



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KEMİK İLİĞİ NAKLİ YAPILAN HASTALARDA
SİTOMEGALOVİRUS (CMV) ENFEKSİYONU,
REAKTİVASYONU VE TEDAVİ PROTOKOLLERİ
İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Elif Melis BALOĞLU AKYOL
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Handan HAYDAROĞLU ŞAHİN**

ŞUBAT-2017

T.C.
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KEMİK İLİĞİ NAKLİ YAPILAN HASTALARDA
SİTOMEGALOVİRUS (CMV) ENFEKSİYONU,
REAKTİVASYONU VE TEDAVİ PROTOKOLLERİ
İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Elif Melis BALOĞLU AKYOL
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Handan HAYDAROĞLU ŞAHİN

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Dr. Elif Melis BALOĞLU AKYOL

21.02.2017

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı



Prof. Dr. Yusuf Zeki ÇELEN

Tıp Fakültesi Dekanı


Bu tez çalışmasının "Tıpta Uzmanlık" derecesine yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.



Prof. Dr. Mustafa ARAZ

Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile "Tıpta Uzmanlık" tezi olarak yeterli bulunmuştur.



Tez Danışmanı

Yrd.Doç.Dr. Handan HAYDAROĞLU ŞAHİN

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof.Dr. Mustafa PEHLİVAN

2. Yrd.Doç.Dr. Handan HAYDAROĞLU ŞAHİN

3. Yrd.Doç.Dr. Fatih ÖÇAL

4. Prof .Dr. Mustafa ARAZ

5. Yrd. Doç. Dr. Ayhan Balkan

I. ÖNSÖZ

Tez hazırlama sürecimde desteğini bir an olsun esirgemeyen, çalışkanlığını ve dinamizmini kendime her zaman örnek aldığım tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Handan HAYDAROĞLU ŞAHİN' e,

Uzmanlık eğitimim süresince sıcakkanlı ve babacan tavrı ile güven veren, esprili kişiliği ile yüzümü güldüren, engin bilgi ve tecrübesiyle bu çalışmanın her aşamasında yol gösteren ve destek olan Prof. Dr. Mustafa PEHLİVAN' a,

Tez çalışmamdaki yardımlarından dolayı sevgili arkadaşlarım Dr. İlknur GÜNDEŞ, Dr. Melya Pelin KIRIK, Dr. Sadettin ÖZTÜRK ve Bio. Müzeyyen Selin BÜDEYRİ' ye,

Yoğun ve zorlu geçen asistanlık sürecinin hayatıma kattığı güzellik olan sevgili arkadaşlarım Dr. Gamze İNAN DEMİROĞLU, Dr. Gizem TEKİN, Dr. Hazan KARADENİZ ve Dr. Neslihan BAHİRİ' ye,

Beni kalplerindeki sonsuz sevgiyle büyüten, varlıklarından her daim güç aldığım, sevgili dedem, anneannem ve teyzelerime,

Sevgisi ve saygısıyla beni hep yücelten canım babama,

Ömrünü bana adayan, içinin güzelliği dışına yansıyan, benim için her şeyden kıymetli olan canım anneme,

Hayatıma girdiği ilk günden beri zihnimin en derin noktalarına dokunan; zekası, bilgisi, becerisiyle kendine hayran bırakan, sevgisiyle beni sarıp sarmalayan, her zaman olduğu gibi tez hazırlama sürecimde de gece gündüz benimle beraber çalışan değerli eşim Dr. Ahmet AKYOL' a teşekkür ederim.

Dr. Elif Melis BALOĞLU AKYOL

Gaziantep 2017

II. İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
KISALTMALAR.....	vi
TABLO LİSTESİ.....	viii
ŞEKİL LİSTESİ.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kök Hücre ve Hematopoetik Kök Hücreler.....	3
2.2. Hematopoetik Kök Hücre Nakli.....	4
2.2.1. Singeneik Hematopoetik Kök Hücre Nakli.....	5
2.2.2. Otolog Hematopoetik Kök Hücre Nakli.....	6
2.2.3. Allogeneik Hematopoetik Kök Hücre Nakli.....	6
2.2.4. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Hazırlama Rejimleri.....	8
2.2.4.1. Myeloablative Rejimler.....	9
2.2.4.2. Non-myeloablative rejimler.....	9
2.2.4.3. Düşük yoğunluklu rejimler.....	9
2.2.5. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Sonrasında Görülen	
Komplikasyonlar.....	10
2.2.5.1. Graft Versus Host Hastalığı.....	10
2.2.5.2. Graft Yetmezliği.....	11
2.2.5.3. Karaciğer ile İlgili komplikasyonlar.....	11
2.2.5.4. Böbrek ile İlgili Komplikasyonlar.....	12
2.2.5.5. Hemorajik Sistit.....	12
2.2.5.6. İkincil Maligniteler.....	12
2.2.5.7. Kardiyovasküler komplikasyonlar.....	13
2.2.5.8. Endokrin Komplikasyonlar.....	13

2.2.5.9. Enfeksiyonlar.....	13
2.3. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Yapılan Hastalarda Sitomegalovirus (Cmv) Enfeksiyonu.....	14
3. GEREÇLER VE YÖNTEM.....	17
3.1. Hasta Seçimi.....	17
3.2. İstatistiksel Analiz.....	18
4. BULGULAR.....	19
5. TARTIŞMA.....	28
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	39
7. KAYNAKLAR.....	40



III. ÖZET

KEMİK İLİĞİ NAKLİ YAPILAN HASTALARDA SİTOMEGALOVİRUS (CMV) ENFEKSİYONU, REAKTİVASYONU VE TEDAVİ PROTOKOLLERİ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Elif Melis BALOĞLU AKYOL
Uzmanlık Tezi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Handan Haydaroğlu Şahin
Şubat-2017, 51 sayfa

Giriş ve Amaç: Bu çalışmanın amacı hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) sonrası CMV enfeksiyonunun klinik özelliklerini, HKHN üzerine olan etkilerini ve tedavi protokollerinin etkinliğini araştırmak.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Kemik İliği Nakli Merkezinde 2009-2016 yılları arasında HKHN uygulanan 447 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların 166'sı allogeneik HKHN, 281'i otolog HKHN hastasıydı. CMV viremisi polimeraz-zincir-reaksiyonu (PCR) yöntemiyle, ilk 24 ay rutin olarak haftada iki gün ve klinik şüphe halinde bakıldı.

Bulgular: CMV PCR 90 allogeneik HKHN (%54) ve 41 otolog HKHN (%14) hastasında pozitif. CMV PCR değeri 150-1000 kopya/ml olan non-myeloablative (NMA) HKHN uygulanan hasta grubunda myeloablative (MA) HKHN uygulanan hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptandı (p=0.002). Allogeneik HKHN hastalarının 30'unda Graft-versus-host hastalığı izlendi. 30 GVHH hastasının 29'unda CMV viremisi saptanırken 1 hastada viremi saptanmadı. GVHH ile CMV viremisi arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki vardı (p=0.001). Allogeneik HKHN hastalarında nakil sonrası ilk 100 ve 365 günlük mortalite oranları CMV viremisi olmayan grupta daha yüksekti (p= 0.022 and p = 0.024). 5 yıllık toplam sağkalım oranları, viremi olan grupta %61 viremi olmayan grupta %62 oranında saptandı ve iki grup arasında sağ kalım oranları arasında anlamlı ilişki bulunmadı (p>0.05). Valgansiklovir tedavisi alan hastalarda CMV enfeksiyonu gelişmedi ve ilacı kesmeyi gerektirecek sitopeni gibi yan etkiler gözlenmedi.

Sonuç: GVHH ile CMV viremisi arasında ilişki saptandı. CMV viremisi olan ve olmayan HKHN hastalarında 5 yıllık toplam sağ kalım süreleri benzerdi. CMV viremisinin valgansiklovir ile pre emptif tedavisi güvenli ve etkindir.

Anahtar Kelimeler: Hematopoetik Kök Hücre Nakli, CMV, GVHH, valgansiklovir

IV. ABSTRACT

RELATIONSHIP BETWEEN CYTOMEGALOVIRUS (CMV) INFECTION, REACTIVATION AND TREATMENT PROTOCOLS IN BONE MARROW TRANSPLANT PATIENTS

Dr. Elif Melis BALOĞLU AKYOL

Residency Thesis, Department of Internal Medicine

Supervisor: Assistant Professor Handan Haydaroğlu Şahin

February-2017, 51 pages

Introduction and Aim: The aim of this study was to investigate the clinical features of cytomegalovirus (CMV) infection and its effect on hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) and effectiveness of treatment protocols.

Material and Method: This study was performed in 2009-2016 at Gaziantep University Faculty of Medicine, Bone Marrow Transplantation Center, retrospectively. A total of 447 patients with 166 allogeneic, 281 autologous stem cell transplants were included in the study. CMV viremia was performed by polymerase-chain-reaction (PCR) routinely twice a week for the first 24 months, and in case of clinical suspicion.

Results: CMV-PCR positivity was detected in 90 allogeneic HSCT patients (54%) and 41 autologous HSCT patients (14%). There was a statistically significant increase in the number of CMV-PCR values of 150-1000 copies/mL in the non-myeloablative (NMA) group compared to the myeloablative (MA) group ($p=0.002$). Acute/chronic GVHD were observed in 30 of allogeneic HSCT patients. CMV viremia was detected in 29 of these patients (56%) and not detected in 1 patient (1.3%). There was a statistically significant relationship between the development of acute / chronic GVHD and CMV viremia ($p = 0.001$). The first 100-day and 365-day mortality were higher in the group without CMV viremia in allogeneic HSCT patients ($p = 0.022$ and $p = 0.024$). The 5-year survival rate was 61% in the viremia group; 62% in the non-viremia group. There was no statistically significant difference between the two groups in terms of 5-year survival ($p>0.05$). In patients receiving valganciclovir treatment because of viremia, CMV disease did not develop and no adverse effect that required the drug to be discontinued was observed.

Conclusion: GVHD was associated with CMV viremia. The 5-year survival was similar in HSCT patients with or without CMV viremia. Pre-emptive therapy in the CMV viremia with valganciclovir is safe and effective in HSCT.

Key Words: Hematopoietic stem cell transplantation, CMV, GVHD, valganciclovir

V. KISALTMALAR

AA	: Aplastik Anemi
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ABH	: Akut Böbrek Hasarı
ALL	: Akut Lenfoblastik Lösemi
AML	: Akut Myeloblastik Lösemi
ATG	: Anti Timosit Globulin
Bu	: Busulfan
CI	: Confidence Interval
CMV	: Sitomegalovirus
CSA	: Siklosporin A
CY	: Siklofosfamid
EBMT	: European Group for Blood and Marrow Transplantation
EBV	: Epstein Barr Virus
G-CSF	: Granülosit Koloni Stimüle Edici Ajan
GİS	: Gastrointestinal Sistem
GVHD	: Graft Versus Host Disease
GVHH	: Graft Versus Host Hastalığı
Ig	: Immünglobulin
HKH	: Hematopoetik Kök Hücre
HKHN	: Hematopoetik Kök Hücre Nakli
HL	: Hodgkin Lenfoma
HSCT	: Hematopoietic Stem Cell Transplantation
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KH	: Kök Hücre
KHN	: Kök Hücre Nakli
Kİ	: Kemik İliği
KİAB	: Kemik İliği Aspirasyon Biyopsi
KLL	: Kronik Lenfositler Lösemi
KML	: Kronik Myelositer Lösemi

KT	: Kemoterapi
MA	: Myeloablatif
MSC	: Mesenchymal stem cell
MDS	: Myelodisplastik Sendrom
MM	: Multipl Myelom
MMF	: Mikofenolat Mofetil
NHL	: Non Hodgkin Lenfoma
NMA	: Non Myeloablatif
PAİ-1	: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1
PNH	: Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinüri
PRD	: Prednizolon
RIC	: Reduced Intensity Conditioning
R-BEAM	: Rituksimab-Karmustine, Etoposid, Sitarabine, Melfalan
RT	: Radyoterapi
RT-PCR	: Real Time Polymerase Chain Reaction
SOS	: Sinuzoidal Obstrüksiyon Sendromu
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
TBI	: Total Body Irradiation

VI. TABLO LİSTESİ

Tablo 1. HKHN yapılan hastaların CMV ile ilişkili genel özellikleri.....	20
Tablo 2. Allojeneik HKHN yapılan hastaların genel özellikleri.....	23
Tablo 3. Allojeneik HKHN yapılan hastaların CMV viremisi ve klinik sonuçlarla ilişkisi.....	25
Tablo 4. Otolog HKHN yapılan hastaların CMV viremisi ve klinik sonuçlarla ilişkisi.....	27

VII. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Allogeneik HKHN yapılan hastalarda CMV değeriyle toplam sağ kalım ilişkisi.....	26
---	----



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN); kemik iliği (Kİ), çevre kanı veya kordon kanından elde edilen HKH'lerin toplanması ve hazırlık rejimleri sonrası alıcıya verilmesidir. HKHN, hastanın kendisinden (Otolog Hematopoetik Kök Hücre Nakli (Otolog HKHN)) veya vericiden (Allogeneik HKHN) hematopoetik kök hücreler elde edilerek, hayatı tehdit eden birçok malign ve malign olmayan hastalıklarda kullanılan küratif bir tedavi yöntemidir. HKHN'nin hastalıkların tedavisindeki etkinliğinin anlaşılması ile günümüzde kullanımı artan oranda yaygınlaşmaktadır. HKHN ile uzun dönem sağkalım oranları artmaktadır. Buna bağlı olarak HKHN ile birlikte gelişen kronik sağlık problemlerinin daha sık görülmesine yol açmaktadır (1,2).

HKHN sonrası sistemik CMV enfeksiyonu önemli morbidite ve mortalite nedenidir. CMV hastalığının belirtileri arasında hepatit, gastrointestinal ülserasyon, pnömoni, retinitis veya merkezi sinir sistemi hastalığı sayılabilir (3). Buna karşın son yıllarda profilaktik ve pre emptif tedavi ile CMV enfeksiyonu ve enfeksiyona bağlı mortalitede önemli ölçüde azalma olduğu gösterilmiştir (4). Etkin bir pre emptif tedavi için, CMV enfeksiyonunu hızlı ve duyarlı bir şekilde tespit edecek tanı yöntemlerine ihtiyaç vardır. Mevcut tanı yöntemleri içerisinde kantitatif gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (rt-PCR) ve pp65 antijenemi testi yer almaktadır. Viral yükü belirlemek için düşük sensitiviteye sahip CMV pp65 antijenemi testi yerini günümüzde kantitatif PCR testine bırakmıştır. Pre emptif tedavi yaklaşımında CMV viremisine yönelik tedavi başlangıcı için uluslararası standardize edilmiş viral yük eşik değeri mevcut değildir. Pre emptif tedaviye başlamak için kullanılan viral yük eşik değeri merkezler arasında farklılık göstermektedir (150-5000 kopya/ml) (5).

Gansiklovir ve ön ilacı valgansiklovir son yirmi yılda CMV tedavisinde ilk basamak tedavidir (6). Gansiklovir oral biyoyararlanımının düşük olması nedeniyle intravenöz infüzyon ile uygulanmaktadır. Valgansiklovir biyoyararlanımı daha yüksek olduğu için oral olarak kullanılmaktadır. Gansiklovirin, Kİ toksisite riski mevcuttur,

sitopeni yapabilir ve uzun süreli tedavide ilaca direnç gelişim riski vardır (7). Valgansiklovirin oral alınabilmesi, yatış gereksinimini azaltması da gansiklovir için iyi bir alternatif olabileceğini göstermektedir.

Bu çalışma, malign ve malign olmayan hematolojik hastalıklarda küratif bir tedavi yöntemi olan HKHN'de önemli bir morbidite ve mortaliteye sahip olan CMV enfeksiyonunun sıklığının, risk faktörlerinin, tedavinin etkinliğinin belirlenmesi ve literatüre katkı sağlaması amaçlanarak planlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kök Hücre Ve Hematopoetik Kök Hücreler

Kök hücreler (KH), kendini yenileyebilme ve farklı hücrelere dönüşebilme yeteneğine sahip bir grup öncül hücrelerdir. Bu özellikleri iç ve dış birçok faktörün rol aldığı çok sayıda düzenleyici mekanizma tarafından kontrol edilir (8).

Kendini yenileyebilme özelliği; hücrelerin biyolojik olarak yaşlanmadan ve farklılaşma potansiyelini kaybetmeden çoğalabilmesinin göstergesidir. Kendini yenileyebilme özelliği kök hücrenin her zaman aynı hücreye bölüneceği anlamına gelmez, bölünme sonucu kendinden farklı hücreler de oluşabilir (9,10). Bir dokudan elde edilen kök hücreler, uygun uyarı ve uygun ortam sağlandığında, farklı doku hücrelerine dönüşebilirler. Bu özellik plastisite (transdiferansiyasyon) olarak ifade edilir. Kök hücreler; oluşturabilecekleri hücre tiplerinin çeşitliliğine göre totipotent, pluripotent, multipotent ya da unipotent kök hücre olarak sınıflandırılabilirler (11).

Totipotent hücreler, organizmadaki tüm hücre tiplerini oluşturabilme yeteneğine sahip hücrelerdir. Bu hücreler hem embriyonik hem de ekstra-embriyonik dokuları oluşturabilirler. Tam ve işlevsel bir canlıyı oluşturabilecek hücrelere farklılaşabilirler (12).

Pluripotent kök hücreler, embriyonal hücrelerdir. Embriyonun tüm hücrelerine farklılaşabilme potansiyeline sahip olmasına karşın işlev gören bir organizmayı oluşturamazlar (12).

Multipotent kök hücreler, sadece belirli bir germ tabakasındaki hücreleri oluşturabilirler. Hematopoetik multipotent kök hücreler ise özelleşmiş kan hücrelerine dönüşebilme yeteneğine sahip hücrelerdir. Multipotent kök hücreler doğumla birlikte kordon kanında ve erişkin vücudunda özellikle kemik iliği ve yağ dokusunda bulunurlar (12).

Erişkin kök hücreler ise yaşamı boyunca daha sınırlı olmakla birlikte kendini yenileyebilir, erişkin dokularda öncü ve özelleşmiş hücrelere farklılaşabilirler. Sıklıkla; elde edildikleri dokuya dönüşebilme potansiyelleri vardır ve multipotent kök hücrelerdir. Bu hücrelerin, vücut dışında embriyonik kök hücreler kadar uzun süre

özelliklerini koruyarak çoğalma yetenekleri yoktur. Erişkin kök hücreler fenotipik özellikleri ve yüzey belirteçleri ile diğer kök hücrelerden ayırt edilebilmektedirler (13-15).

Hematopoetik kök hücreler (HKH), multipotent kök hücrelerdir ve tüm fonksiyonel kan hücrelerine dönüşme yeteneğine sahiptirler. Eritrositleri, trombositleri, nötrofilleri, eozinofilleri, bazofilleri, monositleri, T ve B lenfositleri, natural killer hücrelerini ve dendritik hücreleri oluşturabilirler (16).

2.2. Hematopoetik Kök Hücre Nakli (Hkhn)

Hematopoetik kök hücreler (HKH), Kİ hücrelerinin % 0.01- % 0.1 ini oluşturur (17,18). Sağlıklı vericilerde ise durağan koşullarda dolaşımdaki çekirdekli hücrelerin %0.06'sını oluşturmaktadır. HKH; otolog HKHN' de hastanın Kİ ve çevre kanından; allogeneik HKHN' de ise Kİ, çevre kanı veya kordon kanından elde edilmektedir (19).

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN); Kİ, çevre kanı veya kordon kanından elde edilen HKH' lerin toplanması ve hazırlık rejimleri sonrası alıcıya verilmesidir (20).

HKHN, hastanın kendisinden (Otolog Kök Hücre Nakli (Otolog KHN)) veya donörden (Allogeneik KHN) hematopoetik kök hücreler elde edilerek hayatı tehdit eden birçok malign ve malign olmayan hastalıkta kullanılan küratif bir tedavi yöntemidir. HKHN' nin hastalıkların tedavisindeki etkinliğinin anlaşılması ile günümüzde kullanımı artan oranda yaygınlaşmaktadır. Amerika Birleşik Devletlerinde yılda 20.000 HKHN uygulanmaktadır (2).

Avrupa Kan ve Kemik İliği Nakil Grubu (European Group for Blood and Marrow Transplantation-EBMT) verilerine göre ise HKHN her yıl bir önceki yıla oranla allogeneik HKHN için % 5–10, otolog HKHN için ise % 3–5 oranında artmaktadır (21).

HKHN, HKH kaynağına, kök hücre vericisine göre farklı alt gruplara ayrılabilir. Kök hücre kaynağı olarak; kemik iliği, çevre kanı ya da umbilikal kord kanı kullanılabilir.

HKHN' de Kİ kök hücreleri kaynak olarak kullanılacaksa; ameliyathane şartlarında, genel veya lokal anestezi altında, posterior iliak kemikten kök hücreler aspire edilerek toplanabilir (20). Kİ' den örnek alınırken toplamda 10-15 ml/kg-alıcının ağırlığı olacak şekilde, her aspirasyon bölgesinden yaklaşık 5-10 ml aspirasyon yapılır.

Bu işlem yetişkin bir alıcı için ortalama 700-1500 ml'dir. KH toplama işlemi öncesinde Kİ, Granülosit Koloni Stimüle Edici Ajan (G-CSF) ile uyarılabilir (22,23).

Çevre kanı kök hücreleri HKHN' de kaynak olarak kullanılacak ise, HKH' lerin G-CSF gibi hematopoetik büyüme faktörlerinin etkisi ile Kİ' den çevre kanına göç ettirilmesi (mobilizasyonu) sonrası aferez işlemi ile yapılır. G-CSF, miyeloid seriyi uyararak proteolitik enzimlerin üretimini artırır. Bu enzimler HKH' ler ile stromal hücreler arasındaki hücre adezyon moleküllerinin etkileşimini bozar. Böylece HKH' ler vasküler alana göç eder. Toplanan hücrelerin sadece %5-20' si gerçek HKH' lerdir. Toplanan ürün HKH' ler ve progenitör hücrelerin karışımından oluşur ve birçok merkezde bu şekilde kullanılmaktadır. Elde edilen ürün kök hücre içeriği açısından incelenir. Hedef miktar hasta vücut ağırlığı ile ilişkilidir. Aferez ürününün CD34+ içeriği en az $2-5 \times 10^6$ / kg olmalıdır. Ürün sağlıklı vericiden alınmış ise genellikle bekletilmeden infüze edilir. Hastadan alınmış ise uygun koşullarda dondurulur ve saklanır, gerektiği zaman 37°C ' de eritilerek infüze edilir (24,25).

Çevre kandan elde edilen HKH' ler, üzerinde bulundurdukları hücre yüzey antijenleri yardımıyla ayrıştırılıp saflaştırılırlar. Bu hücreler, HKH antijeni CD34 eksprese ederler ve Lin negatiftirler. Ayrıca bu hücreler Thy-1 negatif, D negatif ya da CD38 negatif olarak tanımlanırlar (26,27).

HKH kaynağı olarak çevre kanı, Kİ' ye göre daha sık tercih edilmektedir. EBMT 2009 verilerine göre çoğu merkezde KH kaynağı olarak çevre kanının, hem allogeneik hem de otolog HKH naklinde ilk seçenek haline geldiğini bildirmiştir (21).

HKH vericisi açısından HKHN; singeneik, allogeneik ve otolog olarak gruplandırılabilir.

2.2.1. Singeneik Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Singeneik; genetik olarak tam uyumlu bireyler (tek yumurta ikizleri) arasında yapılır. Yaklaşık olarak tüm nakillerin %1' ini oluşturur. Bu nakilde tüm genetik özellikler ve HLA antijenleri aynıdır. HLA molekülleri, tiplerine göre hangi hücrelerde bulunacağı değişmekle birlikte hücre yüzeyinde yer alan glikoprotein yapısında moleküllerdir. HLA moleküllerinin en önemli görevlerinden biri immun yanıtın düzenlenmesidir (28).

2.2.2. Otolog Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Otolog HKHN' de, kaynak olarak hastanın kendi HKH' leri kullanılır. Otolog HKHN' de verici gerekmemesi, GVHH gelişmemesi, ileri yaş hastalarda uygulanabilmesi ve sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu riskinin az olması allogeneik HKHN' ye göre avantajları iken; hastalık nüksünün daha sık olması ise allogeneik HKHN' ye göre dezavantajdır (29,30). Ayrıca; otolog HKHN bazı kanserlerin tedavisinde allogeneik HKHN kadar etkili olamayabilir (31).

2.2.3. Allogeneik Hematopetik Kök Hücre Nakli

Allogeneik HKHN, hastanın HLA doku grupları uygun olduğu kabul edilen akraba ya da akraba dışı vericiden alınan, periferik kan ya da Kİ kök hücrelerinin hazırlama rejimi sonrası hastaya verilmesiyle gerçekleşir (28). Steril şartlar altında, genel veya epidural anestezi altında Crista iliaca posterior superior' dan ya da periferik kandan aferez yöntemi ile mobilize edilen kök hücrelerin toplanarak, toplanan ürünün hastaya damar yolu ile infüzyon şeklinde verilmesiyle nakil işlemi gerçekleştirilir (32).

Allogeneik HKHN'de donör seçimi oldukça önemlidir. HLA doku uyumu allogeneik HKHN tedavisinin başarısını etkileyen en önemli faktörlerden biridir. Verici ile hastanın HLA antijenlerinin uyumu ne kadar yüksek ise naklin başarısı da o kadar artar (33). Hasta ile HLA doku uyumu sağlanması; aile bireyleri arasında %30-40 gibi yüksek oranlarda iken; aile dışı bir kişiden doku uyumu sağlanması çok düşük bir olasılık taşır. Aile içi donörü bulunmayan hastalarda ulusal ve uluslararası kök hücre donör bankalarından akraba dışı gönüllü donör taraması yapılabilmektedir (33).

Allogeneik HKHN' de HLA açısından en uygun donör tek yumurta ikizidir. Ancak tek yumurta ikizi bulmak çok nadir bir durumdur. Bu nedenle yaygın olarak HLA' sı uygun kardeşler ya da akraba dışı gönüllü kişiler donör olarak kullanılmaktadır. HLA uyumu özel bir test ile (HLA tiplene testi) saptanır. HLA uyumu ile kastedilen HLA-A, HLA-B ve HLA-DR antijenlerinin tam uygun olmasıdır. Transplantasyon merkezlerinde periferik ve Kİ HKHN' de en az 5 antijenin uyumlu olması şartı aranırken, kordon kanında en az 4 antijen uyumu olması gereklidir. HLA uyumu ne kadar yüksek olursa GVHH gelişme olasılığı o kadar düşük olur. Allogeneik HKHN' de önemli bir problem olan graft rejeksiyon insidansı HLA genotipi tam

uyumlu akraba vericilerden yapılan nakillerde %1' in altında bulunurken, tek antijen uyumsuz nakillerde rejeksiyon sıklığı oranı %7-10' a kadar yükselmektedir (33).

Allogeneik HKH naklinde, vericiye ait HKH' lerden oluşan immün sistem, tedavinin uygulandığı hastada, hastaya ait tümör hücrelerini fark edebilir ve yabancı kabul ederek reaksiyon verebilir. Bu istenen bir durum olup 'graft versus tümör etkisi' olarak isimlendirilir ve hastada kalan kanser hücrelerinin ortadan kaldırılmasını sağlar (34).

Allogeneik ve otolog HKHN karşılaştırıldığında; genel olarak otolog HKHN' nin yan etkilerinin allogeneik HKHN' ye göre daha tolere edilebilir olduğu kabul edilmektedir (35).

Erişkinde otolog HKHN' nin en sık endikasyonları, multipl myelom (MM), malign lenfoma, akut myeloblastik lösemi (AML) iken, allogeneik HKHN' nin en sık endikasyonları akut myeloblastik lösemi, akut lenfoblastik lösemi (ALL), myelodisplastik sendrom (MDS), tirozin kinaz inhibitörlerine dirençli kronik myelositik lösemi (KML), lenfoma, aplastik anemi ve paroksizmal nokturnal hemoglobinüridir (36).

Multipl myelom (MM) plazma hücrelerinin malign bir hastalığıdır. Tüm kanserlerin %1' ini ve hematolojik malignitelerin %10' unu oluşturur. Tanı anında ortanca yaş 66' dır. Hastaların yalnızca %2' si 40 yaş altında tanı almaktadır. MM' li 65 yaş altı hastalarda, yüksek doz kemoterapi ve otolog HKHN standart tedavi olarak uygulanmaktadır. Performans durumu uygun ve organ fonksiyonları yeterli olan 65 yaşının üstündeki hastalara da otolog HKHN yapılabilir. Otolog HKHN tam remisyon oranlarını artırmakta, progresyonsuz ve total sağ kalımı uzatmaktadır (37). MM Avrupa' da ve Amerika' da en çok kök hücre transplantasyonu uygulanan hastalıklar arasında ilk sırada yer almaktadır (38).

Non-Hodgkin Lenfoma (NHL) lenfoid sistem hücrelerinden kaynaklanan malign bir hastalıktır. NHL, yeni tanı kanser olgularının %4' ünü oluşturmaktadır ve her iki cinsiyette de sıklık olarak 6. sırada yer almaktadır. NHL insidansı her geçen yıl artmaktadır (39,40). En sık görülen histolojik tip diffüz büyük B hücreli lenfomadır (41). Tedavi seçenekleri kemoterapi ve radyoterapidir (42). Otolog HKHN, kemoterapi sensitif relapsta orta ve yüksek dereceli NHL' de standart tedavi rejimi olarak kabul görmektedir (43).

Akut miyeloid lösemi (AML) hematopoietik sistemin immatür hücrelerinin kan, kemik iliği ve diğer dokularda klonal olarak çoğalması ile karakterize neoplastik bir hastalıktır. 2013' te ABD' de tahmini AML vakası sayısı 14.590 idi. AML insidansı yılda 3.5/100.000' dir. Erkeklerde daha sık görülmektedir. AML insidansı yaşla birlikte artar; 65 yaş altı bireylerde görülme oranı yılda 1.7 kat iken, 65 yaşın üstünde 15.9 kattır. Tanıdaki medyan yaş 67' dir. Tedavide remisyona indüksiyon ve remisyonun korunması için konsolidasyon tedavileri verilir. AML' de postremisyon tedavisinin seçimi; yaş, sitogenetik ve moleküler faktörleri esas alan risk sınıflamasına dayanmaktadır. Genç yaşta hastalarda, çoğu çalışma, yoğun kemoterapi rejimini takiben allogeneik veya otolog HKHN' yi önerir (44).

ALL lenfoid serinin malign klonal bir kök hücre hastalığıdır. Çocuklarda daha sık görülür. Çocuklarda ve erişkinlerde en sık B hücreli tip görülmektedir; ancak erişkin dönemde T hücreli ALL' nin görülme sıklığı artmaktadır. Tedavisinde kemoterapi rejimine ilave olarak özellikle yüksek riskli hastalarda HKHN uygulanmaktadır (45).

Aplastik anemi kemik iliği hiposelüleritesi ile ilişkili bir hematolojik bir hastalık olup, her iki cinsiyette eşit şekilde görülmektedir; ancak yaş dağılımı bimodaldir. Hastalığın ilk piki 10-20 yaşlarda iken; yaşlı erişkinlerde ikinci piki görülür. Tedavide immünsüpresif ajanlar olarak siklosporin ve anti timosit globülin (ATG) verilebilir. Çocuklar ve 40 yaş altındaki hastalarda tam uyumlu donörden allogeneik kök hücre transplantasyonu tedavide altın standarttır ve uzun süreli sağ kalım oranları yaklaşık %90 civarındadır. Transplant morbiditesi ve mortalitesi, kronik GVHH ve ciddi enfeksiyon riskinin yüksek olması nedeniyle yetişkinlerde artar (46).

HKHN' de verici için kaynak seçimi yapılırken avantaj ve dezavantajları gözönünde bulundurulmalıdır; altta yatan hastalık, uygun donör varlığı, hastanın yaşı ve genel durumu gibi birçok faktör değerlendirilerek seçim yapılmalıdır.

2.2.4. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Hazırlama Rejimleri

Hazırlama rejimleri, primer hastalığı ortadan kaldırmak ve nakledilen greftin rejeksiyonunu önlemek amacıyla uygun immünsüpresyonu oluşturmak için yapılan uygulamalardır. Hazırlama rejimlerinde çoklu kemoterapi (KT) ajanları ve/veya radyoterapi (RT) tolere edilebilecek en yüksek dozda verilmektedir. Daha yoğun hazırlama rejimleri, nakil sonrası daha düşük relaps riski ile ilişkilidir. Fakat yoğun

hazırlama rejimlerinin kullanıldığı nakillerde tedavi ile ilişkili mortalite ve relapsız mortalitede artış olması nedeni ile toplam sağ kalımda belirgin bir artış gösterilememiştir (47). Bu nedenle, daha az yoğun hazırlama rejimleri ile toksisite azaltılarak, yaşlı ya da ek medikal sorunları olan hastalar HKHN ile tedavi edilebilmektedir. Hazırlama rejimleri yoğunluklarına göre miyeloablatif, indirgenmiş yoğunluklu ve miyeloablatif olmayan rejimler olarak sınıflandırılabilirler (48-50).

2.2.4.1. Myeloablatif Rejimler

Tek bir ajan ya da kombine ajanlardan oluşur. Kİ' deki hematopoetik hücreleri tamamen yok eder. Myeloablatif rejim uygulaması sonrasında 1-3 hafta içinde derin pansitopeni oluşur. Pansitopeni çok uzun sürelidir, genellikle de geri dönüşümsüzdür. HKH infüzyonu ile hematopoez yeniden başlamaz ise büyük olasılıkla ölümcüldür. Lösemi ve Lenfoma tanılı genç hastalarda konvansiyonel hazırlama rejimi ya Total Vücut Işınlaması (TBI) (10-15 Gy) ve 120 mg/kg Siklofosfamid dozu (CY-TBI protokolü) yada Busulfan (BU) 16 mg/kg ve Siklofosfamid 120 mg/kg (BU-CY)' dir (50).

2.2.4.2. Non myeloablatif rejimler

Bu rejimde amaç minimal sitopeni ile birlikte belirgin lenfopeni oluşturulmasıdır. Minimal sitopeni nedeniyle kök hücre desteğine ihtiyaç yoktur; kök hücre transplantasyonu olmadan da 28 gün içerisinde hematopoetik iyileşme meydana gelir. Bununla birlikte bu rejimi alanlarda uzun süreçte genellikle myeloablasyon gelişir. Çünkü engraftmanla gelişen verici T lenfositleri genellikle alıcının hematopoetik hücrelerini ortadan kaldırır, bu da verici hematopoezinin yerleşmesine olanak tanır. Fludarabin ve/veya Anti timosit globülin içeren veya 2 Gy' den az dozda total vücut ışınlanması içeren hazırlık rejimleri non myeloablatif (NMA) rejimlere örnektir (51).

2.2.4.3. Düşük yoğunluklu rejimler

Düşük yoğunluklu rejimler myeloablatif ve non myeloablatif sınıfına girmeyen ara grup bir rejimdir. Uzayan sitopenilere neden olur ve HKH desteğine ihtiyaç duyar. Bu rejimler genellikle $\leq 8\text{mg/kg}$ oral busulfan veya $\leq 140\text{ mg/m}^2$ melfalan içerir (52,53).

2.2.5. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Sonrasında Görülen Komplikasyonlar

Nakil sonrası ilk gün ve haftalarda ortaya çıkan komplikasyonlar erken dönem komplikasyonlar, 80-100. günden sonra görülen komplikasyonlar da geç dönem komplikasyonlar olarak kabul edilmektedir.

2.2.5.1. Graft Versus Host Hastalığı (GVHH)

Allogeneik HKHN sonrası en önemli mortalite ve morbidite sebebi olarak kabul edilmektedir. GVHH, vericiden alınan kök hücrelerle birlikte nakledilen sağlıklı T lenfositlerin neden olduğu şiddetli immünolojik reaksiyon ile oluşan bir tablo olup, organ fonksiyon bozukluğu ile karakterizedir. Allogeneik HKHN yapılan hastalar GVHH riski altındadır. HLA tam uyumlu nakillerde bile, immunsupresif profilaksiye rağmen, %30' un üzerinde görülmektedir (54).

Sıklıkla ilk 100 gün içerisinde gelişen hastalık akut GVHH olarak düşünülse de akut-kronik ayrımı için National Institutes of Health Consensus Kriterleri gözönünde bulundurulmalıdır. Akut GVHH hafif, kendini sınırlayan bir tablo ile presente olabileceği gibi yaygın hastalık tablosu ile de kendini gösterebilir ve fatal olabilir. Ateş, deride eritematöz döküntüler, sarılıkla karakterize hepatit ve gastroenterit sık rastlanan klinik bulgularıdır. Akut GVHH' de en sık cilt tutulumu görülür ve makülopapüller döküntü şeklinde başlar. Sıklıkla avuç içi ve ayak tabanından başlar. Lezyonlar tüm vücut yüzeyini tutabilir, kaşıntılı ve ağrılı olabilir. Akut GVHH' de ciltten sonra ikinci sıklıkta karaciğer tutulumu görülmektedir. Karaciğer tutulumunda belirgin sarılık ile seyreden karaciğer fonksiyon bozukluğu ortaya çıkar ve kolestatik hepatopati ile sonuçlanır. Gastrointestinal sistem (GİS) tutulumunda ilk dönemde hastada kramp şeklinde karın ağrısı ve yeşil sulu ishal ortaya çıkar. Bağırsak tutulumunun şiddetinin ölçüsü enteral sıvı kaybı ile koreledir. Şiddetli karın ağrısı, kanlı ishal ve masif enteral sıvı kaybı ilerlemiş GIS GVHH' nin göstergesidir (54,55). GVHH' nin gelişimini önlemek için hastalara nakil öncesi immünsüpresif tedavi başlanır. Sıklıkla siklosporin ve metotreksat kullanılmaktadır (56).

Akut GVHH' nin klinik öneminin ve tedavi protokollerinin belirlenmesinde geliştirilmiş evreleme sistemi mevcuttur. Yüksek doz kortikosteroid akut GVHH tedavisinde ilk basamak olsa da destek tedavisi de, hastaların yaşam kalitesinin

iyileştirilmesi ve tedaviye cevabı olumlu yönde etkilemesi açısından önemlidir. Tüm koruyucu önlemlere rağmen bu hastalarda ciddi immunsupresyon nedeniyle viral, bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar sıktır ve mortalitede önemli bir rol oynamaktadır.

Sağ kalımın en önemli göstergesi, birincil tedaviye verilen cevap olarak kabul edilebilir. Akut GVHH'de 2 mg/kg/gün dozunda metilprednizolon ile tedaviye başlanır ve klinik cevaba göre azaltılarak kesilir. Tam cevap evre II-IV akut GVHH olan akraba dışı nakillerin %25' inde; HLA tam uyumlu kardeş nakillerin ise ancak %35-40' ında sağlanabilir. İlk 3 aylık sürede tedaviye yanıtı olmayanlarda veya hastalığı progrese olanlarda alternatif ikincil tedavi gereksinimi olur (54).

Kronik GVHH ise sıklıkla HKHN' nin 100. gününden sonra görülmektedir. HKHN' yi izleyen 2 yılda kronik GVHH gelişme riski % 40-50 olup, en büyük risk faktörü hastanın daha önce akut GVHH öyküsüne sahip olmasıdır. Kronik GVHH tanısı genellikle klinik parametrelere göre konulur; ancak tedavide yüksek doz ve uzun süreli immünsüpresif kullanıldığından tanının biyopsi ile doğrulanması gerekmektedir. Enfeksiyon, kronik GVHH hastalarında en sık ölüm nedenidir. Bu nedenle bu hastalara immünsüpresif tedavi sırasında profilaktik antimikrobiyal ilaçlar verilmesi gerekmektedir (54).

2.2.5.2. Graft Yetmezliği

HKHN sonrası erken evrede hematopoetik düzelmenin olmaması ya da geç evrede engraftman sonrası hasta hücrelerinin yeniden görülmesi durumunda da graft yetmezliği düşünülmelidir. Engraftman yetersizliği günümüzde %5' in altında görülmektedir (57). Yetersiz sayıda kök hücre infüzyonu, majör A B 0 uyumsuzluğu, donör ve alıcı arasında HLA uyumsuzluğu greft yetmezliği gelişimini kolaylaştırır (58).

2.2.5.3. Karaciğer ile İlgili komplikasyonlar

HKHN sonrasında görülen karaciğer disfonksiyonun en sık nedenleri ilaç toksisitesi, sinüzoidal obstrüksiyon sendromu, hepatik GVHH, enfeksiyonlar, viral hepatit, demir birikimi ve relapslardır (59).

Sinüzoidal obstrüksiyon sendromu (SOS), nakil sonrası erken dönemde özellikle ilk iki hafta içerisinde görülür. Ciddi SOS için risk faktörleri; yoğun hazırlık rejimleri, nakil öncesi hepatit öyküsü ve ikinci kemik iliği nakli olmasıdır. Hepatik venöz endotelin hasar görmesi sonucu ortaya çıkan adhezyon molekülleri ve prokoagülan

maddeler etyopatogenezden sorumludur. Portal hipertansiyon ilk bulgudur, zamanla parankimal hasar ve bozulma tabloya eklenir ve klinik bulgular meydana gelir. SOS sağ üst kadranda ağrısı, hepatomegali, sarılık ve asit ile tanımlanır. Ek olarak sıvı retansiyonu ve kilo alımı da olabilir. Allograftlarda otograftlardan daha sıktır. Tanı klinik olmakla birlikte hepatic arter ve venöz akımın Doppler ultrasonografideki tipik bulguları veya doku plazminojen aktivatör inhibitörü (PAİ-1) ile desteklenmelidir. Kesin tanı transjuguler karaciğer biyopsisi ile konulur. Mortalitenin yüksek olması nedeniyle SOS' un gelişiminin önlenmesi oldukça önemlidir. Bu amaçla; yüksek risk gruplarını önceden tespit etmek ve hastalığın oluşumunda yüksek risk yaratan rejimlerden kaçınmak, hepatotoksik etkisi olmayan non miyeloablatif rejimleri tercih etmek gerekir (54).

2.2.5.4. Böbrek ile İlgili Komplikasyonlar

Miyeloablatif hazırlama rejimi ile HKHN yapılan hastalarda erken dönemde akut böbrek hasarı (ABH) görülme sıklığı %30 ile %90 arasındadır. Allogeneik HKHN yapılan hastalarda daha yüksek oranda ABH bildiren çalışmalar da mevcuttur (60).

Miyeloablatif hazırlama rejimi ile allogeneik HKHN yapılan hastaların %20' sinde kronik böbrek hastalığı (KBH) saptanmış ve bu hastalarda gelişen KBH' nin çoğunlukla radyasyon nefritine bağlı olduğu ileri sürülmüştür (61). Geçirilmiş ABH, kronik GVHH, uzun süre kalsinörin inhibitör ilaç kullanımı ve total vücut ışınlaması KBH oluşumunda en sık suçlanan risk faktörleridir (62).

2.2.5.5. Hemorajik Sistit

Hematüri, pollaküri, dizüri, suprapubik ağrı ile karakterizedir. Profilaksi ile gelişimi ciddi oranda azaltılabilir. HKHN olgularında profilaksi yokluğunda hemorajik sistit insidansı %70 iken; profilaksi kullanımı ile sıklığı %5-35' e kadar düşmektedir. Erken başlangıçlı hemorajik sistit, siklofosfamid veya ifosfamidin toksik metaboliti olan akroleine üriner sistem maruziyetinden kaynaklanırken; geç dönemde ortaya çıkan hemorajik sistitte virüsler, GVHH ve geçirilmiş eski hemorajik sistit etiolojide suçlanmaktadır (63).

2.2.5.6. İkincil Maligniteler

HKHN sonrası ilk 1-2 yılda en sık görülen maligniteler Epstein- Barr virüs ile ilişkili lenfoproliferatif hastalıklardır. Allogeneik HKHN sonrası 10. yılda ikincil

malignitelerin gelişme oranı %2,2 iken, 15. yılda %6,7 olarak gösterilmiştir. Solid tümörler ise genellikle 3 yıl sonra görülmektedir. Yüksek doz fraksiyone olmayan radyasyon alanlarda malignite gelişme riski artmaktadır. Ayrıca T hücreden yoksun greftlerin kullanılması, HLA uyumsuzluğu da sekonder malignite gelişiminde diğer risk faktörleridir (28).

2.2.5.7. Kardiyovasküler komplikasyonlar

HKHN yapılan hastalarda kardiyovasküler hastalık gelişme riski nakil yapılmayan kardeşlerine göre artmış olarak bulunmuştur. Antrasiklinler gibi kardiyotoksik KT ajanlarının kullanılmasının yanı sıra GVHH profilaksisinde kullanılan kalsinörin inhibitörleri ve steroidlerin hipertansiyon ve hiperlipidemi gelişiminde rolü olduğu gösterilmiştir (1,64,65).

2.2.5.8. Endokrin Komplikasyonlar

Hematopoetik kök hücre nakli sonrası hastalarda tip 2 diyabetes mellitus, osteopeni, hipotiroidi, hipogonadizm ve metabolik sendrom görülme oranlarında artış görülmüştür. Özellikle tüm vücut ışınlaması yapılan hastalarda hipotiroidi daha sık görülmektedir. Hipogonadizm ve infertilite ise genç yaşta nakil yapılacak hastalar için göz önünde bulundurulması ve önceden önlem alınması gereken bir komplikasyondur (66).

2.2.5.9. Enfeksiyonlar

HKHN hastalarında bakteriyel, viral ve mantar enfeksiyonu sıklığı artmıştır. Enfeksiyonlar HKHN sonrası nakil başarısını etkileyen önemli faktörlerden biridir. Engraftman öncesi dönemde hücrel ve humoral immünite bozukluğu, uzamış nötropeni ve mukozal hasar sonucu bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar daha sık görülmektedir (67).

HKHN sonrası nötropenik dönemde görülen enfeksiyonların %80-90' ı bakteriyel kaynaklıdır. İlk 30 gün içinde en sık koagülaz negatif Stafilokok epidermidis (kateter kaynaklı) ve gram negatif bakteri enfeksiyonları görülür. Acinetobacter ve Stenotrophomonas enfeksiyonları daha az görülen ancak tedavisi zor ve mortalitesi yüksek olan diğer enfeksiyonlardır (68,69).

Nötropeni süresinin kısalması ve GİS mukozit şiddetinin azaltılması bakteriyel enfeksiyonlardan korunmada oldukça önem kazanmaktadır. Enfeksiyon gelişiminde risk faktörlerinin en aza indirilmesi non myeloablatif rejimler ile myeloablatif rejimlere göre daha mümkün olmaktadır (70).

HKHN hastalarında GVHH gelişmeyenlerde 1. yılda difteri, tetanoz, hemofilus influenza tip B ve lüzum halinde hepatit B, pnömokok, meningokok, inaktive polio aşılı yapılarak bakteriyel enfeksiyonlara karşı koruma sağlanabilmektedir (67).

Allogeneik HKHN sonrası engraftman öncesi, nötropenik dönemde fungal enfeksiyonlar da gözlenmektedir (28,67). Nötropeni süresinin uzaması öncelikle Aspergillus ve Candida gibi sistemik fungal enfeksiyon görülme riskini arttırmaktadır. Allogeneik HKHN hastalarında immünsupresif tedavi, nötropeni süresinin uzaması, GVHH gelişimi, kök hücre ürününden T hücre arındırılması, ileri yaş, splenektomi, TBI içeren hazırlama rejimleri, Candida kolonizasyonu, HLA uyumsuz vericiden nakil invaziv fungal enfeksiyon gelişimini kolaylaştırmaktadır (67).

HKHN alıcılarında erken dönemde en sık görülen viral kaynaklı enfeksiyon ise CMV enfeksiyonudur. Yaklaşık olarak %30 hastada CMV PCR pozitif saptanmaktadır. Serolojik olarak CMV pozitif saptanan ve sistemik hastalık bulgusu olan hastaların %50' sinde mortalitesi oldukça yüksek akciğer enfeksiyonu görüldüğü bilinmektedir. CMV, pnömoniden sonra ikinci sıklıkta GİS hastalığına yol açmaktadır. Virüs izolasyonunda elde edilen ilerlemeler sonucu erken tanı konularak pre emptif tedaviler verilebilmektedir ve sistemik hastalık gelişimi önlenebilmektedir (5). Ayrıca nakil döneminde hastalar partikül filtrasyonlu havalandırma imkanı olan izole ortamlarda tutularak ve ek hijyenik önlemler alınarak CMV enfeksiyonu gelişimi büyük oranda önlenebilmektedir (67).

2.3. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Yapılan Hastalarda Sitomegalovirus (Cmv) Enfeksiyonu

Sitomegalovirus (CMV) tüm dünyada yaygın olarak görülen ve genellikle asemptomatik enfeksiyonlara yol açan Herpetoviridae grubuna ait bir virustur (71). Herpesvirüs ailesine ait diğer virüsler suçiçeği, infeksiyöz mononükleoz, uçuk ve genital herpesse yol açan virüslerdir. Virüslerin ortak özellikleri yaşam boyu canlı ancak sessiz kalmalarıdır.

CMV, erişkin yaşta neredeyse her insanın maruz kalmış olduğu bir virüstür. CMV' ye ilk maruziyette enfeksiyon genellikle asemptomatik seyrederek. Sağlıklı erişkinlerde CMV hastalığına rastlanmaz. Virüs vücutta herhangi bir hasar ya da hastalığa yol açmadan sessiz kalma özelliğini, bağışıklık sisteminde bozulma meydana geldiğinde değiştirir (72). Bu durumda meydana getirdiği en önemli klinik tablolar; yeni doğanlarda sitomegalik inklüzyon hastalığı, bağışıklık sistemi normal kişilerde heterofil negatif mononükleoz ve bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde ateş, gastroenterit, interstisyel pnömoni, hepatit ve retinitir (73).

CMV' ye dünyanın her yerinde rastlanır. Gıda, su ya da hayvanlarda bulunmaz. CMV insandan insana yayılır. İnfekte kişilerde virüs, vücut sıvılarında (idrara, kan, tükürük, semen ve sütte) bulunur. CMV enfeksiyonu olan bir kişiden kendisinde asemptomatik dahi olsa CMV bulaşı olabilir. CMV enfekte vücut sıvılarından bulaşır; ev halkı arasında ya da çocuk yuvalarında enfekte sıvılara temas eden ellerden ağza bulaşması ile yayılır.

CMV için çeşitli risk faktörleri belirlenmiştir. Enfekte anneden doğan bebekler ve kemoterapi, solid organ transplantasyonu, kemik iliği transplantasyonu gibi bağışıklık sistemini bozan durumlarda sistemik CMV enfeksiyonu gelişimi riski artmıştır (74). Örneğin, immünsüpresyonun derecesi ve süresi ile CMV enfeksiyonu arasında paralel bir ilişkili bulunmuştur; şiddetli veya uzamış immünsüpresyon enfeksiyonun görülme sıklığını arttırmaktadır (75). CMV enfeksiyonu gelişimi, aynı zamanda hastaların ve vericilerin serolojik durumları, hazırlama rejimleri, T hücre depleksyonu uygulanması ve akut GVHD varlığı ile ilişkilidir (76-78).

Çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalar CMV enfeksiyonunun seroprevalansının % 30-100 arasında değiştiğini, özellikle sosyoekonomik durum ve hijyenik koşulların kötü olduğu bölgelerde oranın önemli ölçüde arttığını göstermektedir. Türkiye' de değişik gruplarda ve zamanlarda bulunan seropozitiflik oranları (anti-CMV IgG) %40-100, anti-CMV IgM pozitiflik oranları ise %0-32 arasında rapor edilmiştir. Özellikle sosyoekonomik durumun, coğrafi bölge, ırk, cinsiyet, cinsel aktivitenin bu oranı etkilediğini gösterilmiştir (79).

HKHN sonrası sistemik CMV enfeksiyonu ciddi morbidite ve mortalite nedenidir. Gelişen teknolojilerle erken tanı imkanı ve klinik oluşmadan vireminin pre emptif tedavisi ile önlenmesi ile uç organ hastalığının %30' lardan %3' lerin altına

indiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (5). CMV tanısı, kantitatif gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu testi (qRT-PCR) ve pp65 antijen testleri ile erken dönemde konulabilir ve pre emptif tedaviye başlanabilir. CMV DNA' sının saptanmasında PCR testi oldukça duyarlıdır. PCR, antijenemi olmasa bile pozitif olabilir. Yüksek sensitivitesi ve kısa gerçekleşme zamanı ile CMV PCR gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile viral yükün kantitatif tayini son zamanlarda en çok tercih edilen tanı yöntemi haline gelmiştir. Ağır immünsüpresif hastalarda, özellikle de akut GVHH nedeniyle yüksek doz steroid tedavisi alan hastalarda, HKHN sonrasında artmış morbidite ve mortaliteye yol açan hızlı bir CMV replikasyonu vardır (80). HKH alıcılarında CMV enfeksiyonunun yönetimi için viral yükü değerlendirmek üzere bakılan CMV DNA kopya sayılarının pre emptif tedaviye başlamak için standardize edilmiş belli bir eşik değeri bulunmamaktadır ve farklı merkezlerde farklı eşik değerler kabul edilmektedir (5,81).

Gansiklovir ve ön ilacı valgansiklovir son yirmi yılda CMV tedavisinde ilk basamak tedavidir (6). Gansiklovir oral biyoyararlanımının düşük olması nedeniyle intravenöz infüzyon ile uygulanmaktadır. Valgansiklovir biyoyararlanımı daha yüksek olduğu için oral olarak kullanılmaktadır. Gansiklovir, UL97 ile kodlanmış viral kinazın ardından hücre kinazları tarafından katalize edilen çok adımlı bir trifosforilasyon işlemi ile aktive edilen bir asiklik guanozin analogudur. Kemik iliği toksisite riski mevcuttur, sitopeni yapabilir ve uzun süreli tedavide ilaca direnç gelişimi riski vardır (7). Valgansiklovir nakil hastalarında tedavide ve pre emptif tedavide önerilmektedir. Miyelosüpresyon ve sitopeni riski mevcuttur. Oral kullanılabilmesi, yatış gerektirmemesi avantajlarıdır (6). Foskarnet, genellikle ilaç direnci nedeniyle gansiklovire yetersiz yanıtı olan hastalarda ikinci basamak tedavidir. Gansiklovirin kontrendike olduğu nötropenik hastalarda da uygulanabilir. Foskarnetin en ciddi yan etkisi elektrolit imbalansı ve ölüme sonuçlanabilen renal toksisitedir. Sidofovir, asiklik bir nükleosid fosfonat olan geniş spektrumlu antiviraldir. Sidofovir, ikinci basamak tedavide düşünülür ve genellikle dirençli suşların tedavisinde bir alternatif olarak saklanır. Renal kortekste sidofovir birikimi ile ciddi böbrek toksisitesine neden olabilir (6). Maribavir, brincidofovir ve letermovir faz 2-3 çalışmaları devam eden CMV tedavisi için geliştirilen yeni kuşak antiviral tedavilerdir (82).

3. GEREÇLER VE YÖNTEM

Bu çalışmada kliniğimizde periferik kan kaynaklı hematopoetik kök hücre nakli yapılan 447 hastanın CMV PCR sonuçlarının nakil grupları arasında karşılaştırılmaları ve pre emptif oral antiviral tedavinin etkinliği paylaşılmıştır.

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmaya Eylül 2009 ve Aralık 2016 tarihleri arasında, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi Hematoloji Kliniği Kemik İliği Transplantasyon Ünitesinde; malign ve malign olmayan hematolojik hastalık nedeniyle allogeneik hematopoetik kök hücre nakli yapılan 166 hasta ve otolog HKHN 281 hasta olmak üzere yapılan toplam 447 hasta alındı. Hastalara hematolojik malignite tanısı; Akut Myelositer ve Akut Lenfositler Lösemi için kemik iliği aspirasyon ve biyopsi (KİAB), flowsitometri; Multiple Myeloma için KİAB, flowsitometri, serum ve idrar immünfiksasyon elektroforezi, serum protein elektroforezi; Lenfoma için lenf nodu biyopsisi ve Aplastik Anemi için KİAB, sitogenetik ile konuldu. HKHN yapılan hastaların dosyalarından ve laboratuvar kayıt sisteminden; CMV serolojilerine, transplantasyon öncesi aldıkları hazırlık rejimlerine, infüze edilen kök hücre miktarına ve antiviral tedavilere retrospektif olarak bakıldı. CMV viremisi RT-PCR yöntemiyle (COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan, Roche Molecular Systems, Inc. USA) HKHN uygulanan hastalara ilk 24 ay rutin olarak haftada iki gün ve klinik şüphe halinde bakıldı. Tüm hastalara primer profilaksi olarak valasiklovir 0.5-1 gr/gün oral tedavi başlanmıştır. CMV viremisi saptanan hastalara ise Valgansiklovir tedavisi 900 mg/gün dozunda en az 10 gün verildi. 2 kez CMV PCR negatif saptanınca pre emptif tedavi sonlandırıldı. Hastalar CMV PCR düzeyleri ve klinik olarak anlamlı enfeksiyon geliştirmeleri göz önünde bulundurularak tedavi etkinliği açısından değerlendirildi. Bu çalışma Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu 25.01.2017 tarih ve 2017/10 sayılı numaralı onayı alınarak yapıldı.

3.2. İstatistiksel Analiz

Çalışma sonuçlarının istatistiksel analizi için SPSS 11.5 paket programı içinde olaysız sağkalım ve total sağkalım ile klinik parametrelerin karşılaştırılmasında Log Rank Test, CMV viremisinin klinik parametreler ile karşılaştırılmasında pearson Ki-Kare testi kullanıldı. İhtiyaç durumunda Fischer's exact test kullanıldı. Gruplar arası sayısal verilerin karşılaştırılması için medyan test kullanıldı. Ayrıca, Logistic regression modeli olan; Odds ratio (OR), %95 confidence interval (CI)'de hesaplandı. OR (%95CI) yaş ve cinsiyete göre ayarlandı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Hastaların klinik ve demografik özellikleri Tablo 1.'de gösterilmektedir.

Çalışmaya 166 allogeneik ve 281 otolog HKHN yapılan toplam 447 hasta dahil edildi. Hastalar allogeneik ve otolog HKHN uygulanma durumuna göre 2 grup halinde incelendi. Allogeneik HKHN yapılan 166 hastanın 86' sı AML, 44' ü ALL, 9' u NHL ve 27' si AA iken; otolog HKHN yapılan 281 hastanın 91' i NHL ve 179' u MM idi. Allogeneik HKHN yapılan 166 hastanın 101' i erkek, 65' i kadın olup; medyan yaş 29 (15-60) idi. Otolog HKHN yapılan 281 hastanın 160' ı erkek, 121' i kadın olup; medyan yaş 54 (17-76) idi. Allogeneik HKHN yapılan hastaların 96' sına Bu/CycFuATG (non myeloablative rejim) ve 70'ine BuCyc (myeloablative rejim) uygulandı. Otolog HKHN yapılan hastaların ise MM tanısı ile 179' una Melfelan, 11' ine BuCyc ve 91'ine R±BEAM protokolü uygulanmıştı.

HKHN işlemi sırasında; allogeneik HKHN hastalarına medyan 6.5×10^6 (4-15), otolog HKHN hastalarına ise medyan 8×10^6 (3-24) CD34+ kök hücre infüze edildi.

Trombosit engraftmanının allogeneik HKHN grubunda medyan 13.günde (9-61. Günler), otolog HKHN grubunda ise medyan 12. günde (9-61. Günler) ve nötrofil engraftmanının ise allogeneik HKHN grubunda medyan 15. günde (10-21.günler), otolog HKHN grubunda medyan 11. Günde (9-21. Günler) olduğu saptandı.

Hastalar CMV serolojisi açısından PCR yöntemi ile değerlendirildi. Allogeneik HKHN yapılan hastalar; medyan 23 ay (3-84 ay), otolog HKHN yapılan hastalar, medyan 28 ay (3-88 ay) takip edildi. Posttransplantasyon dönemde ilk kez serolojik olarak CMV PCR pozitifliği; allogeneik HKHN de 33. günde, otolog HKHN yapılan hastalarda 12. günde saptandı. HKHN yapılan 447 hastanın toplam 131' inde CMV PCR pozitifliği saptanmıştır. Bu hastaların 90' ı allogeneik HKHN ve 41' i ise otolog HKHN yapılan hastalardır. Allogeneik HKHN yapılan hastaların 47' sinde (%28.3) CMV PCR 150-1000 kopya/ml, 38 (%23) hastada CMV PCR 1000-10000 kopya/ml, 43 (%30.6) hastada CMV PCR >1000 kopya/ml ve 5 (%7.6) hastada ise CMV PCR >10000 kopya/ml saptandı. Otolog HKHN yapılan hastaların 25' inde (%8.9) CMV

PCR 150-1000 kopya/ml, 14' ünde (%4.3) CMV PCR 1000-10000 kopya/ml, 16' sında (%5) CMV PCR >1000 kopya/ml ve 2' sind e (%0.7) ise CMV PCR >10000 kopya/ml saptandı. Serolojik CMV pozitifliğine rağmen; sistemik CMV hastalık bulgusu allogeneik HKHN hastaların sadece 2' sind e (%1.2) saptanırken; otolog HKHN hastalarda sistemik enfeksiyon bulgusu saptanmadı (Tablo 1).

Hastaların ilk 100 gün ve 12 aylık mortalitelerine bakıldığında; ilk 100 günlük mortalite oranının allogeneik HKHN yapılan hastalarda %7,8, otolog HKHN yapılan hastalarda %5 olduğu ve 12 aylık mortalitenin ise; allogeneik HKHN kolunda %17.5 ve otolog HKHN kolunda %10.3 olduğu saptandı. 5 yıllık total sağ kalım allogeneik HKHN yapılan hastalarda %61, otolog HKHN yapılan hastalarda %59 olarak saptandı.

Tablo 1. Hematopoietik kök hücre nakli yapılan hastaların CMV ile ilişkili genel özellikleri

		Allogeneik HKHN	Otolog HKHN
Hasta Sayısı		166	281
Tanı yaşı*	yıl	29 (15-60)	54 (17-76)
Erkek/Kadın		101/65	160/121
Tanı	AML	86	11
	ALL	44	-
	NHL	9	91
	AA	27	-
	MM	-	179
Hazırlık Rejimi	BuCyc	70	11
	Bu/CycFuATG	96	-
	Melfelan	-	179
	R/BEAM	-	38/91
CD34 x10⁶/kg*		6.5 (4-15)	8 (3-24)
Nötrofil Engraftmanı*	gün	15 (10-21)	11 (9-21)
Trombosit Engraftmanı *	gün	13 (9-61)	12 (9-61)
100-günlük mortalite %		13 (%7.8)	14 (%5)
365-günlük mortalite %		29 (%17.5)	29 (%10.3)
5-yıllık toplam sağ kalım %		61	59
Post transplant CMV PCR ilk günü (+)*	gün	33 (1-465)	12 (3-55)
CMV PCR 150-10³ (pik)	kopya/mL	47 (%28.3)	25 (%8.9)
CMV PCR 10³⁻⁴ (pik)	kopya/mL	38 (%23)	14 (%4.3)
CMV PCR >10³ (pik)	kopya/mL	43 (%30.6)	16 (%5)
CMV PCR > 10⁴ (pik)	kopya/mL	5 (%7.6)	2 (%0.7)
CMV enfeksiyonu		2 (%1.2)	-
İzlem süresi*	ay	23 (3-84)	28 (3-88)
Ölüm		52	74

*:Log rank test, @Fisher's Exact Test, *:medyan, #Median test, CMV: sitomegalovirus, AA: Aplastik Anemi, NHL: Non-Hodgkin lenfoma, MM: Multipl myelom, AML: Akut myelositer lösemi, ALL: Akut lenfoblastik lösemi, BuCyc: busulfan, siklofosfamid; Bu/CycFuATG: busulfan, siklofosfamid, fludarabin, anti-timosit globulin; R/BEAM: Rituksimab/karmustine, etoposid, sitarabine, melfelan; p:p value allo HKHN: Allogeneik hematopoetik kök hücre nakli, MA: Myeloablatif, CMV enfeksiyonu: CMV PCR > 1000 copy/mL ve pnömoni veya diyare veya sitopeni veya ateş

Allogeneik HKHN sonuçları **Tablo2.**'de Myeloablative ve Non Myeloablative hazırlık rejimine göre iki gruba ayrılarak daha detaylı olarak incelenmiştir.

Çalışmaya alınan 166 allogeneik HKHN hastanın yaş ve komorbid faktörleri göz önünde bulundurularak 76' sına MA allogeneik HKHN rejimi, 90' ına non MA allogeneik HKHN rejimi verilmiştir. MA hazırlık rejimi olarak BuCyc, non MA hazırlık rejimi olarak ise Bu/CycFuATG kullanıldı. Çalışmamızda allogeneik HKHN yapılan hastalıkların sıklık sıralamasına bakıldığında 86 hasta ile AML ilk sırada yer almaktaydı. AML tanılı 86 hastanın 44' üne myeloablative HKHN, 42' sine non myeloablative HKHN uygulanırken; ikinci sıklıkta allogeneik HKHN uygulanan ALL tanılı 44 hastanın ise 32' sine MA HKHN ve 12' sine NMA HKHN uygulanmıştı. NHL tanılı 9 ve AA tanılı 27 hastaya ise NMA HKHN uygulanmıştı. MA allogeneik HKHN yapılan hastaların medyan yaşı 24 (ort:15-48) iken; NMA HKHN yapılan hastaların medyan yaşı 38 (17-60) idi.

MA allogeneik HKHN yapılan hastaların 53' ü erkek, 23' ü kadın olup, NMA Allogeneik HKHN yapılanlarda ise sayı sırası ile 48/42 idi. MA allogeneik HKHN hastalarına medyan 6×10^6 (4-11), NMA HKHN hastalara ise medyan 6.5×10^6 (4-15) CD34+ kök hücre infüze edildi.

Trombosit engraftmanının MA HKHN grubunda medyan 13. günde (9-61. günler), NMA HKHN grubunda ise medyan 14. günde (9-61. günler) ve nötrofil engraftmanının ise MA HKHN grubunda medyan 14. günde (10-21.günler), NMA HKHN grubunda medyan 15. günde (9-21. günler) ve benzer olduğu saptandı.

Hastalar CMV serolojisi açısından PCR yöntemi ile her iki grupta değerlendirildiğinde;

MA HKHN yapılan hastalar; medyan 35 ay (3-84 ay), NMA HKHN yapılan hastalar, medyan 13 ay (3-84 ay) takip edildi. Posttransplantasyon dönemde ilk kez serolojik olarak CMV PCR pozitifliği; MA HKHN ve NMA HKHN uygulanan her iki hasta grubunda benzer olarak 33. günde saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Allogeneik HKHN yapılan 166 hastanın toplam 90' ında CMV PCR pozitifliği saptanmıştır. Bu hastaların 44' ü MA HKHN ve 46' sı ise NMA HKHN yapılan hastalardır. MA HKHN yapılan hastaların 16' sında (%21) CMV PCR 150-1000 kopya/ml, 25 (%32.9) hastada CMV PCR 1000-10000 kopya/ml, 28 (%34.8) hastada CMV PCR >1000 kopya/ml ve 3 (%3.9) hastada ise CMV PCR >10000

kopya/ml saptandı. NMA HKHN yapılan hastaların 31' inde (%34.4) CMV PCR 150-1000 kopya/ml, 13' ünde (%14.4) CMV PCR 1000-10000 kopya/ml, 15' inde (%15.6) CMV PCR >1000 kopya/ml ve 2' sinde (% 2.2) ise CMV PCR >10000 kopya/ml saptandı. MA ve NMA HKHN yapılan hasta grupları CMV PCR değeri açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; CMV PCR değeri 150-1000 kopya/ml olan NMA HKHN uygulanan hasta grubunda MA HKHN uygulanan hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptandı ($p=0.002$). Diğer CMV PCR değerlerinde her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p> 0.05$).

Serolojik CMV pozitifliğine rağmen; sistemik CMV enfeksiyon bulgusu allogeneik HKHN hastaların sadece 2' sinde (%1.2) saptandı; hastaların 1' i MA HKHN ve diğeri ise NMA HKHN yapılan hasta grubunda idi (Tablo 2).

Hastaların ilk 100 gün ve 12 aylık mortalitelerine bakıldığında; ilk 100 günde MA HKHN uygulanan hasta grubunda 5 hastanın (%6.6) ve NMA HKHN uygulanan hasta grubunda ise 8 hastanın (%8.9) exitus olduğu; 12 aylık mortalitenin ise; MA HKHN kolunda %17,1 (13 hasta) ve NMA HKHN kolunda ise %17,8 (16 hasta) olduğu saptandı. 5 yıllık total sağ kalım MA HKHN yapılan hastalarda %56, NMA-HKHN yapılan hastalarda %70 olarak saptandı ve her iki grup arasında 5 yıllık toplam sağ kalımda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Bu çalışmada MA allogeneik HKHN gruptaki 30 hastanın ve non MA allogeneik HKHN grubunda ise 22 kişi olmak üzere tüm allogeneik HKHN hastaların 52' sinin öldüğü sonucuna ulaşıldı.

Tablo 2. Allogeneik HKHN yapılan hastaların genel özellikleri

		Allogeneik HKHN	MA Allogeneik HKHN	Non MA Allogeneik HKHN	p
Hasta sayısı		166	76	90	
Tanı yaşı*	yıl	29 (15-60)	24 (15-48)	38 (17-60)	
Erkek/kadın		101/65	53/23	48 /42	
Tanı	AML	86	44	42	
	ALL	44	32	12	
	NHL	9	-	9	
	AA	27	-	27	
Hazırlık rejimi	BuCyc	70	70	-	
	Bu/CycFuATG	96	6	90	
CD34 x10⁶/kg*		6.5 (4-15)	6 (4-11)	6.5 (4-15)	
Nötrofil Engraftmanı*	gün	15 (10-61)	14 (10-21)	15 (9-21)	
Trombosit Engraftmanı *	gün	13 (9-61)	13 (9-61)	14 (9-61)	
100-günlük mortalite %		13 (%7.8)	5 (%6.6)	8 (%8.9)	
365-günlük mortalite %		29 (%17.5)	13 (%17.1)	16 (% 17.8)	
5-yıllık total sağkalım %		61	56	70	^{&} 0.421
Post transplant CMV PCR (+) ilk günü*	gün	33 (1-465)	33 (1-355)	33 (4-465)	[#] 0.916
CMV PCR 150-10³ (pik)	kopya/mL	47 (%28.3)	16 (% 21)	31 (%34.4)	[@] 0.002
CMV PCR 10³-4 (pik)	kopya/mL	38 (%23)	25 (%32.9)	13 (%14.4)	[@] 0.138
CMV PCR >10³ (pik)	kopya/mL	43 (%30.6)	28 (%34.8)	15 (%15.6)	[@] 0.112
CMV PCR > 10⁴ (pik)	kopya/mL	5 (%7.6)	3 (%3.9)	2 (%2.2)	[@] 0.661
CMV enfeksiyonu		2 (%1.2)	1	1	
İzlem süresi*	ay	23 (3-84)	35 (3-84)	13 (3-84)	
Ölüm		52	30	22	

Allogeneik HKHN yapılan hastalarda CMV viremi ve bunun klinik sonuçlar üzerine etkisi Tablo 3' te gösterilmiştir. Tablo 3 incelendiğinde;

CMV pozitifliği saptanan 90 hastanın medyan yaşı 29 (ort:15-60) olup; erkek hasta sayısı 52, kadın ise 38 idi. CMV PCR testi takibinin hiç bir döneminde pozitifleşmeyen hasta sayısı ise 76 olarak saptandı. Bu hastaların medyan yaşı 32 (ort:17-57) olup 49' u erkek, 27' si kadındı. CMV antijenemisi saptanan ve saptanmayan her iki transplant olmuş hasta grubunda trombosit engraftmanı (medyan:13.günde) ve nötrofil engraftmanı (medyan:15.günde) benzer günlerde olmuş; her iki grup arasında engraftman süresi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir

fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). CMV viremisinin engraftman süresi üzerinde olumlu-olumsuz herhangi bir etkisinin olmadığı yani engraftmanda gecikmeye neden olmadığı gösterilmiştir. Allogeneik HKHN uygulanan ve CMV viremisi saptanan 50 hastada ve viremi saptanmayan 46 hastada hazırlama rejimi olarak ATG kullanılmıştır. CMV viremisi saptanan ve saptanmayan hasta grupları arasında ATG kullanımını karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0.533$). ATG kullanımının CMV viremisi gelişimi açısından herhangi bir risk oluşturmadığı sonucuna varılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen allogeneik HKHN uygulanan 166 hastanın 30 tanesinde akut yada kronik GVHH geliştiği izlendi. Bu hastaların 29' unda (%56) CMV viremisi izlenirken; 1 hastada (%1.3) ise viremi saptanmadı. CMV viremisinin akut/kronik GVHH gelişiminde istatistiksel olarak anlamlı bir rol oynadığı saptandı ($p= 0.001$).

Hastaların profilaktik/teravi amacıyla aldığı immünsüpresif ilaçlar değerlendirildiğinde; sadece Siklosporin (CSA) alan 124 hastanın 54' ünde CMV viremisi izlenirken; 70 hastada viremi izlenmedi. Sadece Mikofenolat Mofetil (MMF) alan 12 hastanın 6' sında CMV viremisi saptanırken, 6 hastada viremi izlenmemiştir. Kombine tedavi olarak CSA+Prednizolon (PRD) tedavisi alan 19 hastada, CSA+MMF+PRD alan 8 hastada ve CSA+MMF+PRD+ Mezenşimal kök hücre (MSC) alan 3 hastada CMV viremisi gözlemlendi.

CMV viremisi saptanan 8 hastada gansiklovir, 70 hastada valgansiklovir ve 12 hastada ise önce gansiklovir ve sonrasında valgansiklovir ile tedaviye devam edildi. Pre emptif antiviral tedavi 10-75 gün (medyan 23 gün) verildi. 2 kez CMV PCR negatif saptanıncaya pre emptif tedavi sonlandırıldı.

İlk 100 günlük mortalite oranlarına bakıldığında; CMV viremisi olan 3 (%3.3) hastada ve viremi olmayan 10 (%13.2) hastada mortalite izlendi. Her iki grup erken mortalite açısından karşılaştırıldığında viremi olmayan grupta mortalite oranı istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır ($p=0.022$).

İlk 365 gün içinde CMV viremisi olan 10 (%11.1) hasta ve viremi olmayan 19 (%25) hastada mortalite izlendi. Her iki grup 365 günlük mortalite açısından karşılaştırıldığında viremi olmayan grupta mortalite oranı viremi olan hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır ($p=0.024$).

5 yıllık sağ kalım viremi olan grupta %61 iken; viremi olmayan grupta %62 olarak izlendi ve iki grup arasında 5 yıllık sağ kalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$) (Şekil 1).

Erken ve geç mortalitenin CMV viremisi olmayan hastalarda daha yüksek olduğu; ancak 5 yıllık toplam sağ kalım üzerinde CMV enfeksiyonunun herhangi bir etkisinin olmadığı sonucuna varıldı.

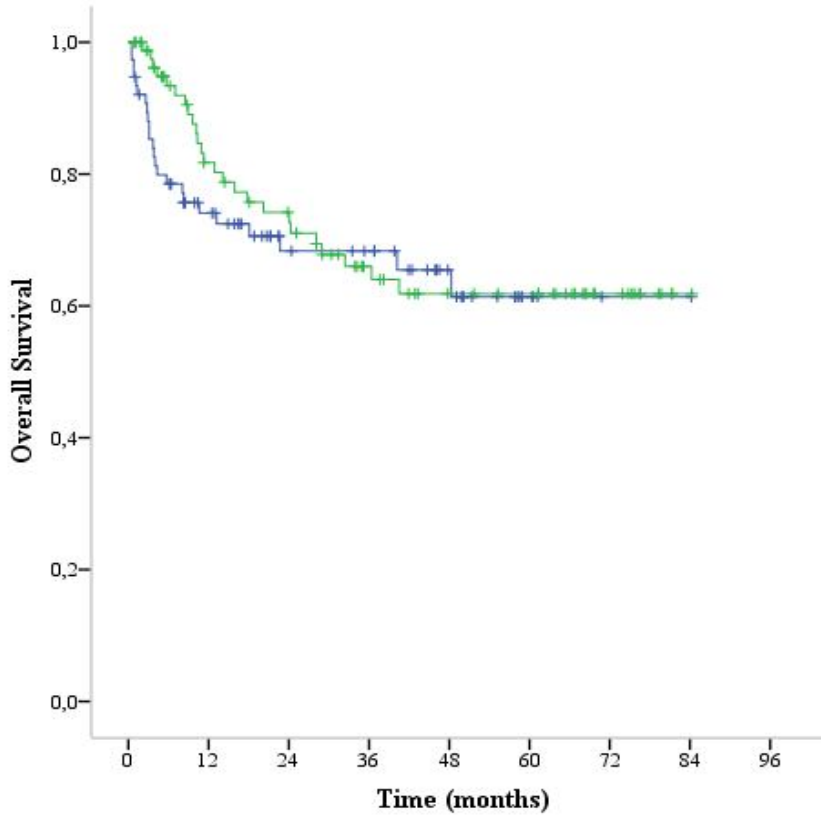
Tablo 3. Allogeneik hematopoetik kök hücre transplantasyonu yapılan hastaların CMV viremisi ve klinik sonuçlarla ilişkisi

	CMV viremi >150	CMV viremi (-)	p value
Hasta sayısı	90	76	
Tanı yaşı*	29 (15-60)	32 (17-57)	
Erkek/kadın	52/38	49/27	
Nötrofil Engraftmanı*	15 (11-21)	15 (10-21)	0.479 [#]
Trombosit Engraftmanı *	13 (9-61)	13 (9-61)	0.905 [#]
ATG kullanımı	50 (%56)	46 (%60.5)	0.533 [@]
Akut ya da kronik GVHD	29 (%32.2)	1 (%1.3)	0.001 [@]
İmmüsupresif kullanımı	CSA or MMF	54/6	70/6
	CSA PRD	19	
	CSA MMF PRD	8	
	CSA MMF PRD	3	
	MCS		
Antiviral tedavi	G	8	
	Gr→Vg	12	
	Vg	70	
Antiviral tedavi süre*	23 (10-75)		
100-günlük mortalite %	3 (%3.3)	10 (%13.2)	0.022 [@]
365- günlük mortalite %	10 (%11.1)	19 (%25)	0.024 [@]
5-yıllık toplam sağ kalım %	61	62	0.551 ^{&}

[&]Log rank test, *: medyan, [#]:Median test, [@]Fisher's Exact Test, CSA: Siklosporin, MMF: mikofenolat, PRD: prednizolon, MCS: mezenkimal kök hücre, G: gangsiklovir, Vg: valgansiklovir, ATG:antitimosit globlin GVHD: graft versus host disease, CMV: sitomegalovirüs

Otolog HKHN yapılan hastalarda CMV viremisi ve bunun klinik sonuçlar üzerine etkisi Tablo 4' te gösterilmiştir. Tablo 4 incelendiğinde;

Otolog HKHN yapılan 281 hastanın takibinde 41' inde CMV viremisi izlenirken, 240 hastada ise izlenmedi.



Şekil 1. Allogeneik HKHN yapılan hastalarda CMV değeriyle toplam sağkalım ilişkisi

CMV antijenemisi saptanan ve saptanmayan her iki nakil olmuş hasta grubunda nötrofil engraftmanı (medyan:11.günde) benzer günlerde olmuş; her iki grup arasında karşılaştırıldığında nötrofil engraftman süresi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). Trombosit engraftmanı ise CMV viremisi saptanan grupta 13. günde (9-61) ve CMV viremisi olmayan hasta grubunda 12. günde (9-61) görülmüş ve her iki grup arasında engraftman süresi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). CMV viremisinin engraftman süresi üzerinde olumlu-olumsuz herhangi bir etkisinin olmadığı yani engraftmanda gecikmeye neden olmadığı saptanmıştır.

Otolog HKHN uygulanan ve CMV viremisi saptanan 4 hastada ve viremi saptanmayan 37 hastada hazırlama rejimi olarak Rituximab kullanılmıştır. CMV viremisi saptanan ve saptanmayan hasta grupları arasında Rituximab kullanımı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0.05$). Rituximab kullanımının CMV viremisi gelişimi açısından herhangi bir risk oluşturmadığı sonucuna varılmıştır.

CMV viremisi olan 2 hastaya gansiklovir, 34 hastaya valgansiklovir tedavisi verilmiştir. 5 hastada ise önce gansiklovir ile tedaviye başlanmış ve sonrasında valgansiklovir ile tedaviye devam edilmiştir. 2 kez CMV PCR negatif saptanınca pre emptif tedavi sonlandırıldı. CMV viremisi olan hastalarda parenteral/oral 10-55 gün (medyan 14 gün) antiviral tedavi verilmiştir.

İlk 100 günlük mortalite oranlarına bakıldığında; CMV viremisi olan 2 (%4.9) hastada ve viremi olmayan 12 (%5) hastada mortalite izlendi. Her iki grup erken mortalite açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

İlk 365 gün içinde CMV viremisi olan 4 (%9.6) hastada ve viremi olmayan 25 (%10.4) hastada mortalite izlendi. Her iki grup 365 günlük mortalite açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

5 yıllık toplam sağ kalım viremi olan grupta %66 iken; viremi olmayan grupta %56 olarak izlendi ve iki grup arasında 5 yıllık toplam sağ kalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 4. Ototog Hematopoitik kök hücre transplantasyonu yapılan hastaların CMV viremisi ve klinik sonuçlarla ilişkisi

	CMV viremi >150	CMV viremi (-)	p value
Hasta sayısı	41	240	
Tam yaş*	55 (20-66)	53 (17-76)	
Erkek/kadın	27/14	133/107	
Nötrofil Engraftmanı*	11 (9-21)	11 (10-21)	0.866 [#]
Trombosit Engraftmanı *	13 (9-61)	12 (9-61)	0.452 [#]
Rituximab kullanımı	4 (%9.8)	37 (%15.4)	0.474 [@]
Antiviral tedavi			
	G	2	
	Gr→Vg	5	
	Vg	34	
Antiviral tedavi süre*	14 (10-55)		
100-günlük mortalite %	2 (%4.9)	12 (%5)	1.000 [@]
365-günlük mortalite %	4 (%9.6)	25 (%10.4)	1.000 [@]
5-yıllık toplam sağ kalım %	66	56	0.660 ^{&}

[&] Log rank test, *: medyan, [#]:Median test, [@]Fisher's Exact Test, CSA: Siklosporin, MMF: mikofenolat, PRD: prednizolon, MCS: mezenkimal kök hücre, G: gansiklovir, Vg: valgansiklovir, ATG: antitimasit globlin, GVHD: graft versus host disease, CMV: sitomegalovirüs

5. TARTIŞMA

Multipl myelom (MM) genellikle monoklonal immünglobulin (Ig) veya immünglobulin parçası (M proteini) üreten tek bir plazma hücresi ve plazmasitoid hücre klonunun neoplastik proliferasyonu ile karakterize B hücreli lenfoproliferatif bir hastalıktır (83). MM' de çeşitli tedavi yöntemleri bulunmasına rağmen, hala tam kür elde edilebilmiş değildir. Bununla birlikte uygun tedavi yöntemleri ile hastaların yaşam süresi ve kalitesi artmaktadır. MM' de 1980' lerin başına kadar ortalama yaşam süresi yaklaşık 2 yıl iken; birleşik ilaç kemoterapileri, kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi, talidomide, lenolidomide ve bortezomib gibi yeni tedavi seçeneklerinin ortaya çıkmasıyla ortalama yaşam süresi 10 yılı bulmaktadır. Klinik pratik uygulamalarda; 65 yaşın altındaki hastalara indüksiyon tedavisini takiben hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) ile yüksek doz melfalan tedavisi altın standarttır. Otolog HKHN ile tedavi ilişkili mortalite % 10' un altındadır. Artık bu prosedürler; renal yetmezliği olan veya 65 yaşın üzerindeki hastalar için de revize edilerek uygulanmaya çalışılmaktadır. Otolog HKHN yapılan hasta gruplarında yapılan çeşitli çalışmalarda hastalık durumu değerlendirildiğinde; % 21-44 arası tam yanıt oranı, 41-84 ay arası medyan total sağkalım ve 21-42 ay arası medyan olaysız sağkalım süreleri elde edilmiştir. Uygun hastalarda indirgenmiş doz (RIC) allogeneik HKHN yapılabilmektedir. Otolog/allogeneik HKHN yapılan hastalarda en uzun yaşam süreleri elde edildiği bildirilmektedir (84).

Hodgkin ve Non-Hodgkin lenfoma (HL ve NHL); değişken agresiflikte klinik gidişe ve farklı tedavi modalitelerine sahip heterojenik bir grup hematolojik malignitedir (85). Yüksek doz kemoterapi ve sonrasında otolog HKHN yapılması, relaps NHL vakalarında kurtarma rejimi olarak standart tedavi yaklaşımıdır ve bu tedavi ile 2 yıllık progresyonsuz sağ kalım % 23'dür (86). Allogeneik HKHN ise otolog HKHN başarısız hastalarda veya yüksek riskli hastalarda ikinci remisyonda uygulanan bir tedavi yaklaşımıdır (85).

AML hematopoetik sistemin immatür hücrelerinin kan, Kİ ve diğer dokularda klonal olarak çoğalması ile karakterize neoplastik bir hastalıktır. Tedavide remisyon indüksiyon ve remisyonun korunması için konsolidasyon tedavileri verilir. Genç yaştaki hastalarda, çoğu çalışma, yoğun kemoterapi rejimini takiben allogeneik veya otolog HKHN' yi önerir (44).

ALL immatür hücrelerin klonal olarak çoğalması ile karakterize Kİ' nin neoplastik bir hastalığıdır. Tedavisinde kemoterapi rejimine ilave olarak özellikle yüksek riskli hastalarda HKHN uygulanmaktadır (45).

Aplastik anemi Kİ hiposelüleritesi ile ilişkili bir hematolojik bir hastalık olup, çocuklar ve 40 yaş altındaki hastalarda tam uyumlu vericiden allogeneik HKHN, tedavide altın standarttır ve uzun süreli sağ kalım oranları yaklaşık %90 civarındadır (46). Malign ve malign olmayan birçok hematolojik hastalığın tedavisinde altın standart haline gelen HKHN küratif bir tedavi yöntemidir ve günümüzde KH naklindeki olumlu gelişmeler sayesinde 2 yıllık ve uzun dönem sağ kalım oranı da artmaktadır. Bu durum, hastaların nakil sonrası dönemde izlem süresinin artmasına sebep olmakla beraber gelişen kronik sağlık problemlerinin daha sık görülmesine yol açmaktadır (1).

CMV viremisi ve enfeksiyonu HKHN kaynaklı morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerinden biridir. Buna karşın son yıllarda profilaktik ve pre emptif tedavi ile CMV enfeksiyonu ve enfeksiyona bağlı mortalitede önemli ölçüde azalma olduğu gösterilmiştir (4).

George ve ark. (76)' nin % 60 MA ve % 40 RIC HKHN uygulanan 315 hasta ile yaptıkları çalışmada nakil sonrası 123 hastada (%39.1) medyan 50. günde CMV viremisi saptanmış, hastaların 16' sında sistemik CMV hastalığı gelişmiş ve 8 hasta exitus olmuştur. CMV hastalık insidansı %13 olarak bulunmuştur. Marty ve ark. (87) 27 merkezden HKHN uygulanan 305 hastayı dahil ettikleri plasebo kontrollü çalışmalarında hastaları üç gruba ayırmışlar; 1. gruptakilere brincidofovir 100 mg/hafta, ikinci gruptakilere brincidofovir 200mg/hafta profilaktik olarak ve diğer koldaki hastalara ise plasebo vermişlerdir. Nakil sonrası 13. haftaya kadar izlemde; haftada 100 mg ve üstü brincidofovir alan hastalarda plasebo koluna göre CMV bulgularına daha az rastlandığını; haftada 200 mg brincidofovir alan grup ile plasebo grubunu karşılaştırdıklarında ise brincidofovir alan hasta grubunda CMV viremisini %10, plasebo grubunda ise %37 oranında saptamışlardır (p<0.001). İlacın özellikle 200

mg/hafta dozunda profilaktik kullanımının CMV enfeksiyonu gelişimine karşı koruyucu olduğunu; bu kolda takipli 41 hastanın tümünde CMV DNA' sının <1000 kopya/ml' nin altında olduğunu; ancak plasebo kolundaki 47 hastanın 15' inde CMV DNA' nın >1000 kopya/ml olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada %4 oranında sistemik CMV hastalığı saptanmıştır. 15 hastada (7 brincidofovir, 8 plasebo kolunda) akut GVHH saptanmış; brincidofovir kolunda 1 hastada GVHH şiddetli seyrederken, plasebo kolunda ise 4 hastada şiddetli GIS hastalığı izlenmiştir. Boeckh ve ark. (88)' nin 184 HKHN hastasını dahil ettikleri çalışmalarında 95 hastaya valgansiklovir 900 mg/gün dozunda profilaktik olarak, 89 hastaya ise plasebo verilmiş; nakil sonrası 270 Günlük izlemde profilaktik valgansiklovir kolunda CMV viremisi % 20, plasebo kolunda % 21 olup; istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır (p = 0.86). İzlem süresi 640. güne kadar uzatıldığında yine her iki grup arasında CMV viremi sıklığı açısından anlamlı fark bulunamamıştır; ancak CMV düzeyinin valgansiklovir alan kolda plasebo koluna göre daha düşük titrede seyrettiği saptanmıştır (CMV DNA < 1000 kopya/ml, p < 0.001). Aynı çalışmada CMV hastalık insidansı %2 olarak bulunmuştur. Sonuç olarak; antiviral profilaksinin hastalık gelişimini azaltmadığı, pre emptif tedaviye üstünlüğünün olmadığı saptanmış ve profilaktik tedavi önerilmemiştir. Boeckh ve ark. (89)' nin allogeneik HKHN hastalarında geç CMV enfeksiyonu ve mortaliteyi değerlendirdikleri diğer bir çalışmada 95. günden sonra CMV hastalığı insidansı %17.8 olarak bulunmuştur. Al-Rawi ve ark. (90)' nin otolog HKHN yapılan 210 hastayı nakil sonrası 42. hafta ve son seropozitiflikten 2 ay sonrasına kadar izledikleri çalışmalarında 37 hastada (%17.6) CMV viremisi saptanırken, pre emptif valgansiklovir/gansiklovir tedavisi ile CMV hastalığının hiç gelişmediği görülmüştür. CMV hastalığının 100 günlük mortalite ve toplam sağ kalım üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığını saptamışlardır. Rossini ve ark. (91)' nin hematolojik hastalığın takibi sırasında CMV viremisi saptanan 102 hasta toplamda otolog HKHN yapılan 136 hastayı değerlendirdikleri çalışmada 40 hastada (%29.4) nakil sonrası takipte CMV viremisi saptanmıştır. CMV pozitifleşen hasta grubu daha önceden seropozitif olan hasta grubu olup; reaktivasyon olmuştur. CMV viremisi saptanan hastaların 6' sında (% 4.4) CMV hastalığı geliştiği bildirilmiştir. Hebart ve ark. (92)' nin otolog HKHN yapılan 98 hastayı değerlendirdikleri çalışmada; 40 (%39.6) hastada CMV viremisi gözlenmiştir. Hastaların sadece 1' inde CMV pnömonisi izlenirken, hastaların hiçbirinde CMV

enfeksiyonu ile ilişkili mortalite gelişmediği görülmüştür. Çalışmamızda allogeneik HKHN uygulanan 166 hastanın 90' ında (%54) ve otolog HKHN yapılan 281 hastanın 41' inde (%14.5) CMV viremisi saptandı. Allogeneik HKHN grubunda 2 vakada CMV hastalığı (kolit) görüldü ve insidansı %1.2 olarak saptandı. Literatürdeki benzer çalışmalar ile karşılaştırıldığında; çalışmamızdaki allogeneik HKHN uygulanan hastalarda CMV viremi insidansının literatüre göre daha yüksek olduğu (%54); ancak buna rağmen CMV hastalık insidansının ise literatürde yer alan çalışmalardan daha düşük olduğu saptandı. CMV viremi insidansının yüksek olmasının bölgemizdeki insanların düşük sosyo-kültürel düzeyi ve hijyen eksikliğinden kaynaklanabileceği; ancak CMV hastalık insidansının ise seropozitifliğe rağmen düşük olması ise pre emptif tedavi olarak uygulanan valgansiklovirin etkinliğini düşündürmektedir. Otolog HKHN uygulanan hastalardaki CMV viremi insidansı da literatürde yer alan benzer çalışmalar ile karşılaştırıldığında; CMV viremisi, Rossini ve ark. (91)' nin çalışmasında %29.4, Hebart ve ark. (92)' nin çalışmasında ise %39.6 olarak saptanırken; bizim çalışmamızda %14.5 daha düşük olarak saptanmıştır. Hastalarımızın hiçbirinde seropozitifliğe rağmen CMV hastalık bulgusu saptanmamıştır; bu durum valgansiklovirin pre emptif tedavi olarak etkinliğini düşündürmektedir.

Al-Rawi ve ark. (90)' nin 210 otolog HKHN uygulanan hastada yaptığı çalışmada CMV viremisinin ilk pozitifliği medyan 31. günde (21-54), George ve ark. (76)' nin, 315 allogeneik HKHN uygulanan hastada yaptığı çalışmada medyan 50. günde, Rossini ve ark. (91)' nin 136 otolog HKHN yapılan hastayı dahil ettikleri çalışmalarında ise medyan 32. günde (7-57) saptanmıştır. Hebart ve ark. (92)' nin otolog HKHN yapılan 98 hastada yaptıkları çalışmada, CMV seronegatif hastalarda medyan 20. günde (3-28), başlangıçta CMV seropozitif olan hastalarda da medyan 17. günde (7-84) enfeksiyon aktivasyonu olduğunu göstermişlerdir. Ito ve ark. (93) allogeneik HKHN yapılan KML tanılı 110 hastada CMV viremisi ilk olarak medyan 37. günde (7-62) saptandığını bildirmişlerdir. Lin ve ark. (94)' nin allogeneik HKHN uygulanan 82 hasta ile yapılan çalışmasında CMV aktivasyonunun ilk pozitif değeri 42.1 ± 31 . günde saptanmıştır. Sousa ve ark. (95)' nin farklı malignitelere sahip ve allogeneik HKHN uygulanmış 305 hastayı dahil ettikleri çalışmalarında CMV enfeksiyonu medyan 29. günde (0-1285) ve hastaların çoğunda virüsün reaktivasyonu şeklinde görülmüştür. Koldehoff ve ark. (96)' nin HKHN uygulanan 136 hasta ile

yapılan çalışmasında CMV enfeksiyonu aktivasyonunun medyan 33. günde (8-83), Mariotti ve ark. (97)'nin B hücreli lenfoma tanısıyla allogeneik HKHN yapılan 265 hastayı retrospektif olarak değerlendirdikleri çalışmalarında ise CMV aktivasyonunun medyan 34. günde ortaya çıktığı izlenmiştir. Safdar ve ark. (98) Lenfoma-KLL tanılı 81 NMA-HKHN uygulanan hastayı dahil ettikleri çalışmalarında nakil sürecince saptanan enfeksiyon epizodlarını ve bunların nakil sürecindeki etkilerini incelemişlerdir. Hastaların % 42' sinde enfeksiyon epizodu ve bunların da % 23' ünde CMV enfeksiyonu olduğunu bildirmişlerdir. CMV aktivasyonunun erken nakil sonrası dönemde, medyan 54. günde olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda CMV viremisi allogeneik MA ve NMA HKHN yapılan hastalarda medyan 33. günde (1-465); otolog HKHN grubunda 12. günde (3-55) saptandı. Bizim çalışmamızda da her iki nakil grubunda CMV PCR' nin pozitifleşme süresi literatür ile benzer şekilde saptanmıştır.

CMV viremisinin HKHN' de engraftman süresi üzerindeki etkisini analiz eden literatür çalışmaları incelendiğinde; Al-Rawi ve ark. (90)' nın otolog HKHN yapılan 210 hastayı kapsayan çalışmalarında nötrofil engraftmanı medyan 10. günde (7-15), trombosit engraftmanı ise medyan 16. günde (7-47), Safdar ve ark. (98)'nin NMA HKHN uygulanan 81 hasta ile yapılan çalışmasında engraftman medyan 11 ± 2 . günde (8-20) olarak saptanmıştır. Chevallier ve ark. (99)' nın kordon kanından allogeneik HKHN uygulanan 15 hasta ile HLA uyumlu akraba dışı vericiden allogeneik HKHN uygulanan 40 hastayı dahil ettikleri çalışmalarında virüslerin immun rekonstrüksiyon üzerindeki etkilerini incelemişler ve CMV viremisinin, her iki nakil grubunda trombosit ve nötrofil engraftman süresi üzerine herhangi bir etkisinin olmadığını; ancak Human Herpes Virus 6 (HHV-6) enfeksiyonunun engraftmanı geciktirdiğini saptamışlardır. Çalışmamızda nötrofil engraftmanının allogeneik HKHN hastalarında CMV viremisi olan ve olmayan her iki grupta medyan 15. günde; otolog HKHN uygulanan hastalarda 11. günde (9-21) gerçekleştiği saptandı. Trombosit engraftmanı CMV viremisi olan ve olmayan her iki allogeneik HKHN kolunda da medyan 13. günde (9-61) ve otolog HKHN grubunda medyan 12. günde (9-61) izlendi. Otolog HKHN yapılan hastalarda trombosit engraftmanı CMV viremisi olan ve olmayan gruplarda sırasıyla 13. (9-61) ve 12. günlerde (9-61) idi. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak; allogeneik ve otolog HKHN' de CMV viremisi varlığının engraftman süresi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi saptanmamıştır.

Literatürdeki çalışmalarda allogeneik HKHN' de T hücre deplesyonu için kullanılan immunsupresiflerin CMV viremisi gelişiminde risk faktörü olarak yeri tartışmalıdır. Schmidt-Hieber ve ark. (100) allogeneik NMA-HKHN yapılan 89 hastada T hücre deplesyonu için kullanılan Alemtuzumab ve ATG' nin allogeneik HKHN sonrası T hücre immün rekonstrüksiyonu ve CMV enfeksiyonu görülmesi üzerinde etkisini araştırmışlar ve 89 hastanın 37'sinde (%42) CMV enfeksiyon epizodu saptamışlardır. 2 hastada kolit, 2 hastada kolit ve pnömoni ve 1 hastada hepatit olmak üzere toplamda 5 hastada (%6) CMV hastalığı saptanmıştır. 1 yıllık takipte ise CMV hastalık insidansı % 40 olarak bulunmuştur. CMV hastalığı nakil sonrası medyan 34. günde saptanmıştır. Hastalar T hücre deplesyonu kullanımına göre iki kola ayrılmış; alemtuzumab kullananlarda T hücre immün rekonstrüksiyonda CD4 ve CD8'in birlikte deprese olduğu; dolayısıyla CMV enfeksiyon riskinin belirgin oranda (4.82 kat) arttığı, ATG kullananlarda ise yalnızca CD4'ün deprese olduğu ve CMV enfeksiyon riskinin 1.40 oranında arttığı; sonuç olarak alemtuzumab veya ATG kullanımının yani T hücre deplesyonunun CMV enfeksiyonu riskini arttırdığı ve CD4+/CD8+ T hücre yeniden oluşturulma kinetiğini olumsuz etkilediği bildirilmiştir. CMV enfeksiyonu alemtuzumab kolunda nakil sonrası 20. günde, ATG kolunda ise 35.günde saptanmıştır. Busca ve ark. (101)' nin HKHN uygulanan 101 AML hastasını dahil ettikleri çalışmalarında ATG kullanımı ile CMV viremisi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. George ve ark. (76)' nin % 60 MA ve % 40 RIC HKHN uygulanan 315 hasta ile yaptıkları çalışmada hastaların %35' inde T hücre deplesyonu için ATG/Alemtuzumab kullanılmıştır. Çok değişkenli analizde; CMV viremisi gelişiminde RIC HKHN, Alemtuzumab kullanımı, Akut GVHH gelişimi risk faktörü olarak belirlenmiştir. Cohen ve ark. (102) MA hazırlık rejimini CMV reaktivasyonu için bir risk faktörü olarak tanımlamıştı. Ringden ve ark. (103) Düşük yoğunluklu hazırlama rejimi alan hastalarda daha az CMV enfeksiyonu görüldüğünü bildirmişlerdir. Junghans ve ark. (104) non MA rejimlerin CMV hastalığını geciktirdiğini (geç CMV enfeksiyonu) ancak 1 yıl sonunda görülme insidanslarının MA rejim alan hastalarla benzer olduğu sonucuna ulaşmışlardır. George ve ark. (76) ise non MA rejimi CMV reaktivasyonunun bağımsız bir öngörücüsü olarak değerlendirmiştir. Nakano ve ark. (105) düşük yoğunluklu hazırlama rejimleri ile CMV hastalık insidansı arasında anlamlı ilişki saptamışlardır. Lin ve ark. (94) da allogeneik HKHN hastalarının hazırlık rejimleri

ile CMV reaktivasyonu arasındaki ilişkiyi irdelemişler ve non MA rejim alan HKHN kolunda daha fazla CMV reaktivasyonu olduğunu; ancak istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptamadıklarını belirtmişlerdir. Oh ve ark. (106) CMV reaktivasyonu açısından MA ve non MA rejimi alan gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark saptamamışlardır. Çalışmamızda allogeneik HKHN yapılan 166 hastanın almış olduğu hazırlık rejimlerine bakıldığında; 76 hastaya MA ve 90 hastaya ise non MA hazırlık rejimi verildiği görülmektedir. Çalışmada MA ve non MA rejim alan her iki grupta toplam 90 hastada CMV viremisi saptanmıştır. CMV PCR 150-1000 kopya/ml olan 47 hasta mevcuttu ve bu hastaların 16'sı (%21) MA rejim alan hasta ve 31'i (%34.4) non MA rejim alan hastalardı. Non MA rejim alanlarda CMV PCR 150-1000 kopya/ml değerinin daha sık görülmesi istatistiksel olarak anlamlı olarak bulundu. Çalışmamızda non MA hazırlama rejimi alan hastalarda CMV viremisinin sık görülmüş olması kalan enfekte lenfositlerle ilişkili olabilir. Ayrıca; immünsüpresif ajan olarak MA HKHN yapılan hastaların 6'sında, NMA HKHN yapıların hastaların ise hepsinde (90 hasta) ATG kullanılmıştır. Allogeneik HKHN yapılan ve ATG kullanılan 96 hastanın 50'sinde CMV viremisi izlenmiş; ancak 46 hastada viremi izlenmemiştir. ATG kullanımının CMV viremisinde etkili bir risk faktörü olmadığı tespit edilmiştir. (p=0.533).

Valadkhani ve ark. (107)'nin malign-malign olmayan allogeneik HKHN uygulanmış 126 hastayı irdeledikleri çalışmalarında 90 hastada medyan 12. günde akut GVHH saptanmıştır. Akut GVHH insidansı %71, grade II-IV akut GVHH insidansı ise % 57 saptanmıştır. GVHH gelişen 90 hastanın 39'unda CMV seropozitifliği saptanmıştır. Grade ≥ 2 akut GVHH gelişen hastaların % 14'ünde CMV yüksek titrede saptanmış olup; grade ≥ 2 akut GVHH, CMV enfeksiyonu gelişiminde yüksek risk faktörü olarak bulunmuştur (p=0.035). İleri yaşta vericiden yapılan nakillerde gelişen akut GVHH' de CMV insidansı genç vericiden yapılan nakillere göre daha yüksek bulunmuştur (p=0.049). Cilt GVHH'inde 1.42 kat, karaciğer GVHH'inde 1.7 kat, GIS GVHH'inde 1.42 kat CMV hastalığı gelişimi artmıştır (sırasıyla p=0.03, p=0.005, p=0.03). CMV enfeksiyonu medyan 40. günde saptanmıştır. Lin ve ark. (94) da grade ≥ 3 akut GVHH varlığının 2.98 kat artmış CMV reaktivasyonu ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Broers ve ark (108) hematolojik hastalığın takibi sırasında CMV viremisi olan 80 hasta ve CMV negatif olan 35 hastanın Allojenik HKHN sonrası takibinde 47 hastada CMV pozitifliği saptamışlar; semptomatik olan 30 hastaya pre

emptif gansiklovir tedavisi vermişlerdir. Tedavi alan hastaların sadece ikisinde CMV (birinde özafajit, diğerinde pnömoni) hastalığı gelişmiştir. Akut GVHH II-IV hastalarda %33±%4 saptanırken; CMV (+) grupta (%42), CMV (-) gruba (%14) göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (p=0.01). Semptomatik CMV hastalığı tek ve çok değişkenli analizde akut GVHH için bağımsız risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Medyan 43 aylık takipte 15 hastada kronik GVHH gelişmiştir. 1 yılda CMV (-) grupta %23±8, CMV (+) grupta %27±6 oranında kronik GVHH saptanmış olup CMV viremisi ile kronik GVHH gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Cantoni ve ark. (109) allogeneik HKHN yapılan 515 hastada CMV replikasyonu ile akut GVHH arasındaki resiprokal ilişkiyi analiz etmişler ve 100. günde CMV replikasyonu, akut GVHH grade I-IV ve GVHH grade II-IV' ün kümülatif insidanslarını sırasıyla %17, %68 ve %48 olarak saptamışlardır. Akut GVHH varlığının CMV replikasyonunu arttırdığını (Grade I'de 1.35 kat, Grade II-IV'de 1.61 kat); ancak bu ilişkinin literatürde bilinen bir durum olduğunu; yine aynı çalışmada saptadıkları CMV enfeksiyonu varlığında akut GVHH hastalığının CMV negatif hastalara göre 2.18 kat arttığı verisinin çok daha değer taşıdığını bildirmişlerdir (p<0.01). Nakamae ve ark. (110) allogeneik NMA HKHN yapılan 537 hasta ve MA HKHN yapılan 2489 hastayı analiz ettikleri çalışmalarında; akut ve kronik GVHH' nin erken ve geç CMV hastalığı için risk faktörleri olduğunu, Einsele ve ark. (111) ise geç başlangıçlı CMV hastalığı ile kronik GVHH arasında anlamlı bir ilişki olduğunu saptamışlardır. Mevcut literatürler ışığında, CMV ile GVHH arasındaki ilişki en iyi şekilde çift yönlü olarak tanımlanabilir. Çoğu durumda GVHH ve tedavisi, CMV enfeksiyon riskini artırırken; CMV enfeksiyonu varlığı da GVHH gelişimi ile ilişkili olabileceği veriler ışığında söylenebilir (112). Bizim çalışmamızda da allogeneik HKHN uygulanan 186 hastanın 30' unda GVHH tespit edildi. Bu hastaların 29' unda (%32.2) viremi saptanmış olup, 1 hastada (%1.3) ise viremi saptanmamıştır. Bulgular literatür ile uyumlu olarak GVHH hastalığının CMV vireminde güçlü bir risk faktörü olduğunu desteklemektedir (p=0.001).

CMV vireminin nakil sürecindeki etkileri göz önünde bulundurularak mortalite ve toplam sağ kalım ile ilişkisi analiz edildiğinde literatürde ortak bir konsensus olmadığı görülmektedir. George ve ark. (76)' nin % 60 MA ve % 40 RIC HKHN uygulanan 315 hasta ile yaptıkları çalışmada CMV hastalık insidansı %13 , medyan 43 aylık izlemde toplam sağ kalım CMV viremisi olmayan hastalarda (%57), CMV

viremisi olan hastalara (%45) göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır (p=0.049). Boeckh ve ark. (89)' nın allogeneik HKHN hastalarında geç CMV enfeksiyonu ve mortaliteyi değerlendirdikleri çalışmada 95. günden sonra CMV hastalığı insidansı %17.8, CMV hastalığına bağlı mortalite ise %46 olarak saptanmıştır. Viral yükün, CMV-spesifik T hücre immun yetmezliğinin ve lenfopeninin allogeneik HKHN sonrası geç dönemde CMV enfeksiyonu ve mortalite nedeni olduğunu bildirmişlerdir. Rossini ve ark. (91)' nın otolog HKHN yapılan 136 hastayı değerlendirdikleri çalışmada 40 hastada (%29.4) nakil sonrası takipte CMV viremisi saptanmıştır. CMV viremisi saptanan hastaların yalnızca 6' sında (% 4.4) CMV hastalığı geliştiği ve CMV viremisinin 100 günlük mortalite ve genel sağ kalım üzerinde etkisinin olmadığı saptanmıştır. Lin ve ark. (94)' nın allogeneik HKHN uygulanan 82 hasta ile yaptıkları çalışmada 36 hastada (%43.9) mortalite saptanmış; bu hastaların 17' si CMV viremisi pozitif iken; 19 hastada ise viremi izlenmemiştir. Bu çalışmada; CMV viremisi ile uzun süreli sağ kalım arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Al-Rawi ve ark. (90)' nın 210 otolog HKHN uygulanan hasta ile yaptığı çalışmada erken dönemde 6 hastada (%2.9) ve toplamda bakıldığında 50 hastada (%23.8) mortalite izlenmiş; CMV reaktivasyonu olan 37 hastada ilk 100 günde mortalite izlenmezken, geç dönemde hastaların 11' inde (%29.7) mortalite saptanmıştır. Ancak erken ve geç dönem mortalite ile CMV viremisi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bir çok çalışmada allogeneik HKHN yapılan hastalarda CMV seropozitifliğinin relaps dışı mortaliteyi arttırarak toplam sağ kalımı azalttığı gösterilmektedir (108 ,113-115). Green ve ark. (116) erken CMV reaktivasyonu ile CMV viral yükünden, GVHH' den ve gansiklovir ilişkili nötrojeni insidansından bağımsız olarak relaps riskini azalttığını göstermiştir. Elmağaçlı ve ark. (117)' nın yaptığı çalışmada AML tanılı allogeneik HKHN yapılan hastalarda erken CMV replikasyonu ile uzun dönem lösemi relaps riskini 4 kat azalttığı saptanmıştır. Koldehoff ve ark. (96)' nın allogeneik HKHN uygulanan 136 lenfoma hastasıyla yaptığı çalışmada CMV viremisi olmayanlarda %60, CMV viremisi olanlarda da %40 oranında mortalite izlenmiştir. Relaps ilişkili mortalite oranı CMV viremisi olanlarda %22 ve viremi olmayan grupta ise %78 idi. Relaps dışı mortalitelerin CMV viremisi olanlarda %51, viremi olmayanlarda %49 olduğu görüldü. Sonuç olarak; erken dönem replikatif CMV enfeksiyonunun, henüz tanımlanmamış bir mekanizma ile relaps ilişkili

mortaliteyi azalttığı; ancak CMV enfeksiyonunun ise mortalite üzerinde herhangi bir olumsuz etkisi olmadığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise CMV viremisi saptanan allogeneik HKHN hastalarının mortalitelerine bakıldığında 3 hastanın (%3.3) erken dönemde, 10 hastanın (%11.1) ise geç dönemde eksitus olduğu görüldü. CMV enfeksiyonu bulunan otolog HKHN grubunda ise erken ve geç dönem mortaliteler sırasıyla 2 (% 4.9) ve 4 (%9.6) olarak saptandı. Otolog HKHN hastalarında CMV enfeksiyonu ile erken ve geç dönemdeki mortalite oranları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmazken, allogeneik HKHN hastalarının erken ve geç dönem mortalite oranlarının CMV enfeksiyonu olanlarda daha az olduğu gözlemlendi (sırasıyla $p=0.022$, $p=0.024$). Bu durumun CMV-spesifik T hücrenin immun sistem aktivasyonu sağlaması ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Günümüzde CMV enfeksiyonunun önlenmesinde çoğu merkezde pre emptif tedavi stratejisi tercih edilmektedir (5,118,119). Boeckh ve ark. (88)' nın HKHN sonrası ilk 6 ayda düşük doz valgansiklovir (900 mg/gün) profilaksisi ile pre emptif tedavinin karşılaştırıldığı çalışmalarında valgansiklovir profilaksisinin pre emptif tedavi stratejisine üstünlüğü gösterilememiştir. Aynı çalışmada valgansiklovir profilaksisi grubunda hematopoetik büyüme faktörü kullanımında artış saptanmıştır. Broers ve ark. (108) allogeneik HKHN yapılan 115 hastada uzun dönem antiviral tedavi kullanımının, ilaç ilişkili nötropeniye bağlı relaps dışı mortaliteyi arttırdığını saptamış ve antiviral kullanımında profilaksi yerine pre emptif tedavi önermiştir.

Pre emptif tedavi yaklaşımında CMV viremisine yönelik tedavi başlangıcı için uluslar arası standardize edilmiş viral yük eşik değeri mevcut değildir. Viral yükü belirlemek için düşük sensitiviteye sahip CMV antijen testi yerini günümüzde kantitatif PCR testine bırakmıştır. Pre emptif tedaviye başlamak için kullanılan viral yük eşik değeri merkezler arasında farklılık göstermektedir (150-5000 kopya/ml) (5). Çalışmamızda pre emptif tedavi için eşik viral yük 150 kopya/ml olarak belirlenmiştir. CMV PCR değeri allogeneik HKHN hastalarının 47' sinde (%28.3) ve otolog HKHN hastalarının 25' inde (%8.9) 150-1000 kopya/ml olarak elde edildi. CMV PCR değeri 1000' in üstünde olan allogeneik HKHN grubunda 43 hasta (%30.6) ve otolog HKHN grubunda ise 14 hasta (%5) mevcuttu. CMV PCR değeri 10000' in üstünde olan hasta sayıları ise allogeneik HKHN grubunda 5 (%7.6) ve otolog HKHN grubunda ise 2 (%0.07) hasta olarak bulundu. Einsele ve ark. (111)' nın pre emptif olarak 57 hastaya

gansiklovir tedavisinin verildiği çalışmalarında 10 hastada (%18) nütropeni gelişmiş, 21 hastada (%36.8) trombositopeni gelişmiştir. 4 haftadan uzun süreli gansiklovir tedavisi invazif aspergilloz gelişim riski ile ilişkili bulunmuştur. Salzberger ve ark. (120)' nın CMV enfeksiyonunda uzun süreli gansiklovir tedavisi ile nütropeni, Battiwalla ve ark. (121) ise lenfopeni geliştiğini bildirmişlerdir. Al-Rawi ve ark. (90) otolog HKHN hastalarında CMV reaktivasyonu olan hastalarda pre emptif tedavi olarak indüksiyon fazında gansiklovir 5 mg/kg günde 2 kez ve alternatif olarak valgansiklovir 900 mg günde 2 kez, idame fazında da valgansiklovir 900 mg günde 1 kez uygulamışlardır. CMV reaktivasyonu olan 2 hastada sitopeni nedeniyle foscarnet verilmiştir. Bu çalışmada CMV reaktivasyonu olan hastalarda semptomatik CMV hastalığı gelişmediği gösterilmiştir. Anti-CMV indüksiyon ve idame tedavileri sırasıyla medyan 8 ve 10 gün olarak saptanmıştır. Çalışmamızda CMV PCR değeri 150 kopya/ml olan hastalara pre emptif tedavi olarak valgansiklovir 900 mg/gün ya da gansiklovir 5 mg/kg günde 2 doz olarak başlandı. Allogeneik HKHN uygulanmış CMV viremisi olan 90 hastanın 70' ine sadece valgansiklovir, 12' sine gansiklovir ve devamında valgansiklovir, 8 hastaya ise sadece gansiklovir tedavisi verilmiştir. Otolog HKHN grubunda ise CMV viremisi olan 40 hastanın 34' üne sadece valgansiklovir, 5' ine gansiklovir ve devamında valgansiklovir, 2 hastaya ise sadece gansiklovir tedavisi verilmiştir. Çalışmamızda hastaların almış olduğu pre emptif tedavi süresine bakıldığında medyan değer in allogeneik HKHN grubunda 23 (10-75) gün ve otolog HKHN grubunda 14 (10-55) gün olduğu görüldü. Çalışmamızda valgansiklovir ile pre emptif tedavi literatürdeki diğer çalışmaların aksine 900 mg/gün olarak daha düşük dozda verilmiştir. Valgansiklovir alan hastalarda ilacın kesilmesini gerektirecek sitopeni ve renal toksisite gelişmediği görülmüştür. CMV hastalığı gelişen 2 hastanın Gansiklovir tedavisi aldığı, Valgansiklovir alan hastalarda CMV hastalığı gelişmediği gözlenmiştir. Valgansiklovirin oral kullanımı, hospitalizasyon gerektirmemesi ve buna bağlı olarak hastane enfeksiyonu riskinin azalması diğer anti-CMV ajanlara göre avantajlı olduğunu düşündürmektedir. Literatürde 900 mg/gün düşük doz valgansiklovir ile pre emptif tedavinin uygulandığı ilk çalışmadır. CMV viremisinin düşük doz valgansiklovir ile pre emptif tedavisinin etkinliğinin daha iyi değerlendirilebilmesi için prospektif randomize plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Çalışmamızda Non MA rejim ile HKHN yapılan hastalarda CMV PCR 150-1000 kopya/ml değerinin daha sık görülmesi istatistiksel olarak anlamlı olarak bulundu ve bu hastalarda CMV viremisinin sık görülmüş olmasının kalan enfekte lenfositlerle ilişkili olabileceği düşünüldü.

2. Çalışmamızda allogeneik HKHN uygulanan 186 hastanın 30' unda GVHH tespit edildi. Bu hastaların 29' unda (%32.2) viremi saptanmış olup, 1 hastada (%1.3) ise viremi saptanmamıştır. Bulgular literatür ile uyumlu olarak GVHH hastalığının CMV viremisinde güçlü bir risk faktörü olduğunu desteklemektedir

3. Otolog HKHN hastalarında CMV enfeksiyonu ile erken ve geç dönemdeki mortalite oranları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmazken, allogeneik HKHN hastalarının erken ve geç dönem mortalite oranlarının CMV enfeksiyonu olanlarda daha az olduğu gözlemlendi.

4. Çalışmamızda CMV PCR değeri 150 kopya/ml olan hastalara pre emptif tedavi olarak valgansiklovir 900 mg/gün ya da gansiklovir 5 mg/kg günde 2 doz olarak başlandı. Çalışmamızda valgansiklovir ile pre emptif tedavi literatürdeki diğer çalışmaların aksine 900 mg/gün olarak daha düşük dozda verilmiştir. Valgansiklovir alan hastalarda ilacın kesilmesini gerektirecek sitopeni ve renal toksisite gelişmediği görülmüştür. CMV hastalığı gelişen 2 hastanın gansiklovir tedavisi aldığı ve valgansiklovir alan hastalarda CMV hastalığı gelişmediği gözlenmiştir. Valgansiklovirin oral kullanımı, hospitalizasyon gerektirmemesi ve buna bağlı olarak hastane enfeksiyonu riskinin azalması diğer anti-CMV ajanlara göre avantajlı olduğunu düşündürmektedir. Literatürde 900 mg/gün düşük doz valgansiklovir ile pre emptif tedavinin uygulandığı ilk çalışmadır. CMV viremisinin düşük doz valgansiklovir ile pre emptif tedavisinin etkinliğinin daha iyi değerlendirilebilmesi için prospektif randomize plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Sun CL, Francisco L, Kawashima T, Leisenring W, Robison LL, Baker KS, et al. Prevalence and predictors of chronic health conditions after hematopoietic cell transplantation: a report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood* 2010;116:3129-39.
2. Majhail NS, Farnia SH, Carpenter PA, Champlin RE, Crawford S, Marks DI. Indications for Autologous and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015; 21(11): 1863–1869.
3. Ljungman P. CMV infections after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2008;42: 70–72.
4. de la Cámara R. CMV in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2016;8(1):e2016031.
5. Solano C, de la Cámara R, Vázquez L, et al. Cytomegalovirus Infection Management in Allogeneic Stem Cell Transplant Recipients: a National Survey in Spain. *J Clin Microbiol* 2015; 53:2741–2744.
6. McIntosh M, Hauschild B and Miller V. Human cytomegalovirus and transplantation: drug development and regulatory issues. *Journal of Virus Eradication* 2016; 2: 143–148.
7. Razonable RR. Antiviral drugs for viruses other than human immunodeficiency virus. *Mayo Clin Proc* 2011; 86: 1009–1026.
8. Cullen SM, Mayle A, Rossi L, Goodell MA. Hematopoietic Stem Cell Development: An Epigenetic Journey. *Curr Top Dev Biol*. 2014;107:39–75.
9. Morrison SJ, Kimble J. Asymmetric and symmetric stem-cell divisions in development and cancer. *Nature*. 2006;441(7097):1068-74.
10. Tajbakhsh S, Rocheteau P, Le Roux I. Asymmetric cell divisions and asymmetric cell fates. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2009. 2009;25:671.

11. Vescovi A, Gritti A, Cossu G, Galli R. Neural stem cells: plasticity and their transdifferentiation potential. *Cells, tissues, organs*. 2002;171(1):64-76.
12. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science*. 1998;282(5391):1145-7.
13. Pansky A, Roitzheim B, Tobiasch E. Differentiation potential of adult human mesenchymal stem cells. *Clinical laboratory*. 2007;53(1-2):81-4.
14. Ross J, Li L. Recent advances in understanding extrinsic control of hematopoietic stem cell fate. *Current opinion in hematology*. 2006;13(4):237-42.
15. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science*. 1999;284(5411):143-7.
16. Govindan R, Kumar V, Sisodia S, Mallick PJ. Molecular interactions in stem cell homing and bone marrow transplantation therapy. *Int J Pharm Biomed Sci* 2012;3(4):210-3.
17. Matur I, Solmaz S. Kök Hücre Üretiminde Güncel Yaklaşımlar. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi* 2011;20(3):168-186.
18. NIH Stem Cell Information Home Page. 2001 [Cited 2017 february 1]. Available from: <https://stemcells.nih.gov/info/2001report/chapter5.htm>
19. Körbling M, Anderlini P. Peripheral blood stem cell versus bone marrow allotransplantation: Does the source of hematopoietic stem cells matter? *Blood*. 2001;98(10):2900-8.
20. Negrin RS. Sources of hematopoietic stem cells. [Internet]. Online evaluation of the literature. 2011. Available from: <http://www.uptodate.com>
21. Baldomero H, Gratwohl M, Gratwohl A, Tichelli A, Niederwieser D, Madrigal A, et al. The EBMT activity survey 2009: trends over the past 5 years. *Bone Marrow Transplant* 2011;46(4):485-501.
22. Demirer T, Ilhan O, Ayli M, Arat M, Dagli M, Ozcan M, et al. Monitoring of peripheral blood CD34+ cell counts on the first day of apheresis is highly predictive for efficient CD34+ cell yield. *Therapeutic Apheresis*. 2002;6:384-9.

23. Moncada V, Bolan C, Yau YY, Leitman SF. Analysis of PBPC cell yields during large volume leukapheresis of subjects with a poor mobilization response to filgrastim. *Transfusion*. 2003;43(4):495–501.
24. Hong DS, Deeg HJ. Hematopoietic Stem Cells: Sources and Applications. *Med Oncol* 1994;11:63-8.
25. Tanaka J, Kasai M, Imamura M, et al. Clinical Application of Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Transplantation. *Ann Hematol* 1995;71:265-9.
26. Baum CM, Weissman IL, Tsukamoto AS, Buckle AM, Peault B. Isolation of a candidate human hematopoietic stem-cell population. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992;89(7):2804–8.
27. Craig W, Kay R, Cutler RL, Lansdorp PM. Expression of Thy-1 on human hematopoietic progenitor cells. *J Exp Med*. 1993;177(5):1331–42.
28. Vose JM. Hematopoietic Stem Cell Transplantation. In: Goldman L, Schafer AI (eds). *Goldman's Cecil Medicine* (24th ed). Philadelphia, Elsevier-Saunders, 2012:1158-1163.
29. Demirer T, Buckner CD, Bensinger WI. Optimization of Peripheral Blood Stem Cell Mobilization. *Stem Cells*. 1996;14:106-16.
30. Atamer T. Kemik İliği Transplantasyonu ve Sonuçları. *Aktüel Tıp Dergisi*. 1996;1:79.
31. Parikh CR, McSweeney PA, Korular D, et al. Renal Dysfunction in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Kidney Int*. 2002;62(2):566-73.
32. Demirer T. Periferik Kök Hücre Mobilizasyon Teknikleri ve Mobilizasyona Etkili Faktörler. *Türk Hematoloji Derneği Kan ve Kemik İliği Transplantasyonu Kursu* 2004;84-91.
33. Hows J, Bradley BA, Gore S, et al. Prospective Evaluation of Unrelated Donor Bone Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1993;12:371-80.
34. Barret AJ. Mechanisms of the Graft Versus Leukemia Reaction. *Stem Cells*. 1997;15:248-258.
35. Wang HH, Feng SZ, Wang M, et al. Comparison of Autologous and Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for 140 Patients With De Novo Acute

Leukemia in First Complete Remission. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2004 ;25(7):389-92.

36. Holowiecki J. Indications for hematopoietic stem cell transplantation. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 2008;118(11):658-63.
37. Moreau P, Touzeau C. Multiple myeloma: from front-line to relapsed therapies. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2015:e504-11.
38. Türk Hematoloji Derneği. Multipl Myelom Tanı ve Tedavi Kılavuzu Sürüm 1.02. Ekim 2016. <http://www.thd.org.tr/thdData/Books/77/pdf>
39. Isıkdogan A, Ayyildiz O, Buyukcelik O, et al. Non-Hodgkin's lymphoma in southeast Turkey: clinicopathologic features of 490 cases. *Ann Hematol* 2004;83:265-9.
40. Swerdlow AJ. Epidemiology of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30 (Suppl. 1):S3-S12.
41. Hong JY, Suh C, Kim WS. Evolution of frontline treatment of diffuse large B-cell lymphoma: a brief review and recent update. *F1000Research*. 2016;5:F1000 Faculty Rev-1933.
42. Armitage JO ,Cheson BD, Interpretation of clinical trials in diffuse large cell lymphoma. *J Clin Oncol* 1988;6: 1335-47.
43. Thomas MH. Non-Hodgkin Lenfoma. In: Thomas MH, Amit KG (eds), *Mayo Clinic Internal Medicine: Concise Textbook Türkçe*, Mayo Clinic Scientific Press an Informa Healthcare 2009, pp. 366–9.
44. Marcucci G, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. In: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine (19th ed)* . New York, Mc Graw Hill, 2015: 678-686.
45. Aldoss IT, Marcucci G, Pullarkat V. Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults: Applying Lessons Learned in Children. *Oncology (Williston Park)*. 2016;30(12). pii: 220171.
46. Young NS. Bone Marrow Failure Syndromes Including Aplastic Anemia and Myelodysplasia. In: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine (19th ed)* . New York, Mc Graw Hill, 2015: 662-672.

47. Fadilah SAW, Aqilah MP. Promising Role of Reduced-Toxicity Hematopoietic Stem Cell Transplantation (PART-I). *Stem Cell Rev Reports*. 2012;8(4):1254–64.
48. Khouri IF, Keating M, Körbling M, Przepiorka D, Anderlini P, O'Brien S, et al. Transplant-lite: Induction of graft-versus-malignancy using fludarabine- based nonablative chemotherapy and allogeneic blood progenitor-cell transplantation as treatment for lymphoid malignancies. *J Clin Oncol*. 1998;16(8):2817–24.
49. Giralt S, Ballen K, Rizzo D, Bacigalupo A, Horowitz M, Pasquini M, et al. Reduced-Intensity Conditioning Regimen Workshop: Defining the Dose Spectrum. Report of a Workshop Convened by the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15(3):367–9.
50. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, Giralt S, Lazarus H, Ho V, et al. Defining the Intensity of Conditioning Regimens: Working Definitions. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15(12):1628–33.
51. Champlin R, Khouri I, Shimoni A, Gajewski J, Kornblau S, Molldrem J, et al. Harnessing graft-versus-malignancy: non-myeloablative preparative regimens for allogeneic haematopoietic transplantation, an evolving strategy for adoptive immunotherapy. *Br J Haematol*. 2000 ;111(1):18-29.
52. Slavin S, Nagler A, Naparstek E, Kapelushnik Y, Aker M, Cividalli G et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. *Blood* 1998;91(3):756-63.
53. Juric MK, Ghimire S, Ogonek J, Weissinger EM, Holler E, van Rood JJ et al. Milestones of Hematopoietic Stem Cell Transplantation - From First Human Studies to Current Developments. *Front Immunol*. 2016;7:470.
54. Provan D, Singer CRJ, Baglin T, Dokal I. *Oxford Handbook of Haematology* (3rd Ed). Oxford, Oxford University Press, 2009.
55. Lapp WS, Ghayur T, Mendes M, Seddik M, Seemayer TA. The Functional and Histological Basis for Graft-Versus-Host Induced Immunosuppression. *Immunol Rev* 1985;88:107-33.
56. Matte CC, Liu J, Cormier J, et al. Donor APCs Are Required for Maximal GVHD But Not for GVL. *Nat Med* 2004; 10: 987-92.

57. Davies SM, Ramsay NK, Haake RJ, et al. Comparison of Engraftment In Recipients of Matched Sibling of Unrelated Donor Marrow Allografts. *Bone Marrow Transplant* 1994; 13:51-7.
58. Masouridi-Levrat S, Simonetta F, Chalandon Y. Immunological Basis of Bone Marrow Failure after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Front Immunol.* 2016;7:362.
59. Kim BK, Chung KW, Sun HS et al. Liver Disease During The First Post- Transplant Year In Bone Marrow Transplantation Recipients: Retrospective Study. *Bone Marrow Transplantation* 2000;26(2):193-97.
60. Parikh CR, Coca SG. Acute Renal Failure In Hematopoietic Cell Transplantation. *Kidney Int.* 2006;69(3):430-35.
61. Weiss AS, Sandmaier BM, Storer B, et al. Chronic Kidney Disease Following Non-Myeloablative Hematopoietic Cell Transplantation. *Am J Transplant.* 2006;6(1):89-94.
62. Ellis MJ, Parikh CR, Inrig JK, et al. Chronic Kidney Disease After Hematopoietic Cell Transplantation: A Systematic Review. *Am J Transplant.* 2008;8(11):2378-90.
63. Afessa B, Peters SG. Major Complications Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Semin Critic Care Med* 2006;27:297-309.
64. Majhail NS, Challa TR, Mulrooney DA, Baker KS, Burns LJ. Hypertension and diabetes mellitus in adult and pediatric survivors of allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:1100-7.
65. Griffith ML, Savani BN, Boord JB. Dyslipidemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: evaluation and management. *Blood* 2010;116:1197-204.
66. Güneç D, Güner Oytun M, Saydam G. Hematopoetik kök hücre nakli komplikasyonları. *FNG & Bilim Tıp Transplantasyon Dergisi* 2016;1(2):92-96.
67. Ünal S, Süleymanlar G, İliçin G, ve ark. İç Hastalıkları, 3. Baskı, Hematoloji, Güneş Tıp Kitapevi, Ankara, 2012;1583-751.
68. Demiraslan H, Sevim M, Pala Ç, ve ark. Risk Factors Influencing Mortality Related to *Stenotrophomonas Maltophilia* Infection In Hematology-Oncology Patients. *Int J Hematol.* 2013;97(3):414-20.

69. Metan G, Pala Ç, Kaynar L, ve ark. A Nightmare for Haematology Clinics: Extensively Drug-Resistant (XDR) *Acinetobacter Baumannii*. *Infez Med.* 2014;22(4):277-82.
70. Junghans C, Marr KA, Carter RA, et al. Incidence and Outcome of Bacterial and Fungal Infections Following Non-myeloablative Compared With Myeloablative Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Matched Control Study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2002;8(9):512-20.
71. Crumpacker CS. Cytomegalovirus. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases.* New York: ChurchillLivingstone, 2000:1586-98.
72. Britt W, Alford C. Cytomegalovirus. In: *Virology.* Philadelphia, Pa: Lippincott Raven; 1996, p. 2493.
73. Boeckh M, Boivin G. Quantitation of cytomegalovirus: Methodologic aspects and clinical applications. *Clin Microbiol Rev* 1998;11: 533-7.
74. Arpacı E, Kalayoğlu Beşışık S. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Ve Sitomegalovirüs İnfeksiyonu: Değişen Klinik, Tanı Ve Tedavi. *İst Tıp Fak Derg* 2007;70:51-55.
75. El-Cheikh J, Devillier R, Crocchiolo R, Fürst S, Calmels B, Faucher C, et al. Impact of pretransplant donor and recipient cytomegalovirus serostatus on outcome for multiple myeloma patients undergoing reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2013;5(1):e2013026.
76. George B, Pati N, Gilroy N, Ratnamohan M, Huang G, Kerridge I, et al. Pre-transplant cytomegalovirus (CMV) serostatus remains the most important determinant of CMV reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the era of surveillance and preemptive therapy. *Transpl Infect Dis* 2010;12:322-9.
77. George B, Kerridge IH, Gilroy N, Huang G, Hertzberg MS, Bradstock KF, et al. A risk score for early cytomegalovirus reactivation after allogeneic stem cell transplantation identifies low-, intermediate-, and high-risk groups: Reactivation risk is increased by graft-versus-host disease only in the intermediate-risk group. *Transpl Infect Dis* 2012;14:141-8.
78. Miller W, Flynn P, McCullough J, Balfour HH Jr, Goldman A, Haake R, et al. Cytomegalovirus infection after bone marrow transplantation: An association with acute graft-v-host disease. *Blood* 1986;67:1162-7.

79. Mustakangas P, Sarna S, Ammala P, Muttillainen M, Koskela P, Koskiniemi M. Human cytomegalovirus seroprevalence in three socioeconomically different urban areas during the first trimester: a population-based cohort study. *Int J Epidemiol.* 2000;9: 587.
80. Sharma SK, Kumar S, Agrawal N, Singh L, et al. Cytomegalovirus reactivation following hematopoietic stem cell transplantation. *J Infect Dev Ctries* 2013; 7(12):1003-1007.
81. Tan SK, Waggoner JJ and Pinsky BA. Cytomegalovirus Load at Treatment Initiation is Predictive of Time to Resolution of Viremia and Duration of Therapy in Hematopoietic Cell Transplant Recipients. *J Clin Virol.* 2015 ; 69: 179–183.
82. Hanson KE and Swaminathan S. Cytomegalovirus antiviral drug resistance: future prospects for prevention, detection and management. *Future Microbiol.* 2015;10(10):1545-8.
83. Kocabaş Ü. Hematoloji Ünitesince İzlenen Multipl Myelom Hastalarının Klinik Seyri ve Bortezomib Tedavisinin Etkileri. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara, 2008.
84. Bruno B, Rotta M, Patriarca F, Mordini R, Allione B, Carnevalle SC, et al. A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *N Engl J Med.* 2007;356:1110-1121.
85. Ayala E. Hematopoietic cell transplantation for B-cell lymphoma: an update. *Cancer Control.* 2012;19(3):175–186.
86. Gisselbrecht C, Schmitz N, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M. Rituximab maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with relapsed CD20(+) diffuse large B-cell lymphoma: final analysis of the collaborative trial in relapsed aggressive lymphoma. *J Clin Oncol.* 2012;30(36):4462–4469.
87. Marty FM, Winston DJ, Rowley SD, Vance E, Papanicolaou GA, Mullane KM, et al. CMX001 to prevent cytomegalovirus disease in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med.* 2013;369(13):1227-36.
88. Boeckh M, Nichols WG, Chemaly RF, Papanicolaou GA, Wingard JR, Xie H, et al. Valganciclovir for the prevention of complications of late cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2015;162(1):1-10.
89. Boeckh M, Leisenring W, Riddell SR, Bowden RA, Huang ML, Myerson D, Late cytomegalovirus disease and mortality in recipients of allogeneic hematopoietic stem

cell transplants: importance of viral load and T-cell immunity. *Blood*. 2003;101(2):407-14.

90. Al-Rawi O, Abdel-Rahman F, Al-Najjar R, Abu-Jazar H, Salam M, Saad M. Cytomegalovirus Reactivation in Adult Recipients of Autologous Stem Cell Transplantation: a Single Center Experience. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2015;7(1):e2015049.
91. Rossini F, Terruzzi E, Cammarota S, Morini F, Fumagalli M, Verga L, et al. Cytomegalovirus infection after autologous stem cell transplantation: incidence and outcome in a group of patients undergoing a surveillance program. *Transpl Infect Dis*. 2005;7(3-4):122-5.
92. Hebart H, Schröder A, Löffler J, Klingebiel T, Martin H, Wassmann B, et al. Cytomegalovirus monitoring by polymerase chain reaction of whole blood samples from patients undergoing autologous bone marrow or peripheral blood progenitor cell transplantation. *J Infect Dis*. 1997;175(6):1490-3.
93. Ito S, Pophali P, CO W, Koklanaris EK, Superata J, Fahle GA, et al. CMV reactivation is associated with a lower incidence of relapse after allo-SCT for CML. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48(10):1313-6.
94. Lin HC, Han SM, Hwang WL, Chou CW, Chang KH, Shi ZY et al. Cytomegalovirus infection and treatment in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective study from a single institution in an endemic area. *Turk J Haematol*. 2016 Sep. doi: 10.4274/tjh.2016.0225.
95. Sousa H, Boutolleau D, Ribeiro J, Teixeira AL, Pinho Vaz C, Campilho F, et al. Cytomegalovirus infection in patients who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Portugal: a five-year retrospective review. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(12):1958-67.
96. Koldehoff M, Ross SR, Dührsen U, Beelen DW, Elmaagacli AH. Early CMV-replication after allogeneic stem cell transplantation is associated with a reduced relapse risk in lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2017;58(4):822-833.
97. Mariotti J, Maura F, Spina F, Roncari L, Doderò A, Farina L, et al. Impact of cytomegalovirus replication and cytomegalovirus serostatus on the outcome of patients with B cell lymphoma after allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(6):885-90.
98. Safdar A, Rodriguez GH, Mihiu CN, Mora-Ramos L, Mulanovich V, Chemaly RF, Champlin RE, Khouri I. Infections in non-myeloablative hematopoietic stem cell transplantation patients with lymphoid malignancies: spectrum of infections, predictors

of outcome and proposed guidelines for fungal infection prevention. *Bone Marrow Transplant.* 2010;45(2):339-47.

99. Chevallier P, Hebia-Fellah I, Planche L, Guillaume T, Bressolette-Bodin C, Coste-Burel M, et al. Human herpes virus 6 infection is a hallmark of cord blood transplant in adults and may participate to delayed engraftment: a comparison with matched unrelated donors as stem cell source. *Bone Marrow Transplant.* 2010;45(7):1204-11.
100. Schmidt-Hieber M, Schwarck S, Stroux A, Ganepola S, Reinke P, Thiel E, et al. Immune reconstitution and cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplantation: the important impact of in vivo T cell depletion. *Int J Hematol.* 2010;91(5):877-85.
101. Busca A, Passera R, Pini M, Zallio F, Dellacasa C, Audisio E, et al. The use of ATG abrogates the antileukemic effect of cytomegalovirus reactivation in patients with acute myeloid leukemia receiving grafts from unrelated donors. *Am J Hematol.* 2015 Jun;90(6):E117-21.
102. Cohen L, Yeshurun M, Shpilberg O, Ram R. Risk factors and prognostic scale for cytomegalovirus (CMV) infection in CMV-seropositive patients after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Transpl Infect Dis* 2015; 17:510-517.
103. Ringdén O, Erkers T, Aschan J, Garming-Legert K, Le Blanc K, Hägglund H, et al. A prospective randomized toxicity study to compare reduced-intensity and myeloablative conditioning in patients with myeloid leukaemia undergoing allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *J Intern Med.* 2013 Aug;274(2):153-62.
104. Junghanss C, Boeckh M, Carter RA, Sandmaier BM, Maris MB, Maloney DG, et al. Incidence and outcome of cytomegalovirus infections following nonmyeloablative compared with myeloablative allogeneic stem cell transplantation, a matched control study. *Blood.* 2002 Mar 15;99(6):1978-85.
105. Nakano N, Kubota A, Tokunaga M, Tokunaga M, Itoyama T, Makino T, et al. High incidence of CMV infection in adult T-cell leukemia/lymphoma patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49(12):1548-9.
106. Oh SJ, Lee KH, Lee JH, Choi SJ, Kim WK, Lee JS, et al. The risk of cytomegalovirus infection in non-myeloablative peripheral stem cell transplantation compared with conventional bone marrow transplantation. *J Korean Med Sci.* 2004 Apr;19(2):172-6.

107. Valadkhani B, Kargar M, Ashouri A, Hadjibabaie M, Gholami K, Ghavamzadeh A. The risk factors for cytomegalovirus reactivation following stem cell transplantation. *J Res Pharm Pract.* 2016;5(1):63-9.
108. Broers AE, van Der Holt R, van Esser JW, Gratama JW, Henzen-Logmans S, Kuenen-Boumeester V, et al. Increased transplant-related morbidity and mortality in CMV-seropositive patients despite highly effective prevention of CMV disease after allogeneic T-cell-depleted stem cell transplantation. *Blood.* 2000 Apr 1;95(7):2240-5.
109. Cantoni N, Hirsch HH, Khanna N, Gerull S, Buser A, Bucher C, et al. Evidence for a bidirectional relationship between cytomegalovirus replication and acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010 Sep;16(9):1309-14.
110. Nakamae H, Kirby KA, Sandmaier BM, Norasetthada L, Maloney DG, Maris MB, et al. Effect of conditioning regimen intensity on CMV infection in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15(6):694-703.
111. Einsele H, Hebart H, Kauffmann-Schneider C, Sinzger C, Jahn G, Bader P, et al. Risk factors for treatment failures in patients receiving PCR-based preemptive therapy for CMV infection. *Bone Marrow Transplant.* 2000;25(7):757-63.
112. Chan ST, Logan AC. The clinical impact of cytomegalovirus infection following allogeneic hematopoietic cell transplantation: Why the quest for meaningful prophylaxis still matters. *Blood Rev.*(2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.blre.2017.01.002>
113. Schmidt-Hieber M1, Labopin M, Beelen D, Volin L, Ehninger G, Finke J, et al. CMV serostatus still has an important prognostic impact in de novo acute leukemia patients after allogeneic stem cell transplantation: a report from the Acute Leukemia Working Party of EBMT. *Blood.* 2013 Nov 7;122(19):3359-64.
114. Takenaka K, Nishida T, Asano-Mori Y, Oshima K, Ohashi K, Mori T, et al. Cytomegalovirus Reactivation after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation is Associated with a Reduced Risk of Relapse in Patients with Acute Myeloid Leukemia Who Survived to Day 100 after Transplantation: The Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation Transplantation-related Complication Working Group. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015 Nov;21(11):2008-16.
115. Manjappa S, Bhamidipati PK, Stokerl-Goldstein KE, DiPersio JF, Uy GL, Westervelt P, et al. Protective effect of cytomegalovirus reactivation on relapse after allogeneic hematopoietic cell transplantation in acute myeloid leukemia patients is influenced by conditioning regimen. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(1):46-52.

116. Green ML, Leisenring WM, Xie H, Walter RB, Mielcarek M, Sandmaier BM, et al. CMV reactivation after allogeneic HCT and relapse risk: evidence for early protection in acute myeloid leukemia. *Blood*. 2013;122(7):1316-24.
117. Elmaagacli AH, Steckel NK, Koldehoff M, Hegerfeldt Y, Trenscher R, Ditschkowski M, et al. Early human cytomegalovirus replication after transplantation is associated with a decreased relapse risk: evidence for a putative virus-versus-leukemia effect in acute myeloid leukemia patients. *Blood*. 2011;118(5):1402-12.
118. Emery V, Zuckerman M, Jackson G, Aitken C, Osman H, Pagliuca A, et al. Management of cytomegalovirus infection in haemopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol*. 2013;162(1):25-39.
119. Pollack M, Heugel J, Xie H, Leisenring W, Storek J, Young JA, et al. An international comparison of current strategies to prevent herpesvirus and fungal infections in hematopoietic cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011;17(5):664-73.
120. Salzberger B, Bowden RA, Hackman RC, Davis C, Boeckh M. Neutropenia in allogeneic marrow transplant recipients receiving ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease: risk factors and outcome. *Blood*. 1997;90(6):2502-8.
121. Battiwalla M, Wu Y, Bajwa RP, Radovic M, Almyroudis NG, Segal BH, et al. Ganciclovir inhibits lymphocyte proliferation by impairing DNA synthesis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007;13(7):765-70.