T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ALLOJENEİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ OLGULARDA CMV REAKTİVASYONUNUN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Muhammet ERDEM

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2020

T.C.

BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ALLOJENEİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ OLGULARDA CMV REAKTİVASYONUNUN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Muhammet ERDEM

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Vildan ÖZKOCAMAN

BURSA-2020

İÇİNDEKİLER

ÖZET iii
SUMMARY v
KISALTMALAR vii
TABLOLAR viii
GİRİŞ ve AMAÇ 1
GENEL BİLGİLER 3
1. Kök Hücreler ve Hematopoetik Kök Hücreler 3
2. Hematopoetik Kök Hücre Nakli 4
3. Tarihçe 4
4. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Çeşitleri 6
4.1. Otolog Hematopoetik Kök Hücre Nakli 7
4.2. Allojeneik Hematopoetik Kök Hücre Nakli 7
4.3. Singeneik Hematopoetik Kök Hücre Nakli 7
5. Nakil Öncesi Hazırlık Rejimleri 8
5.1. Myeloablatif Rejim 9
5.2. Yoğunluğu Azaltılmış Rejim 9
5.3. Nonmyeloablatif Rejim 10
6. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Komplikasyonları 10
6.1. Oral Komplikasyonlar 10
6.2. Göz Komplikasyonları 11
6.3. Solunumsal Komplikasyonlar 11
6.4. Kardiyovasküler Komplikasyonlar 12
6.5. Nörokognitif Komplikasyonlar 12
6.6. Kas İskelet Sistemi Komplikasyonları 12
6.7. Endokrin Komplikasyonlar 13
6.8. Karaciğer Komplikasyonları 13
6.9. Renal Komplikasyonlar 14
6.10. Sekonder Maligniteler 14
6.11. Graft Versus Host Hastalığı 15
6.11.1. Akut GVHH 15
6.11.2. Kronik GVHH 16

6.12. Enfeksiyöz Komplikasyonlar....17
6.13. CMV Enfeksiyonu....18
GEREÇ ve YÖNTEM.... 24
1. Çalışma Tasarımı....24
2. İstatistiksel Değerlendirme....26
BULGULAR.... 27
TARTIŞMA.... 35
KAYNAKLAR 40
TEŞEKKÜR.... 47
ÖZGEÇMİŞ.... 48

ÖZET

Human Herpesvirus 5 ya da daha sık bilinen adıyla cytomegalovirus (CMV) allojeneik hematopoetik kök hücre nakli sonrasında hastaların önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Allojeneik hematopoetik kök hücre nakli sonrası CMV enfeksiyon sıklığı, CMV enfeksiyon gelişimini etkileyen risk faktörleri, CMV enfeksiyon gelişimine kadar geçen süreyi etkileyen faktörler, CMV enfeksiyon tedavisi ve ilişkili yan etkileri, CMV enfeksiyon ile relaps ve sağkalım ilişkisini saptamak amaçlanmıştır.

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı Kök Hücre Nakli Ünitesinde 2011 Haziran - 2019 Kasım tarihleri arasında allojeneik hematopoetik kök hücre nakli yapılan 110 hematolojik maligniteli hasta retrospektif olarak incelenmiştir.

110 hastadan 4 tanesinin CMV ilişkili verilerine ulaşılamadığından hariç bırakılmış olup, istatistiksel analizler 106 hasta üzerinden gerçekleştirilmiştir. CMV enfeksiyon sıklığı %63.2 saptanırken toplam 67 hastada 95 CMV enfeksiyon atağı izlendi. CMV enfeksiyon gelişimine ilişkili faktörlerden sadece steroid kullanımı istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.01). Tedavi ilişkili yan etkiler incelendiğinde en sık yan etki %47.7 ile nötropeni olurken, takiben %26.8 trombositopeni, %16.4 serum kreatinin artışı ve %8.9 anemi izlendi. Medyan relapssız sağkalım 26 ay, toplam sağkalım 36 ay olarak bulundu. CMV enfeksiyonu ile medyan relapssız sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0.59). CMV enfeksiyonu ile toplam sağkalım arasında ilişkide CMV enfeksiyonu gelişen hastalarda mortalite oranı daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0.67).

Sonuç olarak allojeneik hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalarda CMV enfeksiyonu önemli morbidite ve mortaliteye yol açan bir komplikasyondur. Hastalarda daha iyi sonuçlara ulaşmak için daha geniş ve prospektif randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Allojeneik HKHN, CMV enfeksiyonu, GVHH

SUMMARY

Retrospective Evaluation of CMV Reactivatıon in Patients Who Undergone Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Hematologic Malignancy

Human Herpesvirus 5 better known as cytomegalovirus (CMV) is an important contributor to the morbidity and mortality associated with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. We aimed to detect CMV infection prevelance, risk factors, related factors for time to infection, treatment and associated adverse effects, relationship between CMV infection and relaps and survival after allogeneic stem cell transplantation.

This study was retrospectively examined 110 hematologic malignant disease patients undergone allogeneic hematopoietic stem cell transplantation between 2011 June and 2019 November in Bursa Uludag Univercity Faculty of Medicine Internal Medicine Department Hematology Department Stem Cell Transplantation Unit.

Among 110 patients, 4 of them was excluded due to missing data, statistical analysis was performed for 106 patients. CMV infection prevelance was 63.2% and there was 95 infection episode for 67 patients. Steroid usage is only factor that has significantly importance for CMV infection (p=0.01. Most common adverse effect was neutropenia (47.7%) and followed by thrombocytopenia (26.8%), increase in serum creatinine (16.4%) and anemia (8.9%). Median relaps free survival was 26 months and overall survival was 36 months. There is no statistically important relationship between CMV infection and relaps free survival (p=0.59). Although mortality was higher in CMV infection group than others, there is no statistically important relationship between CMV infection and overall survival (p=0.67).

In conclusion, CMV infection is a frequent complication and important cause of morbidity and mortality for hematopoietic stem cell transplanta

recipients. Prospective, randomized controlled and with larger samples studies are needed for better outcomes for recipients.

Keywords: Allogeneic HSCT, CMV infection, GVHD

KISALTMALAR

ALL :Akut lenfoblastik lösemi

AML :Akut myeloid lösemi

BMDW :Bone Marrow Donors Worldwide

BO :Bronşiolitis Obliterans

CD :Cluster of Differantiation

CIBMTR :The Center for International Blood and Marrow Transplant Research

CMV :Cytomegalovirus

EBMT :European Group for Blood and Marrow Transplantation

EBV :Ebstein barr virüs

GCV :Gansiklovir

G-CSF :Granülosit sitümüle edici faktör

GM-CSF :Granülosit makrofaj stimüle edici faktör

GVHH :Graft versus host hastalığı

HKHN :Hematopoetik kök hücre nakli

HLA :Human lökosit antijen

HSV :Herpes simplex virus

IBMTR :International Bone Marrow Transplant Registry

KLL :Kronik lenfosittik lösemi

KML :Kronik myeloid lösemi

MMF :Mikofenolat mofetil

MTX :Metotreksat

NEJM :New England Journal of Medicine

NMPD :National Marrow Donor Program

SOS :Sinüzoidal obstrüksiyon sendromu

TBI :Total vücut radyasyonu

VGCV :Valgansiklovir

TABLOLAR

Tablo-1: Hematopoetik kök hücre nakli uygulanan hastalıklar
Tablo-2: Akut graft versus host hastalığının evrelemesi
Tablo-3: Akut graft versus host hastalığında Glücksberg sınıflaması
Tablo-4: Uluslararası kemik iliği nakli kayıt şiddet indeksi akut graft versus host hastalığı sınıflaması
Tablo-5: Allojeneik HKHN uygulanan hastaların özellikleri
Tablo-6: CMV enfeksiyonu ile ilişkili veriler
Tablo-7: CMV enfeksiyon gelişimini etkileyen faktörlerin analiz sonuçları
Tablo-8: CMV enfeksiyon gelişim süresini etkileyen faktörlerin Cox regresyonda multivariate analiz sonuçları

GİRİŞ ve AMAÇ

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN), birçok malign ve malign olmayan hastalıklarda uygulanan periferik kan, kemik iliği veya kordon kanından hematopoetik kök hücrelerin (HKH) toplanması ve uygun hazırlık rejimi sonrasında alıcılara infüzyonunu içeren prosedürler için kullanılan genel bir terimdir. HKHN, hastanın kendisinden (otolog HKHN) veya sağlıklı vericiden (allojeneik HKHN) uygulanabilir. Allojeneik HKHN birçok hematolojik malignite ve hastalık için tek küratif seçenek olmasının yanında önemli toksisite ile de ilişkilidir (1).

HKHN sonrası alıcılar, immunsupresyon ve maruziyet derecelerine bağlı olarak çeşitli enfeksiyonlar için artmış risk altındadır. Human Herpesvirus 5, ya da daha sık kullanılan adıyla cytomegalovirus (CMV), allojeneik HKHN alıcılarında en yaygın fırsatçı enfeksiyonlardan birisidir (2). CMV hastalığı, son organ hastalığı ve CMV sendromu şeklinde görülebilir. Kanıtlanmış CMV son organ hastalığı, uygun klinik semptom ve / veya bulgularla birlikte ilişkili organdan histopatoloji, virüs izolasyonu, hızlı kültür, immunhistokimya veya DNA hibridizasyonu ile dokuda CMV varlığının dökümente edilmesi şeklinde tanımlanır. Olası CMV son organ hastalığı ise, özellikle eş zamanlı kan örneğinde CMV DNA saptanmayan, ilişkili dokudan PCR gibi yöntemlerle yüksek DNA düzeylerinin saptanması olarak kabul edilir. CMV enfeksiyonu ise, herhangi bir vücut sıvısı veya doku örneğinde viral proteinlerin veya nükleik asitin saptanması veya virüsün izolasyonu olarak tanımlanmaktadır (3).

Allojeneik HKHN alıcılarının %50-70'inde aktif CMV enfeksiyonu görülmektedir. Allojeneik HKHN alıcılarında CMV hastalığı için nakil öncesi alıcının CMV serolojisi, graft versus host hastalığı (GVHH) gelişimi, T hücre deplesyonu, uygulanan immunsupresyon tipi ve kök hücre kaynağının akraba dışı donör olması bilinen risk faktörleridir (4). CMV enfeksiyonu sıklıkla pnömoni, hepatit, gastroenterit, retinit ve ensefalit gibi çeşitli organ sistemlerini etkileyebilir (5).

Allogeneik HKHN alıcılarında CMV hastalıklarının önlenmesi ve tedavisinde iki ana strateji kullanılmaktadır: asemptomatik hastada laboratuvar kanıtı varlığında antiviral tedavi uygulanması (preemptif strateji) veya CMV enfeksiyon kanıtı olmadan önce antiviral tedavinin uygulanması (profilaktik strateji) (4). Mevcut tedavi stratejilerinin kullanılmasıyla CMV hastalığı insidansı, HKHN sonrası ilk 3 aylık sürede %3-6 oranlarına kadar inmiştir (6). Tüm bu gelişmelere rağmen CMV hastalığı allojeneik HKHN alıcılarında önemli morbidite ve mortalite nedenidir (4).

Bu çalışmada 2011-2019 yılları arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji Bilim Dalı Kemik İliği Ünitesinde 110 hastada hematolojik malignite nedenli allojeneik hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalarda CMV enfeksiyonlarının nedenleri, uygulanan tedavi şekilleri, yan etkileri ve alınan cevapların retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

1. Kök Hücreler ve Hematopoetik Kök Hücreler

Kök hücreler, kendini yenileme ve diferansiasyon yeteneği olan hücrelerdir. İlk olarak hematopoetik sistemde tanımlanmış olup, birçok farklı dokuda bulunmaktadır (7).

Kendini yenileyebilme, yaşlanmaya (biyolojik olarak) uğramaksızın ve diferansiasyon potansiyelini kaybetmeden hücrelerin proliferasyon yeteneğini korumasıdır. Kök hücrenin bölünmesiyle oluşan hücreler kök hücre de olabilir daha diferansiye hücreler de olabilir. Kök hücrelerin potensi kendisinden daha diferansiye ne kadar çok tipte hücre oluşturabileceği ile tanımlanır (8).

Totipotent hücreler: Hem embriyonik hem de ekstraembriyonik (plasenta gibi) dokuları da içerecek şekilde organizmayı oluşturan tüm hücre tiplerini oluşturma kapasitesi vardır. Pluripotent hücreler: Germ hücreleri ve germ tabakası hücreleri de dahil embriyo kaynaklı tüm hücre tiplerini oluşturma kapasitesi olan hücrelerdir, vücudun her hücresine diferansiye olabilirler. Multipotent hücreler: Belirli bir germ tabakası içindeki hücreleri oluşturabilir. Örneğin kan gibi mezoderm dokudan multipotent kök hücreler (hematopoetik kök hücre) kandaki tüm hücrelere diferansiye olabilir fakat farklı bir germ tabakasına ait hücreleri (karaciğer hücreleri, nöral hücreler gibi) oluşturamaz. Unipotent hücreler: Tek bir hücre tipine ait hücreleri oluşturabilir. Örneğin yumurta veya sperm oluşumu için maturasyon gösteren hücrelerin germ kök hücresi sadece bu hücrelere diferansiye olabilir, diğer hücre tiplerini oluşturamaz.

Klinik tıpta kök hücrelerin gelişen rolü üç farklı başlıkta ele alınabilir: (1) Tedavi olarak (kaybolmuş ya da yok olmuş hücre serilerinin replasmanı ya da diğer hücrelerin doğasını değiştirmek için), (2) İlaç tedavisinin hedefi olarak, (3) İlaç geliştirilmesi için in vitro çalışmalarda hastalık modelleri için diferansiye doku geliştirmek için kullanılabilir.

Zamanla tıptaki gelişmelerle birlikte, kayıp ve hasarlı dokuların yerine kök hücrelerin potansiyel kullanımı, rejeneratif doku ile organ fonksiyonlarını iyileştirmeyi hedefleyen rejeneratif tıp alanında önemli bir rol oynamaktadır (7).

Periferik kanda dolaşan hücreler kemik iliğinde progenitör hücre havuzundan köken alarak hematopoez adı verilen bir süreç sonucunda oluşur. Prekürsör hücrelerin kaynağı ise kendini yenileme kapasitesine sahip ve çoğunlukla dinlenim durumunda olduğu düşünülen hematopoetik kök hücrelerden (HKH) kaynaklanır. HKH, kemik iliğindeki hücrelerin %0.01-%0.1'ini oluşturur (9). HKH multipotent özelliktedir ve 10 farklı hücreye diferansiye olabilirler: eritrosit, trombosit, nötrofil, eosinofil, bazofil, monosit, T ve B lenfosit, NK hücresi ve dendritik hücreler.

2. Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) 50 yıl öncesinde radyasyon hasarının tedavisi için kullanıma girmesine rağmen günümüzde öncelikle hematolojik ve lenfoid maligniteler olmak üzere birçok çeşitli hastalıkta kullanılmaktadır (1). Lösemik hücrenin yüksek doz kemoterapi ve / veya radyoterapi ile yok edilmesini takiben kişinin kendinden ya da doku grubu kısmi uyumlu kişilerden hematopoetik kök hücrelerin uygun şekilde toplanarak alıcıya verilmesidir. Hematopoetik kök hücre nakli, bu hastalıkların tedavisinde alternatif tedavilere göre daha yüksek kür ve remisyon oranlarına sahip olmasının yanı sıra daha yüksek morbidite ve mortaliteye de neden olmaktadır (1).

HKHN'nin amacı, nakledilen hücrelerin alıcı kemik iliğinde yaşam boyu engraftasyonudur; ki böylece alıcı hematopoetik sistemi, graftin kök hücreleriyle sağlıklı bir üretim sağlar. Tam engrafman, alıcı hematopoetik sisteminin tamamen graft tarafından üretimi anlamına gelmektedir (10–12).

3. Tarihçe

HKHN günümüz tıbbında eşsiz bir tedavi prosedürüdür. Hematolojik maligniteler, konjenital veya edinsel hematopoetik sistem hastalıklarında

standart tedavi modalitesi olmakla birlikte bazı solid tümörlerde tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır (13). HKHN otoimmun ve kalıtsal metabolik bozukluklar için de endikasyon almıştır (14,15).

İlk insan kemik iliği transfüzyonu 1939 yılında aplastik anemili bir hastaya uygulanmıştır. Hastaya günlük kan transfüzyon uygulanmış ve lökosit, trombosit sayısının arttırılması için kemik iliği intravenöz olarak enjekte edilmiş ve hasta 52 gün sonunda vefat etmiştir (16,17). İkinci Dünya Savaşı sonrası ve atom bombasının kullanımı sonrası radyasyon maruziyeti kaynaklı aplazi nedeniyle kemik iliği fonksiyonlarının yeniden sağlanması amacıyla araştırmalar arttırılmıştır. 1950'lerin başlarında radyasyona sekonder kemik iliği aplazili bir fare modelinde singeneik ilik grafti uygulanmıştır (18). 1956'da Barnes ve arkadaşları akut lösemili farelere anti-lösemi tedavi amacıyla radyasyon tedavisi verilmiş ve takiben kemik iliği aplazisi nedeniyle singeneik ya da allojeneik kemik iliği nakli uygulanmış. İlk gruptaki fareler lösemi relapsı nedeniyle ölürken, allojeneik nakil grubundaki farelerde hastalık relapsı görülmemiş fakat fareler "tükenme sendromu" nedeniyle kaybedilmiştir (19). Bu deneylerle allojeneik HKHN'nin üç majör prensibi ortaya konmuştur: 1. HKHN'de hazırlayıcı anti-lösemik rejimin rolü, 2. Yeni engrafe olan immun sistemin lösemi relapsını önleme yeteneği ve 3. Engrafe olan immun sistemin alıcıya karşı aktivitesi (17).

İlk allojeneik HKHN, E Donnall Thomas tarafından uygulandı ve 12 Eylül 1957'de New England Journal of Medicine'da (NEJM) yayınlandı. Bu çalışmada 6 hasta radyasyon ve kemoterapi ile tedavi edildi ve daha sonra intravenöz infüzyon yoluyla normal bir donörden kemik iliği verildi. Sadece iki hastada engrafman gelişti ve tüm hastalar nakil sonrası ilk 100 gün içinde vefat etmişti (20). O dönemde majör histokompatibilite antijenleri hakkında bilgi çok az olduğundan, vakalarda donör alıcı uyumu aranmamıştı. 1960'ların sonuna doğru insan lökosit antijenleri (HLA) tanımak ve tiplendirmek için yöntemler geliştirilmiş olup, donör alıcı uyumu için gerekli ortam hazırlanmıştı. 1969'da Thomas Seattle'da allojeneik HKHN için bir klinik çalışma programı başlattı. 1977'de Seattle grubu kemoterapi ve radyasyon tedavisi alan 54'ü akut myeloid lösemi ve 46'sı akut lenfoblastik lösemi olan toplam 100 nakil

gerçekleştirdi. Sadece 13 hasta hastalıksız şekilde HKHN sonrası 1-4.5 yıl sağ kaldı (21). Kür oranları düşük olmasına rağmen çalışmalarını sürdüren Seattle grubu, akut lösemide HKHN tedavisini daha erken uyguladı. 1979'da ilk remisyondaki AML hastalarına uygulanan nakilde başarı oranı %50 olarak raporlandı (22). Emeklerinin de karşılığı olarak E. Donnall Thomas 1990 yılında insan hastalıklarının tedavisinde hücre transplantasyonundaki keşifleri sayesinde Nobel Ödülü kazandı (23).

HLA uyumlu akraba dışı ilk nakil 1980 yılında Hansen ve arkadaşları tarafından NEJM dergisinde yayınlandı (24). Akraba dışı nakil ile uygun donör bulma şansı yükseldiğinden nakil merkezleri arasında uluslararası işbirliğinin yolu açılmış oldu. 1972'de International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR), 1974'de European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), 1986'da National Marrow Donor Program (NMPD) ve 1988'de Bone Marrow Donors Worldwide (BMDW) kuruldu (17).

Hematolojik malignite ve myeloproliferatif hastalıklar dışında ilk kez 1982'de allojeneik HKHN 16 aylık talasemili bir hastada uygulanmıştır (25). 1984'te ise orak hücreli anemili 8 yaşındaki bir hastada gelişen AML tedavisinde uygulanmış ve tedavi sonrası takipli hastada orak hücre krizi gelişmemiştir (26).

Günümüzde yarısı Avrupa'da olmak üzere yıllık 70.000 HKHN uygulandığı ve tüm dünyada toplamda 1.4 milyonun üzerinde nakil gerçekleştirildiği tahmin edilmektedir (27).

4. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Çeşitleri

HKHN işlemi, kemik iliği, periferik kan ve umbilikal kord kanı olmak üzere 3 farklı hematopoetik kök hücre kaynağı kullanılarak uygulanabilir. Kaynak olarak kemik iliği kullanımı bölgesel ya da genel anestezi altında posterior iliak kristadan kemik iliğinin aspirasyon yoluyla hasar edilmesidir (harvest). Hematopoetik kök hücreler periferik kanda düşük düzeylerde bulunduğundan, kaynak olarak periferik kan kullanılmak istendiğinde ek işlem gerekir. Bu işlem G-CSF, GM-CSF veya CXCR-4 inhibitörü gibi büyüme

faktörü kullanımı veya sitotoksik kemoterapi uygulaması ile periferik kanda hematopoetik kök ve projenitör hücrelerin arttırılmasını içermektedir (28,29). Mobilize periferik hematopoetik kök hücreler CD34+ hücrelerdir. Hızlı ve sürdürülebilir hematopoetik restorasyon sağlamak için optimal CD34+ hücre dozu $2x10^6$ CD34+ hücre/kg ve üzer olarak önerilmektedir (30,31). Hematopoetik kök hücrelerin toplandığı kişiye yani donöre göre HKHN otolog, allojeneik ve singeneik olmak üzere 3'e ayrılır (32).

4.1. Otolog Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Otolog HKHN, nakledilecek hematopoetik kök hücre kaynağı olarak hastanın kendi kök hücrelerinin kullanılmasıdır. Bu işlemde hastanın kök hücreleri mobilize edilir toplanır, işlenir, saklanır ve yüksek doz kemoterapi sonrası hastaya reinfüze edilir. Kaynak hastanın kendisi olduğundan, graft rejeksiyon veya graft versus host hastalığı riski yoktur. Toplanan kök hücrelerin içinde tümör hücreleri yer alabileceğinden relaps riski mevcuttur. Otolog HKHN, multiple myelom ve lenfoma gibi hematolojik malignitelerin yanı sıra nöroblastom, over kanseri, germ hücreli tümörler gibi solid organ malignitelerinde ve otoimmun hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (1).

4.2. Allojeneik Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Allojeneik HKHN, 1960'lı yıllarda HLA tanımlanması ve tiplendirilmesi sonrasında uygun donörden hematopoetik kök hücrelerin alıcıya infüzyonudur. Allojeneik graft uygulanması histokompatibilite derecesine göre immun reaksiyon yaratır. Bu reaksiyonun şiddeti sınıf I ve sınıf II HLA uyumsuzluğuna bağlıdır. Donör seçiminde HLA A, B, C (sınıf I) ve DRB1 ve DQB1 (sınıf II) her iki alleli incelenerek HLA uyumluluğu belirlenir.

4.3. Singeneik Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Singeneik HKHN, HLA idantik yani genetik olarak tam uyumlu bireyler (tek yumurta ikizleri) arasında uygulanabilir. Tüm transplantasyonların

%1'inden azını oluşturmaktadır. Allojeneik HKHN ile kıyaslandığında avantajı GVHH riski olmaması iken otolog HKHN ile kıyaslandığında avantajı nakledilecek kök hücrelerin tümör hücreleri ile kontaminasyon riski olmamasıdır.

Tablo-1: Hematopoetik Kök Hücre Nakli Uygulanan Hastalıklar

Otolog HKHN	**Allojeneik HKHN**
➔ Hematolojik Maligniteler	➔ Hematolojik Maligniteler
Non Hodgkin Lenfoma	Akut Myeloid Lösemi
Hodgkin Lenfoma	Akut Lenfoblastik Lösemi
Multipl Myeloma	Myelodisplastik Sendrom
Akut Myeloid Lösemi	Kronik myelositik Lösemi
➔ Solid Organ Maligniteleri	Kronik Lenfositik Lösemi
Over Kanseri	Myeloproliferatif Hastalıklar
Germ hücreli tümörler	Juvenil kronik myeloid lösemi
Nöroblastoma	Multipl Myelom
➔ Diğer Hastalıklar	Non Hodgkin Lenfoma
Amiloidozis	Hodgkin Lenfoma
Otoimmun Hastalıklar	➔ Malign Olmayan Hematolojik Hastalıklar
	Aplastik Anemi
	Talasemi Major
	Blackfan Diamond Anemisi
	Fankoni Anemisi
	Orak Hücreli Anemi
	Paroksismal Nokturnal Hemoglobinüri
	Ciddi Kombine İmmun Yetmezlik
	Wiskott Aldrich Sendromu
	Doğumsal metabolizma hastalıkları

5. Nakil Öncesi Hazırlık Rejimleri

HKHN işleminde hazırlık rejimleri önemli bir basamaktır. Hazırlık rejimlerinin amacı hem nakledilen graftin rejeksiyonunu önlemek için yeterli immunsupresyonu sağlamak hem de naklin gerçekleştirilmesi için altta yatan hastalığı eradike etmektir. Bu amaçla, toksisiteyi en aza indirmek için çoklu

kematerapatik ve immunsupresif ajanların maksimum tolere edilen dozlarının birlikte uygulanmasıyla rejimler elde edilmiştir.

HKHN hazırlık rejimlerinin yoğunluğu, toksisitesi ve graft versus tümör etkisine bağlı olarak değişkenlik gösterir. Hazırlık rejimleri için standart bir seçim yoktur ve merkezler ve ülkeler arasında uygulama açısından farklılık izlenebilir. Rejimin seçilmesinde alıcının yaşı, performansı varsa komorbiditesi ve altta yatan hastalık önemli faktörlerdir.

Bu rejimler yoğunluk sırasıyla myeloablatif, yoğunluğu azaltılmış ve nonmyeloablatif olarak tanımlandırılmıştır. Bu adlandırma altta yatan hastalık durumunda naklin etkinliğinden ziyade akut rejim ilişkili toksisiteyi yansıtmak için oluşturulmuştur.

5.1. Myeloablatif Rejim

Kemik iliğinde hematopoetik hücreleri yok etmesi beklenen tek veya kombine tedaviyi içermektedir. Uygulanması sonrası 1-3 haftalık derin pansitopeni görülür. Oluşan sitopeni hematopoetik kök hücre infüzyonu ile yeni hematopoez sağlanmadıkça genellikle geri dönüşümsüzdür. Busulfan 8 mg/kg veya Total vücut radyasyonu (TBI) > 5 Gy tek doz myeloablatif rejimlere örnektir.

5.2. Yoğunluğu Azaltılmış Rejim

Myeloablatif ve nonmyeloablatif rejim tanımına uymayan ara rejim kategorisidir. Bu tip rejimlerle uzamış sitopeni oluşturulabilir, morbidite ve mortaliteye neden olabilir ve hematopoetik kök hücre desteği gerektirebilir. Busulfan < 8 mg/kg veya Melfalan < 140 mg/m² yoğunluğu azaltılmış rejimlere örnektir.

5.3. Nonmyeloablatif Rejim

Kemik iliğinde özellikle lenfopeni olmak üzere minimal sitopeniye yol açan ve kök hücre desteği gerektirmeyen bir tedavi rejimidir. Bu rejim sonrasında nakil uygulandığında donör hematopoezinin sağlanması için donör T hücreler tarafından alıcı hematopoetik hücreler elimine edileceğinden genellikle myeloablatif hale gelir. Antitimosit globülin (ATG) ile birlikte veya değil Fludarabin + Siklofosfamid veya Pürin analoğu ile birlikte veya değil TBI < 2 Gy nonmyeloablatif rejimlere örnektir.

Myeloablatif hazırlık rejimi genellikle genç ve performansı iyi olan komorbiditesi bulunmayan allojeneik HSKHN hastalarında tercih edilir. Yaşı ileri, performansı düşük ve komorbiditesi olan vakalarda myeloablatif rejim ile morbidite ve mortalite artacağından yoğunluğu azaltılmış ve nonmyeloablatif rejimler seçilmelidir.

6. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Komplikasyonları

6.1. Oral Komplikasyonlar

Kemoterapi ve radyoterapi gerek altta yatan hastalığın tedavisi için gerekse nakil hazırlık rejiminde hastalarda maruziyet oluşturmaktadır. Oral mukozit, HKHN uygulanan hastalarda önemli bir morbidite nedenidir. Oral besin alımını azaltması ve ağrıya yol açması nedenli hastanın yaşam kalitesini de kötü etkilemektedir (33). Nakil sonrasında 6-12 gün arasında oral mukozit pik yaparken genellikle 7-14 günlük süreç sonrası geriler (34). Oral komplikasyon gelişimini etkileyen faktörler arasında hasta yaşı, baş boyun bölgesine radyoterapi öyküsü ve hazırlık rejiminin yoğunluğu yer almaktadır (35). Nakil hazırlığı myeloablatif rejim ile yapılan hastaların üçte ikisinde şiddetli oral mukozit görüldüğü saptanmıştır (36). Oral mukozitin önlenmesi ve tedavisinde bir konsensüs olmamakla birlikte ağız hijyeni arttırılması, sodyum bikarbonatlı gargara uygulanması, oral glutamin uygulanması ve analjeziklerle palyatif destek sağlanabilir.

6.2. Göz Komplikasyonları

HKHN uygulanan hastalarda en yaygın görülen oküler komplikasyonlar katarakt ve kronik göz kuruluğudur (37,38). Nakil ilişkili patolojiler ise üveit, koroidit, enfeksiyöz retinit ve retinal mikrovasküler hastalıkları içermektedir (39). Katarakt TBI sonrası en sık görülen geç komplikasyonlardan birisidir. TBI alan hastalarda 3-4 yıl içerisinde katarakt neredeyse tüm hastalarda gelişirken, TBI almayanlarda 10 yıllık katarakt gelişimi %5-%20 civarında saptanmıştır (40). Kronik kuru göz ise genellikle TBI veya GVHH nedenli lakrimal glandlarda fonksiyon azalması ile ilişkilidir.

6.3. Solunumsal Komplikasyonlar

HKHN alıcılarında görülen geç komplikasyonlar arasında bronşiolitis obliterans, idiopatik pnömoni sendromu, kriptojenik organize pnömoni ve pulmoner hipertansiyon yer almaktadır (39). TBI, bleomisin gibi kemoterapotik ajanlar, enfeksiyonlar ve GVHH solunumsal komplikasyonlar için risk faktörleridir (35).

Bronşiolitis Obliterans (BO), allojeneik HKHN sonrası görülen en yaygın non enfeksiyöz pulmoner komplikasyondur (41). İnsidansı değişkenlik göstermekle birlikte, yapılan çalışmalarda ortalama insidansı %8.3 olarak gösterilmiştir (42). BO gelişimi ile ilgili esas risk faktörü kronik GVHH varlığıdır. Allojeneik HKHN'nin geç bir komplikasyonu olan BO genellikle kuru öksürük, dispne, hırıltı ve sinüzit gibi semptomlarla kendini gösterir (43). Eşlik eden enfeksiyon olmaması durumunda ateş nadiren görülürken, hastaların yaklaşık %20'sinde asemptomatik olabilir. Tanı ve takibinde kullanılan solunum fonksiyon testinde havayolu obstrüksiyon bulgusu olan FEV1 ve FEV1/FVC oranında azalma görülür (43). Tedavi yaklaşımı kronik GVHH tedavisine benzer şekilde yüksek doz sistemik kortikosteroid kullanımı ve immunsupresif tedavi değişikliği ya da doz arttırılmasını içermektedir (41). Allojeneik HKHN sonrası BO sıklıkla progresif bir hastalık olup, hastaların çoğunda geri

dönüşümsüzdür. Tedavide hastanın stabilize edilmesi ve FEV1 oranlarındaki düşüşün önlenmesi hedeflenmektedir (41).

6.4. Kardiyovasküler Komplikasyonlar

Diğer sistem komplikasyonlarına kıyasla, HKHN sonrası kardiyovasküler komplikasyonlar daha nadirdir. Nakil süreci öncesinde özellikle antrasiklin içeren rejimler, nakil hazırlık rejimi ilişkili kardiyotoksisite görülebilir. Genel popülasyonla karşılaştırıldığında nakil hastalarında kardiyovasküler risk faktörlerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (39). Kardiyovasküler komplikasyonlar yaş, altta yatan risk faktörleri, nakil tipi ve hastanın aldığı radyoterapi ve kemoterapi ajanlarına göre değişiklik gösterebilir (44).

6.5. Nörokognitif Komplikasyonlar

HKHN alıcılarında hafıza bozuklukları, konsantrasyon kaybı, çoklu görevleri eş zamanlı olarak gerçekleştirmede zorluk gibi nörokognitif disfonksiyonlar görülebilir. Bu belirtiler hastalarda nakil sonrası erken veya geç dönemde görülebilir ve hastalarda önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olabilir (45). Risk faktörleri arasında çocukluk çağı, allojeneik HKHN, kalsinörin inhibitörlerinin uzamış kullanımı, TBI maruziyeti, kraniyal radyasyon öyküsü ve intratekal kemoterapi öyküsü yer almaktadır (46).

6.6. Kas İskelet Sistemi Komplikasyonları

HKHN alıcılarında osteopeni, osteoporoz ve avasküler nekroz riski yükselmiştir. GVHH vb nedenlerle sistemik glukokortikoid kullanımı da kemik mineral yoğunluğunda azalmayı arttırabilir. Hastaların osteoropozdan korunması için düzenli fiziksel aktivite, kalsiyum ve vitamin D desteği alması, sigara ve alkol tüketiminin azaltılması önerilmelidir (46). Avasküler nekrozun HKHN alıcılarının uzun vadeli takibinde %4-19 oranında saptandığı

gösterilmiştir. Risk faktörleri arasında erkek cinsiyet, uzamış glukokortikoid kullanımı ve TBI maruziyeti yer almaktadır (47).

Steroid ilişkili kas ve bağ dokusu bulguları arasında myopati, fasiit, skleroderma ve polimyozit yer almaktadır. Myopati en sık görülen komplikasyonlardan biri olup en sıklıkla alt ekstremitenin proksimal kaslarını etkilemektedir (48).

6.7. Endokrin Komplikasyonlar

HKHN alıcılarında görülen endokrin komplikasyonlar sıklıkla radyasyon ve kemoterapatik ajanlara maruziyet, kronik GVHH gelişimi ve uzun süreli sistemik kortikosteroid kullanımı ile ilişkilidir. Allojeneik HKHN alıcılarında diyabet prevelansında 3-4 katlık artış izlenmiştir. Bu artış ise glukokortikoid ve kalsinörin inhibitörü kullanımı ile ilişkilendirilmiştir (49). Subklinik ya da aşikar hipotiroidi özellikle radyoterapi alan hastalarda görülmektedir. Adrenal yetmezlik, uzun süreli ve yüksek doz glukokortikoid kullanımı ile ilişkili olarak hipotalamohipofizer aksın baskılanmasına bağlı olarak HKHN alıcılarında görülebilir. Hipogonadizm HKHN sonrasında geçici veya kalıcı olarak hastalarda görülebilir. Libido kaybı, erektil disfonksiyon, vajinal kuruluk ve disparoni semptomları hormon düzeylerindeki değişmeyi yansıtabilir (39). HKHN öncesi kullanılan kemoterapi ve radyoterapi, hazırlık rejimi ve sonrasında kullanılan immunsupresif tedaviler hormon düzeylerindeki değişikliklerin sebebi olabilir (50).

6.8. Karaciğer Komplikasyonları

Karaciğer fonksiyon bozukluğu HKHN sonrası yaygın olarak görülür. Klinik olarak asemptomatik karaciğer enzim yüksekliğinden karaciğer sinüzoidal obstrüksiyon sendromuna (SOS) ve hatta fulminan hepatite bağlı ölüme kadar değişkenlik gösterebilir (51,52). Hepatik SOS ya da diğer adıyla veno-oklüziv hastalık ağrılı hepatomegali, kilo alımı, asit ve sarılıkla karakterize fulminan hepatik yetmezliğe progrese olabilen bir sendromdur. İnsidansı bazal risk faktörlerine, nakil tipine, uygulanan hazırlık rejimine, tanı

kriterlerine bağlı olarak değişkenlik göstermekle birlikte ortalama insidansı %14 olarak gösterilmiştir (53). Geç dönemde gelişen karaciğer komplikasyonları sıklıkla GVHH, kullanılan ilaçlar, viral hepatit ve demir yüklenmesi nedenlidir (39).

6.9. Renal Komplikasyonlar

HKHN alıcılarında ilaç ilişkili nefrotoksisite, trombotik mikroanjiopati, nefrotik sendrom ve membranöz glomerülopati gibi renal fonksiyonlarda bozulma görülebilir. Renal hastalık için risk faktörleri arasında daha önceden renal hastalık varlığı, radyasyon hasarı ve kalsinörin inhibitörü ilaçların kullanımı yer almaktadır (54). HKHN sonrası diyaliz gereksinimi %2-5 oranlarında olup yaygın değildir fakat serum kreatinin konsantrasyonunda artış veya katlanma olarak tanımlanan akut böbrek hasarı %50-60 oranlarında raporlanmıştır (55). Hastaların çoğunda görülen akut böbrek hasarı geçicidir ve hastaların serum kreatinin değerleri normal aralığa geri dönmektedir (55).

6.10. Sekonder Maligniteler

HKHN alıcılarında sağkalım süresinde artış olması kaçınılmaz bir şekilde sekonder malignitelerin görülme oranlarında artışa yol açmıştır. Nakil öncesi ve hazırlık rejimi esnasında maruz kalınan kemoterapi ve radyoterapi HKHN alıcılarında myelodisplastik sendrom, akut lösemi, lenfoproliferatif hastalık ve solid tümör gelişim riski topluma göre artmış bulunmuştur (56,57). Malignite gelişim riskini arttıran faktörler hasta yaşı, sigara öyküsü, radyasyon dozu ve sahası, kemoterapatik ajan ve dozu, immun yetmezlik süresi ve şiddeti, kronik GVHH ve ebstein-barr virüs (EBV) enfeksiyonu varlığıdır (58). Yapılan çalışmalar sekonder solid tümörlerin kümülatif insidansının 10 yılda %1-2 ve 20 yılda %3-5 oranında arttığını göstermiştir (59). Sıklığı artan maligniteler arasında non melanom cilt kanserleri, oral kavite skuamöz hücreli kanserleri ve meme kanserleri yer almaktadır (58). HKHN alıcılarında sıklığı artan hematolojik bozukluk ve maligniteler ise sekonder myelodisplastik sendrom, akut lösemi, nakil sonrası lenfoproliferatif hastalıktır (58).

6.11. Graft Versus Host Hastalığı

Graft versus host hastalığı (GVHH) allojeneik HKHN'in yaygın bir komplikasyonu olup multisistemik bir bozukluktur. GVHH, nakledilen graft immun hücrelerinin alıcı yani konağı yabancı olarak tanımlaması ve nakil alıcısında hastalığa yol açacak şekilde immun reaksiyon başlatmasıdır. GVHH başlangıç zamanına göre nakil sonrası 100 gün eşik değeri alınarak akut ve kronik olarak ikiye ayrılır.

6.11.1 Akut GVHH

Akut GVHH klasik makülopapüler döküntü, persistan bulantı ve kusma, karın ağrısının eşlik ettiği diyare ve serum bilirubin düzeyinde yükselme ile prezente olur. Döküntü genellike boyun, kulaklar, omuzlar, elin palmar yüzü ve ayak tabanında başlar. Hastalar tarafından güneş yanığı şeklinde tarif edilebilir, ağrılı ve kaşıntılı olabilir. Genotipik olarak HLA özdeş kardeşten uygulanan allojeneik HKHN hastalarında akut GVHH insidans oranları %9-50 olarak raporlanmıştır (60,61). HLA uyumsuzluk derecesi, donör ve alıcı cinsiyet uyumsuzluğu, nakil hazırlık rejiminin yoğunluğu, uygulanan akut GVHH profilaksi rejimi ve graft kaynağı akut GVHH gelişimi için risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (62). Diğer risk faktörleri arasında alıcı yaşı, donör ve alıcı CMV durumu, donör EBV seropozitifliği ve kemik iliği nakline kıyasla periferik kan kök hücre nakli, steril çevre varlığı ve mevcut HLA haplotipi yer almaktadır (63).

Akut GVHH, profilaksi uygulanmayan HKHN alıcılarının neredeyse tamamında görülmektedir (1). Kısa dönemli metotreksat ile birlikte birkaç ay süresince siklosporin ile akut GVHH gelişim riski büyük oranda azaltılabilir. Evre II veya daha yüksek akut GVHH gelişen vakalarda standart başlangıç tedavisi glukokortikoidlerdir. İkinci basamakta kullanılabilecek tedaviler arasında ruksolitinib, mikofenolat mofetil, etanercept, pentostatin, sirolimus, ekstrakorporeal fotoforez, antitimosit globülin ve brentiksumab yer almaktadır (64). GVHH gelişiminin kendisi de kortikosteroid ile uygulanan tedavisi de alıcılarda derin immun yetmezlik oluşturarak hastaları olası fatal enfeksiyonlara açık hale getirmektedir (1).

Tablo-2: Akut GVHH evrelemesi (65)

Tutulum	Evre	Tanımlama
Cilt	1	Makülopapüler döküntü < %25 vücut yüzey alanı
	2	Makülopapüler döküntü %25-%50 vücut yüzey alanı
	3	Jeneralize eritrodermi
	4	Deskuamasyon ve büllöz formasyon varlığı
Karaciğer	1	Bilirubin 2.0-3.0 mg/dl; AST 150-750 IU
	2	Bilirubin 3.1-6.0 mg/dl
	3	Bilirubin 6.1-15.0 mg/dl
	4	Bilirubin > 15.0 mg/dl
GI kanal	1	Diyare > 30 ml/kg ya da > 500 ml/gün
	2	Diyare > 60 ml/kg ya da > 1000 ml/gün
	3	Diyare > 90 ml/kg ya da > 1500 ml/gün
	4	Diyare > 90 ml/kg ya da > 2000 ml/gün; şiddetli karın ağrısı

Tablo-3: Glücksberg Sınıflaması (65)

Evre	**Cilt**	**Karaciğer / GI Kanal**	**ECOG**
I	Evre I-II	Tutulum yok	PS 0
II	Evre I-III	Evre I karaciğer ya da GI kanal	PS 1
III	Evre II-III ya da	Evre II-III karaciğer ya da GI kanal	PS 2
IV	Evre I-IV	Evre II-IV karaciğer ya da GI kanal	PS 3

Tablo-4: Uluslararası Kemik İliği Nakil Kayıt Şiddet Indeksi (65)

A	**Evre I cilt; karaciğer ya da GI kanal tutulumu olmaksızın**
B	Evre II cilt; Evre I ya da II karaciğer ya da GI kanal tutulumu
C	Evre III cilt, karaciğer ya da GI kanal tutulumu
D	Evre IV cilt, karaciğer ya da GI kanal tutulumu

6.11.2 Kronik GVHH

Kronik GVHH, öncesinde akut GVHH geçirmiş ya da geçirmemiş hastalarda görülebilir. HKHN sonrası mutlak insidansı tam olarak bilinmemekle birlikte çalışmalarda %6-80 oranlarında saptanmış olup yaklaşık olarak %40 olarak tahmin edilmektedir. Kronik GVHH organ tutulumları sıklık sırasıyla cilt, ağız, karaciğer, akciğer, göz, eklem ve fasyalar, gastrointestinal kanal ve genital organlardır (66). Kronik GVHH şiddetinin belirlenmesi için The Center

for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) tarafından yaş, akut GVHH öyküsü, nakil ile kronik GVHH arasında geçen zaman, serum bilirubin konsantrasyonu, Karnofsky performans skoru, trombosit sayısı, donör tipi, nakil anında hastalık durumu, donör alıcı cinsiyet uyumu ve GVHH profilaksisi parametrelerini içeren bir skorlama sistemi oluşturulmuştur (67). Skorlama sistemi sonrası 6 farklı risk grubu ve bu gruplara göre toplam sağkalım ve 5 yıllık relapssız mortalite oranları belirlenmiştir (68).

Kronik GVHH tedavisi, organ tutulumları ve şiddetine göre belirlenebilir. Hafif seyreden iki ya da daha az organ tutulumu olması klinik olarak anlamlı fonksiyonel bir bozukluk yaratmazken üç ya da daha fazla organ tutulumu, persistan trombositopeni, skoru yüksek ve akut GVHH sonrası gelişen kronik GVHH durumunda morbidite ve mortalite daha yüksek olacağından sistemik tedavi gerekmektedir (66). Sistemik tedaviler arasında orta ve şiddetli vakalar için başlangıç tedavisi sistemik glukokortikoidlerdir. Alternatif tedaviler arasında ise azatiopurin, siklosporin, talidomid, mikofenolat mofetil ve hidroksiklorokin yer almaktadır (66).

6.12. Enfeksiyöz Komplikasyonlar

Allojeneik HKHN alıcıları hazırlık rejimine bağlı günler ve haftalar süren derin pansitopeni sonrası değişen düzeylerde bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyonlar için risk altındadır. Sağlıklı hematopoezin sağlanması için geçen zaman yapılan araştırmalarda periferik kan kaynağından nakil uygulanan hastalarda en az 2 hafta iken, kemik iliği kaynağından nakil uygulanan hastalarda 3 haftadır. Nötrofil, monosit ve NK hücre üretimini takiben trombosit ve eritorsit üretimi gerçekleşirken son olarak B ve T hücreler yeniden üretilir (69).

Zaman ile enfeksiyöz komplikasyonlar arasındaki ilişkinin belirlenmesi için nakil sonrası süreç; Faz I preengrafman fazı (0-15/45 gün arası), Faz II postengrafman gazı (30-100 gün arası) ve Faz III geç faz (100 günden sonrası) olarak ayrılmıştır. Faz I'de uzamış nötropeni ve mukokutanöz bariyerlerin bozulması nedenli hastalarda bakteriyemi ve Candida spp ve Aspergillus spp

ile enfeksiyon riski artmıştır. Ayrıca Herpes simplex virüs (HSV) reaktivasyonu da bu fazda görülür. Faz II'de olası GVHH gelişimi, şiddeti ve immunsupresif tedaviye bağlı olarak hücre kaynaklı immunite bozulması nedenli enfeksiyonlar izlenmektedir. Özellikle CMV olmak üzere herpes virüs ailesine bağlı enfeksiyonlar bu dönemde yaygındır. Bunların dışında diğer dominant patojenler Pneumocystis jiroveci ve Aspergillus spp'dir. Faz III içinde CMV, VZV ve kapsüllü bakteri enfeksiyonları sık görülür. Faz III dönemindeki enfeksiyonlar sıklıkla altta yatan hastalık durumuna, GVHH öyküsüne ve devam eden immunsupresyona bağlı olarak değişiklik gösterir (69).

Nakil ve hazırlık sürecinin etkisiyle uzamış nötropeni ve mukozal bariyer bozulmasıyla başlayan, GVHH ve immunsupresyon etkisiyle devam eden süreç alıcıları enfeksiyona yatkın hale getirmektedir. Tüm hastalar bu süreçte yakın şekilde izlenmeli ve olası enfeksiyonların bulgu ve belirtilerine hızla müdahale edilmelidir. Birçok hastada nakil sonrası süreçte immunkompetans progresif olarak sağlanır ve GVHH bulgusu olmayan ve immunsupresif tedavisi tamamlanan hastalarda yaklaşık 6-24 aylar arasında olgunlaşma sonrası aşılama sürecine geçilir (69).

6.13. CMV Enfeksiyonu

CMV, Herpetoviridae ailesinin 150-200 nm boyutlu, çift iplikli linear DNA içeren en geniş üyesidir (70). Herpesvirüs ailesine mensup varisella, enfeksiyöz mononükleoz, herpes simplex ve herpes genitalis gibi diğer virüslere benzer olarak konakta yaşam boyu canlı ve sessiz kalabilir. CMV dünya genelinde erişkin yaşta çok yaygın maruz kalınan bir virüstür.

Primer enfeksiyon immun sistemi sağlam erişkinlerde sıklıkla asemptomatik seyrederken, virüs konak immun sistemi tarafından elimine edilemeden yaşam boyu sürecek latent enfeksiyon oluşturur. Latent enfeksiyon monosit, makrofaj, lenfosit, endotelyal hücreler ve kemik iliği projenitör hücreleri gibi çeşitli hücrelerde saptanabilir (71). İnflamasyon, stres ya da immunsupresyon gibi çeşitli faktörlerle bu hücrelerdeki latent CMV enfeksiyonu reaktive olabilir. CMV reaktivasyonu durumunda CMV spesifik

CD8+ T hücreler ve daha az olmak üzere CD4+ T hücrelerin progresif ekspansiyonu ile sağlıklı immun sistem tarafından enfeksiyon kontrol altına alınır. İmmunkompetan bireylerde immun sistem klinik olarak anlamlı hastalık gelişimini önler (71). CMV seroprevelansı yapılan araştırmalarda yaşla artmakla birlikte popülasyonda %83 olarak saptanmıştır (72).

CMV enfeksiyonu ve hastalığı tanımı 1993 yılında Paris'te Dördüncü Uluslararası CMV Konferansında yayınlanmış olup güncellemeler sonucunda son halini 2002 yılında almıştır (3). CMV enfeksiyonu, virüsün izolasyonu ya da viral proteinlerin ya da nükleik asidinin herhangi bir vücut sıvısı ya da doku örneğinde gösterilmesidir. CMV replikasyonu, viral multiplikasyonun kanıtı olarak gösterilir ve çoğunlukla CMV enfeksiyonunun yerine kullanılmaktadır. Primer enfeksiyon, CMV maruziyetine dair kanıt olmayan bireyde CMV enfeksiyonunun ilk kez saptanması olarak tanımlanır. Rekürren CMV enfeksiyonu, aktif surveyans süresince en az 4 haftalık intervalde virüs saptanmamış daha önceden CMV enfeksiyonu olan hastada yeni gelişen CMV enfeksiyonu için kullanılır. CMV reaktivasyonu, latent CMV enfeksiyonu olan bireylerde immunsupresyon nedenli CMV gelişimi için kullanılmaktadır (3).

CMV hastalığı terimi son organ hastalığı ve CMV sendromunu içermektedir. CMV sendromu, ateş, halsizlik, lökopeni, trombositopeni ve karaciğer enzimlerinde artış ile manifeste eden bir tablodur. "Kanıtlanmış CMV son organ hastalığını" tanımlamak için uygun klinik belirti ve bulgunun yanı sıra ilişkili dokudan histopatoloji, virüs izolasyonu, hızlı kültür, immunhistokimya veya DNA hibridizasyonu yoluyla dokuda CMV varlığının dökümentasyonu gereklidir. "Olası CMV son organ hastalığı" ise özellikle eş zamanlı gönderilen kan örneği CMV DNA içermezken ilişkili dokudan alınan örnekte polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) gibi kantitatif testlerle yüksek viral DNA düzeyi saptanması olarak tanımlanır. HKHN alıcılarında doku invaziv CMV hastalığı en sık gastrointestinal sistemde ardından respiratuar sistemde görülür (3).

CMV enfeksiyonu gelişimi için risk faktörleri arasında alıcı yaşı, alıcı ve donör CMV serolojisi, akraba dışı veya HLA uygunsuz donör kullanımı, hazırlık rejiminin yoğunluğu, T hücre deplesyonu, GVHH gelişimi ve yüksek doz kortikosteroid kullanımı yer almaktadır (73). Seropozitif donörden (D+)

seronegatif hastaya (R-) uygulanan nakillerde CMV geçişinin mümkün olduğu ve bu tip nakillerde alıcının toplam sağkalım ve nakil ilişkili mortalite parametrelerinin negatif etkilendiği gösterilmiştir (74). Donör alıcı CMV serolojisinde, CMV gelişimi açısından en yüksek risk alıcının seropozitif olması durumunda görülür. Yapılan bir çalışmada CMV seropozitif donörden CMV seronegatif bir alıcıya allojeneik HKHN sonrası CMV gelişimi %30 iken, CMV seropozitif donörden CMV seropozitif bir alıcıya HKHN uygulanması sonrasında CMV reaktivasyon oranları %80 saptanmıştır (71).

CMV reaktivasyonu allojeneik HKHN'in majör viral komplikasyonudur ve relapssız mortalitede önemli bir artış ile ilişkilendirilmiştir (6). Kontrolsüz CMV reaktivasyonu insidansı ve mortalitesi farklı oranlarda olan pnömoni, gastroenterit, retinit ve santral sinir sistemi enfeksiyonu gibi yaşamı tehdit eden komplikasyonlara yol açabilir (75). Yeni ve daha hızlı tanı araçlarının geliştirilmesi, risk faktörlerinin belirlenmesi ve yeni ilaçların kullanıma girmesiyle CMV hastalığı ve CMV ilişkili komplikasyonların insidansında belirgin gerileme görülmüştür (75). CMV hastalığının insidansı allojeneik HKHN sonrası %10-35 oranlarındayken CMV önleyici stratejilerin hayata geçirilmesiyle %5-8 oranlarına gerilemiştir(76). Allojeneik HKHN sonrası morbidite ve mortaliteyi azaltmak için CMV gelişimini önlemek, erken tanımak ve etkin tedavi etmek amacıyla çok sayıda çalışma yapılmaktadır. CMV enfeksiyonun tanısında antijen veya antikor içeren serolojik testler, viral kültür, kantitatif ya da kalitatif olarak vücut sıvılarından CMV genomunun saptanmasını sağlayan çeşitli testler kullanılmaktadır. HKHN hastalarında en yaygın kullanılan testler pp65 antijenemi ve daha güncel, daha sensitif olan CMV DNA PCR testidir (77).

CMV yönetimi profilaksi, preemptif ve hedefe yönelik tedavi olarak ayrılabilir. Preemptif tedavi, CMV hastalığının klinik bulguları ortaya çıkmadan CMV reaktivasyonunun erken saptanmasına olanak sağlayan hızlı tanı testleri sayesinde kullanıma girmiştir. Preemptif tedavinin etkin kullanımı ile erken başlangıçlı (nakil sonrası ilk 100 gün içerisinde) CMV hastalığının insidansında %3'e varan azalma görülmüştür, fakat hastalar geç başlangıçlı CMV hastalığı ve CMV ilişkili komplikasyonlar için yine de risk altında olmaya devam etmiştir

(75). Preemptif tedavinin etkin uygulanması için hastaların düzenli aralıklarla CMV antijenemi ya da daha yaygın kullanılan CMV DNA PCR ile takip edilmesi gerekmektedir.

CMV tedavisinde kullanımı onaylanan ilk ajan olan gansiklovir (GCV), yaklaşık 30 yıldır kullanılmakta olup nakil sonrası CMV tedavisinde ve önlenmesinde halen ilk sırada yer almaktadır. Gansiklovir anti-CMV etkisini CMV DNA polimeraz fonksiyonunu inhibe ederek gerçekleştirir. Oral formu olan valgansiklovir (VGCV) %60 biyoyararlanımı olan bir ön ilaçtır ve intestinal ve hepatik esteraz ile gansiklovire metabolize edilir. Gansiklovir glomerüllerde filtre edildikten sonra aktif tübüler sekresyona uğrar ve böbrek fonksiyon bozukluğunda doz ayarlanması gerekmektedir. En önemli yan etkisi öncelikle nötropeni olmak üzere kemik iliği supresyonudur. Bunun yanında döküntü, kaşıntı, diyare, bulantı, kusma, serum kreatinin artışı ve karaciğer enzimlerinde yükseklik de görülebilir (78).

Gansiklovirden sonra en yaygın kullanılan ajanlar foskarnet ve sidofovirdir. Oral absorbsiyonu iyi olmadığından parenteral olarak uygulanan foskarnet CMV DNA polimeraz fonksiyonunu inhibe ederek anti-CMV etki gösterir. Foskarnet renal fonksiyon bozukluğuna yol açması nedenli kullanımı gansiklovir tedavisine rezistan ya da refrakter CMV hastalığında tercih edilmektedir. Foskarnet kristallerinin glomerüler kapiller lümende birikimine bağlı gelişen nefrotoksisite dışında myelosupresyon, mukozal ülserasyonlar, hipokalsemi, hipomagnezemi ve hipofosfatemi gibi elektrolit bozukluklarına da yol açar (71).

Parenteral olarak uygulanan sidofovir, CMV ve diğer birçok DNA virüsüne karşı etkili bir ajandır. Sidofovir de etkisini CMV DNA polimeraz fonksiyonlarını inhibe ederek göstermektedir Yarı ömrü 2.4-3.2 saat olmasına rağmen, intraselüler yarı ömrü > 24 saat olduğundan kullanım sıklığı daha az olması mümkündür (haftalık doz). Glomerüler filtrasyon ve takiben tübüler sekresyon ile böbrek yoluyla atılır. Allojeneik HKHN hastalarında kullanımı foskarnet gibi gansiklovire rezistan ya da refrakter CMV hastalığında tercih edilmektedir. Proksimal tübülde organik anyon taşıyıcısına yüksek afinite ile bağlanarak proksimal tübüler nekroza yol açabilir (71).

Çeşitli çalışmalarda preemptif tedavi kullanımından bağımsız olarak nakil sonrası CMV reaktivasyonunun tüm nedenlere bağlı mortalitede risk artışı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (75). CMV ilişkili morbidite ve mortalite önlenmesinde surveyans ilişkili preemptif tedaviden ziyade viral replikasyonun önlenmesinin HKHN hastalarında daha faydalı olabileceği yönünde çalışmaları arttırmıştır (6). Anti-CMV profilaksisinde 1980-1990'lı yıllarda yüksek doz asiklovir veya valasiklovir ile çalışmalar yapılmış ve CMV reaktivasyonuna karşı etkileri gösterilmiş fakat CMV hastalığını önlemede etkililiği sınırlı kalmıştır (79). Daha etkili anti-CMV ajanlarla profilaksi çalışmalarında yüksek oranda yan etkiler görülmüştür. Gansiklovir ilişkili hematotoksisite sonucunda bakteriyel ve fungal enfeksiyon oranlarında artış, foskarnet ilişkili elektrolit imbalansı, nefrotoksisite, hematotoksisite ve oküler toksisite izlenmiştir (75). Gansiklovirin profilakside kullanımı ile yapılan randomize çalışmalarda şiddetli nötropeni ve sekonder bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar nedeniyle toplam sağkalımda iyileşme gösterilmemiştir (80).

Letermovir, CMV profilaksisi için kullanıma giren güncel ve etkili bir ajandır. Diğer ajanların aksine, CMV terminaz kompleksini inhibe ederek etkili olur. Yan etkileri arasında nefrotoksisite ve myelosupresyon yoktur. Ayrıca hem oral hem de parenteral yolla kullanılabilir. Karaciğer yoluyla metabolize olur ve kreatinin klirensi > %10 olduğunda doz ayarlaması gerekmez. GVHH profilaksisinde kullanılan siklosporin ile ilaç etkileşimi olduğundan doz ayarlaması gerekmektedir (71). Faz III çalışmada CMV hastalığı gelişimini ya da preemptif anti-CMV tedavi ihtiyacı olarak tanımlanan klinik olarak anlamlı CMV enfeksiyonu oranlarını anlamlı oranda düşürdüğü görülmüştür. HKHN alıcıları letermovir profilaksisi kullandığı sürece CMV reaktivasyonu gelişmezken, profilaksinin sonlandırılması sonrası olası geç reaktivasyona nasıl tanı konulacağı, nasıl tedavi edileceği güncel çalışmalarda değerlendirilmektedir (75).

CMV yönetiminde maribavir, brinsidofovir, leflunomid ve aşı geliştirme ile ilişkili güncel çalışmalar devam etmektedir. Maribavir, UL97 kinaza bağlanmak için ATP ile yarışarak direkt olarak CMV'yi inhibe eden oral yolla kullanılan bir ajandır. Faz I ve II çalışmalarda başarılı olmasına rağmen, Faz

III çalışmada etkili olmadığı gösterilmiştir (71). Brinsidofovir, hücre içinde sidofovire dönüştürülen oral bir ajandır. Etkinliği sidofovir gibi olan ajanın üstünlüğü ise nefrotoksisite potansiyelinin daha az olmasıdır. Yapılan çalışmalarda GVHH taklit eden gastrointestinal yan etkileri olduğundan immunsupresif tedavi arttırılmasına ve dolaylı olarak CMV gelişim riskinin artmasına yol açmıştır (81). Romatoid artrit tedavisinde kullanılan leflunomidin rezistan ve refrakter CMV hastalığının tedavisin kullanımına ilişkin çalışmalar mevcuttur. Protein kinaz aktivite ve pirimidin sentezini inhibe eden leflunomid ile ilgili olgu bildirimleri olmakla birlikte CMV tedavisinde kullanımına ilişkin geniş randomize klinik çalışmalar yoktur. CMV için etkili ve güvenli bir aşı geliştirilmesi önemli bir medikal öncelik olduğundan devam etmekte olan birçok çalışma vardır. ASP0113, ilk üretilen, bivalen DNA aşısı olup CMV önlenmesi için tasarlanmıştır. Faz II çalışmada plaseboya göre CMV viremisinin gelişimini ve rekürrensini anlamlı olarak azalttığı ve viremi atağı gelişimine kadar olan süreyi uzattığı gösterilmiştir (71). ASP0113 faz III çalışmasında nakil sonrası 5.5 yıllık takip sonuçları yayınlanacaktır. Çalışma aşamasında olan diğer aşılar ise solid organ transplantasyonu alıcılarında çalışmaları yürütülen MF59 ve CMV monoklonal antikoru olan CSJ148'dir (71).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Helsinki Bildirgesi kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi 25.03.2019 tarih ve 2019-6/36 numaralı etik kurul onayı alındıktan sonra yürütülmüştür.

1. Çalışma Tasarımı

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı Kemik İliği Transplantasyon Ünitesinde 2011 Haziran – 2019 Kasım tarihleri arasında allojeneik hematopoetik kök hücre nakli yapılan 110 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri şunlardır:

1. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı Kemik İliği Transplantasyon Ünitesinde allojeneik kemik iliği nakli olmak
2. 18 yaş üzeri olmak
3. Nakil sonrası Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı Transplantasyon polikiniğinde takipli olmak

Çalışma harici bırakılan hastalar şunlardır:

1. Farklı merkezde nakil yapılan fakat takibine merkezimizde devam eden hastalar
2. 18 yaş altında nakil uygulanan hastalar
3. Otolog kemik iliği nakli uygulanan hastalar
4. Merkezimizde nakil olduktan sonra takibine devam etmeyen ya da dış merkezde devam eden hastalar

Hastaların nakil öncesi, nakil süreci ve nakil sonrası takibine ilişkin verileri hastane otomasyon sisteminde poliklinik başvuru kayıtları ve servis izlem kayıtları üzerinden alınmıştır. Malign ve malign olmayan hematolojik bozukluk tanıları altta yatan hastalığa göre kemik iliği aspirasyon, imprint ve

biyopsi ve akım sitometri ile konulmuştur. Tanı sonrası uygun tedavilerini alan hastalar nakil uygunluk açısından Hematoloji Bilim Dalı Nakil Konseyinde değerlendirilmiştir. Endikasyonu uygun ve HLA uyumlu vericisi olan hastalar transplantasyon polikliniğinde nakil konusunda bilgilendirme sonrası hazırlık işlemleri uygulanmıştır. Hastaların nakil için yatışında GVHH profilaksisi siklosporin ile metotreksat verilmiştir.

Yaş, performans ve altta yatan hastalığa uygun nakil hazırlık rejimi ile hastalar Hematoloji Bilim Dalı Kemik İliği Nakil Ünitesine yatırılmıştır. Allojeneik periferik kan kaynaklı hematopoetik kök hücre nakli uygulanan hastalar haftada iki gün (merkezimizde pazartesi ve perşembe günleri) CMV DNA PCR (Kan) olarak çalışılmış ve sonuçlar IU/ml olarak raporlanmıştır. Taburculuk sonrası Hematoloji Bilim Dalı Transplantasyon polikliniğinde allojeneik HKHN uygulanan tüm hastalar düzenli periyotlarla kontrole çağırılmış ve her kontrolde CMV DNA PCR (Kan) tetkiki ile birlikte değerlendirilmiştir. Hastaların nakil tarihinden itibaren yatışları ve takiben taburculukları sonrası poliklinik kayıtlarında mevcut şikayetleri, vital bulguları, fizik muayene bulguları ve CMV DNA PCR (Kan) tetkikini de içeren laboratuvar sonuçları kaydedilmiştir.

Hastaların cinsiyet, nakil yaşı, altta yatan hastalık, doku uyumu, donör alıcı cinsiyet uyumu, nakil hazırlık rejimi, nakil öncesi relaps, donör CMV serolojisi (CMV IgG ve CMV IgM), alıcı CMV serolojisi (CMV IgG ve CMV IgM), nötrofil ve trombosit engrafman günleri, uygulanan GVHH profilaksisi, akut GVHH gelişimi, kronik GVHH gelişimi, CMV enfeksiyonu geliştiği gün (time to infection), CMV enfeksiyon geliştiği gün steroid kullanımı, nötrofil, kreatinin sayısı ve CMV DNA laboratuvar sonucu, uygulanan preemptif tedavi ve süresi, preemptif tedavi ilişkili yan etkiler, yan etkiye bağlı tedaviye ara verilmesi ya da sonlandırılması, hastanın survisinde relaps gelişimi ve vefat etmesi verileri incelenmiştir.

Tüm hastalara taburculukta bakteriyel profilaksi için trimetoprim sulfametaksazol 400/80 mg/gün, antifungal profilaksi için flukonazol 200 mg/gün ve antiviral profilasi için asiklovir 1200 mg/gün verilmiştir. CMV DNA PCR takibinde viremi saptanan hastalara preemptif tedavi başlanmıştır.

Hastanın performansına, CMV viremisine ve eşlik eden bulgularla bağlı olarak hastalara gansiklovir 12 saat arayla 5 mg/kg/gün parenteral ya da valgansiklovir 12 saat arayla 900 mg/gün dozunda başlanmıştır. Tedavi sürecinde hastaların yakın takibine devam edilmiş olup CMV DNA PCR iki kez ardışık negatif saptanan hastaların tedavisi sonlandırılmıştır.

2. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmada incelenen veriler istatistiksel analiz için SPSS versiyon 23.0 paket programı kullanılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma ve medyan (minimum-maksimum) değerleriyle ifade edilmiştir. Kategorik değişkenler ise n (%) olarak ifade edilmiştir. CMV enfeksiyonu gelişimini etkileyen faktörler logistik regresyon analizine tabi tutulmuştur. CMV enfeksiyonu gelişimine kadar geçen süreyi etkileyen faktörler Cos regresyon univariate ve multivariate analiziyle değerlendirilmiştir. CMV enfeksiyon gelişimi ile relapssız sağkalım ve toplam sağkalım arasındaki ilişki Log rank testi ile değerlendirilmiştir. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı Kemik İliği Transplantasyon Ünitesinde 2011 Haziran – 2019 Kasım tarihleri arasında allojeneik hematopoetik kök hücre nakli yapılan 110 hastanın verileri değerlendirilmiştir. Çalışmamızda 75 erkek (%68.2) ve 35 kadın (%31.8) yer almaktadır. 110 hastanın nakil yaşı dağılımı 19-64 iken medyan yaş 40.5 saptanmıştır. Donör alıcı cinsiyet uyumu %50 oranında olup 55 hastada uyum varken, 55 hastada yoktur. 105 hastada (%95.5) donör alıcı HLA uyumu 10/10 iken 5 hastada (%4.5) 9/10 HLA uyumu vardır. Allojeneik HKHN uygulanan 110 hastanın altta yatan hastalıkları incelendiğinde 66 hasta (%60) AML, 36 hasta (%32.7) ALL ve 8 hasta (%7.3) diğer hematolojik bozukluklar (4 hasta ağır aplastik anemi, 2 hasta myelodisplastik sendrom, 1 hasta kronik lenfosittik lösemi ve 1 hasta multipl myelom) olduğu görüldü.

Nakil öncesi tedaviler açısından değerlendirildiğinde remisyon indüksiyon ve konsolidasyon tedavi sonrası nakil yapılan hastalar nüks yok, tedavinin herhangi bir aşamasında remisyon indükisyon sonrası eş değer ya da kurtarma tedavisi gereken hastalar ise nüks var olarak değerlendirildi. Nakil öncesi nüks 23 hastada (%20.9) izlendi, 87 hastada (%79.1) izlenmedi. CMV serolojisi incelendiğinde donör CMV IgG 99 hastada (%90) pozitif, 1 hastada (%0.9) negatif, 10 hastada (%9.1) bilinmiyordu. Alıcı CMV IgG 109 hastada (%99.1) pozitif, 1 hastada (%0.9) negatifti. Tüm hastalara myeloablatif hazırlık rejimi uygulanırken 87 hastada (%79.1) Bu-Cy rejimi, 14 hastada (%12.7) Cy-TBI rejimi 9 hastada (%8.2) ise alternatif hazırlık rejimleri kullanıldı. Allojeneik HKHN sonrası hastaların nötrofil > 500 adet / µL engrafmanı medyan süresi 15 gün (dağılımı 10-34 gün), trombosit > 20.000 adet / µL engrafmanı 13 gün (dağılımı 9-32 gün) saptandı. Akut GVHH 44 hastada (%40) gelişirken, kronik GVHH 38 hastada (%34.5) gelişti. Nakil sonrası GVHH tedavisi nedenli 49 hastaya (%44.5) sistemik glukokortikoid tedavisi uygulandı. 36 hastanın (%32.7) GVHH profilaksisinde kullanılan siklosporin tedavisi kesilerek takrolimus ya da mikofenolat mofetile geçildi. Tüm hastaların demografikleri allojeneik HKHN ile ilişkili özellikleri Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo-5: Allojeneik HKHN uygulanan hastaların özellikleri

Özellikler	**n = 110**
Cinsiyet	
Kadın	35 (%31.8)
Erkek	75 (%68.2)
Nakil Yaşı (Yıl)	40.5 (19-64)
Donör Alıcı Cinsiyet Uyumu	
Uyumlu	55 (%50.0)
Uyumsuz	55 (%50.0)
HLA uyumu	
Tam uyum (10/10)	105 (%95.5)
Kısmi uyum (9/10)	5 (%4.5)
Altta Yatan Hastalık	
AML	66 (%60.0)
ALL	36 (%32.7)
Diğer	8 (%7.3)
Nakil öncesi Nüks	
Nüks Yok	87 (%79.1)
Nüks Var	23 (%20.9)
Donör CMV Serolojisi	
Seropozitif	99 (%90.0)
Seronegatif	1 (%0.9)
Bilinmiyor	10 (%9.1)
Alıcı CMV Serolojisi	
Seropozitif	109 (%99.1)
Seronegatif	1 (%0.9)
Nakil Hazırlık Rejimi	
Bu-Cy	87 (%79.1)
Cy-TBI	14 (%12.8)
Diğer	9 (%8.1)
Nötrofil Engrafmanı (> 500 / µL)	15 gün (10-34)
Trombosit Engrafmanı (> 20.000 / µL)	13 gün (9-32)
Akut GVHH	
Gelişti	44 (%40.0)
Gelişmedi	66 (%60.0
Kronik GVHH	
Gelişti	38 (%34.5)
Gelişmedi	72 (%65.5)
Sistemik Glukokortikoid	
Kullanım var	49 (%44.5)
Kullanım yok	61 (%55.5)
GVHH Profilaksi Değişimi	
Değiştirildi	36 (%32.8)
Değiştirilmedi	74 (%67.2)

Nakil sonrası izlemde hastaların şikayet, fizik muayene ile birlikte başlangıçta haftada iki kez olmak üzere azalan sıklıkla CMV DNA PCR (Kan) testi dahil olmak üzere laboratuvar tetkikleri izlendi. 4 hastanın (%3.6) verilerine ulaşılamadığından CMV DNA PCR (Kan) analizi 106 hastanın sonucuna göre değerlendirildi. CMV DNA PCR ortanca değeri 488 IU/ml (dağılım 38-4540800) saptanmıştır. CMV viremisi saptanan 67 hastaya (%63.2) preemptif tedavi başlandı. CMV enfeksiyon atak sayısı 47 hastada (%44.3) 1 atak, 14 hastada (%13.2) 2 atak, 5 hastada (%4.7) 3 atak ve 1 hastada (%0.9) 5 atak olarak saptandı. Hastaların geçirdiği tüm CMV enfeksiyon atakları toplamı 95'ti. CMV enfeksiyonu gelişen hastaların şikayetleri ve fizik muayeneleriyle birlikte değerlendirildiğinde 3 hastada pnömoni (%4.5) 3 hastada (%4.5) ise kolit tablosu mevcuttu.

Erkek hastalarda CMV gelişim oranı 48/73 (%65.7) iken kadın hastalarda 19/33 (%57.5) saptandı. AML hastalarında 38/63 (%60.3), ALL hastalarında 24/35 (%68.5) oranında diğer hastalarda 5/8 (%62.5) oranında CMV enfeksiyonu izlendi. CMV enfeksiyon oranları donör alıcı cinsiyet uyumu olanlarda %61.1, uyum olmayanlarda %65.3 saptandı. HLA tam uyumlu 101 hastadan CMV enfeksiyonu 65'inde (%64.3) görülürken, HLA 9/10 uyumlu 5 hastadan 2'sinde (%40) görüldü. CMV enfeksiyonu nakil öncesi nüks olmayan hastalarda 52/83 (%62.6), nüks olanlarda 15/23 (%65.2) oranında görüldü. Nakil hazırlık rejimi olarak Bu-Cy alan hastalarda 51/84 (%60.7), Cy-TBI alan hastalarda 10/13 (%76.9) ve diğer tedavileri alan hastalarda 6/9 (%66.7) oranında izlendi. GVHH profilaksisi değiştirilen hastalarda 24/35 (%68.5) değiştirilmeyenlerde 43/71 (%60.5) oranında saptandı. CMV enfeksiyon gelişim oranı sistemik glukokortikoid kullanan 46 hastada 41 (%89.1) iken, steroid kullanmayan 60 hastada 26 (%43.3) saptandı. CMV enfeksiyon atak sayısı 1 olan hastalarda steroid kullanım oranı %48.9, birden fazla atak geçiren hastalarda steroid kullanım oranı ise %90 saptandı. İlk CMV enfeksiyonu geliştiği tarih itibariyle 24 hasta (%35.8) sistemik glukokortikoid almaktaydı. 95 atak değerlendirildiğinde atak başlangıç anında sistemik glukokortikoid kullanım oranı %46.3 saptandı. CMV enfeksiyonu ile ilgili verilerine ulaşılabilen 106 hastanın CMV enfeksiyonu ile ilişkili verileri Tablo 6'da sunulmuştur.

Tablo-6: CMV enfeksiyonu ile ilişkili veriler

Özellikler	**n=106**
CMV Enfeksiyonu	
Var	67 (%63.2)
Yok	39 (%36.8)
CMV Enfeksiyon Atak Sayısı	
1 atak	47 (%44.3)
2 atak	14 (%13.2)
3 atak	5 (%4.7)
5 atak	1 (%0.9)
Erkeklerde CMV Enfeksiyonu	48/73 (%65.7)
Kadınlarda CMV Enfeksiyonu	19/33 (%57.5)
AML Olgularında CMV Enfeksiyonu	38/63 (%60.3)
ALL Olgularında CMV Enfeksiyonu	24/35 (%68.5)
Diğer Olgularda CMV Enfeksiyonu	5/8 (%62.5)
Donör Alıcı Cinsiyet Uyumlularda CMV Enfeksiyonu	33/54 (%61.1)
Donör Alıcı Cinsiyet Uyumsuzlarda CMV Enfeksiyonu	34/52 (%65.3)
HLA 10/10 Uyumlularda CMV Enfeksiyonu	65/101 (%64.3)
HLA 9/10 Uyumlularda CMV Enfeksiyonu	2/5 (%40.0)
Nakil Öncesi Nüks Olanlarda CMV Enfeksiyonu	15/23 (%65.2)
Nakil Öncesi Nüks Olmayanlarda CMV Enfeksiyonu	52/83 (%62.6)
Bu-Cy Hazırlık Rejimi Alanlarda CMV Enfeksiyonu	51/84 (%60.7)
Cy-TBI Hazırlık Rejimi Alanlarda CMV Enfeksiyonu	10/13 (%76.9)
Diğer Hazırlık Rejimini Alanlarda CMV Enfeksiyonu	3/9 (%66.7)
GVHH Profilaksi Değiştirilenlerde CMV Enfeksiyonu	24/35 (%68.5)
GVHH Profilaksi Değiştirilmeyenlerde CMV Enfeksiyonu	43/71 (%60.5)
Steroid Kullanan Hastalarda CMV Enfeksiyonu	41/46 (%89.1)
Steroid Kullanmayan Hastalarda CMV Enfeksiyonu	26/60 (%43.3)

Allojeneik HKHN sonrası CMV enfeksiyonu gelişen 67 hastada ilişkili faktörler; yaş, cinsiyet, donör alıcı cinsiyet uyumu, altta yatan hastalık, nakil öncesi nüks, akut GVHH, kronik GVHH, sistemik glukokortikoid kullanımı olarak belirlenmiş ve bu faktörler Mann Whitney U ve Ki Kare testi ile incelenmiştir. P < 0.2 sağlayan akut GVHH, kronik GVHH ve steroid kullanımı logistik regresyon analizine tabi tutulmuştur (Şekil I). Logistik regresyon analizine göre sadece steroid kullanımı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde CMV enfeksiyon gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (OR: 11.9, %95 güven aralığıyla 2.78-52.1). CMV enfeksiyon gelişimini etkileyen faktörlerin istatistiksel analiz sonuçları Tablo 7'de sunulmuştur.

Tablo-7: CMV enfeksiyon gelişimini etkileyen faktörlerin analiz sonuçları

Faktör	Wald	p-değeri	HR	%95 Güven Aralığı	
				Alt Sınır	Üst Sınır
Akut GVHH Gelişimi	0.681	0.409	1.760	0.460	6.742
Kronik GVHH Gelişimi	1.294	0.255	0.420	0.094	1.873
Steroid Kullanımı	10.920	0.01	11.958	2.745	52.103
HR: Hazard Oranı; p-değeri < 0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir.					

Allojeneik HKHN sonrası ilk CMV enfeksiyon atağına kadar geçen süre enfeksiyona kadar geçen süre (time to infection = TTI) olarak ifade edildi ve 42 gün (dağılım 2-481 gün) olarak saptandı. Enfeksiyona kadar geçen süre ile ilişkiyi değerlendirmek için yaş, cinsiyet, donör alıcı cinsiyet uyumu, tanı, nakil öncesi nüks, akut GVHH, kronik GVHH, enfeksiyon anında sistemik glukokortikoid kullanımı ile cox regresyonda univariate analiz uygulandı. Univariate analizde yaş, donör alıcı cinsiyet uyumu ve enfeksiyon anında steroid kullanımı anlamlı saptanmış olup, multivariate analiz dahil edildi (Şekil II). Cox regresyonda multivariate analiz sonuçlarında enfeksiyon gelişimi süresi ile donör alıcı cinsiyet uyumu (OR=1.85 %95 güven aralığıyla 1.10-3.11) ve steroid kullanımının (OR=2.19 %95 güven aralığıyla 1.25-3.82) anlamlı olarak ilişkili olduğu saptanmıştır (sırasıyla p= 0.032 ve p=0.07), yaş ile ilişki ise anlamlı saptanmamıştır (p=0.13). CMV enfeksiyon gelişim süresini etkileyen faktörlerin istatistiksel analiz sonuçları Tablo 7'de sunulmuştur. İlk 100 gün CMV enfeksiyonu ilk atağını geçiren hasta sayısı 60 (%89.5), 100-365 gün arası geçiren hasta sayısı 5 (%7.4), 365 gün sonrasında geçiren hasta

sayısı 2 (%2.9) saptanmıştır. 95 atağın tamamı değerlendirildiğinde 100 gün içinde geçirilen atak sayısı 67 (%70.5), 100-365 gün arası geçirilen atak sayısı 20 (%21.0) ve 365 gün sonrası geçirilen atak sayısı 8 (%8.4) olarak saptanmıştır.

Tablo-8: CMV enfeksiyon gelişim süresini etkileyen faktörlerin Cox regresyonda multivariate analiz sonuçları

Faktör	Wald	p-değeri	HR	%95 Güven Aralığı	
				Alt Sınır	Üst Sınır
Yaş	1.986	0.131	0.697	0.422	1.151
Donör Alıcı Cinsiyet Uyumu					
Uyumlu	-	-	1	-	-
Uyumsuz	5.410	0.020	1.852	1.102	3.113
Atak anında steroid kullanımı					
Yok	-	-	1	-	-
Var	7.653	0.006	2.194	1.257	3.827

HR: Hazard Oranı; p-değeri < 0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir.

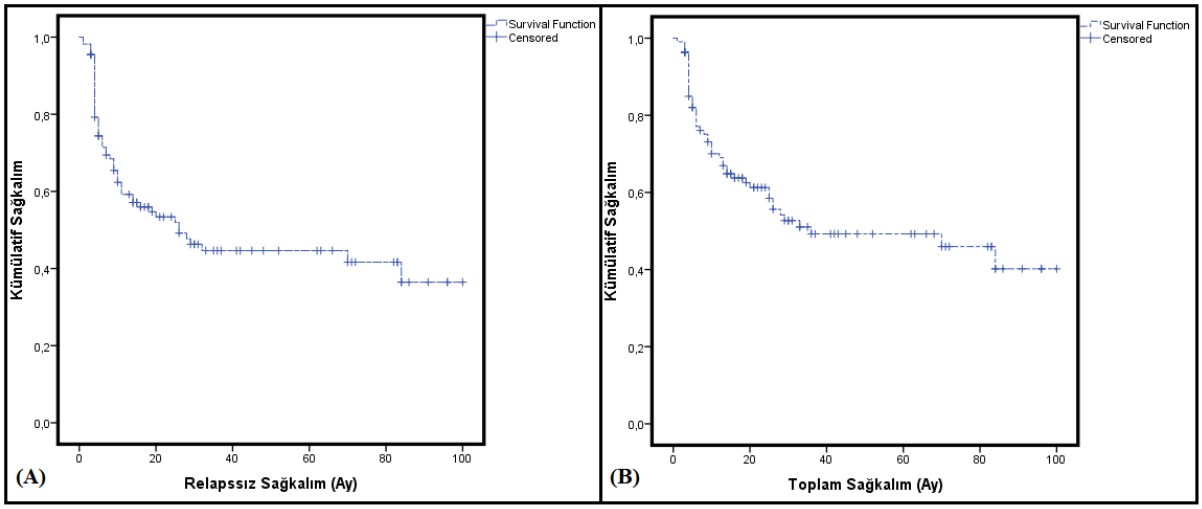
CMV enfeksiyonu nedenli preemptif tedavi başlanan hastaları incelediğimizde CMV DNA PCR < 150 IU/ml 5 hastamız, CMV DNA PCR 150-1000 IU/ml aralığında 42 hastamız ve CMV DNA PCR > 1000 IU/ml 20 hastamız olduğunu saptandı. İlk CMV atağında uygulanan preemptif tedaviler incelendiğinde 24 hastaya (%35.8) gansiklovir (GCV), 30 hastaya (%44.8) valgansiklovir (VGCV) ve 13 hastaya (%19.4) gansiklovir valgansiklovir kombinasyonu uygulanmıştı. Preemptif tedavi uygulanan 38 hastada (%56.7) yan etki izlendi. Sıklığına göre sıralandığında 32 hastada (%47.7) nötropeni, 18 hastada (%26.8) trombositopeni, 11 hastada (%16.4) serum kreatinin artışı ve 6 hastada (%8.9) anemi izlendi. Yan etkiler nedeniyle 3 hastanın (%4.4) tedavisi kesilirken, 2 hastada (%2.9) doz azaltımı yapıldı.

Çalışmaya dahil edilen 110 hasta değerlendirildiğinde 28 hastada (%25.5) relaps izlenirken, 49 hasta (%44.5) vefat etmişti. HKHN sonrası ilk 100 günde relaps 2 hastada (%1.8), ilk 365 günde relaps 25 hastada (%22.7) ve ilk 5 yılda relaps 28 hastada (%25.4) izlenmişti. HKHN sonrası sağkalım değerlendirildiğinde, ilk 100 gün toplam sağkalım 99/110 (%90), ilk 365 gün 77/110 (%70) ve ilk 5 yılda 61/110 (%55.4) saptanmıştı. CMV enfeksiyon verileri incelenen 106 hasta değerlendirildiğinde, CMV enfeksiyonu gelişen 67 hastada 17 relaps (%25.3), gelişmeyen 39 hastada 11 relaps (%28.2) izlendi.

CMV enfeksiyon gelişen hastalarda mortalite oranı %53.7, gelişmeyenler de ise %33.3 saptandı. CMV enfeksiyonu gelişen 67 hastanın 60'ında (%89.5) ilk atak ilk 100 gün içerisinde gelişmişti. CMV enfeksiyon gelişen 67 hasta incelendiğinde, ilk 100 gün relaps 1 hastada (%1.4), ilk 365 gün relaps 14 hastada (%20.8) ve ilk 5 yıl relaps 17 hastada (%25.3), ilk 100 gün toplam sağkalım 58/67 %86.6, ilk 365 gün toplam sağkalım 44/67 %65.7 ve ilk 5 yıl toplam sağkalım 30/67 %44.8 saptanmıştı.

Relapssız sağkalım, allojeneik HKHN tarihinden sonra (önce hangisi olursa) relaps gelişimine veya vefata kadar geçen zaman olarak belirlendi. Medyan relapssız sağkalım 26 ay (%95 Güven aralığıyla 11.6-40.4) olarak saptandı. Univariate analiz ile yaş, cinsiyeti, donör alıcı cinsiyet uyumu, altta yatan hastalık, nakil öncesi nüks, akut GVHH, kronik GVHH, sistemik glukokortikoid kullanımı ve CMV enfeksiyonu gelişimi parametreleri ile relapssız sağkalım ilişkisi değerlendirildi. Nakil öncesi nüks, akut GVHH, kronik GVHH, steroid kullanımı ve CMV enfeksiyon gelişimi ile relapssız sağkalım arasında $p< 0.2$ ilişki saptanması üzerine multivariate analiz yapıldı. Multivariate analiz sonucunda CMV enfeksiyon gelişimi ile relapssız sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.59$) (Şekil 1A).

Toplam sağkalım, allojeneik HKHN tarihinden itibaren vefata kadar geçen zaman olarak belirlendi. Medyan toplam sağkalım 36 ay (%95 güven aralığıyla 1.0-76.6) olarak saptandı. Log rank testi ile CMV enfeksiyonu varlığının OS ilişkisi araştırıldı, anlamlı bulunmadı (0.08). Univariate analiz ile yaş, cinsiyet, donör alıcı cinsiyet uyumu, altta yatan hastalık, nakil öncesi nüks, akut GVHH, kronik GVHH, steroid kullanımı ve CMV enfeksiyonu gelişimi parametreleri ile toplam sağkalım ilişkisi değerlendirilmişti. Nakil öncesi nüks, akut GVHH, kronik GHVH, steroid kullanımı ve CMV enfesiyonu gelişimi ile OS arasında $p< 0.2$ ilişki saptanması üzerine multivariate analiz yapıldı. CMV enfeksiyonu OS ilişkisi multivariate analiz sonucunda anlamlı saptanmadı ($p=0.67$) (Şekil 1B).



Şekil-1: Kaplan Meier eğrileri; (A) Relapssız sağkalım (B) Toplam sağkalım

TARTIŞMA

CMV reaktivasyonu allojeneik HKHN sonrası en yaygın görülen ve hayatı tehdit eden enfeksiyöz komplikasyon olarak sebat etmektedir (75). 50 yılı aşkın süredir oluşmakta olan allojeneik HKHN tecrübesi ve güncel tedavi gelişmeleri ışığında CMV enfeksiyonuna bağlı morbidite ve mortalite önemli ölçüde azalma göstermiştir (82).

Yaptığımız çalışmada merkezimizde 2011 Haziran – 2019 Kasım tarihleri arasında allojeneik HKHN uygulanan 110 hastanın CMV enfeksiyon gelişimini, risk faktörlerini, tedavisini, tedavi ilişkili yan etkilerini, CMV enfeksiyonunun relaps ve mortalite ile ilişkisini retrospektif olarak inceledik. 110 hastamızdan 4 tanesinin CMV ile ilişkili verilerine ulaşılamadığından 106 hasta üzerinden yapılan değerlendirmede CMV viremisi gelişen hasta sayısını 67 (%63.2) saptadık. Türkiye'de gerçekleştirilen bir başka çalışmada ise CMV viremi insidansı %54 olarak raporlanmıştır (83). Türkiye'de gerçekleştirilen allojeneik HKHN sonrası CMV reaktivasyonunu inceleyen bir başka çalışmada CMV enfeksiyonu gelişen hasta sayısı 46 iken rekürren ataklar da değerlendirildiğinde toplam atak sayısı 61 saptanmıştır (84). Bizim çalışmamızda ise 67 hastamız toplam 95 atak gözlemledik. Literatürde CMV reaktivasyon oranları incelendiğinde graft kaynağı, hasta yaşı, altta yatan hastalık ve hazırlık rejimine göre değişen oranlar izlenmekle birlikte bizim sonucumuz literatürdeki çalışmaların sonuçlarına benzerdir (5,85).

Allojeneik HKHN sonrası CMV enfeksiyon gelişimine yol açan risk faktörleri arasında donör ve alıcı CMV serolojisi, nakil hazırlık rejimi, T hücre deplesyonu, nakil tipi ve GVHH gelişimi yer almaktadır (86). Bizim çalışmamıza dahil edilen hastalarda CMV serolojisi incelendiğimizde donör CMV serolojisini 10 hastada bilinmezken 99 hastada pozitif (%90) ve 1 hastada (%0.9) negatif, alıcı CMV serolojisini ise 109 hastada (%99.1) pozitif, 1 hastada (%0.9) negatif saptadık. Donör alıcı seronegatif hasta sayısı istatistiksel analiz için uygun olmadığından gerekli analizler yapılamamıştır. Benzer şekilde HLA uyumu 10/10 hasta sayısı 105 (%95.5) HLA uyumu 9/10

olan hasta sayısı 5 (%4.5) olduğundan gerekli istatistiksel analiz için yeterli sayıya ulaşılamamıştır.

CMV enfeksiyon gelişiminin risk faktörlerini incelediğimiz logistik regresyon analizinde akut GVHH (p=0.409) ve kronik GVHH (p=0.255) gelişiminin CMV enfeksiyon gelişimi ile ilişkisinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığını sadece steroid kullanımı (p=0.01) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişkili olduğunu saptadık. Literatür incelendiğinde akut GVHH ile CMV arasında çift yönlü bir ilişki olduğu vurgulanmaktadır. GVHH ve tedavisinde kullanılan sistemik glukokortikoid ve diğer immunsupresif tedaviler CMV enfeksiyon riskini arttırırken, CMV enfeksiyon gelişiminin de GVHH gelişimine katkıda bulunduğu belirtilmektedir (87). Maria Suarez-Lledo ve ark. tarafından yapılan 75 HKHN hastasını içeren çalışmada steroid ile CMV arasındaki ilişki incelendiğinde steroid almayan 29 hastada 13'ünde CMV enfeksiyonu gelişirken akut GVHH tedavisi nedeniyle steroid tedavisi alan 46 hastadan 32'sinde CMV enfeksiyonu geliştiği saptanmıştır ($p < 0.05$) (88). Kadir Acar ve ark. tarafından yapılan 185 allojeneik HKHN sonrası CMV reaktivasyon ilişkili faktörlerin değerlendirildiği çalışmada GVHH gelişen hastalarda CMV enfeksiyonun oranlarının daha yüksek olduğu, bu oranın akut GVHH gelişenlerde kronik GVHH gelişenlere göre daha yaygın olduğu gösterilmiştir (84).

Allojeneik HKHN sonrası ilk CMV enfeksiyon atağına kadar geçen medyan süre biz çalışmamızda 42 gün olarak saptadık. George ve ark. Tarafından gerçekleştirilen 315 allojeneik HKHN hastasının dahil edildiği çalışmada ise medyan süre 50 gün ve Ito ve ark. Tarafından gerçekleştirilen 110 allojeneik HKHN hastasının dahil edildiği çalışmada ise 37 gün olarak raporlanmıştır (85,89). İlk CMV enfeksiyonuna kadar geçen süre ile ilişkili faktörlerin değerlendirmesinde uyguladığımız cox regresyon analizinde steroid kullanımı (p=0.07) ve donör alıcı cinsiyet uyumunun (p=0.032) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişkili olduğunu saptadık.

Viral DNAemi surveyansına dayanan preemptif tedavi, allojeneik HKHN sonrası CMV enfeksiyonunu, hastalığını ve ilişkili morbidite ve mortaliteyi önlemek ve tedavi ilişkili ilaç maruziyetini, yan etkilerini en aza

indirmek için güncel olarak uygulanan tedavi seçeneğidir (73). Preemptif tedavi başlatmak için kullanılacak uygun plazma viral yük eşiği konusunda bir konsensüs yoktur (6). Biz merkezimizde CMV enfeksiyonu nedenli preemptif tedavi başlanan hastaları incelediğimizde eşik değer olarak CMV DNA PCR > 150 IU/ml kabul ettik. Bu değerin dışında kalan hastalardan CMV DNA PCR < 100 IU/ml olan 2 hastamız da preengrafman fazında CMV viremisi geliştiğinden dolayı tedavi başlandığını gördük (90,91). Literatürde allojeneik HKHN sonrası CMV enfeksiyonu sıklıkla ilk 100 gün içerisinde gerçekleştiği bilgisi yer almaktadır. Bizim çalışmamızda CMV enfeksiyonu gelişen 67 hastadan 60'ında (%89.5) CMV enfeksiyonu ilk 100 gün içerisinde saptandı ve bu bilgi literatürde yer alan oranlarla tutarlıdır (5). Literatürde CMV enfeksiyonunun immunsupresif tedavinin daha yoğun olduğu erken dönemde daha sık görüldüğü belirtilmektedir (92). Çalışmamızda ilk CMV enfeksiyonu gelişimine kadar geçen medyan süreyi 42 gün saptadık. Hugo Sousa ve ark. tarafından gerçekleştirilen allojeneik HKHN sonrası CMV reaktivasyonunun değerlendirilmesini konu alan yayınında da enfeksiyon süresi 29 olarak raporlanmıştır ve çalışmamızdaki verilerle uyumludur (5).

Biz merkezimizde allojeneik HKHN sonrası CMV hastalığının önlenmesi için preemptif rejimi benimsedik. Preemptif rejimde tercih edilecek ajan konusunda literatürde en etkili ajan intravenöz gansiklovir olarak belirtilmektedir (75). CMV enfeksiyonu gelişen hastalarımızın yaklaşık %45'inde oral valgansiklovir, %35'inde intravenöz gansiklovir ve %20'inde kombinasyon tedavisini tercih ettik. Gansiklovir ve oral ön ilaç formu olan valgansiklovir ile ilişkili myelosupresyon ve nefrotoksisite iyi bilinen yan etkilerdir. Biz çalışmamızda CMV enfeksiyonu nedenli preemptif tedavi başlanan 65 hastanın 38'inde (%56.7) yan etki gözlemledik. Yan etkiler arasında en sık %47.7 oranında nötropeni ve takiben %26.8 oranında trombositopeni, %16.4 oranında kreatinin artışı ve %8.9 oranında anemi saptadık. Venton ve ark. tarafından 547 allojeneik HKHN uygulanan hastayı içeren analizde gansiklovir ilişkili nötropeni %50 oranında görülmüş olup 20 hastada eş zamanlı bakteriyel enfeksiyon gelişirken 16 hastada eş zamanlı invaziv fungal enfeksiyon geliştiği gösterilmiştir (93). Einsele ve ark. tarafından

preemptif gansiklovir tedavisi alan 57 hastalık bir çalışmada 10 hastada (%18) nötropeni ve 21 hastada (%36.8) trombositopeni saptandığı raporlanmıştır (94).

Allojeneik HKHN sonrası CMV enfeksiyonunun relaps ile ilişkisi üzerine yapılan çalışmalarda özellikle erken CMV enfeksiyonunun relaps oranlarında azalmaya yol açtığı saptanmıştır. Elmaağaçlı ve ark. tarafından yapılan AML tanılı hastalara allojeneik HKHN uygulanması sonrası erken CMV replikasyonunun hastalarda uzun dönem lösemi relaps riskini 4 kat azalttığı raporlanmıştır (95). Pierre Teria ve ark. tarafından yapılan 9469 allojeneik HKHN uygulanmış hastanın dahil edildiği çok merkezli bir derlemede CMV reaktivasyonunun AML, ALL ve MDS tanılı hastalarda daha düşük hastalıksız sağkalım oranlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (96). Biz çalışmamızda relaps oranlarını CMV enfeksiyonu gelişen hastalarda %25.3, CMV enfeksiyonu gelişmeyen hastalarda %28.2 110 hastanın tamamında ise %25.5 saptadık. Hugo Sousa ve ark. çalışmasında hastalık relapsı %23.9 oranında saptanmış olup, CMV enfeksiyonu gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamamıştır (5). Bir başka çalışmada da benzer şekilde relaps oranı %24 saptanmış olup CMV enfeksiyonu ile relaps arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmemiştir (97).

Biz çalışmamızda medyan toplam sağkalımı 36 ay saptadık. Veriler detaylandırıldığında ilk 100 günlük toplam sağkalım %90, ilk 365 gün toplam sağkalım %70 ve 5 yıllık sağkalım %55.4 oranında ve CMV enfeksiyonu gelişen 67 hastada ilk 100 gün sağkalım %86.6, ilk 365 sağkalım %65.7 ve ilk 5 yıl sağkalım %44.8 olmasına rağmen yapılan multivariate analizde CMV enfeksiyonu ile toplam sağkalım arasında arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulamadık ($p = 0.67$). CMV enfeksiyonu ile toplam sağkalım arasındaki ilişki açısından literatür tarandığında bazı çalışmalarda toplam sağkalımda artış ile ilişkilendirilirken (98), bazı çalışmalarda sağkalımı azalttığı yönünde yayınlar mevcuttur (96). Kadir Acar ve ark. tarafından 185 allojeneik HKHN hastasını içeren yayında CMV reaktivasyonu gelişen hastalarda toplam sağkalımın daha uzun olduğu raporlanmıştır (84). Hırvatistan'da yapılan ve 155 allojeneik HKHN hastasının dahil edildiği bir seride CMV reaktivasyonu

gelişen hasta grubunda toplam sağkalım %62 iken gelişmeyenlerde %48 saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (97). Hugo Sousa ve ark. tarafından gerçekleştirilen çalışmada ortanca takip süresi 37 ay olmak üzere toplam sağkalım %63.6 saptanmıştır. Mortalite ile ilişkili veriler incelendiğinde ise univariate ve multivariate analizde CMV enfeksiyonunun istatistiksel olarak anlamlı oranda mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir (5). 9469 hastalık geniş seride CMV reaktivasyonunun daha düşük toplam sağkalım ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişkili olduğu raporlanmıştır (96).

Bizim çalışmamızın bazı kısıtlayıcıları vardır. Birincisi, bu prospektif bir çalışma değildir ve çalışma retrospektif bir derlemedir. Dolayısıyla olası gözlem ve seçim yanlılıklarına maruz kalmaktadır. Biz çalışmamızda seçim yanlılığını en aza indirmek için merkezimizde uygulanan ardışık tüm allojeneik HKHN uygulanan hastaları dahil ettik. Çalışmada kullanılan tüm verileri hastanemiz veritabanından retrospektif olarak topladık. İkinci olarak, CMV enfeksiyonu gelişen ve gelişmeyen hasta grubunun örneklem büyüklüğünün yetersiz olması, nakil öncesi, süresi ve sonrasındaki değişkenlerin arasındaki ilişkiyi istatistiksel olarak anlamlı olarak saptamak için çalışmamızı sınırlandırmaktadır.

CMV enfeksiyonu, allojeneik HKHN uygulanan hastalarda iyi bilinen önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. CMV enfeksiyon gelişimi, enfeksiyon gelişimine kadar geçen süre, CMV ile relapssız sağkalım ve toplam sağkalım arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılması için daha geniş ve prospektif randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. N Engl J Med; 2006;354:1813–26.
2. Camargo JF, Komanduri K V. Emerging concepts in cytomegalovirus infection following hematopoietic stem cell transplantation. Hematol Oncol Stem Cell Ther. 2017;10:233–8.
3. Ljungman P, Boeckh M, Hirsch HH et al. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant patients for use in clinical trials. Clin Infect Dis. 2017;64:87–91.
4. Hakimi Z, Ferchichi S, Aballea S et al. Burden of cytomegalovirus disease in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients: a national, matched cohort study in an inpatient setting. Curr Res Transl Med. 2018;66:95–101.
5. Sousa H, Boutolleau D, Ribeiro J 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;20:1958–67.
6. Green ML, Leisenring W, Xie H et al. Cytomegalovirus viral load and mortality after haemopoietic stem cell transplantation in the era of pre-emptive therapy: a retrospective cohort study. Lancet Haematol. 2016;3:119–27.
7. Bajada S, Mazakova I, Richardson JB, Ashammakhi N. Updates on stem cells and their applications in regenerative medicine. Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine. John Wiley & Sons, Ltd; 2008;2:169–83.
8. Overview of stem cells - www.UpToDate.com
9. Hematopoietic Stem Cells | stemcells.nih.gov.
10. Baron F, Sandmaier BM. Chimerism and outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation following nonmyeloablative conditioning. Leukemia. Nature Publishing Group; 2006;20:1690–700.
11. Huss R. Effect of Mixed Chimerism on Graft-Versus-Host Disease, Disease Recurrence and Survival After HLA-identical Marrow Transplantation for Aplastic Anemia or Chronic Myelogenous Leukemia. Bone Marrow Transplant.1996;18:767-76.
12. Welniak LA, Blazar BR, Murphy WJ. Immunobiology of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Annu Rev Immunol. 2007 Apr;25:139–70.
13. Appelbaum FR. Hematopoietic-cell transplantation at 50. N Engl J Med. 2007;357:1472–5.
14. Prasad VK, Kurtzberg J. Emerging trends in transplantation of inherited metabolic diseases. Bone Marrow Transplant. 2008;41:99–108.
15. Atkins HL, Muraro PA, van Laar JM, Pavletic SZ. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Autoimmune Disease-Is It Now Ready for PrimeTime? Biol Blood Marrow Transplant. 2012;18:177–83.

16. Aplastic Anemia Treated with Daily Transfusions And Intravenous Marrow. Ann Intern Med. 1939;13:357.
17. Henig I, Zuckerman T. Hematopoietic Stem Cell Transplantation—50 Years of Evolution and Future Perspectives. Rambam Maimonides Med J. 2014;5:28.
18. Project E, Exposed D. Effect of transplantation of bone marrow into irradiated animals. Arch Surg. 1950;60:74-76.
19. Barnes DWH, Corp MJ, Loutit JF NF. Treatment of murine leukaemia with X rays and homologous bone marrow. Br Med J. 1956;2:626–7.
20. Reports C, Report C, Thomas E et al. 1957 Intravenousinfusion Thomas1957. N Engl J Med. 1957;12:491–6.
21. Thomas ED, Buckner CD, Banaji M, et al. One hundred patients with acute leukemia treated by chemotherapy, total body irradiation, and allogeneic marrow transplantation. Blood. 1977;49:511-533.
22. Thomas ED, Buckner CD, Clift RA, et al. Marrow Transplantation for Acute Nonlymphoblastic Leukemia in First Remission. N Engl J Med. 1979 Sep 13;301:597–9.
23. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1990.
24. Hansen JA, Clift RA, Thomas ED, Buckner CD, Storb R, Giblett ER. Transplantation of Marrow from an Unrelated Donor to a Patient with Acute Leukemia. N Engl J Med. 1980 Sep 4;303:565–7.
25. Donnall Thomas E, Sanders JE, Dean Buckner C et al. Marrow Transplantation for Thalassaemia. Lancet. 1982;320:227–9.
26. Johnson FL, Look AT, Gockerman J, Ruggiero MR, Dalla-Pozza L, Billings FT. Bone-Marrow Transplantation in a Patient with Sickle-Cell Anemia. N Engl J Med. 1984;311:780–3.
27. Styczyński J, Tridello G, Koster L et al. Death after hematopoietic stem cell transplantation: changes over calendar year time, infections and associated factors. Bone Marrow Transplant. 2020;55:126–36.
28. Circulation of CD34+ Hematopoietic Stem Cells in the Peripheral Blood of High-Dose Cyclophosphamide-Treated Patients: Enhancement by Intravenous Recombinant Human Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor - PubMed.
29. Sheridan WP, Fox RM, Begley CG et al. Effect of peripheral-blood progenitor cells mobilised by filgrastim (G-CSF) on platelet recovery after high-dose chemotherapy. Lancet. 1992; 339:640–4.
30. Peripheral Blood Stem Cell Transplants for Multiple Myeloma: Identification of Favorable Variables for Rapid Engraftment in 225 Patients - PubMed.
31. Bensinger WI, Longin K, Appelbaum F et al. Peripheral blood stem cells (PBSCs) collected after recombinant granulocyte colony stimulatlng factor (rhG-CSF): An analysis of factors correlating with the tempo of engraftment after transplantation. Br J Haematol. 1994;87:825–31.
32. Leung AY, Kwong YL. Haematopoietic Stem Cell Transplantation: Current Concepts and Novel Therapeutic Strategies. Br Med Bull.2010;93:85-103.
33. Sonis ST, Oster G, Fuchs H et al. Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem-cell transplantation. J Clin

Oncol. 2001 Apr 15;19(8):2201–5.
34. Wardley AM, Jayson GC, Swindell R et al. Prospective evaluation of oral mucositis in patients receiving myeloablative conditioning regimens and haemopoietic progenitor rescue. Br J Haematol. 2000;110:292–9.
35. Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2012 Mar;47:337–41.
36. Early complications of hematopoietic cell transplantation - UpToDate.
37. Inamoto Y, Petriček I, Burns L et al. Non-Graft-versus-Host Disease Ocular Complications after Hematopoietic Cell Transplantation: Expert Review from the Late Effects and Quality of Life Working Committee of the Center for International Blood and Marrow Transplant Research and the Transplant Complications Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Vol. 25, Biology of Blood and Marrow Transplantation. Elsevier Inc.; 2019:145–54.
38. Inamoto Y, Valdés-Sanz N, Ogawa Y et al. Ocular graft-versus-host disease after hematopoietic cell transplantation: Expert review from the Late Effects and Quality of Life Working Committee of the CIBMTR and Transplant Complications Working Party of the EBMT. Vol. 54, Bone Marrow Transplantation. Nature Publishing Group; 2019:662–73.
39. Outcomes and late complications after hematopoietic cell transplantation in adults - www.UpToDate.com
40. Benyunes MC, Sullivan KM, Joachim Deeg H et al. Cataracts after bone marrow transplantation: Long-term follow-up of adults treated with fractionated total body irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995;32:661–70.
41. Soubani AO, Uberti JP. Bronchiolitis obliterans following haematopoietic stem cell transplantation. Eur Respir J. 2007;29:1007–19.
42. Afessa B, Litzow MR, Tefferi A. Bronchiolitis obliterans and other late onset non-infectious pulmonary complications in hematopoietic stem cell transplantation. Vol. 28, Bone Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplant; 2001:425–34.
43. Clark JG, Crawford SW, Madtes DK, Sullivan KM. Obstructive lung disease after allogeneic marrow transplantation. Clinical presentation and course. Ann Intern Med. 1989;111:368–76.
44. Long-term care of the adult hematopoietic cell transplantation survivor - www.UpToDate.com
45. Kelly DL, Buchbinder D, Duarte RF et al. Neurocognitive Dysfunction in Hematopoietic Cell Transplant Recipients: Expert Review from the Late Effects and Quality of Life Working Committee of the Center for International Blood and Marrow Transplant Research and Complications and Quality of Life Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Biology of Blood and Marrow Transplantation. Elsevier Inc.; 2018;24:228–41.
46. Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ et al. Recommended Screening and Preventive Practices for Long-Term Survivors after Hematopoietic Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant; 2012;18:348–71.
47. Campbell S, Sun CL, Kurian S et al. Predictors of avascular necrosis of

bone in long-term survivors of hematopoietic cell transplantation. Cancer. 2009;115:4127–35.
48. Syrjala KL, Langer SL, Abrams JR, Storer BE, Martin PJ. Late effects of hematopoietic cell transplantation among 10-year adult survivors compared with case-matched controls. J Clin Oncol. 2005;23:6596–606.
49. Baker KS, Ness KK, Steinberger J et al. Diabetes, hypertension, and cardiovascular events in survivors of hematopoietic cell transplantation: A report from the bone marrow transplantation survivor study. Blood. 2007;109:1765–72.
50. Kauppila M, Koskinen P, Irjala K, Remes K, Viikari J. Long-term effects of allogeneic bone marrow transplantation (BMT) on pituitary, gonad, thyroid and adrenal function in adults. Bone Marrow Transplant. 1998;22:331–7.
51. Arai S, Lee LA, Vogelsang GB. A systematic approach to hepatic complications in hematopoietic stem cell transplantation. Journal of Hematotherapy and Stem Cell Research. J Hematother Stem Cell Res; 2002;11:215–29.
52. Gooley TA, Rajvanshi P, Schoch HG, McDonald GB. Serum bilirubin levels and mortality after myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation. Hepatology. 2005;41:345–52.
53. Coppell JA, Richardson PG, Soiffer R et al. Hepatic Veno-Occlusive Disease following Stem Cell Transplantation: Incidence, Clinical Course, and Outcome. Biol Blood Marrow Transplant; 2010;16:157–68.
54. Choi M, Sun CL, Kurian S et al. Incidence and predictors of delayed chronic kidney disease in long-term survivors of hematopoietic cell transplantation. Cancer. 2008;113:1580–7.
55. Kidney disease following hematopoietic cell transplantation - www.UpToDate.com
56. Baker KS, DeFor TE, Burns LJ, Ramsay NKC, Neglia JP, Robison LL. New malignancies after blood or marrow stem-cell transplantation in children and adults: Incidence and risk factors. J Clin Oncol. 2003;21:1352–8.
57. Gallagher G, Forrest DL. Second solid cancers after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Cancer. Cancer; 2007;109;84–92.
58. Malignancy after hematopoietic cell transplantation - www.UpToDate.com
59. Curtis RE, Rowlings PA, Deeg HJ et al. Solid cancers after bone marrow transplantation. N Engl J Med. 1997;336:897–904.
60. Jagasia M, Arora M, Flowers MED et al. Risk factors for acute GVHD and survival after hematopoietic cell transplantation. Blood. 2012;119:296–307.
61. Lee SE, Cho BS, Kim JH et al. Risk and prognostic factors for acute GVHD based on NIH consensus criteria. Bone Marrow Transplant. 2013;48:587–92.
62. Gale RP, Bortin MM, Van Bekkum DW et al. Risk factors for acute graft-versus-host disease. Br J Haematol. 1987;67:397–406.
63. Clinical manifestations, diagnosis, and grading of acute graft-versus-

host disease -www.UpToDate.com
64. Treatment of acute graft-versus-host disease - www.UpToDate.com
65. Grading of acute GVHD - www.UpToDate.com
66. Clinical manifestations, diagnosis, and grading of chronic graft-versus-host disease - www.UpToDate.com
67. Arora M, Klein JP, Weisdorf DJ et al. Chronic GVHD risk score: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research analysis. Blood. 2011;117:6714–20.
68. Calculator: Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) chronic Graft-Versus-Host-Disease (GVHD) risk score - www.UpToDate. com
69. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H et al. Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: A Global Perspective. Biol Blood Marrow Transplant. 2009;15:1143–238.
70. Bhat V. Cytomegalovirus infection in the bone marrow transplant patient. World J Transplant. 2015;5:287.
71. Meesing A, Razonable RR. New Developments in the Management of Cytomegalovirus Infection After Transplantation. Drugs. 2018;78:1085–103.
72. Zuhair M, Smit GSA, Wallis G et al. Estimation of the worldwide seroprevalence of cytomegalovirus: A systematic review and meta-analysis. Reviews in Medical Virology. John Wiley and Sons Ltd; 2019;29.
73. Stern L, Withers B, Avdic S et al. Human cytomegalovirus latency and reactivation in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. Front Microbiol. 2019;10:1–13.
74. Ljungman P. The role of cytomegalovirus serostatus on outcome of hematopoietic stem cell transplantation. Curr Opin Hematol. 2014;21:466–9.
75. Einsele H, Ljungman P, Boeckh M. How I treat CMV reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Blood. 2020;135:1619–29.
76. Einsele H, Mielke S, Grigoleit GU. Diagnosis and treatment of cytomegalovirus 2013. Curr Opin Hematol. 2014;21:470–5.
77. Sanghavi SK, Abu-Elmagd K, Keightley MC et al. Relationship of cytomegalovirus load assessed by real-time PCR to pp65 antigenemia in organ transplant recipients. J Clin Virol. 2008;42:335–42.
78. Razonable RR. Antiviral drugs for viruses other than human immunodeficiency virus. In: Mayo Clinic Proceedings. Elsevier Ltd; 2011:1009–26.
79. http://www.ecil-leukaemia.com/telechargements/ECIL 7 - CMV Guidelines.pdf
80. Robin C, Hémery F, Dindorf C et al. Economic burden of preemptive treatment of CMV infection after allogeneic stem cell transplantation: A retrospective study of 208 consecutive patients. BMC Infect Dis. 2017;17:1–8.
81. Marty FM, Winston DJ, Chemaly RF et al. Brincidofovir for Prevention of

Cytomegalovirus (CMV) after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation (HCT) in CMV-Seropositive Patients.2016.
82. Cámara R de la. CMV in hematopoietic stem cell transplantation. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2016;8:1–15.
83. Baloglu EM, Akyol LU, Anab H et al. Kemik iliği nakli yapılan hastalarda sitomegalovirus (cmv) enfeksiyonu,Reaktivasyonu ve tedavi protokolleri ile ilişkisi.(Uzmanlık Tezi). Gaziantep: Gaziantep Üniversitesi; 2017.
84. Acar K, Akı ŞZ, Özkurt ZN, Bozdayı G, Rota S, Sucak GT. Factors Associated with Cytomegalovirus Reactivation Following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Human Leukocyte Antigens Might Be Among the Risk Factors. Turk J. Haematol. 2014;31:276-85.
85. Ito S, Pophali P, Co W et al. CMV reactivation is associated with a lower incidence of relapse after allo-SCT for CML. Bone Marrow Transplant. 2013;48:1313–6.
86. Boeckh M, Nichols WG. The impact of cytomegalovirus serostatus of donor and recipient before hematopoietic stem cell transplantation in the era of antiviral prophylaxis and preemptive therapy. Blood. 2004;103:2003–8.
87. Chan ST, Logan AC. The clinical impact of cytomegalovirus infection following allogeneic hematopoietic cell transplantation: Why the quest for meaningful prophylaxis still matters. Blood Reviews. Churchill Livingstone; 2017;31:173–83.
88. Suárez-Lledó M, Martínez-Cibrián N, Gutiérrez-García G et al. Deleterious Effect of Steroids on Cytomegalovirus Infection Rate after Allogeneic Stem Cell Transplantation Depends on Pretransplant Cytomegalovirus Serostatus of Donors and Recipients. Biol Blood Marrow Transplant. 2018;24:2088–93.
89. George B, Pati N, Gilroy N 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.
90. Machado CM, Menezes RX, Macedo MCA et al. Extended antigenemia surveillance and late cytomegalovirus infection after allogeneic BMT. Bone Marrow Transplant. 2001;28:1053–9.
91. Kim DH, Kim JG, Lee NY et al. Risk factors for late cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplantation using HLA-matched sibling donor: Donor lymphocyte infusion and previous history of early CMV infection. Bone Marrow Transplant. 2004;34:21–7.
92. Mikulska M, Del Bono V, Bruzzi P et al. Mortality after bloodstream infections in allogeneic haematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipients. Infection. 2012;40:271–8.
93. Venton G, Crocchiolo R, Fürst S et al. Risk factors of Ganciclovir-related neutropenia after allogeneic stem cell transplantation: A retrospective monocentre study on 547 patients. Clin Microbiol Infect. 2014;20:160–6.
94. Einsele H, Hebart H, Kauffmann-Schneider C et al. Risk factors for treatment failures in patients receiving PCR-based preemptive therapy for CMV infection. Bone Marrow Transplant. 2000;25:757–63.

95. Elmaagacli AH, Koldehoff M. Cytomegalovirus replication reduces the relapse incidence in patients with acute myeloid leukemia. Blood. American Society of Hematology; 2016;128:456–9.
96. Teira P, Battiwalla M, Ramanathan M et al. Early cytomegalovirus reactivation remains associated with increased transplant-related mortality in the current era: A CIBMTR analysis. Blood. 2016;127:2427–38.
97. Peric Z, Wilson J, Durakovic N et al. Early human cytomegalovirus reactivation is associated with lower incidence of relapse of myeloproliferative disorders after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2018;53:1450–6.
98. Kim DH, Won D Il, Lee NY et al. Survival Benefit of Asymptomatic Cytomegalovirus Reactivation after HLA-Identical Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Transplantation. Transplantation. 2006;81:101–8.

TEŞEKKÜR

Tez hazırlama sürecimde bana yol gösteren ve azmini ve çalışkanlığını her zaman kendime örnek aldığım tez danışmanım Doç. Dr. Vildan ÖZKOCAMAN'a,

Uzmanlık eğitimim süresince olduğu tez hazırlık ve yazım süresince de bilgi, beceri ve maceracı ruhuyla bana destek olan Uzm. Dr. Ahmet Bilgehan ŞAHİN'e,

Aynı yola baş koyup, tüm tez sürecimi eş zamanlı yürüttüğüm, birbirimizin eksiklerini tamamladığımız sevgili dostum Dr. İsmail ANAÇ'a,

Yoğun ve zorlu geçen asistanlık sürecinde birlikte güldüğüm, gülerken de düşündüğüm sevgili arkadaşlarım Uzm. Dr. Hikmet ÖZTOP, Uzm. Dr. Fazıl Çağrı HUNUTLU, Dr. Ender Eren ÖZÇELİK, Dr. Reşat TAŞÇI, Dr. Özgür YILMAZ ve Dr. Görkem YARBAŞ'a,

İlkokul hayatımdan bu yana beni eğiten, geliştiren ve değiştiren tüm kıymetli öğretmenlerim ve İç Hastalıkları Anabilim Dalındaki hocalarıma,

Kalplerindeki sonsuz sevgiyle beni büyüten ve her zaman bana güç veren sevgili annem ve babama,

Hayata hazırlanmama vesile olan, zorluklarla mücadeleyi bana öğreten biricik ablam Neşe ERDEM'e,

Bir gün bile hayır demeyen, her an elim kolum olan sevgili destekçim Mehmet YILMAZ'a

Yıllar önce hayatıma girdiği ilk günden beri beni her zaman daha iyi, daha başarılı, daha mutlu kılan, dokunduğu her şeyi güzelleştiren ve tez yazım süresince büyük fedakarlıklar yapan sevgili eşim Mukaddes ERDEM'e,

Hayatıma enerji katan biricik oğlum Umut Kerem ERDEM'e teşekkür ederim.

Dr. Muhammet ERDEM

Bursa 2020

ÖZGEÇMİŞ

1 Ekim 1990 tarihinde Bursa'nın Mustafakemalpaşa ilçesinde doğdum. İlköğretim hayatımı sırasıyla İstanbul Yenibosna Doğu Sanayi İlköğretim Okulu, Bursa Ziya Gökalp İlköğretim Okulu, Bursa Samanlı İlkokulu, Bursa İnönü İlköğretim Okulu, Tekirdağ Çorlu Fevzi Çakmak İlkokulu ve Tekirdağ Çorlu Reşadiye İlköğretim Okulunda tamamladım. 2004-2008 yılları arasında Edirne Süleyman Demirel Fen Lisesinde okudum. 2008-2014 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesinde tıp eğitimimi aldım. Mezuniyet sonrası Bursa Mustafakemalpaşa Devlet Hastanesinde 20 ay mecburi hizmet görevimi yerine getirdim. 12 Mayıs 2016 tarihinde Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında uzmanlık eğitimime başladım ve halen bu bölümde araştırma görevlisi olarak uzmanlık eğitimime devam etmekteyim. Evli ve 1 erkek çocuk babasıyım.