

# انتشار وعوامل الخطر لإعادة تفعيل الفيروس المضخم للخلايا لدى مرضى زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم لدى الأطفال في المركز الوطني للخلايا الجذعية (حياة) بدمشق

ماجد احمد خضر<sup>\*</sup>

<sup>\*</sup> أستاذ مساعد في قسم طب الأطفال، كلية الطب البشري، جامعة دمشق [maged.kheder73@damascusuniversity.edu.sy](mailto:maged.kheder73@damascusuniversity.edu.sy)

## الملخص:

**الخلفية والأهداف:** الفيروس المضخم للخلايا هو أحد الأسباب الرئيسية للإصابة والوفيات بعد زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم لدى الأطفال، والذي يمكن أن يحدث أثناء فترة تثبيط المناعة. تهدف دراستنا إلى تقييم انتشار وعوامل الخطر والوقاية ونتائج العلاج لإعادة تشغيل الفيروس المضخم للخلايا لدى مرضى زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم لدى الأطفال في المركز الوطني للخلايا الجذعية (حياة) بمستشفى الأطفال بدمشق.

**الطريقة:** تم إجراء مسح تحليلي بطريقة راجعة على مرضى الأطفال الذين خضعوا لزرع الخلايا الجذعية من متبرعين من آخرين في المركز الوطني للخلايا الجذعية من الشهر السابع عام ٢٠٢١ إلى الشهر السادس عام ٢٠٢٤. شملت الدراسة ٢٧ مريضاً تراوحت أعمارهم بين ١٠.٥ سنة و ٤٤ عاماً.

**النتائج:** كان جميع المرضى والمتربيون المشمولين بالدراسة، أشقاء متطابقين تطابق تمام بالأنسجة ١٠/١٠ HLA وكان IgG المصل إيجابي للفيروس المضخم للخلايا قبل الزرع لكل من المريض والمتربي. بشكل ملحوظ، بلغ عدد المرضى ضمن مجموعة إعادة تشغيل الفيروس المضخم الخلايا ١١ مريضاً (٤٠.٧٪، ٢٧/٦١) عندما تم اعتماد مراقبة روتينية مشددة لإعادة تشغيل فيروس تضخم الخلايا عن طريق تفاعل البوليميراز المتسلسل (PCR) مرة واحدة أسبوعياً. كان معدل تشغيل الفيروس المضخم للخلايا أعلى إحصائياً لدى الأطفال الإناث (٦٤٪) اللائي تلقين الغلوبولين مضاد للخلايا المقاومة (ATG) ضمن بروتوكول العلاج (٧٪)، كما تبين أن معدل تشغيل الفيروس المضخم للخلايا كان أعلى بشكل ملحوظ في مجموعة التلاسيمية الكبرى وفقر الدم اللاتسيجي الشديد مقارنة بجموعة سرطانات الدم (٤٥.٥٪، ٣٦٪ مقابل ١٨٪ على التوالي).

ومن المهم أن الشفاء بالكامل من الان paranit وجد في المجموعة التي تم فيها تشغيل الفيروس المضخم للخلايا من خلال البدء المبكر في العلاج سواء بالفوسكارنـت الوريدي (٤٥٪) أو فالغانسيـلـوفـير عن طريق الفم (٤٥٪).

وبالتالي، كانت الأدوية المثبتة للمناعة أحد عوامل الخطر الرئيسية لإعادة تشغيل الفيروس المضخم للخلايا بعد عملية زرع الخلايا الجذعية، حيث وجد أن معدل الإصابة أعلى قليلاً لدى المرضى الذين يحتاجون إلى أدوية مثبتة للمناعة متعددة (٥٦٪)، مقارنة بالأدوية المثبتة للمناعة أحادية.

**الخلاصة:** تشير هذه الدراسة إلى ارتفاع خطر إعادة تشغيل الفيروس المضخم للخلايا مع متوسط العمر (٧ سنوات) لدى الإناث والمرضى المصابين بالتلاسيمية / فقر الدم اللاتسيجي وأولئك الذين يتلقون تكييف ATG والأدوية المثبتة للمناعة المتعددة.

كانت المعالجة بالفوسكارنـت وفالغانسيـلـوفـير فعالة وآمنة لعلاج الفيروس المضخم للخلايا لدى مرضى زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم من الأطفال عندما تم البدء في العلاج مبكراً وعدم إيقافه حتى لم يعد الفيروس المضخم للخلايا يكتشف في الدم.

**الكلمات المفتاحية:** الفيروس المضخم للخلايا - زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم من متبرعين - ATG - فوسكارنـت - فالغانسيـلـوفـير - الأدوية المثبتة للمناعة.

تاريخ الإيداع: ٢٠٢٥/٤/١٣

تاريخ القبول: ٢٠٢٥/٣/١٣

حقوق النشر: جامعة دمشق - سورية، يحتفظ المؤلفون بحقوق النشر بموجب CC BY-NC-SA

ISSN: 2789-7214 (online)

<http://journal.damascusuniversity.edu.sy>



## Prevalence and risk factors for CMV re-activation in Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation pediatric patients at National Stem Cell Center (NSCC-Hayat) in Damascus

Maged ahmad kheder\*<sup>1</sup>

\*<sup>1</sup> Assistant Professor in Department of Pediatric Medicine, Faculty of Medicine, Damascus University.  
[maged.kheder73@damascusuniversity.edu.sy](mailto:maged.kheder73@damascusuniversity.edu.sy)

### Abstract:

**Background and Aims:** Cytomegalovirus (CMV) is a major cause of morbidity and mortality after Allo-HSCT, that can occur during the time of immunosuppression. Our study aims to evaluate the prevalence, risk factors, prevention and treatment outcomes of CMV re-activation in pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients at the National Stem Cell Center (NSCC-Hayat) in Children's hospital in Damascus.

**Methods:** A retrospective analysis survey was conducted aiming pediatric patients who underwent allo-HSCT in the National Stem Cell Center from July 2021 to June 2024. The sample size was found to be 27, aging between 1.5 years and 14 years.

**Results:** The whole sample, recipients and donors, were siblings with 10/10 HLA matching and CMV IgG sero-positive. Significantly, 11 patients were found within the CMV re-activation group (40.7%, 11/27) when a prospective monitoring of CMV re-activation by polymerase chain reaction (PCR) was adopted strictly once weekly. The incidence of CMV activation was statistically higher in female children (64%) who had anti-thymocyte globulin (ATG) within the conditioning regimen (72.7%), which matches that incidence of CMV-activation was noticeably higher in Major Thalassemia and severe aplastic anemia HSCT group compared to leukemia HSCT group (45.5 %, 36% vs 18% respectively).

Importantly, resolving from infection was found in the whole CMV activated group by an early initiating of intravenous Foscarnet (54.5%) vs oral valganciclovir. (45.5%)

So that immunosuppressive drugs were one of the main risk factors of CMV reactivation after HSCT, incidence was found to be slightly higher in patients who required multi-immunosuppressive drugs (56%), than mono-immunosuppressive drug.

**Conclusion:** This study suggests a higher risk of CMV re-activation with median age (7 years old) in female gender, patients with thalassemia / aplastic anemia and those receiving ATG-conditioning and multi-immunosuppressing drugs.

Foscarnet and Valgancyclovir therapy were effective and safe for treating CMV in pediatric Allo-HSCT recipients when initiated early and not discontinued until CMV was no longer detected in blood.

**Key Words:** CMV - Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation – ATG – Foscarnet – Valgancyclovir - Immunosuppressive Drugs.



**المقدمة:**

في دمشق، وعوامل الخطر الرئيسية، والوقاية من إعادة تشيط الفيروس المضخم للخلايا وعلاجها بعد زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم.

**عوامل الخطر للإصابة بعد زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم:** الحالة المصلية للفيروس المضخم للخلايا هي عامل مهم يحدد النتائج بعد زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم.

**الحالة المصلية للفيروس المضخم للخلايا:** ارتبطت الإيجابية المصلية للفيروس المضخم للخلايا قبل الزرع بزيادة معدلات الإصابة والوفيات المرتبطة بالزرع؛ وكانت إيجابية المتلقى هي الأكثر تأثيراً. تكون معدلات البقاء على قيد الحياة والوفيات غير المتعلقة بنكس المرض هي الأسوأ بالنسبة للمتبرع السلبي لفيروس المضخم للخلايا/المتلقى الإيجابي ( $R-/D+$ ), يليه المتبرع الإيجابي لفيروس المضخم للخلايا/المتلقى الإيجابي ( $D+/R+$ ) (٣).

**مثبطات المناعة:** تشمل عوامل الخطر الأخرى التي تزيد من خطر الإصابة بعد زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم تشيط وازالة الخلايا الثانية داخل الجسم أو خارجه، والستيرويدات بجرعات عالية، والمتبرعين غير المتطابقين أو من غير الأقارب وداء الطعم ضد الثيو (GVHD) (٤,٨). قد ترتبط الجرعة العالية من الغلوبولين المضاد للخلايا المفاوية (ATG) لإزالة الخلايا الثانية في الجسم الحي بانخفاض معدلات البقاء على قيد الحياة (٩)، وعدد الأدوية المثبتة للمناعة المستخدمة.

**أنظمة التكييف:** أنظمة التكييف التي تعمل على تشيط شديد لنقي العظم (إزالة) أكثر سمية من الأنظمة التي تعمل على تشيط أقل لنقي العظم، ولكن كلاهما يسبب خللًا في الخلايا الثانية. في دراسة قارنت بين أنظمة التكييف العنيفة مقابل الأنظمة الأقل عنفًا، تأخرت عدوى الفيروس المضخم للخلايا

الفيروس المضخم للخلايا (CMV) هو فيروس خطى مزدوج السلسلة، وهو جنس من الفيروسات من رتبة Herpesvirales، في عائلة Herpesviridae، في الفصيلة الفرعية Betaherpesvirinae. يعمل البشر كمضيفين طبيعيين. بعد تشيط فيروس تضخم الخلايا (CMV) سبباً مهماً للإصابة والوفيات بعد زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم (Allo-HSCT). يحدث عادةً خلال فترات تشيط المناعة ويرتبط بأمراض الأعضاء النهائية الشديدة مثل الالتهاب الرئوي والتهاب الكولون والتهاب الشبكية. علاوة على ذلك، يرتبط تشيط الفيروس المضخم للخلايا بزيادة خطر الإصابة بالإنتانات البكتيرية والفطرية، فضلاً عن مرض الطعم ضد المضيف (GVHD)، بسبب تأثيراته على تعديل المناعة (١). يعيّد الفيروس المضخم للخلايا تشطيه في حوالي ٦٠٪ - ٧٠٪ من المرضى إيجابي المصل للفيروس ويمكن أن يصيب ٣٠٪ من المتلقين السالبين للمرض (IgG-) الذين تم زرعهم من متبرعين إيجابيين للمرض (IgG+) (٢). الحالة المصلية للمريض هي عامل حاسم يؤثر على النتائج بعد عملية زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم. يعاني المرضى المصابون بالفيروس المضخم للخلايا، وخاصة أولئك الذين يتلقون الطعوم من متبرعين سالبين للفيروس، من معدلات أعلى من الأمراض والوفيات المرتبطة بالزرع. ونظرًا لارتفاع معدل الإصابة بالفيروس المضخم للخلايا في السكان السوريين، فإن إعادة تشيط الفيروس المضخم للخلايا المرتبط بزرع الخلايا الجذعية المكونة للدم يحتاج إلى مزيد من الاهتمام. في هذه الدراسة، ندرس انتشار إعادة تشيط الفيروس المضخم للخلايا لدى المرضى الأطفال الذين خضعوا لزرع الخلايا الجذعية المكونة للدم في المركز الوطني للخلايا الجذعية (NSCC-Hayat)

والاستباقي النهج الأكثر استخداماً في المركز الوطني للخلايا الجذعية (NSCC-Hayat) في دمشق. يعد تفاعل البوليميراز المتسلسل (PCR) الطريقة الأكثر شيوعاً المستخدمة في المختبرات التشخيصية للكشف عن الفيروس ويمكن أن يكون نوعياً أو كمياً (qPCR).

يتم الكشف المنتظم عن الحمل الفيروسي للفيروس المضخم للخلايا لدى الأطفال السوريين المتلقين لزرع الخلايا الجذعية في المركز الوطني للخلايا الجذعية في دمشق عن طريقأخذ عينات من الدم لكتف الفيروس المضخم للخلايا أسبوعياً حتى 6 أشهر على الأقل بعد عملية الزرع، ومع ذلك، قد يتم زيادة وتيرة أخذ العينات ومدتها بحيث تكون مراقبة تفعيل الفيروس مرتين بالأسبوع بطريقـة PCR في حال إيجابية التحليل السابق أو لدى مرضى معينين يعتقد أنهم معرضون لخطر كبير لأعادـة تفعـيل الفـيروس.

#### **الوقاية من الفيروس المضخم للخلايا وعلاجه:**

تتم الوقاية من إعادة تفعـيل الفـيروس المـضخم للـخلايا بشـكل روتـينـي لدى مـرضـى زـرعـ الخـلاـياـ الجـذـعـيةـ وـذـكـ باـسـتـخـادـ مـرـكـبـاتـ الـاسـيـكـلـوـفـيرـ اوـ الـفـالـغاـنـسـيـكـلـوـفـيرـ بـجـرـعـةـ وـقـائـيـهـ وـبـشـكـلـ يـومـيـ قـبـلـ الزـرـعـ وـحتـىـ خـلـالـ فـتـرـةـ التـكـيـيفـ وـماـ بـعـدـهاـ. تـقـليـديـاـ،ـ كانـ نـهـجـ العـلـاجـ الـاسـتـبـاقـيـ يـ حـالـ مـفـضـلاـ فيـ مـجـمـوعـةـ زـرعـ الخـلاـياـ الجـذـعـيةـ منـ أـجـلـ تـجـنبـ السـمـيـةـ النـاجـمـةـ عنـ الأـدوـيـةـ بماـ فيـ ذـكـ إـمـكـانـيـةـ تـبـيـطـ نـقـيـ العـظـمـ نـتـيـجـةـ اـسـتـخـادـ مـضـادـاتـ الـفـيـروـسـاتـ وـذـكـ فيـ حـالـ الإـصـابـةـ الـأـنـتـانـيـةـ الـفـعـالـةـ بـالـفـيـروـسـ وـالـحـاجـةـ إـلـىـ اـسـتـخـادـ دـوـيـةـ وـجـرـعـاتـ عـلـاجـيـةـ مـنـ مـضـادـاتـ الـفـيـروـسـيـةـ. يتـضـمـنـ نـهـجـ العـلـاجـ الـاسـتـبـاقـيـ فـحـصـ الـحملـ الـفـيـروـسـيـ لـلـفـيـروـسـ عنـ طـرـيقـ تـفـاعـلـ الـبـولـيمـيرـازـ الـمـتـسـلـسلـ أـسـبـوعـيـاـ وـبـدـءـ الـعـلـاجـ بـمـضـادـاتـ الـفـيـروـسـاتـ الـنـوـعـيـةـ وـذـكـ يـعـتـمـدـ عـلـىـ اـسـتـخـادـ دـوـيـةـ مـثـلـ الـغـانـسـيـكـلـوـفـيرـ اوـ الـفـوـسـكـافـيرـ فيـ حـالـ

في المجموعة الثانية الأقل تشبيطاً لنقي العـمـ،ـ ولكنـ مـعـدـلـ الإـصـابـةـ لـمـدةـ عـامـ وـاحـدـ كـانـ مـتـشـابـهـاـ فيـ كـلـتـاـ المـجـمـوعـيـنـ.ـ دـاءـ الطـعـمـ ضـدـ الثـويـ GVHDـ:ـ يـزـيدـ أـيـضاـ مـنـ خـطـرـ إـعـادـةـ تـشـيـطـ الـفـيـروـسـ المـضـخمـ لـلـخـلاـياـ،ـ وـخـاصـةـ مـعـ اـسـتـخـادـ الـسـيـتـوـرـيـوـدـاتـ الـجـهـازـيـةـ (10,11,12).

لـقدـ ثـبـتـ أـنـ GVHDـ وـالـأـدوـيـةـ الـمـثـبـطـةـ لـلـمـنـاعـةـ الـمـسـتـخـدـمـةـ لـلـعـلـاجـ تـزـيدـ مـنـ خـطـرـ إـعـادـةـ تـشـيـطـ الـفـيـروـسـ المـضـخمـ لـلـخـلاـياـ.ـ يـلـعـبـ الـفـيـروـسـ المـضـخمـ لـلـخـلاـياـ أـيـضاـ دـوـزاـ فيـ زـيـادـةـ خـطـرـ GVHDـ.ـ تـحـفـزـ الـخـلاـياـ الـمـصـابـةـ بـالـفـيـروـسـ المـضـخمـ لـلـخـلاـياـ إـنـتـاجـ ILـ6ـ الـذـيـ يـحـفـزـ الـالـتـهـابـ وـيـمـكـنـ أـنـ يـؤـديـ إـلـىـ إـنـتـاجـ ILـ11ـ الـذـيـ يـحـفـزـ الـالـتـهـابـ وـيـمـكـنـ أـنـ يـؤـديـ إـلـىـ GVHDـ.ـ وـقـدـ أـظـهـرـتـ الـدـرـاسـاتـ أـيـضاـ جـوـودـ اـرـتـبـاطـ كـبـيرـ بـيـنـ مـصـلـ الدـمـ الـإـيجـابـيـ لـلـفـيـروـسـ المـضـخمـ لـلـخـلاـياـ وـتـطـورـ GVHDـ،ـ مـعـ زـيـادـةـ الـوـفـيـاتـ الـمـرـتـبـطـةـ بـالـزـرـعـ وـانـخـفـاضـ مـعـدـلـ الـبقاءـ عـلـىـ قـيـدـ الـحـيـاةـ بـشـكـلـ عـامـ.ـ (7,16).

**مـصـدرـ الـخـلاـياـ الجـذـعـيةـ:**ـ تـشـمـلـ الـمـصـادـرـ الـمـخـلـفـةـ لـطـعـومـ الـخـلاـياـ الجـذـعـيةـ الـدـمـ الـمـحـيـطـيـ وـنـقـيـ الـعـظـمـ وـدـمـ الـحـبـلـ السـرـيـ.ـ فـيـ عـلـمـيـةـ زـرعـ دـمـ الـحـبـلـ السـرـيـ،ـ تـكـوـنـ الـخـلاـياـ التـائـيـةـ الـمـنـقـولـةـ سـاذـجـةـ،ـ وـيـتـأـخـرـ إـعـادـةـ تـكـوـنـ الـمـنـاعـةـ.ـ يـزـيدـ هـذـاـ التـأـخـيرـ مـنـ خـطـرـ الإـصـابـةـ بـالـإـنـتـانـاتـ الـبـكتـيرـيـةـ وـالـفـيـروـسـ المـضـخمـ لـلـخـلاـياـ فـيـ وقتـ مـبـكـرـ (11,13,15).

#### **المـقارـنـةـ التـشـيـصـيـةـ لـلـفـيـروـسـ المـضـخمـ لـلـخـلاـياـ فيـ زـرعـ الـخـلاـياـ الجـذـعـيةـ الـمـكـوـنـةـ لـلـدـمـ:**

يمـكـنـ تـحـقـقـ الـوـقـاـيـةـ مـنـ مـرـضـ الـفـيـروـسـ المـضـخمـ لـلـخـلاـياـ مـنـ خـلـالـ نـهـجـ وـقـائـيـ اوـ عـلـاجـ اـسـتـبـاقـيـ.ـ وـعـلـىـ الرـغـمـ مـنـ تـعـقـيدـ الـوـقـاـيـةـ الـمـضـادـةـ لـلـفـيـروـسـاتـ فـيـ زـرعـ الـخـلاـياـ الجـذـعـيةـ بـسـبـبـ الـتـقـاعـدـاتـ الـدـوـائـيـةـ وـالـسـمـيـةـ،ـ فـمـنـ الشـائـعـ اـتـبـاعـ نـهـجـ وـقـائـيـ وـاسـتـبـاقـيـ حـيـثـ تـبـدـأـ الـمـراـقبـةـ الـمـنـظـمـةـ لـلـدـمـ لـتـشـيـطـ الـفـيـروـسـ المـضـخمـ لـلـخـلاـياـ بـالـعـلـاجـ اـسـتـبـاقـيـ.ـ يـعـدـ الـعـلـاجـ الـوـقـائـيـ

في السمية (٢٣). كما أظهرت تجربة الفوسكارنت، وهي تجربة عشوائية متعددة المراكز قارنت غانسيكلوفير وفوسكارنت، فعالية مماثلة وبقاء على قيد الحياة مع سمية دموية أقل في ذراع الفوسكارنت. قد يكون الخيار المفضل للعلاج الاستباقي عندما تكون سمية نقي العظم مصدر قلق، وخاصة في مرحلة ما قبل التطعيم وفي حالات المقاومة على الغانسيكلوفير.

#### المرضى والطرق:

تم اجراء دراسة تحليلية راجعة على مرضى الأطفال الذين خضعوا لزرع الخلايا الجذعية الدموية في المركز الوطني للخلايا الجذعية (NSCC-Hayat) بين الشهر السابع من عام ٢٠٢١ والشهر السادس من عام ٢٠٢٤ وحققوا زرع ناجح. هدفت الدراسة إلى تقييم انتشار وعوامل الخطر والوقاية ونتائج العلاج لإعادة تشيط الفيروس المضخم للخلايا. تكونت العينة من ٢٧ مريضاً تراوحت أعمارهم بين ١٠.٥ سنة و ١٤ عاماً. اعتمدت طريقة الكشف الكمي للحمل الفيروسي للفيروس المضخم للخلايا لكشف إعادة تفعيل الفيروس لكافة المرضى المقبولين في المركز خلال فترة الدراسة بطريقة PCR Real time عبر جهاز real time ٧٥٠٠ ومقارنة نسب المعايرة مع القيم المعيارية القياسية للجهاز وإعطاء النتيجة على شكل عدد نسخ الفيروس في مل من المصل.

بلغ عدد المرضى المشمولين في الدراسة ٢٧ مريضاً تم تقسيمهم إلى مجموعتين: مجموعة أولى لم يحصل لديهم إعادة تفعيل للفيروس المضخم للخلايا وضمت ١٦ مريض، أما المجموعة الثانية فهي مجموعة إعادة تفعيل الفيروس وضمت ١١ مريض والتي تمت الدراسة عليها.

تم اجراء تتميط مورثي للأنسجة لكل المريض والمتبوع قبل الزرع HLA typing low A.B.C. DR. DQ بطريقة

كان الحمل الفيروسي أكثر من ٢٠٠ نسخة/مل في الأيام الأولى بعد الزرع أو أكثر من ٥٠٠ نسخة /مل بالأسابيع الأولى بعد الزرع وخاصة في حال زيادة عدد النسخ للفيروس من خلال المراقبة الدورية (١٩,٢٠). على الرغم من أنه يتطلب مراقبة مكثفة للفيروس عن طريق تفاعل البوليميراز المتسلسل وامتحال المريض لمواكبة زيارات متكررة للمركز. أظهرت العديد من التجارب المقارنة بين الوقاية المضادة للفيروسات بما في ذلك الأسيكلوفير، والفالغانسيكلوفير، والبرينسيدوروفير، والماريبافير انخفاضاً كبيراً في الإصابة بمرض الفيروس المضخم للخلايا ولكن لم يكن هناك فرق كبير في الوفيات (١٧,٢٠). يعد الغانسيكلوفير أكثر الأدوية المضادة للفيروسات شيوعاً المستخدمة في العلاج الاستباقي للإصابة بفيروس تضخم الخلايا. وعلى الرغم من أن الدراسات الدوائية الحركية أظهرت أن فالغانسيكلوفير عن طريق الفم يمكن أن يحقق مستواً للدواء مماثلاً أو حتى أعلى من الغانسيكلوفير الوريدي، فإن فعالية وأمان العقارين متشابهان في علاجات الفيروس المضخم للخلايا قبل الإصابة (١٩,٢١).

كان الأسيكلوفير أول عامل مضاد للفيروسات يثبت فعاليته في الوقاية ومنع إعادة تشيط الفيروس المضخم للخلايا في متلقي زرع نقي العظم (٢٤). يتمتع الأسيكلوفير بنمط أمان ملائم مقارنة بعوامل تثبيط الفيروس المضخم للخلايا الأخرى المتاحة (٢٥,٢٦).

يعد الغانسيكلوفير الخط العلاجي المعياري لعلاج الإصابة بالفيروس المضخم للخلايا. يعتبر الجمع بين مضادات الفيروسات وجرعة عالية من الغلوبولين المناعي علاجاً للفيروس المضخم للخلايا (٢٢). أظهرت تجربة فالغانسيكلوفير العشوائية المفتوحة التي قارنت فالغانسيكلوفير مع الغانسيكلوفير الوريدي عدم وجود أي نقص في الفعالية مع عدم وجود فرق

الجدول رقم ١	
	المرضى الذين يعانون من إعادة تنشيط الفيروس المضخم للخلايا (n=11)
١٤-١٥ سنة ٧,٧ 7 4	متوسط العمر العمر أكبر من ٧ سنوات العمر أصغر من ٧ سنوات
4 7	الجنس ذكر انثى
5 4 1 1	الشخص تلاسيميا كبرى فقر دم لا مصنوع شديد ابيضاض دم لمفاوي حاد ابيضاض دم نفوي حاد
11 0	المتبرع قريب غير قريب
11 0	تطابق الانسجة متطابق غير متطابق
11 0 0 0	الحالة المصلية لفيروس CMV (متلقي)/R+ (متبرع) D-/R- D+/R- D-/R+
0 11 0	مصدر الخلايا الجذعية نقي العظم دم محبيطى دم الحبل السري
11 11 9	نظام التكيف بوسلفان اندوكسان الغلوبولين المضاد للخلايا الممفافية
11 9 2	مثبطات المناعة ميتوتركسات سيكلوسبيورين تاكروليموس

## SSP (Sequence Specific Priming) الاختيار المتبرع

## (المتطابق المناسب)

كما تم اجراء الاختبارات الفيروسية المصلية لأضداد الفيروس  
المضخم لخلايا لكشف الاضداد (IgG-IgM) بطريقة اليزا لكل  
من المريض والمتبرع.

تلقي جميع مرضى الدراسة أدوية كيميائية مثبطة للنقي ومثبطة  
للمناعة كأنظمة تكيف قبل زرع الخلايا الجذعية حسب نوع  
المرض و توزعت بين بوسلفان - اندوكسان - ATG لمرضى  
التلاسيميا الكبرى (٥) أو بوسلفان -اندوكسان لمرضى  
ابيضاض الدم (٢) أو ATG -اندوكسان لمرضى فقر الدم  
اللامصنوع (٤). جدول رقم ١

كان جميع المرضى والمتبرعين ضمن الدراسة، من الأشقاء  
الذين لديهم تطابق ١٠/١٠ من مستضدات HLA وكان أيضاً  
جميع المرضى والمتبرعين إيجابيي IgG مصلياً للفيروس  
المضخم الخلايا قبل الزرع. الجدول رقم ١

الجدول رقم ٢		
الجرعة العلاجية	الجرعة الوقائي	الدواء
--	١٠ مغ/كغ/٨ ساعات ١٥ مغ/كغ/٨ ساعات (في امراض نقص المناعية الشديد)	الأسيكلوفير وريدي
X٧ مساحة سطح الجسم تصفية الكرياتينين مرتين بالليوم	٧ مساحة سطح الجسم لتصفية الكرياتينين مرة باليوم	الغانسلوفير (فموي)
٥٥ مغ /كغ مرتين باليوم	--	غانسيكلوفير وريدي
٩٠ مغ/كغ مرتين باليوم	--	فوسكافير وريدي

استخدمت الأدوية المثبتة للمناعة للوقاية من داء الطعم ضد التوي وتوزعت بين سيكلوسيورين وتاكروليموس وميتوتريكسات حسب البروتوكول المعتمد في المركز.

تم اعتماد طريقة الكشف الكمي للحمل الفيروسي للفيروس المضخم للخلايا لكشف إعادة تفعيل الفيروس لكافة المرضى المقبولين من خلال المربقة الدورية الأسبوعية ولمدة ٦ أشهر على الأقل بعد الزرع.

الوقاية: تلقى جميع المرضى الذين خضعوا لعملية زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم من الخلايا الجذعية عقار الأسيكلوفير الوقائي عن طريق الوريد (١٠ مغ/كغ/جرعة) ٣ مرات يومياً عن طريق الوريد بدءاً من ٧ أيام قبل عملية الزرع حتى ٣٥ يوماً بعد عملية زرع نقي العظم أو حتى الخروج من المركز، أيهما أقرب، متبعاً بالعلاج عن طريق الفم على الأقل ٦ أشهر بعد الزرع أو شهرين بعد إيقاف كافة مثبتات المناعة. الجدول رقم ٢

العلاج: تم علاج جميع حالات إعادة التشغيل من خلال البدء في العلاج الوريدي باستخدام فوسكارنت (٥٤.٥٪) أو فالغانسيكلوفير (٤٥.٥٪) بالإضافة إلى اعطاء الغلوبولين المناعي الوريدي الأسبوعي وتخفيف جرعة الأدوية المثبتة للمناعة (بما في ذلك بريدينزيلون) حتى ايقافها أحياناً. الجدول رقم ٢ .

### النتائج:

بلغ عدد المرضى ١١ مريضاً ضمن مجموعة إعادة تشغيل الفيروس المضخم للخلايا (١١/٤٠.٧٪) عندما تم اعتماد مراقبة دورية لإعادة تشغيل الفيروس المضخم للخلايا عن طريق تفاعل البوليميراز المتسلسل (PCR) مرة واحدة أسبوعياً بعد الزرع، وقد بلغ متوسط حدوث إعادة تفعيل الفيروس المضخم للخلايا: اليوم ٤١ بعد زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم.

**توزيع الجنس:** من بين ١١ مريضاً عانوا من إعادة تشغيل الفيروس المضخم للخلايا، كان ٦٤.٦٪ منهم من الإناث، و ٣٦.٦٪ منهم من الذكور.

**توزيع المرض:** حدثت أغلب حالات إعادة التشغيل لدى مرضى التلاسيمية الكبرى وفقر الدم الالاتسيجي الشديد. كان معدل حدوث تشغيل الفيروس المضخم للخلايا أعلى بشكل ملحوظ في لدى

ونظراً لارتفاع معدل الإصابة بالفيروس المضخم للخلايا المصليية الإيجابي في السكان السوريين، فإن إعادة تشيط الفيروس المضخم للخلايا المرتبط بزرع الخلايا الجذعية المكونة للدم الخيفي يحتاج إلى مزيد من الاهتمام. في هذه الدراسة، ندرس انتشار إعادة تشيط الفيروس المضخم للخلايا لدى المرضى الأطفال الذين حضروا لزرع الخلايا الجذعية المكونة للدم الخيفي في المركز الوطني للخلايا الجذعية (NSCC-Hayat) في دمشق.

وتحت دراستنا معدل إعادة تشيط الفيروس المضخم للخلايا بنسبة ٤٠.٧٪ بين مرضى زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم الخيفي لدى الأطفال، مع حدوث متوسط في اليوم الحادي والأربعين بعد عملية الزرع. وهذا المعدل أعلى بشكل ملحوظ عند مقارنته بدراسات مماثلة. على سبيل المثال، أفادت دراسة تايوانية أجريت من قبل Chieh-Lin Jerry Teng في عام ٢٠٢١ بمعدل إعادة تشيط لفيروس تضخم الخلايا بنسبة ١٨.٦٪ بين متلقين زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم للأطفال، مع حدوث متوسط في اليوم ٧٦(٢٧). قد يفسر انخفاض نسبة إعادة تشيط الفيروس كون غالب حالات الزرع لديهم كان مصدر الخلايا الجذعية هو نقي العظم وبالتالي نسبة أقل لحدوث داء الطعم ضد الثدي واستخدام أقل لمثبتات المناعة حيث كما هو معروف كلما تم استخدام تراكيز عالية من مثبتات المناعة أو استخدام أكثر من دواء كمبثط مناعي هناك خطر أكبر لإعادة تفعيل الفيروس المضخم للخلايا (١١,١٢). وبالمثل، أظهرت دراسة أسترالية نُشرت في عام ٢٠٢٣ (٢٨) أن إعادة تشيط فيروس تضخم Jocelyn Hume أدى إلى زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم.

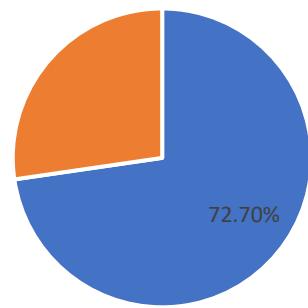
في دراستنا، كان إعادة تشيط الفيروس المضخم للخلايا أعلى بشكل ملحوظ لدى المرضى الإناث، والمصابات بالتلاسيمية

مرضى التلاسيمية الكبرى وفقر الدم اللاتنسجي الشديد مقارنة بمرضى سرطان الدم (٤٥.٥٪، ٣٦٪ مقابل ١٨٪ على التوالي).

**نظام التكليف:** بينت الدراسة أن نسبة كبيرة (٧٢.٧٪) من المرضى الذين أعيد تشيطهم بفيروس المضخم للخلايا تلقوا ATG في نظام التكليف الخاص بهم، بالإضافة إلى (١٠٠٪) من المرضى الذين تلقوا بوسولفان وإندوكسان في نظام التكليف لديهم أثناء فترة التحضير للزرع. الشكل رقم ١.

الشكل رقم ١ : نظام التكليف -

الغلوبولين المضاد للخلايا المفاوية



**نتائج العلاج:** تمت معالجة جميع الحالات التي حدث فيها إعادة تفعيل للفيروس مع استجابة جيدة جداً للعلاج مع عودة سلبية PCR دون حدوث أي اختلالات ودون أي تأثير على نتائج الزرع لاحقاً وكانت استراتيجية استخدام الدواء الوقائي آمن وجيد التحمل للحد من انتشار إعادة تشيط الفيروس المضخم للخلايا مهمة في دراستنا.

#### المناقشة :

لا يزال موضوع إعادة تفعيل الفيروس المضخم للخلايا لدى مرضى زرع الخلايا الجذعية الخيفي وخطورة الانتان يشكل سؤالاً مهماً في عملية زرع نقي العظم الخيفي.

تؤكد هذه النتائج على أهمية مراقبة الحالة المصلية للفيروس المضخم للخلايا بشكل أسبوعي عن طريق الكشف الكمي للحمل الفيروسي بطريقة PCR لدى جميع مرضى زرع الخلايا الجذعية الخيفي والبدء مباشرة بالأدوية العلاجية المضادة للفيروسي قبل أن يتطور إلى انتان وتكثيف المراقبة المصلية للفيروس مرتين بالأسبوع. كما تؤكد على ضرورة البحث عن أنظمة التكثيف مخففة للتخفيف من خطر إعادة التشغيل، وكذلك تحديد بروتوكولات العلاج المتبطنة للمناعة، وخاصة تلك التي تحتوي على أدوية متعددة، كعوامل خطر رئيسية.

#### الاستنتاج:

كشفت دراستنا بأن إعادة تفعيل الفيروس المضخم للخلايا من المضاعفات الشائعة بعد عملية زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم الخيفي لدى الأطفال في المركز الوطني للخلايا الجذعية، مظهرتها الانتشار المرتفع لإعادة تشغيل الفيروس المضخم للخلايا بين الأطفال الذين خضعوا لعملية زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم، وخاصة بين الإناث، وأولئك الذين يعانون من أمراض دموية معينة وخاصة التلاسيميا الكبرى وفتر الدم اللاتسجي الشديد، وأولئك الذين يتلقون الغلوبولين المضاد للخلايا المفاوية ضمن مرحلة التكثيف. لكن أيضاً أظهرت الدراسة أهمية وضرورة المراقبة الحثيثة الأسبوعية للحمل الفيروسي بمصل المرضى بعد الزرع بالكشف المبكر لإعادة تفعيل الفيروس والبدء فوراً بالعلاج الاستباقي بالأدوية العلاجية المضادة للفيروس قبل أن يتحول إلى انتان فعال يصعب السيطرة عليه.

الكبير وفتر الدم اللاتسجي الشديد، والمرضى الذين تلقوا ATG كجزء من نظامهم العلاجي. تختلف هذه النتائج عن دراسة يابانية أجريت عام ٢٠١٦ بواسطة Jiro Inagaki حيث تم تشخيص ٤٥.٥٪ من المرضى بإعادة تشغيل فيروس تشغيل الخلايا (٢٩). في الدراسة اليابانية، كان نصف العينة إيجابيين مصلياً لكل من المتبرع والمتلقي، وكان إعادة التشغيل أعلى بين المرضى الذكور (٥٥٪)، وتم تشخيص الأغلبية بسرطان الدم المفاوي الحاد (٧١٪).

قد تفسر الاختلافات في مصدر الخلايا الجذعية أيضاً معدلات إعادة التشغيل المتقاوقة مثلاً في الدراسة التايوانية، كان نقى العظم هو المصدر في ٨٠٪ من الحالات، بينما كان الدم المحبيطي هو المصدر الحصري في دراستنا. بالإضافة إلى ذلك، قد يكون لأنظمة التكثيف المستخدمة دوراً في ذلك حيث استخدمت الدراسة اليابانية في المقام الأول تشغيل الجسم بالكامل (٧٧٪) والبوسولفان (١٤٪)، بينما استخدمت دراستنا أنظمة تكثيف مختلفة دون استخدام تشغيل كامل الجسم لعدم توفره.

لاحظنا أيضاً أن مرضى الأطفال الذين أعيد تشغيل الفيروس المضخم للخلايا والذين كانوا يستخدمون أكثر من دواء مثبط للمناعة (ميثوتريكسات مع السيكلوسبورين أو تاكروليموس) كانوا أعلى قليلاً بعد زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم من المرضى الذين احتاجوا إلى دواء مثبط للمناعة واحد فقط. من ناحية أخرى، أثبت التدخل المبكر بالعلاجات المضادة للفيروسات، والغلوبولين المناعي الوريدي، وإيقاف الأدوية المتبطنة للمناعة فعاليته في علاج إعادة تشغيل الفيروس المضخم للخلايا.

**التمويل:** هذا البحث ممول من جامعة دمشق وفق رقم التمويل (501100020595).

**References:**

1. Nichols WG, Corey L, Gooley T, Davis C, Boeckh M. High risk of death due to bacterial and fungal infection among cytomegalovirus (CMV)-seronegative recipients of stem cell transplants from seropositive donors: evidence for indirect effects of primary CMV infection. *J Infect Dis.* 2002;185(3):273–282. doi: 10.1086/338624. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
2. Cantoni N, Hirsch HH, Khanna N, Gerull S, Buser A, Bucher C, Halter J, Heim D, Tichelli A, Gratwohl A, Stern M. Evidence for a bidirectional relationship between cytomegalovirus replication and acute graft-versus-host disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 2010;16(9):1309–1314. doi: 10.1016/j.bbmt.2010.03.020. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
3. Schmidt-Hieber M, Tridello G, Ljungman P, Mikulska M, Knelange N, Blaise D, Socié G, Volin L, Blijlevens N, Fegueux N, Yakoub-Agha I, Forcade E, Maertens J, Chevallier P, Passweg J, Cornelissen J, Russell N, Craddock C, Bourhis JH, Marchand T, Reményi P, Cahn JY, Michallet M, Montoto S, Kröger N, Glaß B, Styczynski J. The prognostic impact of the cytomegalovirus serostatus in patients with chronic hematological malignancies after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a report from the Infectious Diseases Working Party of EBMT. *Ann Hematol.* 2019;98(7):1755–1763. doi: 10.1007/s00277-019-03669-z. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
4. Kollman C, Howe CWS, Anasetti C, Antin JH, Davies SM, Filipovich AH, Hegland J, Kamani N, Kernan NA, King R, Ratanatharathorn V, Weisdorf D, Confer DL. Donor characteristics as risk factors in recipients after transplantation of bone marrow from unrelated donors: the effect of donor age. *Blood.* 2001;98(7):2043–2051. doi: 10.1182/blood.V98.7.2043. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
5. Ljungman P, Brand R, Einsele H, Frassoni F, Niederwieser D, Cordonnier C. Donor CMV serologic status and outcome of CMV-seropositive recipients after unrelated donor stem cell transplantation: an EBMT megafolder analysis. *Blood.* 2003;102(13):4255–4260. doi: 10.1182/blood-2002-10-3263. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
6. Ljungman P, Brand R, Hoek J, Camara RDL, Cordonnier C, Einsele H, et al. Donor Cytomegalovirus status influences the outcome of allogeneic stem cell transplant: a study by the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Clin Infect Dis.* 2014;59(4):473–481. doi: 10.1093/cid/ciu364. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
7. Broers AEC, Holt RVD, Esser JWJV, Gratama J-W, Henzen-Logmans S, Kuenen-Boumeester V, et al. 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(7):2240–2245. doi: 10.1182/blood.V95.7.2240. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
8. Einsele H, Hebart H, Kauffmann-Schneider C, Sinzger C, Jahn G, Bader P, Klingebiel T, Dietz K, Löffler J, Bokemeyer C, Müller CA, Kanz L. Risk factors for treatment failures in patients receiving PCR-based preemptive therapy for CMV infection. *Bone Marrow Transplant.* 2000;25(7):757–763. doi: 10.1038/sj.bmt.1702226. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
9. Meijer E, Dekker AW, Verdonck LF. Influence of antithymocyte globulin dose on outcome in cytomegalovirus-seropositive recipients of partially T cell-depleted stem cell grafts from matched-unrelated donors. *Br J Haematol.* 2003;121(3):473–476. doi: 10.1046/j.1365-2141.2003.04294.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
10. Cantoni N, Hirsch HH, Khanna N, Gerull S, Buser A, Bucher C, Halter J, Heim D, Tichelli A, Gratwohl A, Stern M. Evidence for a bidirectional relationship between cytomegalovirus replication and acute

- graft-versus-host disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2010;16(9):1309–1314. doi: 10.1016/j.bbmt.2010.03.020. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
11. Melendez-Munoz R, Marchalik R, Jerussi T, Dimitrova D, Nussenblatt V, Beri A, Rai K, Wilder JS, Barrett AJ, Battiwalla M, Childs RW, Fitzhugh CD, Fowler DH, Fry TJ, Gress RE, Hsieh MM, Ito S, Kang EM, Pavletic SZ, Shah NN, Tisdale JF, Gea-Banacloche J, Kanakry CG, Kanakry JA. Cytomegalovirus infection incidence and risk factors across diverse hematopoietic cell transplantation platforms using a standardized monitoring and treatment approach: a comprehensive evaluation from a single institution. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2019;25(3):577–586. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.10.011. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
12. Ljungman P, Perez-Bercoff L, Jonsson J, et al. Risk factors for the development of cytomegalovirus disease after allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2006;91:78. [PubMed] [Google Scholar]
13. McGoldrick SM, Bleakley ME, Guerrero A, Turtle CJ, Yamamoto TN, Pereira SE, et al. Cytomegalovirus-specific T cells are primed early after cord blood transplant but fail to control virus in vivo. *Blood*. 2013;121(14):2796–2803. doi: 10.1182/blood-2012-09-453720. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
14. Parody R, Martino R, Rovira M, Vazquez L, Vázquez MJ, Cámara RDL, et al. Severe infections after unrelated donor allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adults: comparison of cord blood transplantation with peripheral blood and bone marrow transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2006;12(7):734–748. doi: 10.1016/j.bbmt.2006.03.007. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
15. Albano MS, Taylor P, Pass RF, Scaradavou A, Ciubotariu R, Carrier C, Dobrila L, Rubinstein P, Stevens CE. Umbilical cord blood transplantation and cytomegalovirus: posttransplantation infection and donor screening. *Blood*. 2006;108(13):4275–4282. doi: 10.1182/blood-2006-04-020313. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
16. Teira P, Battiwalla M, Ramanathan M, Barrett AJ, Ahn KW, Chen M, Green JS, Saad A, Antin JH, Savani BN, Lazarus HM, Seftel M, Saber W, Marks D, Aljurf M, Norkin M, Wingard JR, Lindemans CA, Boeckh M, Riches ML, Auletta JJ. Early cytomegalovirus reactivation remains associated with increased transplant-related mortality in the current era: a CIBMTR analysis. *Blood*. 2016;127(20):2427–2438. doi: 10.1182/blood-2015-11-679639. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
17. Chen K, Cheng MP, Hammond SP, Einsele H, Marty FM. Antiviral prophylaxis for cytomegalovirus infection in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood Advances*. 2018;2(16):2159–2175. doi: 10.1182/bloodadvances.2018016493. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
18. Gagelmann N, Ljungman P, Styczynski J, Kröger N. Comparative efficacy and safety of different antiviral agents for cytomegalovirus prophylaxis in allogeneic hematopoietic cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2018;24(10):2101–2109. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.05.017. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
19. Boeckh M, Nichols WG, Chemaly RF, Papanicolaou GA, Wingard JR, Xie H, Syrjala KL, Flowers MED, Stevens-Ayers T, Jerome KR, Leisenring W. Valganciclovir for the prevention of complications of late cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Ann Intern Med*. 2015;162(1):1–10. doi: 10.7326/M13-2729. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
20. Marty FM, Winston DJ, Chemaly RF, Mullane KM, Shore TB, Papanicolaou GA, Chittick G, Brundage TM, Wilson C, Morrison ME, Foster SA, Nichols WG, Boeckh MJ, SUPPRESS Trial Clinical Study Group A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial of oral brincidofovir for cytomegalovirus prophylaxis in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2019;25(2):369–381. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.09.038. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

21. Ljungman P, Boeckh M, Hirsch HH, Josephson F, Lundgren J, Nichols G, Pikis A, Razonable RR, Miller V, Griffiths PD, Disease Definitions Working Group of the Cytomegalovirus Drug Development Forum. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant patients for use in clinical trials. *Clin Infect Dis.* 2017;64:87–91. doi: 10.1093/cid/ciw668. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
22. Camargo JF, Komanduri KV. Emerging concepts in cytomegalovirus infection following hematopoietic stem cell transplantation. *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy.* 2017;10(4):233–238. doi: 10.1016/j.hemonc.2017.05.001. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
23. Chawla J, Ghobadi A, Mosley J, Verkruyse L, Trinkaus K, Abboud C, et al. Oral valganciclovir versus ganciclovir as delayed pre-emptive therapy for patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplant: a pilot trial (04-0274) and review of the literature. *Transpl Infect Dis.* 2011;14(3):259–267. doi: 10.1111/j.1399-3062.2011.00689.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
24. Meyers JD, Reed EC, Shepp D, Het al. Acyclovir for prevention of CMV infection and disease after allogeneic marrow transplantation. *N Engl J Med.* 318:1988–707.
25. Heagy W, Crumpacker C, Lopez PA, Finberg RW. Inhibition of immune functions by antiviral drugs. *J Clin Invest.* 87:1991–1992. Google Scholar - PubMed
26. Li CR, Greenberg PD, Gilbert MJ, Goodrich JM, Riddell SR. Recovery of HLA-restricted cytomegalovirus (CMV)-specific T-cell responses after allogeneic bone marrow transplant: correlation with CMV disease and effect of ganciclovir prophylaxis.
27. Chieh-Lin Jerry Teng, Po-Nan Wang, Yee-Chun Chen, Bor-Sheng Ko, Cytomegalovirus management after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A mini-review. *Microbiol Immunol Infect.* PMID: 33514495. DOI: 10.1016/j.mii.2021.01.001.
28. Hume J, Sweeney EL, Lowry K, Fraser C, Clark JE, Whiley DM, Irwin AD. **Cytomegalovirus in children undergoing haematopoietic stem cell transplantation: a diagnostic and therapeutic approach to antiviral resistance.** *Frontiers in Pediatrics.* 30 May 2023, 11: 1180392. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1180392> PMID: 37325366 PMCID: PMC10267881.
29. Jiro Inagaki, Maiko Noguchi, Koichiro Kurauchi, Shinji Tanioka, Reiji Fukan, Jun Okamura. Effect of Cytomegalovirus Reactivation on Relapse after Allogeneic Hematopoietic stem cell Transplantation in Pediatric Acute Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplan.* 2016 Feb. [PubMed].