
Miyeloablatif hazırlama rejimi					
Var	48	82,8	193	89,9	0,141
Yok	10	17,2	22	10,2	
ATG kullanım durumu					
Var	30	51,7	105	48,8	0,696
Yok	28	48,3	110	51,2	
TBI kullanma durumu					
Var	6	10,3	20	9,3	0,810
Yok	52	89,7	195	90,7	

Herpes zoster geçiren ve geçirmeyen hastaların (İntravenöz immünglobulin (IVIG) ve asiklovir profilaksisi kullanım süreleri arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). HZ geçiren ve geçirmeyen hastalar arasında toplam immünsüpresif tedavi süreleri arasında anlamlı fark saptandı ($p=0,039$). HZ gelişen hastaların total immünsüpresif tedavisi süresi ortalama $280,67 \pm 383,38$ gün iken, HZ geçirmeyen hastaların total immünsüpresif tedavi süresi ortalama $241,69 \pm 288,08$ gün idi. HZ geçiren hastalarda immünsüpresif tedavi süresi geçirmeyenlere göre anlamlı olarak uzun bulundu (Tablo 6.19).

Tablo 6.19. HZ gelişen ve gelişmeyen hastaların toplam immünsüpresif tedavi süresi, asiklovir profilaksi süresi ve IVIG sürelerinin karşılaştırılması

	HZ Gelişen (n=58) Ortalama $\pm$ SS Ortanca (min-maks)	HZ Gelişmeyen (n=215) Ortalama $\pm$ SS Ortanca (min-maks)	p
Toplam immünsüpresif tedavi süresi (gün)	$280,67 \pm 383,38$ 188 (82-2957)	$241,69 \pm 288,08$ 183 (19-2342)	0,039
Asiklovir profilaksi kullanım süresi (gün)	$172,59 \pm 53,78$ 186 (38-317)	$192,18 \pm 119,69$ 183 (11-1408)	0,972
IVIG kullanım süresi (gün)	$291,62 \pm 954,23$ 154 (95-7415)	$189,19 \pm 319,59$ 152 (13-3841)	0,147

Nakil sonrası HZ geçiren hastalarla geçirmeyen hastaların akut GVHH varlığı ve steroid refrakterliği arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Aynı şekilde kronik GVHH varlığı ve steroid refrakterliği arasında iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 6.20).

Tablo 6.20. HZ gelişen ve gelişmeyen hastaların akut ve kronik GVHH karşılaştırılması

	HZ Gelişen (n=58)		HZ Gelişmeyen (n=215)		P
	n	%	n	%	
Akut GVHH varlığı					
Var	17	29,3	54	25,1	0,518
Yok	41	70,7	161	74,9	
Akut GVHH steroid refrakterliği					
Refrakter	2	16,7	13	34,2	0,304
Duyarlı	12	83,3	25	65,8	
Kronik GVHH varlığı					
Var	11	19,0	34	15,8	0,566
Yok	47	81,0	181	84,2	
Kronik GVHH steroid refrakterliği					
Refrakter	3	33,3	8	34,8	1,00
Duyarlı	6	66,7	15	65,2	

Nakil sonrası HZ geçiren hastalar ile geçirmeyen hastaların 6. ay, 9. ay, 12. ay, 18. ay ve 24. aylardaki lökosit sayıları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 6.21).

Nakil sonrası HZ geçiren hastalar ile geçirmeyen hastaların 9. ay ve 12. ay lenfosit sayıları arasında anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). HZ geçiren hastaların 9. aydaki lenfosit sayısı ortalanca 2200/ μ l (280/ μ l - 8810/ μ l), HZ geçirmeyen hastalarda ortalanca 2545/ μ l (1000/ μ l -12970/ μ l) idi. HZ geçiren hastaların 12. aydaki lenfosit sayısı ortalanca 2475/ μ l (500/ μ l -10510/ μ l), HZ geçirmeyen hastalarda ortalanca 3080/ μ l (520/ μ l -10100/ μ l) idi. HZ geçiren hastaların 9. ay ve 12. ay lenfosit sayıları geçirmeyen hastalara göre anlamlı olarak düşük idi. Ancak HZ geçiren hastalarla geçirmeyen hastaların 6. ay, 18. ay ve 24. aylardaki lenfosit sayıları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 6.21).

Nakil sonrası HZ geçiren hastalar ile geçirmeyen hastaların 6. ay, 9. ay, 12. ay, 18. ay ve 24. aylardaki nötrofil sayıları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 6.21).

Tablo 6.21. HZ gelişen ve gelişmeyen hastaların 6. ay, 9. ay, 12. ay, 18. ay ve 24. aylardaki lökosit, lenfosit ve nötrofil sayılarının karşılaştırılması

	HZ Gelişen (n=58) Ortalama $\pm$ SS Ortanca (Min-Maks) (/ μ l)	HZ Gelişmeyen (n=215) Ortalama $\pm$ SS Ortanca (Min-Maks) (/ μ l)	p
Lökosit sayısı			
6. ay	5885,00 $\pm$ 2653,51 5000 (2040-15600)	6280,32 $\pm$ 3779,01 5250 (1300-34920)	0,589
9. ay	7304,02 $\pm$ 3179,66 7100 (2600-14600)	7524,00 $\pm$ 3466,74 6925 (3300-30900)	0,623
12. ay	7670,00 $\pm$ 2669,62 7500 (2760-15930)	8260,06 $\pm$ 3365,34 7370 (3400-21300)	0,544
18. ay	7680,38 $\pm$ 2875,65 7100 (3300-17900)	8046,96 $\pm$ 3159,06 7200 (3400-22200)	0,645
24. ay	7451,35 $\pm$ 1955,61 6900 (3580-11500)	7787,43 $\pm$ 3230,54 7185 (1600-27600)	0,879
Lenfosit sayısı			
6.ay	2085,52 $\pm$ 1310,92 1735 (300-6300)	2341,21 $\pm$ 1735,47 1900 (500-14180)	0,271
9.ay	2580,00 $\pm$ 1528,80 2200 (280-8810)	2920,87 $\pm$ 1544,45 2545 (1000-12970)	0,040
12.ay	2840,19 $\pm$ 1706,25 2475 (500-10510)	3310,80 $\pm$ 1522,72 3080 (520-10100)	0,010
18.ay	2932,26 $\pm$ 1501,27 2400 (1000-9340)	3242,42 $\pm$ 1664,33 2900 (510-11540)	0,214
24.ay	2862,12 $\pm$ 1137,02 2700 (800-5980)	3091,69 $\pm$ 1749,50 2750 (550-11500)	0,680
Nötrofil sayısı			
6.ay	3044,14 $\pm$ 1702,18 2570 (600-9300)	3103,19 $\pm$ 2605,65 2490 (400-29410)	0,650
9.ay	3767,54 $\pm$ 1800,59 3560 (900-8420)	3604,61 $\pm$ 2086,17 3000 (700-13500)	0,231
12.ay	3904,44 $\pm$ 1782,61 3600 (890-9280)	3884,29 $\pm$ 2165,74 3300 (700-14400)	0,366
18.ay	3858,11 $\pm$ 1733,13 3600 (1130-9700)	3771,24 $\pm$ 2082,48 3100 (800-10600)	0,262
24.ay	3660,19 $\pm$ 1399,09 3545 (1060-8400)	3717,64 $\pm$ 1971,36 3200 (640-16560)	0,470

Nakil sonrası HZ geçiren hastalar ile geçirmeyen hastaların 9. ay ve 12. ay CD4 T lenfosit sayıları arasında anlamlı fark saptandı ($p < 0,05$ ve $p < 0,01$). HZ geçiren hastaların 9. aydaki CD4 T lenfosit sayısı ortalama 467,5/ μ l'e (14/ μ l -1410/ μ l) karşın HZ geçirmeyen hastalarda ortalama 561,7/ μ l (110/ μ l -2335/ μ l) idi. HZ geçiren hastaların 12. aydaki CD4 T lenfosit sayısı ortalama

580/ μ l'e (115/ μ l -2207/ μ l) karşın HZ geçirmeyen hastalarda ortalca 760,2/ μ l (182/ μ l -2720/ μ l) idi. HZ geçiren hastaların 9. ay ve 12. ay CD4 T lenfosit sayıları geçirmeyen hastalara göre anlamlı düzeyde düşük idi. HZ geçiren hastalarla geçirmeyen hastaların 6. ay, 18. ay ve 24. aylardaki CD4 T lenfosit sayıları arasında ise anlamlı fark bulunmasına ($p>0,05$) karşın 18. aydaki CD4 T lenfosit sayıları arasında p değeri 0,051 ile anlamlılık sınırına çok yakın idi (Tablo 6.22).

Nakil sonrası HZ geçiren hastalar ile geçirmeyen hastaların 6. ay, 9. ay, 12. ay, 18. ay ve 24. aylardaki CD8 T lenfosit sayıları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 6.22).

Nakil sonrası HZ geçiren hastalar ile geçirmeyen hastaların 9. ay ve 12. ay CD4/CD8 T lenfosit oranları arasında anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). HZ geçiren hastaların 9. aydaki CD4/CD8 T lenfosit sayılarının oranı ortalca 0,45'e (0,10-2,80) karşın HZ geçirmeyen hastalarda ortalca 0,59 (0,05-1,90) idi. HZ geçiren hastaların 12. aydaki CD4/CD8 T lenfosit sayılarının oranı ortalca 0,64'e (0,21-2,11) karşın HZ geçirmeyen hastalarda ortalca 0,71 (0,17-2,85) idi. HZ geçiren hastaların 9. ay ve 12. ay CD4/CD8 T lenfosit oranları geçirmeyen hastalara göre anlamlı düzeyde düşük idi. HZ geçiren hastalarla geçirmeyen hastaların 6. ay, 18. ay ve 24. aylardaki CD4/CD8 T lenfosit oranları arasında ise anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 6.22).

Tablo 6.22. HZ gelişen ve gelişmeyen hastaların 6. ay, 9. ay, 12. ay, 18. ay ve 24. aylardaki CD4, CD8 T lenfosit sayıları ve CD4/CD8 T lenfosit oranlarının karşılaştırılması

	HZ Gelişen (n=58) Ortalama $\pm$ SS Ortanca (Min-Maks) (/ μ l)	HZ Gelişmeyen (n=215) Ortalama $\pm$ SS Ortanca (Min-Maks) (/ μ l)	p
CD4 T lenfosit sayısı			
6.ay	362,86 $\pm$ 241,29 307,90 (16-1197)	432,75 $\pm$ 329,01 360,2 (55-2832)	0,095
9.ay	530,27 $\pm$ 316,59 467,50 (14-1410)	639,28 $\pm$ 364,95 561,70 (110-2335)	0,015
12.ay	667,83 $\pm$ 398,52 580 (115-2207)	831,78 $\pm$ 416,02 760,20 (182-2720)	0,001
18.ay	769,86 $\pm$ 371,80 660,3 (315-2428)	902,51 $\pm$ 454,92 803 (133-2854)	0,051
24.ay	841,89 $\pm$ 354,40 777,20 (232-2213)	899,39 $\pm$ 463,87 816 (79-3128)	0,594
CD8 T lenfosit sayısı			
6.ay	947,28 $\pm$ 663,75 838,5 (64-3276)	1001,16 $\pm$ 832,37 789,1 (112-6381)	0,932
9.ay	1100,11 $\pm$ 773,53 868 (129-3965)	1178,72 $\pm$ 765,49 973,5 (206-4200)	0,308
12.ay	1128,27 $\pm$ 697,20 1031,7 (238-3468)	1228,22 $\pm$ 732,00 1005 (99-5050)	0,283
18.ay	1027,52 $\pm$ 624,93 940,80 (262-3736)	1116,62 $\pm$ 712,85 936 (235-4560)	0,501
24.ay	951,76 $\pm$ 467,80 862,8 (288-2332)	1021,95 $\pm$ 679,87 811 (140-4235)	0,986
CD4/CD8 T lenfosit oranı			
6.ay	0,46 $\pm$ 0,29 0,35 (0,07-1,29)	0,52 $\pm$ 0,29 0,45 (0,10-1,33)	0,075
9.ay	0,56 $\pm$ 0,38 0,45 (0,10-2,80)	0,65 $\pm$ 0,37 0,59 (0,05-1,90)	0,048
12.ay	0,67 $\pm$ 0,35 0,64 (0,21-2,11)	0,81 $\pm$ 0,45 0,71 (0,17-2,85)	0,026
18.ay	0,83 $\pm$ 0,32 0,80 (0,34-1,84)	0,92 $\pm$ 0,39 0,89 (0,20-2,25)	0,115
24.ay	0,97 $\pm$ 0,36 0,88 (0,48-2,26)	1,00 $\pm$ 0,41 0,96 (0,18-2,41)	0,540

Hastaların HKHT'nun 6. ayından sonra profilaksi dışında ve HZ nedenli olmayan antiviral tedavi kullanım durumu HZ geçiren ve geçirmeyen hastalar arasında anlamlı bir farklılık oluşturmadı (p=0,764) (Tablo 6.23).

Nakil sonrası HZ geçiren ve geçirmeyen hastaların öncesinde suçiçeği geçirme öyküsü oranları arasında anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). HZ geçiren hastaların %86,2'sinde HKHT öncesi suçiçeği geçirme öyküsü bulunmasına karşın HZ geçirmeyen hastaların %29,1'inde HKHT öncesi suçiçeği geçirme öyküsü vardı. HZ geçiren hastalarda nakil öncesi suçiçeği geçirme öyküsü anlamlı düzeyde fazla idi (Tablo 6.23).

Nakil sonrası HZ geçiren ve geçirmeyen hastaların öncesinde suçiçeği aşısı uygulanma oranları arasında anlamlı fark saptandı ($p=0,023$). HZ geçiren hastaların %3,4'üne HKHT öncesi suçiçeği aşısı yapılmışken HZ geçirmeyen hastaların %14,4'üne HKHT öncesi suçiçeği aşısı yapılmıştı. HZ geçiren hastalarda nakil öncesi suçiçeği aşısı uygulanması anlamlı düzeyde düşük idi (Tablo 6.23).

Hastaların çoğunda nakil öncesi VZV serolojileri bilinmediği için ve VZV serolojisi negatif olup HZ gelişen hasta olmadığı için istatistiksel bir sonuç elde edilemedi (Tablo 6.23).

Tablo 6.23. HZ gelişen ve gelişmeyen hastaların nakil öncesi alıcı VZV serolojisi, geçirilmiş suçiçeği enfeksiyonu, suçiçeği aşısı ve 6. aydan sonra antiviral tedavi kullanım durumunun karşılaştırılması

	HZ Gelişen (n=58)		HZ Gelişmeyen (n=215)		p
	n	%	n	%	
6. aydan sonra antiviral kullanımı					
Var	4	6,9	13	6,0	0,764
Yok	54	93,1	202	94,0	
Alıcı VZV serolojisi (n=14)					
Pozitif	2	100	8	66,7	–
Negatif	0	0	4	33,3	
Nakil öncesi Suçiçeği geçirme öyküsü					
Var	50	86,2	58	29,1	0,000
Yok	7	12,1	141	70,9	
Bilinmeyen	1	1,7	0	0	
Nakil öncesi Suçiçeği aşı durumu					
Var	2	3,4	31	14,4	0,023
Yok	56	96,6	184	85,6	

Herpes zoster gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında yapılan tek değişkenli analiz sonuçları genel olarak Tablo 6.24 ve Tablo 6.25'te özet olarak verildi.

Tablo 6.24. Tek değişkenli analiz sonuçları özet tablo I

	HZ Gelişen (n=58)		HZ Gelişmeyen (n=215)		p
	n	%	n	%	
Cinsiyet					
Kız	33	27,5	87	72,5	0,025
Erkek	25	16,3	128	83,7	
Nonmalign / Malign durumu					
Nonmalign	35	22,3	122	77,7	0,623
Malign	23	19,8	93	80,2	
Akut lösemi / Diğer hastalıklar					
Akut lösemi	16	27,6	64	29,8	0,746
Diğer hastalıklar	42	72,4	151	70,2	
Nakil yılı					
2012 ve öncesi	37	63,8	118	54,9	0,224
2013 ve sonrası	21	36,2	97	45,1	
Nakil sayısı					
Birinci nakil	57	98,3	201	93,5	0,206
İkinci nakil	1	1,7	14	6,5	
Verici uyum durumu					
Tam uyumlu kardeş verici	49	84,5	158	73,5	-
Tam / iyi uyumlu kardeş dışı aile içi verici	6	10,3	24	11,2	
Tam / iyi uyumlu akraba dışı verici	3	5,2	24	11,2	
Haplo uyum / uyumsuz (8/10 ve daha az uyum) verici	0	0	9	4,1	
Miyeloablative hazırlama rejimi					
Var	48	82,8	193	89,9	0,141
Yok	10	17,2	22	10,2	
ATG kullanım durumu					
Var	30	51,7	105	48,8	0,696
Yok	28	48,3	110	51,2	
TBI kullanma durumu					
Var	6	10,3	20	9,3	0,810
Yok	52	89,7	195	90,7	
Akut GVHH varlığı					
Var	17	29,3	54	25,1	0,518
Yok	41	70,7	161	74,9	
Akut GVHH steroid kullanımı					
Sistemik	12	70,6	38	70,4	0,986
Topikal	5	29,4	16	29,6	
Akut GVHH steroid refrakterliği					
Refrakter	2	16,7	13	34,2	0,304
Duyarlı	12	83,3	25	65,8	
Kronik GVHH varlığı					
Var	11	19,0	34	15,8	0,566
Yok	47	81,0	181	84,2	
Kronik GVHH steroid kullanımı					
Sistemik	9	81,8	23	67,6	1,00
Topikal	2	18,2	11	32,4	
Kronik GVHH steroid refrakterliği					
Refrakter	3	33,3	8	34,8	1,00
Duyarlı	6	66,7	15	65,2	
6. aydan sonra antiviral kullanımı					
Var	4	6,9	13	6,0	0,764
Yok	54	93,1	202	94,0	
Alıcı VZV serolojisi (n=14)					
Pozitif	2	100	8	66,7	-
Negatif	0	0	4	33,3	
Nakil öncesi Suçiçeği geçirme öyküsü					
Var	50	86,2	58	29,1	0,000
Yok	7	12,1	141	70,9	
Bilinmeyen	1	1,7	0	0	
Nakil öncesi Suçiçeği aşı durumu					
Var	2	3,4	31	14,4	0,023
Yok	56	96,6	184	85,6	

Tablo 6.25. Tek değişkenli analiz sonuçları özet tablo II

	HZ Gelişen (n=58) Ortalama ± SS Ortanca (min-maks)	HZ Gelişmeyen (n=215) Ortalama ± SS Ortanca (min-maks)	p
HKHT hasta yaşı (yıl)	11,73±4,53 12,22 (2-18,07)	9,49±4,98 9,32 (0,47-18,38)	0,002
GVHH profilaksi süresi (gün)	252,43 ± 372,99 183 (81-2956)	191,18 ± 145,19 181 (18-1576)	0,073
Total immünsüpresif tedavi süresi (gün)	280,67 ± 383,38 188 (82-2957)	241,69 ± 288,08 183 (19-2342)	0,039
Asiklovir profilaksi kullanım süresi (gün)	172,59 ± 53,78 186 (38-317)	192,18±119,69 183 (11-1408)	0,972
IVIG kullanım süresi (gün)	291,62 ± 954,23 154 (95-7415)	189,19 ± 319,59 152 (13-3841)	0,147
Lökosit sayısı (/µl) 6. ay	5885,00 ± 2653,51 5000 (2040-15600)	6280,32 ± 3779,01 5250 (1300-34920)	0,589
9. ay	7304,02 ± 3179,66 7100 (2600-14600)	7524,00 ± 3466,74 6925 (3300-30900)	0,623
12. ay	7670,00 ± 2669,62 7500 (2760-15930)	8260,06 ± 3365,34 7370 (3400-21300)	0,544
18. ay	7680,38 ± 2875,65 7100 (3300-17900)	8046,96 ± 3159,06 7200 (3400-22200)	0,645
24. ay	7451,35 ± 1955,61 6900 (3580-11500)	7787,43 ± 3230,54 7185 (1600-27600)	0,879
Lenfosit sayısı (/µl) 6.ay	2085,52 ± 1310,92 1735 (300-6300)	2341,21 ± 1735,47 1900 (500-14180)	0,271
9.ay	2580,00 ± 1528,80 2200 (280-8810)	2920,87 ± 1544,45 2545 (1000-12970)	0,040
12.ay	2840,19 ± 1706,25 2475 (500-10510)	3310,80 ± 1522,72 3080 (520-10100)	0,010
18.ay	2932,26 ± 1501,27 2400 (1000-9340)	3242,42 ± 1664,33 2900 (510-11540)	0,214
24.ay	2862,12 ± 1137,02 2700 (800-5980)	3091,69 ± 1749,50 2750 (550-11500)	0,680
Nötrofil sayısı (/µl) 6.ay	3044,14 ± 1702,18 2570 (600-9300)	3103,19 ± 2605,65 2490 (400-29410)	0,650
9.ay	3767,54 ± 1800,59 3560 (900-8420)	3604,61 ± 2086,17 3000 (700-13500)	0,231
12.ay	3904,44 ± 1782,61 3600 (890-9280)	3884,29 ± 2165,74 3300 (700-14400)	0,366
18.ay	3858,11 ± 1733,13 3600 (1130-9700)	3771,24 ± 2082,48 3100 (800-10600)	0,262
24.ay	3660,19 ± 1399,09 3545 (1060-8400)	3717,64 ± 1971,36 3200 (640-16560)	0,470

CD4 T lenfosit sayısı (/µl)			
6.ay	362,86 ± 241,29 307,90 (16-1197)	432,75 ± 329,01 360,2 (55-2832)	0,095
9.ay	530,27 ± 316,59 467,50 (14-1410)	639,28 ± 364,95 561,70 (110-2335)	0,015
12.ay	667,83 ± 398,52 580 (115-2207)	831,78 ± 416,02 760,20 (182-2720)	0,001
18.ay	769,86 ± 371,80 660,3 (315-2428)	902,51 ± 454,92 803 (133-2854)	0,051
24.ay	841,89 ± 354,40 777,20 (232-2213)	899,39 ± 463,87 816 (79-3128)	0,594
CD8 T lenfosit sayısı (/µl)			
6.ay	947,28 ± 663,75 838,5 (64-3276)	1001,16 ± 832,37 789,1 (112-6381)	0,932
9.ay	1100,11 ± 773,53 868 (129-3965)	1178,72 ± 765,49 973,5 (206-4200)	0,308
12.ay	1128,27 ± 697,20 1031,7 (238-3468)	1228,22 ± 732,00 1005 (99-5050)	0,283
18.ay	1027,52 ± 624,93 940,80 (262-3736)	1116,62 ± 712,85 936 (235-4560)	0,501
24.ay	951,76 ± 467,80 862,8 (288-2332)	1021,95 ± 679,87 811 (140-4235)	0,986
CD4/CD8 T lenfosit oranı			
6.ay	0,46 ± 0,29 0,35 (0,07-1,29)	0,52 ± 0,29 0,45 (0,10-1,33)	0,075
9.ay	0,56 ± 0,38 0,45 (0,10-2,80)	0,65 ± 0,37 0,59 (0,05-1,90)	0,048
12.ay	0,67 ± 0,35 0,64 (0,21-2,11)	0,81 ± 0,45 0,71 (0,17-2,85)	0,026
18.ay	0,83 ± 0,32 0,80 (0,34-1,84)	0,92 ± 0,39 0,89 (0,20-2,25)	0,115
24.ay	0,97 ± 0,36 0,88 (0,48-2,26)	1,00 ± 0,41 0,96 (0,18-2,41)	0,540

Nakil sonrası HZ gelişimine etki eden risk faktörlerinin incelenmesinde HZ ile ilişkili olduğu düşünülen ve tek değişkenli analizde anlamlı bulunan bağımsız değişkenler (tek değişkenli analizler sonucunda $p < 0,20$ olan değişkenler); cinsiyet, HKHT yaşı, miyeloablatif hazırlama rejim durumu, GVHD profilaksi kullanım süresi, total immünsüpresif tedavi süresi, IVIG kullanım süresi, nakil öncesinde suçiçeği geçirme öyküsü ve nakil öncesinde suçiçeği aşısı uygulanması Multivariate Lojistik Regresyon analizine dahil edilerek geriye dönük eleme yöntemiyle (Backward LR) Multivariate Logistic Regresyon modeli elde edilmiştir.

Nakil sonrası HZ gelişimine etkili bağımsız değişkenlerle oluşturulan Multivariate Logistic Regresyon modeli sonucunda; nakil öncesinde suçiçeği geçirme öyküsü ve nakil sonrası 12. ayda bakılan CD4/CD8 T lenfosit oranı anlamlı bulunmuştur (Tablo 6.26).

Nakil öncesi suçiçeği geçirme öyküsü varlığı nakil sonrası HZ gelişimini 15,857 kat arttırmaktadır ($p<0,001$) (Tablo 6.26).

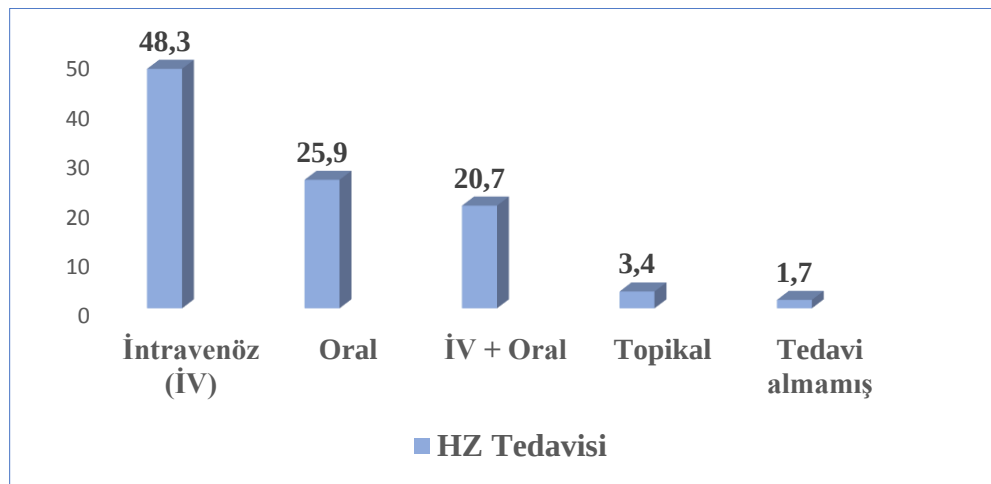
Hastaların nakil sonrası 12. aydaki CD4/CD8 T lenfosit oranının bir birim artması HZ gelişimini 3,695 kat azaltmaktadır ($p=0,011$) (Tablo 6.26).

Tablo 6.26. Nakil sonrası HZ geçirilmesine etki eden bağımsız risk faktörlerinin multivariate lojistic regresyon analizi sonuçları

Değişken	Regresyon Katsayısı (SE)	OR	95 % CI		p
Nakil öncesinde Suçiçeği geçirme öyküsü	2,764 (0,453)	15,857	6,529	38,508	0,000
12.ay CD4/CD8 T lenfosit	-1,307 (0,517)	3,695	1,342	10,178	0,011
Nakil olma yaşı	0,037 (0,042)	1,037	0,955	1,127	0,387
Cinsiyet	0,235 (0,387)	1,265	0,593	2,700	0,543
IVIG kullanım süresi	0,000 (0,000)	1,000	1,000	1,001	0,438
Miyeloablatif rejim kullanımı	0,257 (0,554)	1,267	0,428	3,752	0,684
İmmünsüpresif tedavi süresi	0,000 (0,001)	1,000	0,999	1,001	0,873
Suçiçeği aşısı olma	-0,304 (0,890)	0,738	0,129	4,222	0,733

SE: Standart Hata, OR: Odds Oranı, CI: Güven Aralığı

HZ geçiren hastaların %48,3'ü (n: 28) intravenöz (iv), %25,9'u (n: 15) oral ve %20,7'si (n: 12) iv + oral asiklovir tedavisi kullanırken, sadece %1,7'si (n: 1) tedavi almamıştı (Şekil 6.9).



Şekil 6.9. Hastaların HZ tedavisi

Herpes zoster geçiren hastaların %31'inde (n: 18) torakal bölgede, %22,4'ünde (n: 13) lumbal bölgede lezyon görülürken, %19'unda (n: 11) ise dissemine hastalık gelişti. HZ gelişen

hastalarda HZ enfeksiyonuna bağlı komplikasyonlar aseptik menenjit, kranial sinir tutulumu, pnömoni, sekonder bakteriyel cilt enfeksiyon ve postherpetik nevralji olarak gruplandırıldı. Hastaların %13,8'inde (n: 8) sekonder bakteriyel cilt enfeksiyonu en sık görülen komplikasyonken, %75,9'unda (n: 44) HZ enfeksiyonuna bağlı herhangi bir komplikasyon gelişmedi. Nakil olan hastaların hiçbirisi HZ enfeksiyonu ilişkili ex olmadı (Tablo 6.27).

Tablo 6.27. HZ gelişme bölgeleri ve komplikasyonları

HZ gelişme bölgeleri ve komplikasyonları (n=58)		
	n	%
HZ bölgesi		
Torakal	18	31,0
Lumbal	13	22,4
Dissemine	11	19,0
Servikal	6	10,4
Sakral	6	10,4
Oftalmik	2	3,4
Trigeminal	2	3,4
HZ komplikasyonu		
Yok	44	75,9
Sekonder bakteriyel cilt enfeksiyonu	8	13,8
Kranial sinir tutulumu	3	5,2
Aseptik menenjit	1	1,7
Pnömoni	1	1,7
Post herpetik nevralji	1	1,7

7. TARTIŞMA

Hematopoetik kök hücre transplantasyonu sonrası HZ enfeksiyon sıklığının ve risk faktörlerinin belirlenmesi amacıyla AÜTF Pediatrik Hematoloji Bölümü tarafından Kasım 1997 - Ocak 2020 tarihleri arasında toplamda 260 hastada uygulanan 273 HKHT retrospektif olarak incelenmiştir.

Herpes zoster enfeksiyonu nakil sonrası geç dönemde en sık görülen viral hastalıktır ve bildirilen insidans oranı %16 ile %41 arasında değişmektedir (7). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde çalışmaya dahil edilen HKHT hastaların ilk 6 ay içerisindeki HZ insidansı %2,9 (n: 8) ilk 1 yıl içerisindeki HZ insidansı %12,1 (n: 33) ve kümülatif HZ insidansı %21,2 (n: 58) olarak bulundu. Ayrıca çalışmaya dahil edilen hastaların %1,5 'i (n: 4) HKHT sonrası suçiçeği geçirdi. Bu hastaların hiçbirisi sonrasında izlemleri süresince HZ geçirmedi.

Pediyatrik yaş grubunda HKHT sonrasında HZ enfeksiyon sıklığı ile ilgili çalışmalar azdır ve hem çalışmaya alınan gruplar hem de kullanılan asiklovir süreleri heterojendir.

Aytaç S. ve ark. nın 2011 yılında yaptıkları çalışmada 3 ay süreyle uyguladıkları profilaksi sonrası bizim çalışmamızla benzer şekilde HKHT sonrası ilk yılda HZ insidansı %13,6 (17/125) ve kümülatif HZ insidansı %17,6 (22/125) bulunmuştur (63). Bu çalışmada hasta sayısı bizim çalışmamızdaki hasta sayısına göre hem daha az hem de izlem süresi bizim çalışmamızdan daha kısaydı (23 yıl ve 7yıl). Ayrıca bu çalışmada HKHT sonrası 6 ay izlenen hastalar dahil edilmiş, ilk 3 ay içinde ölen hastaları ve öncesinde suçiçeği enfeksiyon öyküsü olmayan hastaları çalışmadan dışlamıştır. Çalışmamızda 1 hasta ilk 3 ayında HZ enfeksiyonu geçirmiştir ve hayatta olan bütün hastaların en az 1 yıl süreyle izlenmiş olması, HZ enfeksiyonunun en sık görüldüğü HKHT sonrası 6 ay-1 yıllık süreyi geçirmiş olması önemlidir. Ayrıca bizim çalışmamızda HKHT öncesi suçiçeği öyküsüne bakılmadan tüm hastalar çalışmaya dahil edilmiş ve HZ geçiren hastaların %12,1'inde suçiçeği öyküsü negatif olarak bulunmuştur. Bu da Kanra G. ve ark. nın çalışmasına benzer şekilde hastaların negatif VZV enfeksiyonu öykülerinin güvenilir olarak görülmesi gerektiğini göstermektedir (64). Düver F. ve ark. nın yakın zamanda yayınladıkları çalışmasında VZV insidansı 11 yıllık bir izlem sonrası %15,0 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada asiklovir profilaksisi HKHT sonrası immünsüpresyonun kesiminden 4 hafta sonrasına ve CD4 T lenfosit sayısı >250 /µl olana kadar devam edilmiştir (65). Bizim çalışmamızda asiklovir profilaksisi CD4 T lenfosit sayısından bağımsız olarak genellikle de GHVD profilaksisi ile birlikte kesilmiş ve ortalama 184 gün (11 – 1408) verilmişti. Çalışmamıza dahil edilen 273 HKHT uygulaması sonrası, %20,1 (n: 55) hastada asiklovir profilaksisi immünsüpresif tedavi kesiminden önce sonlandırılmış ve bu hastaların %32,7'sinde (n: 18) HZ gelişmişti. Leung TF. ve ark. nın çalışmasında asiklovir

profilaksisi sadece seropozitif hastalara HKHT sonrası 30.güne kadar verilmişti ve VZV insidansı %31,0 olarak bulunmuştu (66). Vermont CL. ve ark. nın 5 yıllık izlem süresi sonunda 163 hastada HKHT sonrası VZV insidansı %25,0 (n: 41) olarak bulundu. Bu çalışmada asiklovir profilaksisi HKHT sonrası 100 güne kadar devam edilmişti (67). Seo HM. ve ark. nın 2017 yılında yaptıkları meta analizde asiklovir profilaksisini en az 1 yıl ve 1 yıldan daha az süreyle kullanan hastalarda HZ insidansı sırasıyla %2,1 ve %15,4 olarak bizim çalışmamıza göre nispeten daha az oranda bildirilmiştir (68). Bizim çalışmamızdaki HZ insidansı literatürdeki çalışmalara kıyasla profilaksi verilmeyen gruplardakilerden daha az 1 yıldan uzun süre profilaksi verilen gruplardakilerden daha fazlaydı (68,69). Bizim çalışmamızda medyan izlem süresinin 2325 gün (18-7579 gün) uzun olması, asiklovir profilaksisinin CD4 T hücre sayısından bağımsız olarak ortalama 184 gün (11-1408) kesilmiş olması kümülatif HZ insidansının daha fazla çıkmasının bir nedeni olabilir.

Çalışmamızdaki HZ geçiren hastalarda asiklovir profilaksisinin medyan kullanım süresi 186 gün (38- 317 gün), HZ geçirmeyen hastalarda asiklovir profilaksisinin medyan kullanım süresi 183 gün (11- 1408 gün) olarak bulundu. HZ geçiren ve geçirmeyen hastalar arasında profilaktik asiklovir kullanım süresiyle ilgili anlamlı fark bulunmadı ($p=0,972$). Çalışmaya dahil edilen hastaların tamamına asiklovir profilaksisi kullanılmış olması ve çalışmanın retrospektif özellikte olması nedeniyle anlamlı farklılık saptanmaması doğaldır. Ancak HKHT sonrası HZ geçiren hastaların sadece %5,2'si (n: 3) asiklovir profilaksisi kullanırken HZ geçirirken, %94,8'i (n: 55) asiklovir profilaksisi kullanmadıkları dönemde HZ geçirmişti. Asiklovir profilaksisi altında HZ gelişen üç hastada nakil öncesinde geçirilmiş suçiçeği öyküsü dışında ortak bir özellik yoktu. Asiklovir profilaksisi altında HZ gelişimi için bir neden gösterilemedi. Aytaç S. ve ark. nın çalışmasında da HZ geçiren hastaların %18,2'sinde (n: 4) asiklovir profilaksisi kullanılan ilk 3 ay içinde HZ gelişmişken, %81,8'inde (n: 18) asiklovir profilaksisinin kesildiği 3. aydan sonra HZ gelişmişti (63). Han SB. ve ark. nın yaptıkları çalışmada ise hiçbir hasta asiklovir profilaksisi kullanırken HZ geçirmemişti (70). Boeckh M. ve ark. nın erişkin hastalarında dahil edildiği plasebo ve 1 yıllık asiklovir profilaksisini karşılaştırdıkları randomize kontrollü çalışmada 1 yıllık asiklovir profilaksisi kullanan grupta ilk 1 yıl için VZV hastalık oranı %5 (n: 2) iken plasebo grubunda bu oran %26 (n: 10) idi ($p=0,006$) (11). Bu da asiklovir profilaksisinin HKHT sonrası HZ gelişimini önlemede son derece önemli olduğunu göstermektedir.

Herpes zoster, Kawasaki H. ve ark. nın yaptığı çalışmada asiklovir profilaksisi kullanılmadığında HKHT'dan ortalama 2 ila 3 ay sonra meydana gelmiş, Han SB. ve ark. nın yaptığı çalışmada ortalama 9 haftalık profilaksi ile HKHT'dan sonra medyan 5 ayda gelişmiştir (69,70). Bizim çalışmamızda ise HZ, ortalama 6 aylık asiklovir profilaksisi kullanımıyla HKHT

sonrası medyan 345. günde gelişti. Bu bulgular asiklovir profilaksisinin HZ enfeksiyonu gelişimini HKHT sonrası daha ileri bir zamana kaydırabileceğini ve asiklovir profilaksinin HKHT sonrası erken dönemde HZ enfeksiyonunu önlemede etkili olduğunu göstermektedir.

Han SB. ve ark. nın 217 HKHT uygulamasını içeren çalışmasında VZV enfeksiyonu geçiren hastaların %78,8'ini erkekler oluştururken (70), aynı şekilde 2011 yılında Aytaç S. ve ark. nın 125 hasta ile yaptıkları çalışmada HZ enfeksiyonu %63,6 ile erkeklerde daha fazla görülmüştür (63). Bizim çalışmamızda ise bunlardan farklı olarak HZ enfeksiyonu %56,8 ile kızlarda daha fazla saptandı. Benzer şekilde Kawasaki H. ve ark. nın 107 hasta ile yaptıkları çalışmada da HZ gelişen hastalarda kızlar %51,4 ile daha fazla idi (69). Düver F. ve ark. nın ve Leung TF. ve ark. nın çalışmalarında ise VZV enfeksiyonu gelişiminde cinsiyetler arası farklılık saptanmamıştı (65,66). Bizim çalışmamızda kız cinsiyet, HZ gelişimi için tek başına bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmadı. HZ enfeksiyonunda cinsiyetin önemi, daha fazla hasta içeren gelecekteki çalışmalarda değerlendirilmelidir.

Çalışmamıza dahil edilen hastalar içerisinde HZ geçiren hastaların yaş ortalaması 11,73 $\pm$ 4,53 iken HZ geçirmeyen hastaların yaş ortalaması 9,49 $\pm$ 4,98 idi. HZ geçiren hastaların yaş ortalaması anlamlı düzeyde fazla idi ($p=0,002$). Bizim çalışmamıza benzer şekilde Düver F. ve ark. nın çalışmasında da HKHT sonrası HZ gelişen grupta yaş ortalaması HZ gelişmeyen gruba göre anlamlı düzeyde fazla idi (14,6 yıl ve 8,2 yıl $p=0,004$) (65). Benzer şekilde Vermont CL. ve ark. nın çalışmasında da HZ gelişen grupta yaş ortalaması HZ gelişmeyen gruba göre anlamlı düzeyde fazla idi (10,9 yıl ve 7,7 yıl $p=0,005$) (67). Han SB. ve ark. nın çalışmasında VZV enfeksiyonu geçiren grupta yaş ortalaması 12 iken VZV enfeksiyonu geçirmeyen grupta yaş ortalaması 9 bulunmuş ve ≥ 10 yaş VZV için risk faktörü olarak gösterilmiştir (70). Berman JN. ve ark. nın yaptıkları 201 allojenik HKHT'nun dahil edildiği çalışmada >10 yaş HZ gelişimi için yüksek riskli bulundu (71). Bizim çalışmamızda yaş, HZ gelişimi için tek başına bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmasa da küçük çocukların göreceli olarak korunmasının çeşitli nedenleri varsayılabilir, bunların tümü miyeloablatif tedaviyi takiben immün iyileşme hızıyla ilişkilidir. İşlevsel T hücreleri, viral reaktivasyona karşı korunmada esastır ve daha küçük çocukların HKHT'nu takiben daha hızlı T hücresi iyileşmesine sahip oldukları gösterilmiştir (72,73).

Çalışmamızda HZ gelişen hastaların %39,6'sına altta yatan malignite nedeniyle HKHT uygulandı ve HZ geçiren hastalarla geçirmeyen hastaların tanısının nonmalign veya malign olma durumları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Benzer şekilde Berman JN. ve ark. nın yaptıkları çalışmada da HZ gelişiminde altta yatan hastalık risk oluşturmuyordu (71). Bizim çalışmamızdan farklı olarak Aytaç S. ve ark. nın yaptıkları çalışmada HZ gelişen hastaların %72,7'sinde altta yatan malignite nedeniyle ve Leung T.F. ve ark. nın yaptıkları çalışmada HZ

gelişen hastaların %66,6'sında altta yatan malignite nedeniyle HKHT'da uygulanmış ve bu da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$) (63,66). Vermont CL. ve ark. nın çalışmasında HZ gelişen hastaların %66'sında akut lösemi tanısı bulunuyordu. Akut lösemi HZ gelişimi açısından anlamlı bulunmuştu ($p=0,001$). Bizim çalışmamızda HZ gelişen hastaların %20,0'ında akut lösemi tanısı bulunuyordu. Akut lösemi HZ gelişimi açısından anlamlı risk oluşturmadı ($p=0,746$) (67). Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalara hazırlama rejimi uygulanmış ve tüm hastalar belli bir süre immünsüprese edici tedavi almak durumunda kalmış olup tanılarından bağımsız olarak HZ gelişimine neden olabilecek birçok farklı risk faktörünün bulunduğu aşıkardır. Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda HZ gelişiminde hastalar arasındaki verici uyum durumları arasındaki anlamlılık haplo uyum/uyumsuz vericilerden HKHT yapılan hastalarda HZ gelişmemesi nedeniyle istatistiksel olarak gösterilemedi. Düver F. ve ark. nın çalışmasında uyumlu akraba vericilerinden yapılan nakiller sonrası daha düşük oranda HZ gelişmiş olsa da anlamlı farklılık gösterilememişti (65). Berman JN. ve ark. nın çalışmasında da HZ gelişiminde verici uyum durumunun bir etkisi bulunmamıştı (71).

Nakil sonrası hastalar immün sistemleri normale dönene kadar hem suçüçeğı hem de HZ enfeksiyonu için risk altındadır. Özellikle bu riskler içerisinde miyeloablatif hazırlama rejimi uygulanmış olmak yer alır (50). Bizim çalışmamızda HZ geçiren ve geçirmeyen hastalar arasında miyeloablatif hazırlama rejimi uygulanmış olması istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık oluşturmadı ($p=0,141$). Bununla ilgili yapılan çalışmalar genellikle erişkin popölasyondaki hastaları kapsadığından daha fazla pediatrik hasta çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Literatürde çocuk ve erişkin hastaların birlikte ele alındığı çalışmalarda hazırlama rejiminde TBI kullanımı HZ gelişimi için bir risk faktörü oluştursa da (57) sadece pediatrik hastaların ele alındığı çalışmamızda TBI, HZ gelişimi için bir risk faktörü olarak bulunmadı ($p=0,810$). Düver F. ve ark. nın pediatrik hastaları içeren çalışmasında da bizim çalışmamıza benzer şekilde TBI kullanımı açısından HZ gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında anlamlı farklılık yoktu (65). Vermont CL. ve ark. nın çalışmasında ise TBI kullanan hastalarda VZV gelişimi anlamlı düzeyde fazlaydı ($p=0,016$) (67). Bu çalışmada hastaların çoğunu akut lösemi tanısı almış hastalar oluşturmaktaydı ve bu yüzden TBI kullanım oranı %47,2 idi. Bizim çalışmamızda TBI alan hastalar tüm hastaların %9,5'ini oluşturunuyordu. Bizim çalışmamızdaki bu farklılık hastaların tanılarındaki dağılım farklılığından dolayı kaynaklanıyor olabilir. Berman JN. ve ark. nın pediatrik hasta popölasyonunda yaptıkları çalışmada TBI kullanımı tam olarak istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ($p=0,059$) nakil sonrası HZ gelişimine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (71). Ayrıca Kawasaki H. ve ark. nın hazırlama rejiminde TBI

kullanımı, önemli ölçüde daha yüksek bir HZ oranı ile ilişkilendirilse de ($p < 0.01$) çok değişkenli analizde TBI ve HZ arasında bağımsız bir ilişki olmadığı bulunmuştur (69).

Çalışmamızda HZ gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında HKHT sırasında ATG kullanım durumu açısından farklılık saptanmadı ($p=0,696$). Goussetis E. ve ark. nın hemoglobinopatili 105 hasta ile yaptıkları araştırmada tüm hastalara ATG'li hazırlama rejimi uygulandıktan sonra nakil sonrası gelişen HZ kümülatif insidansı literatür ile benzer bulmuş ve allojenik HKHT sonrası HZ enfeksiyonu riskinin, hazırlama rejimine ATG eklenmesiyle önemli ölçüde artmadığı sonucuna varmışlardır (74). Benzer şekilde Düver F. ve ark. nın çalışmasıyla, Berman JN. ve ark. nın çalışmalarında da ATG'nin HZ gelişimi için önemli bir risk faktörü olmadığı bulunmuştur (65,71).

Çalışmamızda HZ geçiren hastaların kullanmış olduğu toplam immünsüpresif tedavi süresi ortalama $280,67 \pm 383,38$ gün, HZ geçirmeyen hastalarda ortalama $241,69 \pm 288,08$ gün bulundu. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,039$). Literatürde immünsüpresyon oluşturan her durum HKHT sonrası HZ başta olmak üzere tüm fırsatçı enfeksiyonların gelişimini artırmaktadır (30,31). Bizim çalışmamızda HZ geçiren hastaların %27,6'sında (n: 16) immünsüpresif tedavi 6 aydan daha uzun süre verilmiş olmasına rağmen bu hastaların %75,0'ında (n: 12) asiklovir profilaksisi immünsüpresif tedaviden önce keşilmişti. Düver F. ve ark. nın çalışmasında asiklovir profilaksisi HKHT sonrası immünsüpresyonun kesilmesinden 4 hafta sonrasına ve CD4 T lenfosit sayısı $>250 /\mu\text{l}$ olana kadar devam edilmiş ve VZV insidansı bizim çalışmamıza göre daha düşük bulunmuştu (%15,0) (65). Boeckh M. Ve ark. nın 10 yaş ve üzeri hastaları dahil ettikleri randomize kontrollü çalışmada 1 yıllık asiklovir profilaksisi kullanan grupta VZV enfeksiyon oranı plasebo grubuna göre ilk 1 yıl için anlamlı olarak daha düşük bulundu. Ancak 5 yıllık izlem sonunda VZV enfeksiyon oranları her iki grupta da benzer bulunmuştu. Bu çalışmada 1 yıl sonrası VZV enfeksiyon gelişimi açısından en önemli risk faktörü devam eden immünsüpresyon olarak bulunmuştu (11). İmmünosupresif tedavi yeniden başlanan ya da devam eden hastalarda eş zamanlı olarak asiklovir profilaksisinin yeniden başlatılmasının veya devam edilmesinin HZ enfeksiyonu insidansını daha da azaltıp azaltmayacağı daha fazla randomize kontrollü çalışmalarla doğrulanmalıdır.

Allojenik HKHT'nun bir komplikasyonu olan GVHH gelişimi ve tedavisi başta fagositik sistem, hücrel ve humoral immün sistemin yetersiz çalışmasına yol açarak enfeksiyon sıklığında artışa neden olur (33). Ancak çalışmamızda akut ve kronik GVHH varlığı HZ gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında anlamlı bir farklılığa neden olmamıştır ($p=0,518$, $p=0,566$). Bizim çalışmamıza benzer şekilde Aytaç S. ve ark. nın çalışmasında GVHH varlığı, HZ gelişiminde bir risk faktörü olarak bulunmamıştır (63). Düver F. ve ark. nın çalışmasıyla

Vermont CL. ve ark. nın çalışmalarında da akut GVHH gelişimi HZ geçiren ve geçirmeyen hastalar arasında anlamlı farklılık oluşturmadı (65,67). Yine benzer bir sonuç Han SB. ve ark. nın yaptıkları çalışmada bulunmuştur (70). Asano-Mori Y ve ark. nın erişkin hastaların olduğu çalışmasında dissemine ve yaygın HZ reaktivasyonu gelişen 3 hastada kronik GVHH için uzun süreli immünosupresif tedavi aldığı sırada asiklovir profilaksisinin kesildiği gösterilmiştir (58). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da 2 hastada daha dirençli seyreden ve uzun süreli tedavi gerektiren HZ gelişmiş ve bu hastalarda ağır kronik GVHH nedeniyle çoklu immünsüpresif tedaviye devam edilmesine karşın asiklovir profilaksisine devam edilmemişti. Bu hastalarda ağır kronik GVHH'na bağlı immünsüpresif tedavi altında olmaları HZ enfeksiyonunu daha ciddi geçiriyor olmalarına katkısı olduğu düşünüldü. Bu nedenle, derin immünosupresyona sahip hastalara asiklovir profilaksisinin devam edilmesi hem HZ reaktivasyonunu hem de ağır hastalık gelişiminin önlenmesi için önerilir. Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda HKHT sonrası hastaların lökosit, lenfosit ve lenfosit alt gruplarından CD4 ve CD8 T lenfosit sayıları karşılaştırıldı. Nakil sonrası HZ gelişen hastalarda 9. Ve 12. aylarda mutlak lenfosit sayısı, CD4 T lenfosit sayısı ve CD4/CD8 T lenfosit oranı anlamlı düzeyde daha düşük saptandı ($p<0,05$). Çok değişkenli analiz sonucunda nakil sonrası 12. ayda bakılan CD4/CD8 T lenfosit oranı nakil sonrası HZ gelişiminde bağımsız risk faktörü olarak bulundu. Hastaların nakil sonrası 12. aydaki CD4/CD8 T lenfosit oranının bir birim artmasının HZ gelişimini 3,695 kat azalttığı bulundu ($p<0,05$). Ayrıca çalışmamızda 18. aydaki CD4/CD8 T lenfosit oranı HZ geçiren ve geçirmeyen grup arasında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ($p=0,051$) HZ geçiren grupta daha düşük bulundu. HKHT sonrası HZ enfeksiyonu en sık 6 ay-1 yıl arasında ve 2. sıklıkta 1-2 yıl arasında gelişti. Sadece 8 hasta ilk 6 ay içerisinde HZ enfeksiyonu geçirdi. Bu hastaların 3'ü Talasemi majör, 2'si ALL, 2'si AML ve 1'i de aplastik anemi hastasıydı. 4 tanesi HKHT öncesinde immünsüpresif tedavi almıştı. Bu hastaların hepsi HKHT öncesi suçiçeği enfeksiyonu geçirmişti ve hiçbirine HKHT öncesi suçiçeği aşısı uygulanmamıştı. Bu hastalardan 3'ü asiklovir profilaksisi kullanıyordu. Diğer 5 hastada asiklovir profilaksisi, 2 hastada hastalık relapsı nedeniyle, 1 hastada nefrotoksisite nedeniyle ve 2 hastada 2000 yılı öncesi nakillerde uygulanan profilaksi protokolü nedeniyle 100. Günde kesilmişti. 33 hasta 6 ay-18 ay arasında HZ enfeksiyonu geçirdi. Bu hastaların 23'ünde (%69,7) HZ gelişmeden önceki son bakılan CD4 sayıları $500/\mu\text{l}$ 'ün altındaydı. CD4 sayısı $>500/\mu\text{l}$ olan 10 (%30,3) hastanın da 7'sinde (%70) öncesinde suçiçeği geçirme öyküsü bulunuyordu. Bu dönemde asiklovir profilaksisinin de kesilmiş olması bu hastaların T hücre sayısının yetersiz olduğu dönemde HZ için riskini artırmış olabilir. 18. aydan sonra HZ enfeksiyonu geçiren hastaların hepsinde CD4 sayıları $>500/\mu\text{l}$ üzerinde bulundu. HZ enfeksiyon riski 2. yıldan sonra

normal popülasyon sıklığına ulaşmış görünüyor. Bu geç dönemde CD4 sayısı HZ enfeksiyonu için risk faktörü olarak bulunmadı. Hastaların lenfosit ve CD4 sayılarının normal olmasına rağmen T hücre fonksiyonları hala yetersiz olabilir ancak bu çalışmada T hücre fonksiyonlarına bakılmamıştır. Bundan sonraki çalışmalarda T hücre fonksiyonları gibi geç dönemde de enfeksiyon riski olabilecek parametrelere bakılması riskleri açıklamak açısından yardımcı olabilir. Bizim çalışmamıza benzer şekilde Aytaç S. ve ark. nın yaptıkları çalışmada HZ gelişimi ile düşük CD4 sayısı ve düşük CD4/CD8 oranları ilişkili bulunmuştur (63). Özellikle çalışmamızda asiklovir profilaksisinin kesildiği 6. aydan sonra 6-12. ay ve 12-24. aylar arasında artmış HZ enfeksiyonu insidansı göz önüne alındığında asiklovir kesimi zamanlamasına, 9. ve 12. aylardaki lenfosit sayısı, CD4 T lenfosit sayısı ve CD4/CD8 T lenfosit sayılarına ve fonksiyonlarına göre karar verildiği bir modelleme yapılabilir. Bunun için daha fazla hasta grubunun dahil edildiği randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

HKHT alıcılarında HKHT'dan önce anti-VZV antikorlarının varlığı, HKHT'dan sonra artan VZV enfeksiyonu insidansı ile önemli ölçüde ilişkiliydi (66). Bizim çalışmamızda hastaların nakil öncesi rutin olarak VZV serolojilerine bakılmadığı için %95'ine yakınında VZV serolojisi bilinmiyordu. Ancak çalışmamızda hastaların nakil öncesi suçiçeği enfeksiyonu geçirme öyküleri alındı. Nakil sonrası HZ geçiren ve geçirmeyen hastaların öncesinde suçiçeği geçirme öyküsü oranları arasında anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). HZ geçiren hastalarda nakil öncesi suçiçeği geçirme öyküsü anlamlı düzeyde fazla idi. Çok değişkenli analiz sonucunda nakil öncesi suçiçeği geçirme öyküsü nakil sonrası HZ gelişiminde bağımsız risk faktörü olarak bulundu. Nakil öncesi suçiçeği geçirme öyküsü varlığında nakil sonrası HZ gelişimi 15,857 kat artmış olarak bulundu ($p<0,001$). Nakil sonrası HZ gelişiminde en önemli risk faktörü öncesinde suçiçeği enfeksiyonu geçirmiş olmak yer alır. Bu yüzden bizim çalışmamızda olduğu gibi tüm hastalar için uygulanan benzer protokoller dışında hastalara özel protokoller geliştirilmeli ve buna yönelik çalışmalar yapılmalıdır. Nakil öncesi suçiçeği öyküsü olan hastalar için nakil sonrası asiklovir profilaksi süresi uzatılabilir. Bununla birlikte bizim çalışmamızda HZ gelişmiş hastaların %12,1'inde suçiçeği öyküsünün olmadığı, yine benzer şekilde Kanra G. ve ark. nın çalışmasında hastaların negatif VZV enfeksiyonu öykülerine tam anlamıyla güvenilmemesi gerektiğinin gösterildiği ve Kang JM ve arkadaşlarının çalışmasında HZ gelişen hastaların %25'inde nakil öncesi VZV serolojisinin negatif olduğu unutulmamalıdır (64, 75). Bu nedenle HKHT'da olduğu gibi yüksek riskli hastalarda serolojik sonuçlara ve önceki suçiçeği öykülerine bakılmaksızın antiviral profilaksi düşünülmeli ancak profilaksi süresiyle ilgili dikkatli olunmalıdır.

Suçiçeği aşılması, suçiçeği enfeksiyonunu önlemek amacıyla aşı programlarında yer almaktadır. Aşı sonrasında HZ geçirme olasılığı olmakla birlikte bu oran doğal enfeksiyon

geçirenlere göre daha düşüktür (76). Çalışmalarda 20 yaşın altında, immün sistemi sağlam kişilerde doğal suçiçeği enfeksiyonundan sonra HZ yılda 100.000 kişide 68 gelişirken, suçiçeği aşılması sonrası HZ gelişiminin ortalama dağıtılan 100.000 aşı dozunda 2,6 olduğu bildirilmektedir (77). İmmün sistemi sağlam çocuklarda olduğu gibi Larussa P. ve ark. nın çalışmasında suçiçeği aşısının lösemili çocuklarda HZ enfeksiyonunda üçte iki azalma ile sonuçlandığı gösterilmiştir (78). Başka benzer çalışmalarda, VZV aşısı olan lösemili çocukların, doğal enfeksiyondan sonra olanlara kıyasla daha düşük bir HZ insidansına sahip olduğunu göstermiştir (79-82). Suçiçeği aşısının HKHT alıcılarında VZV enfeksiyonuna etkisi tam olarak bilinmemektedir. Düver F. ve ark. nın çalışmasında aşılanmış hastalarda VZV enfeksiyonu daha az gelişmiş olarak bulunsa da VZV aşılmasıyla ilgili verilerin sınırlı olması nedeniyle anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (65). Bizim çalışmamızda HZ geçiren hastalarda nakil öncesi suçiçeği aşısı uygulanması HZ geçirmeyen hastalara oranla daha düşük bulundu ($p=0,023$). Hastaların HKHT yıllarını, ülkemizde her doğan çocuğun rutin olarak 12. ayda suçiçeği aşısı ile aşılanmaya başlandığı 2013 yılı öncesi ve sonrası olarak gruplandırarak yaptığımız analizde HZ gelişimi açısından anlamlı bir fark bulamadık ($p=0,224$). Çalışmamıza 1997 – 2020 yılları arasındaki nakillerin dahil edilmiş olmasından dolayı aşılanmanın başladığı 2013 yılı sonrası izlem süremizin yetersiz olabileceği bu sonuca neden olmuş olabilir. Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamıza dahil edilen HKHT uygulamalarından %5,5'i (n: 15) 2. HKHT uygulaması idi. 2. defa uygulanan HKHT sonrası 1 hastada HZ gelişti. HZ gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında nakil sayıları açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,206$). Nakil sayısının HZ gelişimi üzerindeki etkileri için çıkarım yapmak hasta sayısından dolayı mümkün değildir.

Nakilden bağımsız genel popülasyon içerisinde yapılan çalışmalarda HZ tutulum bölgesi en sık torakal dermatom olarak bildiren çalışmalar vardır (83,84,85). HKHT sonrası gelişen HZ enfeksiyonunda en sık tutulum bölgesi torakal dermatom olarak bildirilmiştir (58,66,69,86). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hastalarda en sık HZ tutulum bölgesi %31 ile (n: 18) torakal dermatom idi. Bizim çalışmamızdan farklı olarak Aytaç S. ve ark. nın çalışmasında HZ tutulum bölgesi en sık servikal dermatom, Han SB. ve ark. nın yaptıkları çalışmada ise HZ tutulum bölgesi en sık lumbal dermatom olarak bulunmuştur (63,70). Çalışmamızda HZ geçiren hastaların %19'unda birden fazla dermatom tutulumunu yansıtan dissemine HZ gelişmişti. En sık komplikasyon ise %13,8 ile sekonder bakteriyel cilt enfeksiyonuydu. Bizim çalışmamıza benzer şekilde Han SB. ve ark. nın yaptıkları çalışmada da dissemine HZ %24 olguda sekonder cilt enfeksiyonunda %12 hastada gelişmişti (70).

Çalışmamızda HZ geçiren hastaların %48,3'ü (n: 28) iv, %20,7'si (n: 12) iv + oral ve %25,9'u (n: 15) oral asiklovir ile tedavi edildi. HZ geçiren hastaların sadece %1,7'si (n: 1)

tedavi almamıştı. HZ nedeniyle hastanede medyan kalış süresi 8 gün (2 gün ve 20 gün) idi. Han SB ve ark. nın yaptığı çalışmada 9 haftalık asiklovir profilaksisi sonrası HZ gelişen hastaların %84,8'ine (n: 28) iv tedavi verilmiş %15,2'sine (n: 5) oral tedavi verilmiş tedavi verilmeyen hastaları olmamıştı. Hastalarının medyan tedavi süresi 12 gün olarak bulunmuştu (70). Bizim çalışmamızda iv tedavi ihtiyacı ve ortalama tedavi süresi daha kısa bulundu. Asano-Mori Y ve ark. nın yaptığı uzun süreli ve kısa süreli profilaksi gruplarının karşılaştırıldığı çalışmada kısa süreli profilaksi grubunda HZ geçiren hastaların %71'i uzun süreli profilaksi grubunda ise HZ geçiren hastaların %21'i hastanede yatırılarak tedavi aldıkları gösterilmiştir (58). Bu çalışma yetişkin hastaları kapsamaktadır. Pediatrik hastalarda asiklovir profilaksi süresinin HZ klinik seyrine etkisi ve hastane yatış ihtiyacında ve iv tedavi ihtiyacına etkisi henüz net değildir.

Çalışmamızda daha önceki çalışmalarla benzer şekilde HZ geçiren tüm hastalar asiklovir veya valasiklovir ile tedavi edilmiştir. Hiçbir hastada HZ ilişkili mortalite olmamıştır. Benzer şekilde asiklovir profilaksisinin yaygınlaşmasıyla yapılan çalışmalarda HZ ilişkili mortalite giderek azalmaktadır. Leung T.F. ve ark. nın yaptığı çalışmada da benzer şekilde HZ gelişen hastaların hiçbirinde HZ ilişkili mortalite gelişmemiştir (66). Kang JM ve arkadaşlarının otolog HKHT hastaları ile yaptıkları çalışmada 2 hastada HZ ilişkili ölüm bildirilmişti (75). Son yıllarda HKHT öncesi aşılama ve HKHT sonrası yaygınlaşan asiklovir profilaksi uygulamalarıyla birlikte HZ ilişkili mortalite azalmış olsa da hala HKHT sonrası hastalar için önemli bir morbidite nedenidir.

Çalışmalarda HKHT alıcılarında HKHT'dan önce anti-VZV antikorlarının varlığı, HKHT'dan sonra artan VZV enfeksiyonu insidansı ile önemli ölçüde ilişkiliydi (66). Bizim çalışmamızda hastaların %94,9'unun VZV serolojisi bilinmediğinden bu konuda değerlendirme yapılamadı. Ancak Kang JM ve arkadaşlarının çalışmasında 44 HZ vakasının 11'i (%25) seronegatif hastalarda meydana geldi. Ek olarak, bu hastalarda transplantasyondan 2 yıl sonra kümülatif VZV enfeksiyonu insidansı %9 idi (75). Bu sonuçlar, HKHT öncesi VZV serolojik testinde yanlış negatif bulguların olabileceğini göstermektedir. Güncel kılavuzlara göre, uzun süreli antiviral profilaksi sadece VZV seropozitif hastalar için önerilmektedir (12) ve bu nedenle yanlış negatif VZV serolojik sonuçları olan bazı hastalar uygun profilaktik müdahaleleri almayabilir. Bu nedenle yüksek riskli hastalarda serolojik sonuçlara bakılmaksızın antiviral profilaksi düşünülmelidir.

Özetle, Kasım 1997 - Ocak 2020 tarihleri arasında toplamda 260 hastada uygulanan 273 HKHT retrospektif olarak ortanca 2325 gün (6,4 yıl) (18 gün-7579gün (20,8 yıl)) incelenmesi sonucunda %21,2 (n: 58) HZ, %1,5 (n: 4) suçiçeği enfeksiyonu saptadık. Asiklovir profilaksisi, %20,1 (n: 55) immünsüpresif tedavi kesiminden önce genel olarak da immünsüpresif tedavi kesimiyle birlikte sonlandırılmış olup ortalama $188,01 \pm 109,28$ gün kullanıldı. Literatürdeki

çalışmalarla karşılaştırdığımızda HZ sıklığı, 6 aydan kısa asiklovir profilaksisi kullanan hastalara göre daha az, asiklovir profilaksi süresi 1 yıla uzatılan hastalara göre daha fazlaydı. HZ gelişimi için risk faktörleri, tek değişkenli analizlerde özellikle hasta yaşının büyük olması, HKHT öncesinde suçiçeği enfeksiyonu geçirmiş olması ve suçiçeği aşılmasının olmaması, 9. ve 12. ayda CD4 T lenfosit sayısının ve CD4/CD8 T lenfosit oranının düşük olması ve toplam immünsüpresif tedavi süresinin uzun olması olarak bulundu. Çok değişkenli analizlerde HZ gelişimi için en önemli risk faktörleri olarak HKHT öncesi suçiçeği enfeksiyon geçirmiş olması ve HKHT sonrası 12. aydaki CD4/CD8 T lenfosit oranının düşük olması bulundu.

Nakil sonrası HZ enfeksiyonu en sık %43,1 ile 6 ay-1 yıl arasında ve 2. sıklıkta %23,1 ile 1-2 yıl arasında gelişti. Sadece 8 hasta ilk 6 ay içerisinde HZ enfeksiyonu geçirdi. Bu hastaların hepsi HKHT öncesi suçiçeği enfeksiyonu geçirmiş, hiçbirine HKHT öncesi suçiçeği aşısı uygulanmamıştı ve 4 tanesi HKHT öncesinde immünsüpresif tedavi almıştı. 33 hasta 6 ay-18 ay arasında HZ enfeksiyonu geçirdi. Bu hastaların 23'ünde (%69,7) HZ gelişmeden önceki son bakılan CD4 sayıları 500/μl'ün altındaydı. CD4 sayısı >500/μl olan 10 (%30,3) hastanın da 7'sinde (%70) öncesinde suçiçeği geçirme öyküsü bulunuyordu. 18. aydan sonra HZ enfeksiyonu geçiren hastaların hepsinde CD4 sayıları >500/μl üzerinde bulundu. HZ enfeksiyon riski 2. yıldan sonra normal popülasyon sıklığına ulaşmış görünüyordu. Bu geç dönemde CD4 sayısı HZ enfeksiyonu için risk faktörü olarak bulunmadı. HZ gelişen hastaların %27,6'sında (n: 16) immünsüpresif tedavi 6 aydan daha uzun süre verilmiş olmasına rağmen bu hastaların %75'inde (n: 12) asiklovir profilaksisi immünsüpresif tedaviden önce keşilmişti.

Herpes zoster geçiren hastaların %1,7'si (n: 1) tedavi almamıştı, %25,9'u (n: 15) oral asiklovir ile ayaktan tedavi edilmişti. %69 (n: 40) hastaya ortalama $8,10 \pm 3,53$ gün, en uzun 20 gün HZ nedeniyle hastanede yatırılarak tedavi verilmişti. Hiçbir hastada HZ ilişkili mortalite gelişmemişti.

Çalışmamız tek merkezli olmasına rağmen literatürdeki diğer tek merkezli çalışmalara göre fazla hasta sayısına ve uzun izlem süresine sahipti. Hastalarımızın tamamına allojenik HKHT uygulanmıştı. HZ tanıları klinik döküntü ile konulmuş, herhangi bir tanısal laboratuvar incelemesi ile desteklenmemiştir. Hastanemizde HZ tanısı alan hastaların klinik tanıları enfeksiyon hastalıkları tarafından konulmuştur. Hasta dosyaları incelenerek dosya notlarında HZ veya suçiçeği geçirmiş olduğu kayıtlı olan hastalar kaydedilmesinin yanı sıra dosyasında HZ geçirme bilgisi olmayan hastalara telefonla ulaşılarak HZ veya suçiçeği geçirme durumları telefonla sorgulanmış olması hastanemize başvurulmaksızın HZ geçiren hastalarında sıklığa dahil edilmesini sağlamıştır. Ancak telefon ile sorgulanan hastaların tanıları hastanemiz çocuk enfeksiyon hastalıkları tarafından konmadığı ve hastanın klinik olarak HZ döküntüsünün tarafımızca görülmemiş olması çalışmamızın kısıtlıklarından birini oluşturmaktadır.

Çalışmamızdaki diğer bir kısıtlılık nakil sonrası HZ gelişiminde artmış bir risk oluşturduğu bilinen pozitif VZV serolojisi hastalarımızın %94,9’unda (n: 259) bilinmiyor olmasıydı. Buna rağmen literatürde de bu bilginin HZ riski açısından yetersizliği rapor edilmiş olması nedeniyle çalışmaya seroloji bilgisi olmayan hastalarda dahil edilmiş ve HZ gelişen hastaların bir kısmında suçiçeği öyküsünün olmadığı ve VZV serolojilerinin negatif olduğu gösterilmiş olup bu hastalara da profilaksi önerilerine bu çalışmanın katkısı olacağı düşünülmüştür. Hastaların T hücre sayılarının düşük olmasının HZ enfeksiyonu için risk oluşturduğu bu çalışma ile de gösterilmiş ancak çalışmamızda T hücre sayısı normal olan hastalarda HZ riski açısından suçiçeği geçirme öyküsü dışında risk faktörü belirlenememiştir. HZ gelişiminde T hücrelerin önemli rollerinin bilinmesi nedeniyle, T hücre sayıları normal olan hastalarda T hücre fonksiyonlarının da bilinmiş olması risk değerlendirmesi açısından değerli olabilirdi.

Hematopoetik kök hücre transplantasyonu sonrası HZ gelişimini önlemek için pediatrik hastalarda tek yöntem olan asiklovir profilaksisinin, süresi ve kimlere uygulanacağı henüz net değildir. Güncel kılavuzlara göre, uzun süreli antiviral profilaksi sadece VZV seropozitif hastalar için 1 yıl olarak önerilmektedir. Ancak bizim çalışmamızda ve benzer diğer çalışmalarda HZ gelişen hastaların bir kısmında suçiçeği öyküsünün olmadığı ve VZV serolojilerinin negatif olduğu bulunmuştur. Bu nedenle HKHT’da olduğu gibi HZ açısından yüksek riskli hastalarda serolojik sonuçlara bakılmaksızın antiviral profilaksi uygulanması hastalarda HZ riskini azaltabilir. Bizim çalışmamızda asiklovir ilişkili yan etkiler değerlendirilmemiş olması ve HZ gelişen hastalarda mortalite gelişmemiş olması asiklovir profilaksisinin avantaj ve dezavantajlarını değerlendirilmesini güçleştirmektedir. Ancak literatürde HZ enfeksiyonlarının mortalite ve çalışmamızda da gösterildiği gibi morbidite nedeni olduğundan asiklovir profilaksi uygulaması ve uygulama süresinin bizim çalışma sonuçlarımızın da desteklediği şekilde nakil öncesi suçiçeği öyküsüne, nakil sonrası CD4 T lenfosit sayılarına ve fonksiyonlarına, devam etmekte olan immünsüpresyon durumuna göre hastaya özel olarak belirlenmesi HZ ilişkili morbidite ve mortaliteyi azaltmakta önemlidir.

8. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda, AÜTF Çocuk Hematoloji bölümü tarafından Pediatrik HKHT Ünitesinde yapılan toplamda 260 hastada 273 HKHT uygulaması retrospektif olarak incelenmiş ve aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır:

1. Çalışmaya %94,5'i (n: 258) birinci nakil, %5,5'i (n: 15) ikinci nakil olan toplam 260 hastanın 273 HKHT uygulaması dahil edildi.

2. Hastaların yaş ortalaması $9,97 \pm 4,97$ yıl olup yaşları 0,47 ile 18,38 yıl arasında değişiyordu. Hastaların %44'ü (n: 120) kız, %56'sı (n: 153) erkekti. Hastaların izlem süresi nakil sonrasında en kısa 18 gün en uzun 7579 gün (20,75 yıl) ortalama $250,12 \pm 1858,57$ gün idi.

3. Hastaların %57,5'i nonmalign hastalık nedeniyle, %42,5'i malign hastalık nedeniyle HKHT olmuştu. Allojenik HKHT uygulanan hastalardaki en sık görülen tanılar sırasıyla talasemi major (n: 109, %39,9) ve akut lösemilerdi (n: 77, %28,5).

4. Akut lösemi tanısıyla HKHT uygulanan hastalar, birinci tam remisyon (TR1) ve daha ileri evre olarak sınıflandırıldı. Akut lösemi hastalarının %47,5'ini TR1, %45'ini TR2 olan hastalar oluştururken, TR3 ve refrakter/remisyonunda olmayan hastaların sıklığı %7,5 olarak bulundu.

5. Çalışmamızda HKHT uygulamalarının %56,8'i (n: 155) suçiçeği aşısının ülkemizde rutin aşı takvimine dahil edildiği 2013 yılı öncesinde, %43,2'si (n: 118) 2013 yılı ve sonrasında yapılmıştı.

6. Çalışmamıza dahil edilen 273 HKHT'un %75,8'i (n: 207) tam uyumlu kardeş vericiden, %11'i (n: 30) tam / iyi uyumlu kardeş dışı aile içi vericiden, %9,9 (n: 27) tam / iyi uyumlu akraba dışı vericiden yapıldı. Haplo uyum / uyumsuz vericilerden yapılan nakiller tüm hastaların %3,3'ünü (n: 9) oluşturdu.

7. Kök hücre kaynağı olarak %67,4 (n: 184) kemik iliği, %27,5 (n: 75) periferik kan, %1,8 (n: 5) kordon kanı kullanıldı.

8. Hastaların %88,3'üne (n: 241) kemik iliğini ablate edici (miyeloablatif) hazırlama rejimi uygulandı. Nakillerin %49,5'inde (n: 135) ATG, %9,5'inde TBI kullanıldı.

9. Hastaların %64,5'i (n: 176) GVHH profilaksisi için CSA ve MTX birlikte kullanılırken, %28,2'si (n: 77) sadece CSA kullanıldı.

10. Hastaların %26'sında (n: 71) akut GVHH gelişirken, bu hastalarda %50,7 (n: 36) ile cilt ve %25,4 (n: 18) ile GİS en sık gelişen akut GVHH bölgeleriydi. Akut GVHH gelişim evrelerine göre sınıflandırıldığında en sık %38 (n: 27) ile evre II GVHH görülürken onu sırasıyla %28,2 (n: 20) ve %25,4 (n: 18) ile evre I ve evre III akut GVHH izledi. Akut GVHH

gelişen hastaların %70,4'üne (n: 50) sistemik steroid kullanılırken bu hastaların %30'unda (n: 15) steroid refrakterliği nedeniyle farklı immünsüprese ilaç kullanım ihtiyaçları oldu.

11. Kronik GVHH %16,5 (n: 45) oranında görüldü. Kronik GVHH evreleri hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırıldı. Hastaların %48,9'unda (n: 22) orta kronik GVHH gelişirken, %31,1'inde (n: 14) ağır ve %20'sinde (n: 9) hafif kronik GVHH gelişti.

12. Kronik GVHH gelişen hastaların üçünde tedavi ihtiyacı olmadı. Tedavi alan hastaların %76,2'si (n: 32) sistemik steroid kullanırken bu hastaların da %34,4'ünde (n: 11) steroid refrakter kronik GVHH geliştiği için farklı immünsüprese ilaç kullanım ihtiyaçları oldu.

13. Çalışmaya dahil edilen hastaların %21,2'sinde (n: 58) HKHT sonrası HZ gelişti.

14. HKHT sonrası suçiçeği geçiren hastalar tüm hastaların %1,5'ini (n: 4) oluştuyordu. Bu hastaların hiçbirisi sonrasında izlemleri süresince HZ geçirmedi.

15. Nakil sonrası en fazla HZ geçirilen dönemler %43,1 ile (n: 25) 6 ay – 1 yıl ve %24,1 ile (n: 14) 1 yıl - 2 yıl arasıydı.

16. Hastalarda HKHT sonrası en erken 55. günde, en geç 3433. günde, ortancası 345. günde HZ gelişti. Hastaların HZ geçirdikleri dönemde minimum yaşı 3,03 maksimum yaşı 27 olup ortalama yaşları $13,25 \pm 5,13$ idi. HZ nedeniyle hastanede kalış süresi en uzun 20 gün, ortalama $8,10 \pm 3,53$ gün idi.

17. Hastaların tamamı HKHT sonrası asiklovir profilaksisi kullandı. Asiklovir profilaksi süresi en kısa 11 gün (ex olduğu için) en uzun 1408 gündü (akut ve kronik GVHH geliştiği için) ortancası 184 gündü. Hastaların %5,2'sinde (n: 3) asiklovir profilaksisi kullanırken, %94,8'i (n: 55) asiklovir profilaksisi kesildikten sonra HZ gelişti. Asiklovir profilaksisi kesildikten sonra HZ gelişme süresi ortalama 158 gündü (20-3239).

18. Çalışmamıza dahil edilen hastaların nakil öncesinde %3,7'sinde (n: 10) VZV serolojisi pozitif, %1,2'si (n: 4) negatifken %94,9'unun (n: 259) VZV serolojisi bilinmiyordu. Hastaların %12,1'i (n: 33) HKHT öncesi suçiçeği aşısı ile aşılanmışken, %39,6'sı da (n: 108) HKHT öncesinde suçiçeği enfeksiyonu geçirmişti.

19. Hematopoetik kök hücre transplantasyonu sonrası HZ geçiren hastalar ile geçirmeyen hastaların HKHT olma yaşları arasında anlamlı düzeyde fark saptandı ($p<0,01$). HZ geçiren hastaların yaş ortalaması HZ geçirmeyen hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksekti.

20. Nakil sonrası HZ geçiren hastalar ile geçirmeyen hastaların cinsiyet dağılımları arasında fark saptandı ($p<0,05$). HZ geçiren hastalarda kız cinsiyet oranı anlamlı düzeyde fazlaydı.

21. Nakil sonrası HZ geçiren hastalarla geçirmeyen hastaların tanısının nonmalign veya malign olması arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

22. Nakil sonrası HZ geçiren ve geçirmeyen hastaların nakil tarihlerinin 2013 yılı öncesi ve sonrasında olması arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). HZ geçiren hastalar ile geçirmeyen hastaların HKHT uygulanma sayıları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

23. Haplo uyum / uyumsuz vericiden nakil yapılan hastalar içerisinde izlemleri boyunca HZ gelişmediği için hastaların verici uyum durumları ile ilgili istatistiksel anlamlılık gösterilemedi.

24. Nakil sonrası HZ geçiren ve geçirmeyen hastaların miyeloablative hazırlama rejimi kullanım durumu, ATG tedavisi alma durumu ve TBI yapılma durumları arasında fark bulunmadı ($p>0,05$).

25. Herpes zoster geçiren ve geçirmeyen hastalar arasında toplam immümsüpresif tedavi süreleri arasında anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). HZ geçiren hastalarda immünsüpresif tedavi süresi geçirmeyenlere göre anlamlı düzeyde fazlaydı.

26. Herpes zoster geçiren ve geçirmeyen hastaların IVIG ve asiklovir profilaksi kullanım süreleri arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

27. Nakil sonrası HZ geçiren hastalarla geçirmeyen hastaların akut GVHH varlığı, akut GVHH tedavisinde kullanılan steroid şekli ve steroid refrakterliği arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Aynı şekilde kronik GVHH varlığı, kronik GVHH steroid kullanım şekli ve steroid refrakterliği arasında iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

28. Nakil sonrası HZ geçiren hastalar ile geçirmeyen hastaların 6. ay, 9. ay, 12. ay, 18. ay ve 24. aylardaki lökosit sayıları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

29. Nakil sonrası HZ geçiren hastalar ile geçirmeyen hastaların 9. ay ve 12. ay lenfosit sayıları arasında anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). HZ geçiren hastaların 9. ay ve 12. ay lenfosit sayıları geçirmeyen hastalara göre anlamlı düzeyde düşük idi. Ancak HZ geçiren hastalarla geçirmeyen hastaların 6. ay, 18. ay ve 24. aylardaki lenfosit sayıları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

30. Nakil sonrası HZ geçiren hastalar ile geçirmeyen hastaların 6. ay, 9. ay, 12. ay, 18. ay ve 24. aylardaki nötrofil sayıları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

31. Nakil sonrası HZ geçiren hastalar ile geçirmeyen hastaların 9. ay ve 12. ay CD4 T lenfosit sayıları arasında anlamlı fark saptandı ($p<0,05$ ve $p<0,01$). HZ geçiren hastaların 9. ay ve 12. ay CD4 T lenfosit sayıları geçirmeyen hastalara göre anlamlı düzeyde düşük idi. HZ geçiren hastalarla geçirmeyen hastaların 6. ay, 18. ay ve 24. aylardaki CD4 T lenfosit sayıları arasında ise anlamlı fark bulunmasına ($p>0,05$) karşın 18. aydaki CD T lenfosit sayıları arasında p değeri 0,051 ile anlamlılık sınırına çok yakın idi.

32. Nakil sonrası HZ geçiren hastalar ile geçirmeyen hastaların 6. ay, 9. ay, 12. ay, 18. ay ve 24. aylardaki CD8 T lenfosit sayıları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

33. Nakil sonrası HZ geçiren hastalar ile geçirmeyen hastaların 9. ay ve 12. ay CD4/CD8 T lenfosit oranları arasında anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). HZ geçiren hastaların 9. ay ve 12. ay CD4/CD8 T lenfosit oranları geçirmeyen hastalara göre anlamlı düzeyde düşük idi. HZ geçiren hastalarla geçirmeyen hastaların 6. ay, 18. ay ve 24. aylardaki CD4/CD8 T lenfosit oranları arasında ise anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

34. Hastaların HKHT'nun 6. ayından sonra profilaksi dışında ve HZ nedenli olmayan antiviral tedavi kullanım durumu HZ geçiren ve geçirmeyen hastalar arasında anlamlı bir farklılık oluşturmamış ($p>0,05$).

35. Nakil sonrası HZ geçiren ve geçirmeyen hastaların öncesinde suçiçeği geçirme öyküsü oranları arasında anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). HZ geçiren hastalarda nakil öncesi suçiçeği geçirme öyküsü anlamlı düzeyde fazla idi

36. Nakil sonrası HZ geçiren ve geçirmeyen hastaların öncesinde suçiçeği aşısı uygulanma oranları arasında anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). HZ geçiren hastalarda nakil öncesi suçiçeği aşısı uygulanması anlamlı düzeyde düşük idi

37. Hastaların çoğunda nakil öncesi VZV serolojileri bilinmediği için ve VZV serolojisi negatif olup HZ gelişen hasta olmadığı için istatistiksel bir sonuç elde edilemedi.

38. Nakil sonrası HZ gelişimine etkili bağımsız değişkenlerle oluşturulan çok değişkenli analiz sonucunda; nakil öncesinde suçiçeği geçirme öyküsü ve nakil sonrası 12. ayda bakılan CD4/CD8 T lenfosit oranı anlamlı bulundu.

39. Nakil öncesi suçiçeği geçirme öyküsü varlığı nakil sonrası HZ gelişimini 15,857 kat arttırmaktadır ($p<0,001$).

40. Hastaların nakil sonrası 12. aydaki CD4/CD8 T lenfosit oranının bir birim artması HZ gelişimini 3,695 kat azaltmaktadır ($p<0,05$).

41. Herpes zoster geçiren hastaların %31'inde (n: 18) torakal bölgede, %22,4'ünde (n: 13) lumbal bölgede lezyon görülürken, %19'unda (n: 11) ise aynı anda birden fazla bölgede (dissemine) lezyon gelişti.

42. Hastaların %13,8'inde (n: 8) sekonder bakteriyel cilt enfeksiyonu en sık görülen komplikasyonken, %75,9'unda (n: 44) HZ enfeksiyonuna bağlı herhangi bir komplikasyon gelişmedi. Nakil olan hastaların hiçbirisi HZ enfeksiyonu ilişkili ex olmadı.

43. Herpes zoster geçiren hastaların %48,3'si (n: 28) intravenöz (iv), %25,9'u (n: 15) oral ve %20,7'si (n: 12) iv + oral asiklovir tedavisi kullanırken, sadece %1,7'si (n: 1) tedavi almadı.

Özetle, Kasım 1997 - Ocak 2020 tarihleri arasında toplamda 260 hastada uygulanan 273 HKHT retrospektif olarak ortalama 2325 gün (6,4 yıl) (18 gün-7579gün (20,8 yıl)) incelenmesi

sonucunda %21,2 (n: 58) HZ, %1,5 (n: 4) suçiçeği enfeksiyonu saptadık. Asiklovir profilaksisi, %20,1 (n: 55) immünsüpresif tedavi kesiminden önce genel olarak da immünsüpresif tedavi kesimiyle birlikte sonlandırılmış olup ortalama $188,01 \pm 109,28$ gün kullanıldı. Literatürdeki çalışmalarla karşılaştırdığımızda HZ sıklığı, 6 aydan kısa asiklovir profilaksisi kullanan hastalara göre daha az, asiklovir profilaksi süresi 1 yıla uzatılan hastalara göre daha fazlaydı. HZ gelişimi için risk faktörleri, tek değişkenli analizlerde özellikle hasta yaşının büyük olması, HKHT öncesinde suçiçeği enfeksiyonu geçirmiş olması ve suçiçeği aşılmasının olmaması, 9. ve 12. ayda CD4 T lenfosit sayısının ve CD4/CD8 T lenfosit oranının düşük olması ve toplam immünsüpresif tedavi süresinin uzun olması olarak bulundu. Çok değişkenli analizlerde HZ gelişimi için en önemli risk faktörleri olarak HKHT öncesi suçiçeği enfeksiyon geçirmiş olması ve HKHT sonrası 12. aydaki CD4/CD8 T lenfosit oranının düşük olması bulundu.

Nakil sonrası HZ enfeksiyonu en sık %43,1 ile 6 ay-1 yıl arasında ve 2. sıklıkta %23,1 ile 1-2 yıl arasında gelişti. Sadece 8 hasta ilk 6 ay içerisinde HZ enfeksiyonu geçirdi. Bu hastaların hepsi HKHT öncesi suçiçeği enfeksiyonu geçirmiş, hiçbirine HKHT öncesi suçiçeği aşısı uygulanmamıştı ve 4 tanesi HKHT öncesinde immünsüpresif tedavi almıştı. 33 hasta 6 ay-18 ay arasında HZ enfeksiyonu geçirdi. Bu hastaların 23'ünde (%69,7) HZ gelişmeden önceki son bakılan CD4 sayıları $500/\mu\text{l}$ 'ün altındaydı. CD4 sayısı $>500/\mu\text{l}$ olan 10 (%30,3) hastanın da 7'sinde (%70) öncesinde suçiçeği geçirme öyküsü bulunuyordu. 18. aydan sonra HZ enfeksiyonu geçiren hastaların hepsinde CD4 sayıları $>500/\mu\text{l}$ üzerinde bulundu. HZ enfeksiyon riski 2. yıldan sonra normal popülasyon sıklığına ulaşmış görünüyordu. Bu geç dönemde CD4 sayısı HZ enfeksiyonu için risk faktörü olarak bulunmadı. HZ gelişen hastaların %27,6'sında (n: 16) immünsüpresif tedavi 6 aydan daha uzun süre verilmiş olmasına rağmen bu hastaların %75'inde (n: 12) asiklovir profilaksisi immünsüpresif tedaviden önce keşilmişti.

Herpes zoster geçiren hastaların %1,7'si (n: 1) tedavi almamıştı, %25,9'u (n: 15) oral asiklovir ile ayaktan tedavi edilmişti. %69 (n: 40) hastaya ortalama $8,10 \pm 3,53$ gün, en uzun 20 gün HZ nedeniyle hastanede yatırılarak tedavi verilmişti. Hiçbir hastada HZ ilişkili mortalite gelişmemişti.

Çalışmamız tek merkezli olmasına rağmen literatürdeki diğer tek merkezli çalışmalara göre fazla hasta sayısına ve uzun izlem süresine sahipti. Hastalarımızın tamamına allojenik HKHT uygulanmıştı. HZ tanıları klinik döküntü ile konulmuş, herhangi bir tanısal laboratuvar incelemesi ile desteklenmemiştir. Hastanemizde HZ tanısı alan hastaların klinik tanıları enfeksiyon hastalıkları tarafından konulmuştur. Hasta dosyaları incelenerek dosya notlarında HZ veya suçiçeği geçirmiş olduğu kayıtlı olan hastalar kaydedilmesinin yanı sıra dosyasında HZ geçirme bilgisi olmayan hastalara telefonla ulaşılarak HZ veya suçiçeği geçirme durumları telefonla sorgulanmış olması hastanemize başvurulmaksızın HZ geçiren hastalarında sıklığa

dahil edilmesini sağlamıştır. Ancak telefon ile sorgulanan hastaların tanıları hastanemiz çocuk enfeksiyon hastalıkları tarafından konmadığı ve hastanın klinik olarak HZ döküntüsünün tarafımızca görülmemiş olması çalışmamızın kısıtlılıklarından birini oluşturmaktadır. Çalışmamızdaki diğer bir kısıtlılık nakil sonrası HZ gelişiminde artmış bir risk oluşturduğu bilinen pozitif VZV serolojisi hastalarımızın %94,9’unda (n: 259) bilinmiyor olmasıydı. Buna rağmen literatürde de bu bilginin HZ riski açısından yetersizliği rapor edilmiş olması nedeniyle çalışmaya seroloji bilgisi olmayan hastalarda dahil edilmiş ve HZ gelişen hastaların bir kısmında suçiçeği öyküsünün olmadığı ve VZV serolojilerinin negatif olduğu gösterilmiş olup bu hastalara da profilaksi önerilerine bu çalışmanın katkısı olacağı düşünülmüştür. Hastaların T hücre sayılarının düşük olmasının HZ enfeksiyonu için risk oluşturduğu bu çalışma ile de gösterilmiş ancak çalışmamızda T hücre sayısı normal olan hastalarda HZ riski açısından suçiçeği geçirme öyküsü dışında risk faktörü belirlenememiştir. HZ gelişiminde T hücrelerin önemli rollerinin bilinmesi nedeniyle, T hücre sayıları normal olan hastalarda T hücre fonksiyonlarının da bilinmiş olması risk değerlendirmesi açısından değerli olabilirdi.

Hematopoetik kök hücre transplantasyonu sonrası HZ gelişimini önlemek için pediatrik hastalarda tek yöntem olan asiklovir profilaksisinin, süresi ve kimlere uygulanacağı henüz net değildir. Güncel kılavuzlara göre, uzun süreli antiviral profilaksi sadece VZV seropozitif hastalar için 1 yıl olarak önerilmektedir. Ancak bizim çalışmamızda ve benzer diğer çalışmalarda HZ gelişen hastaların bir kısmında suçiçeği öyküsünün olmadığı ve VZV serolojilerinin negatif olduğu bulunmuştur. Bu nedenle HKHT’da olduğu gibi HZ açısından yüksek riskli hastalarda serolojik sonuçlara bakılmaksızın antiviral profilaksi uygulanması hastalarda HZ riskini azaltabilir. Bizim çalışmamızda asiklovir ilişkili yan etkiler değerlendirilmemiş olması ve HZ gelişen hastalarda mortalite gelişmemiş olması asiklovir profilaksisinin avantaj ve dezavantajlarını değerlendirilmesini güçleştirmektedir. Ancak literatürde HZ enfeksiyonlarının mortalite ve çalışmamızda da gösterildiği gibi morbidite nedeni olduğundan asiklovir profilaksi uygulaması ve uygulama süresinin bizim çalışma sonuçlarımızın da desteklediği şekilde nakil öncesi suçiçeği öyküsüne, nakil sonrası CD4 T lenfosit sayılarına ve fonksiyonlarına, devam etmekte olan immünsüpresyon durumuna göre hastaya özel olarak belirlenmesi belirlenmesi HZ ilişkili morbidite ve mortaliteyi azaltmakta önemlidir.

9. KAYNAKLAR

1. TEZCAN KARASU Gülsün, “Hematopoietik Kök Hücre Transplantasyonu”. (Ed. Murat Yurdakök), Yurdakök Pediatri, Güneş Tıp Kitapevi, Ankara2017, s.3453-3461.
2. Passweg JR, Baldomero H, Basak GW, Chabannon C, Corbacioglu S, Duarte R, et al. European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). The EBMT activity survey report 2017: a focus on allogeneic HCT for nonmalignant indications and on the use of non-HCT cell therapies. Bone Marrow Transplant. 2019 Oct; 54(10): 1575-1585.
3. Kansoy S. Türkiye’de pediatrik hematopoietik kök hücre nakilleri. Kansoy S, editör. Çocuklarda Kök Hücre Nakli. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.1-6.
4. Miano M, Faraci M, Dini G, bordigoni P; EBMT pediatric Working party. Early complications following haematopoietic SCT in children. Bone Marrow Transplantation 2008; 41 Suppl 2: S39-42
5. Tichelli A, Rovo A, Passweg J, Schwarze CP, Van Lint MT, Arat M, et al. Late Effects Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Late Complications after hematopoietic stemm cell transplantation. Expert Review of Hematology 2009; 2(5): 583-601
6. Marena C, Zecca M, Carenini ML, Bruschi A, Bassi ML, Olivieri P, et al. Incidence of, and risk factors for, nosocomial infections among hematopoietic stem cell transplantation recipients, with impact on procedure – related mortality. Infection Control and Hospital Epidemiology 2001; 22(8): 510-517
7. Wada-Shimosato Y, Tanoshima R, Hiratoko K, Takeuchi M, Tsujimoto SI, Shiba N, et al. Effectiveness of acyclovir prophylaxis against varicella zoster virus disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation: A systematic review and meta- analysis, Transpl Infect Dis. 2019 Jun; 21(3): e13061.
8. ÇETİN Mustafa, ‘Hematopoetik Hücre Naklinde Diğer Enfeksiyonlar’, Kan ve Kemik İliği Transplantasyonu Kursu, 17-18 Ocak 2004, s.195-205
9. MedscapeEducation,https://www.medscape.org/viewarticle/917438?src=mkmcmmr_dri_v_stan_mscpedu&impID=2095075 (ET: 16.09.2019)
10. Centers for Disease Control and Prevention; Infectious Disease Society of America; American Society of Blood and Marrow Transplantation. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. MMWR Recomm Rep. 2000 Oct; 49(RR-10): 1-125.

11. Boeckh M, Kim HW, Flowers ME, Meyers JD, Bowden RA. Long-term acyclovir for prevention of varicella zoster virus disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation--a randomized double-blind placebo-controlled study. *Blood*. 2006 Mar 1; 107(5): 1800-5.
12. Tomblyn, M., Chiller, T., Einsele, H. et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplant recipients: a global perspective. *Bone Marrow Transplant* 44, 453–455 (2009).
13. Baden LR, Swaminathan S, Angarone M, Blouin G, Camins BC, Casper C, et al. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections, Version 2.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 14(7), 882–913.
14. Rao S, Abzug MJ, Carosone-Link P, Peterson T, Child J, Siparksy G, et al. Intravenous acyclovir and renal dysfunction in children: a matched case control study. *J Pediatr*. 2015 Jun; 166(6): 1462-8.
15. Ardura MI. Overview of Infections Complicating Pediatric Hematopoietic Cell Transplantation. *Infect Dis Clin North Am*. 2018; 32(1): 237-52.
16. Swart JF, Delemarre EM, van Wijk F, Boelens JJ, Kuball J, van Laar JM, et al. Haematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2017 Apr; 13(4): 244-256.
17. Mentzer WC, Heller S, Pearle PR, Hackney E, Vichinsky E. Availability of related donors for bone marrow transplantation in sickle cell anemia. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1994; 16: 27-29.
18. Bensinger WI, Martin PJ, Storer B, et al. Transplantation of bone marrow as compared with peripheral-blood cells from HLA-identical relatives in patients with hematologic cancers. *N Engl J Med* 2001; 344: 175-181.
19. DUARTE Rafael and KRÖGER Nicolaus, “Indications and Results”. (ED. Enric Carreras Carlo Dufour Mohamad Mohty Nicolaus Kröger). *The EBMT Handbook*, Springer, Switzerland 2019, s.502-684.
20. Styczynski J, Gil L; on behalf of the EBMT pediatric Diseases Working Party. Prevention of infectious complications in pediatric HSCT. *Bone Marrow Transplantation* 2008; 42: 95-1003.
21. Hiemenz JW. Management of infections complicating allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Seminars in Hematology* 2009; 46(3): 289-312.

22. Burt RK, Walsh T. Infection prophylaxis in bone marrow transplant recipients. In: Burt RK, Deeg HJ, Lothian ST, Santos GW (ed). *On call in bone marrow transplantation*. USA: Chapman Hall, 1997: 438.
23. Atkinson K, Singhal S. Bacterial and protozoal infections. In: Atkinson K (ed). *Clinical bone marrow and blood stem cell transplantation*. USA: Cambridge Univ Press, 2000: 717.
24. Bostrom L, Ringden O. Viral infections. In: Atkinson K (ed). *Clinical bone marrow and blood stem cell transplantation*. USA: Cambridge Univ Press, 2000: 758.
25. Tollemar J. Fungal Infections. In: Atkinson K (ed). *Clinical bone marrow and blood stem cell transplantation*. USA: Cambridge Univ Press, 2000: 746.
26. Dykewics CA, Jaffe HW for CDC. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. Recommendations of Centers for Disease Control and Prevention, The Infectious Disease Society of America, and The American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Clinical Infectious Diseases* 2001; 33: 139-144.
27. Dandoy CE, Ardura MI, Papanicolaou GA, Auletta JJ. Bacterial bloodstream infections in the allogeneic hematopoietic cell transplant patient: new considerations for a persistent nemesis. *Bone Marrow Transplant*. 2017; 52(8): 1091-106.
28. Fisher BT, Robinson PD, Lehrnbecher T, Steinbach WJ, Zaoutis TE, Phillips B, et al. Risk Factors for Invasive Fungal Disease in Pediatric Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Systematic Review. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2018; 7(3): 191-8.
29. Zaucha-Prażmo A, Kowalczyk JR, Drabko K, Czyżewski K, Goździk J, Zając-Spychała O, et al. Incidence of Infectious Complications in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia Treated With Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Transplant Proc*. 2017; 49(9): 2183-7.
30. Tsoumakas K, Giamaiou K, Goussetis E, Graphakos S, Kossyvakis A, Horefti E, et al. Epidemiology of viral infections among children undergoing hematopoietic stem cell transplant: A prospective single-center study. *Transpl Infect Dis*. 2019; 21(4): e13095.
31. Zaucha-Prażmo A, Zawitkowska J, Lejman M, Kowalczyk JR, Czyżewski K, Dziedzic M, et al. Infection profile in children and adolescents with bone marrow failures treated with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Transplant*. 2019; 23(8): e13592.

32. Jaing TH, Chang TY, Chen SH, Wen YC, Yu TJ, Lee CF, et al. Factors associated with cytomegalovirus infection in children undergoing allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(4): e14172.
33. 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): 453-5.
34. Mateos MK, O'Brien TA, Oswald C et al. Transplant related mortality following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for pediatric acute lymphoblastic leukemia: 25-year retrospective review. *Ped blood Cancer* 2013; 60: 1520-1527.
35. Czyżewski K, Gałązka P, Frączkiewicz J, Salamonowicz M, Szmydki-Baran A, Zając-Spychała O, et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal disease in children after hematopoietic cell transplantation or treated for malignancy: Impact of national programme of antifungal prophylaxis. *Mycoses*. 2019; 62(11): 990-8.
36. Alexander S, Fisher BT, Gaur AH, Dvorak CC, Villa Luna D, Dang H, Chen L, Green M, et al. Effect of Levofloxacin Prophylaxis on Bacteremia in Children With Acute Leukemia or Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018; 320(10): 995-1004.
37. Rouce RH, Louis CU, Heslop HE. Epstein-Barr virus lymphoproliferative disease after hematopoietic stem cell transplant. *Curr Opin Hematol*. 2014; 21(6): 476-81.
38. Laing K. J., Ouwendijk W. J. D., Koelle D. M., Verjans G. M. G. M. Immunobiology of varicella-zoster virus infection. *The Journal of Infectious Diseases*. 2018; 218(2): 68-74.
39. Çiftçi E., Varicella-Zoster virüs enfeksiyonları, in Temel Pediatri, E. Hasanoğlu, A. Bideci and R.B. Düşünsel, K, Editors. 2020, Güneş Tıp Kitapevleri: Ankara. 668-672.
40. Yalaki, Ö. Z. and E.Çiftçi, Varicella-zoster virüs enfeksiyonları. *Medical Network Klinik Bilimler ve Doktor*, 2005. 11(2): 176-184.
41. Arvin, A. M., J. F. Moffat and R. Redman, Varicella-zoster virüs: aspects of pathogenesis and host response to natural infection and varicella vaccine. *Adv Virüs Res*, 1996. 46: 263-309.
42. Chen J., et al., Varicella zoster virüs (VZV) infects and establishes latency in enteric neurons. *J Neurovirol*, 2011. 17(6): 578-589.
43. Gershon A. A., et al., Advances in the understanding of the pathogenesis and epidemiology of herpes zoster. *J Clin Virol*, 2010. 48 Suppl 1: 2-7.
44. Horien C. and C. Grose. Neurovirulence of varicella and the live attenuated varicella vaccine virüs. In *Seminars in pediatric neurology*. 2012. Elsevier.

45. W. Kimberlin D., et al., Red Book 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. 31st Edition. 2018.
46. Çiftçi E., et al., Bebekte Herpes Zoster. J. Pediatr Inf, 2018. 12(2): 82.
47. Nagel M.A. and D. Gilden, Complications of varicella zoster virüs reactivation. Curr Treat Options Neurol, 2013. 15(4): 439-453.
48. Nikkels A.F., N.Nikkels-Tassoudji, and G.E. Pierard, Revisiting childhood herpes zoster. Pediatr Dermatol, 2004. 21(1): 18-23.
49. Kennedy P.G.E. and A.A. Gershon, Clinical Features of Varicella-Zoster Virüs Infection. Viruses, 2018. 10(11): 609.
50. Styczynski J, Reusser P, Einsele H, de la Camara R, Cordonnier C, Ward KN et al; Second European Conference on Infections in Leukemia. Management of HSV, VZV and EBV infections in patients with hematological malignancies and after SCT: guidelines from the Second European Conference on Infections in Leukemia. Bone Marrow Transplant. 2009 May; 43(10): 757-70.
51. Atkinson K, Meyers JD, Storb R, Prentice RL, Thomas ED. Varicella-zoster virus infection after marrow transplantation for aplastic anemia or leukemia. Transplantation 1980; 29: 47–50.
52. Tomonari A, Iseki T, Takahashi S, Ooi J, Takasugi K, Shimohakamada Y et al. Varicella-zoster virus infection in adult patients after unrelated cord blood transplantation: a single institute experience in Japan. Br J Haematol 2003; 122: 802–805.
53. Blennow O, Fjaertoft G, Winiarski J, Ljungman P, Mattsson J, Remberger M. Varicella-zoster reactivation after allogeneic stem cell transplantation without routine prophylaxis--the incidence remains high. Biol Blood Marrow Transplant. 2014 Oct; 20(10): 1646-9.
54. Cordonnier C, Cesaro S, De Lavallade H, et al. Guidelines for vaccination of patients with hematological malignancies and HSCT recipient. ECIL 2017. 2017; Published online 4-10-2017.
55. De la CÁMARA Rafael, ''Vaccinations''. (ED. Enric Carreras Carlo Dufour Mohamad Mohty Nicolaus Kröger). The EBMT Handbook, Springer, Switzerland 2019, s.207-219.
56. Kawamura K, Wada H, Yamasaki R, et al. Prophylactic role of long-term ultra-low-dose acyclovir for varicella zoster virus disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Int J Infect Dis. 2014; 19(1): 26-32.

57. Erard V, Guthrie K.A, Varley C, Heugel J, Wald A, Flowers M.E. et al. One-year acyclovir prophylaxis for preventing varicella-zoster virus disease after hematopoietic cell transplantation: no evidence of rebound varicella-zoster virus disease after drug discontinuation. *Blood*. 2007; 110: 3071-3077.
58. Asano-Mori Y, Kanda Y, Oshima K, Kako S, Shinohara A, Nakasone H. et al. Long-term ultra-low-dose acyclovir against varicella-zoster virus reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Hematol*. 2008; 83: 472-476.
59. Harris AC, Young R, Devine S, Hogan WJ, Ayuk F, et al. International, Multicenter Standardization of Acute Graft-versus-Host Disease Clinical Data Collection: A Report from the Mount Sinai Acute GVHD International Consortium. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016 Jan; 22(1): 4-10.
60. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, et al. National Institutes of Health consensus development project on 73 criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005; 11(12): 945-56.
61. Dignan F., Amrolia P., Clark A., Cornish J., Jackson G., Mahendra P. et al. Diagnosis and management of chronic graft-versus-host disease. BCSH guideline. *Br J Haematol* 2012; 158: 46–61
62. Wolff D, Schleuning M, von Harsdorf S, Bacher U, Gerbitz A, Stadler M, et al. Consensus conference on clinical practice in chronic GVHD: second-line treatment of chronic graft-versus host disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2011; 17(1): 1-17.
63. Aytac S, Yalçın S, Küçükbayrak Ö, Çetin M, and Uçkan D. Dynamics in children and adolescents who experience varicella zoster virüs infections after haematopoietic stem cell transplantation: A case-control study. *Epidemiology and Infection*, 139 (11), 1701-1709.
64. Kanra G, Yalçın SS, Kara A, Yurdakök K, Pehlivanli T. Varicella seroprevalence among Turkish medical students and the validity of disease history. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2003 Nov; 24(11): 795-6.
65. Düver F, Weißbrich B, Eyrich M, Wölfl M, Schlegel PG, Wiegering V. Viral reactivations following hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients - A single center 11-year analysis. *PLoS One*. 2020 Feb 4; 15(2): e0228451.
66. Leung TF, Chik KW, Li CK, Lai H, Shing MM, Chan PK, Lee V, Yuen PM. Incidence, risk factors and outcome of varicella-zoster virus infection in children after

- haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2000 Jan; 25(2): 167-72.
67. Vermont CL, Jol-van der Zijde EC, Hissink Muller P, Ball LM, Bredius RG, Vossen AC, et al. Varicella zoster reactivation after hematopoietic stem cell transplant in children is strongly correlated with leukemia treatment and suppression of host T-lymphocyte immunity. *Transpl Infect Dis*. 2014 Apr; 16(2): 188-94.
 68. Seo HM, Kim YS, Bang CH, Lee JH, Lee JY, Lee DG, et al. Antiviral prophylaxis for preventing herpes zoster in hematopoietic stem cell transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *Antiviral Res*. 2017 Apr; 140: 106-115.
 69. Kawasaki H, Takayama J, Ohira M. Herpes zoster infection after bone marrow transplantation in children. *J Pediatr*. 1996 Mar; 128 (3): 353-6.
 70. Han SB, Kim SK, Lee JW, Lee DG, Chung NG, Jeong DC, Cho B, Kang JH. Varicella zoster virus infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation in children using a relatively short duration of acyclovir prophylaxis: A retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Apr; 96(14): e6546.
 71. Berman JN, Wang M, Berry W, Neuberg DS, Guinan EC. Herpes zoster infection in the post-hematopoietic stem cell transplant pediatric population may be preceded by transaminitis: an institutional experience. *Bone Marrow Transplant*. 2006 Jan; 37(1): 73-80.
 72. Kook H, Goldman F, Padley D, Giller R, Rumelhart S, Holida M et al. Reconstruction of the immune system after unrelated or partially matched T-cell-depleted bone marrow transplantation in children: immunophenotypic analysis and factors affecting the speed of recovery. *Blood* 1996; 88: 1089–1097.
 73. Small TN, Papadopoulos EB, Boulad F, Black P, Castro-Malaspina H, Childs BH et al. Comparison of immune reconstitution after unrelated and related T-cell-depleted bone marrow transplantation: effect of patient age and donor leukocyte infusions. *Blood* 1999; 93: 467–480.
 74. Goussetis E, Efstathiou E, Paisiou A, Avgerinou G, Zisaki K, Giamouris VJ, et al. Infectious complications following allogeneic stem cell transplantation by using anti-thymocyte globulin-based myeloablative conditioning regimens in children with hemoglobinopathies. *Transpl Infect Dis*. 2015 Apr; 17(2): 201-7.
 75. Kang JM, Kim JM, Lee JW, Yoo KH, Sung KW, Koo HH, et al. Varicella Zoster Virus Infection in Children with Autologous Hematopoietic Cell Transplantation: A Retrospective, Single-Center Study in Korea. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020 May; 26(5): 965-971.

76. Sivaslıoğlu S. Special virus vaccines-2. Ankara Medical Journal 2012; 12(2): 71-6.
77. Durmaz O, Helvacı S. Çocuklarda suçiçeği enfeksiyonu ve bağışıklama. Güncel Pediatri 2005; 3(3): 122-30.
78. Larussa P, Steinberg S, Gershon AA. Varicella vaccine for immunocompromised children: results of collaborative studies in the United States and Canada. J Infect Dis. 1996 Nov; 174 Suppl 3: 320-323.
79. Lawrence R, Gershon AA, Holzman R, Steinberg SP. The risk of zoster after varicella vaccination in children with leukemia. N Engl J Med. 1988 Mar 3; 318(9): 543-8.
80. Hardy I, Gershon AA, Steinberg SP, LaRussa P. The incidence of zoster after immunization with live attenuated varicella vaccine. A study in children with leukemia. Varicella Vaccine Collaborative Study Group. N Engl J Med. 1991 Nov 28; 325(22): 1545-50.
81. Brunell PA, Taylor-Wiedeman J, Geiser CF, Frierson L, Lydick E. Risk of herpes zoster in children with leukemia: varicella vaccine compared with history of chickenpox. Pediatrics. 1986 Jan; 77(1): 53-6.
82. Marin M, Güris D, Chaves SS, Schmid S, Seward JF; Advisory Committee on Immunization Practices, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2007 Jun 22; 56 (RR-4): 1-40.
83. Feder HM Jr, Hoss DM: Herpes zoster in otherwise healthy children. Pediatr Infect Dis J 2004; 23: 451-7
84. Adışen E, Aksakal B. Çocukluk döneminde herpes zoster. Gazi Tıp Dergisi 2007; 18: 36-8.
85. Öztürk M , An İ , Aksoy M . Herpes Zoster Infection In Childhood: Prospective Evaluation of 21 Cases. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2019; 16(1): 33-36.
86. Koc Y, Miller KB, Schenkein DP, Griffith J, Akhtar M, DesJardin J, et al. Varicella zoster virus infections following allogeneic bone marrow transplantation: frequency, risk factors, and clinical outcome. Biol Blood Marrow Transplant. 2000; 6(1): 44-9.

10. EKLER

EK 1- Veri Toplama Formu

1) Hasta Adı-Soyadı:

2) Hasta cinsiyeti:

- ☐ 1-Kız
- ☐ 2-Erkek

3) Hasta doğum tarihi:

4) Hastanın tanısı:

- ☐ 1-Talasemi majör Tip I-II
- ☐ 2-Talasemi Majör Tip III
- ☐ 3-Miyelodisplastik sendrom
- ☐ 4-Akut Lenfoblastik Lösemi
- ☐ 5- Akut Miyeloblastik Lösemi
- ☐ 6-Kronik Miyeloid Lösemi
- ☐ 7-Akkız Aplastik Anemi
- ☐ 8-Fanconi Aplastik Anemisi
- ☐ 9-Orak Hücreli Anemi
- ☐ 10-Hemofagositik lenfositosis
- ☐ 11-Jüvenil Miyelomonositik Lösemi
- ☐ 12-Jüvenil Miyelomonositik Lösemi relaps
- ☐ 13-Kostmann sendromu

5) Tanı evresi:

- ☐ 1- Tam remisyon I
- ☐ 2-Tam remisyon II
- ☐ 3-Tam remisyon III

6) Hastanın tanısında Nonmalign – Malign ayrımı

- ☐ 1- Nonmalign hastalık
- ☐ 2- Malign hastalık

7) HKHT tarihi:

8) Kaçınıcı HKHT :

- ☐ 1
- ☐ 2
- ☐ 3

9) Transplantasyon tipi:

- ☐ 1-otolog
- ☐ 2-allojenik
- ☐ 3-otolog+allojenik

10) Verici yakınlık durumu:

- ☐ 1- Kardeş
- ☐ 2- Anne veya Baba
- ☐ 3- Başka akraba
- ☐ 4- Akraba dışı

11) Verici uyum durumu:

- ☐ 1- Tam uyum (6/6 – 10/10)
- ☐ 2- İyi uyum (9/10)
- ☐ 3- Uyumsuz (8/10 ve daha az- Haplo)

12) Miyeloablative rejim alıp-almama durumu:

- ☐ 1-Evet
- ☐ 2-Hayır

13) Hazırlama rejiminde aldığı tedavi:

- ☐ 1- Pesaro Protokol 26 (Hidroksiüre, Azotiyopürin, Fludarabin, Busulfan ve Siklofosfamid) + ATG
- ☐ 2- Busulfan + siklofosfamid
- ☐ 3- Tüm Vücut ışınlaması + Etoposid + Siklofosfamid
- ☐ 4- Siklofosfamid + ATG
- ☐ 5- Fludarabin + Siklofosfamid + ATG
- ☐ 6- Busulfan + Siklofosfamid + Melfelan
- ☐ 7- Busulfan + Siklofosfamid + Etoposid

14) ATG (Anti-Timosit Globulin) kullanılmış mı ? :

- ☐ 1-Evet
- ☐ 2-Hayır
- ☐ 3-Toplam ATG dozu

15) TBI (total body irradiation) yapılmış mı ? :

- ☐ 1-Evet
- ☐ 2-Hayır
- ☐ Dozu:

16) Kök Hücre Kaynağı:

- ☐ 1-periferik
- ☐ 2-kemik iligi
- ☐ 3-kord kanı
- ☐ 4-Kİ+periferik
- ☐ 5-kemik iliği + kordon kanı

17) GVHH profilaksisi için aldığı tedavi

- ☐ 1- Siklosporin A
- ☐ 2- Siklosporin A + Metotreksat
- ☐ 3- MMF
- ☐ 4- Takrolimus
- ☐ 5- Diğer

18) HKHT sonrası GVHH profilaksi tedavisinin kesim tarihi:

19) Son IVIG dozu aldığı tarih:

20) Akut GVHH:

- ☐ 1-Var
- ☐ 2-Yok

21) Akut GVHH tutulum bölgeleri:

22) Akut GVHH evresi : Stage ve grade

23) Akut GVHH tarihi:

24) Akut GVHH tedavide kullanılan ilaç veya ilaçlar ve dozları:

25) Akut GVHH tedavi ba lama tarihi:

26) Akut GVHH tedavi kesim tarihi:

27) Kronik GVHH:

- ☐ 1-Var
- ☐ 2-Yok

28) Kronik GVHH tutulum bölgeleri:

29) Kronik GVHH evrelemesi:sınırlı/yaygın veya organ tutulum evresi

30) Kronik GVHH gelişme tarihi:

31) Kronik GVHH tedavide kullanılan ilaçlar ve dozları:

32) Kronik GVHH tedavi ba lama tarihi:

33) Kronik GVHH tedavi kesim tarihi:

34) İlk 6 ay sonrası asiklovir veya gansiklovir veya foscarnet kullanımıÇ

- ☐ 1-Var
- ☐ 2-Yok
- ☐ Varsa ne dozda ne sürede kullandı. Kesim tarihi.

35) HKHT öncesi alıcı VZV serolojisi:

- ☐ 1-Pozitif
- ☐ 2-Negatif
- ☐ 3-Bilinmiyor

36) HKHT öncesi Suçiçeği enfeksiyonu geçirme öyküsü:

- ☐ 1-Evet
- ☐ 2-Hayır
- ☐ 3-Bilinmiyor

37) HKHT öncesi Suçiçeği aşısı olma öyküsü:

- ☐ 1-Var
- ☐ 2 Yok

38) Asiklovir profilaksisi kesim tarihi:

39) HKHT sonrası +6.ay lökosit sayısı:

40) HKHT sonrası +6.ay lenfosit sayısı:

41) HKHT sonrası +6.ay nötrofil sayısı:

42) HKHT sonrası +6.ay toplam CD4:

43) HKHT sonrası +6.ay toplam CD8:

44) HKHT sonrası +6.ay CD4/CD8 oranı:

45) HKHT sonrası +9.ay lökosit sayısı:

46) HKHT sonrası +9.ay lenfosit sayısı:

47) HKHT sonrası +9.ay nötrofil sayısı:

48) HKHT sonrası +9.ay toplam CD4:

49) HKHT sonrası +9.ay toplam CD8:

50) HKHT sonrası +9.ay CD4/CD8 oranı:

51) HKHT sonrası +12.ay lökosit sayısı:

52) HKHT sonrası +12.ay lenfosit sayısı:

53) HKHT sonrası +12.ay nötrofil sayısı:

54) HKHT sonrası +12.ay toplam CD4:

55) HKHT sonrası +12.ay toplam CD8:

56) HKHT sonrası +12.ay CD4/CD8 oranı:

- 57) HKHT sonrası +18.ay lökosit sayısı:
58) HKHT sonrası +18.ay lenfosit sayısı:
59) HKHT sonrası +18.ay nötrofil sayısı:
60) HKHT sonrası +18.ay toplam CD4:
61) HKHT sonrası +18.ay toplam CD8:
62) HKHT sonrası +18.ay CD4/CD8 oranı:

- 63) HKHT sonrası +24.ay lökosit sayısı:
64) HKHT sonrası +24.ay lenfosit sayısı:
65) HKHT sonrası +24.ay nötrofil sayısı:
66) HKHT sonrası +24.ay toplam CD4:
67) HKHT sonrası +24.ay toplam CD8:
68) HKHT sonrası +24.ay CD4/CD8 oranı:

69) HKHT sonrası VZV enfeksiyonu:

- ☐ 1-Var
☐ 2-Yok

70) HKHT sonrası VZV enfeksiyon tanı tarihi:

71) VZV yayılım bölgesi:

72) Hastanede yatış süresi: Gün

73) VZV Tedavi:

74) VZV Komplikasyonu:

75) Hastanın HKHT sonrası durumu:

- ☐ 1-Yaşıyor
☐ 2-Exitus

76) Exitus nedeni:

77) Exitus tarihi:

78) HKHT sonrası son izlem tarihi: