**TÜRKİYE CUMHURİYETİ**
**ANKARA ÜNİVERSİTESİ**
**TIP FAKÜLTESİ**

# BENİGN HEMATOLOJİK HASTALIK TANISI İLE HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ UYGULANAN ÇOCUK OLGULARDA ANTİTİMOSİT GLOBULİN İLİŞKİLİ SERUM HASTALIĞI

**Dr. Banu KATLAN**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**
**Doç Dr. Talia İLERİ**

**ANKARA**
**2014**

# KABUL VE ONAY

## ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
## TEZ SINAVI TUTANAĞI

| I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN | | |
|---|---|---|
| **Adı, Soyadı** | : Banu KAZLAN | **Tarih:** 22. / 09 / 201.4 |
| **Anabilim/Bilim Dalı** | : Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD | |
| **Tez Danışmanı** | : Doç. Dr. Talia İLERİ | |

| II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER | | | |
|---|---|---|---|
| **Tezin Başlığı:** Benign Hematolojik Hastalık Tanısı ile HKHN Uygulanan Çocuk Olgularda ATG İlişkili Serum Hastalığı | | | |
| **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. Semra Hafalay

..... Anabilim/Bilim Dalı

**Jüri Üyesi**

**Unvanı, Adı, Soyadı**

Dr. Talia İLERİ

Çocuk Hematoloji Anabilim/Bilim Dalı

**Jüri Üyesi**

**Unvanı, Adı, Soyadı**

Selen Ünal

..... Anabilim/Bilim Dalı

Çocuk Sağlığı Hastalıkları ABD
Çocuk Hematoloji Bilim Dalı
Hemşire Uzmanı

# TEŞEKKÜR

Tezimin her aşamasında değerli bilgi ve tecrübeleri ile bana yardımcı olan ve bu süreçte geçirdiğim en sıkıntılı günlerimde bana her zaman destek olan tez hocam, saygıdeğer **Doç. Dr. Talia İleri** ile Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı **Prof. Dr. Semra ATALAY** ve çok değerli hocalarım **Prof. Dr. Saadet ARSAN, Prof. Dr. İlgi ERTEM, Prof Dr. Betül ULUKOL, Prof. Dr. Zarife KULOĞLU, Prof. Dr. Erdal İNCE, Doç. Dr Tanıl KENDİRLİ** başta olmak üzere uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini aktararak yetişmemde büyük emekleri olan saygıdeğer hocalarıma, bunların yanı sıra, birlikte çalıştığımız ve eğitimimde katkıları olan yan dal uzmanlığı yapan ağabey ve ablalarıma, her zaman uyum içinde çalıştığımız kliniğimiz hemşire, memur ve yardımcı sağlık personeline, bu süreç boyunca birlikte çalıştığım yakın arkadaşlarıma ve her zaman destekleriyle yanımda olan sevgili anne, babama ve canım yakın arkadaşlarıma sevgilerimi sunarım.

**Dr. Banu KATLAN**

# İÇİNDEKİLER

**Sayfa No:**

KABUL VE ONAY ..... i
TEŞEKKÜR ..... ii
İÇİNDEKİLER ..... iii
Sayfa No: ..... iii
SİMGELER VE KISALTMALAR ..... ix
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... x
TABLOLAR DİZİNİ ..... xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ ..... 1
2. GENEL BİLGİLER ..... 5
2.1. HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ ..... 5
2.1.1. Tanım ..... 5
2.1.2. Fizyoloji ..... 5
2.1.3. Hazırlama Rejim Tedavileri ..... 5
2.1.4. Endikasyonlar ..... 6
2.1.4.1. Benign Hematolojik Hastalıklarda HKHN ..... 6
2.1.5. Prognoz ..... 6
2.1.5.1. Benign Hematolojik Hastalıklarda HKHN Prognozu ..... 7
2.1.6. Komplikasyonlar ..... 8
2.1.7. Graft Versus Host Hastalığı ..... 10
2.1.7.1. Akut Graft versus Host Hastalığı ..... 10
2.1.7.2. Kronik Graft Versus Host Hastalığı ..... 11
2.1.9. Graft versus Host Hastalığı Profilaksisi ..... 12
2.2. ANTİTİMOSİT GLOBULİN ..... 13
2.2.1. Tanım ..... 13
2.2.2. Etki Mekanizması ..... 13
2.2.2.1. T Lenfosit Fonksiyonları Üzerine Direkt Etkisi ..... 14
2.2.2.2. T Lenfosit Fonksiyonları Üzerine İndirekt Etkisi ..... 14
2.2.3. Endikasyonlar ..... 15
2.2.3.1. Pediatrik Aplastik Anemi ..... 16
2.2.3.2. Pediatrik Solid Organ Nakli ..... 16

2.2.3.3. Pediatrik Hematopoietik Kök Hücre Nakli ..... 17
2.2.4. Yan Etkiler ..... 18
2.2.4.1. Akut Gelişen Yan etkiler ..... 19
2.2.4.2. Hematolojik Toksisite ..... 19
2.2.4.3. Enfeksiyonlar ..... 19
2.2.4.4. Nakil İlişkili Lenfoproliferatif Hastalık ..... 20
2.2.4.5. Serum Hastalığı ..... 20
2.2.5. Antitimosit Globulin Preparatları ..... 22
2.2.5.1. Etki Farklılıkları ..... 22
2.2.5.2. Etkinlik ve Yan Etki Farklılıkları ..... 23
2.3. SERUM HASTALIĞI ..... 24
2.3.1. Tanım ..... 24
2.3.2. Patofizyoloji ..... 24
2.3.3. Etyoloji ..... 27
2.3.4. Risk Faktörleri ..... 29
2.3.5. Klinik Belirti ve Bulgular ..... 30
2.3.5.1. Ateş ..... 31
2.3.5.2. Lenfoadenopati ..... 31
2.3.5.3. Cilt Tutulumu ..... 32
2.3.5.4. Kas ve İskelet Sistemi Tutulumu ..... 32
2.3.5.5. Gastrointestinal Sistem Tutulumu ..... 32
2.3.5.6. Diğer Sistem Tutulumları ..... 32
2.3.6. Laboratuvar Bulguları ..... 33
2.3.6.1. Tam Kan Sayımı ..... 33
2.3.6.2. Akut Faz Reaktanları ..... 33
2.3.6.3. Biyokimyasal Değerlendirme ..... 33
2.3.6.4. Tam İdrar Tetkiki ..... 33
2.3.6.5. Mikrobiyolojik Taramalar ..... 34
2.3.6.6. İmmünoljik Değerlendirme ..... 34
2.3.7. Serum Hastalığı Tanısı ..... 34
2.3.8. Ayırıcı Tanı ..... 35
2.3.9. Tedavi ..... 38
2.3.10. Prognoz ..... 39
2.4. ANTİTİMOSİT GLOBULİN İLİŞKİLİ SERUM HASTALIĞI ..... 39

2.5. HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİNDE SERUM HASTALIĞI ..... 40
2.5.1. Serum Hastalığının HKHN Olgularında Klinik Önemi ..... 40
3. GEREÇ VE YÖNTEM ..... 42
3.1. ÇALIŞMA HASTA GRUBU ..... 42
3.1.1. Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri ..... 42
3.1.2. Çalışmaya Dahil Olmama Kriterleri ..... 42
3.2. ÇALIŞMA DESENİ ..... 42
3.2.1. Olgulara Ait Bilgiler ..... 43
3.2.2. Hematopoietik Kök Hücre Nakli ve Sürecine Ait Bilgiler ..... 43
3.2.3. Antitimosit Globulin Tedavisine Ait Bilgiler ..... 43
3.2.4. Serum Hastalığına Ait Bilgiler ..... 43
3.2.5. Serum Hastalığı Ayırıcı Tanısına Ait Bilgiler ..... 43
3.3. TANIMLAMALAR ..... 44
3.3.1. Hematopoietik Kök Hücre Nakli ile İlgili Tanımlamalar ..... 44
3.3.1.1. Nötropeni ..... 44
3.3.1.2. Ateş ..... 44
3.3.1.3. Febril Nötropeni ..... 44
3.3.1.4. Nedeni Bilinmeyen Ateş ..... 44
3.3.1.5. Myeloid Engraftman Zamanı ..... 44
3.3.1.6. Trombosit Engraftman Zamanı ..... 44
3.3.1.7. Lenfosit Engraftman Zamanı 45
3.3.1.8. Akut Graft Versus Host Hastalığı ..... 45
3.3.1.9. Engraftman Sendromu 45
3.3.2. Enfeksiyon ile İlgili Tanımlar ..... 45
3.3.2.1. Mikrobiyolojik Dökümente Edilmiş Enfeksiyon ..... 45
3.3.2.2. Klinik Dökümente Enfeksiyon ..... 45
3.3.3. Antitimosit Globulin Tedavisi ile İlgili Tanımlamalar ..... 46
3.3.3.1. İnfüzyon Reaksiyonları ..... 46
3.3.3.2. Serum Hastalığı Tanımı ..... 46
3.3.4. Mortalite ile İlgili Tanımlar ..... 46
3.3.4.1. Nakil İlişkili Mortalite ..... 46
3.3.4.2. Genel Mortalite ..... 47
3.4. İSTATİKSEL ANALİZ ..... 47

4. BULGULAR ..... 47
4.1. HASTA POPÜLASYONU İLE İLGİLİ VERİLER ..... 48
4.1.1. Demografik Özellikler ..... 48
4.1.2. Tanı ..... 48
4.2. HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİNE AİT VERİLER ..... 49
4.2.1. Hazırlama Rejim Protokolü ..... 49
4.2.2. Graft Versus Host Hastalığı Profilaksi ..... 49
4.2.3. Genel Destekleyici Bakım ve Antimikrobiyal Profilaksi ..... 49
4.2.4. Myeloid ve Trombosit Engraftman Zamanı ..... 50
4.2.5. Erken Dönem Komplikasyonlar ..... 50
4.2.6. Kemik iliği Nakil Ünitesinde İzlem Süresi ..... 51
4.2.7. Genel İzlem Süresi ..... 51
4.2.8. Nakil ilişkili Mortalite ..... 51
4.2.9. Genel Mortalite ..... 51
4.3. ANTİTİMOSİT GLOBULİN TEDAVİSİNE AİT VERİLER ..... 52
4.3.1. Uygulanma Zamanı- Şekli – Proflaksi ..... 52
4.3.2. Antitimosit Globulin Preparatları ..... 52
4.3.3. Antitiosit Globulin İnfüzyon Reaksiyonları ..... 53
4.3.3.1. Sıklık ..... 53
4.3.3.2. Demografik Özellikler ..... 53
4.3.3.2.1. Cinsiyet ..... 53
4.3.3.2.2. Yaş ..... 53
4.3.3.3. Antitimosit Globulin Preparatı ..... 54
4.3.3.4. Klinik Bulgular ..... 55
4.3.3.4.1. Ateş ..... 56
4.3.3.4.2. Cilt Lezyonları ..... 56
4.3.3.4.3. Gastrointestinal Bulgular ..... 56
4.3.3.4.4. Baş Ağrısı ..... 56
4.3.3.5. Antitimosit Globulin İnfüzyon Reaksiyonları Tedavisi ..... 56
4.3.3.5.1. Ateş Tedavi Yaklaşım Verileri ..... 56
4.3.3.5.2. Cilt lezyonları Tedavi Yaklaşım Verileri ..... 58

4.3.3.5.3. Gastrointestinal Bulgular Tedavi Yaklaşım Verileri ..... 57
4.3.3.5.4. Baş Ağrısı Tedavi Yaklaşım Verileri ..... 57
4.4. SERUM HASTALIĞINA AİT VERİLER ..... 57
4.4.1. Sıklık ..... 57
4.4.2. Demografik özellikler ..... 58
4.4.2.1. Cinsiyet ..... 58
4.4.2.2. Yaş ..... 58
4.4.3. Primer Tanı ..... 58
4.4.4. Gelişim Zamanı ..... 59
4.4.5. Myeloid Engraftman Zamanı ..... 59
4.4.6. Trombosit Engraftman Zamanı ..... 59
4.4.7. Lenfosit Engraftman Zamanı ..... 59
4.4.8. Antitimosit Globulin Preparatı ..... 59
4.4.9. Klinik Bulgular ..... 60
4.4.9.1. Ateş ..... 61
4.4.9.2. Kas ve İskelet Tutulum Bulguları ..... 62
4.4.9.3. Cilt Tutulum Bulguları ..... 62
4.4.9.4. Gastrointestinal Sistem Tutulum Bulguları ..... 62
4.4.9.5. Nörolojiik Sistem Tutulum Bulguları ..... 63
4.4.9.6. Nefrolojik Sistem Tutulum Bulguları ..... 63
4.4.9.7. Solunum Sistemi Tutulum ..... 63
4.4.10. Laboratuvar Verileri ..... 63
4.1.10.1. Tam Kan Sayımı ..... 63
4.4.10.2. Akut Faz Reaktan Cevabı ..... 63
4.4.10.3. Biyokimyasal Veriler ..... 63
4.4.10.4. Tam İdrar Tetkiki ..... 64
4.4.10.5. İmmünolojik Tetkikler ..... 64
4.4.10.6. Mikrobiyolojik Tetkikler ..... 64
4.5. TEDAVİ ..... 64
4.6. SERUM HASTALIĞNIN HKHN OLGULARINDA AYIRICI TANISINA AİT VERİLER ..... 65
4.6.1. Enfeksiyonlar ..... 65
4.6.2. Engraftman Sendromu ..... 66

4.6.3. Hiperakut GVHH ..... 66
4.6.4. Akut GVHH ..... 68
5. TARTIŞMA ..... 69
6. SONUÇLAR ..... 82
ÖZET ..... 84
SUMMARY ..... 86
KAYNAKLAR ..... 89

# SİMGELER VE KISALTMALAR

| | |
|---|---|
| AAA | : Akkiz Aplastik Anemi |
| ALG | : Anti Lenfosit Globulin |
| ABY | : Akut Böbrek Yetmezliği |
| ARDS | : Akut Respiratuvar Disstres Sendromu |
| ATG | : Antitimosit Globulin |
| CRP | : C- Reaktif Protein |
| EBV | : Ebstein – Barr virüs |
| ESH | : Eritrosit Sedimantasyon Hızı |
| FAA | : Fanconi Aplastik Anemisi |
| GIS | : Gastrointestinal Sistem |
| GVHH | : Graft –Versus- Host Hastalığı |
| HKHN | : Hematopoietik Kök Hücre Nakli |
| HLH | : Hemofagositik Sendrom |
| HLA | : İnsan Lökosit Antijenleri |
| HT | : Hipertansiyon |
| IV | : İntravenöz |
| KT | : Kemoterapi |
| KVS | : Kardiyovasküler Sistem |
| MDS | : Myelodisplastik Sendrom |
| TM | : Talasemi Major |
| Treg | : Regulatuvar T hücre |
| NK | : Doğal Öldürücü Hücreler |

# ŞEKİLLER DİZİNİ

**Sayfa No:**


**Şekil 2.1.** Akut Graft versus Host Hastalığı patofizyolojisi ..... 10

**Şekil 2.2.** Kronik Graft versus Host Hastalığı patofizyolojisi ..... 12

**Şekil 2.3.** Serum hastalığı patofizyolojisi ..... 26

**Şekil 2.4.** Serum hastalığı patofizyolojisi zaman ilişkisi ..... 30

**Şekil 4.1.** Genel izlem süresi ..... 51

**Şekil 4.2.** ATG preparatları dağılımı ..... 52

**Şekil 4.3.** Farklı ATG preparatlarının infüzyon reaksiyonu gelişiminde rolü ..... 55

**Şekil 4.4.** Farklı ATG preparatlarının serum hastalığı gelişiminde rolü ..... 61

**Şekil 4.5.** Serum hastalığı klinik bulguları ..... 62

**Şekil 4.6.** Serum hastalığı ilk klinik bulgu ve sıklıkları ..... 62

# TABLOLAR DİZİNİ

**Sayfa No:**


**Tablo 2.1.** Hematopoietik kök hücre nakli endikasyonları ..... 6

**Tablo 2.2.** Hematopoietik kök hücre nakli komplikasyonları ..... 8

**Tablo 2.3.** Farklı endikasyonlarda ATG ilişkili serum hastalığı sıklıkları ..... 22

**Tablo 2.4.** ATG preparatları ..... 22

**Tablo 2.5.** Serum hastalığı etyolojisi ..... 27

**Tablo 2.6.** Antitimosit globulin ilişkili serum hastalığı ..... 28

**Tablo 2.7.** Serum hastalığı etkenler arasında /etken içinde değişen sıklıkları ..... 29

**Tablo 2.8.** Serum hastalığı klinik bulguları ve sıklıkları ..... 31

**Tablo 2.9.** Serum hastalığı olası tanı kriterleri ..... 35

**Tablo 2.10.** Serum hastalığı ayırıcı tanısı ..... 397

**Tablo2.11.** Hematolojik hastalıklarda ATG ilişkili serum hastalığı sıklıkları 39

**Tablo 2.12.** Solid organ nakillerinde ATG ilişkili serum hastalığı sıklıkları ..... 40

**Tablo 4.1.** Olguların demografik özellikleri ..... 48

**Tablo 4.2.** Olguların tanı ve cinsiyetlere göre dağılımı ..... 48

**Tablo 4.3.** Hazırlama rejim protokolleri ve olgulara göre dağılımı ..... 49

**Tablo 4.4.** GVHH proflaksinde kullanılan ilaçlar ve olgulara göre dağlımı ..... 49

**Tablo 4.5.** Erken dönem komplikasyonlar ve sıklıkları ..... 50

**Tablo 4.6.** Antitimosit globulin preparatları kullanım sıklıkları ve dozları ..... 53

**Tablo 4.7.** Antitimosit globulin infüzyon reaksiyonları cinsiyete göre farklılığı ..... 53

**Tablo 4.8.** Antitimosit globulin infüzyon reaksiyonları yaşa göre farklılığı ..... 54

**Tablo 4.9.** Antitimosit globulin infüzyon reaksiyonları preparata göre sıklığı ..... 54

**Tablo 4.10.** Antitimosit globulin infüzyon reaksiyonları sıklık ve özellikleri ..... 55

**Tablo 4.11.** Serum hastalığı gelişimine cinsiyetin etkisi ..... 58

**Tablo 4.12**. Serum hastalığı gelişimine yaşın etkisi ..... 58

**Tablo 4.13.** Serum hastalığı gelişimine primer tanıya göre dağılımı ..... 58

**Tablo 4.14.** Serum hastalığı gelişiminde farklı ATG preparatlarının etkisi ..... 60

**Tablo 4.15.** Serum hastalığı romatolojik sistem tutulum özellikleri ..... 62

**Tablo 4.16.** Serum hastalığı klinik ve laboratuvar özellikleri ..... 64

**Tablo 4.17.** Serum hastalığında steroid tedavisi..... ..... ……...65

**Tablo 4.18.** Enfeksiyon sıklık ve özellikleri..... 66

**Tablo 4.19.** Engraftman sendromunda streoid tedavisi özellikleri..... 66

**Tablo 4.20.** Akut GVHH klinik özellikleri..... 67

**Tablo 4.21.** Akut GVHH'de steroid tedavisi..... 67

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN); hemoglinopatiler, kazanılmış ve herediter kemik iliği yetmezlikleri, metabolik hastalıklar, immün yetmezlik gibi birçok benign ve lösemi, lenfoma, solid tümörler gibi malign hastalıkların tedavisinde küratif amaçla artan sıklıkta uygulanan bir tedavi yöntemidir [1].

Çocuk yaş grubunda aplastik anemiler ile hemoglinopatiler HKHN'nin en sık uygulandığı benign hematolojik hastalıklardır. Benign hematolojik hastalık grubunda HLA tam uyumlu allojenik HKHN sonrası 5 yıllık sağkalım oranları %70-80'lere varan oranlarda bildirilmektedir [2, 3, 4, 5, 6]. Ancak her tedavide olduğu gibi HKHN uygulaması sırasında ve sonrasında bazıları yaşamı tehdit edici olabilen komplikasyonlar gelişebilmekte; hastalar enfeksiyon, ilaç toksisitesi, kanama, graft versus host hastalığı, sünisoidal obstrüksiyon sendromu, multiorgan yetmezlikleri gibi nakle bağlı nedenler ile kaybedilebilmektedirler [7, 8, 9]. 2012 yılında Avrupa kan ve kemik iliği nakil grubu tarafından Fanconi aplastik anemi tanısı ile HKHN uygulanan 402 si 10 yaş altında (%50) toplam 795 olgu HKHN uzun dönem sonuçları ile değerlendirilmiştir. Genel mortalite %38 olarak bulunmuştur. Mortalite nedenleri yıldan bağımsız olarak değerlendirildiğinde sıklık sırasına göre graft versus host hastalığı (%34), enfeksiyonlar (%27), ilaç toksisitesi (%19), graft yetmezliği (%5), relaps (%3), sekonder malignensi (%10), diğer nedenler (%9), nedeni bilinemeyen (%5) olarak bildirilmiştir [3]. Akkiz aplastik anemi tanısı ile 1991-2002 yılları arasında, allojenik HKHN uygulanan, 607'si çocuk yaş grubunda 1567 olgudan oluşan geniş kapsamlı bir diğer çalışmada genel mortalite oranı çocuk olgularda %18.1 olarak saptanmış; yıldan bağımsız olarak en sık mortalite nedenleri enfeksiyonlar, rejeksiyon, akut graft versus host hastalığı olarak bildirilmiştir [4]. Nakil ilişkili mortalite nedenleri her ne kadar enfeksiyonlar, 'Graft versus Host Hastalığı (GVHH)' ve ilaç toksisiteleri olarak karşımıza çıksada, bu üç tablo HKHN olgularında genellikle iç içe geçmekte ve olgularda primer nedeni belirlemek güç olabilmektedir. Graft versus host hastalığı gelişimini önlemek amacı ile oluşan immünsüpresyon olgularda enfeksiyon riskini artırmakta ya da GVHH gelişen olgularda tedavide kullanılan streoid ve/veya immünsüpresif ajanlar ile hem ilaç toksisitesi hemde enfeksiyon riski artmaktadır. Graft versus host hastalığı gelişen

olgularda mortalite hem hastalığın primer doğası, hem enfeksiyonlar hem de ilaç toksisitesi ve/veya üçünün birlikteliği sebebi ile olabilmektedir [10]. Yine de genel olarak allojenik HKHN sonrası en önemli mortalite ve morbidite sebebi GVHH olarak kabul edilmektedir. Graft versus host hastalığı aynı zamanda HKHN ile yaşam süresi uzatılan olguların yaşam kalitesini etkilediği bilinen en önemli risk faktörüdür

Graft versus host hastalığı ve rejeksiyon gelişimini önlemek amacı ile son yıllarda giderek artan sıklıkta kullanılan ilaçlardan biri; insan T lenfositleri ve timusa karşı immünize edilmiş hayvan serumundan elde edilen poliklonal yapıda bir antikor olan antitimosit globülindir [11, 12]. Yakın dönemde Yu ve ark. tarafından yayınlanan bir çalışmada hazırlama rejiminde antitimosit globulin (ATG) tedavisi kullanılması ile özellikle azalmış kronik GVHH'nin bir sonucu olarak; HKHN olgularında yaşam kalitesinin arttığı bildirilmiştir [13]. Artan sıklık ile kullanılması ATG'nin yan etkilerininde görülme sıklığını artırmaktadır. Bu yan etkilerin en önemlilerinden birisi serum hastalığıdır [14, 15].

Serum hastalığı sistemik tutulum ile sonuçlanan immün kompleks aracılı, tip 3 hipersensitivite reaksiyonudur. İlk kez 1905 yılında von Pirguet tarafından difteri antitoksini içeren at serumu ile tedavi edilen çocuklarda tarif edilmiştir [16]. Klinik belirti ve bulgular etken ile maruziyetten 8-12 gün sonra, dolaşımda immün komplekslerin pik yaptığı, dokularda birikmeye başladığı ve inflamatuar cevabı tetiklediği dönemde başlamaktadır. İmmün komplekslerin dolaşımdan temizlendiği 7-10 gün içinde ise klinik bulgularda düzelme görülmektedir. Tipik semptomları; ateş, malazya, cilt bulguları, kas iskelet sistemi bulguları, lenfodenopati, gastrointestinal bulgular ile karakterizedir [14, 15, 17, 18]. Ancak nadiren gelişen nefrolojik tutulumda "Akut böbrek yetmezliği"; kardiak tutulumda "Kardit"; solunum sistemi tutulumunda "Akut Respiratuar Distress Sendromu", nörolojik sistem tutulumunda "Gullian Barre Sendromu" ve göz tutulumunda "Anterior Üveit" semptomları kliniğe eklenebilir. Serum hastalığı seyri genellikle kendi kendini sınırlayıcı nitelikte olsa da nadir gelişen sistem tutulumları hastalığın prognozunu etkileyebilmekte, klinik süreci uzatabilmektedir [19-30]. Tedavide semptomlara yönelik nonsteroidal anti-infilamatuar ilaçlar, topikal streoidler, oral veya intavenöz (IV) steroid tedavileri kullanılabilmektedir. Ciddi sistem tutulumlarında, steroide

yanıtsızlık durumunda plazmaferez immün kompleslerin temizlenmesi amacı ile kullanılabilmektedir [31, 32, 33].

Hematopoietik kök hücre naklinde ATG ilişkili serum hastalığı gelişmesi beklenen dönem aynı zamanda HKHN olgularının yoğun immünosupresif olduğu ve HKHN'ye bağlı diğer komplikasyonların görülebileceği nakil sonrası ilk 1 ayı içeren dönemdir. Bu dönemin en sık klinik bulgusu olarak bilinen ateş; "enfeksiyon" kaynaklı, "akut GVHH","Engraftman Sendromu" veya "Serum Hastalığı" ile ilişkili olabilmektedir. Akut GVHH en sık klinik bulguları olarak bilinen cilt tutulumu ve gastrointestinal tutulum serum hastalığının da sık görülen klinik bulguları arasında yer almaktadır. Akut GVHH, HKHN olgularında mortaliteye neden olabilen, HKHN uzun dönem prognozu etkileyen, uzun süre takip gerektiren bir tablo iken; serum hastalığı iyi prognozlu, kendi kendini sınırlayıcı bir hastalıktır. Serum hastalığı gelişen olgular kısa süreli steroide dramatik cevap vermekteyken, GVHH gelişen olgularda steroid tedavisine yanıt hemen alınsa da daha uzun süre ile kullanılması gerekmekte hatta bazı olgularda daha yüksek doz streoid tedavisi ve/veya farklı tedavilere gerek duyulabilmektedir. Ayrıca serum hastalığı ve GVHH tedavisinde kullanılan steroidler zaten immünsupresif olunan bu dönemde olgularda enfeksiyon riskini sıklığını ve ciddiyetini daha çok artırabilmektedir. Bu nedenle etkin ayırıcı tanı, tedavi planı açısından yapılması doğru tanı konulması hastaların prognozu açısından oldukça önemli bir hale gelmektedir [10]. Sonuç olarak; HKHN olgularında klinik bulgular kompleks bir hal alabilmekte, serum hastalığına tanı konulabilmesinde zorluklar yaşanabilmekte, tedavi kararı verilmesi ve takip açısından ayırıcı tanıda daha detaylı değerlendirme yapılması gerekmektedir.

Günümüzde ATG kullanımına bağlı serum hastalığı gelişimi; en sık solid organ nakli uygulanan olgularda ve benign hematolojik hastalıkların tedavisinde bildirilmektedir. Buna rağmen gerek çocuk gerek yetişkin allojenik HKHN uygulanan olgularda giderek artan sıklıkta kullanılmakta olan ATG'ye bağlı serum hastalığı prevelansı, risk faktörleri ve hastalık özelliklerini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışma ile benign hematolojik hastalık nedeni ile allojenik HKHN uyguladığımız ve hazırlama rejiminde ATG kullandığımız çocuk olgularda ATG yan

etkisi olarak karşımıza çıkabilen serum hastalığının sıklığı, risk faktörleri ve klinik özelliklerini belirlemeyi ve HKHN olgularında serum hastalığı ayırıcı tanısındaki farklılığın klinik önemine dikkat çekmeyi amaçladık.

Yapılacak olan bu değerlendirmenin, HKHN'de günümüzde giderek artan sıklıkta kullanılan ATG'ye bağlı serum hastalığı gelişiminin erken tanı ve tedavisi açısından yol göstereceği, dolayısı ile hastaların morbiditelerinin azaltılmasında çok önemli etkide bulunarak yayınlara önemli bir katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

# 2. GENEL BİLGİLER

## 2.1. HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ

### 2.1.1. Tanım

Kemik iliğinin benign veya malign hastalıklarında bir vericiden alınan üç çeşit kan hücresine de (eritrositler, lökositler ve trombositler) farklılaşma özelliğine sahip hematopoietik kök hücrelerin (HKH) hazırlama rejimini takiben bir alıcıya verilmesi işlemi "Hematopoietik Kök Hücre Nakli (HKHN)" olarak adlandırılmaktadır. Hematopoietik kök hücreler "Kemik iliği", "Periferik kan" veya "Kordon kanı"ndan elde edilebilir. Eğer kök hücre kaynağı hastanın kendisi ise "Otolog HKHN", başka kişi ise "Allojenik HKHN" olarak adlandırılır.

### 2.1.2. Fizyoloji

Nakil öncesinde yüksek doz kemoterapi ve/veya radyoterapi uygulanarak hastanın sağlıksız çalışan kemik iliği hücrelerinin yok edilmesini takiben hastaya hematopoietik kök hücre infüzyonu uygulanmakta ve vericinin hematopoietik kök hücrelerinin üretime geçmesiyle sağlıklı hematopoezin elde edilmesi amaçlanmaktadır [34].

### 2.1.3. Hazırlama Rejim Tedavileri

Hastaya nakil öncesi uygulanan ilaç ve/veya radyoterapi gibi tüm tedaviler hazırlama rejimi olarak adlandırılmaktadır. Hazırlama rejim tedavileri üç ana amaçla uygulanır. Bunlar; "hastalık eradikasyonu", "immünosupresyon" ve "kemik iliğinde sağlıklı transplant hücreleri için boşluk yaratmak"tır. Sağlıklı donör hücreleri için kemik iliğinde mevcut hasta hücrelerin eradike edilmesi, deneysel ve klinik çalışmalarda kanıtlanamamış bir teori olsa da, boş kemik iliğinde engraftmanın dolu kemik iliğine kıyasla daha hızlı gerçekleştiği gösterilmiştir. İmmünsupresyon, hastanın immün sistemi tarafından yeni aktarılan donör hücrelerinin reddinin önlenmesi (graft reddi) ve engraftman sonrası donör hücrelerin alıcı hücrelerini hedef

almasının (Graft versus host hastalığı) önlenmesi için gereklidir. Sonuç olarak hazırlama rejimi tedavilerinin temel hedefi uzun dönemde HKHN sonrası hastalığın kontrolünün sağlanması veya eradike edilmesidir [34].

Hazırlama rejimi nakil tedavisinde kilit noktadır, ancak aynı zamanda naklin doğasındaki ikilemin ana nedenidir. Çünkü hazırlama rejimi tedavileri hastalığın tedavisi ve uzun dönem kontrolünde ana faktör iken, HKHN sonrası erken dönem mortalitenin önemli bir nedenidir. 2008 yılında yayınlanan çok merkezli bir çalışmada HKHN uygulanan çocuk olgularda HKHN'ye bağlı mortalite nedenleri arasında ilaç toksisiteleri ikinci sırada bildirilmiştir [35].

### 2.1.4. Endikasyonlar

Çocuk ve adolesan hastalarda HKHN, hemoglobinopatiler, kazanılmış ve herediter kemik iliği yetmezlikleri, metabolik hastalıklar, immün yetmezlik gibi birçok benign ve lösemi, lenfoma, solid tümörler gibi birçok malign hastalığın tedavisinde küratif amaçla uygulanmaktadır [1].

**Tablo 2.1.** Hematopoietik kök hücre nakli endikasyonları

| NON MALİGN HASTALIKLAR | MALİGN HASTALIKLAR |
|---|---|
| **Aplastik Anemiler** | **Lösemiler** |
| Fanconi aplastik anemisi | Akut lenfoblastik lösemi |
| Akkiz aplastik anemi | Akut myeloid lösemi |
| **Hemoglobinopatiler** | Kronik miyeloid lösemi |
| Orak hücreli anemi | **Myelodisplastik sendrom** |
| Talasemi major | **Hemofagositik lenfohistiyositoz** |
| **İmmün Yetmezlikler** | **Lenfomalar** |
| Ağır kombine immün yetmezlik | Hodgkin lenfoma |
| Wiscott- Aldrich sendromu | Non – Hodgkin lenfoma |
| MHC- Class II sendromu | **Solid Tümörler** |
| Hiper IgM sendromu | Nöroblastom |
| Kronik granülamatöz sastalık | Willms tümörü |
| Lökosit adezyon defekti | Ewing sarkomu |
| **Metabolik Hastalıklar** | **Germ Hücreli Tümörler** |
| Hurler sendromu | Rabdomiyosarkom |
| Osteopetrozis | Beyin tümörleri |
| Gaucher hastalığı | |
| Metakromatik lökosdistrofi | |

#### 2.1.4.1. Benign Hematolojik Hastalıklarda HKHN

Çocuk yaş grubunda HKHN'nin en sık uygulandığı hastalık gruplarından biri benign hematolojik hastalıklardır. Bu grupta ise en sık "Fanconi aplastik anemisi", "Akkiz aplastik anemiler", "Talasemi major" ve "Orak hücreli anemi" yer almaktadır.

### 2.1.5. Hematopoietik Kök Hücre Naklinde Prognoz

Hematopoietik kök hücre nakli sonrası prognoz hasta, primer tanı, donör, HKHN tipi ve uygulanan hazırlama rejimi ile ilgili değişkenler ve HKHN sonrasında gelişebilen komplikasyonlar gibi birçok faktörden etkilenmektedir. [3]. Balduzzi ve ark. tarafından yayınlanan prospektif pediatrik bir çalışmada akut lösemi tanısı ile allojenik ve akraba dışı donörden HKHN uygulanımı sonrası nakil ilişkili mortalitenin otolog HKHN'ye kıyasla sırası ile 2.6 ve 11.4 kat arttığı bildirilmiştir [9].

#### 2.1.5.1. Benign Hematolojik Hastalıklarda HKHN Prognozu

Benign hematolojik hastalık nedeni ile allojenik HKHN uygulanan çocuk olgularda sağkalım oranları malign hematolojik hastalık nedeni ile HKHN uygulanan çocuk olgulardan daha yüksek sıklıklarda bildirilmektedir. 2012 yılında Avrupa kan ve kemik iliği nakli grubu tarafından 1972 ve 2010 yılları arasında Fanconi aplastik anemi tanısı ile HKHN uygulanan 795 olgu HKHN uzun dönem sonuçları ile değerlendirilmiş ve olgular donore ait veriler HLA uyumu ve uygulanan hazırlama rejimleri sonuçları ile karşılaştırılmıştır. Ortalama altı yıllık izlemde genel sağkalım oranları ilk 5, 15 ve 20 yılda sırası ile %65, %52 ve %36 oalark bildirilmiş olup; 10 yaşından önce HKHN uygulanan, aile içi verici ve tam HLA uyumunda, hazırlama rejiminde total vücut ışınlaması yer almayan olgularda daha yüksek olarak saptanmıştır [3]. Locasciulli ve ark. tarafından akkiz aplastik anemi tanısı ile 1991-2002 yılları arasında, allojenik HKN uygulanan, 607'si çocuk yaş grubunda toplam 1567 olgu değerlendirilmiş; olgularda 10 yıllık sağkalım oranı %73, çocuk olgularda sağkalım %79 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada da HKHN sonuçlarının HLA tam uyumlu nakil uygulanan olgularda; erken yaşta HKHN uygulanan olgularda; çocuk olgularda; hazırlama rejiminde total vücut ışınlaması yer almayan olgularda daha

yüksek olduğu vurgulanmıştır [4]. Angelucci ve ark tarafından 2010 yılında allojenik HKHN uygulanan sınıf I (n=146), sınıf II (n=334) ve sınıf III (n=125) Talasemi major olgusunda talasemisiz yaşam oranları; sırası ile %87, %84, %54 olarak bildirilmiştir [5]. Ülkemizde 1991-2009 yılları arasında Talasemi major tanısı ile HLA tam uyumlu akraba içi vericiden HKHN uygulanan 245 çocuk olgunun retrospektif değerlendirildiği bir çalışmada, Talasemi major sınıf I, sınıf II ve sınıf III için sırası ile hastalıksız sağkalım oranları; %80.5, %67.8 , %62.2, genel sağkalım oranları; %82.9, %89.1, %76 olarak bildirilmiştir [6].

### 2.1.6. Hematopoietik Kök Hücre Nakli Komplikasyonları

Her tedavide olduğu gibi HKHN'de de bazılarıciddi komplikasyonlar gelişebilmekte; yaşam süresi uzatılan olguların yaşam kalitesi etkilenebilmekte; hatta olgular gelişen bazı komplikasyonlar nedeni ile kaybedilebilmektedir.Genel olarak nakil sonrası ilk 100 gün içinde gelişen komplikasyonlar "erken dönem", 100 günden sonra gelişen komplikasyonlar ise "geç dönem komplikasyonlar" olarak adlandırılmaktadır. Erken dönem komplikasyonlar; "alopesi","gastrointestinal semptomlar", "enfeksiyonlar", "akut GVHH", "sinüsoidal obstrüksiyon sendromu" ve "sistem tutulumları"; geç dönem komplikasyonlar ise "kronik GVHH", "multipl endokrinolojik sorunlar", "ikincil maligniteler", "obstrüktif ve restriktif akciğer hastalıkları" ,"kardiomyopati", "böbrek yetersizliği" olarak özetlenebilir [Tablo 2.2.].

**Tablo 2.2.** Hematopoietik kök hücre nakli komplikasyonları

| Erken Komplikasyonlar | Geç Komplikasyonlar |
|---|---|
| Enfeksiyonlar | Kronik GVHH |
| Akut GVHH | Multipl Endokrin Sorunlar |
| Greft Rejeksiyonu | Büyüme- Gelişme Bozuklukları |
| Engraftman Sendromu | Hipotroidi |
| Sinüsoidal Obstüriksiyon Sendromu | Gecikmiş Puberte |
| Gastrointestinal Sorunlar | Gonodal Yetmezlik |
| - Bulantı-kusma | İkincil Maligniteler |
| - Diare Tifilitis | Katarakt |
| - Mukozit | Böbrek Yetmezliği |
| Kardiovasküler Sorunlar | Obstrüktif/restiriktif AC Hastalığı |
| Renal Sorunlar | Kardiyomyopati |
| Endokrinolojik Sorunlar | Hepatik Sorunlar |
| Serum hastalığı | Geç enfeksiyonlar |
| | Aseptik Kemik nekrozu |

Mathess ve ark. tarafından 2008 yılında yapılan çok merkezli bir çalışmada, Fanconi aplastik anemisi tanısı ile allojenik HKHN uygulanan çocuklarda nakle bağlı mortalite nedenleri; en sık enfeksiyonlar (%43), ilaç toksisiteleri (%22) ve takiben GVHH (%17), rejeksiyon veya graft yetersizliği (%9) olarak bildirilmiştir [35]. Fanconi aplastik anemisi tanısı ile HKHN uygulanan 402'si 10 yaş altında (%50) toplam 795 olgunun HKHN uzun dönem sonuçları ile değerlendirildiği bir başka çalışmada genel mortalite %38 olarak saptanmış olup, mortalite nedenleri yıldan bağımsız olarak değerlendirildiğinde; sıklık sırasına göre GVHH (%34), enfeksiyonlar (%27), ilaç toksisitesi (%19), graft yetmezliği (%5), relaps (%3), sekonder malignensi (%10), diğer nedenler (%9), nedeni bilinemeyen (%5) olarak bildirilmiştir [3]. Akkiz aplastik anemi tanısı ile allojenik HKHN uygulanan, 607'si çocuk yaş grubundan oluşan geniş kapsamlı bir başka çalışmada genel mortalite oranı çocuk olgularda %18.1 olarak bulunmuş mortalite nedenleri yıldan bağımsız olarak, sıklık sırasına göre enfeksiyonlar (%7.4), rejeksiyon (%2.5), akut GVHH (%2.1), kanama (%0.8), geç relaps (%0.3), sekonder malignensi (%0.2) ve diğer ya da bilinmeyen nedenler (%4.4) olarak bildirilmiştir [4].

Çocukluk çağında HKHN'ye bağlı mortalitenin en sık nedenleri her ne kadar "enfeksiyonlar", "GVHH" ve "ilaç toksisitesi" olarak karşımıza çıksa da, bu üç tablo HKHN olgularında genellikle iç içe geçmekte ve olgularda primer nedeni belirlemek bazen güç olabilmektedir. Graft versus host hastalığı ve rejeksiyon gelişimini önlemek amacı ile oluşan imünsupresyon olgularda enfeksiyon riskini artırmakta ya da GVHH gelişen olgularda tedavide kullanılan streoid ve/veya immünsupresif ajanlar ile hem ilaç toksisitesi hemde enfeksiyon riski artmaktadır. Graft versus host hastalığı gelişen olgularda mortalite hem hastalığın primer doğası, hem enfeksiyonlar hem de ilaç toksisitesi ve/veya üçünün birlikteliği sebebi ile olabilmektedir [8]. Yine de genel olarak allojenik HKHN'den sonra en önemli mortalite ve morbidite sebebi ve aynı zamanda HKHN ile yaşam süresi uzatılan olguların yaşam kalitesini etkilediği bilinen en önemli faktör "Graft versus host hastalığı" olarak kabul edilmektedir. 2014 yılında Lawitscha ve ark. tarafından yapılan bir değerlendirmede 35 çocuk olguda nakil sonrası yaşam kalitesi modifiye PedsQL modülü ile değerlendirilmiştir. Çalışmada kronik GVHH gelişen olguların yaşam kalitesi, gelişmeyen olgulara göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır [38].

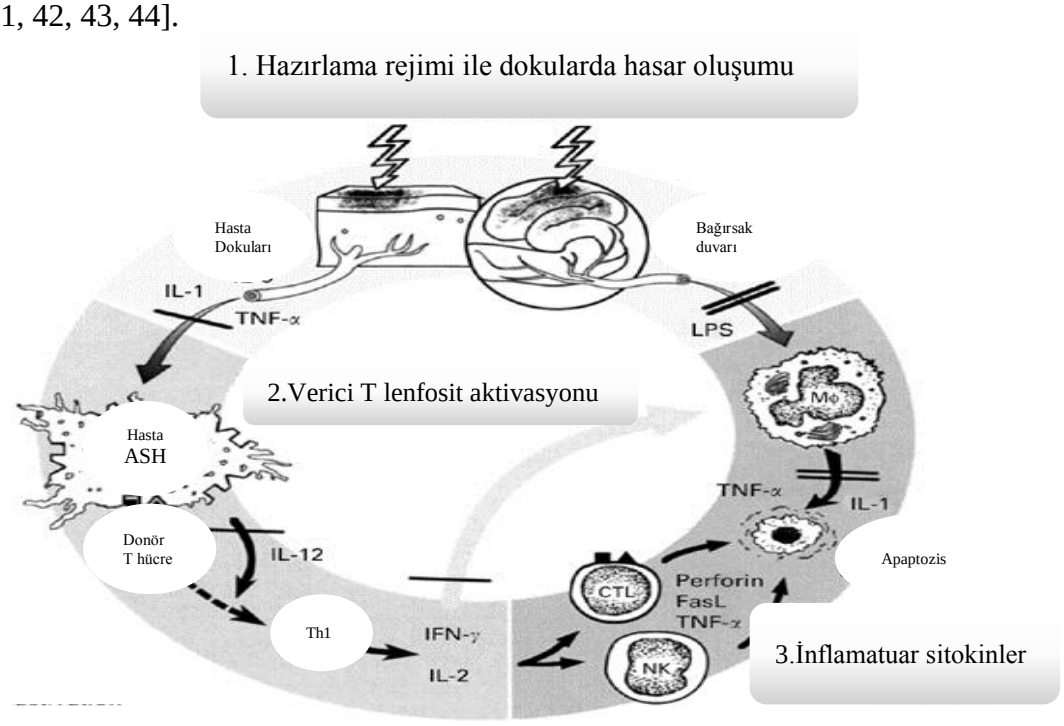
### 2.1.7. Graft Versus Host Hastalığı

Graft versus host hastalığı, hastaya kök hücrelerle birlikte verilen "donör sağlıklı T lenfositleri"nin aracılık ettiği, birçok organ sistemini etkileyen şiddetli bir immünolojik reaksiyondur. Hematopoitik kök hücre naklinden sonra ortaya çıkış zamanına göre "Akut Graft versus Host Hastalığı" ve "Kronik Graft versus Host Hastalığı" olarak ikiye ayrılmaktadır [39, 40, 41].

#### 2.1.7.1 Akut Graft versus Host Hastalığı

Akut GVHH, nakil sonrası ilk 100 gün içinde, genellikle 2-3 hafta arasında ortaya çıkan klinik bir tablodur. Hasta sayısı ve nakil ile ilişkili değişkenlere bağlı olarak sıklığı %10-80 arasında değişmektedir. Başlıca risk faktörleri; verici yakınlığı, HLA uyumsuzluğu, verici cinsiyeti, verici yaşı, uygulanan hazırlama rejimi, immünsüpresyon, verilen hücre miktarıdır [42, 43, 44 ].

Patogenezinde; üç aşama sorumlu tutulmaktadır. Bunlar; "hazırlama rejimi ile hastanın dokularında oluşan hasar" sonrası antijen sunucu hücrelerin aktivasyonu, "verici sağlıklı T hücrelerinin alıcının antijenlerine karşı aktive ve prolifere olması", IL1 – TNF alfa gibi inflamatuar sitokinlerin salınımı ile oluşan "doku nekrozu"dur [41, 42, 43, 44].




**Şekil 2.1.** Akut Graft versus Host Hastalığı patofizyolojisi [42].

Klinikte en sık cilt, gastrointestinal sistem ve karaciğer tutulumu görülmektedir. Hastalığın genellikle ilk ve en sık bulgusu cilt tutulumudur. Kaşıntılı makulopapüler tarzda olan lezyonlar saçlı deride dahil olmak üzere tüm vücutta görülür. Gastrointestinal sistem tutulumunda bulantı, kusma, sekretuar tarzda diare, ciddi abdominal ağrı, ciddi vakalarda kanlı diare veya ileus şeklinde bulgu verebilmektedir. Karaciğer tutulumunda kolestatik hepatit tablosu görülmektedir [41, 42, 43, 44].

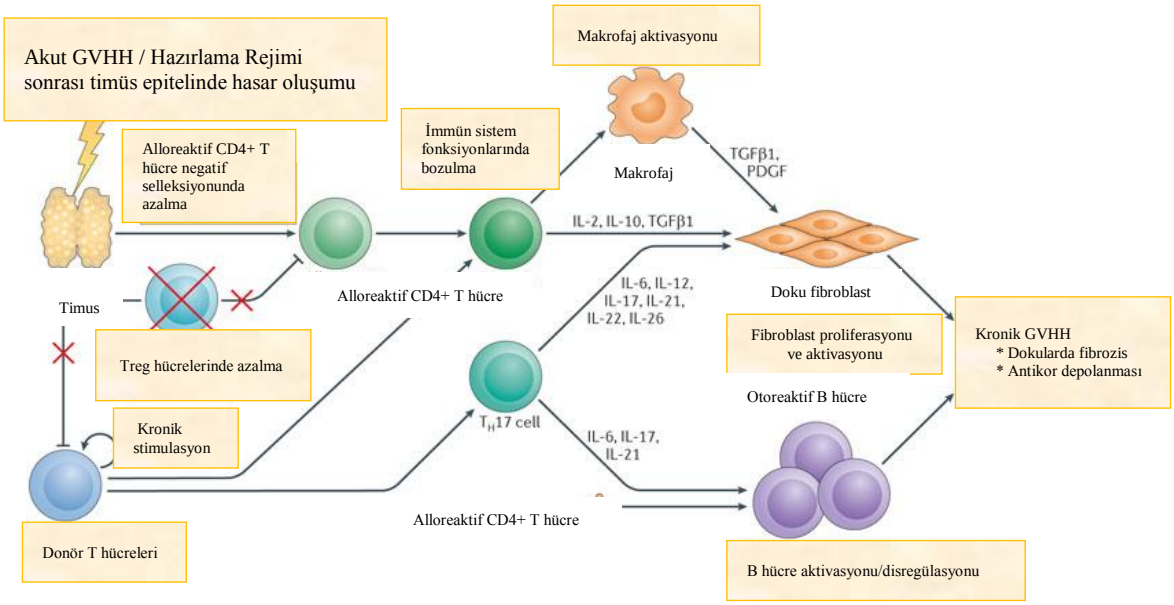
Akut GVHH'ın şiddeti, üç ana hedef organ tutulumunun ölçüsüne göre belirlenir. Genel derecelendirme I (hafif), II (orta), III (ağır) ve IV (çok ağır) şeklindedir. Ağır GVH hastalığı kötü prognozludur ve beş yıllık sağkalım III. Derece için %25, IV. derece için ise %5 olarak rapor edilmiştir.

Tedavide ilk seçenek streodilerdir. Steroide dirençli olgularda ATG, mikofenolat mofetil, takrolimus, alemtuzamab, sirolimus, infliximab gibi ajanlar ve ekstra-korporeal fotoferez kullanılmaktadır [45-48, 52].

#### 2.1.7.2. Kronik Graft Versus Host Hastalığı

Kronik GVHH nakilden 100 gün sonra, ortalama 4-6 ay sonrası ortaya çıkan klinik bir tablodur. Hematopoietik kök hücre naklini takiben kGVHH gelişme riski %30-70 olup, bilinen en önemli risk faktörü hikayede "akut GVHH gelişmiş olması"dır. Diğer risk faktörleri arasında; yetişkin yaş grubu, HLA uyumsuzluğu, hazırlama rejimi, kök hücre kaynağı, verici cinsiyeti başlıca olanlardır [49, 50, 51].

Patogenezde alıcı allojenik MHC Class II moleküllerine karşı donör CD4+T hücre aktivasyonu ve takiben IL-2, IL-4 ve IL-10 salınımı başlıca rol oynar. Akut GVHH'den farklı olarak kronik GVHH de donör CD8+T hücreleri aktive olmaz. Klinik belirtilerinin otoimmün hastalıklara benzemesi, otoantikorların saptanabilmesi nedeni ile k GVHH'nin patogenezinde alloreaktivite dışında otoreaktivite ve timusun da rol oynadığı düşünülmektedir. Kronik GVHH histopatolojisinde görülen artmış kollajen birikiminden, diğer tedaviler, hazırlama rejimleri ve akut GVHH nedeni ile hasar görmüş timus nedeni ile timik eğitimden geçemeyen, T hücre öncüllerinin otoreaktif hale gelmesi ve IL-10 ve IL-4 gibi sitokinlerin salınımı sorumlu tutulmaktadır [49, 50, 51].




**Şekil 2.2.** Kronik Graft versus Host Hastalığı patofizyolojisi [40].

Klinikte daha sıklıkla cilt, ağız, karaciğer ve göz, daha az olarak gastrointestinal sistem, akciğer ve eklem tutulumları görülmektedir. Klinik ve laboratuar bulgularına ek olarak kronik GVHH gelişiminden şüphe edilen hastalarda deri, dudak veya karaciğer biyopsisi gibi doku biyopsileri ile histolojik tanı konulmaktadır [49, 50, 51].

Primer tedavide tekli steroid veya streoid+siklosporin kombinasyonu kullanılmaktadır. Tedaviye refrakter olgularda mikofenolat mofetil, takrolimus, sirolimus gibi immün supresif ajanlar eklenmektedir. Ekstra-korporeal fotoferez (ECP) ve PUVA diğer tedavi yöntemleridir. Kronik GVHH gelişen hastaların %40'ından azı tedaviye yanıt vermektedir. Kronik GVHH allojenik HKHN'yi takiben geç dönem relaps haricinde mortalitenin en önemli nedeni ve HKHN uzun dönem sonuçlarını ve yaşam kalitesini belirleyen ana etken olarak HKHN olgularında halen en önemli sorun olarak karşımıza çıkmaktadır [47, 52].

### 2.1.8. Graft versus Host Hastalığı Profilaksisi

Etkilerini T hücrelerin fonksiyonlarını farklı ve/veya benzer yollarla inhibe ederek gösteren birçok immünsupresif ajan, HKHN hazırlama rejim tedavisinde GVHH önlenmesi amacı ile kullanılmaktadır. Bunlar; siklosporin, tacrolimus,

sirolimus siklofosfomid gibi T lenfosit aktivasyonunu bloke eden ajanlar; mikofenolat mofetil, metotreksat gibi DNA sentezini etkileyen ajanlar; alemtuzumab ve ATG gibi T lenfositlere karşı antikor içeren monoklonal ve poliklonal ajanlar olarak sayılabilir [39, 40, 41].

## 2.2. ANTİTİMOSİT GLOBULİN

### 2.2.1. Tanım

Antitimosit globülin, insan T lenfositleri ve timusa karşı immünize edilmiş hayvan serumundan elde edilen poliklonal bir antikordur.

### 2.2.2. Etki Mekanizması

Poliklonal yapıda olan ATG, "lenfositler", "antijen sunucu hücreler", "adhezyon molekülleri", "kemokin reseptörleri", "integrinler" gibi birçok hücre ve molekülün yüzey antijenine karşı antikorlar içermektedir. Antitimosit globulin içerdiği bu antikorlar sayesinde immün sistem fonksiyonlarında güçlü bir inhibitör etki göstermektedir. Günümüzde ATG'nin immün sistem etkileri;

1. T hücre deplesyonu
2. Hücre yüzey molekülleri düzenlenmesi
3. B hücre alt tiplerinin apoptozisi
4. Dendiritik hücre fonksiyonlarının engellenmesi
5. NK ve regulatuar T hücrefonksiyonlarını indükleme olarak bilinmektedir [53, 54, 55].

Antitimosit globulinin immünsupresif etkisinden sorumlu olan en karakteristik ve en önemli etkisi "T lenfositlerin fonksiyonlarını inhibe etmesi"dir. T lenfosit fonksiyonları üzerindeki bu inhibitör etki hem direkt T lenfositler üzerinden hem de diğer hücreler üzerinden indirekt olarak gerçekleşmektedir [56, 57].

#### 2.2.2.1 T Lenfosit Fonksiyonları Üzerine Direkt Etkisi

T lenfositler üzerinde ATG'nin direkt etkisi; "efektör T lenfositler" ve "düzenleyici T lenfositler" üzerine etkisi olarak sınıflandırılabilir.

Antitimosit globulinin efektör T lenfositler üzerine olan direkt etkisi, T lenfositlere ait yüzey antijenlerine karşı içerdiği antikorlar sayesinde gerçekleşmektedir [53]. Bu antikorlar kompleman bağımlı liziz, apoptozis sonrası makrofajlarca fagositoz, antikor bağlı hücre aracılı sitotoksisite, FAS aracılı apaptozis aracılılığı gibi yollarla hem periferde hem de sekonder lenfoid dokularda T lenfosit deplesyonuna neden olmaktadır. Bunun bir sonucu olarak hem periferde aktive olmuş T lenfosit sayısı, hem de sekonder lenfoid dokularda dinlenimde olan T lenfosit sayısı azalmaktadır. Azalan T lenfosit sayısı sonrası azalmış T lenfosit cevabı sonuç olarak güçlü immünsupresif etki olarak karşımıza çıkmaktadır. Antitimosit globulinin immünsupresif etkisinin öncelikle efektör T lenfositler üzerine olan bu direkt etki ile gerçekleştiği düşünülmektedir [53-58].

Antitimosit globulinin immün baskılayıcı rolü olan düzenleyici T lenfositler üzerine olan etkisi güncel araştırma konusudur. Genel olarak ATG ile düzenleyici T hücre fonksiyonlarının indüklendiği düşünülmektedir [53, 59]. Bu alanda yapılan bir çalışmada ATG ile inkübasyon sonrası Fox P3, CD 25 + Treg hücreleri yüzdesinin %4.3'ten %8.8'e, sadece CD 25 + Treg hücresi yüzdesinin %0.9'dan %27.1'e yükseldiği saptanmıştır. Aynı çalışmada 48 saat sonra eklenen mixt lenfosit kültüründe ATG ile indüklenen düzenleyici lenfositlerin otolog mononükleer hücrelerde inhibisyon, allojenik mononükleer hücrelerde stimulasyon yaptığı bildirilmiştir [60].

#### 2.2.2.2. T Lenfosit Fonksiyonları Üzerine İndirekt Etkisi

Anti timosit globülinin T lenfositlerin fonksiyonu üzerine indirekt etkisi; dendiritik hücreler, lenfosit endotel etkileşiminde rol oynayan moleküller üzerinden gerçekleşmektedir.

Matür dendiritik hücreler, IL 12 varlığında henüz farklılaşmamış T lenfositleri uyararak primer immün yanıt oluşumuna katkıda bulunan hücrelerdir [53, 61]. İlk kez 2003 yılında, Monthi ve ark. tarafından ATG'nin dendiritik hücreler

üzerinden T lenfosit aktivasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir [62]. Fang ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada ise HKHN öncesi verilen ATG'nin tek başına verilen kemoterapi ile karşılaştırıldığında dolaşımdaki dendiritik hücrelerin sayısında daha büyük oranda azalmaya neden olduğu bildirilmiş; bu durumun ATG'nin GVHH önlemesindeki rolüne katkıda bulunduğuna dikkat çekilmiştir [63].

Lenfosit ve endotel etkileşimi; lenfositlerin endotele yapışması ile başlayan bir dizi kompleks olay ile başlatılır. Antitimosit globulin endotel ve lenfosit etkileşiminde rol oynayan integrinler (LFA-1, VLA4, LPAM -1), kemokin reseptörleri (CXCR4, CCR5, CCR7), lökosit adezyon reseptörlerine (ICAM1-2-3, VCAM-1, MAdCAM-1) karşı içerdiği antikorlar sayesinde lenfosit ve endotel etkileşimi önlemektedir [64]. 2009 yılında yapılan bir çalışmada ATG'nin normal doku ve reperfüze dokuda adezyon molekülleri (ICAM-1, VCAM, PECAM, Cd 11b, CD62e) ile inflamasyon molekülleri (IL 1, IL 6, TNF alfa) üzerine etkisi analiz edilerek, ATG almayan grup ile karşılaştırılmıştır. ATG alan grupta hem reperfüze doku hem normal endotel de adezyon ve inflamatuar molekül ekspreyonunun azaldığı tespit edilmiştir. Adezyon ve inflamatuar moleküllerde ATG ile sağlanan bu inhibisyonun, solid organ nakillerinde iskemik reperfüzyon hasarını azaltmaya katkıda bulunduğuna dikkat çekilmiştir [65].

### 2.2.3. Endikasyonlar

Patogenezinde primer olarak T hücrelerin rol oynadığı endikasyonlarda kullanılmaktadır. Günümüzde en sık kullanım alanları;

1. Hematopoietik kök hücre nakli şansı olmayan ciddi aplastik anemi ve myelodisplastik sendrom olgularının tedavisinde [66-76].
2. Solid organ nakillerinde akut rejeksiyon önlenmesi ve/veya tedavisinde [77- 86].
3. Allojenik hematopoietik kök hücre naklinde rejeksiyon ve GVHH önlenmesi amacı ile [87- 92].

Daha nadiren refraktör sistemik otoimmün hastalık hastalık (sikleroderma, sistemik lupus eritamatozus, romatoid artrit), erken başlangıçlı Tip 1 Diabetes

mellitus; humoral rejeksiyon ve tedaviye dirençli multipl myeloma tedavilerinde ATG'nin etkinliğini araştıran çalışmalar bulunmaktadır [93- 96].

#### 2.2.3.1. Pediatrik Olgularda Aplastik Anemi

Antitimosit globülin, hem yetişkin hem çocuk yaş grubunda, nakil şansı olmayan ciddi akkiz aplastik anemi olgularının tedavisinde sık tercih edilen bir tedavi yöntemidir. Genel olarak çocuklarda hematolojik cevap oranı (%70-80), yetişkinlere (%50-60) göre daha yüksektir. Pongtanakul ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ciddi aplastik anemi tanısı ile ATG /CSA tedavisi verilen 42 çocuk olguda tedavi etkinliği değerlendirilmiştir. Olgularda tedaviye tam cevap oranı %62, parsiyel cevap oranı %19 olarak saptanmış; beş yıllık yaşam oranı %67.5 bildirilmiştir [97]. Scheinberg ve ark. tarafından yapılan benzer bir çalışmada 1989-2006 yılları arasında ciddi aplastik anemi tanısı ile ATG ve CSA tedavisi verilen 77 çocuk olguda immünsupresif tedavinin sonuçları değerlendirilmiştir. Olgularda ilk 6 ayda yanıt oranı %74, tedaviye cevap veren olgularda uzun dönem sağkalım %89 olarak bildirilmiştir [73]. Yakın dönemde Yagasaki ve ark tarafından aplastik anemi tanısı ile ATG tedavisi verilen toplam 288 çocuk olgu değerlendirilmiş, ilk altı ayda sırası ile ciddi aplastik anemi, çok ciddi aplastik anemi ve fulminan aplastik anemide ilk 6 aylık cevap oranı; %63.7, %63.6, %40, genel sağkalım oranları; %96.8, %95.8, %88.5 olarak bildirilmiştir [66]. Her üç çalışmada da aplastik anemi tedavisinde immünsupresif tedavi başarısının, HKHN başarısının altında olduğu, ancak HLA tam uyumlu verici şansı olmayan olgularda immünsupresif tedavinin kullanılması ve etkinliği vurgulanmıştır.

#### 2.2.3.2. Pediatrik Olgularda Solid Organ Nakli

Çocuk olgularda solid organ nakillerinde ATG rejeksiyon önlenmesi amacı ile indüksiyon kemoterapisinde ve/veya rejeksiyon gelişen olguların tedavisinde kullanılmaktadır.

Nakil hastaları bilimsel kayıt sistemi 2011 yılı verilerine göre böbrek nakli uygulanan olgularda indüksiyon terapisinde %63 sıklıkla antitimosit globülin de dahil olmak üzere T hücre deplesyonu yapan ajan kullanılmaktadır. 2009 yılında Olaitan ve ark tarafından böbrek nakli uygulanan 82 çocuk olguda uzun dönem ATG

etkinliği retrospektif bir çalışma ile değerlendirilmiştir. Ortalama takip süresinin 12,6 yıl olduğu çalışmada sırası ile hasta için bir, beş ve on yıllık sağkalım oranları; %99, %97 ve %94; graft ömrü bir, beş ve onuncu yılllarda sırası ile %84, %71, %50 olarak bildirilmiştir [98]. 2014 yılında Shang ve ark. tarafından yapılan benzer bir çalışmada böbrek nakli uygulanan 41 çocuk olguda azaltılmış dozda ATG tedavisinin etkinliği değerlendirilmiştir. Bu çalışmada ise bir, üç ve beş yıllık graft ömrü; sırası ile %97.3, %97.3 ve %94.6 olarak saptanmıştır [68, 98].

Yetişkin yaş grubunda karaciğer nakli indüksiyon tedavisinde ATG sıklıkla yer almasına rağmen çocuk olgularda karaciğer naklinde ATG kullanımı rutin değildir. Çocuk olgularda bu alanda yapılan az sayıda çalışma bulunmaktadır. Shah ve ark. tarafından yapılan 18 çocuk olgudan oluşan pediatrik bir çalışmada; karaciğer nakli indüksiyon tedavisinde ATG etkinliği değerlendirilmiştir. Ortalama takip süresinin 2,2 yıl olduğu çalışmada genel rejeksiyon oranı %18; hasta sağkalım oranı %89 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar ile çalışmada indüksiyon kemoterapisinde uygulanan ATG'nin çocuk olgularda da rejeksiyonu önlemede etkin ve güvenli bir tedavi olduğu vurgulanmıştır [82]. 2011 yılında Kerkar ve ark. tarafından karaciğer nakli sonrası geç kolestatik rejeksiyon gelişen 14 çocuk olguda rejeksiyon tedavisinde ATG etkinliği değerlendirilmiştir. 2003-2010 yılları arasında kolestatik rejeksiyon gelişen altı olguya ilk basamak tedavide, pulse steroid tedavisine yanıt alınmayan sekiz olguya ise ikinci basamak tedavide ATG uygulanmıştır. Ortalama takip süresi 2.9 yıl olan çalışmada, 13 olgu ortalama dört ayda tedaviye tam cevap vermiş, bir olguda graft yetmezliği gelişmiştir. Çalışmada özellikle geç kolestatik rejeksiyon gelişen olgularda steroid tedavisinden önce, ilk basamak tedavide ATG etkin bir tedavi olduğuna dikkat çekilmiştir [81].

#### 2.2.3.3. Pediatrik Hematopoietik Kök Hücre Nakli

Günümüzde HKHN sonrası en önemli mortalite ve morbidite sebebi ve ayrıca nakil ile yaşam süresi uzatılan olgularda yaşam kalitesini etkilediği bilinen en önemli risk faktörü "Graft versus Host Hastalığı" olarak kabul edilmektedir. Antitimosit globulin tedavisi 1970 li yıllardan itibaren HKHN olguarında GVHH gelişimini önlemek amacı ile kullanılmaktadır. Antitiomosit globülin tedavisinin HKHN olgularında GVHH, relaps, sağkalım üzerine etkisi, uzun dönem etkinliğini araştıran

çok sayıda güncel çalışma bulunmaktadır. Genel kanı; HLA uyumlu HKHN olgularında ATG'nin akut ve kronik GVHH riskini ve ciddiyetini azalttığı yönündedir. Ancak sağkalım, relaps, relaps dışı mortalite üzerine etkisinde görüş birliği yoktur [11].

Seidel ve ark. tarafından 1994-2003 yılları arasında, malign (%51) ve benign (%49) hastalık nedeni ile HLA uygunluğu olmayan akraba içi veya dışı vericiden HKHN uygulanan 134 çocuk olguda, myeloablatif veya azaltılmış yoğunlukta hazırlama rejiminde ATG etkinliği ve uzun dönem sonuçları değerlendirilmiştir. ATG içeren rejimlerde rejeksiyon oranları, ATG içermeyen rejimlere kıyasla daha yüksek bulunurken; ATG alan grupta akut ve kronik GVHH oranları ATG almayan gruba kıyasla daha düşük saptanmıştır [88]. 2012 yılında Yunanistan'dan yapılan bir çalışmada; Talasemi major tanısı ile HLA tam uyumlu aile içi vericiden, allojenik HKHN uygulanan 75 çocuk olguda ATG tedavisinin uzun dönem etkileri ve etkinliği değerlendirilmiştir. Ortalama takip süresinin dokuz yıl olduğu bu çalışmada, sağkalım ve hastalıksız sağkalım oranları %96, %92; nakil ilişkili mortalite ve rejeksiyon oranları %4; akut GVHH evre II-III ve evre III sıklığı %20, %5.3; kronik GVHH sıklığı %6.6 olarak bildirilmiş olup, nakil ilişkili mortalite ve rejeksiyon oranlarında ki düşüklük ATG tedavisi ile ilişkilendirilmiştir [88].

### 2.2.4. Yan Etkiler

Antitimosit globulin tedavisi birçok sistemi etkileyen yan etkilere neden olabilmektedir. Antitimosit globulin tedavisinin erken dönem ve geç dönem yan etkilerinin araştırıldığı kapsamlı bir çalışma olmamasına rağmen, ATG tedavisinin etkinliğinin araştırıldığı çalışmaların çoğunda tedavi yan etkilerine dikkat çekilmektedir. Bu alanda yapılan çalışmalarda ATG'nin daha sıklıkla bahsedilen yan etkileri;

a) Akut gelişen yan etkiler

b) Hematolojik sistem üzerine olan yan etkileri

c) Enfeksiyonlar

d) Lenfoproliferatif hastalık gelişimi

e) Serum hastalığıdır.

#### 2.2.4.1. Akut Gelişen Yan Etkiler

Antitimosit globulin infüzyonu sırasında "ateş yükselmesi", "titreme", "halsizlik", "yorgunluk", "myalji", "grip benzeri yakınmalar" ve "anaflaktoid reaksiyon"lar ortaya çıkabilmektedir. Belirtilen semptomlar infüzyon reaksiyonu olarak adlandırılmakta; çoğunlukla ilk infüzyon sırasında görülmekte; infüzyon hızı azaltıldığında ve sonraki infüzyonlarda sıklığı azalmaktadır. Hematopoietik kök hücre nakli hazırlama rejim tedavisinde ATG kullanılan 56 çocuk olgunun değerlendirildiği bir çalışmada; ATG tedavisi sırasında ani gelişen yan etkiler; ateş > 38.5 ˚C (%55), titreme (%23), başağrısı (%14), dispne (%3), bulantı kusma (%3), hipotansiyon (%1.7), respiratuar arrest (%1.7) olarak bildirilmiştir [92]. Aplastik anemide ATG etkinliğinin değerlendirildiği 35 ve 53 çocuk olgudan oluşan iki ayrı çalışmada sırası ile anaflaktoid reaksiyon sıklığı; %48.6, %20 olarak bildirilmiştir [72-99].

#### 2.2.4.2. Hematolojik Toksisite

Antitimosit globulinin hematolojik sistem üzerinde en sık gözlenen yan etkileri; "lökopeni" ve "trombositopeni" daha nadiren "anemi" olarak bilinmektedir. Antitimosit globulin trombositlere ve eritrositlere karşı içerdiği antikorlar ile bu hücrelerde yıkıma neden olabilmekte; ATG tedavisi sırasında trombositopeni ve anemi gelişebilmektedir. Farklı endikasyonlarda ATG ilşkili lökopeni %2 ile %82.8 arasında; trombositopeni %2.9 ile %100 arasında değişen sıklıklarda bildirilmiştir [72, 77, 79, 83, 99, 101].

#### 2.2.4.3. Enfeksiyonlar

Antitimosit globulin immün sistem fonksiyonlarında rol oynayan birçok hücre ve moleküle karşı içerdiği antikorlar sebebi ile diğer ajanlar ile karşılaştırıldığında güçlü ve uzun süren bir immünsupresif etkiye sahiptir. Bu sebeple diğer rejimler ile karşılaştırıldığında enfeksiyon riskini daha çok arttırmakta ve artan ATG dozu ile enfeksiyon sıklığı daha çok artmaktadır. Pediatrik 38 familyal lenfohistiyositoz hastasını içeren bir çalışmada; ATG tedavisi ilişkili enfeksiyon sıklığı %22 olarak saptanmış olup, enfeksiyonların %4.5'inin bakteriyel, %9'unun viral, %4.5'inin fungal kaynaklı olduğu belirtilmiştir [75]. Böbrek nakil olgularında

ATG ve basiliksimab tedavilerinin uzun dönem etkilerinin karşılaştırıldığı bir başka çalışmada; ATG alan grupta (n=141) bir yıllık izlemde enfeksiyon sıklığı %85.6 (basiliksimab ile %75.2) olarak saptanmış; etyolojide en sık bakterial enfeksiyon (%52.5), sırası ile fungal enfeksiyon (%14.2), CMV enfeksiyonu (%7.8) gözlendiği belirtilmiştir [101]. HKHN uygulanan Talasemi major tanılı 75 çocuk olgudan oluşan ATG etkinliğinin değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada ise kümülatif bakteriyel enfeksiyon sıklığı %13 (n=10), kümülatif CMV enfeksiyon sıklığı %29 (n=20) olarak saptanmıştır [89].

#### 2.2.4.4. Nakil İlişkili Lenfoproliferatif Hastalık

Solid organ nakli ve HKHN uygulanan olgularda yoğun ve uzun süren immünsupresyon sebebi ile "EBV ilişkili lenfoproliferatif hastalık" riski artmaktadır. Antitimosit globulin güçlü ve uzun süren immünsüpresif etkisi ile nakil olgularında hem EBV viremisini hemde lenfoproliferatif hastalık riskini artırmaktadır. Buyck ve ark. tarafından aplastik anemi tanısı ile HKHN uygulanan 89 olguda nakil ilişkili lenfoproliferatif hastalık riskleri değerlendirilmiş; çalışmada riski artıran tek faktörün nakil öncesi tedavide kullanılan ATG tedavisi olduğu bildirilmiştir. Nakil ilişkili lenfoproliferatif hastalık sıklığının %35 olarak bildirildiği bu çalışmada; HKHN öncesi primer immünsupresif tedavide ATG kullanan aplastik anemi olgularında, hazırlama rejiminde de ATG uygulanımı sonrası, lenfoproliferatif hastalık riskinin diğer olgulara kıyasla anlamlı olarak arttığı saptanmış ve bu duruma ATG'nin artan kümülatif dozu sonucu artan immünsupresif etkisi ile ilişkilendirilmiştir [103]. Hematopoeitik kök hücre nakli hazırlama rejim tedavisinde ATG tedavisi etkinliğinin değerlendirildiği 134 ve 65 olgudan oluşan iki ayrı çalışmada; EBV ilişkili nakil ilişkili lenfoproliferatif hastalık sıklığı %1.4, %13.3 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmalarda da EBV reaktivasyonunun artan ATG dozu ile arttığı belirtilmiştir [88, 104].

#### 2.2.4.5. Serum Hastalığı

Antitimosit globulin kullanım sıklığındaki artışa paralel olarak serum hastalığı sıklığıda artmakta ve günümüzde serum hastalığı etyolojisinde ATG neredeyse ilk sırayı almaktadır. ATG kullanımına bağlı serum hastalığı gelişimi; en sık solid organ nakli uygulanan olgularda ve benign hematolojik hastalıkların

tedavisinde ATG kullanımı sonrası bildirilmektedir. Buna rağmen giderek artan kullanım alanlarından bir diğeri olan HKHN olgularında ATG ilişkili serum hastalığı bildirimi oldukça nadirdir.

Ciddi aplastik anemi tedavisinde ATG etkinliğinin ve güvenirliğinin değerlendirildiği 53 ve 120 olgudan oluşan iki benzer çalışmada serum hastalığı sıklıkları sırası ile %39.6, %5.3 olarak bildirilmiştir [71, 99]. Myelodisplastik sendrom olgularında ATG tedavisi etkinliğinin değerlendirildiği üç benzer çalışmada ise serum hastalığı sıklığı %28, %100, %0 olarak saptanmıştır [74, 75, 105]. Hematolojik hastalıklarda ATG tedavisi ilişkili serum hastalığı sıklığı %2.6 ile %100 arasında değişmektedir. Serum hastalığı sıklığındaki bu farklılık serum hastalığı net tanı kriterlerinin olmaması; olguların yaşı, cinsiyeti ve primer tanıları; ATG tedavisi dozu ve kullanılma süresi ile olguların eş zamanlı aldıkları diğer tedavilerin etkisi ile ilişkilidir. [Tablo 2.3.]

Cantaraovich ve ark. tarafından 2000 yılında yapılan bir çalışmada, böbrek ve pankreas nakli uygulanan ve immünsupresif tedavi olarak ATG verilen 28 olgunun %7.1'inde serum hastalığı geliştiği; 2008 yılında Stevens ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, ATG tedavisi verilen böbrek nakil olgularında ise %15.9'unda serum hastalığı geliştiği gösterilmiştir [84, 107]. Solid organ nakli uygulanan olgularda ATG ilişkili serum hastalığı sıklığı %0 ile %17 arasında değişmektedir [Tablo2.3].

Horan ve ark. tarafından orak hücreli Anemi (n=3), Talasemi major (n=1) tanıları ile HKHN uygulanan ve ATG tedavisi verilen dört yetişkin olgunun birinde, Zimmerman ve ark. tarafından allojenik HKHN uygulanan on çocuk olgunun birinde ATG ilişkili serum hastalığı geliştiği bildirilmiştir [91, 115].

**Tablo 2.3.** Farklı endikasyonlarda ATG ilişkili serum hastalığı sıklıkları

| Endikasyon | | SH % |
|---|---|---|
| Hematolojik Hastalık | Akkiz aplastik anemi [71, 72, 99, 106] | 5.3-68 |
| | Myelodisplastik sendrom [74, 75,106] | 0-100 |
| | Familyal HLH [76] | 5.2 |
| Solid Organ Nakli | Böbrek Nakli [74, 77, 102, 108-110] | 0-17 |
| | Pankreas/Böbrek nakli [18, 84] | 1.7 |
| | Karaciğer nakli [112-114] | 0-6.2 |
| Hematopoietik Kök Hücre Nakli | Hematolojik hastalık [91, 115] | 10-25 |

### 2.2.5. Antitimosit Globulin Preparatları

Piyasada üç farklı ATG preparatı vardır. Preparatlar "elde edilen hayvan cinsi" ve "elde ediliş şekli" açısından farklılık gösterir. Timoglobulin ve ATG Fresenius (ATG-F) tavşan kaynaklı, Lenfoglobulin at kaynaklıdır. Timoglobulin ve Lenfoglobulin elde edilişinde insan timusu, ATG Fresenius elde edilişinde ise insan Jurkat hücreleri kullanılmaktadır.

**Tablo 2.4.** ATG preparatları

| Preparat Adı | İmmünize Hayvan | Kullanılan Hücre |
|---|---|---|
| Timoglobulin | Tavşan | İnsan Timusu |
| ATG Fresenius | Tavşan | Jurkat Hücreleri |
| Lenfoglobulin | At | İnsan Timusu |

#### 2.2.5.1. Etki Farklılıkları

İlk kez 1995 yılında Bourdage ve ark. tarafından üç faklı anti-timosit globülin preparatının T lenfosit yüzey antijenleri (CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD11a, CD28, CD44, CD45, Tcr-alfa/ beta antijeni) üzerine inhibe edici etkisi invitro olarak flow stometri ile karşılaştırılmıştır. Tavşan kaynaklı ATG-F'nin test edilen antijenler içinde en düşük aktiviteye sahip olduğu belirtilmiştir [116]. Pediatrik böbrek nakil olgularında, poliklonal ajanların etkilerinin karşılaştırıldığı benzer bir çalışmada ise Timoglobulin'in, ATG-F ve Lenfoglobulin'e göre daha büyük oranda ve daha uzun süreli periferik T hücre deplesyonu yaptığı saptanmıştır [117]. Ayuk ve ark.

tarafından çeşitli hematolojik malignitelerde ATG preparatının etkileri araştırılmıştır. Bu çalışmada; diğer çalışmalardan farklı olarak, tüm preparatların T hücreleri üzerinde komplemen bağımlı lizis yolu ile güçlü ve benzer deplesyon yaptığı belirtilmiştir [118].

#### 2.2.5.2. Etkinlik ve Yan Etki Farklılıkları

Antitimosit globulin preparatlarının tedavi etkinliği ve yan etkileri açısından karşılaştırıldığı çok sayıda çalışma mevcuttur. Ülkemizde 2010 yılında Şerefhanoğlu ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada; 24 yetişkin aplastik anemi olgusunda üç farklı ATG preparatı tedavi etkinliği açısından karşılaştırılmıştır. Olgularda 6 aylık sağkalım oranları arasında anlamlı fark bulunmazken, ATG-F ile tedavi edilen olguların hiç birinde tedaviye yanıt alınmamıştır. Çalışmada bu sonuç ATG-F'nin elde ediliş şeklindeki farklılık ile ilişkilendirilmiş; diğer preperatların aksine lenfositlere değil lenfoblastlara karşı immünize edilmiş hayvan serumundan elde edildiğine dikkat çekilerek bu durumun ATG-F'nin immünsupresif etkisini sınırladığı vurgulanmıştır [119]. Yoshimi ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada; MDS tanısı ile takipli 95 çocuk olgu at ve tavşan kaynaklı ATG tedavisi etkinliği açısından karşılaştırılmıştır. Çalışmada; at kaynaklı ATG verilen olgularda ilk altı ayda tedaviye cevap oranı ve dört yıllık hastalıksız sağkalım oranları anlamlı olarak daha yüksek, dört yıllık izlemde tranplantasyon ihtiyacı anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. At kaynaklı ATG tedavinin MDS olgularında, at kaynaklı ATG'ye göre daha etkin bir immünsupresif ajan olduğu belirtilmiştir [120]. Scheinberg ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada ise aplastik anemi tanısı ile takip edilen 120 çocuk ve yetişkin olgu at ve tavşan kaynaklı ATG tedavisi etkinliği açısından karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada da benzer olarak at kaynaklı ATG tedavisi verilen olguların tedaviye cevap oranı, üç yıllık sağkalım oranları daha yüksek saptanmış; her iki grupta yan etki sıklıkları arasında anlamlı fark saptanmamıştır [71]. Xie ve ark. tarafından aplastik anemi tanısı olan 53 çocuk olguda tavşan kaynaklı anti-timosit globülin preparatlarının (Timoglobulin ve ATG-F) etkinliğinin karşılaştırıldığı bir başka çalışmada; her iki grupta tedaviye cevap zamanı, tedavinin etkinliği, yan etkileri arasında bir farklılık saptanmadığı, ayrıca periferik kan lenfosit deplesyonu üzerine etkisinin benzer olduğu bildirilmiştir [99]. 2013 yılında

Gharekhani ve ark. tarafından yayımlanan bir derlemede solid organ nakillerinde tavşan kaynaklı iki farklı ATG preparatının etkinlik ve yan etkileri açısından farklılıkları değerlendirilmiştir. ATG-F ile karşılaştırıldığında Timoglobulin'in akut rejeksiyonu önlemede daha etkin bir tedavi olarak graft ömrü ve sağkalımı artırdığı, ancak daha uzun süren ve daha güçlü lenfosit deplesyonu sonucu CMV enfeksiyonu ve postransplant malignensi riskini daha çok artırdığı belirtilmiştir [121].

## 2.3. SERUM HASTALIĞI

### 2.3.1. Tanım

Serum hastalığı; etyolojide özellikle "heterolog proteinler"in rol oynadığı, "sistemik tutulum" ile sonuçlanan, "immünkompleks aracılı bir aşırı duyarlılık reaksiyonu"dur [14, 15, 17].

### 2.3.2. Patofizyoloji

Tip 3 aşırı duyarlılık reaksiyonunda antijen–antikor kompleksi oluşumu primer rolü oynamaktadır. Serum hastalığı oluşumunda dört aşama sorumludur [122, 123, 124, 125]. Bunlar;

a) Dolaşımda patojen antijen-antikor komplekslerinin oluşması
b) Dolaşımdan immün komplekslerin temizlenememesi
c) Patojen antijen-antikor komplekslerin dokularda birikmesi
d) Sistemik inflamatuar cevabın oluşması ile doku hasarı

**a) Dolaşımda immün komplekslerin oluşması:** Yüksek moleküler ağırlıklı protein veya glikoprotein yapısındaki ekzojen kaynaklı antijenlere karşı verilen ilk immün cevap; 5-14 gün içinde IgM ve IgG yapısında antikorların oluşumudur. Antikor oluşumunu takiben antikorların antijen bağlayıcı Fab kısımları ile antijenin epitopu arasında zayıf, geri döndürülebilen, kimyasal bir bağ oluşmaktadır. Anahtar --kilit şeklindeki bu bağ ile oluşan antijen-antikor kompleksleri "immün kompleks" olarak adlandırılmaktadır [122]. Dolaşan immün kompleksler kompleman sisteminin aktivasyonu ile kompleman reseptoru taşıyan eritrositlere veya direkt mononükleer hücrelere bağlanarak dolaşımdan uzaklaştırılarak yok edilir. Bu işlem immün

sistemin normal bir fonksiyonu olarak karaciğer kupffer hucrelerinde, dalak sinusoidlerinde, bobreğin mezenkim hücrelerinde ve endotelde gercekleşir. Sonuç olarak immün kompleks oluşumu normal bir antijen uzaklaştırma mekanizmasını temsil etmektedir. Ancak immün komplekslerin dolaşımdan temizlenmesini etkileyen bazı durumlar mevcuttur. Büyük boyutlu immünkompleksler antikor fazlalığında oluşmakta, mononükleer sistem tarafından daha hızlı tanınarak dolaşımdan daha çabuk temizlenmektedir. Antijen fazlalığında oluşan daha küçük boyutlu immünkompleksler ise mononükleer fagositer sistem tarafından daha yetersiz temizlenerek dolaşımda uzun süre kalabilmekte ve bu sebeple en patojen immünkompleksler olarak bilinmektedirler. İmmün komplekslerin biyolojik aktiviteleri içerdiği antikorların subtipleri ile ilişkilidir. IgG1-2-3 ve Ig M sınıfı antikorlar komplemanı klasik yoldan güçlü bir şekilde aktive ederken, IgG4, IgD ve Ig E sınıfı antikorlar komplemanı aktive edemezler. Komplemanı aktive edebilen immün kompleksler eritrositlere bağlanarak dolaşımdan daha çabuk uzaklaştırılırlar. İmmün komplekslerin temizlenmesinde temel rolü oynayan moonükleer fagositer sistem ve kompleman sistemi fonksiyon bozukluğunda ya da oluşan immün kompleksler mononükleer sistem doygunluğunu aştığında dolaşımdan immün kompleksler yeterince temizlenememektedir [122, 123, 124, 125].

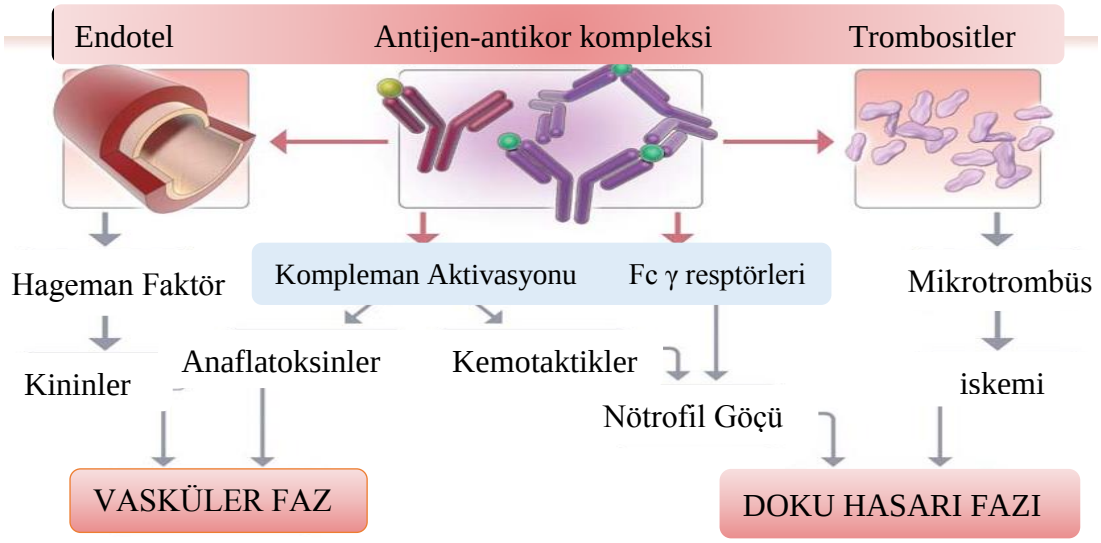
**b) İmmün Komplekslerinin Dokularda Birikmesi:** Dolaşımdan temizlenemeyen immün kompleksler; anyonik ya da katyonik yükleri, değerleri, içerdikleri antijenin afinitesi gibi faktörlerin etkilemesi sonucu dokularda birikmeye başlarlar. Biriktikleri dokular özellikle vasküler yatak, böbrekler, eklemler, deri, kalp, serozal yüzeylerdir. Depolandıkları dokulardan bağımsız olarak immün kompleksler aynı mekanizma ile inflamatuar cevabı tetiklemekte ve doku hasarı oluşturmaktadır.

**c) İnflamatuar Yanıt ve Doku Hasarının Oluşumu:** İnflamatuar cevabın tetiklenmesi ve dokularda oluşan hasarın patofizyolojisi genel olarak kompleman bağımlı yol ve komplemana bağımlı olmayan yol olarak iki kısma ayrılsa da aslında patogenezde temel rolü immün komplekslerin Fc γ aktivitesi oynamaktadır. Bu alanda yapılan çalışmalarda; serum hastalığının kompleman sistemi aktivasyonu olmadan da gelişebildiği gösterilmiş, buna rağmen hastalığın gelişiminde intakt Fc γ reseptörlerinin bulunmasının gerekli olduğu bildirilmiştir. Serum hastalığında immün

kompleksler tarafından tetiklenen inflamasyon "vasküler hasar fazı" ve "doku hasarı fazı" olmak üzere iki kısma ayrılabilir [126-129]

**1) Vasküler Hasar Fazı:** İmmün kompleksler tarafından Fc γ reseptörleri aracılığı ile kompleman sistemin uyarılması sonucu vasküler permeabilteyi artıran anaflatoksinler (C3a ve C5a) aktive olmaktadır. Anaflatoksinler ve/veya immünkomplekslerce direkt uyarılan mast hücreleri, bazofiller ve eozinofillerin toksik granülasyonu sonucu histamin salınımı ile artmış damar permeabilitesi; immün komplekslerin damar duvarına depolanması ve ödem ile sonuçlanır. Ek olarak immün komplekslerce uyarılan hegaman faktörün kinin sistemi aktive etmesi ile mevcut vazodilatasyon ve ödem daha da şiddetlenmektedir [130, 131].

**2) Doku Hasarı Fazı:** Kompleman sistemin uyarılması ile kemotaktik maddelerin salınımı ve/veya immünkomplekslerin direkt uyarması ile nötrofiller olay yerine göç ederler. Nötrofillerden salınan lizozomal enzimler, kompleman sistemin opsonin akvitesine sahip proteini C3b ile membran atak kompleksi ve makrofajların fagositoz işlevi ile dokulardan immün kompleksler temizlenmeye çalışılmakta, bu sırada lökotrienler, prostoglandinler gibi inflamatuar maddelerin salınımı ve lizozomal enzimlerin direkt etkisi sonucu doku hasarı oluşmaktadır. Ek olarak doku hasarı ve immün komplekslerin direkt uyarımı ile trombositler agrege olmakta ve takiben oluşan mikrotrombüsler ile iskemi sonucu doku hasarı dahada şiddetlenmektedir [130, 131].




**Şekil 2.3.** Serum hastalığı patofizyolojisi [126].

Sonuç olarak; immün kompleksler kompleman aracılığı ile ve/veya direkt olarak mast hücreleri, makrofajları, nötrofilleri, trombositleri uyarmakta; artmış vasküler permeabilite sonrası ödem, mikrotrombüslerin oluşumu, proteolitik enzimlerin salınımı, proinflamatuar sitokinlerin salınımı gibi ortak süreçler sonucu vasküler hasar ve doku hasarı oluşmaktadır.

### 2.3.3. Etyoloji

Serum hastalığı etyolojisinde: özellikle mikrobial anti-toksinler, zehir anti toksinleri, immünomodulatörler, bazı aşılar, teropatik fibrinolitik proteinler gibi heterolog serum proteinleri içeren tedavi edici ajanlar; antibiyotik, antiepileptik ve antidepresan grubu bazı ilaçlar; kan transfüzyonu sonrası gibi birçok farklı etken rol oynayabilmektedir [Tablo 2.5.]

**Tablo 2.5.** Serum hastalığı etyolojisi

| |
|---|
| **Heterolog Protein İçeren Ajanlar** |
| Mikrobiyal Antitoksinler |
| At kaynaklı difteri antitoksini [16, 131] |
| At veya koyun kaynaklı kuduz antitoksini [132, 154] |
| At kaynaklı kızıl antitoksini [133] |
| Zehir Anti –Toksinleri |
| At- tavşan –koyun kaynaklı yılan zehri anti-toksini [135, 136] |
| At kaynaklı örümcek zehri anti –toksini [137] |
| İmmünomodulatör Ajanlar: Poliklonal / Monoklonal Antikorlar |
| At- tavşan kaynaklı anti-timosit globülin (ATG) [14, 15, 18, 20] |
| CD20 kimerik antikoru (Rütiksimab) [137-142] |
| TNF alfa kimerik antikoru (İnfliximab) [143-145] |
| Aşılar |
| H1N1 aşısı [146] |
| Pnömokok Aşısı [147] |
| İnaktif İnfluenza aşısı [148] |
| Teropatik Fibrinolitik protein |
| Streptokinaz [25, 149-151] |
| **Diğer Etkenler** |
| Antibiyotik/Antidepresan/Antiepileptik grubu ilaçlar |
| Amoksisilin, Penisilin, Sefaklor [152-154] |
| Fluoksetin [155] |
| Karbamazepin [156] |
| Multipl kan transfüzyonu / Plazma ekschange [157, 158] |

İlk tanımlandığı yıldan bu yana serum hastalığından sorumlu olan etkenlerin sayısı giderek artmıştır. Ancak antibiyotikler, aşılar, ilaçlar, immünomodülatörler

gibi tedavi yöntemlerinin keşfi ile etyolojideki roller yıllar içinde değişmiştir. Örneğin aşılama gibi koruma yöntemleri ve antibiyotikler gibi farklı tedavi yöntemlerinin gelişimi sonrası difteri ve kızıl antitoksinlerinin etyolojideki rolleri giderek azalmış buna rağmen masum tedaviler olarak bilinen bazı antibiyotiklerin ve ilaçların hatta bazı aşıların serum hastalığı etkeni olabildiği gözlenmiştir. Benzer şekilde immünomodülatör tedavilerin keşfi ve artan klinik endikasyonları sonrası bu ajanların bir kısmının hem serum hastalığı etkeni olabildiği gözlenmiş, hemde artan kullanımları ile günümüzde etyolojideki önemleri artmıştır.

İmmünomodülatör tedavilerin keşfi ile serum hastalığı etyolojisindeki artmış rollerine en güzel örnek olarak antitimosit globulin tedavisi gösterilebilir. Antitimosit globulin ilişkili serum hastalığı gelişimi, ilk kez 1980'li yıllarda kemik iliği yetmezliği olgularında tanımlanmışken; günümüzde solid organ nakli, hematopoietik kök hücre nakli ve benign hematolojik hastalıklar gibi artan endikasyon ve artan sıklık ile kullanılması serum hastalığı etyolojisinde ki rolünü neredeyse ilk sıraya taşımıştır [14,15].

**Tablo 2.6.** Antitimosit globulin ilişkili serum hastalığı

| Yıl | Çalışma grubu | Hastalık Grubu | SH Sıklık (%) |
|---|---|---|---|
| **1985** | Lawley ve ark. [15] | KI yetmezliği | 91.7 |
| **1988** | Bielory ve ark. [17] | KI yetmezliği | 85.7 |
| **1997** | Mathieu ve ark. [108] | Böbrek Nakli | 17 |
| **2000** | Cantrovich ve ark. [85] | Böbrek+ Pankreas Nakli | 7.1 |
| **2001** | Mourad ve ark. [109] | Böbrek Nakli | 10.6 |
| **2003** | Büchler ve ark. [77] | Böbrek Nakli | 7.5 |
| **2003** | Charpentier ve ark. [102] | Böbrek Nakli | 15 |
| **2004** | Kamar ve ark. [113] | Karaciğer Nakli | 6.2 |
| **2004** | Tanrıöver ve ark. [31] | Böbrek Nakli | 7.2 |
| **2008** | Stevens ve ark. [107] | Böbrek Nakli | 3 |
| **2009** | Snow ve ark. [18] | Böbrek + Pankreas Nakli | 1.6 |
| **2010** | Scott ve ark. [74] | Myelodisplastik sendrom | 28 |
| **2010** | Mahlaoui ve ark. [76] | Hemaofagositik sendrom | 2.6 |
| **2011** | Fu XY ve ark. [72] | Akkiz aplastik anemi | 42.9 |
| **2011** | Scheinberg ve ark. [71] | Akkiz aplastik anemi | 5.8 |

### 2.3.4. Risk Faktörleri

Serum hastalığı farklı etkenlerle ya da aynı etkenle farklı sıklıklarda gözlenebilmektedir. Örneğin amoksisilin ile %0.007, kızıl antitoksini ile %42.1, difteri antitoksini ile %20 gibi faklı sıklıklarda bildirilmiştir [18, 133, 152]. Ancak aynı zamanda serum hastalığı ATG ile %1.6 ve %91.7 yılan antitoksini ile %0.9 ve %91.6 gibi birbirinden oldukça farklı sıklıklarda gözlenebilmektedir [Tablo 2.7]. Sıklıktaki mevcut bu farklılık bilinen ya da olası birçok değişken ile ilişkilidir. Risk faktörleri; "hastaya ait faktörler" ve "etkene ait faktörler" olarak sınıflandırılabilir.

**Tablo 2.7.** Serum hastalığı etkenler arasında /etken içinde değişen sıklıkları

| ETKEN | | Serum hastalığı % |
|---|---|---|
| Anti toksin Tedaviler | Difteri antitoksin [16, 131] | %20-95 |
| | Kızıl antitoksin [133] | %42.1 |
| | Yılan antitoksin [134,135, 136] | %0.9-91.6 |
| İmmünomodulatörler | Rütiksimab [138-42] | %1.6-20 |
| | İnfliximab [143-145] | %0.9-9.3 |
| | AntitimositGlobulin [15,16,18] | %1.6-91.7 |
| Antibiyotik Tedavileri | Amoksisilin/Penisilin [152] | %0.007-0.04 |
| | Sefaklor [154] | %2.7 |

Riski etkilediği bilinen hastaya ait faktörler; hastanın yaşı ve cinsiyetidir. Tüm hipersensitivite reaksiyonları gibi serum hastalığı da yetişkin yaş grubunda ve kız cinsiyette daha sık görülmektedir. Bu alanda kuduz immünglobulini ile yapılan geniş kapsamlı iki benzer çalışmada; serum hastalığı 21 yaşın üzerinde ve kız cinsiyette daha sık, tüm çocuk olgularda ve özellikle 10 yaşın altında cinsiyet farkı olmaksızın daha nadir saptanmıştır [160, 161].

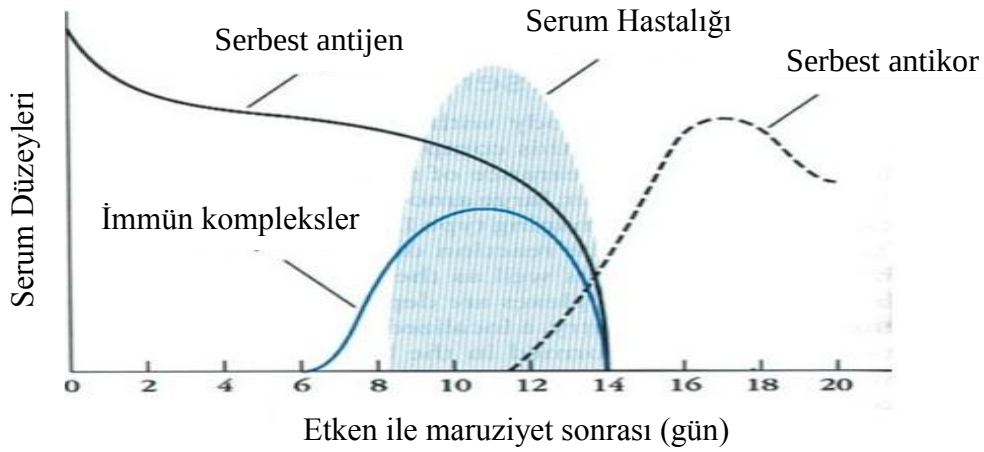
Riski etkilediği bilinen etkene ait faktörler; heterolog protein doğası, uygulanan tedavi dozu, tedavi protokolüdür. İmmünolojik mekanizmayı tetikleyen heterolog proteinin doğası serum hastalığı sıklığını etkileyen en önemli risk faktörüdür. Pürifikasyon ve enzimatik sindirim gibi işlemler ile antijenin kimyasal yapısında oluşturulan değişiklikler sonrası serum hastalığı riskinin azaltılabildiği bilinmektedir [160, 162]. Tedavi protokolündeki farklılıklar hastalık riskini etkilemektedir. Artan tedavi dozu artmış risk ile birliktedir. Bu durum dolaşıma

verilen heterolog protein miktarındaki artışın bir sonucudur [14-17, 136]. Serum hastalığı etken ile ilk maruziyette ya da daha sonraki maruziyetlerde gelişebilmekte, bu açıdan risk öngörülememektedir. Ancak etken ile tekrarlayan maruziyetlerde özellikle maruziyetler arası sürenin 20 haftadan uzun olduğu durumlarda hastalık riskinin önemli derecede arttığı bildirilmiştir [159].

Günümüzde serum hastalığı riskini etkilediği düşünülen olası faktörler; hastanın primer hastalığı ve/veya eşlik eden tedaviler olarak belirtilmektedir. Bu alanda yapılan çalışmalarda; "mixt cryoglobulinemi", "hipergamaglobulinemi", "romatoid faktör pozitifliği"nin riski artırdığı; eş zamanlı uygulanan "immünsupresif tedavileri"n ise riski azalttığına dikkat çekilmektedir [163-165].

### 2.3.5. Klinik Belirti ve Bulgular

Klinik belirti ve bulgular; etken ile maruziyette sekiz ile on iki gün sonra, dolaşımda immün komplekslerin pik yaptığı, dokularda birikmeye başladığı ve inflamatuar cevabı tetiklediği dönemde başlamakta; immün komplekslerin dolaşımdan temizlendiği yedi ile on gün içinde ise klinik bulgularda düzelme görülmektedir [14-17].




**Şekil 2.4.** Serum hastalığı patofizyolojisi zaman ilişkisi

Olguların en sık başvuru yakınmaları "ateş", "kaşıntılı cilt lezyonları", "yaygın kas ve eklem ağrıları", daha nadiren "eklemlerde şişlik ve hareket kısıtlılığı" "karın ağrısı", "bulantı", "kusma" "ishal" gibi nonspesifik belirtilerdir. Bu konuda yapılan ilk çalışmalardan biri olan Bielory ve ark. tarafından 1988 yılında yapılan bir

çalışmada; kemik iliği yetmezliği olan 35 yetişkin olguda, ATG tedavisi ile ilişkili serum hastalığı sıklık ve özellikleri prospektif bir çalışma ile değerlendirilmiştir. Serum hastalığının %86 sıklığında saptandığı çalışmada, olguların tamamında ateş ve döküntü, %67'sinde artralji, %67'sinde gastrointestinal bulgular, %30'unda artrit, %13'ünde lenfoadenopati görüldüğü bildirilmiştir [17]. Serum hastalığının en sık görülen klinik belirti ve bulguları;

1) Ateş
2) Lenfoadenopati
3) Cilt tutulumuna ait belirti ve bulgular
4) Kas ve iskelet sistemine ait belirti ve bulgular
5) Gastrointestinal sistem tutulumuna ait belirti ve bulgulardır [Tablo 2.8].

**Tablo 2.8.** Serum hastalığı klinik bulguları ve sıklıkları

| Referans | Ateş | Cilt tutulumu | Kas ve İskelet sistemi | | GİS |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | Artralji | Artrit | |
| Lawley ve ark. [15] | %100 | %100 | %55 | | %45 |
| Bielory ve ark. [17] | %100 | %97 | %67 | %30 | %67 |
| Vecchio ve ark. [136] | %49 | %40 | %67 | | |
| Tanrıöver ve ark. [31] | %80 | %40 | %20 | %100 | |
| Snow ve ark. [18] | %100 | %17 | %75 | %42 | %67 |

#### 2.3.5.1. Ateş

Ateş, serum hastalığının en sık belirtisidir. Sıklığı yayınlarda %49-%100 arasında değişmektedir. Genellikle 38.5 ˚C üzerinde ve refrakter karakterdedir. Ateşe en sık eşlik eden bulgu malazya ve halsizliktir [14-18, 31, 136].

#### 2.3.5.2. Lenfoadenopati

Enjeksiyonun yapıldığı yere en yakın ilk drene olunan rejyonel lenf nodlarında ağrılı büyüme görülebilmektedir. Serum hastalığında lenfodenopati sıklığı iki farklı çalışmada %13 ve %18 olarak bildirilmiştir [14-18, 31, 136].

#### 2.3.5.3. Cilt Tutulumu

Cilt lezyonları; hastalığın ilk klinik belirtisi ve aynı zamanda ilk düzelen klinik bulgu olarak bilinmektedir. Sıklığı %17-100 arasında değişmektedir. Genellikle kaşıntılı olan cilt lezyonları morbiliform ve ürtikeryal tarzda olan döküntülerdir. Lezyonlar gövde ön yüzde ve kasıklarda başlayarak sırta ve extremitelere doğru yayılır. Avuç içi ve ayak tabanında ince bir bant şeklinde başlayarak hastalığın progresyonu belirginleşen eritamatöz tarzda cilt lezyonları ise hastalığın en erken cilt bulgusu olarak tariflenmiştir. Cilt tutulumunda mukozaların etkilenmediği bilinmektedir. Nadiren purpura, ekimoz, kızıl ve eritema multiforma benzeri döküntüler görülebilmektedir [14-18, 31, 136].

#### 2.3.5.4. Kas ve İskelet Sistemi Tutulumu

Kas islelet sistemi tutulumu; sıklıkla yaygın kas ve eklem ağrısı, nadiren etkilenen eklemler de şişlik ve hareket kısıtlılığı şeklinde belirti vermektedir. Kas ve iskelet sistemi tutulum bulgularından myalji %6 ile %67; artralji %20 ile %75; artrit %30 ile %100 arasında değişen sıklıkarda bildirilmektedir. Serum hastalığında birçok eklem aynı anda (poliartrit, poliartralji) ve genellikle bilateral olarak etkilenmektedir. En sık büyük eklemler etkilense de; bazen omurga, temparomandibuler eklem ile metacarpofalangeal eklemlere ait bulgular karşımıza çıkabilmektedir [14-18, 31, 136].

#### 2.3.5.5. Gastrointestinal Sistem Tutulumu

Serum hastalığında gastrointestinal sistem tutulumu serum hastalığında %45 ile %67 arasında görülmektedir. Gastrointestinal sistem tutulumu; olgularda mide bulantısı, ishal, kusma, karında şişlik ile nadiren melena şeklinde bulgu vermektedir [14-18, 31, 136].

#### 2.3.5.6. Diğer Sistem Tutulumları

Kardiyolojik, nörolojik, nefrolojik sistem gibi diğer sistemlerin tutulumu serum hastalığında oldukça nadir görülmektedir. Buna rağmen hastalığın klinik seyrini ve prognozunu etkileyebilmeleri açısından bu sistemlerin tululumu oldukça önemlidir. Nispeten daha sık görülen nefrolojik sistem tutulumunda “Akut Böbrek

Yetmezliği", daha nadir görülen kardiak tutulumda "Kardit"; solunum sistemi tutulumunda "Akut Respiratuar Distress Sendromu", nörolojik sistem tutulumunda "Gullian Barre Sendromu", göz tutulumunda "Anterior Üveit" gibi oldukça ciddi tablolar kliniğe eklenebilmektedir [14-17, 19-30].

### 2.3.6. Laboratuvar Bulguları

Serum hastalığına spesifik, hastalığa tanı koydurucu bir laboratuvar bulgusu yoktur. Laboratuvar bulguları inflamatuar süreci gösterir nonspesifik bulgulardır. Ancak laboratuvar bulguları tanının desteklenmesi; diğer tanıların ekarte edilmesi; ciddi olgularda klinik seyir izlemindeki rolleri ile oldukça önemlidir.

#### 2.3.6.1. Tam Kan Sayımı

Tam kan sayımında; daha sıklıkla nötropeni, bazen lökositoz, ılımlı trombositopeni görülebilmektedir. Nadiren eozinofili saptanabilir.

#### 2.3.6.2. Akut Faz Reaktanları

Akut faz reaktanları olarak bilinen inflamasyonu varlığının işareti olan eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein hastalığın aktif olduğu dönem süresince yüksek düzeylerde saptanmaktadır. Hastalığın klinik şiddeti azaldığında değerlerinde düşüş gözlenmektedir. Bu sebeple klinik seyir takibindeki rolleri önemlidir.

#### 2.3.6.3. Biyokimyasal Değerlendirme

Biyokimyasal tetkiklerde; aktif hastalık sürecinde serum kreatinin düzeyinde (bazal düzeyin iki katı), serum bilüribin düzeylerinde ılımlı yükselme gözlenebilmektedir. Glomerulonefrit gelişen ciddi olgularda ise; böbrek fonksiyon testlerinde bozukluk, elektrolit inbalansı gözlenebilmektedir.

#### 2.3.6.4. Tam İdrar Tetkiki

Tam idrar tetkikinde; hastaların yaklaşık yarısında orta derecede proteinüri ve eşlik eden geçici mikroskobik hematüri saptanmaktadır.

#### 2.3.6.5. Mikrobiyolojik Taramalar

Mikrobiyolojik taramalar; özellikle ateş nedeninin enfeksiyöz kaynaklı olmadığını göstermede çok değerlidir. Hastaların kan, idrar, gaita kültürleri ve eğer varsa kateter kültürleri alınarak enfeksiyöz etkenler mutlaka dışlanmalıdır.

#### 2.3.6.6. İmmünoljik Değerlendirme

İmmünolojik değerlendirmede; serum kompleman proteinlerinden özellikle C3, C4, CH 50 düzeylerinde düşüklük saptanmaktadır. C1q bağlanma testi ve Raji hücre ölçümleri ile tipik olarak dolaşımda immün komplekslerin yüksek olduğu gösterilebilir. Günümüzde tanıda etkene karşı oluşan antikor düzeyleri (heterolog antikor) ölçülebilmektedir. Ancak bu alanda yapılan güncel araştırmaların çoğunda artan antikor düzeyleri ile serum hastalığı gelişimi arasında ilişki olmadığı belirtilmekte, araştırmacılar tarafından serum hastalığı gelişmeyen olgularda da heterolog antikor pozitifliği saptanabildiğine dikkat çekilmektedir.

### 2.3.7. Tanı

Tanıya yönelik standardize edilmiş tanı kriterleri mevcut değildir. Tanı hastalığa neden olabilecek etken varlığında gelişen klinik bulgular, destekleyen laboratuvar bulguları ve olası diğer tanıların ekartasyonu ile konmaktadır. Bu alanda yapılan üç önemli çalışmada, faklı tanı kriterleri belirtilerek serum hastalığı sıklık ve özellikleri incelenmiştir [16, 18, 32].

Büchler ve ark. tarafından; böbrek nakli uygulanan 240 yetişkin olguda, ATG tedavisi sonrası serum hastalığı sıklık ve özellikleri incelenmiş, serum hastalığı sıklığının %7.5 (18/240) olarak bildirildiği çalışmada; serum hastalığı tanı kriteri olarak ATG tedavisinin ilk dozundan beş gün sonra başlayan ateşe ek olarak artralji, myalji, pruritis, disfaji, trismus bulgularından (açıklayacak başka bir tanı yokluğunda) en az birinin eşlik etmesi kullanılmıştır. [77].

Snow ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada ise ATG verilen 772 pankreas ve böbrek nakli olgusunda serum hastalığı sıklığı %1.6 (12/772) olarak bulunmuştur. Bu çalışmada tanımlama kriteri olarak major ve minör kriterlerin varlığı kullanılmıştır. Major kriterler; ilaç başlangıcından itibaren yedi ve/veya daha

fazla gün geçmesi, persistan yüksek ateş, persistan artralji veya artrit, ve heterolog antikorların pozitifliği iken, minör kriterler; akut böbrek yetmezliği, döküntü, trismus ve serum kompleman düzeylerinde düşüklük olarak tanımlanmıştır [18].

Tanrıover ve ark. tarafından böbrek nakli uygulanan 152 olgunun değerlendirildiği bir başka çalışmada; serum hastalığı sıklığı %7.23 (11/152) olarak bildirilmiş, bu çalışmada ise serum hastalığı tanı kriterleri olarak; ilaç başlangıcından itibaren 10-15 gün geçmesini takiben gelişen ateş ve artrit yakınmalarına heterolog antikor pozitifliğinin eklenmesi kullanılmıştır. [32].

**Tablo 2.9.** Serum hastalığı olası tanı kriterleri

| Çalışma Grubu | Serum Hastalığı Tanı Kriterleri | |
|---|---|---|
| Büchler ve ark. [77] | Etken ile maruziyetten 5 gün sonra başlayan ateş<br>+<br>Artralji; myalji; pruritis, disfaji, trismus en az birinin eşlik etmesi<br>(Açıklayacak başka bir tanı yokluğunda) | |
| Tanrıöver ve ark. [31] | Etken ile maruziyetten 10-15 gün sonra başlayan ateş ve artrit<br>+<br>Heterolog antikor pozitifliği | |
| Snow ve ark. [18] | **Majör Kriterler** | **Minör Kriterler** |
| | Maruziyetten > 7 gün geçmesi | ABY |
| | Persistan yüksek ateş | Döküntü |
| | Persistan artralji veya artrit | Trismus |
| | Heterolog antikor pozitifliği | Kompleman düzeylerinde düşme |

### 2.3.8. Ayırıcı Tanı

Serum hastalığı ayırıcı tanısında; ateş, döküntü, kas iskelet sistemi tutulumu, sistem tutulumları ile seyrebilen birçok hastalık yer almaktadır. Bu açıdan değerlendirildiğinde serum hastalığı ayırıcı tanıda çok geniş bir yelpazeye sahiptir. Bu hastalıklar özetlenecek olursa başta "enfeksiyonlar", "vaskülitler", "otoinflamatuvar hastalıklar", "romatolojik hastalıkların başlangıç dönemi" gibi multisistemik tutulumla seyreden hastalıklar ile; özellikle döküntü açısından "ilaç ilişkili Dress sendromu", "eritema multiforme", "Steven Johnson sendromu" olarak özetlenebilir. Çocuk yaş grubu için ayırıcı tanıda özellikle ateş, döküntü ve/veya

artrit ile seyreden “döküntülü enfeksiyöz hastalıklar”, “Akut romatizmal ateş”, “Lyme hastalığı” ve “Kawasaki hastalığı”, “Henöch Schönlein purpurası”, “Kızıl”, “Otoinflamatuar hastalıklar”, “Juvenil romatoid artrit”, “vaskülitler” mutlaka akla gelmeli ve ekarte edilmelidir.

Bunun yanısıra HKHN ve solid organ nakli uygulanan olgularda nakle özel hastalıklar ve/veya komplikasyonlar ayırıcı tanıya eklenmekte ve bahsedilen bu durumlar nakil olgularında serum hastalığı ayırcı tanısında ilk sıralarda yer almaktadır. Nakil olgularında serum hastalığı ayırıcı tanısında başlıca “enfeksiyonlar”, “Hiperakut GVHH”, “Akut GVHH”, “Engraftman Sendromu” yer almaktadır. Akut GVHH nakil sonrası ilk 100 gün içinde, genellikle iki ile üç hafta arasında ortaya çıkan klinik bir tablodur. Klinikte en sık cilt, gastrointestinal sistem ve karaciğer tutulumu görülmektedir Hiperakut GVHH; nakil sonrası genellikle ilk 10-14 gün içinde başlayan, klinik bulguları akut GVHH ile benzer, akut GVHH’nin erken gelişen tipi olarak bilinen bir tablodur. Engraftman sendromu; nötröfil engraftmanından bir ile yedi gün öncesinde başlayan; klinik bulguları genellikle ateş, cilt ve solunum sistemi tutulum bulguları ile karşımıza çıkan bir tablodur. Birçok sistemi etkileyebilen serum hastalığı klinik bulguları ile bahsedilen bu üç hastalığın klinik bulguları ile oldukça benzerdir. Akut GVHH ve hiperakut GVHH en sık klinik bulguları olan cilt lezyonları; serum hastalığının da karekteristik bulgularındandır. Serum hastalığında cilt lezyonları mukozayı tutmaz ancak akut GVHH’de mukoza tutulumları görülebilir. Hiperakut GVHH ve akut GVHH; karaciğer tutulumunda kolestatik hepatite bağlı karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma ve bilüribin yüksekliği gözlenir; serum hastalığında ise ılımlı biluribin yüksekliği olabilir ancak karaciğer enzimlerinde yükselme beklenmez. Olguların engraftman döneminde olması; solunum sistemi bulgularının ağırlıklı olması, hipoalbüminemi, kilo kaybı gibi bulguların varlığı engraftman sendromunu düşündürürken; solunum sistemi bulgularına kas iskelet sistemi bulgularının eşlik etmesi, olgularda total nötrofil sayısının düşük ya da normal olması serum hastalığı lehine değerlendirilebilir.

**Tablo 2.10.** Serum hastalığı ayırıcı tanısı

| Genel Ayırıcı Tanı | | HKHN'de Ayırıcı Tanı |
|---|---|---|
| **Ateş ± Döküntü ± Artrit/Artralji/Myalji ± Sistem Tutulumları** | | |
| **Ateş** | | |
| Enfeksiyonlar<br>Bakteriyel<br>Viral<br>Fungal<br>Diğer | ✚ | Fırsatçı enfeksiyonlar<br>Engraftman sendromu<br>Hiperakut GVHH |
| **Döküntü** | | |
| Ürtikerye multiforme<br>Eritama multiforme<br>Stevens Johnson sendromu<br>Dress Sendromu | ✚ | Hiperakut GVHH<br>Akut GVHH<br>İlaç toksisitesi |
| **Artrit/ Artralji/Myalji** | | |
| Septik Artrit<br>Reaktif Artrit<br>Romatolojik hastalıklar<br>Sistemik Vaskülitler<br>Hemartroz<br>Kemik Tümörü, Lösemi<br>Travma | ✚ | Hiperakut GVHH<br>İlaç reaksiyonu |
| **Ateş ± Döküntü ± Artrit/Artralji** | | |
| Enfeksiyonlar<br>Akut romatizmal ateş<br>Lyme Hastalığı<br>Kawasaki hastalığı<br>Juvenil romatoid artrit<br>Vaskülitler<br>Otoinflamatuar hastalıklar<br>Ailesel akdeniz ateşi<br>Henöch Schlein purpurası | ✚ | Hiperakut GVHH<br>Akut GVHH<br>Engraftman sendromu |
| **Sistem Tutulumları** | | |
| Enfeksiyonlar<br>Vaskülitler<br>Otoinflamatuar Hastalıklar<br>Romatizmal Hastalıklar | ✚ | Hiperakut GVHH<br>Akut GVHH<br>Engraftman sendromu<br>Sinüsoidal obstüriksiyon sendromu<br>Rejeksiyon<br>İlaç Toksikasyonları |

### 2.3.9. Tedavi

Tedavide kullanılan kanıta dayalı bir klavuz ya da yönlendirici kontrollü bir çalışma yoktur. Bu alanda yapılan çalışmalarda tedavi önerileri klinik deneyimlere dayanılarak verilmiştir. Araştırmacılar prognozu oldukça iyi bir hastalık olmasına rağmen ateş, kaşıntılı cilt lezyonları, yaygın myalji, artralji, artrit gibi semptomların olguların yaşam kalitesini etkilediğini vurgulanmış olup; semptomlara yönelik tedavilerin uygulanması önerilmiştir. Tedavide ana prensip etken ile mümkün ise maruziyetin ortadan kaldırılması ve semptomları hafifletici tedavi kullanılmasıdır.

Semptomatik tedavide sıklıkla "nonstreoidal anti-inflamatuar ilaçlar", "anhistaminik ilaçlar", "topikal, ıntravenöz ya da oral kortikosteroidler" kullanılmaktadır. Güncel çalışmalarda "plazmaferez"in kliniğin beklenenden ağır seyrettiği nadir olgularda etkin bir tedavi yöntemi olduğu bildirilmektedir.

Kortikosteroidler serum hastalığı tedavisinin en temel ve en sık kullanılan ilacıdır. Diğer tedavilerden faklı olarak, hem antiinflamatuar hem de immün supresif etkileri ile hastalığın patofizyolojik basamaklarında etki gösterirler. Kemotaksis, fagositer sistem üzerine olan inhibitör etkisi, lökotien ve prostogandin sentezini inhibe etmesi gibi etkileri ile hem hastalığın şiddeti azalmakta hemde hastalık süresi kısalmaktadır. Refrakter ateş, ciddi artrit ve/veya diğer sistem bulgularının eşlik ettiği kliniğin daha ağır seyrettiği olgularda ve vaskülite yönelik kullanılmaktadır. Tedavide sıklıkla prednizolon 1-2 mg/kg/gün dozunda, yedi ile on gün süre ile kullanılmaktadır.

Plazmaferez; kliniğin beklenenden uzun sürdüğü veya daha ağır seyrettiği, tedaviye refrakter olgularda, nefrolojik tutulum gibi prognozu etkileyebilecek sistem tutulumları varlığında dolaşımdaki immün komplekslerin temizlenmesi amacı ile uygulanabilmektedir. Plazmaferez ilk kez 2005 yılında Tanrıöver ve ark. tarafından ATG ilişkili serum hastalığı gelişen prednizolon tedavisine yanıt alınamayan beş yetişkin böbrek nakli olgusunda uygulanmıştır. Üç olguda tek seans, iki olguda ikinci seans sonrası bulguların tamamen düzeldiği ve olguların hiçbirinde plazmafereze bağlı komplikasyon gelişmediği bildirilmiştir [31-33].

### 2.3.10. Prognoz

Hastalığın seyri genellikle kendi kendini sınırlayıcı niteliktedir. Etkene bağlı oluşan immün komplekslerin serumdan tamamen temizlendiği bir ile iki hafta içinde iyileşme görülür. Hastalık depo formunda ya da yavaş salınımlı bir etken tarafından tetiklendiyse, klinik semptomların beklenenden daha uzun sürebileceği belirtilmiştir. Akut böbrek yetmezliği, kardit, akut respiratuar distress sendromu, periferik nörit gelişimi ile bulgu verebilen sistem tutulumları klinik tabloya eklendiğinde tanıda gecikmeye neden olabilmekte; farklı tedavilere (dializ, mekanik ventilasyon) gerek duyulabilmekte; klinik süreç uzayabilmektedir.

## 2.4. ANTİTİMOSİT GLOBULİN İLİŞKİLİ SERUM HASTALIĞI

İlk kez 1980 li yıllarda ATG kullanımına bağlı serum hastalığı gelişimi kemik iliği yetmezliği tanısı ile izlenen yetişkin olgularda bildirilmiştir. Lawley ve ark. tarafından 1985 yılında 12 hastanın 11 inde, Bielory ve ark. tarafından 1988 yılında 35 hastanın 30'unda (%86) ATG tedavisi ile ilişkili serum hastalığı geliştiği saptanmıştır [15, 17]. Günümüzde ise ATG kullanımına bağlı serum hastalığı gelişimi; en sık solid organ nakli uygulanan olgularda ve benign hematolojik hastalıkların tedavisinde ATG kullanımı sonrası bildirilmektedir. Buna rağmen en sık kullanım alanlarından bir diğeri olan HKHN olgularında ATG ilişkili serum hastalığı bildirimi oldukça nadir olup, literatürde verilerin elde edilebildiği sadece iki yayın bulunmaktadır [90, 115]. Hematolojik hastalıklarda ATG tedavisi ilişkili serum hastalığı sıklığı %2.6 ile %100 arasında değişmektedir [Tablo 2.11].

**Tablo 2.11.** Hematolojik hastalıklarda ATG ilişkili serum hastalığı sıklıkları

| Çalışma Grubu | Tanı | Olgu Sayısı | SH % |
|---|---|---|---|
| Scheinberg ve ark. [71] | Akkiz aplastik anemi | 120 | 5.3 |
| Mahlaoui ve ark. [76] | Familial lenfohistiositoz | 38 | 2.6 |
| Fu XY ve ark. [72] | Akkiz aplastik anemi | 35 | 42.9 |
| Scott ve ark.[74] | Myelodisplastik sendrom | 25 | 28 |
| Steensma ve ark. [105] | Myelodisplastik sendrom | 8 | 100 |
| Li ve ark. [106] | Akkiz aplastik anemi | 175 | 69.1 |
| Xie ve ark. [99] | Akkiz aplastik anemi | 53 | 39.6 |

Solid organ nakli uygulanan olgularda ATG ilişkili serum hastalığı sıklığı %0 ile %17 arasında değişmektedir [Tablo 2.12.].

**Tablo 2.12.** Solid organ nakillerinde ATG ilişkili serum hastalığı sıklıkları

| Nakil Tipi | Çalışma Grubu | Hasta Sayısı | Serum Hastalığı |
|---|---|---|---|
| Böbrek Nakli | Mathieu ve ark. [108] | 91 | %17 |
| | Mourad ve ark. [109] | 151 | %10.6 |
| | Büchler ve ark. [77] | 240 | %7.5 |
| | Charpentier ve ark. [102] | 186 | %16.1 |
| | Ault ve ark. [84] | 17 | %0 |
| Pankreas ve Böbrek Nakli | Snow ve ark. [18] | 772 | %1.6 |
| Karaciğer Nakli | Tector ve ark. [112] | 112 | %0 |
| | Kamar ve ark. [113] | 16 | %6.2 |
| | Bogetti ve ark. [114] | 12 | %0 |

## 2.5. HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİNDE SERUM HASTALIĞI

Hematopoietik kök hücre nakli öncesi hazırlama rejiminde primer immünsupresyon amaçla kullanılan bir ilaç olan ATG'nin yan etkilerin en önemlilerinden olan serum hastalığı HKHN uyguladığımız çocuk olgularda karşılaşılabilen bir durum olmasına rağmen, yayınlarda çocuk ya da yetişkin HKHN uygulanan olgularda ATG ilişkili serum hastalığı prevelansı, risk faktörleri ve hastalık özelliklerini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu alanda yayınlarda mevcut iki çalışma bulunmaktadır. Horan ve ark. tarafından Orak Hücreli Anemi (n=3), Talasemi major (n=1) tanıları ile HKHN uygulanan ve ATG tedavisi verilen dört yetişkin olgunun bir tanesinde serum hastalığı geliştiği bildirilmiştir [115]. Zimmerman ve ark. tarafından allojenik HKHN uygulanan 10 çocuk olguda, ATG içeren hazırlama rejimi etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada bir olguda serum hastalığı görülmüştür [91].

### 2.5.1. Serum Hastalığının HKHN Olgularında Klinik Önemi

Hematopoietik kök hücre naklinde ATG ilişkili serum hastalığı gelişmesi beklenen dönem aynı zamanda HKHN olgularının yoğun immünosupresif olduğu ve

HKHN'ye bağlı diğer komplikasyonların görülebileceği nakil sonrası ilk bir ayı içeren dönemdir. Hematopoietik kök hücre naklinde bu dönemde görülmesi beklenen komplikasyonlardan serum hastalığı ayırıcı tanısında başlıca;

1. Enfeksiyonlar
2. Graft versus host hastalığı
3. Engraftman sendomu
4. İlaç yan etkileri yeralmaktadır.

Diğer durumlardan farklı olarak bu yan etkiler ile hastaların klinik tablosu çok değişkenlik gösterip kompleks bir hal alabilmektedir. Bu dönemin en sık klinik bulgusu olarak bilinen ateş; "enfeksiyöz kaynaklı", "akut GVHH", "Engraftman Sendromu" veya "Serum Hastalığı" ile ilişkili olabilmektedir. Diğer taraftan da akut GVHH en sık klinik bulguları olarak bilinen cilt tutulumu ve gastrointestinal tutulum serum hastalığında da sık görülen klinik bulgulardır. Akut GVHH; HKHN olgularında mortaliteye neden olabilen, uzun dönem prognozu etkileyen, uzun süre takip gerektiren bir tablo iken; serum hastalığı iyi prognozlu, kendi kendini sınırlayıcı bir hastalıktır. Serum hastalığı gelişen olgular kısa süreli uygulanan steroid tedavisine dramatik cevap vermekteyken, GVHH gelişen olgularda daha uzun süreli streoid tedavisi ve bazı olgularda daha yüksek doz steroid tedavisi ve/veya farklı tedavilere gerek duyulabilmektedir. Ayrıca serum hastalığı ve GVHH tedavisinde kullanılan steroidler zaten immünsupresif olunan bu dönemde olgularda enfeksiyon riskini, sıklığını ve ciddiyetini daha da artırabilmektedir. Bu nedenlerle doğru tanı konulması hastaların prognozu açısından oldukça önemli bir hale gelmektedir.

Sonuç olarak; HKHN olgularında serum hastalığına tanı konulabilmesinde zorluklar yaşanabilmekte, tedavi kararı verilmesi ve takip açısından ayırıcı tanıda daha detaylı değerlendirme yapmak gerekmektedir.

# 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi (AÜTF) Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı tarafından yapılmıştır.

## 3.1. Çalışma Hasta Grubu

AÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı tarafından Fanconi aplastik anemisi, akkiz aplastik anemi ve Talasemi major sınıf III tanıları ile hematopoetik kök hücre nakli uygulanan ve hazırlama rejiminde ATG tedavisi kullanılan hastalar çalışmaya alındı.

### 3.1.1. Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri

1. Yaşları 18 ve altında olan tüm çocuk hastalar
2. Benign hematolojik hastalık nedeni ile HKHN uygulanan olgular
3. Allojenik HKHN uygulanan olgular
4. Hazırlama rejiminde ATG tedavisi verilen olgular

### 3.1.2. Çalışmaya Dahil Olmama Kriterleri

1. Yaşları 18 ve üstünde olan olgular
2. Allojenik HKHN öncesi dönemde başka bir amaç ile ATG tedavisi verilen olgular
3. Yeterli veri kaydı olmayan hastalar
4. İkinci kez HKHN uygulanan hastalar
5. Malign hematolojik hastalık nedeni ile HKHN uygulanan olgular

## 3.2. Çalışma Deseni

Olguların demografik, klinik ve laboratuvar verilerinin geriye dönük olarak değerlendirildiği, karşılaştırmasız, uzunlamasına ve gözlemsel bir çalışmadır. Olguya, donöre, primer hastalığa, nakle, ATG tedavisine ve yan etkilerine ait bilgiler öncelikle olgu dosyaları taranarak elde edildi. Serum hastalığı gelişimi ile ilgili laboratuvar verileri öncelikle AÜTF hastaneleri bilgi işlem sisteminden toplandı.

### 3.2.1. Olgulara Ait Bilgiler

Hematopoietik kök hücre nakli uygulanan yaş ve cinsiyet, primer tanı.

### 3.2.2. Hematopoietik Kök Hücre Nakli ve Sürecine Ait Bilgiler

Verici özelliği (kardeş/kardeş dışı, aile içi), doku tipi uyumu, kök hücre kaynağı, infüze edilen kök hücre sayısı, hazırlama rejimi ilaçları, GVHH proflaksisinde kullanılan ilaçlar, antimikrobiyal proflaksi, myeloid ve trombosit engraftman günleri, komplikasyonlar.

### 3.2.3. Antitimosit Globulin Tedavisine Ait Bilgiler

Uygulanan antitimosit globulin cinsi, dozu, süresi, öncesinde uygulanan premedikasyonu, akut ve geç dönem yan etkileri.

### 3.2.4. Serum Hastalığına Ait Bilgiler

Başlangıç zamanı (ATG tedavisi sonrası, nakil sonrası), klinik bulguları (ilk bulgu, diğer bulguları), laboratuvar özellikleri, tedavi, tedavi yanıt zamanı, tedavi ile ilk düzelen bulgu, toplam tedavi süresi, tedavi yan etkisi.

### 3.2.5. Serum Hastalığı Ayırıcı Tanısına Ait Bilgiler

Hiperakut Graft Versus Host Hastalığı, Akut Graft versus Host Hastalığı, Engraftman Sendromunun başlangıç zamanı, bulguları, uygulanan tedavi, tedavi süresi, tedaviye alınan yanıt. Enfeksiyon başlangıç zamanı, özelliği (klinik dökümente, mikrobiyolojik dökümente, odağı belirlenemeyen), tedavi süresi.

## 3.3. TANIMLAMALAR

### 3.3.1. Hematopoietik Kök Hücre Nakli ile İlgili Tanımlamalar

#### 3.3.1.1. Nötropeni

Total nötrofil sayısının < 1000 /$mm^{3'}$ ün altında ve düşme eğiliminde olması veya 500/$mm^{3}$'ün altında olması olarak tanımlandı

#### 3.3.1.2. Ateş

Aksiller vücut ısısının bir kez > 37.9 $C^0$ veya 24 saat içinde en az 1 saat ara ile iki kez > 37.5 $C^0$ ve < 38 $C^0$ olması olarak tanımlandı.

#### 3.3.1.3. Febril Nötropeni

Total nötrofil sayısının < 1000/$mm^3$ altında ve düşme eğiliminde olması veya 500/ $mm^3$ altında olduğu dönemde aksiller vücut ısısının bir kez > 37.9 ˚C veya 24 saat içinde en az bir saat ara ile iki kez > 37.5 ˚C ve < 38 ˚C olması olarak tanımlandı.

#### 3.3.1.4. Nedeni Bilinmeyen Ateş

Enfeksiyonun klinik, mikrobiyolojik ya da radyolojik kanıtı olmaksızın ateş varlığı olarak tanımlandı.

#### 3.3.1.5. Myeloid Engraftman Zamanı

Birbirini takip eden üç gün boyunca absolü nötrofil sayısının 500/$mm^3$ ve üzerinde olduğu dönemin ilk günü myeloid engraftman zamanı olarak kabul edildi.

#### 3.3.1.6. Trombosit Engraftman Zamanı

Trombosit sayısının, son transfüzyon zamanından en az yedi gün geçmesini takiben, kendiliğinden > 20.000/$mm^3$ olduğu ilk gün trobosit engraftman zamanı olarak kabul edildi.

#### 3.3.1.7. Lenfosit Engraftman Zamanı

Birbirini takip eden üç gün boyunca lenfosit sayısının 500/$mm^3$ ve üzerinde olduğu dönemin ilk günü lenfosit engraftman zamanı olarak kabul edildi.

#### 3.3.1.8. Akut Graft Versus Host Hastalığı

Tanımlanmış standart tanı kriterlerine göre akut GVHH gelişimi düşünülen olgularda tanı temel olarak (cilt, oral mukoza, gastrointestinal trakt veya karaciğer) biyopsileri ile konuldu.

#### 3.3.1.9. Engraftman Sendromu

Engraftman sendromu; nötrofil engraftmanından 24 saat önce; 1. herhangi bir nedenle açıklanamayan > 38 ˚C ateş varlığı; 2. herhangi bir nedenle açıklanamayan eritematöz tarzda cilt lezyonları; 3. %5'in altında kilo kaybı ve albümin düzeyinde düşme (nakil öncesi seviyesinin > %10 azalması) 4. dispne, hipoksi gibi solunum sistemi tutulum bulguları ve akciğer grafisinde pulmoner infiltrasyon varlığı; bulgularından iki veya daha fazlasının gelişmesi olarak tanımlandı.

### 3.3.2. Enfeksiyon ile İlgili Tanımlar

#### 3.3.2.1. Mikrobiyolojik Dökümente Edilmiş Enfeksiyon

Enfeksiyonu düşündüren semptom ve bulgular varlığında kültür histoloji ve/veya immün histolojiyle bir patojenin mikrobiyolojik olarak dökümente edilmesi kesin enfeksiyon olarak tanımlandı.

#### 3.3.2.2. Klinik Dökümente Enfeksiyon

Mikrobiyolojik dökümentasyon olmasa da ateşle birlikte enfeksiyon ile uyumlu semptom ve bulgular olarak tanımlandı.

### 3.3.3. Antitimosit Globulin Tedavisi ile İlgili Tanımlamalar

#### 3.3.3.1. İnfüzyon Reaksiyonları

Antitimosit globulin tedavisi sırasında ve/veya hemen sonrasında gelişen ateş, cilt döküntüsü, arteriyel kan basıncının düşmesi, solunum güçlüğü, başağrısı, bulantı, kusma gelişimi infüzyon reaksiyonu reaksiyon olarak tanımlandı. Vücut ısısının 38˚C ve üzerinde olması ateş olarak kabul edildi.

#### 3.3.3.2. Serum Hastalığı Tanımı

Antitimosit globulin kullanımı (toplam dört gün) başlangıcından beş gün ve sonrasında başlayan ve başka bir neden ile açıklanamayan aşağıda belirtilen semptom ve bulgular geliştiğinde serum hastalığı olarak değerlendirildi. Bu bulgular:

a. Ateş
b. Cilt döküntüleri: Makulopapüler tarzda kaşıntılı döküntü
c. Kas ve İskelet Sistemine ait bulgular: Artralji, artrit, myalji, synovial effusion
d. Gastrointestinal sistem bulguları: Karın ağrısı, bulantı, kusma, diyare, disfaji,
e. Nefrolojik tutulum bulguları: Hemoglobinüri, hematüri, proteinüri
f. Solunum sistemi bulguları: Dispne, wheezing
g. Nörolojik sistem bulguları: Bulanık görme, trismus, baş ağrısı

### 3.3.4. Mortalite ile İlgili Tanımlar

#### 3.3.4.1. Nakil İlişkili Mortalite

Olgularda realps ve primer hastalığın ilerlemesi dışında nakil ile ilişkili olabilecek enfeksiyon, kanama, toksisite, GVHH, sinüsoidal obstüriksiyon sendromu vb. gibi herhangi bir nedenle meydana gelen ölüm olarak tanımlandı.

#### 3.3.4.2. Genel Mortalite

Olgularda relaps ve primer hastalık ve nakil ile ilişkili olabilecek enfeksiyon, kanama, toksisite GVHH, sinüsoidal obstüriksiyon sendromu da dahil herhangi bir nedenle meydana gelen ölüm olarak tanımlandı**.**

## 3.4. İSTATİKSEL ANALİZ

Verilerin analizi SPSS for Windows 15 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan değişkenler için ortalama ± standart sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler için, median (min – maks), nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterildi. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Student's t testi ile ortanca değerler yönünden farkın önemliliği Mann Whitney U testi ile araştırıldı. Nominal değişkenler Pearson Ki-Kare veya Fisher exact testi ile değerlendirildi. Serum hastalığı bağımsız risk faktörlerini belirlemek için tek değişkenli analiz sonucunda anlamlı çıkan değişkenler çok değişkenli logistik regresyon analizi yöntemi ile belirlenendi. $p<0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

# 4. BULGULAR

Çalışmamızda Temmuz 1999- Mayıs 2014 tarihleri arasında AÜTF Çocuk KIT Ünitesinde, Pediatrik Hematoloji bilim dalı tarafından benign hematolojik hastalık tanısı ile Hematopoietik kök hücre nakli uygulanan ve hazırlama rejiminde antitimosit globulin tedavisi yer alan toplam 71 çocuk olgudan oluşan çalışma grubu değerlendirildi.

## 4.1. Hasta Populasyonu İle İlgili Veriler

### 4.1.1. Demografik Özellikler

Olgularda yaş ortalaması 11.07 ± 4.6 yıl olarak bulundu. Olguların %43.6'sı (31/71) kız cinsiyette, %56.4'ü (40/71) erkek cinsiyette idi.

**Tablo 4.1.** Olguların demografik özellikleri

| Cinsiyet | Hasta sayısı | Hasta % | Ortalama Yaş | Min -Max |
|---|---|---|---|---|
| **Kız** | 31 | 43.6 | 11.6 ± 4.9 | 1.9-18 |
| **Erkek** | 40 | 56.4 | 10.6 ± 4.5 | 0.6-18 |
| **Genel** | 71 | 100 | 11.07 ± 4.6 | 0.6-18 |

### 4.1.2. Tanı

Primer tanı olguların %66.2'sinde (47/71) Talasemi major sınıf III; %21.1'inde (15/71) Fanconi aplastik anemisi; %12.7'sinde (9/71) akkiz aplastik anemi idi.

**Tablo 4.2.** Olguların tanı ve cinsiyetlere göre dağılımı

| Cinsiyet | TMS-III (%) | Fanconi AA(%) | Akkiz AA(%) | Toplam |
|---|---|---|---|---|
| **Kız** | 17 (24) | 8 (11.3) | 6 (8.4) | 31 |
| **Erkek** | 30 (42.2) | 7 (9.8) | 3 (4.3) | 40 |
| **Toplam** | 47 (66.2) | 15 (21.1) | 9 (12.7) | 71 |

## 4.2. HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİNE AİT VERİLER

### 4.2.1. Hazırlama Rejim Protokolü

Olguların tamamına primer tanıya göre değişen, ancak her biri ATG içeren üç farklı myeloablatif özellikte hazırlama rejimi protokolü uygulandı.

**Tablo 4.3.** Hazırlama rejim protokolleri ve olgulara göre dağılımı

| Hazırlama Rejimi | TM-S III | FAA | AAA | Toplam (%) |
|---|---|---|---|---|
| Pesaro Protokol 26* + ATG | 47 | | | 47 (66.2) |
| Siklofosfamid+Fludarabin+ATG | | 15 | | 15 (21.1) |
| Siklofosfamid +ATG | | | 9 | 9 (12.7) |
| Toplam | 47 | 15 | 9 | 71 (100) |

*Pesaro Protokol 26 hazırlama rejimi: Hidroksiüre, Azotiopürin, Fludarabin, Busulfan, Siklofosfamid

### 4.2.2. Graft Versus Host Hastalığı Profilaksi

Graft versus host hastalığı proflaksisi amacı ile tüm olgulara siklosporin A ya da siklosporin A ile birlikte metotreksat tedavileri uygulandı. Olguların %93'ü (66/71) siklosporin A ve metotreaksat; %7'si (5/71) sadece siklosporin tedavisi aldı.

**Tablo 4.4.** GVHH proflaksinde kullanılan ilaçlar ve olgulara göre dağlımı

| GVHH Profilaksi | TM III | FAA | AAA | Toplam (%) | |
|---|---|---|---|---|---|
| Siklosporin A + Metotreksat | 47 | 10 | 9 | 66 | (93) |
| Siklosporin A | | 5 | | 5 | (7) |
| Toplam | 47 | 15 | 9 | 71 | (100) |

### 4.2.3. Genel Destekleyici Bakım ve Antimikrobiyal Profilaksi

Tüm hastalar Aralık 1998 yılından sonra HEPA FİLTRELİ odalarda izlendi. Destekleyici genel bakımda; tüm olgulara tünelli çift lümen santral venöz kateter ile intravenöz yol açıldı. Günlük santral venöz kateter bakımı yapıldı. Günlük vücut duş banyosu ve günde iki kez vücut bakımı (kulak, koltuk altı, kasık ve anal bölge) uygulandı. Sürveyans kültürleri (kan, kateter, boğaz, idrar, dışkı) kemik iliği nakil ünitesine alındığı gün ve sonrasında haftada bir kez rutin olarak alındı. Tüm olgulara antimikrobiyal profilaksi, Pyneumocystis Jiroveci profilaksisi, antiviral profilaksi,

antifungal profilaksi, antibakteriyel profilaksi, antianeorob proflaksi, intravenöz immünglobulin tedavileri uygulandı.

### 4.2.4. Myeloid ve Trombosit Engraftman Zamanı

Myeloid engraftmanı nakil sonrası ortalama 14.8 ± 3.2. günde (9-24 gün), trombosit engraftmanı ise nakil sonrası ortalama 24.6 ± 10.9. günde (10-82 gün) gerçekleşti.

### 4.2.5. Erken Dönem Komplikasyonlar

Nakil sonrası erken dönemde en sık gelişen komplikasyonlar alopesi (%98.5) ve mukozit (%61.9) idi. Akut renal toksisite %57.7 (41/71) ve karaciğer fonksiyonlarında bozulma %21.1 (15/71) sıklıkta gelişti. Diğer komplikasyonlar; hiperakut GVHH %1.4 (1/71); akut GVHH %8.4 (6/71); engraftman sendromu %8.4 (6/71); sinüsoidal obstrüksiyon sendromu %9 (6/71); serum hastalığı %22.5 (16/71) sıklıklar ile gözlendi.

**Tablo 4.5.** Erken dönem komplikasyonlar ve sıklıkları

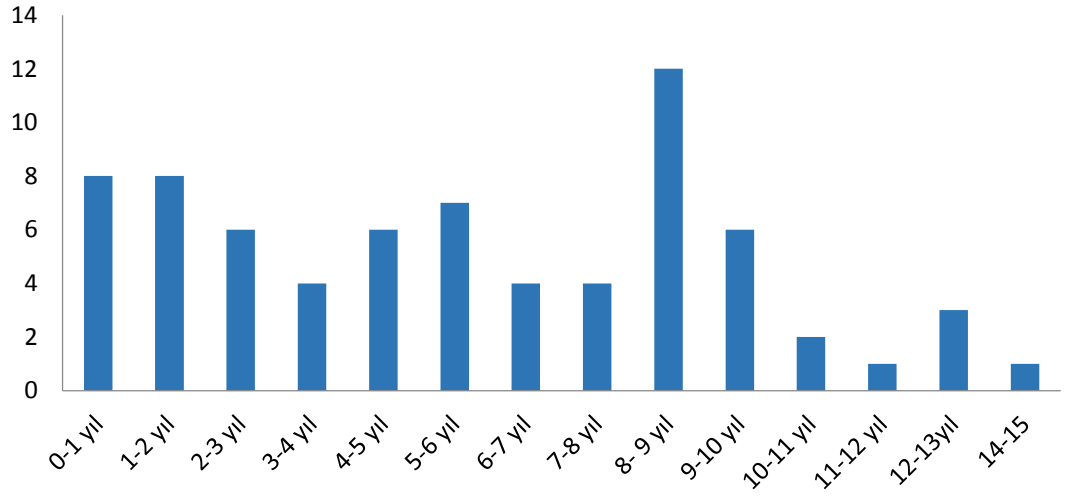
| **Komplikasyon** | **Hasta sayısı** | **%** |
|---|---|---|
| Alopesi | 70 | 98.5 |
| Mukozit | 44 | 61.9 |
| Akut Renal Toksisite | 41 | 57.7 |
| Serum hastalığı | 16 | 22.5 |
| Karaciğer Fonksiyonlarında Bozulma | 15 | 21.1 |
| Enfeksiyonlar | 14 | 19.7 |
| Hemorajik Sistit | 9 | 12.6 |
| Sünisoidal Obstüriksiyon Sendromu | 7 | 9.8 |
| Engraftman Sendromu | 6 | 8.4 |
| Akut GVHH | 6 | 8.4 |
| CMV reaktivasyonu | 6 | 8.3 |
| Kardiak Fonksiyonlarda Bozulma | 5 | 7 |
| Nörolojik Fonksiyonlarda Bozulma | 4 | 5.6 |
| Endokrin Fonksiyonlarda Bozulma | 7 | 5.6 |
| Hiperakut GVHH | 1 | 1.4 |

### 4.2.6. Kemik iliği Nakil Ünitesinde İzlem Süresi

Olgular nakil sonrası nakil ünitesinde ortalama 42.05 ± 18.3 gün (18-121 gün) izlendi**.**

### 4.2.7. Genel İzlem Süresi

Olgular nakil sonrası en az iki ay, en fazla 15 yıl olmak üzere ortalama 4.8 ± 3.5 yıl izlendi.




**Şekil 4.1.** Genel izlem süresi

### 4.2.8. Nakil ilişkili Mortalite

Nakil ilişkili mortalite sıklığı %2.8 (2/71) olarak saptandı. Bir olgu GVHH nedeni ile 88. günde, diğer olgu sepsis nedeni 102. günde kaybedildi.

### 4.2.9. Genel Mortalite

Genel mortalite sıklığı %7 (5/71) olarak saptandı. Olguların %20'si (1/5) GVHH, %80'i (4/5) nakilden ortalama 20 ay sonra sepsis nedeni ile kaybedildi.

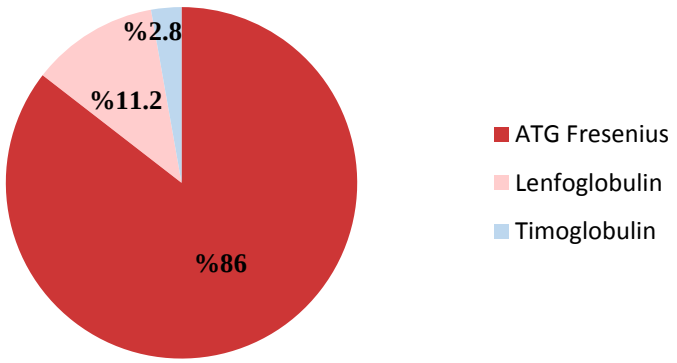
## 4.3. ANTİTİMOSİT GLOBULİN TEDAVİSİNE AİT VERİLER

### 4.3.1. Uygulanma Zamanı- Şekli – Proflaksi

Antitimosit globulin iki olguda nakil gününden beş gün, 69 olguda nakil gününden dört gün önce başlandı. Tüm olgulara ATG başlangıç gününden bir ile yedi gün öncesinde cilt testi yapıldı. Cilt testi sonucu tüm olgularda negatifti. Antitimosit globulin on saatlik infüzyon şeklinde, toplam dört gün verildi. Her ATG infüzyonundan yarım saat önce tüm olgulara 1mg/kg/doz IV metilprednizolon, antihistaminik ve asetaminofen ile proflaksi verildi.

### 4.3.2. Antitimosit Globulin Preparatları

Üç farklı ATG preparatı kullanıldı. Olguların %86'sında (61/71) kullanılan ATG preparatı ATG Fresenius; %11.2'sinde (8/71) Lenfoglobulin; ve %2.8'sinde (2/71) Timoglobulin kullanıldı.




**Şekil 4.2.** ATG preparatları dağılımı

ATG Fresenius ortalama 8.9 mg/kg/gün, Lenfoglobulin ortalama 10.2 mg/kg/gün, Timoglobulin ortalama 4.7 mg/kg/gün dozlarında, toplam 4 gün kullanıldı.

**Tablo 4.6.** Antitimosit globulin preparatları kullanım sıklıkları ve dozları

| ATG preparatı | n | (%) | Ortalama Doz | En yüksek - en düşük doz |
|---|---|---|---|---|
| ATG Fresenius | 61 | 86 | 8.9 mg/kg/doz | 8-10 mg/kg/doz |
| Lenfoglobulin | 8 | 11.2 | 10.2 mg/kg/doz | 4.2-14 mg/kg/doz |
| Timoglobulin | 2 | 2.8 | 4.7 mg/kg/doz | 4.4 - 5 mg/kg/doz |

### 4.3.3. Antitiosit Globulin Akut Yan etkileri

#### 4.3.3.1. Sıklık

Antitimosit globulin infüzyonu sırasında olguların %81.6'sında (58/71) infüzyon reaksiyonu gelişti.

#### 4.3.3.2. Demografik Özellikler

##### 4.3.3.2.1. Cinsiyet

İnfüzyon reaksiyonu gelişen olguların %46.5'i (27/58) kız, %53.5'i (31/58) erkek cinsiyette idi**.** İnfüzyon reaksiyonu sıklığı ve cinsiyet arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p>0.05).

**Tablo 4.7.** ATG infüzyon reaksiyonlarının cinsiyete göre dağılımı ve farklılıkları

| Yan etki | Kız (%) | Erkek (%) | p değeri |
|---|---|---|---|
| **Var** | 27 (87) | 31 (77.5) | **> 0,05** |
| **Yok** | 4 (13) | 9 (22.5) | |
| **Toplam** | 31 (100) | 40 (100) | |

##### 4.3.3.2.2. Yaş

İnfüzyon reaksiyonu gelişen olgularda yaş ortalaması 11.6 ± 4.4 yıl (1.9- 18 yaş) idi. İnfüzyon reaksiyonu gelişen olgularda yaş ortalaması, infüzyon reaksiyonu gelişmeyen olgulara kıyasla daha büyük saptandı. Antitimosit globulin infüzyon reaksiyonlarının büyük yaşta daha sık görüldüğü saptandı.

**Tablo 4.8.** ATG infüzyon reaksiyonları yaşa göre dağılımı ve farklılıkları

| Yan etki | Hasta Sayısı (%) | Ortalama yaş | p değeri |
|---|---|---|---|
| **Var** | 58 (81.6) | 11.6 ± 4.4 | **< 0,05** |
| **Yok** | 13 (18.3) | 8.8 ± 4.6 | |
| **Toplam** | 71(100) | 11 ± 4.6 | |

#### 4.3.3.3. Antitimosit Globulin Preparatı

İnfüzyon reaksiyonu gelişen olguların %82.7'sinde (48/58) kullanılan ATG preparatı ATG-F; %13.8'sinde (8/58) Lenfoglobulin; %3.4'ünde (2/58) Timoglobulin idi.

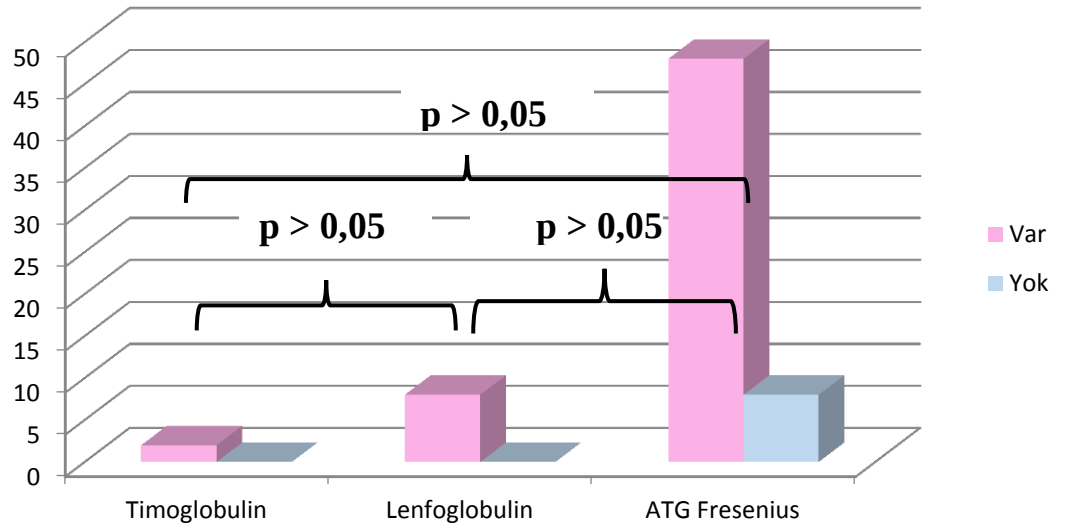
**Tablo 4.9.** ATG preparatlarında infüzyon reaksiyon sıklıkları

| ATG preparatı | Hasta sayısı (%) | İnfüzyon reaks* (%) | İnfüzyon reaks** (%) |
|---|---|---|---|
| ATG Fresenius | 61 | 48/58 (82.7) | 48/61 (67.6) |
| Lenfoglobulin | 8 | 8/58 (13.8) | 8/8 (100) |
| Timoglobulin | 2 | 2/58 (3.4) | 2/2 (100) |
| Toplam | 71 | 58 (100) | 58/71 (81.4) |

*: Kullanılan farklı ATG preparatlarına göre infüzyon reaksiyonu dağılımı

**: Kullanılmış olan ATG preparatının kendi içinde infüzyon reaksiyonu dağılımı

ATG Fresenius preparatı kullanılan olguların %67.6'sında (48/61); Lenfoglobulin preparatı kullanılan olguların %100'ünde (8/8); Timoglobulin preparatı kullanılan olguların %100'ünde (2/2) infüzyon reaksiyonu gelişti. İnfüzyon reaksiyonu gelişmine farklı ATG preparatlarının etkisi karşılaştırıldığında preparatlar arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05).




**Şekil 4.3.** Farklı ATG preparatlarının infüzyon reaksiyonu gelişimine etkisi

#### 4.3.3.4. Klinik Bulgular

İnfüzyon reaksiyonları olguların %89.7'sinde (52/58) ilk infüzyon sırasında; %10.3'ünde (6/58) ise ikinci infüzyon sırasında gelişti. Ortalama 2.1 gün (1-4 gün) devam etti. Olguların tamamında görülen ateş (58/58) en sık görülen bulgu idi; takiben cilt bulguları %27.5 (16/58), gastrointestinal bulgular %8.6 (5/58) ve başağrısı %5.1 (3/58) sıklıkta görüldü.

**Tablo 4.10.** Antitimosit Globulin infüzyon reaksiyonları sıklık ve özellikleri

| **Zaman** | **Hasta Sayısı** | **%** |
|---|---|---|
| İlk İnfüzyon | 52 | 89.7 |
| İkinci İnfüzyon | 6 | 10.3 |
| **Bulgular** | **Hasta Sayısı** | **%** |
| Ateş | 58 | 100 |
| Cilt Lezyonları | 16 | 27.5 |
| Gastrointestinal Semptomlar | 5 | 8.6 |
| Baş Ağrısı | 3 | 5.1 |
| **Ortalama Süre** | 2.1 gün (1-4 gün) | |

#### 4.3.3.4.1. Ateş

İnfüzyon reaksiyonu gelişen olgularda en sık (%100) bulgu ateş idi. Ateş aynı zamanda olguların %96.5'inde en sık gözlenen ilk bulgu olarak karşımıza çıktı. Ateş ortalama değeri 38.8 ± 0,6 ˚C (38-41 ˚C) ve ortalama 2.1 ± 0.86 gün (1-4 gün) devam etti. Ateşe olguların %25'inde (14/56) cilt lezyonları eşlik etti. Dört olguda ateşe sadece bulantı kusma eşlik ederken, 1 olguda ateş, bulantı kusma ve cilt lezyonları beraber gözlendi.

#### 4.3.3.4.2. Cilt Lezyonları

Cilt lezyonları %27.5 (16/58) sıklıkla ateşten sonra en sık karşılaşılan infüzyon reaksiyon bulgusu idi. Ortalama 2.3 ± 0.84 gün (1-4 gün) devam etti. Tamamı ürtikeryal tarzda idi. Sadece iki olguda infüzyon reaksiyonun ilk bulgusu saptandı.

#### 4.3.3.4.3. Gastrointestinal Bulgular

İnfüzyon reaksiyonu gelişen olguların %8.6'sında (5/58) ATG infüzyonu sırasında bulantı kusma gözlendi. Ortalama 2.1 gün devam etti.

#### 4.3.3.4.4. Baş Ağrısı

İnfüzyon reaksiyonu gelişen olgularda %5.1 (3/58) sıklık ile ATG infüzyonu sırasında baş ağrısı gelişti.

### 4.3.3.5. Antitimosit Globulin İnfüzyon Reaksiyonları Tedavisi

#### 4.3.3.5.1. Ateş Yaklaşım Tedavi Verileri

Antitimosit globulin tedavisinin başlandığı, nakil öncesi dört ve/veya beş gün ve sonraki dönemde, yoğun myeloablatif hazırlama rejimi uygulanmasının bir sonucu olarak olgularımızın %56.9'u ağır nötropenik, %43.1'ini oluşturan diğer kısmı ise nötropenik sürece ilerlemekte idi. Nötropenik veya nötropenik döneme girmesi beklenen aynı zamanda santral kateter varlığı gibi enfeksiyonlara artmış riskleri mevcut hasta grubumuzda ATG infüzyonu en sık bulgusu olan ateşe

yaklaşım oldukça önemli idi. Bu nedenle ATG infüzyonu sırasında yükselen ateş, infüzyon reaksiyonu olarak kabul edilmesine karşın ateşe daha agresif bir yaklaşım ile tedavi kararı daha zor verildi.

Antitimosit globulin infüzyonu sırasında ateş görülen 58 olgunun, tüm fizik muayene ve laboratuvar verileri (tam kan sayımı, akut faz reaktanları, tam idrar tetkiki, kültürler) beraber değerlendirilerek olguların %86.2'sine (50/58) IV antibiyotik tedavisi başlandı. Bu olguların %64'üne (32/50) tekli antibiyotik, %36'ı (18/50) ise ikili antibiyotik tedavisi aldı. İzlemde olgularda kültür üremesi gözlenmedi. IV antibiyotik tedavisi ortalama 7-14 gün sonra kesildi.

İnfüzyon ateşi gözlenen hastaların tamamına ortalama 2.1 gün (1-4gün), 10 mg/kg/gün asetaminofen tedavisi düzenli verildi.

#### 4.3.3.5.2. Cilt lezyonları Tedavi Yaklaşım Verileri

İnfüzyon sırasında ürtikeryal tarzda cilt döküntüsü gözlenen olguların %87.5'inin (14/16) semptomatik dönemlerinde (ortalama 2.3 gün) tedavi ihtiyacı oldu. Tedavide olguların %64.2'sine (9/14) oral antihistaminik, %35.8'ine (5/14) IV metilprednizolon tedavisi verildi.

#### 4.3.3.5.3. Gastrointestinal Bulgular Tedavi Yaklaşım Verileri

Bulantı kusma gözlenen olgulara 0.04 mg/kg/doz IV granisetron veya 0.15 mg/kg/doz ondansetron tedavisi verildi.

#### 4.3.3.5.4. Baş Ağrısı Tedavi Yaklaşım Verileri

Baş ağrısı gelişen olgulara, asetaminofen tedavisi verildi.

## 4.4. Serum Hastalığına Ait Veriler

### 4.4.1. Sıklık

Çalışma grubumuzu oluşturan hazırlama rejiminde ATG tedavisi verilen 71 olguda %22.5'inde (16/71) serum hastalığı gelişti.

### 4.4.2. Demografik özellikler

#### 4.4.2.1. Cinsiyet

Serum hastalığı gelişen olguların %62.5'i (10/16) kız cisiyette, %37.5'i (6/16) erkek cinsiyette idi. Serum hastalığı gelişimi ile olguların cinsiyeti arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p> 0,05).

**Tablo 4.11.** Serum hastalığı gelişimine cinsiyetin etkisi

| Serum hastalığı | Kız (%) | Erkek(%) | p değeri |
|---|---|---|---|
| **Var** | 10/31 (32.2) | 6/40 (15) | |
| **Yok** | 21/31 (67.7) | 34/40 (85) | **> 0,05** |
| **Toplam** | 31(100) | 40 (100) | |

#### 4.4.2.2. Yaş

Olgularda yaş ortalaması 12 ± 4.3 yıl (2.5-16.4 yıl ) olarak saptandı. Serum hastalığı gelişimi ve olguların yaşı arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p> 0,05).

**Tablo 4.12**. Serum hastalığı gelişiminde yaşın etkisi

| Serum hastalığı | Hasta Sayısı (%) | Ortalama yaş (%) | p değeri |
|---|---|---|---|
| **Var** | 16/71 (22.5) | 12 ± 4.3 | |
| **Yok** | 55/71 (77.5) | 10.7 ± 4.7 | **> 0,05** |
| **Toplam** | 71(100) | 11 ± 4.6 | |

### 4.4.3. Primer Tanı

Primer tanı olguların %62.5'inde (10/16) Talasemi major sınıf III; %18.7'sinde (3/16) akkiz aplastik, %18.7'sinde (3/16) Fanconi aplastik anemisi idi. Primer tanı ile serum hastalığı gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p> 0,05).

**Tablo.4.13.** Serum hastalığı gelişiminin primer tanıya göre dağılımı

| Serum hastalığı | TM SIII | AAA | FAA | p değeri |
|---|---|---|---|---|
| **Var** | 11/47 (23.4) | 3/9 (33.3) | 2/15(13.3) | |
| **Yok** | 36/47 (76.5) | 6/9 (66.6) | 13/15(86.6) | **> 0,05** |
| **Toplam** | 47 (100) | 9 (100) | 15 (100) | |

### 4.4.4. Gelişim Zamanı

Serum hastalığı ilk klinik bulguları antitimosit globulin tedavisi başlangıcından ortalama 15.2 ± 5.6 gün (7-27 gün) sonrasında ve HKHN sonrası ortalama 10.4 ± 5.7. günde (2-22 gün) gelişti.

### 4.4.5. Myeloid Engraftman Zamanı

Serum hastalığı gelişen olgularda myeloid engraftman zamanı ortalama 14.2 ± 4.1 gün (9-24 gün) idi. Serum hastalığı gelişmeyen olgularda myeloid engraftmanı ortalama 14.6 ± 4.1 günde (9-21gün) gerçekleşti. Serum hastalığı gelişimi ile myeloid engraftmanı arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p > 0,05$).

### 4.4.6. Trombosit Engraftman Zamanı

Serum hastalığı gelişen olgularda trombosit engraftmanı ortalama 26 ± 12.7 günde (12-63 gün) gerekleşti. Serum hastalığı gelişmeyen olgularda trombosit engraftmanı ortalama 24.1 ± 10.5 gün (10-82 gün) gerçekleşti. Serum hastalığı gelişimi ile trombosit engraftmanı arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p > 0,05$).

### 4.4.7. Lenfosit Engraftman Zamanı

Serum hastalığı gelişen olgularda lenfosit engraftman zamanı ortalama 21.07 ± 9.9 gün (10-42 gün) idi. Serum hastalığı gelişmeyen olgularda lenfosit engraftmanı ortalama 25.2 ± 10.9 günde (10-65 gün) gerçekleşti. Serum hastalığı gelişen olgularda lenfosit engraftmanının daha erken gerçekleştiğ saptandı ($p > 0,05$).

### 4.4.8. Antitimosit Globulin Preparatı

Serum hastalığı gelişen olguların %68.7'sinde (11/16) kullanılan ATG preparatı ATG Fresenius; %18.7'sinde (3/16) Lenfoglobulin ve %12.5'inde (2/16) Timoglobulin idi. ATG Fresenius preparatı kullanılan olguların %17.7'sinde (11/61); Lenfoglobulin preparatı kullanılan olguların %100'ünde (8/8); Timoglobulin preparatı kullanılan olguların %100'ünde (2/2) serum hastalığı gelişti.

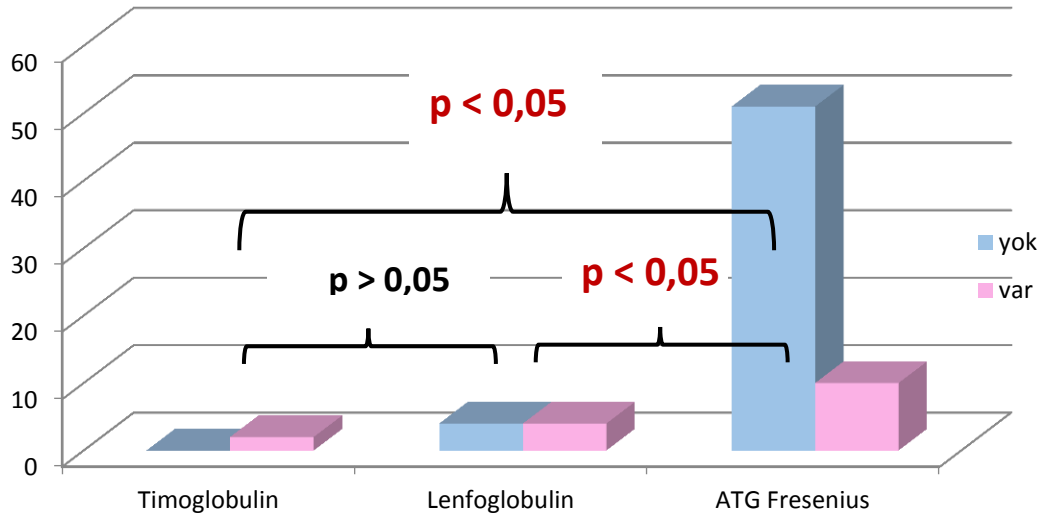
**Tablo 4.14.** Serum hastalığı gelişiminin farklı ATG preparatlarına göre dağılımı

| ATG preparatı | Hasta sayısı | Serum hastalığı*(%) | Serum hastalığı** (%) |
|---|---|---|---|
| ATG Fresenius | 61 | 11/16 (68.7) | 11/61 (17.7) |
| Lenfoglobulin | 8 | 3/16 (18.7) | 3/8 (37.5) |
| Timoglobulin | 2 | 2/16 (3.3) | 2/2 (100) |
| Toplam | 71 | 16 (100) | 16/71 (22.5) |

*: Kullanılan farklı ATG preparatlarına göre serum hastalığı dağılımı

**: Kullanılmış olan ATG preparatının kendi içinde serum hastalığı dağılımı

Antitimosit globulin preparatları serum hastalığı yan etkisi açısından karşılaştırıldığında Lenfoglobulin ve Timoglobulin arasında anlamlı fark bulunmazken, ATG Fresenius serum hastalığı riski en düşük preparat olarak saptandı.

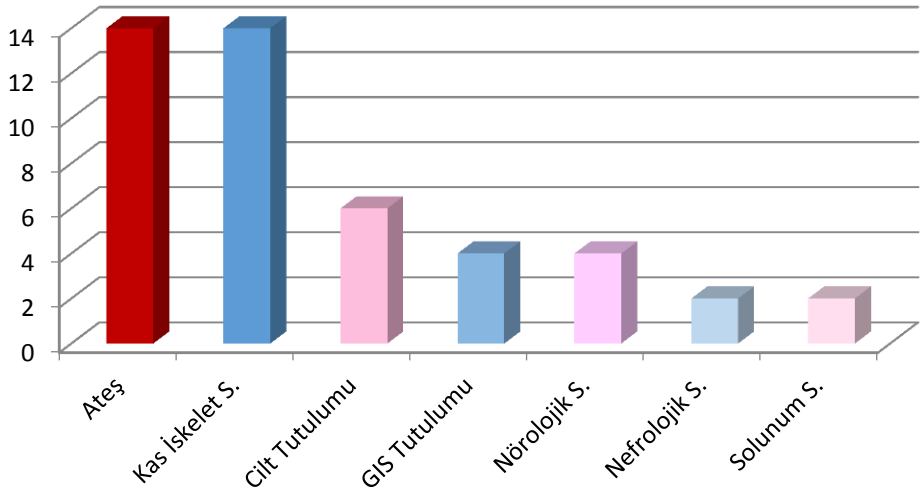



**Şekil 4.4.** Farklı antitimosit globulin preparatlarının serum hastalığı gelişiminde rolü

### 4.4.9. Klinik Bulgular

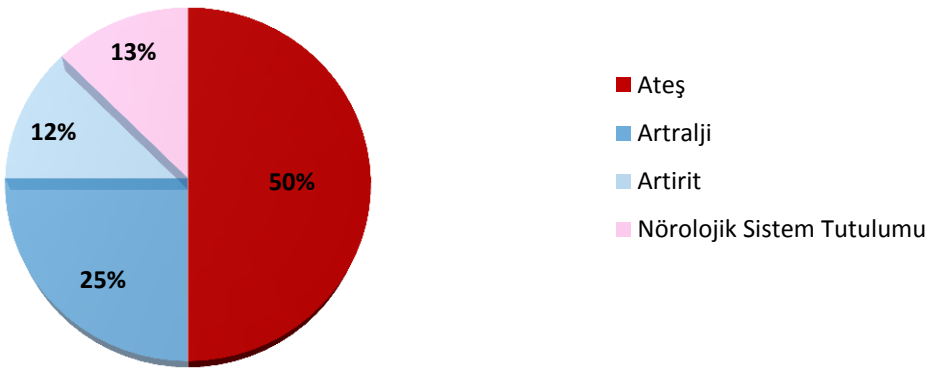
Ateş ve kas iskelet sistem tutulum bulguları %87.5 (14/16) sıklıkları ile olgularda en sık karşılan bulgular idi. Olgularda cit tutulumu %35.3 (6/16), gasrointestinal sistem ile nörolojik sistem tutulumu %25 (4/16) sıklıklar ile gözlendi. Solunum sistemi %12.5 (2/16) ve nefrolojik sistem tutulumu %12.5 (2/16)

sıklıklarda daha nadir olarak gözlendi. Hiçbir olguda lenfoadenopati ve kardiolojik sistem tutulumu ile görülmedi.




**Şekil 4.5.** Serum hastalığı klinik bulguları

Serum hastalığı gelişen olgular ilk bulgu açısından değerlendirildiğinde ise en sık ilk bulgu %50 (8/18) sıklık ile ateş ve %37 (6/16) sıklık ile kas iskelet sistemi bulguları ve %13 (2/16) sıklık ile başağrısı olarak saptandı.




**Şekil 4.6.** Serum hastalığı ilk klinik bulgu ve sıklıkları

#### 4.4.9.1. Ateş

Ateş; serum hastalığı gelişen olguların %87.5'inde (14/16) en sık klinik semptom olarak karşımıza çıktı. Aynı zamanda bu olguların %50'sinde (8/16) ateş ilk klinik bulgu idi. Ateş ortalama 38.8 ± 1.1 ˚C, en yüksek 40.8 ˚C'ye kadar yükseldi. Ortalama gün 2.3 gün ± 1.1 gün devam etti.

#### 4.4.9.2. Kas ve İskelet Tutulum Bulguları

Olgularda kas ve iskelet sistemi tutulum bulguları genel olarak olguların %87.5'inde görüldü. Ortalama 2.3 ± 1.2 gün devam etti. Ayrıca olguların %25'inde artralji (4/16); %12.5'inde (2/16) ise artrit ilk bulgu olarak karşımıza çıktı.

Kas ve iskelet sistemi tutulumu en sık %87.5 (14/16) sıklıkta myalji şeklinde bulgu verdi. Myalji; olgularda tüm vücutta yaygın, şiddetli kas ağrısı şeklinde gözlendi.

Artralji %75 (12/16) sıklıkta, birçok eklemde, aynı aynda ve/veya gezici nitelikte idi. En sık büyük eklemler, metakarpofalangeal eklemler ve temparomandibuler eklem etkilenimi gözlendi.

Artrit %31.2 (5/16) sıklık ile, bilateral diz, el ve ayak bileği ve metacarpofalaengeal eklem tutulumu şeklinde idi.

**Tablo 4.15.** Serum hastalığında romatolojik sistem tutulumu sıklık ve özellikleri

| Bulgu | N | Özellik |
|---|---|---|
| **Myalji** | 14 | Tüm vücutta, yaygın, şiddetli |
| **Artralji** | 12 | Bilateral el ve ayak bileği, diz, omurga, temparomandibular eklem |
| **Artrit** | 5 | Bilateral diz, el ve ayak bileği, metakarpofalangeal eklem |

#### 4.4.9.3. Cilt Tutulum Bulguları

Olguların %37.5'inde (6/16) cilt tutulumu bulguları gözlendi. Cilt lezyonlarının %83.4'ü (5/6) ürtikeryal tarzda; 16.4'ü (1/6) olguda ise palmar eritem şekilinde idi.

#### 4.4.9.4.Gastrointestinal Sistem Tutulum Bulguları

Olguların %25'inde başka nedenler ile açıklanamayan gastrointestinal sistem tutlumuna ait bulgular gözlendi. Bulgular olguların %50'sinde (2/4) bulantı kusma ve karın ağrısı, %25'inde (1/4) ishal ve karın ağrısı, %25'inde (1/4) olguda sadece karın ağrısı şeklinde idi.

#### 4.4.9.5. Nörolojiik Sistem Tutulum Bulguları

Olguların %25'inde (4/16) başka bir nedenle açıklanamayan şiddetli başağrısı ile semptom veren nörolojik sistem tutulum bulguları gözlendi**.**

#### 4.4.9.6. Nefrolojik Sistem Tutulum Bulguları

Olguların %12.5'inde (2/16) başka bir neden ile açıklanamayan hipertansiyon ve nefrotik düzeyde proteinüri ile bulgu veren glomerulonefrit tablosu gelişimi gözlendi**.**

#### 4.4.9.7. Solunum Sistemi Tutulum

Olguların %12.5'inde (2/15) başka bir nedenle açıklanamayan dispne, wheezing ve saturasyon düşüklüğü ile klinik veren solunum sistemi tutulumu gözlendi.

### 4.4.10. Laboratuvar Verileri

#### 4.1.10.1. Tam Kan Sayımı

Total nötrofil sayısı olguların %62.5'inde (10/16) 100/$mm^3$ altında; %18,7'sinde (3/16) 500-1000/$mm^3$ arasında; %18.7'sinde (3/16) 1500/ $mm^3$'ün üzerinde idi.

#### 4.4.10.2. Akut Faz Reaktan Cevabı

Akut faz reaktaları olguların %93,7'sinde (15/16) yüksek değerlerde saptandı. Eritrosit sedimentasyon hızı ortalama 99 ± 42 mm/saat; CRP ortalama 6,5 ± 6 mg/dl idi.

#### 4.4.10.3. Biyokimyasal Veriler

Olguların %25'inde (4/16) biyokimyasal anormallik mevcuttu. Olguların %12.5'inde (2/16) ılımlı hiperbilüribinemi, %6.2'sinde (1/16) ılımlı BUN ve kreatinin yüksekliği ile ılımlı hiperbilüribinemi, %6.2'sinde (1/16) ise BUN ve kreatinin yüksekliği mevcuttu. Hiçbir olguda karaciğer enzim yüksekliği saptanmadı.

#### 4.4.10.4. Tam İdrar Tetkiki

Olguların %68.7'sinde (11/16) başka bir neden ile açıklanamayan anormal idrar bulgusu mevcuttu. Anormal idrar bulgusu olguların %63.6'sında (7/11) mikroskobik hematüri; %18.1'inde (2/11) mikrosikobik hematüri ve sınırda proteinüri; %18.1'inde (2/11) proteinüri şeklinde idi.

#### 4.4.10.5. İmmünolojik Tetkikler

Serum hastalığı ilk bulgudan ortalama 3.2 gün sonra bakılan kompleman düzeyleri olguların %80'inde (2/5) düşük, %20'sinde (1/5) normal düzeylerde saptandı. C3 düzeyi ortalama 0.53, C4 düzeyi ortalama 0.1olarak saptandı.

#### 4.4.10.6. Mikrobiyolojik Tetkikler

Ateş gözlenen 14 olgunun hiçbirinde periferik kan, kateter, idrar, gaita ve boğaz kültürlerinde üreme olmadı.

**Tablo 4.16.** Serum hastalığı klinik ve laboratuvar Özellikleri

| **Bulgular** | Hasta No | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 |
| Ateş | + | + | + | + | + | + | + | + | + | | + | + | | + | + | + |
| Myalji | + | + | + | + | + | + | + | + | | + | + | + | + | + | + | |
| Artraji | | + | + | + | + | + | + | + | | | + | + | | + | + | + |
| Artrit | | | | | | | | + | + | | + | + | | + | | |
| Cilt bulgusu | | + | | + | + | | | | | | + | + | | + | | |
| Gastrointestinal s. | + | + | | + | | | | | | | | | | + | | |
| Solununum sistemi | + | | | | | | | | | | | | | | | + |
| Nefrolojik sistem | | | | | | | | | | | | | | + | | + |
| Nörolojik sistem | | + | | + | + | | | | | | | | + | | | |
| **Laboratuvar incelemeleri** | | | | | | | | | | | | | | | | |
| AFR yüksekliği | + | + | + | + | + | + | + | + | + | | + | + | + | + | + | + |
| Kompleman d. | | | | + | + | + | | | | | | | | + | + | |
| Biyokimya d. | | | | + | | + | | | | | | | | + | | + |
| Anormal TIT | + | | + | + | + | + | + | | + | | + | | | + | + | + |

Kompleman d: Kompleman düzeylerinde düşüklk
Biyokimya d: Biyokimya bulgularında değişiklik

### 4.5. Tedavi

On dört olguya, serum hastalığına bağlı gelişen ilk klinik bulgudan ortalama 2.2 ± 2 gün sonra tedavi başlandı. Tüm olgulara paracetamol tedavisi ortalama 2.4 ± 1.2 gün verildi. Olguların %18.7'sine (3/16) antihistaminik tedavi başlandı. On bir olgu ortalama 7.4 ± 3.2 gün, ortalama 1.6 ± 0.1 mg/kg, IV metil prednizolon tedavisi aldı. Steroid tedavisine yanıt olguların %81.8'inde tedavinin ilk gününde, %18.1'inde (2/11) tedavinin ikinci gününde alındı. Tedavi ile ilk düzelen bulgu ateş idi. Ateşe yanıt steroid tedavisinin ortalama altıncı saatinde alındı. Steroid tedavisi yan etkisi olarak dört olguda hipertansiyon, dört olguda hiperglisemi gelişti. Bir olgunun antihipertansif tedavi, bir olgunun insülin tedavisi ihtiyacı oldu. Üç olguda glukoz infüzyon hızının azaltılması ile kan şekeri regülasyonu sağlandı.

**Tablo 4.17.** Serum hastalığında steroid (prednizolon) tedavisi

| Tedavi | Ortalama ± SD | Max-Min |
|---|---|---|
| **Doz** | 1.6 mg/kg/gün | 2 mg/kg/gün |
| **Yanıt** | 1.4 ± 0.6 gün | 1-2 gün |
| **Tedavi Süresi** | 7.4 ± 3.2 gün | 3-15 gün |

Ateş gelişen 14 olgunun ayrıntılı değerlendirilmesi sonrasında, ağır veya orta nötropenide olan 13 olguya ıntravenöz ikili antibiyotik tedavisi başlandı. Antibiyotik tedavisi altında olan bir olguda antibiyotik değişikliği yapıldı. Hiçbir olguda kültür üremesi olmadı. Antibiyotik tedavisi ortalama 14 ± 2.3 günde kesildi.

### 4.6. Serum Hastalığının HKHN Olgularında Ayırıcı Tanısına Ait Veriler

#### 4.6.1. Enfeksiyonlar

Yedi olguda (%9.8) klinik dökümente edilen enfeksiyon, yedi olguda (%9.8) ise mikrobiyolojik dökümente edilen enfeksiyon gelişimi gözlendi.

**Tablo 4.18.** Enfeksiyon sıklık ve özellikleri

| Enfeksiyon Özelliği | n (%) | Gün | Tedavi Süresi |
|---|---|---|---|
| Klinik Dökümente | 7 (9.8) | 8.7 ± 3.4 | 38.8 ± 17.1 (14-56) |
| Mikrobiyolojik Dökümente | 7 (9.8) | 9.1 ± 7.7 | 30.6 ± 17.3 (15-52) |

Olguların %67'sinde (47/71) en az bir kez odağı belirlenmeyen ateş saptandı.

Serum hastalığı gelişen olgular; klinik ve mikrobiyolojik dökümente edilen enfeksiyon sıklığı açısından serum hastalığı gelişmeyen olgular ile karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

### 4.6.2. Engraftman Sendromu

Çalışma grubuna dahil edilen olguların %8.3'ünde (6/71) nakilden ortalama 13.6 ± 6.7 gün sonra engraftman sendromu gelişti. Klinikte olguların %50'si (3/6) ateş, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında bozulma; %50'si (3/6) ateş ve solunum sıkıntısı ile bulgu verdi. Tüm olgular ortalama 10.2 ± 2.5 gün, ortalama 1.3 mg/kg/gün IV metilprednizolon tedavisi aldı. Steroid tedavisine yanıt ortalama 1.5 ± 0.5 günde alındı.

**Tablo 4.19.** Engraftman sendromu tedavisi

| Tedavi | Ortalama ± SD | Max-Min |
|---|---|---|
| **Doz** | 1.3 mg/kg/gün | 1-2 mg/kg/gün |
| **Yanıt** | 1.5 ± 0.5 gün | 1-2 gün |
| **Süre** | 10 ± 2.5 gün | 7-14 gün |

Serum hastalığı ile engraftman sendromu gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

### 4.6.3. Hiperakut GVHH

Bir olguda nakil sonrası 12. günde hiperakut GVHH gelişimi görüldü. Hiperakut GVHH bulguları ateş, makulopapuler tarzda cilt lezyonları ve yaygın artralji idi. Tedavide 1.5 mg/kg/gün IV metilprednizolon; toplam iki ay süre ile aldı.

Serum hastalığı ile hiperakut GVHH gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

### 4.6.4. Akut GVHH

Olguların %8.4'ünde (6/71) nakilden ortalama 37.1 ± 8.2 gün sonra akut GVHH gelişimi gözlendi. Klinikte olguların %50'sinde (3/6) izole gastrointestinal sistem tutulum, %33.3'ünde izole cilt tutulumu, %16.6'sında ise cilt tutulumu ve bulantı kusma bulguları mevcuttu. Tanı cilt ve/veya karaciğer biyopsi bulguları ile doğrulandı.

**Tablo 4.20.** Akut GVHH klinik özellikleri

| Olgu | Gün | Bulgu | Evre | Stage |
|---|---|---|---|---|
| **1** | +29 | İzole GIS tutulumu | 3 | 3 |
| **2** | +30 | İzole Cilt Tutulumu | 3 | 2 |
| **3** | +33 | İzole Cilt Tutulumu + Bulantı-kusma | 2 | 3 |
| **4** | +40 | İzole GIS tutulumu | 3 | 3 |
| **5** | +40 | İzole GIS tutulumu | 3 | 1 |
| **6** | +51 | İzole Cilt Tutulumu | 1 | 1 |

Akut GVHH tedavisinde tüm ogular ortalama 47 ± 12.6 gün; 2 mg/kg/gün IV metilprednizolon aldı. Steroid yan etkisi olarak üç olguda hiperglisemi gelişti. İki olguda insülün tedavisi ile, bir olguda glukoz infüzyon hızı azaltılarak kan şekeri regülasyonu sağlandı.

**Tablo 4.21.** Akut GVHH'de steroid tedavisi

| Tedavi | Ortalama ± SD | Max-Min |
|---|---|---|
| **Doz** | 2 mg/kg/gün | 2 mg/kg/gün |
| **Yanıt** | 9.8 ± 10.1 gün | 3-29 gün |
| **Tedavi Süresi** | 47 ± 12.6 | 32-66 gün |

Serum hastalığı gelişen 16 olgunun 4'ünde akut GVHH gelişti. Serum hastalığı ile akut GVHH gelişimi arasında anlamlı ilişki saptandı. Serum hastalığı gelişenlerde Akut GVHH gelişim riski artmaktadır.

**Tablo 4.22.** Serum hastalığı sonrası akut GVHH gelişen olguların özellikleri

| Olgu | SH gelişim zamanı | aGVHHgelişim zamanı | Bulgu |
|---|---|---|---|
| **1** | 3 | +51 | İzole Cilt Tutulumu |
| **2** | 8 | +40 | İzole GIS tutulumu |
| **3** | 11 | +40 | İzole GIS tutulumu |
| **4** | 22 | +33 | Cilt Tutulumu + Bulantı-kusma |

### 4.7. Genel Sağkalım

Serum hastalığı gelişen olgular ile gelişmeyen olgular Kaplan Meir yöntemi ile karşılaştırıldığında her iki grup arasında genel yaşam süreleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı.( $p>0.05$)

### 4.8. Nakil İlişkili Mortalite

Serum hastalığı gelişen olgular ile gelişmeyen olgular Kaplan Meir yöntemi ile karşılaştırıldığında her iki grup arasında hastalıksız yaşam süreleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

# 5. TARTIŞMA

Hematopoietik kök hücre nakli özellikle çocuk olgularda birçok benign ve malign hastalığın küratif tedavisinde artan sıklıkla uygulanan bir tedavi yöntemidir. Benign hematolojik hastalık nedeni ile HLA tam uyumlu, kardeş vericiden allojenik HKHN uygulanan çocuk olgularda sağkalım oranları %70-80'lere varmaktadır [1-6]. Ancak her tedavide olduğu gibi HKHN sonrası bazıları ciddi komplikasyonlar gelişebilmekte, olgular bu komplikasyonlar nedeni ile kaybedilebilmekte ya da yaşam süresi uzatılan olgularda yaşam kalitesi etkilenebilmektedir [7-9 ]. Allojenik HKHN'den sonra bilinen en sık mortalite ve mortalite sebebi "Graft versus Host Hastalığı"dır [11]. Yakın dönemde yapılan biri pediatrik üç çalışmada HKHN hazırlama rejiminde antitimosit globulin kullanımı sonrasında azalmış kronik GVHH'nin bir sonucu olarak hastaların yaşam kalitesinin arttığı belirtilmiştir [13, 42, 38].

Antitimosit globulin insan timusu ve T lenfositlerine karşı immünize edilmiş hayvan serumundan elde edilen poliklonal yapıda bir antikordur. Günümüzde çocuk ve yetişkin yaş gurubunda transplant şansı olmayan hematolojik hastalıkların tedavisinde immünsupresif amaçlı; solid organ nakillerinde rejeksiyon önlenmesi amacı ile ve/veya tedavisinde; HKHN'de graft versus host hastalığı proflaksisi amacı ile hazırlama rejim tedavisinde artan sıklıkta kullanılmaktadır [69-92 ]. Artan sıklık ile kullanılması ATG yan etkilerinin görülme sıklığınıda artırmıştır. Antitimosit globulin birçok sistemi etkileyebilen yan etkilere neden olabilmekle birlikte bu alanda yapılan çalışmalarda en sık gözlenen erken dönem yan etkiler: infüzyon sırasında gözlenen reaksiyonlar ve serum hastalığı olarak karşımıza çıkmaktadır [14-17].

Biz bu çalışmada benign hematolojik hastalık tanısı ile allojenik HKHN uyguladığımız ve hazırlama rejiminde ATG yeralan 71 çocuk olguda, ATG'nin erken dönem yan etkilerinden infüzyon reaksiyonları ve serum hastalığını sıklık, demografik özelllikleri ve klinik bulguları açısından değerlendirdik. Çalışmaya dahil edilen olguların %66.2'si Talasemi major sınıf III, %21.1'si Fanconi aplastik anemisi, %12.6 akkiz aplastik anemi tanısı ile izlenmekteydi. Tüm olgulara primer

tanıyla ilişkili olarak, her biri ATG içeren üç farklı hazırlama rejim protokolü uygulandı. Toplam 71 olgunun 61'ine ATG Fresenius; sekizine Lenfoglobulin ve ikisine de Timoglobulin uygulandı.

Antitimosit globulin infüzyonu sırasında, bazıları yaşamı tehdit edici olabilen reaksiyonlar gelişebilmektedir. İnfüzyon reaksiyonları görülme sıklığı %20-70 arasında değişmekte; yayınlarda genellikle ilk infüzyon sırasında geliştiği ve takip eden diğer infüzyonlarda görülme sıklıklıklarının azaldığına dikkat çekilmektedir. En sık gözlenen infüzyon reaksiyonları ateş ve takiben halsizlik, myalji, artralji, bulantı ve kusma olarak bildirilse de olgularda daha nadiren baş ağrısı, hipotansiyon, respiratuvar arrest gibi daha ciddi bulgular gelişebilmektedir. Farklı ATG preparatlarının infüzyon reaksiyonu gelişimi üzerine olan etkilerinin karşılaştırıldığı kısıtlı sayıda çalışma bulunmakta ve bu konuda ortak bir görüş henüz bulunmamaktadır [75, 77, 83, 92, 102, 166].

Zimmerman ve ark. tarafından benign ve malign hematolojik hastalık tanısı ile allojenik HKHN uygulanan ve hazırlama rejiminde tavşan kaynaklı ATG verilen 10 çocuk olguda ATG etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada; olguların %50'sinde infüzyon reaksiyonu görülmüş; infüzyon sırasında en sık gözlenen bulgular ateş (%60) takiben halsizlik (%40) ve artralji (%40) iken bir olguda baş ağrısı ve 1 olguda anaflaktoid reaksiyon, 1olguda göğüs ağrısı geliştiği bildirilmiştir [91]. Remberger ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada benign ve malign hematolojik hastalık tanısı ile allojenik HKHN uygulanan ve hazırlama rejiminde tavşan kaynaklı iki farklı ATG preparatı verilen 56 çocuk olguda ATG tedavisi etkinliği değerlendirilmiş; olguların %63'ünde ATG infüzyonu sırasında reaksiyon geliştiği, infüzyon reaksiyonlarının Timoglobulin'de (29/40), ATG-F'ye (6/16) kıyasla daha sık görüldüğü belirtilmiştir. İnfüzyon sırasında en sık gelişen klinik bulgular ise sırası ile ateş (%55), halsizlik (%23), başağrısı (%14), dispne (%3), bulantı kusma (%3), myalji (%1.7), hipotansiyon (%1.7) ve respiratuvar arrest (%1.7) olarak bildirilmiştir [92]. Xie ve ark. tarafından akkiz aplastik anemi tanısı ile ATG uygulanan 53 çocuk olguda tavşan kaynaklı iki farklı ATG preparatı (Timoglobulin ve ATG Fresenius) etkinlik ve güvenirlilik açısından karşılaştırıldığı bir başka çalışmada ATG infüzyon reaksiyonu %20 sıklıkta gözlenmiş ve ateş ile eklem ağrısı şeklinde bulgu verdiği bildirilmiştir [99]. Remberger ve ark.'dan farklı

olarak her iki preparat arasında yan etki açısından anlamlı farklılık saptanmadığı belirtilmiştir. Kobayashi ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada aplastik anemi tedavisinde ve/veya HKHN hazırlama rejiminde ATG verilen 29 olguda, ATG yan etkileri değerlendirilmiştir. Antitimosit globulin yan etkilerinin %62,1 sıklıkta gözlendiği bu çalışmada diğer çalışmalardan farklı olarak at ve tavşan kaynaklı iki ATG preparatı yan etki sıklıkları ile karşılaştırılmış ve tavşan kaynaklı ATG preparatında (Timoglobulin) yan etkilerin, at kaynaklı (Lenfoglobulin) ATG preparatına kıyasla daha sık gözlendiği bildirilmiştir [166]. Sakamato ve ark. tarafından 26 yetişkin aplastik anemi olgusunda ATG etkinliğinin değerlendirildiği bir başka çalışmada ATG infüzyonu reaksiyon sıklığı %42.3 olarak bildirilmiş, diğer çalışmanın aksine infüzyon reaksiyonları at ve tavşan kaynaklı ATG preparatlarında (Lenfoglobulin ve Timoglobulin) benzer sıklıklarda saptanmıştır. Bu iki çalışmada da ATG infüzyonu sırasında en sık gözlenen klinik bulgu diğer çalışmalara benzer şekilde ateş olarak bildirilmiştir [167].

Bizim çalışmamızda ATG infüzyonu sırasında olguların %81.6'sında (58/71) infüzyon reaksiyonu gelişti. Bu oran çocuk HKHN olgularında ATG etkinliğini değerlendiren Zimmerman ve ark. (%50) ile Remberger ve ark. (%63) tarafından bildirilen sıklıklardan biraz yüksek saptandı. Bunun sebebi hasta sayımızın belirtilen çalışmalardan daha fazla olması ile ilişkili olabilir. Remberger ve ark. tarafından tavşan kaynaklı iki preparat arasında yapılan karşılaştırmada Timoglobulin'de daha sık infüzyon reaksiyonu; Kobayashi ve ark tarafından at ve tavşan kaynaklı iki preparat arasında yapılan karşılaştırmada Timoglobulin'de Lenfoglobulin'e kıyasla daha sık infüzyon reaksiyonu geliştiği bildirilmiş olsa da, çalışmamızda üç farklı ATG preparatı arasında infüzyon reaksiyonu görülme sıklığı açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı [92, 166]. Çalışmamızda saptanan bu sonuç; infüzyon reaksiyon sıklığı açısından farklı preparatlar arasında anlamlı farklılık saptamayan Xie ve ark. ile Sokamato ve ark.'nın sonuçları ile benzerdi [99, 167]. Ancak olgularımızın çok büyük bir kısmında (%86) ATG Fresenius kullanılmış olması nedeni ile ATG preperatları açısından homojen bir dağılım göstermeyen çalışmamızın preparat farklılıklarını yansıtmada yetersiz kaldığını düşünmekteyiz.

Bizim çalışmamızda da diğer yayınlarla benzer olarak ATG infüzyonu sırasında en sık gözlenen bulgu ateş idi. Ateş infüzyon reaksiyonu gelişen tüm

olgularda gözlenirken, olguların %89.7'sinde ilk infüzyon, %10.3'ünde ise ikinci infüzyon sırasında gelişti. Diğer çalışmaların aksine olgularımızda ATG infüzyonu sırasında ateşten sonra en sık gözlenen bulgu %23.7 sıklık ile ürtikeryal tarzda cilt döküntüleri idi. Cilt döküntüleri sadece iki olguda ATG infüzyonu ilk bulgusu olarak karşımıza çıkarken, diğer olgularda ateş sonrasında gözlemlendi. Hiçbir olguda cilt lezyonlarına, arteryel kan basıncında düşme, solunum sıkıntısı gibi anaflaktoid reaksiyon bulguları eşlik etmedi. Çalışmamızda ATG infüzyonu sırasında beş olguda bulantı kusma gözlense de bu semptom primer olarak olgularımıza ATG ile benzer dönemlerde uygulanmış olan siklofosfamid tedavisinin yan etkisi olarak değerlendirildi.

Çalışmamızda vurgulanması oldukça önemli bir nokta; antitimosit globulin tedavisinin başlandığı (nakil öncesi 4-5 gün) ve devam ettiği toplam dört günlük süreç aynı zamanda HKHN olgularının ağır nötropenik olduğu veya ağır nötropeniye ilerlediği dönemdir. Gerek yayınlarda gerek çalışmamızda ATG infüzyonu sırasında en sık gelişen reaksiyon olarak karşımıza çıkan ateş; HKHN olgularında bu dönemin en korkulan klinik bulgularından biridir. Bu sebeple her ne kadar ATG infüzyonu sırasında yükselen ateş, infüzyon reaksiyonu olarak düşünülsede, HKHN olgularının daha ayrıntılı değerlendirmesi ve hatta daha agresif tedavi yaklaşımları akla gelmektedir. Çalışmamızda ATG infüzyonu sırasında ateş gelişen olguların %56.9'u ağır nötropenik, %43.1'ini oluşturan diğer kısmı ise ağır nötropenik sürece ilerlemekte idi. Antitimosit globulin infüzyonu sırasında ateş görülen 58 olgunun, tüm fizik muayene ve laboratuvar verileri beraber değerlendirilerek olguların %86.2'sine nötropenik ateş ekarte edilemediğinden antibiyotik tedavisi başlandı. İzlemde hiçbir olguda kültür üremesi gözlenmedi. Intravenöz antibiyotik tedavisi 7-14 gün sonra kesildi.

Antitimosit globulinin artan kullanımı ile artan erken dönem önemli yan etkilerinden biri serum hastalığıdır. Özellikle solid organ nakilleri ve hematolojik hastalıklarda ATG ilişkili serum hastalığı bildirimi oldukça sıktır. Solid organ nakillerinde ATG ilişkili serum hastalığı sıklığı %0-17; benign hematolojik hastalıklarda ATG ilişkili serum hastalığı %5-100 arasında değişmektedir [18, 71, 72, 74, 76, 77, 99, 101, 102, 106, 110, 113, 114]. Buna rağmen HKHN olgularında ATG ilişkili serum hastalığı bildirilen biri pediatrik toplam iki çalışma mevcuttur.

ATG ilişkili serum hastalığı sıklığındaki bu farklılık ve HKHN olgularında nadir bildirim serum hastalığının standardize edilmiş tanı kriterlerinin olmayışı ve hasta ile etkene ait bilinen ve olası risk faktörleri ile ilişkili olabilir. Çalışmamızda %22.5 sıklıkta serum hastalığı gelişti. HKHN olgularında yapılmış iki çalışmadan biri olan Zimmerman ve ark.'nin değerlendirmesidne %10, Horan ve ark'nın değerlendirmesinde ise %25 serum hastalığı geliştiği bildirilmiştir [ 91, 115].

Serum hastalığının dünyaca kabul ve standardize edilmiş tanı kriterlerinin olmayışı sıklıktaki çalışmalar arasındaki farklılığın en önemli etkenlerinden olabilir. Böbrek nakil olgularında ATG ilişkili serum hastalığı tanı kriterlerini etken ile maruziyetten 10-15 gün sonra başlayan ateş ve artrit birlikteliğine heterolog antikor pozitifliği eklenmesi olarak tanımlayan Tanrıöver ve ark. tarafından serum hastalığı sıklığı %7.23 olarak bildirilmiş ancak bu çalışmada genel olarak yayınlarda artritten daha sık gözlendiği bilinen serum hastalığı bulgularından myalji, artralji ve cilt lezyonları serum hastalığı tanı kriterlerine dahil edilmemiştir [31]. Büchler ve ark. tarafından ise tanı kriterleri ATG ile maruziyettten 5 gün sonra başlayan ateşe başka bir nedenle açıklanmayan artralji, myalji, disfaji ve trismus bulgularından en az birinin eşlik etmesi olarak tanımlanmış, %7.5 sıklık ile serum hastalığı geliştiği bildirilen bu çalışmada artrit ve diğer sistem bulguları serum hastalığı tanı kriterlerine dahil edilmemiştir [77]. Snow ve ark. tarafından tanımlanan tanı kriterlerinde ise major ve minör kriterler oluşturulmuş; %1.6 sıklığında serum hastalığı geliştiği bildirilen bu çalışmada ise kriterlere myalji ve diğer sistem tutulumları dahil edilmemiştir [18]. Bu alanda yapılan çalışmalarda esas dikkati çekmesi gereken nokta serum hastalığı klinik bulgularının farklı birlikteliklerde görülebileceği ve klinik bulguların olgudan olguya değişiklik gösterebileceğidir. Yayınlarla benzer olarak bizim çalışmamızda da serum hastalığı gelişen olgularımızda; ateş, cilt lezyonları, myalji, artralji, artrit ve sistem tutulum bulguları farklı birlikteliklerde gözlenmiş olup; serum hastalığı kliniğinin her hastada aynı olmadığı gözlenmiştir. Çalışmamızda ateş en sık gözlenen bulgu iken kas iskelet sistemi tutulumlarının ikinci en sık gözlenen bulgular olması tanı kriterlerindeki yerinin önemini ve gerekliliğini gündeme getirmelidir.

Sonuç olarak; multisistemik tutulumla sonuçlanan bir hastalık olan serum hastalığının tanı kriterlerine dahil edilmeyen klinik bulguların varlığı ve/veya

standardize edilmiş tanı kriterlerinin olmaması muhtamelen çalışmalarda elde edilen serum hastalığı sıklığını etkilemekte ve belkide bazı olgularda tanının gecikmesine neden olabilmektedir.

Yapılan çalışmalarda serum hastalığı sıklığını etkileyen bilinen risk faktörleri artan tedavi dozu ve süresi, yetişkin yaş grubu, kız cinsiyet olarak bulunmuştur.

Antitimosit globulinin artan kümülatif dozda (süreye bağlı doz) uygulanması ile artmış serum hastalığı riski en belirgin olarak kemik iliği yetmezliği olgularında gözlenmektedir. 1980'li yıllarda Lenfoglobulin'in 15mg/kg/doz ile 14-28 gün kullanıldığı yetişkin kemik iliği yetmezliği olgularında serum hastalığı %86 ve %91.7 gibi yüksek sıklıklarda bildirilmişken; günümüzde Lenfoglobulin'in 15 mg/kg/doz, beş gün kullanıldığı yetişkin kemik iliği yetmezliği olgularında serum hastalığı sıklığı %0 olarak bildirilmiştir [15, 17, 74].

Solid organ nakillerinde ATG ilişkili serum hastalığı bildirimi sıklıkla rutin kullanım alanı olan yetişkin yaş grubundadır. Yetişkin solid organ nakillerinde Timoglobulin'in 1.25mg/kg/doz, 10 gün süre ile kullanıldığı olgularda serum hastalığı sıklığı %7.1 ile %16.1 arasında değişmektedir [77, 102, 108, 109]. Çocuk solid organ nakillerinde ise ATG rutin olarak kullanılmakta olan bir ajan değildir ancak nadir de olsa çocuk solid organ nakil olgularında ATG etkinliğinin değerlendirildiği çalışmalarda serum hastalığı bildirimine rastlanmamaktadır. Ault ve ark. tarafından böbrek nakli uygulanan 17, Difilippo ve ark. tarafından kalp nakli uygulanan 30 çocuk olguda Timoglobulin 1.5mg/kg/g ortalama 5-6 gün süre ile kullanımı sonrası hiçbir olguda serum hastalığı bildirilmemiştir. Bu durum çocuk olgularda serum hastalığının yetişkin yaş grubuna göre daha nadir gözlenmesi ve ATG'nin solid organ nakli uygulanan çocuk olgularda daha düşük dozlarda ve daha kısa süreli kullanılması ile ilişkili olabilir [84, 111].

Hematolojik hastalık grubunda ATG ilişkili serum hastalığı, gerek çocuk gerekse yetişkin yaş grubunda solid organ nakillerinden daha yüksek sıklıklarda bildirilmektedir. Altmış çocuk ve yetişkinden oluşan akkiz aplastik anemi olgusunda; Timoglobulin'in 3.5mg/kg/doz, 5 gün kullanımı sonrası %68.6 sıklıkta; yetişkin böbrek nakil olgularında Timoglobulin'in 1.25mg/kg/doz, 10 gün kullanımı ile %10.6-15.8 sıklıkta serum hastalığı geliştiği bildirilmiştir. Bu durum kabul edilen

tanı kriterlerinin farklı olması; hematolojik hastalıklarda ATG kullanım dozunun daha yüksek olması ve serum hastalığı olası risk faktörleri ile ilişkili olabilir [106, 109, 102].

Tüm bu bilinen risk faktörlerine rağmen, yayınlar karşılaştırıldığında aynı preparat ve benzer serum hastalığı proflaksi dozu ve süresi ile aynı yaş grubunda daha yüksek doza rağmen daha az sıklıkta serum hastalığı gözlenebilmektedir. Akkiz aplastik anemi tanısı ile 3.75mg/kg/doz, beş gün Timoglobulin tedavisi verilen 29 çocuk olguda serum hastalığı sıklığı %50 bildirilmiş buna rağmen FHLH tanısı ile Timoglobulin 5-10mg/kg/doz, beş gün gibi daha yüksek dozlarda kullanıldığı 38 çocuk olguda serum hastalığı sıklığı sadece %2.6 olarak bildirilmiştir [76, 99]. Ayrıca benzer endikasyonlarda, aynı preperat ve benzer dozlarda kullanımı ile çocuk yaş grubunda daha yüksek sıklıklarda gözlenebilmektedir. Myelodisplastik sendrom tanısı ile 2.5 mg/kg/gün, beş gün Timoglobulin tedavisi verilen 27 yetişkin olguda serum hastalığı gözlenmezken; akkiz aplastik anemi tanısı ile benzer dozlarda Timoglobulin tedavisi verilen 35 çocuk olguda serum hastalığı %42.9 sıklıkta görülmüştür. [75, 76].

Serum hastalığı yetişkin yaş grubunda çocuk yaş grubuna kıyasla ve artan ATG dozu ile artan sıklıklarda görülse de bahsedilen tüm bilinen risk faktörlerine rağmen serum hastalığının;

1) Benzer endikasyonlarda, aynı preparat ve benzer dozlarda çocuk olgularda daha yüksek sıklıklarda görülebildiği;
2) Benzer endikasyon, aynı preparat ve daha yüksek doz ile daha az sıklıkla görülebildiği
3) Solid organ nakillerinde benign hematolojik hastalıklara kıyasla daha düşük sıklıklarda bildirildiği;
4) Hematopoietik kök hücre nakli uygulanan olgularda daha nadir bildirimi dikkati çekmektedir.

Tüm bu veriler ve bilgiler ışığında etkene ve hastaya ait olası risk faktörlerinin serum hastalığı sıklığını etkilediği düşünülebilir. Hematopoietik kök hücre nakli uygulanan olgularda serum hastalığının daha nadir bildirimi olası risk

faktörleri ile daha çok ilişkili gibi durmaktadır. Serum hastalığı gelişiminde rol oynayan olası risk faktörleri ise; kullanılan ATG preparatları ve olguların primer tanıları ve uygulanan diğer tedaviler olabilir.

Serum hastalığı gelişiminde farklı ATG preparatlarının etkisinin karşılaştırıldığı kısıtlı sayıda çalışma vardır. Bu çalışmalarda at ve tavşan; tavşan ve tavşan kaynaklı preparatlar karşılaştırılmış, serum hastalığı gelişimi açısından preparatlar arasında anlamlı farklılık saptanmadığı bildirilmiştir [71, 99, 106]. Bizim çalışmamızda ise, belirtilen çalışmaların aksine ATG-Freseniusta serum hastalığının diğer iki preparata kıyasla daha nadir gözlendiği saptanmıştır. Ancak çalışmamızda kullanılan ATG preparatlarının homojen dağılıma sahip olmaması, serum hastalığı gelişimi açısından preperatlar arasındaki farklılığı ya da benzerliği belirlemede yetersiz kalmış olabilir.

Primer tanı ve eşlik eden tedaviler serum hastalığı riskini benzer patofizyoloji nedeni ile etkiliyor olabilir. Serum hastalığının patofizyolojisi düşünüldüğünde olguların immün sistem fonksiyonlarını etkileyen hastalıkların ve tedavilerin serum hastalığı riskini etkileyeceği sonucuna varılabilir. Finger ve ark. tarafından Rütiksimab ilişkili serum hastalığının lenfoma hastalarında daha nadir gözlenmesi eşlik eden immünsupresif tedavilerin etkisi ile ilişkilendirilmiştir [163]. Bu açıdan ATG ilişkili serum hastalığı değerlendirildiğinde hematolojik hastalıklarda daha yüksek sıklıklarda bildirim; immünsupresif tedavilerin daha yoğun kullanıldığı solid organ nakillerinde daha düşük sıklıklarda ve çoklu yoğun immünsupresif tedavilerin daha uzun süre uygulandığı HKHN olgularında ise daha nadir bildirimi dikkati çekmektedir. Her ne kadar aplastik anemide ATG ile immünsupresif ajanların kombine kullanımı ve hastalığın doğası gereği olgular immünsupresif olsalar da, solid organ nakli ve HKHN uygulanan olgularda eşlik eden çoklu immünsupresif ajanların etkisi ile immünsupresyon daha belirgindir. Çalışmamızda serum hastalığı gelişen olgularda lenfosit engraftmanının, gelişmeyen olgulara kıyasla daha erken gerçekleştiği saptanmıştır. Bu sonuç; hastalığın oluşumunda lenfositlerin önemini ve primer olarak lenfosit fonksiyonlarını etkileyen immünsupresif ajanların serum hastalığı riskini azaltabileceğinin bir kanıtı olarak düşünülebilir. Bu anlamda çalışmamız olguların almakta oldukları diğer tedavilerin serum hastalığı riskini etkileyebileceğini bildiren diğer çalışmaları destekler niteliktedir [163, 164, 165].

Çalışmamızda olgularımızın primer tanıları ile serum hastalığı gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ancak yoğun immünsupresyon altında olan HKHN olgularımızda, bu durum primer tanının serum hastalığı gelişimi üzerine olan etkisini ortadan kaldırmış olabilir. Bu sebeple çalışmamızda elde edilen bu sonuç; serum hastalığı gelişiminde primer tanının etkisini göstermede yetersiz kalmış olabilir.

Sonuç olarak; gerek serum hastalığı tanı kriterlerinin net olmayışı, gerekse hasta ile etkene ait bilinen ve olası risk faktörlerinin etkisi ile serum hastalığı sıklığı değişkenlik göstermektedir. Antitimosit globulin ilişkili serum hastalığının, HKHN uygulanan olgularda diğer tanılar nedeni ile ATG kullanılan olgulara kıyasla daha nadir görülmesi, belirtilen bu faktörlerden en çok eşlik eden immünsupresif tedavilerin yoğunluğu ile ilişkili gibi durmaktadır.

Genel olarak yayınlarda serum hastalığı klinik bulgularının etken ile maruziyetten 7-14 gün sonrasında geliştiği bildirilirken, etken ile maruziyetten en az iki; en fazla 33 gün sonrasında serum hastalığı geliştiği bildirilen vakalar da mevcuttur. Çalışmamızda yayınlarla benzer olarak serum hastalığı klinik bulguları ATG ilk dozundan ortalama 15.2 ± 5.6 gün (7-27gün) sonrasında; naklin ortalama 10.4 ± 5.7. gününde (2-22 gün) gelişti. Zimmerman ve ark. tarafından HKHN uygulanan ve ATG'ye bağlı serum hastalığı gelişen çocuk olguda, hastalığın ilk klinik bulguları, ATG ilk dozundan yedi gün sonra gelişmiş; Horan ve ark. tarafından bildirilen çalışmada ise hastalığın gelişim zamanına değinilmemiştir [91, 115].

Serum hastalığı klasik klinik bulguları ateş, kas ve iskelet sistemi bulguları, cilt lezyonları ve gastrointestinal sistem tutulumu olarak bilinmektedir. Serum hastalığı en sık bulgusu olan ateş %80 ile %100 arasında, kas iskelet sistemi bulguları %30 ile %75 arasında, cilt lezyonları %17 ile %100 arasında, gastrointestinal semptomlar %45 ile %67 arasında değişen sıklıklarda bildirilmektedir. Bu alanda yapılan çalışmalarda serum hastalığının nörolojik, nefrolojik, kardiyoljik, solunum sistemi tutulumları nadir sıklıklarda ve özellikle ATG ve streptokinaz gibi heterolog hayvam proteini içeren ajanlarla ilişkilendirilmiş, diğer etkenlerle gelişen serum hastalığında beklenen tutulumlar olmadığı belirtilmiştir [14-18, 31]. Çalışmamızda diğer yayınlarla benzer şekilde ateş ve kas iskelet sistem tutulumu %87.5 sıklık ile olgularda en sık karşılan bulgular iken cit

tutulumu %35.3 ve gasrointestinal sistem sistem tutulumu %25 ile en sık gözlenen diğer bulgulardan idi. Olgularımızda serum hastalığının nadir ancak daha ciddi sistem tutulumları olarak bilinen nörolojik tutulum %25, nefrolojik tutlum %12.5, solunum sistemi tutulumu %12.5 sıklıklar ile görüldü. Hiçbir olguda kardivasküler sistem tutulumu görülmedi.

Çalışmamızda vurgulanması gereken en önemli nokta HKHN olgularında serum hastalığı ayırıcı tanısındaki nakle bağlı farklılıklar ve bu farklılıkların klinik önemidir. Nakil olgularında serum hastalığı ayırıcı tanısında başlıca "enfeksiyonlar", "hiperakut GVHH", "akut GVHH", "engraftman Sendromu" yer almaktadır. Serum hastalığının ilk klinik bulgusu olarak bilinen cilt lezyonları, HKHN olgularında "engraftman Sendromu", "hiperakut GVHH", "akut GVHH", "ilaç toksisitesi"nin de önemli bulguları arasında yer almakta ve cilt tutulumu olguların prognozunda oldukça önemli olan bu üç hastalığın tanı kriterleri arasında yer almaktadır. Çalışmamızda serum hastalığı cilt lezyonları altı olguda gözlenirken, bu altı olgunun tamamında cilt bulgularına ateş ve kas iskelet sistemi bulguları; ayrıca üç olguda ek olarak gastrointestinal sistem tutulum bulguları mevcuttu. Bir olgumuzda gelişen hiperakut GVHH ateş, cilt tutulum bulguları ve artralji ile bulgu verirken; akut GVHH gelişen olgularımızın %50'sinde izole gastrointestinal sistem tutulum, %33.3'ünde izole cilt tutulumu, %16.6'sında ise cilt tutulumu ve bulantı kusma bulguları mevcuttu. Serum hastalığı klinik bulguları sadece cilt lezyonları ve eşlik eden sistem bulguları açısından değerlendirildiğinde bile; serum hastalığı gelişen olgularımızda kliniğin akut GVHH, hiperakut GVHH ve engraftman sendromu gelişen olgularımızın kliniği ile ne derece benzer olduğu görülmekte; bu durum ise genellikle iyi prognozlu bir hastalık olan serum hastalığının HKHN olgularında ki ayırıcı tanısının bu olgular için kritik önemini daha anlaşılır kılmaktadır. Ayırıcı tanıda serum hastalığı lehine uyarıcı olabilecek en önemli kriterlerin dirençli ateşe eşlik eden ve neredeyse serum hastalığının ana belirleyicisi olabilecek kas-iskelet sistemi tutulumlarının olabileceği belirtilebilir. Ayrıca engraftman gelişme zamanı ve akut GVHH hastalığının ana bulgularının ağırlığına göre ve GVHH tanısında yardımcı olabilecek laboratuvar incelemelerine göre de serum hastalığı tanısından uzaklaşılabileceği vurgulanmalıdır.

Hematopoietik kök hücre nakli uygulanan olgularda serum hastalığı gelişiminin beklendiği ATG başlangıcından bir ile iki hafta sonrasını içeren dönem, aynı zamanda HKHN olgularının ağır immünsupresif ve nötropenik olduğu dönemdir. Bizim çalışmamızda serum hastalığı nakilden sonra ortalama 10.4 ± 5.7 günde gelişti. Olgularımızda nötrofil engraftmanının nakilden sonra ortalama 14.8 ± 3 günde gerçekleştiği düşünüldüğünde serum hastalığı geliştiği dönemde olgularımızın enfeksiyon gelişimine de yatkın olduğu görülmektedir. Bu dönemin en sık gözlenen ve en korkulan klinik bulgusu aynı zamanda gerek yayınlarda gerek çalışmamızda serum hastalığının da en sık klinik bulgusu olarak karşımıza çıkmakta olan ateştir. Bizim çalışmamızda bu dönemde olguların %85'inde inde ateş gözlendi. Her ne kadar çalışmamızda olguların %17.9'unda klinik ve mikrobiyolojik olarak dökümente edilen enfeksiyon gelişmiş olsada, ateş etyolojisinde Engraftman sendromu veya serum hastalığı gibi enfeksiyon dışı nedenlerin öncelikli düşünüldüğü olgulara dahi enfeksiyon ekarte edilene kadar antibiyotik tedavisi başlanmıştır.

Görüldüğü gibi HKHN olgularında mortaliteye dahi sebep olabilen komplikasyonlar olan "enfeksiyon", "engraftman Sendromu", "hiperakut GVHH", "akut GVHH" ile prognozun oldukça iyi olduğu "serum hastalığı" klinikte benzer bulgular ile karşımıza çıkabilmektedir. Hematopoietik kök hücre nakli uygulanan olgularda ayrımın yapılabilmesi, tedavinin planlanabilmesi hem daha zor hem de çok önemlidir. Serum hastalığı streoid tedavisine dramatik cevap vermekteyken, hiperakut GVHH, akut GVHH ve engraftman sendromunda daha uzun süreli ve bazı olgularda daha yüksek dozda streoid tedavisi ve/veya diğer tedavi seçeneklerine ihtiyaç duyulabilmektedir. Çalışmamızda engraftman sendromu gelişen olgular ortalama 7-14 gün; hiperakut GVHH gelişen olgumuz 60 gün; akut GVHH gelişen olgular 32-66 gün; serum hastalığı gelişen olgularımız ise 7-12 gün streoid tedavisi aldı. En korkulan bulgulardan biri olan ateş eğer olgularda enfeksiyon kaynaklı ise başlanan steroid tedavisi enfeksiyonun kontrol altına alınmasını engelleyebilmektedir. Bu durum göstermektedir ki HKHN olgularında serum hastalığı gibi iyi prognozlu bir hastalığın bile ayrıntılı değerlendirilmesi gerekmekte olup; etkin bir ayırıcı tanı ve erken tanı ile olgularda morbidite ve hatta mortalite azaltılabilmektedir.

Çalışmamızda belirtilmesi önemli ve aynı zamanda ilgi çekici diğer bir sonuç; serum hastalığı gelişen olgularda akut GVHH'nin daha sık görüldüğüdür. Bu sonuç bize serum hastalığı tanısı alan dört olgunun belkide akut GVHH başlangıç döneminde olduğunu düşündürebileceği gibi; iki hastalığın patofizyolojisinde de immün sistemin rol oynuyor olması bu iki hastalık arasında artmış birliktelik olduğunu da gösterebilir. Çalışmamızda serum hastalığı ve/veya akut GVHH gelişen olgularda lenfosit engraftmanının daha erken gerçekleştiğinin saptanması bize iki hastalığın artmış birlikteliğinin daha olası olduğunu düşündürmektedir. Serum hastalığı ve akut GVHH gelişen dört olgumuzdan biri bu birlikteliği kuvvetle destekleyen bir klinik öyküye sahipti. Bahsedilen bu olguda serum hastalığı ATG başlangıcından 26 gün sonra, nakil sonrası 22. günde başlayan ateş, temporamandibuler eklemde ağrı, el ve ayak bileklerinde bilateral artrit, yaygın myalji, ürtikeryal tarzda cilt lezyonları ile bulgu verdi. Olguya diğer olası etkenler dışlandıktan sonra serum hastalığı tanısı ile 1.5 mg/kg/gün IV metilprednizolon başlandı. Tedavinin ikinci gününde klinik bulguları kontrol altına alınan olgunun steroid tedavisi on güne tamamlandı. Nakil sonrası 33. günde, steroid tedavisi kesildikten bir gün sonra ürtikeryal tarzda yaygın cilt lezyonları gelişti; ek bir bulgusu olmayan hastada akut GVHH düşünülerek yapılan cilt biyopsi sonucu akut GVHH (evre 2, stage 3 izole cilt tutulumlu akut GVHH) olarak raporlandı. Olguya 2 mg/kg/gün IV metilprednizolon tedavisi başlandı, toplam 30 gün devam edildi. Serum hastalığı sonrasında akut GVHH gelişen bu olgumuzda serum hastalığı bulgusu olan cilt bulgularının serum hastalığı ya da akut GVHH başlangıç bulguları olabileceği düşünülebilir olsa da; cilt lezyonlarına artrit, temporamandibuler eklem ağrısı, ateş, myalji eşlik etmesi tanıda serum hastalığını daha kuvvetle düşündürmekte ve HKHN olgularında serum hastalığı ile akut GVHH birlikteliğini en güzel şekliyle örneklemektedir. Serum hastalığı ve akut GVHH gelişen olgularımızda iki hastalığın başlangıç bulguları arasında ortalama 36.2 gün olduğu görülmektedir. İlk olgumuzda streoid tedavisi kesiminden yaklaşık 41 gün, ikinci olgumuzda 18 gün, üçüncü olgumuzda ise yaklaşık 20 gün sonra akut GVHH ilk bulguları gelişti. Bu sonuçlar ise bize bu olguların serum hastalığı geliştiği dönemde akut GVHH başlangıç döneminde olmasından daha ziyade iki hastalığın beraber görülme sıklığının artmış olduğunu düşündürtmektedir. Çalışmamızda elde

edilen bu sonuçlar ile ATG ilişkili serum hastalığı gelişen HKHN olgularının akut GVHH gelişimi açısından daha yakın takip edilmesi önerilebilir.

Sonuç olarak; bu çalışma HKHN olgularında ATG ilişkili serum hastalığı prevelansı, risk faktörleri, klinik ve laboratuvar özelliklerini değerlendiren ilk çalışmadır. Her ne kadar HKHN olgularında ATG ilişkili serum hastalığı bildirimi nadir olsada, çalışmamızda serum hastalığı sıklığı %22,5 olarak saptanmıştır. Serum hastalığı iyi prognozlu ve genellikle kendi kendini sınırlayan bir klinik tablodur ancak HKHN'nin çok ciddi komplikasyonları göz önüne alındığında, ayırıcı tanı açısından serum hastalığı oldukça önemli bir yere sahip olmaktadır. Çünkü HKHN uygulanan olgularda, ciddi morbidite ve hatta mortaliteye neden olabilen komplikasyonlardan olan GVHH, engraftman sendromu ve enfeksiyon bulguları ile serum hastalığı bulguları oldukça benzerdir. Yapılan bu değerlendirmenin HKHN olgularında serum hastalığı gelişim sıklığı, risk faktörleri, hastalığın klinik özelliklerine ve klinik önemine dikkat çekeceği; ve bu alanda farkındalığı artırarak olgularda morbiditenin azaltılmasına katkıda bulunacağı düşünülmektedir.

# 6. SONUÇLAR

1. Antitimosit globulin infüzyonu sırasında %81.6 olguda infüzyon reaksiyonu gelişti. İnfüzyon reaksiyonu görülen olguların %46.5'i kız, %43.6'sı olgu erkek cinsiyette idi**.** Antitimosit globulin tedavisi infüzyon reaksiyonları ve cinsiyet arasında anlamlı ilişki saptanmadı.
2. İnfüzyon reaksiyonu gelişen olguların yaş ortalaması 11.6 ± 4.4 (1.9- 18 yaş) idi. Antitimosit globulin tedavisi sırasında gelişen infüzyon reaksiyon sıklığının yaş ile parelel olarak arttığı saptandı.
3. On altı olguda serum hastalığı gelişti.
4. Serum hastalığı gelişen olguların %62.5'i kız cisiyette, %37.5'i erkek cinsiyette ve olgularda yaş ortalaması 12 ± 4.3 yıl (2.5-16.4 yıl) idi. Serum hastalığı gelişimi ile olguların cinsiyetleri ve yaşları arasında anlamlı ilişki saptanmadı.
5. Serum hastalığı gelişen olguların %62.5'inde primer tanı Talasemi major sınıf III, %18.7'sinde akkiz aplastik anemi, %18.7'sinde Fanconi aplastik anemisi idi. Serum hastalığı gelişimi ile olguların primer tanıları arasında anlamlı ilişki saptanmadı..
6. Serum hastalığı gelişen olguların %68.7'sinde ATG Fresenius; %18.7'sinde Lenfoglobulin; %12.5'inde Timoglobulin kullanıldı**.** ATG Fresenius serum hastalığı riski en düşük preparat olarak saptandı.
7. Serum hastalığı gelişimi ile ATG infüzyon reaksiyonu gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmadı.
8. Serum hastalığı gelişimi ile akut GVHH gelişimi arasında anlamlı ilişki saptandı. Serum hastalığı gelişen olgularda akut GVHH daha sık gözlendi.
9. Serum hastalığı gelişimi ile engraftman Sendromu ve hiperakut GVHH gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmadı.
10. Serum hastalığı gelişen olguların %37.5'inde; gelişmeyen olgular %14.5'inde klinik veya mikrobiyolojik dökümente edilen enfeksiyon gözlendi. Enfeksiyon sıklıkları açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

## KISITLILIKLAR

### 1. Retrospektif özellikte olması

Çalışmamızın en büyük kısıtlılığı verilerin hasta dosyaları, hemşire gözlemleri ve bilgi işlem kayıtlarından elde edildiği retrospektif özellikte bir çalışma olması idi. Bu durum çalışmamızda veri kaybına neden olmuş ve zaten tanı kriterleri net olmayan serum hastalığının merkezimizde de standardizasyonunu etkilemiş olabilir.

### 2. Serum hastalığı standardize edilmiş tanı kriterlerinin olmaması

Serum hastalığının dünyaca kabul ve standardize edilen tanı kriterlerinin olmayışı, bu alanda yapılan diğer çalışmalarda olduğu gibi çalışmamızında en önemli kısıtlıklıklarından bir tanesini oluşturmaktadır.

### 3. Uygulanan ATG preparatlarının homojen dağılımının olmayışı

Çalışmamızda ATG-F ile serum hastalığı gelişme riski Timoglobulin ve Lenfoglobulin preparatları ile karşılaştırıldığında daha düşük saptanmış olsada, Timoglobulin ve Lenfoglobulin preparatları sırası ile sadece 2 ve 8 olguda kullanılmıştır. Bu açıdan değerlendirildiğinde çalışmamızda elde edilen bu sonuç ancak bu alanda yapılan daha homojen diğer çalışmaların sonuçları ile desteklendiği takdirde anlamlı olacaktır.

# ÖZET

**Benign Hematolojik Hastalık Tanısı ile Allojenik HKHN uygulanan çocuk olgularda ATG tedavisi ilişkili Serum hastalığı**

**Giriş, Gerekçe ve Amaç:** Hemaptopoietik kök hücre nakli birçok malign ve benign hematolojik hastalığın tedavisinde küratif amaçla uygulanan bir tedavi seçeneğidir. Antitimosit globulin (ATG) preparatları HKHN uygulanan olgularda graft rejeksiyonu ve graft versus host hastalığı insidansının azaltmak amacı ile hazırlama rejim tedavisinde artan sıklıkta kullanılmakta olan poliklonal yapıda bir antikordur. Artan sıklıkta kullanılması infüzyon sırasında gelişebilen alerjik reaksiyonlar, ateş, karaciğer yetmezliği, solunum sıkıntısı gibi etkileri yanısıra hematolojik toksisite, artmış enfeksiyon riski ve serum hastalığı gibi ATG tedavisi yan etkilerini de artırmaktadır. Bu yan etkilerin en önemlililerinden biri serum hastalığıdır. Serum hastalığı solid organ nakillerinde %1.5-15.9; hematolojik hastalıklarda %2.6-100 arasında değişen sıklıklarda bildirilmektedir. Buna rağmen en sık kullanım alanlarından bir diğeri olan HKHN olgularında ATG yan etkisi olarak serum hastalığı bildirilen sınırlı sayıda çalışma bulunmakta ve bu çalışmalarda serum hastalığı sıklık, risk faktörleri ve klinik özelliklerine değinilmemektedir. Biz bu çalışmada HKHN uyguladığımız çocuk olgularda ATG yan etkisi olarak karşımıza çıkabilen bir durum olan serum hastalığı prevelansını, hastalığın risk faktörlerini, klinik bulgularını değerlendirmeyi ve ayrıca serum hastalığının HKHN olgularındaki klinik önemine dikkat çekmeyi amaçladık.

**Materyal ve Method:** 1999-2014 yılları arasında, Ankara Üniversitesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Ana Bilim Dalı tarafından, benign hematolojik hastalık tanısı ile HKHN uygulanan ve hazırlama rejiminde ATG tedavisi yeralan toplam 71 çocuk olguda serum hastalığı prevelansı; risk faktörleri; klinik ve laboratuvar özellikleri, retrospektif olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmamıza dahil edilen 71 olgunun 16'sında (%22.5) ATG başlangıcından ortalama 15.2 + 5.2 gün (7–24 gün) sonrasında serum hastalığı gelişti. Serum hastalığı gelişen 11 olguda kullanılan ATG preparatı ATG-F iken, üç olguda Lenfoglobulin, iki olguda Timoglobulin preparatları kullanılmıştı. lışmamızda Timoglobulin ve Lenfoglobulin preparatlarında serum hastalığı riskinin,

ATG-F'ye kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı. Serum hastalığı gelişim ile olguların yaş, cinsiyet ve primer tanıları arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Olgularda lenfosit engraftman zamanı ile serum hastalığı gelişimi arasında güçlü bir ilişki olduğu görüldü. Serum hastalığı gelişen olgularda lenfosit engraftmanı daha erken gerçekleşti. Ancak myeloid ve trombosit engraftmanı ile serum hastalığı gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmadı. İlginç olarak serum hastalığı gelişen olgularda akut GVHH'nin daha sık görüldüğü saptandı. Ancak serum hastalığı gelişimi ile Hiperakut GVHH, Engraftman Sendromu gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Serum hastalığı klinik bulguları ateş (87.5), myalji (%87.5), artralji (%75), artrit (%37.5), cilt lezyonları (%40), abdominal ve gastrointestinal semptomlar (%25), nörolojik sistem (%25), nefrolojik sistem (%12.5) ve solunum sistemi semptomları (%12.5) idi. Hiçbir olguda lenfoadenopati ve kardiyovasküler sistem semptoları gelişmedi. Tedavide IV metil prednizolon (%98), parasetamol (%98) ve antihistaminik tedavi uygulandı. Serum hastalığı geliştiği dönemde ağır nötropenik ve ciddi immünsupresif olan 14 olguya enfeksiyöz etkenler dışlanana kadar, ikili IV antibiyotik tedavisi başlandı.

**Sonuç:** Bu çalışma HKHN olgularında ATG ilişkili serum hastalığı prevelansı, risk faktörleri, klinik ve laboratuvar özelliklerini değerlendiren ilk çalışmadır. Her ne kadar serum hastalığı oldukça iyi prognozlu ve genellikle kendi kendini sınırlayan bir klinik tablo olsada, HKHN olgularında ayırıcı tanısında yeralan hastalıklar göz önüne alındığında oldukça önemli bir yere sahiptir. Çünkü HKHN uygulanan olgularda GVHH, Engraftman Sendromu ve enfeksiyon bulguları ile serum hastalığı bulguları oldukça benzerdir. Hematopoietik kök hücre nakli uygulanan olgularda ayrımın yapılabilmesi morbiditenin azaltılmasına katkıda bulunmaktadır. Yapılan bu değerlendirmenin HKHN olgularında serum hastalığı gelişim sıklığı, risk faktörleri ve klinik özelliklerine dikkat çekeceği ve bu alanda farkındalığı artıracağı düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Hematopoietik Kök Hücre Nakli, Antitimosit Globulin, Serum hastalığı

# SUMMARY


**Serum Sickness Following Antithymocyte Globulin in Allogenic Heamatopoietic Stem Cell Transplantation in Children with Benign Heamotologic Disease**

**Objective:** Haematopoietic stem cell transplantation is a potentially curative therapeutic option for a variety of malignant and some non-malignant haematological diseases. Antithymocyte globulin (ATG) preparations have been used in allogeneic stem cell transplantation in various conditioning regimens both to prevent graft rejection and reduce the incidence and severity of graft-versus-host disease. Anti-thymocyte globulins bear the risk of severe side effects such as increased infection rates or the risk of disease relapse. Also, severe side effects such as allergic reactions or serum sickness with shortness of breath and fever, hypotension nause and vomiting or headache can harm the patient during the infusion of ATG. Most reports have observed serum sickness in %1.5–15.9 of patients who received ATG as part of the immünosuppressive regimen while undergoing solid organ transplantation and in 2.6-100% of patients who received ATG as part of the immünosuppressive regimen for haematologic disease. Unfortunately a very few reports have been reported serum sickness who received ATG as part of the conditioning regimens while undergoing haematopoietic stem cell transplantation. The aim of this study is to determine the prevelance, the risk factors, clinical features of serum sıckness in children who received ATG as part of the conditioning regimens while undergoing haematopoietic stem cell transplantation.

**Materials and Methods:** Seventy one pediatric patients whose diagnosis of benign haematological diseases who recieved ATG in the conditioning regimen while undergoing HSCT in AÜTF Pediatric Heamatolgy and Oncology Department between 1999-2014; were retrospectively analyzed for the incidence of serum sickness in terms of risk factors, clinical features.

**Results:** 71 cases were included in our study, Serum Sıckness occurred in 16 (22.5%) patients. Duration of SS averaged 15.2+5.2 days (range, 7–24 days). Serum Sıckness was noted in 11 (38 %), 3 and 2 (33 %) cases treated with ATG-F, LG and TG, respectively. Patients treated with ATG-F may developed less serum sıckness

was comparable in three groups. In this study, serum sıckness also occurred more frequently in patients receiving Thymoglobulin and Lenfoglobulin in comparison with the patients who were given ATG-F (12.3 vs 3.9%, p = 0.01). There was no association beetwen development of Serum Sıckness with patients age; gender; and primer disease. There was strongly association beetween development of Serum Sıckness with patients lenfoid engraftman time. Lymphocyte engraftman time was occured earlier in patient who development serum sıckness. Hovewer there was no assosiation between development of serum sıckness according to observed myeloid and trombosit engraftman time. Intrestingly acute GVHD was more common in patients with who developed Serum sickness. There was no association was found between hiperacute GVHD; engraftmen syndrome with Serum Sıckness. Associated symptoms included subjective fever (87.5%), myalgia (75%), arthralgia (75%), arthritis (37.5%), rash (40%), abdominal/gastrointestinal and nörological symptoms (25%), nephrologic and respiratory symptoms (12.5%). None of the patients had lymphoadenopathy and cardiovasculer system involvement. Medications used included IV metilprednisolone (98%), paracetamol (98%), antihistamines (%). In our patients was severe immünsupressıve and notropenic when serum sıckness was development. So; antibiotic treatment was started in 14 patients who had a fever, until infection was excluded.

**Conclusion:** This study in patients who undergoing HSCT, serum sickness prevalence, risk factors, clinical features was the first study evaluating. Serum sickness prognosis is quite good, even though self-limiting in a clinical statements, in patients who undergoing HSCT, is very important clinical statements for differential diagnosis. Because of the in patients who unergoing HSCT, if development GVHD, engreftmen syndrome ore infection disease have same symptom with Serum Sıckness. Fot this reason in contrast to other cases of serum disease in HSCT patients is very important for the understanding of the clinical significance. İn this study HSCT in patients with serum sickness associated with ATGtreatment incidence, risk factors, clinical presentation, diagnosis separatory drawing attention to the clinical significance of the differences, is thought to increase awareness in HSCT patients.

**Key Words:** Heamatopoietic stem cell transplantation, Antithymocyte-Globulin, Serum Sickness.

# KAYNAKLAR


1. Ljungman P, Urbano- Ispiuza A, Cavazzana-Calvo M, et all. European Group for Blood and Marrow. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definitions current practice in Europe. *Bone Marrow Transplant.* 2006; 37(5): 439-49

2. Szpecht D, Gorczynska E, Kalwak K, et all. Matched sibling versus matched unreleated allogenic hematopoietic stem cell transplantation in children with severe acquired aplastic anemia: experience of the polish pediatric group for hematopoietic stem cell transplantation. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2012; 60(3): 225-33.

3. Peffault de Latour R, Porcher R, Dalle JH,et all. FA Committee of the Severe Aplastic Anemia Working Party; Pediatric Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Allogenic hemotopoietic hematopoietic stem cell transplantation in Fanconi anemia: The Europan Group for Blood and Marrow Transplantation experience. *Blood* 2012; 122(26): 4279-86.

4. Locasciulli A, Oneto R, Bacigalupo A, et all; Severe Aplastic Anemia Working Party of the European Blood and Marrow Transplant Group. Outcome of patients with acquired aplastic anemia given first line bone marrow transplantation or immunosuppressive treatment in the last decade: a report from the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Haematologica.* 2007; 92(1): 11-8.

5. Lucarelli G, Gaziev J. Advances in the allogeneic transplantation for thalassemia. *Blood Rev.* 2008; 22(2): 53-63.

6. Yeşilipek MA, Ertem M, Çetin M, et all. HLA-matched family hematopoietic stem cell transplantation in children with beta thalasemia major: the experience of the Turkısh Pediatric Bone Marrow Transplantation Group. *Pediatr Transplant.* 2012; 16(8): 846-51.

7. Miano M, Faraci M, Dini G, Bordigoni P; EBMT Pediatric Working Party. Early complications following haemattopoietic SCT in children. *Bone Marrow Transplant.* 2008; 41: 39-42.

8. Tichelli A, Rovo A, Passweg J, et all. Late effects Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Expert Rev Haematolog.* 2009; 2: 583-601.

9. Balduzzi A, Valsecchi MG, Silvestri D, et all. Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica-BMT Group. Transplant-related toxicity and mortality: an AIEOP prospective study in 636 pediatric patients transplanted for acute leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 2002; 29(2): 93-100.

10. Castagnola E, Bagnasco F, Bandettini R, et all. Role of acute graft verus host disease in the risk of bacteremia and invasive fungal disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children. Results from a single-center observational study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014; 20(7): 1068-73.

11. Theurich S, Fischmann H, Chakupurakal G, et all. Anti-thymocyte globulins for post-transplant graft-versus-host disease prophylaxis-A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncolog Hematolog.* 2013; 88(1): 178-86.

12. Yu ZP, Ding JH, Wu F, et all. Quality of Life of Patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with antihuman thymocyte globülin. *Biol Blood Marrow Transplant. 2012*; 18: 593-99.

13. Yu ZP, Ding JH, Chen BA, et all. An Anti- Human Thymocyte Globulin-Based Reduced- Intensity Conditioning Regimen Is Associated with a Higher Quality of life and Lower Organ Toxicity without affecting Lympocyte Reconstitution. *Plos One* 2013; 8(9).

14. Von Pirquet CF, Schick B (Translator). *Serum Sickness*. Baltimore: *Williams & Wilkins Co*; 1951

15. Lawley T, MD, L Bieolary et all. A study of Human serum sıckness. *Medicine* 1985: 129-32

16. Bielory L, Gascon P, Lawley TJ, Nienhuis A, Frank MM, Young NS. Serum sickness and haematopoietic recovery with antithymocyte globulin in bone marrow failure patients. *Br J Haematol.* 1986; 63(4): 729-36

17. Bielory L, Gascon P, Lawley TJ, Young NS, Frank MM. Human serum sickness: a prospective analysis of 35 patients treated with equine anti-thymocite globülin for bone marrow falure. *Medicine (Baltimore).* 1988; 67 (1): 40-57.

18. Snow MH, Canella AC, Stevens RB. Preseumptive Serum Sickness as a complication of rabbit–derived antithymocyte globulin immunsupression. *Arthritis Rheum.* 2009, 1271-74.

19. Andresdottir MB, Assmann KJ, Wetzels JF; Glomerulonephritis caused by acute serum sickness. *Ned Tijdschr Geneeskd* 1997; 141: 1417-20.

20. Silva PS, Passos RM, Waisberg DR, Park MV. Serum sickness and severe acute renal failure after rabbit antithymocyte globülin treatment in aplastic anemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2011; 33: 43-46.

21. McKInlay CA. Allergiz carditis, pericarditis and pleurisy; report a case of serum sıckness with predominant cardiac manifestations and symptomatic recovery; preliminary report. *Journal Lancet*. 1948; 68: 61-5.

22. Heintz R. Serum sıckness following injection of tetanus antitoksin as an aunusual cause of cardiac infarct with eosinophil myocarditis. *Kreislaufforsch Z.* 1951; 40: 40-3.

23. Bengtsson E, Pejme J. Acute cardiac infarction assosiated with serum sıckness. *Cardiologia* 1952; 21: 58-63.

24. Coles RS, Shapiro AL. Anterior bilateral uveitis complications serum sickness *Bull Mem Soc Fr Ophtalmol*. 1970; 83: 67-70

25. Proctor BD, Murray PG, Joondeph BC. Bilateral anterior uveitis: a feature of streptokinase-induced serum sickness. *N Engl J of Med.* 1994; 330: 576-7.

26. Goldman MJ, Lau FY. Acute pericarditis associated with serum sıckness. *N Engl J of Med*.1954; 250: 278-80.

27. Park AM, Rıchardson JC; Cerebral complications of serum sıckness. *Neurology* 1953;3: 277-83.

28. Lucentını L, Ruggerıerı P. Radiculoneuritis in serum sıckness: a case reports. *Policlinico* 1954; 61: 441-46.

29. Pham PT, Pham PM, Miller JM, e all. Polyclonal antibody-induced serum sıckness presenting as papidly progressive descending paralysis. *Transplantation* 2007; 83: 1657.

30. Gaal M. Fatal serum sıckness complicated by nephiritis and encephalitis. *Frankfurter Zeitschrift Pathology.* 1956;67(6):559-67.

31. Tanriover B, Chuang P, Fishbach B, et all. Polyclonal Antibody-Induced Serum Sickness in Renal Transplant Recipients: Treatment with Therapeutic Plasma Exchange. *Transplantation* 2005; 80: 279–81.

32. Christiaans MH, Van Hooff JP. Plasmapheresis and RATG-induced serum sıckness. *Transplantation* 2006; 81: 296.

33. Cruz NV, Bahna SL. Fever, urticari, lympadenopaty anda proctacted arthralgia and myalgia resistant to corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Proc.* 2011; 32: 395-8.

34. Grathwohl A. Principals of conditioning. İn Hematopoietic Stem Cell Transplantation. The EBMT handbook. Eds: Apperly, Carreas E, Gluckman E, Grawthol A, Masszi T. *Europan School of Heamatology* 2008; 128-44.

35. Matthess-Martin S, Pötschger U, Bergmann K, et al. Risk – adjjusted outcome measurement in pediatric allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008; 14: 335-43.

36. Angelucci E. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2010; 2010: 456-62.

37. Wachowiak J, Labopin M, Miano M, et all. 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.*

38. A Lawitschka, ED Güclü, JW Varni, et all. Health-relatedquality of life in pediatric patients after allogeneic SCT: Development of the PedsQL stem cell Transplant modüle and results of a pilot study. *Bone Marrow Transplant.* 2014; 49: 1093-7.

39. Reddy P, Arora M, Guimond M, et all. GVHD: a continuing barier to safety of a allogeneic Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008; 15: 162-68.

40. Blazar BR, Murphy WJ, Abedi M. Advances in graft-versus-host disease biology and therapy. *Nat Rev Immunol.* 2012*;* 12: 443-458

41. Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft versus host disease. *Lancet* 2009; 373: 1550-61.

42. D A Jacobsohn. Acute graft-versus-host disease in children**.** *Bone Marrow Transplant.* 2008; 41**:** 215-21.

43. Socié G, Blazar BR. Acute graft-versus-host disease: from the bench to the bedside. *Blood* 2009; 114(20): 4327-36.

44. Paczensy S, Hanauer D, Sun Y, Reddy P. New perspectives on the biology of acute GVHD. *Bone Marrow Transplant.* 2010; 45: 1-11.

45. Bacigalupo A. Management of acute graft versus host disease. *Br J of Haemotol.* 2007; 137(2): 87-98.

46. Pidala J, Anasetti C. Glucocoticoid-refractory acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010; 16: 1504-18.

47. Dhir S, Slatter M, Skinner R. Recent advances in the management of the graft-versus-host disease. *Arc Dis in Child.* 2014.

48. Weitz M, Strahm B, Meerpohl JJ, Bassler D. Extracorporeal photopheresis versus standard treatment for acute graft-versus-host disease after haematopoietic stem cell transplantation in paediatric patients. *Cochrane Database System Rev.* 2014; 2: CD009759.

49. Horwitz ME, Sullivan KM. Chronic graft-versus-host disease. *Blood Rev.* 2006; 20(1): 15-27.

50. Filipovich AH. Diagnosis and manifestations of chronic grfat-versus-host disease. *Best Prac Clin Haematol.* 2008; 21: 251-57.

51. Greinix HT, Loddenkemper C, Pavletic SZ, et all. Diagnosis and staging of chronic graft-versus-host disease in the clinical practice. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011; 17: 167-75.

52. Abu-Dalle I, Reljic T, Nishihori T et all. Extracorporeal Photopheresis in Steroid-Refractory Acute or chronic Graft- versus-host disease: Result of a Systematic Review of prospective studies. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014; 14: 315-22.

53. Mohty M. Mechanisms of action of antithymocyte globulin: Tcell depletion and beyond. *Leukemia* 2007; 21: 1387-94.

54. Bonnefoy-Berard N, Revillard JP. Mechanisms of immunosuppression induced by antithymocyte globulins and OKT3. *J Heart Lung. Transplant* 1996; 15: 435-42.

55. Preville X, Flacher M, LeMauff B, Beauchard S, Davelu P, Tiollier J. Mechanisms involved in antithymocyte globulin immunosuppressive activity in a nonhuman primate model. *Transplantation* 2001; 71: 460-68.

56. Michallet MC, Preville X, Flacher M, Fournel S, Genestier L, Revillard JP. Functional antibodies to leukocyte adhesion molecules in antithymocyte globulins. *Transplantation* 2003; 75: 657–662.

57. Genestier L, Fournel S, Flacher M, Assossou O, Revillard JP, Bonnefoy-Berard N. Induction of Fas (Apo-1, CD95)-mediated apoptosis of activated lymphocytes by polyclonal antithymocyte globulins. *Blood* 1998; 91: 2360-68.

58. Bonnefoy-Berard N, Genestier L, Preville X, Revillard JP. TNF alpha and CD95-L contribute to apoptosis of activated lymphocytes triggered by ATGs. *Transplant Proc* 1999; 31: 775-77.

59. Lopez M, Clarkson MR, Albin M, Sayegh MH, Najafian N. A novel mechanism of action for anti-thymocyte globulin: induction of CD4+ CD25+ Foxp3+ regulatory T cells. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2844-53.

60. Shimony O, Nagler A, Yechiel N, et all. Anti-T lymhocyte Globulin (ATG) induces generation of regulatory T cells, at least part of them express activated CD44. *J Clin Immunol.* 2012 32: 173-88.

61. Leitner J, Grabmeier-Pfistershammer K, Majdic O, Zlabinger G, Steinberger P. İnteractions of antithymocyte globülin with dendiritics cell antigens. *Am J Transplant* 2011; 11: 138-45.

62. Monti P, Allavena P, Di Carlo V, Piemonti L. Effects of antilymphocytes and anti-thymocytes globulin on human dendritic cells. *Int Immunopharmacol* 2003; 3: 189-96.

63. Fang L, Fehse B, Engel M, Zandel A, Kröger N. Antithymocyte globülin induzes ex vivo anda in vivo depletion of myeloid an plasmacytoid dendiritics cells. *Transplantation* 2005; 79: 369-71.

64. Chappell D, Beiras-Fernandez A, Hammer C, Thein E. In vivo visualization of the effect of polyclonal antithymocyte globulins on the microcirculation after ischemia/reperfusion in a primate model. *Transplantation* 2006; 81: 552-58.

65. Beiras- Fernandez A, Chappell D, Hammer C, Berias A, Reichart B, Thein E. İmpact of polyclonal antithymocyte globulins on the expression of adhesion and inflammation molecules after ischemia-reperfusion injury. *Transpl Immunol.* 2009; 20: 224-8.

66. Yagasaki H, Shichino H, Ohara A, Kobayashi R, Yabe H, Ohga S, Hamamoto K. Immünsupressive therapy with horse anti thymocyte globülin and cyclosporine as treatment for fulminant aplastic anemia in children. *Ann Hematol.* 2014; 93: 742-52.

67. Feng X, Scheinberg P, Biancotto A,et all. İn vivo effects of horse and rabbit antitihymocyte globülin in patients with severe aplastic anemia. *Haematologica* 2014; 99: 1433-40.

68. Scheinberg P, Townsley D, Dumitriu B, Weinstein B, Rios O, Young NS. Horse antithymocyte globülin as salvage therapy after rabbit antithymocyte globülin for severe aplastic anemia. *Am J Hematol.* 2014; 89: 467-69.

69. Shichino H, Ohara A, Kobayashi R et all. Immunosuppressive therapy with horse anti-thymocyte globulin and cyclosporine as treatment for fulminant aplastic anemia in children. *Annals of Hematology* 2014; 93:747-52.

70. Li X, Shi J, Ge M, Shao Y, Huang J, Zhang J, Nie N, Zheng Y. Outcomes of optimized over standart protocol of rabbit antithymocyte globülin for severe aplastic anemia: A single center experience. *Plos One* 2013; 8: 1371.

71. Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B, Scheinberg P, Wu CO, Young NS. Horse versus Rabbit Antithymocyte globülin in acquired aplastic anemia. *N Engl J Med.* 2011; 365: 430-8.

72. Fu XY, Xie XT, Jiang XT, et al. Treatment of childhood aplastic anemia with antithymocyte globülin, management of side effects and long term follow-up. Chinese Journal of pediatrics. *Zhonghua er ke za zhi* 2011; 49(3): 226-30s.

73. Scheinberg P, Wu CO, Nunez O, Young NS. Long-term outcome of pediatric patients with severe aplastic anemia treated with antithymocyte globulin and cyclosporine. *J Pediatr*. 2008; 153 (6): 814-9.

74. Scott BL, Ramakrishnan A, Fosdal M, et all. Anti-thymocyte globülin plus etanercept as therapy for myelodysplastic syndromes: a phase II study. *Br J of Haemotol.* 2010; 149: 706-10.

75. Komrokji SR, Mailloux AW, Chen DT, et all; A phase 2 multicenter rabbit anti-thymocyte globulin trial in patients with myelodysplastic syndromes identifying a novel model for response prediction. *Haematologica* 2014; 99: 1176-83.

76. Mahlaoui N, Chardin M, Basile GS et all. Immunotherapy of Familial Hemophagocytic Lympohistiocytosis witj Antithymocyte Globulins: A single center Retrospective report of 38 patients *Pediatrics* 2007; 120: 62-8.

77. Büchler M, Hurault de Lingy B, Madec C; Induction therapy by anti-thymocyte globülin (rabbit) in renal transplantation: a 1 yr follow up of safety and efficacy. *Clin Transplan.* 2003; 17: 539-45.

78. Mohty M, Bacigalupo A, Saliba F, Zuckermann A, Morelon E, Lebranchu Y. New Directions for Rabbit Antithymocyte Globulin (Thymoglobulin®) in Solid Organ Transplants, Stem Cell Transplants and Autoimmunity. *Drugs.* 2014.

79. Kesiraju S, Paritala P, Rao Ch UM, Athmuakuri SM, Reddy VS, Sahariah S. Anti-thymocyte globülin versus basiliximab induction in renal transplant recipients: Long term outcome. *Saudi J Kidney Dis Transplant.* 2014; 25: 9-15.

80. Li L, Chen A, Zhao X, Bezchinsky M, Concepcion W, Salvatierra O; Efficacy and safety of Thymoglobulin induction as an alternative approach for steroid free maintenance immunsupression in pediatric renal transplantation. *Transplantation* 2010; 90: 1516-20.

81. Kerkar N, Morotti RA, Iyer K, et all. Anti lymphocyte therapy successfully controls late cholestatic rejection in pediatric liver transplantation. *Clinical Transplantation* 2011; 25: 584-91.

82. Shah A, Avinash A, Mangus R, et al. Induction immunsupression with Rabbit antithymocyte globülin in pediatric liver transplantation. *Liver Transpl.* 2006; 12: 1210-14.

83. Khanmoradi K, Knorr JP, Feyssa EL et all. Evaluating safety and efficiacy of rabbit antitihymocyte globülin induction in elderly kıdney transplant. *Exp Clin Transplant.* 2013; 11: 222-28.

84. Ault BH, Honaker MR, Gaber AO, et all. Short-term outcomes of thymoglobulin induction in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol.* 2002; 17: 815-18.

85. Cantrovich D, Classe M,Hourtmant M, et all. Preventation of acute rejection with antithymocyte globulin, avoiding corticosteroids and delaying cylosporine after reanl transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2000; 15: 1673-76.

86. Du K, Hu Y, Wu K, Huang H. Long-term outcomes of antithymocyte globulin in patients with hematological malignancies undergoing myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transplant*. 2013; 27(2): 91-100.

87. Devillier R, Fürst S, El-Cheikh J, et all. Antithymocyte globulin in reduced-intensity conditioning regimen allows a high disease-free survival exempt of long-term chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014; 20(3): 370-4

88. Seidel MG, Fritsch G, Mathess Martin S, et all. İn vitro and in vivo T-cell depletion with myeloablative or reduced conditioning in pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* 2005; 90: 1405-14.

89. Dulery R, Mohty M, Duhamel A et all; Antithumocyte globülin before allogenic stem cell transplantation for progressive myelodisplastic syndrome: a study from the French Society of Bone marrow Transplantation and cellular Therapy. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014; 20: 646-54.

90. E Goussetis, I Peristeri, V Kitra, et all. HLA-matched sibling stem cell transplantation in children with b-thalassemia with anti-thymocyte globulin as part of the preparative regimen: the Greek experience. *Bone Marrow Transplant.* 2012; 47: 1061-66.

91. Zimmermann SY, Klingebiel T, Koehl U, Soerensen J and Schwabe D. Tecelac as antithymocyte globulin in conditioning for childhood allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2002; 29: 957-62.

92. Remberger M, Mattsson J, RingdeÂn O. Polyclonal anti-T-cell globulin as part of the preparative regimen for pediatric allogeneic stem-cell transplantation. *Pediatr Transplant.* 2001; 5: 285-92.

93. Zand MS, Vo T, Pellegrin T, Felgar R, Liesveld JL, Ifthikharuddin JJ. Apoptosis and complement-mediated lysis of myeloma cells by polyclonal rabbit antithymocyte globulin. *Blood* 2006; 107: 2895–2903.

94. Timm MM, Kimlinger TK, Haug JL, Kline MP, Greipp PR, Rajkumar SV, Kumar SK. Thymoglobulin targets multiple plasma cell antigens and has *in vitro* and *in vivo* activity in multiple myeloma. *Leukemia* 2006; *20*: 1863-1869.

95. Xia CQ, Liu YT, Guan QB, Clare-Salzler M. Anti-lymphocyte antibody-based immunotherapy in type 1 diabetes. *Chin Med J (Engl).* 2013; 126(5): 957-64.

96. Holmberg LA, Furst DE, McSweeney PA, Nash RA. Thymoglobulin and cyclophosphamide as treatment for diffuse cutaneous systemic sclerosis. *J Rheumotol.* 2009; 36(8): 1839.

97. Pongtanakul B, Das PD, Charpentier K, Dror Y. Outcome of children With Aplastic anemia treated with immunsupressive therapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2008; 50: 52-7.

98. Olaitan OK, Zimmermann JA, Shields WP et all; Long term outcome of initial immunsupression protocol in pediatric deceased donor renal transplantation. *Pediatr Transplant.* 2010; 14: 87-92.

99. Xie X, Shi W, Zhou X, Shao Y, Qiao X. Comparison of Rabbit Antithymocyte Globulin (R-ATG) and Jurkat Cell-Reactive Anti-T Lymphocyte Globulin (ATG-F) as a First-line Treatment for Children with Aplastic Anemia. *Exp Hematol.* 2014; 42: 431-8.

100. Shang W, Feng G, Gao S, Wang Z, Pang X, Li J, Liu L, Feng Y, Xie H, Zhang S, Qiao B. Reduced ATG-F dosage for induction in pediatric renal transplantation: a single-center experience. Pediatr Transplant. 2014 ; 18(3): 240-5.

101. Brennan DC, Schnitzler MA. Long term results rabbit antithymocyte globülin and basiliximab induction. *N EngL J Med.* 2008; 359: 1736-8.

102. Charpentier B, Rostaing L, Berthoux F, et all. A three-Arm Study Comparing Immediate Tacrolimus Therapy With Antithymocyte globülin induction by tacrolimus or cyclosporine a in adult renal transplantation. *Transplantation* 2003; 75: 844-51

103. Buyck HCE, Ball S, Junagade P, Marsh J and Chakrabarti S. Prior immunosuppressive therapy with antithymocyte globulin increases the risk of EBV-related lymphoproliferative disorder following allo-SCT for acquired aplastic anaemia. *Bone Marrow Transplant.* 2009; 43: 813-16.

104. Cohen J, Gandhi M, Naik P et all. Increased incidence of EBV-related disease following paediatric stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning. *Br J of Haemotol.* 2005; 129: 229-39.

105. Steensma DP, Dispenziere A, Moore BS, Schoeder G, Tefferi A. Antithymocyte globulin has limited efficacy and substantial toxicity in unselected anemic patients with myelodysplastic syndrome. *Blood* 2003; 101: 2156-58.

106. Li.X, Shi.J, Ge M, et all. Outcomes of Optimized over Standard Protocol of Rabbit Antithymocyte Globulin for Severe Aplastic Anemia: A Single-Center Experience. PLoS One. 2013; 8(3): e56648.

107. Stevens RB, Mercer DF, Grant WJ, Grefield AG. Randomized trial of single dose versus divided- dose rabbit anti-thymocyte globülin induction in renal transplantation: an interim report. *Transplantation* 2008; 85: 1391-99.

108. Mathieu CP, Renoult E, March AK, Bene MC, Kessler M, Faure GC. Serum anti-rabbit and anti-horse IgG, IgA, IgM in kıdney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant.* 1997; 12: 2133-39

109. Mourad G, Garrigue V, Squifflet JP, et al. Induction versus noninduction in renal transplant recipients with tacrolimus-based immunosuppression. *Transplantation* 2001; 72: 1050-55.

110. Beaudreuil S, Durrbach A, Noury J, Ducot B, Kriaa F, Bazin H, Charpentier B. Long-term results (10 years) of a prospective trial comparing Lo-tact-1 monoclonal antibody and anti-thymocyte globulin induction therapy in kidney transplantation. *Transpl Int.* 2006; 19(10): 814-20

111. Di Fillippo S, Boissonnat P, Sassolas F, et al. Rabbit antithymocyte globulin as induction immunotherapy in pediatric heart transplantation. *Transplantation* 2003; 75: 354-58.

112. Tector AJ, Fridell JA, Mangus RS, et all. Promising early results with immunosuppression using rabbit anti-thymocyte globulin and steroids with delayed introduction of tacrolimus in adult liver transplant recipients. *Liver Transplant.* 2004; 10: 404-7.

113. Kamar N, Ribes D, Sandres-Saune K et all. Efficacy and safety of induction therapy with rabbit antithymocyte globulins in liver transplantation for hepatitis C. *Transplant Proc* 2004; 36: 2757-61.

114. Bogetti D, Sankary HN, Jarzembowski TM, et al. Thymoglobulin induction protects liver allografts from ischemia/reperfusion injury. *Clin Transplant.* 2005; 19: 507-11.

115. Horan JT, JL Liesveld JL, P Fenton P, Blumberg N and Walters MC. Hematopoietic stem cell transplantation for multiply transfused patients with sickle cell disease and thalassemia after low-dose total body irradiation, fludarabine, and rabbit anti-thymocyte globülin. *Bone Marrow Transplant.* 2005; 35: 171-77.

116. Bourdage JS, Hamlin DM. Comparative polyclonal antithymocyte globulin and antilymphocyte/antilymphoblast globulin anti-CD antigen analysis by flow cytometry. *Transplantation* 1995; 59: 1194–1200.

117. Brophy PD, Thomas SE, McBryde KD, Bunchman TE. Comparison of polyclonal induction agents in pediatric renal transplantation. *Pediatr Transplant.* 2000; 5: 174-78.

118. Ayuk F, Maywald N, Hannemann S, Larsen U, Zander A, Kröger N. Comprassion of the cytotoxicity of 4 preparations of Anti-T- cell Globulins various Hematological Malignancies. *Anticancer Res* 2009; 29: 1355-60.

119. S Serefhanoğlu, Büyükaşık Y, Purnak T, et all. Comparision of jurkat cell-reactive Anti T lymphocyte globülin and Fetal Anti Thymocyte Globulin preparations in the treatment of aplastic anemia. *Med Princ Prac.* 2011; 341-4.

120. Yoshimi A, Niemeyer MC, Führer MM, Strahm B. Comparison of the efficacy of rabbit and horse antithymocyte globülin fort he treatment of severe aplastic anemia in children. *Blood* 2013; 12: 860-61.

121. Gharekhani A, Entezari-Maleki T, Dashti-Khavidaki S, Khalili H. A review on comparing two commonly used rabbit antithymocyte globulins as ınductions

therapy in solid organ transplantation. *Expert Opinion Biology Therapy* 2013; 13: 1299-1313.

122. Warrington R, Watson W, Kim HL, Antonetti FR. An introduction to immunology and immunopathology. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010; 7: 51.

123. Rajan TV. The Gell-Coombs classification of hypersensitivity reactions: a re-interpretation. *Trends Immunol.* 2003; 24: 376-79.

124. Frank MM, Hester CG. Adkinson NF, et all editors. Immune complexes and allergic disease. *In: Middleton's allergy principles and practice, 7th ed. Philadelphia (PA): Mosby* 2008; 997-1014.

125. Nangaku M, Couser WG. Mechanisms of immune-deposit formation and the mediation of immune renal injury. *Clin Experimaental Nephrology* 2005; 9: 183-91.

126. Nimmerjahn F, Ravetch JV. Fc receptors as regulators of immune responses. *Nat Rev Immunol* 2008; 8: 34-47.

127. Sylvestre DL, Ravetch JV. Fc reseptors initiate the Arthus reaction: redefining the inflammatory cascade. *Science* 1994; 265:1095.

128. Ravetch JV, Clynes RV. Divergent roles for Fc reseptors and complement in vivo. *Ann Rev Immunol* 1988; 16: 421

129. Ravetch HV, Bolland S. IgG Fc reseptors. *Ann Rev Immunol* 2001; 19: 75.

130. Berger S, Ballo H, Stuutte HJ. Immun complex induced interleukin 6, interleukin 10, and prostoglandin secretion by human monocyte: a network of pro- and anti-inflammatory cytokines on the antigen /antibody ratio. *Eur J Immunol*1996; 26: 1297.

131. Keith JR. The treatment of serum sıckness occuring in dıphteria. *British Medical Journal* 1911; 15: 105.

132. Karlıner JS, Belaval GS. Incıdence of reactions following administration of antirabies serum; a study of 526 cases. *JAMA.* 1965; 193, 359-62

133. Goodal EW. Discussion on the serum treatment of scarlet fever. *Joint Discussion* 1927; 7: 1171-85.

134. Weber RA. Crotalidae envenomation in children. *Plast Surg.*1993; 31(2): 141-5.

135. Lavonas EJ, Kokko J, Schaeffer TH, Mlynarchek SL, Bogdan GM, Dart RC. Short-term outcomes after Fab antivenom therapy for severe crotaline snakebite. *Ann Emerg Med.* 2011; 57(2): 128-137.

136. LoVecchio F, Klemens J, Roundy EB, Klemens A. Serum sickness following administration of antivenin (Crotalidae) Polyvalent in 181 Cases of presumed rattlesnake envenomation. *Wilderness Environ Med.* 2003; 14(4): 220-21.

137. Miller MK, Whyte IM, Dawson AH. Serum sickness from funnelweb spider antivenom. *Med J Aust* 1999; 171(1): 54.

138. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Serum sickness, encephalitis and other complications of anti-cytokine therapy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2009; 23(1): 101-12.

139. D'Arcy CA, Mannik M. Serum sickness secondary to treatment with the murine- human chimeric antibody IDEC-C2B8 (ritüksimab). *Arthritis Rheum.* 2001; 44: 1717-8.

140. Se`ne D, Ghillani-Dalbin P, Amoura Z, Musset L, and Cacoub P. Rituximab may form a complex with IgM-mixed cryoglobulin and induce severe systemic reactions in patients with Hepatitis C virus–induced vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2009; 60 (12): 3848-55.

141. Herishanu Y. Rituximab-induced serum sickness. *Am J Hematol.* 2002; 70: 329.

142. Hellerstedt B, Ahmed A. Delayed-type hypersensitivity reaction or serum sickness after rituximab treatment. *Ann Oncol.* 2003; 14: 1792.

143. H. Hamzaoglu, MD, J. Cooper, MD, M. Alsahli, MD, Safety of Infliximab in Crohn's Disease: A Large Single-center Experience. *Inflamm Bowel Dis.* 2010; 16: 2109–16.

144. Miheller P, Muzes G, Lakatos G, Mihaly E, Tulassay Z. Reapeted infiliximab therapy after serum sickness-like reaction in Chron's disease. *J Emerg Med.* 2007; 32(2): 209-10.

145. Krishnan RS, Hsu S. Serum sickness due to infiliximab in a patient with psoriasis. *J Drugs Dermatol* 2004; 3(3): 305-8.

146. Bonds RS, Kelly BC. Severe Serum Sickness After H1N1 Influenza Vaccination. *Am J Med Sci.* 2013; 345: 412.

147. Millstien JB, Groos TP, Kuritsky JN. Adverse Reactions reported following receipts of Haemophilus İnfluenza Type b Vaccine: An analysis after 1 year of marketing. *Pediatrics* 1987; 80: 270-74.

148. Martin DR, Brauner ME, Plouffe JF. Influenza and Pneumococcal vaccinations in the Emergency department. *Emerg Med Clin North Am.* 2008; 26: 549-70.

149. Alexopoulos D, Raine AE, Cobbe SM. Serum sickness complicating intravenous streptokinase therapy in acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 1984; 5: 1010-12.

150. Murray N, Lyons J, Chappell M. Crescentic glomerulonephritis: a possible complication of streptokinase treatment for myocardial infarction. *Br Heart J*. 1986; 56: 483–85.

151. Davies KA, Mathieson P, Winearls CG, et al. Serum sickness and acute renal failure after streptokinase therapy for myocardial infarction. *Clin Exp Immunol.* 1990; 80: 83–88.

152. Hecbert SR, Stryker WS, Coltin KL et all. Serum sickness in children after antibiotic exposure: estimates of occurance and morbidity in a health maintenance organization population. *Am J Epidemiol.* 1990; 132: 336-42.

153. Clark BM, Kotti GH, Shah AD, Conger NG. Severe serum sickness reaction to oral and intramuscular penicillin. *Pharmacotherapy* 2006; 26:705-8.

154. Parshuram CS, Philips RJ, Nash MC. Serum sickness in a paediatric emergency department: the role of cefaclor. *J Pediatr Child Health.* 1999; 35(2): 223-4.

155. Vincent A, Douville M, Baruch P. Serum sıckness ınduced by Fluoxetine. *Am J Psychiatry.* 1991; 148: 11.

156. Hosoda N, Sunaoshi W, Shirai H, Bando Y, Miura H, Igarashi M. Anticarbamazepine antibody induced by carbamazepine in a patient with severe serum sickness. *Arch Dis Child.* 1991; 66: 722-23.

157. Saegeman V, Wynendaele W, Kerre S, Dedeurwaerdere F, Driessche M and Moerman J. Transfusion-induced serum sickness. *Transfusion*. 2009; 49: 372-

158. Rivzi MA, Vesely SK, George JN, Chandler L. Complications of plasma exchange in 71 consecutive patients treated for clinically suspected thrombotic thrombocytopenic purpura–hemolytic-uremic syndrome. *Transfusion* 2000; 40: 896-901.

159. Kugathasan S, Levy MB, Saeian K et all. Infliximab retreatment in adults and children with crohn's disease: risk factors for the development of delayed severe systemic reaction. *Am J Gastroenterol.* 2002; 97(6): 1408-127.

160. Wilde H, Chocmey P, Punyaratabandhu P, Phanupak P, Chutivongse S. Purified equine rabies immune globülin: a safe and affordable alternative to human rabies immun globülin. *Bull World Health Organ.* 1989; 67 (6): 731-36.

161. Suwansrinon K, Jaijareonsup W, Wilde H, Benjavongkulchai M, Sriaroon C, Sitprija V. Sex- and age-related differences in rabies immunoglobulin hypersensitivity. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2007; 101: 206-8.

162. Tantawichen T, Benja vongkulchai M, Wilde H. Value of skin testing for predicting reactions to equine rabies immunglobulins. *Clin Infect Dis.* 1995; 21: 660.

163. Finger E, Scheinberg M. Development of serum sickness-like symptoms after rituximab infusion in two patients with severe hypergammaglobulinemia. *J Clin Rheumatol.* 2007; 13: 94-95.

164. Catuogno M, Rezai S, Priori R, Magrini L, Valesini G. Serum sickness associated with rituximab in a patient with hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinaemia. *Rheumatology* 2005; 44: 406.

165. Se`ne D, Ghillani-Dalbin P, Amoura Z, Musset L, and Cacoub P. Rituximab may form a complex with IgM-xixed cryoglobulin and induce severe systemic reaction in patients with Hepatitis C Virus–induced vasculitis. ARTHRITIS & RHEUMATISM 2009; 60: 3848–55

166. Kobayashi R, Kaneda M, Watanabe N, Iguchi A, Cho Y, Yoshida M, Arioka H, Naito H, Shikano T, Ishikawa Y. Adverse effects of anti-thymocyte globulin/anti-lymphocyte globulin therapy. *Rinsho Ketsueki*. 1999; 40(7): 531-5

167. Sakamoto T, Obara N, Kurita N, Sakata-Yanagimoto M, Nishikii H, Yokoyama Y, Suzukawa K, Hasegawa Y, Chiba S. Effectiveness and safety of rabbit anti-thymocyte globulin in Japanese patients with aplastic anemia. *Int J Hematol.* 2013; 98: 319-22.