



Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi

Journal of Cumhuriyet University Health Sciences Institute

Allojenik Kök Hücre Nakliyle İlişkili BK Virüs-Hemorajik Sistit

Hicran YILDIZ, Yasemin KARACAN*

Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü, Bursa

Geliş Tarihi	Kabul Tarihi	Yayın Tarihi
17.10.2020	27.01.2021	30.08.2021

Özet: Allojenik kök hücre nakli yapılan hastalarda BK- virüsü hemorajik sistiti, potansiyel bir morbidite ve mortalite nedenidir. BKV reaktivasyonu, asemptomatik viral enfeksiyondan hemorajik sistit veya nefrite kadar değişen farklı sorunlara neden olabilir. Ayrıca, uzun süre hastanede kalışa neden olabilir. Özellikle, hematopoietik kök hücre nakli alıcılarında engrafman sonrası gelişen akut hemorajik sistitin BK virüsü ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bu derlemede, Allojenik kök hücre nakli uygulanan hastalarda görülebilecek BK- virüsü hemorajik sistitin önemine dikkat çekilmekte, hemşirelerin bu hasta grubunda BK- virüsü ile ilişkili hemorajik sistiti önleme ve yönetmedeki rolüne değinilmektedir.

Anahtar kelimeler: Hemorjik sistit, BK-virüs, Allojenik Kök Hücre Nakli.

BK Virus-Hemorrhagic Cystitis Related to Allogeneic Stem Cell Transplantation

Abstract: BK virus-hemorrhagic cystitis is a potential cause of mortality and morbidity in patients having after allogeneic stem cell transplantation. BKV reactivation may cause different problems ranging from asymptomatic viral infection to hemorrhagic cystitis or nephritis. It can also cause to stay a long term hospital. Especially HC following engraftment in hematopoietic stem cell transplant recipients could be associated with BK virus. In this review, attention is drawn to the importance of BK virus-hemorrhagic cystitis, which can be seen in patients undergoing allogeneic stem cell transplantation, and the role of nurses in preventing and managing BKV-related hemorrhagic cystitis in this patient group.

Keywords: Hemorrhagic Cystitis, BK-virüs, Allogeneic Stem Cell Transplantation.

* Sorumlu yazar
Yasemin KARACAN
ykaracan@uludag.edu.tr



GİRİŞ

Günümüzde, Allojenik kök hücre nakli (AKHN) hematolojik maligniteler ile birlikte hematolojik malignite, non-malign hastalıklar, otoimmün hastalıkların tedavisi için kullanılmaktadır (Trajkovska ve ark., 2017; Zulu ve Kenyon, 2018; Storb, 2019). AKHN sonrası oluşan erken, geç ve uzun dönem komplikasyonlar görülebilmektedir. Nakil protokolü, kardiyovasküler sorunlar, endokrin anormallikleri, bağışıklık kaybı, iskelet sistemi sorunları, kronik böbrek hastalığı, pulmoner komplikasyonlar, oküler komplikasyonlar ve sekonder maligniteler gibi komplikasyonlara yol açabilmektedir (Araujo ve ark., 2015; Sloan ve Cancer, 2015). Bu komplikasyonlardan birisi hemorajik sistittir. Hemorajik sistit tedavi ve bakımı etkin şekilde yapılmadığında böbrek yetmezliği gibi kalıcı hasarlar gelişebilmektedir (Gemalmaz, 2007). Bu derleme, AKHN yapılan hastalarda gelişebilen hemorajik sistitin tedavi ve bakım sürecinin incelenmesi amacıyla hazırlanmıştır.

Kök hücre nakli ve nakil sonrası gelişen sorunlar

Kemik iliğinde bulunan hücrelerin tüm kan hücrelerinin gelişiminden sorumlu olabileceği fikri 20. yüzyılda ortaya çıkmıştır ve bu hücreler için "kök hücre" ifadesi kullanılmıştır (Gratwohl ve ark., 2019). İnsan vücudunda bulunan hücreler, şartlanmış hücrelerdir. Şartlanmış hücre, kalp hücresi, deri hücresi gibi özel bir işlev için kendini yenileyen hücre olarak tanımlanmaktadır (Nar, 2014). Kök hücre ise, sayıları sabit olan ve uyarı aldığında farklılaşarak diğer hücrelerin gelişimini, olgunlaşmasını ve çoğalmasını sağlayan hücrelerdir. Kök hücreleri, embriyoda "embriyonik kök hücreleri", bebeğin göbek kordonunda "kordon kanı kök hücreleri" ve doğum sonrası dönemde "erişkin kök hücreleri" olarak isimlendirilmektedir (Beksaç, 2020). İlk kemik iliği nakli 1939' da aplastik anemili bir olguya yapılmış, ancak uygulama başarısız olmuştur. Daha sonra, II. Dünya Savaşı'nın sonunda kök hücre, kemik iliği nakli tedavi şekli olarak bilimsel araştırmalara girmiştir. Bu

dönemde kemik iliği yetersizliği nedeniyle, malign ve bazı hematolojik hastalıklarda kemik iliği nakli yapılmıştır (Gratwohl ve ark., 2019). İlk allojenik kemik iliği 1957' de E. Donnal Thomas tarafından (Henig ve Zuckerman, 2014), otolog nakil ise ilk olarak 1978'de Appelbaum ve ark. tarafından yapılmıştır (Ünal ve Sarı, 2004). Sitokinlerin aktivasyonu ve bunların periferik hücre mobilizasyonundaki katkılarının belirlenmesi sonucu, 1980 yıllarında periferik kök hücre nakli (PKHN) kullanılmaya başlanmıştır. Günümüzde, periferik kök hücre toplanması ameliyathane ortamı gerektirmedikinden ve daha kolay olması nedeniyle otolog ve akraba/akraba dışı verici ile AKHN yapılmaktadır (Gratwohl ve ark., 2019). AKHN günümüzde hematolojik malignite, non-malign hastalıklar, otoimmün hastalıklar, immün yetmezlik ve bazı genetik hastalıklarda küratif tedavi seçeneği olarak uygulanmaktadır. Nakil öncesi uygulanan hazırlama rejimine bağlı olarak hayatı tehdit edici erken ve geç komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir. Nakil sonrası ilk 100 gün içerisinde görülen erken komplikasyonlar arasında sinüzial obstrüksiyon sendromu (SOS), akut graft versus host hastalığı (AGVHH), infeksiyonlar, akciğer sorunları, gastrointestinal sorunlar yer almaktadır. Geç komplikasyonlar, hücre sel bağışıklığın geri kazanımı tamamlanmış olup henüz hümoral bağışıklığın geri kazanılamaması sonucu görülmektedir. Geç komplikasyonlar nakilden 100 gün sonra ortaya çıkan; kronik GVHH, kardiyolojik, akciğer, gastrointestinal, göz, endokrin, nefrolojik, dental ve cinsel sorunlar ayrıca prematür menopoz, sekonder malignensi, relaps ve hemorajik sistit (HS) gibi sorunlardır (Trajkovska ve ark., 2017).

Hemorajik Sistit (HS)

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN)' ni takiben ilk 3 ayda, hastaların %20-%70' inde renal fonksiyonlarda bozulma ve akut böbrek yetmezliği (ABY) görülebilmektedir (Ando, 2018). Nakil sonrası buna neden olan faktörler arasında tedavi rejiminin yanı sıra, enfeksiyonlara bağlı doku yıkımı ve metabolik artıkların birikimi görülebilmektedir. Bu

artıkların eliminasyonunda azalma böbrek fonksiyonlarında bozulmaya yol açabilmektedir (Tichelli, 2008; Krishnappa ve ark., 2016). Ayrıca hazırlama rejiminin gastrointestinal sistemde yaratacağı bulantı, kusma, ishal gibi olumsuzluklar ve siklosporin gibi bazı ilaçların kullanımı elektrolit dengesizliklerine neden olabilmektedir. Bu hastalar, sıvı-elektrolit replasmanı ile desteklenmekte, elektrolit bozuklukları kontrol altına alınmazsa renal fonksiyonlarda kalıcı hasarlara neden olabilmektedir (Cesaro, 2019). Bununla birlikte hemorajik sistit HKHN hastalarında morbiditeye neden olma potansiyeline sahip ciddi bir komplikasyondur. AHKHN sonrası hematüri görülme sıklığı %5-68 oranında değişmekte olup şiddetli hematüri ise %29-%44 oranındadır. Hastalık kontrol altına alınmazsa akut renal yetmezlik, hidronefroz ve üriner obstrüksiyon gibi sorunlara yol açarak mortalitede %5 oranında artışa neden olabilmektedir (Soysal, 2004, Tanaka ve ark., 2019).

Mesane mukozasının hemorajik enflamasyonu ile karakterize olan HS, hematüri ve ağrılı miksiyona yol açmaktadır. Hematüri, enfeksiyona bağlı ya da enfeksiyona bağlı olmadan görülebilmektedir. HS'e yol açan faktörler arasında; AKHN hazırlama rejimi (siklofosfamid ve busulfan kullanımı gibi), GVHH profilaksisi, önceki kemoterapi ve pelvik alana yönelik radyoterapi tedavisi, trombositopeni, viral enfeksiyonlar, alıcı yaşı, GVHH varlığı, akraba dışı donör, greft tipi ve mismatch HLA uyumu gibi faktörler hematüriye neden olabilmektedir. HS' nin ortaya çıkış şekli hafif hematüriden yaşamı tehdit eden kanamalara kadar değişebilmektedir (Gemalmaz, 2007; Silva ve ark., 2010; Copelan ve ark., 2018; Dalianis ve ark., 2019).

Erken başlangıçlı hematüri, geç başlangıçlı hematüri olmak üzere 2 şekli vardır. Erken başlangıçlı hematüri, genellikle Busulfan (Bu), Siklofosfamid (Cy), İfösfamid veya total vücut ışınlanması (TVI) içeren hazırlama rejimlerinin toksik etkisine bağlı olarak 48-72 saat içerisinde ortaya çıkmaktadır. Geç başlangıçlı hematüri ise, genellikle nakilden haftalar veya aylar sonra görülmektedir (Gemalmaz, 2007; Silva ve ark.,

2010; Dalianis ve ark., 2019). Geç ortaya çıkan HS' de predispozan faktörler; AKHN, nakilde ileri yaş, GVHH, trombositopeni, koagülopati ve viral enfeksiyonlar (BK polyoma virüsü, sitomegalovirüs ve adenovirüs) olarak tanımlanmaktadır (Kontoyiannis, 2016; Schneidewind ve ark., 2017).

İnsan polyoma virüsü grubunda yer alan BK virüsü (BKV), genellikle çocukluk çağında edinilen ve AKHN sonrasında yeniden aktive olabilen bir virüsdür. BK virüs (BKV) reaktivasyonunun literatürde AKHN sonrası %25-%50 oranında meydana geldiği ve bunların %40' unda hemorajik sistite neden olduğu bildirilmektedir (Childs ve ark., 1998; Seber ve ark., 1999; Bogdanovic ve ark., 2004; Ballen ve ark., 2014) HS' de idrar sıklığında artış, dizüri, pıhtılı idrar ve üriner sistemde pıhtıya bağlı obstrüksiyon ortaya çıkabilir. Ayrıca hemorajik sistit gelişiminden önce ve sonra sistit semptomlarını içerecek şekilde makroskopik hematüri, dizüri, idrar sıklığında artış, idrar pıhtıları, basınç, karın ağrısı ve yan ağrısı gibi semptomlar görülebilmektedir. Imlay ve arkadaşları (2020), AKHN sonrası BKV ile ilişkili HS gelişen hastalarda 9 ile 26. günler arasında %82 oranında dizüri, 3. ve 17. günler arasında %19,2 oranında abdominal ağrı, 2. ve 17. günler arasında ise %16 oranında yan ağrısı semptomu geliştiği bildirmişlerdir.

Tanı

Hastalığın tanısı mikroskopik, makroskopik incelemeler ve klinik semptomlarla konulmaktadır. İrritasyon semptomlarının olmaması: 0, mikroskopik hematüri: 1, makroskopik hematüri: 2, makroskopik hematüri ve küçük pıhtılar: 3, masif makroskopik hematüri nedeniyle idrar retansiyonu oluşumu ve/veya pıhtıyı uzaklaştırma için girişim gereksinimi: 4 şeklinde evrelenmektedir (Manikandan ve ark., 2010). Üriner enfeksiyonu dışlamak için, orta akım idrar kültürü yapılmalı ve ultrasonografi ile mesane duvarında farklı derecelerde kalınlaşma veya lümen içerisinde kitle görüntüsü varlığı değerlendirilmelidir (Dimitrova ve ark., 2017). Hazırlama rejiminde siklofosfamid kullanılmasıyla akrolein metabolitinin mesane duvarını irrite etmesi so-

nucu idrar sıklığında değişme ve hematüri meydana gelebileceği unutulmamalıdır (Soysal, 2004).

Hemorajik Sistit tedavisi

Üriner sistem enfeksiyonlarında tedavinin dört amacı vardır; enfeksiyonu tedavi etmek, semptomları hafifletmek, presipitan faktörleri azaltmak ve enfeksiyonların tekrarını önlemektir. Hemorajik sistit tedavisinde ECIL 6 Kılavuzuna göre (2018), hiperhidrasyon, mesane irrigasyonu, trombosit transfüzyonları ve ağrı tedavisi gibi destekleyici tedavilerin uygulanması önerilmektedir (kanıt düzeyi AIII) (Cesaro ve ark., 2018). Hidrasyonun amacı, idrar miktarını arttırarak idrardaki akrolein konsantrasyonunu azaltmak ve bu metabolitin mesaneye temas süresini kısaltmaktır (Soysal, 2004). Ayrıca ilaçlı mesane instilasyonu (alum (%1-2), formalin, sodyum hyaluronat, gümüş nitrat, prostaglandin E2, GM-CSF veya fibrin yapıştırıcısı, mesane içi ilaç uygulaması (palifermin, hiperbarik oksijen tedavisi, östrojen veya rekombinant FVIIa), kanayan odakların koterizasyonu, siklofosamid uygulanan hastalarda profilaktik amaçlı sülfidril bileşiği olan 2-merkaptioethan sodyum sulfonat tedavisi uygulanmaktadır. Tedaviye destek amaçlı, anti-spazmolitik ilaçların kullanımı önerilmektedir (Rorije ve ark., 2014; Cesaro, 2019). HS gelişimini önleme ve erken dönem tedavide toksik etkisi daha az olan ajanların (örneğin kinolon, leflunomid gibi antibiyotikler) kullanımı terapötik tedavi yaklaşımı olarak kabul edilmektedir. Adenovirüs ve BK virüs kaynaklı olduğu düşünülen hemorajik sistitlerde vidarabin, cidofovir veya ribavirin tedavisi, mesane arterlerinin selektif embolizasyonu, hipogastrik arter ligasyonu, sistektomi gibi tedavi yöntemleri kullanılmaktadır (Cesaro, 2019, Tanaka ve ark., 2019). Antiviral ajan cidofovirin etkili olduğu ancak nefrotoksik olduğu için kullanım dozu güvenlik ayarlamasının yapılması önerilmektedir (Visintini ve ark., 2019).

Hemorajik Sistit ve hemşirelik bakımı

HS de standart tedavi ve bakım analjezik, diürezi sağlama, hiperhidrasyon, mesane tamponadının

önlenmesi için sürekli mesane irrigasyonu, sistoskopik pıhtı ekstraksiyonu, hematolojik homeostazı sağlamak için destek kan bileşenleri transfüzyonunu içermektedir (Harkensee ve ark., 2008, Lee ve ark., 2015).

AKHN sonrası gelişebilecek tüm problemlerde olduğu gibi HS de multidisipliner bir yönetim gerektirmektedir. Hemşirelik bakımı, Dünya ve Avrupa Kemik İliği Nakli Cemiyetlerinin (JACIE =Joint Accreditations Committee of ISCT and EBMT) ortaklaşa belirlediği standartlar doğrultusunda uygulanmaktadır. Bu standartlar içerisinde, hemşirelik bakımının standartizasyonunu sağlamak amacıyla kullanılan, hazırlama rejimlerinin uygulanması, toksisite değerlendirilmesi, nakil öncesi değerlendirme, kök hücre infüzyonunun güvenli bir şekilde uygulanması, kan ve kan ürünleri transfüzyonu, kateter bakımı, enfeksiyonun önlenmesi ve kontrolü, ağrı yönetimi, hasta bakımı ve izlemi, hasta eğitimi ve bilgilendirilmesi gibi prosedürler yer almaktadır (Zulu ve Kenyon, 2018; Cesaro, 2019).

Hastada hemorajik sistite bağlı üriner obstrüksiyon gelişebileceğinden, üriner kataterizasyon uygulaması gerekebilmektedir. Hemşirenin hasta bakımında aseptik tekniğe özen göstermesi, immunsuprese grup olması nedeniyle ikincil enfeksiyonlar açısından risk varlığı nedeniyle kateter kullanımı ve bakımının dikkatli yapılması gerekmektedir (Lee ve Le, 2018; Tanaka ve ark., 2019). Hemorajik sistit tedavisinde, yeterli hidrasyonun sağlanması ve sürdürülmesi son derece önemlidir (Soysal, 2004). Hidrasyona, tedaviden 12 saat önce başlanmakta ve 24 saat sonrasını kapsayacak şekilde devam edilmektedir. Hidrasyon sırasında hastanın sıvı- elektrolit dengesizliği belirti ve bulguları açısından izlemi; idrar miktarı, aldığı çıkardığı sıvı ve kilo takibi yapılmaktadır (Soysal, 2004; Lean ve ark., 2019). Hastanın sık sık miksiyonu sağlanmaktadır (Cesaro, 2019). Hastanın idrar miktarı 1.5 ml/kg/saat altında ise ve/veya hastanın kilosunda 2 kg'dan fazla artış varsa diüretik tedavisi yapılmaktadır. Özellikle, diüretik kullanan ve/veya SOS belirti-bulguları görülen hastalarda aldığı-çıkarıldığı takibi yapılmalıdır.

Hastalar sıvı-elektrolit dengesizliği açısından izlenmektedir (Yakushijin ve ark., 2016). Hastada sıvı-elektrolit dengesizliği belirti ve bulguları tespit edilirse, gerekli replasman tedavileri yapılmaktadır (Seber ve ark., 1999; Lean ve ark., 2019). Ayrıca, ultrafiltrasyon ya da hemodiyaliz gerektiren hastalarda bu uygulamalara ilişkin hemşirelik girişimleri planlanmaktadır (Storb, 2019; Gratwohl ve ark., 2019). Hemorajik sistit gelişen olguda; idrar yapma hissi olmasa bile mesanenin sık ve düzenli aralıklarla boşaltılması sağlanmakta; miksiyon hemoraji açısından gözlenmekte; hastaya bol sıvı alma, sıkı ve sentetik türden irrite edici iç çamaşırı kullanmaktan kaçınma, uygun perine temizliği konusunda eğitim verilmektedir (Ando, 2018). Ayrıca hastalarda empotans gelişimine ilişkin kaygı ortaya çıkabilmektedir. Hasta bu açıdan değerlendirilmeli ve gerekirse profesyonel destek içi yönlendirilmelidir (Visintini ve ark., 2019).

SONUÇ ve ÖNERİLER

AKHN sonrası tedavi rejimi, enfeksiyonlara bağlı doku yıkımı ve metabolik artıkların birikimi nedeniyle HS görülebilmektedir. Özellikle kemoterapi ve virüsler, geç başlangıçlı ve uzun süreli HS' den önemli oranda sorumludur. Koruma ve önlem olarak tedavi rejim toksisitelerini azaltmak ve gastrointestinal motilite değişiklikleriyle ortaya çıkan sıvı-elektrolit dengesizliklerini engellemek amacıyla hiperhidrasyon ve diürez önem kazanmaktadır. HS olguları bazen spontan veya çok basit girişimlerle düzelerken ağır şekilleri tedaviye dirençli olabilmekte böylece morbidite ve mortalite artmaktadır. Ayrıca hastaların hastanede kalış süresi ve tedavi bakım maliyeti de artış göstermektedir.

Hemşireler, AKHN sürecinde enfeksiyonları ve ilişkili etkileri önlemek, kanıta dayalı protokollerin uygulanması ve yönetilmesinden sorumludur. HS ortaya çıkmadan yeterince hidrasyonun sağlanması, hekim isteminde kanıta dayalı antibiyoterapi protokolünün başlanması ve sürdürülmesi gerekir. Bu da hastalığın kontrol altına alınması, doğru

tanılama ve tedavinin yanı sıra bakımın etkin şekilde verilmesi, tedavinin başarısını ve bakımın kalitesini arttıracakı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

Ando M (2018) An overview of kidney disease following hematopoietic Cell Transplantation. Intern Med 57(11):1503-1508.

Araujo DD, Rodrigues AB, de Oliveira PP, Silva LS, Vecchia BP, da Silveira EAA (2015) Nursing diagnoses and interventions for patients with graft-versus-host disease submitted to hematopoietic stem cell transplantation. Cogitare Enferm 20(2):305-313.

Ballen KK, Gluckman E, Broxmeyer HE (2014) Review Article Umbilical cord blood transplantation : the first 25 years and beyond. Blood 122(4):491-499.

Beksaç M (2020) Kök Hücre. <https://services.tubitak.gov.tr/edergi/user/yazi> Form Erişim tarihi: 12.07.2020.

Bogdanovic G, Priftakis P, Giraud G, Kuzniar M, Ferraldeschi R, Kokhaei P (2004) Association between a high BK virus load in urine samples of patients with graft-versus-host disease and development of hemorrhagic cystitis after hematopoietic stem cell transplantation. J Clin Microbiol 42(11):5394-5396.

Cesaro S, Dalianis T, Rinaldo CH, Koskenvuo M, Pegoraro A, Einsele H, Cordonnier C, Hirsch HH (2018) Members of the ECIL-6. ECIL Guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of BK polyomavirus-associated haemorrhagic cystitis in haematopoietic stem cell transplant recipients. J Antimicrob Chemother 2018;73(1):12-21.

Cesaro S (2019) Haemorrhagic Cystitis and Renal Dysfunction. Enric Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N (eds) Europe Bone Marrow Transplantation The EBMT Handbook Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies 387-392, Springer Nature Switzerland.

Childs R, Sanchez C, Engler H, Preuss J, Rosenfeld S, Dunbar C (1998) High incidence of adeno- and polyomavirus-induced hemorrhagic cystitis in bone marrow allotransplantation for hematological malignancy following T cell depletion and cyclosporine. Bone Marrow Transplant 22(9):889-893.

Dalianis T, Eriksson BM, Felldin M, Friman V, Hammarin AL, Herthelius M (2019) Management of BK-virus infection-Swedish recommendations. Infect Dis 51(7):479-484.

- Dimitrova N, Zamudio JR, Jong RM, Soukup D, Resnick R, Sarma K (2017)** Public Access NIH Public Access. PLoS One 32(7):736–40.
- Gratwohl A, Mohty M, Apperley J** The EBMT: History, Present, and Future. Enric Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N (eds) Europe Bone Marrow Transplantation The EBMT Handbook Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. 11-17, Springer Nature Switzerland.
- Gemalmaz H (2007)** Hemorajik Sistit. Turkiye Klin J Surg Med Sci 3(20):41–7.
- Harkensee C, Vasdev N, Gennery AR, Willets IE, Taylor C (2008)** Prevention and management of BK-virus associated haemorrhagic cystitis in children following haematopoietic stem cell transplantation – a systematic review and evidence-based guidance for clinical management. British Journal of Haematology 142, 717–731.
- Henig I, Zuckerman T (2014)** Hematopoietic Stem Cell Transplantation—50 Years of Evolution and Future Perspectives. Rambam Maimonides Med J 5(4).
- Imlay H, Xie H, Leisenring WM, Duke ER, Kimball LE, Huang M, Pergam SA (2020)** Presentation of BK polyomavirus-associated hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Blood Adv; 4 (4): 617–628.
- Krishnappa V, Gupta M, Manu G, Kwatra S, Owusu OT, Raina R (2016)** Acute Kidney Injury in Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A review. Int J Nephrol 1-13, doi: 10.1155/2016/5163789.
- Kontoyiannis DP (2016)** Infections following allogeneic stem cell transplantation: New concepts, improved insights, and renewed hope for better outcomes. Virulence 7(8):898–900.
- Lean K, Nawaz RF, Jawad S, Vincent C (2019)** Reducing urinary tract infections in care homes by improving hydration. BMJ 8(3).
- Lee HS, Le J (2018)** Urinary Tract Infections. Infect Dis 2014:7–28.
- Lee S, Ahn J, Jung S, Ahn S, Kim J, Jang H, Kang S, Jang M, Yang D, Kim Y, Lee J, Kim H (2015)** Treatment of BK virus-associated hemorrhagic cystitis with low-dose intravenous cidofovir in patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation Korean J Intern Med 30:212-218.
- Manikandan R, Kumar S, Dorairajan LN (2010)** Hemorrhagic cystitis: A challenge to the urologist. Indian J Urol; 26(2):159–66.
- Nar I (2014)** Hematopoetik kök hücre transplantasyonu yapılmış çocuk ve adolesanlarda uzun dönem endokrinolojik komplikasyonlar. Uzmanlık tezi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara.
- Rorije NMG, Shea MM, Satyanarayana G, Hammond SP, Ho VT, Baden LR (2014)** BK virus disease after allogeneic stem cell transplantation: A cohort analysis. Biol Blood Marrow Transplant; 20(4):564–570.
- Silva L de P, Patah PA, Saliba RM, Szweczyk NA, Gilman L, Neumann J (2010)** Hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplants is the complex result of BK virus infection, preparative regimen intensity and donor type. Haematologica; 95(7):1183–90.
- Schneidewind L, Neumann T, Kranz J, Knoll F, Pelzer AE, Schmidt C (2017)** Nationwide survey of BK polyomavirus associated hemorrhagic cystitis in adult allogeneic stem cell transplantation among haematologists and urologists. Ann Hematol;96(5):797–803.
- Seber A, Shu XO, Defor T, Sencer S, Ramsay N (1999)** Risk factors for severe hemorrhagic cystitis following BMT. Bone Marrow Transplant; 23(1):35–40.
- Kara M (2015)** Adverse Late and Long- Term Treatment Effects in Adult Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Survivors. Am J Nurs; 115(11): 22-34.
- Soysal T (2004)** Hemorajik Sistit. Türk Hematol Derneği Kan ve Kemik İliği Transplantasyonu Kursu. Erişim tarihi: 01.07.2020.
- Storb R (2019)** HSCT: Historical Perspective. Enric Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N (eds) Europe Bone Marrow Transplantation The EBMT Handbook Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. 1-9, Springer Nature Switzerland.
- Tanaka T, Nakashima Y, Sasaki H, Masaki M, Mogi A, Tamura K (2019)** Severe Hemorrhagic Cystitis Caused by Cyclophosphamide and Capecitabine Therapy in Breast Cancer Patients: Two Case Reports and Literature Review. Case Rep Oncol 12(1):69–75.
- Trajkovska I, Hasan T, Nedeska-Minova N, Georgievski B, Cevreska L, Gacovski A (2017)** Early and late complications in patients with allogeneic transplantation of hematopoietic stem cell – Case report. Maced J Med Sci 5(3):340–343.
- Tichelli A, Rovó A, Gratwohl A (2008)** Late pulmonary, cardiovascular, and renal complications after hematopoietic stem cell transplantation and recommended screening practices. Hematology Am

Soc Hematol Educ Program 125–33.

Ünal A, Sarı I (2004) Kök Hücre Kaynağı ve Seçimi. Türk Hematol Derneği, Kan ve Kemik İliği Transplantasyonu Kursu 2004;37–41.

Visintini C, Venturini M, Botti S, Gargiulo G, Palese A (2019) Nursing Management of Haemorrhagic Cystitis in Patients Undergoing Haematopoietic Stem Cell Transplantation: a Multicentre Italian Survey. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 11, 1-10.

Yakushijin K, Atsuta Y, Doki N, Yokota A, Kanamori H, Miyamoto T (2016) Sinusoidal obstruction syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Incidence, risk factors and outcomes. *Bone Marrow Transplant* 51(3):403–409.

Zulu S, Kenyon M (2018) M. Kenyon, A. Babic (eds.) The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses. *Eur Blood Marrow Transplant Textb Nurses* 89-96.