TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN HEMATOLOJİ HASTALARINDA TRANSPLANTA BAĞLI MORTALİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Elif KELEŞTEMUR

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mehmet ERTEM

ANKARA
2020

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN HEMATOLOJİ HASTALARINDA TRANSPLANTA BAĞLI MORTALİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Elif KELEŞTEMUR

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mehmet ERTEM

ANKARA
2020

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Dr Elif Keleştemur	**Sınav tarihi:** 27 /08/ 2020
Anabilim/Bilim Dalı	: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	
Tez Danışmanı	: Prof. Dr. Mehmet Ertem	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER			
Tezin Başlığı: Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Nakli Yapılan Hematoloji Hastalarında Transplanta Bağlı Mortalitenin Değerlendirilmesi			
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

Jüri Başkanı
Unvanı, Adı, Soyadı
Prof. Dr. Mehmet Ertem
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Jüri Üyesi
Unvanı, Adı, Soyadı
Prof. Dr. Saadet Arsan
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Jüri Üyesi
Unvanı, Adı, Soyadı
Prof. Dr. Duygu Uçkan Çetinkaya
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

ÖNSÖZ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık sürecim boyunca, eğitimim için büyük emekleri olan bütün hocalarıma,

Tez çalışma sürecim boyunca kendisinden çok şey öğrendiğim, bilgi ve tecrübeleri ile bana çok şey katan, bu süreçte çalışmamın en ince ayrıntısıyla büyük zaman ayırarak ilgilenen, derin bilgisi ile hastalarımız için de her zaman en büyük şans olduğunu düşündüğüm, tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Mehmet Ertem'e,

Asistanlık sürecimin ilk zamanlarında yenidoğan vizitlerinden, ihtisasımın son gününe kadar iyi hekim olma yolunda öğrettikleri, örnek aldığım akademik duruşu ve özverisi ile asistanlık sürecimizdeki her detayla incelikle ilgilenen Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Saadet Arsan'a ve asistanlığımın ilk yıllarında Anabilim Dalı Başkanımız olan ve daima hepimizi kucaklayan Sayın Prof. Dr. Semra Atalay'a,

Bu uzun ihtisas sürecinde öğrettikleri ile üzerimde büyük emekleri olan, sayın hocalarım Prof. Dr. Erdal İnce, Prof. Dr. Merih Berberoğlu, Prof. Dr. Aydan İkincioğulları, Prof. Dr. Fatoş Yalçınkaya, Prof. Dr Begüm Atasay, Prof. Dr. Elif İnce, Prof. Dr. Talia İleri'ye,

Çalışma düzenimiz ile ilgili büyük zaman harcayan ve bugüne kadar bana kattıkları için Sayın. Prof. Nazan Çobanoğlu'na,

Bu yoldaki arkadaşlarım Dr. Şeyda Kesen, Dr. Nihal Ekin, Dr. Özen Taş, Dr. Merve Karaman Yılmaz, Dr. Ferhan Demirtaş, Dr. Ayten Guliyeva, Dr. Berfin Bilgiç, Dr. Ayça Çelik, Dr. Çağla Kılıçaslan ve yardımları için Dr. İrem Akman, Dr. Kaan Solmaz'a, canım arkadaşlarım Hatice Solmaz, Almıla Selçuklu, Ezgi Gündüz ve Türker Göker'e,

Uzmanlığım boyunca hiçbir yardımını esirgemeyen canımız 'Okan abi' ye, arşiv görevlisi Mehmet Ankıtçı'ya ve bütün hemşire ve hastane personelimize,

Tezimin istatistik aşamalarında büyük emeği olan Sayın Nazmiye Kurşun'a

Ve beni bugünlere getiren, önce iyi insan sonra iyi hekim olmayı ilk öğreten, her zaman desteklerini hissettiğim en büyük şanslarım annem ve babama, canım kardeşlerim ve bütün aileme,

Sonsuz teşekkürlerimle.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ i
İÇİNDEKİLER ii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ v
ŞEKİLLER DİZİNİ vi
TABLOLAR DİZİNİ vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Hematopoetik Kök Hücre Nakli 3
2.1.1. Tanım 3
2.1.2. Tarihçe 3
2.2. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Yöntemleri 5
2.3. Allojenik HKHN Kök Hücre Verici Tipleri 6
2.4. Kök Hücre Kaynakları 11
2.4.1. Kemik iliği 11
2.4.2. Periferik kan kök hücre (PKKH) 11
2.4.3. Kordon kanı 12
2.5. Allojenik HKHN Endikasyonları 14
2.5.1. Akut miyeloid lösemi (AML) 15
2.5.2. Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) 16
2.5.3. Kronik Miyeloid Lösemi (KML) 17
2.5.4. Miyelodisplastik Sendrom 17
2.5.5. Akkiz Aplastik Anemi (AAA) 17
2.5.6. Thalasemi Major 18
2.5.7. Orak Hücre Anemisi 19
2.5.8. Fankoni Aplastik Anemisi 19
2.5.9. Hodgkin Lenfoma 20
2.5.10. Non- Hodgkin Lenfoma 20
2.5.11. Primer İmmun Yetmezlikler 20
2.5.12. Kalıtsal Metabolik Hastalıklar 20
2.6. Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Naklinde Mortalite 21

2.6.1. Primer Hastalığa Bağlı Mortalite 21
2.6.2. Transplanta Bağlı Mortalite 22
2.6.2.1. Transplanta Bağlı Mortalitede Enfeksiyon 22
2.6.2.2. Transplanta Bağlı Mortalitede GVHH 27
2.6.2.2.1. Akut GVHH 27
2.6.2.2.2. Kronik GVHH 29
2.6.2.3. Transplanta Bağlı Mortalite; VOD 31
2.6.3. Transplanta Bağlı Mortalitede Diğer Sebepler 34
2.6.4. Transplanta Bağlı Mortaliteyi Etkileyen Diğer Faktörler 34
2.6.4.1. Zaman ve Deneyim 34
2.6.4.2. Altta Yatan Hastalık (Benign / Malign) 35
2.6.4.3. Yaş 36
2.6.4.4. Lansky/ Karnofsky Performans Ölçeği 36
3. MATERYAL ve METOT 39
4. BULGULAR 45
4.1. Hastalar 45
4.2. Hasta Özellikleri 46
4.2.1. Demografik Özellikler 46
4.2.2. Endikasyonlar 47
4.2.3. Verici Tipi 48
4.2.4. Kök Hücre Kaynakları 48
4.2.5 İki Defa HKHN Uygulanan Hastalar 49
4.2.6. İzlem Süresi 49
4.2.7. Engrafman Verileri 50
4.3. Mortalite 51
4.3.1. Mortalite Sıklığı 51
4.3.2. Transplanta Bağlı Mortalite Nedenleri 51
4.3.3. Transplanta Bağlı Mortalite Zamanı 52
4.3.4. Transplanta Bağlı Mortaliteyi Etkileyen Faktörler 53
4.3.4.1. Tanı Tipi 53
4.3.4.2. Yaş 53
4.3.4.3. Verici Tipi 54

4.3.4.4. Kök Hücre Kaynağı 54
4.3.4.5. Transplanta Bağlı Mortalitenin Zaman ile İlişkisi 55
4.3.4.6. Verici Tipinin Zamana Göre Değişimi 57
4.3.4.7. Pediatrik TRM Skoru 57
4.3.4.8. Multivariate Lojistik Regresyon Analizleri 57
5. TARTIŞMA 59
6. SONUÇ 64
ÖZET 65
ABSTRACT 66
KAYNAKÇA 67

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ALL : Akut lenfoblastik lösemi

AML : Akut miyeloid lösemi

CMV : Sitomegalovirüs

EBMT : Avrupa kan ve kemik iliği transplantasyon grubu

FAA : Fanconi Aplastik Anemisi

GVHH : Graft versus Host hastalığı

HKHN : Hematopoetik kök hücre nakli

HLA : İnsan Lökosit Antijenleri

HLH : Hemofagositik Lenfohistiyositoz

JMML : Juvenil Miyelomonositik Lösemi

KML : Kronik miyeloid lösemi

MDS : Miyelodisplastik Sendrom

MSD : Tam uyumlu kardeş verici (Matched sibling donor)

MUD : Tam uyumlu akraba dışı verici (Matched unrelated donor)

TBM : Transplanta bağlı mortalite

TM : Thalasemi Major

VOD : Veno-okluziv hastalık

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. AÜTF Çocuk Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı HKHN uygulamaları 5
Şekil 2.2. İnsan ana histo-uyumluluk kompleksinin şematik haritası 7
Şekil 2.3. VOD patofizyolojisi ve defibrotik etki mekanizması 33

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Doku tipi antijen testleri 7
Tablo 2.2. Kök hücre kaynaklarının özellikleri 13
Tablo 2.3. Kök hücre kaynağına göre hücre miktarları 14
Tablo 2.4. Çocukluk çağında sık görülen HKHN Endikasyonları 15
Tablo 2.5. HKHN sonrası çeşitli zamanlarda karşılaşılan enfeksiyöz komplikasyonlar 24
Tablo 2.6. HKHN özelliklerinin enfeksiyon üzerine etkileri..... 26
Tablo 2.7. Akut GVHH evrelemesi..... 28
Tablo 2.8. Akut ve Kronik GVHH kategorileri (55). 30
Tablo 2.9. Karnofsky/ Lansky Performans ölçeği (84) 37
Tablo 3.1. Alıcı ve verici ABO uyum şeması 42
Tablo 4.1. Demografik özellikler 46
Tablo 4.2. HKHN Endikasyonları ve tanı tipi 47
Tablo 4.3. Akut lösemilerde evre dağılımı 48
Tablo 4.4. Verici tipi..... 48
Tablo 4.5. Kök hücre kaynakları 49
Tablo 4.6. İzlem süresi 49
Tablo 4.7. Miyeloid ve trombosit engrafman zamanları 50
Tablo 4.8. Kök hücre kaynaklarına göre miyeloid ve trombosit engrafman zamanları 51
Tablo 4.9. Mortalite nedenleri ve sıklığı..... 51
Tablo 4.10. Transplanta bağlı mortalite nedenleri 52
Tablo 4.11. Transplanta bağlı mortalite zamanı 52
Tablo 4.12. Transplanta bağlı mortalitenin, belirli mortalite zamanlarına göre değerlendirilmesi 52
Tablo 4.13. Tanı tipine göre transplanta bağlı mortalite 53
Tablo 4.14. Yaşa göre transplanta bağlı mortalite..... 54
Tablo 4.15. Verici tipine göre TBM 54
Tablo 4.16. Kök hücre kaynağına göre TBM nedenleri 55
Tablo 4.17. Transplanta bağlı mortalitenin zaman ile ilişkisi..... 56

Tablo 4.18. Yıllara göre ilk 100 günde ve ilk 12 ayda transplanta bağlı mortalite oranları 56
Tablo 4.19. Verici Tipinin zamana göre değişimi 57
Tablo 4.20. Transplanta bağlı mortaliteye etki eden bağımsız risk faktörlerinin Multivariate Lojistik Regresyon analizi sonuçları 58

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hematopoietik kök hücre nakli (HKHN), hematopoietik sistemin ciddi konjenital veya edinsel bozuklukları veya yaşamı tehdit eden diğer bazı hastalıkları olan hastalar için 1950'li yıllarda başlayarak günümüze kadar gelen önemli bir tedavi yöntemidir (1). Lösemi, lenfoma, solid tümörler gibi malign hastalıklar ve hemoglobinopatiler, kemik iliği yetmezlikleri gibi çeşitli benign hastalıklar için yaygın kullanılan bir tedavi haline gelmiştir.

Zaman içinde HKHN uygulamalarındaki ve destekleyici bakımdaki ilerlemeler bu alanda sonuçların iyileşmesini sağlamıştır (2). Morbidite ve mortalite oranları, insan lökosit antijeni (HLA) tiplerinin daha iyi tanımlanması, doku tipi uygun verici bulunması, hazırlama rejimleri, destek tedavileri ve enfeksiyonlara karşı profilaksi uygulamalarındaki ilerlemeler nedeniyle son yıllarda giderek azalmıştır (3). Ancak tüm bu ilerlemelere ve HKHN uygulamasının başarısındaki artışlara karşın hala transplantasyona bağlı akut veya kronik toksisiteler görülmekte ve hastaların bazıları bu nedenle kaybedilmektedir.

Allojenik HKHN'de transplanta bağlı mortalitenin en sık sebepleri, enfeksiyon, graft versus host hastalığı (GVHH), organ yetmezlikleri (karaciğerin venooklüziv hastalığı, pulmoner komplikasyonlar gibi), kanama ve transplanta bağlı diğer toksisitelerdir.

Transplanta bağlı mortalitenin, altta yatan hastalık (malign veya benign), verici tipi ve doku tipi uyumu, kök hücre kaynağı (kemik iliği, periferik kan, kordon kanı), yaş ve zaman (yıllar içinde deneyim, fiziksel koşullar ve destek tedavilerdeki değişime bağlı), gibi değişkenlerle farklılık gösterebildiği yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur (4, 5).

Ancak bu çalışmalar sıklıkla gelişmiş ülke ve deneyimli merkez verilerini yansıtmakta, gelişmekte olan veya deneyimi az merkezlere ait çalışmalar literatürde daha sınırlı sayıdadır.

Bu bilgiler doğrultusunda bu çalışmayı planlanma nedenimiz HKHN uygulamalarındaki en önemli başarı kriteri olan transplanta bağlı mortalitenin, merkezimizde uygulamanın ilk başladığı dönemlerdeki deneyim azlığı (transplant ve diğer bölüm hekimleri, hemşire, diğer sağlık elemanı), fiziksel koşullardaki yetersizlikler (HEPA filtre sistemi, izolasyon önlemleri), laboratuar koşullarının yetersizliği (CMV-DNA, viral incelemeler, kimerizm..) ve hasta ailelerinin sosyoekonomik düzeyinin düşük olması (taburculuk sonrası ev ortamı, beslenme,..) gibi nedenlerle gelişmiş ülkelerdeki deneyimli merkezlerden daha yüksek olacağı düşüncesiydi.

Bu hipotez doğrultusunda çalışmamızın birincil amacı Ankara Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'nda 1997 yılından bu yana yapılan allojenik HKHN uygulamalarında transplanta bağlı mortalitenin (TBM) belirlenmesi ve diğer ülke ve merkez verileri ile karşılaştırılmasıdır. Çalışmamızın ikincil amaçları merkezimizdeki transplanta bağlı mortalitenin (TBM) nedenlerinin belirlenmesi ve TBM' yi etkileyen faktörlerin (tanı tipi, yaş, verici tipi, kök hücre kaynağı, zaman) belirlenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hematopoetik Kök Hücre Nakli

2.1.1. Tanım

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN), hematopoetik sistemin ciddi konjenital veya edinsel bozuklukları veya yaşamı tehdit eden diğer bazı hastalıkları için uygulanan, 1950'li yıllarda başlayarak günümüze kadar gelen yerleşmiş ancak karmaşık bir tedavidir (1). Lösemi, lenfoma, solid tümörler gibi malign hastalıklar ve hemoglobinopatiler, kemik iliği yetmezlikleri, primer immün yetmezlikler gibi çeşitli benign hastalıklar için yaygın kullanılan bir tedavi haline gelmiştir.

HKHN iki tip hastalık kategorisinde uygulanır. İlki, talasemi, orak hücre anemisi gibi hemoglobinopatiler, aplastik anemi, kalıtsal metabolik hastalıklar (mukopolisakkaridoz, glikojen depo hastalıkları vb.), primer immün yetmezlikler gibi kemik iliğinin fonksiyonun bozulduğu benign hastalıklarken, daha yaygın olan ikinci kategori, özellikle akut veya kronik lösemi, lenfomalar, solid tümörler ve miyeloproliferatif hastalıklar gibi hematopoietik malignitelerden oluşur (6). Temel olarak çok yüksek doz kemoterapi verilerek hastalığın (lösemi, lenfoma) veya hastalıklı kemik iliğinin (talasemi) yok edilmesi ve hematopoezin yeniden sağlanması için kişinin kendisinin (otolog) veya doku tipi uygun bir vericinin (allojenik) hematopoetik kök hücresinin verilmesi prensibine dayanır.

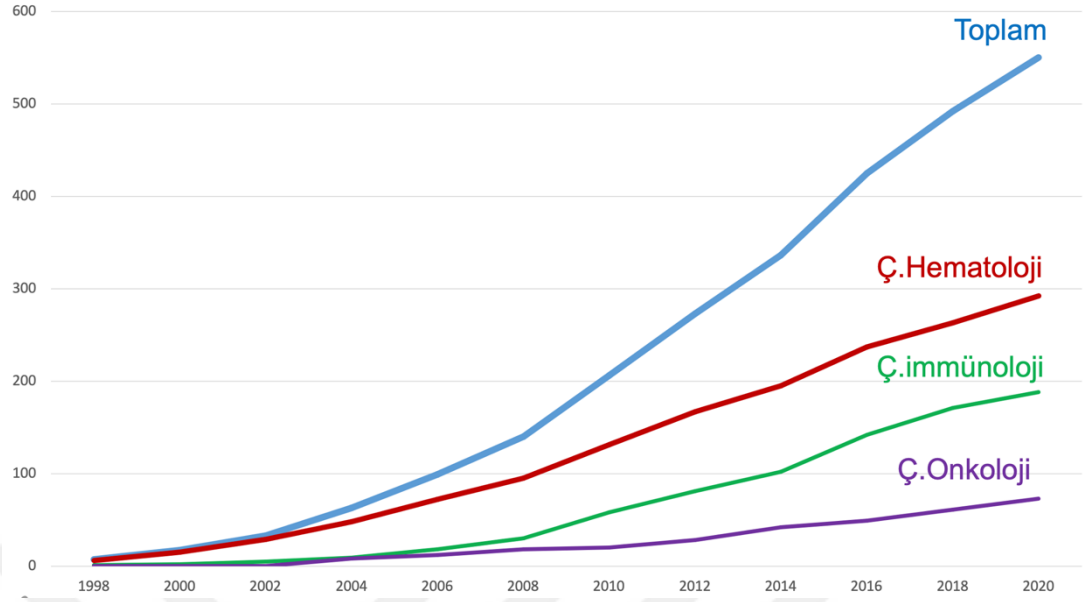
2.1.2. Tarihçe

İlk allojeneik kök hücre nakli 1957 yılında Thomas ve ark. tarafından yapılmıştır (7). Zamanla insan lökosit antijenlerinin (HLA) tanımlanması ile

birlikte doku uyumunun sağlanması mümkün olmuş ve bu gelişme nakil uygulamalarında en önemli adımı oluşturmuştur. Tarihteki ilk başarılı kök hücre nakli uygulamaları 1968 yılında ağır kombine immün yetersizlik (SCID) ve Wiskott-Aldrich tanılı olgularla olurken, çocuklarda ilk başarılı akraba dışı vericiden nakil, 1973 yılında beş yaşında SCID tanılı bir olguda yapılmıştır. Kemik iliği ve kordon kanı bankacılığının gelişmesi sonucu akraba dışı vericilerin ve kordon kanlarının kullanımı ile uyumlu verici bulma şansı artmıştır (8).

Ülkemizde pediatrik hastaya HKHN ilk kez 1989 yılında Ankara Gülhane Askeri Tıp Akademisi hastanesinde Prof. Dr. Şakir Tanındı hoca tarafından uygulanmış, sonrasında pediatrik HKHN uygulaması 1989 yılında İstanbul Üniversitesi Çapa Tıp Fakültesi Hastanesinde "Bizim Lösemili Çocuklar Vakfı (BLÇV)" Pediatrik KİT ünitesinin Prof. Dr. Gündüz Gedikoğlu başkanlığında kurulması ile başlamıştır (9). 2015 yılına kadar ülkemizde akraba dışı verici araştırmasında yer alan 2 merkez (TRAN ve TRIS) bulunmaktayken, 2015 yılında TÜRKKÖK' ün resmi faaliyete başlamasıyla akraba dışı vericiden HKHN faaliyetleri giderek artmıştır (10). Günümüzde ülkemizde doksanın üzerinde HKHN merkezi vardır. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde (AÜTF) Pediatrik HKHN uygulaması ilk olarak 1996 yılında başlamış ve ilk 3 HKHN uygulaması Erişkin HKHN Ünitesi içerisinde gerçekleştirilmiştir. 1997 yılında Çocuk HKHN Ünitesi'nin kurulması ile birlikte bundan sonraki nakiller Anabilim Dalı içerisindeki bu ünitede gerçekleştirilmiştir. Günümüze kadar toplam 550 hastaya merkezimizde HKHN uygulanmıştır. Yapılan HKHN uygulamalarının yıllara göre değişimi Şekil 2.1'de verilmiştir.

Merkezimizde HKHN uygulamaları Pediatrik Hematoloji, Pediatrik Onkoloji ve Pediatrik İmmünoloji Bilim Dalları tarafından bu bilim dallarının takip ettiği hastalara uygulanmaktadır. Toplam 550 HKHN uygulamasının 289'u (% 52,7) Pediatrik Hematoloji, 188'i (% 34,1) Pediatrik İmmünoloji ve 73'ü (% 13,2) Pediatrik Onkoloji Bilim Dalları tarafından gerçekleştirilmiştir.



Şekil 2.1. AÜTF Çocuk Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı HKHN uygulamaları

2.2. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Yöntemleri

Hematopoietik kök hücre naklinde temel prensip hastaya çok yüksek doz kemoterapi verildikten sonra hastanın kendisinin (otolog) veya doku tipi uygun bir vericinin (allojenik) hematopoetik kök hücrelerinin verilmesidir. Hastanın kendi hematopetik sisteminin sağlıklı olmadığı thalasemi major veya aplastik anemi gibi hastalıklarda otolog kök hücre kullanımının yeri yoktur.

Otolog HKHN için malign bir hastalığı olan hastanın kemik iliği veya daha sıklıkla yapılan uygulamada kemoterapi sonrası verilen granülosit stimule edici faktör (G-CSF) etkisiyle periferik kana çıkması sağlanan kök hücreleri periferik kandan lökoferez yöntemi ile toplanıp dondurularak saklanır. Bundan sonra normalde hematolojik toksisitesi nedeniyle kullanılamayacak kadar yüksek doz kemoterapi, hastaya verilerek malign hastalığın tamamen yok edilmesi hedeflenir. Daha sonra bu hastaya önceden toplanarak saklanmış olan kendi kök hücreleri yeniden verilerek hematopoezin tekrar sağlanması amaçlanır. Bu

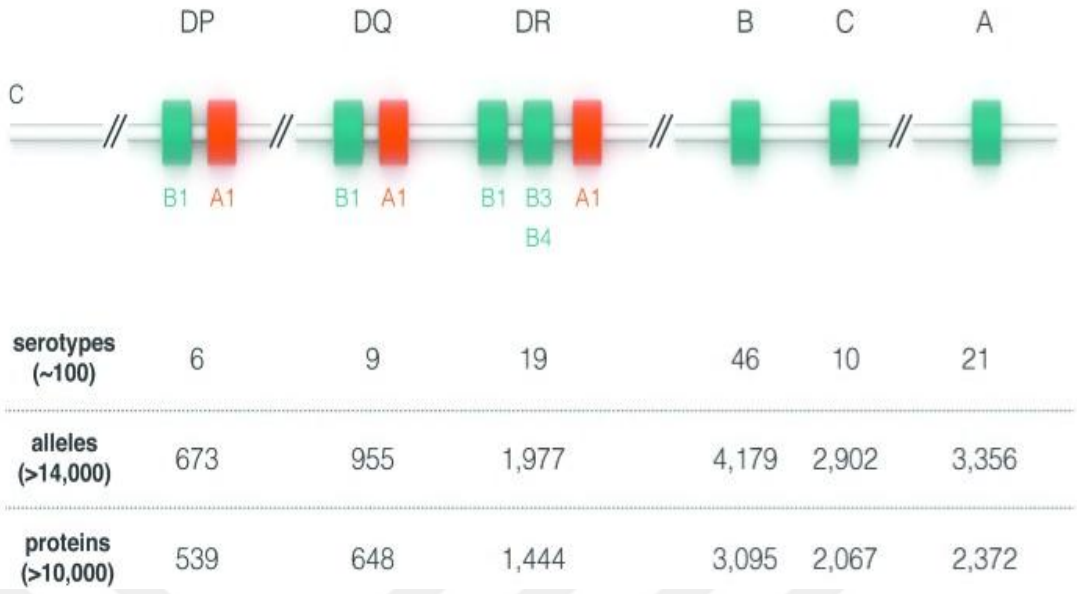
yöntem özellikle, Hodgkin Hastalığı, non-Hodgkin lenfoma ve nöroblastom gibi malign hastalıların tedavisinde yararlıdır.

Allojenik HKHN malign hastalıkların yanısıra malign olmayan thalasemi, Fanconi aplastik anemisi, immün yetmezlikler ve depo hastalıkları gibi genetik hastalıkların tedavisinde de uygulanabilir. Allojenik HKHN' de kök hücre sıklıkla doku antijenleri tam uygun olan kardeşlerden elde edilmektedir. Uygun kardeşi olmayan hastalar için doku tipi kısmen uygun aile içi bireyler ve tam uygun aile dışı bireyler kullanılabilse de bu durumda 'graft-versus-host' hastalığı (GVHH) ve kök hücreyi reddetme riski olduğu için transplanta bağlı mortalite allojenik nakillerde otolog nakillere göre daha yüksek saptanmaktadır (11).

Pediatrik hasta grubu ile 1972-2002 yılları arasında yapılan, 12.910 otolog ve 18.803 allojenik nakilin 2 yıllık bir süreçte incelendiği bir çalışmada otolog HKHN' de transplanta bağlı mortalite (TBM) %9, allojenik HKHN' de TBM % 21 saptanmıştır (4).

2.3. Allojenik HKHN Kök Hücre Verici Tipleri

Hasta ile verici arasında HLA uyumunun, HKHN sonucunu etkileyen bir çok faktör arasında en önemlisi olduğu bilinmektedir. Bilinen HLA allellerinin sayısı gün geçtikçe artmaktadır ve bu durum, klinik laboratuvarlardaki gelişmelerle daha da belirgin hale gelecektir. Ocak 2016 itibariyle, 10.000'den fazla farklı HLA proteini açıklayan 14.000'den fazla HLA aleli tanımlanmıştır (Şekil 2.2) (12).



serotypes (~100)	6	9	19	46	10	21
alleles (>14,000)	673	955	1,977	4,179	2,902	3,356
proteins (>10,000)	539	648	1,444	3,095	2,067	2,372

Şekil 2.2. İnsan ana histo-uyumluluk kompleksinin şematik haritası

Hasta ile verici arasındaki doku tipi uyumunun sağlıklı değerlendirilebilmesi için gerekli olan doku tipi antijenlerinin testleri de tablo 2.1 de verilmiştir (11).

Tablo 2.1. Doku tipi antijen testleri

HLA antijeni	Test Yöntemi ve Çözünürlük Derecesi		
	Kardeş verici	Kardeş Dışı akraba veya aile dışı verici	
	Kemik iliği veya periferik kan veya kordon kanı	Kemik iliği veya periferik kan	Kordon kanı
A	Düşük çözünürlük moleküler veya serolojik	Yüksek Çözünürlük (Alellik seviyede)	Düşük çözünürlük moleküler veya serolojik
B	Düşük çözünürlük moleküler veya serolojik	Yüksek Çözünürlük (Alellik seviyede)	Düşük çözünürlük moleküler veya serolojik
C	Gerekli değil	Yüksek Çözünürlük (Alellik seviyede)	Düşük çözünürlük moleküler veya serolojik
DRB1	Yüksek Çözünürlük (Alellik seviyede)	Yüksek Çözünürlük (Alellik seviyede)	Yüksek Çözünürlük (Alellik seviyede)
DQB1	Gerekli değil	Yüksek Çözünürlük (Alellik seviyede)	Gerekli değil

İdeal verici, alıcıya bağlı (refrakter veya relaps durumu, yaş vb) veya alternatif vericilerin özellikleri ve nakil merkezinin deneyimi gibi faktörlere göre tanımlanmalıdır (13).

Alıcı- verici arasında HLA genotipik tam uyumu, immün aracılı komplikasyonlar, greft reddi ve GVHH için en düşük riski sağlar (14). Bu nedenle HLA tam uygun kardeş vericiler, allojenik HKHN için altın standart verici tipidir (12). Bununla birlikte, hastaların yaklaşık % 70'inin mevcut HLA özdeş kardeşi olmadığından, akraba dışı vericiler, kordon kanı bankaları veya haploidentik vericiler gibi alternatif kaynaklar dikkate alınmalıdır. 2007'den bu yana, akraba dışı bir donörün verici olduğu nakil sayısı tam uygun kardeş donörlerden daha fazla olmuştur ve 2013'te bu sayı % 53'e ulaşmıştır. Moleküler teknolojilerindeki gelişmeler ve Dünya Kemik İliği Donör (BMDW) veritabanındaki gönüllü donör sayısındaki sürekli artış, akraba dışı uyumlu donörlerin tanımlanmasını geliştirmiş ve dünya çapında HKHN programlarının etkileyici bir şekilde genişlemesine katkıda bulunmuştur. Şu anda 27 milyondan fazla bağışçı uluslararası veri tabanına kayıtlıdır. Bununla birlikte, bu başarılara rağmen, HLA alelleri ve haplotiplerinin son derece büyük çeşitliliği nedeniyle bir çok hasta hala tam olarak uyumlu bir donöre sahip değildir (12).

Batı ülkelerinde HLA tam uyumlu kardeş sayısı, nakil ihtiyacı olan çocukların %25'inden az olması nedeniye hastaların % 75'inin akraba dışı donör araması gerekebilirken (15), ülkemizde ise kardeş sayısının fazla olması ve akraba evliliklerinin sık olması nedeniyle tam uygun kardeş vericiler ile yapılan HKHN'ler batı ülkelerine kıyasla daha yaygındır. Türkiye'de 841 hastanın (660 yetişkin ve 181 çocuk) verici uyumunun incelendiği bir çalışmada, 368 alıcı için tam uygun verici (% 44) saptanmış, kardeş donör oranları ise yetişkin hastalar için % 41 (275/660), pediatrik hastalar için % 38 (70/181) olarak belirlenmiştir (16). Türkiye'de akraba dışı verici taramasında ise önemli gelişmelerden biri de yukarıda bahsettiğimiz gibi 2015 yılında TÜRKÖK'ün faaliyete başlamasıdır. O tarihten günümüze kadar 500 bini aşan

gönüllü vericisi olmuş ve tam uyumlu kardeş vericisi olmayan hastalar için, tam uyumlu akraba dışı verici bulunması şansını artırmıştır.

Uluslararası BFM Çalışma Grubu verilerine göre, alıcı ve verici arasında akraba ilişkilerine bakılmaksızın, doku grubu tam olarak eşleşirse (10/10) veya tek bir alellik veya antijenik eşitsizliğe (9/10) sahipse donörler HLA uyumlu olarak tanımlanır. Alıcı ve vericinin, iki (8/10) veya daha fazla alelik veya antijenik eşitsizliğe sahip olması durumunda ise, eşleşmeyen donör veya haplo uyumlu donör olarak tanımlanır. Yani tam uygun kardeş olmayan veya tam uygun olmayan herhangi bir verici, doku tipi tam uygun olmayan olarak kabul edilir. Hem tam uygun verici, hem de doku tipi tam uygun olmayan vericiler, alıcılarıyla akraba da olabilir, yabancı da olabilir. HLA tam uygun, kardeş olmayan ancak akraba olan bir verici ise tam uygun verici olarak kabul edilir ve buna göre GVHH profilaksisi planlanır (17).

Endikasyonlar açısından, EBMT'ye göre, günümüzde HKHN uygulanan 18 yaşından küçük hastaların % 46'sı malign olmayan (immün yetmezlikler, hemoglobinopatiler, kalıtsal metabolik hastalıklar ve konjenital kemik iliği yetmezlikleri) tanılar için yapılmaktadır. Malign olmayan hastalıklar herhangi bir alloreaktiviteden etkilenmediği için, mümkün olan en yakın HLA uyumu (10/10) önerilir. Aksine malign hastalarda, HLA uyumsuzluğunda tetiklenecek, daha yüksek GVHH riski ve bunun sonucunda daha yüksek toksisite ve mortalite risklerinin, yine doku gurubu uygunsuzluğundan kaynaklanan, immünokompetan donör hücrelerin hastadaki potansiyel malign hücreleri yok edebilmesi ve malign hastalık nüksünün önlenmesinde rol oynayan "graft-versus lösemi" ile dengelenebileceğinden, küçük bir HLA uyumsuzluğu tolere edilir (17).

Yapılan bir çalışmada, 108 çocuk hasta (59 tam uygun kardeş vericisi olan ve tam uygun 59 akraba dışı vericisi olan), ALL, AML, KML, Lenfoma, MDS, Granulosarkom, Aplastik anemi, Thalasemi, primer immunyetmezlik ve metabolik hastalık tanıları ile uygulanan allojenik HKHN'leri karşılaştırılmış, akut ve kronik GVHH ve transplanta bağlı mortalitenin akraba dışı verici ile

uygulanan HKHN'lerde tam uygun verici ile uygulanan transplantlara göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır (18). Sadece AAA tanısı olan 86 çocuk hastanın (48 tam uyumlu kardeş verici, 38 tam uygun akraba dışı verici) alındığı başka bir çalışmada, transplanta bağlı mortalite tam uygun kardeş verici ile uygulanan HKHN lerde %8 iken, tam uygun akraba dışı verici olan grupta %37 bulunmuştur (19).

Haploidentik bir donör ise, genetik olarak özdeş bir haplotipin hastayla paylaşılması olarak tanımlanır. Çoğu hastada tipik olarak bir ebeveyn veya kardeş olmak üzere bir HLA haploidentik donörü bulunur (20). Çünkü her birey, ebeveynlerinden bir grup geni takım olarak (haplotip) alır. MHC genleri aynı olan iki kardeşin anne ve babadan aynı haplotipleri aldıkları ve sonuç olarak sadece MHC lokusu değil, diğer bir çok genin de iki kardeş arasında aynı olduğu varsayılır. Yine ebeveyn ile çocuklar arasında veya HLA antijenlerinin yarısı birbiri ile eş olan kardeşler arasında, bir haplotipin aynı olması gerekir. Teorik olarak, aynı haplotipi paylaşan iki birey arasında HKHN yapılırsa (diğer haplotip farklı olsa bile), HLA antijenleri yanında diğer minör MHC antijenleri ve diğer ilişkisiz genlerdeki benzerlikler nedeni ile, HLA tam uyumlu çiftler kadar olmasa bile, HLA uyumsuz bireylere göre çok daha başarılı transplantasyon yapmak mümkün olabilir. Haploidentik transplantasyon olarak tanımlanan bu durum son yıllarda giderek üzerinde daha çok durulan ve uygulanan bir yöntemdir (21). Greft reddi ve GVHH'nin farmakolojik profilaksisindeki gelişmeler, HLA-haploidentik HKHN'den sonra greft yetmezliği ve GVHH risklerini azaltmıştır ve bu kök hücre kaynağını HLA uyumlu kardeşten uzak hastalar için uygun bir alternatif haline getirmiştir (22). Ancak yine de haploidentik transplantasyonun en büyük zorluğu, yüksek greft reddi ve GVHH insidansına yol açan yoğun iki yönlü alloreaktivitedir (22). Bu durum haploidentik verici ile yapılan HKHN uygulamalarında transplantayona bağlı mortaliteyi etkilemektedir. EBMT' nin pediatrik hastalıklar çalışma grubunun yaptığı çalışmaya göre, 18.803 Allojenik HKHN'nin incelenmesiyle, transplanta bağlı mortalite, tam uygun kardeş vericisi olan hastalar için %14 iken, arkaba dışı ve haploidentik vericisi olan hastalar için %33 saptanmıştır (4).

2.4. Kök Hücre Kaynakları

İlk başarılı allojenik HKHN, 1968 yılında kemik iliği kullanılarak yapılmış, takip eden yirmi yılda, nakil için kök hücre kaynağı olarak sadece kemik iliği kullanılmıştır. 1960'larda yapılan deneyler ile, periferik kanın, bazı kemoterapötik ilaçlar ve hematopoetik büyüme faktörleri ile transplant öncesi zenginleştirilebilen kök hücre içerdiğini göstermiştir. Bu nedenle mobilize periferik kan kök hücreleri (PKKH), HKHN için başka bir kök hücre kaynağı haline gelmiştir. 1978'de ise kordon kanının (KK) zengin bir kök hücre kaynağı olarak bulunması ile allojenik HKHN'lerde başarıyla kullanılmaya başlanmıştır (23).

2.4.1. Kemik iliği

Tarihte ilk kullanılan ve bu nedenle uzun yıllar transplantasyon işleminin adının 'Kemik İliği Nakli' olarak anılmasına neden olan kök hücre kaynağıdır. Geleneksel kök hücre kaynağıdır ve iliak kemiğin posteriorundan 1 ila 1.5 L kemik iliği iğne aspirasyonları ile toplanır (24). Kemik iliğinde, periferik kan kök hücre nakline nazaran engrafman yavaştır (25), ancak yine periferik kana kıyasla GVHH sıklığının az olması veya kordon kanına göre myeloid engraftmanın hızlı olması ve immun toparlanma süresinin kısa olması avantajlarıdır (23).

2.4.2. Periferik kan kök hücre (PKKH)

Pek çok merkezde otolog nakiller için kullanılan kök hücre kaynağı periferik kan iken, son yıllarda yapılan akraba ve hatta akraba dışı allojenik nakillerde de PKKH artan sıklıkta kullanılmıştır. Normalde, hematopoietik kök hücreler nadiren sistemik dolaşımda az miktarda bulunur, ancak yoğun kemoterapiden sonra veya granülosit koloni uyarıcı faktör uygulamasından

sonra, çok sayıda kök hücre kemik iliğinden dolaşım içine “mobilize edilir” ve periferik veya santral kateterler aracılığıyla aferez yöntemi ile toplanır (24). Periferik kan kök hücre kullanımıyla ilgili en büyük üstünlük beklenen nötrofil ve trombosit engrafman sürelerinin daha kısa olması ve sonucunda enfeksiyöz sorunların, hastane kalım süresinin ve transfüzyon gereksiniminin daha az olmasıdır. Ancak toplama işleminin kendisi, özellikle de uygun venöz yol sağlama ile ilgili sorunlar ve artmış GVHH riski, kullanım kararında göz ardı edilmemesi gereken temel noktalardır (8).

2.4.3. Kordon kanı

Kök hücre transplantasyonu için hematopoietik kök hücreler sıklıkla kemik iliği veya periferik kandan elde edilirken kordon kanı üçüncü bir kök hücre kaynağını oluşturmaktadır (26). Kordon kanı, allojenik HKHN'de yeni bir alana yol açmıştır, çünkü: 1) Tek bir göbek kordonu, lenfo-hematopoietik sistemi tamamen yapılandırmak için yeterli kök hücreyi içerir; 2) Doğumda yenidoğan bebeğe zarar vermeden toplanabilir; ve 3) Bu tip kök hücreler saklanabilir ve kapasitelerini kaybetmeden çözüldükten sonra miyeloablasyondaki bir hastaya nakledilebilir (27). Ayrıca kordon kanının kullanmanın temel pratik avantajları, göreceli satın alma kolaylığı, anneler ve bebekler için risk olmaması, enfeksiyonların bulaşma olasılığının azalmasıdır (27). Ancak kordon kanının kullanımının bazı dezavantajları da vardır. 2000 yılında Uluslararası Kan ve Kemik İliği Nakli Araştırma Merkezi'nde (CIBMTR) HLA-tam uygun kardeşlerde kemik iliği ve kordon kanı kullanımını karşılaştıran Avrupa çalışmasında, kordon kanı kullanılan hastalarda myeloid ve trombosit engafmanının kemik iliği kullanılan hastalara göre daha geç olduğu saptanmıştır. Ancak aynı çalışma, GVHH görülme sıklığının da kordon kanı kullanılan hastalarda daha az olduğunu göstermiş ve 2 grupta benzer sağ kalım saptanmıştır (27).

Yukarıda ifade ettiğimiz 3 kök hücre kaynağının özelliklerinin karşılaştırılması, Tablo 2.2'de (23), önerilen kök hücre miktarları Tablo 2.3'te (28) verilmiştir.

Tablo 2.2. Kök hücre kaynaklarının özellikleri

	Kemik iliği	**Periferik Kan**	**Kord Kanı**
Verici araştırılması için HKHN öncesi gereken zaman	3-6 ay	3-6 ay	2-4 hafta
Volüm	500-2000 mL	50-300 mL	25-150 mL
Donör için yan etkileri	Yara enf, kanama, genel anestezi, vb..	Kanama riski, enf, tromboz, hipotansiyon, elektrolit boz.	Yok
Gerekli hücre dozu	Total ÇH:2x10*8/kg	Total CD34:2x10*6/kg	Total ÇH:2.5x10^7/kg
Eritrosit kons.	Yüksek	Düşük	Düşük
Ek kök hücre verebilme imkanı	Mümkün	Mümkün	Mümkün değil
Dimetil sülfoksit Maruziyeti	Taze ise yok	Taze ise yok	Var
HLA eşleşmesi gereksinimi	Daha zor (7-8/8)	Daha zor (7-8/8)	Daha kolay(4-6/6)
Myeloid engrafman hızı	~3 hafta	~2 hafta	~4 hafta
İmmün yapılanma hızı	Daha hızlı	Daha hızlı	Daha yavaş
GVHH riski	Orta	Yüksek	Düşük
HKHN sonrası enfeksiyon riski	Düşük	Düşük	yüksek
Latent virüs reaktivasyon riski	Yüksek	Yüksek	Düşük
CMV bulaş riski	Çoğu donör CMV poz. olduğundan yüksek	Çoğu donör CMV poz. olduğundan yüksek	Çoğu kord kanı CMV barındırma düşük
Yüksek riskli hastalar için relaps sıklığı	Yüksek	Düşük	Yüksek

Tablo 2.3. Kök hücre kaynağına göre hücre miktarları

	Volüm	CD34	CD3	Çehirdekli hücre
Kemik iliği	10–20 mL/kg	2–3 × 10^6/kg	25 × 10^6/kg	>2 × 10^8 /kg
Periferik kan	150–400 mL	8 × 10^6/kg	250 × 10^6/kg	5–10 ×10^6 CD34 +/kg
Kordon kanı	80–160 mL	0.2 × 10^6/kg	2.5 × 10^6/kg	>3 × 10^7/kg

Akut lösemi, kronik lösemi ve MDS tanıları ile HKHN uygulanan 334 olgunun incelendiği bir erişkin çalışmasında kemik iliği kök hücre alıcılarında, kronik GVHH % 53.7 iken, periferik kan kök hücre alıcılarında % 79.8 olarak yüksek bulunmuş, transplanta bağlı mortalitede farklılık saptanmamıştır (29).

Benzer şekilde akut lösemi tanısı ile allojenik HKHN uygulanmış 18 aydan küçük 367 olgunun alındığı bir çalışmada, HKHN sonrası transplanta bağlı mortalite sebeplerine bakıldığında, akraba dışı kordon kanı kullanılan nakillerde enfeksiyon, interstisyel pnömoni ve GVHH daha yüksek saptanırken (%42), kemik iliği alıcılarında daha düşük (%22) bulunduğu belirtilmiştir (30).

Sadece tam uygun kardeş verici ile uygulanmış çocuk ve adolesan yaş grubundan, 143 PKKH ve 630 kemik iliği kaynaklı kök hücrenin kullanıldığı HKHN'lerin incelendiği bir diğer çalışmada ise, PKKH kullanılan grupta akut GVHH'de fark bulunamazken, kronik GVHH ve bazı erişkin verilerinin aksine de transplanta bağlı mortalite ve kümülatif mortalite daha yüksek saptanmıştır (31).

2.5. Allojenik HKHN Endikasyonları

Tüm dünyada HKHN en sık lösemi ve lenfoma gibi hematolojik malign hastalıklar için uygulanmaktadır. Ayrıca thalasemi, aplastik anemi, orak hücreli anemi gibi malign olmayan hematolojik hastalıklarda, ağır immün yetmezlik hastalıklarında, genetik depo hastalıklarında, bazı solid tümörlerde ve

otoimmün hastalıklarda uygulanmaktadır. Çocukluk çağında en sık HKHN uygulanan hastalıklar Tablo 2.4.'de verilmiştir.

Tablo 2.4. Çocukluk çağında sık görülen HKHN Endikasyonları

HKHN Endikasyonları	
Benign	**Malign**
• **Hemoglobinopatiler** • **Kemik iliği yetmezlikleri** • **Metabolik hastalıklar** • İmmün yetmezlikler	• **Lösemi** • **Miyelodisplastik sendrom** • **HLH** • Solid tümörler • Lenfoma

2.5.1. Akut miyeloid lösemi (AML)

Akut miyeloid lösemili (AML)'de hayatta kalma sonuçları çocuklar için son otuz yılda seri olarak iyileşme göstermiş ve hayatta kalma oranı % 70-75 olarak bildirilmiştir. Bu iyileşmenin çoğu, daha iyi destekleyici bakım, 1. tam remisyonda (TR1) HKHN kullanımı ve 2. tam remisyon da (TR2) dahil olmak üzere tedavi yoğunluğunun optimizasyonundan kaynaklanmaktadır. Çocukların % 90'ı tam remisyona ulaşırken, nüks oranı risk grubuna göre değişmekle birlikte % 30-35 arasında yüksek kalır. Bu yüksek nüks riskinde önemli ölçüde iyileşmeler olmamıştır ve nüks en yaygın ölüm nedeni olmaya devam etmektedir. HKHN, tüm risk gruplarında TR1'deki nüks riskini azaltır. Bununla birlikte, nüks riskindeki bu azalma, tedaviye bağlı mortalite (TBM) nedeniyle kümülatif yaşam oranlarında bir iyileşme olmamıştır. Çocuklarda transplantasyonun yararları düşünülürken özellikle HKHN'nin uzun süreli sağkalım şansları ve nüks / refrakter hastalığı olan bazı çocukların HKHN'den faydalanabileceği dikkate alınmaktadır (32).

Burke ve ark. AML-TR1 endikasyonu ile uygulanan 50 pediatrik allojenik HKHN'yi incelediği bir çalışmada, standart risk ve yüksek riskli gruplar karşılaştırılmış ve TBM sırasıyla %14 ve %17 olarak saptanmıştır (33).

2.5.2. Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL)

Akut lenfoblastik lösemili (ALL) çocukların çoğu mevcut kemoterapi rejimleriyle tedavi edilebilir olsa da, bazı bireylerde kötü sonuç devam etmektedir (Eckert ve ark.2011; von Stackelberg ve ark.2011; Schrappe ve ark.2012). Allojenik HKHN, lösemiyi kontrol etmek için en yerleşik tedavidir. Yüksek relaps riski olan pediatrik hastalar için standart Miyeloablatif hazırlama rejimleri, düşük TBM insidansı ve löseminin etkin kontrolü sağlamıştı. Ayrıca HLA haploidentical aile içi vericilerden veya KK'dan yapılam HKHN'ler de umut verici sonuçlar vermektedir. ALL tedavisi için hastalar kemoterapi protokollerine göre değerlendirilir ve standart risk, orta risk ve yüksek risk grupları şeklinde sınıflandırılır. Yüksek relaps riski olan hastalar, çocukları miyeloablasyon ve GVHH'nin potansiyel uzun vadeli sonuçlarından korumak için HKHN uygundur. TR1 de sadece yüksek riskli sitogenetik özellikleri olan veya kemoterapiye yetersiz yanıtı olan hastalar HKHN uygunken (34), erken kemik iliği relapsı (tedavi altında veya tedavi sonrası ilk 6 ay içinde) ve erken izole SSS relapsı (tedavinin ilk 18 ayı içerisinde) olanlarda HKHN standart bir tedavi yaklaşımı olarak önerilir. Bu nedenle relaps gelişen bütün ALL hastalarında indüksiyon tedavisi öncesinde doku tiplendirme incelemesi yapılmalıdır (15).

Pediatrik yaş grubunda, tam remisyon 1 (TR1)'deki yüksek risk ALL tanısı olan 211 allojenik HKHN'lerin bir çalışmada, nakillerin %35'i tam uygun aile içi verici ve %65'i akraba dışı verici ile uygulanmış, bir yıllık TBM %15 saptanırken, kümülatif sağ kalım %63,4, hastalıksız sağ kalım %61 olarak bulunmuştur (35).

Benzer şekilde pediatrik yaş grubunda, TR2'deki ALL hastalarına uygulanan 58 HKHN'nin incelendiği bir İspanya çalışmasında, %53 tam uygun aile içi ve %47 tam uygun aile dışı verici ile uygulanmış ve TBM aile içi verici ile yapılan HKHN'lerde %16, akraba dışı vericiler ile yapılan HKHN'lerde ise %37 saptanmıştır (36).

2.5.3. Kronik Miyeloid Lösemi (KML)

KML hastalığının tedavisinde son yıllarda kullanıma girmiş olan imatinib gibi tirozin kinaz inhibitörleri tedavi yaklaşımında önemli değişikliğe neden olmuştur. Günümüzde çocukluk çağı KML hastalarında doku tipi uygun kardeş varlığında tedavinin ilk bir yılı içerisinde uygulanması standart bir tedavi olarak kabul edilmektedir (15). Bu tedavi ile 5 yıllık hastalıksız sağkalım yaklaşık %80-90'dır. Uygun kardeş vericisi olmayan KML hastalarında bu oran düşeceği için tirozin kinaz inhibitör tedavisine devam edilmesi ve yanıtın izlenmesi önerilmektedir (15) (37).

2.5.4. Miyelodisplastik Sendrom

Erken evre MDS olgularında transfüzyon gereksinimi varsa doku tipi tam uygun kardeş varlığında transfüzyonlara bağlı demir birikimi ve ve enfeksiyonlar gelişmeden önce HKHN uygulanması önerilir. Uygun kardeş yoksa aile dışı verici araştırılması kısa sürede başlatılmalı ve uygun verici (9-10/10) bulunursa en kısa sürede uygulanmalıdır (15) (38).

2.5.5. Akkiz Aplastik Anemi (AAA)

Ağır aplastik anemi HKHN uygulanan bir diğer kemik iliği yetmezliği durumudur. Otuz-kırk yıl öncesine kadar ağır akkiz aplastik anemisi (AAA) olan çocuk hastalar, etkili bir tedavi almadıklarında, ölümcül enfeksiyonlar ve/veya kanama komplikasyonları nedeniyle tanıdan 1-2 yıl sonra kaybedilmekteydi. Bugün AAA için antitimosit globulin (ATG) ve siklosporin-A (CsA) içeren immünosupresif tedaviler (İST) ve hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) standart tedaviler olarak kullanılmaktadır. Bu tedaviler sayesinde son dekadlarda AAA prognozu belirgin şekilde iyileşmiştir (39, 40). Özellikle allojenik HKHN çocukluk çağındaki AAA için devrim niteliğinde bir küratif

yaklaşım olmuştur. İleri moleküler teknikler, gelişmiş hazırlama rejimleri ve graft versus host hastalığı (GVHH) profilaksi seçenekleri birleştiğinde, eğer tam uyumlu kardeş verici mevcutsa HKHN çocuklardaki AAA için altın standart tedavi olarak kabul edilmektedir (41).

2.5.6. Thalasemi Major

Günümüzde thalasemi major hastaları için tek küratif tedavi yöntemi HKHN'dir. Doku tipi tam uygun kardeş varlığında demir birikimine bağlı doku hasarı gelişmeden önce en kısa sürede HKHN uygulanmalıdır. Thalasemi hastalığıda HKHN başarısı için en önemli kriter thalasemisiz yaşam olarak görülmekle birlikte kronik GVHH' nin yaşam kalitesi üzerine etkisi de transplant başarısı değerlendirilirken göz önünde bulundurulmalıdır. Kısaca doku tipi uygun kardeşi olan tüm hastalarda erken dönemde allojenik HKHN standart bir tedavi yaklaşımı olarak önerilirken, uygun kardeş vericisi olmayan hastalar için alternatif vericilerden allojenik HKHN'nin riski yüksek olduğundan şu an için bu hastalarda standart bir tedavi yöntemi olarak önerilmez (15).

Avrupa Kan ve Kemik İliği Transplantasyonu hemoglobinopati veri tabanına rapor edilen 1493 transplantasyon kayıtlarında, 2 yıllık genel sağkalım %88 ve hastalıksız sağkalım %81 olarak saptanmıştır. Bununla birlikte, HLA tam uygun kardeş ile yapılan allojenik HKHN'lerde 2 yaşından küçük çocuklar arasında genel sağ kalım %95, hastalıksız sağkalım %93 iken, 18 yaşın üzerindeki hastalarda genel sağ kalımın %80, hastalıksız sağ kalımın %76 saptanmıştır (42, 43). Sadece thalasemi major endikasyonuyla kemik illği kaynaklı, allojenik HKHN uygulanmış, yaş ortalaması 9 olan 115 olgunun alındığı bir çalışmada 1 yıllık transplanta bağlı mortalite %8,7 saptanmış, hastalıksız sağ kalım ise %85,7 bulunmuştur (44). Bu veriler de thalasemi major hastalarında mümkün olan en kısa sürede HKHN uygulanmasının önemini vurgulamaktadır.

2.5.7. Orak Hücre Anemisi

Thalasemi gibi, orak hücre anemisi hastaları için HKHN, çoğu bireyde küratiftir (42). Pediatrik orak hücre anemisi hastalarında tanımlanan risk kriterlerinden herhangi birisinin olduğu durumlarda tam uygun kardeşten allojenik HKHN rutin olarak önerilir. Bu risk kriterleri; 1) 24 saatten uzun süren nörolojik bulgu, 2) Tekrarlayan akut göğüs sendromu, 3)Sık ve düzenli tekrarlayan (>2 kez / yıl, birkaç yıl üst üste) şiddetli ağrı krizleri veya priapizm, 4) Stage I-II orak hücre akciğer hastalığı, 5) GFR'nin %30-%50 olduğu orak hücre neropatisi, 6) Çift taraflı proliferatif retinopati ve görme bozukluğu, 7) Birden fazla eklemde osteonekrozis, 8) Transfüzyona bağlı alloimmunizasyon gelişmesi. Bu kriterleri bulunduran yüksek risk orak hücre anemisi hastalarına doku tipi tam uygun kardeşten HKHN rutin olarak önerilir (15). HLA tam uygun kardeş donörü olanlar arasında sonuçlar mükemmeldir ve birkaç serinin bir derlemesinde sırasıyla genel sağkalım % 95 ve hastalıksız sağkalım % 92 olarak görülmüştür (42). Benzer şekilde sadece Orak hücre anemisi nedeniyle, tam uygun kardeş vericiden yapılan ve alıcıların ortalama yaşının 9 olduğu HKHN'lerin incelendiği bir çalışmada, 5 yıllık izlemde hastalıksız sağ kalım %91,4 ve kümülatif sağ kalım %92,9 saptanmış, mortalite sebebiyse %7 ile en sık enfeksiyon olarak görülmüştür (45).

2.5.8. Fankoni Aplastik Anemisi

Bu hastalarda transfüzyon ihtiyacı başlamadan veya en kısa sürede (transfüzyonlar ile 20 farklı donör ile karşılaşmadan önce) allojenik HKHN uygulaması önerilir. En tercih edilen donör, doku tipi tam uygun kardeş olmakla beraber tam uygun aile bireyi, kısmi uyumlu aile bireyi ve tam uygun aile dışı donör kullanılarak HKHN uygulanabilir (15).

2.5.9. Hodgkin Lenfoma

Tedavi ile sağlana tam remisyonun 12 aydan daha kısa sürdüğü relaps gelişen olgularda otolog- HKHN standart tedavi yöntemidir. Ancak kemik iliği tutulumu olanlarda veya kök hücrenin yeterli toplanamadığı durumlarda HLA tam uygun kardeş varsa önerilir (15).

2.5.10. Non- Hodgkin Lenfoma

Uygulanan indüksiyon/intensifikasyon kemoterapisi ile tam remisyon sağlanamayan ‘dirençli’ hastalarda, kemik iliği tutulumu varsa HLA tam uygun kardeşten allojenik HKHN önerilir (15).

2.5.11. Primer İmmun Yetmezlikler

Ağır immun disfonksiyon ile karakterize nadir görülen hastalıklar olan primer immün yetmezlikler, çocukluk çağında allojenik hematopoietik kök hücre nakli ile başarıyla tedavi edilmeye başlanmıştır (46). Ağır kombine immun yetmezlik (SCID) tedavi edilmediği takdirde fatal bir hastalık olduğundan HLA uygun kardeşi olanlarda en erken dönemde, olmayan hastalarda ise tercih sırasına göre 1-2 antijen uygunsuz aile bireyi, tam uygun akraba dışı donör veya haploidentik aile bireyinden HKHN uygulaması önerilir (15).

2.5.12. Kalıtsal Metabolik Hastalıklar

Allojenik HSCT, nadir, doğumsal metabolizma hastalıklar için yapılabilir. Son yıllarda, bu hasta grubunda nakil sonuçları iyileşmiştir. Transplantasyonun

rolü ve belirli bir metabolik hastalığa sahip bir hasta için potansiyel faydası artık daha iyi tanımlanmıştır (47). Hurler sendromu ve osteopetrozis gibi hastalıklarda uygulanabilirken bu hastalar için özellikle nörolojik belirtiler ortaya çıkmadan, mümkün ise HLA tam uygun kardeşten HKHN uygulaması önerilir (15).

2.6. Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Naklinde Mortalite

Allojenik hematopoetik kök hücre nakli bir çok malign ve benign hastalık için küratif tedavi şansı sunmaktadır. Ancak, kök hücre naklinde zaman içindeki gelişmeler ve iyileşmelere rağmen transplanta bağlı bazı komplikasyonlar ortaya çıkabilir ve hastalar bu komplikasyonlardan kaybedilebilir. HKHN sonrası ölümlerin çoğu ilk 2 yıl içinde nüks, akut veya kronik GVHH, enfeksiyon veya HKHN'nin diğer akut veya subakut toksisitelerinin bir sonucu olarak ortaya çıkarken, 2 yıldan uzun sürede ise ölüm sıklığı daha azdır (2).

2.6.1. Primer Hastalığa Bağlı Mortalite

Primer hastalığın nüksü, nakilden sonraki ilk 2-4 yıl içinde tedavi başarısızlığının ana nedenidir. Bu erken dönemde nüks olmayan hastalar, daha sonraki dönemlerde nispeten daha yüksek oranda sağ kalım oranlarına sahiptir; bununla birlikte, yaşam beklentileri, HKHN'den sonra en az 15-20 yıl boyunca, genel popülasyondaki yaş ve cinsiyet uyumlu akranlarıyla karşılaştırıldığında gecikmeye devam etmektedir (48). Almanya' da yapılan ve malign (lösemi ve lenfoma) hastalık endikasyonuyla uygulanan 126 Allojenik HKHN uygulamasının incelendiği çalışmanın verilerine göre primer hastalığa bağlı ölüm oranı %18,3 iken, 2 yıllık izlemde TBM oranı %10,3 saptanmıştır (3).

2.6.2. Transplanta Bağlı Mortalite

Transplanta bağlı mortalite HKHN uygulanacak hastalar ve hematologları için en önemli endişe sebebidir. Mortaliteye sebep olabilecek komplikasyonlar arasında akut / kronik GVHH, enfeksiyonlar ve karaciğerin veno okluziv hastalığı gibi organ yetmezlikleri bulunur. Bu komplikasyonların hepsi birbirine bağlıdır ve birincil ölüm nedeninin tanımlanması genellikle zordur (5). Uluslararası kan ve kemik iliği transplantasyonu merkezinin (CIBMTR) verilerine göre, 2010- 2011 yılları arasında HLA tam uygun kardeş verici ile yapılan allojenik nakillerde, hastalarda mortalite nedeni %49 u primer hastalığa bağlı, %51'i transplanta bağlı komplikasyonlar nedeniyle olurken, TBM'nin en sık sebebi ise %17 oranında GVHH, %15 oranında enfeksiyon ve %5 oranında organ yetmezlikleri olarak saptanmıştır (49). Gelişmiş ülkelerde ve deneyimli nakil merkezlerinde TBM'ye bağlı en önemli mortalite nedeni GVHH iken, gelişmekte olan ülkelerde enfeksiyona bağlı ölümler daha sık görülebilmektedir. Çin' de yapılan bir çalışmanın verilerine göre HLA tam uygun kardeş vericinin donör olduğu 571 HKHN uygulamasının incelenmesinde, TBM nedenlerinde enfeksiyon % 13,4 iken, GVHH'a bağlı ölüm oranı %3 olarak bulunmuştur (50).

2.6.2.1. Transplanta Bağlı Mortalitede Enfeksiyon

Hematopoetik kök hücre nakli, hastalar için ciddi tehditler oluşturan çeşitli enfeksiyöz komplikasyonlarla ilişkilidir. Bu komplikasyonlar, mikroroganizmanın türü ve enfeksiyonun HKHN sonrası görülme zamanı, nakilin uygulanma şekline (hazırlama rejimi, TBI durumu vb) ve altta yatan hastalığa (benign/malign) bağlı olarak büyük ölçüde değişir (24).

HKHN uygulanan hastalar, nakil sonrası farklı zamanlarda, immünitenin durumunu yansıtan belirli enfeksiyonlar yaşarlar. İmmun toparlanmanın tamamlanması allojenik HKHN uygulamasından sonra 2-3 yıl kadar alsa da,

kullanılan hazırlama rejimi ve GVHH profilaksilerine bağlı değişmekle beraber temel olarak 3 dönemde gerçekleşir (24) (25) (51);

Faz 1: HKHN sonrası ilk 30 gündür ve preengrafman dönemdir. Bu dönemde hastalar enfeksiyon için iki kritik risk faktörüne sahiptir 1) Hazırlama rejimlerinden kaynaklanan uzun süreli nötropeni ve mukokütenöz dokunun hasarı, 2) Hasta bakımı için gerekli sık vasküler girişimler. Sonuç olarak, oral, gastro-intestinal ve cilt florası enfeksiyon bu dönemde sık enfeksiyon kaynaklarıdır. Bu dönemde hastanın ilk ateşi genellikle bakteriyel bir patojenden kaynaklanır ve en sık görülen enfeksiyonlar bakteriyemi / sepsis, pnömoni, orofarenjit, sinüzit, proktit ve selülit olup ampirik olarak tedavi edilir. Yine bu dönemde yaygın patojenler Candida türlerini ve nötropeni devam ettikçe Aspergillus türlerini içerir. Ek olarak, herpes simpleks virüsü (HSV) aktivasyonu da bu aşamada ortaya çıkabilir.

Faz 2: HKHN sonrası 30-100 günü içeren erken post-engrafman dönemidir. Hücresel immünitenin baskın olduğu bu dönemde, kateter ilişkili enfeksiyonlara ek olarak aktif GvHH varlığında fırsatçı patojenler süperenfeksiyonu güçlendirebilir. Enterik bakteriler, özellikle gastrointestinal sistem GVHH'nin varlığında hayatı tehdit eden durumlara yol açabilir. Bu dönemde, herpes virüsleri, özellikle CMV, kritik patojenlerdir. CMV genellikle transplantasyon öncesi seropozitifliği olan ve GVHH olan hastalarda ciddi pnömoni veya enterokolit ile kendini gösterir. Bu aşamadaki diğer baskın patojenler arasında adenovirüs, BK virüsü, solunum virüsleri, Candida türleri, Pneumocystis carinii ve Aspergillus türleri de bulunur.

Faz 3: Engrafmandan sonraki 3. aydan itibaren olan bu dönemde hücresel ve humoral immun toparlanma devam eder. Bu dönemde kapsüllü bakteri enfeksiyonları, Varicella zoster virüsü (VZV), EBV ile ilişkili posttransplant lenfoproliferatif hastalık, seropozitif hastalarda Toxoplasma gondii reaktivasyonu ve trimetoprim / sülfametoksazol (TMP-SMX) profilaksisinin erken kesilmesinin bir sonucu olarak P. jirovecii pnömonisi görülebilir.

Tablo 2.5. HKHN sonrası çeşitli zamanlarda karşılaşılan enfeksiyöz komplikasyonlar

Patojen	Erken preengrafman dönemi (2-4 hf)	Erken postengrafman dönemi (2-3 ay)	Geç postengrafman dönemi (2-3 ay sonrası)	Zaman bağımsız
Bakteri	• **Gr-neg bakteri** (mukozal hasar ve nötropeniye bağlı) • **Gr-poz bakteri** (venöz kateterlere bağlı) • **C.difficile** (nötropeni, antibiyotik ve antiasidlere bağlı)	• **Gr poz. bakteri** (venöz katetere bağlı) • **Gr. neg bakteri** (venöz kateter, enterik GVHH)	• **Kapsüllü bak.** (Kr.GVHH ile zayıf opsonizasyona bağlı) • **Nocardia** (Kr.GVHH bağlı)	
Mantar	• **Candida** (Mukozal hasar ve Nötropeniye bağlı)	• **Aspergillus** ve diğer küf mantarları • **P.Jirovecci** (GVHH bağlı)	• **Aspergillus** ve diğer küf mantarları,P.Jirovecci (GVHD bağlı)	
Herpesvirüsler	• **HSV**	• **CMV** (GVHH ve hasarlı immun sisteme bağlı) • **EBV** (T hc deplese graftı olan hastalar,ATG alanlar,donor uyumsuz olanlar)	• **CMV ve VZV** (GVHD ye bağlı, hasarlı hücresel immune sistem, HKHN öncesi olan latent virus) • **EBV** (T hc deplese graftı olan hastalar, ATG alanlar, donör uyumsuz olanlar)	
Diğer virüsler		• **BK virüs** (GVHH ve hazırlama rejiminde siklofosfamid kullanımı)		• **Resp. virüsler** (salgınlar) • **Adenovirüsler**

Enfeksiyöz komplikasyonlar HKHN sonrası zaman haricinde, hazırlama rejimi, TBI durumu ve minimal rezidüel hastalığı olabildiğince mümkün olan en az seviyeye düşürmek için kullanılan yoğun kemoterapilere bağlı da gerçekleşir. Bu alanlarda kullanılan ajanlar terapötik hedefleri optimize etmek ve toksisiteleri en aza indirmek için seçilir. Altta yatan hastalığa ve HKHN uygulanan merkeze göre değişen çok çeşitli rejimler kullanılmaktadır. Allojenik HKHN için kullanılan immunsüpresiflerin özellikleri oldukça önemlidir. En yaygın olarak kullanılan ajanlar siklofosfamid, TBI ve anitimosit globulindir.

Son yıllarda fludarabin güçlü immünosüpresif özelliklere sahip pürin analogları, daha az doku toksisitesine sahip oldukları tespit edildiğinden, giderek daha fazla kullanılmaktadır. Sonuçta, allojenik HKHN'lerde giderek daha düşük yoğunluklu rejimler kullanılmaktadır. Bu tür non-miyeloablatif protokoller, daha kısa nötropeni süreleri ve mukozal bariyerde daha az hasar yapma etkisi ile lenfohematopoietik olmayan dokulara karşı daha az sitotoksisiteye sahiptir. Bu durum ayrıca, kan ürünü transfüzyonu, antibiyotik desteği, parenteral analjezikler ve sıvı elektrolit desteği için daha az ihtiyaç oluşturarak, hastalardaki enfeksiyon zeminini azaltmaktadır (24).

Enfeksiyon riski ve enfeksiyon ilişkili komplikasyonların, nakil tipine, hazırlama rejimine, kullanılan kök hücre kaynağı, nakil sonrası tedavilerin tipine ve GVHH gibi bazı nakil sonrası komplikasyonlar ile ilişkisi Tablo 2.6'da gösterilmiştir (21).

Tablo 2.6. HKHN özelliklerinin enfeksiyon üzerine etkileri

HKHN Parametresi	Alıcı Bariyerleri ve İmmunite Üzerine Etkisi	Enfeksiyoz Sonuçlar
HKHN Tipi	**Allogenik:** Daha yavaş T ve B hc rekonstruksiyonu	Bütün enfeksiyon türlerinde özellikle; invaziv fungal ve herpesvirus enfeksiyonlarında artmış risk , daha uzun interval
Allogenik Donör Tipi	**Akraba dışı veya uyumsuz donör:** Daha yavaş B ve T hc rekonstruksiyonu	Bütün enfeksiyon türlerinde özellikle; invaziv fungal ve herpesvirus enfeksiyonlarında artmış risk , daha uzun interval
Kök Hücre Kaynağı	**Periferik kan:** Daha hızlı nötrofil engraftman, daha fazla kr.GVHH **Kordon Kanı:** Daha yavaş nötrofil engraftmanı, daha az GVHH, daha yavaş B ve T hc rekonstruksiyonu	GVHH ve nötropeni ilişkili enfeksiyonlarda değişik derecelerde artmış risk
Kök Hücre Graft Manipulasyonu	**T hc Deplesyonu**: Graft rejeksiyonu için daha yüksek risk, daha yavaş B ve T hc rekonstruksyonu	Nötropeni ile ilişkili enfeksiyonlarda artmış yüksek risk, GVHH ilişkili enfeksiyonlarda daha düşük risk, herpes ve invaziv fungal enfeksiyonlarda uzamış ve yüksek risk
Hazırlama Rejimi	**Yoğun Rejim**: Daha fazla mukozal hasar,daha kısa zamanda ve daha uzun nötropeni	Nötropenik enfeksiyonlarda yüksek risk, özellikle Tifilit
İmmunsupresif Rejim (Allojenik)	**ATG:** Daha derin T hc immunite defekti **Metotreksat:** Daha fazla mukozal hasar, daha geç nötrofil engrafmanı	İnvaziv Fungal ve Herpesvirüs enfeksiyonlarında yüksek risk
Santral Venöz Kateter	Cilt bariyeri bozulması	Bakteriyel ve daha az sıklıkla Fungal enfeksiyonlarda yüksek risk

Çocuk ve erişkin yaş grubu ile HKHN sonrası enfeksiyöz komplikasyonların araştırıldığı çok merkezli bir çalışmada, çalışmaya alınan 499 pediatrik allojenik HKHN'nin değerlendirilmesinde, nakilleri %24,6'sı tam uygun kardeş verici ve %61,7'si tam uygun akraba dışı vericiler ile uygulanmış, %61,5 PKKH, %37,7 Kemik iliği kaynaklı kök hücre kullanılmış, 36.9%

bakteriyal enfeksiyon, 28.3% fungal, 56.3% viral enfeksiyon gözlenmiş. Çocuklarda gram pozitif bakteriyal enfeksiyonlar hakimken, bakteriyal enfeksiyonların görülme zamanı HKHN sonrası ortalama +6. Gün olarak saptanmış. Enfeksiyöz komplikasyon riskler analiz edildiğinde ise, akut lösemiler, tam uygun akraba dışı verici ile uygulanan HKHN'ler, miyeloablatif rejimler ve enfeksiyon öncesi akut/kronik GVHH varlığında enfeksiyöz komplikasyonların arttığı saptanmış (52).

Hierlmeier ve arkadaşlarının 11 yıllık süreçte 126 pediatrik HKHN uygulamalarını değerlendirdikleri tek merkezli bir çalışmada, ağır bakteriyal enfeksiyon/sepsis %8,7, fungal enfeksiyon %3,2 ve viral reaktivasyon sıklığı %26,2 olarak bulunmuştur (3).

2.6.2.2. Transplanta Bağlı Mortalitede GVHH

Graft-versus-host hastalığı (GVHH), allojenik HKHN sonrasında görülebilen ciddi morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. GVHH, verici immunkompetan T hücreleri, konakçıyı yabancı olarak tanıdığında, konakçı dokuların yok edilmesiyle allojenik antijen taşıyan hücrelere bir immün yanıt oluşturduğunda ortaya çıkar (53).

2.6.2.2.1. Akut GVHH

Akut GVHH oluşumunun allojenik HKHN'yi izleyen ilk 100 günle sınırlı olduğu tanımlanmakla birlikte, her ikisi de akut GVHH'nin ortaya çıkışını potansiyel olarak geciktirebilen non-miyeloablatif rejimlerin ve donör lenfosit infüzyonunun artan kullanımı nedeniyle artık net bir ayrım uygulanamaz (54). 2005 yılında, Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) 'ndeki bir grup tarafından akut ve kronik GVHH'nin tanı kriterleri şu şekilde yayınladı (55): Klasik akut GVHH, HKHN'den sonraki ilk 100 gün içinde meydana gelirken, geç başlangıçlı,

tekrarlayan, persistan akut GVHH ve HKHN'den 100 gün sonra görülmeye başlayar ve her ikisi de akut GVHH özellikleri bulundururken, kronik GVHH özellikleri barındırmaz.

Akut GVHH'nin klinik belirtileri cilt, karaciğer ve gastrointestinal sistemdeki spesifik hasarı içerir. Yüksek yoğunluklu hazırlama rejimlerinden sonra, akut GVHH en çok kök hücre infüzyonundan 2 ila 42 hafta sonra ortaya çıkarken, ilk 2 haftada hiperakut bir GVHH formu da ortaya çıkabilir ve genellikle HLA uygunsuzluğu veya yetersiz GVHH profilaksisine bağlıdır ve hızla ölümcül olabilir (56).

Akut GVHH, cilt, karaciğer, üst GIS ve bağırsak tutulumunun derecesine bağlı olarak klinik olarak derecelendirilir ve I ila IV dereceleri arasında şiddetlenir. Yaygın olarak kullanılan bir evreleme Tablo 2.7'de gösterilmektedir (57).

Tablo 2.7. Akut GVHH evrelemesi

Klinik Evre	GIS	ÜST GIS	KC evre	Cilt evre
I	0	0	0	1-2
I I	1	1	1	3
I I I	2-3		2-4	-
I V	4			4

Akut GVHH'den en yaygın ve ilk etkilenen organ deridir. Akut GVHH'nin erken kutanöz bulguları, yüz ve kulaklarda palmar eritem ve eritematöz renk değişikliği, ardından foliküler, yaygın yamalı eritem ve genel morbilliform lezyonlar olabilir (54). Şiddetli vakalarda, Stevens-Johnson sendromuna ve

toksik epidermal nekrolize benzeyen bül oluşumu ve deskuamasyonu ile yaygın bir eritermiye ilerleyebilir (58). Histolojik olarak, bazal hücre tabakasını içeren vakuolar dejenerasyon ve lenfositik infiltrasyon hafif hastalıkta görülür ve bu tablo orta derecede hastalıkta akantoliz ve hücre zarı ayrımı olan nekrotik diskeratotik hücrelere dönüşür. Ağır vakalarda epidermoliz gelişebilir (54). Bu bulgular GVHH için patognomonik değildir, çünkü kemo-radyoterapi ve diğer ilaçların kullanımı benzer değişikliklere neden olabilir. Mide bulantısı ve kusma gibi üst GIS semptomları ve karın ağrısı ve masif sulu veya kanlı ishal gibi alt GIS semptomları ile birlikte bilirubin, alkalen fosfataz ve aminotransferaz seviyelerinin yükselmesi bağırsak ve karaciğer tutulumunun göstergesi olabilir (54).

Önleme, akut GVHH tedavisinde temel yaklaşımdır. En yaygın kullanılan farmakolojik ajanlar, kalsinörin inhibitörü (siklosporin veya takrolimus) ve prednizonun ve kısa bir süreçte metotreksat kullanımını içerir. Düşük yoğunluklu HKHN için ise optimal profilaktik tedaviler henüz oluşturulmamıştır. Yaygın olarak kullanılan bir rejim de, bazı çalışmalarda metotreksat ile verilmesine kıyasla, MMF ile daha az mukozit ve daha hızlı nötrofil engrafmanı gösterdiğinden, bir kalsinörin inhibitörünün metotreksat yerine mikofenolat mofetil (MMF) ile bir kombinasyonunu içerir (54).

2.6.2.2.2. Kronik GVHH

Kronik GVHH (krGVHH), allojenik HKHN'de önemli bir komplikasyonudur. krGVHH skleroderma, Sjögren sendromu, primer biliyer siroz, bronşiyolit obliterans (BO), immün sitopeni ve kronik immün yetmezlik otoimmün ve diğer bazı immunolojik bozukluklara benzeyen özelliklere sahiptir. Semptomlar genellikle allojenik HKHN'den sonraki 3 yıl içinde görülür ve genellikle öncesinde akut GVHH öyküsü bulunur. Kronik GVHH'nin belirtileri tek bir organ veya doku ile sınırlı olabilir veya yaygın olabilir. Eklem kontraktürleri, görme kaybı, son dönem akciğer hastalığı veya derin, kronik

immün süpresyondan kaynaklanan tekrarlayan ve yaşamı tehdit eden enfeksiyonlar nedeniyle mortaliteye yol açabilir (55).

Kronik GVHH'nin 2005 NIH kriterlerinde iki alt kategorisi vardır: 1) HKHN'den 100 günden sonra ortaya çıkan klinik belirtiler ve 2) Akut GVHH ile birlikte kronik GVHH belirtileri olan 'overlap' sendromu. Overlap sendromlu hastalar daha kötü sağkalım ve yüksek relapsa bağlı olmayan mortalite oranlarına sahiptir, ancak bu fenomen tüm çalışmalarda gözlenmemiştir (59).

Allojenik transplantasyonlardan sonra bildirilen kronik GVHH sıklığı, alıcı yaşına, verici tipine, kök hücre kaynağına (periferik kan, kemik iliği veya kordon kanı) ve T hücre deplesyonuna göre değişir (55). Yapılan çalımalarda, önceki akut GVHH varlığı, hasta yaşının büyük olması, erkek alıcılar için kadın vericilerin kullanımı, donör lenfosit infüzyonu kullanımı, akraba dışı veya doku tipi uygun olmayan vericilerin kullanımı, kök hücre kaynağı olarak GCSF ile mobilize periferik kan kök hücrenin kullanılması, kronik GVHH için risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (60, 61).

Tablo 2.8. Akut ve Kronik GVHH kategorileri (55).

Kategori	HKHN sonrası (veya DLI) süre	aGVHH belirtileri	krGVHH belirtileri
Akut GVHH			
• Klasik aGVHH	≤ 100 gün	var	yok
• Persistan, rekürren veya geç başlangıçlı aGVHH	> 100 gün	var	yok
Kronik GVHH			
• Klasik krGVHH	Zaman sınırı yok	yok	var
• Overlap sendromu	Zaman sınırı yok	var	var

Prazmo ve arkadaşlarının pediatrik yaş grubunda, benign endikasyonlar ile uygulanan toplam 183 allojenik HKHN'ni incelediği bir Polonya çalışmasında, verici tipi %28,4 tam uygun kardeş, %68,3 tam uygun akraba dışı verici ve %6,5 doku tipi uyumsuz verici iken, kök hücre kaynağı ile anlamlı sonuç olmaksızın, %20,8 HKHN GVHH ile sonuçlanmış (%78,9 aGVHH), TBM %14,8 bulunmuştur (62). Aynı merkezin malign endikasyonlar ile uygulanan 299 pediatrik HKHN' yi incelediği çalışmada, %34,4 tam uygun kardeş verici ve %59,9 tam uygun akraba dışı verici ile %54,2 kemik iliği, %44,5 PKKH ile uygulanmış HKHN'lerde, TBM %13,4 saptanırken, transplanta bağlı mortalitede GVHH sıklığı %16,7 olarak bulunmuştur (63).

2.6.2.3. Transplanta Bağlı Mortalite; VOD

Karaciğerin veno-okluzif hastalığı (VOD) HKHN uygulamalarındaki yüksek doz kemoterapi ve hazırlama rejimlerinden kaynaklanan, endotel hücre aktivasyonu/hasarı ve ve protrombotik-hiperfibrinolitik bir süreçten oluşan, HKHN sonrası yaşamı tehdit eden bir komplikasyondur (64, 65). Hastalıkta, ilerleyici venüler oklüzyon ve bu durumu takiben hepatoselüler nekroz ile sinüzoidal endotel hücreleri ve hepatositlerin hasarı görülür (66). Klinik olarak karaciğerde başka nedenlerle açıklanamayacak, asit, hiperbiluribinemi, kilo artışı (% 5) ve ağrılı hepatomegali ile karakterizedir (67). VOD'nin çocuklarda klinik görünümü, yetişkinlerden birkaç önemli açıdan farklıdır. Hastalık genellikle hem çocuklarda hem de yetişkinlerde HKHN sonrası +12 gün civarında görülürmekle beraber, geç başlangıçlı VOD, çocuklarda vakaların %15 ila %20'si, Baltimore ve Seattle kriterlerinin belirlediği 21 ve 20 günlük sınırları aşan bir sürede yaklaşık +30. günden sonra ortaya çıkabilir (66, 68-71). Risk faktörleri genellikle hastaya veya transplantasyona bağlı olarak sınıflandırılırken, öncelikle yaş, Karnofsky indeksi, önceden var olan herhangi bir karaciğer hastalığı, değişmiş karaciğer fonksiyon testleri, ileri hematolojik hastalık, thalasemi olgularında ikinci HKHN ve ferritin yüksekliği ve abdominal bölgeye radyasyon maruziyeti son yirmi yıldan beri literatürde bildirilen risk

faktörleridir (65). Ayrıca, Uluslararası Kan ve Kemik İliği Nakli Araştırma Merkezi (CIBMTR), 13.000'den fazla hastadan oluşan geniş bir seriye dayanan bir risk puanı geliştirmiştir. Genç yaş, pozitif hepatit B / C serolojisi, düşük Karnofsky indeksi, sirolimus kullanımı, transplant anında aktif hastalık varlığı ve miyeloablatif hazırlama rejimi kullanımında VOD daha yüksek ilişkili bulunmuştur (65, 72).

Çocuklarda hepatik VOD için EBMT tanı kriterleri şu şekildedir (68);

- Çocuklarda VOD oluşumunun başlangıcı için zaman sınırlaması yoktur.

- Aşağıdaki parametrelerden, karaciğerin başka herhangi bir patolojisiyle açılanamayacak, 2 veya daha fazla kriterin sağlanması tanı koydurucudur.

1. Transfüzyon rehberlerine göre açıklanamayan, günde 1ü/kg'ın üzerine transfüzyon gerektiren trombosit refrakterliği,

2. Ardışık 3 gün diüretik kullanımına rağmen veya yüzde 5 in üzerinde açıklanamayan ağırlık artışı,

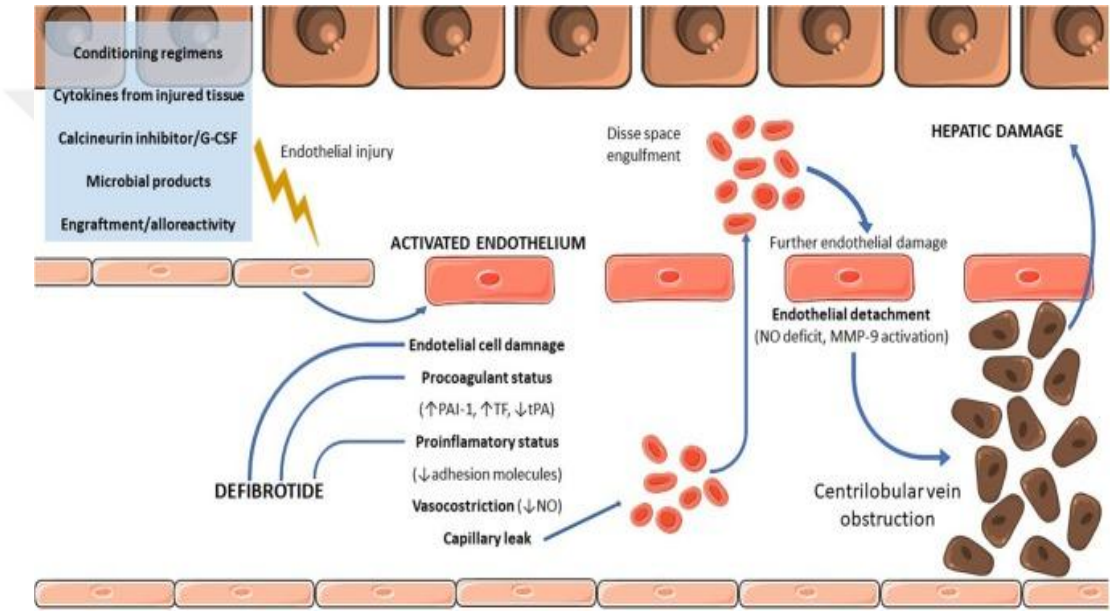
3. HKHN öncesinde ölçülen değerin üzerinde hepatomegali (USG, BT veya MRI ile teyit edilmesi önerilir)

4. HKHN öncesinde ölçülen miktardan fazla asit varlığı (USG, BT veya MRI ile teyit edilmesi önerilir)

5. Ardışık 3 günde bilirubinin bazal değerin üzerine çıkması veya 72 saat içinde bilirubin ≥2 mg / dL olması.

VOD tedavisi, defibrotid ile spesifik tedaviye ek olarak semptomatik tedaviyi içerir. Destekleyici bakım ve klinik izlem, tüm HKHN süreci boyunca VOD klinik tanı kriterlerini derhal yakalamak, tüm dinamik değişiklikleri zamanında kaydetmek, hem tedaviye hem de hastalığın ilerlemesine verilen

yanıtı takip etmek için ana hususlardır (65). Karın çevresi, ağırlık ve diürez gibi çeşitli parametrelerin günlük raporları önerilmektedir (68, 73). Profilakside İngiliz rehberlerine göre faydalı bulunan Ursodeoksikolikasit haricindeki ajanlar, ya çok az etkili veya ciddi yan etkiler nedeniyle faydalı bulunmamıştır (65, 74). Esas olarak bir polideoksiribonükleotit olan Defibrotid ise, orta / şiddetli VOD / SOS tedavisi için etkinliği belirlenen tek ilaçtır. VOD patofizyolojisi ve defibrotid etki mekanizması aşağıdaki resimde tariflenmiştir (65).



Şekil 2.3. VOD patofizyolojisi ve defibrotik etki mekanizması

Lee ve arkadaşlarının, 250 pediatrik allojenik HKHN ile yaptığı bir çalışmada, VOD sıklığı %21,2 saptanmıştır (75).

Cesaro ve arkadaşlarının, 220 pediatrik HKHN'de VOD sıklığı ve TBM'yi incelediği bir çalışmada ise TBM; mortalite nedenlerinde VOD'nin olduğu çocuklarda %19 saptanırken, VOD harici TBM %8 olarak bulunmuştur (76).

2.6.3. Transplanta Bağlı Mortalitede Diğer Sebepler

HKHN sonrası bir çok gecikmiş, uzun süreli takip gerektiren komplikasyonlar ortaya çıkabilir. HKHN'den önce hazırlama rejiminin kullanılan ajanlar ve TBI, ikincil malignitelere neden olabilir (54). Ayrıca hastalar, GVHH ve enfeksiyon haricinde diğer pulmoner veya başka organ yetmezliklerini içeren komplikasyonlar nedeniyle de kaybedilebilir. Allojenik HKHN uygulanmış 299 pediatrik hastanın alındığı bir çalışmada transplanta bağlı mortalite %13,4 saptanırken hastaların hastaların %10,7'sinde ölüm sebebi GVHH, enfeksiyon ve posttransplant lenfoproliferatif hastalık haricinde; multipl organ yetmezliği, intestinal kanama, SSS toksisitesi, VOD ve akut böbrek yetmezliği olarak saptanmıştır (63).

2.6.4. Transplanta Bağlı Mortaliteyi Etkileyen Diğer Faktörler

2.6.4.1. Zaman ve Deneyim

HKHN faaliyetlerinin sürdürüldüğü merkezin deneyimi, fiziksel koşulları, yardımcı sağlık personelinin sayısı ve deneyimi gibi faktörlerde HKHN başarısın etkileyen faktörlerdendir.

Mortaliteyi etkileyen faktörler geleneksel olarak hasta, hastalık veya tedaviler ile ilgili klinik parametreler kullanılarak değerlendirilirken, mortalite ile biyolojik paradigmalar ve tedavi merkezleri arasındaki ilişki tam olarak açıklanmamaktadır (77). Her bir ülkenin ekonomisi ile tıbbi faaliyetlerinin kapsamı arasındaki yakın ilişki uzun süredir kabul edilmiş, ancak sadece son on yılda bir araştırma konusu haline gelmiştir (78). White ve arkadaşlarının 2014 yılında, Gratwohl ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptıkları çalışmaya göre ekonomik gücü daha yüksek ülkelerde, daha fazla organ ve hematopoetik kök hücre nakli yapıldığı kanıtlanmıştır (1, 79). Allojenik HKHN

uygulamalarının, ülkeye özgü ekonomik faktörlerin kullanımı ile güçlü bir ilişkisi vardır (78). Çocuk ve erişkin hasta grubunun alındığı, HKHN başarısının, merkez akreditasyonu, HKHN uygulanan hasta sayısı ve deneyim süresine göre değerlendirildiği bir çalışmada, allojenik HKHN grubunda, deneyim, hasta sayısı ve merkez akreditasyonu sağlanarak şartların iyileştirilmesiyle, sağ kalım oranlarında anlamlı bir yükselme, relaps ve TBM'de anlamlı bir azalma olduğu saptanmıştır (78). Mateos ve arkadaşlarının Pediatrik ALL endikasyonuyla yapılan HKHN'leri inceledikleri bir çalışmada, 1984-2009 yıllarını 3 periyoda ayırdıklarında, TBM'nin ilk periyodda %31,7 iken, son periyodda %4,3 olduğu saptanmış (80).

2.6.4.2. Altta Yatan Hastalık (Benign / Malign)

HKHN uygulamalarında altta yatan hastalık transplanta bağlı mortaliteyi etkileyen faktörlerden biridir. Örneğin, etkili şelasyon tedavisi uygulanmış, demir yükü fazla olmayan bir Thalasemi Major hastası ile, yoğun kemoterapiler, sitotoksik tedaviler altında HKHN uygulanmış bir lösemi hastasında TBM'yi benzer beklemek çok doğru olmaz. İsveç'te erişkin ve çocuk yaş grubunu içeren, malign ve benign endikasonlarla yapılmış HKHN'lerin incelendiği çalışmada, TBM malign hastalığı olan grupta daha yüksek bulunmuştur (81). Ancak bu konuda hastaların izlemi, HKHN uygulamasında verici tipi, kullanılan kök hücre kaynağı gibi etkenler de TBM'de kümülatif olarak sonucu etkilediği unutulmamalıdır.

Kowalczyk ve arkadaşlarının pediatrik yaş grubunda, benign endikasyonlar ile uygulanan toplam 183 allojenik HKHN'ni incelediği bir çalışmasında, verici tipi %28,4 tam uygun kardeş, %68,3 tam uygun akraba dışı verici ve %6,5 doku tipi uyumsuz verici iken, TBM %14,8 bulunmuştur (62). Aynı merkezin malign endikasyonlar ile uygulanan 299 pediatrik HKHN' yi incelediği çalışmada, %34,4 tam uygun kardeş verici ve %59,9 tam uygun akraba dışı verici TBM %13,4 olarak benzer saptanmıştır (63).

2.6.4.3. Yaş

HKHN uygulamalarında transplanta bağlı mortaliteyi etkileyen önemli faktörlerden biri yaştır. Erişkin hastalar ile yapılan bazı çalışmalarda transplanta bağlı mortalitenin her dekatta (her 10 yılda) anlamlı olarak arttığı düşünülürken, pediatrik TBM skorunda ise 10 yaş ve üzeri yüksek risk ile ilişkilendirilmiştir (63).

2.6.4.4. Lansky/ Karnofsky Performans Ölçeği

Bir hastanın fonksiyonel aktivitesini doğru bir şekilde rapor etmek, bozuklukları tanımlamak ve uygun müdahale sağlamak için çok önemlidir. Bir HKHN hastasının işlev düzeyini, yaşa göre olarak değerlendirmek için belirlenmiş standart, Karnofsky Performans Durumu Ölçeği ve Lansky Oyun Performans Ölçeğidir. Her ikisi de günlük yaşam aktivitelerinin işlevsel kapasitesini ve performansını rapor eden bu ölçekler (82), çocuğun etkili izlenmesi ve yönetimi için gerekli olan ölçülebilir, tekrarlanabilir ve anlamlı veriler sağlar (83).

Tablo 2.9. Karnofsky/ Lansky Performans ölçeği (84)

Karnofsky ölçeği (≥ 16 yaş)	Lansky Ölçeği (<16 yaş)
Normal aktivitelere devam edebilir; özel bakım gerekmez	**Normal aktivitelere devam edebilir; özel bakım gerekmez**
100 Normal, şikayet yok, hastalık belirtisi yok	**100** Tamamen aktif
90 Normal aktivitelere devam edebilir	**90** Fiziksel olarak yorucu oyunlarda minimal kısıtlama
80 Efor ile normal aktivite	**80** Zorlu oyunda kısıtlı, kolay yorulur, ancak aktif
Çalışamıyor, evde yaşayabilir, çoğu kişisel ihtiyacını karşılayabilir, değişen miktarda yardıma ihtiyaç var	**Hafif ila orta derecede kısıtlama**
70 Kendine bakabilir, normal aktiviteyi sürdüremez veya aktif iş yapamaz	**70** Aktif oyunda hem daha büyük kısıtlamalar var hem de daha az zaman geçirir
60 Ara sıra yardım gerektirir, ancak çoğu ihtiyacını karşılayabilir	**60** Zamanın % 50'sine kadarını ayaktan tedavi, yardım / gözetim ile geçirir, sınırlı aktif oyun
50 Önemli yardım ve sık tıbbi bakım gerektirir	**50** Pasif oyuna tamamen katılabilir, herhangi bir aktif oyun için önemli yardım gereklidir
Kendine bakamıyor, hastane bakımı gerekiyor, hastalık hızla ilerliyor olabilir	**Orta ila şiddetli kısıtlama**
40 Engelli, özel bakım ve yardım gerektirir	**40** Bir çok aktiviteyi başlatabilir
30 Ağır engelli, hastaneye yatış endikasyonu var, ancak mortalite erken değil	**30** Pasif faaliyetler için hatırı sayılır yardıma ihtiyaç var
20 Çok hasta, hastaneye yatış gerekli	**20** Başkaları tarafından başlatılan çok pasif etkinlikle sınırlıdır (ör. TV)
10 Ölümcül, fatal süreç hızla ilerliyor	**10** Tamamen işlevsiz, pasif oyun bile yapamıyor

10. Pediatrik TBM Skorlaması

HKHN uygulanacak bir hastanın, nakil öncesinde risklerinin ve komorbiditelerinin bilinmesi önemlidir. Bunun için erişkin hastalar için çeşitli komorbidite ölçekleri kullanılırken, pediatrik yaş grubundaki hastalar için yukarıda bahsettiğimiz Lansky/Karnofsky performans ölçeğinin yanında Pediatrik Transplanta Bağlı Mortalite Skorlaması da geliştirilmiştir. Bu skorlamaya göre, hastanın yaşı 10 yaş altındaysa, verici tipi tam uygun kardeş verici ise ve tanısı benign veya malign tanı tipinde akut lösemiler için TR1,TR2 ve kronik lösemiler için CP1 ise '0' puan alırken, bu üç parametreden herhangi

biri farklıysa ‘1’ puan almaktadır ve yapılan çalışmalarda puan arttıkça mortalitenin arttığı saptanmıştır (85).

3. MATERYAL ve METOT

Çalışma Grubunun Seçimi: Çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk sağlığı ve hastalıkları ana bilim dalı, Çocuk Hematoloji bilim dalı tarafından Pediatrik HKHN Ünitesi'nde ilk kez Aralık 1997 tarihinde yapılan HKHN uygulamasını itibaren, HKHN sonrası izlem süresi en az 1 yıl olacak şekilde Eylül 2020 tarihine kadar allojenik HKHN uygulanan hastalar alınmıştır.

Çalışmaya dahil olmama kriterileri:

1. Çocuk Hematoloji Bilim Dalı haricindeki bilim dalları tarafından yapılan HKHN uygulamaları
2. İbni Sina Hastanesi'nde yapılan HKHN uygulamaları
3. Otolog HKHN uygulamaları
4. İzlem süresi 1 yıldan kısa olan HKHN uygulamaları

Yöntemler: Retrospektif tanımlayıcı araştırma niteliğinde olan çalışmanın vaka serisindeki hastaların belirlenmiş bilgileri geriye dönük olarak toplandı. Hasta kayıtlarına Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik HKHN Ünitesi arşivinde bulunan nakil dönemine ait dosyalarından, hastaların nakil sonrası poliklinik izlem dosyalarından ve bilgisayar bilgi işlem sistemi kayıtlarından ulaşıldı. Çalışmaya dahil edilen hastaların verileri her bir HKHN için hasta bilgileri, HKHN özellikleri ve HKHN sonrası verileri değerlendirildi.

Yapilan dosya incelemesinden çalışmanın amacını gerçekleştirmek için değerlendirilen HKHN bilgileri şunlardır:

Genel bilgiler

- HKHN anındaki yaş
- Cinsiyet
- Altta yatan hastalık
- Tanı tipi ve evre
- Performans skoru
- Verici ve alıcı arasında cinsiyet uyum durumu, CMV uyum durumu ve ABO uyum durumu

HKHN özellikleri

- HKHN tarihi
- Verici tip6i ve uyumu
- Hazırlama rejimi (MAC,RIC,TBI)
- GVHH profilaksisi
- Kaçıncı HKHN olduğu
- Kök hücre kaynağı
- Kök hücre miktarı
- Miyeloid ve trombosit engrafman zamanları

HKHN sonrası dönem

- Mortalite durumu,
- Mortalite zamanı,
- Mortalite nedeni (primer hastalık, transplanta bağlı mortalite),
- Transplanta bağlı mortalite nedeni (GVHH, enfeksiyon, karaciğerin venooklüzif hastalığı vb..)

Tanımlar:

- **Tanı tipi:** Altta yatan hastalığın benign veya malign olması
- **Evre:** Akut lösemi nedeniyle HKHN uygulanan hastaların tam remisyon 1 (TR1) veya daha ileri düzeyde (TR2, TR3, Remisyonda değil/Refrakter) hastalık durumu
- **Performans Skoru:** 16 yasından küçük hastalarda Lansky, 16 yaşından büyük hastalarda kullanılan Karnofsky performans ölçeği
- **Verici-Alıcı CMV uyum durumu:** HKHN öncesi verici ve alıcının Anti CMV DNA pozitif/negatif olma durumu
- **Verici-Alıcı ABO kan grubu uyum durumu**

Tablo 3.1. Alıcı ve verici ABO uyum şeması

	Alıcı	Verici
Major uyumsuzluk	0	A
	0	B
	0	AB
	A	AB
	B	AB
Minör uyumsuzluk	A	0
	B	0
	AB	0
	AB	A
	AB	B
Çift yönlü uyumsuzluk	A	B
	B	A

Verici tipi ve uyumu:

- Tam uyumlu kardeş verici: 6/6 (HLA-A, -B, -DRB1) uyumlu
- Tam uyumlu kardeş dışı aile içi verici: 10/10 (HLA-A, -B, -C,-DRB1, -DQB1) uyumlu
- Tam uyumlu aile dışı verici: 10/10 (HLA-A, -B, -C,-DRB1, - DQB1) uyumlu
- Kismi uyumlu aile içi veya aile dışı verici: Bir antijen/allel (HLA-A,-B, -C, -DRB1, -DQB1) uyumsuz (9/10 uyumlu)
- Haplo uyumlu aile içi verici: 5-8/10 (HLA-A, -B, -C,-DRB1, - DQB1) uyumlu

Miyeloid ve trombosit engrafman zamanı

- Engrafman: Verici hematopoetik kök hücrelerinin alıcı tarafından kabul edildiğini ve vericiye ait kan hücrelerinin yapımının sağlandığını gösterir.
- **Miyeloid engrafmanı**: HKHN sonrası nötrofil sayısının ardışık 3 gün 500/mm^2 değerinden fazla olmasının ilk günü

- **Trombosit engrafmanı**: HKHN sonrası trombosit sayısının ardışık 3 gün 20.000/mm^2 değerinden fazla olmasının ilk günü

Pediatrik TBM skoru: Hastanın yaşı 10 yaş altındaysa, verici tipi tam uygun kardeş verici ise ve tanısı benign veya malign tanı tipinde akut lösemiler için TR1,TR2 ve kronik lösemiler için CP1 ise '0' puan alırken, bu üç parametreden herhangi biri farklıysa '1' puan almaktadır

İstatistiksel Analiz

Sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde Ortalama Standart Sapma, Ortanca, Minimum, Maksimum değerleri, kesikli verilerde ise yüzde değerleri verildi.

Sürekli verilerin gruplar arasındaki farklılığının incelenmesinde Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Nominal değişkenlerin grup karşılaştırmalarında (çapraz tablolarda) Ki-Kare ve Fisher's Exact test kullanıldı.

Transa bağlı mortaliteye etki etki eden risk faktörleri incelenmesinde Multivariate Lojistik Regresyon analizi kullanıldı.

Değerlendirmelerde IBM SPSS Statistics 20 programı kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p<0,05$ kabul edildi.

Eğitim Planlama Ve Koordinasyon Kurul Onayı

Çalışmamız Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'nun 03.03.2020 tarihli i2-120-20 sayılı kararı ile etik açıdan uygun bulunmuştur.

4. BULGULAR

4.1. Hastalar

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik HKHN uygulamaları 1996 yılında başlamıştır. İlk nakil uygulaması Mayıs 1996 tarihinde, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı tarafından Fankoni Aplastik Anemisi tanılı bir hastaya yapılmış ve sonraki iki HKHN uygulaması Thalasemi Major tanılı bir hastaya uygulanmıştır. Bu üç HKHN uygulaması AÜTF Erişkin Hastanesinde yapılmış olup, merkezin ve şartların farklı olmasından dolayı çalışmaya alınmamıştır.

AÜTF Pediatrik HKHN Ünitesinde ise ilk uygulama Kasım 1997 yılında SCID tanılı bir hastaya Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı tarafından uygulanmış ve bu tarihten günümüze kadar Anabilim Dalımızda HKHN faaliyetleri gerçekleştiren Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Çocuk İmmünoloji ve Çocuk Onkoloji Bilim Dalı tarafından toplam 550 HKHN yapılmıştır. Yapılan 550 HKHN'nin bölümlere göre dağılımına bakıldığında,

- Çocuk Hematoloji B.D: 289 (%52,7),
- Çocuk İmmünoloji B.D: 188 (%34,1),
- Çocuk Onkoloji B.D: 73 (%13,2) HKHN uygulaması gerçekleştirmiştir.

Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı tarafından uygulanan HKHN'ler primer immün yetmezliği olan hastalara uygulandığı ve primer immün yetmezlik tanılı hastaların nakil öncesinden başlayan artmış enfeksiyon riski olması olması ve bunun HKHN sonrası mortaliteye farklı bir etkisinin olacak olması nedeniyle daha sağlıklı bir değerlendirme yapabilmek adına bu hastalık grubu çalışmaya alınmamıştır. Çocuk Onkoloji Bilim Dalı tarafından yapılan nakillerin %97'si Otolog HKHN olması nedeniyle de bu grup nakil hastaları da daha homojen bir hasta grubu oluşturmak amacıyla çalışmamıza dahil edilmemiştir. Aynı şekilde Çocuk Hematoloji Bilim Dalı tarafından yapılan 3 Otolog HKHN de

çalışmanın dışında bırakılmıştır. Çocuk Hematoloji Bilim Dalı tarafından Pediatrik HKHN Ünitesinde günümüze kadar toplam 286 allojenik HKHN uygulaması yapılmıştır. Tez çalışmamızın esas konusu olan transplanta bağlı mortalitenin daha sağlıklı değerlendirilebilmesi adına izlem süresi bir yıldan kısa olan 10 allojenik HKHN de çalışma dışı bırakılmıştır.

Özetle; bu tez çalışmasına AÜTF Çocuk Hematoloji Bilim Dalı tarafından Pediatrik HKHN Ünitesinde yapılan toplam 286 allojenik HKHN uygulamasının izlem süresi bir yıldan uzun olan 276'sı dahil edildi. 276 HKHN'ye ait bütün hasta dosyalarına ulaşılırken, 3 HKHN için eksik veri mevcuttu.

4.2. Hasta Özellikleri

4.2.1. Demografik Özellikler

Çalışmaya dahil edilen 276 HKHN'nin % 44,6'sı (n:123) kız, % 55,4'ü (n:153) erkekti. Yaşları 0.4 ile 21,0 yaş arasında olup ortanca yaş 10,3 yıldı (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Demografik özellikler

Demografik özellikler	**n= 276 (%)**	
Cinsiyet	Kız	123 (% 44.6)
	Erkek	153 (% 55.4)
Yaş (yıl)	Ortalama ± SS	9.87±4.97
	Ortanca (Min - Maks)	10,3 (0.4-21,0)

4.2.2. Endikasyonlar

276 HKHN'de tanı tipine göre dağılıma bakıldığında benign tanılar %58,5 ve malign tanılar %41,5 idi. Allojenik HKHN uygulanan hastalardaki en sık görülen tanıları sırasıyla Thalasemi Major (n:109, %39.5), akut lösemiler (n:79, % 26,5) ve kemik iliği yetmezlikleri (n:38, % 13,7) oluşturuyordu. HKHN uygulanan hastaların tüm tanıları ve sayıları Tablo 4.2'de belirtilmiştir.

Akut lösemi nedeni ile HKHN uygulanan hastalar, birinci tam remisyon (TR1) ve daha ileri evre olarak sınıflandırıldı. Akut lösemi hastalarının % 48,1'ini TR1 olan hastalar oluştururken, TR2, TR3 ve refrakter/remisyonda olmayan hastaların sıklığı % 51,9 olarak bulundu (Tablo 4.3).

Tablo 4.2. HKHN Endikasyonları ve tanı tipi

HKHN Endikasyonları ve Tanı Tipi (n=276)		
	n	**(%)**
Tanı tipi		
Benign	161	58.5
Malign	115	41.5
Tanı		
ALL	28	10.1
AML	51	18.5
KML	10	3.6
MDS	10	3.6
JMML	9	3.3
HLH	7	2.5
Thalasemi Major	109	39.5
Fankoni Aplastik Anemisi	22	8.0
Orak Hücreli Anemi	9	3.3
Akkiz Aplastik Anemi	12	4.3
Metabolik hastalık	5	1.8
Kronik nötropeni	1	0.4
Diskeratozis konjenita	3	1.1

Tablo 4.3. Akut lösemilerde evre dağılımı

	n	(%)
Akut lösemilerde evre (n=79)		
TR1	38	48.1
TR2	29	36.7
TR3	4	5.1
Remisyonda değil/ Refrakter	8	10.1

4.2.3. Verici Tipi

Çalışmamıza dahil edilen 276 HKHN'nin % 75,7'sini tam uyumlu (10/10) kardeş vericiden yapılan HKHN'ler oluşturuyordu. Diğer verici tipleri % 24,3 idi (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Verici tipi

Verici Tipi (n=276)		
	n	**(%)**
Tam uyumlu kardeş ve diğer verici tipleri		
Tam uyumlu kardeş	209	75.7
Diğer	67	24.3
Verici tipi		
Tam uyumlu (10/10) kardeş verici	209	75,7
Tam uyumlu (10/10) kardeş dışı aile içi verici	29	10,5
Tam uyumlu (10/10) aile dışı verici	16	5.8
Kısmi uyumlu (9/10) aile içi/aile dışı verici	13	4,7
Haplo uyumlu (5-8/10) aile içi verici	9	3,3

4.2.4. Kök Hücre Kaynakları

Uygulanan HKHN'lerde kök hücre kaynaklarına bakıldığında kemik iliği %67,8 ile en sık kullanılan kök hücre kaynağıyken, % 27,2 HKHN'de periferik kan kaynaklı kök hücre kullanılmıştı (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Kök hücre kaynakları

Kök hücre kaynağı (n=276)	n	%
Kİ	187	67.8
PK	75	27.2
Kİ+PK	7	2.4
KK	6	2.2
Kİ+KK	1	0.4

4.2.5 İki Defa HKHN Uygulanan Hastalar

Çalısmaya dahil edilen 10 hastaya merkezimizde iki defa HKHN uygulanmıştı; bu hastalardan ikisine ilk nakilleri dış merkezde uygulanmış olup, merkezimizde ikinci defa nakil yapılmıştı. Özetle, çalışmaya dahil edilen hastaların 12 tanesi (% 4,3) ikinci transplant ve diğerlerinin hepsi ilk HKHN uygulamasıydı.

4.2.6. İzlem Süresi

Çalışmaya dahil edilme kriteri olan izlem süresi bir yıldan fazla olan hastalar için izlem süresi hesaplanırken, sağlıklı bir veri elde etmek amacıyla yaşayan hastaların izlem süresi alındı. Tablo 4.6 da gösterildiği gibi izlem süresi ortancası 6,0 yıl ve en uzun izlem süresi 19,7 yıldı.

Tablo 4.6. İzlem süresi

	Mean ± SD	Median (Min-Maks)
İzlem süresi (n=227)	6.60 ± 4.27 yıl	6,0 yıl (1-19.70)

4.2.7. Engrafman Verileri

Çalışmaya dahil edilen 276 HKHN'de dört hastada erken ölüm nedeniyle engrafman verisi değerlendirilemezken, bir hastada arşiv bilgisi eksikti. Değerlendirmeye alınan 271 hastada engrafman gerçekleşme oranı % 98,1 idi, 5 hastada engrafman gerçekleşmedi. Bu beş hastadan iki hastaya erken dönemde, bir hastaya ileri dönemde ikinci allojenik HKHN uygulanırken, bir hastaya aplazik kalması nedeniyle otolog hücre infüzyonu verildi. Osteopetrozis tanısı nedeniyle HKHN uygulanan bir hastada egrafman gerçekleşmedi ancak izlemde hasta kaybedildi.

Engrafman verileri değerlendirilen toplam 266 HKHN'de miyelod engrafman ve trombosit engrafman süreleri Tablo 4.7'de verilmiştir.

Tablo 4.7. Miyeloid ve trombosit engrafman zamanları

	n	Mean ± SD	Median (Min-Maks)
Miyeloid engrafman zamanı	266	15.59±4.20	16 (9-34)
Trombosit engrafman zamanı	266	25.29±11.76	24 (9-93)

Kök hücre kaynaklarına göre engrafman sürelerine bakıldığında, kök hücre kaynağı kemik iliği olan hastalarla, periferik kan olan hastaların miyeloid ve trombosit engrafman süreleri arasında anlamlı fark saptandı ($p<0.001$). Kök hücre kaynağı periferik kan olan hastaların miyeloid ve trombosit engrafman süreleri, kemik iliği olanlara göre anlamlı düzeyde düşük bulundu (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Kök hücre kaynaklarına göre miyeloid ve trombosit engrafman zamanları

Miyeloid engrafman süresi				
Kök hücre kaynağı	**n**	**Mean ± SD**	**Median (Min-Maks)**	***P***
Kİ	181	17.54 ± 4.54	16 (9-34)	**<0.0001**
PK	75	14.12 ± 2.84	14 (9-22)	
Trombosit engrafman süresi				
Kök hücre kaynağı	**n**	**Mean ± SD**	**Median (Min-Maks)**	***P***
Kİ	181	27.51±11.52	26 (12-93)	**< 0.0001**
PK	75	18.88 ± 9.29	16 (9-57)	

4.3. Mortalite

4.3.1. Mortalite Sıklığı

Çalışmamızda toplam mortalite sıklığı %17,8 (n=49) olarak saptandı. Transplanta bağlı mortalite sıklığı %8,3 (n=23), primer hastalığa bağlı mortalite % 9,1 (n=25) olarak bulundu. Bir hasta ise primer hastalığa veya transplantasyona bağlı olmadan HKHN sonrası onuncu yılda elektrik çarpması nedeniyle kaybedildi (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Mortalite nedenleri ve sıklığı

	n	**(%)**
Transplanta bağlı mortalite	23	8.3
Primer hastalığa bağlı mortalite	25	9.1
Diğer nedenlere bağlı mortalite	1	0.4
Toplam Mortalite	**49**	**17.8**

4.3.2. Transplanta Bağlı Mortalite Nedenleri

Transplanta bağlı mortalitede en sık sebep GVHH (n=11, %47,9) olarak saptandı. İkinci en sık sebep enfeksiyöz komplikasyonlarken (n=7, %30,4),

karaciğerin venookluziv hastalığı (VOD) nedeniyle 3 hasta (13,0) kaybedildi. Bu sebeplerin haricinde Osteopetrozis nedeniyle HKHN yapılan bir hasta nakil sonrası pulmoner komplikasyondan ve ALL nedeniyle HKHN uygulanan bir hasta nakil sonrası otoimmün vaskülit ve ensefalit nedeniyle kaybedildi (n=2, %8,7) (Tablo 4.10)

Tablo 4.10. Transplanta bağlı mortalite nedenleri

	n	(%)
Transplanta Bağlı Mortalite (n=23) nedenleri		
GVHH	11	47.8
Enfeksiyon	7	30.4
VOD	3	13,0
Diğer	2	8.7

4.3.3. Transplanta Bağlı Mortalite Zamanı

Hastaların yaklaşık % 60'ı ilk bir yıl içinde kaybedilirken bunların % 47,9'u ilk 100 gün içinde kaybedildi. Ortanca TBM zamanı ise 5,0 ay olarak saptandı (Tablo 4.11 ve Tablo 4.12). KML nedeniyle HKHN uygulanan iki hasta, GVHH nedeniyle geç dönemde kaybedildi.

Tablo 4.11. Transplanta bağlı mortalite zamanı

	Mean ± SD	Median (Min-Maks)
Mortalite zamanı (n=23)	13.79±16.24 ay	5 ay (0.63-52)

Tablo 4.12. Transplanta bağlı mortalitenin, belirli mortalite zamanlarına göre değerlendirilmesi

Transplanta bağlı mortalite (n=23)	n	%
İlk 100 gün	11	47,9
100 gün- 1 yıl	3	13,0
1 yıldan sonra	9	39,1

4.3.4. Transplanta Bağlı Mortaliteyi Etkileyen Faktörler

4.3.4.1. Tanı Tipi

Hastaların tanılarının benign veya malign olmalarına göre trasnplanta bağlı mortaliteye bakıldığında bir fark saptanmadı. Tanı tipi benign olan 151 hastada TBM % 7,5 iken, malign olan hastalarda TBM sıklığı % 9,6 idi. (p=0,531) (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Tanı tipine göre transplanta bağlı mortalite

	TBM		Test İstatistiği	*P*
	n	%		
Tanı tipi				
Benign (n=161)	12	7,5	χ^2 =3.012	0.531
Malign (n=115)	11	9,6		

Malign tanı tipinde akut lösemi olan hastalarla diğer malign endikasyon ile HKHN uygulanan hastaların transplanta bağlı mortalite oranları arasında fark saptandı. Akut lösemi tanısı ile HKHN uygulanan hastalarda (n=79) TBM % 3,8 iken, diğer malign tanılar ile nakil yapılan hastalarda (n=36) TBM % 22,2 sıklığındaydı ve anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0,004).

Malign tanı tipinde olan HKHN'lerde Akut lösemi hastalarında da evreye göre TBM'ye bakıldığında TR1'deki hastalarda transplanta bağlı mortalite görülmezken, daha ileri evredeki 3 hasta transplanta bağlı nedenlerle kaybedildi.

4.3.4.2. Yaş

Çalışmaya alınan hastalarda, ortanca yaş 10,3 yıl olması ve genel bilgilerde bahsettiğimiz gibi literatürde on yaş üzerinde TBM'nin arttığı

çalışmalar ile ortaya koyulduğu için hastalarda yaşa göre TBM on yaş altı ve on yaş ve üzeri olarak bakıldı. On yaş altında 131 hastadan 7 hasta (% 5,3) kaybedilirken, on yaş ve üzeri 145 hastanın 16'sında (% 11,0) TBM görüldü (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Yaşa göre transplanta bağlı mortalite

	TBM		Test İstatistiği	*P*
	n	%		
Yaş (n=276)				
< 10 yaş (n=131)	7	5,3	χ^2 =2.918	0.088
≥ 10 yaş 145	16	11		

4.3.4.3. Verici Tipi

Çalışmaya dahil edilen 276 HKHN'de verici tipi tam uyumlu kardeş ve diğer verici tipleri arasında TBM değerlendirildi. Tam uyumlu kardeş vericisi olan HKHN'lerde TBM % 6,7 iken, diğer verici tiplerinde TBM % 13,4 olarak saptandı. Tam uyumlu kardeş dışı diğer verici tiplerinden yapılan HKHN'lerin sayıları az olduğu için bu grup verici alt tiplerine göre değerlendirilmedi.

Tablo 4.15. Verici tipine göre TBM

	TBM		Test İstatistiği	*P*
	n	%		
Verici tipi				
Tam uyumlu kardeş (n=209)	14	6,7	χ^2 =3.012	0.083
Diğer (n=67)	9	13,4		

4.3.4.4. Kök Hücre Kaynağı

Transplanta bağlı mortalitesi olan hastalarda kök hücre kaynağının etkisine bakılırken en sık kök hücre kaynakları olan kemik iliği ve periferik kan

değerlendirildi. Kök hücre kaynağı kemik iliği olan hastaların % 6,4'ü kaybedilirken periferik kök hücre kullanılarak yapılan nakillerde TBM %12,0 olarak daha yüksek bulunmakla birlikte 2 kök hücre kaynağı arasında TBM açısından istatistiksel bir fark bulunmadı (p>0.05).

Kök hücre kaynaklarına göre TBM nedenlerine bakıldığında ise hastaların GVHH nedeniyle TBM oranları arasında fark saptandı. Kök hücre kaynağı periferik kan olan hastalarda GVHH nedeniyle transplanta bağlı mortalite oranı anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p<0.01). Kök hücre kaynağı Kİ ve PK olan hastaların enfeksiyon nedeniyle TBM oranları arasında fark bulunmadı (p>0.05) (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Kök hücre kaynağına göre TBM nedenleri

Kök hücre kaynağı	**GVHH'ye bağlı TBM**		***P***	**Enfeksiyona bağlı TBM**		***P***
	n	**%**		**n**	**%**	
Kemik iliği (n=187)	3	1,6	**0,003**	5	2,7	0,677
Periferik kan (n=75)	8	10,7		1	1,3	

4.3.4.5. Transplanta Bağlı Mortalitenin Zaman ile İlişkisi

Transplanta bağlı mortalitenin zaman ile ilişkisi değerlendirilirken, çalışmaya alınan, Aralık 1997 yılında yapılan ilk HKHN ile Eylül 2019 tarihinde yapılan son HKHN arasındaki 22 yıllık süreç ilk 11 yıl ve ikinci 11 yıl olarak iki grupta incelendi. Aralık 1997-Aralık 2008 tarihleri arasında 89 HKHN uygulandı ve bu yıllarda ortalama HKHN sayısı 7,41'di ve bütün HKHN'lerin %32,4'ünü oluşturuyordu. Ocak 2009 - Eylül 2019 tarihleri arasında ise 187 HKHN uygulandı, yıllık ortalama HKHN sayısı 16,9 idi ve bütün HKHN'lerin %67,6'sını oluşturuyordu.

1997-2008 yılları arasında nakil olan hastaların %14.6' sı ve 2009-2019 yılları arasında HKHN olan hastaların hastaları %5.4'ünde transplanta bağlı

mortalite görüldü. İki grup arasında transplanta bağlı mortalite arasında anlamlı bir fark saptandı (p<0.01). 1997-2008 yılları arasında HKHN olan hastalarda transplanta bağlı mortalite oranı anlamlı düzeyde yüksek bulundu (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. Transplanta bağlı mortalitenin zaman ile ilişkisi

	TBM		Test İstatistiği	*P*
HKHN Tarih	**n**	**%**		
1997-2008 (n=89)	13	14,6	χ^2 =6.768	**0.009**
2009-2019 (n=187)	10	5,4		

Bu zaman aralıklarındaki izlem sürelerine bakıldığında 1997-2008 yıllarında ortanca izlem süresi 11,2 yıl iken, 2009-2019 yılları arasında ortanca izlem süresi 4,9 yıldı. 2009-2019 yıllar arasındaki izlem süresi, TBM değerlendirmek için yeterli olmasına rağmen, aradaki fark göz önünde bulundurulduğunda daha sağlıklı değerlendirebilmek için, bu zaman aralıklarında ilk 100 gün ve ilk bir yıldaki TBM'ye ayrı olarak bakıldı.

1997-2008 yılları arasında ilk 100 günde transplanta bağlı mortalite oranı 2009-2019 yılları arasına göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Benzer şekilde 1997-2008 yılları arasındaki HKHN uygulamaları ile, 2009-2019 yılları arasındaki HKHN'lerin ilk bir yılda transplanta bağlı mortalite oranları arasında fark saptandı (p<0.05). 1997-2008 yılları arasında ilk 12 aydaki transplanta bağlı mortalite oranı 2009-2019 yılları arasına göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu (Tablo 4.18).

Tablo 4.18. Yıllara göre ilk 100 günde ve ilk 12 ayda transplanta bağlı mortalite oranları

TBM	**1997-2008 (n=89)**		**2009-2019 (n=187)**		***P***
	n	**%**	**n**	**%**	
İlk 100 günde	8	9,0	3	1,6	**0.003**
İlk 12 ayda	8	9,0	6	3,2	**0.041**

4.3.4.6. Verici Tipinin Zamana Göre Değişimi

Transplanta bağlı mortalitenin zamana göre değişimini incelerken, bu zaman aralıklarındaki verici tipinin değişimine bakıldığında 1997-2008 yılları arası ile 2009-2019 yılları arasındaki nakillerde verici tipinde, tam uyumlu kardeş ve diğer verici tipleri arasında fark saptandı (p<0.001). 1997-2008 yılları arasındaki HKHN'lerde verici tipinin tam uyumlu kardeş verici sıklığı, 2009-2019 yılları arasına göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Verici tiplerinin zamana göre değişimleri Tablo 4.19 de verilmiştir.

Tablo 4.19. Verici Tipinin zamana göre değişimi

Verici Tipi	**1997-2008 (n=89)**		**2009-2019 (n=187)**		***P***
	n	**%**	**n**	**%**	
Tam uyumlu kardeş verici	79	88	130	69,5	**< 0,001**
Diğer vericiler	10	11,2	57	30,5	

4.3.4.7. Pediatrik TRM Skoru

Bütün HKHN'ler için hesaplanan TRM skorlarının dağılımına bakıldığında hastaların % 99'u sıfır puan, % 49,6'sı bir puan ve % 13,7 si iki puan alırken iki hasta üç puan aldı. Pediatrik TRM skoruna göre mortaliteye bakıldığında sıfır puan alan hastaların % 3'ünde, 1 puan alan hastaların %10,2'sinde ve 2 puan alan hastaların %15,8'inde TBM görüldü. Transplanta bağlı mortalite, TRM skoru sıfır olan hastalarda, TRM skoru hem 1 hem de 2+3 olanlara göre anlamlı düzeyde düşük bulundu (sırasıyla p<0.05, p<0.05).

4.3.4.8. Multivariate Lojistik Regresyon Analizleri

Transplanta bağlı mortaliteyi etkileyen faktörler bağımsız analizler ile incelendi. Multivariate Lojistik regresyon analizi sonucunda, on yaş ve üzerinde HKHN uygulamalarında, HKHN yılının 1997-2008 arasında olması

ve verici tipi tam uyumlu kardeş olmaması transplanta bağlı mortaliteye etki eden risk faktörleri olarak bulundu.

On yaş ve üzeri hastalar, on yaş altına göre transplanta bağlı mortalite 2.856 kat riskli bulundu (p=0,055)

HKHN yılı 1997-2008 olan hastalar transplanta bağlı mortalite açısından; 2009-2019 yıllarında HKHN olan hastalara göre 4.574 kat riskli bulundu (p<0.001)

Verici tipi tam uyumlu kardeş haricinde olan HKHN'lerde transplanta bağlı mortalite, vericisi tam uyumlu kardeş olanlara göre 1.342 kat riskli bulundu (p<0.05).

Tanı tipi ve kök hücre kaynağı değişkenleri Multivariate Lojistik regresyon analizi sonucunda anlamlı bulunmadı (Tablo 4.20).

Tablo 4.20. Transplanta bağlı mortaliteye etki eden bağımsız risk faktörlerinin Multivariate Lojistik Regresyon analizi sonuçları

Değişken	Regression Coefficient (SE)	OR	95 % CI		*P* value
Tanı tipi (B vs M)	0.021 (0.486)	1.021	0.394	2.648	0.966
Yaş (<10 vs ≥ 10)	1.049 (0.547)	2.856	0.977	8.343	**0.055**
Verici tipi (MSD vs diğer)	1.374 (0.551)	6.220	1.342	11.632	**0.013**
Kök hücre kaynağı (PK vs Kİ)	0.429 (0.488)	1.536	0.590	3.998	0.379
Zaman (1997-2008 vs 2009-2019)	1.520 (0.526)	4.574	1.630	12.835	**< 0.001**

SE: Standart Error
OR: Odds Ratio
CI: Confidence Interval

5. TARTIŞMA

Transplanta bağlı mortalite, HKHN uygulayan bir merkezin nakil başarısını değerlendirmede en önemli faktörlerden biridir ve merkezlerin kendilerine ait özellik ve deneyimlerine göre değişkenlik göstermektedir.

HKHN, en çok nakili uygulayan hekimin deneyimi ile ilişkili olmakla beraber önemli ölçüde de multidisipliner bir işlemdir. Sadece HKHN uygulayan hekimlerin değil, hemşire, yardımcı sağlık personeli, HKHN uygulanan hasta ile ilgilenen enfeksiyon hastalıkları, nefroloji, nöroloji, endokrinoloji, yoğun bakım, patoloji ve radyoloji gibi birçok bilim dalının bu konudaki bilgi ve deneyimleri de önemlidir. Bunun yanında fiziksel koşullar özellikle enfeksiyöz komplikasyonları önleme ve mücadelede çok önemlidir.

Merkezimiz gelişmekte olan bir ülkede yeni kurulmuş bir merkez olma özelliğiyle gelişmiş ülkelerden bazı özellikleri ile farklılıklar göstermektedir. HKHN uygulamalarının ilk başladığı yıllardaki deneyim azlığı transplanta bağlı mortalitede önemli bir faktördür. Merkezimizin ilk kurulduğu yıllarda, inşaatın devam etmesi, odaların tamamında hepa filtre olmaması hastaları HKHN sonrası enfeksiyon riskini arttırmış olabilir. Ayrıca yine ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde hastaların sosyoekonomik düzeyi, taburculuk sonrasında yaşadıkları ev ortamı, beslenme özellikleri de transplanta bağlı mortalite açısından önemli bir etkendir.

Bizim çalışmamızda Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı tarafından Pediatrik HKHN ünitesinde uygulanan ve izlem süresi bir yıldan uzun olan allojenik 276 HKHN verilerinin retrospektif incelenmesinde, toplam mortalite sıklığı %17,8, transplanta bağlı mortalite % 8,3 olarak saptanmıştır. Primer hastalığa bağlı mortalite %9,1 iken, bir hasta (%0,4) ikinci defa HKHN uygulamasından 10 sene sonra elektrik çarpması nedeniyle kaybedildi. Literatürde gelişmiş ülkelerin verilerine bakıldığında, EMBT pediatrik çalışma grubunun 18.803 allojenik HKHN verilerini inceledikleri çok

merkezli bir Avrupa çalışmasında, transplanta bağlı mortalite % 21, Wachoviak ve ark., Doğu Avrupa ülkelerinden yaptıkları çok merkezli ve 1995-2004 yılları arasındaki 1289 allojenik HKHN'yi inceledikleri, bir çalışmada ise transplanta bağlı mortalite %15,9 bulunmuştur (4, 86). Literatürdeki bu verilere bakıldığında merkezimizde transplanta bağlı mortalite sonuçları gelişmiş ülkelere kıyasla yüksek değil, aksine düşük saptanmıştır. Bunun nedeninin, bu merkezlerde yapılan HKHN'lerde tam uyumlu kardeş verici sayılarına (%39, %40) kıyasla merkezimizde uygulanan HKHN'lerdeki tam uyumlu kardeş verici sayısının (%75,7) daha yüksek olmasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Bu yönüyle diğer çalışmalara baktığımızda ülkemizde Hazar ve ark., 1988-2008 tarihleri arasında, benign ve malign endikasyonlarla, benzer hasta popülasyonuyla 222 allojenik HKHN uygulamalarını incelediği bir tek merkez çalışmasında ise verici tipi merkezimize benzer şekilde % 67 tam uyumlu kardeşken transplanta bağlı mortalite sıklığı %24,1 saptanırken (87), ülkemiz gibi gelişmekte olan bir ülke olan İran'da pediatrik yaş grubunda, toplam 975 HKHN'nin incelendiği ve tek merkez verilerinin sunulduğu bir çalışmada da, hastalara benign ve malign endikasyonlarla nakil yapılmış ve verici tipi % 82 tam uygun kardeş olan bu HKHN'lerde transplanta bağlı mortalite %16,1 saptanmış olup (88) merkezimizdeki TBM sıklığının bu merkezlerden de daha düşük olduğu görülmüştür. Bu açıdan bakıldığında merkezimizdeki, fiziksel koşullar, laboratuar imkanları gibi faktörlerin TBM'yi etkilemediği görülmüştür.

Transplanta bağlı mortalitenin nedenlerinde en sık sebep GVHH ve enfeksiyondur. Bizim çalışmamızda da transplanta bağlı mortalitenin en sık sebepleri GVHH ve enfeksiyondu (%47,9, %30,4). Yukarıda bahsettiğimiz Türkiye çalışmasında TBM nedenlerinden en sık sebep enfeksiyon, CIBMTR'ın pediatrik ve erişkin, tamamı tam uyumlu kardeşten yapılan HKHN verilerinde ise en sık sebep GVHH olarak saptanmıştır. Gelişmiş ülkelerde TBM' de en sık sebep olarak GVHH ön planda görülmekte ve bizim merkezimizde de bu merkezlerle benzer görülmektedir (87, 89).

Transplanta bağlı mortaliteyi etkileyen faktörlerde ise tanı tipine göre TBM de farklılığı incelediğimizde, bizim çalışmamızda hastalığın benign veya malign olmasına göre bir farklılık saptanmamıştır. Benzer şekilde, Prazmo ve ark. sadece malign endikasyonlar ile nakil uygulanan 299 HKHN yi inceledikleri çok merkezli bir çalışmada, transplanta bağlı mortalite %13,4 saptanırken, yine Prazmo ve ark. sadece benign endikasyonlar ile HKHN uygulanmış 187 nakil verisinin incelenmesinde transplanta bağlı mortalite %14,8 olarak malign endikasyonlar ile benzer bulunmuştur (62, 63). İran' da 975 pediatrik allojenik HKHN'nin incelendiği çalışmada tanılarına göre TBM bakılmış ve benign grupta, hemoglobinopatilerde %15, kalıtsal metabolik hastalıklarda % 31, kemik iliği yetmezliklerinde % 19 saptanırken, lösemi ve lenfomalarda TBM % 11 saptanmıştır (40). Bu veriler doğrultusunda da TBM benign hastalıklarda hangi tanı ile HKHN uygulandığına (hemoglobinopatiler, kalıtsal metabolik hastalıklar vb) ve malign hastalıklarda hastalığın evresine göre değişmekle beraber çok belirgin bir farkın olmadığına inanılır.

Bizim çalışmamızı oluşturan 276 HKHN grubunda verici tipleri, tam uygun kardeş, tam uygun aile içi kardeş dışı verici, tam uygun aile dışı, kısmi uyumlu verici ve haplo uyumlu aile içi vericilerden oluşurken, multivariant analizde diğer merkez verileri ile benzer şekilde, tam uygun kardeş haricindeki bütün verici tipleri, TBM için anlamlı risk faktörü olarak bulunmuştur. Avusturalya'da yapılan çok merkezli bir çalışmada tam uygun kardeş ve tam uygun aile dışı verici ile uygulanan HKHN'lerin karşılaştırıldığı bir çalışmada tam uygun kardeş vericisi olan nakillerde TBM %7 saptanırken, diğer verici tipleri işle yapılan nakillerde TBM %22 saptanmıştır (90), benzer şekilde Miano ve ark. 18.803 allojenik HKHN'yi inceledikleri EBMT verilerine göre de tam uyumlu kardeş verici ile yapılan nakillerde TBM % 14 saptanırken, diğer vericilerde TBM sıklığı % 33 olarak daha yüksek bulunmuştur (4). Bu yönüyle de merkezimizde verici tipine göre TBM sonuçları literatür ile uyumludur.

Çalışmamızda kök hücre kaynaklarına göre TBM incelemesinde en sık kullanılanılan kök hücre kaynakları kemik iliği ve periferik kan arasında farklılık saptanmamış olup, transplanta bağlı mortalite nedenlerine bakıldığında

periferik kan kullanılan hastalarda GVHH'ye bağlı TBM, kemik iliği kaynaklı kök hücre kullanılan hastalara kıyaslı anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (%10,7, %1,6, p=0,003). Kemik iliği kaynaklı kök hücre kullanılan hastalarda ise enfeksiyona bağlı TBM den ölen hasta sayısı 5 iken, periferik kan kaynaklı kök hücre kullanılan hastalardan 1 tanesi ölmüş ancak istatistiksel olarak anlamlı sonuç saptanmamıştır. Benzer şekilde akut lösemi, kronik lösemi ve MDS tanıları ile HKHN uygulanan 334 olgunun incelendiği bir erişkin çalışmasında kemik iliği kök hücre alıcılarında, kronik GVHH % 53.7 iken, periferik kan kök hücre alıcılarında % 79.8 olarak yüksek bulunmuş, transplanta bağlı mortalitede farklılık saptanmamıştır (29). Bu konuda pediatrik yaş grubu ile yapılan bir çalışmada ise periferik kan kaynaklı kök hücre kullanılan HKHN'lerde kümülatif mortalite kemik iliğinden daha yüksek bulunmuştur (% 57,6, % 36,3) (91).

Çalışmamıza dahil edilen 276 allojenik HKHN'de median yaş 10,3 yıl (0,4-21,0) olup, 131 HKHN 10 yaş altı (%47,5), 145 HKHN ise 10 yaş ve üzeriydi (%52,5). Transplanta bağlı mortalitenin erişkin verilerinde her dekatta (10 yılda bir) anlamlı olarak arttığı bilinmekle beraber, pediatrik TBM skorunda 10 yaş üzeri HKHN' lerin TBM için bir risk faktörü olması (63) nedeniyle çalışmamızda TBM değerlendirilmesinde 10 yaş altı ve üzeri olarak bakıldı. 10 yaş altı 131 HKHN'de TBM 7 hasta (%5,3), 10 yaş ve üzeri 145 HKHN'de 16 hastada (%11,0) TBM olurken risk faktörlerinin bağımsız analizinde on yaş ve üzeri hastalarda literatür ile uyumlu olarak anlamlı yüksek saptandı.

Yukarıda da belirttiğimiz gibi zaman ile deneyimin artması, fiziksel koşulların değişmesi gibi faktörler HKHN faaliyeti sürdüren bir merkezin nakil sonuçlarını etkileyen önemli faktörlerden biridir. Çalışmamızda Ankara Üniversitesi Pediatrik HKHN ünitesinde ilk kez 1997 yılında yapılan nakil uygulamasından itibaren 22 yıllık süreç incelenmiştir. Bu zaman aralığı ilk 11 yıl (Aralık 1997-2008) ve son 11 yıl (Aralık 2009-Eylül 2019) olarak ikiye periyoda ayrılmış ve hem univariant hem de multivariant analizlerde son 11 yılda TBM, ilk 11 yıllık sürece kıyasla anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır .Ancak 1. zaman aralığında hastaların median izlem süresi 11,2 yıl iken, 2.

zaman periyodunda 4,9 yıl olması nedeniyle bu zaman dilimlerinde izlem süresini eşit tutmak ve zamana göre mortaliteyi daha sağlıklı değerlendirebilmek amacıyla ilk 100 gün ve ilk 1 yılda TBM'ye bakıldığında, yine ilk 100 günde ve ilk 1 yılda 1. zaman periyoduna kıyasla 2. zaman periyodunda anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Bu konudaki literatür incelemesindeki sonuçlar ise farklılık göstermektedir. Wachoviak ve ark. çok merkezli bir çalışmasında incelenen 1289 HKHN, TBM açıcından zamana göre değerlendirilmiş ve TBM'de zaman ile iyileşme görülürken, EBMT çalışmasında belirgin bir fark saptanmamıştır (4,88). EBMT çalışması gibi çok merkezli çalışmalara deneyimi az merkezlerin verilerinin de dahil edilmesinden dolayı, TBM'nin zamana göre değişmeyebileceği düşünülmüştür.

Zaman ile verici tipindeki değişimlere bakıldığında ise 1. zaman periyodunda tam uygun kardeş verici, 2. zaman periyodunda anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Ülkemizden bildirilen bir çalışmada HKHN faaliyetinin ilk 5 yılı ve ikinci 5 yılı karşılaştırılmış ancak TBM açısından farklılık saptanmamış, bunun en önemli sebeplerinden biri olarak son zamanlarda deneyimin artmasına karşılık alternatif vericilerden yapılan HKHN'ler gösterilirken (87), merkezimizde zamanla, kardeş dışı aile içi, aile dışı ve haploidentik nakillerin artmasına rağmen 2. zaman periyodunda transplanta bağlı mortalitenin azalması, merkezimizde nakil sonuçlarının zamanla daha başarılı olduğunun göstergesiydi. Miano ve arkadaşlarının Avrupa'da otuz yıllık HKHN aktivitesini inceledikleri çalışmada belirtildiği gibi, daha fazla sayıda allojenik HKHN uygulayan merkezlerde gözlenen TBM sıklığındaki azalma, deneyimin ve öğrenme etkisinin önemi büyüktür (4).

6. SONUÇ

Çalışmaya AÜTF Çocuk Hematoloji Bilim Dalı tarafından, Pediatrik HKHN ünitesinde yapılan ve izlem süresi 1 yıldan fazla olan allojenik 276 HKHN dahil edildi.

1. Toplam mortalite sıklığı %17,8, **transplanta bağlı mortalite % 8,3** ve primer hastalığa bağlı mortalite %9,1 saptandı. TRM sıklığı gelişmiş ülkelere kıyasla yüksek değil, düşük bulundu.

2. Transplanta bağlı mortalitenin en sık nedeni deneyimli merkezlerle benzer şekilde **GVHH (% 47,9)** saptandı.

3. Transplanta bağlı mortaliteyi etkileyen faktörlerde;

a. 10 yaş altında TBM 10 yaş ve üzeri hastalara göre anlamlı düzeyde **düşük** bulundu

b. Verici tipi tam uyumlu kardeş olan HKHN'lerde TBM, diğer verici tipleri ile yapılan HKHN'lere kıyasla anlamlı **düşük** bulundu

c. İkinci 11 yıl (son dönem) : HKHN sürecinin son 11 yılında, alternatif verici sayısı anlamlı düzeyde artmakla beraber TBM anlamlı **düşük** bulundu

Sonuç olarak; gelişmekte olan ülkemizde yeni kurulmuş bir merkez olma özelliğini taşıyan AÜTF Çocuk HKHN Ünitesinde Çocuk Hematoloji Bilim Dalı tarafından uygulanan transplantlarda, HKHN uygulayan merkezlerin en önemli başarı kriteri olan transplanta bağlı mortalite sıklığının gelişmiş ülkelerden daha fazla olmadığı, daha düşük olduğu ve transplanta bağlı mortalitenin en sık nedeninin gelişmiş ülkelerdekine benzer şekilde GVHH olduğu görüldü.

ÖZET

Çalışmamızda gelişmekte olan bir ülkede yeni kurulmuş bir merkez olan, AÜTF Pediatrik HKHN ünitesinde, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı tarafından yapılan allojeneik HKHN uygulamalarındaki transplanta bağlı mortalite sıklığını, transplanta bağlı mortalitenin en sık sebeplerini ve transplanta bağlı mortaliteye etki eden faktörleri belirlemeyi amaçladık.

Aralık 1997- Eylül 2019 tarihleri arasında Çocuk Hematoloji Bilim Dalı tarafından allojenik nakil uygulanan ve izlem süresi en az 1 yıl olan HKHN verileri geriye dönük olarak değerlendirildi. Toplam mortalite %17,8 olarak bulundu. Transplanta bağlı mortalite sıklığı %8,3, primer hastalığa bağlı mortalite %9,1 ve diğer sebepler %0,4 olarak görüldü. Transplanta bağlı mortalitede en sık sebepler sırasıyla GVHH, enfeksiyonlar ve karaciğerin veno-okluzif hastalığı olarak bulundu. Transplanta bağlı mortaliteyi etkileyen faktörlerde ise transplanta bağlı mortalite sıklığı, deneyimin arttığı ve fiziksel koşulların iyileştirildiği son dönemlerde, nakil faaliyetlerinin ilk başladığı yıllara kıyasla daha düşük bulunurken, tam uygun kardeş haricindeki vericiler mortalite açısından bir risk faktörü olarak saptandı.

Çalışmamızda gelişmekte olan ülkemizde yeni kurulmuş bir merkez olan AÜTF Çocuk HKHN Ünitesinde Çocuk Hematoloji Bilim Dalı tarafından yapılan allojenik HKHN uygulamalarında transplanta bağlı mortalitenin gelişmiş ülkelere kıyasla düşük olduğu ve en sık sebep olarak GVHH görülmesinin yine gelişmiş ülkeler ile benzer olduğu görüldü.

Anahtar Sözcükler: Pediatrik, Allojeneik, Hematopoetik köK hüCre Nakli, Mortalite, Transplanta Bağlı Mortalite

ABSTRACT

In our study, we aimed to determine the frequency of transplant-related mortality in allogeneic HSCT applications, the most common causes of transplant-related mortality, and the factors affecting transplant-related mortality, in the AÜTF Pediatric HSCT unit, a newly established center in a developing country.

The data of 276 HSCTs who underwent allogeneic transplantation by the Division of Pediatric Hematology between December 1997 and September 2019 and whose follow-up period was at least 1 year were evaluated retrospectively. Total mortality was 17.8%. The frequency of transplant related mortality was 8.3%, primary disease related mortality was 9.1%, and other causes were 0.4%. The most common causes of transplantation-related mortality were GVHD, infections and veno-occlusive disease of the liver, respectively. Among the factors affecting transplantation-related mortality, the frequency of transplantation mortality has been found to be lower in recent years when experience has increased and physical conditions have been improved, compared to the years when transplantation activities first started, while donors other than match siblings were identified as a risk factor in terms of mortality.

In our study, it was observed that mortality due to transplantation was lower in allogeneic HSCT practices performed by the Department of Pediatric Hematology at the AÜTF Pediatric HSCT Unit, which is a newly established center in our developing country, and the most common cause of GVHD was similar to developed countries.

Keywords: Pediatric, Allogeneic, Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Mortality, Transplantation-related Mortality

KAYNAKÇA

1. Gratwohl A, Pasquini MC, Aljurf M, Atsuta Y, Baldomero H, Foeken L, ve ark. One million haemopoietic stem-cell transplants: a retrospective observational study. Lancet Haematol. 2015;2(3):e91-100.
2. Wingard JR, Majhail NS, Brazauskas R, Wang Z, Sobocinski KA, Jacobsohn D, ve ark. Long-term survival and late deaths after allogeneic hematopoietic cell transplantation. J Clin Oncol. 2011;29(16):2230-9.
3. Hierlmeier S, Eyrich M, Wölfl M, Schlegel PG, Wiegering V. Early and late complications following hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients - A retrospective analysis over 11 years. PLoS One. 2018;13(10):e0204914.
4. Miano M, Labopin M, Hartmann O, Angelucci E, Cornish J, Gluckman E, ve ark. Haematopoietic stem cell transplantation trends in children over the last three decades: a survey by the paediatric diseases working party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplant. 2007;39(2):89-99.
5. Bacigalupo A, Sormani MP, Lamparelli T, Gualandi F, Occhini D, Bregante S, ve ark. Reducing transplant-related mortality after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Haematologica. 2004;89(10):1238-47.
6. Cho SY, Lee HJ, Lee DG. Infectious complications after hematopoietic stem cell transplantation: current status and future perspectives in Korea. Korean J Intern Med. 2018;33(2):256-76.
7. Thomas ED, Lochte HL, Jr., Lu WC, Ferrebee JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. N Engl J Med. 1957;257(11):491-6.
8. Yeşilipek MA. Çocuklarda hematopoetik kök hücre nakli Türk Ped Arş. 2014;49.
9. Ertem M. Pediatrik Kök Hücre Transplant Aktiviteleri. 7 Ulusal Kemik İliği Transplantasyonu ve Kök Hücre Tedavileri Kongresi. 2012.

10. Tekgunduz E, Sencan I, Kapuagasi A, Unal D, Ozturk M, Gumus E, ve ark. Hematopoietic cell transplantation activity of Turkey in 2014: Ongoing increase in HCT rates. Transfus Apher Sci. 2016;54(1):53-9.
11. Ertem M. Kök Hücre Nakli Endikasyonları. Türk Hematoloji derneği, Pediatrik Hematoloji 2011;1:819-21.
12. Tiercy JM. How to select the best available related or unrelated donor of hematopoietic stem cells? Haematologica. 2016;101(6):680-7.
13. Xu L, Chen H, Chen J, Han M, Huang H, Lai Y, ve ark. 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;11(1):33.
14. EBMT. Hematopoietic Cell Transplantation in Children with Cancer. 2014:24.
15. Ertem M. Kök Hücre Nakli Endikasyonları. Türk Hematoloji Derneği, Pediatrik Hematoloji. 2011;1(2):519-22.
16. Kaya Z, Gönen S, Çalışkan B, Kemer Z, Ünal AB, Değirmenci E. HLA Genotypes in Turkish Hematopoietic Cell Recipients and Likelihood of Finding a Matched Donor Through Family Searches. Exp Clin Transplant. 2019;17(6):813-8.
17. Balduzzi FAaA. Donor Selection for Adults and Pediatrics. The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. 72019. p. 90-2.
18. Gustafsson A, Remberger M, Winiarski J, Ringdén O. Unrelated bone marrow transplantation in children: outcome and a comparison with sibling donor grafting. Bone Marrow Transplant. 2000;25(10):1059-65.
19. Szpecht D, Gorczyńska E, Kałwak K, Owoc-Lempach J, Choma M, Styczyński J, ve ark. Matched Sibling Versus Matched Unrelated Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children with Severe Acquired Aplastic Anemia: Experience of the Polish Pediatric Group for Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis. 2012;60(3):225-33.

20. Rocha AEWaV. Donor Sources and Donor Selection for Hematopoietic Cell Transplant; Selection of Haploidentical Donors. Hematopoietic Cell Transplantation in Children with Cancer. 2014:32.
21. Akoglu T. Haploidentik Stem Hücre Transplantasyonu. XXIX Ulusal Hematoloji Kongresi. 2002.
22. Güldane Cengiz Seval Mö. Haploidentik Kök Hücre Transplantasyonu. Turkiye Klinikleri J Hematol-Special Topics 2018;11(1):68-86.
23. Cheuk DK. Optimal stem cell source for allogeneic stem cell transplantation for hematological malignancies. World J Transplant. 2013;3(4):99-112.
24. Wingard JR, Hsu J, Hiemenz JW. Hematopoietic stem cell transplantation: an overview of infection risks and epidemiology. Hematol Oncol Clin North Am. 2011;25(1):101-16.
25. Sahin U, Toprak SK, Atilla PA, Atilla E, Demirer T. An overview of infectious complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. J Infect Chemother. 2016;22(8):505-14.
26. Ertem M. Kök Hücre ve Kordon Kanı. Türk Hematoloji Derneği. 2006.
27. Ballen KK, Gluckman E, Broxmeyer HE. Umbilical cord blood transplantation: the first 25 years and beyond. Blood. 2013;122(4):491-8.
28. Donor Selection for Adults and Pediatrics. In: Balduzzi FAaA, editor. Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies: EBMT; 2019. p. 90-7.
29. Campregher PV, Hamerschlak N, Colturato VA, Mauad MA, de Souza MP, Bouzas LF, ve ark. Survival and graft-versus-host disease in patients receiving peripheral stem cell compared to bone marrow transplantation from HLA-matched related donor: retrospective analysis of 334 consecutive patients. Eur J Haematol. 2015;95(5):421-5.
30. Eapen M, Rubinstein P, Zhang MJ, Camitta BM, Stevens C, Cairo MS, ve ark. Comparable long-term survival after unrelated and HLA-matched sibling donor hematopoietic stem cell transplantations for acute leukemia in children younger than 18 months. J Clin Oncol. 2006;24(1):145-51.

31. Eapen M, Horowitz MM, Klein JP, Champlin RE, Loberiza FR, Jr., Ringdén O, ve ark. Higher mortality after allogeneic peripheral-blood transplantation compared with bone marrow in children and adolescents: the Histocompatibility and Alternate Stem Cell Source Working Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry. J Clin Oncol. 2004;22(24):4872-80.
32. Brenda E. S. Gibson MGS, and Persis Amrolia. Acute Myeloid Leukemia in Children. EBMT, Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. 2019:522.
33. Burke MJ, Wagner JE, Cao Q, Ustun C, Verneris MR. Allogeneic hematopoietic cell transplantation in first remission abrogates poor outcomes associated with high-risk pediatric acute myeloid leukemia. Biol Blood Marrow Transplant. 2013;19(7):1021-5.
34. Christina Peters FL, and Peter Bader. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children and Adolescents. EBMT, Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. 2019:539.
35. Fagioli F, Quarello P, Zecca M, Lanino E, Rognoni C, Balduzzi A, ve ark. Hematopoietic stem cell transplantation for children with high-risk acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: a report from the AIEOP registry. Haematologica. 2013;98(8):1273-81.
36. Muñoz A, Diaz-Heredia C, Diaz MA, Badell I, Verdeguer A, Martinez A, ve ark. Allogeneic hemopoietic stem cell transplantation for childhood acute lymphoblastic leukemia in second complete remission-similar outcomes after matched related and unrelated donor transplant: a study of the Spanish Working Party for Blood and Marrow Transplantation in Children (Getmon). Pediatr Hematol Oncol. 2008;25(4):245-59.
37. Shenoy S, Smith FO. Hematopoietic stem cell transplantation for childhood malignancies of myeloid origin. Bone Marrow Transplant. 2008;41(2):141-8.
38. Ljungman P, Urbano-Ispizua A, Cavazzana-Calvo M, Demirer T, Dini G, Einsele H, ve ark. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definitions

and current practice in Europe. Bone Marrow Transplant. 2006;37(5):439-49.

39. Sun Q, Wu B, Zhu Z, Sun C, Xu J, Long H, ve ark. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant for Severe Aplastic Anemia: Current State and Future Directions. Curr Stem Cell Res Ther. 2018;13(5):350-5.
40. Hamidieh AA, Mozafari M, Noshad S, Alimoghaddam K, Behfar M, Ghavamzadeh A. Matched related donor hematopoietic stem cell transplantation results in a long-term follow-up of a pediatric acquired severe aplastic anemia subset: A stem cell source perspective. Pediatr Transplant. 2015;19(4):399-407.
41. Yoshida N, Kobayashi R, Yabe H, Kosaka Y, Yagasaki H, Watanabe K, ve ark. First-line treatment for severe aplastic anemia in children: bone marrow transplantation from a matched family donor versus immunosuppressive therapy. Haematologica. 2014;99(12):1784-91.
42. Shenoy S, Angelucci E, Arnold SD, Baker KS, Bhatia M, Bresters D, ve ark. Current Results and Future Research Priorities in Late Effects after Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Children with Sickle Cell Disease and Thalassemia: A Consensus Statement from the Second Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium International Conference on Late Effects after Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2017;23(4):552-61.
43. Baronciani D, Angelucci E, Potschger U, Gaziev J, Yesilipek A, Zecca M, ve ark. Hemopoietic stem cell transplantation in thalassemia: a report from the European Society for Blood and Bone Marrow Transplantation Hemoglobinopathy Registry, 2000-2010. Bone Marrow Transplant. 2016;51(4):536-41.
44. Di Bartolomeo P, Santarone S, Di Bartolomeo E, Olioso P, Bavaro P, Papalinetti G, ve ark. Long-term results of survival in patients with thalassemia major treated with bone marrow transplantation. Am J Hematol. 2008;83(7):528-30.
45. Gluckman E, Cappelli B, Bernaudin F, Labopin M, Volt F, Carreras J, ve ark. Sickle cell disease: an international survey of results of HLA-identical

sibling hematopoietic stem cell transplantation. Blood. 2017;129(11):1548-56.
46. Fox TA, Chakraverty R, Burns S, Carpenter B, Thomson K, Lowe D, ve ark. Successful outcome following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adults with primary immunodeficiency. Blood. 2018;131(8):917-31.
47. Wynn R. Stem cell transplantation in inherited metabolic disorders. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2011;2011:285-91.
48. Majhail NS. Long-term complications after hematopoietic cell transplantation. Hematol Oncol Stem Cell Ther. 2017;10(4):220-7.
49. Current Uses and Outcomes of Hematopoietic Stem Cell Transplantation [Internet]. CIBMTR. 2013.
50. Yan CH, Xu LP, Wang FR, Chen H, Han W, Wang Y, ve ark. Causes of mortality after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation and the comparison with HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2016;51(3):391-7.
51. Dykewicz CA JH, Kaplan JE, Spira TJ, Edlin BR, Chen RT ve ark. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. MMWR Recomm Rep. 2000;49:1-128.
52. Czyżewski K, Styczyński J, Giebel S, Frączkiewicz J, Salamonowicz M, Zając-Spychala O, ve ark. Age-dependent determinants of infectious complications profile in children and adults after hematopoietic cell transplantation: lesson from the nationwide study. Ann Hematol. 2019;98(9):2197-211.
53. Hamilton BK. Current approaches to prevent and treat GVHD after allogeneic stem cell transplantation. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2018;2018(1):228-35.
54. Arnaout K, Patel N, Jain M, El-Amm J, Amro F, Tabbara IA. Complications of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Cancer Invest. 2014;32(7):349-62.
55. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, ve ark. National Institutes of Health consensus development project on

criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. Biol Blood Marrow Transplant. 2005;11(12):945-56.

56. Levine JE, Logan BR, Wu J, Alousi AM, Bolaños-Meade J, Ferrara JL, ve ark. Acute graft-versus-host disease biomarkers measured during therapy can predict treatment outcomes: a Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network study. Blood. 2012;119(16):3854-60.
57. Acute Graft versus Host Disease. CIBMTR Summary slides. 2010.
58. Hu SW, Cotliar J. Acute graft-versus-host disease following hematopoietic stem-cell transplantation. Dermatol Ther. 2011;24(4):411-23.
59. Atilla E, Atilla PA, Toprak SK, Demirer T. A review of late complications of allogeneic hematopoietic stem cell transplantations. Clin Transplant. 2017;31(10).
60. Kondo M, Kojima S, Horibe K, Kato K, Matsuyama T. Risk factors for chronic graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation in children. Bone Marrow Transplant. 2001;27(7):727-30.
61. Ringdén O, Paulin T, Lönnqvist B, Nilsson B. An analysis of factors predisposing to chronic graft-versus-host disease. Exp Hematol. 1985;13(10):1062-7.
62. Zaucha-Prażmo A, Sadurska E, Pieczonka A, Goździk J, Dębski R, Drabko K, ve ark. Risk Factors for Transplant Outcomes in Children and Adolescents with Non-Malignant Diseases Following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Ann Transplant. 2019;24:374-82.
63. Zaucha-Prazmo A, Gozdzik J, Debski R, Drabko K, Sadurska E, Kowalczyk JR. Transplant-related mortality and survival in children with malignancies treated with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. A multicenter analysis. Pediatr Transplant. 2018;22(3):e13158.
64. Bernasconi P, Colombo AA, Caldera D, Borsani O. Veno-Occlusive Disease (VOD) after Hematopoietic Stem Cell Transplant (HSCR): Always a Catastrophic Illness? Blood. 2019;134(Supplement_1):5649-.

65. Bonifazi F, Barbato F, Ravaioli F, Sessa M, Defrancesco I, Arpinati M, ve ark. Diagnosis and Treatment of VOD/SOS After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Front Immunol. 2020;11:489.
66. Corbacioglu S, Cesaro S, Faraci M, Valteau-Couanet D, Gruhn B, Rovelli A, ve ark. Defibrotide for prophylaxis of hepatic veno-occlusive disease in paediatric haemopoietic stem-cell transplantation: an open-label, phase 3, randomised controlled trial. Lancet. 2012;379(9823):1301-9.
67. Dalle JH, Giralt SA. Hepatic Veno-Occlusive Disease after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Risk Factors and Stratification, Prophylaxis, and Treatment. Biol Blood Marrow Transplant. 2016;22(3):400-9.
68. Corbacioglu S, Carreras E, Ansari M, Balduzzi A, Cesaro S, Dalle JH, ve ark. Diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in pediatric patients: a new classification from the European society for blood and marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. 2018;53(2):138-45.
69. Toh HC, McAfee SL, Sackstein R, Cox BF, Colby C, Spitzer TR. Late onset veno-occlusive disease following high-dose chemotherapy and stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 1999;24(8):891-5.
70. Barker CC, Butzner JD, Anderson RA, Brant R, Sauve RS. Incidence, survival and risk factors for the development of veno-occlusive disease in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients. Bone Marrow Transplant. 2003;32(1):79-87.
71. Cesaro S, Pillon M, Talenti E, Toffolutti T, Calore E, Tridello G, ve ark. A prospective survey on incidence, risk factors and therapy of hepatic veno-occlusive disease in children after hematopoietic stem cell transplantation. Haematologica. 2005;90(10):1396-404.
72. Strouse C, Zhang Y, Zhang MJ, DiGilio A, Pasquini M, Horowitz MM, ve ark. Risk Score for the Development of Veno-Occlusive Disease after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant. Biol Blood Marrow Transplant. 2018;24(10):2072-80.
73. Mohty M, Malard F, Abecassis M, Aerts E, Alaskar AS, Aljurf M, ve ark. Revised diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction

syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a new classification from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplant. 2016;51(7):906-12.

74. Dignan FL, Wynn RF, Hadzic N, Karani J, Quaglia A, Pagliuca A, ve ark. BCSH/BSBMT guideline: diagnosis and management of veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) following haematopoietic stem cell transplantation. Br J Haematol. 2013;163(4):444-57.
75. Lee SH, Yoo KH, Sung KW, Koo HH, Kwon YJ, Kwon MM, ve ark. Hepatic veno-occlusive disease in children after hematopoietic stem cell transplantation: incidence, risk factors, and outcome. Bone Marrow Transplantation. 2010;45(8):1287-93.
76. Cesaro S, Pillon M, Talenti E, Toffolutti T, Calore E, Tridello G, ve ark. A prospective survey on incidence, risk factors and therapy of hepatic veno-occlusive disease in children after hematopoietic stem cell transplantation. Haematologica. 2005;90(10):1396-404.
77. Loberiza FR, Jr., Zhang MJ, Lee SJ, Klein JP, LeMaistre CF, Serna DS, ve ark. Association of transplant center and physician factors on mortality after hematopoietic stem cell transplantation in the United States. Blood. 2005;105(7):2979-87.
78. Gratwohl A, Sureda A, Baldomero H, Gratwohl M, Dreger P, Kröger N, ve ark. Economics and Outcome After Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Retrospective Cohort Study. EBioMedicine. 2015;2(12):2101-9.
79. White SL, Hirth R, Mahíllo B, Domínguez-Gil B, Delmonico FL, Noel L, ve ark. The global diffusion of organ transplantation: trends, drivers and policy implications. Bull World Health Organ. 2014;92(11):826-35.
80. Mateos MK, O'Brien TA, Oswald C, Gabriel M, Ziegler DS, Cohn RJ, ve ark. Transplant-related mortality following allogeneic hematopoeitic stem cell transplantation for pediatric acute lymphoblastic leukemia: 25-year retrospective review. Pediatr Blood Cancer. 2013;60(9):1520-7.
81. Remberger M, Ackefors M, Berglund S, Blennow O, Dahllöf G, Dlugosz A, ve ark. Improved survival after allogeneic hematopoietic stem cell

transplantation in recent years. A single-center study. Biol Blood Marrow Transplant. 2011;17(11):1688-97.

82. Anne Gonzales EG, Rachel Bican, Joseph Stanek , Jeffery J. Auletta. Functional Mobility in Pediatric and Young Adult Hematopoietic Cell Transplant Patients: A Comparison of the Functional Mobility Score (FMS) and the Karnofsky Performance Status Scale and Lansky Play Performance Scale. Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2020;26(3):199-200.
83. Lansky SB, List MA, Lansky LL, Ritter-Sterr C, Miller DR. The measurement of performance in childhood cancer patients. Cancer. 1987;60(7):1651-6.
84. CIBMTR. Karnofsky/Lansky Performance Status.
85. Matthes-Martin S, Pötschger U, Bergmann K, Frommlet F, Brannath W, Bauer P, ve ark. Risk-adjusted outcome measurement in pediatric allogeneic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2008;14(3):335-43.
86. Wachowiak J, Labopin M, Miano M, Chybicka A, Stary J, Sterba J, ve ark. Haematopoietic stem cell transplantation in children in eastern European countries 1985-2004: development, recent activity and role of the EBMT/ESH Outreach Programme. Bone Marrow Transplant. 2008;41 Suppl 2:S112-7.
87. Hazar V, Karasu G, Uygun V, Akcan M, Küpesiz A, Yeşilipek A. Hematopoietic stem cell transplantation activity and trends at a pediatric transplantation center in Turkey during 1998-2008. Turk J Haematol. 2012;29(2):143-9.
88. Hamidieh AA, Behfar M, Babaki AE, Jalali A, Hosseini AS, Jahani M, ve ark. Hematopoietic SCT in Iranian children 1991-2012. Bone Marrow Transplant. 2015;50(4):517-22.
89. CIBMTR. Summary slides. 2011.
90. Gustafsson Å, Remberger M, Winiarski J, Ringdén O. Unrelated bone marrow transplantation in children: outcome and a comparison with sibling donor grafting. Bone Marrow Transplantation. 2000;25(10):1059-65.

91. Shinzato A, Tabuchi K, Atsuta Y, Inoue M, Inagaki J, Yabe H, ve ark. PBSCT is associated with poorer survival and increased chronic GvHD than BMT in Japanese paediatric patients with acute leukaemia and an HLA-matched sibling donor. Pediatr Blood Cancer. 2013;60(9):1513-9.