





Kök Hücre Nakli ve COVID-19 Pandemisi
Stem Cell Transplantation and COVID-19 Pandemic

Yasemin KARACAN ^{1*} , **Rıdvan ALİ** ² 

¹Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Bursa, Türkiye

²Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Geliş Tarihi (Received): 15.08.2021

Kabul Tarihi (Accepted): 15.03.2022

Yayın Tarihi (Published): 29.04.2022

Öz

Malign ya da malign olmayan nedenlerle hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalar, bağışıklık sistemi baskılanmış bir grup olduğundan COVID-19 ile karşılaşmaları açısından potansiyel riskli olarak kabul edilmektedir. Bu hasta grubunun immünsüpresyon ile viral replikasyonu kontrol etme kabiliyetinin azalması hastanın durumunu ağırlaştırıcı bir faktör ya da aynı zamanda enflamatuar fazı azalttığı için koruyucu bir faktör de olabileceği düşünülmektedir. Pandemi nedeniyle kök hücre nakli merkezleri COVID-19 önleme ve semptom yönetimi ile ilgili kılavuzları takip etmeleri gerekmektedir. Bu derleme, pandemi sürecinde hematopoetik kök hücre nakli hastalarının tedavi ve bakım sürecinin incelenmesi amacıyla hazırlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, Pandemi, Kök Hücre Nakli

&

Abstract

Patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation for malignant or non-malignant reasons are potentially at risk for encountering COVID-19, as they are an immunocompromised group. The decrease in the ability of this patient group to control viral replication with immunosuppression is thought to be an aggravating factor or at the same time a protective factor as it reduces the inflammatory phase. Due to the pandemic, stem cell transplant centers are required to follow guidelines on COVID-19 prevention and symptom management. This review has been prepared to examine the treatment and care process of hematopoietic stem cell transplant patients during the pandemic period.

Keywords: COVID-19, Pandemic, Stem Cell Transplantation

Atıf/Cite as: Karacan Y., Ali R. Kök Hücre Nakli ve COVID-19 Pandemisi. *Abant Med J.* 2022; 11(1): 161-172. doi:[10.47493/abantmedj.983037](https://doi.org/10.47493/abantmedj.983037)

Copyright © Published by Bolu Abant İzzet Baysal University, Since 2022 – Bolu

*Sorumlu Yazar (Corresponding Author): Yasemin Karacan, e-mail: ykaracan@uludag.edu.tr

Giriş

Koronavirüsler sarmal nükleokapsid ile sarılmış, pozitif duyulu tek iplikli RNA virüsleridir. Nidovirales, orthocoronaviridae alt familyası sırasına göre Coronaviridae ailesine aittirler ve alfa, beta, delta ve gama koronavirüsü olmak üzere dört cinse ayrılırlar: a) şiddetli akut solunum sendromu koronavirus-2 (SARS CoV-2), b) şiddetli akut solunum sendromu koronavirus (SARS-CoV), c) Orta Doğu Solunum Sendromu koronavirus (MERS-CoV), d) aynı gruba ait bir beta-koronavirüstür (1). Aralık 2019'da şiddetli bir Akut Solunum Yolu Sendromu (SARS) olarak tanımlanan yeni Koronavirüs Hastalığı 2019 (COVID-19), aşamalı olarak Çin dışındaki tüm dünyaya yayılmıştır (2). Hastalık ortaya çıktığında semptom göstermediği gibi, üst solunum yolu enfeksiyonu olarak hafif semptomlardan şiddetli pnömoneye kadar değişebilen, yoğun bakım ihtiyacı ve Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu'na (ARDS) kadar ilerleyici ve ölümlü sonuçlanabilen bir durum oluşturur. COVID-19 maruziyetten semptom gelişimine kadar geçen süre 2-14 gün (medyan 5 gün) arasındadır. Yaş, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, diyabet, obezite ve akciğer hastalığı gibi komorbiditelerin varlığı, ciddi hastalık ve ölüm oranı için rapor edilen risk faktörleridir (3,4). Ayrıca COVID-19 salgını süresince kanserli hastalar, kanserin kendisi, kemoterapi ve radyoterapi gibi devam eden tedavileri nedeniyle bağışıklık sistemi zayıfladığı için savunmasız grup olarak kabul edilmiştir ve kanserli olmayan bireylere göre enfekte olma riskleri daha yüksektir (2,5). Dünyada global kanser istatistiklerine göre tahmini 19,3 milyon yeni kanser vakası ile yaklaşık 10,0 milyon kanser ölümü meydana gelmiştir (6). Malign ya da malign olmayan nedenlerle hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) yapılan hastalar, bağışıklık sistemi baskılanmış bir grup olduğundan COVID-19 ile karşılaşmaları açısından potansiyel olarak riskli olarak kabul edilmektedir. Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation (WBMT) verilerine bakıldığında 2020 yılında dünya çapında toplam 1.5 milyon HKHN hastası kayıtlıdır (7). Bu hasta grubunun immünsüpresyon ile viral replikasyonu kontrol etme kabiliyetinin azalması hastanın durumunu ağırlaştırıcı bir faktör ya da aynı zamanda enflamatuvar fazı azalttığı için koruyucu bir faktör de olabileceği düşünülmektedir (8). Pandemi nedeniyle HKHN merkezleri COVID-19 bulaşını önleme ve yönetimi ile ilgili kurumsal, yerel, ulusal, uluslararası yönergeleri ve kılavuzları takip etmeleri gerekmektedir (9). Bu nedenle Kimerik Antijen Reseptör Hücre (Car T cell), otolog kök hücre nakli (OKHN), allojenik kök hücre nakli (AKHN) hakkında Avrupa Kan ve İlik Nakli Derneği (Europe Bone Marrow Transplantation Center: EBMT) Bulaşıcı Hastalıklar Çalışma Grubu (Infectious Diseases Working Party: IDWP), Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention= CDC) kılavuzlar üzerinde çalışmıştır (3). Ülkemizde ise Sağlık Bakanlığı (9) ve Türk Hematoloji Derneği (10)'nin HKHN hakkında önerileri mevcuttur.

Donör taramasında, serolojik testlerde, donör kaynaklı hastalık bulaşmasıyla ilgili yapılan araştırmalar ve düzenlemeler organ ve doku güvenliğini artırmıştır. Hastalarda ve donörlerde, özellikle testin mümkün olmadığı bölgelerde COVID-19'a maruz kalmayı önlemek için, yüksek riskli bölgelere gereksiz seyahatlerden kaçınarak, bağışçılar ve hastalar için iyi hijyen uygulayarak kişisel korumaya azami önem verilmesi önerilmektedir (11). Bu virüsün kan ürünlerinin transfüzyonu ile bulaştığı gösterilmemiş olsa da, donör taraması için yayınlanmış öneriler ve ayrıntılı tıbbi geçmiş (seyahat öyküsü, COVID-19'a maruz kalma vb.) tüm merkezlerin prosedürlerine dahil edilmelidir (12,13). Sağlık çalışanları da COVID-19'a yakalanma riski altındadır (14). Önerilen hijyen prosedürlerine bağlı kalarak maruziyetten kaçınmak, SARS-CoV-2 ile enfekte bireylerin izolasyonu ve özellikle risk grupları için sosyal mesafenin sağlanması, sağlık personelinin maruziyetini sınırlandırmak ve değişen ve stresli çalışma koşullarının psikolojik sonuçlarını hafifletmek amaçlanmıştır (15). Bu derleme, pandemi sürecinde hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) hastalarının tedavi ve bakım sürecinin incelenmesi amacıyla hazırlanmıştır.

Hematopoetik Kök Hücre Nakli

İnsanlarda HKHN ilk olarak 1939'da aplastik anemili bir hastayı tedavi etmek amacıyla kullanıldı. Bu hasta, belirlenen bir donörden lökosit ve trombosit sayısını artırmak amacıyla intravenöz kemik iliği infüzyonu yapıldı. Akut lösemili hastalar için radyasyon ve kemoterapi tedavisinin ardından kemik iliği infüzyonunun yapılması 1950 yıllarına dayanmaktadır. Zaman ilerledikçe, HKHN metabolik bozuklukları,

Parkinson hastalığı gibi nörolojik bozuklukları, lenfoma, aplastik anemi, immün yetmezliği olan hastalarda ve meme kanseri, nöroblastom gibi solid tümörlerde de tedavi etmek için kullanılmaya başlandı (16).

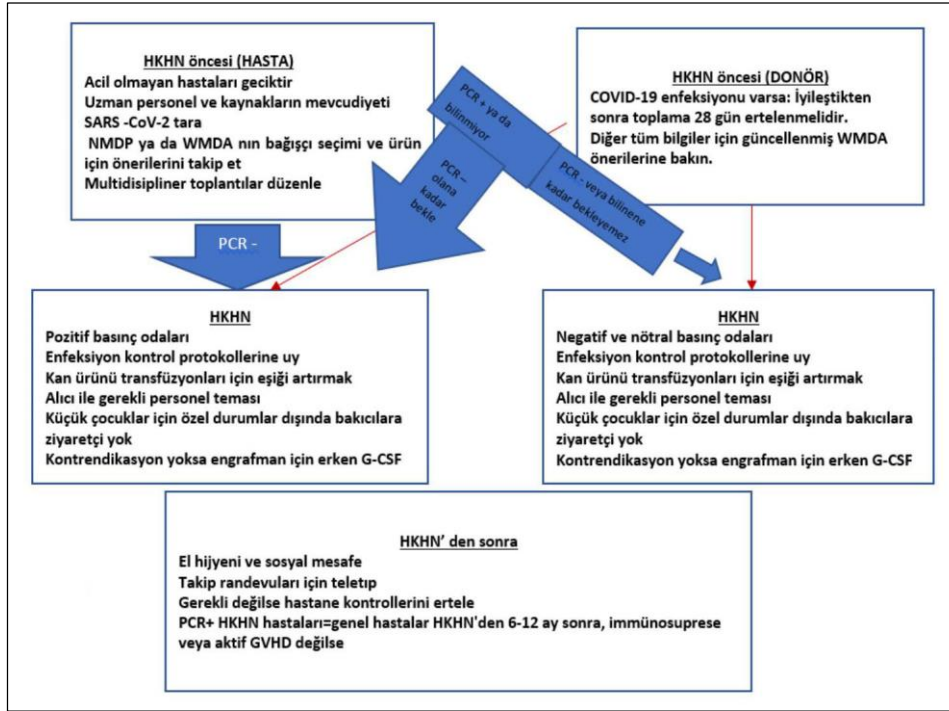
Sitokinler moleküler olarak klonlanmış miyeloid hematopoetik büyüme faktörlerinin (örn. granülosit koloni uyarıcı faktör [G-CSF] ve granülosit-makrofaj kolon uyarıcı faktör [GM-CSF]) geliştirilmesi, yoğun kemoterapi ve radyasyon tedavisinin güvenliğini ve etkinliğini, kemik iliği fonksiyonunun zarar görmesini, enfeksiyonu, kanamayı azaltarak ve hastaneye yatışları kısaltan önemli role sahiptir. Ayrıca kemik iliği hematopoetik progenitör hücrelerini kana mobilize etmek için de kullanımları HKHN'yi kolaylaştırdı. G-CSF ve GM-CSF moleküler olarak klonlanmış miyeloid büyüme faktörleri olmasına rağmen, biyolojileri ve klinik etkileri farklılık göstermektedir. GM-CSF, hayvanlarda ve insanlarda çok daha geniş bir aktivite spektrumuna sahiptir. Akciğer enfeksiyonu ve / veya ARDS'li kişilerde GM-CSF'in G-CSF'den daha güvenli bir ilaç olabileceği düşünülmektedir (17). Sitokinlerin aktivasyonu ve bunların periferik hücre mobilizasyonundaki katkılarının belirlenmesi sonucu, 1980'li yıllarda periferik kök hücre nakli (PKHN) olarak uygulamaya geçilmiştir. Günümüzde, PKHN toplanması ameliyathane ortamı gerektirmediğinden ve daha kolay olması nedeniyle otolog, akraba/akraba dışı verici ile HKHN yapılmaktadır (18).

Bilindiği gibi hazırlama rejiminin seçimi hastalığının tipine göre değişmekte olup verilen total vücut ışınlaması (TVI) ve kemoterapilerin doz miktarıyla ilgili olarak myeloablative, non-myeloablative hazırlama rejimi olarak sınıflandırılmaktadır. Hazırlama rejimindeki amaç immunsupresyonu sağlayarak greft reddini engellemek ve hastalığı tedavi etmektir. Miyelosupresyonun meydana gelmesi nedeniyle hastalarda AKHN' ye bağlı birçok toksisite ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle yaşlı ve performansı iyi olmayan hastalar için nonmyeloablative yoğunluğu azaltılmış rejim tercih edilmektedir (19). Günümüzde Flu/TVI, Flu/TVI+ I-anti-CD45 Antikor, Flu+ cytarabine+ idarubicin, Flu+ busulfan+ ATG, Flu+ Busulfan+ Alemtuzumab ve Flu+ melfelan+ alemtuzumab, Busulfan, siklofosamid/ melfelan/Cytarabin/etoposid/ TVI gibi rejimler kullanılmaktadır. OKHN' de allojeneik nakilde görülen yardımcı hücrelere karşı yararlı immunolojik cevaplar yoktur. AKHN' den donör farkı yanında hastanın immün iyileşmesinin daha hızlı olması, iyi tolere edilmesi ve graft versus host hastalığı (GVHH) gelişme olasılığının çok düşük olması nedeniyle farklılık göstermektedir (20,21). OKHN de lenfoma için BEAM (BCNU, VP, Ara-C ve Melfelan) veya BEAC (Melfelan yerine Cy) multipl myelomda ise yüksek doz melfelan-TBI ve/veya melfelan verilir (18,21). Ancak pandemi döneminde hastalarda COVID-19 riski nedeniyle yukarıdaki rejimlerden yoğunluğu azaltılmış rejimlerin kullanımı, periferik kök hücre kaynağı ve haploidentik nakillerin tercih edilme önerisi mevcuttur (3,22).

COVID 19 ve HKHN

Kanserli hastalar için COVID-19 ile ilişkili yoğun bakım ünitesine kabul, invaziv ventilasyon ve ölüm riski genel popülasyonun iki katıdır. HKHN' de ise ileri yaş, ilerleyici hastalık, aktif GVHH ve steroid alan hastaların mortalite riski daha yüksektir (22). Ayrıca toplumdan edinilmiş solunum yolu virüsleri de dahil olmak üzere birçok viral enfeksiyon risk faktörü oluşturmaktadır. Bu da nakil merkezlerinde önemli bir korkuya neden olur. HKHN' da hazırlama rejimini takiben hastalar tüm T ve B lenfositlerini ve hasarlı mukokutanöz bariyerlere ek olarak yıllar boyunca biriken tüm bağışıklık hafızasını kaybederler. Bu nedenle, HKHN fırsatçı enfeksiyonlara karşı oldukça duyarlı bir popülasyondur. Toplumda viral solunum yolu enfeksiyonu, HKHN alıcılarının yaklaşık yarısında ortaya çıkabilir ve enfeksiyöz komplikasyonların %92 sini oluşturur (23). COVID-19'daki morbidite için önemli bir faktör, T hücre yanıtları üzerindeki etkiler dahil olmak üzere bağışıklık sistemi aktivasyonudur. EBMT' nin ve Spanish Group of Hematopoietic Stem Cell Transplantation (GETH)' in sunduğu en büyük seri 22 ülke ve 382 kök hücre nakli yapılan hastalarda AKHN için medyan yaş 54.1 OKHN için 60.6' dır. Bu hastalardan AKHN' den COVID-19'a kadar geçen medyan süre 15.8 ay, OKHN' de 24,6 ay olup %83,5'inde alt solunum yolu hastalığı gelişti ve %22,5'i yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Tanıdan itibaren 6 haftalık genel sağkalım AKHN için %77,9 ve OKHN %72,1 ve nakil tipinin mortaliteyi etkilemediği görüldü. Bu çok merkezli kohortta yaş, immün yetmezlik indeksi ve yoğun bakım ihtiyacı mortalite riskini artırırken, hastanın iyi performansı riski azaltmıştır (24).

COVID-19 teşhisinde: COVID-19 teşhis prosedürlerinin düzenlendiği ulusal veya yerel yönergeler takip edilmelidir. Nazofaringeal sürüntüde SARS-CoV-2 testinin yanlış negatif olabileceğini ve COVID-19 ile ilgili güçlü bir klinik şüphe varsa tekrarlanması gerektiğini unutmamak önemlidir. Test performansı, balgam veya bronkoalveolar lavaj gibi üst solunum yolu numunelerinden alınan örneklerde daha güçlüdür. İnfluenza ve RSV dahil olmak üzere diğer solunum yolu viral patojenlerinin tercihen multiplaks PCR ile test edilmesi de önemlidir (12). SARS-CoV-2 pozitif olan hastalar, ventilasyon kapatılmadığı sürece laminer hava akışı olan odalarda veya pozitif basınçlı diğer odalarda (HEPA) tedavi edilmemelidir. Bir üst solunum yolu örneğinde SARS-CoV-2 pozitif olan tüm hastalar, tercihen BT ile göğüs görüntülemesine ve oksijenasyon bozukluğunun değerlendirilmesine tabi tutulmalıdır. Bir ko-enfeksiyon şüphesi olmadıkça, sağlık çalışanları arasında bulaşma riski nedeniyle SARS-CoV-2 için pozitif test edilen bir hastada rutin bronkoalveolar lavaj önerilmez. Eş patojenler değerlendirilmeli ve tedavi edilmelidir (12). Nakil sürecinde hasta, hasta yakını, donör ve sağlık personelini ilgilendiren SARS-CoV-2 salgını sırasında HKHN hastalarının yönetimi için genel ilkeler Şekil 1 de gösterilmektedir. (15).



NMDP: The National Marrow Donor Program, WMDA: World Marrow Donor Association

Şekil 1. HKHN hastalarının SARS-CoV-2 salgını sırasında yönetimi için genel ilkeler (15).

Hasta

Nakil planına alınacak hastada pandemi sırasında AKHN kararı yapılma ve erteleme açısından karar dikkatli bir şekilde düşünülmelidir. Bir yandan immüno-suprese kalacak hasta riski diğer taraftan hastalığın nüks etme riski ve nakil adaylığından çıkarılma durumu ortaya çıkabilecektir (25). Her iki durum da aile ile tartışılmalıdır. Hastalar, nakil sırasında veya sonrasında COVID-19 ile enfekte olursa ciddi komplikasyon riskinin daha yüksek olduğu konusunda yeterince bilgilendirilmelidir (3).

Nakil prosedürüne başlamadan önce, yeterince eğitilmiş personel, yoğun bakım ünitesi yatakları, ventilatörler ve ayrıca kök hücre ürünü sağlanmalıdır. Tüm hastalar PCR ile SARS-CoV-2 için test edilmeli ve herhangi bir semptom olup olmadığına bakılmaksızın, hazırlama rejimine başlamadan önce test sonuçları negatif olmalıdır. COVID-19' la HKHN'den hemen önce enfekte hastalar hastalığın şiddetinin artma riski nedeniyle ertelenmelidir. Diğer bir durum olarak planlanan nakilden birkaç hafta önce COVID-19 ile enfekte olmuş ve hala PCR pozitif olan, ancak hiç semptom geliştirmemiş ya da semptomları

hafiflemeyen hastalar görülebilmektedir. Semptomların başlangıcından 10 gün sonra, sadece birkaç hastanın PCR pozitifliği ile virüsü aktarabildiği ve asemptomatik hastaların birkaç hafta boyunca PCR pozitif olabileceği kabul edilmektedir. İleri derecede bağışıklığı baskılanmış ve tekrar tekrar PCR-pozitif olan hastalarda birkaç hafta veya ay boyunca SARS-CoV-2' nin varlığı ya da ciddi immünsüprese hastada semptomların tekrar ortaya çıktığı raporları mevcuttur (3). SARS-CoV-2'ye daha önce maruz kalındığını nükleokapsid proteinine karşı antikor reaktivitesi gösterir, ancak enfeksiyonu bloke edebilen (anti-spike) antikorların mevcut olup olmadığını göstermez. Ayrıca, antikor seviyeleri, maruziyetten sonraki zamanlamaya büyük ölçüde bağlıdır. Gelecek için temel hedef, yeniden enfeksiyon sırasında protein spike antikorunun seviyesini ve özgüllüğünü tespit etmek, korumanın immün korelasyonunu belirlemektir. Literatürde tamamen iyileşmiş bireylerin persistan virüs RNA bulaşının önemli bir SARS-CoV-2 bulaşması kaynağı olmadığı ve daha güçlü bir bağışıklığa sahip oldukları ve böylece yeniden enfeksiyon riskinin büyük ölçüde azaldığı bildirilmiştir (26). Ayrıca persistan PCR pozitif bireylerden gelen virüsün canlı kaldığı, mukozal IgA gibi diğer faktörlerin bulaşmayı önlediği ifade edilmektedir (27). CDC kılavuzu, hasta ve bağışıklığı baskılanmış konakçıların semptom başlangıcından 20 gün sonra artık bulaşıcı olmadığını göstermektedir ve bulaşmaya dayalı önlemlerin sonlandırılması için semptom temelli bir stratejinin kullanılmasını önermektedir (28) ancak COVID-19 AKHN sonrası erken dönemde bir greft başarısızlığı tehdidi oluşturabilir. Han ve ark. AKHN yapılan olguda gelişen COVID 19 enfeksiyonu sırasında miyeloid hücre kaybının hızlı geliştiği CMV viremi ve SARS-CoV-2 enfeksiyonunun greft kaybına katkıda bulunduğunu gözlemlemiştirler (29). Persistan ya da reenfeksiyon riskleri düşünüldüğünde bir nakil adayına COVID-19 teşhisi konulursa, nakil prosedürünün ertelenmesi önerilir. Bununla birlikte, altta yatan hastalığın ilerleme riski nedeniyle bu her zaman mümkün olamamaktadır (3). Acil nakil gereken olgular; akut lösemiler, yüksek riskli miyelodisplastik sendrom, bazı dirençli kemik iliği yetmezliği sendromları ve yüksek riskli miyelomlar, Hodgkin lenfoma, büyük hücreli lenfomalar veya germ hücreli tümörler için otolog HKHN'ler (tedavi amaçlı yapılıyorsa) nitelendirilmektedir. Acil olmayan nakiller ise; özellikle hemoglobinopatiler, immün yetmezlikler ve genetik durumlar gibi stabil, yavaş ilerleyen, habis olmayan hastalıkları olan hastalardır ve klinik olarak izin verildiği için nakil ertelenmelidir (15,23).

Yüksek riskli hastalığı olan hastalarda, kök hücre nakli, hasta asemptomatik olana ve en az 24 saat arayla alınan iki negatif virüs PCR sürüntüsüne sahip olana kadar ertelenmelidir. Orta ile şiddetli COVID-19 hastalığı varlığında, akciğer fonksiyonu ve genel performansın COVID-19 öncesi değerlere dönmesi veya en azından COVID-19 hastalığı sırasındaki duruma kıyasla iyileşmesi için yeterli zaman verilmesi tavsiye edilir. Düşük riskli hastalığı olan, asemptomatik olan veya üst solunum yolu semptomları ile sadece hafif semptomatik olan hastalarda, ilk negatif PCR' den sonra en az 14 gün ertelenir ve hazırlama rejimi başlamadan önce yeni bir PCR önerilmektedir. Şiddetli COVID-19 hastalığı olan bireyde, nakil işleminin en az üç ay ertelenmesi önerilir. COVID-19 teşhisi konan bir kişiyle yakın temas durumunda ise son temastan itibaren en az 14 gün içinde mobilizasyon, hücre toplama ya da hazırlama rejimi gibi herhangi bir işlemin gerçekleştirilmemesi gerekmektedir. Hasta, herhangi bir nakil prosedürü gerçekleştirilmeden önce PCR negatifliğinin doğrulanması açısından yakından izlenmelidir (3,23).

Nakil Öncesi

Fiziksel ve sosyal izolasyon, birçok nakil hastası için olağan bir uygulama olmasına rağmen, pandemi nedeniyle nakil sürecindeki hastaların evde bakımı için daha fazla uygulamaların araştırılması gerektiğinden hemşirelerin sorumlulukları artmıştır. Semptomları olmayanlar da dâhil olmak üzere tüm hastalar, nakil servisine girmeden önce triyajlanmalı ve test edilmelidir. COVID-19 testinin sonuçlarını beklerken semptomatik hastalar için nakil ünitesinden ayrı olarak yeterli alan tahsis edilmelidir. Bir nakil için kabul edilmesi veya CAR T-hücresi tedavisi görmesi planlanan hastalar, hazırlama rejimi başlamadan 14 gün önce evde izolasyon yoluyla riski en aza indirmeye çalışmalıdır. Gereksiz klinik kontrollerden kaçınılmalıdır (12).

Nakil sonrası

HKHN hastalarının nakil sonrası immünsüpresyonu devam etmekte veya organ disfonksiyonuna sahip olarak kabul edildiklerinden COVID-19 riski açısından önemlidir (12). Hastaların enfekte bireylere maruz kalma risklerini olabildiğince sınırlamalı, el hijyeni ve sosyal mesafe gibi önleme uygulamalarına karşı bilgilendirilmeleri gerekir. Kök hücre nakli hastaları seyahatten kaçınılmalıdır ve seyahat gerekirse de mümkünse tren, otobüs veya uçak dâhil herhangi bir toplu taşıma sistemi yerine özel bir araçla seyahat etmesi önerilmektedir (12).

COVID-19 hastalığı geçiren şiddetli bağışıklığı baskılanmamış hafif ile orta şiddette hastalığı olan bireyler, 24 saat boyunca ateşsiz kaldıysa ve semptomlar düzeldiyse, semptomların başlangıcından 10 gün sonra bulaşmaya dayalı önlemler kesilebilir. Kritik hastalığı olan veya ciddi şekilde bağışıklığı baskılanmış hastalar için 20 günlük önlem alınması gerekir (11). AKHN'nin yapılabilme kararı donör varlığına da bağlıdır. Pandemi sırasında bağışçıların enfekte olabileceği gibi enfekte olmaktan da kaygılandıkları için donör olmaktan vazgeçebilirler. Ayrıca akraba dışı nakillerde farklı ülkelerdeki donör merkezi ve nakil merkezi arasında zorlukların ortaya çıkması beklenmektedir. Bu nedenle donör seçimi ve yönetimi için yönergeler değişirse de hızla güncelleme ihtiyacı duyulmaktadır (25). Malagola ve ark pandemi döneminde yaptıkları AKHN'de donör seçim algoritmasını haploidentik nakillerden yana kullanarak nakil merkezi, donör merkezi ve hücre toplama merkezinde koordinasyonun önemi üzerinde durarak COVID-19'un hoploidentik nakillerin artışına katkıda bulunabileceği öngörüsünde bulunmuşlardır (25).

Solunum virüs enfeksiyonları, pulmoner kronik GVHH için tetikleyici bir faktör olabileceğinden COVID-19 geçirmiş AHKHN hastaları yakından izlenmeli ve değerlendirilmelidir (8). Yabancı bir ülkede HKHN uygulanan hastalar, özellikle şu anda COVID-19 prevalansının yüksek olduğu bir ülkede/ilde/şehirden yaşıyorlarsa, nakil sonrası dönemde kendi ülkelerine geri dönmekten kaçınılmalıdır. Naklin ilk aylarında hastane kontrollerinin sık yapılması gerektiği de düşünülürse, klinik durumları stabilize olana kadar (örneğin, AKHN'den 3 ila 4 ay sonra) nakil merkezinin bulunduğu şehirde kalmaları gerekmektedir (15).

COVID-19 Fizyopatolojisi

COVID-19'un fizyopatolojisi hakkında bilgilerimiz sınırlı olmakla birlikte asemptomatik fazında solunum aerosolleri yoluyla alınan virüs, üst solunum yollarındaki burun epitel hücrelerine bağlanır. Yetişkin burun epitel hücrelerinde yüksek oranda ekspresye edildiği görülen ACE-2 viral giriş için ana konak reseptörüdür. Virüs hava yollarındaki silialar aracılığıyla lokal replikasyon ve yayılmaya uğrayıp enfeksiyon gelişimine neden olur. Bu süreç birkaç gün sürüp, düşük viral yük olmasına rağmen bulaştırıcılık vardır ve nazal sürüntü ile hastalık tespit edilir. İkinci olarak üst solunum yollarına hava yolu aracılığıyla nazal epitelden göçü gerçekleşir. Bu aşamada hastada, üst solunum yollarının tutulumu nedeniyle ateş, halsizlik ve kuru öksürük semptomları ortaya çıkmaktadır. İmmun cevap C-X-C motifli kemokin ligandı 10 (CXCL-10) ve interferonlar (IFN- β ve IFN- λ) aracılığıyla oluşturulur (30). Alt solunum yolları ve ARDS' ye ilerleme ise virüsün konak reseptörü ACE-2 yoluyla tip 2 alveolar epitel hücrelerini istila edip replikasyonla daha fazla viral nükleokapsid üretmeye başlar ve virüs yüklü pnömositler artık sitokin ve enflamatuar belirteçlerle "sitokin fırtınası" oluşturarak yardımcı T hücresi, sitotoksik T hücresi ve nötrofiller için kemoatraktan olarak rol alır. Bu hücreler virüsle savaşmaktan sorumludur, ancak bunu yaparken inflamasyon ve akciğer hasarına neden olur. Sekestre inflamatuvar hücrelerin neden olduğu kalıcı hasar ve viral replikasyon nedeniyle hem tip 1 hem de tip 2 pnömosit kaybı meydana gelerek yaygın alveolar hasarla ARDS tablosu ortaya çıkar (30–32).

COVID-19 Tedavisi

Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) COVID-19 yönetimi kılavuzunda hastanın durumu ve hastanede yatışına göre kanıt düzeyleri ve öneriler değişmektedir. Güncel olarak hidroklorokin ve hidroklorokin+azitromisin, lopinavir/ritonavir kombinasyonu, dexametazon, tocilizumab, immunplazma, remdesevir, famotidine, nötralize edici antikorlar (bamlanivimab/etesevimab,

casirivimab/imdevimab, sotrovimab, bamlanivimab monoterapisi), baricitinib, ivermectin hakkında değişik derecelerde kanıtlar sağlanmıştır. Şu anda değerlendirmeleri yapılan HIV antiviralleri, interferon beta veya diğer antivirallerle birlikte lopinavir-ritonavir, profilaktik immunplazma, ribavirin, oseltamivir, intravenöz immunglobülin, nonsteroidal antienflamatuar ilaçlar, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACE-I) ve anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB), antibakteriyel ve antifungaller, favipiravir, immünomodülatör ajanlar hakkında tartışmalar devam etmektedir (33).

HKHN yapılan hastalarda güncel kılavuz önerileri ise remdesivirin 5 günlük tedavisi özellikle orta-şiddetli COVID-19'u olan HKHN hastalarında fayda sağlayabilmektedir. Kortikosteroidlerle antiinflamatuar tedavinin, nakil yapılmayan hastalarda değerli olduğu gösterilmiştir. Diğer anti-enflamatuar tedavilerle ilgili veriler çelişkilidir ve bunların kortikosteroidlerin olası etkilerine ilişkin veriler eksiktir. Destekleyici bakım önemli olduğundan, COVID-19 hastalarında sık ve şiddetli olabilen tromboembolik komplikasyonları önlemek için antikoagülan kullanımının mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Viral, bakteriyel ve fungal ko-patojenlerin tedavileri optimum düzeyde sağlanmalıdır. D vitamini seviyesi düşük olan bireylerin COVID-19 geliştirmeye daha yatkın olduğu ve daha şiddetli geçirdiklerine ilişkin bilgiler mevcuttur. Bu nedenle salgın sırasında hastaları D vitamini ile destekleyerek normal seviyelerde tutmak gerekmektedir. İmmünosüpresif profilaksinin devamı önerilmekte olup immünsüpresyonu azaltmayı destekleyen hiçbir veri bulunmamaktadır. Aksine immünsüpresyon tedavisinin sağlanmaması hastaya zarar verebilir (3).

Hasta Yakınları

Pandemi sürecinde hasta yakınlarının ulusal ve uluslararası yetkili makamlar tarafından tavsiye edilen uygun kişisel koruyucu ekipmanı (KKE) kullanması çok önemlidir. Nakil ünitelerine hiçbir ziyaretçinin girmesine izin verilmemelidir. Çocuklarda yapılan nakillerde, ebeveynler istisna olarak kabul edilebilmekte ancak SAR-CoV-2 testi ebeveynin nakil ünitesine girmesinden önce yapılmalıdır. Hastanın günlük bakım ve durumunun güncellenmesi ve hastanın isteklerini iletmek için yakın akrabaların günlük telefon görüşmesi gibi hastalar ve ailelerle iletişim yolları belirlenmelidir (12).

Sağlık Çalışanları

Nakil ünitesinde çalışan personel için RT-PCR tahlillerinin düzenli aralıklarla yapılması önerilmektedir. Ancak bu testin enfeksiyonun erken evresinde SARS-CoV-2 enfeksiyonlarını tespit etmede sınırlı duyarlılığa sahip olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle, herhangi bir sistemik veya solunum yolu enfeksiyon semptomu yaşayan personel evde kalmalı ve işe gitmemelidir. COVID-19 sonrası personelin işe dönmesi, genellikle semptomların çözümlenmesi, iki negatif PCR sonucunun tespiti ve ulusal yönergeler ile gerçekleşmektedir. HKHN hizmetinde çalışan tüm personelin hijyen önlemlerinin alması, kurumda test prosedürlerinin oluşturulması, etkilenen bireylerin izole edilmesi ve işyerinde sosyal mesafe sağlanması, eğitimin sürekliliği gerekmektedir (12). HKHN ünitelerinde kapsamlı önlemlerin alınması, hijyen kurallarına uyum, hastaların rutin bakımının sürdürülmesine ve COVID-19 salgınının başarılı bir şekilde kontrol altına alınmasını sağlayacaktır. Bu ünitelerde sağlık çalışanlarının düzenli takibi, HEPA filtreli pozitif basınçlı tek kişilik odalar, standart çalışma prosedürlerinin hazırlanması, tüm sağlık çalışanlarının, hasta odasına girmeden önce cerrahi maske takmak ve hastayla doğrudan temas öncesi eldiven ve tek kullanımlık önlükler giymesi (15) ile Viyana Tıp Merkezi örneğinde COVID-19 bulaşı kontrol altına alınmıştır. Personelin stresli çalışma koşulları dikkate alınarak telefon hatları veya destek grupları gibi psikososyal sıkıntı durumlarını ele almak için araçlar sağlanarak desteklenmesi gerekmektedir (34).

Donör

Kök hücre nakli donörünün hazırlanmasından önce COVID-19 enfeksiyonu öyküsü, COVID-19 hastasıyla temas, uluslararası seyahat ya da yüksek riskli bir bölgeden seyahat etme durumuna ilişkin veri toplanmalıdır. Eğer hastalık geçirmişse nakil 28 gün, temaslı ise 4 hafta ertelenmesi gerekmektedir (15). Bir kök hücre bağışçısına erişim, donörün enfekte olması, pandemi nedeniyle sağlık sisteminde gelişen

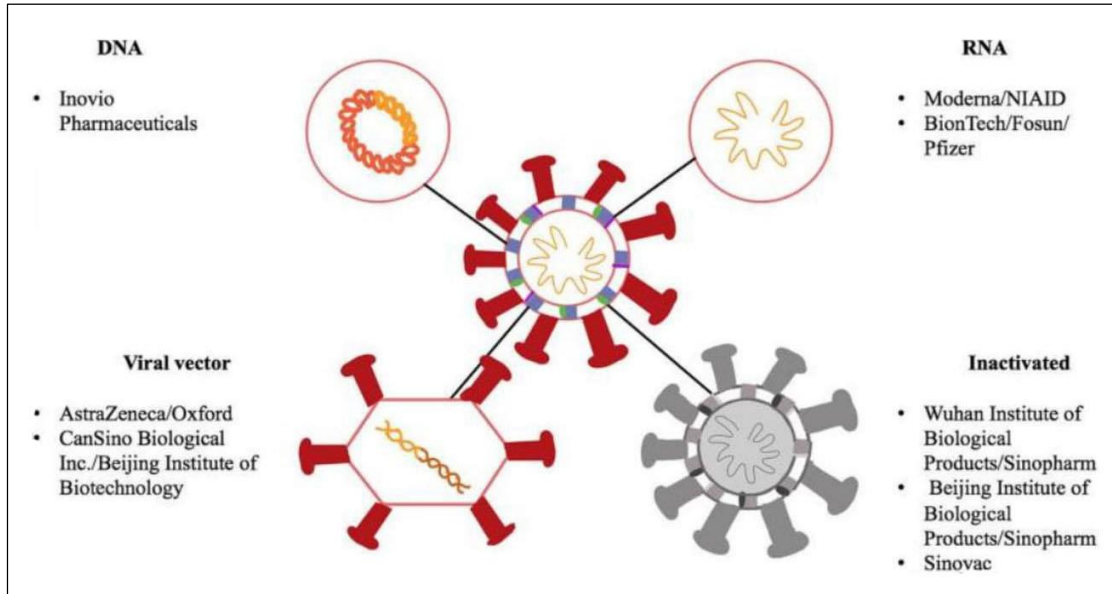
sorunlar, hücre toplama merkezlerindeki lojistik nedenler veya uluslararası sınırların ötesinde seyahat kısıtlamasıyla zorlaşabilir. Bu nedenle, hazırlama rejimine başlamadan önce ürünü dondurarak kök hücre ürününe erişimin güvence altına alınması ve bunun mümkün olmadığı durumlarda yedek olarak alternatif bir donör bulunması önemle tavsiye edilmektedir. Kemik iliği için güçlü bir endikasyon yoksa periferik kan tercihen kullanılmalıdır. COVID-19 teşhisi durumunda, donör bağıştan çıkarılmalıdır (12). Nakil sırasında donörün sağlıklı olması ve COVID-19 dahil herhangi bir hastalıktan arınmış olmasını sağlamak için gerekli önlemlere ihtiyaç vardır. Bu, donörle yakından ilgilenen tıbbi personelin güvenliğini sağlayacaktır. Ek olarak, toplana hücrenin SARS-CoV2' bulaşı hala bilinmemekte olup virüsün donörden alıcıya greft yoluyla bulaşma riski olabilir (35). Kök hücre ürünleri, nakil süresinin uzaması bekleniyorsa, hasat yerinde de dondurulabilir (3).

Maliyet

SARS-CoV2 bulaşının engellenmesi için kriyoprezervasyonlu ürünlerle allojenik nakillerin yapılması güvenli bir seçenek olduğu gösterilmektedir. Pandemi durumunun aylarca devam edebileceği düşünüldüğünde, allojenik greftlerin kriyoprezervasyonu COVID-19 pandemisinin sona ermesine kadar ertelenemeyen allojenik nakil hastalarına hayat kurtarıcı bir fırsat sunabilir. COVID-19 ile ilgili önlemlerin bir sonucu olarak kriyoprezervasyon, prosedürün kendisi, mikrobiyal kültürler ve nakil öncesi viabilitenin değerlendirilmesi nedeniyle ek maliyetler ortaya çıkmaktadır. Ayrıca çalışanların saatleri ve tek kullanımlık malzemeler de maliyetin artışın da etkili olmaktadır. Valentini ve ark. her kriyoprezervasyon için 12.244 € 'luk ek maliyetten bahsetmiştir (36).

Aşılama

COVID-19' a neden olan virüs olan SARS-CoV-2'ye karşı çeşitli aşılar geliştirilmiştir. Bu aşuların Avrupada bulunan ilki haberci RNA (mRNA) ABD'de (Pfizer-BioNTech ve Moderna), diğeri mRNA (CureVac) dir. Diğer aşular (Janssen-Johnson & Johnson, Astra-Zeneca, Sputnik-V ve CanSino) ise insan ve primat adenovirüs vektörleri kullanılarak yapılmıştır. Üçüncü tip aşı inaktive edilmiş tam virüslü SARS-CoV-2 aşısıdır (Bharat Biotech, Sinopharm) (37).



Şekil 2. Sharma O, Sultan AA, Ding H, Triggler CR. A Review of the progress and challenges of developing a vaccine for COVID-19. *Frontiers in Immunology*. 2020;11(October 2020):1-17.

HKHN hastaları SAR-CoV-2'ye karşı aşılanabilir. Canlı zayıflatılmadıkları veya kopyalayıcı viral vektörler içerdikleri sürece Avrupa'da mevcut olan aşı ne olursa olsun verilebilir. Seçenek varsa hasta ve hasta yakınlarına açıklanarak HKHN ve CAR-T hücresi hastalarında mRNA aşılardan birini kullanmak

mantıklı görünmektedir. Ancak tek alternatif Oxford-Astra Zeneca aşısı ise bu verilmelidir. Bulaş oranı yüksek bir bölgede oturan HKHN hastasının nakilden sonra en erken üç ay sonra aşılması başlatılabilir. Bulaş kontrolü sağlanabiliyorsa nakilden sonra 6 ay beklenmelidir. COVID-19'a karşı aşılama, normal aşılama programına göre öncelikli olup tek başına uygulanmalıdır. Diğer aşı uygulamaları endikasyon olmadıkça, mRNA veya replikasyon yetersiz vektör aşılarının uygulanmasından önce ve sonra, 14 gün içinde influenza veya pnömokok aşılardan veya 28 gün içinde başka herhangi bir aşı yapılmamalıdır. Diğer aşılardan uygulanımı 2. doz COVID-19 aşısı olduğu düşünüldüğünde yaklaşık 6- 8 hafta erteleme gerektirmektedir. COVID-19 aşılarının GVHH' ı şiddetlendirme olasılığını düşüren, altta yatan koşulların immün aktivasyonunu gösteren hiçbir veri yoktur. HKHN alıcısı, HKHN veya CAR-T hücre tedavisinden önce COVID-19 aşısı almışsa, büyük olasılıkla diğer aşılarla olduğu gibi tüm bağışıklık belleğini silecektir. Bu nedenle, HKHN sonrası daha önce hiç COVID-19 bulaşmamış hastalar olarak aşılama gerektirir. Mevcut bilgilerimize göre COVID-19 aşılama; Şiddetli, kontrolsüz akut GVHH grade III – IV, son altı ay içinde rituksimab gibi anti-CD20 antikörleri veya obinutuzumab, inotuzumab, blinatumomab gibi diğer B hücresi tüketen tedavi alanlar, B hücresi aplazisi olan CAR-T hücresi hastaları (tedaviden altı ay sonra), ATG veya alemtuzumab tedavisi, 16 yaşın altındaki çocuklar, (Pfizer-BioNTech aşısı 16 yaşından itibaren lisanslıdır ve o yaştan itibaren kullanılabilirken, Moderna ve Oxford-AstraZeneca aşıları 18 yaşından itibaren lisanslıdır), HKHN'den sonra lenalidomid veya trozin kinaz inhibitörleriyle idame tedavisi alan hastalarda COVID-19 aşılmasıyla ilgili kılavuz mevcut olmayıp, bireysel durum bazında değerlendirilmesi gerekir (38). Ancak Ocak 2022 EBMT' nin son kılavuzunda GVHH' nı erken ortaya çıkarma ve kötüleştirme nedeniyle aşılama zamanına doğru karar verilmesi önerilmektedir (39). ECDC, donörleri mRNA veya protein alt birimi aşıları ile aşılama riski olmadığını ve bu kişilerin kendilerini iyi hissettikleri sürece bağış yapabileceklerini belirtmektedir (40). Replike olmayan aşılar için (mRNA veya virüs vektörü tabanlı), kök hücre mobilizasyonu öncesi G-CSF'i başlatmadan 3-7 gün beklemek toksisite açısından mantıklı olabilir. Hastaları korumak için sağlık çalışanları aşılmalıdır (38). Ayrıca AKHN sonrası gelişebilecek greft kaybı olasılığı ve uzun süreli enfektivite, AKHN yapılan hastaların aile üyelerinin aşılama önceliğini de düşündürmektedir (29).

Sonuç

COVID-19 salgını HKHN sürecini hasta, donör, nakil merkezi, destek sistemleri gibi birçok yönüyle etkiledi. HKHN merkezleri acil nakil ihtiyaçlarını belirlemesi, aynı zamanda hastane kaynaklı bulaşın önlenmesi, HKHN personelinin korunması ve HKHN alıcıları ve donörleri açısından önemlidir. Bu derlemenin kanıt dayalı uygulamalar oluşturmaya çalışılırken HKHN ile çalışan gruplar için rehber olabileceği düşünülmektedir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Sharma O, Sultan AA, Ding H, Triggler CR. A Review of the Progress and Challenges of Developing a Vaccine for COVID-19. *Front Immunol.*2020;11(October 2020):1-17.
2. Ciężynska M, Pabianek M, Szczepaniak K, Ułanska M, Skibinska M, Owczarek W, et al. Quality Of Life Of Cancer Patients During Coronavirus Disease (COVID-19) pandemic. *Psychooncology.* 2020;(May):1-3.
3. EBMT V 15. Coronavirus Disease COVID-19 : EBMT [Internet]. 2021. Available from: <http://ovidsct/EBMT COVID-19 guidelines v. 15.02 2021-02>
4. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes among 5700 Patients Hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;323(20):2052-9.
5. Landman A, Feetham L, Stuckey D. Cancer patients in SARS-CoV-2 Infection: A Nationwide Analysis In China. *Lancet Oncol.* 2020;21(3):335-7.

6. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020 : GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. 2021;0(0):1–41.
7. WBMT. Origin of Global Data : Countries and Participating Institutions [Internet]. 4 Continental Regions Used for The WBMT Global Analysis. 2020 [cited 2021 May 16]. p. 13. Available from: https://www.wbmt.org/wp-content/uploads/2020/07/2016-survey-slides-for-the-website_4_2020-
8. Xhaard A, Xhaard C, D’Aveni M, Salvator H, Chabi ML, Berceanu A, et al. Risk Factors For A Severe Form Of COVID-19 After Allogeneic Haematopoietic Stem Cell Transplantation: a Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC) Multicentre Cohort Study. *Br J Haematol.* 2021;192(5):e121–4.
9. Sağlık Bakanlığı. COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Erişkin Hasta Tedavisi [Internet]. Vol. 19. 2021 [cited 2021 Jun 15]. p. 10,13. Available from: https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/40719/0/covid-19_rehberi_eriskin_hasta_yonetimi_vetedavi_pdf.pdf
10. Türk Hematoloji Derneği. COVID-19 Pandemisi ile İlgili Hematopoietik Kök Hücre Nakli Hasta / Donör / Kök Hücre Ürünü ve Çalışan Güvenliğine Ait Uygulama Önerileri [Internet]. 2020 [cited 2021 Jun 20]. p. 1–11. Available from: https://www.thd.org.tr/thdData/userfiles/file/08_05_Guincellenmis_THD_HKHN_COVID-19_Onerileri.pdf
11. CDC. Domestic Travel During COVID-19 Domestic Travel Recommendations for Unvaccinated People [Internet]. 2021 [cited 2021 Jun 10]. p. 2019–21. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/travelers/travel-during-covid19.html#print>
12. Ljungman P, Mikulska M, de la Camara R, Basak GW, Chabannon C, Corbacioglu S, et al. The Challenge Of COVID-19 And Hematopoietic Cell Transplantation; EBMT Recommendations For Management of Hematopoietic Cell Transplant Recipients, Their Donors, and Patients Undergoing CAR T-Cell Therapy. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2020;55(11):2071–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41409-020-0919-0>
13. Worel N, Shaw BE, Aljurf M, Koh M, Seber A, Weisdorf D, et al. Changes in Hematopoietic Cell Transplantation Practices in Response to COVID-19: A Survey from the Worldwide Network for Blood & Marrow Transplantation. *Transplant Cell Ther* [Internet]. 2021;27(3):270.e1-270.e6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2020.11.019>
14. Ran L, Chen X, Wang Y, Wu W, Zhang L, Tan X. Risk Factors of Healthcare Workers with Coronavirus Disease 2019: A Retrospective Cohort Study in a Designated Hospital of Wuhan in China. *Clin Infect Dis.* 2020;71(16):2218–21.
15. Algwaiz G, Aljurf M, Koh M, Horowitz MM, Ljungman P, Weisdorf D, et al. Real-World Issues and Potential Solutions in Hematopoietic Cell Transplantation During the COVID-19 Pandemic: Perspectives from the Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation and Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *He. Biol Blood Marrow Transplant.* 2020;26(12):2181–9.
16. Beebe DS, Belani KG. Hematopoietic Stem Cell Transplantation: History and Perioperative Care of Patients Undergoing HSCT. *Curr Anesthesiol Rep.* 2018;8(2):197–201.
17. Lazarus HM, Gale RP. G-CSF and GM-CSF are Different. Which One Is Better for COVID-19? *Acta Haematol.* 2020;44106:2–5.
18. EBMT. The EBMT Handbook Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies [Internet]. First. Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editors. Switzerland: Springer Open; 2019. 1–688 p. Available from: <https://doi.org/10.1007/978-3-030-02278-5>
19. Giralt S, Bishop MR. Principles and Overview of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. In: Bishop M, editor. *Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Cancer Treatment and Research* 144. M.D. Ander. USA: Springer Science & Business Media; 2009. p. 1–21.
20. Aerts E, Babic A, Devine H, Kerache F, Mank A, Schouten H, et al. Haematopoietic Stem Cell Mobilisation and Apheresis. In: EBMT, editor. *The European Group for Blood And Marrow Transplantation Gratefully Acknowledges The Following Individuals For Their Critical Review and Contributions to This Guide*

- [Internet]. A Practica. 2018. p. 55–128. Available from: http://www.iwmmf.com/sites/default/files/docs/documents/autologous_stem_cell_collection.pdf
21. Copelan EA. Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *N Engl J Med* [Internet]. 2006;354(17):1813–26. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra052638>
 22. Sharma A, Bhatt NS, St Martin A, Abid MB, Bloomquist J, Chemaly RF, et al. Clinical Characteristics And Outcomes Of COVID-19 In Haematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: An Observational Cohort Study. *Lancet Haematol* [Internet]. 2021;8(3):e185–93. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30429-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30429-4)
 23. Samaha R, Kattan J. Hematopoietic Stem Cell Transplantation Dilemma During The COVID-19 Era. *Futur Oncol*. 2020;16(22):1569–73.
 24. Ljungman P, de la Camara R, Mikulska M, Tridello G, Aguado B, Zahrani M Al, et al. COVID-19 And Stem Cell Transplantation; Results From An EBMT And GETH Multicenter Prospective Survey. Vol. 35, *Leukemia*. 2021. p. 2885–94.
 25. Malagola M, Polverelli N, Gandolfi L, Zollner T, Bernardi S, Zanaglio C, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 Pandemia: Facts and Perspectives in a Bone Marrow Transplant Unit. *Front Oncol*. 2020;10(September):1–4.
 26. Iwasaki A. What reinfections mean for COVID-19. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2021;21(1):3–5. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30783-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30783-0)
 27. Plebani M. Persistent Viral RNA Shedding In COVID-19: Caution, Not Fear. *EBioMedicine* [Internet]. 2021;64:103234. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103234>
 28. McFee R. COVID-19 Testing COVID-19 Laboratory Testing/CDC Guidelines. 2020. 66:1–8.
 29. Han A, Rodriguez T, Beck E, Relich R, Udeoji D, Petrak R, et al. Persistent SARS-CoV-2 Infectivity Greater Than 50 Days in A Case Series of Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Transplant Recipients. *Curr Probl Cancer*. 2021;3.
 30. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2020;8(4):420–2. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)
 31. Parasher A. COVID-19: Current Understanding of its Pathophysiology, Clinical Presentation And Treatment. *Postgrad Med J*. 2021;97(1147):312–20.
 32. Mason RJ. Pathogenesis of COVID-19 From a Cell Biology Perspective. *Eur Respir J* [Internet]. 2020;55(4):9–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00607-2020>
 33. IDSA. IDSA Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 [Internet]. IDSA Guidelines. 2021 [cited 2021 Aug 14]. Available from: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>
 34. Buchtele N, Rabitsch W, Knaus HA, Wohlfarth P. Containment of a Traceable COVID-19 Outbreak Among Healthcare Workers at a Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2020;55(7):1491–2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41409-020-0958-6>
 35. Anurathapan U, Apiwattanakul N, Pakakasama S, Pongphitcha P, Thitithanyanont A, Pasomsub E, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation From an Infected SARS-CoV2 donor sibling. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2020;55(12):2359–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41409-020-0969-3>
 36. Valentini CG, Chiusolo P, Bianchi M, Metafuni E, Orlando N, Giammarco S, et al. Coronavirus Disease 2019 Pandemic and Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Single Center Reappraisal. *Cytotherapy*. 2021;000:0–5.
 37. NIH. COVID-19 vaccines. In: *Drugs and Lactation Database (LactMed)* [Internet]. 2021. p. 17–20. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>
 38. EBMT V 5. COVID-19 vaccines. Version 5.0, February 21, 2021. 2021.
 39. Ljungman P, Cordonnier SCC, Mikulska M, Styczynski J, Approved R de la C. COVID-19 vaccines. Version 8, January 3, 2022 [Internet]. In *Vitro*. 2022 [cited 2022 Feb 1]. Available from: <https://www.ebmt.org/covid-19-and-bmt>

40. ECDC. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Supply of Substances of Human Origin un The EU/EEA - second update [Internet]. Vol. 2019. 2020. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-supply-substances-human-origin-second-update.pdf>