



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI
ÇOCUK ONKOLOJİ BİLİM DALI**

**ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN
MALİGN VE NONMALİGN HASTALIĞA SAHİP ÇOCUKLARDA
TRANSPLANT İLİŞKİLİ TROMBOTİK MİKROANJİOPATİ**

Uzman Dr. Fatih ERBEY

YANDAL UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Atila TANYELİ**

ADANA - 2008

TEŞEKKÜR

Başta tez danıŐmanım Prof. Dr. Atila Tanyeli olmak üzere beraber çalıŐtıĐım ocuk Onkoloji Bilim Dalı'nın tüm çalıŐanlarına, Tezime verdikleri katkıdan dolayı Hacettepe Üniversitesi, ocuk Kemik İliği Nakil Ünitesi çalıŐanlarına ve değerli hocaları Prof. Dr. Duygu Uçkan etinkaya'ya, Manevi destekleriyle her zaman yanımda olan aileme ve arkadaşlarıma ve tezimin gerçekleŐmesine en büyük katkıda bulunan sevgili hastalarıma ve onların sayın ailelerine en içten duygularıyla teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
TABLO LİSTESİ	IV
ŞEKİL LİSTESİ	V
KISALTMA LİSTESİ	VI
ÖZET	VII
ABSTRACT	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Kök Hücre	2
2.1.1. Erişkin Kök Hücreleri	2
2.2. Kök Hücre Kaynakları	3
2.2.1. Kemik İliği	3
2.2.2. Periferik Kan	3
2.2.3. Kordon Kanı	4
2.3.1. Allojenik Kök Hücre Nakli	4
2.3.2. Otolog Kök Hücre Nakli	5
2.3.3. Sinjeneik Kök Hücre Nakli	5
2.3.4. Kordon Kanı Nakli	5
2.4. Çocukluk Çağı Hastalıklarında Ulusal Kemik İliği Transplantasyon Endikasyonları	5
2.4.1. Akut Myeloid Lösemi (AML)	6
2.4.2. Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL)	7
2.4.3. Kronik Myeloid Lösemi (KML)	8
2.4.4. Myelodisplastik Sendrom (MDS)	8
2.4.5. Hodgkin Lenfoma	8
2.4.6. Non-Hodgkin Lenfoma (NHL)	9
2.4.7. Solid Tümörler	9
2.4.8. Talasemi Major	10
2.4.9. Orak Hücre Anemisi	10
2.4.10. Aplastik Anemiler	11
2.4.11. İmmün Yetmezlikler ve Fagositer Sistem Hastalıkları	11
2.4.12. Metabolik Hastalıklar	13
2.5. Kök Hücre Nakli Sonrası Görülen Komplikasyonlar	14
2.5.1. Erken Komplikasyonlar	14
2.5.2. Geç Komplikasyonlar	15
2.6. Graft Versus Host Hastalığı	15
2.6.1. Graft Versus Host Hastalığı Risk Faktörleri	16
2.6.2. Patogenez	16
2.6.3. Klinik Bulgular	18
2.6.4. Akut GVHH Profilaksisi	19
2.6.5. Akut GVHH Tedavisi	20
2.7. Sinüzoidal Obstrüksiyon Sendromu – Venö Okluzif Hastalık	22
2.7.1. Patogenez	23
2.7.2. Klinik Bulgular ve Tanı	23
2.7.3. Profilaksi ve Tedavi	24
2.8. Transplant İlişkili Trombotik Mikroangiopati	25
2.8.1. Patoloji	25
2.8.2. Patogenez	25
2.8.3. TMA Gelişimini Etkileyen Risk Faktörleri	27
2.8.4. Klinik Bulgular	28
2.8.5. Transplant İlişkili TMA İçin Tanı Kriterleri	30
2.8.6. Ayırıcı Tanı	30
2.8.7. Tedavi	32
2.8.8. Prognoz	36
3. GEREÇ ve YÖNTEM	38
3.1. Çalışma Grubu	38
3.2. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	38

3.3. Çalışmanın Deseni	38
3.3.1. Geriye Yönelik Olarak Araştırılan Veriler ve Olası Risk Faktörleri.....	38
3.3.2. Transplant İlişkili TMA Tanısında Kullanılan Kriterler	40
3.4. İstatistiksel Değerlendirme	40
4. BULGULAR	41
4.1. Hasta, Donör ve Transplantasyona Ait Özellikler	41
4.2. Transplantasyon Sonuçları.....	43
4.3. Transplantasyon İlişkili TMA ile İlgili Sonuçlar	44
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇLAR	56
KAYNAKLAR	57
ÖZGEÇMİŞ.....	66

TABLO LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Çocuklarda HKHN Sonrası Görülen Erken Komplikasyonlar	14
Tablo 2. Akut GVHH'da Evreleme ve Derecelendirme.....	19
Tablo 3. Transplant İlişkili TMA Tedavisinde Kullanılan Ajanlar.....	35
Tablo 4. Transplant İlişkili TMA Tedavisinde Potansiyel Olarak Kullanılabilecek Ajanlar	36
Tablo 5. Vakaların Tanısal Dağılımı	41
Tablo 6. Transplantasyon İlişkili TMA Risk Faktörlerine Göre Olguların Dağılımı	45
Tablo 7. Transplant İlişkili TMA Tanı Kriterlerine Göre Olguların Dağılımı	45
Tablo 8. Gruplara Göre Parametrelerin Dağılımı	49

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Transplant ilişkili trombotik mikroangiopati patogenezi.....	26
Şekil 2. Şiştosit oluşum mekanizması	28
Şekil 3. Periferik yaymada şiştositler görülmekte.	29
Şekil 4. Periferik yaymada şiştositler görülmekte	29
Şekil 5. Tüm hastalar için ortalama yaşam oranı (OS).....	44
Şekil 6. Transplant ilişkili TMA ile kök hücre kaynağı arasındaki ilişki.....	46
Şekil 7. Transplant ilişkili TMA olan ve olmayan hastalarda ortalama yaşam oranları	48

KISALTMA LİSTESİ

aGVHH	: Akut greft versus host hastalığı
ATG	: Anti-timosit globulin
CMV	: Sitomegalo virüs
DEB	: Diepoksibutan
DFS	: Hastalısız yaşam oranı
DIC	: Dissemine intravasküler koagülasyon
DMSO	: Dimetil sülfoksit
EBMT	: Avrupa Kan ve Kemik İliği Nakil Derneği
EFS	: Olaysız yaşam oranı
EPA	: Eikosapentaenoik asid
FDP	: Fibrin yıkım ürünleri
G-CSF	: Granülosit stimüle edici faktör
GIS	: Gastrointestinal Sistem
GM-CSF	: Granülosit-makrofaj stimüle edici faktör
GVHH	: Graft versus host hastalığı
GVL	: Graft versus lösemi
HES	: Hidroksietil starch
HKHN	: Hematopoetik kök hücre nakli
HLA	: İnsan lökosit antijeni
HÜS	: Hemolitik üremik sendrom
IFN	: İnterferon
IL	: İnterlökin
kGVHH	: Kronik greft versus host hastalığı
KHN	: Kök hücre nakli
KİT	: Kemik iliği transplantasyonu
KR	: Kısmi remisyon
LDH	: Laktik dehidrogenaz
MHC	: Major histokompatibilite kompleksi
MMF	: Mikofenolik asid mofetil
Mtx	: Metotreksat
NK	: Naturel killer (doğal öldürücü)
OS	: Ortalama yaşam oranı (overall sürvi)
PAI-1	: Plazminojen aktivatör inhibitör 1
SOS	: Sinüzoidal obstrüksiyon sendromu
SSS	: Santral sinir sistemi
TMA	: Transplant ilişkili trombotik mikroangiopati
TNF	: Tümör nekroz faktör
TTP	: Trombotik trombositopenik purpura
TR	: Tam remisyon
VOH	: Venöz oklüzyon hastalığı
vWF	: von-Willebrand Faktör

ÖZET

Allojenik Kök Hücre Nakli Yapılan Malign ve Nonmalign Hastalığa Sahip Çocuklarda Transplant İlişkili Trombotik Mikroanjiopati

Amaç: Transplant ilişkili trombotik mikroanjiopati, hematopoetik kök hücre nakli sonrası morbidite ve mortalite açısından oldukça can sıkıcı bir komplikasyon olarak karşımıza çıkmaktadır. Olayı endotel hasarının başlattığına inanılmakla birlikte patogenez tam olarak bilinmemektedir. 2007 yılında tanı kriterleri açısından fikir birliği sağlanmasına rağmen, özellikle tedavi konusunda henüz bir fikir birliği bulunmamaktadır. Son yıllarda transplant hekimleri tarafından bu klinik komplikasyon daha fazla akıllara gelmekle birlikte, henüz yeterli prospektif, çok merkezli ve geniş olgu serilerinin yer aldığı çalışmalar bulunmamaktadır. Bu amaçla bizde öncelikle geriye dönük olarak, Ocak 2006 – Haziran 2008 yılları arasında, Çukurova Üniversitesi ve Hacettepe Üniversitesi Çocuk Kök Hücre Nakil Ünitelerindeki, transplant ilişkili trombotik mikroanjiopati sıklığını, mortalite oranlarını ve risk faktörlerini saptamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya toplam 50 transplantasyon olgusu alındı. Olguların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Kök hücre kaynağı olarak periferik kan ve kemik iliği kullanıldı. Transplant ilişkili trombotik mikroanjiopati tanısı 2007 yılında, Uluslar arası Çalışma Grubu'nun belirlediği tanı kriterlerine göre konuldu.

Bulgular: Olguların 27 (% 54)'si erkek, 23 (% 46)'ü kız idi. Hastaların yaşı 3 ay–18 yaş arasında değişmekte olup, ortalama 8.54 ± 5.06 yaş idi. Hastaların 13 (% 26)'ü malign, 37 (% 74)'si non-malign hastalığa sahipti. Hazırlık rejimi olarak; 29 (% 58) vakada miyeloablatif, 21 (% 42) vakada non-miyeloablatif rejim kullanıldı. Kök hücre kaynağı olarak; 32 (% 64) hastada kemik iliği, 18 (% 36) hastada ise periferik kan kullanıldı. 46 (% 92) hasta da HLA doku uyumu tam iken, 4 (% 8) hastada HLA doku grubu açısından bir antijen uyumsuzluğu mevcuttu. Donörlerin 35 (% 70)'i kardeş, 15 (% 30)'i ise anne-baba ya da birinci derece akraba idi. Akraba dışı verici yoktu. Transplant ilişkili trombotik mikroanjiopati, 50 vakanın 3 (% 6)'ünde görüldü. Trombotik mikroanjiopati ortalama başlangıç zamanı +43 gün idi. Trombotik mikroanjiopati gelişen hastalardaki mortalite oranı ise % 33,3 olarak saptandı. Kök hücre kaynağı olarak periferik kan kullanılan 18 olgunun 3'ünde trombotik mikroanjiopati saptanırken, kemik iliği kullanılan 32 olgunun hiçbirinde trombotik mikroanjiopati görülmedi ($p < 0,05$).

Sonuç: Çalışmamızda, kök hücre kaynağı olarak periferik kan kullanımının trombotik mikroanjiopati için bir risk faktörü olduğu saptanırken ($p < 0,05$), malign hastalığa sahip olma, kız cinsiyet, nonmiyeloablatif hazırlama rejimi, yüksek doz busulfan, HLA doku grubunun tam uyumlu olmaması, siklosporin kullanımı, akut GVHH varlığı ve herhangi bir enfeksiyon varlığı gibi risk faktörleri ile trombotik mikroanjiopati arasında bir ilişki saptanamadı ($p > 0,05$).

Anahtar Kelimeler: Allojenik kök hücre nakli, transplant ilişkili trombotik mikroanjiopati, çocukluk çağı.

ABSTRACT

Transplant-Associated Thrombotic Microangiopathy in Children With Malign and Non-Malign Diseases After Allogeneic Stem Cell Transplantation

Purpose: Transplant-associated thrombotic microangiopathy is a bothersome complication in terms of morbidity and mortality after allogeneic stem cell transplantation. It is believed that the endothelial injury causes to thrombotic microangiopathy, but the pathogenesis is not known completely. In 2007, Although diagnostic criteria can be obtained, there is no concurrence for the treatment particularly. Even though thrombotic microangiopathy is considered by transplantation physician recently, adequate prospective multi-center studies and broad serial cases are not presented yet. We aimed to report transplant-associated thrombotic microangiopathy incidence, mortality rates and risk factors prospectively between January 2006 and June 2008 in Çukurova and Hacettepe University pediatric stem cell transplantation units.

Material and Methods: Fifty transplantation cases were included in our study. Patients' data were analysed retrospectively. Peripheral blood and bone marrow were used as a source of stem cell. The Diagnosis of transplant-associated thrombotic microangiopathy was done according to the reports of International Working Group in 2007.

Results: Of these patients were 27 (54%) male and 23 (46%) female. Patients were aged between 3 months and 18 years (mean 8.54 ± 5.06). The patients with malign and non-malign diseases were 13 (26%) and 37 (74%), respectively. Myeloablative and non-myeloablative conditioning regimens were used in 29 (58%) and 21 (42%) patients, respectively. Bone marrow in 32 (64%) and peripheral blood in 18 (36%) were applied as the stem cell sources. While 46 (92%) of patients were HLA full-matched, 4 (8%) were HLA mis-matched. 35 (70%) of donors were sibling and 15 (30%) of whom were parents and first degree relatives. There is not any unrelated donors. Transplant-associated thrombotic microangiopathy was seen in 3 of 50 cases (6%). The mean beginning time and mortality rate of thrombotic microangiopathy was on day 43 and 33,3 %, respectively. While thrombotic microangiopathy was recorded in 3 of 18 patients given peripheral blood, non of 32 patients given bone marrow thrombotic microangiopathy was seen. ($p < 0,05$).

Conclusion: In our study, peripheral blood is a risk factor for thrombotic microangiopathy as the source of stem cell ($p < 0.05$). There was no relationship between thrombotic microangiopathy and risk factors such as gender of girl, non-myeloablative conditioning regimen, high dose busulphan, mis-matched HLA type, cyclosporin using, the presence of malign disease, infection and acute GVHD ($p > 0,05$).

Key Words: Allogeneic stem cell transplantation, Transplant-associated thrombotic microangiopathy, Childhood.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde HKHN, malign ve malign olmayan birçok hastalığın tedavisinde giderek artan sayıda kullanılmaktadır. Allojenik HKHN ile sağlıklı hematolojik ve immünolojik yapılanma sağlanırken, yöntemin ölüme kadar gidebilen ciddi komplikasyonları hala önemli bir sorun oluşturmaktadır. Allojenik HKHN sonrası transplantasyona bağlı ölüm oranı % 15-25 arasında değişmektedir.¹ HKHN sonrası mortalite oranını etkileyen en önemli komplikasyonlar enfeksiyonlar, GVHH, hepatik VOH ve TMA'dır.

Çocuklarda HKHN sonrası görülen erken komplikasyonlar içerisinde transplant ilişkili TMA ilk defa 1980 yılında tanımlanmıştır.² Kök hücre nakli için hazırlık rejimi uygulanırken, vasküler endotel, toksik ajanlar tarafından hasara uğratılır. Küçük arteriol ve kapillerde mikrotrombuslar gelişir ve parsiyel obstrüksiyona yol açar. Eritrositler, bu alanlardan geçerken mekanik travmaya, bunun sonucunda da hemolize ve fragmantasyona uğrarlar. Hastalarda TTP-HÜS benzeri bir tablo görülür. Hastaların periferik yaymalarında fragmente eritrositler (şıştositler) görülür. Ciddi anemi ve trombositopeni vardır.

Transplant ilişkili TMA oldukça can sıkıcı bir tablo olup, mortalite oranı % 60'ın üzerindedir. Üstelik bazen GVHH ve/veya hepatik VOH ile iç içe geçmiş olarak bulunabilir. Bu durumda hem tanı gecikir, hemde mortalite riski artar.

Yapılan bir çalışmada,³ farklı merkezlerde toplam 28 farklı parametrenin tanı için kullanıldığı saptandı. Tanı için bu farklı kriterlerin kullanılması sonucu da insidansın merkezler arasında % 0,5 ile % 63,6 gibi çok geniş ve birbirinden oldukça farklı olarak belirlendiği görüldü. Sonuç olarak uluslararası bir çalışma grubu kurularak, tanı kriterleri için 2007 yılında fikir birliğine varıldı.⁴

Son yıllarda transplant hekimleri tarafından bu klinik komplikasyon daha fazla akıllara gelmekle birlikte, henüz yeterli prospektif, çok merkezli ve geniş olgu serilerinin yer aldığı çalışmalar bulunmamaktadır. Bu amaçla bizde öncelikle geriye dönük olarak, Çukurova Üniversitesi ve Hacettepe Üniversitesi Çocuk Kök Hücre Nakil Ünitelerindeki, transplant ilişkili TMA sıklığını, mortalite oranlarını ve risk faktörlerini saptamayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kök Hücre

Kök hücreler; bölünerek sayılarını devamlı sabit tutan, kan, karaciğer ve kas gibi özelleşmiş, görev yapan organları oluşturabilen ve farklılaşma yeteneğinde olan primitif nitelikte olan hücrelerdir. İnsan vücudundaki birçok hücrenin fonksiyonları belirlenmiştir ancak kök hücreler uyarı aldığı anda farklılaşarak diğer hücrelerin gelişimini, olgunlaşmasını ve çoğalmasını sağlayabilirler. Kök hücre türleri;

a. Totipotent kök hücreler: Sınırsız farklılaşma ve farklı yönlere gidebilme özelliğinde olan kök hücrelerdir. Bu hücreler embriyo, embriyo-sonrası tüm doku ve organlar ile embriyo-dışı membranların ve organların kaynağını oluşturan kök hücre türleri olup, embriyonik kök hücre olarak ta tanımlanırlar.

b. Pluripotent kök hücreler: Organizmada birçok dokunun oluşmasına kaynak oluşturan kök hücrelerdir.

c. Unipotent kök hücreler: Multi-potansiyel kök hücresi ve bu hücrelerin bölünmeleri sonucu oluşan ve tek bir yönde farklılaşmak üzere programlanmış hücrelerdir.⁵⁻⁹

Önce gelişen embriyoda “sarı kese=yolk sac” adı verilen primitif dokuda embriyonel kök hücreleri, daha sonra bebeğin doğum anında göbek kordonundaki kordon kanı hücreleri ve doğum sonrası dönemde erişkin kök hücreleri olmak üzere yaşamın belirli dönemlerinde değişik kök hücreleri bulunmaktadır. Erişkin kök hücreleri, erişkin dokularda bulunan ve birçok hücreye dönüşebilen kök hücrelerdir.¹⁰

2.1.1. Erişkin Kök Hücreleri

- Kemik iliği kaynaklı kök hücreler
 - a. Mezoderme diferansiye olanlar
 - Osteoblast, kondroblast, adipoz doku
 - İskelet kası
 - Kardiyomiyositler
 - Endotel hücreleri
 - b. Nöroektoderme diferansiye olanlar

c. Endoderme diferansiye olanlar

- Nöral kök hücreler
- Epidermal kök hücreler
- Kas kök hücreleri olarak sınıflandırılır.

Hematopoietik kök hücreler, kemik iliğinde, bebek göbek kordon kanında ve çevre kanında bulunan, erişkinde özel yöntemlerle, büyüme faktörlerinin yardımı ile üretilen ve kan hücrelerine dönüşebilen kök hücrelerdir. Kemik iliğinde 10000-15000 kemik iliği hücresinden biri hematopoietik kök hücredir. Dolaşan kanda bu oran 1:1000000 dir. Hematopoietik kök hücreler, lineage belirteçlerinin yokluğu (lin-) ile birlikte bazı belirteçlerle tanımlanırlar. Bu belirteçlerin en önemlisi CD34 olup, insan kemik iliği hücrelerinin % 0,5-5'inde eksprese olur. CD34 erken progenitorlarda bulunurken daha olgun hücrelerde bulunmaz.^{11,12} Transplantasyon amacıyla hematopoietik kök hücre kaynağı olarak; kemik iliği, periferik kan ve kordon kanı kullanılmaktadır.^{13,14}

2.2. Kök Hücre Kaynakları

2.2.1. Kemik İliği

Kemik iliği, heterojen yapıdadır ve hematopoietik kök hücre, stroma hücreleri, kan progenitör hücreleri, eritrosit ve lökosit grubundan oluşur ve vasküler yapısı gelişmiştir. Kemik iliğinden kök hücre toplanması işlemi ilk olarak 1970 yılında Donnell Thomas tarafından tanımlanmıştır.¹⁵ Günümüzde kemik iliğinden kök hücre toplanması ameliyathane ortamında ve genel anestezi uygulanarak yapılmaktadır. Kök hücre toplanması sırasında donör yüzüstü yatar pozisyona getirilmekte ve posterior iliak çıkıntından özel iğnelerle, çok sayıda yapılan aspirasyonlar ile kök hücre elde edilmektedir.^{6,13,14}

2.2.2. Periferik Kan

1980 yılında hastaya kemoterapi verilerek periferik kanda kök hücrelerin mobilize edilebildiği ve bu kök hücrelerin, yeniden hemotopoiezi oluşturma yeteneğine sahip oldukları saptanmıştır. Daha sonra G-CSF ve GM-CSF gibi hematopoietik büyüme faktörlerinin kullanılmaya başlanmasıyla daha fazla sayıda periferik kandan kök hücre toplanabilmiştir.^{6,13,14}

Periferik kanda sitokinle mobilize edilmiş hematopoietik kök hücreler kemik iliğindeki kandan iki kat daha fazla olup, kemik iliği yapılanması (engrafman) daha çabuk gerçekleşmektedir.^{6,13,14,16}

2.2.3. Kordon Kanı

Kordon kanı hematopoietik kök hücrelerden zengin bir yapıya sahiptir. Erişkin periferik kanı ile karşılaştırıldığında ise kordon kanı daha fazla progenitör hücre içerir. Ancak kordon kanı hücreleri immatür ve sitokin yapımı erişkin kök hücrelerinden daha düşüktür. Kordon kanının dondurulması işlemleri nedeniyle kök hücrelerin miktarı azalır. Bu nedenle nakil daha çok çocuklarda tercih edilir. Kordon kanı nakli yapıldığında uyum daha kolay gerçekleşir ve rejeksiyon, graft versus host hastalığı gibi sorunlar daha az görülür.^{6,13}

2.3. Kök Hücre Nakli

Hastanın kendisinden ya da doku grubu uyumlu kişiden kök hücrelerin toplanıp, hazırlama rejiminden sonra hastaya verilmesine KHN denir. Kemik iliği ya da hematopoietik kök hücre nakli, kemik iliğinin benign, malign hastalıklarının, solid tümörlerin, genetik bozuklukların ve immunolojik hastalıkların tedavisinde tercih edilmektedir. Dünyada ilk KHN Osgood ve arkadaşları tarafından 1939 yılında aplastik anemisi olan bir hastaya yapılmış, ancak başarısız olunmuştur.¹⁷ Dünyada ilk başarılı allojenik KHN 1968'de Gatti ve arkadaşları tarafından,¹⁸ otolog KHN ise, Appelboum ve arkadaşları tarafından 1978'de yapılmıştır.¹⁹ Türkiye'de ilk allojenik KHN 1985'de, otolog KHN ise 1984'de yapılmıştır.²⁰⁻²²

Kök hücre nakil tipleri dört grup altında toplanabilir. Bunlar;

1. Allojenik kök hücre nakli,
2. Otolog kök hücre nakli,
3. Sinjeneik kök hücre nakli,
4. Kordon kanı naklidir.

2.3.1. Allojenik Kök Hücre Nakli

Allojenik KHN; sağlıklı vericiden alınan hematopoietik kök hücrelerin, alıcıya yüksek doz kemoterapi sonrası verilmesine denir. Vericinin kemik iliğinden ya da

periferik kanından toplanan kök hücreler kan bankasında işlemden geçtikten sonra hastaya aynı gün içinde ve dondurulmadan kateter yoluyla infüze edilir.

2.3.2. Otolog Kök Hücre Nakli

Otolog KHN; kişinin kendisinden alınan kemik iliği/periferik kök hücrenin, DMSO ya da HES ile dondurularak -135 °C mekanik dondurucu, -156 °C buhar ya da -196 °C nitrojen tanklarında saklanıp, yüksek doz kemoterapi sonrasında kişiye verilmesine denir.

2.3.3. Sinjeneik Kök Hücre Nakli

İkiz kardeşten kök hücre toplanarak yapılan allojenik kök hücre naklidir.

2.3.4. Kordon Kanı Nakli

Allojeneik kök hücre nakli gidir. Ancak burada kullanılan kök hücreler doku grubu uyumlu kardeşin doğumu sırasında toplanan kordon kanı kök hücreleri veya akraba dışı vericiden toplanan kordon kanı kök hücreleridir.

2.4. Çocukluk Çağı Hastalıklarında Ulusal Kemik İliği Transplantasyon Endikasyonları

Pediyatrik Hematoloji Derneği'nin kurulmasından sonra 2000 yılı başında oluşturulan Pediyatrik KİT altkomitesi ilk olarak "Ulusal Pediyatrik KİT endikasyonları"nın belirlenmesini amaçladı. Bu amaçla tüm aktif çalışan pediyatrik KİT merkezlerinin katılımı ile dört ayrı zamanda yapılan toplantılarda ulusal ve uluslararası veriler ile ulusal KİT merkezlerinin altyapı olanakları (fiziki mekan, laminar air flow/HEPA filtre sistemi, hemşire, personel, viral tanı olanakları,...) göz önüne alınarak çocukluk çağı hastalıklarında KİT endikasyonları belirlendi. Ayrıca özellikle lösemilerde otolog transplantasyon endikasyonları belirlenirken lösemik hücrelerin kök hücre kaynağından arındırılabilme (purgine) olanakları da göz önüne alındı. Diğer yandan Pediyatrik KİT altkomitesi KİT endikasyonlarını belirlerken kök hücre kaynağı konusunda belirleyici olmamayı, bu tercihin KİT merkezleri tarafından yapılmasının daha uygun olacağını kararlaştırmıştır.

Herhangi bir hastalık için kemik iliği transplantasyonunun endikasyonu belirlenirken bu tedavi yönteminin bilinen diğer alternatif tedavi yöntemlerine göre avantajları ve dezavantajları çok iyi değerlendirilmelidir. Günümüzde yapılan KİT'ler bu açıdan şu şekilde gruplandırılabilir:

1. Rutin veya standart tedavi yaklaşımı olarak önerilen KİT'ler: Kemik iliği transplantasyonunun diğer tedavi yöntemlerine üstünlüğünün kesin olarak gösterildiği ve kabul edildiği durumlardır. Bu hastalıklarda KİT'in öncelikli olarak en uygun zamanda yapılması önerilir.

2. Rutin olarak değil fakat ikinci bir tedavi seçeneği olarak önerilen KİT'ler: Bu grupta transplantasyonun diğer tedavi seçeneklerine üstünlüğü kesin olarak gösterilememiştir. Bu nedenle bu tür transplantasyonların hasta çok iyi bilgilendirildikten sonra ve etik komite onayını almış ulusal veya uluslararası araştırma protokollerine dahil edilerek yapılması önerilir.

3. Genellikle önerilmeyen KİT'ler: Bu grupta transplantasyonun herhangi bir hastalıktaki olumlu etkisi konusunda ya hiç veri yoktur ya da veriler halen çok yetersizdir. Bu grup içine KİT'in etkinliği gösterilmiş olsa bile KİT'in riskini almayı gereksiz kılan standart tedavi yöntemleri ile prognozu iyi olan hastalıklar ile KİT uygulamasıyla prognozunun değişmeyeceğine inanılan çok ileri evre ve klasik tedaviye dirençli hastalıklar girer.

Pediyatrik KİT altkomite toplantılarında çocukluk çağında en sık KİT uygulanan hastalıklardaki KİT endikasyonları yukarıda belirtilen yaklaşım içerisinde tartışılmış ve aşağıda belirtilen şu ön kararlar alınmıştır:²³

2.4.1. Akut Myeloid Lösemi (AML)

2.4.1.1. AML-TR1

Akut myeloid lösemi olgularında tanıdan sonra tam remisyona sağlanabilirse düşük risk grubu dışındaki tüm hastalara doku tipi tam uygun kardeş varlığında allojenik KİT'in uygulanması standart tedavi yaklaşımı olarak önerilmektedir. AML'de düşük risk grubunu BFM ve EBMT kriterlerine uygun olarak tüm AML-M3/t(15,17) veya Down sendromu ile birlikte olan AML olguları ile indüksiyon tedavisinin 15'inci gününde kemik iliği blast sayısı % 5'den az olan t(8;21) veya inv(16) sitogenetik bulguları pozitif AML olguları oluşturmaktadır. Tam uygun kardeşin olmadığı

durumlarda ise otolog KİT purging işlemine gerek olmadan uygulanabilir fakat bunun rutin bir uygulama olmayıp KİT merkezinin seçimine bırakılması kararlaştırılmıştır. AML-TR1’de KİT için en uygun zaman tam remisyona sağlanıp iki kür de yoğun konsolidasyon tedavisi verildikten hemen sonradır.

2.4.1.2. AML-TR2

Doku tipi uygun kardeş varlığında tüm olgulara allojenik KİT’in rutin olarak uygulanması ve uygun kardeş yoksa otolog-KİT veya yoğun kemoterapi seçiminin merkezin kararına bırakılması önerilmektedir. AML’de otolog KİT ile de iyi sonuçlar elde edilebildiği için alternatif donörler ile allojenik KİT önerilmemektedir.

2.4.2. Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL)

2.4.2.1. ALL-TR1

Çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemi hastaları için birinci tam remisyonda KİT sadece aşağıda belirtilen çok yüksek risk kriterlerini taşıyorsa ve doku tipi tam uygun kardeş varsa rutin bir uygulama olmasa da kuvvetle önerilmektedir. ALL çok yüksek risk grubunu şu özellikteki hastalar oluşturmaktadır: 1) t (9;22) / bcr-abl, veya 2) t (4;11) / MLL-AF4, veya 3) indüksiyon sonrası M2 veya M3 kemik iliği, veya 4) hipodiploidi (kromozom < 45), veya 5) BFM protokolu uygulayanlarda steroide zayıf yanıt (blast > 1000/mm³) ve T-ALL veya beyaz küre >100,000/mm³. Uygun kardeşi olmayanlarda alternatif donörlerden allojenik KİT veya otolog KİT önerilmemektedir.

2.4.2.2. ALL-TR2

Erken kemik iliği relapsı (tedavi altında veya tedavi sonrası ilk 6 ay içinde) ve erken izole SSS relapsı (tedavinin ilk 18 ayı içerisinde) olanlarda tam uygun kardeş varsa allo-KİT’in rutin olarak relaps tedavisinin 3 ila 6’ncı ayları içinde uygulanması önerilir. Geç kemik iliği relapsı olanlarda tam uygun kardeşten allo-KİT rutin olarak olmasa da kuvvetle önerilmekte ve özellikle T-ALL olanlarda ve geç remisyona girenlerde (> 4 hafta) rutin uygulanması kararlaştırılmıştır. Tüm ALL-TR2 olgularında alternatif KİT uygulamalarına KİT merkezinin şartlarına göre karar verilmesi kararlaştırılmıştır. ALL olguları için otolog transplantasyonda lösemik hücrelerin kök

hücre kaynağından arındırılması (purgıng) çok önemli olduğundan arındırma işlemi etkin olarak yapılmadan otolog KİT kesinlikle önerilmemektedir.

2.4.3. Kronik Myeloid Lösemi (KML)

Kronik myeloid lösemi hastalarında tanıdan hemen sonra uygun donör araştırılması yapılmalı ve doku tipi tam uygun kardeş varsa tüm olgulara ilk 1 yıl içerisinde allojenik KİT rutin olarak uygulanmalıdır. Uygun kardeş yoksa 1 antijen uygunsuz aile bireyinden veya tam uygun aile dışı bireylerden KİT uygulanması merkeze bağlı olmak üzere yapılabilir.

2.4.4. Myelodisplastik Sendrom (MDS)

Refrakter anemi (RA) ve refrakter anemi ring sideroblast (RARS) olgularında doku tipi tam uygun kardeş varsa ve sitopeni ağırsa transfüzyonlarla hasta sensitize olmadan, demir birikimi ve enfeksiyonlar gelişmeden önce KİT rutin bir yaklaşım olmasa da önerilir. Bu olgularda alternatif donörden allojenik KİT veya otolog KİT önerilmez. Refrakter anemi aşırı blast (RAEB)-1, RAEB-2 ve juvenil myelomonositik lösemi (JMML) olgularında uygun kardeş varsa allojenik KİT en kısa süre içerisinde uygulanması rutin olarak önerilir. Uygun kardeş yoksa 1 antijen uygunsuz aile bireyinden allojenik KİT kuvvetle önerilir fakat diğer alternatif KİT uygulamaları merkezin şartlarına bağlı olarak yapılabilir.

2.4.5. Hodgkin Lenfoma

A. Tedaviye dirençli (en az 3 kür ve 2 farklı kemoterapi sonrası radyoterapi uygulanıp 2-3 ay sonraki değerlendirmede iyi yanıt alınamayan) olgularda KİT sonuçları da çok iyi olmadığından (% 20-30) otolog KİT uygulaması rutin olarak değil fakat merkezlere bağlı olarak önerilir.

B. Evre 3 ve 4 olan olgulardan birinci tam remisyonun 12 aydan daha kısa sürmüş olan relaps olgulara otolog KİT önerilir.

C. Birden fazla relaps olmuş olan hastaların relaps sayısı, zamanı ve genel durumu göz önüne alınarak merkezlerce değerlendirilip KİT kararı verilmesi önerilir.

2.4.6. Non-Hodgkin Lenfoma (NHL)

A. Non-B NHL'da birinci faz tedavi sonrası % 50 gerileme yoksa ve doku tipi tam uygun kardeş varsa yoğun kemoterapi sonrası tedavi başlangıcından yaklaşık 3-4 ay sonra allojenik KİT önerilir. Uygun kardeş donör yoksa ve kemik iliği tam remisyondaysa otolog KİT uygulanabilir.

B. B-NHL olgularında 2 tedavi kürü sonrasında yeterli yanıt yoksa, yoğun tedaviye devam edilmesi ve sonrasında vital tümör varlığında doku tipi tam uygun kardeşden allojenik KİT uygulanması önerilir.

2.4.7. Solid Tümörler

2.4.7.1. Nöroblastoma

1 yaşın üzerindeki evre 3 veya 4 hastalarda tam remisyon veya çok iyi parsiyel remisyon (tümör kitlesinde radyolojik olarak % 90'dan fazla küçülme) sağlanırsa tedavinin 4-5. aylarında kemik iliği toplanması ve sonrasında otolog KİT yapılması önerilir. Kemik iliği toplanmasından önce iki taraflı Kİ biopsisi yapıp Kİ tutulumu olmadığı gösterilmelidir. Relaps olan olgularda transplantasyon önerilmez.

2.4.7.2. Wilms Tümörü

Remisyon sağlanabilmiş hiçbir hastada KİT önerilmez. Primer dirençli olgularda kısmi yanıt varsa otolog KİT rutin olmasa da uygulanabilir. Relaps gelişen hastalarda relaps tedavisinin en az iki kür sonrasında hasta değerlendirilip % 50'den fazla küçülme varsa bir tedavi seçeneği olarak otolog KİT seçilebilir.

2.4.7.3. Ewing Sarkomu

Evre IV metastatik tümörlerde tedaviye kısmi yanıt varsa veya çok büyük tümörler ile pelvik tümörlerde tedaviye % 90'dan fazla yanıt varsa otolog KİT rutin olmasa da uygulanabilir.

2.4.7.4. Germ Hücreli Tümör

Primer tedavinin 3-4 ayından sonra tümördeki küçülmenin % 50'den az olduğu dirençli olgular ve tedaviye kısmen de olsa yanıt veren relaps olgularda rutin olmasa da otolog KİT uygulanabilir.

2.4.7.5. Rhabdomyosarkom

Tüm evre IV hastalar ile evre III ve gövde/ekstremit/perine lokalizasyonlu veya alveoler tip olan hastalarda tedaviye yanıt % 50'den fazla ise otolog KİT rutin olmasa da önerilir.

2.4.7.6. Beyin Tümörleri

Yüksek grade'li ve kemoterapiye yanıt veren hastalarda otolog KİT rutin olmasa da önerilebilir.

2.4.8. Talasemi Major

Doku tipi uygun kardeşi olan tüm hastalara allojenik KİT rutin olarak erken dönemde demir yüküne bağlı doku hasarı ve hepatit komplikasyonları gelişmeden önce kuvvetle önerilir. Alternatif donörlerden allojenik KİT'in riski yüksek olduğu için şu an için bu hastalarda önerilmez.

2.4.9. Orak Hücre Anemisi

Pediyatrik orak hücre anemisi hastalarında aşağıdaki yüksek risk kriterlerinden herhangi bir tanesinin olduğu durumlarda doku tipi tam uygun kardeşten allojenik KİT rutin olarak önerilir. Bu kriterlerden hiç birini taşımayan hastalara KİT önerilmez. Risk kriterleri şunlardır:

- 1- 24 saatten uzun süren nörolojik bulgu
- 2- Tekrarlayan akut göğüs sendromu
- 3- Sık ve düzenli tekrarlayan (>2 kez/yıl, birkaç yıl üst üste) şiddetli ağrı krizleri veya priapizm
- 4- Evre I-II orak hücre akciğer hastalığı
- 5- GFR'nin % 30 ila 50 arasında olduğu orak hücre nefropatisi
- 6- Çift taraflı proliferatif retinopati ve görme bozukluğu
- 7- Birden fazla eklemde osteonekroz
- 8- Transfüzyona bağlı alloimmünizasyon gelişmesi.

2.4.10. Aplastik Anemiler

2.4.10.1. Akkiz Aplastik Anemi

Bütün ağır akkiz aplastik anemi hastalarında doku tipi uygun kardeş varsa en kısa sürede (transfüzyonlar ile 20'den fazla farklı donörle karşılaşmadan önce) allojenik KİT yapılması önerilir. Ağır aplastik anemi bilindiği gibi parantez içinde belirtilen ağırlıktaki üç sitopeniden (1- WBC<500/mm³, 2- PLT <20.000/mm³, 3- Düzeltilmiş retikülosit sayısı <% 1) en az ikisinin olması ve kemik iliği selülaritesinin % 25'den az olması olarak tanımlanmaktadır. Hematolojik parametreler olarak ağır olmasa da klinik olarak ağır seyreden (sık ciddi kanamalar veya enfeksiyon) veya sık transfüzyon gerektiren aplastik anemi hastalarına da KİT önerilir. Doku grubu tam uyumlu kardeşi olmayan olgularda immünoşüpresif tedavi önerilir ve iki kür tedaviye de yanıt yoksa bir antijen uygunsuz aile bireyi veya tam uygun aile dışı donörlerden alternatif allojenik KİT rutin olarak olmasa da KİT merkezine bağlı olarak uygulanabilir. KİT uygulanmadan önce Fanconi anemisinin ayırıcı tanısı için hastaya DEB testi kesinlikle yapılmalıdır.

2.4.10.2. Fanconi Aplastik Anemisi

Hematolojik bulgular ortaya çıktıktan sonra transfüzyon ihtiyacı başlamadan veya en kısa sürede (transfüzyonlar ile 20'den fazla farklı donörle karşılaşmadan önce) alojenik KİT uygulanması önerilir. Bunun için en tercih edilen donör doku tipi tam uygun kardeş olmakla birlikte tercih sırasına göre fenotipik olarak tam uygun aile bireyi, 1 antijen uygunsuz aile bireyi ve tam uygun aile dışı donör kullanılarak alternatif allojenik KİT yapılması da kuvvetle önerilir. KİT öncesinde donör olan kardeşe kesinlikle DEB testi ile kromozom kırılma incelemesi yapılmalıdır.

2.4.11. İmmün Yetmezlikler ve Fagositer Sistem Hastalıkları

2.4.11.1. Ağır Kombine İmmünyetmezlik (SCID)

Tedavi edilmediği takdirde fatal bir hastalık olduğundan HLA uygun kardeşi olanlarda en erken dönemde, olmayanlarda ise tercih sırasına göre 1-2 antijen uygunsuz aile bireyi, tam uygun akraba dışı donör veya haploidentik aile bireyinden KİT uygulanması önerilir.

2.4.11.2. Wiskott-Aldrich Sendromu (WAS)

Bazı vakalar splenektomi yapıldıktan sonra erişkin yaşlara kadar yaşayabilmektedir. Ancak refrakter trombositopeni varsa ve ağır otoimmün bulgular ortaya çıkmışsa HLA uygun kardeşi olanlarda mümkün olduğu kadar erken dönemde allojeneik KİT önerilmektedir. Uygun kardeşi olmayanlarda ikinci tercih akraba dışı tam uygun donör, üçüncü tercih ise 1-2 antijen uygunsuz aile bireyi veya haploidentik donör olabilmektedir. Eğer hasta 5 yaşın altında ise uygun kardeş ile aile dışı tam uygun birey arasında yaşam yüzdeleri bakımından fark yoktur (% 85 ve % 78).

2.4.11.3. MHC-Class II Eksikliği (Bare lenfosit sendromu)

Prognozu kötü olduğundan 2 yaşın altında kronik virus taşıyıcılığı ve enfeksiyon sekelleri gelişmeden önce KİT yapılmalıdır. HLA-uygun kardeşi varsa allojeneik KİT önerilmektedir. Haploidentik donörlerle başarı diğer kombine immün yetmezliklere göre çok düşüktür.

2.4.11.4. Hiper IgM Sendromu (CD 40-L Eksikliği)

Çocukluk çağında ölümcül bir hastalık olduğu için erken dönemde uygulanan KİT küratif tedavi yöntemidir. HLA uygun kardeş ilk tercih, akraba dışı tam uygun donör ikinci tercih olmaktadır. Merkezler ve hastalara göre aile içi uygunsuz donörlerle KİT uygulanabilir. Karaciğer hastalığı olması kontrendikasyon oluşturmamaktadır.

2.4.11.5. Kronik Granümatöz Hastalık (KGH)

Kotrimoksazol ve/veya gamma-interferon ile uzun ve kaliteli yaşam sağlandığından rutin olarak allojeneik KİT önerilmemektedir. HLA uygun kardeşi olan hastalarda şu durumlardan birisi varsa KİT tercih edilmelidir: 1) Yaşam boyu alınması gereken antibiyotik profilaksisine uyumsuzluk; 2) Profilaksiye rağmen tekrarlayan ciddi enfeksiyonlar; 3) İnflamatuvar sekel başlangıcı; 4) Kalifiye sağlık hizmeti ve izlem sağlanamaması durumu ve 10 yaşın altında olması.

2.4.11.6. Lökosit Adezyon Defekti (LAD)

Ağır bakteriyel enfeksiyonlar nedeni ile ilk bir yıl içerisinde hastalar kaybedildiği için erken dönemde allojeneik KİT uygulanmalıdır. HLA uygun kardeşi yoksa prognozu kötü olduğu için alternatif donörlerden KİT yapılması önerilir.

2.4.11.7. Chediak Higashi, Hemofagositik Lenfositosis ve Griscelli Hastalığı

Bu hastalık grubunda HLA uygun kardeşten KİT yapıldığında kür sağlanmaktadır. KİT lenfositosis relapsları önleyecektir. Bu hastalıkların kontrolünde miks kimerizm yeterlidir. İkinci tercih 1-2 uygunsuz aile bireyidir ve sonra sırasıyla akraba olmayan uygun aile bireyi veya haploidentik donörler tercih edilebilir.

2.4.12. Metabolik Hastalıklar

2.4.12.1. Hurler Sendromu

Mümkün olduğu kadar erken dönemde KİT yapılırsa (SSS hasarı başlamadan önce) SSS ve organ fonksiyonlarında stabilizasyon sağlanmaktadır. En uygun donör HLA uygun kardeşdir fakat yokluğunda akraba dışı tam uygun donörler veya tam uygun olmayan aile bireylerinden KİT uygulanabilir. KİT ile mukopolisakkaritlerden **Maroteaux-Lamy** sendromunda da stabilizasyon sağlandığı halde **Hunter** sendromu ve **Sanfilipo A ve B** de klinik düzelme veya stabilizasyon saptanmamıştır.

2.4.12.2. Osteopetrosis

Osteoklastlar hematopoietik orjinli olduğundan KİT ile kür sağlanmaktadır. HLA-uygun kardeşten allojeneik KİT nörolojik bulgular ortaya çıkmadan en erken dönemde yapılmalıdır. Körlük ve sağırılık geliştikten sonra KİT uygulanan vakalarda fonksiyonlarda düzelme olmaz. Başarı daha düşük de olsa alternatif donörlerden allojeneik KİT önerilir.

2.4.12.3. Gaucher Hastalığı

SSS bulgularının olmadığı Tip I ve geç başlangıçlı tip II de HLA uygun kardeşi varsa allojeneik KİT erken dönemde doku hasarı olmadan önerilmektedir. İkinci tercih olarak akraba olmayan uygun bireylerden allojeneik KİT uygun olabilir. Son yıllarda enzim tedavisinin ön planda tutulduğu gözlenmektedir.

2.4.12.4. Metakromatik Lökodistrofi (MLD)

Başarılı donör engraftmanı olan hastalarda entellektüel fonksiyonlarda stabilizasyon sağlandığından erken dönemde KİT önerilmektedir. Özellikle geç infantil

form da KİT hastalığın hızlı ilerlemesini engelleyebilir. HLA uygun kardeş tercih edilmelidir. Kit'ten yarar görmeyen hatta ilerleme gösteren olgular bildirilmektedir.

2.4.12.5. Adrenolökodistrofi (ALD)

MLD de erken dönemde KİT önerildiği halde ALD de KİT yapılma zamanı tartışmalıdır. Aynı aile içinde bile hastalığın başlaması ve klinik spektrumu değişiklik göstermektedir. Radyolojik ve/veya klinik gerileme işaretleri başlar başlamaz transplant yapılmalıdır. İlk tercih HLA uygun kardeş olmalıdır.

2.5. Kök Hücre Nakli Sonrası Görülen Komplikasyonlar

Kök hücre naklinde görülen komplikasyonlar, hastanın yaşına, organ fonksiyonlarına, hastalık derecesine, kök hücre kaynağına, alıcı ve verici arasındaki doku uyumuna ve hazırlık rejimine göre değişir. Hazırlama rejimine bağlı hemotopoetik sistemle birlikte organ ve dokular da etkilenir. İmmunosupresif tedavi kullanımı ise fırsatçı enfeksiyonların ortaya çıkışına neden olabilir. Komplikasyonlar oluşma zamanına göre ikiye ayrılır. Kök hücre nakli sonrası ilk 100 gün içerisinde görülen komplikasyonlar “erken komplikasyonlar”, 100 günden sonra görülen komplikasyonlar ise “geç komplikasyonlar” olarak adlandırılırlar.

2.5.1. Erken Komplikasyonlar

Erken komplikasyonlar, trombotik-vasküler komplikasyonlar ve non-trombotik komplikasyonlar olmak üzere iki grupta toplanırlar. Tablo 1 de erken komplikasyonlar ve görülme sıklıkları verilmiştir.²⁴

Tablo 1. Çocuklarda HKHN Sonrası Görülen Erken Komplikasyonlar

Komplikasyonlar	Sıklık (%)
Trombotik – Vasküler Komplikasyonlar	
Veno okluzif hastalık	11-28
Transplant ilişkili mikroanjiopati	2-21
İdiyopatik pnomoni sendromu	8-11
Diffüz alveolar hemoraji	4-5
Engraftman sendromu	8-12
Hemorajik sistit	6,5-25,5
Posterior geçici ensefalopati sendromu	7,7
aGVHH \geq 2	22-40
aGVHH \geq 3	10-23
Non – Trombotik Komplikasyonlar	
Mukozit evre \geq 3	6-40
Enfeksiyonlar	

2.5.2. Geç Komplikasyonlar

Geç komplikasyonlar; kök hücre naklinden 100 gün sonra görülen komplikasyonlardır. Etkilenen organ sistemleri ve klinik tablolar Şu Şekilde sıralanabilir.

- BaęıŐıklık sistemi: Enfeksiyonlar, otoimmün sendromlar
- Endokrin bezler: Hipotiroidi, hipoadrenalizm, gonadal yetmezlik
- Kas-İskelet: Osteopeni, avasküler nekroz, miyopati, miyozit
- Karaciğer: Kronik GVHH, Hepatit B veya C, demir birikimi
- Akciğer: İntersitisyel fibrosis, bronşiolitis obliterans ve bronşiolitis obliterans organize pnömoni, geç pnömoni
- Gz: Katarakt, keratokonjunktivit
- Oral mukoza: Sicca sendromu
- Diş: Diş rkleri
- Sinir Sistemi: Lökoensefalopati, periferik nöropati
- Büyüme ve Gelişme: Boy kısısalığı
- Mesane: Hemorajik sistit sonrası skarlanma
- Böbrekler: Nefropati

Bu bölümde hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalarda en sık karŐılaŐılan erken komplikasyonlardan bahsedilecektir.

2.6. Greft Versus Host Hastalığı

Bu hastalık kök hücrelerin yanısıra donörden alınıp hastaya verilen sağlıklı T lenfositlerin aracılık ettiği aşırı immünolojik reaksiyon sonucu, hasta dokularında gelişen hasar ve bunun neticesinde de organ fonksiyon bozukluğu ile giden kompleks bir klinik sendromdur. GVHH'nın önlenmesinde son 20 yılda önemli geliŐmeler kaydedilmesine rağmen, bu komplikasyonun tedavisi konusunda aynı ilerleme henüz saęlanamamıŐtır.

GVHH, KHN'den sonra erken (akut) ve/veya geç (kronik) dönemde ortaya çıkabilir. aGVHH, HLA uyumlu çoğunlukla birinci derece kardeşten yapılan nakillerin % 50-60'ında, HLA uyumlu akraba dışı donörlerden yapılan nakillerin de % 70-80'inde görülür. En hafif formu ciltte kızarıklık ve döküntüdür. Hastalık ilerledikçe yanıklardakine benzer Şekilde ciltte Şiddetli kızarıklık, soyulma veya bl oluşumu,

şiddetli ishal, karın ağrısı, bulantı-kusma ve belirgin sarılık (hiperbilirubinemi) ile giden karaciğer fonksiyon bozukluğu ortaya çıkar. GVHH gelişen hastalarda ölüm oranı yaklaşık % 20 civarında olmakla birlikte evre 3 ve 4 gibi ileri klinik evrelerde bu oran % 80-90'ı bulur.

Kronik GVHH ise kemik iliği naklinden sonraki geç dönemde (genelde nakilden sonraki 3. aydan sonra) ortaya çıkar ve KHN'nin uzun dönem sonuçlarını ve yaşam kalitesini belirleyen tek ana etkidir. Allojenik KHN'ini takiben geç dönem relaps haricinde mortalitenin en önemli nedenidir. Transplantasyonu takip eden 2 yıl içinde kGVHH gelişme riski % 50-60 olup en büyük risk faktörü hikayede daha önce aGVHH'nin olmasıdır. kGVHH olan hastalarda sıklıkla likenoid döküntü şeklinde pembe gümüş rengine, parlak, deriden kabarık cilt lezyonları görülür. Göz ve ağız kuruluğu da sıktır. kGVHH tanısı genellikle klinik parametrelere göre konulur ancak cilt biyopsisi ile tanının doğrulanması oldukça önemlidir.

2.6.1. Greft Versus Host Hastalığı Risk Faktörleri

- 1- Hasta/donör arasında HLA uyumsuzluğu
- 2- Hasta/donör arasındaki cinsiyet farkı
- 3- Hasta/donör yaşının büyük olması
- 4- Donörün allosensitize olması (hamilelik, kan transfüzyonu gibi nedenlerle)
- 5- Kök hücre kaynağının tipi (kordon kanı nakillerinde GVHH riski daha azdır)
- 6- Hazırlama rejiminin yoğun olması
- 7- Hasta ve donör enfeksiyon durumu (CMV pozitifliği)
- 8- Nakil tipi (akraba dışı vericilerle yapılan nakillerde risk yüksektir)
- 9- GVHH profilaksisinin yetersiz olması
- 10- Genetik yatkınlık bulunması (TNF- α , IL-10 polimorfizmi)

2.6.2. Patogenez

GVHH donörde olmayıp alıcıda bulunan major ve/veya minor doku antijenlerini tanıyan donör T hücreleri tarafından başlatılır.²⁵ Bu doku antijenleri hastanın dendritik hücreleri (antijeni T hücrelerine tanıtan monosit/makrofaj benzeri hücreler) tarafından donör T hücrelerine takdim edilir ve bu olay T hücre aktivasyonu ve sitolitik T hücreleri gibi farklı T hücre şekillerinin ortaya çıkmasıyla sonuçlanır. Bu inflamasyon ortamında

ilave T hücrelerin de akını neticesinde hem T hücrelerinin hem de ortamdaki inflamasyonu yaratan hücrelerden salınan sitokinlerin aracılığı ile şiddetli doku zedelenmesi ve GVHH'nın klinik belirtileri ortaya çıkar.²⁶

2.6.2.1. 3 Faz Modeli

Akut GVHH patogenezinde genelde kabul gören model, 3 aşamalı bir inflamatuvar cevap modelidir. Çalışılan fare modellerinde intestinal mukoza, KHN'ne hazırlık rejimi (radyasyon, kemoterapi) suretiyle zedelenir. Bu dokulardan salınan lipopolisakkarit endotoksini dolaşıma geçer ve tümör nekroz faktör- α 'nın (TNF- α) KHN alıcısının makrofajlarından salınımını stimule eder. Major ve minor histokompatibilite (MHC-doku uyumluluk) antijenlerinin donör T hücreleri tarafından tanınmasını kolaylaştıracak şekilde alıcının dokularında bu MHC antijenlerinin ekspresyonunu artırır (Faz I). Bu tanışmadan sonra aktif donör T hücreleri çoğalmaya başlar ve ortama interlökin 2 (IL-2) ve interferon-gamma (IFN- γ) salgırlar. Bunun neticesinde bu donör T hücreleri alıcının doku antijenlerine karşı reaksiyon verecek allo-reaktif T hücre popülasyonu dediğimiz Th1 fenotipi haline dönüşür (Faz II). Ortamdaki sitokinler (IL-2, IFN- γ , IL-12) bu Th1 fenotipli T hücrelerin ekspansiyonunu daha da hızlandırır, ortama sitotoksik T ve doğal öldürücü (naturel killer - NK) hücrelerinin çekilmesini ve sonunda da mononükleer fagositlerin aktive olup etraf dokuya hasar vermelerini kolaylaştırır (Faz III). Hücrel (sitolitik T hücreleri) etkiler ve ortama salınan sitokinlerin doğrudan etkisi ve en nihayetinde mevcut inflamasyona granülosit ve monosit gibi sekonder efektörlerin katılımıyla, hazırlama rejimi ya da enfeksiyona bağlı oluşan başlangıçtaki doku hasarında belirgin bir artış gözlenir. Bu hücrel ve sitokin kaynaklı doku hasarı Fas-Fas ligand ve granzyme-B apoptotik yolların aktive olması sonucunda meydana gelir. Sitotoksik T lenfositler ve NK hücreleri barsak, karaciğer ve cilt gibi primer hedef organlara Fas ligand ve TNF- α salarak zarar verir.^{27,28}

Kök hücrelerden T hücrelerinin uzaklaştırılmasının GVHH insidans ve ağırlığını azaltıyor olması, donör T hücrelerinin GVHH patogenezinde önemli bir rolü olduğu hipotezini destekler.^{29,30}

2.6.3. Klinik Bulgular

Akut GVHH esas olarak cilt, karaciğer ve barsakları tutan klinikopatolojik bir sendromdur. Etkilenen organın biyopsisi tanı için gereklidir ancak GVHH'nın histolojik özellikleri spesifik olmayıp özellikle nakil sonrası ilk 3 haftalık dönem içerisinde, hazırlayıcı kemoradyoterapinin etkileri ile karışır. Bu nedenle nakil sonrası erken dönemde histolojik bulgularla tanı koymak güç olabilir.³¹ Tanı genellikle klinik bulgular ve tutulan organdan alınan biyopsi ile konur.

Cilt bulguları genellikle kulaklar, avuç içleri ve ayak tabanlarından, kaşıntılı, makülopapüler döküntü şeklinde başlar. Lezyonlar gövde ve ekstremitelere yayılarak, eritrodermiye ilerler. Sonuçta ekfoliyasyon ve büllöz lezyonlar gelişir. Diyare aGVHH'nda en sık görülen klinik semptomların ikincisidir. Ancak GİS tutulumu yalnızca bulantı ve kusma ile de ortaya çıkabilir.³² Üst GİS biyopsisi, rektal yada kolon biyopsileriyle tanı kesinleştirilir. Karaciğer tutulumu GVHH'da kendini daha ziyade halsizlik ve bilirubin seviyesinde artış (sarılık) ile gösterir. Erken dönemde transaminaz yüksekliği de gözlenebilir ancak bu GVHH dışında başka sebeplere (ilaç yan etkisi, venooklüzif hastalık vs.) de bağlı olabilir. Akut karaciğer GVHH'da histolojik bulgular evreye göre değişiklik gösterir. Akut ve kronik karaciğer GVHH arasında ayırım yapmak güç olabilir. Yoğun portal fibrozis ve safra kanalcıklarında immünolojik hasara bağlı sayısal azalma kGVHH ile daha uyumlu bulgulardır.³³ aGVHD'da daha ziyade portal alanda ve safra kanalcıkları etrafında lenfosit infiltrasyonu ile safra kanal hasarı (apoptozis) gözlenir.

2.6.3.1. Akut GVHH Derecelendirmesi

Akut GVHH derecelendirmesi genelde modifiye Keystone kriterlerine göre yapılır (Tablo 2). Bu derecelendirme göz önüne alınarak tedavi prensipleri belirlenir.

Tablo 2. Akut GVHH'da Evreleme ve Derecelendirme

EVRELEME			
Evre	Cilt*	Karaciğer (Total Bilirubin mg/dl)	Barsak (Diyare ml/kg/gün)
0	0	< 2	< 10
1	< %25	2 – 3	10 – 15
2	% 25-50	3,1 – 6	16 – 20
3	> % 50	6,1 – 15	21 – 25
4	Yara/Bül oluşumu	> 15	> 26

*Döküntünün yaygınlığını hesap etmek için dokuzlar kuralı yada yanık kartı kullanılır.

GENEL DERECELENDİRME			
Derece	Cilt	Karaciğer	Barsak
0	Yok	Yok	Yok
1	Evre 1-2	Yok	Yok
2	Evre 3 veya,	Evre 1 veya,	Evre 1
3	----	Evre 2-3 veya,	Evre 2-4
4**	Evre 4 veya,	Evre 4	----

**Derece 4 daha az organ tutulumuna rağmen çok kötü performans durumunu da kapsayabilir.

2.6.4. Akut GVHH Profilaksisi

KHN sonrasında GVHH oluşumunu önlemek amacıyla hastalara nakilden üç gün önce immünsüpresif tedavi başlanır. 1980'nin ilk yıllarında siklosporinin bu amaçla kullanılmaya başlanmasından sonra GVHH görülme insidansında önemli düşüş gözlenmiştir. Kalsinorin inhibitörleri olan siklosporin ve takrolimus (FK506), T-lenfositlerin IL-2 tarafından stimule edilip çoğalmasını bloke etmek suretiyle GVHH oluşumunu önler ve şu anda GVHH profilaksi rejimlerinin bel kemiğini oluştururlar. Allojenik KHN yapılan hastalarda 6 ay süre ile verilen siklosporin ve kısa dönem Mtx GVHH profilaksisi için hali hazırda altın standart olarak kabul edilmektedir.³⁴⁻³⁶

Siklosporine KHN'den önce 3 mg/kg veya 5 mg/kg dozunda intra venöz olarak başlanır ve hasta oral alımı tolere edinceye kadar devam edilir. Sabit kan düzeyine yaklaşık 48-72 saatte ulaşılır ve gerekli doz ayarlaması ile kan seviyesi 200 ile 400 ng/ml arasında tutulmaya çalışılır. Rifampin, fenobarbütal, dilantin, karbamazepin gibi ilaçlar siklosporin düzeyini azaltırken vorikonazol bu düzeyi artırabilir. Doz azaltımı sadece santral sinir sistemi ya da renal toksisite görülen hastalarda kan düzeyi 200-400 ng/ml. arasında tutulacak şekilde yapılır. Toksikite şüphesi, emilimle ilgili sorunlar, yeni başlayan GVHH ya da hasta ile ilgili uyum sorunları olmadığı sürece rutin ilaç düzeyine bakmak gerekmez.³⁷

Mtx; 1, 3, 6 ve 11. günlerde verilir. Standart dozlar 1. günde 15 mg/m², diğerlerinde 10 mg/m² şeklindedir.^{34,36} Çoğu merkez mukozit yan etkisi nedeniyle daha düşük dozları (5 mg/m²) tercih etmektedir.

Takrolimus (FK506), siklosporin yerine kullanılabilir. İki faz-III çalışmada FK506/Mtx grubunda siklosporin/Mtx grubuna göre II-IV. derece aGVHH'da anlamlı düzeyde azalma görülürken, bunlardan randomize olanda kGVHH insidansında ve sağ kalımda fark gösterilememiştir.^{38,39}

Yapılan bazı çalışmalarda, nakil öncesi verilen ATG'nin III ve IV. derece aGVHH'nı azalttığı ancak sağ kalımda bir fark yaratmadığı rapor edilmiştir.⁴⁰ GVHH profilaksisinde son zamanlarda MMF, sirolimus, CAMPATH-1H, keratinosit büyüme faktörü ve süberoylanilid hidroksumik asit gibi ajanlarda kullanılmaya başlanmıştır.

Hastaya verilecek kök hücre ürünüde ex-vivo (vücut dışında) veya in-vivo (vücut içinde) yöntemlerle yapılan T hücre depleksyonu işlemi ile aGVHH insidans ve şiddeti azalmaktadır. Ancak hastanın grefti reddetme ve altta yatan hematolojik malignitenin tekrarlama riski daha yüksek olmaktadır.⁴¹

2.6.5. Akut GVHH Tedavisi

Evre I-II cilt GVHH olanlarda (tutulan vücut yüzey alanı < % 50) topikal steroidler kullanılabilir. HLA tam uyumu olmayan ya da akraba dışı donörlerden nakil yapılmış bazı vakalarda yaygın GVHH'na ilerleme riskinin yüksek olması sebebiyle sistemik steroid verilebilir.⁴² Akut GVHH tedavisi sadece evre ve dereceye bakarak planlanmamalıdır. GVHH ile genelde birlikte gözlenen yararlı GVL etkisinin (donör T hücrelerinin hasta dokularında olduğu gibi kanser hücrelerinde de tahribat yapması ve hastalığın eradike edilmesi durumu) gerekli olmadığı aplastik anemili hastalarda yoğun immüsupresif ve GVHH tedavisi gerekirken GVHH ve GVL etkisinin saldırgan malign hastalığı kontrol etmede ya da iyileştirmede tek ümit olduğu hastalara daha düşük yoğunluklu tedavi yaklaşımı uygulanabilir.

2.6.5.1. Akut GVHH Primer Tedavisi

Yüksek doz kortikosteroid, aGVHH tedavisinde ilk basamak tedavidir. 2 mg/kg/gün üzerindeki dozlar tedaviye yanıt oranını artırmaz ancak infeksiyöz komplikasyonların artmasına sebep olabilir.^{43,44} Orta-ağır (II. derece ya da üzeri)

GVHH olanlarda tedaviye genellikle 2 mg/kg/gün, bölünmüş iki eşit dozda, intravenöz metilprednizolon ile başlanır ve cevap görülen hastalarda her 4 günde bir doz azaltılarak iki ya da üç hafta içinde kesilir.⁴⁵⁻⁴⁷ Sadece cilt tutulumu olan hafif-orta aGVHH olanlarda oral steroid 1 mg/kg olarak başlanabilir. GİS ve karaciğer tutulumu olan hastalarda tedavi başlangıcında parenteral steroid verilmesi önerilir.⁴² Bu arada orijinal immünsupresiflere devam edilir.

Steroid ilk doza alınacak yanıtı bağlı olarak azaltılabilir. Cevap alındıktan sonra doz her 4 günde bir % 25 oranında azaltılır. Metilprednizolon 1 mg/kg/güne indikten sonra azaltma hızı yavaşlatılır ve her hafta % 25 doz azaltır. Doz azaltımı esnasında intra venöz metilprednizolon yerine oral prednizona (4 mg metilprednizolon 5 mg prednizona denk gelir) geçilebilir.³⁷ Dozun daha yavaş azaltılması GVHH ataklarında, kGVHH insidansında ya da erken dönem mortalite de azalma yapmaz.

2.6.5.2. Steroide Refrakter Akut GVHD'nin Tedavisi

Steroid ile kontrol altına alınamayan aGVHH'nin prognozu kötüdür. Steroide refrakter GVHH'nin tedavisinde etkinliği kanıtlanmış bir ikinci basamak tedavi yöntemi yoktur. ATG bu hastalarda kullanılmış ancak belirgin bir fayda gösterilememiştir. Steroide dirençli aGVHH da kullanılan diğer tedavi yaklaşımları şu şekildedir.

1. Antijen proses ve sunum inhibitörleri (talidomid, hidroksiklorokin)
2. Erken T hücre aktivasyon inhibitörleri (sirolimus)
3. Antimetabolitler (MMF)
4. Antilenfosit antikorlar (ATG, Campath-1 H)
5. Anti-T hücre reseptör antikorları (OKT3, antiCD3)
6. Anti-T hücre aktivasyon antijenlerine karşı antikorlar (anti-IL-2 reseptör antikorları)
7. T hücre ko-stimulatör ve adezyon moleküllerine karşı antikorlar (anti CD-4, anti- α -1, anti-CD5 immüntoksin, anti-CD2)
8. Sitokin antagonistleri (anti-TNF- α , rekombinant IL-1 reseptör antagonisti)
9. Fototerapi

2.6.5.3. Akut GVHH'da Destekleyici Tedavi

Destekleyici tedavi aGVHH olan hastaların yaşam kalitesini çok ciddi olarak

artırabilir.

Cilt bakımı: Evre IV cilt GVHH olanlarda optimum cilt bakımı sağkalımı artırır, Bu hastalara verilen cilt bakımı yanık hastalarınıninkine benzer. Bül ve veziküller patlatılmamalı, açık alanlar salinle temizlenmeli ve gümüş sulfadiyazın gibi topikal antibiyotikler uygulanmalıdır. Yara iyileşmesini hızlandırmak amacıyla bu hastalar için havalı yataklar kullanılmalıdır.

Karın ağrısı/kramplar: Laksatifler eşliğinde sistemik narkotikler gerekebilir. Çok ağır hastalar total parenteral nutrisyon ile beslenir. Ağır sekretuvar diyareli hastalarda oktreotid kullanılabilir.

İnfeksiyon profilaksisi: Yoğun immünsüpresif tedavi verilen hastaların hepsinde endikedir. Bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyonlar ile, Pnomosistis Carini ve CMV profilaksisi mutlaka yapılmalıdır. İmmünglobulin replasmanı tartışmalıdır. Eğer IgG düzeyi 500 mg/dl'nin altındaysa nakil sonrası 90. güne kadar 3-4 haftada bir replasman yapılabilir.

2.7. Sinüzoidal Obstrüksiyon Sendromu – Venö Oklüzif Hastalık

Venö oklüzif hastalık, HKHN sonrasında sık görülen ve öldürücü olabilen bir komplikasyondur.^{48,49} Hepatik venüllerin her zaman olaya iştirak etmesinin gerekmediği, esas itibarı ile sinüzoid endotelinin zedelenmesi ile hastalığın başladığının anlaşılması ile sinüzoidal obstrüksiyon sendromu olarak yeniden adlandırılmıştır.^{48,50} Ancak burada daha çok hepatik SOS ten bahsedilecektir.

Hepatik SOS, bitki toksinlerinin, parazitik ve viral enfeksiyonların, konvansiyonel yada özellikle yüksek dozlarda uygulanan kemoterapi ve radyoterapinin, otolog veya allojenik HKHN öncesi kullanılan hazırlama rejimlerinin karaciğere toksisitesi sonucunda ortaya çıkar.⁵¹ Hepatik SOS, karaciğerde konnektif dokunun bozulmasına bağlı olarak küçük hepatik venlerde görülen non-trombotik obliterasyon tablosudur. Venöz oklüzyon progressif olabilir ve masif hepatoselüler nekroza ilerleyebilir.⁵²

Otolog kök hücre nakli veya malin hastalığı olmayan hastalara uygulanan HKHN sonrasında SOS sıklığı düşük oranlarda, maligniteli hastalarda allojeneik HKHN sonrasında yüksek oranlarda bildirilmiştir. Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan yüksek hasta sayılı iki büyük çalışmada HKHN sonrası SOS görülme sıklığı sırası ile %

54 ve % 22 olarak bildirilmektedir.^{50,51} Avrupada yapılan çok merkezli bir çalışmada SOS görülme sıklığı % 5,3 olarak bildirilmiştir.⁵³ Ancak literatür incelendiğinde SOS görülme sıklığı % 1 ile % 54 arasında çok geniş bir aralıkta verilmektedir. Çalışmalar arasındaki bu büyük farklılığın nedeni halen tam anlaşılabilmiş değildir. SOS ile ilgili yapılan araştırmalar incelendiğinde verilerin hemen hemen tama yakınının erişkin hastalardan sağlandığı ya da karma sonuçlar olduğu görülmektedir.

2.7.1. Patogenez

Hepatik SOS patolojik olarak karaciğerde sentrilobüler bölgedeki hepatositlerin nekrozu ile birlikte konnektif dokunun hasarı sonucunda, küçük intrahepatik venlerin lümenlerinde progressif ve konsantrik non-trombotik tıkanma olarak tanımlanır.⁵² Hastalığın karakteristik histopatolojik bulguları, terminal hepatik venüllerde ve küçük lobüler venlerde fibröz doku obliterasyonudur.⁵⁴ Karaciğer asinuslarının zon 3 olarak adlandırılan sentrilobüler bölgesindeki sinüzoidal endotel hücreleri ve hepatositlerde zedelenme, hepatik venüllerde subendotelial ödem, endotel hasarı sonucunda gelişen lokal bir hiperkoagülabilite ve buna bağlı olarak gelişen fibrin mikrotrombüsleri, venüllerde daralma, venöz akım tıkanması, intrahepatik postsinüzoidal portal basınç artışı, fibrozis ve hepatosit nekrozu söz konusudur. Karaciğer stellat hücrelerinin aktive olması sonucu PAI-1 ve vazoaktif bir madde olan endotelin salgılanır. Lokal düzeyde devam eden koagülasyon, FVII, Protein C ve Antitrombin III'ün kullanımına bağlı azalmasına neden olur, büyük von Willebrand multimerlerinin, trombomodulinin, P-E selektin, doku faktör yolağı inhibitörü 1 ve PAI-1 artışı ile trombosit transfüzyonlarına direnç, endotel zedelenmesi sonrasındaki aktivasyona ve artmış portal basınç ile ortaya çıkan hipersplenizme bağlıdır. PAI-1 artışının tanısal ve prognostik bir belirteç olduğu bilinmektedir.⁵⁵

2.7.2. Klinik Bulgular ve Tanı

Hepatik SOS primer olarak klinik bir tanıdır. Hastalığın klasik triadı, kemoterapi uygulamasından itibaren 30 gün içerisinde sarılık, hepatomegali ve/veya sağ üst kadranda ağrısı, asit veya açıklanamayan kilo alımının ortaya çıkmasıdır.^{50,56} Genellikle HKHN sonrası birinci haftada karaciğer fonksiyonları bozulmaya başlar, yaklaşık on gün sonra maksimum bilirubin değerleri saptanır. Birçok hastada diğer organ ve sistemlerde de yetmezlikler görülebilir. Vakaların % 50-80'inde 2-4 hafta içinde klinik durumda

iyileşme gözlenir. Genel olarak hastaların yaklaşık % 30'u ise kaybedilmektedir.⁵⁷⁻⁵⁹

Hepatik SOS tanısını koymak için farklı iki merkez tanı kriterleri geliştirmiştir.

Seattle (McDonald) Kriterleri⁵⁰

HKHN sonrası ilk 30 günde aşağıdaki bulgulardan en az ikisinin olması

1. Sarılık (total bilirubin > 2 mg/dl)
2. Ağrılı hepatomegali ve/veya sağ hipokondriyumda ağrı
3. Asit ve/veya açıklanamayan bazal değere göre % 2,5 ağırlık artışı

McDonald'a göre yukarıdaki kriterler hepatic SOS tanısını koymakta % 88 sensitiftir.

Baltimore (Jones) Kriterleri⁵¹

HKHN sonrası ilk 21 gün içerisinde hiperbilirubinemi (total bilirubin > 2 mg/dl) ile birlikte aşağıdakilerden ikisinin eşlik etmesi

1. Hepatomegali (genellikle ağrılı)
2. Asit
3. Ağırlık artımı (vücut bazal ağırlığından % 5 daha fazlası)

Hepatik SOS tablonun şiddetine göre hafif, orta ve ağır olarak tanımlanır.

Hafif SOS, tedavi uygulanmadan kendiliğinden düzelir.

Orta SOS, tedavi ile düzelir.

Ağır SOS, yüz gün içerisinde düzelmez veya SOS'e bağlı hasta ölür.⁵⁰

2.7.3. Profilaksi ve Tedavi

Profilaksi amacıyla heparin, düşük moleküler ağırlıklı heparin, prostoglandin E1, glutamin, pentoksifilin, safra tuzları ve defibrotid verilebilir.

Tedavi birkaç kısımdan oluşur. Destek tedavisi adı altında, intravasküler volümün idamesi ile birlikte sodyum kısıtlaması, diüretikler, plazma genişleticiler ile onkotik basıncın idamesi, diğer organ ve sistemlere ait yetmezliklerin desteklenmesi, ağrı için sedatif yada opiatların kullanılması yer alır. Ağır SOS hastalarında renal diyaliz, hemoperfüzyon, mekanik ventilasyon gerekebilir.

Defibrotid, trombomodülün sentezini tetikleyen, endojen t-PA'yı artıran ve PAI-1'i azaltan bir nükleotiddir. Hepatik SOS tedavisinde kullanımı kesinleşmiştir.^{60,61}

2.8. Transplant İlişkili Trombotik Mikroanjiopati

Çocuklarda hematopoetik kök hücre nakli sonrası görülen erken komplikasyonlar içerisinde transplant ilişkili TMA ilk defa 1980 yılında tanımlanmıştır.² Sıklık merkezler arasında değişken olup ortalama % 7,9 (% 0,5-% 63,6) dur.^{3,4,62}

Kök hücre nakli için hazırlık rejimi uygulanırken, vasküler endotel, toksik ajanlar tarafından hasara uğrar. Küçük arteriol ve kapillerde mikrotrombuslar gelişir ve parsiyel obstrüksiyona yol açar. Eritrositler, bu alanlardan geçerken mekanik travmaya, bunun sonucunda da hemolize ve fragmantasyona uğrarlar. Hastalarda TTP-HÜS daki beşli bulgular görülür. Bunlar; anemi, trombositopeni, ateş, üremi ve nörolojik disfonksiyondur.

2.8.1. Patoloji

TMA, patolojik bir tanım olup, damar duvarlarında fibrinoid nekroz ve arteriolar trombüs ile ilişkili intimal şişlik ile karakterizedir.⁶³ Mikroskobik hasar sonucu intravasküler trombosit aktivasyonu olur, bunu takiben mikrosürkülasyonda trombositlerden zengin trombüs meydana gelir. Bu süreç trombositleri tüketir. Diğer yandan fibrin parçalarının tıkadığı mikrosürkülasyon veya mikrotrombüs etkisiyle kan hücreleri mekanik hasara uğrar. Bu da kliniğe mikroanjiopatik hemolitik anemi ve trombositopeni şeklinde yansır.

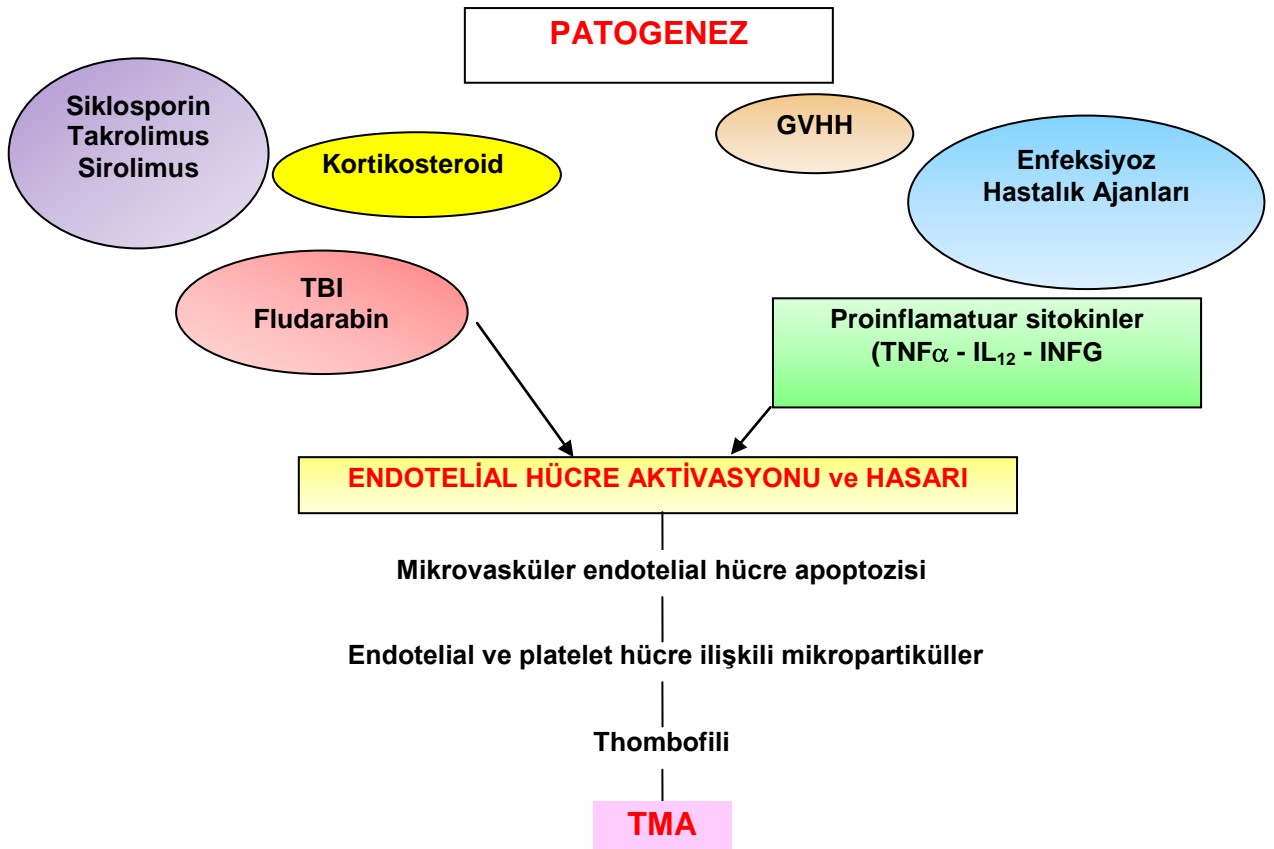
2.8.2. Patogenez

TMA, TTP ve HÜS'ün karakteristik özelliklerini taşır ve bu durum sadece kök hücre naklinde görülen bir durum olmayıp, kemoterapi gören tüm hastalarda, sistemik sklerozis, sistemik lupus eritematozus, antifosfolipid sendromu, maliyn hipertansiyon, preeklamsi, enfeksiyonlar ve metastatik karsinomlarda da görülebilmektedir.^{63,64}

Primer TTP de in vivo olarak çok büyük vWF (ULvWF) multimerlerine yapışarak onları endotelial hücrelerden uzaklaştıran metalloproteinazlarda eksiklik vardır.^{65,66} Bu proteaz ADAMTS13 olarak isimlendirilmiş olup, “a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 repeats” ailesine aittir.⁶⁷⁻⁷¹ Primer TTP li hastaların yaklaşık % 33-100'ünde ciddi ADAMTS13 (aktivite < % 5) eksikliği bulunmaktadır.⁷² Sonuç olarak primer TTP de oluşan oto antikorlar ADAMTS13'ü

inhibe eder, böylece uzaklaştırılmayan vWF multimerleriyle trombositler küme oluşturur ve buda mikrovasküler yatakta trombositten zengin bir trombus oluşumuna yol açar. TTP dışındaki diğer nedenlere bağlı gelişen TMA da ise ADAMTS13 eksikliği çok nadir olarak bildirilmiştir.⁶²

Transplant ilişkili TMA de patogenez tam olarak açık olmayıp, olayın endotel hasarıyla başladığına inanılmaktadır. Burada vasküler endoteldeki anormallikler ADAMTS13 eksikliğinden bağımsızdır. Endotel hasarı, mikrovasküler dolaşımda trombosit agrege edici ajan salınımına yol açar. Trombomodulin, P-selektin (GMP-140) ve tPA seviyelerinde artış saptanır.⁷³ Endotel hasarına yol açan başlıca faktörler; siklofosamid, nitrozürelere (busulfan), platin bazlı ajanlar gibi kemoterapötikler, radyoterapi, GVHH proflaksisi için kullanılan siklosporin ve FK-506, akut GVHH da salınan sitokinler, enfeksiyonlar (fungal, CMV, HHV-6) dır (Şekil 1).^{74,75}



Şekil 1. Transplant ilişkili trombotik mikroanjiyopati patogenezi.

Olayın kemoterapi/radyoterapi den 3-6 ay sonra gelişmesi akla endotelial ve trombosit glikoprotein IV (CD36) veya diğer intraselüler endotelial antijenik hedeflere karşı direk otoantikor geliştiğini getirmektedir. Primer TTP de IL-1, IL-6, soluble IL-2 reseptörü ve TNF α nin plazma seviyesi artar. TTP/HÜS'un histopatolojik belirleyicisi, DIC'da da görüldüğü gibi [soluble koagülasyon faktör aktivasyonu (fibrin depozisyonu gibi) olmaksızın] abondan vWF içeren, intravasküler trombosit agregatları bulunmasıdır. Primer ve transplant ilişkili hastaların plazmasında anormal vWF profili vardır. ULvWF multimerlerinin trombositlere bağlanma afinitesi yüksektir. Özellikle akımın daha yüksek olduğu arteriolar damarlarda, agrege olmuş trombositler nidus oluşturur, bunun üzerine ULvWF multimerleri yapışır. Plazması azaltılmış kriyopresipitat ULvWF'ü redükte ederek daha az trombosit kümeleşme aktivitesine neden olur. Bu redüktaz aktivitesi nedeniyle ciddi TTP/HÜS durumunda plazması azaltılmış kriyopresipitat ile kan değişimi (exchange) yapılır.^{74,76} Ayrıca hastaların serumlarında endotelial hücre hasarlanmasıyla ilişkili olan trombomodülin, PAI-1 ve soluble interselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) artar.⁷⁷⁻⁸² IL-1, IL-8, TNF α ve IFN γ 'nın artmış seviyeleri endotele direk toksik etki göstererek inflamasyon aracılı doku hasarını genişletirler. Bunun sonucundada olaya akut GVHH veya hepatik SOS eşlik edebilir.⁸³⁻⁸⁷ Hatta bazı araştırmacılar transplant ilişkili TMA'nın akut GVHH'nin endotelial bir formu olduğunu düşünmektedirler.⁸⁸

GVHH profilkasisinde kullanılan siklosporin, tromboksan A2 üretiminde artışa, prostoglandin I2 üretiminde ise azalmaya yol açar.^{89,90} Siklosporin ve muhtemelen takrolimus, direk endotele toksik etki gösterirler.⁹¹⁻⁹⁶ ve kalsinorin inhibitörlerine sirolimusun eklenmesi bu toksik etkileri potansiyalize eder.⁹⁷⁻⁹⁹

2.8.3. TMA Gelişimini Etkileyen Risk Faktörleri

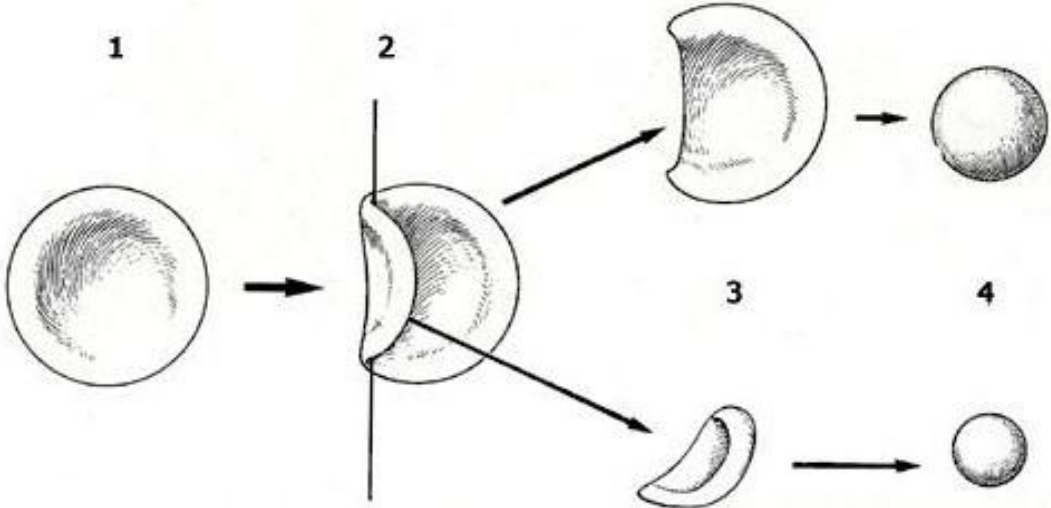
1. Kız cinsiyet
2. Yaş: Çocuklarda erişkinlere göre daha az sıklıkta görülmektedir.
3. Donor tipi: Akraba dışı (unrelated) donör ve tam uyumlu olmayan (missmatch) aile içi donör de risk daha yüksektir.
4. Primer hastalığın ilerlemiş olması
5. Nonmyeloablative transplant (fludarabin temelli hazırlık rejimleri)
6. Yüksek doz busulfan kullanımı (16 mg/kg)

7. ATG veya total vücut ışınlanması kullanılmış olması
8. 2 ve daha büyük derecede akut GVHH varlığı
9. Siklosporin, takrolimus, sirolimus kullanımı
10. Özellikle CMV başta olmak üzere herhangi bir enfeksiyon
11. Özellikle sisplatin kullanılmış nöroblastoma hastaları

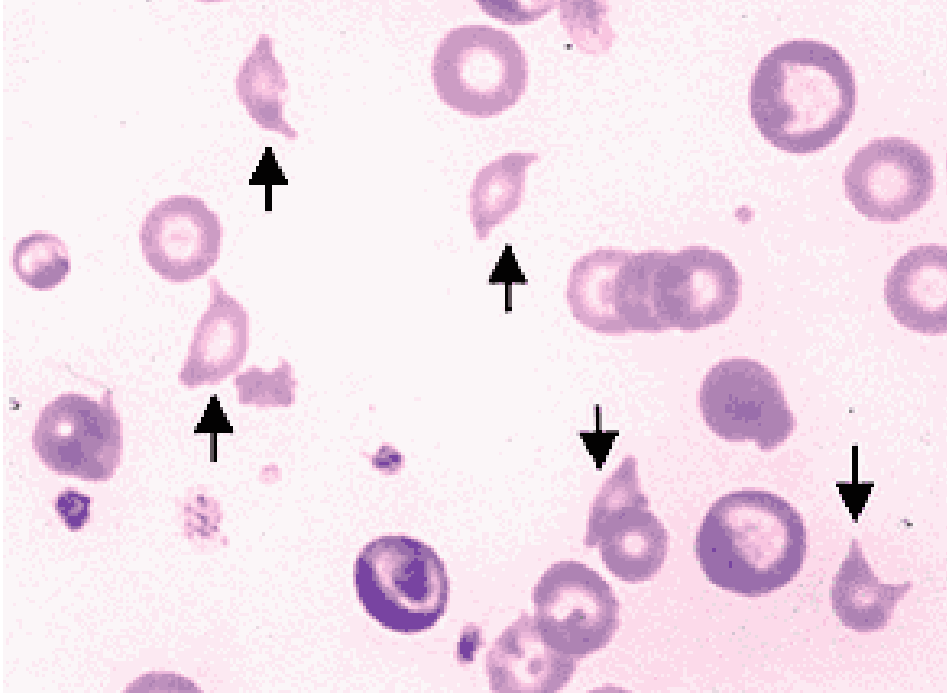
2.8.4. Klinik Bulgular

Bulguların genellikle ortalama başlangıç zamanı transplantan 44-171 gün sonradır. Vakaların 2/3'ünde hastalığın başlangıcı 100 günden önce olmaktadır.¹⁰⁰

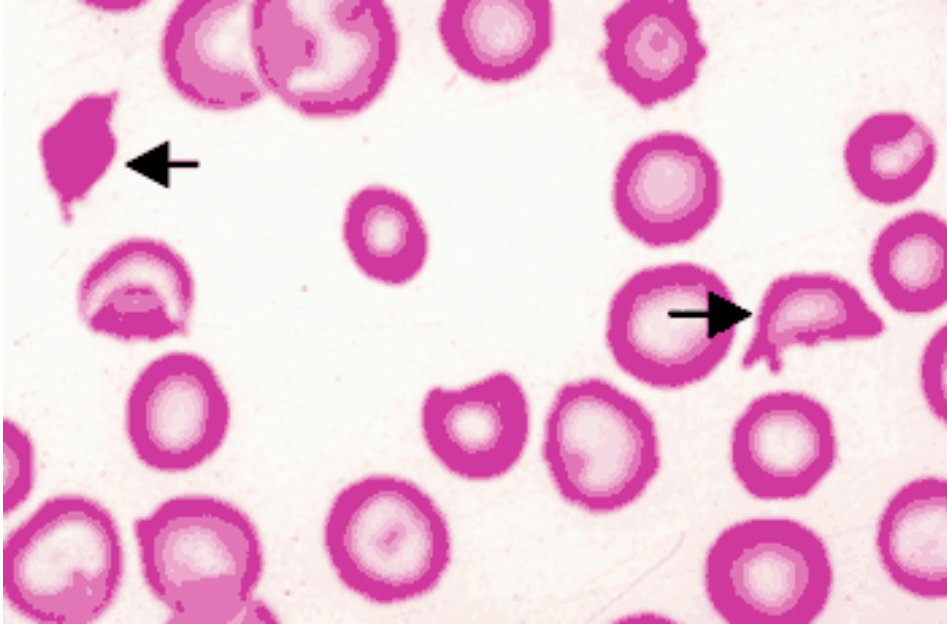
Mikroanjyopatik hasarlanma sonucunda eritrositler fragmantasyona uğrar (Şekil 2), immün aracılı hemoliz veya DIC olmaksızın eritrosit turnoverı artar. Periferik yaymada fragmente eritrositler (şiştositler) görülür (Şekil 3,4). Hastalarda hafif hemoliz, ciddi anemi, trombositopeni, ateş, hematüri, mental durumda bozukluk ve diyaliz gerektirebilecek böbrek yetmezliği bulunabilir. Biyokimyasal olarak bakıldığında serum laktat dehidrogenaz (LDH) seviyesi artmış, haptoglobulin seviyesi azalmıştır. Ayrıca indirek hiperbilirubinemi, hemoglobinüri de görülebilmektedir.



Şekil 2. Şiştosit oluşum mekanizması



Şekil 3. Periferik yaymada şistositler görülmekte.



Şekil 4. Periferik yaymada şistositler görülmekte

TTP/HÜS benzeri sendromda fragmente eritrosit oranı % 5-10 arasındadır. Periferde çekirdekli eritrositler görülür. Trombosit tüketimi DIC olmamasına rağmen artmıştır. Plazma vWF seviyesi patognomonik olmamakla birlikte artmıştır. Yapılan çalışmalarda vWF seviyesi allojeneik kök hücre alıcılarında otolog alıcılara göre daha fazla yükselmektedir. vWF nin en yüksek seviyeleri, TTP ninde klinik olarak kendini gösterdiği, transplanttın 3-4 ay sonra olmaktadır.

2.8.5. Transplant İlişkili TMA İçin Tanı Kriterleri

George ve arkadaşlarının³ yaptığı bir çalışmada farklı merkezlerde toplam 28 farklı parametrenin tanı için kullanıldığı saptandı. Tanı için bu farklı kriterlerin kullanılması sonucu da insidansın % 0,5 ile % 63,6 gibi geniş ve birbirinden oldukça farklı olarak belirlendiği görüldü. Sonuç olarak uluslar arası bir çalışma grubu kurularak, tanı kriterleri için fikir birliğine varıldı. Buna göre tanı kriterleri aşağıdaki gibi belirlendi.⁴

1. > % 4 üzerinde şistosit varlığı
 2. Uzamış yada progressif trombositopeni ($<50 \times 10^9/l$ veya daha önceki trombosit sayısına göre % 50 den fazla düşüş) varlığı
 3. Ani ve ısrarcı LDH artışı
 4. Hemoglobin konsantrasyonunda düşme veya transfüzyon ihtiyacında artma
 5. Serum haptoglobulin seviyesinde düşme
- Tanı için tüm kriterlere ihtiyaç duyulur. Duyarlılık + özgüllük % 80 dir.⁴

2.8.6. Ayırıcı Tanı

2.8.6.1. Siklosporin Toksisitesi

İzole mikroanjiopati: Transplant sonrası siklosporin yada FK-506 alan hastaların çoğunda % 1-2 civarında eritrosit fragmentasyonu görülür. Bu ilaçların toksik serum düzeylerinde (siklosporin $>1500 \mu g/L$) fragmente eritrosit % 3-4'e çıkar, indirek bilirubin artar ve retikülositoz görülür. Siklosporin dozu azaltılıp, ilacın serum düzeyi terapötik düzeylere inince hemoliz ve renal etkilenim düzelir. Vitamin E transplant sonrası hemolizi iyileştirebilir.

İkinci klinik senaryo, transplanttın sonraki ilk 6 ayda TTP ile sıklıkla karışan, siklosporin ilişkili SSS disfonksiyonudur. Hastalar da nöbet, bilinç değişiklikleri,

apraksi/ataksi veya kortikal körlük görülebilir. Bu semptomlar sıklıkla iyi kontrol edilemeyen hipertansiyon, renal tübüler asidoz ve magnezyum kaybı ile ilişkilidir. Bu durumda siklosporin doz azaltılması ile bulgular 48-72 saat içerisinde düzelir. Tedavide; siklosporin geçici olarak kesilmeli yada başka bir ilaçla GVHH profilaksisi yapılmalı, hipertansiyon kontrol altına alınmalı, magnezyum düzeltilmeli ve gerekirse antiepileptik ilaç kullanılmalıdır. Kortikal körlük, konuşma bozukluğu yada koması olan hastaya siklosporin yeniden başlanırsa semptomlar tekrarlayabilir. Bazı hastalarda siklosporin yerine FK-506 ile problemsiz olarak devam edilebilmektedir. Davranış bozuklukları, bilinç değişiklikleri ve nöbetler hem siklosporin toksisitesinde hemde TTP de görülmektedir. Kortikal körlük, apraksi/ataksi daha çok siklosporin toksisitesi ile ilişkili olup geriye dönüşümlüdür.⁷⁴

2.8.6.2. Otoimmün Hemolitik Anemi

Özellikle HKHN öncesi çok sayıda transfüzyon almış (hemoglobinopatili hastalar gibi) hastalarda transplantasyon sonrası immün hemolitik anemi gelişebilir. Hastalarda eritrosit desteğine ihtiyaç artmıştır. Periferik yaymada fragmente eritrositler, retikülosit sayısı LDH ve indirek bilirubin seviyeleri artmış, haptoglobulin azalmıştır. Bununla birlikte hastalarda direk antiglobulin (direk Coombs) testi pozitif iken transplantasyon ilişkili TMA da direk antiglobulin testi negatiftir.

2.8.6.3. Yaygın Damar İçi Pıhtılaşması

Hemostatik sistem, dinamik bir sistem olup normal koşullarda protrombin trombin'e çevrilerek pıhtı oluşumu, trombin pıhtılaşmaya yol açmadan antitrombinle ortadan kaldırılıp pıhtı erimesi ile dengeye getirilmektedir. Bu dengenin herhangi bir nedenle bozulması fibrin ve trombin çökmesine, sekonder olarakta fibrinolizin aktivasyonu ile gelişen ve fatal sonlanabilen bu tabloya neden olabilir. Trombin etkisi ile çeşitli organların küçük damarlarına yaygın olarak fibrin çöker (mikrotrombüs). Fibrin birikimi ile trombositler ve fibrinojen başta olmak üzere bazı pıhtılaşma faktörleri (II, V, VIII), eritrositler ve plaketler tüketilmektedir. Fibrinolitik sistemin harekete geçmesi ile damarlara oturan fibrin plazmin tarafından eritilir ve dolaşıma fibrin yıkım ürünleri çıkar (sekonder fibrinoliz). Küçük damarlardaki fibrin birikimleri iskemik doku nekrozlarına (bilateral renal nekroz, sürrenal nekroz gibi) neden

olabileceği gibi bazen de fibrin liflerinin damar lümenini tamamen tıkayacak şekilde çöktüğü durumlarda mikroanjiopatik hemolitik anemi gelişebilir.

Hastalarda asemptomatikten şoka kadar giden klinik görünümle karşılaşılabilir. Kanama; pıhtılaşma faktörleri ve plateletlerin tüketimi sonucu görülür. Peteşi, ekimoz, enjeksiyon yerlerinden ve diş etlerinden sızıntı, cilt altı hematomları, burun kanaması, hematüri, gastro intestinal hemoraji, intrakranial hemoraji şeklinde olabilirler. Bazen şok yada koma düzeyine ulaşabilir.

İntravasküler tromboza bağlı iskemiye sekonder organ hasarı (böbrek, beyin ve kalp gibi) görülebilir. Ayrıca kronik DIC'de glomerüllerde fibrin birikimi sonrası oligürü ile karakterize böbrek yetmezliği bulguları sık olarak olaya iştirak eder

Eritrositlerin damarlardan geçerken hasarlanmaları sonucu oluşan trombus ve fibrin materyalleri damar lümenini bloke eder. Bu durum mikroanjiopatik hemolitik anemiye neden olur.

DIC tanısında, fibrinojen düzeyi düşük, protrombin zamanı uzamış, aktive PTT uzamış, faktör V, VIII, II, XIII düzeyi azalmış, trombositopeni oluşmuştur. Gerçek tanı fibrinojen-FDP serumda immünoassay ile gösterilmesiyle konur. FDP yüksek titrededir ve fibrin monomer polimerizasyonu uzamıştır. D-dimer testi fibrin proteolizi için spesifiktir. Dolaşımda fibrin kompleksleri artmıştır. Fibrinojen dolaşımda % 100 mg'ın altındaysa TT uzar, ancak % 100'ün üzerinde ve TT uzamışsa FDP'nin arttığını gösterir.

Mikroanjiopatik hemolitik anemi geliştiğinde periferik kan yayması preparatlarında parçalanmış üçgen yada miğfer şeklinde eritrositler görülür. Retikülosit sayısı hemolize sekonder artmıştır. Trombositopeni ve periferik yaymada trombosit kümelerinin görülmemesi mikrovasküler trombozda platelet tüketiminin ve dolaşan trombinin platelet aktivasyonunun bir sonucu olarak görülebilir. Antitrombin III azalmış, eoglobulin lizis time kısalmıştır. Fibrin monomer formasyonu aranması, fibrinopeptit bakılması gibi daha komplike testler varsa da nadiren tanıyı teyit için kullanılırlar.

2.8.7. Tedavi

Günümüzde henüz fikir birliğine varılmış bir tedavi yaklaşımı ve bu konuda randomize klinik çalışmalar bulunmamaktadır. Transplant ilişkili TMA dan şüphe

edildiğinde ilk olarak potansiyel olarak suçlanan siklosporin, takrolimus veya sirolimus gibi ilaçlar kesilmelidir. İstenilen immünosupresyon kortikosteroid, mikofenolat veya azotiopurin gibi ilaçlarla sağlanmalıdır. Siklosporin kullanan bir hastanın ilacı takrolimus ile değiştirilebilir ancak bu sıklıkla faydalı olmamaktadır.¹⁰¹

2.8.7.1. Plazma Değişimi (Exchange)

Sınırlı verilere rağmen bir çok merkez plazma değişimini transplat ilişkili TMA tedavisinin bir parçası olarak kullanmaktadır. Plazması azaltılmış kriyopresipitat veya taze donmuş plazma ile plazma değişimi tek başına yada stafilokokal protein A immün absorpsiyonu ile kombine edilerek kullanılabilir. Etkinliği tartışmalıdır. Plazma değişimine yanıt, primer TTP (% 75) ye göre kıyaslandığında transplant ilişkili TMA da (% 50 den az) anlamlı olarak daha azdır.^{83,102} Buna ek olarak plazma değişimi yapılan transplant ilişkili TMA da mortalite % 80'den fazla iken, idiyopatik TTP de % 20 kadardır.^{72,83,102-104} Transplant ilişkili TMA da plazma değişimine yanıtın az olması ve plazma değişimine rağmen mortalitenin yüksek olması ADAMTS13 düzeyleriyle ilişkilendirilmektedir. Primer TTP de plazma değişimi ile otoantikörlerin inhibe ettiği ADAMTS13 aktivitesi yerine konarak altta yatan mekanizma tersine döndürülmekte ve bu da kliniğe pozitif olarak yansımaktadır. Transplant ilişkili TMA da ise olay ADAMTS13 aktivitesinden bağımsız olduğu için plazma değişimine rağmen yanıt oranları düşük kalmaktadır. Diğer yandan plazma değişimi ile tedavi edilen hastaların % 28'inde plazmaferez kateteri veya plazmaya maruz kalma ile ilgili, sistemik enfeksiyonlar, tromboz, hemoraji, pnomotoraks, perikardiyal tamponad, hipoksi, hipotansiyon, serum hastalığı ve anafilaksi gibi komplikasyonlarda görülebilmektedir.¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ Bir çalışmada direk olarak plazma değişim işlemine bağlı mortalite oranı % 2,4 olarak bulunmuştur.¹⁰⁷

Yayınlanmış serilerde ikna edici verilerin bulunmaması ve ciddi komplikasyon oranları nedenleriyle bazı araştırmacılar yeni klinik çalışma sonuçları elde edilene kadar, transplant ilişkili TMA tedavisinde plazma değişiminin rutin olarak kullanılmamasını, yada en azından plazma değişimi öncesinde TMA ya neden olabilecek (enfeksiyonlar, GVHH gibi) diğer faktörlerin ekarte edilmesi gerektiğini vurgulamaktadırlar.^{103,108}

2.8.7.2. Diğer Tedavi Yaklaşımları

Literatüre bakıldığında sonuçları farklı olan birkaç tedavi yaklaşımı görülmektedir (Tablo 3).

Wolff ve arkadaşları,¹⁰⁹ GVHH ve TMA sı bulunan, GVHH tedavisi için kalsinorin inhibitörlerinin kesilip yerine anti-CD25 antikoru (daklizumab) kullanılan 13 hastanın 9'unda TMA'nın TR'a uğradığını tanımladılar. TMA açısından TR sağlanan hastaların 5'inde aynı zamanda GVHH içinde tam remisyona sağlanmıştı. Bunların 4'ü transplanttardan 266 gün sonra hala yaşamakta iken biri primer hastalığın relapsı, geri kalan 8 hasta ise enfeksiyonlar, GVHH veya multiorgan yetmezliği nedenleriyle kaybedildiler.

Defibrotid, bir polideoksiribonükleotid tuzu olup, antitrombotik ve trombolitik aktiviteye sahiptir. İn vitro olarak, TNF α aracılı endotelial hücre apoptozisini inhibe eder.¹¹⁰ Defibrotid'in hepatik SOS tedavisinde etkinliği gösterilmiştir.^{86,87} SOS ve transplant ilişkili TMA arasındaki benzerlik yüzünden Corti ve arkadaşları,¹¹¹ 12 TMA'lı hastaya defibrotid verdiler. 6 hastada TR, 3 hastada ise KR sağladılar.

Au ve arkadaşları,¹¹² plazma değişimi ve yüksek doz kortikosteroid tedavisine yanıtı olmayan 5 hastaya, haftada bir toplam 4 doz rituxsimab verdiler. Hastaların 4'ünde TR sağlandı. TR sağlanan hastaların biri sepsis nedeniyle kaybedildi. remisyona sağlanamayan hastaların biri ise TMA tanısından 3 hafta sonra multiorgan yetmezliği nedeniyle kaybedildi. Rituxsimab'ın transplant ilişkili TMA daki etki mekanizması tam olarak bilinmemekte olup, ilacın immünomodülatör etkinliğine bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Takatsuka ve arkadaşları,¹¹³ peritransplantasyon döneminde TMA gibi inflamasyon ilişkili komplikasyonları azaltmak için EPA kullandılar. Bu çalışmada 16 hasta değerlendirmeye alındı. Akraba dışı donörden allojenik transplant yapılan 7 hastaya nakilden 3 hafta önce EPA başlandı ve nakil sonrası 180 güne kadar EPA kullanmaları sağlandı. 9 hastaya ise EPA verilmedi. Tüm hastalar benzer hazırlama rejimi ve GVHH profilaksisi aldılar. EPA verilmeyen hastaların 4'ünde TMA gelişirken, 5 hasta kaybedildi. EPA verilen hastaların ise tamamında TMA gelişmedi ve bu hastalar nakilden 143 gün sonrasına kadar hala yaşamakta idiler.

Kajiume ve arkadaşları,¹¹⁴ bir vakada başarıyla transdermal izosorbid kullanmışlar ve herhangi bir yan etki rapor etmemişlerdir.

Tablo 3. Transplant İlişkili TMA Tedavisinde Kullanılan Ajanlar⁶²

Ajan	Tedavi edilen hasta sayısı	Tedavi	Yanıt	Over all survival	Yorum
Daklizumab ¹⁰⁹	13	1 mg/kg/ haftada bir, 4 doz (2 mg/kg yükleme dozu) kalsinorin inhibitörleri ve sirolimus kesilerek	5 TR, 2 KR	4/13	Tedavi TMA tanısından sonra başlandı; ölümlerin çoğu enfeksiyona bağlı idi
Defibrotid ¹¹¹	12	40 mg/kg/ oral, her gün	5 TR 3 KR	6/12	Tedavi TMA tanısından sonra başlandı; TMA ya bağlı ölüm gözlenmedi
Rituximab ¹¹²	5	375 mg/m ² / haftada bir, 4 doz	4 TR	3/5	Tüm hastalar rituximab öncesinde başarısız olan en az 7 gün plazma değişimi ve yüksek doz kortikosteroid almışlardı
EPA ¹¹³	7	1.8 g oral, her gün		7/7	Tedavi nakilden 3 hafta önce başladı, tedavi alan grupta TMA görülmedi, EPA almayan 9 hastanın 4'ünde ise TMA gelişti
Transdermal izosorbid ¹¹⁴	1	20 mg, günlük	1	1/1	Herhangi bir yan etki gözlenmedi

2.8.7.3. Gelecek Yaklaşımlar

Etanercept ve infliximab gibi TNF α inhibitörlerinin, akut GVHH tedavisinde etkinliği gösterilmiştir. Teorik olarak ta transplant ilişkili TMA da faydalı olabileceği düşünülmektedir.¹¹⁵⁻¹²⁰ Ancak diğer yandan TNF α inhibitörlerinin potansiyel olarak invazif fungal enfeksiyonlar ve viral enfeksiyonlar gibi fırsatçı enfeksiyonların riskini artırması kullanımlarını sınırlamaktadır.¹¹⁶⁻¹¹⁹

Statinler, endotelial inflamatuvar yanıtı ve myokardiyal iskemiye azaltırlar.¹²¹⁻¹²⁴ İloprost ise bir prostasiklin analogu olup, endotelial hücre hasarlanması ve aktivasyonunda artan markırları azaltır.¹²⁵ Bosentan gibi endotelin reseptör antagonistleri, in vitro olarak siklosporinin indüklediği mikrovasküler hasarı düzeltirken,¹²⁶ in vivo olarak iskemi/reperfüzyonun neden olduğu endotelial hasara karşı koruyucu etki gösterirler.¹²⁷ Edaravone, bir serbest radikal uzaklaştırıcı olup, myokardiyal iskemisi ve serebrovasküler travması olan hastalarda, vasküler endotelial hücre hasarını inhibe eder. Hayvan modellerinde ise nitrik oksit sentezini artırarak hasarlanmış endotel ile ilişkili trombojenezi azalttığı gösterilmiştir.¹²⁸ Diğer yandan

yine hayvan modellerinde edaravone'un sisplatin ilişkili böbrek toksisitesini azalttığı da gösterilmiştir.¹²⁹ Günümüzde edaravone sadece iskemik strok tedavisinde lisans almıştır. Tablo 4'te henüz transplant ilişkili TMA tedavisinde kullanılmamış, ancak potansiyel olarak kullanılabilir ajanlar görülmektedir.

Tablo 4. Transplant İlişkili TMA Tedavisinde Potansiyel Olarak Kullanılabilecek Ajanlar⁶²

Ajan	Bilinen Terapotik Kullanımlar	TMA da muhtemel etki mekanizması	Muhtemel Yan Etkiler
İnfliximab	Romatoid artrit, inflamatuvar barsak hastalığı, psöriazis, GVHH	TNF α antagonisti	Enfeksiyon, santral sinir sistemi demyelinizasyonu, kan diskrazileri, hipersensitivite reaksiyonları
Etanercept	Romatoid artrit, psöriazis, GVHH	TNF α antagonisti	Enfeksiyon, santral sinir sistemi demyelinizasyonu, kan diskrazileri, hipersensitivite reaksiyonları
Statinler	Hiperlipidemi, kardiyovasküler risk azatımı	Endotelial aktivasyonun azaltılması	Hepatotoksisite, miyopati
İloprost	Pulmoner arter hipertansiyonu	Prostasiklin analogu	Flushing, baş ağrısı, hipotansiyon, ödem, böbrek yetmezliği
Bosentan	Pulmoner arter hipertansiyonu	Endotelin reseptör antagonisti	Hepatotoksisite, anemi
Edaravone	İskemik strok	Serbest radikal uzaklaştırıcı	Böbrek yetmezliği, hepatotoksisite, DIC, trombositopeni, lökopeni

2.8.8. Prognoz

Transplant ilişkili TMA, HKHN'nin korkulan bir komplikasyonu olup, prognozu kötüdür. Literatüre bakıldığında mortalite oranının % 60'tan fazla olduğu görülmektedir.³ Mortalite oranının yüksek olması multifaktöriyel olup, direk TMA ilişkili böbrek yetmezliği, myokardiyal disfonksiyon ve beyin iskemisi'ne bağlı olduğu kadar olaya eşlik eden transplantasyonun diğer ciddi komplikasyonlarına (GVHH, enfeksiyonlar gibi) da bağlıdır. Birkaç seride transplant ilişkili TMA'nın prognostik faktörleri değerlendirilmiş ve kötü prognostik faktörler aşağıda sıralanmıştır.^{88,97,130,131}

1. 18 yaş ve üzerinde olmak
2. Akra dışı (Unrelated) veya haploidentik donör
3. Artmış TMA indeksi (LDH/platelet oranı)

4. Şiştosit sayısının $> 5-10/hpf$
5. Sirolimus'a maruziyetin olmadığı vakalar
6. Nefropati varlığı

Ayrıca bazı klinisyenler, tanı ve tedavideki gecikmelerinde yüksek mortalite ile ilişkili olduğunu düşünmektedirler.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi (ÇÜTF), Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Onkoloji Bilim Dalı ve Çocuk Kemik İliği Nakil Ünitesi ile Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (HÜTF), Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı ve Çocuk Kemik İliği Nakil Ünitelerinin katılımı ile gerçekleştirilmiştir.

3.1. Çalışma Grubu

Ocak 2006 – Haziran 2008 tarihleri arasında ÇÜTF ve HÜTF Çocuk Kemik İliği Nakil Ünitelerinde, allojeneik HKHN yapılan toplam 64 KHN çalışmaya uygunluk açısından değerlendirildi.

3.2. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Çalışmaya dahil edilmek istenen 64 allojeneik HKHN yapılan olgular değerlendirilerek, transplant ilişkili TMA tanısı için yeterli sayıda periferik yaymasına ulaşamayan hastalar çalışmadan dışlandı. Sonuç olarak, yeterli sayıda periferik yaymasına ulaşılan toplam 50 allojeneik HKHN çalışmaya dahil edildi.

3.3. Çalışmanın Deseni

Transplant ilişkili TMA sıklığı, risk faktörleri ve prognoza olan etkileri geriye yönelik olarak hasta dosyaları ve periferik yaymaları incelenerek saptandı.

3.3.1. Geriye Yönelik Olarak Araştırılan Veriler ve Olası Risk Faktörleri

Tüm olguların dosyaları aşağıda belirtilen bilgilerin sağlanması için incelendi.

A. Hasta özellikleri

1. Hastanın yaşı, cinsiyeti
2. Altta yatan hastalık

B. Transplant özellikleri

1. Transplantasyonun tarihi
2. Transplantasyon tipi (allo/oto/sinjeneik)

3. Doku uygunluğu
4. Kök hücre kaynağı (kemik iliği, periferik kan, kordon kanı)
5. Hazırlama rejimi (özellikle total vücut ışınlaması, ATG ve busulfan kullanımı ve dozları)
 6. Enfeksiyon profilaksisinde kullanılan ilaçlar (trimetoprim-sülfometoksazol, flukonazol, asiklovir, intravenöz immünglobulin)
 7. GVHH profilaksisinde kullanılan ilaçlar (siklosporin A, metotreksat)
 8. Hepatik SOS profilaksisinde kullanılan ilaçlar (heparin, ursodeoksikolikasit, E vitamini, defibrotid)
 9. Diğer profilaktik ilaçlar (diğer vitaminler, inflamasyonu azaltmak için kullanılan EPA ...)
- C. Transplant sonuçları
 1. Ortanca izlem
 2. Miyeloid engrafman durumu
 3. Trombosit engrafman durumu
 4. GVHH görülme sıklığı (akut/kronik)
 5. Hepatik SOS görülme sıklığı
 6. Relaps oranı
 7. Transplant ilişkili mortalite
 8. Hastalısız yaşam durumu
- D. Transplant ilişkili TMA ile ilgili bulgular
 1. Transplant ilişkili TMA sıklığı, yaş-cinsiyet ilişkisi
 2. Transplant ilişkili TMA'nın ilk tanımlandığı gün (transplantasyon günü sıfır kabul edilerek)
 3. Transplant ilişkili TMA gelişen hastaların klinik özellikleri
 4. Transplant ilişkili TMA için uygulanan tedavi
 5. Transplant ilişkili TMA'nın klinik seyri ve sonucu
 6. Transplant ilişkili TMA'ya bağlı mortalite oranları
- E. Tanımlanmış potansiyel risk faktörlerinin transplant ilişkili TMA sıklığı üzerine etkilerinin incelenmesi
 1. Hazırlama rejiminde yüksek doz busulfan kullanımı
 2. Hazırlama rejiminde ATG veya total vücut ışınlamasının bulunması

3. Nonmiyeloablative transplant (fludarabin temelli hazırlık rejimleri) olup olmadığı
4. Akraba dışı (unrelated) donör veya tam uyumlu olmayan (mismatch) aile içi donör varlığı.
5. 2 ve daha büyük derecede akut GVHH varlığı
6. Hepatik SOS varlığı
7. Siklosporin, takrolimus, sirolimus kullanımı
8. Özellikle CMV başta olmak üzere herhangi bir enfeksiyon varlığı
9. EPA ve E vitamini kullanımı

3.3.2. Transplant İlişkili TMA Tanısında Kullanılan Kriterler

Transplant ilişkili TMA tanısı uluslararası çalışma grubunun 2007'deki tanımlamasına göre yapıldı.⁴ Buna göre aşağıdaki kriterleri karşılayan hastalara Transplant ilişkili TMA tanısı konuldu.

1. > % 4 üzerinde şistosit varlığı
2. Uzamış yada progressif trombositopeni ($<50 \times 10^9/l$ veya daha önceki trombosit sayısına göre % 50 den fazla düşüş) varlığı
3. Ani ve ısrarcı LDH artışı
4. Hemogloblin konsantrasyonunda düşme veya transfüzyon ihtiyacında artma
5. Serum haptoglobulin seviyesinde düşme

Çalışmaya dahil edilen hastaların periferik yaymaları, hazırlama rejimi öncesinden nakil sonrası bulunabilen en uzun dönemi kapsayacak şekilde teker teker incelendi. Tüm periferik yayma sahaları yayma tekniğinden doğabilecek hataları en aza indirmek için gözden geçirildi. 1000 eritrosit sayılarak bunların kaçının şistosit olduğu kaydedildi. ‰ 40 ve üzeri değerler tanı için anlamlı kabul edildi.

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin analizinde SPSS (Statistical Package for Social Sciences). 13.0 paket programı kullanıldı. Ki Kare testi ile kesikli değişkenler karşılaştırıldı. Veriler ortalama SS (standart sapma), n ve % (yüzde) olarak gösterildi. $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi. Yaşam oranları Kaplan-Meier metodu ile değerlendirildi. Log-Rank testi ile karşılaştırma yapıldı. $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hasta, Donör ve Transplantasyona Ait Özellikler

Çalışmaya toplam 50 allojeneik HKHN dahil edildi. Bu olguların 27 (% 54)'si erkek, 23 (% 46)'ü kız idi. Hastaların yaşı 3 ay–18 yaş arasında değişmekte olup, ortalama 8.54 ± 5.06 yaş idi. Hastaların 13 (% 26)'ü malign, 37 (% 74)'si non-malign hastalığa sahipti. Çalışmaya dahil edilen transplantasyonların 45 (% 90)'i ilk kez, 5 (% 10)'i ise ikinci kez transplantasyon olan olgular idi. Hastaların tanısal dağılımı Tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 5. Vakaların Tanısal Dağılımı

Non-Malign Hastalıklar – Sayı	Malign Hastalıklar – Sayı
Aplastik anemi	AML
• Fanconi aplastik anemisi – 6 vaka	KML
Talasemi major	ALL
• Class 1-2 – 5 vaka	JMML
• Class 3 – 4 vaka	NHL
İmmün yetmezlikler	Hemofagositik sendrom
• DNA ligaz eksikliği – 2 vaka	
• Kronik granüloamatöz hastalık – 1 vaka	
• MHC-Class II eksikliği – 1 vaka	
• Griscelli Hastalığı – 1 vaka	
• Lökosit adezyon defekti – 1 vaka	
Metabolik hastalıklar	
• Osteopetrozis – 3 vaka	
• Hurler sendromu – 1 vaka	
• Adrenolökodistrofi – 1 vaka	
• Metakromatik lökodistrofi – 1 vaka	
Hipoplastik MDS	
Hipereozinofilik sendrom	
Konjenital diseritropoetik anemi	

Hazırlık rejimi olarak; 29 (% 58) olgu da myeloablatif, 21 (% 42) olgu da non-myeloablatif rejim kullanıldı. Kullanılan ilaçlar ve dozları aşağıdaki gibiydi;

Myeloablatif rejimler:

- Busulfan 16 mg/kg + Siklofosfamid 200 mg/kg → 17 (% 34) vaka
- Busulfan 16mg/kg + Siklofosfamid 200 mg/kg + ATG 20-50 mg/kg → 4 (% 8) vaka
- Hidroksiüre 30mg/kg + Azotiopurin 3mg/kg + Fludarabin 100 mg/m² + Busulfan 16mg/kg + Siklofosfamid 160 mg/kg + ATG 40 mg/kg → 4 (% 8) vaka

• Busulfan 16 mg/kg + Fludarabin 180 mg/m² + ATG 25 mg/kg → 1 (% 2) vaka

• Busulfan 16 mg/kg + Siklofosfamid 200 mg/kg + Etoposid 900 mg/m² → 1 (% 2) vaka

• Busulfan 16mg/kg + Siklofosfamid 120 mg/kg + Melfalan 140 mg/m² → 1 (% 2) vaka

• Busulfan 16mg/kg + Siklofosfamid 120 mg/kg + Melfalan 140 mg/m² + ATG 20 mg/kg → 1 (% 2) vaka

Non-myeloablative rejimler:

• Fludarabin 120-175 mg/m² + Siklofosfamid 20-40 mg/kg + ATG 30-50 mg/kg → 9 (% 18) vaka

• Siklofosfamid 120-200 mg/kg + ATG 30-50 mg/kg → 7 (% 14) vaka

• Busulfan 4-5 mg/kg + Fludarabin 175 mg/m² + ATG 30-50 mg/kg → 3 (% 6) vaka

• Busulfan 6 mg/kg + Siklofosfamid 150 mg/kg + ATG 20 mg/kg → 1 (% 2) vaka

• Siklofosfamid 100 mg/kg + Temazolamid 1000 mg/m² + Karboplatin 500 mg/m² → 1 (% 2) vaka

Kök hücre kaynağı olarak; 32 (% 64) hastada kemik iliği, 18 (% 36) hastada ise periferik kan kullanıldı. 46 (% 92) hastada HLA doku uyumu tam iken, 4 (% 8) hastada HLA doku grubu açısından bir antijen uyumsuzluğu mevcuttu.

Donörlerin 35 (% 70)'i kardeş (2 donör ikiz kardeş), 15 (% 30)'i ise anne-baba (8 donör anne, 5 donör baba) ya da birinci derece akraba (1 donör teyze, 1 donör hala) idi. Akraba dışı verici yoktu. Donörlerin 23 (% 46)'ü erkek, 27 (% 54)'si kız olup, 18 (% 36)'i 18 yaşından büyük, 32 (% 64)'si ise 18 yaşından küçüktü. 18 (% 36) vakada, hasta ile donör arasında major kan grubu uygunsuzluğu varken, 32 (% 64) vakada, hasta ile donör arasında major kan grubu uygunsuzluğu yoktu.

Tüm hastalar enfeksiyon profilaksisi açısından, trimetoprim-sulfometaksazol, flukonazol, asiklovir, metranidazol, siprofloksasin ve intra venöz immünglobulin aldılar.

GVHH profilaksisi amacıyla, 4 (% 8) hasta tek başına siklosporin, 1 (% 2) hasta siklosporin + steroid ve 1 (% 2) hasta MMF + steroid aldı. Geri kalan 44 (% 88) hastaya

siklosporin + kısa dönem mtx verildi. Daha sonra siklosporin 1 hastada takrolimus ile 3 hastada ise MMF ile değiştirildi. Hastaların serum siklosporin düzeyleri izlenerek, 100-200 ng/mL arasında tutulmaya çalışıldı.

Hepatik SOS profilaksisi açısından, 2 (% 4) hasta E vitamini + enoksiparin, 9 (% 18) hasta sadece E vitamini, 36 (% 72) hasta E vitamini + ursodeoksikolik asit + enoksiparin alırken, 3 (% 6) hasta ise bunlara ek olarak defibrotid aldı.

4.2. Transplantasyon Sonuçları

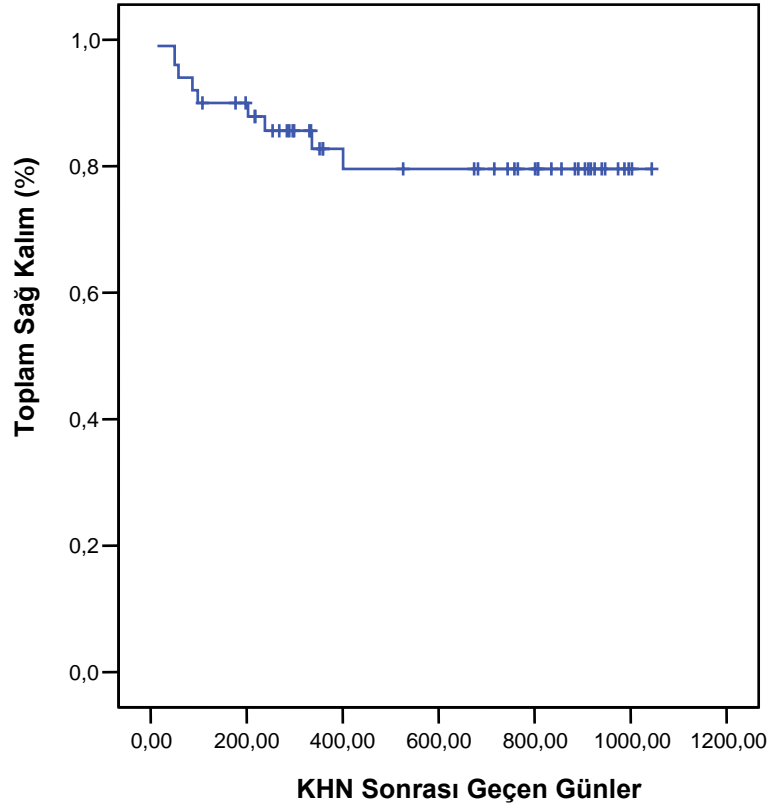
Beyaz küre engraftmanı ortalama 17 ± 8.2 gün (6-48 gün), trombosit engraftmanı ortalama 23.4 ± 10.4 (10-56 gün) günlerde oldu.

Enfeksiyon dışı erken komplikasyonlar açısından bakıldığında, 11 (% 22) hastada akut GVHH, 6 (% 12) hastada hemorajik sistit, 4 (% 8) hastada engraftman sendromu, 4 (% 8) hastada hepatik SOS, 3 (% 6) hastada transplantasyon ilişkili TMA ve 3 (% 6) hastada posterior geçici ensefalopati sendromu geliştiği saptandı.

Posttransplant evrede hastaların 33 (% 66)'ünde enfeksiyon geliştiği saptandı. 32 (% 64) hastada bakteriyal enfeksiyon, 19 (% 38) hastada viral enfeksiyon ve 7 (% 14) hastada ise fungal enfeksiyon mevcuttu. CMV açısından olgular irdelendiğinde, 17 (% 34) hastada CMV enfeksiyonu yada reaktivasyonu saptanırken, 33 (% 66) hastada CMV enfeksiyonu yada reaktivasyonu saptanmadı.

Geç komplikasyonlar açısından bakıldığında, 15 (% 30) hastada geç komplikasyon geliştiği görüldü. Bunlar; Beş olguda kronik GVHH (bir hastada kronik GVHH ile birlikte bronşiolitis obliterans, bir hastada avasküler nekroz), dört hastada ferritin yüksekliği, iki hastada osteoporoz (bir hastada osteoporoz ile birlikte avasküler nekroz), iki hastada hipotroidi, bir hastada nefropati, bir hastada sinopulmoner enfeksiyon şeklindeydi.

Hastalar ortalama 543 ± 333 (14-1044) gün izlendiler. DFS 504 ± 381 gün, EFS ise ortalama 487 ± 385 gün idi. 14 (% 28) hastada HKHN sonrası primer hastalık açısından relaps geliştiği görüldü. Relaps gelişen hastaların 10'u hala yaşamaktaydı. Toplam 41 (% 82) hasta yaşamakta iken, 9 (% 18) hasta kaybedildi. Ortalama yaşam oranı şekil 5'te görülmektedir.



Şekil 5. Tüm hastalar için ortalama yaşam oranı (OS)

4.3. Transplantasyon ilişkili TMA ile ilgili sonuçlar

Transplantasyon ilişkili TMA, 50 vakanın 3 (% 6)'ünde görüldü ve çalışma grubu transplantasyon ilişkili TMA varlığına göre ikiye ayrıldı. Transplant ilişkili TMA gelişen hastaların 3'ünde erkek ve ilk transplantasyonları idi. TMA ortalama başlangıç zamanı +43 gün idi. Tanımlanmış risk faktörlerine göre olguların dağılımı tablo 6'da, tanı kriterlerine göre olguların özellikleri tablo 7'de verilmiştir.

Malign hastalığa sahip 13 hastanın 1 (% 7,7)'inde, non-malign hastalığa sahip 37 hastanın 2 (% 5,4)'sinde TMA geliştiği saptandı. TMA gelişen ve gelişmeyen gruplar arasındaki fark, bu faktörler açısından bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

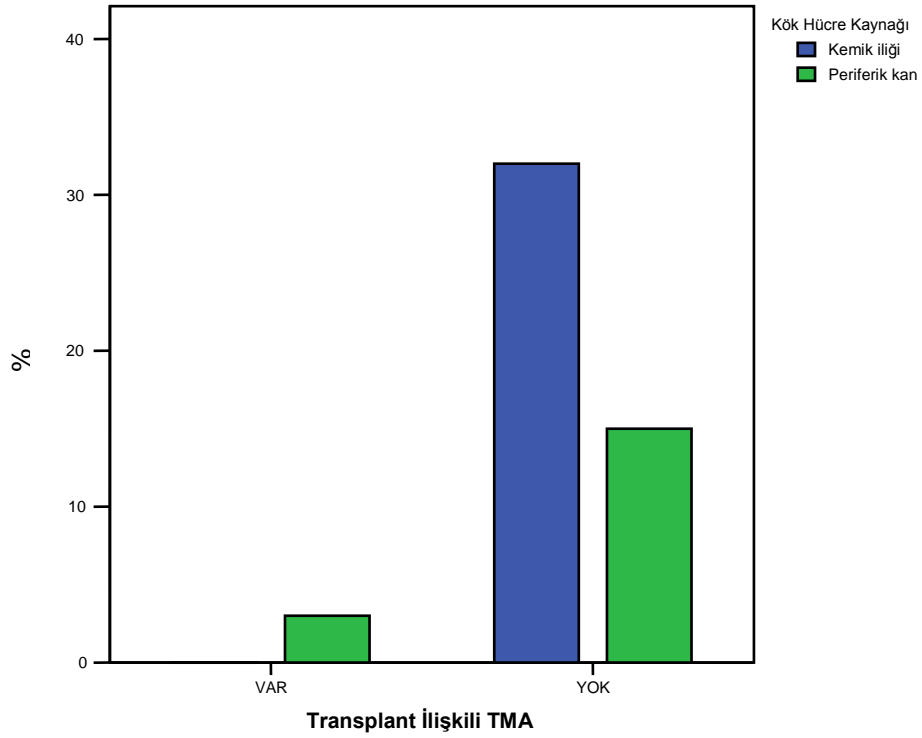
Tablo 6. Transplantasyon İlişkili TMA Risk Faktörlerine Göre Olguların Dağılımı

Potansiyel TMA Risk Faktörleri	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3
1- Kız cinsiyet			
2- İleri yaş			
3- İlerlemiş primer hastalık			
4- Akraba dışı vericiden yapılan nakil			
5- Nonmyeloablative transplant (fludarabin temelli rejimler)		+	
6- Yüksek doz busulfan (16 mg/kg)	+		+
7- Akut GVHH ≥ 2	+		+
8- Total vücut ışınlaması			
9- Siklosporin / Takrolimus	+	+	+
10- ATG		+	
11- CMV		+	
12- Diğer enfeksiyonlar	+	+	+

Tablo 7. Transplant İlişkili TMA Tanı Kriterlerine Göre Olguların Dağılımı

	Şişosit (%)	Hct (%)	Trombosit (/mm ³)	LDH (U/L)	Haptoglobulin (mg/dl)
Olgu 1	42	20	20000	914	10,8
Olgu 2	45	25	85000	1164	8,3
Olgu 3	53	23	18000	2197	5,8

Kök hücre kaynağının transplantasyon ilişkili TMA gelişimi üzerine olan etkisi incelendiğinde, TMA gelişen 3 hastanın 3 (% 100)'ünde de kök hücre kaynağı olarak periferik kan kullanıldığı, TMA gelişmeyen 47 hastanın ise 15 (% 32)'inde periferik kan kullanıldığı görüldü. Bir başka deyişle kök hücre kaynağı olarak periferik kan kullanılan 18 hastanın 3 (% 16,6)'ünde transplantasyon ilişkili TMA gelişirken, kemik iliği kullanılan 32 hastanın hiç birinde TMA görülmedi. İki grup arası fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,017$) (Şekil 6).



Şekil 6. Transplant ilişkili TMA ile kök hücre kaynağı arasındaki ilişki

Transplantasyon ilişkili TMA gelişen 3 hastanın 2'sinde donör kardeş, 1'inde ise baba idi. Her 3 donör de erkekti ve bu donörler ile hastalar arasında major kan grubu uyumsuzluğu yoktu. HLA doku uygunluğu açısından gruplar incelendiğinde, HLA tam uyumlu olan 46 hastanın 3 (% 6,5)'ünde TMA geliştiği görülürken, HLA bir antijen uyumsuz olan 4 hastanın hiç birinde TMA gelişmediği görüldü. İki grup arası fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Donörü 18 yaşın üzerinde olan 18 hastanın 1 (% 5,5)'inde TMA gelişirken, donörü 18 yaş ve altında olan 32 hastanın 2 (% 6,2)'sinde TMA geliştiği görüldü. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Hazırlama rejimi ile transplantasyon ilişkili TMA arasındaki ilişki incelendiğinde, myeloablative hazırlama rejimi kullanılan 29 hastanın 2 (% 6,9)'sinde, non-myeloablative hazırlama rejimi kullanılan 21 hastanın 1 (% 4,76)'inde TMA geliştiği saptandı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

GVHH profilaksisinde kullanılan siklosporin ile transplantasyon ilişkili TMA arasındaki ilişki incelendiğinde, siklosporin alan 45 hastanın 3 (% 6,7)'ünde TMA gelişirken, siklosporin almayan 5 hastanın hiç birinde TMA gelişmedi. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Akut GVHH gelişen 11 hastanın 2 (% 18,2)'sinde TMA gelişirken, akut GVHH olmayan 38 hastanın sadece 1 (% 2,6)'inde TMA geliştiği görüldü. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Kronik GVHH gelişen 5 hastanın 1 (% 20)'inde TMA gelişirken, kronik GVHH olmayan 45 hastanın 2 (% 4,4)'sinde TMA geliştiği görüldü. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

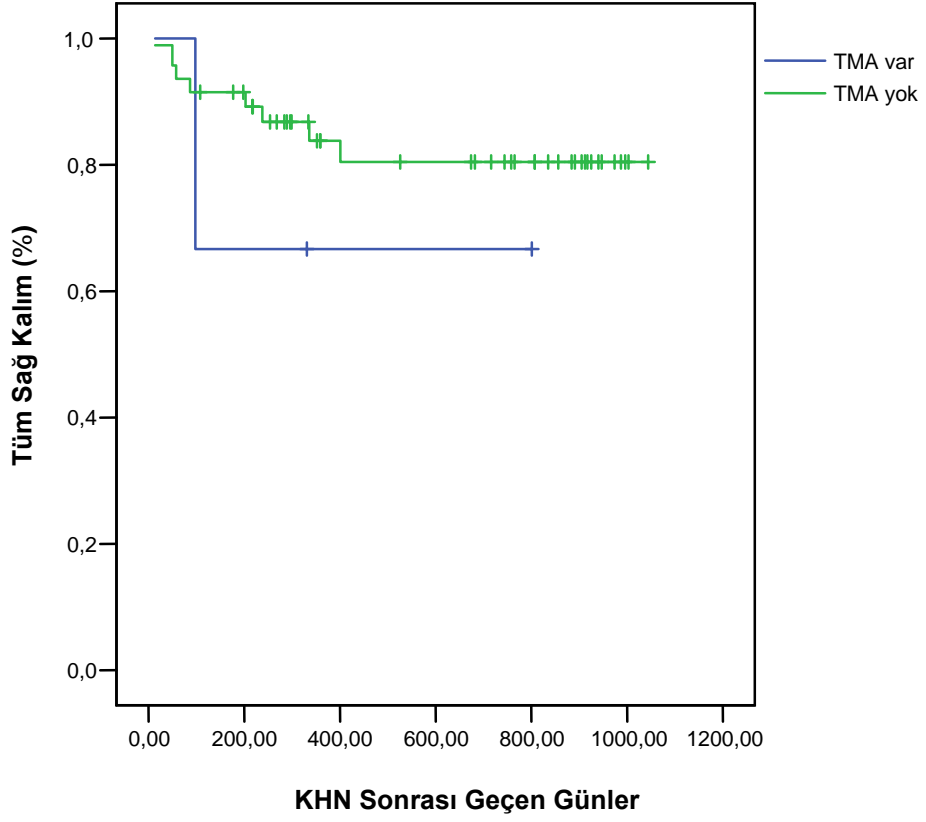
Herhangi bir enfeksiyonu olan 33 hastanın 3 (% 9)'ünde TMA gelişirken, herhangi bir enfeksiyonu olmayan 17 hastanın hiç birinde TMA gelişmedi. Bakteriyal enfeksiyonu olan 32 hastanın 3 (% 9,4)'ünde TMA gelişirken, bakteriyal enfeksiyonu olmayan 18 hastanın hiç birinde TMA gelişmedi. Viral enfeksiyonu olan 19 hastanın 2 (% 10,5)'sinde, viral enfeksiyonu olmayan 31 hastanın 1 (% 3,2)'inde, fungal enfeksiyonu olan 7 hastanın 1 (% 14,3)'inde, fungal enfeksiyonu olmayan 43 hastanın 2 (% 4,65)'sinde ve CMV enfeksiyonu yada reaktivasyonu olan 17 hastanın 1 (% 5,9)'inde, CMV enfeksiyonu yada reaktivasyonu olmayan 33 hastanın 2 (% 6)'sinde TMA geliştiği görüldü. Tüm bu enfeksiyonlar açısından bakıldığında TMA gelişen ve gelişmeyen gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Transplantasyon ilişkili TMA ile primer hastalığın relapsı arasındaki ilişki incelendiğinde, relaps gelişen 14 hastanın hiç birinde TMA yok iken, relaps görülmeyen 36 hastanın 3 (% 8,3)'ünde TMA geliştiği görüldü. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Transplantasyon ilişkili TMA tedavisinde, öncelikle her üç vaka da almakta oldukları siklosporin kesildi. GVHH profilaksisi için 2 vakada steroid ile, 1 vakada steroid + MMF ile devam edildi. Vakaların 2'sine yüksek doz steroid tedavisi + plazma değişimi yapıldı. Daha sonra tedavilerine defibrotid 25 mg/kg/gün dozunda eklendi. 1 vakaya yüksek doz steroid ve günde 2 doz taze donmuş plazma verildi.

Transplantasyon ilişkili TMA ile transplant ilişkili mortalite arasındaki ilişki incelendiğinde, hayatta olan 41 hastanın 2 (% 4,9)'sinde TMA varken, kaybedilen 9 hastanın ise 1 (% 11)'inde TMA olduğu görüldü. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

TMA gelişen hastalardaki mortalite oranlarına bakıldığında, 3 hastanın 1 (% 33,3)'i kaybedilirken, 2 (% 66,7) hastanın hala hayatta olduğu görüldü. Şekil 7'de TMA gelişen ve gelişmeyen hastalardaki ortalama yaşam oranları görülmektedir.



Şekil 7. Transplant ilişkili TMA olan ve olmayan hastalarda ortalama yaşam oranları

Tablo 8. Gruplara Göre Parametrelerin Dağılımı

PARAMETRELER		Transplatasyon İlişkili TMA Var		Transplatasyon İlişkili TMA Yok		TOPLAM	
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
CİNSİYET	Kız	0	0	23	48,9	23	46
	Erkek	3	100	24	51,1	27	54
TANI	Malign	1	33,3	12	25,5	13	26
	Non-malign	2	66,7	35	74,5	37	74
TRANSPLANT SAYISI	İlk transplant	3	100	42	89,4	45	90
	İkinci transplant	0	0	5	10,6	5	10
KÖK HÜCRE KAYNAĞI	Kemik İliği	0	0	32	68,1	32	64
	Periferik Kan	3	100	15	31,9	18	36
DONÖR	Kardeş	2	66,7	33	70,2	35	70
	Kardeş dışı	1	33,3	14	29,8	15	30
DONÖR CİNSİYETİ	Kız	0	0	27	57,4	27	54
	Erkek	3	100	20	42,6	23	46
DONÖR YAŞI	18 yaş üzeri	1	33,3	17	36,2	18	36
	18 yaş ve altı	2	66,7	30	63,8	32	64
HLA UYGUNLUĞU	Tam uyumlu	3	100	43	91,5	46	92
	Bir antijen uyumsuz	0	0	4	8,50	4	8
Major kan grubu uyumsuzluğu	Var	0	0	18	38,3	18	36
	Yok	3	100	29	61,7	32	64
HAZIRLAMA REJİMİ	Myeloablatif	2	66,7	27	57,5	29	58
	Non-myeloablatif	1	33,3	20	42,5	21	42
SİKLOSPORİN KULLANIMI	Var	3	100	42	89,4	45	90
	Yok	0	0	5	10,6	5	10
Akut GVHH	Var	2	66,7	9	19,1	11	22
	Yok	1	33,3	38	80,9	39	78
Kronik GVHH	Var	1	33,3	4	8,50	5	10
	Yok	2	66,7	43	91,5	45	90
ENFEKSİYON	Var	3	100	30	63,8	33	66
	Yok	0	0	17	36,2	17	34
BAKTERİYAL ENFEKSİYON	Var	3	100	29	61,7	31	62
	Yok	0	0	18	38,3	19	38
VİRAL ENFEKSİYON	Var	2	66,7	17	36,2	19	38
	Yok	1	33,3	30	63,8	31	72
FUNGAL ENFEKSİYON	Var	1	33,3	6	12,8	7	14
	Yok	2	66,7	41	87,2	43	86
CMV Enfeksiyonu / Reaktivasyonu	Var	1	33,3	16	34,0	17	34
	Yok	2	66,7	31	66,0	33	66
RELAPS	Var	0	0	14	29,8	14	28
	Yok	3	100	33	70,2	36	72
MORTALİTE	Var	1	33,3	8	17,0	9	18
	Yok	2	66,7	39	83,0	41	82

5. TARTIŞMA

Hematopoetik kök hücre nakli sonrası görülen erken komplikasyonlar içerisinde transplant ilişkili TMA ilk defa 1980 yılında tanımlanmıştır.² Sıklık merkezler arasında değişken olup ortalama % 7,9 (% 0,5-% 63,6) dur.^{3,4,62} Pediatrik yaş grubundaki insidansa bakıldığında, 2000 yılında, 4 İtalyan pediatrik kemik iliği nakil merkezinin ortaklaşa yaptığı bir çalışmada,¹³² toplam 131 pediatrik transplant değerlendirilmiş ve insidans % 21,4 bulunmuştur. Uderzo ve arkadaşlarının¹³¹ yaptığı bir başka çalışmada ise pediatrik yaş grubunda insidans % 13,2, Hale ve arkadaşlarının¹³³ yaptığı çalışmada ise % 9,6 olarak bulunmuştur. İnsidanstaki bu farklılık, farklı merkezlerde farklı tanı kriterlerinin kullanılmasına bağlanmış, sonuç olarak 2007 yılında uluslar arası bir çalışma grubu kurularak, tanı kriterleri için fikir birliğine varılmıştır⁴. Bu tanı kriterlerine göre son üç yıldaki allojeneik transplantasyonlarımız değerlendirildiğinde TMA sıklığını biz de % 6 olarak bulduk.

TMA çocukluk çağında, erişkin yaş grubuna göre daha az sıklıkta görülmektedir. Fuge ve arkadaşlarının¹³⁴ yaptığı bir çalışmada; 544 pediatrik ve erişkin hasta çalışmaya alınmış, 22 hastada TMA geliştiği görülmüştür. TMA gelişen hastalarda ortalama yaş 26,5 yıl iken, TMA gelişmeyenlerde ise 9,5 yıl olduğu saptanmış, aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur.

TMA bulgularının genellikle ortalama başlangıç zamanı transplantan 44-171 gün sonradır. Vakaların 2/3'ünde hastalığın başlangıcı 100 günden önce olmaktadır. Uderzo ve arkadaşları transplant sonrası ortalama TMA gelişme zamanını, 2000 yılında yaptıkları bir çalışmada¹³² 46. gün (21-80 gün), 2006 yılında yaptıkları başka bir çalışmada¹³¹ 47. gün (-1-400 gün) olarak saptarken, Hale ve arkadaşları¹³³, 171. gün (64-283 gün) olarak saptadılar. Bizim vakalarımızda ise transplant sonrası ortalama TMA gelişme zamanı, 43. gün (33-50 gün) olarak saptandı.

Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda transplat ilişkili TMA için risk faktörleri; kız cinsiyet,^{130,131,134,135} ilerlemiş primer hastalık,^{135,136} akraba dışı donör,^{104,130-132,135,137,138} nonmyeloablative (fludarabin temelli) hazırlama rejimi,^{104,139} yüksek doz busulfan (16 mg/kg) kullanımı,¹⁴⁰ HLA doku grubunun tam uyumlu olmaması,¹³⁵ total vücut ışınlanması,^{131,137} siklosporin,^{2,141,142} takrolimus,^{140,143} sirolimus^{97,98} kullanımı, akut

GVHH varlığı,^{131,134,135,138,142} ve herhangi bir enfeksiyon varlığı^{135,138} olarak saptanmıştır.

Bir çok çalışmada kız cinsiyete sahip hastalarda TMA'nın daha sık geliştiği saptanmış^{130,131,134,135} ve kız cinsiyet bir risk faktörü olarak benimsenmiştir. Ancak diğer yandan daha az sayıda çalışmada TMA'nın erkeklerde daha sık olduğu da saptanmıştır.¹⁴⁴ Bizim çalışmamızda ise cinsiyet açısından gruplar değerlendirildiğinde, transplant ilişkili TMA gelişen 3 hastanın erkek olduğu, ancak gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. Kız cinsiyetin bir risk faktörü olduğu göz önünde tutulduğunda, elde ettiğimiz sonuçları çalışma grubumuzdaki vaka sayısının az olması ile açıklamaktayız.

Roy ve arkadaşlarının¹³⁵ yaptığı bir çalışmada, TMA gelişen vakaların % 71'inde akraba dışı donör kullanıldığı, % 35'inde ise HLA tam uyumunun olmadığı görüldü. TMA gelişmeyen vakalara göre kıyaslandığında bu iki faktörün TMA açısından birer risk faktörü olduğu sonucuna varıldı. Nakamae ve arkadaşlarının¹⁴⁰ yaptığı başka bir çalışmada ise, HLA tam uyumu olmayan vakaların % 34,4'ünde, HLA tam uyumu olan vakaların % 12,8'inde TMA geliştiği, aradaki farkın anlamlı olduğu belirlendi. Çalışma grubumuzdaki vakaların hiç birinde akraba dışı donör kullanılmamıştı. Diğer yandan gruptaki TMA gelişen hastaların hepsinde HLA tam uyumlu idi. TMA gelişmeyen grup ile kıyaslandığında, gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. HLA doku grubunun tam uyumlu olmamasının bir risk faktörü olduğu göz önünde tutulduğunda, elde ettiğimiz sonuçları çalışma grubumuzdaki vaka sayısının az olması ile açıklamaktayız.

Tekrarlayan nakillerde TMA riskinin arttığına dair çalışmalar bulunmaktadır. Fuge ve arkadaşları¹³⁴, TMA gelişen vakaların % 25'inin, TMA gelişmeyen vakaların ise % 10'unun ikinci transplant olduğunu saptadılar. Nürnberg ve arkadaşları ise,⁸⁰ birden fazla nakil yapılan hastalarda, endotel hasarının daha sık olduğunu ve bunun sonucunda da endotel hasarının yol açtığı komplikasyonların daha sık görüldüğünü saptadılar. Diğer yandan Shimoni ve arkadaşları¹³⁹ da, son 6 ay içerisinde tekrarlayan transplantı olan hastalardaki TMA insidansını, son 6 ay içinde tekrarlayan transplantı olmayan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek buldular. Bizim çalışma grubumuzdaki 50 hastanın sadece 5 (% 10)'ünde ikinci transplant mevcuttu ve bu hastaların hiç birinde TMA gelişmediği görüldü. Vaka sayımızın az olması nedeniyle

tekrarlayan nakillerde TMA gelişme riskinin arttığına dair sağlıklı bir yorum yapmanın zor olduğu kanaatindeyiz.

Uderzo ve arkadaşlarının¹³¹ yaptığı bir çalışmada, 539 pediatrik ve erişkin transplant değerlendirilerek, malign hastalığa sahip vakaların % 13,6'sında, nonmalign hastalığa sahip vakaların ise % 11,9'unda TMA geliştiği bildirilmiştir. Malign ve nonmalign hastalığa sahip vakalarda TMA gelişme oranı benzer bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar elde edilmiş olup, malign hastalığa sahip vakaların % 7,6'sında, nonmalign hastalığa sahip vakaların ise % 5,4'ünde TMA saptanmıştır.

Elliott ve arkadaşları,¹⁰⁴ HLA tam uyumlu kardeşten yapılan 25 kemik iliği naklinin 4 (% 16)'ünde TMA geliştiğini, HLA tam uyumlu kardeşten yapılan 45 periferik kök hücre naklinin ise hiç birinde TMA gelişmediğini saptadılar ve kök hücre kaynağı olarak kemik iliğinin kullanılmasını bir risk faktörü olarak tanımladılar. Ancak TMA ile kök hücre kaynağı arasındaki ilişkiyi tam anlayabilmek için prospektif, geniş katımlı ve kıyaslamalı çalışmalara ihtiyaç olduğunu bildirdiler. Bizim çalışmamızda ise, kök hücre kaynağı olarak periferik kan kullanılan 18 hastanın 3 (% 16,6)'ünde TMA gelişirken, kemik iliği kullanılan 32 hastanın hiç birinde TMA görülmedi. Periferik kök hücre kullanımının TMA gelişimi için bir risk faktörü olduğu sonucuna varıldı. Bizde Elliott ve arkadaşları gibi kök hücre kaynağı ile TMA arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılabilmesi için, prospektif, randomize, geniş katımlı çalışmalara gereksinim olduğunu düşünmekteyiz.

Worel ve arkadaşlarının¹⁴⁵ yaptığı bir çalışmada, TMA gelişen hastalarda major ABO kan grubu uyumsuzluğu % 16 vakada varken, % 4 vakada major ABO uyumsuzluğu yoktu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Sonuç olarak, donörü ile ABO kan grubu uyumsuzluğu olan vakalarda TMA insidansının artmış olduğunu bildirdiler. Çalışmamızda ise major kan grubu uyumsuzluğu ile TMA insidansı arasında bir ilişki bulunamadı.

Non-myeloablatif hazırlama rejimleri, transplant ilişkili toksisiteyi azaltmak amacıyla ortaya çıkmış olup, teorik olarak düşünüldüğünde TMA insidansında da azalma olacağı düşünülmekteydi. Ancak yapılan çalışmalar bu teoriyi pek desteklememiştir. Shimoni ve arkadaşlarının,¹³⁹ non-myeloablatif hazırlama rejiminin TMA insidansını azaltıp azaltmadığını araştırmak üzere yaptıkları bir çalışmada, myeloablatif rejim kullanılan grupta TMA insidansı % 23, non-myeloablatif rejim

kullanılan grupta ise TMA insidansı % 16 bulundu. Sonuçlar istatistiksel olarak benzerdi. Diğer yandan Elliott ve arkadaşlarının¹⁰⁴ yaptığı bir çalışmada, non-myeloablatif hazırlama rejimi kullanılan hastalarda TMA insidansının arttığı saptandı. Elliott ve arkadaşları bunu, nonmyeloablatif rejim kullanılan hastalarda GVHH'nın daha sık görülmesi ile açıkladılar. Bilindiği üzere GVHH'na bağlı sitokin salınımları ve inflamasyon artışı sonucu endotel hasarı meydana gelmektedir. Bizim çalışmamızda ise myeloablatif hazırlama rejimi kullanılan hastaların % 6,9'unda, non-myeloablatif hazırlama rejimi kullanılan hastaların ise % 4,76'sında TMA geliştiği saptandı. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak benzerdi. Yine vaka sayısının az olması nedeniyle sağlıklı bir yorum yapılamayacağı kanaatindeyiz.

Nakamae ve arkadaşları¹⁴⁰ yaptıkları bir çalışmada, vakaları kullanılan hazırlık rejimlerine göre, 8 mg/kg busulfan içeren, 16 mg/kg busulfan içeren ve busulfan içermeyen olmak üzere 3 gruba ayırdılar. Sonuç olarak sadece 16 mg/kg busulfan içeren hazırlık rejimleri kullanılan vakalarda TMA insidansının artmış olduğu saptandı. Bizim çalışmamızda ise 16 mg/kg busulfan içeren hazırlama rejimi kullanılan hastaların % 6,9'unda, busulfan içermeyen yada 8 mg/kg ve altındaki dozlarda busulfan içeren hazırlama rejimi kullanılan hastaların ise % 4,76'sında TMA geliştiği saptandı. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak benzerdi. Yine vaka sayısının az olması nedeniyle sağlıklı bir yorum yapılamayacağı kanaatindeyiz.

Total vücut ışınlamasının da endotel hasarına yol açarak TMA patogenezinde rol oynadığı bilinmektedir.^{131,137} Ancak çalışmamızdaki vakaların hiç birinde total vücut ışınlaması uygulanmamıştır.

GVHH profilaksisinde kullanılan siklosporinin bir çok ciddi yan etkisi bulunmaktadır. Bunlardan biriside TMA fizyopatolojisinde önemli bir yeri olan vasküler endotel hasarıdır. Yapılan bir çok çalışmada siklosporinin TMA insidansını artırdığı gösterilmiştir.^{2,141,142} Holler ve arkadaşlarının¹⁴² yaptığı bir çalışmada, GVHH için sadece metotreksat kullanan 11 hastanın hiç birinde TMA görülmezken, tek başına siklosporin yada siklosporin + kısa dönem mtz kullanan 55 hastanın 42 (% 74)'sinde TMA geliştiği görüldü. Diğer yandan takrolimus ve sirolimus kullanımı ile TMA insidansının arttığına dair çalışmalarda bulunmaktadır.^{97,98,140,143} Çalışma grubumuzda GVHH profilaksisi amacıyla siklosporin alan 45 hastanın 3 (% 6,7)'ünde TMA gelişirken, siklosporin almayan 5 hastanın hiç birinde TMA gelişmedi. Aradaki farkın

istatistiksel olarak anlamlı bulunmayışı, çalışmaya dahil olan her iki transplant merkezinde de ağırlıklı olarak GVHH profilaksisi için siklosporin ± mtx kullanılmasına bağlanabilir.

Yapılan bir çok çalışmada II. derece ve üzerinde akut GVHH varlığının TMA insidansını artırdığı saptanmış ve akut GVHH bir risk faktörü olarak benimsenmiştir. Holler ve arkadaşları,¹⁴² II. derece ve üzerinde akut GVHH olan vakaların % 94'ünde TMA geliştiğini, buna karşılık akut GVHH olmayan yada I. derece akut GVHH olan vakaların ise % 43'ünde TMA geliştiğini ve aradaki farkın anlamlı olduğunu bildirdiler. Fuge ve arkadaşları,¹³⁴ 456 allojeneik transplantı irdeleyerek, 22 hastada TMA geliştiğini, bu vakalarında 12'sinde II-IV derece akut GVHH olduğunu saptadılar. Sonuç olarak II-IV derece akut GVHH ile TMA arasında güçlü bir ilişki olduğunu bildirdiler. Roy ve arkadaşları,¹³⁵ TMA gelişen vakaların % 47'sinde, TMA gelişmeyen vakaların ise % 13'ünde evre III-IV akut GVHH olduğunu bildirerek, akut GVHH'nin TMA için bir risk faktörü olduğunu yayınladılar. Bizim çalışmamızda ise, akut GVHH gelişen 11 hastanın 2 (% 18,2)'sinde TMA saptanırken, akut GVHH olmayan 38 hastanın sadece 1 (% 2,6)'inde TMA saptandı. Bizde akut GVHH'nin bir risk faktörü olduğunu ve çalışma grubumuzdaki vaka sayısının artırılmasıyla aradaki bu farkın anlam kazanacağını düşünmekteyiz.

Fuge ve arkadaşları,¹³⁴ TMA gelişen ve 100. günden sonra hala hayatta olan 15 hastanın 6'sında kronik GVHH olduğunu, 9'unda ise olmadığını gördüler. Daly ve arkadaşları¹³⁸ da, TMA gelişen vakaların % 60'ında, kontrol grubundaki vakaların ise % 80'inde kronik GVHH olduğunu bildirdiler. Her iki çalışmada da aradaki fark anlamlı değildi. Çalışmamızda ise literatür ile uyumlu olarak, kronik GVHH gelişen 5 hastanın 1 (% 20)'inde, kronik GVHH olmayan 45 hastanın ise 2 (% 4,4)'sinde TMA olduğu görüldü.

Posttransplant herhangi bir enfeksiyon varlığı, inflamasyon artışı ve endotel hasarına yol açarak TMA için bir risk faktörü oluşturmaktadır. Roy ve arkadaşları,¹³⁵ yaptıkları bir çalışmada, TMA gelişen vakaların % 82'sinde bakteriyel, % 65'inde fungal ve % 65'inde viral enfeksiyon olduğunu, TMA gelişmeyen vakalar ile kıyaslandığında her üç enfeksiyonun da TMA gelişen vakalarda anlamlı olarak daha sık bulunduğunu saptadılar. Diğer yandan Daly ve arkadaşları,¹³⁸ özellikle difteroid ve fungal enfeksiyonu olan vakalarda TMA'nın anlamlı olarak daha sık görüldüğünü

bildirdiler. Çalışma grubumuzda, herhangi bir enfeksiyonu olan 33 hastanın % 9'unda TMA gelişirken, herhangi bir enfeksiyonu olmayan 17 hastanın hiç birinde TMA gelişmedi. Bakteriyal, fungal ve viral enfeksiyonlar açısından bakıldığında gruplar arasındaki farklar anlamlı bulunmadı. Bu sonuç vaka sayısının az olmasıyla açıklandı.

CMV enfeksiyonu yada reaktivasyonunun, TMA için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Sarode ve arkadaşları,¹⁴⁶ TMA tanısı konulduğu anda CMV viremi insidansını % 45, Elliott ve arkadaşları¹⁰⁴ ise % 40 olarak buldular. Bizim serimizde ise CMV enfeksiyonu yada reaktivasyonu olan 17 hastanın 1 (% 5,9)'inde TMA gelişirken, CMV enfeksiyonu yada reaktivasyonu olmayan 33 hastanın 2 (% 6)'sinde TMA geliştiği görüldü. CMV enfeksiyonu ile birlikte TMA gelişen hastamız da, başarılı CMV enfeksiyonu tedavisi sonrası, TMA bulgularının tamamen düzelmesi nedeniyle bizde CMV enfeksiyonunun TMA için bir risk faktörü olduğunu düşünmekteyiz.

Transplantasyon ilişkili TMA'nın mortalitesi farklı serilerde farklı olmakla birlikte ortalama olarak % 61 dir.^{3,4} Mortalite oranlarını, Pettitt ve arkadaşları¹⁰⁰ % 31, Iacopino ve arkadaşları¹⁴⁷ % 50, Fuge ve arkadaşları¹³⁴ % 86, Ruutu ve arkadaşları¹³⁰ % 70 olarak buldular. Çalışmamızda ise mortalite oranı % 33,3 olarak bulundu. Enfeksiyonlar, GVHH, kanamalar, böbrek yetmezliği ve santral sinir sistemi tutulumu ölüm nedenleri arasında yer almakta olup, bizim vakamızda da ölüm nedeni grade IV akut GVHH idi.

Bizim çalışmamızda pediatrik allojeneik KHN yapılan çocuk hastalarda, transplant ilişkili TMA insidansı % 6 olarak bulundu. Kök hücre kaynağı olarak periferik kan kullanımının TMA gelişimi için bir risk faktörü olduğu sonucuna varıldı. Vaka sayımızın az olması nedeniyle diğer risk faktörleri ile TMA arasında bir ilişki saptanamadı. Sonuç olarak biz, TMA'nın ve risk faktörlerinin daha iyi anlaşılabilmesi ve özellikle tedavi konusunda fikir birliğine varılabilmesi açısından prospektif, randomize, geniş katılımlı çalışmalara gereksinim olduğunu düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

Allojeneik KHN yapılan malign ve nonmalign hastalığa sahip çocuklarda, transplant ilişkili TMA insidansını, risk faktörlerini ve mortaliteye olan etkilerini ortaya koymak amacıyla yaptığımız çalışmada aşağıdaki sonuçları elde ettik:

1. Transplant ilişkili TMA insidansı % 6 olarak saptandı.
2. Transplant ilişkili TMA ortalama başlangıç zamanı +43. gün olarak bulundu.
3. Kök hücre kaynağı olarak periferik kan kullanılmasının, TMA için bir risk faktörü olduğu saptandı ($p<0,05$).
4. Malign hastalığa sahip olma, kız cinsiyet, nonmyeloablatif hazırlama rejimi, yüksek doz busulfan, HLA doku grubunun tam uyumlu olmaması, siklosporin kullanımı, akut GVHH varlığı, kronik GVHH varlığı ve herhangi bir enfeksiyon varlığı gibi risk faktörleri ile TMA arasında bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$).
5. Transplant ilişkili TMA ile primer hastalığın relapsı arasında ilişki saptanmadı ($p>0,05$).
6. Transplant ilişkili TMA gelişen hastalardaki mortalite oranı % 33,3 olarak bulundu.
7. Transplant ilişkili TMA ile mortalite arasında ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

KAYNAKLAR

1. **Strasser SI, McDonald GB.** Gastrointestinal and Hepatic complications. In: Thomas ED, Blume KG, Forman SJ eds. *Hematopoietic Cell Transplantation 2nd ed.* Boston: Blackwell Scientific Publications, **1999**: 627-658.
2. **Powles RL, Clink HM, Spence D, Morgenstern G, Watson JG, Selby PJ, Woods M, Barrett A, Jameson B, Sloane J, Lawler SD, Kay HE, Lawson D, McElwain TJ, Alexander P.** Cyclosporine A to prevent graft-versus-host disease in man after allogeneic bone marrow transplantation. *Lancet* **1980**; 1:327-329.
3. **George JN, Li X, McMinn JR, Terrell DR, Vesely SK, Selby GB.** Thrombotic thrombocytopenic purpura – hemolytic uremic syndrome following allogeneic HPC transplantation: a diagnostic dilemma. *Transfusion* **2004**; 44:294-304.
4. **Ruutu T, Barosi G, Benjamin RJ, Clark RE, George JN, Gratwohl A, Holler E, Iacobelli M, Kentouche K, Lämmle B, Moake JL, Richardson P, Socié G, Zeigler Z, Niederwieser D, Barbui T.** Diagnostic criteria for hematopoietic stem cell transplant-associated microangiopathy: results of a consensus process by an International Working Group. *Haematologica* **2007**; 92:95-100.
5. **Kansu E.** Kök hücre biyolojisi ve plastisitesinde güncel kavramlar. 4. Ulusal Kemik İliği Transplantasyonu ve Kök Hücre Tedavileri Kongresi. Bursa-Türkiye, 1-4 Mart **2007**: 1-7.
6. **Sargın D.** Kök hücre ve kök hücre tedavisi. XXX ulusal hematoloji kongresi, VII. Mezuniyet sonrası eğitim kursu. İstanbul-Türkiye, 12 Ekim **2003**: 49-61.
7. **Herzog EL, Chai L, Krause DS.** Plasticity of marrow-derived stem cells. *Blood* **2003**; 102(10): 3483-3493.
8. **Bellantuono I.** Hematopoietic stem cells. *Int J Biochem Cell Biol* **2004**; 36(4):607-620.
9. **Martin-Rendon E, Watt SM.** Stem cell plasticity. *Br J Haematol* **2003**; 122(6):877-891.
10. **Avcu F.** Kök hücre biyolojisi. 2. Ulusal kök hücre kongresi. Trabzon-Türkiye, 6-9 Eylül **2006**: 45-47.
11. **Ural AU.** Hematopoietik kök hücre. 2. Ulusal kök hücre kongresi. Trabzon-Türkiye, 6-9 Eylül **2006**: 49-54.
12. **Civin CI, Strauss LC, Fackler MJ, Trischnamm TM, Wiley JM, Loken MR.** Positive stem cell selection-Basic science. *Progress in Clinical Biological Research* **1990**; 333:387-401.
13. **Ünal A, Sarı İ.** Kök hücre kaynağı ve seçimi. Kan ve kemik iliği transplantasyonu kursu. İzmir-Türkiye, 17-18 Ocak **2004**: 37-41.
14. **Ural AU.** Kemik iliği toplanması. Kan ve Kemik iliği transplantasyonu kursu. İzmir-Türkiye, 17-18 Ocak **2004**: 50-53.
15. **Thomas ED, Storb R.** Technique for human marrow grafting. *Blood* **1970**; 36: 507-515.
16. **Arpacı F.** Yüksek doz kemoterapi ve radyoterapi uygulaması. Kan ve Kemik iliği transplantasyonu kursu. İzmir-Türkiye, 17-18 Ocak **2004**: 75-78.
17. **Osgood EE, Riddle MC, Mathews TJ.** Aplastic anemia treated with daily transfusions and intravenous marrow: case report. *Ann. Intern. Med* **1939**; 13:357-367.
18. **Gatti RA, Meuwissen HJ, Allen HD, Hong R, Good RA.** Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. *Lancet* **1968**; 2:1366-1369.
19. **Appelbaum FR, Herzig GP, Ziegler JL, Graw RG, Levine AS, Deisseroth AB.** Successful engraftment of cryopreserved autologous bone marrow in patients with malignant lymphoma. *Blood* **1978**; 52:85-95.

20. **Arpacı F.** Türkiye kök hücre nakli verileri ve Türkiye de kök hücre transplantasyonunun tarihçesi. 2. Ulusal kök hücre kongresi. Trabzon-Türkiye, 6-9 Eylül **2006**; 95-96.
21. **Berk Ö.** Solid tümörlerde yüksek doz kemoterapi ve otolog kemik iliği transplantasyonu (OKİT) ile tedavi. *Doğa Tr.Tıp ve Ecz. D.C* **1986**; 10:104-109.
22. **Berk Ö, Uskent N, Yalçın A.** ALL'li bir olguda HLA ve MLR kısmi uygunluk gösteren akrabasından allojeneik KİT. *Doğa Tr.Tıp ve Ecz. D.C* **1986**; 10:237-246.
23. **Anak S, Kansoy S, Ertem M, Çetin M.** Çocukluk çağı hastalıklarında ulusal kemik iliği transplantasyon endikasyonları. Erişim: (<http://www.tpog.org.tr/kit.php>) **2003**. Erişim Tarihi: 20.10.2008.
24. **Miano M, Faraci M, Dini G, Bordigoni P.** Early complications following haematopoietic SCT in children. *Bone Marrow Transplant* **2008**; 41:S39-S42.
25. **Thomas ED.** Bone marrow transplantation: A review. *Semin Hematol* **1999**; 36:95-103.
26. **Vogelsang GB, Hess AD.** Graft-versus-host disease: New directions for a persistent problem. *Blood* **1994**; 84:2061-2067.
27. **Hill GR, Krenger W, Ferrara JL.** The role of cytokines in acute graft-versus-host disease. *Cytokines Cell Mol Ther* **1997**; 3:257-265.
28. **Hill GR, Ferrara JL.** The primacy of the gastrointestinal tract as a target organ of acute graft-versus-host disease: Rationale for the use of cytokine shields in allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* **2000**; 95:2754-2759.
29. **Marmont AM, Horowitz MM, Gale RP, Sobocinski K, Ash RC, van Bekkum DW, Champlin RE, Dicke KA, Goldman JM, Good RA.** T-cell depletion of HLA-identical transplants in leukemia. *Blood* **1991**; 78:2120-2130.
30. **Champlin RE, Passweg JR, Zhang MJ, Rowlings PA, Pelz CJ, Atkinson KA, Barrett AJ, Cahn JY, Drobyski WR, Gale RP, Goldman JM, Gratwohl A, Gordon-Smith EC, Henslee-Downey PJ, Herzig RH, Klein JP, Marmont AM, O'Reilly RJ, Ringdén O, Slavin S, Sobocinski KA, Speck B, Weiner RS, Horowitz MM.** T-cell depletion of bone marrow transplants for leukemia from donors other than HLA-identical siblings: advantage of T-cell antibodies with narrow specificities. *Blood* **2000**; 95:3996-4003.
31. **Sale GE, Lerner KG, Barker EA, Shulman HM, Thomas ED.** The skin biopsy in the diagnosis of acute GVHD in man. *Am J Pathology* **1977**; 89:621-635.
32. **Spencer GD, Hackman RC, McDonald GB, Amos DE, Cunningham BA, Meyers JD, Thomas ED.** A prospective study of unexplained nausea and vomiting after marrow transplantation. *Transplantation* **1986**; 42:602-607.
33. **Shulman HM, Sharma P, Amos D, Fenster LF, McDonald GB.** A coded histological study of hepatic graft-versus-host disease after human transplantation. *Hepatology* **1988**; 8:463-470.
34. **Storb R, Deeg HJ, Whitehead J, Appelbaum F, Beatty P, Bensinger W, Buckner CD, Clift R, Doney K, Farewell V.** Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after marrow transplantation for leukemia. *N Engl J Med* **1986**; 314:729-735.
35. **Storb R, Deeg HJ, Pepe M, Appelbaum F, Anasetti C, Beatty P, Bensinger W, Berenson R, Buckner CD, Clift R.** Methotrexate and cyclosporine versus cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft-versus-host disease in patients given HLA-identical marrow grafts for leukemia: Long-term follow-up of a controlled trial. *Blood* **1989**; 73:1729-1734.
36. **Nash RA, Pepe MS, Storb R, Longton G, Pettinger M, Anasetti C, Appelbaum FR, Bowden RA, Deeg HJ, Doney K.** Acute graft-versus-host disease: Analysis of risk factors after allogeneic marrow transplantation and prophylaxis with cyclosporine and methotrexate. *Blood* **1992**; 80:1838-1845.
37. **Vogelsang GB.** Cyclosporine administration guidelines. Johns Hopkins University BMT Clinical Practice and Procedures Manual **2001**.

38. **Ratanatharathorn V, Nash RA, Przepiora D, Devine SM, Klein JL, Weisdorf D, Fay JW, Nademane A, Antin JH, Christiansen NP, van der Jagt R, Herzig RH, Litzow MR, Wolff SN, Longo WL, Petersen FB, Karanes C, Avalos B, Storb R, Buell DN, Maher RM, Fitzsimmons WE, Wingard JR.** Phase III study comparing methotrexate and tacrolimus (prograf, FK506) with methotrexate and cyclosporine for graft-versus-host disease prophylaxis after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Blood* **1998**; 92:2303-2314.
39. **Nash RA, Antin JH, Karanes C, Fay JW, Avalos BR, Yeager AM, Przepiora D, Davies S, Petersen FB, Bartels P, Buell D, Fitzsimmons W, Anasetti C, Storb R, Ratanatharathorn V.** Phase 3 study comparing methotrexate and tacrolimus with methotrexate and cyclosporine for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after marrow transplantation from unrelated donors. *Blood* **2000**; 96:2062-2068.
40. **Bacigalupo A, Lamparelli T, Bruzzi P, Guidi S, Alessandrino PE, di Bartolomeo P, Oneto R, Bruno B, Barbanti M, Sacchi N, Van Lint MT, Bosi A.** Antithymocyte globulin for graft-versus-host disease prophylaxis in transplants from unrelated donors: 2 randomized studies from Gruppo Italiano Trapianti Midollo Osseo (GITMO). *Blood* **2001**; 98:2942-2947.
41. **Gilman AL, Chan KW, Mogul A, Morris C, Goldman FD, Boyer M, Cirenza E, Mazumder A, Gehan E, Cahill R, Frankel S, Schultz K.** Hydroxychloroquine for the treatment of chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* **2000**; 6:327-334.
42. **Przepiora D, Cleary K.** Therapy of acute graft-versus-host disease in Hematopoietic Stem Cell Therapy, Eds ED Ball, J Lister, P Law. Philadelphia PA: Churchill Livingstone; **2000**: 531-540.
43. **Tutchka PJ, Farmer E, Beschorner WE.** Therapy of acute graft-versus-host disease (GVHD)- Baltimore experience. *Exp Hematol* **1981**; 9:26.
44. **Lee SJ, Klein JP, Barrett AJ, Ringden O, Antin JH, Cahn JY, Carabasi MH, Gale RP, Giralt S, Hale GA, Ilhan O, McCarthy PL, Socie G, Verdonck LF, Weisdorf DJ, Horowitz MM.** Severity of chronic graft-versus-host disease: Association with treatment-related mortality and relapse. *Blood* **2002**; 100:406-414.
45. **Ferrara JL, Krenger W.** Graft-versus-host disease: The influence of type 1 and type 2 T cell cytokines. *Transfus Med Rev* **1998**; 12:1- 17.
46. **Ferrara JL, Antin JH.** The pathophysiology of graft-versus-host disease. In: ED Thomas, KG Blume, SJ Forman, eds. Hematopoietic Cell Transplantation. Massachusetts: Blackwell Science; **1999**: 305-315.
47. **Parkman R.** Chronic graft-versus-host disease. *Curr Opin Hematol* **1998**; 5:22-25.
48. **McDonald GB, Hinds MS, Fischer LD, Schoch HG, Wolford JL, Banaji M, Hardin BJ, Shulman HM, Clift RA.** Veno-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: A cohort study of 355 patients. *Ann Intern Med* **1993**; 118:255-267.
49. **Sucak GT.** Sinüzoidal obstrüksiyon sendromu. 5. Ulusal Kemik İliği Transplantasyonu ve Kök Hücre Tedavileri Kongresi. Antalya-Türkiye, 6-9 Mart **2008**: 80-86.
50. **McDonald GB.** Sinusoidal Obstruction Syndrome (Formerly known as veno-occlusive disease) of the liver: Etiology, diagnosis, prevention and treatment. American Society of Hematology, Education Book **2004**: 380-389.
51. **Jones RJ, Lee KS, Beschorner WE, Vogel VG, Grochow LB, Braine HG, Vogelsang GB, Sensenbrenner LL, Santos GW, Saral R.** Veno-occlusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Transplantation* **1987**; 44:778-783.
52. **Rollins BJ.** Hepatic Veno-occlusive disease. *Am J Med* **1986**; 81:297-306.
53. **Carreras E, Bertz H, Arcese W, Vernant JP, Tomás JF, Hagglund H, Bandini G, Esperou H, Russell J, de la Rubia J, Di Girolamo G, Demuynek H, Hartmann O, Clausen J, Ruutu T, Leblond V, Iriando A, Bosi A, Ben-Bassat I, Koza V, Gratwohl A, Apperley JF.** Incidence and outcome of hepatic veno-occlusive disease after blood or marrow transplantation: a prospective cohort study of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. European Group for Blood and Marrow Transplantation Chronic Leukemia Working Party. *Blood* **1998**; 92:3599-3604.

54. **Baron F, Deprez M, Beguin Y.** The veno-occlusive disease of the liver. *Haematologica* **1997**; 82:718-725.
55. **Ho VT, Linden E, Revta C, Richardson PG.** Hepatic veno-occlusive disease (VOD) after hematopoietic stem cell transplantation: Review and update on the use of Defibrotide. *Semin Thromb Hemost* **2007**; 33:373-388.
56. **Papadakis V.** Veno-occlusive disease of the liver. *Haema* **2004**; 7:435-447.
57. **Kami M, Mori S, Tanikawa S, Akiyama H, Onozawa Y, Tanaka T, Okamoto R, Maeda Y, Sasaki T, Kaku H, Matsuura Y, Hiruma K, Sakamaki H.** Risk factors for hepatic veno-occlusive disease after bone marrow transplantation: retrospective analysis of 137 cases at a single institution. *Bone Marrow Transplant* **1997**; 20:397-402.
58. **Bearman SI.** The syndrome of hepatic veno-occlusive disease after bone marrow transplantation. *Blood* **1995**; 85:3005-3020.
59. **Hasegawa S, Horibe K, Kawabe T, Kato K, Kojima S, Matsuyama T, Hirabayashi N.** Veno-occlusive disease of the liver after allogeneic bone marrow transplantation in children with hematologic malignancies: incidence, onset time and risk factors. *Bone Marrow Transplant* **1998**; 22:1191-1197.
60. **Krishnan A, Wheeler C.** The use of defibrotide in BMT-associated veno-occlusive disease. *Blood* **1995**; 86(suppl 1):221a.
61. **Chopra R, Eaton JD, Grassi A, Potter M, Shaw B, Salat C, Neumeister P, Finazzi G, Iacobelli M, Bowyer K, Prentice HG, Barbui T.** Defibrotide for the treatment of hepatic veno-occlusive disease: results of the European compassionate-use study. *Br J Haematol* **2000**; 111:1122-1129.
62. **Batts ED, Lazarus HM.** Diagnosis and treatment of transplantation-associated thrombotic microangiopathy: real progress or are we waiting? *Bone Marrow Transplant* **2007**; 40:709-719.
63. **Laszik Z, Silva F.** Hemolytic-uremic syndrome, thrombotic thrombocytopenic purpura, and systemic sclerosis (systemic scleroderma). In: Jennet JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG (eds). *Heptinstall's Pathology of the Kidney*. Lippincott-Raven: Philadelphia, **1998**: 1003–1057.
64. **Sadler JE, Poncz M.** Antibody-mediated thrombotic disorders: idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura and heparin-induced thrombocytopenia. In: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal J (eds). *Williams Hematology*. McGraw-Hill: New York, **2006**: 2031–2054.
65. **Furlan M, Robles R, Solenthaler M, Wassmer M, Sandoz P, Lammle B.** Deficient activity of von Willebrand factor-cleaving protease in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* **1997**; 89:3097–3103.
66. **Furlan M, Robles R, Galbusera M, Remuzzi G, Kyrle PA, Brenner B, Krause M, Scharrer I, Aumann V, Mittler U, Solenthaler M, Lammle B.** Von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *New Engl J Med* **1998**; 339:1578–1584.
67. **Gerritsen HE, Robles R, Lammle B, Furlan M.** Partial amino acid sequence of purified von Willebrand factor-cleaving protease. *Blood* **2001**; 98:1654–1661.
68. **Fujikawa K, Suzuki H, McMullen B, Chung D.** Purification of human von Willebrand factor-cleaving protease and its identification as a new member of the metalloproteinase family. *Blood* **2001**; 98:1662–1666.
69. **Levy GG, Nichols WC, Lian EC, Foroud T, McClintock JN, McGee BM, Yang AY, Siemieniak DR, Stark KR, Gruppo R, Sarode R, Shurin SB, Chandrasekaran V, Stabler SP, Sabio H, Bouhassira EE, Upshaw JD Jr, Ginsburg D, Tsai HM.** Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature* **2001**; 413:488–494.
70. **Soejima K, Mimura N, Hirashima M, Maeda H, Hamamoto T, Nakagaki T, Nozaki C.** A novel human metalloprotease synthesized in the liver and secreted into the blood: possibly, the von Willebrand factor-cleaving protease? *J Biochem (Tokyo)* **2001**; 130:475–480.

71. **Zheng X, Chung D, Takayama TK, Majerus EM, Sadler JE, Fujikawa K.** Structure of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13), a metalloprotease involved in thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Biol Chem* **2001**; 276:41059–41063.
72. **Sadler JE.** Thrombotic thrombocytopenic purpura: a moving target. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* **2006**; 415–420.
73. **Valilis PN, Zeigler ZR, Shadduck RK.** A prospective study of bone marrow transplant-associated thrombotic microangiopathy (BMT-TM) in autologous (Auto) and allogeneic (Allo) BMT. *Blood* **1995**; 86:970a (abstract).
74. **Sniecinski IJ, O'Donnel MR.** Hemolytic complications of hematopoietic cell transplantation. In: Thomas ED, Blume KG, Forman SJ (eds). Hematopoietic cell transplantation 2nd ed. Blackwell Science, USA, **1999**: 674–684.
75. **Juckett M, Perry EH, Daniels BS, Weisdorf DJ.** Hemolytic uremic syndrome following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* **1991**; 7:405–409.
76. **Moake JL.** Studies in the pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* **1997**;34:83–89.
77. **Testa S, Manna A, Porcellini A, Maffi F, Morstabilini G, Denti N, Macchi S, Rosti G, Porcellini G, Cassi D, Ferrari L.** Increased plasma level of vascular endothelial glycoprotein thrombomodulin as an early indicator of endothelial damage in bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* **1996**; 18:383–388.
78. **Richard S, Seigneur M, Blann A, Adams R, Renard M, Puntous M, Boiron JM, Amiral J, Reiffers J, Boisseau M.** Vascular endothelial lesion in patients undergoing bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* **1996**; 18:955–959.
79. **Salat C, Holler E, Kolb HJ, Pihusch R, Reinhardt B, Hiller E.** Endothelial cell markers in bone marrow transplant recipients with and without acute graft versus host disease. *Bone Marrow Transplant* **1997**; 19:909–914.
80. **Nurnberger W, Michelmann I, Burdach S, Gobel U.** Endothelial dysfunction after bone marrow transplantation: increase of soluble thrombomodulin and PAI-1 in patients with multiple transplant-related complications. *Ann Hematol* **1998**; 76:61–65.
81. **Kanamori H, Maruta A, Sasaki S, Yamazaki E, Ueda S, Katoh K, Tamura T, Otsuka-Aoba M, Taguchi J, Harano H, Ogawa K, Mohri H, Okubo T, Matsuzaki M, Watanabe S, Koharazawa H, Fujita H, Kodama F.** Diagnostic value of hemostatic parameters in bone marrow transplant-associated thrombotic microangiopathy. *Bone Marrow Transplant* **1998**; 21:705–709.
82. **Takatsuka H, Wakae T, Mori A, Okada M, Fujimori Y, Takemoto Y, Okamoto T, Kanamaru A, Kakishita E.** Endothelial damage caused by cytomegalovirus and human herpesvirus-6. *Bone Marrow Transplant* **2003**; 31:475–479.
83. **Daly AS, Xenocostas A, Lipton JH.** Transplantation associated thrombotic microangiopathy: twenty-two years later. *Bone Marrow Transplant* **2002**; 30:709–715.
84. **Takatsuka H, Wakae T, Mori A, Okada M, Suehiro A, Okamoto T, Kakishita E.** Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome following allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* **2002**; 29:907–911.
85. **Qu L, Kiss JE.** Thrombotic microangiopathy in transplantation and malignancy. *Semin Thromb Hemost* **2005**; 31:691–699.
86. **Richardson PG, Murakami C, Jin Z, Warren D, Momtaz P, Hoppensteadt D, Elias AD, Antin JH, Soiffer R, Spitzer T, Avigan D, Bearman SI, Martin PL, Kurtzberg J, Vredenburgh J, Chen AR, Arai S, Vogelsang G, McDonald GB, Guinan EC.** Multi-institutional use of defibrotide in 88 patients after stem cell transplantation with severe venoocclusive disease and multisystem organ failure: response without significant toxicity in a high-risk population and factors predictive of outcome. *Blood* **2002**; 100:4337–4343.

87. **Corbacioglu S, Greil J, Peters C, Wulffraat N, Laes HJ, Dilloo D, Straham B, Gross-Wieltsch U, Sykora KW, Ridolfi-Lüthy A, Basu O, Gruhn B, Güngör T, Mihatsch W, Schulz AS.** Defibrotide in the treatment of children with veno-occlusive disease (VOD): a retrospective multicentre study demonstrates therapeutic efficacy upon early intervention. *Bone Marrow Transplant* **2004**; 33:189–195.
88. **Martinez MT, Bucher CH, Stussi G, Heim D, Buser A, Tsakiris DA, Tichelli A, Gratwohl A, Passweg JR.** Transplant-associated microangiopathy (TAM) in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants. *Bone Marrow Transplant* **2005**; 36:993-1000.
89. **Rosenthal RA, Chukwuogo NA, Ocasio VH, Kahng KU.** Cyclosporine inhibits endothelial cell prostacyclin production. *J Surg Res* **1989**; 46:593–596.
90. **Voss BL, Hamilton KK, Samara EN, McKee PA.** Cyclosporine suppression of endothelial prostacyclin generation: a possible mechanism for nephrotoxicity. *Transplantation* **1988**; 45:793–796.
91. **Lau DC, Wong KL, Hwang WS.** Cyclosporine toxicity on cultured rat microvascular endothelial cells. *Kidney Int* **1989**; 35:604–613.
92. **Benigni A, Morigi M, Perico N, Zoja C, Amuchastegui CS, Piccinelli A, Donadelli R, Remuzzi G.** The acute effect of FK506 and cyclosporine on endothelial cell function and renal vascular resistance. *Transplantation* **1992**; 54:775–780.
93. **Nitta K, Uchida K, Tsutsui T, Horita S, Hayashi T, Ozu H, Kawashima A, Yumura W, Nihei H.** Cyclosporin A induces glomerular endothelial cell injury in vitro. *Acta Pathol Jpn* **1993**; 43:367–371.
94. **Azizian M, Ramenaden ER, Shah G, Wilasrusmee C, Bruch D, Kittur DS.** Augmentation of ischemia/reperfusion injury to endothelial cells by cyclosporine A. *Am Surg* **2004**; 70:438–442.
95. **Nacar A, Kiyici H, Ogus E, Zagyapan R, Demirhan B, Ozdemir H, Haberal M.** Ultrastructural examination of glomerular and tubular changes in renal allografts with cyclosporine toxicity. *Ren Fail* **2006**; 28:543–547.
96. **Burke GW, Ciancio G, Cirocco R, Markou M, Olson L, Contreras N, Roth D, Esquenazi V, Tzakis A, Miller J.** Microangiopathy in kidney and simultaneous pancreas/kidney recipients treated with tacrolimus: evidence of endothelin and cytokine involvement. *Transplantation* **1999**; 68:1336–1342.
97. **Cutler C, Henry NL, Magee C, Li S, Kim HT, Alyea E, Ho V, Lee SJ, Soiffer R, Antin JH.** Sirolimus and thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* **2005**; 11:551–557.
98. **Couriel DR, Saliba R, Escalon MP, Hsu Y, Ghosh S, Ippoliti C, Hicks K, Donato M, Giralt S, Khouri IF, Hosing C, de Lima MJ, Andersson B, Neumann J, Champlin R.** Sirolimus in combination with tacrolimus and corticosteroids for the treatment of resistant chronic graft-versus-host disease. *Br J Haematol* **2005**; 130:409–417.
99. **Fortin MC, Raymond MA, Madore F, Fugere JA, Paquet M, St-Louis G, Hébert MJ.** Increased risk of thrombotic microangiopathy in patients receiving a cyclosporine-sirolimus combination. *Am J Transplant* **2004**; 4:946–952.
100. **Pettitt AR, Clark RE.** Thrombotic microangiopathy following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* **1994**; 14:495-504.
101. **Furlong T, Storb R, Anasetti C, Appelbaum FR, Deeg HJ, Doney K, Martin P, Sullivan K, Witherspoon R, Nash RA.** Clinical outcome after conversion to FK 506 (tacrolimus) therapy for acute graft-versus-host disease resistant to cyclosporine or for cyclosporine-associated toxicities. *Bone Marrow Transplant* **2000**; 26:985–991.
102. **Rock G, Shumak KH, Sutton DM, Busdkard NA, Nair RC.** Cryosupernatant as replacement fluid for plasma exchange in thrombotic thrombocytopenic purpura. Members of the Canadian Apheresis Group. *Br J Haematol* **1996**; 94:383–386.

103. **Ho VT, Cutler C, Carter S, Martin P, Adams R, Horowitz M, Ferrara J, Soiffer R, Giralt S.** Blood and marrow transplant clinical trials network toxicity committee consensus summary: thrombotic microangiopathy after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* **2005**; 11:571–575.
104. **Elliott MA, Nichols WL, Plumhoff EA, Ansell SM, Dispenzieri A, Gastineau DA, Gertz MA, Inwards DJ, Lacy MQ, Micallef IN, Tefferi A, Litzow M.** Posttransplantation thrombotic thrombocytopenic purpura: a single-center experience and a contemporary review. *Mayo Clin Proc* **2003**; 78:421–430.
105. **Rizvi MA, Vesely SK, George JN, Chandler L, Duvall D, Smith JW, Gilcher RO.** Complications of plasma exchange in 71 consecutive patients treated for clinically suspected thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic-uremic syndrome. *Transfusion* **2000**; 40:896–901.
106. **McMinn JR, Thomas IA, Terrell DR, Duvall D, Vesely SK, George JN.** Complications of plasma exchange in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: a study of 78 additional patients. *Transfusion* **2003**; 43:415–416 (letter).
107. **Howard MA, Williams LA, Terrell DR, Duvall D, Vesely SK, George JN.** Complications of plasma exchange in patients treated for clinically suspected thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Transfusion* **2006**; 46:154–156 (letter).
108. **George JN, Selby GB.** Thrombotic microangiopathy after allogeneic bone marrow transplantation: a pathologic abnormality associated with diverse clinical syndromes. *Bone Marrow Transplant* **2004**; 33:1073–1074.
109. **Wolff D, Wilhelm S, Hahn J, Gentilini C, Hilgendorf I, Steiner B, Kahl C, Junghans C, Hartung G, Casper J, Uharek L, Holler E, Freund M.** Replacement of calcineurin inhibitors with daclizumab in patients with transplantation-associated microangiopathy or renal insufficiency associated with graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* **2006**; 38:445–451.
110. **Schroder H.** Defibrotide protects endothelial cells, but not L929 tumour cells, from tumour necrosis factor- α -mediated cytotoxicity. *J Pharm Pharmacol* **1995**; 47:250–252.
111. **Corti P, Uderzo C, Tagliabue A, Della Volpe A, Annaloro C, Tagliaferri E, Balduzzi A.** Defibrotide as a promising treatment for thrombotic thrombocytopenic purpura in patients undergoing bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* **2002**; 29:542–543 (letter).
112. **Au WY, Ma ES, Lee TL, Ha SY, Fung AT, Lie AK, Kwong YL.** Successful treatment of thrombotic microangiopathy after haematopoietic stem cell transplantation with rituximab. *Br J Haematol* **2007**; 137:475–478.
113. **Takatsuka H, Takemoto Y, Iwata N, Suehiro A, Hamano T, Okamoto T, Kanamaru A, Kakishita E.** Oral eicosapentaenoic acid for complications of bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* **2001**; 28:769–774.
114. **Kajjume T, Nagita A, Yoshimi S, Kobayashi K, Kataoka N.** A case of hemolytic-uremic syndrome improved with nitric oxide. *Bone Marrow Transplant* **2000**; 25:109–110.
115. **Kobbe G, Schneider P, Rohr U, Fenk R, Neumann F, Aivado M, Dietze L, Kronenwett R, Hünerlitürkoglu A, Haas R.** Treatment of severe steroid refractory acute graft-versus-host disease with infliximab, a chimeric human/mouse anti-TNF α antibody. *Bone Marrow Transplant* **2001**; 28:47–49.
116. **Couriel D, Saliba R, Hicks K, Ippoliti C, de Lima M, Hosing C, Khouri I, Andersson B, Gajewski J, Donato M, Anderlini P, Kontoyiannis DP, Cohen A, Martin T, Giralt S, Champlin R.** Tumor necrosis factor- α blockade for the treatment of acute GVHD. *Blood* **2004**; 104:649–654.
117. **Patriarca F, Sperotto A, Damiani D, Morreale G, Bonifazi F, Olivieri A, Ciceri F, Milone G, Cesaro S, Bandini G, Dini G, Corradini P, Fanin R.** Infliximab treatment for steroid refractory acute graft versus host disease. *Haematologica* **2004**; 89:1352–1359.

118. **Uberti JP, Ayash L, Ratanatharathorn V, Silver S, Reynolds C, Becker M, Reddy P, Cooke KR, Yanik G, Whitfield J, Jones D, Hutchinson R, Braun T, Ferrara JL, Levine JE.** Pilot trial on the use of etanercept and methylprednisolone as primary treatment for acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* **2005**; 11:680–687.
119. **Kennedy GA, Butler J, Western R.** Combination antithymocyte globulin and soluble TNFalpha inhibitor (etanercept) ± mycophenolate mofetil for treatment of steroid refractory acute graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* **2006**; 37:1143–1147.
120. **Busca A, Locatelli F, Marmont F, Ceretto C, Falda M.** Recombinant human soluble tumor necrosis factor receptor fusion protein as treatment for steroid refractory graft-versus-host disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Hematol* **2007**; 82:45–52.
121. **Ambrosi P, Aillaud MF, Habib G, Kreitmann B, Metras D, Luccioni R, Bouvenot G, Juhan-Vague I.** Fluvastatin decreases soluble thrombomodulin in cardiac transplant recipients. *Thromb Haemost* **2000**; 84:46–48.
122. **Chello M, Carassiti M, Agro F, Mastroroberto P, Pugliese G, Colonna D, Covino E.** Simvastatin blunts the increase of circulating adhesion molecules after coronary artery bypass surgery with cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* **2004**; 18:605–609.
123. **Chello M, Goffredo C, Patti G, Candura D, Melfi R, Mastrobuoni S, Di Sciascio G, Covino E.** Effects of atorvastatin on arterial endothelial function in coronary bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* **2005**; 28:805–810.
124. **Patti G, Chello M, Pasceri V, Colonna D, Nusca A, Miglionico M, D'Ambrosio A, Covino E, Di Sciascio G.** Protection from procedural myocardial injury by atorvastatin is associated with lower levels of adhesion molecules after percutaneous coronary intervention: results from the ARMYDA-CAMs (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty-Cell Adhesion Molecules) substudy. *J Am Coll Cardiol* **2006**; 48:1560–1566.
125. **Boehme MW, Gao IK, Norden C, Lemmel EM.** Decrease in circulating endothelial cell adhesion molecule and thrombomodulin levels during oral iloprost treatment in rheumatoid arthritis patients: preliminary results. *Rheumatol Int* **2006**; 26:340–347.
126. **Wilasrusmee C, Ondocin P, Bruch D, Shah G, Kittur S, Wilasrusmee S, Kittur DS.** Amelioration of cyclosporine A effect on microvasculature by endothelin inhibitor. *Surgery* **2003**; 134:384–389.
127. **Bohm F, Settergren M, Gonon AT, Pernow J.** The endothelin-1 receptor antagonist bosentan protects against ischaemia/reperfusion-induced endothelial dysfunction in humans. *Clin Sci (Lond)* **2005**; 108:357–363.
128. **Yamashita T, Shoge M, Oda E, Yamamoto Y, Giddings JC, Kashiwagi S, Suematsu M, Yamamoto J.** The free-radical scavenger, edaravone, augments NO release from vascular cells and platelets after laser-induced, acute endothelial injury in vivo. *Platelets* **2006**; 17:201–206.
129. **Sueishi K, Mishima K, Makino K, Itoh Y, Tsuruya K, Hirakata H, Oishi R.** Protection by a radical scavenger edaravone against cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *Eur J Pharmacol* **2002**; 451:203–208.
130. **Ruutu T, Hermans J, Niederwieser D, Gratwohl A, Kiehl M, Volin L, Bertz H, Ljungman P, Spence D, Verdonck LF, Prentice HG, Bosi A, Du Toit CE, Brinch L, Apperley JF.** Thrombotic thrombocytopenic purpura after allogeneic stem cell transplantation: a survey of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Br J Haematol* **2002**; 118:1112–1119.
131. **Uderzo C, Bonanomi S, Busca A, Renoldi M, Ferrari P, Iacobelli M, Morreale G, Lanino E, Annaloro C, Volpe AD, Alessandrino P, Longoni D, Locatelli F, Sangalli H, Rovelli A.** Risk factors and severe outcome in thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplantation* **2006**; 82:638–644.
132. **Uderzo C, Fumagalli M, De Lorenzo P, Busca A, Vassallo E, Bonanomi S, Lanino E, Dini G, Varotto S, Messina C, Miniero R, Valsecchi MG, Balduzzi A.** Impact of thrombotic thrombocytopenic purpura on leukemic children undergoing bone marrow transplantation. *Bone*

- Marrow Transplant* **2000**; 26:1005–1009.
133. **Hale GA, Bowman LC, Rochester RJ, Benaim E, Heslop HE, Krance RA, Horwitz EM, Cunningham JM, Tong X, Srivastava DK, Handgretinger R, Jones DP.** Hemolytic uremic syndrome after bone marrow transplantation: clinical characteristics and outcome in children. *Biol Blood Marrow Transplant* **2005**; 11(11):912-920.
 134. **Fuge R, Bird JM, Fraser A, Hart D, Hunt L, Cornish JM, Goulden N, Oakhill A, Pamphilon DH, Steward CG, Marks DI.** The clinical features, risk factors and outcome of thrombotic thrombocytopenic purpura occurring after bone marrow transplantation. *Br J Haematol* **2001**; 113: 58–64.
 135. **Roy V, Rizvi MA, Vesely SK, George JN.** Thrombotic thrombocytopenic purpura-like syndromes following bone marrow transplantation: an analysis of associated conditions and clinical outcomes. *Bone Marrow Transplant* **2001**; 27:641–646.
 136. **Kondo M, Kojima S, Horibe K, Kato K, Matsuyama T.** Hemolytic uremic syndrome after allogeneic or autologous hematopoietic stem cell transplantation for childhood malignancies. *Bone Marrow Transplant* **1998**; 21:281–286.
 137. **Paquette RL, Tran L, Landaw EM.** Thrombotic microangiopathy following allogeneic bone marrow transplantation is associated with intensive graft-versus-host disease prophylaxis. *Bone Marrow Transplant* **1998**; 22:351–357.
 138. **Daly AS, Hasegawa WS, Lipton JH, Messner HA, Kiss TL.** Transplantation-associated thrombotic microangiopathy is associated with transplantation from unrelated donors, acute graft-versus-host disease and venoocclusive disease of the liver. *Transfus Apher Sci* **2002**; 27:3–12.
 139. **Shimoni A, Yeshurun M, Hardan I, Avigdor A, Ben-Bassat I, Nagler A.** Thrombotic microangiopathy after allogeneic stem cell transplantation in the era of reduced-intensity conditioning: the incidence is not reduced. *Biol Blood Marrow Transplant* **2004**; 10:484–493.
 140. **Nakamae H, Yamane T, Hasegawa T, Nakamae M, Terada Y, Hagihara K, Ohta K, Hino M.** Risk factor analysis for thrombotic microangiopathy after reduced-intensity or myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Hematol* **2006**; 81:525–531.
 141. **Shulman H, Striker G, Deeg HJ, Kennedy M, Storb R, Thomas ED.** Nephrotoxicity of cyclosporine A after allogeneic marrow transplantation-glomerular thromboses and tubular injury. *New Engl J Med* **1981**; 305:1392–1395.
 142. **Holler E, Kolb HJ, Hiller E, Mraz W, Lehmacher W, Gleixner B, Seeber C, Jehn U, Gerhartz HH, Brehm G.** Microangiopathy in patients on cyclosporine prophylaxis who developed acute graft versus-host disease after HLA-identical bone marrow transplantation. *Blood* **1989**; 73:2018–2024.
 143. **Sarkodee-Adoo C, Sotirescu D, Sensenbrenner L, Rapoport AP, Cottler-Fox M, Tricot G, Ruele K, Meisenberg B.** Thrombotic microangiopathy in blood and marrow transplant patients receiving tacrolimus or cyclosporine A. *Transfusion* **2003**; 43:78–84.
 144. **Zeigler ZR, Shaddock RK, Nemunaitis J, Andrews DF, Rosenfeld CS.** Bone marrow transplant-associated thrombotic microangiopathy: a case series. *Bone Marrow Transplant* **1995**; 15:247-253.
 145. **Worel N, Greinix HT, Leitner G, Mitterbauer M, Rabitsch W, Rosenmayr A, Höcker P, Kalhs P.** ABO-incompatible allogeneic hematopoietic stem cell transplantation following reduced-intensity conditioning: Close association with transplant-associated microangiopathy. *Transfus Apher Sci* **2007**; 30:297-304.
 146. **Sarode R, McFarland JG, Flomenberg N, Casper JT, Cohen EP, Drobyski WR, Ash RC, Horowitz MM, Camitta B, Lawton C.** Therapeutic plasma exchange does not appear to be effective in the management of thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* **1995**; 16:271-275.
 147. **Iacopino P, Pucci G, Arcese W, Bosi A, Falda M, Locatelli F, Marengo P, Miniero R, Morabito F, Rossetti F, Sica S, Uderzo C, Bacigalupo A.** Severe thrombotic microangiopathy: an infrequent complication of bone marrow transplantation. Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). *Bone Marrow Transplant* **1999**; 24:47–51.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Fatih ERBEY
Doğum Tarih ve Yeri : 10.02.1976 Gaziantep
Medeni Durumu : Bekar
Adres : Köprülü TOKİ evleri, DG9B, Kat: 1,
Daire no:3, Yüreğir/Adana.
Telefon : 0 (322) 344 33 67
Fax :
E-Mail : erbeyf@cu.edu.tr
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Varsa Mezuniyet Derecesi : 80.21
Görev Yerleri : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Onkoloji
Bilim Dalı
Dernek Üyelikleri : Türk Pediatri Kurumu
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Mezunları Derneği
Çukurova Metabolizma ve Beslenme Derneği
Avrupa Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği
Avrupa Hematoloji Derneği
Avrupa Kan ve Kemik İliği Transplantasyon Derneği
Alınan Burslar :
Yabancı Dil(ler) : İngilizce
Diğer Hususlar :