

## HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ VE SİTOMEGALOVİRÜS İNFEKSİYONU: DEĞİŞEN KLİNİK, TANI VE TEDAVİ

### *CYTOMEGALOVIRUS INFECTION AFTER HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION: THE CHANGE IN CLINICAL PICTURE, DIAGNOSIS, AND TREATMENT MODALITY*

Erkan ARPACI, Sevgi KALAYOĞLU BEŞİŞİK\*

#### ÖZET

Sitomegalovirus (CMV) enfeksiyonu hematopoetik kök hücre naklinden sonra morbidite ve mortalitenin önemli bir nedeni olarak yer almaktadır. Günümüzde CMV patogenezinin anlaşılması ve gelişen modern laboratuvar teknikleri ile virüsün erken tespiti ve uygun antiviral ile tedavisinde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. CMV enfeksiyonu için yüksek riskli kök hücre alıcılarının belirlenmesi ve bunların gansiklovir ile profilaktik olarak (nakilden sonra engraftmandan başlayarak 100.güne kadar) veya preemtif (CMV enfeksiyonu tespit edildikten sonra hastalığın gelişmesinin önlenmesi) tedavisi bu yazıda önemli çalışmalar ışığında özetlenmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Kök hücre nakli, sitomegalovirüs, gansiklovir

#### ABSTRACT

Cytomegalovirus (CMV) infection takes an important place as a major cause of morbidity and mortality after hematopoietic stem cell transplantation. There have been significant advances in understanding the pathogenesis of CMV, early detection of virus by modern laboratory technics, and conformable antiviral treatment. In this work, determination of high risk stem cell recipients for CMV infection and prophylactic (from the onset of engraftment until 100 days after transplantation) or preemptive (prevention of CMV disease after detection of CMV infection) treatment are reviewed in the context of important literature on this subject.

**Key words:** Stem cell transplantation, cytomegalovirus, ganciclovir

#### CMV BULAŞ YOLU

Sitomegalovirus (CMV) herpesvirüs ailesindedir. Herpesvirüs ailesine ait diğer virüsler suçiçeği, infeksiyöz mononükleoz, uçuk ve genital herpes yol açan virüslerdir. Virüslerin ortak özellikleri yaşam boyu canlı ancak sessiz kalmalarıdır (5).

CMV'e ilk maruz kalma ile gelişen enfeksiyon genellikle asemptomatiktir. Virüs vücutta herhangi bir hasar ya da hastalığa yol açmadan sessiz kalma özelliğini bağışıklık sisteminde bozulma halinde değiştirir.

CMV'e dünyanın her yerinde rastlanır. Gıda, su ya da hayvanlarda bulunmaz. CMV insandan insana yayılır. İnfekte kişilerde virüs vücut sıvılarında (idrara, kan, tükürük, semen, servikal sekresyon ve sütte) bulunur. CMV infeksi-

yonu olan bir kişiden asemptomatik dahi olsa CMV bulaşığı olabilir. CMV enfekte vücut sıvılarından bulaşır; ev halkı arasında ya da çocuk yuvalarında enfekte sıvılara temas eden ellerden ağıza bulaşması ile yayılır.

#### CMV İNFEKSİYON RİSKİ YÜKSEK KİŞİLER

CMV, erişkin yaşta neredeyse her insanın maruz kalmış olduğu bir virüstür. Ancak sağlıklı erişkinlerde CMV hastalığına rastlanmaz (5).

Aktif CMV enfeksiyonu riski bulunan kişiler:

- CMV enfeksiyonunu ilk kez gebeliği sırasında geçiren anneden doğan bebekler
- Yenidoğan ve çocuk bakımında çalışan gebe kadınlar
- Bağışıklık sistemi bozulmuş kişiler: Kemoterapi verilen

Date received/Dergiye geldiği tarih: 09.02.2006

\* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Çapa, İstanbul  
(İletişim kurulacak yazar: sevgikalayoglu@yahoo.com)

hastalar, organ transplantasyonu yapılmış kişiler, hemapoetik kök hücre nakli alıcıları, HIV infeksiyonu olan kişiler

### CMV PATOGENEZİ

CMV genomu yaklaşık 200 açık okuma bölgesi içerir. Bu bölgelerin ekspresyonu ardısıra olup çok erken, erken ve geç proteinlerin sentezi şeklinde olur. CMV'in erken gen ürünlerinin transkripsiyonu ile erken gen ürünleri yani DNA replikasyon proteinleri ve bazı yapısal proteinler sentezlenir. Geç dönem gen ürünleri ise öncelikle yapısal proteinlerdir ve viryonun oluşması ile ilgilidir. Geç dönem gen ürünleri sentezi özellikle viral DNA replikasyonu ile ilişkilidir. Gansiklovir (GCV) gibi viral DNA polimeraz inhibitörleri ile geç dönem gen ürünlerinin sentezi dolayısıyla ile replikasyon önlenir. Virüsü çevreleyen zarf, glikoproteinlerden oluşur. Nötralizan antikolar bu glikoproteinleri hedef alır. Zarfın proteinleri ve iç kapsid proteinleri konağın hücrel yanıtının yönlendiği hedefi oluştururlar. Bu proteinlerin en önemlisi UL83 fosfoprotein 65 (pp65) dir. UL97 diğer önemli gen ürünüdür; bir fosfodiesterazdır. İşlevi bilinmemekle birlikte GCV bu kinazın substratıdır. Yapısal pp65 ve pp150 proteinleri ciddi immun yanıtı açar. Her ikisi de geç gen ürünleridir. CMV konağı infekte ettiğinde olgun CMV pp65 proteini virionla taşınır. Böylelikle viral proteinler sentez edilmeden konağın bağışıklık sisteminde tanınır. pp65 en çok yapılan proteindir. CMV ile infekte hücrelerin sitoplazmasında biriken bulaşıcılık özelliği olmayan cisimciklerin önemli bir bölümü pp65'dir. Bu hücrelerden açığa çıkar.

CMV infeksiyonu seyrinde sitomegalik inklüzyon cisimcikleri en önemli belirteçlerdir. Bunlar genişlemiş hücreler olup baykuş gözüne benzer. Bu hücrelerin varlığında hastalık gelişmiştir. Ancak aktif infeksiyon seyrinde söz konusu baykuş hücrelerine rastlanmayabilir (5).

CMV'e karşı bağışıklık hem hücrel hem de humoral bağışıklığı kapsar.

**CMV'e karşı humoral bağışıklık:** Virüs zarfının dış kısım glikoproteinlerine karşı koruyucu antikolar (humoral bağışıklık) glikoprotein B ve glikoprotein H'e karşıdır. Bu proteinlere karşı antikolar virüsü nötralize eder (24).

**CMV'e karşı gelişen sitotoksik T lenfosit (CTL) yanıtı:** Konağın infeksiyonu kontrol altına almasında humoral bağışıklıktan daha önemlidir (18). Çeşitli gen ürünlerine karşı gelişebilir ancak çoğu CMV'e özgül CTL'leri virüsün pp65 diye anılan fosfoproteinine karşıdır. pp65, CMV'nin UL83 geni ürünüdür. Diğer proteinlerden pp50 ve pp150 proteinlerinde yer alan aminoasit dizileri sitotoksik epitop bölümüdür. Majör histokompatibilite kompleksi (MHC) ile virüsün infekte ettiği antijen sunan hücrenin yüzeyinde sunulur. Viral protein endosomda parçalanır. Antijen işlenmesinde görevli taşıyıcı (TAP) tarafından endoplazmik retikuluma taşınır. Burada peptid işlenmesi devam eder. MHC ile bileşim haline getirilir. Daha sonra antijen sunan hücrenin yüzeyinde MHC-I ile bileşim halinde sunulur. CD8+ CTL'leri aktif hale geçer ve çoğalarak fazlalaşır. Viral yük sitoliz ile azalır. Daha sonra CTL'leri apoptoz ile azalır. Hafıza hücresi halinde kalır. Sağlıklı taşıyıcılarda

pp65'e özgül CTL'leri belirli bir seviyenin üzerinde bulunur. Bu durum sağlıklı kişilerde de CMV reaktivasyonu olduğunu ama hızla gelişen immun yanıtla kontrol altına alınmakta olduğunu yansıtmaktadır. CTL'in 1x106/L olmasının koruyucu olduğu düşünülür. Son yıllarda kemik iliği nakli sonrası CMV'e özgül CTL'lerinin miktarı ve işlevselliği CMV hastalığı seyri için önemli olduğunu gösteren çalışmalar yayınlanmıştır. CMV'e özgül pp65 peptidi ile floresanlı HLA-peptid bileşiğinin (tetramer yapısı) oluşumunun akımsitometrik görüntülenmesi ile antijene özgül CTL yanıtı tespiti son derece duyarlı ve özgül bir yöntemdir (9, 19). Kemik iliği nakli hastalarında vericiden elde edilmiş CMV'e özgül CTL'leri (CD8 + T lenfositleri) verilmesi ile CMV infeksiyonu koruması ile başarı sağlandığı gösterilmiştir (7).

**CMV ve inflamatuvar yanıt:** CMV genomunda bazı gen ürünleri konağın inflamatuvar ve bağışıklık yanıtını yönlendirmektedir. Birçok CMV geni ürünü antijenin işlenmesi ve hücrel yanıt geliştirilmesini önler. Bu güne kadar üç adet CMV gen ürünü ile ilişkili sınıf I MHC antijen sunumunun önlediği gösterilmiştir. US11 gen ürünü sınıf I ağır zincirini endoplazmik retikulumdan (ER) sitozole yönlendirip işlev görememesine yol açar (8, 16). US3 gen ürünü ise MHC'in ER'da kalmasına yol açar; MHC plazma membranına yükselemez ve işlev göremez. US6 proteini taşıyıcı ile peptid translokasyonunu önler (16). Virüsün diğer gen ürünlerinden UL33, US27 ve US28 genleri G-proteine bağlı reseptör yapısına benzer şekilde çalışır. Normal inflamatuvar yanıtı bozar, virüsün dokuda yayılmasına yol açıp bağışıklık yanıtının gelişmesini önler (8, 20).

**CMV'nin bağışıklık sisteminden korunması:** CMV genomunda MHC-I genine benzer gen bulunur. Bu özellik ve UL144'ün tümör nekroz faktörü reseptörüne benzer ürün kodlaması virüsün bağışıklık sisteminden korunmasını sağlar (12, 16).

### KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU

#### SONRASI CMV

Kök hücre nakli (KHN) sonrası CMV infeksiyonu ciddi morbidite ve mortalite nedenidir (12). Gerçi tanı yöntemlerindeki gelişme ve preemtif tedavi ile CMV hastalığı insidansı 1990'lı yıllarda %20-30 iken bugün %5-10'a kadar inmiştir. Ancak günümüzde CMV ile ilişkili sıkıntı yitileyen infeksiyonlar, antiviral tedavi altında viremi ve geç dönemde gelişen CMV hastalığı şeklinde şekil değiştirmiş olarak sürmektedir (15, 21, 23, 25).

#### KHN sonrası CMV hastalığı riski:

1-CMV için serolojik durum

2-İleri yaş (>20yaş)

3-Graft versus host hastalığı (GVHH) gelişmiş olması

4-KHN sonrası lenfoid sistemin yeniden yapılanamaması

**CMV SEROPOZİTİF ALICI VE VERİCİ:** Bu ifade A+V-, A+V+, A-V+ durumlarının hepsini kapsar. CMV infeksiyonu için en önemli risk faktörü seropozitifliktir. Son zamanlarda bildirilen çok sayıda hastayı içeren çalışmalarda CMV A+V+ veya A-V+ nakil olgularında A-/V-

nakil olgularına göre mortalite riskinin daha yüksek oranda olduğu belirlenmiştir (3, 4).

### CMV seropozitif alıcı ve verici nakil olgularında CMV hastalığının önlenmesi (3):

- **Anti-CMV tedavisinin preemtif verilmesi:** Anti-CMV tedavisi CMV reaktivasyonunun gösterilmesi halinde verilir. Engrafman ile birlikte 100.güne kadar haftada bir ya da daha sık olmak üzere CMV takibine dayanır. HLA tam uyumlu kardeş ya da akraba dışı vericiden KHN olgularında preemtif tedavi yaklaşımı önerilmektedir.

#### Preemtif tedavi süresi:

En az 1-2 hafta tedavi verilmeli ve tedavi CMV DNA testi negatif kalana kadar sürdürülmeli yeniden pozitif olması halinde tedavi yeniden başlatılmalıdır. Tedavinin 6 – 10 hafta kadar verilmesi görüşü de vardır. Kısa süreli tedavi yaklaşımı infeksiyonun yinelenmesi uzun süreli tedavi ise toksisite ve ilaç direnci riski ile birlikte (2, 15).

İdame tedavisi oral GCV (1gr, günde üç kez) kullanılabilir. Kemik iliği baskılaması iv GCV şiddetindedir. Oral kullanılabilen valgansiklovir emilimi daha iyi olan bir ajandır; iv GCV ile edinilen kan düzeyine benzer sağlanabilmektedir.

- **Anti-CMV tedavisinin profilaksi amacıyla verilmesi:** Anti-CMV tedavisi engrafman gelişmesiyle birlikte verilir (1). GVHH riski yüksek KHN (HLA tam uyumlu akraba dışı vericiden KHN'de T hücre azaltılması amacıyla anti-timosit globulin kullanılmış olması ve haploidentik KHN) olgularında anti-CMV tedavisinin profilaksi şeklinde verilmesi önerilmektedir. Yine GVHH tedavisinde steroid kullanılması halinde de profilaksi önerilmektedir.

**Profilaksi süresi:** GCV, engrafmanla birlikte başlayarak risk dönemi boyunca yaklaşık 100–120 gün verilir. Uzamış nötropeni dışında CMV'e özgül hücresel bağışıklığın toparlanmasını baskılar ve geç dönem CMV riski oluşturur.

### CMV SERONEGATİF ALICI VE VERİCİ (A- /V-):

Nakil öncesi CMV seronegatif A/V durumu en düşük CMV hastalığı insidansı ile birlikte. Bu grupta koruma aşığıdaki önlemlerle yapılır.

- **Seronegatif alıcıların CMV'e maruz kalmasının önlenmesi:** KHN alıcıları ya da adayları bardak, çatal, bıçak ve diğer araçları ortak kullanımdan kaçınılmalıdır. Cinsel ilişki açısından aktif olan hastalar cinsel temas ile bulaşı önlemeye yönelik önlem almalı, seronegatif alıcılar pre-

servatif kullanılmalıdır. Kağıt mendil, havlu gibi ağız yada burun sıvılarına temas etmiş eşyalar atıldıktan sonra eller iyice yıkanmalıdır.

- **Seronegatif alıcılarda KHN ünitelerinde görevli sağlık işçilerlerinden CMV bulaşının önlenmesi:** Kan ürünleri ya da biyolojik malzemelerle ilgilenen sağlık personelinin eldiven giymeleri gereklidir.

- **Seronegatif alıcılarda kan yoluyla bulaşan CMV infeksiyonunu önleme:** CMV infeksiyonu kan ürünleri, transplant dokudan virüsün ekzojen girişi ve endojen virüsün reaktivasyonu ile ortaya çıkmaktadır. Seronegatif alıcılara seronegatif vericiden nakil yapılıyorsa kan ürünlerinden lökosit azaltılması yapılmalıdır (<1 x 10<sup>6</sup> lökosit/ünite) (17).

CMV seronegatif A- /V- grubunda KHN sonrası preemtif tedavi verilmesine hizmet edecek CMV takibi önerilen bir yaklaşım değildir. Ancak klinik şüphe varlığında ayırıcı tanı da yer alan CMV'yi dışlamak için CMV bakılmalıdır. Profilaksi ya da preemtif tedavide GCV'in intravenöz formu önerilmiştir.

### GCV'E TAHAMMÜLSÜZLÜK YA DA DİRENÇ GELİŞMESİ:

Foskarnet: GCV tedavisi altında kemik iliği baskılanması nedeni ile GCV verilmesi sürdürülemiyor ise ya da GCV direnci ile birlikte ya da olmadan infeksiyon ilerliyor ise foskarnet verilir. GCV direnci klinikte rutin olarak henüz kullanılabilir durumda olmadığından GCV tedavisi altında CMV DNA'nın pozitif kalması, kantitatif DNA testleri sonuçlarında giderek artış görülmesi ya da klinik bozulma halinde infeksiyonun ilerlemesi tanısına yönlenebilir. Özellikle nefrotoksisite, hipokalsemi, ve hipofosfatemi beklenen ciddi yan etkileridir. Hidrasyon ve yakın elektrolit takibi önemlidir. Preemtif tedavide GCV yerine kullanılabilir. 60mg/kg, günde iki kez dozunda kullanılır. Foskarnet ve GCV'in gün aşırı değişim halinde birlikte kullanılması ile kemik iliği baskılanmasının daha az olduğu da gösterilmiştir (13, 22).

**Cidofovir:** AIDS retiniti için onaylıdır. KHN alıcılarında ikinci basamak ilaçtır; foskarnet ya da GCV ile etkinlik sağlanamaz ise verilir (14).

### KHN HEMEN ÖNCESİ CMV İNFEKSİYONU

KHN'den hemen önce CMV infeksiyonu nakil programının değiştirilmesini gerektirmez. Preemtif tedavi prtoko-

**Tablo 1. KHN sonrası CMV hastalığını önlemeye yönelik tedavi**

Antiviral tedavi	GCV dozu	Olumlu tarafı	Olumsuz tarafı
Preemtif tedavi	5mg/kg, 2 kez/gün, 1-2 hafta 5mg/kg, 5-6gün/hafta, 2-5 hafta	Sağ kalım daha iyi	Düzenli CMV takibi gerekli
Profilaksi	5mg/kg, 2 kez/gün, 1-2 hafta risk dönemi boyunca	CMV takibi gerekli değil	Kemik iliği baskılanması, sık infeksiyon

**Tablo 2. KHN sonrası geç dönemde gelişen CMV infeksiyonu riski yüksek olgular**

- KHN'den sonra ilk 100 günde CMV infeksiyonu gelişmiş olması
- KHN'den sonra ilk 90 günde GVHH gelişmiş olması
- Steroid kullanımının sürmesi
- Lenfopeni (<100/ mm<sup>3</sup>)
- CD4 + hücre sayısı düşüklüğü (<50/mm<sup>3</sup>)
- CMV'e özgül T hücre yanıtının gelişmemesi

lü ile ilerleyecek bir nakil programında ise olgu engrafman gelişmediği dönemde CMV infeksiyonu tanı yöntemi nötrofile dayalı olmamalıdır. Nakil öncesi 8.günden başlayarak nakil öncesi 1.güne kadar iv GCV 2,5mg/kg, günde üç kez verilip KHN sonrası engrafman gelişmesi ile birlikte 5mg/kg/gün haftada 5 kez şeklinde de tedavi yaklaşımı kullanılabilir.

#### **GEÇ DÖNEM CMV İNFEKSİYONU:**

KHN'den 100 gün sonra CMV infeksiyonu gelişmiş hastalarda genellikle erken dönemde de CMV infeksiyonu gelişmiş ve GCV ile tedavi edilmiştir (5). Sıklıkla eşlik eden GVHH vardır ya da graft fonksiyonu kötüdür. Tablo 2'de KHN sonrası geç dönem CMV infeksiyon riski yüksek hasta grubu bildirilmiştir (11).

Geç dönemde yeniden ortaya çıkan CMV infeksiyonu için verilen GCV tedavisi graft fonksiyonunu daha da kötüleştirecektir. Virüsa yönelik bağışıklığın gelişmesini de önleyecektir. O nedenle immunsupresif tedavinin mutlaka bu yönde değerlendirilmesi değiştirilmesi düşünülmelidir. Kantitatif CMV DNA analizi ile hastalar izlenmeli, CMV DNA artışı halinde foskarnete geçilmelidir.

#### **CMV İNFEKSİYONU VE HASTALIĞI TANISI**

**CMV infeksiyonu:** Bu tanım klinik belirtiler ya da organ işlev kusuru olmadan her hangi bir doku ya da vücut sıvısında CMV'in aktif replikasyonunun gösterilmesi halinde kullanılır.

**CMV viremi:** İnfeksiyöz virüsün çevre kanında lökositler içinde taşınmasının ortaya koyulması halinde kullanılan tanıdır.

**CMV hastalığı:** CMV infeksiyonunun gösterilmesi ile birlikte klinik belirti ve/veya organ işlev kusuru tespiti ile konulan bir tanıdır.

- **Viral sendrom gibi klinik:** Kırıklık, ateş, lökopeni, atipik lenfositoz, trombositopeni, hafif - orta derecede serum aminotransferaz düzeyinde artış ile tanınır.

- **Organ hasarı:** En sık gelişen CMV hastalığı pnömonidir. Ateş, kuru öksürük, taşipne, hipoksemi, ve akciğer filminde bilateral infiltrasyon ile ortaya çıkar. %30-52 ölüm riski ile birlikte. Daha nadiren yaygın olarak sindirim kanalında ülserlere ya da retinite yol açar. İnfeksiyonu takiben

yaklaşık 15 gün içinde hastalık belirtileri ortaya çıkabilir.

**CMV hastalığı tedavisi:** özellikle geç dönemde gelişmesi halinde olmak üzere CMV pnömonisi tedavisi genellikle başarısızlıkla sonuçlanır. Tedavide iv GCV, 5mg/kg, 2 kez/gün, 21 gün boyunca kullanılır. Sadece CMV pnömonisi tedavisinde GCV ile birlikte ivIg'in, 500mg/kg, gün aşırı olarak 3 hafta boyunca kullanılması önerilir.

#### **CMV'E ÖZGÜL CD8+ T HÜCRE İNFÜZYONU**

KHN sonrası adoptif immunoterapide erken dönemde vericiden elde edilmiş CMV pp65'e özgül T lenfositleri infüzyonu ile CMV hastalığının önlenildiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (7).

#### **CMV İNFEKSİYONU TANI YÖNTEMLERİ**

**Virolojik takip:** Preemptif tedavi yaklaşımı virolojik takibe dayalıdır. Virolojik takip amacıyla "shel vial culture", pp65 antijen tayini, kalitatif PCR ile DNA tayini, kantitatif PCR ile DNA tayini, mRNA tespiti gibi çeşitli teknikler geliştirilmiştir. Bugün için en sık tercih edilen yöntem kantitatif PCR ya da pp65 antijen tayinidir (2, 6). Bazı çalışmalarda tanı sırası viral yük fazlalığı ya da viral yükün yavaş azalma hızı ile CMV hastalığı gelişmesi arasında ilişki araştırılmış ve bağımsız risk faktörleri olarak bildirilmişlerdir (10).

**İmmunolojik takip:** CMV reaktivasyonu ve CMV hastalığına karşı korumada hücresel bağışıklığın etkin bir şekilde yeniden yapılanması gereklidir. CMV'e özgül hücresel immün yanıtın değerlendirilmesinde çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemler akım sitometrik olarak MHC-I ya da MHC-II tetramer boyaması ve hücre içi sitokin belirlemesi esasına dayanır. Bu yöntemlere dayalı çeşitli araştırmaların preliminer sonuçları KHN sonrası çevre kanında > 1x10<sup>7</sup>/L kadar CMV'e özgül CD8+ T lenfositleri varlığı CMV hastalığına karşı koruyucudur.

#### **GCV DİRENCİ**

GCV idame tedavisi sırasında yeniden CMV antijenemi gelişirse yeniden indüksiyon tedavisi başlanmalıdır. 4 haftadan uzun preemptif tedavi altında CMV infeksiyonunun sürmesi ya da antijenemide 3 haftadan aradan sonra artış gözlenirse GCV direnci düşünülmelidir. Direnc gelişmesinde GCV'e uzun süre maruz kalınmasının rolü vardır. Yineleyen kullanımlar ile GCV direnci gelişimi ilişkisi net bilinmemektedir (13).



## KAYNAKLAR

1. Avery RK, Adal KA, Longworth DL, Bolwell BJ. A survey of allogeneic bone marrow transplant programs in the United States regarding cytomegalovirus prophylaxis and pre-emptive therapy. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26:763-7.
2. 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: randomized double-blind study. *Blood* 1996; 88:4063-4071.
3. Boeckh M, Nichols WG. The impact of cytomegalovirus serostatus of donor and recipient before hematopoietic stem cell transplantation in the era of antiviral prophylaxis and preemptive therapy. *Blood* 2004; 103: 2003-2008.
4. Broers AE, van Der Holt R, van Esser JW, Gratama JW, Henzen-Logmans S, Kuenen-Boumeester V, Löwenberg B, and Cornelissen JJ. Increased transplant-related morbidity and mortality in CMV-seropositive patients despite highly effective prevention of CMV disease after allogeneic T-cell-depleted stem cell transplantation. *Blood* 2000; 95: 2240-2245.
5. Britt W, Alford C: Cytomegalovirus. In: *Virology*. Philadelphia, Pa: Lippincott Raven; 1996, p. 2493.
6. Einsele H, Ehninger G, Hebart H, Wittkowski KM, Schuler U, Jahn G, Mackes P, Herter M, Klingebiel T, Löffler J, Wagner S, Müller CA. Polymerase chain reaction monitoring reduces the incidence of cytomegalovirus disease and the duration and side effects of antiviral therapy after bone marrow transplantation. *Blood* 1995; 86:2815-2820.
7. Einsele H, Roosnek E, Rufer N, Sinzger C, Riegler S, Löffler J, Grigoleit U, Moris A, Rammensee HG, Kanz L, Kleihauer A, Frank F, Jahn G, and Hebart H. Infusion of cytomegalovirus (CMV)-specific T cells for the treatment of CMV infection not responding to antiviral chemotherapy. *Blood* 2002; 99: 3916-3922.
8. Falk CS, Mach M, Schendel DJ, Weiss EH, Hilgert I, Hahn G. NK cell activity during human cytomegalovirus infection is dominated by US2-11-mediated HLA class I down-regulation. *J Immunol* 2002; 169:3257-3266.
9. Gratama JW, van Esser JW, Lamers CH, et al. Tetramer-based quantification of cytomegalovirus (CMV)-specific CD8+ T lymphocytes in T-cell-depleted stem cell grafts and after transplantation may identify patients at risk for progressive CMV infection. *Blood* 2001;98:1358-1364.
10. Howden BP, Michaelides A, Spelman DW, Spencer A, Schwarzer AP, Wesselingh S, Kotsimbos TC. Cytomegalovirus viral load monitoring after allogeneic bone marrow transplantation in patients receiving antiviral prophylaxis. *Bone Marrow Transplant* 2003;32:795-800.
11. Kim DH, Kim JG, Lee NY, Sung WJ, Sohn SK, Suh JS, Lee KS, and Lee KB. Risk factors for late cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplantation using HLA-matched sibling donor: donor lymphocyte infusion and previous history of early CMV infection. *Bone Marrow Transplant* 2004; 34: 21-27.
12. Lacey SF, Diamond DJ, Zaia AJ. Assessment of cellular immunity to human cytomegalovirus in recipients of allogeneic stem cell transplants. *Biol Blood Marrow Transplant* 2004; 10:433-447.
13. Limaye AP, Raghu G, Koelle DM, Ferrenberg J, Huang ML, Boeckh M. High incidence of ganciclovir-resistant cytomegalovirus infection among lung transplant recipients receiving preemptive therapy. *J Infect Dis* 2002; 185: 20-27.
14. Ljungman P, Deliliers GL, Platzbecker U, Matthes-Martin S, Bacigalupo A, Einsele H, Ullmann J, Musso M, Trenschel R, Ribaud P, Bornhäuser M, Cesaro S, Crooks B, Dekker A, Gratecos N, Klingebiel T, Tagliaferri E, Ullmann AJ, Wacker P, and Cordonnier C. 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; 97:388-392.
15. Meijer E, Boland G, Verdonck LF. Prevention of Cytomegalovirus Disease in Recipients of Allogeneic Stem Cell Transplants. *Clinical Microbiology Reviews* 2003; 16: 647-657.
16. Murayama T, Takegoshi M, Tanuma J, Eizuru Y. Analysis of human cytomegalovirus UL144 variability in low-passage clinical isolates in Japan. *Intervirology* 2005; 48:201-206.
17. Narvios AB, de Lima M, Shah H, Lichtiger B. Transfusion of leukoreduced cellular blood components from cytomegalovirus-unscreened donors in allogeneic hematopoietic transplant recipients: Analysis of 72 recipients. *J Exp Med* 2005; 202:499-501.
18. Quinnan GV, Kirmani N, Rook AH, Manischewitz JF, Jackson L, Moreschi G, Santos GW, Saral R, Burns WH. Cytotoxic T cells in cytomegalovirus infection. HLA-restricted T-lymphocyte and non-T-lymphocyte cytotoxic responses correlate with recovery from cytomegalovirus infection in bone-marrow-transplant recipients. *N Engl J Med* 1982;307:7-13
19. Ozdemir E, John L, Gillespie G, Rowland-Jones S, Champlin R, Molldrem JJ, Komanduri KV. Cytomegalovirus reactivation following allogeneic stem cell transplantation is associated with the presence of dysfunctional antigen-specific CD8+ T cells. *Blood* 2002; 100; 3690-3697.
20. Park B, Oh H, Lee S, Song Y, Shin J, Sung YC, Hwang SY, Ahn K. The MHC class I homolog of human cytomegalovirus is resistant to down-regulation mediated by the unique short region protein (US) 2, US3, US6, and US11 gene products. *J Immunol* 2002; 168:3464-3469.
21. Reusser P. Cytomegalovirus infection and disease after bone marrow and solid organ transplantation. *Baillieres Clin Infect Dis* 1996; 3: 357-371.
22. Reusser P, Einsele H, Lee J, Volin L, Rovira M, Engelhard D, Finke J, Cordonnier C, Link H, and Ljungman P. Randomized multicenter trial of foscarnet versus ganciclovir for preemptive therapy of cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2002; 99: 1159-1164.
23. Stocchi R, Ward K, Fanin R, Bacarani M, Apperley J. Management of human cytomegalovirus infection and disease after allogeneic bone marrow transplantation. *Haematologica* 1998; 84:71-79.
24. Yue Y, Zhou SS, Barry PA. Humoral immune response to functional regions of human cytomegalovirus glycoprotein B. *J Gen Virol* 2003; 84:3371-3379.
25. Zaia JA. Prevention and management of CMV-related problems after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2002; 29:633-638.