

Hematopoietik Kök Hücre Transplant Alıcılarında Görülen İnfeksiyonlar ve Korunma

Ayşegül YEŞİLKAYA*, Alpay AZAP*, Halil KURT*

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bakteriyojoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, ANKARA

Hematopoietik kök hücre nakli (HKHN), transplant tipi (allojeneik veya otolog) veya hücre kaynağı (kemik iliği, periferik kan, plasenta veya göbek kordon kanı) dikkate alınmaksızın kan veya ilik kökenli hematopoietik kök hücrelerinin, bir vericiden ilik baskılayıcı kemoterapi almış bir hastaya infüzyonudur^[1]. HKHN günümüzde neoplastik hastalıklar, hematolojik bozukluklar, immünyetmezlik sendromları, konjenital enzim eksiklikleri ve otoimmün hastalıkların (sistemik lupus eritematöz, multipl skleroz) tedavisinde kullanılmaktadır^[2-4]. Otolog HKHN'de hastanın kendi hücreleri, allojeneik HKHN'de farklı bir bireyin (verici) kök hücreleri, singeneik HKHN'de ise ikiz kardeşin kök hücreleri nakledilmektedir. Günümüzde çeşitli merkezlerde doğumdan hemen sonra plasenta veya göbek kordon kanından hematopoietik kök hücreleri toplanarak, çocuklarda allojeneik nakilde kullanılmaktadır^[4].

Verici hücrelerinin alıcı hücrelerini yabancı olarak algılayıp saldırıya geçtiği durum olan graft versus host hastalığı (GVHH)'nden korunmada eskiden rutin olarak kullanılan intravenöz immünglobulinlerin (IVIG) kullanımı artık hem maliyetleri hem de profilaksidede yeni stratejilerin ortaya çıkması ile azalmıştır^[4].

Bakteriyel, viral, fungal, protozoal ve helmint infeksiyonları gibi fırsatçı infeksiyonlar HKHN sonrası mortalite ve morbiditenin en önemli nedenidir. Fırsatçı infeksiyon riski patojen mikroorganizmaya maruziyet, konakçının immün sistemi ve patojen mikroorganizmanın virülans özelliklerinin ilişkisi ile belirlenir^[3].

Transplantasyon öncesi verilen hazırlık rejimini takiben HKHN alıcılarında immün sistem baskılanmaktadır. Bu hazırlık rejimi nötrofil, monosit ve makrofajların normal hematopoezini bozarak ve mukozal projenitör hücreleri hasara uğratarak mukozal bariyer bütünlüğünün geçici olarak kaybına yol açmaktadır. Gastrointestinal sistem, cilt ve mukozalar, potansiyel patojenlerin rezervuarı durumuna gelmektedir. Hazırlık rejimi sonrasında bütün HKHN alıcılarının T ve B-lenfositlerinin hızlı kaybı, yaşamları boyunca infeksiyöz ajanlara, çevresel antijenlere ve aşılarla maruziyet sonrası kazanılan immün hafızanın da kaybı demektir^[4].

HKHN sonrası ilk ≥ 2 aylık dönemde alıcılar akut GVHH'ye yakalanabilir. GVHH, ciddiyetine göre 1-4 arası evrelendirilir. Otolog veya singeneik alıcılar GVHH benzeri hafif, kendi kendini sınırlayan bir hastalık gösterirken, GVHH esas olarak allojeneik alıcılarda özellikle de uyumlu, akraba dışı vericiden yapılan transplant alıcılarında görülür^[4]. GVHH'nin kendisinin yanında, GVHH'den korunmada ve tedavisinde (steroidler, anti-T-hücre antikorları) kullanılan ajanlar HKHN alıcılarında görülen fırsatçı infeksiyonlar için önemli risk faktörüdür^[5].

Infections in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients and Prevention

Key Words: Stem cell transplantation, Hematopoietic, Infection, Prevention

Anahtar Kelimeler: Kök hücre transplantasyonu, Hematopoietik, İnfeksiyon, Korunma

HKHN alıcılarında belli infeksiyonlar nakil sonrası belli dönemlerinde immün sistem defektlerine uygun olarak görülür^[3,4]. Nakil günü 0. gün olarak kabul edilerek, HKHN alıcılarında immün sistem iyileşmesi üç döneme ayrılır:

a. Dönem I: Preengraftman fazıdır (HKHN sonrası < 30 gün). Bu dönem majör konak savunma defektleri, fagositozun bozulması ve mukokütanöz bariyerlerin hasar görmesidir. HKHN alıcılarının infeksiyon açısından başlıca iki risk faktörü ise uzamış nötropeni ve HKHN hazırlama rejimiyle birlikte yine bu dönemde hasta bakımı için gerekli artmış vasküler girişimler sonucu görülen mukokütanöz bariyerlerin hasarıdır. Sık görülen patojenler, *Candida* türleri olup, nötropeni devam ederse *Aspergillus* türlerini de içerir. Herpes simpleks virüs (HSV) reaktivasyonu görülebilir. Preengraftman fazında infeksiyon risk faktörleri otolog ve allojeneik hastalar için benzerdir^[4]. Koagülaz-negatif stafilokok, *Staphylococcus aureus*, *Candida* türleri ve *Enterococcus* gibi ciltte kolonize mikroorganizmalar kateter infeksiyonlarından sorumlu fırsatçı patojenlerdir^[3,4]. Bu dönemde alıcının ilk ateşinin nedeni bakteriyel bir patojen olmasına rağmen, mikroorganizma veya infeksiyonun yeri nadiren tanımlanabilir. Dolayısıyla nötropeniden çıkıncaya kadar bu infeksiyonlar genellikle "Infectious Diseases Society of America (IDSA)" 2002 febril nötropeni kılavuzunun önerilerine uygun olarak ampirik tedavi edilmektedir. Nötropenin süresini ve nötropeniye bağlı komplikasyonları azaltmak için büyüme faktörleri verilebilir^[4,5]. Nötropenik ateşli hastaların %16'sında bakteremi tespit edilirken; bakteremisi kanıtlanmamış hastalarda ise ateşin %75'inin nedeninin infeksiyonlar olduğuna inanılmaktadır^[6].

Çocuk ve erişkinde engraftman şu şekilde tanımlanır: Hastanın transfüzyon yapılmaksızın birbirini takip eden ≥ 3 gün boyunca trombosit sayısının ≥ 20.000 ve mutlak nötrofil sayısının (MNS) $> 500/\text{mm}^3$ olduğu noktadır. Akriba dışı nakil yapılan allojeneik alıcılarda HKHN sonrası ortalama 22. günde (6-84 gün) engraftman olur^[4].

b. Dönem II: Postengraftman fazıdır (HKHN sonrası 30-100 gün). Hücrel immünite yetersizliği belirgindir^[4]. Bu dönemde bakteriyel infeksiyon, nötrofillerin kazanılması ile daha az sıklıkta görülmektedir. Venöz kateter kullanımının devamıyla özellikle stafilokoklar başta olmak üzere gram-pozitif mikroorganizma infeksiyonlarına yatkınlık olur^[3]. Engraftman sonrası başta sitomegalovirüs (CMV) olmak üzere herpes virüsleri kritik patojenlerdir. CMV,

nakil sonrası ortalama 50. günde ortaya çıkarak; pnömoni, hepatit ve kolite neden olurken, özellikle aktif GVHH olan hastalarda fırsatçı patojenlerle görülen süperinfeksiyon riskini de artırır^[3,4]. Diğer önemli patojenler *Pneumocystis jiroveci* ve *Aspergillus* türleridir^[4].

c. Dönem III: Geç fazdır (HKHN sonrası > 100 gün). Bu dönemde otolog alıcılarının immün sistem fonksiyonları daha hızlı iyileştiğinden, allojeneik alıcılara kıyasla daha az fırsatçı infeksiyonlara yakalanma riskine sahiptirler^[4]. Koruyucu immün yanıt zamanla iyileşerek nakil sonrası yaklaşık 12. ayda normal hale kavuşabilmektedir^[4]. Ancak kronik GVHH gerçekleşirse bu yanıt gecikir. Humoral ve hücrel immünite yetersizliklerine ve retiküloendotelial sistem fonksiyonlarının bozulmasına bağlı olarak kronik GVHH olan allojeneik alıcıların CMV, varisella zoster virüs (VZV), toplumdaki kazanılmış respiratuar virüsler ve kapsüllü bakterilere (*Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* ve *Streptococcus pneumoniae*) bağlı infeksiyonlar ile Epstein-Barr virüsü (EBV)'ne bağlı posttransplant lenfoproliferatif hastalığa yakalanma riski vardır^[4]. Oponizasyonun ve retiküloendotelial sistem fonksiyonlarının bozulmasıyla sık görülen kapsüllü bakteri infeksiyonları, rekürren sinopulmoner infeksiyonlar gibi sorunlara yol açabilir^[3].

Dönem I ve II'de doku uyumsuz nakil yapılan allojeneik transplant alıcıları, doku uyumlu nakil yapılan allojeneik transplant alıcılarından daha fazla ve daha ciddi GVHH'ye yakalanma riskine sahiptir. Dolayısıyla bu kişilerde fırsatçı infeksiyonlara yakalanma riski de belirgin olarak artmaktadır^[4]. Buna karşın, otolog transplant alıcıları sadece Dönem I'de infeksiyon riskine sahiptir.

BAKTERİYEL İNFEKSİYONLAR

Bakteriyel infeksiyonlardan korunmada en önemlisi hijyen kurallarına uyulmasıdır. HKHN alıcıları ile temas eden sağlık çalışanları ve diğer herkes uygun el yıkama tekniklerine uyarak elde taşınan bakteriyel patojenlerin alıcılara geçmesinden sakınmalıdır. HKHN adaylarına rutin bağırsak dekontaminasyonu tavsiye edilmemektedir^[4].

Afebril, asemptomatik nötropenik alıcılarda bakteriyel profilaksi amacıyla rutin antibiyotik kullanımının, febril nötropenik kişilerde protokol tedavisi ile kullanımına kıyasla HKHN sonrası bakteremi oranını azalttığı tespit edilse de, infeksiyona bağlı ölüm oranını azaltmamaktadır^[5]. Büyüme faktörleri [granülosit makrofaj-koloni stimülan faktör (GM-CSF) ve granülosit-koloni stimülan faktör (G-CSF)] HKHN sonrası nötropeni süresini kısaltsa da bunların etkin

bir biçimde invaziv bakteriyel hastalıklara yakalanma oranını düşürdüklerine dair yeterli veri yoktur^[4].

Klinisyenler arasında bakteriyel infeksiyon profilaksisi için HKHN alıcılarına rutin IVIG ürünü kullanımı hakkında çelişkiler vardır. Günümüzde HKHN alıcılarında fırsatçı infeksiyonlardan korunmada rutin IVIG kullanımı, yerini daha etkili ve daha spesifik profilaksi rejimlerine bırakmıştır. Yıllar önce hepatit C virüsü (HCV) ile kontamine IVIG kullanımının hepatit C salgınına yol açması da klinisyenlerin aklından çıkmamıştır^[1]. Bazı araştırmacılar, nakil sonrası ilk 100 gün içinde ciddi hipogamaglobulinemisi (IgG < 400 mg/dL) olan akraba dışı kemik iliği HKHN hastalarında (%20-25) bakteriyel infeksiyonları önlemek için rutin IVIG kullanımını önermektedir. Klinisyen, hipogamaglobulinemik allojeneik alıcıda HKHN alıcısı olmayan kişiye göre standart dozdan daha sık ve daha yüksek dozda IVIG kullanabilir. Çünkü normal sağlıklı erişkinde IVIG yarı ömrü 18-23 gün iken, HKHN alıcılarında 1-10 gün gibi daha kısadır. İnfeksiyonlar IgG katabolizmasını hızlandırdıklarından klinisyen iki haftada bir hastanın serum IgG düzeylerini monitörize ederek gerekli IVIG dozunu ayarlamalıdır^[4].

Aktif kronik GVHH tedavisi verildiği süre boyunca kronik GVHH olan allojeneik alıcılarda kapsüllü mikroorganizma (*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*) infeksiyonlarından korunmak için antibiyotik profilaksisi önerilir. Antibiyotik seçimi lokal antibiyotik direnç paternlerine göre yapılmalıdır. Ciddi hipogamaglobulinemi yokluğunda bakteriyel infeksiyonlardan korunma amacıyla HKHN'den > 90 gün sonra rutin aylık IVIG uygulaması önerilmemektedir^[4].

Streptococcus pneumoniae

Geç postengraftman fazında (Dönem III) lokalize pnömoninin en sık nedenleri kapsüllü mikroorganizmalardır^[3]. *P. jiroveci (carinii)* pnömonisi (PCP) profilaksisinde kullanılan trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMZ) pnömokokal infeksiyonlara karşı korunma da sağlar. Buna karşılık *S. pneumoniae*'nin bazı suşları TMP-SMZ ve penisilinlere dirençli olduğundan HKHN alıcılarında *S. pneumoniae* hastalıklarını önlemede TMP-SMZ profilaksisinin tek başına etkili olduğunu söyleyemeyiz. Günümüzde 1983 yılında lisansı alınan 23-valanlı pnömokok polisakkarid aşısı HKHN alıcılarında kısıtlı immün yanıt oluşturur^[4]. Polisakkarid pnömokok aşısına tip-spesifik IgG veya IgA yanıtı allojeneik nakil alıcılarında beklenen düzeyde olmamaktadır. İmmünkompetan alıcılarda aşının etkinliği %61-75 arasında olup, immün-yetmezliği olan kişilerdeki koruyuculuğu tam biline-

memektedir^[7]. Aşının nakil sonrası alıcılara 12. ve 24. aylarda olmak üzere iki kez yapılması önerilmektedir. İkinci doz aşı bir booster doz değildir. Ancak birinci doz aşıya yetersiz yanıt veren hastalarda immün cevabın oluşabilmesi için ikinci bir şans sağlar. ≥ 2 yaş pediatrik HKHN alıcılarına da mevcut 23-valanlı pnömokok aşısı yapılmalıdır^[4].

Streptococcus viridans

Kemoterapi sonrası oluşan oral mukozit *S. viridans* bakteremisi için potansiyel kaynaktır. Bu sebepten nakil sonrası oral infeksiyon riskini azaltmak için hazırlık rejimi başlamadan önce bütün HKHN adayları oral hijyenlerinin değerlendirilmesi ve gerekli dental girişimlerin yapılabilmesi için diş hekimine konsülte edilmelidir. HKHN birimindeki hekimler genellikle *S. viridans* infeksiyonlarını önlemek amacıyla profilaktik antibiyotik kullanmamalıdır. Bu infeksiyonlardan korunmada profilaktik antibiyotik kullanımının etkili olduğunu gösteren veri yoktur. Bu tür kullanımlar sonucu penisilin ve vankomisin dirençli *S. viridans* rapor edilmiştir^[8]. Ancak HKHN alıcılarında *S. viridans* infeksiyonlarının sepsis ve şoka yol açacak kadar çok tehlikeli olduğu durumlarda profilaksi değerlendirilmeye alınabilir. Profilaksi kararı ancak nozokomiyal bakteremi ve bakteriyel duyarlılık oranlarını takip eden hastane epidemiyolojistleri veya infeksiyon kontrol hekimleriyle konsültasyon sonrasında verilmelidir^[4].

***Haemophilus influenzae* Tip b (Hib)**

HKHN alıcılarının Hib ile temasını önlemek için Hib pnömonili erişkinlerin standart önlemlere uyması gereklidir. HKHN alıcıları ile teması olan ve invaziv Hib hastalıklarına sahip oldukları bilinen veya şüphelenilen erişkin ve çocukların, uygun antibiyotik tedavisine başladıktan 24 saat süre sonrasında başlayan standart önlemlere geçilinceye kadar damlacık önlemlerine alınması gerekmektedir. Hib hastalığı olan kişilerle temas etmiş ve aynı zamanda HKHN alıcıları ile teması olan ev sakinlerine rifampin profilaksisine başlanmalıdır. HKHN alıcılarının Hib hastalığı olan kişi ile ev içi teması var ve aynı zamanda ev halkı içinde tüm aşıları tamamlanmamış dört yaşın altında çocuklar varsa erişkin alıcılara dört gün boyunca oral 600 mg, 0-1 aylık pediatrik alıcılara 10 mg/kg/gün oral, > 1 aylık pediatrik alıcılara ise 20 mg/kg/gün oral (maksimum 600 mg/gün) rifampin profilaksisi başlanması gereklidir. Dört yaşın altındaki aşısız ev sakinlerinde invaziv Hib hastalık riski yüksek olduğundan bu tavsiye kritik öneme sahip olup, rifampin Hib taşıyıcılığını yok etmede ve invaziv Hib hastalığını önlemede etkili olabilmektedir. Hib'e kar-

şu uzun süre koruyuculuk sağladığı tahmin edilen antikor titresi $\geq 1.0 \mu\text{g/mL}$ olarak tanımlanmıştır^[7]. HKHN alıcılarında Hib antikor titresinin kaybı, artmış infeksiyon riski ve aşıya azalmış yanıt serum IgG₂ ve IgG₄ yetersizliği ile koreledir^[7]. HKHN olmuş 40 hastanın ancak üçünde aşı sonrası koruyucu düzeyde Hib antikorunun olduğu gibi çalışmalar olsa da, HKHN alıcılarında aşının etkinliğine dair çok fazla veri yoktur^[4,7]. Kronik GVHH olan allojeneik alıcılar kapsüllü mikroorganizmalarla infeksiyona artmış riske sahip olduklarından ve HKHN alıcılarının çoğunluğunda nakilden ≥ 4 ay sonra Hib kapsüller polisakkarid antikorlarının düşük seviyelerde olması nedeniyle Hib konjuge aşısı nakil sonrası 12., 14. ve 24. aylarda önerilmektedir^[4].

VİRAL İNFEKSİYONLAR

Hem allojeneik hem de otolog HKHN alıcılarında viral infeksiyonlar sık görülse de virüsleri kontrolde esas faktör olan T-hücre aracılı immün yanıt, allojeneik alıcılarda daha çok bozuk olduğundan, viral infeksiyonlar mortalite ve morbiditede önemli bir yere sahiptir^[4].

Sitomegalovirüs (CMV)

HKHN sonrası pnömoni ve gastrointestinal hastalık yapan CMV, HKHN'nin en korkulan komplikasyonlarından biridir^[5]. Bütün HKHN adaylarında nakil öncesi serum anti-CMV IgG antikorlarının varlığı, nakil sonrası primer CMV infeksiyonu ve reaktivasyon riskini belirlemek amacıyla test edilmelidir. CMV temas riskini azaltmak için tüm HKHN alıcıları ve adayları, başka bireylerle ortak yiyecek-içecek materyal kullanımından kaçınılmalıdır. Uzun süre tek eşli olmayan seksüel aktif hastalar, CMV ve diğer cinsel ilişki ile bulaşan patojenlerle temas riskini azaltmak amacıyla cinsel ilişkilerinde daima lateks kondom kullanmalıdır. CMV antikorları uyumsuz tek eşli çiftler ise immünyetmezlik dönemlerinde bu fırsatçı infeksiyon ile temas riskini azaltmak için cinsel

ilişkilerinde lateks kondom kullanılmalıdır^[4]. CMV temas riskini azaltabilmek için sosyal hayatta düzenli olarak el yıkamanın önemi kaçınılmazdır.

CMV seronegatif olan alıcılara mümkünse CMV seronegatif vericiden nakil gerçekleştirilmelidir. CMV infeksiyon riski, esas olarak kan ürünleriyle gerçekleşebilir. Bu riski azaltmak için CMV seronegatif vericiden nakil olmuş seronegatif allojeneik ve otolog alıcılara, lökositten arındırılmış veya CMV seronegatif vericiden alınmış kan ürünleri kullanılmalıdır^[5,9,10]. CMV seropozitif vericiden nakil yapılırsa, alıcıya CMV geçiş riski, yapılan çalışmalarda yaklaşık %20-40 olarak saptanmıştır^[11,12].

Nakil sonrası CMV hastalık riskine sahip tüm alıcılar (CMV seropozitif alıcılar ve CMV seropozitif vericiden nakil yapılmış CMV seronegatif alıcılar) engraftmandan nakil sonrası 100. güne kadar, yani Dönem II boyunca CMV hastalık önleme programına alınmalıdır^[4]. CMV infeksiyon ve hastalığı geliştirme riskleri çeşitli hasta gruplarına göre Tablo 1'de gösterilmiştir^[13].

CMV infeksiyonundan korunmayı başlıca profilaktik tedavi ve preemtif tedavi şeklinde ikiye ayırabiliriz^[9]. Profilaktik tedavide nakil sonrası ilk 100 gün içinde görülen erken CMV infeksiyonu için risk altında olan tüm allojeneik alıcılara antiviral kemoprofilaksi başlanır (Tablo 2)^[10]. Profilaktik tedavide en çok gansiklovir tercih edilir. Asiklovir ve valasiklovir de profilaktik tedavide kullanılabilir. Ancak bu iki ilaç kullanılacaksa, gerektiğinde preemtif tedavinin gecikmeden başlanabilmesi için CMV monitörizasyonu (pp65 antijen/CMV-DNA) zorunludur.

CMV profilaksisinde immünglobulinlerin artık yeri yoktur. Preemtif tedavide ise asemptomatik aktif CMV infeksiyon kanıtı saptanın saptanmaz anti-CMV tedavi başlanır (Tablo 2)^[10]. Kanıt kanda CMV'nin tespitine dayanır ki, günümüzde bu lökositlerde CMV

Tablo 1. Hasta gruplarında CMV infeksiyon ve hastalık riskleri

Hasta grubu	CMV infeksiyon riski (antijenemi %)	CMV hastalık riski (%)
• Seropozitif allojenik alıcı	70	35-40
• Seronegatif alıcı + seropozitif verici	20	10
• Seropozitif otolog alıcı*	25-40	5-7
• Seronegatif otolog alıcı	1-3	1-2
• Seronegatif alıcı + seronegatif verici	1-3	1-2

* Otolog alıcılar içinde CMV seropozitif CD34-seçilmiş otolog periferik kan kök hücre nakil alıcıları > %20 CMV hastalık riskine sahiptir. Engraftman öncesi bile görülebilir.
CMV: Sitomegalovirüs.

Tablo 2. HKHN alıcılarında CMV enfeksiyonunda kullanılan antiviral ajanların dozları

Antiviral ajan	Profilaksi	Preemptif	Hastalık tedavisi
• Asiklovir	500 mg/m ² x 3/gün IV 800 mg x 5 oral	Uygun değil	Uygun değil
• Valasiklovir	1000 mg x 4 oral	Uygun değil	Uygun değil
• Gansiklovir*	İlk 5 gün 5 mg/kg x 2 IV, sonra 5 mg/kg x 1 IV	İndüksiyon: 5 mg/kg x 2 IV ilk 7-14 gün İdame: 6 mg/kg x 1 IV	İndüksiyon: 5 mg/kg x 2 IV İdame: 6 mg/kg x 1 IV
• Foskarnet*	İlk 5 gün 90 mg/kg x 2 IV, sonra haftanın 3 günü 90 mg/kg x 1 IV	İndüksiyon: 60 mg/kg x 2 IV ilk 7-14 gün İdame: 90 mg/kg x 1 IV	İndüksiyon: 60 mg/kg x 3 IV İdame: 90 mg/kg x 1 IV
• Sidofovir	Bu endikasyon için veri yok	İndüksiyon: 3 mg/kg haftada 1 kez İdame: 3 mg/kg iki haftada bir	İndüksiyon: 3-5 mg/kg haftada 1 kez İdame: 3-5 mg/kg iki haftada bir
• Valgansiklovir*	HKHN hastaları için belirlenmiş doz yok	HKHN hastaları için belirlenmiş doz yok	Bu endikasyon için veri yok

* Renal disfonksiyonda doz ayarı gereklidir. Gansiklovir için kreatinin klerensi < 70 mL/dakika; valgansiklovir için < 60 mL/dakika olduğunda doz reduksiyonu yapılır. Asiklovir veya valasiklovir profilaksisi alan herpes simpleks virüsü ve/veya varisella zoster virüsü seropozitif hastaların asiklovir/valasiklovir profilaksisi, gansiklovir, valgansiklovir veya foskarnet başladığında kesilmelidir^[13].
HKHN: Hematopoietik kök hücre nakli, CMV: Sitomegalovirüs, IV: İntravenöz.

pp65 antijen tayini (antijenemi) veya polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile CMV nükleik asit (DNA) tayiniyle yapılır. Günümüzde çoğu merkez CMV ile mücadelede preemptif tedavi yaklaşımını benimsemiştir. Preemptif tedavide birinci basamak ajanlar intravenöz (IV) gansiklovir veya foskarnet olup, seçim toksisite risklerine ve daha önce kullanılan antiviral ajanlara dayanılarak yapılır (Tablo 3)^[10]. Sidofovir preemptif tedavide ikinci basamak ajandır ve probenesid ile birlikte verilir. Gansiklovir veya foskarnet tedavisine yanıt alınamadığında sidofovir (1-5 mg/kg/hafta) %66 başarılı olmuştur^[14]. Ancak ciddi renal toksisiteye neden olduğundan sidofovir için kontrollü prospektif çalışmaların yapılması gerekli-

dir^[9]. Seropozitif vericiden nakil olmuş seronegatif alıcılarda preemptif tedavi profilaktik tedaviye tercih edilir. Çünkü, bu grupta güvenli kan ürünleri kullanımıyla birlikte aktif CMV enfeksiyonuna yakalanma oranı çok düşüktür^[4,10]. Risk altındaki her hasta CMV aktif enfeksiyonu geliştirmedeğinden, preemptif tedavinin profilaktik tedaviye üstünlüğü tahmin olunabileceği gibi daha az hastanın antiviral tedavi alması, sonuç olarak daha az ilaç toksisitesi ve daha ucuz tedavi maliyetidir. Boeckh ve arkadaşlarının çalışmasında, nakil sonrası ilk 100 gün içinde verilen gansiklovir profilaksisi CMV hastalığını önlemede daha etkili olmasına karşın, geç CMV hastalık riski, gansiklovire bağlı nötropeni ve invaziv fungal hasta-

Tablo 3. CMV ilaç profilaksisine göre CMV enfeksiyonunda birinci basamak tedavi seçenekleri

CMV ilaç profilaksisi	CMV enfeksiyonunda birinci basamak tedavi
• Profilaksi yok (preemptif tedavi seçeneği)	→ Gansiklovir veya foskarnet
• Asiklovir veya valasiklovir	→ Gansiklovir veya foskarnet
• Gansiklovir	→ Foskarnet
• Valgansiklovir (deneme çalışmaları)	→ Foskarnet

CMV: Sitomegalovirüs.

lık riski gansiklovir profilaksi grubunda preemptif tedavi grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. Her iki grupta da nakil sonrası 180. günde CMV hastalık riski ve sürveyi eşit saptanmıştır^[15].

Risk taşıyan allojeneik alıcılar CMV viremi veya antijenemi varlığı açısından hangi tedavi yöntemi seçilirse seçilsin nakil sonrası 10. günden 100. güne kadar haftada en az bir kez taranmalıdır. Akut veya kronik GVHH olanlarda ve uyumsuz veya akraba dışı nakil alıcılarında daha uzun süreli tarama tavsiye edilir^[10]. Preemptif tedavi seçeneğinde kullanılan iki testten kısaca bahsedecek olursak;

1. Lökositlerde CMV pp65 antijen tayini (antijenemi): Kültüre kıyasla çok daha hızlı ve duyarlı bir yöntem olup, iyi pozitif prediktif değerine sahiptir^[4,15-17].

2. PCR ile CMV-DNA tayini: Duyarlılığı yüksek olmasına karşın pozitif prediktif değeri düşüktür. Tam kan veya lökosit PCR tekniğine göre duyarlılığı daha düşük olmasına rağmen, plazma CMV-DNA PCR tekniğinin nötropeni sırasında kullanımı özellikle de CMV pp65 antijenemi testine izin vermeyecek kadar düşük lökosit sayımında daha uygundur^[4,15,18].

PCR veya antijenemi testlerinin yapılamadığı HKHN ünitelerinde preemptif tedaviden ziyade profilaktik tedavi kullanılmalıdır^[4,19]. CMV enfeksiyonu veya hastalığının tanısında serolojik olarak IgG veya IgM tayininin HKHN alıcılarında yeri yoktur^[10]. Dönem II'de eğer CMV viremi/antijenemisi tespit edilirse veya CMV-DNA PCR testi ardışık ≥ 2 pozitif ise, allojeneik alıcılara gansiklovir preemptif tedavisi başlanmalıdır. Preemptif tedavi başlandıktan sonra idame gansiklovir tedavisi en az üç hafta veya nakil sonrası 100. güne kadar devam edilir. Gansiklovir tedavisi kesilirken antijen veya PCR testi negatif olmalıdır. Antiviral tedavinin birinci haftasında antijenemi veya kantitatif PCR ile tespit edilen viral yük artışı tedavinin başarısızlığı olarak yorumlanmamalıdır ve dolayısıyla ilaç değişikliğine gerek yoktur^[10]. Hastaların %25'inde beş haftadan uzun süren, %40'ında da üç hafta kadar antijenemi devam edebilir. Antiviral tedavi sırasında antijenemi artışının en önemli risk faktörü immünsüpresyonun derecesidir. Antijeneminin devamıyla olay CMV hastalığına kadar gidebileceğinden gansiklovir tedavisinin başlanmasından sonra antijenemi seviyesi > 2 kat artarsa, antijenemi seviyesi düşüş gösterene kadar indüksiyon dozu devam etmelidir. İndüksiyon dozu ile devam edilirken, antijenemi üç haftadan uzun süre devam ederse, ancak o zaman gansiklovire dirençten şüphelenilir^[13]. Gansiklovir direncinde seçilecek

ajan foskarnet veya sidofovirdir^[9]. Gansiklovire bağlı nötropeni riski nedeniyle haftada en az iki kez nötrofil sayımı yapılmalıdır. Nötropeni ile mücadelede G-CSF kullanılabilir ya da ≥ 2 gün MNS < 1000 ise geçici olarak gansiklovir kesilerek, ardışık iki gün MNS ≥ 1000 olduğunda yeniden başlanır. Gansiklovire bağlı nötropeni kısa süreli olduğundan bu hastalara antibakteriyel ya da antifungal profilaksi gerekli değildir^[4].

Nakilden > 100 gün sonrasında tüm HKHN alıcılarına rutin gansiklovir profilaksisi uygulanmasının bir faydası henüz bildirilmemiştir. Geç CMV hastalığı için yüksek riskli sayılan alıcılar immünsüpresyonları devam ettiği sürece en az haftada iki kez CMV reaktivasyonu açısından tetkik edilmelidir^[4]. Allojeneik HKHN alıcılarında geç CMV hastalığı için risk faktörleri şunlardır:

1. Kronik GVHH,
2. Steroid kullanımı,
3. Düşük CD4 sayımı,
4. Yüksek avidite anti-CMV antikorunda gecikme,
5. Uyumlu (matched) akraba dışı veya T-hücreden yoksun HKHN alıcıları^[4,20-24].

İmmünsüprese konakta virüs hızla replike olduğundan, yüksek riskli bu kişilerde haftalık test yerine iki haftada bir test yapılırsa, negatif bir sonuç ile bir sonraki teste kadar geçen sürede CMV hastalığı oluşabilir. İmmünsüpresyonu düşük derecede olanlar (< 1 mg/kg/gün steroid) ile ardışık üç tarama testi negatif olanlarda iki haftada bir tarama yeterli olur. Nakilden > 100 gün sonrasında sadece yüksek riskli alıcılarda preemptif tedavi verilir^[13].

Altta yatan T-hücre immünyetmezliği olanlarda ve CD34-seçilmiş otolog alıcılarında çok erken CMV hastalık riskinin yüksek olması nedeniyle bu grupta nakil öncesi CMV antijenemi testi yapılır. Eğer pozitif sonuç saptanırsa, nakil öncesi gansiklovir veya foskarnet ile preemptif tedavi başlanması tavsiye edilmektedir^[13].

Nakilden önceki altı aylık süre içinde pnömoni, gastrointestinal hastalık, retinit gibi CMV hastalığı geçiren nakil adaylarına engraftman öncesi dönem boyunca foskarnet tedavisi verilmelidir^[13].

Bu koruyucu önlemlerin yetersizliği sonucunda yüksek mortaliteye sahip CMV hastalığı gelişir. CMV hastalığı nakil sonrası herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir. Vakaların en az yarısı $+100$ günden sonra görülür. Retinit CMV hastalığının geç bulgusudur. Görmede herhangi bir bozukluk olduğunda

hasta hemen bir göz doktoru tarafından muayene edilmelidir. Otolog HKHN alıcılarında CMV hastalığı nadir görülse de, allojeneik nakile benzer morbidite ve mortaliteye sahiptir. Sadece CMV pnömonisi tedavisinde diğer CMV hastalıklarından farklı olarak IV gansiklovir tedavisine ek olarak immünglobulin verilir. Sidofovir veya IV gansiklovir ve foskarnet kombinasyonu CMV hastalık tedavisinde ikinci seçenektir^[10].

Epstein-Barr Virüs (EBV)

Bütün nakil adayları, özellikle de EBV-seronegatif olanlar sık el yıkamak, başkaları ile ortak eşya kullanımından kaçınmak ve infekte solunum sekresyonları ile temastan kaçınmak gibi genel hijyen kurallarına dikkat etmelidir^[4].

Genel olarak toplumda EBV seropozitifliği sık karşılaşılan bir durumdur. 1995 yılında Dellemijn ve arkadaşlarının bir vakada EBV'ye bağlı meningoensefalit; 1993 yılında Epstein ve arkadaşlarının tüylü hücreli lökoplaki vakası dışında HKHN alıcılarında EBV'nin önemli bir morbiditeye yol açacak direkt etkisi olmadığına dair yayınlar da mevcuttur. Allojeneik alıcılarda (< %1) görülen posttransplant lenfoproliferatif hastalık EBV enfeksiyonunun en önemli sonucudur. Bu hastalığın sıklığı uyumsuz ve akraba dışı nakillerde özellikle de T-hücreden yoksun olanlarda artar^[9]. Posttransplant lenfoproliferatif hastalığın tedavisinde ilk yapılacak olan immünsüpresif tedavinin azaltılması olsa da nakil hastalarında tahmin olunabileceği gibi bunun uygulanması pek mümkün değildir. Normalde asiklovir, gansiklovir, sidofovir ve foskarnet gibi antiviral ilaçların EBV'ye karşı etkili oldukları bilinir. Buna karşın bu antivirallerin HKHN alıcılarında görülen EBV enfeksiyonlarındaki etkinliğine dair yeterli veri yoktur. Son zamanlarda popüler olan bir başka tedavi yöntemi ise EBV'ye özgül olan veya olmayan, vericiden alınan T-lenfosit infüzyonudur. Bu tedaviyle viral yükün azaldığı belirtilmiştir ve bir çalışmada bu infüzyon tedavisi, HKHN sonrası görülebilecek EBV lenfoproliferatif hastalığını önlemek amacıyla profilaktik olarak verilmiştir^[9]. Özgül olmayan infüzyon sonrası ciddi akut GVHH riskinin artabileceği unutulmamalıdır. Posttransplant lenfoproliferatif hastalığın tedavisinde retuksimab ve anti-interlökin (IL)-6 ümit vadetmektedir^[9].

Human Herpesvirüs-6 (HHV-6)

Nakil sonrası ilk 30-40 gün içinde HKHN alıcılarnın yaklaşık %60'ında HHV-6 reaktivasyonu görülmektedir^[5]. HKHN sonrası bu virüs interstisyel pnömoni, ensefalit, hepatit ve kemik iliği süpresyonu yapabilir^[9]. Virüsün nörotropizm özelliğine bağlı ola-

rak görülen meningoensefalitte en sık klinik bulgu hastanın değişen mental durumudur. Kranial görüntüleme ve beyin omurilik sıvısı (BOS)'nın konvansiyonel analizleri anormal olabileceği gibi normal de olabilir. Tanı genellikle ayırıcı tanıda yer alan diğer nedenler ekarte edilip, BOS'ta HHV-6 virüs DNA'sının PCR ile gösterilmesiyle konur^[5]. HKHN alıcılarında asiklovir profilaksisine gerek yoktur. İn vitro çalışmalarda foskarnet ve gansiklovirin HHV-6'ya etkili oldukları bulunmuş ve HKHN sonrasında bir HHV-6 meningoensefalit olgusunda da başarı sağlanmıştır^[9].

Polyomavirüs

Polyomavirüsler [JC virüs (JCV), BK virüs (BKV) ve Simian virüs 40 (SV40)] latent olarak vücutta kalan, immünsüpresyon durumunda reaktif olan virüslerdir. HKHN alıcılarında ve renal transplant alıcılarında mortalite ve morbiditeyle ilişkili sendromlara yol açabilirler. Tanı biyopsi ile alınan dokuda immünohistokimyasal analizlerle veya elektron mikroskobu ile polyomavirüsün tespitine dayanır. JCV ve BKV genellikle bir-altı yaşlarında asemptomatik primer enfeksiyon yapar. Dünyada erişkinlerin yaklaşık %80'i JCV ve BKV seropozitifdir. SV40 seropozitifitesi ise daha düşük olup, %2-20 arasındadır. JCV reaktivasyonuna bağlı progresif multifokal lökoensefalopati (PML); BKV reaktivasyonuna bağlı nefropati ve hemorajik sistit görülür. Polyomavirüs reaktivasyonundan etkili immünsüpresif tedavi sorumlu gibi görüldüğünden, immünsüpresyonun azaltılmasıyla virüs yükünün azaldığı çalışmalar mevcuttur. HKHN alıcılarında BKV'ye bağlı hemorajik sistit en sık karşılaşılan sorundur. Alıcıların yaklaşık %50'si idrarlarında virüsü atarken, virüsü olanların %64'ü siklofosamid tedavisiyle ilişkili olmayan ve geç dönemde ortaya çıkan hemorajik sistit kliniğine sahip olur. Seropozitif HKHN alıcıların idrarlarında BKV atılımı nakil sonrası iki-sekiz haftayı bulur. Bazı HKHN alıcılarının idrarlarında JCV tespit edildiyse de bunun klinik önemi bulunamamıştır. Spesifik antiviral tedavisi olmayan polyomavirüslere in vitro etkinliği olan antiviraller şunlardır: Sidofovir, retinoik asit, topoizomerez inhibitörleri, sitozin arabinozid, interferon, 5'-bromo 2'-deoksiüridin.

Tedavide ümit vadeden ilaç olarak görülen sidofovirle hemorajik sistitli HKHN alıcılarında %100 olmasa da başarılı sonuçlar alınan vakalar vardır. PML'li bir HKHN alıcısı ise IL-2 ile başarıyla tedavi edilmiştir. PML'li transplant hastalarında sidofovirin etkinliği bilinmemektedir^[25]. CMV ve adenovirüslerin de hemorajik sistit yapabildiği ve idrarda BKV

atılımı olan asemptomatik hastaların olabildiği dikkate alınır, hastalara hangi koşullarda tedavi verileceği net değildir^[9].

Adenovirüs

Elliyi aşkın farklı serotipi olan adenovirüsler, HKHN alıcılarında en sık gastroenterit ve hemorajik sistit, en ciddi olarak da pnömoni, ensefalit ve fulminan hepatit kliniği ile karşımıza çıkmaktadır^[9]. Bir çalışmada HKHN alıcılarında adenovirüs enfeksiyon sıklığı %5 ve bunların yaklaşık 1/3'ü ciddi enfeksiyon olup, mortalite %0.4 bulunurken; diğer çalışmada adenovirüs enfeksiyon sıklığı %20.8 olarak yüksek bulunmuştur^[26,27]. Akut GVHH ve uyumsuz ya da akraba dışı vericiden nakil adenovirüs enfeksiyonuna yakalanma açısından en önemli risk faktörleridir. Ciddi adenovirüs enfeksiyon risk faktörleri genç yaş, allojeneik nakil, hazırlama rejiminde tüm vücut ışınlanması kullanımı ve birden fazla anatomik bölgede adenovirüs izolasyonudur. Kültürle izolasyon yavaş gerçekleştiğinden tanı konması güçtür. Antijen testleri hızlı ancak güvenilir değildir. Kantitatif PCR'nin tanıdaki önemi henüz belirgin olmayıp, ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir. HKHN alıcılarında günümüzde netleşmiş bir profilaksi veya tedavi kılavuzu yoktur. Ancak vaka bazında ribavirin, sidofovir, IVIG, adaptif T-hücre immünoterapi kullanılmıştır^[5]. Adenovirüs enfeksiyonlu 45 hastanın dahil olduğu retrospektif çalışmada sidofovir %69 başarılı olmuştur^[28].

Hepatit B Virüsü (HBV)

HBV pozitif ve negatif HKHN alıcılarının beklenen yaşam süreleri arasında anlamlı bir fark bulunmamış ve nakil öncesi HBsAg pozitif kişilerde nakil sonrası ciddi karaciğer problemleri riskinde belirgin bir artış bulunmamıştır. Nakil öncesi dönemde anti-HBs antikor pozitif kişilerde, nakil sonrası HBV'ye özgül antikorların kaybolması nedeniyle HBsAg ve HBV-DNA pozitifleşmesi görülebilir. HBsAg pozitifleşen bu hastalarda hepatoselüler karsinoma riskinin arttığını gösteren çalışmalar mevcut değildir^[9]. HBV seronegatif alıcılara HBV antijen pozitif vericilerden nakil yapılmamalıdır. Ancak zorunlu durumlarda nakil öncesi alıcıya aşı yapılması mantıklıdır. Famsiklovir veya lamivudin ile nakil öncesi antiviral profilaksi hakkında yeterli veri yoktur^[9]. Bu ajanların HKHN alıcılarında HBV'ye bağlı komplikasyonların tedavisindeki etkileri araştırılmaktadır.

Hepatit C Virüsü (HCV)

HCV-RNA pozitif vericiden HKHN ile alıcıya virüsün geçme ihtimali çok yüksek olduğundan

mümkünse bu vericilerden nakil yapılmamalıdır. Ancak zorunlu ise, nakil öncesi vericinin tedavi edilerek HCV-RNA negatifliğinin sağlanmasıyla nakil yapılabilir. Eğer zaman kısıtlı ise, alıcının interferon (IFN)- α ile ribavirin kombinasyonu ile tedavisi yapılabilir^[9]. İki çalışmada da HCV'ye ve anormal karaciğer fonksiyon testlerine sahip alıcılarda veno-oklüzif hastalık gibi ciddi karaciğer komplikasyonlarının görülme ihtimalinin arttığı görülmüştür^[9]. HCV'ye bağlı karaciğer sirozunun gelişme riski geçen yıllara bağlı olarak artar. Bu kişilere ribavirin ile kombine ya da tek başına IFN tedavisi düşünülebilir. Nakil öncesi HCV pozitif kişilerin tedavisinde tercih ribavirindir.

Respiratuar Sinsityal Virüs (RSV)

RSV'ye bağlı pnömoniler yüksek mortaliteye sahip (%17-78) olup, allojeneik alıcılarda otolog alıcılara göre daha kötü seyir gösterir. RSV'ye bağlı alt solunum yolu enfeksiyonunun gelişmesinin en büyük risk faktörü lenfopenidir^[9]. HKHN alıcılarında RSV enfeksiyonundan korunmak için, üst solunum yolu enfeksiyonu gelişen hastalarda alt solunum yolu enfeksiyonu gelişmesini önlemek için hali hazırda pre-emptif tedavi protokolü oluşmamıştır. Ancak RSV monoklonal antikor palivizumab, IVIG ve aerolize veya IV ribavirinin denendiği çalışmalar mevcuttur^[5,9]. Teratojenik etkisi olduğundan aerolize ribavirin kullanıldığında sağlık personeli ve ziyaretçilerin dikkatli olması gerektiği akıld tutulmalıdır.

Parainfluenza Virüs

Mortalitesi RSV'den daha az olmasına rağmen, parainfluenza virüsü HKHN sonrası ciddi ve ölümcül enfeksiyona neden olabilir. Kesin tedavi bilinmemekle birlikte, etkili antiviral ajan bu virüs için de ribavirindir^[9].

İnfluenza Virüs

HKHN alıcılarında önemli bir morbidite ve mortalite nedeni de influenza virüsüdür. İnfluenza virüsünün allojeneik ve otolog alıcılarda görülme sıklığı açısından farkı yoktur. Aşılama en etkin korunma yoludur. Allojeneik/otolog HKHN alıcılarına nakilden en erken altı ay sonra aşılama önerilir ve alıcılar immünsüpresif kaldıkları sürece her yıl aşılanmalıdır^[9,29]. Önemli bir ayrıntı da, HKHN ünite sağlık personelinin ve nakil alıcı ailelerinin de aşılanması gerektiğidir.

Amantadin/rimantadin ve yeni nöraminidaz inhibitörlerinin (oseltamivir, zanamivir) influenzadan korunmadaki ya da tedavideki rolleri kontrollü çalışmalarla kesinleşmemiştir. Ancak "Centers for Disease Control and Prevention (CDC)" influenzaya bağ-

lı bir salgın durumunda, nakil sonrası ilk altı ay içinde alıcılara amantadin veya rimantadin ile profilaksi önermektedir^[29].

Herpes Simpleks Virüs (HSV)

Sekiz üyeli herpes virüs ailesinin, altı üyesi HKHN alıcılarında önemli patojenlerdir. Herpes virüslerine etkili antiviral ajanlar asiklovir, valasiklovir, pensiklovir, famsiklovir, gansiklovir, valgansiklovir, sidofovir ve foskarnettir. Nakil öncesi tüm nakil adaylarının serumlarında anti-HSV IgG bakılmalıdır. Tüm seronegatif hastalar bilgilendirilerek, HSV'nin ortak eşya kullanımı, cinsel ilişki ile bulaşabileceği belirtilmeli ve koruyucu önlemler alınması sağlanmalıdır. CDC, HSV seropozitif tüm HKHN alıcılara ve mukozit gelişim riski yüksek bazı otolog alıcılara asiklovir profilaksisi önermektedir^[4,29]. Genellikle, hazırlayıcı rejim tedavisi sırasında başlanan asiklovire, engraftman oluşuncaya veya mukozit geçinceye kadar, kısaca aplastik dönem boyunca yaklaşık 30 gün kadar devam edilir^[4]. Otuz günden daha uzun süreli HSV profilaksisi ise GVHH olan ya da nakil öncesi sık HSV reaktivasyonu olan alıcılara verilir. Nötropenik hastalarda IV asiklovir ile benzer serum düzeyine sahip valasiklovirin, HKHN alıcılarını kapsayan kontrollü çalışması yoktur^[9].

Kanıtlanmış HSV hastalığında oral ya da IV (özellikle dissemine/santral sinir sistemi infeksiyonu) asiklovir tedavisi ilk seçenektir. HSV tedavi ve profilaksisinde sık kullanılan antiviral ajanlar aktivasyon için viral timidin kinaz enzimine ihtiyaç duyar. Mutasyon sonrası enzimin kaybolmasına bağlı asiklovir direnci görülmektedir. Özellikle asiklovir dirençli HSV infeksiyonları, GVHH olanlarda, akraba dışı nakil ve HLA-uyumsuz akrabadan nakil olan alıcılarda yaygınlaşmıştır. Asiklovire direnç durumunda seçilecek ajan foskarnettir. Hem asiklovir hem de foskarnete direnç varlığında ise sidofovir verilir^[9].

HSV seropozitif alıcıdan nakil yapılmış olsa bile seronegatif alıcılara rutin asiklovir profilaksisi önerilmemektedir. İn vitro HSV'ye etkin olmasına karşın, gansiklovir HSV tedavi ve profilaksisinde rutin önerilmemektedir. Sadece CMV ve HSV'lerin ikisine yönelik profilaksi verilmesi gerektiğinde gansiklovir asiklovire tercih edilir^[4]. Valasiklovir HSV profilaksisinde kullanılırken, trombotik trombositopenik purpura, hemolitik üremik sendrom gibi yan etkileri açısından dikkatli olunmalıdır.

Varisella Zoster Virüs (VZV)

Tüm nakil adaylarının serumlarında anti-VZV IgG bakılmalıdır. Tüm seronegatif hastalar bilgilendi-

rilerek, VZV'nin immünsüpresif dönemde ciddi infeksiyonlara neden olabileceği anlatılmalı ve koruyucu önlemler alınması sağlanmalıdır^[4]. HKHN sonrası görülen VZV infeksiyonları sıklıkla kişinin endojen VZV'nin reaktivasyonu sonucunda görülse de, tüm seronegatif alıcılar ve nakil adayları ile immünsüpresif seropozitif alıcılar aktif VZV infeksiyonuna sahip kişilerle temastan sakınmalıdır. CDC böyle bir yakın temas sonrasında, ilk dört gün içinde profilaktik varisella zoster immünglobulini verilmesini tavsiye etmektedir^[4,9]. HKHN alıcılarının VZV'ye duyarlı aile bireylerinin ve ziyaretçilerinin HKHN yapıma kararı alınır alınmaz aşılınması idealdir. Aşılama, hazırlama rejiminin başlamasından en az dört hafta veya HKHN yapılmasından en az altı hafta (42 gün) öncesinde tamamlanmalıdır^[4]. Nakil sonrası üçüncü ve altıncı aylar arası herpes zoster infeksiyonu için en riskli dönemdir. Yapılan çalışmalarda altı aylık asiklovir profilaksisinin herpes zoster infeksiyon riskini azaltmadaki etkisi anlamlı iken, 12 aylık tedavi sırasında anlamlı bir etki gözlenmemiştir^[30-32]. Valasiklovirin VZV profilaksisindeki etkisi henüz tam bilinmemekle birlikte CDC bazı merkezlerin uzun dönem VZV profilaksisinde valasikloviri kullandıklarını yayınlamıştır^[29]. Klinisyenler yüksek doz valasiklovirin (8 g/gün) HKHN alıcılarında trombotik trombositopenik purpura, hemolitik üremik sendrom gibi yan etkileri açısından tetikte olmalıdır. Herpes zoster infeksiyonunun preemtif tedavisinde famsiklovirin etkinliği ve güvenilirliği bilinmediğinden kullanılmaması önerilir^[4]. Primer varisella veya dissemine herpes zoster infeksiyonunun tedavisi IV asiklovir olup, dozu 10 mg/kg x 3 (veya 500 mg/m² x 3) şeklindedir. Lokalize dermatomu tutan herpes zoster tedavisinde asiklovir oral 800 mg x 5 şeklinde kullanılabilir. Asiklovir direncinde preemtif tedavide foskarnet kullanılır^[4,9]. Nakil sonrası ilk iki yıl HKHN alıcılarında canlı attenüe VZV aşısının kullanımı kontrendike olup, iki yıl sonrasında immünkompetan kabul edilen alıcılarda bile kullanımı kısıtlıdır. İnaktive VZV aşısının HKHN alıcılarında kullanımı araştırma aşamasındadır^[4].

Rinovirüs ve Koronavirüs

Üst solunum yolunda replike olan ve soğuk algınlığının en sık nedeni olan rinovirüs ve koronavirüs transplant alıcılarında ve diğer immünyetmezlik durumunda alt solunum yolu infeksiyonuna yol açar. Bu virüslerin HKHN alıcılarında yaptıkları hastalıklar ve sonuçları üzerine kısıtlı çalışmalar vardır. Bowden, akut solunum hastalık semptomu olan 127 transplant hastasının %25'inde virüs kültürü ile rino-

virüs saptamış, ancak hastaların birinde alt solunum yolundan virüs izole edilebilmiştir^[33]. Otolog HKHN yapılmış bir alıcıda geçici solunum yetmezliğine yol açan koronavirüs pnömonisi yayımlanmıştır^[34]. Pnömoni ile takip edilen HKHN alıcılarının bronko-alveoler lavajında rinovirüs saptanması yüksek mortalite (%86) ve koinfeksiyon ile ilişkili bulunmuştur. Bu da rinovirüsün bu hasta grubunda hayatı tehdit eden alt solunum yolu infeksiyonuna neden olabileceğini desteklemektedir^[34].

PARAZİTER İNFEKSİYONLAR

Toxoplasma gondii

İmmünkompetan kişilerde asemptomatik infeksiyon veya ateş ve lenfadenopati ile giden primer infeksiyon yapan *T. gondii*, immünkompromize kişilerde hayatı tehdit eden infeksiyona yol açabilir. HKHN sonrası toksoplazmoz nadir görülen fırsatçı bir infeksiyondur. Ancak ölümcül komplikasyonlara neden olması açısından önemlidir. HKHN alıcılarında primer infeksiyondan daha ziyade latent infeksiyonun reaktivasyonu şeklinde görülür. Bu nedenle allojeneik HKHN alıcı adaylarının ve vericilerin IgG antikorlarına bakılarak bu riske sahip olup olmadıklarının anlaşılması önerilir^[4]. HKHN sonrası görülen toksoplazmozun insidansı tam bilinmemekle birlikte seropozitiviteye bağlı olarak coğrafik değişiklikler gösterir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde %0.3, Fransa'da %5 insidansa sahiptir. İngiltere'deki bir merkezde 1978-2000 yılları arasında gerçekleştirilen 631 allojeneik naklin 2 (%0.32)'sinde toksoplazmoz görülmüştür. Daha geniş bir vaka serisine göre 1966-2000 yılları arasında HKHN alıcılarında 110 toksoplazmoz vakası bildirilmiştir^[35]. Bu vakaların 43 (%39)'ü ABD, 2 (%2)'si Brezilya, 1 (%1)'i Avustralya ve 64 (%58)'ü Avrupa'da görülmüştür. Toksoplazma antikor titresi negatif olan alıcılarda, HKHN sonrasında infeksiyon gelişen vakalar bildirilmiştir^[36]. En sık tutulan organlar santral sinir sistemi, akciğerler ve kalptir. İnfeksiyonun nonspesifik semptom ve bulguları olması nedeniyle tanı konması güçtür. Nakil öncesi pozitif seroloji ve GVHH ve/veya tüm vücut ışınlanması gibi risk faktörlerine sahip HKHN alıcılarında özellikle ateşin eşlik ettiği nörolojik semptomlar görüldüğünde serebral toksoplazmozdan şüphelenilmelidir^[35]. Artmış IgG titresi veya aktif GVHH olan seropozitif allojeneik HKHN alıcılarına profilaktik tedavi verilmesi tavsiye edilir. Profilaksiste tercih edilen ilaç TMP-SMZ'dir. TMP-SMZ'yi tolere edemeyen hastalara klindamisin, primetamin ve lökovorin (folinik asit) kombinasyonları verilebilir. Otolog alıcılar toksoplazmoz reaktivasyonu açısından riskli

Kabul edilmediklerinden herhangi bir tarama testine veya profilaktik tedaviye ihtiyaç duyulmaz^[4]. Tedavide ise en çok tercih edilen ajan primetamin-sülfadiazin kombinasyonudur.

Pneumocystis jiroveci

P. jiroveci (önceden *Pneumocystis carinii* olarak bilinirdi) immünkompromize kişilerde latent infeksiyonun reaktivasyonu sonucu görülse de, kişiden kişiye bulaş gösterildiğinden HKHN alıcılarının PCP'ye sahip kişilerle temasından kaçınılmalıdır. Engraftman gerçekleşmesini takiben tüm hastalara nakil sonrası altı ay PCP profilaksisi verilmelidir. Kronik GVHH olan veya prednizon, siklosporin gibi immünsüpresif ajan kullanımına bağlı immünsüpresyonu olan hastalara ise altı aydan uzun süre ile profilaksi verilir. Engraftman gecikirse engraftman gerçekleşmeden PCP profilaksisi başlanabilir. Bazı merkezlerde nakil öncesi dönem de profilaksi başlanır. Profilaksiste tercih edilen ajan TMP-SMZ'dir (haftada üç kez 2 x 1 fort tablet)^[4]. Ancak TMP-SMZ; sitopeni, döküntü, gastrointestinal intolerans gibi ciddi yan etkilere neden olabilir. Böyle durumlarda desensitizasyon önerilir. Eğer TMP-SMZ kullanılamayacaksa tercih edilebilecek diğer ajanlar dapson, atovaquan ve aerolize pentamidindir. Dapson ve atovaquan etkili ancak pahalı tedavi seçenekleridir. Aerolize pentamidinin yan etkileri çok azdır, ancak etkinliği çok düşük olduğundan en son seçenek olmalıdır. Kanıtlanmış PCP'de, TMP-SMZ yüksek dozda (20 mg/kg/gün) ve kortikosteroidlerle birlikte verilir. Diğer seçenekler ise IV pentamidin, primakin + klindamisin veya atovaquan süspansiyonudur. Bir ekinokandin türevi olan kaspofunginin *P. jiroveci*'nin kist formuna etkili olduğu bilinmektedir, ancak HKHN alıcılarında bu endikasyonda kullanılabilirliğinin araştırılması gerekmektedir^[5]. Otolog alıcılara PCP profilaksisi verilmesi tartışılmaktadır. Lenfoma, lösemi gibi altta yatan hematolojik malignitesi olanlara, yoğun hazırlayıcı rejim alanlara, graft manipülasyonu yapılanlara ve fludarabin veya 2-klordeoksiadenozin alanlara nakil sonrası en az altı ay veya immünsüpresyon devam ettikçe profilaksi verilebilir^[1,4].

MİKOBAKTERİYEL İNFEKSİYONLAR

Mycobacterium tuberculosis

M. tuberculosis'in dünyada bir milyara yakın insanı infekte ederken ciddi immünsüpresyonu olan hastalarda nadir infeksiyon yapması ilginçtir. Bunun nedeni belki de tüberkülozun endemik olduğu gelişmekte olan ülkelerde HKHN'nin az yapılması olabilir. Nakil alıcılarında tüberküloz için risk faktörleri; allojeneik nakil yapılması, GVHH ve tüm vücut ışınla-

masıdır^[37]. HKHN alıcı ve adaylarının tüberküloz açısından tıbbi özgeçmişleri araştırılmalıdır. Bazı merkezlerde allojeneik HKHN öncesi 5 ünite tüberkülin (PPD) intradermal enjeksiyonu (Mantoux testi) ile tarama yapılırken, bazı merkezlerde bunun yerine sadece akciğer radyografisi çekilmekte, eğer infiltrasyon veya şüpheli lezyon görülürse bilgisayarlı tomografi yapılmaktadır^[38]. Genel popülasyona göre solid organ transplant alıcılarında tüberküloz 6-62 kat daha sık görülmektedir. Solid organ transplant alıcılarına kıyasla allojeneik HKHN alıcılarında daha nadir tüberküloz rapor edilmektedir. Batı ülkelerinde allojeneik HKHN alıcılarında tüberküloz sıklığı %0.13-2.2 arasındadır. Tüberkülozun endemik (35/100.000) olduğu gelişmekte olan bir ülke olan Türkiye'de ise Budak ve arkadaşlarının dört merkezde, 10 yıllık süreyi kapsayan, 351 allojeneik HKHN'yi retrospektif olarak inceledikleri çalışmada, alıcıların beşinde tüberküloz olduğu bulunmuştur. Bu çalışmaya göre, allojeneik HKHN alıcılarında tüberküloz Türkiye'de genel toplumdaki 40 kat daha fazla görülmektedir^[38].

Gecikmiş hipersensitivite cevabı immünkompromize kişilerde belirgin olarak azaldığından bu kişilerde PPD \geq 5 mm pozitif olarak kabul edilir, ancak PPD'nin %100 güvenilirliği yoktur. Eğer aktif bulaştırıcı tüberkülozlu vaka [balgam asido rezistan basil (ARB) pozitif akciğer/larenks tüberkülozlu] ile temas ederse veya daha önce antitüberküloz tedavi almamış ve aktif tüberküloz bulguları olmayıp PPD pozitifliği saptanan HKHN alıcısına altı-dokuz ay izoniazid profilaksisi önerilir. Profilakside verilebilecek diğer seçenek ise iki ay pirazinamid/rifampisin kullanımınıdır. Ancak rifampisin diğer ilaçlar (siklosporin, takrolimus, flukonazol, kortikosteroidler) ile olan muhtemel etkileşimi nedeniyle pek tercih edilmemektedir. Aktif tüberkülozlu vaka saptanması durumunda gerekli izolasyon önlemleri alınmalıdır. HKHN alıcı ve adaylarına BCG aşısı yapılması kontrendikedir. Çünkü dissemine veya fatal enfeksiyona neden olur^[4].

Tüberküloz Dışı Mikobakteri (TDM) İnfeksiyonları

Doğada yaygın bulunan atipik mikobakteriler çeşitli yönlerden *M. tuberculosis*'ten farklıdır. TDM'nin insandan insana bulaşmaması, doku invazyonuna yol açmaması ve *M. tuberculosis*'e etkili ilaçların TDM'lere etkisiz olması başlıca farklılıklarıdır^[37]. Son 20 yılda TDM enfeksiyonlarının HKHN alıcılarında insidansı değişmemiştir. Ancak birçok ülkede ilerleyen tıpla birlikte immünsüpre hastaların yaşamının uzamasıyla TDM enfeksiyonlarının preva-

lansı artmıştır. Transplant alıcılarında TDM enfeksiyonlarından korunmak için uygulanabilecek bir aşı veya yöntem yoktur. Genel topluma kıyasla HKHN alıcılarında TDM enfeksiyonu daha sık görülürken; solid organ transplantasyon hastalarından veya etkili antiretroviral tedavi almayan AIDS hastalarına kıyasla HKHN alıcılarında TDM enfeksiyon insidansı düşüktür^[39]. Özgül olmayan klinik belirti ve bulgular nedeniyle ve kopatojenlerle sık birliktelik görüldüğünden TDM'lere bağlı solunum enfeksiyonlarına tanı koymak güçtür. Nakil sonrası geç dönemde görülen TDM enfeksiyonlarının tedavisi ortalama altı ay gibi uzun süreyle yeni makrolidlerin dahil olduğu kombinasyonlarla yapılır. Daima hızla büyüyen mikobakterilere bağlı gerçekleşen TDM'ye bağlı kateter enfeksiyonları nadir olmayıp, en iyi tedavi kateterin çekilmesidir. Tedavide duyarlılık test sonuçları alınıncaya kadar ampirik klaritromisin + imipenem \pm amikasin kombinasyonu tercih edilebilir. Baktereminin olmadığı çıkış yeri enfeksiyonunda en az dört hafta; bakteremi varlığında veya tünel enfeksiyonunda ise altı-sekiz hafta tedavi verilmelidir^[39].

FUNGAL İNFEKSİYONLAR

Kanser hastalarında uzamış granülositopeniye yol açan agresif kemoterapilerin kullanımının artmasına paralel olarak dissemine fungal enfeksiyon riski de artmaktadır. Ölümle sonuçlanabilen ciddi fungal enfeksiyonlar son 20 yılda HKHN alıcılarında artış göstermektedir. En çok karşılaşılan etkenler *Candida* ve *Aspergillus* türleri olmasına karşın HKHN alıcılarında *Fusarium*, *Pseudallescheria* türleri ile *Zygomycetes* gibi diğer anjiyoinvaziv küfler daha sık olarak tanımlanmaya başlamıştır^[40]. Yapılan araştırmalara göre 1985-1999 yılları arasında nakil yapılmış 5589 HKHN alıcısında bir yıllık invaziv aspergilloz (İA) insidansı 1990 yılından önce %5 iken, 1998 yılından sonra %12 olarak bulunmuştur^[41]. Bu kişilerin invaziv fungal enfeksiyonlarına (İFİ) kolay yakalanabilmesinin çeşitli nedenleri şunlardır:

1. Ciddi granülositopeni ile seyreden yoğun miyeloablative kemoterapi ve radyoterapi,
2. Akut ve kronik GVHD,
3. Özellikle kortikosteroidlerin kullanıldığı immünsüpresif tedaviler,
4. Santral venöz kateter kullanımı,
5. Nakil sonrası immünyetmezlik dönemindeki hücresel bağışık yanıtın bozulması,
6. Altta yatan hastalık nedeniyle hücresel bağışık yanıtın bozulması,

7. Splenektomi,
8. Venoz oklüzyon hastalığı,
9. Çevresel faktörler (HEPA filtrelerinin olmaması, hastane içi inşaat vb.)^[40].

İnvaziv kandidiyaz (İK)'da hastanın gastrointestinal sisteminde kolonize olan endojen *Candida* türlerinin yayılımı söz konusu olurken, İA'da hasta inhalasyonla *Aspergillus* sporlarını alır. İA ve İK risk faktörleri açısından çeşitli hasta gruplarında farklılıklar vardır (Tablo 4,5)^[41].

Özellikle başta *Candida albicans*'a bağlı engraftman öncesi İK görülen merkezlerde olmak üzere, al-

lojeneik alıcılara nötrojeni süresince flukonazole duyarlı *Candida* türlerine bağlı İK'lardan korunmak amacıyla flukonazol verilmelidir^[4]. Nakilin gerçekleştiği günden engraftman gerçekleşene kadar oral/parenteral 400 mg/gün flukonazol verilir. Eğer infeksiyon erken dönemde tanı alarak, doğru ve hızlı tedaviye başlanmışsa; nakil öncesi infeksiyonun seri tomografi çekimleri ile kontrol altına alındığı kanıtlanmışsa kandidemili veya İK olan HKHN alıcı ve adaylarına güvenle nakil yapılabilir. Allojeneik alıcılara kıyasla olog alıcılarda maya infeksiyonları için çok düşük risk vardır. Sadece lenfoma, lösemi gibi altta yatan hematolojik maligniteli, uzamış nötrojenide kalan veya kalacak olan, ciddi mukoziti olan veya

Tablo 4. Akut lösemi hastalarında ve olog HKHN alıcılarında İA ve İK için risk faktörleri

Risk faktörü	İnvaziv kandidiyaz	İnvaziv aspergilloz
• Uzamış nötrojeni (> 2 hafta)	+	+++
• Ciddi GİS hasarı	+++	-
• > 1 bölgede kolonizasyon	++	-
• Profilaksi verilmemesi	+/-	-
• Koruyucu olmayan ortam	-	++
• Lokal epidemiyoloji	+	+++
• İFl öyküsü	+	++

HKHN: Hematopoitik kök hücre nakli, İA: İnvaziv aspergilloz, İK: İnvaziv kandidiyaz, GİS: Gastrointestinal sistem, İFl: İnvaziv fungal infeksiyon.

Tablo 5. Allojenik HKHN alıcılarında İA ve İK için risk faktörleri

Risk faktörü	Kandidiyaz	Aspergilloz (+diğer küfler)	
		Erken (%30)	Geç (%70)
• Graft yetmezliği	+	-	++
• Ciddi GİS hasarı	+++	-	-
• > 1 bölgede kolonizasyon	++	-	-
• Profilaksi verilmemesi	+/-	+/-	+/-
• Koruyucu olmayan ortam	-	+++	+
• Lokal epidemiyoloji	+	++	++
• İFl öyküsü	+	+	+
• Steroid profilaksisi	+	+	+
• Akut GVHH	-	+	+++
• Kronik GVHH	-	-	+++
• Alternatif verici	-	+	++
• CMV infeksiyonu	-	-	+

HKHN: Hematopoitik kök hücre nakli, İA: İnvaziv aspergilloz, İK: İnvaziv kandidiyaz, GİS: Gastrointestinal sistem, İFl: İnvaziv fungal infeksiyon, GVHH: Graft versus host hastalığı, CMV: Sitomegalovirüs.

fludarabin, 2-klordeoksiadenozin alan otolog HKHN alıcılarına flukonazol profilaktik tedavisi verilebilir^[5].

HKHN hastalarında görülen küf infeksiyonlarının başını *Aspergillus* türleri çekmekte olup, en sık etken *Aspergillus fumigatus*'tur. İnfeksiyon genellikle solunum yolu ile alveollere ulaşacak kadar küçük konidyumlar ile alınarak en sık invaziv akciğer aspergillozu klinikte görülür. Bunun yanında sinüzit, kütanöz aspergilloz da HKHN alıcılarında görülebilir^[42]. İA, kemoterapi veya HKHN sonrası nötropenik olan hastalarda morbidite ve mortalitenin başta gelen nedenidir. Vakaların en az %30'u ölüm gerçekleştiğinde tanı alamadığından İA'nın insidansını söylemek çok zordur. İA'nın bütün lösemi hastalarında %5-25, allojeneik HKHN sonrası %5-10, otolog HKHN sonrası ise %0.5-5 oranında görüldüğü tahmin edilmektedir. Allojeneik HKHN alıcıları, İA ve İK için bimodal riske sahiptir. Nakil sonrası erken dönemde aplastik faz sırasında ve engraftman sonrası devam eden immünsüpresyona bağlı İA riski olur. Allojeneik HKHN sonrası İA vakalarının %70'i geç dönemde görülmektedir. Bunun nedeni ise; bu dönemde orta-ciddi akut ve kronik GVHH olan hastalarda, steroid ve diğer immünsüpresanların kullanımının konakçı fagosit ve lenfositlerinde hasar yapmasıdır^[41]. Uygun tedavisi olmasına karşın, hastalığın erken döneminde kesin ve güvenilir tanı konmasında karşılaşılan güçlükler sonucunda aspergillozun mortalitesi %100'e yakındır^[43].

Genelde İA oluşması için iki koşul gerekir:

1. Çevresel kaynaktan duyarlı zarlara yüksek oranda sporların ekilmesi,

2. Germinasyondan veya doku invazyonundan ve yayılımından korunmak için gerekli olan etkili konak fagositik savunma cevabının olmaması.

İA'da kesin tanı, invaziv tekniklerle elde edilen doku örneklerinde hif invazyonunun gösterilmesine ek olarak aynı örnekte *Aspergillus* spp.'nin pozitif kültürünün olmasıdır^[41]. Tahmin edilebileceği gibi HKHN alıcılarında invaziv tanı teknikleri, hastanın genel durumu, belirgin sitopeni ve bunun yol açtığı kritik durumlar nedeniyle çoğu zaman yapılamamaktadır.

İA için laboratuvar ve radyolojik tanı yöntemleri:

1. İnvaziv tekniklerle dokuda hif invazyonunun gösterilmesi,

2. Mikrobiyoloji: Kültür pozitifliği,

3. Radyoloji: Düz grafi, yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT),

4. Seroloji:

• Antikor testleri: İndirekt hemaglutinasyon assay (IHA), enzim immünassay (EIA), kompleman fiksasyon test (CF), Western blot, enzim-linked immunofiltrasyon assay (ELIFA), enzim-linked immunosorbent assay (ELISA),

• Galaktomannan antijen tayini: Lateks aglutinasyon (LA), ELISA,

5. Moleküler: PCR ile kan ve diğer vücut sıvılarında DNA'nın tayini.

Genellikle bulgular nonspesifik olmasına karşın, akciğer infiltrasyonlarının morfolojik olarak tespitinde ve yorumlanmasında YRBT, düz grafiye oranla daha duyarlıdır (Tablo 6)^[41].

YRBT'de İA için şüphelenmemizde etkili iki bulgu vardır:

Halo bulgusu: Buzlu cam görünümüyle çevrili nodüler lezyon olup, uzamış nötropeni döneminde İA'nın erken göstergesidir.

Air-crescent bulgusu: Nötropeniden çıktıktan sonra veya nötropenik olmayan konakta, nodüller büyür ve internal nekroz oluşturarak kaviter lezyona döner ve hilal şeklinde görülür^[41].

İyi standardize edilmiş tekniğin henüz bulunamaması nedeniyle birçok klinik laboratuvarında PCR ile fungal DNA'nın tayini rutin olarak yapılamamaktadır. Kültür pozitifliğinin pek sık görülmediği aspergillozun tanısında günümüzde popülaritesini artıran ve gelecekte önemli bir tanı yöntemi olacağı düşünülmektedir. Araştırmalarda sıkça kullanılan bir yöntem de galaktomannan antijenemisinin tayinidir. Galaktomannan, *Aspergillus* hücre duvarında yer alan ve invaziv hastalık sırasında salınan bir ekzoantijendir. Galaktomannan, doğada yaygın bulunan bir şeker olup, aynı zamanda çeşitli gıda katkı maddelerinin ana içeriğidir. Dolaşan galaktomannan antijenini tespit için günümüze kadar EIA, RIA ve LA testleri kullanılmıştır. Ancak yapılan çalışmalarda bunların duyarlılığı düşük olarak saptanmış, dolayısıyla bunların rutin kullanımı-

Tablo 6. İnvaziv akciğer aspergillozlu 40 hastanın akciğer grafi ve BT bulguları

	Akciğer X-ray	YRBT
• Normal	13 (%33)	0
• İA'yı düşündürmeyen lezyonlar	24 (%60)	3 (%10)
• İA'yı düşündürülen lezyonlar	3 (%8)	27 (%90)

İA: İnvaziv aspergilloz, BT: Bilgisayarlı tomografi, YRBT: Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi.

nın antifungal tedavide fayda sağlamayacağı, ilerlemiş evrede İA tanısı konmasıyla sonuçlandığı belirtilmiştir. 1995 yılında Stynen ve arkadaşlarının sandviç ELISA yöntemi ile galaktomannan tayini yeni bir dönem açmıştır. Bu testte galaktomannan molekülünün (1→5)-β-D-galaktofuranosid yan zincirini tanıyan EB-A2 rat monoklonal antikoru kullanılır. LA testinin galaktomannan için eşik değeri 15 ng/mL iken, sandviç ELISA ile 0.5-1 ng/mL gibi oldukça düşüktür. Düşük eşik değerinde dolaşan galaktomannanın tayini erken dönemde İA tanısı koymamıza ve erken antifungal tedaviye başlayarak prognozda daha iyi sonuç almamıza yardımcı olabilir^[42,44-46]. İA için yüksek riske sahip nötropenik erişkin hastalarda, (1→3)-beta-D-glukan ve galaktomannan tanı testlerinin kombine kullanımının %100 özgüllüğe ve pozitif prediktif değerine sahip olduğu; iki testin ayrı ayrı çalışılmasından ziyade birlikte kullanımının daha faydalı olacağı sonucuna varılmıştır^[47].

HKHN alıcılarında aspergillozdan korunma en iyi tedavi yöntemidir. Aspergilloz infeksiyonundan korunmada *Aspergillus* sporları ile temastan kaçınma bilinirken, araştırılan bir başka seçenek de immünmodülatör tedavidir^[42]. Profilaktik ilaç kullanımı önerilmemekte olup, solunum yolu örneklerinde *Aspergillus* spp. üremesi olduğunda etkili tanı yöntemlerine başvuru olarak, preemptif tedavi agresif bir şekilde IV amfoterisin B ile başlanmalıdır. Nakil öncesi dönemde İA yüküne sahip HKHN alıcılarında nüks riski yüksektir^[4]. Aspergilloz tedavisinde amfoterisin B (konvansiyonel, lipid kompleks, lipozomal), itraconazol, vorikonazol, posakonazol, ekinokandin (kaspofungin) etkili antifungal ajanlar olup; kullanım yolları, maliyet, yan etkileri, ilaçlar ile olan etkileşimleri gibi birçok farklı özelliklerine göre klinisyen tarafından seçilerek tedavide kullanılırlar^[48].

KAYNAKLAR

1. Dykewicz CA. Preventing opportunistic infections in bone marrow transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 1999;1:40-9.
2. Yuen KY, Woo PCY. Tuberculosis in blood and marrow transplant recipients. *Hematol Oncol* 2002;20:51-62.
3. Wingard JR. Opportunistic infections after blood and marrow transplantation. *Transpl Infect Dis* 1999;1:3-20.
4. 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;6:659-734.
5. Nichols WG. Combating infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Expert Rev Anti-infect Ther* 2003;1:57-73.
6. Woo PCY, Wong SSY, Lum PNL, Hui W, Yuen K. Cell-wall-deficient bacteria and culture-negative febrile episodes in bone-marrow-transplant recipients. *Lancet* 2001;357:675-9.
7. Avigan D, Pirofski LA, Lazarus HM. Vaccination against infectious disease following hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2001;7:171-83.
8. Alcaide F, Linares JA, Pallares R, et al. In vitro activities of 22 β-lactam antibiotics against penicillin-resistant and penicillin-susceptible viridans group streptococci isolated from blood. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:2243-7.
9. Ljungman P. Prevention and treatment of viral infections in stem cell transplant recipients. *Br J Haematol* 2002;118:44-57.
10. Ljungman P, Reusser P, Einsele H, Engelhard D, Ward K, Cordonnier C. Management of CMV infections: Recommendations from the infectious diseases working party of the EBMT. Version 2.0; 2003.
11. Miller W, Flynn P, McCullough J, et al. Cytomegalovirus infection after bone marrow transplantation: An association with acute graft-versus-host disease. *Blood* 1986;67:1162-7.
12. Ruutu T, Ljungman P, Brinch L, et al. No prevention of cytomegalovirus infection by anticytomegalovirus hyperimmune globulin in seronegative bone marrow transplant recipients. The Nordic BMT Group. *Bone Marrow Transplant* 1997;19:233-6.
13. CMV Prevention: Surveillance and Preemptive Therapy. Approved by the Clinical Advisory Committee, June 10, 2003 (internet).
14. Ljungman P, Deliliers GL, Platzbecker U, et al. Cidofovir for cytomegalovirus infection and disease in allogeneic stem cell transplant recipients. The Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 2001;97:388-92.
15. Boeckh M, Gooley TA, Myerson D, Cunningham T, Schoch G, Bowden RA. Cytomegalovirus pp65 antigenemia-guided early treatment with ganciclovir versus ganciclovir at engraftment after allogeneic marrow transplantation: A randomised double blind study. *Blood* 1996;88:4063-71.
16. Boeckh M, Stevens-Ayers T, Bowden R. Cytomegalovirus pp65 antigenemia after autologous marrow and peripheral blood stem cell transplantation. *J Infect Dis* 1996;174:907-12.
17. Boeckh M, Bowden R. Cytomegalovirus infection in marrow transplantation. In: Buckner CD, Clift RA (eds). *Technical and Biological Components of Marrow Transplantation*. Boston, MA: Kluwer Academic Publishers, 1995:97-136.
18. Einsele H, Ehninger G, Hebart H, et al. Polymerase chain reaction monitoring reduces the incidence of cytomegalovirus disease and the duration and side effect of antiviral therapy after bone marrow transplantation. *Blood* 1995;86:2815-20.
19. Goodrich JM, Bowden RA, Fisher L, Keller C, Schoch G, Meyers JD. Ganciclovir prophylaxis to prevent cytomegalovirus disease after allogeneic marrow transplant. *Ann Intern Med* 1993;118:173-8.
20. Krause H, Hebart H, Jahn G, Muller CA, Einsele H. Screening for CMV-specific T-cell proliferation to identify patients at risk of developing late onset CMV disease. *Bone Marrow Transplant* 1997;19:1111-6.

21. Gor D, Sabin C, Prentice HG, et al. Longitudinal fluctuations in cytomegalovirus load in bone marrow transplant patients: Relationship between peak virus load, donor/recipient serostatus, acute GVHD and CMV disease. *Bone Marrow Transplant* 1998;21:597-605.
22. Zaia JA, Gallez-Hawkins GM, Tegtmeier BR, et al. Late cytomegalovirus disease in marrow transplantation is predicted by virus load in plasma. *J Infect Dis* 1997; 176:782-5.
23. Ljungman P, Aschan J, Azinge JN, et al. Cytomegalovirus viraemia and specific T-helper cell responses as predictors of disease after allogeneic marrow transplantation. *Br J Haematol* 1993;83:118-24.
24. Lazzarotto T, Varani S, Spezzacatena P, et al. Delayed acquisition of high-avidity anticytomegalovirus antibody is correlated with prolonged antigenemia in solid organ transplant recipients. *J Infect Dis* 1998;178:1145-9.
25. Kwak EJ, Vilchez RA, Randhawa P, Shapiro R, Butel JS, Kusne S. Pathogenesis and management of polyomavirus infection in transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2002;35:1081-7.
26. Shields AF, Hackman RC, Fife KH, Corey L, Meyers JD. Adenovirus infections in patients undergoing bone-marrow transplantation. *N Engl J Med* 1985;312:529-33.
27. Flomenberg P, Babbitt J, Drobyski WR, et al. Increasing incidence of adenovirus disease in bone marrow transplant recipients. *J Infect Dis* 1994;169:775-81.
28. Ljungman P, Ribaud P, Matthes-Martin S, et al. Cidofovir for adenovirus infection after allogeneic stem cell transplantation. A retrospective survey of the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001;27:61.
29. Centers for Disease Control (CDC). 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. *MMWR* 2000;49:1-125.
30. Ljungman P, Wilczek H, Gahrton G, et al. Long-term acyclovir prophylaxis in bone marrow transplant recipients and lymphocyte proliferation responses to herpes virus antigens in vitro. *Bone Marrow Transplant* 1986; 1:185-92.
31. Selby PJ, Powles RL, Easton D, et al. The prophylactic role of intravenous and long-term oral acyclovir after allogeneic bone marrow transplantation. *Br J Cancer* 1989;59:434-8.
32. Steer CB, Szer J, Sasadeusz J, Matthews JP, Beresford JA, Grigg A. Varicella-zoster infection after allogeneic bone marrow transplantation: Incidence, risk factors and prevention with low-dose acyclovir and ganciclovir. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:657-64.
33. Bowden RA. Respiratory virus infections after marrow transplant: The Fred Hutchinson Cancer Research Center experience. *Am J Med* 1997;102:27-30, 42-3.
34. Ison MG, Hayden FG, Kaiser L, Corey L, Boeckh M. Rhinovirus infections in hematopoietic stem cell transplant recipients with pneumonia. *Clin Infect Dis* 2003; 36:1139-43.
35. Mele A, Paterson PJ, Prentice HG, Leoni P, Kibbler CC. Toxoplasmosis in bone marrow transplantation: A report of two cases and systematic review of the literature. *Bone Marrow Transplant* 2002;29:691-8.
36. Chandrasekar PH, Momin F. Disseminated toxoplasmosis in marrow recipients: A report of three cases and review of the literature. *Bone Marrow Transplant Team. Bone Marrow Transplant* 1997;19:685-9.
37. Hughes WT. Mycobacterial infections in bone marrow transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2000;6:359-60.
38. Budak-Alpdogan T, Tangün Y, Kalayoglu-Besisik S, et al. The frequency of tuberculosis in adult allogeneic stem cell transplant recipients in Turkey. *Biol Blood Marrow Transplant* 2000;6:370-4.
39. Gaviria JM, Garcia PJ, Garrido SM, Corey L, Boeckh M. Nontuberculous mycobacterial infections in hematopoietic stem cell transplant recipients: Characteristics of respiratory and catheter-related infections. *Biol Blood Marrow Transplant* 2000;6:361-9.
40. De La Rosa GR, Champlin RE, Kontoyiannis DP. Risk factors for the development of invasive fungal infections in allogeneic blood and marrow transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2002;4:3-9.
41. Martino R, Subira M. Invasive fungal infections in hematology: New trends. *Ann Hematol* 2002;81:233-43.
42. Marr KA, Bowden RA. Fungal infections in patients undergoing blood and marrow transplantation. *Transpl Infect Dis* 1999;1:237-46.
43. Centeno-Lima S, de Lacerda JM, do Carmo JA, Abecasis M, Casimiro C, Exposto F. Follow-up of anti-*Aspergillus* IgG and IgA antibodies in bone marrow transplanted patients with invasive aspergillosis. *J Clin Lab Analysis* 2002;16:156-62.
44. Maesaki S, Kawamura S, Hashiguchi K, et al. Evaluation of sandwich ELISA galactomannan test in samples of positive LA test and positive *Aspergillus* antibody. *Int Med* 1999;38:948-50.
45. Reiss E, Obayashi T, Orle K, Yoshida M, Zancopé-Oliveira RM. Nonculture based diagnostic tests for mycotic infections. *Med Mycol* 2000;38(Suppl 1):147-59.
46. Patterson TF. Approaches to fungal diagnosis in transplantation. *Transpl Infect Dis* 1999;1:262-72.
47. Pazos C, Ponton J, Del Palacio A. Contribution of (1→3)-beta-D-glucan chromogenic assay to diagnosis and therapeutic monitoring of invasive aspergillosis in neutropenic adult patients: A comparison with serial screening for circulating galactomannan. *J Clin Microbiol* 2005;43:299-305.
48. Uzun Ö. Kanser hastalarında antifungal profilaksi: Genel ilkeler ve güncel yaklaşım. *Flora* 1998; 3(Ek 1).

Yazışma Adresi:

Dr. Ayşegül YEŞİLKAYA

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Klinik Bakteriyoloji ve

İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı

06100 Sıhhiye-ANKARA

e-mail: aysegulyesilkaya@iname.com

Makalenin Geliş Tarihi: 10.03.2006

Kabul Tarihi: 17.03.2006