

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**HEMATOLOJİK MALİGNİTELERDE NAKİL SONRASI
HEMATOGON DEĞERLERİNİN PROGNOZA
ETKİSİ VAR MIDIR?**

Dr. Raife ULUDAĞ

**İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA
2019**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**HEMATOLOJİK MALİGNİTELERDE NAKİL SONRASI
HEMATOGON DEĞERLERİNİN PROGNOZA
ETKİSİ VAR MIDIR?**

Dr. Raife ULUDAĞ

**İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Selami Koçak TOPRAK**

**ANKARA
2019**

KABUL ONAY

Düzenleme tarihi: 24/12/2014

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı : Dr.Raife ULUDAĞ	Sınav tarihi: 14/10/2019
Anabilim/Bilim Dalı : İç Hastalıkları A.B.D.	
Tez Danışmanı : Doç.Dr.Selami Koçak TOPRAK	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Hematolojik Malignitelerde Nakil Sonrası Hematogon Değerlerinin Prognosa Etkisi Var mıdır?	
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☒ 1 ☐ 2 ☐ 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
☒ Kabulüne	
☐ Reddine	
☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız	


Prof.Dr.Günhan GÜRMAN
Jüri Başkanı
Hematoloji Bilim Dalı


Prof.Dr.Meltem AYLI
Jüri Üyesi
Güllane Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Hematoloji Bilim Dalı


Doç.Dr.Selami Koçak TOPRAK
Tez Danışmanı
Jüri Üyesi
Hematoloji Bilim Dalı

ÖNSÖZ

Yaklaşık 12 yıldır bir ferdi olmaktan gurur ve onur duyduğum Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Ailesi'ne, sn. dekanımız Prof. Dr. Gülfem Elif Çelik'e dekan yardımcılarımıza; iç hastalıkları anabilim dalı başkanımız sn. Prof. Dr. Ahmet Demirkazık'a, tıp etiğini, mesleksel becerileri, teorik pratik tıbbi bilgi birikimini bizlere aktaran çok değerli öğretim üyelerine,

Tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen, her zaman en büyük desteği veren, her daim vakit ayıran tez danışmanım Doç. Dr. Selami Koçak Toprak'a,

Tıp fakültesi ve iç hastalıkları uzmanlık dönemimde bilimsel ve sosyal olarak kendilerinden çok şey öğrendiğim Prof. Dr. G. Enver Özgencil'e, Prof. Dr. Hakan Uncu'ya, Prof Dr. Murat Törüner'e, Prof. Dr. Şehsuvar Ertürk'e, Prof Dr. Kubilay Çınar'a, Doç. Dr. Özgür Demir'e,

Bugünlere gelmemde en büyük payı olan canım aileme,

Tez hazırlık sürecinde varlığını hep hissettiren, yardımlarını esirgemeyen Dr. İrem Şerifoğlu'na, Dr. Dilara Turan Gökçe'ye, Dr. Ali Gökçe'ye, Dr. Nazlı Turan Şerifler'e, Dr. Mustafa Mert Özgür'e,

İç hastalıkları ihtisasım sırasında birlikte çalıştığım bilgi birikimlerinden faydalandığım uzmanlarıma, çalışmaktan keyif aldığım eşkıdem araştırma görevlisi arkadaşlarıma, birlikte çalıştığım tüm asistan ve intern doktor arkadaşlarıma,

Teşekkür ederim.

Dr. Raife ULUDAĞ

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

KABUL ONAY.....	i
ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
TABLOLAR DİZİNİ.....	vi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 HEMATOĞON	3
2.1.1 Tarihçe	3
2.1.2 Morfolojik Özellikleri.....	3
2.1.3 İmmunofenotipik Özellikler	4
2.1.4 Hematogonların Dağılımı	6
2.1.4.1 Hematogon Lokalizasyonu	6
2.1.4.2 Yaşa ve cinsiyete göre hematogon düzeyleri.....	7
2.1.5 Hematolojik Hastalıklarda Uygulama.....	8
2.1.5.1 Lösemik lenfoblastlardan ayrılması	8
2.2 Allojeneik Hematopoetik Kök Hücre Nakli	9
3. MATERYAL -METHOD.....	11
4. SONUÇLAR	13
5. TARTIŞMA	37
6. ÖZET	45
7. ABSTRACT	46
8. KAYNAKÇA	47

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ALL	:	Akut Lenfoblastik Lösemi
AML	:	Akut Myeloblastik Lösemi
MDS	:	Myelodisplastik Sendrom
AA	:	Aplastik Anemi
APKHN	:	Allojeneik Hematopoetik Kök Hücre Nakli
GVHD	:	Graft Versus Host Disease
MRD	:	Minimal Residuel Disease
HL	:	Hodgkin Lenfoma
NHL	:	Non-hodgkin Lenfoma
HIV	:	Human Immunodeficiency Virus
AIDS	:	Acquired Immune Deficiency Syndrome
CMV	:	Citomegalo virus
CSA	:	Siklosporin
MTX	:	Metotoreksat
TAKRO	:	Takrolimus
MMF	:	Mikofenolat Mofetil
EX	:	Exitus

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1.	Hematogon hücrelerin immunfenotipik özellikleri	6
Şekil 2.	AML, ALL ve MDS hastalarının birbirleriyle karşılaştırmalı 3. ay hematogon değerleri	21
Şekil 3.	AML, ALL ve MDS hastalarının birbirleriyle karşılaştırmalı 12. ay hematogon değerleri	22
Şekil 4.	AML hastalarında kronik GVHD gelişen hastaların 3. Ay hematogon ortalaması.....	36

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1.	Hastaların hastalık tanı grubu açısından dağılımı	13
Tablo 2.	Hastaların hastalık tanı grubu açısından dağılımı	13
Tablo 3.	Hastalık tipleri ve cinsiyet dağılımları	14
Tablo 4.	Hastalık alt tiplerine ve cinsiyetlere göre dağılım.....	14
Tablo 5.	Hastaların takip süreleri açısından değerlendirilmesi	15
Tablo 6.	Tanı gruplarına göre nakil öncesinde hastalık durumlarının oranları	15
Tablo 7.	Hastalık alt tiplerine göre nakil öncesinde hastalık durumlarının oranları	16
Tablo 8.	Taniya grubuna göre takip süresi sonunda hayatta kalma durumu	16
Tablo 9.	Hastalık alt tipine göre takip süresi sonunda hayatta kalma durumu	17
Tablo 10.	Hastalık alt tiplerine göre nakil sonrası takip süreleri.....	17
Tablo 11.	Tanı grubuna göre nakil sonrası takip süreleri	18
Tablo 12.	Takip sürecinde hematogon değerleri	18
Tablo 13.	Takip sürecinde hematogon değeri ile yaşayan /ex hasta dağılımı	19
Tablo 14.	Takip sürecinde hastalık gruplarında yaşayan ve ex olan hastalarda hematogon değerleri.....	23
Tablo 15.	Hastalık alt tiplerine göre hastaların exitus olma nedenleri	24
Tablo 16.	Hematogon değerinin %1 ve üzeri olmasına göre yaşama durumu	26
Tablo 17.	Cut off değeri baz alınarak hastalık alt tiplerinin 6. ay hematogon değerlerinin karşılaştırılması	27
Tablo 18.	Cut off değeri baz alınarak hastalık alt tiplerinin 12. ay hematogon değerlerinin karşılaştırılması	28
Tablo 19.	Cut off değeri baz alınarak hastalık tanı gruplarının 12. ay hematogon değerlerinin karşılaştırılması	29
Tablo 20.	Hematogonda azalma değişkenine göre hastalık alt tipleri ve yaşayan ve exitus olan hastaların karşılaştırılması.....	30

Tablo 21.	Hematogonda azalma değişkenine göre hastalık tanı grupları ve yaşayan ve exitus olan hastaların karşılaştırılması.....	31
Tablo 22.	Hastalık alt tiplerine göre nakil öncesi ve sonrası remisyon-aktif olma durumları	32
Tablo 23.	Nakil ncesi ve sonrası remisyon-aktif olma durumlarına göre hematogon değerleri.....	33
Tablo 24.	Hastaların GVHD profilaksisi alma durumları	34
Tablo 25.	Sık görülen GVHD tutulumlarıI ve oranları.....	34
Tablo 26.	Hastalık alt tipleri ve kronik GVHD gelişme durumunun 3.ay hematogon düzeyleri açısından karşılaştırılması	35



1. GİRİŞ

Hematogonların hematolojik malign hastalıklardaki rolü çok ilgi çekicidir. Öyle ki, kemik iliğindeki B hücre öncülü hücreler olduğunu bildiğimiz hematogonlar ile habis klona ait lenfoblastik hücreler arasındaki morfolojik benzerlikten dolayı, kemoterapi ve hematopoetik kök hücre nakli sonrası iyileşme fazı boyunca hematogonların artışı tanı karışıklığına yol açabilmektedir (1, 2). Fenotipik analizler, hematogonların, CD 10 ve CD 19 koexpres eden immatür B hücre, proB, pre B hücrelerini de içeren normal B hücre öncülleri olduğunu göstermiştir (3, 4, 5). Hematogonların, hematopoetik kök hücre nakli ve kemoterapi sonrası iyileşme fazında daha belirgin olarak tespit edilmesi, aktif B hücrelerin yeniden yapılanmasının göstergesi olarak değerlendirilmektedir. Bazen özellikle de sağlıklı çocuk ve genç insanlarda normal hematopoez sürecinde de saptanabilmektedir (4, 6).

Yapılan çalışmalarda, kemoterapi sonrası iyileşme döneminde hematogonların yüzdesinin yaşla ters orantılı olacak şekilde korelasyon gösterdiği saptanmıştır (7, 8). Bununla birlikte son çalışmalarda, kordon kanı transplantasyonu yapılan veya kemoterapi alan akut myeloblastik lösemi (AML) hastalarında engraftman/iyileşme döneminde hematogonların artmasının olumlu klinik sonuçlarla paralellik gösterdiğini bulunmuştur (9, 10). Allojeneik hematopoetik kök hücre nakli sonrası hematogonların, verici hematopoezisine ait B hücre potansiyelini ifade ettiği düşünülmektedir. Ancak hematogon miktarının hangi değerin üzerinde klinik sonuçlarla anlamlı ilişkili olduğu kesin gösterilememiştir. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda hematogon varlığının, prekürsor B hücre, total çekirdekli hücre ve kemik iliği mononükleer hücre miktarı ile yakın alakalı olduğu bildirilmiştir. Çeşitli çalışmalarda, hematogon miktarı eşik değeri olarak kemik iliğindeki hücrelerin %0 ile %5'i arasında değişen değerler olarak verilmiştir (11, 12, 13).

Yapılan çalışmalarda, AML de dahil olmak üzere hematolojik malignitelerde, allojeneik hematopoetik kök hücre nakli sonrası belirlenen eşik değerin üzerinde hematogon varlığının, genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım açısından yararlı bir prediktif değer olduğu gösterilmiştir (10). Yani engraftman sonrası bakılan hematogon

miktarının, allojeneik hematopoetik kök hücre nakli sonrası prognozu tahmin etmede yararlı olduğu düşünölmektedir.

Bu nedenle, biz de akut miyeloid lösemi (AML), miyelodisplastik sendrom (MDS), akut lenfoblastik lösemi (ALL) tanıli hastalarda allojenik hematopoetik kök hücre nakli sonrası 1. 3. 6. ve 12. aylardaki hematogon değeriinin prognaza etkisini araştırmayı hedefledik.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 HEMATOLOGON

2.1.1 Tarihçe

B lenfosit öncülü olan hematogonlar, ilk defa 1937’de çocuklardan yapılan kemik iliği aspiratında 'lenfoid görünümlü hücre' olarak tarif edilmiştir (14). Hematogon terimi, Latin terminolojisinde kan yapıcı manasına gelen ‘hematogonia’dan gelir.

Birkaç dekat boyunca, kökenleri ve fonksiyonları tam olarak bilinmeyen 'immatur'lenfoid hücrelere benzeyen bu kemik iliği hücreleri için,'kemik iliği öncü hücreleri' (15),'post terapötik kök hücreler' (16), 'blastlar' (16–18),'terminal deoksिनükleotidil transferaz (+) (TdT) hücreler' (19, 20) ve 'common ALL antijen (CALLA) (+) hücreler' (21, 22) gibi ifadeler kullanılmıştır.

1960’lı ve 1970’li yıllarda, birkaç araştırmacı, akut lenfoblastik lösemili hastalarda kemoterapi sonrası kemik iliği lenfosit sayı artışını ve bu artışın hematopoetik iyileşme veya erken relaps olup olmadığını araştırmışlardır (1, 2, 23). CD 34 (24, 25), insan lökosit antijeni HLA DR-1 (26, 27), CD 10 ve CD 19’u içeren birçok marker çalışılmıştır (3, 4, 28). Bu immatur kemik iliği hücrelerinin normal kemik iliği lenfoblastı olduğu görülmüştür. 1980’li yıllarda immunolojideki gelişmelerle, bu hücrelerin öncül B hücre olduğu anlaşılmıştır. Yine o dönemde yapılan immunolojik çalışmalar, bu lenfoid hücrelerin pre B hücre veya matur B hücre olduğunu belirtirken, sonraki çalışmalar bu hücrelerin subunitlerinde TdT ve/veya CALLA ekspresyonu olduğunu göstermiştir (3, 20, 23, 29–31). Ayrıca, bu hücrelerin kemoterapi ile ilişkisiz olarak, rejenere olan kemik iliğinde var olduğu saptanmıştır (16, 19).

2.1.2 Morfolojik Özellikleri

Hematogon, morfolojik ve immunfenotipik olarak B lenfosit öncülü hücredir. Hematolojik ve non hematolojik birçok hastalıkta gözlenebilmektedir.

Kemik iliği yayma örneklerinde sitolojik özellikleri daha iyi görünür. Morfolojik olarak hematogonlar; ALL blastlarına benzemekle birlikte, genel olarak dar sitoplazması kondanse ve homojen nükleusu ile blastlardan ayrılmaktadır. Hücre çapı 10 ila 20 µm arasında değişkenlik göstermektedir, nükleusu oval veya yuvarlaktır. Sitoplazması az veya hiç yoktur, granüllerden ve vakuollerden fakirdir ve genellikle de bazofilik boyanma göstermektedir.

Evrelerine göre bakacak olursak; en immatur (evre 1) hematogonlar, sitolojik olarak lenfoblastlarla birçok ortak özellik gösterirler ve bazı olgularda ALL lenfoblastından ayrılamazlar. Evre 1 hematogon, girintili yuvarlak nükleus, çok az sitoplazma, belirsiz veya belirgin olarak değişkenlik gösteren nükleoluslu homojen nükleer kromatine sahiptir. Sitoplazması oldukça bazofiliktir ve inklüzyon, vakuol veya granüllerden fakirdir. Bir veya daha fazla nükleolus bulunması immaturiteyi gösterir (32). Bu nedenle, hematogon ve neoplastik B lenfoblastların ayrımı, özellikle ALL tanılı kemoterapi alan hastalarda kemik iliği rejenerasyonu boyunca oldukça zordur. En matür hematogonlar (evre 3) ise kondanse homojen nükleer kromatini ile matur B lenfosit benzer. Nükleolus yoktur veya belirsizdir.

2.1.3 İmmunofenotipik Özellikler

Hematogonlar, Sudan Black B boyası ve myeloperoksidaz enzimi ile non- reaktiftir. Hematogonları karakterize etmek için en yararlı yöntem flow sitometridir (5, 18, 28).

Kemik iliği hücrelerinin flow sitometrik analizi, erken B hücre öncüllerinden ((CD10 (+), CD19 (+), TdT (-), HLA DR (+)), matür sIg B hücreye, intermediate formlardan ve matur lenfosit geniş spektrum göstermektedir. İmmunofenotiplendirmede; hematogonlar karakteristik olarak, CD38 (++), CD10 (+), CD19 (+), sIg (-), fc reseptör negatif, CD20 (-) veya zayıf (+) profili sergilemektedir. CD10, CD38 ve CD45 kombinasyonu da bazen yararlı olabilir.

Yapılan çalışmalarla, hematogon gelişiminin farklı evreleri bulunmuştur (19, 20, 33). En immatur, B hücre öncülü olan evre 1 hematogonlarda, progenitör hücre belirteci

olan CD34 ve Tdt bulunur. Düşük düzey CD22, yüksek düzey CD10, CD19, CD38 ifade ederler, CD20 ifade etmezler (Şekil 1).

Evre 2 hematogonlarda, tam immaturite belirteci olan TdT azalmaya başlamıştır, CD19 ve CD38 ekspresyonu vardır. CD 10 ekspresyonu kademeli olarak azalır, CD20 ve CD22 de yavaşça artar (Şekil 1).

Evre 3 hematogonlar, artmış CD20 ve düşük CD10 ifadesi ile değişkenlik gösteren CD 38 ifadesine sahiptir. CD22 ifadesi ise artarak yüksek düzeylere ulaşır. En sonunda CD10 ifadesi tam, CD38 ifadesi ise kısmen azalır, CD10 ifadesinin olmadığı hücre matur B lenfosit olarak düşünülür. Yüzey immunglobülin görünümü, yüksek CD20 ifadesinin hemen öncesi veya sonrası olacak şekilde hücreler arasında değişkenlik gösterir (5, 21, 29, 22, 30, 34, 35, 36, 37, 38, 39) (Şekil 1).

Hematogonlar, üç gelişim evresinde de CD19, CD22, CD38 ve CD10 ifade ederler.

Normalde hematogonlar immatur hücre için tipik olan CD 34 ve matur hücre için tipik olan CD 20 ekspresyonunu bir arada sergilemezler. Fakat yapılan çalışmalarla, evre 1 hematogonlarda, hematolojik hastalıklarda kemoterapi ve kök hücre nakli sonrası, benign B hücre öncüllerinin maturasyon yolağında değişiklik olması nedeni ile CD34 ve zayıf CD20 ifade ettiği görülmüştür.

Antigen	B lymphocytes precursors (hematogones)			Mature
	Stage 1	Stage 2	Stage 3	Resting B cells
TdT	+	-	-	-
CD34	+	-	-	-
CD10	bright	dim	dim	-
CD19	dim	bright	bright	+
CD22	dim	dim	dim	+
CD45	dim	dim	dim	+
CD38	bright	bright	+	variable
CD43	+	+	+	-
CD20	-	dim	+	+
clgM*	-	+	+	+
slg*	-	-	+	+

*clgM, cytoplasmic IgM; slg, surface immunoglobulin.

Şekil 1. Hematogon hücrelerin immunfenotipik özellikleri (19, 20, 33).

Her bir evredeki hematogonların oranı kişiden kişiye göre farklılık gösterir fakat hücrelerin çoğunluğu, ortalama %65'i evre 2 (intermediate) gruptur. Evre 1 hematogonlar, öncül B hücrelerinin az bir kısmını oluşturur. Bununla birlikte, yüksek doz kemoterapi sonrasında veya 4 yaştan küçük çocuklarda evre 1 hematogon düzeyleri yüksek saptanmıştır (19, 20, 26, 40).

2.1.4 Hematogonların Dağılımı

2.1.4.1 Hematogon Lokalizasyonu

Hematogonlar, dört renk flow sitometrik analiz yapılarak, kemik iliği örneklerinin büyük çoğunluğunda gösterilirler (7, 39). Hematogondan zengin kemik iliği

biyopsilerinde, belirgin bir kümelenme yapmaksızın, diffuz olarak yayılmış halde bulundukları gösterilmiştir (7).

Hematogonlar, kordon kanı veya yeni doğan örnekleri dışında periferik kanda bulunmazlar (14, 41). Bununla birlikte, flow sitometri veya immunfloresans mikroskopi yöntemi ile, çoğunluğu çocukta ve az sayıda erişkinde olmak üzere periferik kanda hematogon varlığı gösterilmiştir (4, 6, 15, 42, 43, 44, 38). Erişkinlerin kan örneklerinde bulunan hematogonlar, oldukça matur evrededir ve periferik kandaki matur B hücrelerin sayısı ile pozitif korelasyon gösterir (16, 38).

2.1.4.2 Yaşa ve cinsiyete göre hematogon düzeyleri

B hücre öncüsü hematogonlar, yenidoğandan yapılan kemik iliği aspirasyon örneklerinde, özellikle yaşamın ilk iki haftasında %25'lere varan yüksek düzeylerde saptanmıştır (4, 45). Sağlıklı bireylerde, kemik iliğindeki hematogon miktarı, çocukta erişkine göre anlamlı düzeyde daha fazla bulunmuştur (46). Hematogon miktarı, infant ve çocukluk döneminde fazlayken, artan yaşla ters orantılı olarak azalır, fakat geriatric popülasyon dahil bütün yaş gruplarında bulunmaktadır.

Kadın veya erkek cinsiyet arasında hematogon sıklığı açısından bir fark görülmemiştir.

Hematogon düzeyi açısından yapılan bir çalışmada; değerlendirmeye alınan 662 hastanın 53'ünde hematogon miktarı %5 üstü ve 23'ünde %10 üstü olarak bulunmuştur (39). Bu çalışmaya katılan 53 kişinin median yaş ortalaması 30 olarak saptanmıştır. Fakat, bu çalışmada kemik iliğindeki hematogon miktarı için referans bir aralık bulunamamıştır. Bununla birlikte, neoplastik hücre içermeyen örneklerdeki ortalama hematogon oranı %1,99 olarak belirtilmiştir. Bu değerin, hematogon normal miktarı için bir referans değer olarak alınabileceği atfında bulunulmuştur. McKenna ve arkadaşlarının yaptığı sitometrik incelemelerde, neoplastik hücreler ile hematogonlar arasında karışıklık yaratabileceği için kemik iliğinde %5 hematogon değeri eşik değer olarak kabul edilmiştir (39).

Kemik iliğinin neoplastik hücrelerle infiltrasyonunun, düşük hematogon düzeyleri ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Hematogon oranı, kemik iliğinin neoplastik hücrelerle infiltrasyonundan etkilenir. Düşük hematogon düzeyleri veya hematogon olmayışı, muhtemelen hematopoezin T hücre aracılı inhibisyonu nedeniyle myelodisplastik sendrom (MDS) veya aplastik anemi (AA) gibi hematolojik hastalıklarda tarif edilmiştir (47, 48, 49). Kronik myeloid lösemide (KML) nedeni tam açıklanamayan evre 1 ve total hematogon düzeylerinde düşüklük vardır (50).

Yüksek hematogon düzeyleri ise, bazı neoplastik hastalıklarda gösterilmiştir. Örneğin, tanı anında Hodgkin ve non-Hodgkin lenfomada (NHL) (39), kemoterapi sonrası Hodgkin ve non-Hodgkin lenfomada (39), lenfoma olmaksızın HIV (human immunodeficiency virus) enfeksiyonu/AIDS (acquired immune deficiency syndrome) (39), kemoterapi sonrası HIV/AIDS (39), tanı anında AML (39, 51, 52), kemoterapi sonrası AML, ALL, NHL (39), retinoblastom ve nöroblastom'da gösterilmiştir (19, 39).

Ayrıca otoimmün hastalıklar, konjenital kemik iliği hastalıkları, viral enfeksiyonlar gibi durumlarda da yüksek hematogon düzeyleri görülmüştür. Örneğin, ITP (immün trombositopenik purpura) (39), CMV enfeksiyonu (53, 54, 55), Gaucher hastalığı (56), kırmızı hücre aplazisi (57).

2.1.5 Hematolojik Hastalıklarda Uygulama

2.1.5.1 Lösemik lenfoblastlardan ayrılması

Hematogon fenotipi için en önemli uygulama bilgisi, tedavi alan B-akut lenfoblastik lösemi (B-ALL) hastalarındaki minimal reziduel hastalık (MRD) ile hematogonları ayırmak gerekliliğidir. Son zamanlarda, ALL'de en iyi MRD tetkik metodu, lösemi ilişkili immünofenotipik flow sitometrik analizdir (LAIp). Flow sitometrik MRD ve moleküler MRD sonuçları, vakaların %90'ında uyumlu bulunmuştur.

B-ALL lenfoblastları ile hematogonlar arasında morfolojik fenotipik birçok benzerlik vardır. Hematogonlar ve lenfoblastlar kemoterapiyi takip eden sitopeniler gibi birçok

durumda gözlenirler. Hematogonların maturasyonunun alınan kemoterapi rejimiyle bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Matur-immatur hematogon oranı, alınan kemoterapi yoğunluğuyla orantılı olarak azalır (8). Bu nedenle, ALL için kemoterapi alan hastalarda immatur hematogon sayısı artar. Son yıllarda neoplastik lenfoblastlarla, hematogonları ayırma stratejisi geliştirmek için çok sayıda çalışma yapılmıştır. 'Quantatif double-labeling flow sitometri'de, düşük TdT ve CD 19, yüksek CD 10 ifadesi, hematogonla kıyaslandığında, ALL lenfoblastlarında görülmüştür (59).

Hematogondan zengin örnekler, daha immatur CD 34 (+), TdT (+)'liği sergileyen ALL örnekleriyle karşılaştırıldığında, matur B hücre predominansına sahiptir (60). Ayrıca ALL blastları hücre-hücre etkileşimleri nedeni ile kümeleşme eğilimindedirler. Yine hematogondan zengin örnekler, ALL vakalarına göre hematogonlarda daha yüksek heterojenitede CD 44 (fibronektin) ve CD 54 (intraseküler adezyon molekülü, ICAM-1) ekspresyonuna sahip bulunmuştur. Bu durum, ALL örneklerine karşılık hematogonların kemik iliğinde neden kümeleşme yapmadığını açıklamaktadır (7, 60).

CD 34 ile kombine olarak kullanıldığında CD 123 de lenfoblast ve hematogon ayrımı açısından kullanılabilir. Hassanein ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, B-ALL vakalarında CD123 (+)/CD 34 (+) ve CD123 (-)/CD34 (-) ekspresyonu varken, hematogonlarda CD34 (+)/CD123 (-) ve CD34 (-)/CD123 (+) ekspresyonu saptanmıştır (61).

2.2 Allojeneik Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Allojeneik hematopoetik kök hücre nakli, birçok malign ve malign olmayan hematolojik hastalıkta küratif etki sağlamaktadır ve giderek artan sıklıkla kullanılmaktadır.

İnsan lökosit antijenleri (HLA), doku gruplarının yüksek rezolüsyonlu tiplendirmesi ile uyumlu donörlerin bulunması, enfeksiyon hastalıklarının daha iyi saptanması ve yönetilmesi, allojeneik nakillerde mortaliteyi ve morbiditeyi azaltmıştır. İlâveten hazırlama rejimi de hem hastanın hem de vericinin immün hücrelerinin eradikasyonun sağlanması nedeni ile önem taşımaktadır.

Hastada nakil kararı verirken; hasta ilişkili faktörleri ve hastalık ilişkili faktörleri göz önünde bulundurmak gerekir. Hangi hastalıkta ve ne zaman nakil yapılması gerektiği birçok nakil derneği tarafından klavuz olarak yayınlanmıştır (62, 63, 64).

Tüm bu veriler ışığında çalışmamızda; malign hastalıklardan akut myeloid lösemi (AML), akut lenfoblastik lösemi (ALL), myelodisplastik sendrom (MDS) tanılı allojeneik hematopoetik kök hücre nakli yapılmış hastalarda, nakil sonrası hematogon miktarının prognoza etkisi araştırılacaktır.



3. MATERYAL -METHOD

A.Ü.T.F. Hastaneleri'nde Ocak 2017-Mart 2019 yılları arasında AML, ALL, MDS tanıli allojeneik hematopoetik kök hücre nakli yapılmış olan 81 hasta değerlendirmeye alınmıştır, 5 hasta merkezimizde takibi bırakması nedeni ile çalışmadan çıkarılmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri: 18 yaşından büyük olmak, AML, MDS, ALL, tanıli olup allojeneik periferik hematopoetik kök hücre nakli (APKHN) yapılmış hastalar olması

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri: 18 yaş altı hastalar, kayıtlarından verilere ulaşılması mümkün olmayan hastalar, dış merkezde kemik iliği nakli (APKHN) yapılan hastalar, hastanemizde düzenli takibi olmayan hastalar, allojeneik hematopoetik kök hücre nakli sonrası 1. 3. 6. ve 12. ayda kemik iliği biyopsisi yapılmayan veya flow sitometride hematogon değeri belirtilmeyen hastalar

Hematogon düzeyleri 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 12. ayda takip amacıyla yapılan kemik iliği biyopsi örneklerinin flow sitometrik incelemesi ile elde edilmiştir. Hasta kayıtları Avicenna sistemi üzerinden retrospektif olarak taranmıştır.

Verilerin analizi, SPSS for Windows 11,5 paket programında yapılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu, Shapiro-Wilk normallik testi ve grafiksel yöntemler ile değerlendirilmiştir.

Tanımlayıcı istatistikler, dağılımı normal olan değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler içinse, vaka sayısı yüzde (%) olarak gösterilmiştir.

Hastalık alt tiplerinde (AML, ALL ve MDS) literatürde sıkça verilen hematogon değerlerine göre, takip sürelerini hesaplamak için, Kaplan Mayer yaşam analizi log-rank testi kullanılmıştır.

Hastalık alt tiplerinde 1. aya göre hematogon eşik değerini belirlemek için tek değişkenli logistik regresyon testi kullanılmıştır. Nakil öncesi ve sonrası hastalık aktivasyonuna göre 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 12. aylardaki hematogon düzeyi Kruskal-

Wallis analizi ile değerlendirilmiştir. Tanımlayıcıları median, en büyük – en küçük olarak verilmiştir.

Tek değişkenli Cox proporsiyonel hazard modeli, ölüm için risk faktörlerini bulma amacıyla kullanılmıştır. Hastalık alt tipi, akut GVHD, kronik GVHD, CMV enfeksiyonu, nakil sonrası 1. 3. 6. 12. ay yapılan kemik iliği biyopsisisindeki hematogon düzeyleri analize dahil edilmiştir. Bu değişkenlerden, tek değişkenli analizde anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olan değişkenler çoklu cox orantısal hazard modeli için aday değişken olarak seçilmiştir.



4. SONUÇLAR

Çalışmaya toplamda 76 hasta dahil edildi. Hastalar tanı gruplarına göre lösemi ve MDS hastaları olmak üzere iki ana gruba ayrıldı. Buna göre 12 (%15,8) hasta MDS, 64 (%84,2) hasta lösemi grubunda idi. Ayrıca hastalar, hastalık alt tiplerine göre ALL, AML ve MDS olmak üzere 3 gruba daha ayrıldı. Buna göre ALL grubunda 20 (%26,3), AML grubunda 44 (%57,9), MDS grubunda ise 12 (%15,8) hasta bulunmaktaydı. Hastaların 44 (%57,9)'ü erkek, 32 (%42,1)'si kadındı. Hastaların tanı grupları ve cinsiyet dağılımları tablo 1-4'te verilmiştir.

Tablo 1. Hastaların hastalık tanı grubu açısından dağılımı

Hastalık	N	%
MDS	12	15,8
Lösemi	64	84,2
Toplam	76	100

MDS: myelodisplastik sendrom

Tablo 2. Hastaların hastalık tanı grubu açısından dağılımı

Hastalık alt tipi	N	%
ALL	20	26,3
AML	44	57,9
MDS	12	15,8
Toplam	76	100

ALL: akut lenfoblastik lösemi, **AML:** Akut Miyeloid Lösemi, **MDS:** Miyelodisplastik sendrom

Tablo 3. Hastalık tipleri ve cinsiyet dağılımları

Hastalık	Erkek n (%)	Kadın n (%)	Toplam N (%)	P değeri
MDS	6 (50)	6 (50)	12	0,546
Lösemi	38 (59,4)	26 (40,6)	64	
Toplam	44 (57,9)	32 (42,1)	76 (%100)	

Hastalık alt tipine (tanıya) göre cinsiyet dağılımı farklı değildi ($p=0,546$). (Ki-kare testi)

Tablo 4. Hastalık alt tiplerine ve cinsiyetlere göre dağılım

Hastalık alt tipi	Erkek n (%)	Kadın n (%)	Toplam n	P değeri
ALL	14 (70)	6 (30)	20	0,425
AML	24 (54,5)	20 (44,5)	44	
MDS	6 (50)	6 (50)	12	
Toplam	44 (57,9)	32 (42,1)	76 (100)	

ALL: Akut Lenfoblastik Lösemi, **AML:** Akut Miyeloid Lösemi, **MDS:** Miyelodisplastik sendrom

Hastalık alt tipine (tanıya) göre cinsiyet dağılımı farklı değildi ($p=0,425$). (Ki-kare testi)

Tablo 5. Hastaların takip süreleri açısından değerlendirilmesi

Takip	N	%
1 ay dolmadan takipten çıkan	3	3,9
1-3 ay arasında (3 ay dolmadan) takipten çıkan	4	5,3
3-6 ay arasında (6 ay dolmadan) takipten çıkan	18	23,7
6-12 ay arasında (12 ay dolmadan) takipten çıkan	20	26,3
12 aydan fazla takip edilen	31	40,8
Toplam	76	100

Takip edilen 76 hastanın, takipten çıkması veya kaybedilmesi nedeniyle 12 aydan sonra takip edilen 31 hasta bulunmaktaydı.

Tablo 6. Tanı gruplarına göre nakil öncesinde hastalık durumlarının oranları

Hastalık	Nakil öncesi hastalık durumu			Toplam
	Remisyon n (%)	Aktif n (%)	Mrd n (%)	
MDS	3 (27,3)	8 (62,7)	-	11
Lösemi	35 (60,3)	20 (34,5)	3 (5,2)	58
TOPLAM	38 (55,1)	28 (40,6)	3 (4,3)	69

MDS: Myelodisplastik Sendrom, **Mrd:** Minimal residual disease

76 hastanın 7'sinin verisinin olmaması nedeni ile, verisi olan 69 hasta nakil öncesi hastalık durumuna göre ayrıldı. MDS hastaları nakil öncesinde en sık aktif hastalık halinde görülmekteydi. Lösemi hastaları ise daha sıklıkla remisyon durumundaydı ($p<0,05$).

Tablo 7. Hastalık alt tiplerine göre nakil öncesinde hastalık durumlarının oranları

Hastalık alt tipi	Nakil öncesi hastalık durumu			Toplam
	Remisyon n (%)	Aktif n (%)	Mrd n (%)	
ALL	14 (73,3)	5 (26,7)	-	19
AML	21 (53,8)	15 (38,5)	3 (7,7)	39
MDS	3 (27,3)	8 (72,7)	0 (0)	11
TOPLAM	38 (55,1)	28 (40,6)	3 (4,3)	69

ALL: akut lenfoblastik lösemi, **AML:** Akut Miyeloid Lösemi, **MDS:** Miyelodisplastik sendrom, **Mrd:** minimal residual disease

ALL hastaları nakil öncesinde daha sık olarak (%73,3) remisyon durumundaydı. AML hastaları da sıklıkla (53,8) remisyon durumundaydı; buna karşılık MDS hastaları daha sık olarak (%72,7) aktif hastalık (RAEB 2) durumundaydı.

Tablo 8. Tanıya grubuna göre takip süresi sonunda hayatta kalma durumu

Hastalık	Durum		Toplam	P değeri
	Yaşıyor n (%)	Exitus n (%)		
MDS	4 (33,3)	8 (66,7)	12	0,077
Lösemi	39 (60,9)	25 (39,1)	64	
TOPLAM	43 (56,6)	33 (43,4)	76	

Hastalık tanı grupları takip süresi sonunda yaşayıp yaşamama durumuna göre karşılaştırıldı. MDS hastaları takip sonunda (%66,7) oranında kaybedilmişti; buna karşın lösemi hastaları (%60,9) oranında yaşıyordu. Ancak tanı gruplarına göre takip süresi sonunda hayatta olma durumunun dağılımları istatistiksel olarak farklı değildi (p=0,077) (Ki-kare testi).

Tablo 9. Hastalık alt tipine göre takip süresi sonunda hayatta kalma durumu

Hastalık alt tipi	Durum		Toplam	P değeri
	Yaşıyor n (%)	Exitus n (%)		
ALL	17 (85,0)	3 (15,0)	20	0,007
AML	22 (50,0)	22 (50,0)	44	
MDS	4 (33,3)	8 (66,7)	12	
TOPLAM	43 (56,6)	33 (43,4)	76	

ALL: akut lenfoblastik lösemi, **AML:** Akut Miyeloid Lösemi, **MDS:** Miyelodisplastik sendrom

Hastalık alt tipleri, takip süresi sonunda yaşayıp yaşamama durumuna göre karşılaştırıldı. ALL hastaları (%85), AML hastaları (%50) yaşıyordu ancak MDS hastaları (%66,7) oranında kaybedilmişti Hastalık alt tiplerine göre takip süresi sonunda hayatta olma durumunun dağılımları istatistiksel anlamlı olarak farklıydı (p=0,007) (Ki-kare testi).

Tablo 10. Hastalık alt tiplerine göre nakil sonrası takip süreleri

Hastalık alt tipi		n	Takip süresi (ay) Ortalama	Ss
ALL	yaşıyor	17	17,5	9,3
	exitus	3	2,3	1,6
	toplam	20	15,2	10,2
AML	yaşıyor	22	13,2	7,4
	exitus	22	7,7	7,1
	toplam	44	10,5	7,7
MDS	yaşıyor	4	16,1	4,4
	exitus	8	7,1	3,7
	toplam	12	10,1	5,8
TOPLAM	Yaşıyor	43	15,2	8,1
	exitus	33	7,0	6,2
	toplam	76	11,6	8,3

ALL: akut lenfoblastik lösemi, **AML:** Akut Miyeloid Lösemi, **MDS:** Miyelodisplastik sendrom, **ss:** standart sapma

Ortalama takip süresi en fazla ALL grubunda (15,2 ay), en az ise MDS grubunda izlendi (10,1 ay). Tüm hastalık alt tipleri değerlendirildiğinde yaşayan hastaların ortalama takip süresi ortalama 15,2 ay; exitus olan hastalarinki ise 7,0 ay idi. Genel takip süresi ortalaması ise 11,6 ay idi.

Tablo 11. Tanı grubuna göre nakil sonrası takip süreleri

Hastalık		n	Takip süresi (ay) Ortalama	Ss
MDS	yasıyor	4	16,1	4,4
	exitus	8	7,1	3,7
	toplam	12	10,1	5,8
Lösemi	yasıyor	39	15,1	8,4
	exitus	25	7,0	6,9
	toplam	64	11,9	8,7
TOPLAM	Yasıyor	43	15,2	8,1
	exitus	33	7,0	6,2
	toplam	76	11,6	8,3

MDS: Myelodisplastik Sendrom, **ss:** standart sapma

MDS olan hastalarda ortalama takip süresi 10,1 ay (yaşayan 16,1 exitus 7,1) iken; lösemi grubunda ortalama takip süresi 11,9 ay (yaşayan 15,1 exitus 7,0) idi.

Tablo 12. Takip sürecinde hematogon değerleri

%	Hematogon 1.ay (%)	Hematogon 3.ay(%)	Hematogon 6. Ay(%)	Hematogon 12. Ay(%)
Vaka sayısı	71	55	41	22
Ortalama	2,2	4,8	3,7	3,6
Ss (%)	2,5	6,4	5,8	4,3

Ss: standart sapma

Toplam 71 hastanın hematogon oranları değerlendirildi. Hematogon değerleri APKHN sonrası 1. ayda ortalama %2,2; 3. ayda %4,8; 6. ayda %3,7; 12. ayda ise ortalama %3,6

Tablo 13. Takip sürecinde hematogon değeri ile yaşayan /ex hasta dağılımı

Hastalık alt tipi	Durum		Hematogon değerleri (%)			
			1.ay	3.ay	6.ay	12.ay
ALL	Yaşiyor	N	17	15	8	8
		Ortalama	2,0	4,8	5,1	6,6
		Ss	2,2	5,68	5,08	5,41
	Ex	N	2	1		
		Ortalama	0,6	0		
		Ss	0,86	.		
	Total	N	19	16	8	8
		Ortalama	1,8	4,5	5,1	6,6
		Ss	2,13	5,62	5,08	5,41
AML	Yaşiyor	N	21	18	16	7
		Ortalama	2,9	5,9	4,0	3,5
		Ss	2,81	5,3	4,12	2,65
	Ex	N	20	13	9	5
		Ortalama	2,2	6,4	4,4	0
		Ss	2,48	9,37	10,29	0
	Total	N	41	31	25	12
		Ortalama	2,5	6,1	4,18	2,0
		Ss	2,64	7,17	6,78	2,6
MDS	Yaşiyor	N	4	3	4	2
		Ortalama	1,1	0	1,9	1,7
		Ss	1,43	0	2,22	2,40
	Ex	N	7	5	4	
		Ortalama	1,9	0,26	0,1	
		Ss	3,21	0,58	0,25	
	Total	N	11	8	8	2
		Ortalama	1,6	0,1	1,0	1,7
		Ss	2,64	0,45	1,75	2,40
Toplam	Yaşiyor	N	42	36	28	17
		Ortalama	2,3	4,9	4,0	4,7
		Ss	2,50	5,42	4,21	4,41
	Ex	N	29	19	13	5
		Ortalama	2,06	4,5	3,1	0
		Ss	2,56	8,22	8,65	0
	Toplam	N	71	55	41	22
		Ortalama	2,2	4,82	3,7	3,6
		Ss	2,51	6,457	5,88	4,36

ALL: akut lenfoblastik lösemi, **AML:** Akut Miyeloid Lösemi, **MDS:** Miyelodisplastik sendrom, **ss:** standart sapma

Hematogon değerlerinin yaşayan ve exitus olan hastalardaki ilgili aylardaki ölçümlerinin farklı olup olmadığı değerlendirildi. Vaka sayıları nedeniyle, sadece AML ve MDS tanılı hastaların değerleri karşılaştırıldı. ALL vakalarında, 1. ayda 2, 3. ayda 1 exitus olması ve diğer aylarda olmaması nedeni ile yaşayan ve exitus hasta analizi yapılamadı.

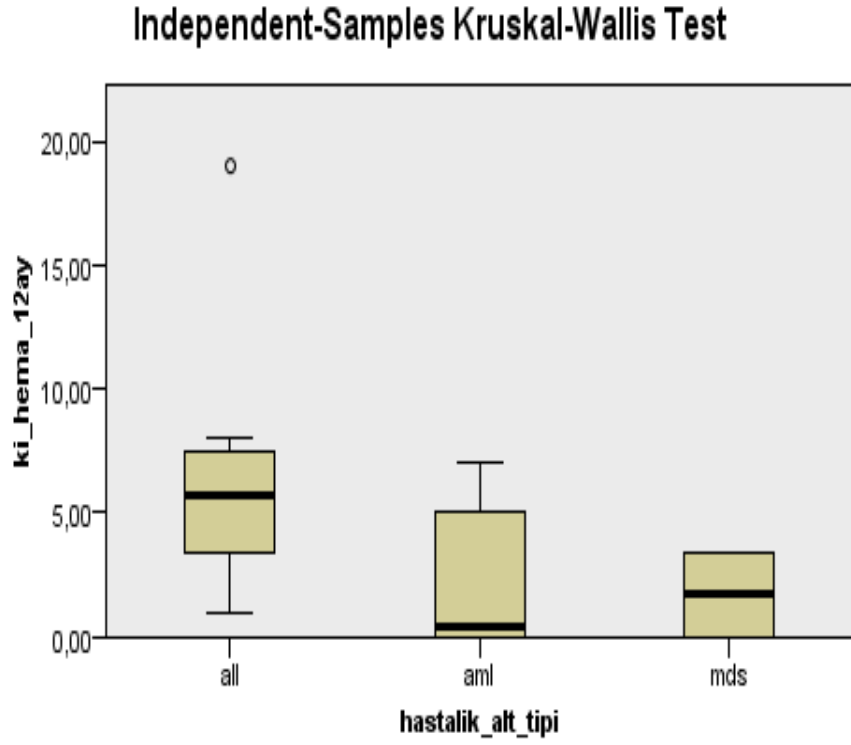
AML vakalarında, yaşayan ve exitus olan hasta grupları arasında 1. ay, 3. ay ve 6. ay hematogon değerleri arasında anlamlı fark yoktu (p değerleri sırasıyla= 0,250; 0,679; 0,388). Ancak, AML hastalarında takip boyunca yaşayan ve exitus olanların 12. ay hematogon değerleri arasında anlamlı fark vardı; exitus olan hastaların 12. ay hematogon değerleri anlamlı olarak düşüktü (p=0,010). (Mann-Whitney U testi)

MDS vakalarında da, yaşayan ve exitus olan hasta grupları arasında 1. ay, 3. ay ve 6. ay hematogon değerleri arasında anlamlı fark yoktu (p'ler sırasıyla= 0,927; 0,786; 0,468). (Mann-Whitney U testi)

Ayrıca hastaların yaşama durumları göz önünde bulundurulmadan, tüm hasta grubunun 1. ay, 3. ay, 6. ay ve 12. ay hematogon değerleri ortalamaları arasında fark olup olmadığı AML, ALL ve MDS hastaları birbiriyle karşılaştırıldı.

Hastalık alt tipine göre araştırma grubunun 1. ay hematogon değerleri farklı değildi (p=0,337). (Kruskal-Wallis testi)

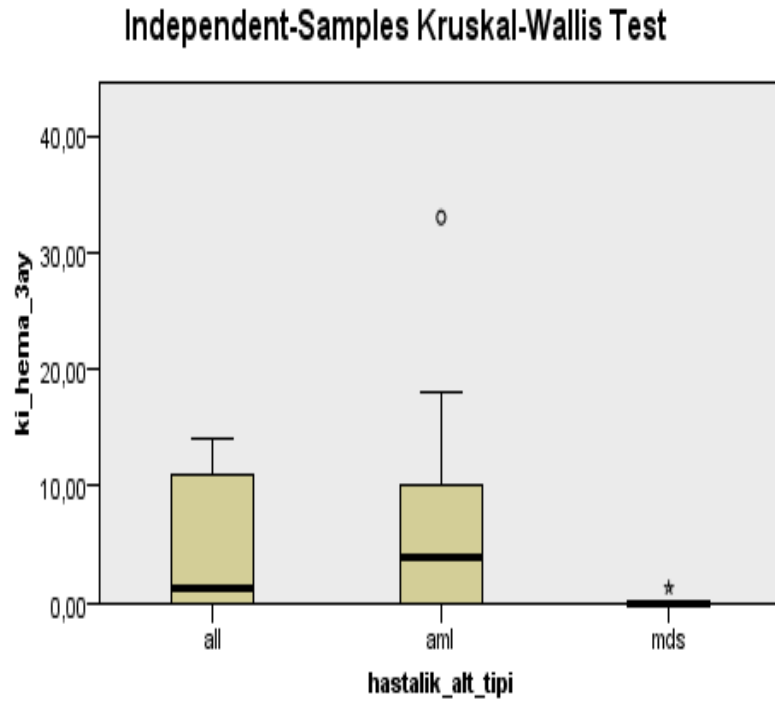
Hastalık alt tipine göre araştırma grubunun 6. ay hematogon değerleri de farklı değildi (p=0,156). (Kruskal-Wallis testi)



Total N	22
Test Statistic	6,601
Degrees of Freedom	2
Asymptotic Sig. (2-sided test)	,037

Şekil 2. AML, ALL ve MDS hastalarının birbirleriyle karşılaştırmalı 3. ay hematogon değerleri

Hastalık alt tipine göre 3. ay hematogon değerleri ortalamaları farklıydı ($p=0,007$). (Kruskal-Wallis testi) Yapılan post-hoc analizde bu farkın MDS grubunun 3. ay hematogon değerlerinin ALL ve AML hastalarından düşük olmasından kaynaklandığı görüldü (P 'ler: 0,046, 0,005). ALL ve AML hastalarının 3. ay hematogon değerleri ise istatistiksel olarak farklı değildi ($p=1,000$).



Total N	55
Test Statistic	9,811
Degrees of Freedom	2
Asymptotic Sig. (2-sided test)	,007

Şekil 3. AML, ALL ve MDS hastalarının birbirleriyle karşılaştırmalı 12. ay hematogon değerleri

Hastalık alt tipine göre 12. ay hematogon değerleri ortalamaları da farklıydı ($p=0,037$). (Kruskal-Wallis testi) Yapılan post-hoc analizde bu farkın ALL ve AML hastalarında 12. ay hematogon değerlerinin farklı olmasından kaynaklandığı görüldü; AML hastalarının 12.ay hematogon değerleri ALL hastalarının değerlerinden anlamlı olarak düşüktü ($p=0,040$). ALL ile MDS hastaları ve AML ile MDS hastalarının 12. ay hematogon değerleri arasından ise anlamlı fark yoktu (p 'ler:1,000; 0,393).

Tablo 14. Takip sürecinde hastalık gruplarında yaşayan ve exitus olan hastalarda hematogon değerleri

Hastalık	Durum		Hematogon değeri (%)			
			1.ay	3.ay	6.ay	12.ay
MDS	Yaşiyor	N	4	3	4	2
		ortalama	1,1	0	1,9	1,7
		Ss	1,43	0	2,22	2,40
	Exitus	N	7	5	4	
		ortalama	1,9	0,2	0,1	
		Ss	3,21	0,58	0,25	
	Total	N	11	8	8	2
		ortalama	1,6	0,1	1,02	1,7
		Ss	2,64	0,45	1,75	2,40
		P değeri	0,927	0,786	0,468	—
lösemi	Yaşiyor	N	38	33	24	15
		ortalama	2,5	5,4	4,42	5,1
		Ss	2,57	5,43	4,39	4,50
	Exitus	N	22	14	9	5
		ortalama	2,0	6,0	4,4	0
		Ss	2,41	9,17	10,29	0
	Total	N	60	47	33	20
		ortalama	2,3	5,6	4,42	3,8
		Ss	2,50	6,66	6,35	4,50
		P değeri	0,431	0,597	0,254	0,001
Total	Yaşiyor	N	42	36	28	17
		ortalama	2,3	4,9	4,0	4,7
		Ss	2,50	5,42	4,21	4,41
	Exitus	N	29	19	13	5
		ortalama	2,06	4,5	3,1	0
		Ss	2,56	8,22	8,65	0
	Total	N	71	55	41	22
		ortalama	2,2	4,8	3,7	3,6
		Ss	2,51	6,45	5,88	4,36

MDS: Myelodisplastik Sendrom, **ss:** standart sapma

MDS vakalarında, yaşayan ve exitus olan hasta grupları arasında 1. ay, 3. ay ve 6. ay hematogon değerleri arasında anlamlı fark yoktu (p'ler sırasıyla= 0,927; 0,786; 0,468). (Mann-Whitney U testi)

Lösemi vakalarında da, yaşayan ve exitus olan hasta grupları arasında 1. ay, 3. ay ve 6. ay hematogon değerleri arasında anlamlı fark yoktu (p'ler sırasıyla= 0,431; 0,597; 0,254). Ancak, lösemi hastalarında takip boyunca yaşayan ve exitus olanların 12. ay hematogon değerleri arasında anlamlı fark vardı; exitus olan hastaların 12. ay hematogon değerleri anlamlı olarak düştü (p=0,001). (Mann-Whitney U testi)

Tabla 15. Hastalık alt tiplerine göre hastaların exitus olma nedenleri

Hastalık			sayı	%
ALL		Enfeksiyon	2	66,7
		GVHD	1	33,3
		Total	3	100
AML		Enfeksiyon	15	68,2
		GVHD	3	13,6
		Nüks	1	4,5
		Post-transplant ilişkili lenfoma	1	4,5
		Total	20	90,9
	Total		22	100
MDS		Enfeksiyon	3	37,5
	Total		8	100

ALL: akut lenfoblastik lösemi, **AML:** Akut Miyeloid Lösemi, **MDS:** Miyelodisplastik sendrom,

Yukarıdaki verilere ek olarak; hastalık alt tipleri ALL, AML MDS'ye göre yaşayan ve exitus olan hastalar için 1. ay, 3. ay, 6. ay ve 12. ay hematogon değerleri arasındaki fark araştırıldı.

Yaşayan hastaların hastalık alt tiplerine ALL, AML, MDS için 1. ay, 3. ay, 6. ay ve 12.ay hematogon değerleri farklı değildi. Sırasıyla p değerleri: 0,377; 0,081; 0,533; 0,197. (Kruskal-Wallis testi)

Exitus olan hastaların da hastalık alt tiplerine (ALL, AML, MDS) göre 1. ay, 3. ay ve 6. ay hematogon değerleri farklı değildi. Sırasıyla p: 0,819; 0,082; 0,313 (Kruskal-Wallis testi)

(ALL ve MDS gruplarında exitus olan hastaların 12. ay hematogon değerleri bulunmadığı için bu değere ait analiz yapılmadı.)

4.1. Cut-off Analizi: (ROC eğrisi analizi)

1.ay, 3. ay ve 6. ay hematogon değerlerinin hastanın yaşaması için pozitif belirteç olarak bir eşik değeri (cut-off) olup olmadığını tespit etmek için yapılan ROC eğrisi analizlerinde, bu aylar için anlamlı eşik değeri saptanmadı. Öte yandan, 12. ayda hematogon değeri için cut-off analizi anlamlı çıktı. Ancak, exitus olan ve 12. ayda hematogon değeri ölçümü bulunan hastaların tamamında ölçüm değeri “0” olduğu için rakamsal olarak cut-off belirlenmedi. Çünkü az sayıdaki vakanın olduğu bu analizde 0’dan büyük her sayı eşik değeri gibi ele alınıyordu.

Tablo 16. Hematogon değerinin %1 ve üzeri olmasına göre yaşama durumu

Hastalık alt tipi				Durum		Toplam	P değeri
				Yasıyor	Ex		
ALL	1. ay hematogon	<%1	n	7	1	8	1,00
			%	87,5%	12,5%	100,0%	
		%1 ve üzeri	n	10	1	11	
			%	90,9%	9,1%	100,0%	
	Toplam		n	17	2	19	
			%	89,5%	10,5%	100,0%	
AML	1. ay hematogon	<%1	n	7	9	16	0,444
			%	43,8%	56,2%	100,0%	
		%1 ve üzeri	n	14	11	25	
			%	56,0%	44,00%	100,0%	
	Toplam		n	21	20	41	
			%	51,2%	48,8%	100,0%	
MDS	1. ay hematogon	<%1	n	3	3	6	0,545
			%	50,0%	50,0%	100,0%	
		%1 ve üzeri	n	1	4	5	
			%	20,0%	80,0%	100,0%	
	Toplam		n	4	7	11	
			%	36,4%	63,6%	100,0%	
Toplam	1. ay hematogon	<%1	n	17	13	30	0,71
			%	56,7%	43,3%	100,0%	
		%1 ve üzeri	n	25	16	41	
			%	61,0%	39,0%	100,0%	
	Toplam		n	42	29	71	
			%	59,2%	40,8%	100,0%	

ALL: akut lenfoblastik lösemi, **AML:** Akut Miyeloid Lösemi, **MDS:** Miyelodisplastik sendrom,
ss: standart sapma

1. ayda ölçülen hematogon değerleri hastalık alt tipleri arasında literatüre göre cut off değeri %1 olarak belirlenerek yaşayan ve exitus olan hastalarda karşılaştırıldı. Karşılaştırma sonucunda hematogon değeri açısından yaşayan ve exitus olan hastalarda arasında gruplarda anlamlı bir fark saptanmadı (p değerleri sırasıyla ALL grubunda 1,00, AML grubunda: 0,444, MDS grubunda: 0,545 ve tüm hasta grubunda 0,71 idi).

3. ayda ölçülen hematogon değerleri açısından yaşayan ve exitus olan hastalar, hastalık alt tipleri açısından %1 cut off değer baz alınarak karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. P değerleri sırasıyla ALL grubunda: 1,000 AML grubunda: 0,326, MDS grubunda: 1,000, tüm hasta grubunda: 0,328 idi (Ki-kare testi).

Tablo 17. Cut off değeri baz alınarak hastalık alt tiplerinin 6. ay hematogon değerlerinin karşılaştırılması

Hastalık alt tipi				Durum		Toplam	P değeri
				Yaşiyor	Ex		
ALL	6.ay hematogon	<%1	n	3		3	–
			%	100,00%		100,00%	
		%1 ve üzeri	n	5		5	
			%	100,00%		100,00%	
	Toplam		n	8		8	
			%	100,00%		100,00%	
AML	6.ay hematogon	<%1	n	7	6	13	0,411
			%	53,80%	46,20%	100,00%	
		%1 ve üzeri	n	9	3	12	
			%	75,00%	25,00%	100,00%	
	Toplam		n	16	9	25	
			%	64,00%	36,00%	100,00%	
MDS	6.ay hematogon	<%1	n	2	4	6	0,429
			%	33,30%	66,70%	100,00%	
		%1 ve üzeri	n	2	0	2	
			%	100,00%	0,00%	100,00%	
	Toplam		n	4	4	8	
			%	50,00%	50,00%	100,00%	
Toplam	6.ay hematogon	<%1	n	12	10	22	0,042
			%	54,50%	45,50%	100,00%	
		%1 ve üzeri	n	16	3	19	
			%	84,20%	15,80%	100,00%	
	Toplam		n	28	13	41	
			%	68,30%	31,70%	100,00%	

ALL: akut lenfoblastik lösemi, AML: Akut Miyeloid Lösemi, MDS: Miyelodisplastik sendrom,

Tüm hasta grubunda 6. ay hematogon değeri %1 ve üzeri olan hastaların %15,8'i ölmüş iken, 6. ay hematogon değeri %1'in altında olan hastaların ölüm oranı %45,5 idi. 6. ay hematogon değeri %1'in üzerinde olan hastaların ölüm oranı diğerlerine göre anlamlı olarak düşük saptandı (p=0,042) (Ki-kare testi).

Hastalık alt tiplerine göre ise istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. P değerleri (Ki-kare testi) sırasıyla ALL grubunda: - AML grubunda: 0,411, MDS grubunda ise 0,429 idi.

Tablo 18. Cut off değeri baz alınarak hastalık alt tiplerinin 12. ay hematogon değerlerinin karşılaştırılması

Hastalık alt tipi				Durum		Total	P değeri
				Yasıyor	Ex		
ALL	hematogon 12. Ay	%1 ve üzeri	n	8		8	-
			%	100,00%		100,00%	
	Toplam		n	8		8	
			%	100,00%		100,00%	
AML	hematogon 12. Ay	<%1	n	2	5	7	0,028
			%	28,60%	71,40%	100,00%	
		%1 ve üzeri	n	5	0	5	
			%	100,00%	0,00%	100,00%	
	Toplam		n	7	5	12	
			%	58,30%	41,70%	100,00%	
MDS	hematogon 12. Ay	<%1	n	1		1	-
			%	100,00%		100,00%	
		%1 ve üzeri	n	1		1	
			%	100,00%		100,00%	
	Toplam		n	2		2	
			%	100,00%		100,00%	
Toplam	hematogon 12. Ay	<%1	n	3	5	8	0,002
			%	37,50%	62,50%	100,00%	
		%1 ve üzeri	n	14	0	14	
			%	100,00%	0,00%	100,00%	
	Toplam		n	17	5	22	
			%	77,30%	22,70%	100,00%	

ALL: akut lenfoblastik lösemi, AML: Akut Miyeloid Lösemi, MDS: Miyelodisplastik sendrom, ss: standart sapma

AML hasta grubunda, 12. ay hematogon değerleri %1 ve üzeri olanlarda hayatta kalma oranı %1'in altında olanlara göre anlamlı olarak yüksekti (p=0,028) (Ki-kare testi).

Tüm hasta grubunda 12. ay hematogon değerleri %1 ve üzeri olanlarda hayatta kalma oranı %1'in altında olanlara göre anlamlı olarak yüksekti (p=0,002) (Ki-kare testi).

Tablo 19. Cut off değeri baz alınarak hastalık tanı gruplarının 12. ay hematogon değerlerinin karşılaştırılması

Hastalık				Durum		Toplam	P değeri
				Yaşiyor	ex		
MDS	hematogon 12.ay	<%1	n	1		1	-
			%	100,00%		100,00%	
		%1 ve üzeri	n	1		1	
			%	100,00%		100,00%	
	Toplam		n	2		2	
			%	100,00%		100,00%	
Lösemi	hematogon 12.ay	<%1	n	2	5	7	0,001
			%	28,60%	71,40%	100,00%	
		%1 ve üzeri	n	13	0	13	
			%	100,00%	0,00%	100,00%	
	Toplam		n	15	5	20	
			%	75,00%	25,00%	100,00%	
Total	hematogon 12.ay	<%1	n	3	5	8	-
			%	37,50%	62,50%	100,00%	
		%1 ve üzeri	n	14	0	14	
			%	100,00%	0,00%	100,00%	
	Toplam		n	17	5	22	
			%	77,30%	22,70%	100,00%	

Mds: Myeloblastik Sendrom

1. ayda ölçülen hematogon değerleri hastalık tanı grupları (akut lösemi ve MDS) arasında literatüre göre cut off değeri %1 olarak belirlenerek yaşayan ve exitus olan hastalarda karşılaştırıldı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. P değerleri (Ki-kare testi) sırasıyla MDS grubunda: 0,545 Lösemi grubunda: 0,512 ve tüm hasta grubunda: 0,715 idi.

3. ay değerlerinde de gruplar (akut lösemi ve MDS) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. P değerleri (Ki-kare testi) sırasıyla MDS grubunda: 1,000, lösemi grubunda: 0,534 ve tüm hasta grubunda: 0,328 idi.

6. ay değerlerinde de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. P değerleri: (Ki-kare testi) sırasıyla MDS grubunda: $p=0,429$, lösemi grubunda: $p=0,259$ ve tüm hasta grubunda: $p=0,042$ idi.

Yukarıdaki tabloda gösterilen 12. ay hematogon değerleri incelendiğinde MDS hastalarından 6. ay takibinde lab hematogon değeri olup exitus olan hasta yoktu.

Lösemi hastalarında, 12. ay hematogon değerleri %1 ve üzeri olanlarda hayatta kalma oranı %1'in altında olanlara göre anlamlı olarak yüksekti ($p=0,001$) (Ki-kare testi).

Tablo 20. Hematogonda azalma değişkenine göre hastalık alt tipleri ve yaşayan ve exitus olan hastaların karşılaştırılması

Hastalık alt tipi				Durum		Toplam	P değeri
				yasıyor	ex		
ALL	Hematogonda azalma	yok	n	9	1	10	1,00
			%	90,00%	10,00%	100,00%	
		var	n	8	1	9	
			%	88,90%	11,10%	100,00%	
	Toplam		n	17	2	19	
			%	89,50%	10,50%	100,00%	
AML	hematogonda azalma	yok	n	7	8	15	0,580
			%	46,70%	53,30%	100,00%	
		var	n	15	12	27	
			%	55,60%	44,40%	100,00%	
	Toplam		n	22	20	42	
			%	52,40%	47,60%	100,00%	
MDS	hematogonda azalma	yok	n	0	3	3	0,236
			%	0,00%	100,00%	100,00%	
		var	n	4	4	8	
			%	50,00%	50,00%	100,00%	
	Toplam		n	4	7	11	
			5	36,40%	63,60%	100,00%	
Toplam	hematogonda azalma	yok	n	16	12	28	0,722
			%	57,10%	42,90%	100,00%	
		var	n	27	17	44	
			%	61,40%	38,60%	100,00%	
	Toplam		n	43	29	72	
			%	59,70%	40,30%	100,00%	

ALL: akut lenfoblastik lösemi, AML: Akut Miyeloid Lösemi, MDS: Miyelodisplastik sendrom,

Hematogonda bir önceki ay ölçümüne göre artma veya azalma olması değişkenine göre hastalık alt tipleri ve yaşayan ve exitus olan hastalar karşılaştırıldı. Hastalık alt tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. P değerleri sırasıyla ALL grubunda: $p=1,000$, AML grubunda: $0,580$, MDS grubunda: $0,236$ ve tüm hasta grubunda $p=0,722$ idi (Ki-kare testi).

Tablo 21. Hematogonda azalma veya artma değişkenine göre hastalık tanı grupları ve yaşayan ve exitus olan hastaların karşılaştırılması

Hastalık				Durum		Total	P değeri
				yasıyor	Ex		
MDS	hematogonda azalma	yok	n	0	3	3	0,236
			%	0,00%	100,00%	100,00%	
		var	n	4	4	8	
			%	50,00%	50,00%	100,00%	
	Total		n	4	7	11	
			%	36,40%	63,60%	100,00%	
Lösemi	hematogonda azalma	yok	n	16	9	25	0,993
			%	64,00%	36,00%	100,00%	
		var	n	23	13	36	
			%	63,90%	36,10%	100,00%	
	Toplam		n	39	22	61	
			%	63,90%	36,10%	100,00%	
Toplam	hematogonda azalma	yok	n	16	12	28	0,722
			%	57,10%	42,90%	100,00%	
		var	n	27	17	44	
			%	61,40%	38,60%	100,00%	
	Toplam		n	43	29	72	
			%	59,70%	40,30%	100,00%	

MDS: Myelodisplastik Sendrom

Hematogonda bir önceki ay ölçümüne göre artma veya azalma olması değişkenine göre hastalık tanı grupları ve yaşayan ve exitus olan hastalar karşılaştırıldı. Hastalık tanı grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. P değerleri (Ki-kare testi) sırasıyla MDS grubunda: $p=0,236$, lösemi grubunda: $p=0,993$ ve tüm hasta grubunda: $0,722$ idi.

Tablo 22. Hastalık alt tiplerine göre nakil öncesi ve sonrası remisyon-aktif hastalık olma durumları

			ki 1.ay				Toplam
			remisyon-remisyon	aktif-remisyon	remisyon-aktif	aktif-aktif	
hastalık alt tipi	ALL	n	15	4	0	0	19
		%	78,90%	21,10%	0,00%	0,00%	100,00%
	AML	n	20	14	2	3	39
		%	51,30%	35,90%	5,10%	7,70%	100,00%
	MDS	n	1	4	2	2	9
		%	11,10%	44,40%	22,20%	22,20%	100,00%
Toplam		n	36	22	4	5	67
		%	53,70%	32,80%	6,00%	7,50%	100,00%
			ki 3.ay				Toplam
			remisyon-remisyon	aktif-remisyon	remisyon-aktif	aktif-aktif	
hastalık alt tipi	ALL	n	11	2	1	1	15
		%	73,30%	13,30%	6,70%	6,70%	100,00%
	AML	n	11	11	7	2	31
		%	35,50%	35,50%	22,60%	6,50%	100,00%
	MDS	n	3	3	0	3	9
		%	33,30%	33,30%	0,00%	33,30%	100,00%
Toplam		n	25	16	8	6	55
		%	45,50%	29,10%	14,50%	10,90%	100,00%
			ki 6.ay				Toplam
			remisyon-remisyon	aktif-remisyon	remisyon-aktif	aktif-aktif	
Hastalık alt tipi	ALL	n	6	3	0	0	9
		%	66,70%	33,30%	0,00%	0,00%	100,00%
	AML	n	9	6	3	3	21
		%	42,90%	28,60%	14,30%	14,30%	100,00%
	MDS	n	1	4	2	2	9
		%	11,10%	44,40%	22,20%	22,20%	100,00%
Toplam		n	16	13	5	5	39
		%	41,00%	33,30%	12,80%	12,80%	100,00%
			ki 12.ay				Toplam
			remisyon-remisyon	aktif-remisyon	remisyon-aktif	aktif-aktif	
hastalık alt tipi	ALL	n	7	2	0	0	9
		%	77,80%	22,20%	0,00%	0,00%	100,00%
	AML	n	5	5	2	1	13
		%	38,50%	38,50%	15,40%	7,70%	100,00%
	MDS	n	0	2	0	1	3
		%	0,00%	66,70%	0,00%	33,30%	100,00%
Toplam		n	12	9	2	2	25
		%	48,00%	36,00%	8,00%	8,00%	100,00%

ALL: akut lenfoblastik lösemi, AML: Akut Miyeloid Lösemi, MDS: Miyelodisplastik sendrom

Yukarıdaki tabloda hastalık alt tiplerine göre hastalığın aktif olma ve remisyonda olma sayı ve yüzdeleri ile 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 12. aylardaki hastalık aktivasyonu/remisyonda olma durumları açısından karşılaştırılmaları gösterilmiştir. Vaka sayılarının azlığı nedeniyle gruplar arasında istatistiksel olarak karşılaştırma yapılamamıştır.

Tablo 23. Nakil öncesi ve sonrası remisyon-aktif olma durumlarına göre hematogon değerleri

ki 1.ay (%)	N	Ortalama	SS	Ortanca (%)	Minimum	Maximum	P değeri
remisyon-remisyon	35	2,28	2,2978	2	0	8	➤ 0,05
aktif-remisyon	19	2,8668	3,3374	1	0	10	
remisyon-aktif	4	2,3	1,72627	2,65	0	3,9	
aktif-aktif	5	1,92	2,05353	1,5	0	5,4	
Total	63	2,4297	2,57655	1,7	0	10	
ki 3.ay (%)	N	Ortalama	SS	Ortanca	Minimum	Maximum	
remisyon-remisyon	23	5,0739	7,54262	3,5	0	33	➤ 0,05
aktif-remisyon	13	2,0662	3,64425	0,06	0	10	
remisyon-aktif	8	7,9875	6,95505	7	0	18	
aktif-aktif	6	1,2833	1,99039	0	0	4	
Total	50	4,3032	6,40697	1,65	0	33	
ki 6.ay (%)	N	Ortalama	SS	Ortanca	Minimum	Maximum	
remisyon-remisyon	16	5,9094	8,14199	4,75	0	31,5	➤ 0,05
aktif-remisyon	11	2,9864	4,12263	0,5	0	10	
remisyon-aktif	5	1,6	2,21923	0	0	4,5	
aktif-aktif	5	0,82	1,7782	0	0	4	
Total	37	3,7703	6,10949	0,25	0	31,5	
ki 12. ay (%)	N	Ortalama	SS	Ortanca	Minimum	Maximum	
remisyon-remisyon	11	4,7818	5,52464	4,7	0	19	➤ 0,05
aktif-remisyon	8	3,5625	2,40591	3,3	0	7	
remisyon-aktif	2	0	0	0	0	0	
aktif-aktif	1	0	.	0	0	0	
Total	22	3,6864	4,36341	3,1	0	19	➤ 0,05

Tüm hasta grubu için, her ölçüm ayı için remisyon-aktif hastalık durumuna göre hematogon değerlerinin ortalamalarında gruplar arasında istatistiksel fark saptanmadı.

Tablo 24. Hastaların GVHD profilaksisi alma durumları

Profilaksi	N	%
csa+mtx	53	69,7
takro+mmf	5	6,6
csa+mmf	14	18,4
Csa	1	1,3
Total	73	96,1

CSA: Siklosporin, **MTX:**metotoreksat, **takro:**takrolimus, **mmf:** mikofenolat mofetil

Verilerine ulaşılabilen 74 hastanın 52 (%68,4)'sinde akut GVHD gelişmişti. 22 (28,9)'sinde akut GVHD gelişmemişti. Verilerine ulaşılan 76 hastanın 23 (%30,3)'ünde kronik GVHD gelişmişti. 53 (%69,7)'ünde ise gelişmemişti.

GVHD profilaksisi alan hastaların 53'ü (% 69,7)'si CSA + MTX almıştır.

Tablo 25. Sık görülen GVHD tutulumları ve oranları

GİS tutulumu	sayı	%
Yok	21	27,6
Var	37	48,7
Total	58	76,3
Cilt Tutulumu	sayı	%
Yok	21	27,6
Var	37	48,7
Total	58	76,3
Diger tutulum	sayı	%
Yok	51	67,1
Var	7	9,2
Total	58	76,3
Cmv enfeksiyonu	sayı	%
Yok	19	25
Var	57	75
Total	76	100

CMV: Sitomegalovirüs, GİS:gastrointestinal sistem

Akut GVHD en sık GİS bölgesinde 11 (%14,5) hastada görülmekle birlikte cilt tutulumları grade 0, 4 (%5,3) ve grade1, 4 (%5,3) hastada görülmüştür.

Kronik GVHD en sık GİS bölgesinde 5 (%6,6) hastada görülmüştür.

Gis tutulumu toplamda 37 (%48,7) hastada görülmüştür. Cilt tutulumu da toplamda 37 (%48,7) hastada görülmüştür. CMV enfeksiyonu ise 57 (%75) hastada görülmüştür.

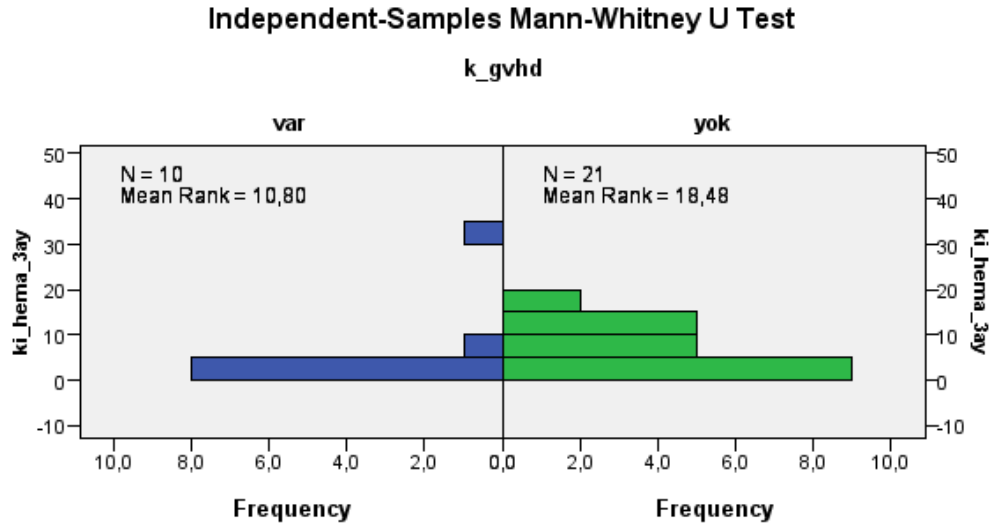
Tablo 26. Hastalık alt tipleri ve kronik GVHD gelişme durumunun 3.ay hematogon düzeyleri açısından karşılaştırılması

Hastalık alt tipi				Kronik GVHD		Total	P değeri
				Yok	Var		
ALL	Hematogon 3.ay	<%1 ve üzeri	n	5	3	8	> 0,05
			%	62,50%	37,50%	100,00%	
			n	4	4	8	
			%	50,00%	50,00%	100,00%	
AML	Hematogon 3.ay	<%1 ve üzeri	n	9	7	16	0,028
			%	56,20%	43,80%	100,00%	
			n	3	6	9	
			%	33,30%	66,70%	100,00%	
MDS	Hematogon 3.ay	<%1 ve üzeri	n	18	4	22	> 0,05
			%	81,80%	18,20%	100,00%	
			n	21	10	31	
			%	67,70%	32,30%	100,00%	
Total	Hematogon 3.ay	<%1 ve üzeri	n	6	1	7	> 0,05
			%	85,70%	14,30%	100,00%	
			n	0	1	1	
			%	0,00%	100,00%	100,00%	
	Total		n	6	2	8	
			%	75,00%	25,00%	100,00%	
			n	14	10	24	
			%	58,30%	41,70%	100,00%	
	Total		n	22	9	31	> 0,05
			%	71,00%	29,00%	100,00%	
			n	36	19	55	
			%	65,50%	34,50%	100,00%	

Hematogon düzeyinin %1 ve üzerinde olmasına göre hasta gruplarında ve genel olarak tüm hastalarda akut veya kronik GVHD gelişme oranlarında fark olup olmadığına bakıldı. İstatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Ayrıca, hematogon düzeylerinin 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 12.aya göre GVHD olan ve olmayan gruplar arasında farklı olup olmadığına bakıldı. AML olup kronik GVHD olan grup hariç, istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Sadece, AML hastalarında kronik GVHD olanların 3.ay hematogon ortalamasının anlamlı olarak düşük olduğu saptandı ($p=0,028$) (Mann-Whitney U testi).



Total N	31
Mann-Whitney U	53,000
Wilcoxon W	108,000
Test Statistic	53,000
Standard Error	23,446
Standardized Test Statistic	-2,218
Asymptotic Sig. (2-sided test)	,027
Exact Sig. (2-sided test)	,028

Şekil 4. AML hastalarında kronik GVHD gelişen hastaların 3. Ay hematogon ortalaması

5. TARTIŞMA

B lenfosit öncülü olan hematogon, daha önce de bahsedildiği üzere son yıllarda, allojeneik hematopoetik kök hücre nakli (APKHN) yapılan hastalarda genel sağkalım ve hastalıksız sağkalımı tahmin etmede bir prognostik faktör olarak değerlendirilmektedir. Bu nedenle biz bu çalışmayı, allojeneik periferik kök hücre nakli yapılan hastalarda hematogon varlığının, hastalık alt tiplerine, aylara ve nakil öncesi ve sonrası hastalık durumuna göre, prognozu, genel ve hastalıksız sağkalımı etkilediğini düşünerek gerçekleştirdik.

Hematogon miktarı ve prognoz

AML hastalarında kemoterapi ve kök hücre nakli sonrası hematogon varlığının, mekanizması tam anlaşılamamakla birlikte, iyi prognozla ilişkili olduğu konusunda görüşler bulunmaktadır (9, 12).

Ishio ve arkadaşlarının; APKHN sonrası bakılan hematogon varlığının, prognoza etkisini araştırmak için yaptığı bir çalışmaya 373 hasta dahil edilmiştir. Bu çalışma, hematogon üzerine yapılan en geniş vaka sayısına sahip kohort çalışmalardan birisidir (65). Merkezimizde, son birkaç yıldır, kemik iliği örneklerinde hematogon varlığı bakılabilmesi nedeni ile, bizim çalışmamıza katılan hasta sayısı 76 ile sınırlı kalmıştır. Ishio ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada hastalar 923 gün takip edilmiştir. Bizim çalışmamızda takip süresi 810 gündür.

AML, ALL ve MDS tanılı hastaların dahil edildiği çalışmamızda; AML tanılı hastalar, hastaların yarısından daha fazlasını oluşturmaktadır. Non hematolojik ve hematolojik hasta gruplarında hematogonla ilgili çalışmalar olmakla birlikte, AML tanılı hasta grubunun hematogon ile ilişkisini araştıran çalışmalar literatürde diğer gruplara göre daha ön plana çıkmaktadır. Honebrink ve arkadaşlarının yaptığı, sadece AML tanılı hastaların alındığı çalışmada, kök hücre nakli sonrası hematogon miktarının genel sağkalım için prediktif faktör olabileceği söylenmiştir (10). AML tanılı hastaların büyük çoğunluğu oluşturduğu çalışmamız, bu açıdan önem arz etmektedir. Çalışmamızda AML, ALL ve MDS tanılı hastalar ayrı ayrı incelendiği gibi, akut lösemi (ALL ve AML) ve MDS olacak şekilde 2 ana grup olarak da ele alınmıştır.

Ishio ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya; AML, ALL, MDS ve kronik myelositer lösemi (KML) tanılı hastalar alınmış olup, kemik iliği biyopsi örnekleri, kök hücre nakli sonrası 30. ve 100. günde incelenmiştir (65). Honebrink ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, AML tanılı 88 hastada, kök hücre nakli sonra 21. ve 100. günlerde hematogon miktarı ve prognoz arasındaki ilişkiye bakılmış ve özellikle 100. günde bakılan hematogon değeri ile prognoz ilişkisi olduğu gösterilmiştir (10). Bizim çalışmamızda, kemik iliği biyopsi örneklerinden hematogon düzeyleri, nakil sonrası 1. 3. ve ayrıca 6. ve 12. aylarda da bakılmış olup, hematogon miktarındaki değişimlerin, takip eden aylardaki seyrine göre, prognoza etkisine de bakılabilmektedir. Buna göre, nakil sonrası 1. ay, 3. ay, 6.ay ve 12. ay takipleri baz alınarak hematogon seyrine bakıldığında, hematogon düzeylerinde bir önceki ölmüme göre azalma veya artma olması, hastalıksız sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı sonuç vermemiştir. Bu çalışmalar da göz önüne alındığında, belki de hematogon düzeyinin seyrinden çok, hematogon varlığının/miktarının prognostik açıdan öneme sahip olduğu söylenebilir.

Doki ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; allojeneik periferik kök hücre nakli (APKHN) yapılan 192 hastanın klinik sonuçları ve hematogon varlığı değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, kemik iliğindeki hematogon miktarı için bir cut-off değeri alınmamış olup hematogon var olup olmamasına göre prognozu etkilediği belirtilmiştir (66). Diğer bir çok çalışmada ise; kök hücre nakli veya kemoterapi sonrası rekonstitüsyon döneminde kemik iliği hematogon miktarı $>0 - \%5$ olması iyi prognostik faktör olarak düşünülmüştür (10, 12, 67, 68, 69). Shima ve arkadaşlarının yaptığı; akut lenfoblastik lösemi (ALL), akut myeloblastik lösemi (AML), myelodisplastik sendrom (MDS) ve non-Hodgkin lenfoma tanılı hastaları içeren ve APKHN yapılan 108 kişilik popülasyonda, tam donör engraftmanın olduğu dönemde (median gün: 25) hematogon varlığı bakılmıştır. Hematogonlar, poliklonal B hücre ve kandaki B hücre sayısı ile pozitif korelasyon göstermiştir. Ayrıca hematogon miktarı, alıcının değil de donörün yaşıyla ters orantılı bulunmuştur. İlginç bir şekilde, kemik iliği mononükleer hücrelerini $>5\%$ 'ini oluşturacak şekilde hematogon gelişen hastalarda, birincil hastalıklarına veya donör hücre kaynaklarına bakılmaksızın, anlamlı ölçüde uzamış genel sağkalım ve nüksüz sağkalım saptanmıştır (12).

Ishio ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise; kemik iliği flow sitometri cut-off değeri olarak hematogon miktarı %1 bulunmuştur. Buna göre allojenik kök hücre nakli sonrası bakılan hematogon varlığı hastaliksız ve genel sağkalımda bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (65). Bu çalışmalar doğrultusunda biz de kök hücre nakli sonrası prognoz açısından hematogon miktarı için bir cut-off bulmaya çalışmış olsak da, bizim çalışmamızda, 1.ay, 3.ay ve 6. aylarda bakılan hematogon değeri için anlamlı eşik değer saptanamamıştır. Sadece 12. ayda hematogon değeri için cut-off analizi anlamlı çıkmasına rağmen, exitus olan ve 12. ayda hematogon değeri ölçümü bulunan hastaların tamamında ölçüm değeri “0” olduğu için rakamsal olarak cut-off belirlenememiştir. Bunun nedeni, az sayıda vakanın olduğu bu analizde 0’dan büyük her sayının eşik değer gibi değerlendirilmesidir. Bu nedenle çalışmamıza, literatürde hematogon miktarı için sıklıkla verilen %1 üstü ve %1 altı değerler ele alınarak devam edilmiştir. Buna göre, çalışmamızda APKHN sonrası 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 12. ay hematogon miktarı ve hastalık alt tipleri karşılaştırılarak genel sağkalıma bakılmıştır. AML hastalarında, hematogon miktarı $\geq$ %1 olan grupta, 1. 3. ve 6. ayda anlamlı fark saptanmasa da 12. ayda daha yüksek genel sağkalım oranları elde edilmiştir. Toplam 20 hastanın bulunduğu ve 3 hastanın exitus olduğu ALL tanılı hastalar için, hematogon miktarı ile prognoz ilişkisi açısından anlamlı sonuçlar beklense de nakil sonrası hematogon değeri, 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 12. aylara göre bakıldığında prognoz açısından anlamlı istatistiksel sonuçlar bulunamamıştır. Yine MDS hastaları ele alındığında, hematogon değeri ve genel sağkalım açısından aylara göre anlamlı istatistiksel sonuç saptanamamıştır. Tüm hasta gruplarında ise; nakil sonrası 1.ay ve 3. ayda anlamlı sonuçlar elde edilemese de 6.ay ve 12. aylarda hematogon miktarının $\geq$ %1 olması sağkalımı etkiliyor gibi görünmektedir ($p<0,05$). Bütün bu veriler ışığında, özellikle 6. ve 12. ayda bakılan hematogon değerinin $\geq$ %1 olmasının genel sağkalımı olumlu etkilediği söylenebilmektedir.

Ayrıca AML, ALL ve MDS hastaları birbiriyle karşılaştırılarak alt grup analizi yapılmış olup, 1. 6. ve 12. ay hematogon değerleri için fark bulunmasa da, 3. ayda MDS hastalarının hematogon miktarının, AML ve ALL'ye kıyasla anlamlı olarak düşük olduğu görülmüştür.

Hastalar akut lösemi (ALL ve AML) ve MDS olarak 2 ana grupta karşılaştırıldığında ise; 12. ayda hematogon miktarı $\geq\%1$ olan akut lösemi hastalarında daha yüksek sağkalım oranları görülmüştür ($p<0,01$). Bu durum, belki de prognoz açısından, 12. ay hematogon miktarı istatistiksel olarak anlamlı saptanan AML grubunun, akut lösemi hastalarının çoğunluğunu oluşturmamasından kaynaklanmaktadır. Tüm bu sonuçlara göre, özellikle AML hastalarında APKHN sonrası, hematogon miktarının $\geq\%1$ olması genel sağkalımla ilişkili gibi görünmektedir.

Ishii ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; kordon kanı kök hücre nakli sonrası, 90 gün relaps gelişmeyen çoğunluğu AML tanılı 134 hasta araştırmaya dahil edilmiş ve nakil sonrası hematogon değerlerine göre hastalısız sağkalım ve nakil ilişkili mortalite araştırılmıştır. Hematogon değerleri $<\%1$, $\geq\%1-2$, $\geq\%2-3$, $\geq\%3$ olacak şekilde 4 gruba kategorize edilmiştir. Hematogon miktarı $<\%1$ 'den az olan grupta genel sağkalım anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Hematogon miktarı $\geq\%1$ üzeri olan 3 grupta ise benzer şekilde nakil ilişkili mortalite düşük saptanmıştır (67). Bizim çalışmamızda, 8 MDS hastasının 3'ü enfeksiyon nedeni ile, 20 AML hastasının 15'i enfeksiyon, 3'ü GVHD, 1'i post transplant ilişkili lenfoma, 1 tanesi de hastalık nüksü nedeni ile, 3 ALL hastasının 2'si enfeksiyon, 1 tanesi de GVHD nedeni ile kaybedilmiştir. Hematogon miktarı ve nakil ilişkili mortalite açısından anlamlı fark bulunamamıştır.

Ishii ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada ayrıca, hematogonların B hücre rekonstitusyonunu sağladığı ve hematogon miktarının artışı ile mutlak lenfosit sayısının ve serum Ig G seviyelerinin paralel olarak artacağı düşünülse de serum Ig G seviyelerinde anlamlı yükseklik bulunamamıştır. Bu çalışmadan yola çıkılarak bizim çalışmamızda da; enfeksiyon gelişimi ve hematogon düzeyi arasındaki ilişki bakılmıştır. Enfeksiyon nedeni ile ölen hastalar, tüm ölen hastaların %77'sini oluşturmaktadır. Bu hastaların çoğunluğu da AML (15) tanılı hastalardır. AML tanılı hastalarda hematogon miktarı $\geq\%1$ olan grupta anlamlı sağkalım sonuçları elde edilmesi nedeni ile özellikle AML tanılı enfeksiyon nedeni ile kaybedilen hastalarda hematogon düzeyleri düşük olarak beklenmiştir. Fakat, enfeksiyon gelişimi ile hematogon düzeyi ilişkisini gösteren istatistiksel bir analiz, hasta sayısı azlığı nedeni ile yapılamamıştır.

Shima ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; kemik iliği kök hücre nakliyle, kordon kanı kök hücre nakli karşılaştırıldığında, kordon kanı ile yapılan kök hücre naklinde hematogon miktarı daha fazla bulunmuştur (12). Bu durum, Arakawa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, kordon kanı kaynaklı B lenfosit progenitör hücrelerinin, kemik iliği kaynaklı hücreleriyle karşılaştırıldığında, rejenarasyon kapasitesinin daha fazla olması ile açıklanmaktadır (68). Bizim çalışmamıza, kordon kanı ve kemik iliği kök hücre nakli yapılan hastalar dahil edilmeyerek, sadece allojeneik periferik kök hücre nakli yapılan hastalar alınmıştır. Bu nedenle nakil kaynağı ve nakil sonrası hematogon miktarı arasında prognoz açısından yorum yapılamamıştır. Bu nedenle kordon kanı ve kemik iliği ve allojeneik periferik kök hücre nakli olgularının dahil edildiği çalışmalara ihtiyaç var gibi görünmektedir.

Hematogon ile ayrımı zor yapılabilmesi nedeni ile ALL hastaları ile yapılan çalışmalar kısıtlıdır. Bu nedenle, Wang ve arkadaşlarının 279 ALL tanılı hasta ile yaptığı çalışma önem arz etmektedir. Hastalar düşük, orta veya yüksek riskli olarak gruplara ayrılmıştır. Düşük riskli hastalarda, nakil sonrası bakılan hematogon değeri, orta ve yüksek riskli gruba göre anlamlı bir şekilde yüksek saptanmıştır. Hematogon miktarı fazla olan düşük riskli grupta, sağ kalım oranları anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Yine bu çalışmada, TEL-AML 1 mutasyonu olan hastalarda, BCR- ABL füzyon genini taşıyan yüksek riskli gruba göre hematogon miktarı daha fazla bulunmuştur (69). Bu çalışma, nakil öncesi hastalık tipine göre yüksek riskli gruplar için, hematogon varlığının önemini ortaya koymuştur; Bizim çalışmamızda, veri azlığı nedeni ile bahsedilen değişkenlerin bakılamaması çalışmanın kısıtlılıklarından birisi gibi görünmektedir.

Doki ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; akraba donörden APKHN yapılan hastalarla, akraba dışı APKHN yapılan hastalar hematogon varlığı açısından nakil sonrası 30. günde karşılaştırıldığında sonuçların birbirine benzer olduğu görülmüştür. Ayrıca; HLA uyumsuz donörle APKHN yapılan hastada, kök hücre nakli sonrası 30. günde daha az hematogon varlığı saptanmıştır. Nakil sonrası 30. günde hematogon varlığı, kök hücre nakli yapılan hastalar arasında bağımsız bir prognostik faktör olarak düşünülmüştür. Çalışmanın bir diğer sonucu olarak, HG (+) hastalarda, HG (-) hastalarla karşılaştırıldığında daha düşük hastalıksız sağkalım oranları tespit edilmiştir

(66). APKHN yapılan hastalarda hematogon varlığının prognoza etkisinin araştırıldığı bizim çalışmamızda, akraba uyumlu veya akraba uyumsuz verici ve ayrıca HLA uyumlu veya HLA uyumsuz verici açısından bir değerlendirme yapılmaması nedeni ile hematogon değerlerine etkisi konusunda bir yorum yapılamamıştır.

Hematogon - Tam Yanıt - Aktif Hastalık:

Bilindiği üzere allojeneik hematopoetik kök hücre nakline tam yanıtla girilmesi, nakil sonrası prognozu önemli derecede etkilemektedir. Yapılan bir çalışmada; AML tanılı hastalar için remisyon statusuna bakılmaksızın, nakil sonrası hematogon varlığının genel ve hastaliksız sağkalımı anlamlı bir şekilde uzattığı görülmüştür (12). Bizim çalışmamızda da; remisyon veya aktif hastalık statusuna bakılmaksızın hematogon miktarının ≥ 1 olması AML hastaları için genel sağkalımı olumlu etkilemektedir. Ishio ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; tam remisyon ile APKHN yapılan hastalarda hematogon miktarı daha yüksek bulunmuş ve prognoz ile paralellik gösterdiği bildirilmiştir (65). Bizim çalışmamıza bakılacak olursa; hastaların %55 (38)'i remisyon, %40 (28)'i aktif hastalık ve %4 (3)'ü MRD ile uyumlu olup; MRD olan hastaların tamamı AML'dir. Aktif hastalığı olan hastalar genel olarak hematogonla ilişkili çalışmalara dahil edilmemekle birlikte, bizim çalışmamıza nakil öncesi aktif hastalığı olan hastalarda dahil edilmiş ve bu grupta en büyük oran %72 ile MDS grubunda görülmüştür. Bu nedenle nakil sonrası MDS hastalarında hematogon düzeyleri düşük beklenmiştir. Tüm hastalara bakıldığında ise, remisyonunda olan hasta sayısı en büyük popülasyonu oluşturması nedeni ile literatürle uyumlu olacak şekilde, nakil sonrası yüksek hematogon düzeyleri beklenmiştir. Fakat tam remisyon, aktif hastalık veya MRD ile APKHN yapılan hastalarda, nakil sonrası 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 12. aylarda bakılan hematogon değerleri açısından vaka sayısı azlığı nedeni ile anlamlı istatistiksel karşılaştırma yapılamamıştır. Buna karşılık, remisyonunda olan hastaların hematogon düzeylerinin aktif hastalığı olan hastalara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Hematogon - Graf Versus Host Disease (GVHD):

GVHD, allojenik hematopetik kök hücre naklinin önemli bir komplikasyonudur. Daha önce yapılan çalışmalarda hematogon varlığına göre hem akut hem kronik GVHD gelişimi araştırılmıştır.

Shima ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kronik GVHD ile ilgili net yorumlar yapılmamakla birlikte; hematogon miktarı %5'ten fazla olan hastalarda, grade 2-4 akut GVHD anlamlı oranda az saptanmıştır (12).

Ishio ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; kök hücre nakil sonrası hematogonu pozitif olan hastalarda negatif olanlara göre grade 3- 4 akut GVHD anlamlı bir şekilde daha az gelişmiştir. Yine aynı çalışmada takrolimus bazlı GVHD profilaksisi alan grupta, daha yüksek hematogon seviyesi ile daha az akut GVHD insidansı saptanmıştır (65). Bizim çalışmamızda; hastaların %90'ı siklosporin bazlı GVHD profilaksisi alırken, %6 kadarı takrolimus bazlı profilaksi almıştır. Her iki grup arasında da istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamamıştır. Bu durum, takrolimus bazlı profilaksi alan grubun çok küçük bir popülasyon olmasından kaynaklanabilir.

Doki ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; HG- hastalarda, HG+ gruba göre daha fazla grade 2-4 akut GVHD, fungal enfeksiyon ve daha düşük İg G seviyeleri görülmüştür. Bu nedenle nakil sonrası 30. günde hematogon varlığına bakılması, pratikte genel sağkalım ve akut GVHD gelişimi açısından çok yararlı bir faktör olarak bildirilmektedir (66).

Honebrink ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, nakil sonrası 21. günde yapılan kemik iliği analizinde hematogon miktarı %0 - %10 arası bulunmuş olup, hematogon miktarı %0 olan grupta aşırı akut GVHD gelişimi saptanmıştır. Nakil sonrası 100. günde bakılan kemik iliği örneğinde ise; hematogon miktarı %0 ile %29.6 arasında olup hematogon miktarına göre kronik GVHD gelişimi açısından anlamlı sonuç elde edilememiştir (10).

Verilerine ulaşılabilen 74 hastanın %68 (52)'inde akut GVHD gelişmiş olup, %28 (22)'inde akut GVHD gelişmemiştir. Ayrıca 76 hastanın %30 (23)'unda kronik GVHD gelişmiş olup, %70 (53)'inde kronik GVHD gelişmemiştir. Kronik GVHD gelişen

hastalarda GIS tulumu ön plandadır. Hem akut, hem kronik GVHD gelişen hastaların büyük çoğunluğunu AML tanılı hastalar oluşturmaktadır. Hematogon miktarının %1 ve üzerinde olmasına göre, tüm hasta alt gruplarında akut veya kronik GVHD gelişme oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. ALL ve MDS için 1. 3. 6. ve 12. aylara göre bakılan hematogon değerleri ve GVHD gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı sonuç saptanmamıştır. Sadece AML tanılı kronik GVHD gelişen alt grupta, 3. ayda anlamlı olarak düşük hematogon yüzdesi saptanmıştır ($p=0,028$). Buna göre, 3. ayda görülen düşük hematogon değerleri olası bir kronik GVHD gelişimi açısından fikir verebilir. Daha önce yapılan çalışmalarda, hematogon miktarı ve kronik GVHD ve ile anlamlı sonuçlar elde edilememesi nedeni ile çalışmamız hematogon varlığı ve kronik GVHD gelişimi açısından önem taşımaktadır.

Sonuç olarak; allojenik hematopoetik kök hücre nakli yapılan AML tanılı hastalarda hematogon varlığı prognostik faktör olarak söylenebilir. Akut GVHD ile ilgili istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilemese de hematogon varlığı AML tanılı hastalarda, kronik GVHD gelişimi açısından fikir verebilir. Çalışmamız hematogon üzerine Türkiye'de yapılan ilk çalışma olmakla birlikte; geniş vaka sayılı prospektif çalışmalara ihtiyaç var gibi görünmektedir.

Çalışmamızda hasta sayısının gruplara göre azlığı ve dağılım yetersizliği, mutasyon analizine göre risk gruplarına yönelik alt grup analizi yapılamaması, çalışmanın kısıtlılıkları olarak söylenebilir.

6. ÖZET

Hematolojik Malignitelerde Nakil Sonrası Hematogon Değerlerinin Prognoza Etkisi Var Mıdır?

Giriş ve amaç: Hematogonlar, kemik iliğinde b hücre öncülü hücrelerdir ve sağlıklı çocuk ve genç insanlarda normal hematopoezde görülürler. Ayrıca hematogonların hematopoetik kök hücre nakli ve kemoterapi sonrası iyileşme fazında öne çıkan hücreler olduğu görülmüştür. Biz bu çalışmada AML, ALL, MDS tanılı allojeneik hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalarda, nakil sonrası belirlenen cut off değeri üzerinde hematogon varlığının; genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım ile akut ve kronik GVHD gelişimi üzerine etkisini araştırdık.

Materyal- metod: Çalışmaya, A.Ü.T.F Hastaneleri'nde Ocak 2017-Ocak 2019 yılları arasında AML, ALL, MDS tanılı allojeneik hematopoetik kök hücre nakli yapılmış olan 76 hasta dahil edilmiştir. Hematogon düzeyleri 1. ay, 3. ay, 6. ay ve 12. ayda yapılan kemik iliği biyopsi örneklerinin flow sitometrik incelemesi ile elde edilmiştir. Hasta kayıtları Avicenna sistemi üzerinden retrospektif olarak taranmıştır.

Sonuçlar: ALL, AML, MDS tanılı hastalarda APKH sonrası bakılan hematogon değeri için eşik (cut-off) değeri bulunamadı. Literatürde kemik iliğinde hematogon miktarı için sıkça verilen %1 değeri ile yapılan analizlerde, AML tanılı hastalarda 6. ay ve 12. ay hematogon değeri %1'in üzerinde olanlarda ölüm oranı diğerlerine göre anlamlı olarak düşük saptandı. ($p=0,042$) (Ki-kare testi) Ayrıca AML hastalarında kronik GVHD olanların 3.ay hematogon ortalamasının anlamlı olarak düşük olduğu saptandı ($p=0,028$) (Mann-Whitney U testi).

Tartışma: Allojeneik hematopoetik kök hücre nakli yapılan AML tanılı hastalarda hematogon varlığı prognostik faktör olarak söylenebilir. Akut GVHD ile ilgili istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilemese de hematogon varlığı, AML tanılı hastalarda, kronik GVHD gelişimi açısından fikir verebilir. Çalışmamız hematogon üzerine Türkiye'de yapılan ilk çalışma olmakla birlikte; hem ülkemizde hem de dünyada geniş vaka sayılı prospektif çalışmalara ihtiyaç var gibi gözükmektedir.

Anahtar Sözcükler: Hematogon, AML, ALL, allojeneik periferik kök hücre nakli, GVHD

7. ABSTRACT

Does the ratio of hematogon following allogeneic stem cell transplantation has a prognostic value in th prognosis?

Introduction: Hematogones are precursor lymphoblast cells found in highest numbers in bone marrow of healthy children and young adults. Hematogones are prominent cells in the recovery phase of post-chemotherapy and post-bone marrow transplantation period. In this study we aim to investigate the presence of hematogones above the cut-off level determined for after transplantation on the overall survival, disease-free survival and the development of acute and chronic GVHD in the allogeneic hematopoietic stem cell transplantation patients diagnosed by AML, ALL, MDS.

Materials- Methods: The data included in this study were obtained from 76 allogeneic hematopoietic stem cell transplantation patients diagnosed by AML, ALL, MDS in the Ankara University Hospital between January 2017-2019. Patient medical records were reviewed through Avicenna system retrospectively.

Results: There was no cut- off values for hematogon value after AHSCT in patients with ALL, AML, MDS. In the literature hematogones analyses are with 1%and in our study the mortality rate was found significantly lower in patients with AML who had hematogones above 1%in the 6th and 12th months ($p=0,042$). In addition the mean hematogon level of 3rd months was significantly lower in AML patients with GVHD ($p=0,028$).

Discussion: The presence of hematogones in the patients with AML who underwent hematopoietic stem cell transplantation could be considered as prognostic factor. Although there was no statistically significant results showing the relation to acute GVHD development, the presence of hematogones may provide a clue for the development of chronic GVHD in patients with AML. To date our study is seemed to be the first study about hematogones in our country, but there is no doubt that large numbers of prospectives studies both in our country and in the world are needed.

Keywords: Hematogone, AML, ALL, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, GVHD

8. KAYNAKÇA

1. Borella L, Green AA, Webster RG. Immunologic rebound after cessation of long-term chemotherapy in acute leukemia. *Blood*. 1972 Jul;40 (1):42–51.
2. Paolucci P, Hayward AR, Rapson NT. Pre-B and B cells in children on leukaemia remission maintenance treatment. *Clin Exp Immunol*. 1979 Aug;37 (2):259–66.
3. Hokland P, Rosenthal P, Griffin JD, Nadler LM, Daley J, Hokland M, et al. Purification and characterization of fetal hematopoietic cells that express the common acute lymphoblastic leukemia antigen (CALLA). *J Exp Med*. 1983 Jan;157 (1):114–29.
4. Brady KA, Atwater SK, Lowell CA. Flow cytometric detection of CD10 (CALLA) on peripheral blood B lymphocytes of neonates. *Br J Haematol*. 1999 Dec;107 (4):712–5.
5. Loken MR, Shah VO, Dattilio KL, Civin CI. Flow cytometric analysis of human bone marrow. II. Normal B lymphocyte development. *Blood*. 1987 Nov;70 (5):1316–24.
6. Calado RT, Garcia AB, Falcao RP. Age-related changes of immunophenotypically immature lymphocytes in normal human peripheral blood. *Cytometry*. 1999 Jun;38 (3):133–7.
7. Rimsza LM, Larson RS, Winter SS, Foucar K, Chong YY, Garner KW, et al. Benign hematogone-rich lymphoid proliferations can be distinguished from B-lineage acute lymphoblastic leukemia by integration of morphology, immunophenotype, adhesion molecule expression, and architectural features. *Am J Clin Pathol*. 2000 Jul;114 (1):66–75.
8. van Lochem EG, Wiegers YM, van den Beemd R, Hahlen K, van Dongen JJ, Hooijkaas H. Regeneration pattern of precursor-B-cells in bone marrow of acute lymphoblastic leukemia patients depends on the type of preceding chemotherapy. *Leukemia*. 2000 Apr;14 (4):688–95.

9. Chantepie SP, Salaun V, Parienti J-J, Truquet F, Macro M, Cheze S, et al. Hematogones: a new prognostic factor for acute myeloblastic leukemia. *Blood*. 2011 Jan;117 (4):1315–8.
10. Honebrink T, Dayton V, Burke MJ, Larsen K, Cao Q, Brunstein C, et al. Impact of bone marrow hematogones on umbilical cord blood transplantation outcomes in patients with acute myeloid leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012 Jun;18 (6):930–6.
11. Chantepie SP, Dugué AE, Chevallier P, Schmidt-Tanguy A, Salaün V, Garand R, et al. Prognostic Impact of Bone Marrow B Lymphocyte Precursors (hematogones) Detection in 95 Acute Lymphoblastic Leukemia Cases. *Blood* [Internet]. 2012 Nov 16;120 (21):4791 LP – 4791. Available from: <http://www.bloodjournal.org/content/120/21/4791.abstract>
12. Shima T, Miyamoto T, Kikushige Y, Mori Y, Kamezaki K, Takase K, et al. Quantitation of hematogones at the time of engraftment is a useful prognostic indicator in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2013 Jan;121 (5):840–8.
13. Bacher U, Christopeit M, Heiland A, Binder M, Zabelina T, Ayuk F, et al. Prognostic Impact of Physiological B-Cell Precursors (hematogones) in the Bone Marrow As Determined by Immunophenotyping in the Post-Transplant Period in Patients with AML. *Blood* [Internet]. 2012 Nov 16;120 (21):1406 LP – 1406. Available from: <http://www.bloodjournal.org/content/120/21/1406.abstract>
14. Vogel P, Erf LA, Rosenthal N. Hematological Observations on Bone Marrow Obtained by Sternal Puncture. *Am J Clin Pathol* [Internet]. 1937 Sep 1;7 (5):436–47. Available from: <https://doi.org/10.1093/ajcp/7.5.436>
15. Widness J. Pathophysiology, diagnosis and prevention of anemia during the neonatal period. Vol. 1, *NeoReviews*. 2000. 61–68 p.
16. Schuurmans Stekhoven JH, Langenhuisen CA, Bakkeren JA, Holland R, Holler I, De Vaan GA, et al. Morphology and incidence of the “posttherapeutic lymphoid cell” in the bone marrow of children with acute lymphoblastic leukemia. *Am J Pathol*. 1986 Jul;124 (1):46–52.

17. IBBOTT JW, WHITELOW DM, THOMAS JW. The significant percentage of blast cells in the bone marrow in the diagnosis of acute leukaemia. *Can Med Assoc J.* 1960 Feb;82:358–61.
18. Woessner S, Sans-Sabrafen J, Lafuente R, Florensa L. Asymptomatic bone marrow infiltration by blast cells. Vol. 312, *The New England journal of medicine.* United States; 1985. p. 1129.
19. Muehleck SD, McKenna RW, Gale PF, Brunning RD. Terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT)-positive cells in bone marrow in the absence of hematologic malignancy. *Am J Clin Pathol.* 1983 Mar;79 (3):277–84.
20. Janossy G, Bollum FJ, Bradstock KF, McMichael A, Rapson N, Greaves MF. Terminal transferase-positive human bone marrow cells exhibit the antigenic phenotype of common acute lymphoblastic leukemia. *J Immunol.* 1979 Oct;123 (4):1525–9.
21. Hogeman PH, Veerman AJ, Huismans DR, Van Zantwijk IH. Common acute lymphoblastic leukemia antigen-positive cells in normal bone marrow. Vol. 66, *Blood.* United States; 1985. p. 246–7.
22. Caldwell CW, Patterson WP. Relationship between T200 antigen expression and stages of B cell differentiation in resurgent hyperplasia of bone marrow. *Blood.* 1987 Oct;70 (4):1165–72.
23. Pearl ER. Pre-B-cells in normal human bone marrow and in bone marrow from patients with leukemia in remission: persistent quantitative differences and possible expression of cell surface IgM in vitro. *Blood.* 1983 Mar;61 (3):464–8.
24. LeBien TW, Wormann B, Villablanca JG, Law CL, Steinberg LM, Shah VO, et al. Multiparameter flow cytometric analysis of human fetal bone marrow B cells. *Leukemia.* 1990 May;4 (5):354–8.
25. Schmitt C, Eaves CJ, Lansdorp PM. Expression of CD34 on human B cell precursors. *Clin Exp Immunol.* 1991 Jul;85 (1):168–73.

26. Janossy G, Bollum FJ, Bradstock KF, Ashley J. Cellular phenotypes of normal and leukemic hemopoietic cells determined by analysis with selected antibody combinations. *Blood*. 1980 Sep;56 (3):430–41.
27. Fradelizi D, Nunez-Roldan A, Sasportes M. Human Ia-like DRw lymphocyte antigens stimulating activity in primary mixed lymphocyte reaction. *Eur J Immunol*. 1978 Feb;8 (2):88–93.
28. Loken MR, Shah VO, Hollander Z, Civin CI. Flow cytometric analysis of normal B lymphoid development. *Pathol Immunopathol Res*. 1988;7 (5):357–70.
29. Hogeman PH, Veerman AJ, Van Zantwijk CH, Huismans DR. Peanut agglutinin distinguishes CALLA positive reactive bone marrow cells from leukaemic blasts. Vol. 59, *British journal of haematology*. England; 1985. p. 392–4.
30. Greaves M, Delia D, Janossy G, Rapson N, Chessells J, Woods M, et al. Acute lymphoblastic leukaemia associated antigen. IV. Expression on non-leukaemic “lymphoid” cells. *Leuk Res*. 1980;4 (1):15–32.
31. Greaves MF, Hariri G, Newman RA, Sutherland DR, Ritter MA, Ritz J. Selective expression of the common acute lymphoblastic leukemia (gp 100) antigen on immature lymphoid cells and their malignant counterparts. *Blood*. 1983 Apr;61 (4):628–39.
32. Braham Jmili N, Nsaibia S, Jacob MC, Omri H, Laatiri MA, Yacoub S, et al. Immunophenotypic analysis of bone marrow B lymphocyte precursors (hematogones) by flow cytometry. *Clin Lab Sci*. 2009;22 (4):208–15.
33. McKenna RW, Asplund SL, Kroft SH. Immunophenotypic analysis of hematogones (B-lymphocyte precursors) and neoplastic lymphoblasts by 4-color flow cytometry. *Leuk Lymphoma*. 2004 Feb;45 (2):277–85.
34. Ryan D, Kossover S, Mitchell S, Frantz C, Hennessy L, Cohen H. Subpopulations of common acute lymphoblastic leukemia antigen-positive lymphoid cells in normal bone marrow identified by hematopoietic differentiation antigens. *Blood*. 1986 Aug;68 (2):417–25.

35. Ifrah N, Boucheix C, Marie JP, Innes J, Perrot JY, Rio B, et al. Persistence of bone marrow lymphocytosis after induction treatment in common acute lymphoblastic leukemia. Marker analysis and significance. *Cancer*. 1986 Nov;58 (9):2018–22.
36. Ryan DH, Chapple CW, Kossover SA, Sandberg AA, Cohen HJ. Phenotypic similarities and differences between CALLA-positive acute lymphoblastic leukemia cells and normal marrow CALLA-positive B cell precursors. *Blood*. 1987 Sep;70 (3):814–21.
37. Hokland P, Nadler LM, Griffin JD, Schlossman SF, Ritz J. Purification of common acute lymphoblastic leukemia antigen positive cells from normal human bone marrow. *Blood*. 1984 Sep;64 (3):662–6.
38. Kroft SH, Asplund SL, McKenna RW, Karandikar NJ. Haematogones in the peripheral blood of adults: a four-colour flow cytometry study of 102 patients. *Br J Haematol*. 2004 Jul;126 (2):209–12.
39. McKenna RW, Washington LT, Aquino DB, Picker LJ, Kroft SH. Immunophenotypic analysis of hematogones (B-lymphocyte precursors) in 662 consecutive bone marrow specimens by 4-color flow cytometry. *Blood*. 2001 Oct;98 (8):2498–507.
40. Rego EM, Garcia AB, Viana SR, Falcao RP. Age-related changes of lymphocyte subsets in normal bone marrow biopsies. *Cytometry*. 1998 Feb;34 (1):22–9.
41. Motley D, Meyer MP, King RA, Naus GJ. Determination of lymphocyte immunophenotypic values for normal full-term cord blood. *Am J Clin Pathol*. 1996 Jan;105 (1):38–43.
42. O’Gorman MR, Millard DD, Lowder JN, Yogev R. Lymphocyte subpopulations in healthy 1-3-day-old infants. *Cytometry*. 1998 Oct;34 (5):235–41.
43. Bradstock KF, Kerr A, Grimsley P, Kirk J, Luxford C. Phenotypic characterization of immature lymphoid cells in human umbilical cord blood. *Immunol Cell Biol*. 1988;66 (Pt 5):387–94.

44. Froehlich TW, Buchanan GR, Cornet JA, Sartain PA, Smith RG. Terminal deoxynucleotidyl transferase-containing cells in peripheral blood: implications for the surveillance of patients with lymphoblastic leukemia or lymphoma in remission. *Blood*. 1981 Aug;58 (2):214–20.
45. Rimsza LM, Douglas VK, Tighe P, Saxonhouse MA, Calhoun DA, Christensen RD, et al. Benign B-cell precursors (hematogones) are the predominant lymphoid population in the bone marrow of preterm infants. *Biol Neonate*. 2004;86 (4):247–53.
46. Lucio P, Parreira A, van den Beemd MW, van Lochem EG, van Wering ER, Baars E, et al. Flow cytometric analysis of normal B cell differentiation: a frame of reference for the detection of minimal residual disease in precursor-B-ALL. *Leukemia*. 1999 Mar;13 (3):419–27.
47. Tang G, Jorgensen LJ, Zhou Y, Hu Y, Kersh M, Garcia-Manero G, et al. Multi-color CD34 (+) progenitor-focused flow cytometric assay in evaluation of myelodysplastic syndromes in patients with post cancer therapy cytopenia. *Leuk Res*. 2012 Aug;36 (8):974–81.
48. Sternberg A, Killick S, Littlewood T, Hatton C, Peniket A, Seidl T, et al. Evidence for reduced B-cell progenitors in early (low-risk) myelodysplastic syndrome. *Blood*. 2005 Nov;106 (9):2982–91.
49. Ribeiro E, Matarraz Sudon S, de Santiago M, Lima CSP, Metze K, Giralt M, et al. Maturation-associated immunophenotypic abnormalities in bone marrow B-lymphocytes in myelodysplastic syndromes. *Leuk Res*. 2006 Jan;30 (1):9–16.
50. Chow KF, Sevilla DW, Colovai AI, Bhagat G, Alobeid B. Hematogones are markedly decreased in chronic myeloid leukemia: multiparametric flow cytometric analysis. *Leuk Lymphoma*. 2011 Apr;52 (4):680–6.
51. Anton-Harisi M, Douna V, Baka M, Servitzoglou M, Kosmidis H V, Georgouli H, et al. Acute megakaryoblastic leukemia with increased hematogones in children. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2012 Nov;34 (8):e337-40.
52. Richard G, Brody J, Sun T. A case of acute megakaryocytic leukemia with hematogones. *Leukemia*. 1993 Nov;7 (11):1900–3.

53. Moreno-Madrid F, Uberos J, Diaz-Molina M, Ramirez-Arredondo A, Jimenez-Gamiz P, Molina-Carballo A. The presence of precursors of benign pre-B lymphoblasts (hematogones) in the bone marrow of a paediatric patient with cytomegalovirus infection. Vol. 2, Clinical medicine. Oncology. New Zealand; 2008. p. 437–9.
54. Intermesoli T, Mangili G, Salvi A, Biondi A, Bassan R. Abnormally expanded pro-B hematogones associated with congenital cytomegalovirus infection. *Am J Hematol.* 2007 Oct;82 (10):934–6.
55. Fisgin T, Yarali N, Duru F, Kara A. CMV-induced immune thrombocytopenia and excessive hematogones mimicking an acute B-precursor lymphoblastic leukemia. *Leuk Res.* 2003 Feb;27 (2):193–6.
56. D'Arena G, Bisceglia M, Ladogana S, Carella AM, Carotenuto M, Paolucci P. Expansion of hematogones in a patient with Gaucher disease. *Med Pediatr Oncol.* 2001 Jun;36 (6):657–8.
57. Longacre TA, Foucar K, Crago S, Chen IM, Griffith B, Dressler L, et al. Hematogones: a multiparameter analysis of bone marrow precursor cells. *Blood.* 1989 Feb;73 (2):543–52.
58. Gaipa G, Basso G, Biondi A, Campana D. Detection of minimal residual disease in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Cytometry B Clin Cytom.* 2013;84 (6):359–69.
59. Farahat N, Lens D, Zomas A, Morilla R, Matutes E, Catovsky D. Quantitative flow cytometry can distinguish between normal and leukaemic B-cell precursors. *Br J Haematol.* 1995 Nov;91 (3):640–6.
60. Rimsza LM, Viswanatha DS, Winter SS, Leith CP, Frost JD, Foucar K. The presence of CD34+ cell clusters predicts impending relapse in children with acute lymphoblastic leukemia receiving maintenance chemotherapy. *Am J Clin Pathol.* 1998 Sep;110 (3):313–20.
61. Hassanein NM, Alcancia F, Perkinson KR, Buckley PJ, Lagoo AS. Distinct expression patterns of CD123 and CD34 on normal bone marrow B-cell precursors (“hematogones”) and B lymphoblastic leukemia blasts. *Am J Clin Pathol.* 2009 Oct;132 (4):573–80.

62. Majhail NS, Farnia SH, Carpenter PA, Champlin RE, Crawford S, Marks DI, et al. Indications for Autologous and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2015/08/07. 2015 Nov;21 (11):1863–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26256941>
63. Xu L, Chen H, Chen J, Han M, Huang H, Lai Y, et al. The consensus on indications, conditioning regimen, and donor selection of allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematological diseases in China-recommendations from the Chinese Society of Hematology. *J Hematol Oncol*. 2018 Mar;11 (1):33.
64. Sureda A, Bader P, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Dufour C, et al. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. *Bone Marrow Transplant*. 2015 Aug;50 (8):1037–56.
65. Ishio T, Sugita J, Tateno T, Hidaka D, Hayase E, Shiratori S, et al. Hematogones Predict Better Outcome in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Irrespective of Graft Sources. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018 Oct;24 (10):1990–6.
66. Doki N, Haraguchi K, Hagino T, Igarashi A, Najima Y, Kobayashi T, et al. Clinical impact of hematogones on outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Hematol*. 2015 Dec;94 (12):2055–60.
67. Ishii H, Konuma T, Kato S, Oiwa-Monna M, Tojo A, Takahashi S. Impact of hematogones on the long-term outcomes of single-unit cord blood transplantation for adult patients. *Leuk Lymphoma*. 2017 Jan;58 (1):118–26.
68. Arakawa-Hoyt J, Dao MA, Thiemann F, Hao QL, Ertl DC, Weinberg KI, et al. The number and generative capacity of human B lymphocyte progenitors, measured in vitro and in vivo, is higher in umbilical cord blood than in adult or pediatric bone marrow. *Bone Marrow Transplant*. 1999 Dec;24 (11):1167–76.
69. Wang Y, Peng L, Dai Q, Ye L, Chen L, Chen Q, et al. Clinical value to quantitate hematogones in Chinese childhood acute lymphoblastic leukemia by flow cytometry analysis. *Int J Lab Hematol*. 2016 Jun;38 (3):246–55.