

Kemik İliği Transplantasyonu ve Enfeksiyon

Dr. Sevgi Kalayoglu-Beşişik

İ.Ü.İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Hematoloji BD, İstanbul

Hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHT) çok yüksek dozda (**mi-yeloablatif**) ya da daha düşük dozlarda kemoterapi (KT) bazen birlikte radyoterapi (RT) verilmesini (**hazırlama rejimi; HJ**) takiben hematopoetik kök hücre kaynağının infüze edilmesini kapsayan bir tedavi şeklidir. Bazı habis hastalıklar, kan hastalıkları, bağışıklık yetersizliği, doğumsal enzim eksikliği ya da otoimmün hastalıkları olan hastalar HKHT için aday hastalardır.

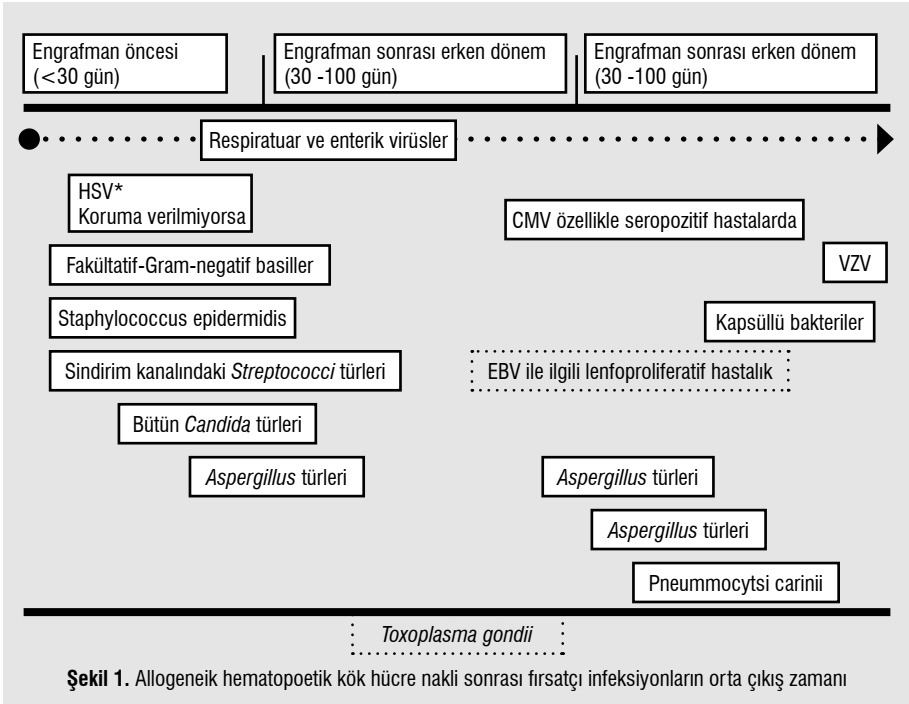
Hematopoetik kök hücre kaynağı hastanın ya kendi kök hücre kaynağı (**otolog HKHT**) olmakta ya da başkasından (**allogeneik HKHT**) nadiren ikiz kardeşinden (**singeneik HKHT**) elde edilmektedir. Sıradan kök hücre kaynakları bu gün için kemik iliği, çevre kanı ve kordon kanıdır. Hematopoetik kök hücre transplantasyonunun uygulamaya başlaması önceleri altta yatan hastalığın tedavisine yönelik verilen yüksek doz KT ve/veya RT'in ardından hematopoezin yeniden oluşmasını sağlamak amacıyla olmuştur. KT'e maruz kalmamış olması ve hastalık bulaşının olmaması nedeni ile yeğlenen allogeneik HKHT'un (HLA doku grubu uygun kök hücre kaynağı ile) KT'in yanısıra biyolojik tedavi özelliği ("**graft versus leukemia**"; **GVL**) de olduğu gözlenmiştir. Bu etki allogeneik transplantasyon sonrası verici bağışıklık hücrelerinin (T lenfositleri ve doğal öldürücü hücreler) alıcısı yabancı tanınması (**allogeneik tanıma**) ve tepkimesi ile ortaya çıkan **graft versus host hastalığı (GVHH)** gelişmiş hastalarda habis hastalık nüksünün daha az olması ile dikkati çekmiştir. Graft versus host hastalığının ortaya çıkardığı morbidite ve mortalite ile transplant seyri başarısının olumsuz etkilenmesini azaltmaya yönelik kök hücre kaynağının T hücrelerinden arındırılması ile nüks oranında artış gözlenmesi ise GVHH gelişimi ve GVL etkisi arasında ilişki olduğunu göstermiştir.

Hematopoetik kök hücre transplantasyonu enfeksiyon riski yüksek bir tedavi şeklidir. Transplantasyon öncesi verilen HJ'in yol açtığı kullanılan sitostatikler ve transplant sırası altta yatan hastalık durumu ile ilişkili değişmek üzere yaklaşık 7-10 günlük pansitopenik bir dönem ayrıca allogeneik HKHT hastalarında GVHH gelişimini önlemeye yönelik yapılan tedavi yaklaşımları (immunsupressif tedavi) ile **edinsel bağışıklık yetersizliğine** yol açar. Allogeneik HKHT alıcılarında immün supressif tedavinin amacı allogeneik tanıma ile gelişecek **alloimmün yanıtı (GVHH ya da grafitin reddi)** önlemektir, bu yaklaşıma rağmen alloimmün yanıt gelişme riski vardır. Allogeneik HKHT hastalarında başlıca alloimmün yanıt GVHH'dir. Graft

versus host hastalığı gelişmesini önlemeye yönelik en sık kullanılan tedavi yaklaşımı siklosporin ve metotreksat'dır. Ancak önleyici tedavi verilmesine rağmen çeşitli risk faktörleri ile ilişkili olarak GVHH akut (<80. – 100. gün) ya da kronik (>100. gün) olarak gelişebilmekte ve tedavisi yine immunsupressif tedavi verilmesini kapsamaktadır. Graft reddi allojenik HKHT'da nadirdir; **primer graft yetmezliği** verilen kök hücre kaynağının hematopoezi hiç oluşturmaması, **sekonder graft yetmezliği** kök hücre kaynağının üretime başladıktan sonra infeksiyon, ilaçlar, GVHH gibi çeşitli nedenlerle ilişkin yeterli üretimde bulunamaması durumudur. Solid organ transplantasyonunun aksine allogeneik HKHT'da alloimmun yanıtı önlemek amacıyla verilen tedavi kısa süreli hedeflidir. Zaman içerisinde alıcı timusunda eğitim gören verici T lenfositlerinin alıcı hücrelerini tolere etmesi fizyolojik gelişimi ile ilgili yaklaşık altı ay içerisinde GVHH önlemeye yönelik verilen tedavi eğer süre gelen GVHH yoksa kesilir.

Fırsatçı infeksiyonların gelişmesi otolog ve allogeneik HKHT alıcılarında transplantasyon sonrası zaman ile ilişkilidir (Şekil 1).

İmmun sistemin yeniden yapılanması çok iyi çalışılmış bir konu değildir. Doğal öldürücü hücrelerin ortaya çıkışını CD8+ ve daha sonra CD4+ T lenfositlerin çıkışı



Şekil 1. Allogeneik hematopoetik kök hücre nakli sonrası fırsatçı infeksiyonların orta çıkış zamanı

izler. B lenfosit sayısı transplantasyonun 1.-2. ayından itibaren sağlıklı bir insanda olduğu miktara ulaşır. Gerçi bu lenfositler immunofenotipik olarak incelendiğinde CD5+ B lenfosit miktarında artış ile birlikte oluş dikkati çeker. Verici kaynaklı öncü T lenfositlerinin alıcının kemik iliğinde yerleşmesi, alıcı timusuna göçü, etkili timopoezin başlaması ve tespit edilebilecek düzeyde dolaşan T lenfosit oluşturmalarının transplantasyondan sonra 12 haftayı bulduğunu düşünülmektedir. Fetal lenfoid ontogeneze olduğu gibi önce işlev görmeyen ve mitojenik uyarılara yanıtız kalan T lenfositleri saptanmakta, sonra özgül antijen ile uyarılabilen ancak interlökin-2 (IL-2) salgılayamayan T lenfositleri takiben IL-2 ve diğer sitokinleri salgılayabilen T hücre kitlesi gelişir. Transplant sonrası hemen çevre kanında normalde bir erişkinin timusunda ya da fetusun çevre kanında görülen T lenfositlerine rastlanılır.

1-Engrafman gelişmeden önceki transplant sonrası dönem (<30 gün): Hazırlama rejiminde sitostatik seçimi altta yatan habis hastalığa yöneliktir. Her halikarda sitostatik tedavi normal hematopoeze (nötrofil, monosit ve makrofajlar) ayrıca mukozadaki öncül hücrelere de hasar vermektedir. Mukoza bütünlüğü bozulması normalde bakteri ve mantar taşıyan sindirim kanalının ve diğer bakteri taşıyan dokuların (deri) mikroorganizma kaynağı haline dönüşmesine yol açar. **Sonuç olarak transplant sonrası birinci ayda başlıca bağışıklık kusuru deri ve mukozaların hasar görmesi ve fagositozun bozulmasıdır.** Transplant hastalarının hemen hepsinde santral venöz kateter bulunması deriye kolonize olmuş organizmalar (koagülaz-negatif Staphylococci, *Staphylococcus aureus*, *Candida* türleri ve *Enterococci*) için giriş kapısı oluşturur. Yine alıcının tüm yaşamı boyunca enfeksiyöz ajanlara, çevresel antijenlere maruz kalarak ve aşılama ile edindiği bağışıklık hafıza T ve B lenfositlerinin de hasar görmesi ile kaybolur.

Engrafman mutlak nötrofil sayısının üç ardısıra gün $>500/\text{mm}^3$ ve trombosit sayısının transfüzyon yapılmadan $\geq 20\ 000/\text{mm}^3$ olması olarak tanımlanır. Transplant sonrası genellikle iki hafta içerisinde bazen daha geç olarak yeterli sayıda nötrofil, monosit ve trombosit oluşur. Ototog HKHT'da nötroopenik dönem çevre kanı kaynaklı kök hücre kaynağı kullanılması durumunda kemik iliği kaynaklı kök hücre kullanılmasına göre daha kısa sürelidir. Genel seyir nötroopeninin kısa sürmesi ve ateşin sıklıkla nötroopeninin düzelmesi ile düşmesidir. Ancak otolog transplantasyon öncesi hastanın altta yatan hastalığı, bu nedenle gördüğü tedavi tipi/tipleri ve HJ'de kullanılan KT/veya RT'in yol açtığı enfeksiyon etkenlerinin giriş kapısı olan mukoza bütünlüğü bozulmasının derecesi enfeksiyona eğilimi etkileyen diğer faktörler olarak kalacaktır. Ototog HKHT sonrası T hücre işlev bozukluğu in vitro neredeyse allogeneik HKHT'da ki kadar ağır olmakla birlikte otolog transplant alıcılarında enfeksiyöz komplikasyonlar daha hafif seyirlidir. Ototog ya da allojenik HKHT alıcılarında nötroopenik dönemde enfeksiyöz komplikasyon sıklığı benzerdir.

Transplantasyon sonrası hematopoetik toparlanma hızı (verilen kök hücrelerin alıcıda yerleşip işlev görmeye başlaması; **engrafman**) başlıca

1.) HJ tipi 2.) HJ'de verilen sitositatik dozu, 3.) verilen kök hücre kaynağı tipi (çevre kanı, kemik iliği, kordon kanı), 4.) toplam kök hücre (CD34+ hücre) miktarı, 5.) verici ile HLA uyumu (HLA uyumsuz kardeş ya da, akraba dışı verici) durumu ile ilişkilidir. Nötropenik dönem uzadıkça fungal infeksiyon riski belirginleşir. Engrafmanın gerçekleşmesi ile birlikte fagositik işlev etkili olarak yapılabileceğinden bakteriyel ve fungal infeksiyon riski azalır. Ancak bu işlev kortikosteroid kullanımı ile olumsuz etkilenir.

2-Engrafman sonrası erken dönem (30 - 100 gün): Hastalarda ntöropeni süresi uzamış olabilir, ancak fırsatçı infeksiyon açısından en önemli risk faktörü immunsupresyondur. Bu dönemin en önemli patojenleri sitomegalovirüs (CMV), *Pneumocystis carinii* ve *Aspergillus* türleridir.

Sitomegalovirüs (CMV) HKHT sonrası başlıca morbidite ve mortalite nedenidir. Son yıllarda CMV hastalığını önlemeye yönelik yaklaşımlar CMV hastalığı ile ilişkili ölüm oranını azaltmıştır. Ancak bu sefer bazı grup yüksek riskli hastada problem geç dönem CMV hastalığı olarak dikkati çekmektedir. CMV'ye yönelik verilen profilaksi ya da preemtif tedaviye rağmen alıcı ve vericinin CMV IgG pozitif ya da negatif olması transplantasyon sonrası seyri etkileyen başlıca önemli faktördür. Özellikle T lenfositleri uzaklaştırılmış kök hücre kaynağından transplantasyon yapılan alıcılar olmak üzere CMV seropozitif alıcılarda seronegatif vericiden yapılan nakil seronegatif alıcılara göre daha kötü seyretmektedir. Gansiklovir direnci nadir bir durumdur. Ancak ağır immunosupresyon olan hastalarda örneğin haploidentik transplantasyon yapılan hastalarda ilaç direnci riski %8 kadar yüksek olabilmektedir. Seronegatif alıcılarda kan transfüzyonu ile primer CMV infeksiyonu sıklığı seronegatif kan ürünü kullanımı ya da lökositli azaltılmış kan ürünü kullanımı ile azaltılabilmektedir. Nitekim %1-2 kadar risk yine de söz konusudur. İnfeksiyon açısından takip etme ve preemtif tedavi transfüzyon ile ilişkili CMV infeksiyonunun olumsuz seyrini önleyebilmektedir. CMV'in önemli bir başka etkisi immunomodülatuar etkisidir. Son zamanlarda gündemde olan yaklaşımlar geç dönem CMV infeksiyonunu ve hastalığını önlemeye yönelik valgansiklovir kullanılması, CMV'ye özgül T hücreleri ve verici ve alıcı aşılama yaklaşımlarıdır.

Pneumocystis carinii pnömonisi (PCP) profilaksi verilmeyen HKHT alıcılarında %13 sıklığında görülmektedir. Profilaksi ve tedavisinde trimetoprim ve sulfametoksazol (TMP-SMZ) önerilmekle birlikte çeşitli nedenlerle ilacın verilememesi (miyelosupresyon, nefroroksisite) ve ilaç direnci kullanımı sınırlayan nedenlerdir. TMP-SMZ kullanılmayan hastalarda önerilen dapson ya da pentamidinin de istenmeyen etkileri vardır. Atovaquone süspansiyonu TMP-SMZ yerine geçebilecek bir tedavi gibi durmaktadır. TMP-SMZ kullanılmayan AIDS'li hastalarda PCP tedavisi

ve önlemeye yönelik kullanım izni verilmiş olan ilacın otolog transplant alıcılarında iyi tolere edildiği gösterilmiştir. Çalışmalar allogeneik transplant alıcılarında sürdürülmektedir.

3-Geç dönem (>100.gün): Bu dönemde infeksiyon riski otolog transplant alıcılarında allogeneik transplant alıcılarına göre daha düşüktür. Özellikle kronik GVHH gelişmiş hastalarda hücrel ve humoral bağışıklık kusuru ve retikuloendotelial sistem kusuru belirgindir. HLA doku grubu uygun ancak akraba dışı vericiden transplant alıcıları, ya da akraba ama HLA uyumsuz vericiden transplant alıcıları fırsatçı infeksiyonlar için yine yüksek risk grubunda olan hastalardır. Bu infeksiyonlar CMV, varicella-zoster virüs (VZV), EBV'ye bağlı transplant sonrası lenfoproliferatif hastalık, toplumda edinilmiş solunum yolu virüsleri ve kapsüllü bakterilerdir (*H.influenza* ve *S.Pneumonia*).

Her üç dönemde de olası infeksiyon riski taşıyan ajanlar solunum yolu virüsleri ve enterik virüslerdir. Ayrıca santral venöz kateter varlığı her dönem için ek risk faktörüdür.

Bakteriyel infeksiyonlara karşı önlemler

Erken dönemde

Fluorokinolon kullanımı: Erken dönemde HKHT alıcılarında fluorokinolonların profilaksi amaçlı kullanılması bakteriyemi oranını azaltmakla birlikte infeksiyona bağlı ölüm oranı değişmemektedir. Fluorokinolonların profilaktik olarak kullanımına karar verilmesi durumunda giderek belirginleşen fluorokinolon direnci göz önüne alınmalıdır.

İmmunoglobulin kullanımı: Ağır hipogamaglobulinemisi olan allogeneik HKHT özellikle akraba dışı vericilerden yapılan transplant alıcılarında IgG düzeyini > 400-500 mg/dl tutacak sıklıkta intravenöz gamaglobulin verilmesi önerilmektedir. Bu amaçla hafta bir ya da iki haftada bir ivIg verilmesi gerekecektir. +90 günden sonra genellikle kullanımı önerilmemektedir.

Geç dönemde

Bu dönemde özellikle aktif kronik GVHH olan hastalarda kapsüllü bakterilerle infeksiyona eğilim vardır. Antibiyotik profilaksisi lokal antibiyotik direnci dikkate alınarak yapılmalıdır.

Viral infeksiyonlara karşı önlemler

Sitomegalovirüs (CMV): Özellikle polimorf nüveli lökositler içerisinde latent halde kalan CMV hücrel bağışıklık kusuru olan hastalarda reaktif olabilir. CMV'ye karşı IgG'si pozitif (seropozitif) olan HKHT alıcıları reaktivasyon açısından özellikle risk altındadır. Risk erişkin ya da çocuk hastalarda farklı değildir.

Seronegatif alıcılarda transfüzyonla CMV bulaşını önlemek amacıyla lökosit azaltılmış ($<1 \times 10^6$ /ünite) ve seronegatif kan ürünü kullanılmalıdır. Ayrıca bu hasta grubunda biyolojik malzemelerle hastaya bulaşı önlemek için sağlık elemanlarının eldiven kullanması gerekir.

Seropozitif alıcılarda CMV hastalığı gelişmesini önlemeye yönelik yaklaşım engrafman ile birlikte başlamalıdır. Bu yaklaşım ya profilaksi ya da preemtif tedavi verilmesidir.

CMV hastalığını önlemeye yönelik profilaksi yaklaşımı: Erken dönemde uygulanan bir yaklaşımdır. Uygulama. Gansiklovir verilmesi ile olmaktadır. CMV'ye özgül T (CD4+ ve CD8+) lenfositlerinin verilmesi ile etili önlem alındığı gösterilmiştir.

CMV hastalığını önlemeye yönelik preemtif tedavi yaklaşımı: Erken dönemde ≥ 1 /hafta sıklığında 100 gün boyunca takip yapılır. CMV pp65 antijenemisi saptanan ya da ardısıra ≥ 2 kez CMV- DNA PCR pozitifliği saptanan hastalara gansiklovir damar yoluyla verilmeye başlanır. En önemli istenmeyen etkisi miyelosupresyondur. Nötropeni genellikle kısa sürelidir. Mutlak nötrofil sayısı $<1000/\text{mm}^3$ olan hastalarda ilaç ≥ 2 gün kesilir ya da G-CSF verilir. Gansiklovir kısa süre (örneğin 3 hafta ya da PCR negatif ya da antijenemi negatifleşene kadar) verilir. Gansiklovir verilmesine rağmen 4 hafta kalıcı pozitif viremi varlığında ya da ilacın verilmesi sırasında 3 hafta boyunca viremide giderek artış olması **gansiklovir direncini** akla getirmelidir. Ancak tedavi sırasında CMV viremi yeniden ortaya çıkarsa yeniden gansiklovir indüksiyonu ya da ilacın kesilmesi ve foscarnet başlanması uygun olacaktır.

Geç dönemde **yüksek risk grubundaki hastalarda** iki haftada bir tarama yapılır.

Bunlar

1. kronik GVHH'sı olan hastalar
2. steroid tedavisi altında olan hastalar
3. CD4+ hücre sayısı düşük olan hastalar
4. HLA doku grubu uyumlu akraba dışı vericiden transplant yapılmış hastalar
5. T hücreleri uzaklaştırılmış kök hücre kaynağı kullanılmış hastalar
6. Yüksek ilgili CMV antikoru gelişmesinde gecikme olan hastalardır.

CMV seropozitif otolog HKHT alıcılarında ise CMV hastalığına yönelik preemtif tedavi açısından tarama ancak bazı riski yüksek hastalarda önerilir. Bunlar hematolojik habis hastalığı olan (örneğin lösemi ya da lenfoma) ağır hazırlama rejimi verilmiş ya da kök hücre kaynağının işlemde geçirilerek kullanılmış ya da daha önceden fludarabin ya da 2- kloro-deoksiadenozin kullanılmış hastalardır. Bu grup hasta engrafmanı takiben 60 gün CMV reaktivasyonu açısından izlenmelidir. Preemtif tedavi CD34 + hücreleri saflaştırılmış olarak infüze edilmiş alıcılarda CMV antijenemi saptanır saptanmaz verilmelidir.

Herpes simpleks (HSV) profilaksisi: HSV-seropozitif allogeneik HKHT alıcılarda erken dönemde asiklovir kullanımı ile etkili HSV profilaksisi sağlanabilmektedir. Hazırlama rejimi verilmesi ile profilaksiye başlanılır, engrafman gerçekleşene kadar ya da mukozitis düzeline kadar verilmesi sürdürülür (yaklaşık 30 gün). Erken dönemde asiklovir kullanılmış HKHT alıcılarında varisella-zoster infeksiyon sıklığı daha az gözlenmiştir.

HHV-6 ve HHV-7'nin ikisi de transplant hastalarında klinik belirtilere neden olur, ancak gerek standartlaştırılmış taniya yönelik testlerin yokluğu gerekse hastalık tanımlarındaki değişkenlikler bunların klinik öneminin anlaşılmasının önünde bir engel oluşturmaktadır. Bulgular bu β -herpesvirüslerin greft reddinde rol oynama ve fırsatçı infeksiyon riskini artırma türünden dolayı etkileri olabileceğini düşündürmektedir. Yine bu virüsler CMV ile etkileşerek CMV sendromunun ortaya çıkmasına katkıda bulunur.

Solunum yolu virüsleri: Bu gruba respiratory syncytial virus (RSV), influenza virusları, parainfluenza virusları, adenovirüsler ve rinovirüsler dahildir. Söz konusu patojenler soğuk algınlığı, üst solunum yolu infeksiyonu, farenjit, larenjit, trakeobronşit, grip, broşiyolit ve pnömoniye yol açmaktadırlar. Klinik bulgular hangi solunum yolu virusunun sorumlu olduğu bilgisine yönlendirmemektedir. İnfeksiyon genellikle hasta kişilerden ya da kontamine yüzey ya da nesnelere aracılığı ile olmaktadır.

Sağlıklı bir kişiye göre infeksiyonun seyri üç açıdan farklıdır **1.)** İnfeksiyon uzun sürer. **2.)** Nozokomiyal bulaş sıklığıdır. **3.)** pnömoni riski yüksektir (>%60) ve özellikle yaşlı hastalarda olmak üzere ölümcül seyir (RSV infeksiyonunda %45) olabilir. Transplantasyonun zamanı, engraftman olması, GVHH varlığı, hasta yaşı, nüks halinde hastalık durumu ve mevsim infeksiyon sıklığını etkiler. Adenovirüsler yılın her zamanı olur iken rinovirüsler bahar aylarında parainfluenza virüsleri yazın daha sıklığıdır. RSV ve influenza özellikle kış virüsleridir. RSV çıkışı influenzaya öncelik eder. Erken tanı hastalığa en iyi yaklaşım şansı tanımakla birlikte söz konusu hastanın bulaştırıcı özelliğini ortadan kaldırılmasını sağlayabilir. RSV daha sık olması ve yol açtığı pnömoninin ölümcül seyir gösterme riski taşıması nedeniyle en önemli solunum yolu virusudur. Bu nedenle hastaneye yatansolunum yolu infeksiyonu belirti ve bulguları olan her hastada solunum yolu sekresyonlarında RSV bakılmalıdır. Pozitif sonuçlanan araştırmalarda hasta erkenden tedavi edilmelidir. Preemptif tedavi şeklinde aerosol halindeki ribavirin, RSV antikorları, RSV monoklonal antikorları, RSV immunoglobulin ve birlikte ribavirin ile tedavinin yerini belirleyen çalışmalar sınırlıdır. Nakil sonrası her yıl mevsimsel aşılama önem taşır.

Adenovirüsler (ADV) HKHT alıcılarında morbidite ve mortaliteyi etkileyen önemli patojenlerdendir. Özellikle seyri T lenfositlerinden arındırılmış kök hücre kaynağı kullanılmış ADV infeksiyonu gelişmiş hastalarda transplantasyon seyri

olumsuz etkilenmektedir. En sık infeksiyon odağı gaita ve sindirim kanalıdır. HKHT sonrası başlıca ishal nedeni GVHH ve viral infeksiyonlardır. İshal gelişmiş transplant hastalarında başlıca izole edilen patojen ADV'dir. Bu nedenle biyopsi örneklerinde PCR'a dayalı testler yapılması ileriye dönük daha doğru sıklık bilgisi verecektir. GVHH ile ayırıcı tanı zordur. GVHH tanısına yönelik biyopsi alınması ve dikkatlice gözden geçirilmesi invaziv ADV infeksiyonunu ortaya koyabilir. Genç yaş, grade II-IV GVHH, transplant günü ve ikinci allogeneik HKHT yapılan hastalarda ADV infeksiyonu riski yüksektir. Ayrıca CMV seronegatif ya da CMV seropozitif ama gansiklovir profilaksisi yapılmayan ya da CMV reaktivasyonu olmaması nedeniyle gansiklovir ile preemptif tedavi verilmemiş hastalarda da ADV infeksiyonu riski yüksektir. CMV hastalığını önlemeye yönelik verilen preemptif tedavinin koruyucu etkisi olabileceği düşünülmektedir. Bu orta derecede koruyucu etki ileride bir Cidovir gibi daha etkin antiviral ajanın etkinliğini ortaya koymaya yardımcı olabilir.

Akut ve kronik viral hepatit

Hepatitis B ya da hepatitis C'nin vericiden bulaş riskini belirlemek açısından en iyi yaklaşım HBV DNA ya da HCV RNA bakılmasıdır. Anti HBcIgG pozitif vericiler nadiren viremik olurlar, bu grup vericiler HBV DNA'ları negatif ise kök hücre bağışı yapabilirler. HBV yüzey antijeni pozitif vericiden transplantasyon sonrası HBV bulaş riski beklenildiği kadar yüksek oranda değildir (%30). Alıcıya pasif immunizasyon amacıyla immunglobulin verilmesi ya da aktif immunizasyon çok faydalı olacak gibi durmamaktadır. Alıcıya HBV bulaşması durumunda ağır hepatit riski %5-15 kadardır. Buna karşılık HCV-RNA pozitif vericiden alıcıya HCV bulaşması mutlaka olacaktır. Kök hücre kaynağının ilk günlerinden itibaren viremi yüksek titreye ulaşır. Ancak haftalarca klinik bulgu olmaz. Çünkü HCV doğrudan hepatosit hasarına yol açmamaktadır. Hepatite yol açabilmesi için hücresel bağışıklık sisteminin tam çalışmasına gerek vardır. Bağışıklık sisteminin yeniden yapılanması ile birlikte transaminaz düzeylerinde artış ortaya çıkar. Ancak HCV infeksiyonu HKHT alıcısında çok ciddi morbidite ve mortaliteye yol açmamaktadır. Yine de bulaş riskini azaltmaya yönelik vericiye interferon alfa tedavisi verilebilir. Tabii ki bu durum transplantın ertelenmesine yol açacaktır.

Epstein-Barr virüs (EBV) infeksiyonu: Orofarengeal yolla edinilen primer infeksiyon epitel hücrelerini takiben B lenfositlerini infekte eder. In vitro B lenfositlerinin ölümsüz olmasına yol açan bu infeksiyon tipi in vivo virüsa özgül ve özgül olmayan T lenfositlerinin çoğalmasını uyarır. Bu durum "mononukleozis"e yol açar ve ölümsüzleşen B lenfosit sayısında azalmaya sağlar. Sözkonusu B lenfositlerinin çok az bir kısmı immun yanıtından kaçabilir. Latent infeksiyon halindeki B lenfositleri sağlıklı kişilerin kanında tespit edilemez ve sadece bademciklerde bulunur. Uzun ömürlü olan bu hücrelerin hafıza B hücreleri olduğu düşünülmektedir.

EBV ile infekte B lenfositleri ile hücresele immun yanıt arasındaki denge nin bozulması virüs reaktivasyonunun artışına ve latent infekte B lenfositlerinin çevre kanında artışına yol açar. Bağışıklığı baskılanmış hastalarda EBV'den kaynaklanan B hücre çoğalması lenfoproliferatif hastalığa yol açabilir. HKHT alıcılarında transpl ant sonrası lenfoproliferatif hastalık (TSLPH) genellikle verici lenfositlerinden kaynaklanır. Virüs bulaşı için başlıca kaynak genellikle kök hücre kaynağındaki B lenfositleridir. Ancak kan transfüzyonu ile bulaş da bildirilmiştir. Ortaya çıkış en sık 6-12. ayda olmaktadır. TSLPH'ların çoğunda tümör hücrelerinde EBV tespit edilmekle birlikte geç dönemde ortaya çıkan hastalıkta EBV tespit edilemez. Tedavide immunsupresyonun azaltılması ilk basamakta yer alır. Antiviral tedavi sadece litik replikasyonu önleyeceğinden latent infeksiyona yönelik etkinlik sağlanamaz. Ancak serokonversiyon durumunda preemptif tedavi ile hastalığın sıklığında azalma olduğu bildirilmiştir. Saldırgan biyolojik tipteki hastalıkta kemoterapi verilir. Sorun immunsupresyonun kesilmesi ile kontrol altına alınamayan hastalık varlığında ya da immunsupresyonun kesilmesinin kontrendike olduğu durumlarda tedavi seçenekleri sınırlı olmasıdır. Bu aşamada immunoterapi gündeme gelmektedir. İnterferon-alfa EBV replikasyonunu inhibe edebilir ve sitotoksik T lenfosit aktivasyonunu artırabilir. Virüsle infekte B lenfositlerinin çoğalması ve olgunlaşmasında önemli rol oynayan interlökin-6 (IL-6) tedavide bir hedefi oluşturmaktadır. B lenfositlerinin membranında bulunan antijenlerine yönelik monoklonal antikorların kullanılması (anti-CD 20) ile ilişkili deneyimlerin özellikle çocuk hastalarda olmak üzere etkinlik ve güvenilirlik açısından doğrulayıcı çalışmalara gereksinimi vardır. Virüsa özgül T lenfositlerinin profilaksi ya da tedavide kullanılması bu gün çekici bir konuyu oluşturmaktadır.

Fungal infeksiyonlar

Triazol profilaksisi altında olan allogeneik HKHT alıcılarında *Candida* infeksiyonu sıklığı <5'e kadar azalırken aspergillus infeksiyonu sıklığı %10-20 olarak saptanmaktadır. Genel olarak invaziv fungal infeksiyon riski >40 yaş, transpl ant endikasyonu hastalığın kronik miyeloid lösemi dışında habis hastalık olduğu, HLA doku grubu uyumsuz ya da HLA doku grubu uyumlu akraba dışı vericiden yapılmış, graft yetmezliği, GVHH ve kortikosteroid tedavisi verilen hastalarda yüksektir. Risk faktörleri invaziv fungal infeksiyon açısından kendi içinde değerlendirilirse genç (<19 yaş) ve hiç bir risk faktörüne sahip olmayan allogeneik HKHT hastaları ve otolog çevre kanı kaynaklı kök hücre nakli alıcıları düşük risk grubunu oluşturacaktır. Allogeneik HKHT grubunda HJ'in miyeloablative olması, alta yatan hastalığın tedaviye dirençli olması, verilen kök hücre miktarının düşük olması ($\leq 2 \times 10^8$ /kg) kök hücre kaynağının işlem den geçmesi, HLA doku grubu uyumsuzluğu bulunması ve daha önceden çok sayıda kemoterapi görmüş olması ek risk faktörleridir. Fungal infeksiyonlara yönelik başlıca yaklaşım infeksiyon kontrolü (*Aspergillus* sporları için

kaynak olasılıklarından hastayı korumak), antifungal profilaksi, empirik antifungal tedavi, preemptif tedavi ve invaziv fungal infeksiyonun tanı aldığı hastalarda tedavi başlıklarından oluşur.

Derin Candida infeksiyonu: Flukonazole duyarlı *Candida* türlerine yönelik olarak flukonazol ağız yoluyla ya da damar yoluyla 400mg/gün önerilmektedir. İki farklı çalışmada derin mantar infeksiyon sıklığında azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Bir çalışmada sağ kalıma olumlu etkisi de gösterilmiştir.

Kaynaklar

1. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients, Recommendations of CDC, the Infectious Diseases Society of America and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant.2000; 6:659-702
2. Champlin RE. Introduction: Community respiratory virus infections in the bone marrow transplant Population. Biol Blood Marrow Transplant.2001; 7:1S
3. England JA. Diagnosis and epidemiology of community-acquired respiratory virus infections in the immunocompromised host. Biol Blood Marrow Transplant.2001; 7:14S
4. Dykewicz CA. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients: focus on community respiratory virus infections. Biol Blood Marrow Transplant.2001; 7:19S-22S
5. Spitzer TR, Anderlini P. New strategies for the prevention of *Pneumocystis carinii* and other opportunistic infections after stem cell transplantation. 2002 tandem BMT Meeting February 2002, Orlando, Florida. Blood and Marrow Transplant.2002; 12: 4-10
6. Parkman R. Antigen-specific immune function after hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant.2003; 9:287-291
7. Boeckh M, Nichols G, Papanicolaou G et al., Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients: current status, known challenges, and future strategies. Biol Blood Marrow Transplant.2003; 9:543-558
8. Straathof KCM, Savoldo B, Heslop HE, Rooney CM. Immunotherapy for post-transplant lymphoproliferative disease. Br J Haematol 2002; 118: 728-740
9. Mahfouz TH, Anaissie E. Invasive fungal infections: new developments in preventions, diagnosis and management. American Society of Hematology Education Program Book San Diego, California, December 6-9, 2003 445-458.
10. Beşışık S, Beşışık F. İmmünesupresif hastalarda kronik viral hepatit sorunu. Viral Hepatit 2003 kitabı. Editörler, Tekeli E, Balık İ. S389-404