

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ALLOJENEİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN
HASTALARDA HASTA KONTROLLÜ ANALJEZİNİN ROLÜ
VE ERKEN DÖNEM TOKSİSİTE İLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. KÜBRA HAŞİMOĞLU GÜRÜN**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. ZEYNEP ARZU YEGİN**

**ANKARA
ARALIK 2019**

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ALLOJENEİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN
HASTALARDA HASTA KONTROLLÜ ANALJEZİNİN ROLÜ
VE ERKEN DÖNEM TOKSİSİTE İLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. KÜBRA HAŞİMOĞLU GÜRÜN**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. ZEYNEP ARZU YEGİN**

**ANKARA
ARALIK 2019**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, deneyim ve desteklerini esirgemeyen, üzerimde sayısız emeği olan İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Selim Turgay Arınsoy ve diğer tüm hocalarıma, tezimin hazırlanmasında verdiği desteklerden dolayı sayın Prof. Dr. Didem Akçalı'ya teşekkür ederim.

Gerek uzmanlık eğitimim boyunca gerekse tezimin hazırlanması aşamasında sağladığı sınırsız destek için tez danışman hocam sayın Prof. Dr. Zeynep Arzu Yegin'e teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan, desteklerini ve sevgilerini daima yanımda hissettiğim çok sevgili annem, babam, kardeşlerim ve eşime teşekkür ederim.

KABUL VE ONAY



Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Kübra Haşımoğlu Gürün
Baba Adı	Ziya
Doğum Yeri/Tarihi	Rize/26.10.1990
Diploma Tarihi / Diploma No	18.7.2014 / 2014/0601.39
Mezun Olduğu Fakülte	Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	İç Hastalıkları Anabilim Dalı
İhtisas Süresi	Yıl: 4 Ay:48
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI: Allojeneik kök hücre nakli yapılan hastalarda hasta kontrollü analjezinin rolü ve erken dönem toksisite ile ilişkisi

JÜRİ KARARI: İç Hastalıkları Anabilim Dalında araştırma görevlisi olarak çalışmakta olan Kübra Haşımoğlu Gürün'ün 'Allojeneik kök hücre nakli yapılan hastalarda hasta kontrollü analjezinin rolü ve erken dönem toksisite ile ilişkisi' isimli tezi komisyonumuzca incelenmiş olup yapılan tez sınavında başarılı bulunmuştur. Uzmanlık sınavına girmeye hak kazanmıştır.

JÜRİ ÜYELERİ

BAŞKAN

Prof. Dr. Zeynep Arzu YEKİN
T.C. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı
Dip. No: 11453 - Dip. Tes. No: 99006

ÜYE

Prof. Dr. Zübeyde Nur ÖZKURU
T.C. Gazi Üniversitesi
Gazi Hastanesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Uzmanı
Dip. No: 11453 - Dip. Tes. No: 99507

ÜYE

Prof. Dr. Meltem AYLI
İç Hastalıkları ve Hematoloji Uzmanı
Sağlık Bilimleri Univ. Gazi Hastanesi Tıp Fak.
Hematoloji Bilim Dalı Başkanı
Dip. No: 6467 Tescil No: 40172

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
KABUL VE ONAY	II
KISALTMALAR.....	V
TABLO LİSTESİ	IX
ŞEKİL LİSTESİ	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 Hematopoetik Kök Hücre Nakli.....	4
2.1.1 Tarihçe.....	4
2.1.2 İmmunopatogenez	4
2.2 Allojeneik Kök Hücre Nakli	5
2.2.1 Kök Hücre Nakli Öncesi Risk Değerlendirmesi	8
2.2.2 Hazırlama Rejimleri	13
2.2.3 Kimerizm ve Engrafman	14
2.2.4 Kök Hücre Nakli ile İlişkili Erken Dönem Komplikasyonlar ve Toksikiteleler	15
2.2.4.1 Graft Rejeksiyonu	15
2.2.4.2 Akut Graft versus Host Hastalığı.....	15
2.2.4.3 Enfeksiyonlar	16
2.2.4.4 Venoz-oklüziv Hastalık -Sinuzoidal Obstrüksiyon Sendromu	18
2.2.4.5 Mukozit	21
2.3 AĞRI	23
2.3.1 Analjezikler.....	26
2.3.2 Hasta Kontrollü Analjezi	28
2.3.3 Mukozit Ağrısı ve Tedavisi.....	29

3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1. Hastalar	31
3.2 Çalışma Yöntemi	32
3.2.1 Ağrı	32
3.2.2 Toksikite Derecelendirmesi	32
3.2.3 Hasta Kontrollü Analjezi Protokolü	36
3.3 İstatistiksel Yöntem.....	36
4. BULGULAR	38
4.1 Hastaların Genel Özellikleri.....	38
4.2 Nakil Sonrası Bulgular ve Erken Komplikasyonlar	40
4.3 Hasta Kontrollü Analjezi Kullanımı ile İlişkili Bulgular	43
4.3.1 Hasta Kontrollü Analjezi Kullanımına göre Yapılan Alt Grup Analizleri	43
4.3.2 Ağrı Şiddetine göre Yapılan Alt Grup Analizleri	47
4.3.3 Hasta Kontrollü Analjezi Kullanımının Alt Gruplar Arasında Karşılaştırılması	48
4.4 Korelasyon Analizleri.....	50
4.5 Sağkalım Analizi ve Sağkalım Üzerine Etkili Olan Faktörler.....	51
5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇ	75
7.KAYNAKÇA	77
8.ÖZET.....	89
9. SUMMARY.....	91
10. ÖZGEÇMİŞ.....	93

KISALTMALAR

AA	Aplastik anemi
AML	Akut myeloid lösemi
AKHN	Allojeneik kök hücre nakli
ALL	Akut lenfoblastik lösemi
ALT	Alanin aminotransferaz
AST	Aspartat aminotransferaz
ATG	Anti timosit globülin
Bu	Busulfan
CMV	Sitomegalovirüs
CRP	C reaktif protein
Csa	Siklosporin A
Cy	Siklofosfamid
ÇOY	Çoklu organ yetmezliği
DLCO	Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EBMT	Avrupa Kan ve Kemik İliği Nakli Derneği (European Society for Blood and Marrow Transplantation)
ECOG	Doğu Onkoloji İşbirliği Grubu (Eastern Cooperative Oncology Group)

EF	Ejeksiyon Fraksiyonu
FEV1	Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim
Flu	Fludarabin
GİS	Gastrointestinal sistem
GM-CSF	Granulosit makrofaj koloni uyarıcı faktör
G-CSF	Granulosit koloni uyarıcı faktör
GvHH	Graft versus host hastalığı
GvL	Graft versus lösemi
HKA	Hasta kontrollü analjezi (PCA: Patient controlled analgesia)
HBV	Hepatit B virüsü
HCV	Hepatit C virüsü
HKHN	Hematopoetik kök hücre nakli
HL	Hodgkin lenfoma
HLA	İnsan lökosit antijeni
HCT-CI	Hematopoetik kök hücre nakli-komorbidite ölçeği (Hematopoietic cell transplantation – comorbidity index)
HSV	Herpes simpleks virüsü
İH	İlerleyici hastalık
KGF-1	Keratinosit büyüme faktörü 1

KHN	Kök hücre nakli
KML	Kronik myeloid lösemi
KLL	Kronik lenfositik lösemi
KY	Kısmi yanıt
MDS	Myelodisplastik sendrom
Mel	Melfalan
MHC	Major histokompatibilite kompleksi
MM	Multiple myelom
Mmf	Mikofenolat mofetil
Mtx	Metotreksat
NCI	Ulusal Kanser Enstitüsü (National Cancer Institute)
HDL	Hodgkin dışı lenfoma
NMA	Myeloablatif olmayan
MTHFR	Metilen tetrahidrofolat redüktaz
Nüs	Normalin üst sınırı
PCP	Pnömosistis jirovecii (carinii) pnömonisi
PD	Primer dirençli
PMF	Primer myelofibrozis
PNH	Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri

RA	Romatoid artrit
RIC	Azaltılmış yoğunlukta hazırlama rejimi (reduced intensity conditioning)
SLE	Sistemik lupus eritematozus
SOS	Sinuzoidal obstrüksiyon sendromu
TBI	Tüm beden ışınlaması
TİA	Geçici iskemik atak
TM	Talasemi major
TMA	Trombotik mikroanjiopati
TPN	Total parenteral beslenme
TS	Transferrin saturasyonu
TY	Tam yanıt
VOH	Veno-okluziv hastalık
VKİ	Vücut kitle indeksi
VZV	Varicella zoster virüsü

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Prognostik Değeri Olan Değişkenler	8
Tablo 2. EBMT Risk Değerlendirmesi.....	9
Tablo 3. EBMT Risk Skorlamasına göre Kök Hücre Nakli İlişkili 5-Yıllık Mortalite Olasılıkları	10
Tablo 4. EBMT Risk Skorlamasına göre 5-Yıllık Toplam Sağkalım Olasılıkları	10
Tablo 5. Yaşa göre HCT-CI	10
Tablo 6. ECOG Performans Durumu	12
Tablo 7. Karnofsky Performans Durumu	12
Tablo 8. Erişkinlerde VOH Tanısı İçin EBMT Ölçütleri	19
Tablo 9. Erişkinlerde VOH Şiddetinin Derecelendirmesi için EBMT Ölçütleri ..	20
Tablo 10. NCI Genel Toksikite Ölçütleri	23
Tablo 11. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Oral Mukozit Derecelendirmesi	23
Tablo 12. Dünya Sağlık Örgütü Opioid Ölçeği.....	26
Tablo 13. NCI Toksikite Sınıflandırması	33
Tablo 14. Hastaların Genel Özellikleri.....	39
Tablo 15. Nakil Sonrası Bulgular ve Erken Komplikasyonlar.....	41
Tablo 16. Toksikite Dereceleri	42
Tablo 17. Enfeksiyon Odakları	42
Tablo 18. Hasta Kontrollü Analjezi Kullanım Sıklığının Tanılara Göre Dağılımı	43
Tablo 19. Hasta Kontrollü Analjezi Kullanımına Göre Anlamlılık Gösteren Parametrelerin Ortanca Değerleri.....	46

Tablo 20. Hasta Kontrollü Analjezi Kullanımına Göre Anlamlılık Gösteren	
Parametrelerin Oranları	46
Tablo 21. Ağrı Şiddetine Göre Sınıflandırılan Hastalarda Anlamlılık Gösteren	
Parametrelerin Ortanca Değerleri.....	48
Tablo 22. Korelasyon Analizinde HKA'nın Anlamlı İlişkili Olduğu Parametreler	
.....	50
Tablo 23. Tek Değişkenli Analizde Sağkalım Üzerine Etkili Olan Faktörler.....	53
Tablo 24. Çok Değişkenli Analizde Sağkalım Üzerine Etkili Olan Faktörler	54

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Sayısal Ağrı Puanlaması	26
Şekil 2. Dünya Sağlık Örgütü Analjezik Kullanım Basamakları	28
Şekil 3. Hasta Kontrollü Analjezi Alan/Almayan Hastalarda Toplam Sağlıkım Olasılıkları	52
Şekil 4. Şiddetli / Hafif-orta Ağrı Gruplarında Toplam Sağlıkım Olasılıkları	53



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) hematolojik ve onkolojik kanserlerin yanı sıra birçok benign hastalık için de şifa sağlayıcı bir tedavi yöntemidir (1-4). İlk kez 1959 senesinde, Thomas ve arkadaşları tarafından, bir akut lösemi hastasına tüm beden ışınlaması (TBI) kullanılarak yapılan kök hücre nakli (KHN) sonucunda üç aylık remisyona sağlanmıştır (5).

Allojeneik kök hücre nakli (AKHN), sağlıklı vericiden alınan hematopoetik kök hücrelerin, uygulanan hazırlama rejiminin ardından alıcıya intravenöz yolla verilmesi ve alıcıda yeni bir hematopoetik gelişim sürecinin başlatılmasıdır (6-9).

Günümüzde HKHN, akut ve kronik lösemiler, myeloproliferatif hastalıklar, plazma hücre hastalıkları ve lenfomaların tedavisinde kullanıldığı gibi aplastik anemi, orak hücreli anemi, talasemi ve hemafagositik lenfositosis gibi benign hastalıklar için de tedavi seçenekleri arasındadır (10-14).

Hasta bakım ve destek yaklaşımlarının gelişmesiyle HKHN ilişkili morbidite ve mortalite oranları azalmakla birlikte, KHN sürecinde hasta izlemi halen önem arz etmektedir. Kök hücre nakli sonrasında graft versus host hastalığı (GvHH), mukozit, enfeksiyon, sepsis, veno-okluziv hastalık (VOH) gibi yaşam kalitesini düşüren, hastanede yatış süresini uzatan ve hayatı tehdit eden komplikasyonlar gelişmektedir (14-18).

Hazırlama rejimi sırasında uygulanan yüksek doz kemoterapi ve radyoterapinin mukozal epitel hücreleri gibi hızlı bölünen hücreler üzerine olan

olumsuz etkisi nedeniyle gelişen mukozit, HKHN sonrası erken dönemde en sık görülen komplikasyonlardan biridir. Hematopoetik kök hücre alıcılarının yaklaşık %75'inde engrafman öncesi dönemde farklı derecelerde oral mukozit görülebilir. Mukozit derecesi HKHN öncesi verilen hazırlık rejiminin yoğunluğu, TBI ve metotreksat (Mtx) gibi ajanların kullanımıyla ilişkilidir (19-23).

Mukozit nedeniyle oluşan şiddetli ağrı sonucu hastalar konuşma ve yemek yeme gibi zorunlu ihtiyaçlarını yapamaz hale gelebilmektedir. Malnutrisyonu engellemek adına, çoğu hastada enteral ve parenteral beslenme desteği gerekmekte, kateter enfeksiyonu ve bakteriyel translokasyona bağlı sistemik enfeksiyon riski artmaktadır. Bu durum antibiyotik kullanımında artışa ve hastane yatış süresinin uzamasına sebep olmaktadır. Kök hücre nakli sonrası gelişen erken dönem komplikasyonlar önemli klinik ve ekonomik sonuçlara neden olmaktadır (23-26).

Mukozit sürecinde ağız bakımı ve analjezi gibi destek tedavi yaklaşımları önem taşımaktadır. Ağrı palyasyonunda topikal lokal anestezikler, oral ya da parenteral opioid analjezikler kullanılmaktadır. Hastalarda sıvı ve elektrolit dengesinin idamesi sağlanmalı, malnutrisyon oluşumu engellenmelidir (27-29).

Hasta kontrollü analjezi (HKA), hastanın kontrol ettiği bir pompa aracılığıyla bolus ve/veya infüzyon şeklinde analjezik uygulanımını sağlayan bir yöntemdir. Analjezik maddenin doz aşımını önlemek için maksimum ilaç dozu ve frekans sıklığı ayarlanabilmektedir. Hasta kontrollü analjezi, yanık ve cerrahi hastalarında kullanılabildiği gibi HKHN sırasında gelişen mukozit ilişkili ağrı palyasyonunu sağlamak amacıyla da tercih edilmektedir. Hasta kontrollü analjezi

uygulanan hastalarda toplam opioid ihtiyacı sürekli infüzyon alan hastalara göre anlamlı ölçüde azalmaktadır (27,29-33).

Bu çalışmada, AKHN yapılan hastalarda görülen mukozit ilişkili ağrının ve tedavisinde uygulanan HKA'nın etkinliğinin geriye dönük olarak değerlendirilmesi ve erken dönem toksisite ile olan olası ilişkilerinin aydınlatılması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Hematopoetik Kök Hücre Nakli

2.1.1 Tarihçe

İlk HKHN çalışmaları 1940'lı yıllarda fareler üzerinde subletal dozlarda radyasyon verilerek yapılmıştır. Kök hücre nakli sonrası alıcı farenin genetik özelliklerinin verici fare ile aynı olduğu, immunogenetik özellikleri aynı olan fareler üzerinde yapılan deri transplantasyonlarında graft rejeksiyonunun gerçekleşmediği görülmüştür (34-36). İlk başarılı tek yumurta ikizi nakli 1959 yılında yapılmıştır. Hazırlama rejimi olarak TBI uygulanmış ve lösemi hastalarında kısa süreli remisyona sağlanabilmiştir (5).

2.1.2 İmmunopatogenez

Embriyonik dönemde hematopoetik progenitör hücreler öncelikle yolk kesesinde bulunurken, izleyen dönemlerde fetal karaciğer ve dalağa, sonrasında da erişkin yaşam boyunca kalacakları kemik iliğine yerleşirler. Hematopoetik kök hücreler belli olgunlaşma aşamalarından geçerek olgun kan hücrelerini oluştururlar. Hematopoetik kök hücrelerden progenitör hücreler, progenitör hücrelerden daha az farklılaşmış prekürsör hücreler ve son olarak da olgun kan hücreleri oluşur. Bu olgunlaşma sürecindeki aksamalar ve bozukluklar çeşitli hematolojik hastalıklara sebep olur (10,37-41).

Kemoterapi hızlı proliferasyon yeteneğine sahip hücreler üzerinde etkilidir. Normal ve malign kök hücreler yavaş proliferasyon göstermeleri

nedeniyle kemoterapiye dirençlidirler. Hematopoetik KHN öncesi kullanılan yüksek doz hazırlama rejimleriyle bu direncin kırılarak malign hücrelerin yok edilmesi hedeflenmektedir (41-44).

Allojeneik KHN için verici seçilirken insan lökosit antijeni (HLA) uygunluğu temel alınmaktadır. İnsan lökosit antijeni, T hücrelerine antijen sunan ve onları aktive ederek immünolojik yanıtın şeklini belirleyen hücre yüzey molekülüdür. İnsan lökosit antijeni uyumsuz nakillerde, alıcı T lenfositlerinin verici antijenlerine karşı oluşturduğu immünolojik reaksiyon graft rejeksiyonuna; verici T lenfositlerinin alıcıdaki antijenlere karşı oluşturduğu reaksiyon GvHH'ye sebep olabilir (10,15,42,45-49).

Graft versus host hastalığı, verici T lenfositlerinin, alıcının sağlıklı doku ve organlarına karşı immünolojik reaksiyon oluşturarak doku ve organ hasarına neden olmasıdır (10,15,16,47,50-53). Alıcıdaki malign hücrelerin eradikasyonu için, verici T lenfositleri tarafından oluşturulan ve GvHH ile birliktelik gösteren graft versus lösemi (GvL) etkisinin oluşması gerekmektedir (54-58).

2.2 Allojeneik Kök Hücre Nakli

Hematopoetik KHN, hematolojik maligniteler, genetik bozukluklar ve kemik iliği yetmezlik sendromları gibi birçok hastalık için hayat kurtarıcı bir tedavi yöntemidir (10,17-21).

Hematopoetik kök hücre naklinin üç farklı tipi vardır:

Otolog KHN; hastadan toplanan hematopoetik kök hücrelerin, hazırlık rejimleri ile kemik iliği aplazisi oluşturulduktan sonra hastaya tekrar intravenöz yolla infüze edilmesi ile sağlıklı bir hematopoetik sistem oluşturulması işlemidir. Otolog KHN ile uzun dönem remisyona sağlanabilmekle birlikte nakil sonrası nüks olasılığı bulunmaktadır (2,8-10,59).

Singeneik KHN'de, alıcı ve verici tek yumurta ikizleridir. İmmünolojik reaksiyonlar açısından güvenilir bir yöntem olmasına rağmen kullanım alanı sınırlıdır (2,8-10,59).

Allojeneik KHN, sağlıklı vericiden alınan kök hücrelerin, yüksek doz kemoterapi ve/veya radyoterapiden oluşan hazırlık rejimiyle kemik iliği aplazisi oluşturulmuş hastaya intravenöz yolla infüze edilerek yeni ve sağlıklı bir hematopoetik sistem oluşturulması işlemidir. Nakil sonrası nüks oranı otolog nakillere göre daha düşüktür, buna karşın tedavi ilişkili organ toksisiteleri, komplikasyon ve mortalite oranları daha yüksektir (2,8-10,18,59).

Kök hücre naklinin başarısı birçok faktör tarafından etkilenir. Bu faktörler hastalık ilişkili (primer tanı, nakil öncesi hastalık durumu), hasta ilişkili (hastanın yaşı, komorbidite ve enfeksiyon öyküsü) ve verici ilişkili (HLA uyumu, yaş, cinsiyet, kök hücre kaynağı) olabilir. En önemli faktörlerden biri alıcı ve verici arasındaki HLA uyumudur. Verici tipine göre AKHN üç ana başlık altında incelenebilir (10,15,46,49,60-62):

- HLA uyumlu kardeş: Allojeneik KHN için en uygun verici tipidir.
- HLA uyumlu/uyumsuz akraba dışı verici

- Haploidentik verici: HLA uyumsuz akraba verici

Kök hücre nakli için kemik iliği, periferik kan ve kordon kanı kök hücre kaynağı olarak kullanılabilir (9,10,42,49,63).

Günümüzde en sık kullanılan kök hücre kaynağı %70-90 oranında periferik kandır. Kordon kanı düşük hacimde olup az miktarda kök hücre içermesi nedeniyle erişkin hastalar için sınırlı koşullarda kullanılabilir. İnfüze edilen kök hücre sayısı engraftman sürecini etkilemektedir. Periferik kandan kök hücre mobilizasyonu yetersiz olduğunda kemik iliği kök hücre kaynağı olarak tercih edilebilir. Aplastik anemi gibi bazı benign hastalıklarda düşük toksisite ve uzun sağkalım oranları nedeniyle kök hücre kaynağı olarak kemik iliği tercih edilmektedir (9,42,49,59,64).

CD34 antijeni kök hücre yüzeyinde bulunan ve kök hücre belirteci olarak kullanılan bir glikofosfoproteindir. Sağlıklı bir bireyde periferik kanda dolaşan CD34⁺ çekirdekli hücrelerin oranı yaklaşık %0,06 iken, bu oran kemik iliğinde %1,1'dir. Bu nedenle periferik kandan kök hücre toplama işlemi yapılmadan önce kök hücre mobilizasyonunu sağlamak için vericiye rekombinant insan granulosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) uygulanır. Filgrastim 10 µg/kg/gün subkutan (sc) ardışık 5–7 gün veya lenograstim 10 µg/kg/gün sc ardışık 4–6 gün uygulanırdan sonra aferez işlemi ile kök hücre toplaması yapılır. Önerilen alt değer 2x10⁶/kg CD34⁺ hücredir, ideal olarak 5-6x10⁶/kg CD34⁺ hücre verilmelidir (10,59,65-67).

Allojeneik kök hücre nakli şifa sağlayan ve yaşam süresini uzatan bir tedavi yöntemi olarak aşağıda belirtilen hastalıklarda kullanılmaktadır (1-4,10-12,59):

- Malign hematolojik hastalıklar (akut lösemi, myelodisplastik sendrom, hodgkin lenfoma, hodgkin dışı lenfoma, plazma hücre hastalıkları, myeloproliferatif hastalıklar, kronik lösemiler)
- Solid tümörler (germ hücreli tümörler, Ewing sarkom, yumuşak doku sarkomları, nöroblastom)
- Benign hastalıklar (aplastik anemi, talasemi, hemofagositik lenfhistiyositoz, mast hücre hastalıkları, immun yetmezlik sendromları, kronik granülomatöz hastalıklar)

2.2.1 Kök Hücre Nakli Öncesi Risk Değerlendirmesi

Hematopoetik KHN öncesi hastalara risk değerlendirme yapılmalıdır. Hastaların demografik özellikleri, performans durumları, eşlik eden komorbiditeleri, verici özellikleri gibi birçok faktöre göre oluşturulmuş risk değerlendirme sistemleri bulunmaktadır. Bireysel risk faktörlerine göre prognostik değeri olan değişkenler Tablo 1’de verilmiştir (10,59-61,68,69).

Tablo 1. Prognostik Değeri Olan Değişkenler (59)

Değişkenler	Yüksek risk
Yaş	>40 yaş
Performans durumu	Karnofsky indeksi<%80

Hastalık	Remisyonda olmaması
Verici tipi	HLA uyumlu kardeş dışı verici tipleri
HLA uyumu	HLA-A, HLA-B, HLA-C veya DRB1 uyumsuzluğu
CMV serolojisi	Alıcı seronegatif Verici seropozitif
Verici özellikleri	>35-40 yaş Kadın verici (özellikle multipar vericiler)
Tanı-HKHN arası süre	>12 ay
Komorbidite durumu	HCT-CI skoru>3
Demir yükü	Artmış demir yükü

Avrupa Kan ve Kemik İliği Nakil Derneği (EBMT) risk değerlendirmesi; 5-yıllık toplam sağkalım ve HKHN ilişkili mortalitenin öngörülmesi için kullanılmaktadır (59,61) (Tablo 2).

Tablo 2. EBMT Risk Değerlendirmesi (59)

Değişkenler	Değer	Puan
Yaş	<20 yaş	0
	20-40 yaş	1
	>40 yaş	2
Hastalık durumu	Erken dönem	0
	Orta	1
	İlerlemiş hastalık	2
Tanı ve HKHN arası süre	<12 ay	0
	≥12 ay	1
Verici	HLA uyumlu kardeş	0
	Akraba dışı	1
Cinsiyet (verici -alıcı)	Verici kadın – alıcı erkek	1
	Diğer kombinasyonlar	0

Tablo 3. EBMT Risk Skorlamasına göre Kök Hücre Nakli İlişkili 5-Yıllık Mortalite Olasılıkları (%) (59)

Puan	0	1	2	3	4	5	6-7
AML	14	20	25	30	36	40	41
ALL	15	23	24	30	40	47	53
KML	15	22	30	38	45	52	55
AA	18	26	40	49	52		
MDS	25	28	30	35	38	46	50
MM			29	35	40	42	52
HDL	15	24	28	30	34	36	38

*AML: Akut myeloid lösemi, *ALL: Akut lenfoblastik lösemi, KML: Kronik myeloid lösemi, AA: Aplastik anemi, MDS: Myelodisplastik sendrom, MM: Multiple myelom, HDL: Hodgkin dışı lenfoma

Tablo 4. EBMT Risk Skorlamasına göre 5-Yıllık Toplam Sağkalım Olasılıkları (%) (59)

Puan	0	1	2	3	4	5	6-7
AML	68	59	52	38	30	23	18
ALL	66	52	43	38	22	16	14
KML	76	72	60	51	39	26	14
AA	81	72	60	49	45		
MDS	56	52	46	40	35	28	25
MM			48	40	36	22	17
HDL	75	59	50	48	43	40	38

*AML: Akut myeloid lösemi, *ALL: Akut lenfoblastik lösemi, KML: Kronik myeloid lösemi, AA: Aplastik anemi, MDS: Myelodisplastik sendrom, MM: Multiple myelom, HDL: Hodgkin dışı lenfoma

Hematopoetik kök hücre nakli-komorbidite ölçeği (HCT-CI) ile, hasta komorbiditeleri temel alınarak KHN ilişkili mortalite oranları öngörülmektedir (Tablo 5) (60).

Tablo 5. Yaşa göre HCT-CI (60)

Komorbidite	Tanım	Puan
Aritmi	Atrial fibrilasyon, flutter, hasta sinüs sendromu, ventriküler aritmiler	1
Kardiyak	Koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, myokard enfarktüsü, EF≤%50	1
İnflamatuvar barsak hastalığı	Tedavi gerektiren Crohn hastalığı veya ülseratif kolit	1

Diyabet	Hematopoetik KHN'den önceki 4 hafta boyunca insülin veya oral antidiyabetik ajanlarla tedavi gereksinimi	1
Serebrovasküler	Serebrovasküler olay, TİA, serebral tromboz	1
Psikiyatrik	Depresyon, anksiyete, tedavi gerektiren diğer durumlar	1
Hepatik, hafif	Kronik hepatit, artmış bilirubin <1,5nüs, AST/ALT<2,5nüs, önceki HBV ya da HCV enfeksiyonu	1
Obezite	VKİ>35kg/m ²	1
Geçirilmiş enfeksiyon	KHN öncesinde başlayan antimikrobiyal tedavi gerektiren ve 0. günden sonra da devam eden	1
Akciğer, orta	DLCO ve/veya FEV1 %66–80, hafif dispne	2
Romatolojik	SLE, RA, polimiyozit, polimyaljia romatika, bağ doku hastalığı	2
Peptik ülser	Endoskopi ya da radyolojik tanı	2
Renal	Kreatinin>2mg/dl, diyaliz gereksinimi, renal transplantasyon öyküsü	2
Eşlik eden malignite	Geçmişte herhangi bir dönemde tedavi edilmiş malignite (melanom dışı cilt kanserleri hariç)	3
Kalp kapak hastalığı	En az orta şiddette, prostetik kapak ya da EKO ile tespit edilmiş semptomatik mitral prolapsus	3
Pulmoner, ciddi	DLCO ve/veya FEV1 ≤%65, istirahatte dispne, oksijen desteği ihtiyacı	3
Karaciğer, ciddi	Bilirubin ≥1.5x nüs, AST/ALT ≥2.5 xnüs, siroz	3
Genişletilmiş komorbidite/yaş skoru (yukarıdakilere ek olarak)		
Yüksek ferritin	≥2500 ng/ml	1
Hafif hipoalbuminemi	<3,5-3,0 g/dl	1
Orta hipoalbuminemi	<3,0 g/dl	2
Trombositopeni	<100.000 /mm ³	1
Yaş	≥40 yıl	1
0 puan: düşük risk 1–2 puan: orta risk 3 puan: yüksek risk		

*nüs: Normalin üst sınırı, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, TİA: Geçici iskemik atak, HBV: Hepatit B virüsü, HCV: Hepatit C virüsü, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, DLCO: Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi, FEV1: Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim, SLE: Sistemik lupus eritematozus, RA: Romatoid artrit, VKİ: Vücut kitle indeksi, EKO: Ekokardiyografi

Hastaların performansını ve kapasitesini ölçmek için kullanılan değerlendirme sistemleri Tablo 6 ve Tablo 7'de sunulmuştur (59,68,69).

Tablo 6. ECOG Performans Durumu (59)

ECOG	Tanım
0	Normal aktivite
1	Ağır fiziksel aktiviteler kısıtlı, hafif fiziksel aktivite yapabilir
2	Günün %50'sinden azında yataktadır, kişisel ihtiyaçlarını karşılayabilir, fakat herhangi bir iş yapamaz
3	Kişisel bakımını yapmakta kısıtlı, günün %50'sinden fazlasını yatakta geçirir
4	Yatağa bağımlı

Tablo 7. Karnofsky Performans Durumu (68)

Skor (%)	Semptom ve Aktivite
100	Normal, yakınma ve semptom yok
90	Normal aktivite, hastalıkla ilgili birkaç semptom ve bulgu var
80	Zorlanarak da olsa normal aktivite yapabilir, hastalıkla ilgili bazı semptom ve bulgular var
70	Kendine bakabilir, normal aktivitelerini yapamaz
60	İhtiyaçlarını karşılayabilir, nadiren yardıma ihtiyaç duyabilir
50	Sıkça yardım ve tıbbi bakım gerekir
40	Özel bakım ve yardım gerekir
30	Hastane bakımı gerektirecek kadar düşkün, ölüm riski yok
20	İleri derecede düşkün ve hasta, hastanede aktif destek tedavisine ihtiyacı var
10	Ölümcül süreçte
0	Ölüm

2.2.2 Hazırlama Rejimleri

Hematopoetik KHN öncesi hastalara farklı yoğunlukta kemoterapi ve/veya radyoterapi uygulanır. Hazırlama rejimlerinin amacı kemik iliği aplazisi/hipoplazisi oluşturmak, uygun ve yeterli immunsupresyon sağlamaktır (9,57,59,70).

Hazırlama rejimi, altta yatan hastalığa ve alıcı-verici arasındaki HLA uyumuna göre seçilir. Bunun yanı sıra alıcının yaşı, performans durumu ve komorbiditeleri de dikkate alınmalıdır (57,58,61,70-73)

Temel olarak hazırlık rejimleri üç başlık altında toplanabilir (57,59,70,73,74).

1. Myeloablatif rejimler; yüksek doz kemoterapi ve/veya radyoterapi kullanılır. Toksisitesi nedeniyle KHN ilişkili morbidite oranları da yüksektir. Siklofosamid (Cy)/TBI ve Busulfan (Bu)/Cy protokolleri en sık kullanılan protokollerdir. Özellikle genç ve performans durumu iyi olan hastalarda tercih edilir (57,70-74).
2. Myeloablatif olmayan rejimler (NMA): Standart myeloablatif rejimlere göre daha düşük dozda kemoterapi ve radyoterapi kullanılan rejimlerdir. Olumlu yönleri daha az toksik olması, bu nedenle organ toksisite ve morbidite oranlarının düşük seyretmesidir. Genellikle yaşlı, performans durumu görece kötü ve komorbiditesi olan hastalarda tercih edilir (57,58,70,72-74).

3. Yoğunluğu azaltılmış rejimler (RIC): Myeloablative ve NMA rejimler arasında gruplandırılabilir. Farklı oranlarda myeloablasyon yapması nedeniyle kök hücre desteği gerektirir. Myeloablative rejimlerden farkı alkilleyici ajan ve radyoterapi dozunun daha düşük, böylelikle yan etki sıklığının daha az olmasıdır. Yaşlı ve komorbiditesi olan hastalarda tercih edilir (57,58,70-74).

2.2.3 Kimerizm ve Engrafman

Engrafman; allojeneik kök hücre infüzyonu sonrasında alıcıda verici hematopoetik sisteminin gelişmesiyle birlikte ardışık 3 gün boyunca mutlak nötrofil sayısının $>500/\text{mm}^3$ ve trombosit sayısının $>20.000/\text{mm}^3$ olmasıdır. Engrafman nakil sonrası ortalama 7-21 gün içinde gerçekleşir (48,75-77).

Kimerizm; AKHN sonrası vericinin genetik özelliklerini taşıyan hematopoetik hücrelerin alıcıda kromozomal analiz, floresan in situ hibridizasyon veya polimeraz zincir reaksiyonu yöntemleriyle gösterilmesidir. Graft uyumu ya da reddinin takibinde kullanılır. Alıcıdaki hematopoetik hücrelerin %95'inden fazlasının verici kaynaklı olması "tam kimerizm" olarak adlandırılır. Özellikle NMA rejim kullanılan hastalarda, alıcıda tam kemik iliği ablasyonu sağlanamadığı için karışık (mikst) kimerizm görülebilir (48,78-81).

2.2.4 Kök Hücre Nakli ile İlişkili Erken Dönem Komplikasyonlar ve Toksisiteler

2.2.4.1 Graft Rejeksiyonu

Nadir görülen yüksek riskli bir komplikasyondur. Nakil sonrası sitopeninin düzelmemesi ve engrafmanın gerçekleşmemesi birincil (primer) graft yetmezliği olarak tanımlanırken, engrafman olduktan sonra kimerizmin kaybedilmesi ikincil (sekonder) graft yetmezliği olarak adlandırılır. Ayırıcı tanıda ilaç yan etkileri, sepsis ve viral enfeksiyon gibi diğer nedenler de düşünülmelidir (16,45,48,75).

2.2.4.2 Akut Graft versus Host Hastalığı

Akut GvHH, AKHN sonrası %30-50 oranında görülen yüksek morbidite ve mortalite riskine sahip bir komplikasyondur. Patofizyolojisinde verici T hücrelerinin alıcı dokularına karşı oluşturduğu immünolojik reaksiyon yer almaktadır. Akut GvHH için risk yaratan durumlar arasında HLA uyumsuzluğu, akraba dışı verici, ileri yaş, kadın verici, multipar verici, hazırlama rejiminin yoğunluğu ve GvVH profilaksisi için Mtx kullanımı sayılabilir. Akut GvHH en çok deri (%81), gastrointestinal sistem (%54) ve karaciğeri (%50) etkiler (47,51-55,59).

2.2.4.2.1 Graft versus Host Hastalığı Profilaksisi

Kök hücre infüzyonundan sonra hastalara, verici hücrelerinin kabulünü kolaylaştırmak ve GvHH oluşumunu engellemek için immunsupresif tedavi uygulanır. Myeloablatif rejimlerle birlikte en sık kullanılan immunsupresif ilaç

kombinasyonu siklosporin A (Csa) ve Mtx iken, NMA rejim uygulanan hastalarda genellikle Csa ve mikofonolat mofetil (Mmf) kombinasyonu tercih edilmektedir. İlaç tedavilerinin yanı sıra T hücre deplesyonu da yapılabilir. T hücre deplesyonu yapılan hastalarda graft yetmezliği, GvL etkisinde azalma ve relaps sıklığında artış görülebilmektedir (47,52,53,59).

Akut GvHH gelişen hastalarda birinci sıra tedavide topikal ve sistemik kortikosteroidler kullanılmaktadır. Steroide yanıtı olmayan ya da doz azaltımıyla semptomları şiddetlenen hastalarda ikinci sıra tedavi gerekmektedir. İkinci sıra tedavide diğer immunsupresif ajanlar, rituksimab, ekstrakorporeal fotoferez ve tirozin kinaz inhibitörleri kullanılmaktadır (47,52,53,59).

2.2.4.3 Enfeksiyonlar

Kök hücre nakil sürecinde gelişen uzamış nütropeni, mukozal bariyerlerin bozulması, santral venöz kateter varlığı, hazırlama rejimi ve immunsupresif tedaviler enfeksiyonlara yatkınlık yaratmaktadır. Nakil sonrası süreç üç temel evreye ayrılır (23,27,82-85):

Evre 1- Engrafman öncesi dönem (pre-engrafman) (0-30 gün): Enfeksiyon etkenleri bakteriler ve candida türleridir. Herpes simpleks virüs (HSV) reaktivasyonu olabilir. Uzamış nütropenide aspergillus enfeksiyonları da görülebilir.

Evre 2- Nakil sonrası erken dönem (post-engrafman) (30-100 gün): Enfeksiyon etkenleri sitomegalovirüs (CMV), pnömosistit jirovecii (PCP) ve aspergillus türleridir.

Evre 3- Nakil sonrası geç dönem (>100 gün): Enfeksiyon etkenleri CMV, varicella zoster virüsü (VZV), solunum yolu virüsleri ve kapsülsüz bakterilerdir.

Nötropenik dönemde uygulanan antibiyotik profilaksisi özellikle gram negatif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlara yöneliktir. Nakil merkezlerindeki bakteri direncine göre antibiyotik tercihi yapılabilmeyle birlikte, en sık tercih edilen ilaç grubu kinolon grubu antibiyotiklerdir. Graft versus host hastalığı nedeniyle immunsupresif tedavi verilen hastalara da özellikle kapsüllü bakteri enfeksiyonları için antibiyotik profilaksisi verilir. Nötropeni düzeldiğinde veya uzun dönemde immunsupresif tedavi kesildiğinde antibiyotik profilaksisi de sonlandırılmaktadır (82-85).

Engrafman öncesinde ve nakil sonrası 75 gün süreyle flukonazol ile antifungal profilaksi yapılması önerilmektedir. Enfeksiyonlardan korunmada fiziksel koşullar da etkilidir, özellikle fungal enfeksiyonlardan korunmada hepafiltre kullanımı önem taşımaktadır (59,82-87). Asiklovir/valasiklovir ile antiviral profilaksiye hazırlama rejimiyle birlikte başlanmalı ve en az 12 ay süreyle ya da immunsupresyon düzelineye kadar devam edilmelidir (27,59,82-85).

2.2.4.4 Venoz-okluziv Hastalık -Sinuzoidal Obstrüksiyon Sendromu

Hepatik VOH, HKHN sonrası erken dönemde hastaların yaklaşık %8-14'ünde görülen, sıklığı ve şiddeti hasta popülasyonuna göre değişiklik gösterebilen, sitoredüktif hazırlama rejiminin neden olduğu ciddi bir komplikasyondur. Genelde nakilden sonraki ilk 35-40 gün içinde görülür. Hazırlama rejiminin etkisiyle karaciğer zon 3 bölgesindeki hepatosit ve sinuzoidal endotel hücrelerinin hasarlanması sonucunda oluşan hepatoselüler nekroz, fibrozis ve vasküler oklüzyon nedeniyle hastaların %30-60'nda karaciğer yetmezliğiyle birlikte hepatorenal sendrom ve çoklu organ yetmezliği (ÇOY) gelişebilir. Ağır olgularda mortalite oranı %80'lere ulaşmaktadır (16-18,88-91).

Venoz-okluziv hastalık için risk faktörleri (16,88,90-92):

Kök hücre nakli ile ilişkili faktörler

- Akrafa dışı verici
- HLA uyumsuz verici
- Myeloablatif hazırlama rejimleri
- Yüksek doz Bu içeren rejimler
- Yüksek doz TBI temelli rejimler
- İkinci HKHN

Hasta ve hastalık ilişkili faktörler

- İleri yaş
- Karnofsky durumu >%90 olması
- Metabolik sendrom

- İlerlemiş hastalık
- Talasemi
- Genetik faktörler

Karaciğer ilişkili faktörler

- Transaminaz düzeyi >2,5xnormalin üst sınırı (nüs)
- Serum bilirubin düzeyi >1,5x nüs
- Siroz
- Aktif viral hepatit
- Hepatik radyasyon öyküsü
- Hepatotoksik ilaçlar
- Artmış demir yükü

Tablo 8. Erişkinlerde VOH Tanısı İçin EBMT Ölçütleri (88)

Klasik VOH HKHN sonrası ilk 21 gün	Geç başlangıçlı VOH 21. günden sonra
Bilirubin \geq 2mg/dl ve aşağıdaki 2 ölçütten biri <ul style="list-style-type: none"> • Ağrılı hepatomegali • >%5 kilo artışı • Asit 	21. günden sonra görülen klasik VOH ya da Histolojik olarak kanıtlanmış VOH ya da \geq 2 klasik ölçüt ve hemodinamik olarak ya da US ile gösterilmiş VOH

*US: Ultrasonografi

Tablo 9. Erişkinlerde VOH Şiddetinin Derecelendirmesi için EBMT Ölçütleri (88)

EBMT	Hafif	Orta	Şiddetli	Çok şiddetli ÇOY
İlk semptomun görülme zamanı	>7 gün	5-7 gün	≤4 gün	Herhangi bir zaman
Bilirubin (mg/dl)	≥2 ve <3	≥3 ve <5	≥5 ve <8	≥8
Bilirubin artışı			48 saat içinde 2 katına çıkma	
Transaminazlar	≤2xnormal	>2x ve ≤5xnormal	>5 ve ≤8x normal	>8x normal
Kilo artışı	<%5	≥%5 ve <%10	≥%5 ve <%10	≥%10
Renal fonksiyon	<1,2x bazal	≥1,2 ve <1,5xbazal	≥1,5 ve <2xbazal	≥2xbazal ve ÇOY diğer bulguları

Defibrotid, mikrovasküler endotelyum üzerinde antitrombotik ve fibrinolitik etkiye sahip bir oligonukleotiddir. Kanamaya sebep olmaksızın endotel hasarını düzeltebilir. Venokluziv hastalık gelişme riski yüksek hastalarda profilaksi amacıyla ve VOH gelişmiş hastalarda tedavi için kullanılır (16,89,91,92).

2.2.4.5 Mukozit

Epitel hücreleri, hızlı proliferasyon gösteren hücreler olmaları nedeniyle, kemoterapi ve radyoterapi etkisine en duyarlı hücrelerdir. Allojeneik KHN öncesinde verilen hazırlık rejimleri mukozit oluşumuna sebep olur. Kemoterapi ve radyoterapinin dozuna bağlı olarak mukozit şiddeti değişmektedir. Özellikle radyoterapi temelli hazırlık rejimleri verilen hastalarda %60-80 oranında tedavi gerektiren mukozit gelişmektedir (19-23,27,93).

Mukozit kök hücre infüzyonunu takiben genellikle engrafman öncesi dönemde oluşur. Mukozit farklı komplikasyonların gelişimi için zemin hazırlar. Mukozit gelişen hastalarda ağrı, opioid analjezik gereksinimi, disfaji, karın ağrısı, distansiyon, bulantı, kusma, ishal, oral alımda azalma, malabsorbsiyon ve malnutrisyon, bakteriyel translokasyon ilişkili sistemik enfeksiyonlar, kateter enfeksiyonları, elektrolit bozuklukları, kanama, hastane yatış süresinde uzama ve ölüme kadar varan bir dizi ciddi komplikasyon görülebilir (19,23,27,29,93).

Mukozit palyasyonunda destekleyici tedaviler önemli yer tutmaktadır. Mukozit ilişkili ağrı tedavisinde opioid analjezikler tercih edilir. Uzun süreli opioid kullanımı barsak motilitesinde yavaşlama ve ileusa neden olabilir. Disfaji, odinofaji nedeniyle oral alımı azalan hastalara parenteral beslenme desteği verilmesi gerekebilir. Hastaların yaklaşık %75'inde gastrointestinal mukozal bariyerin bozulmasına bağlı gelişen bakteriyel translokasyon sonucunda lokal ve sistemik enfeksiyonlar görülebilir. Parenteral beslenme ihtiyacı olan hastalarda kateter enfeksiyonu sıklığı artmaktadır. Bu nedenle bu hastalarda antibiyotik

kullanımı, hastanede yatış süresi, KHN ilişkili morbidite ve mortalite oranları artmaktadır (23,24,27-30,93,94).

Mukozit tedavisinin temelinde oral hijyenin sağlanması, analjezik tedavi ve beslenme desteği gibi semptomatik yaklaşımlar yer almaktadır (27-29,94,95).

Oral mukozit gelişimini önlemek için, hazırlama rejimi olarak yüksek doz kemoterapi veya TBI uygulanacak hastalarda keratinosit büyüme faktörü 1 (KGF-1) (palifermin) kullanımı önerilmektedir. Vazokonstriksiyon yaparak toksik ilacın mukozaya erişimini azaltan kriyoterapi, TBI yapılan veya yüksek doz melfalan içeren hazırlık rejimlerinin verildiği hastalarda oral mukozit profilaksisi için önerilmektedir (27,94,95).

Glutamin, plazmada yüksek miktarda bulunan bir aminoasit olup, düzeyi sepsiste ve malnutrisyonda azalır. Gastrointestinal bütünlüğün idamesi ve korunmasında etkili olabileceği gösterilmiştir. Klorheksidin, geniş spektrumlu topikal bir antibiyotiktir. Pentoksifilin, TNF-alfa düzeyinde azalma yapan bir ksantin oksidaz türevidir. Granülosit Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör (GM-CSF), endotel hücrelerinin proliferasyonunu ve migrasyonunu, keratinosit büyümesini artıran bir rekombinant büyüme faktörüdür. Bu yöntemler mukozit tedavisinde denenmiş olmakla birlikte günümüzde artık kullanılmamaktadır (27,28,94,95).

Mukozit derecelendirmesi için kullanılacak ölçekler Tablo 10 ve Tablo 11'de gösterilmiştir (21,94).

Tablo 10. NCI Genel Toksikite Ölçütleri (21)

	1. derece	2. derece	3. derece	4. derece
Stomatit	Eritem, ağrısız ülser, Hafif düzeyde ağrı	Ağrılı eritem, ödem, ülser Yemek yiyemez	Ağrılı eritem, ödem, ülser Yemek yiyemez	Parenteral ya da enteral destek gereksinimi

Tablo 11. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Oral Mukozit Derecelendirmesi (94)

	1. derece	2. derece	3. derece	4. derece
Stomatit	Ağrı+/-eritem	Eritem, ülser, katı gıdaları yutamama	Yaygın eritem ve ülser, katı ve sıvı gıdaları yutmakta zorlanır, zorlukla yiyebilir	Beslenmeyi engelleyecek derecede mukozit

2.3 AĞRI

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği'nin (International Association for the Study of Pain=IASP) tanımına göre ağrı gerçek veya potansiyel doku hasarı ile ilişkili veya böyle bir hasara ilişkin olarak tarif edilen rahatsız edici duygusal ve duygusal deneyimdir (96).

Farklı ağrı sınıflandırma yöntemleri bulunmaktadır (96-101).

Ağrı başlama zamanına ve süresine göre akut ve kronik olarak sınıflandırılmaktadır (96,98,102).

- Akut ağrı: Vücutta hasara yol açabilecek organik bir temele dayanır. Nosisepatif bir ağrıdır. Zaman, yer ve şiddeti hasarla ilişkilidir. 3-6 ay sürebilen ağrılardır. Uzaması halinde kronik ağrıdan bahsedilir.
- Kronik ağrı: Çoğu kez nosisepatif bir ağrı olup kişinin yaşam kalitesini düşürür, psikolojik etkenlerin de rol alabileceği karmaşık bir durumdur. Genellikle 3-6 aydan uzun süren ve tekrarlayan ağrılardır.

Nörofizyolojik mekanizmalarına göre de ağrı sınıflandırması yapılmaktadır (96,99,100).

- Nosisepatif ağrı: Hasara bağlı açığa çıkan periferik sinir uçlarındaki nosiseptörler ile algılanan, afferent lifler ile omuriliğe, oradan da talamusa taşınan ve serebral kortekste ağrı olarak algılanan uyarılardır.
- Nöropatik ağrı: Santral veya periferik sinir hasarı sonrası yapısal ve işlevsel değişimlere ikincil oluşan ağrıdır.
- Deafferantasyon ağrısı: Periferik ve santral sinir sistemi yaralanmaları sonrasında motor ve duyuusal uyarının santral sinir sistemine iletilmemesiyle oluşur.
- Reaktif ağrı: Motor ya da sempatik afferent liflerin refleks aktivasyonu ile oluşur.
- Psikosomatik ağrı: Psikolojik sorunlarda organik bir patoloji olmadığı halde doku hasarı varmış gibi algılama durumudur.

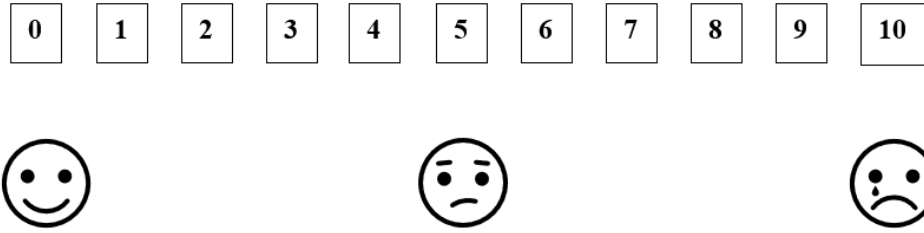
Ağrı kaynaklandığı yere göre aşağıdaki gibi sınıflandırılmaktadır (96,99,101).

- Somatik ağrı: Somatik sinirlerden kaynaklanan ani başlayan, iyi lokalize edilebilen ağrılardır.
- Visseral ağrı: İç organlardan kaynaklanan ağrılardır. Yaygın, lokalizasyonu güç ve yansıyan ağrı şeklinde olabilir.
- Sempatik ağrı: Sempatik sinir sisteminin uyarımı ile ortaya çıkan vasküler kaynaklı ağrıdır.
- Periferal ağrı: Kas, tendon ve periferik sinir sisteminden kaynaklanan ağrılardır.

Malign hastalıklarda en sık görülen ağrı tipleri nosiseptif, nöropatik, visseral ve somatik ağrılardır (98-101).

Ağrı değerlendirmesinde ağrının şiddeti ve işlevsel sonuçları önem taşımaktadır. Ağrının derecesini belirlerken hastaya gün içindeki “en şiddetli”, “ortalama”, “en hafif” ve son olarak sorgulama sırasında hissettiği ağrının şiddeti sorulur. Ağrının işlevsel etkisini değerlendirirken günlük aktivite sorgulaması yapılır; genel aktivite, yürüyüş, iş, ruh hali, hayattan zevk alma, başkalarıyla olan ilişkiler ve uyku durumu sorgulanır. Bu yedi maddenin ortalaması ağrının günlük yaşam üzerine etkisi hakkında bilgi verir. Ağrının günlük yaşam üzerine etkisi kendi içinde “aktivite” ve “duygulanım (affekt)” olarak iki boyutta incelenebilir. Ruh hali, hayattan zevk alma ve başkalarıyla olan ilişkiler “duygulanımı”

oluştururken, genel aktivite, yürüyüş, iş ve uyku “aktiviteyi” oluşturmaktadır. Hastadan hepsini 0’dan 10’a kadar puanlaması istenir. Böylece ağrı şiddeti ile günlük yaşam etkilenim değerlendirmesi yapılır (Şekil 1) (26,99-101,103).



Şekil 1. Sayısal Ağrı Puanlaması (103)

2.3.1 Analjezikler

Opioid analjezikler: Bu grup analjezikler vücutta bulunan opioid reseptörlerine bağlanarak etki ederler. Hematolojik malignitelerde görülen orta ve şiddetli ağrıda temel tedaviyi oluştururlar. Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına göre opioid analjezikler iki alt gruba ayrılır (Tablo 12). Etki gücü değerlendirmesinde morfin temel alınır (27,28,30,31,99,100).

Tablo 12. Dünya Sağlık Örgütü Opioid Ölçeği

Zayıf opioidler	Morfin eşdeğerliliği	Güçlü opioidler	Morfin eşdeğerliliği
Kodein	1/10	Morfin	1
Tramadol	1/5	Fentanil	150
Buprenorfin	60	Metadon	5-10
		Oksikodon	1,5-2
		Levorfanol	5

Opioid analjeziklerin başlıca yan etkileri, konstipasyon, duygu-durum değişiklikleri (öfori, disfori, halüsinasyon, uyuşukluk), bulantı, kusma, konvulsiyon, kaşıntı, üriner retansiyon ve yüksek dozlarda solunum depresyonudur (27,30,31,99,100).

Tramadol oral, rektal ve intravenöz formlarda kullanılabilir. Nöropatik ağrıda da etkili olduğu bilinmektedir. Yan etkileri hem opioid hem de monoaminerjik etkilerin karışımıdır. Bu nedenle opioid ilişkili yan etkiler olan bulantı, kusma, yorgunluk gibi semptomlardan ziyade baş ağrısı, terleme, uyuşukluk, ağız kuruluğu gibi yan etkiler görülebilir. Diğer opioidlere göre yan etki ve bağımlılık potansiyeli daha düşüktür (99,100,104).

Buprenorfin, morfinle benzer etkinliği sahiptir ancak morfine göre etkisinin başlangıç süresi ve pik zamanı daha kısa olup etki süresi daha uzundur. Sublingual, transdermal ve oral formları vardır. Kısmi antagonistik özelliği nedeniyle daha önce güçlü opioid analjezik almış hastalara verilmemelidir, bu durumda geri çekilme sendromu ve ağrıya artışa sebep olabilir (99,100,104).

Morfin'in etkisi hızlı başlangıçlıdır ve etki süresi kısadır. Kolay titre edilebilir. Diğer analjeziklerin etki gücü morfinin etki gücü üzerinden belirlenir (27,31-33,99,100,104).

Fentanil, en sık transdermal bant olarak kullanılır. Plazma konsantrasyonunun sabit olması ve uzun etki süresi nedeniyle sürekli ağrısı olan hastalar için tercih edilebilir (31,99,100,104).

Non-steroid anti inflamatuvar ilaçlar: Prostaglandin sentezini inhibe ederek etki gösterirler. Analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkileri vardır. Asetilsalisilik asit, ibuprofen, indometazin, tenoksikam, diklofenak bu gruptaki ilaçlara örnek olarak verilebilir. Nefropati, gastropati ve hemostatik bozukluklara yol açabilirler, bu nedenle riskli hasta gruplarında tercih edilmemelidirler. Parasetamol, siklooksijenaz enzim inhibisyonu ile analjezik ve antipiretik etkinlik gösterir (27,100,104).

Ağrı tedavisinde ağrının şiddetine göre basamak tedavisi uygulanabilir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilen basamak tedavisi Şekil 2'de görülmektedir (100,104).

adım 1 hafif ağrı (1-4 puan)	• opioid dışı analjezik+/-adjuvan
adım 2 orta derecede ağrı (5-6 puan)	• zayıf opioid +/- non opioid +/- adjuvan
adım 3 şiddetli ağrı (7 puan ve üzeri)	• güçlü opioid+/-non opioid+/- adjuvan

Şekil 2. Dünya Sağlık Örgütü Analjezik Kullanım Basamakları (104)

2.3.2 Hasta Kontrollü Analjezi

Analjezik ilacın elle kontrol edilen küçük bir pompa yardımıyla intravenöz ya da subkutan bolus şeklinde verilebilmesini sağlayan bir sistemdir. Kilitli kalma süresi (boluslar arası süre) ve bolus dozu ayarlanabilir. Böylece hastanın fazla doz alması engellenmiş olur. Cerrahi sonrası ağrı tedavisinde ve ileri evre

malignitelerde sıklıkla kullanılır. Mukozit ilişkili ağrılarda da kullanılabilen güvenli bir yöntemdir. Hasta kontrollü analjezi sisteminde genellikle analjezik olarak morfin, hidromorfin, fentanil, sufentanil, tramadol kullanılır (27,30-33).

Hasta kontrollü analjezinin parenteral analjezik tedavisine üstünlükleri aşağıda belirtilmiştir (27,30-32):

1. Daha düşük dozlarda benzer analjezik etki
2. Gün içinde daha az sedasyon oluşması
3. Analjezik ihtiyacı ile analjezik yapılması arasındaki sürenin kısalması
4. Aşırı doz riskinin düşük olması
5. Hastanın analjezik ihtiyacındaki değişikliklere uyum sağlaması

2.3.3 Mukozit Ağrısı ve Tedavisi

Mukozit, HKHN sonrası sık görülen bir komplikasyondur. Ağız içi ve boğaz ağrısına neden olarak hastaların yutma, yeme, içme, konuşma ve uyuma gibi aktivitelerini kısıtlar. Ağrı şiddetinin ve ağrının günlük yaşam üzerine etkisinin sorgulanması önem taşımaktadır. Ağrının şiddetini belirlemek için hastadan 0'dan 10'a kadar puan vermesi istenir. 0 puan ağrı olmadığını, 10 puan ise çok şiddetli ağrı olduğunu ifade eder. Ağrının günlük aktiviteler üzerindeki etkisini değerlendirmek için konuşma, yutma, yeme, içme, uyuma gibi günlük aktivitelerinin etkilenip etkilenmediği sorgulanmalıdır (26-29,32,100,103).

Mukozit ağrısının azaltılmasıyla birlikte hastanın oral alımının artırılması, yaşam kalitesinin iyileştirilmesi ve hastanede yatış süresinin kısaltılması hedeflenmelidir (23,27,29,32).

Hafif mukozitlerde ağrı için oral preparatlar kullanılabilir, ancak orta ve şiddetli mukozitte parenteral yol tercih edilmelidir. Mukozit ilişkili ağrı genellikle orta veya ağır derecede olduğu için opioid analjeziklerle tedavi gerektirir (23,27-30,32,33,100).

Hasta kontrollü analjezi, özellikle şiddetli mukozit ağrısı olan hastalarda tercih edilmektedir. Hasta kontrollü analjezi, diğer opioid analjezik kullanım yöntemlerine göre daha az opioid dozu ile yeterli analjezi sağlamaktadır. Böylelikle sedasyon gibi yan etkiler bu tedavi yöntemiyle daha az görülmektedir (27,30-33).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı'nda, Haziran 2018–Haziran 2019 tarihleri arasında yürütülen geriye dönük bir çalışmadır. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu tarafından 31.05.2018 tarihinde değerlendirilerek 449 numaralı karar kapsamında onaylanmıştır.

3.1. Hastalar

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda 2003–2018 yılları arasında AKHN yapılmış 452 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmamızda AKHN öncesi klinik çalışma onamı alınan hastaların verileri kullanıldı.

İçleme ölçütleri:

- Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda 2003–2018 yılları arasında AKHN yapılan hastalar
- 18-70 yaş aralığındaki hastalar

Dışlama ölçütleri:

- 18 yaş altı ve 70 yaş üstü hastalar
- Otolog KHN yapılan hastalar

Çalışmaya dahil edilen hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri, KHN öncesi risk değerlendirmeleri

(ECOG, EBMT, HCT-CI), hastanede yatış süresi, HLA uyumu, kök hücre kaynağı, infüze edilen CD34⁺ hücre sayısı, hazırlama rejimi, GvHH profilaksisi, engrafman süresi, transfüzyon sayısı ve total parenteral beslenme (TPN) gereksinimi ile gelişen komplikasyon ve toksisiteler [VOH, trombotik mikronjiopati (TMA), mukozit, Uluslararası Kanser Enstitüsü (NCI) toksisite değerlendirme, enfeksiyon], ağrı skorları ve HKA bilgileri kaydedildi.

3.2 Çalışma Yöntemi

3.2.1 Ağrı

Hastaların bireysel ağrı skorları, sayısal ağrı puanlaması ile belirlendi (105). 0 puan ağrı olmadığını, 10 puan çok şiddetli ağrı olduğunu belirtecek şekilde değerlendirme yapıldı. Hastaların günlük ağrı durumu transplant hemşireleri tarafından istirahattheyken ve yutkunurken ayrı ayrı sorgulandı. Kök hücre nakli sonrası gelişen mukozit ile ilişkili ağrı puanları günlük hemşire gözlemine kaydedildi. Değerlendirmede kayıtlı en yüksek ağrı puanı temel alındı.

3.2.2 Toksikite Derecelendirmesi

Hastalarda gelişen toksisiteler NCI Toksikite Ölçütleri'ne (Versiyon 4) göre derecelendirildi.

Tablo 13. NCI Toksikite Sınıflandırması

NCI Toksikite Sınıflandırması						
	Semptom ve bulgular	0	1	2	3	4
Lökopeni	BK ($\times 10^3/\text{mm}^3$) Granülosit/Band Lenfosit	>4,0 >2,0 >2,0	3-3,9 1,5-1,9 1,5-1,9	2,0-2,9 1,0-1,4 1,0-1,4	1,0-1,9 0,5-0,9 0,5-0,9	<1 <0,5 <0,5
Trombositopeni	Plt ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	Normal	75,0-normal	50,0-74,9	25,0-49,9	<25
Anemi	Hgb (g/dl)	Normal	9,5-10,9	8,0-9,4	6,5-7,9	<6,5
Hemoraji (klinik)		Yok	Transfüzyon gerektirmeyen	Büyük kanama her epizotta 1-2 Ü transfüzyon/epizot	Büyük kanama 3-4 Ü transfüzyon/epizot	Massif kanama >4Ü transfüzyon/epizot
Enfeksiyon		Yok	Hafif, tedavi gerektirmeyen	Aktif tedavi gerektiren orta şiddette lokalize enfeksiyon	Aktif tedavi gerektiren şiddetli, sistemik enfeksiyon	Yaşamı tehdit eden sepsis, septik şok
Febril nötropeni		Yok	37,1-36,0°C	38,0-40,0°C	>40°C, antipiretik kullanımına rağmen	>40°C, 24 saatten fazla, hipotansiyonla birlikte
GÜS	Kreatinin	NSİ	<1,5xN	1,5-3,0xN	3,1-6,0xN	>6,0xN
	Proteinüri	Değişiklik yok	1+ veya <%0,3 g veya <3g/L	2-3+ ve/veya %0,3-%1,0g veya 3-10 g/L	4+ veya >%1,0 g veya >10 g/L	Nefrotik sendrom
	Hematüri	Negatif	Mikrohematüri	Makrohematüri, pıhtı yok.	Makrohematüri, pıhtı var.	Transfüzyon gerektiren
	BUN	<1,5xN	1,5-2,5xN	2,8-5,0xN	5,1-10xN	>10xN
GİS	Bulantı	Yok	Oral alabiliyor.	Oral alımda belirgin azalma var ama yiyebiliyor.	Oral alamıyor	
	Kusma	Yok	1 kez/24 saat	2-5 kez/24 saat	5-10 kez/24 saat	>10 kez/24 saat veya TPN ihtiyacı
	Diare	Yok	Tedavi öncesine göre 2-3 kez/gün artış	Tedavi öncesine göre 4-6 kez/gün artış veya gece dışkılama veya orta şiddette kramp	Tedavi öncesine göre 7-9 kez/gün artış veya dışkı kaçırma veya şiddetli kramplar	Tedavi öncesine göre >10 kez/günden fazla artış veya kanlı diare veya TPN ihtiyacı
	Stomatit	Yok	Ağrısız ülser, eritem veya hafif ağrı	Ağrılı eritem, ödem veya ülser, yiyebiliyor	Ağrılı eritem, ödem veya ülser ve yiyemiyor	Parenteral veya enteral beslenme desteği
Karaciğer	Bilirubin	Normal	1,5-2,5xN	2,6-5,0xN	5,1-20xN	>20xN
	Transaminazlar	Normal	1,5-2,5xN	2,6-5,0xN	5,1-20xN	>20xN
	Alkalen fosfataz ya da 5'nükleotidaz	Normal	1,5-2,5xN	2,6-5,0xN	5,1-20xN	>20xN
	Klinik olarak KC	Değişiklik yok			Prekoma	Hepatik koma
Akciğer	DLCO				Tedavi öncesi değerlerin %25-	Tedavi öncesi değerlerin

					%50 arasında olması	%25'inin altına inmesi
	Dispne	Değişiklik yok	Anormal sft, klinik asemptomatik	Egzersizle dispne	Normal aktivite ile başlayan dispne	İstirahatte dispne
	Hipoksi				İstirahatte O ₂ saturasyonu düşüklüğü, O ₂ desteği gerektiren	Kalıcı O ₂ saturasyonu düşüklüğü, PAP gerektirmesi veya ventilasyon desteği
	Pnömoni / pulmoner infiltrasyon			Radyolojik değişiklikler ve steroid veya diüretik tedavisi	Radyolojik değişiklikler ve O ₂ gerektirmesi	Radyolojik değişiklikler ve O ₂ gerektirmesi
Kardiak	Aritmi	Yok	Asemptomatik, geçici, tedavi gerektirmeyen	Tekrarlayan veya devamlı, tedavi gerektirmeyen	Tedavi gerektiren	Monitörizasyon gerektiren veya hipotansiyon veya VT veya Vf
	Kardiyak fonksiyon	Yok	Asemptomatik, istirahat EF'sinde bazal değer %20'sinden daha az düşme	Asemptomatik, istirahat EF'sinde bazal değer %20'sinden daha fazla düşme	Hafif derecede veya tedaviye cevap veren KKY	Şiddetli veya dirençli KKY
	Kardiyak iskemi	Yok	Spesifik olmayan T dalgası düzleşmesi	Asemptomatik iskemik ST veya T dalgası değişiklikleri	İnfarktüs olmayan anjina	Akut MI
	Perikardiyal bulgular	Yok	Asemptomatik efüzyon, girişim gerektirmeyen	Perikardit (frotman, göğüs ağrısı, EKG değişiklikleri)	Semptomatik efüzyon, drenaj gerektiren	Tamponat, acil drenaj gerektiren
Kan basıncı	Hipertansiyon	Yok	Asemptomatik geçici. Daha önce normal olan hastada 150/100 mmHg üzerinde veya önceden hipertansifse önceki tansiyonundan 20 mmHg yüksek değerler. Tedavi gerektirmeyen	Tekrarlayan veya devamlı. Daha önce normal olan hastada 150/100 mmHg üzerinde veya önceden hipertansifse önceki tansiyonundan 20 mmHg yüksek değerler. Tedavi gerektirmeyen	Tedavi gerektiren	Hipertansif kriz
	Hipotansiyon	Yok	Tedavi gerektirmeyen değişiklikler (geçici ortostatik hipotansiyon)	Hospitalizasyon gerektirmeden sıvı replasmanı veya diğer tedaviler	Tedavi, hospitalizasyon, 48 saat izlenir veya ilaç kesilir.	İlaç kesildikten sonra 48 saati aşan tedavi ve hospitalizasyon gerektiren
Deri		Yok	Asemptomatik seyrek maküler veya papüler erüpsiyon	Kaşıntı veya diğer ilişkili semptomlarla birlikte seyrek maküler veya	Yaygın semptomatik maküler, papüler veya veziküler	Eksfoliyatif dermatit veya ülseratif dermatit

			veya eritem	papüler erüpsiyon veya eritem	erüpsiyon	
Allerji		Yok	Geçici döküntü, <38°C ilaç ateşi	ilaç ateşi >38°C, c. unicaria, hafif bronkospazm	Parenteral tedavi gerektiren serum hastalığı, bronkospazm	Anaflaksi
Lokal		Yok	Ağrı	İnflamasyonla birlikte ağrı ve şişlik veya flebit	Ülserasyon	Plastik cerrahi endikasyonu var.
Alopesi		Yok	Hafif	İleri derecede veya total kayıp		
Kilo kaybı		<%5	%5-9,9	%10-19,9	>%20	
Nöroloji						
Duyusal	Nörosensoryal	Yok	Hafif parestezi, DTR kaybı	Hafif veya orta şiddette objektif duyu kaybı, orta şiddette parestezi	Şiddetli objektif duyu kaybı veya günlük yaşamını etkileyecek parestezi	Total duyu kaybı
	Görme	Yok	Görmede azalma	Sadece parmak sayabilme	Sadece ışık görebiliyor	Total görme kaybı
	İşitme	Yok	Sadece odyometri ile fark edilebilen asemptomatik işitme kaybı	Çınlama	Günlük yaşamını etkileyecek işitme kaybı var, işitme cihazı ile duyabiliyor.	Total işitme kaybı
Motor	Nöromotor	Yok	Subjektif şikayetler var ama objektif bulgu yok	Hafif objektif bulgular var ancak belirgin fonksiyon kaybı yok	Objektif bulgular ve belirgin fonksiyon kaybı var	Paralizi
	Konstipasyon	Yok	Hafif	Orta	Ağır	İleus (96 saatten uzun süren)
Psikolojik		Yok	Hafif anksiyete veya hafif depresyon	Orta anksiyete veya orta depresyon	Ağır anksiyete veya ağır depresyon	İntihar girişimi
Klinik	Nörokortikal	Yok	Hafif uyku hali veya hafif ajitasyon	Orta şiddette uyku hali ve orta şiddette ajitasyon	Şiddetli uyku hali, şiddetli ajitasyon, konfüzyon, dezoryantasyon veya halüsinasyonlar	Koma, toksik psikoz
	Nöroserebral	Yok	Zayıf inkoordinasyon, disdiadokinezi	Şiddetli tremor, dismetri, konuşma bozukluğu, nistagmus	Lokomotor aleksia	Serebellar nekroz
	Baş ağrısı	Yok	Hafif	Orta veya ağır fakat geçici	Şiddetli ve devamlı	
Metabolik	Hiperglisemi (mg/dl)	<116	116-160	161-250	251-500	>500 veya ketoasidoz
	Hipoglisemi (mg/dl)	>64	55-64	40-54	30-39	<30
	Amilaz	Normal	<1,5xN	1,5-2xN	2,1-5xN	>5,1xN
Koagulasyon	Fibrinojen	Normal	0,99-0,75xN	0,74-0,50xN	0,49-0,25xN	<0,25xN
	Protrombin zamanı	Normal	1,01-1,25xN	1,26-1,50xN	1,51-2,00xN	>2,00xN
	aPTT	Normal	1,01-1,66xN	1,67-2,33xN	2,34-3,00xN	>3,00xN

*BK: Beyaz küre, Plt:trombosit, Hgb:hemoglobin, Ü:Ünite, GÜS:Genitoüriner sistem, N: Normal, NSİ: Normal sınırlar içinde, GİS: Gastrointestinal sistem, KC: Karaciğer, DLCO: Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi, VT: Ventriküler taşikardi, Vf:Ventriküler fibrilasyon, KKY: Konjestif kalp yetmezliği, MI: Myokard infarktüsü, DTR:Derin tendon refleksi

3.2.3 Hasta Kontrollü Analjezi Protokolü

Hastalara yapılan ağrı değerlendirmesinde ağrı puanı >3 ise tramadol ile HKA başlandı. Tramadol 5 mg/ml konsantrasyonda serum fizyolojik ile karıştırıldı. Bunun için 250 ml serum fizyolojiktan 25 ml boşaltılarak 2 ml'de 100 mg olan tramadol ampulden 12,5 ampul eklendi. Bolus 20 mg, infüzyon 5 mg/ml, kilitli kalma süresi 30 dk, 4 saat limiti 250 ml olacak şekilde ayarlandı. Hasta kontrollü analjezi pompası anestezi uzmanı tarafından hazırlanıp uygulandı, günlük değerlendirilerek doz ayarı yapıldı. Doz artışına rağmen ağrı puanı >5 olan hastalara intravenöz morfin ve transdermal fentanil bant uygulandı. Bulantı ve kusması olan hastalara tramadol doz değişikliği yapılmadan tedaviye antiemetik ilaçlar (serotonin 5-HT3 antagonistleri, metoklopramid) eklendi. Antiemetik ilaç kullanımına rağmen bulantı-kusması devam eden hastalarda tramadol infüzyonu kesildi. Uyku hali gelişen hastalarda tramadol dozu azaltıldı. Hipoksi gelişen hastalarda HKA tedavisi sonlandırıldı. Tramadol infüzyonu azaltılan ya da kesilen hastalarda ağrı palyasyonunun devamı için transdermal fentanil bant ve/veya morfin kullanıldı.

3.3 İstatistiksel Yöntem

Verilerin analizi için SPSS 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) istatistik programı kullanıldı. Sürekli değişkenler ortanca değerler, kategorik değişkenler sıklık ve yüzde değerlerle ifade edildi. Dağılım normalliği temel alınarak sürekli

değişkenlerin karşılaştırılması için Bağımsız Örneklem T-Testi veya Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler χ^2 testi ile analiz edildi. Korelasyon analizleri için Pearson testi kullanıldı. Sağkalım analizi için Kaplan Meier testi, sağkalım üzerine etkili parametrelerin değerlendirilmesi için Cox regresyon analizi ve Log rank testi kullanıldı. $p < 0,05$ istatistiksel anlamlılık değeri olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

4.1 Hastaların Genel Özellikleri

Çalışma grubunda ortanca yaş 35(15-67) yıl iken, erkek/kadın oranı 285/167 idi.

Hastalar tanılarına göre sınıflandırıldığında; 166 hasta (%36,7) akut myeloid lösemi (AML), 109 hasta (%24,1) akut lenfoblastik lösemi (ALL), 34 hasta (%7,5) aplastik anemi (AA), 32 hasta (%7,1) hodgkin dışı lenfoma (HDL), 29 hasta (%6,4) myelodisplastik sendrom (MDS), 25 hasta (%5,6) multipl myelom (MM), 19 hasta (%4,2) hodgkin lenfoma (HL), 14 hasta (%3,1) kronik myeloid lösemi (KML), 10 hasta (%2,2) primer myelofibrozis (PMF), 5 hasta (%1,1) paroksizmal nokturnal hemoglobinüri (PNH), 4 hasta (%0,9) talasemi majör (TM), 3 hasta (%0,7) bifenotipik lösemi ve 2 hasta (%0,4) kronik lenfositik lösemi (KLL) idi.

Toplam 378 hastanın nakil öncesi hastalık durumu değerlendirildi. Buna göre nakil öncesi 262 hasta (%69,3) tam yanıt (TY), 33 hasta (%8,7) kısmi yanıt (KY), 66 hasta (%17,5) ilerleyici hastalık (İH), 15 hasta (%4) primer dirençli (PD) ve 2 hasta (%0,5) kararlı hastalık olarak değerlendirildi.

Hastaların 365'ine (%80,8) kardeş, 71'ine (%15,7) akraba dışı, 2'sine (%0,4) haploidentik, 14'üne (%3,1) kardeş dışı akrabadan nakil yapıldı. Hastaların 67'sinde (%14,8) HLA uyumsuzluğu mevcuttu.

Kök hücre kaynağı olarak 429 hastada (%94,9) periferik kan, 23 hastada (%5,1) kemik iliği kullanıldı. Hazırlama rejimi olarak 276 hastada (%61,1) MA,

176 hastada (%38,9) NMA veya RIC rejimler uygulandı. İnfüze edilen ortalama CD34⁺ hücre sayısı 4,17(0,29-9,49)x10⁶/kg olarak hesaplandı.

Tablo 14. Hastaların Genel Özellikleri

	Hasta (n=452)
Yaş (yıl) [ortanca(aralık)]	35(15-67) yıl
Cinsiyet (erkek/kadın)	285/167
Tanımlar (n=452) [n (%)]	
AML	166 (36,7)
ALL	109 (24,1)
AA	34 (7,5)
HDL	32 (7,1)
MDS	29 (6,4)
MM	25 (5,6)
HL	19 (4,2)
KML	14 (3,1)
PMF	10 (2,2)
PNH	5 (1,1)
TM	4 (0,9)
Bifenotipik lösemi	3 (0,7)
KLL	2 (0,4)
Nakil öncesi hastalık durumu (n=378) [n (%)]	
TY	262 (69,3)
KY	33 (8,7)
İH/relaps	66 (17,5)
Primer dirençli	15 (4)
Kararlı hastalık	2 (0,5)
ECOG [ortanca (aralık)]	1(0-4)
EBMT Risk Durumu [ortanca(aralık)]	3(0-7)
HCT-CI [ortanca(aralık)]	1(0-6)
Verici durumu [n (%)]	
Kardeş	365 (80,8)
Akraba dışı	71 (15,7)
Haploidentik	2 (0,4)
Kardeş dışı akraba	14 (3,1)
Kök hücre kaynağı [n (%)]	
Periferik kan	429 (94,9)

Kemik iliği	23 (5,1)
Hazırlama rejimi [n (%)] Myeloablatif NMA veya RIC	276 (61,1) 176 (38,9)
GvVH profilaksisi [n (%)] Csa/Mtx Csa/Mmf	379 (%83,8) 73 (%16,2)
İnfüze edilen CD34+ hücre sayısı (ortanca [aralık])	4,17 (0,29-9,49) x10 ⁶ /kg
Nakil öncesi CRP düzeyi (ortanca [aralık])	9 (0-320)
Nakil öncesi ferritin düzeyi (ortanca [aralık])	1078,5 (4-26971)
Nakil öncesi transferrin saturasyonu (ortanca [aralık])	29 (0,3-248)
Yatış süresi (gün) [ortanca (aralık)]	31(9-130)

4.2 Nakil Sonrası Bulgular ve Erken Komplikasyonlar

Toplam 97 hastada (%21,5) ortalama 2.(1-3) derece VOH gelişti. 92 hastaya (%20,3) defibrotid tedavisi, 39 hastaya (%8,6) defibrotid profilaksisi uygulandı. Dört hastada (%0,9) KHN sonrası trombotik mikroangiopati (TMA) gelişti.

Nakil sürecinde ortalama ateşli gün sayısı 3(0-52) idi. Toplam 35 hastada (%7,7) septik şok gelişti, 52 hastaya (%11,5) mekanik ventilasyon uygulandı. Seksen sekiz hastada (%19,5) olası fungal pnömoni, 28 hastada (%6,2) kanıtlanmış fungal pnömoni gelişti. Altmış altı hastaya (%14,6) geçirilmiş fungal enfeksiyon öyküsü nedeniyle sekonder antifungal profilaksi uygulandı.

Tablo 15. Nakil Sonrası Bulgular ve Erken Komplikasyonlar

Nakil Sonrası Bulgular ve Komplikasyonlar	
Nötropeni gün sayısı (ortanca [aralık])	15 (2-92)
Engrafman günü (ortanca [aralık])	
Nötrofil	17 (7-43)
Trombosit	15 (0-89)
G-CSF profilaksisi Hasta sayısı (n [%])	271 (59,9)
Gün sayısı (ortanca [aralık])	10 (1-56)
VOH (n [%])	97 (21,5)
VOH derecesi (ortanca [aralık])	2 (1-3)
Defibrotid kullanımı (n [%])	
Profilaksi	92 (20,3)
Tedavi	39 (8,6)
TMA (n [%])	4 (0,9)
Transfüzyon (ortanca[aralık]) (ünite)	
Eritrosit süspansiyonu	4 (0-50)
Trombosit süspansiyonu	4 (0-75)
TPN Hasta sayısı (n [%])	194 (42,9)
Gün sayısı (ortanca [aralık])	10 (2-46)
Ateşli gün sayısı (ortanca [aralık])	3 (0-52)
Septik şok (n [%])	88 (19,5)

Fungal pnömoni (n [%])	
Olası	88 (19,5)
Kanıtlanmış	28 (6,2)
Sekonder antifungal profilaksi (n [%])	66 (14,6)
Mekanik ventilasyon (n [%])	52 (11,5)

Tablo 16. Toksikite Dereceleri

Toksikite Dereceleri (ortanca [aralık])	
Mukozit	2(0-4)
Febril nötropeni	2(0-4)
Enfeksiyon	3(0-4)
Bulantı	0(0-3)
Kusma	1(0-4)
Diyare	1(0-4)
Konstipasyon	0(0-4)
Hipoksi	0(0-4)
Kanama	0(0-4)
Psikolojik	0(0-4)
Nörolojik	0(0-3)
Hepatik	0(0-4)
Renal	0(0-4)

Tablo 17. Enfeksiyon Odakları

Enfeksiyon Odakları (n=199) (n [%])	
Kateter	78 (17,3)
Akciğer	83 (18,4)
GİS	2 (0,4)
İdrar	18 (3,9)
Boğaz	5 (1,1)
Diğer	13 (2,9)

4.3 Hasta Kontrollü Analjezi Kullanımı ile İlişkili Bulgular

Toplam 157 hastaya (%34,7) ortalama 9 (1-24) gün süreyle HKA uygulandı. Ortalama ağrı skoru 6(0-10) olarak hesaplandı.

4.3.1 Hasta Kontrollü Analjezi Kullanımına göre Yapılan Alt Grup Analizleri

Hasta grupları HKA uygulanan (HKA⁺) (n=157, %34,7) ve uygulanmayan (HKA⁻) (n=295, %65) olarak iki alt gruba ayrıldı.

Tablo 18. Hasta Kontrollü Analjezi Kullanım Sıklığının Tanılara Göre Dağılımı

HKA ⁺ Hastaların Tanılara Göre Dağılımı n=157 [n (%)]	
AML	48(30,6)
ALL	70 (44,6)
MM	9 (5,7)
HDL	6 (3,8)
HL	4 (2,6)
MDS	5 (3,2)
AA	9 (5,7)
PMF	2 (1,3)
PNH	0
KML	2 (1,3)
TM	1 (0,6)
KLL	1 (0,6)
Bifenotipik lösemi	0

Hastanede yatış süresi HKA⁺ hasta grubunda HKA⁻ grupla karşılaştırıldığında anlamlı uzundu (p<0,001). Hasta kontrollü analjezi alan hastaların ortalama yatış süresi 32(16-130) gün iken HKA⁻ grupta bu süre 29(9-94) gündü.

Hasta kontrollü analjezi alan hastalar, HKA⁻ olanlara göre daha genç hastalardı (p<0,001). Hasta kontrollü analjezi alan hastaların ortalama yaşı 29(16-

65) yıl iken HKA⁻ grupta ortalanca yaş 38(15-67) yılı. Cinsiyet, HKA⁺ ve HKA⁻ olan gruplar arasında farksızdı (p>0,05). Hasta kontrollü analjezi alan ve almayan gruplar arasında HLA uyumu ve verici durumu farksızdı (p>0,05).

Nakil öncesi HCT-CI'nın HKA⁺ olan grupta HKA⁻ grupla karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu görüldü (p=0,068). ECOG ve EBMT skorları iki grup arasında farksızdı (p>0,05).

Hasta kontrollü analjezi alan grupta hastaların 124'ü (%79) MA, 33'ü (%21) NMA-RIC rejim aldı. Hasta kontrollü analjezi almayan hastaların 152'si (%51,7) MA, 142'si (%48) NMA-RIC rejim aldı. Hasta kontrollü analjezi alan grupta MA rejim alan hasta oranının HKA⁻ grupla kıyaslandığında anlamlı yüksek olduğu görüldü (p<0,001). Hasta kontrollü analjezi alan grupta TBI uygulanan hasta oranının HKA⁻ grupla kıyaslandığında anlamlı yüksek olduğu görüldü (%42,7 vs %14,3) (p<0,001). Hasta kontrollü analjezi kullanım sıklığı ATG alan/almayan hastalar arasında farksızdı (p>0,05).

Hasta kontrollü analjezi alan grupta Csa-Mtx alan hasta oranının Csa-Mmf alanlarla kıyaslandığında daha yüksek olduğu görüldü (%97,5 vs %2,5). Siklosporin A-Mtx alan hasta oranı HKA⁺ olan grupta HKA⁻ gruba göre anlamlı yüksekti (%97,5 vs %76,5) (p<0,001).

Nakil öncesi görülen C reaktif protein (CRP) ve ferritin düzeyleri HKA⁺ ve HKA⁻ gruplar arasında farksızdı (p>0,05). Nakil öncesi transferrin saturasyonu (TS) düşük olan hastalarda HKA kullanımı anlamlı yüksek olduğu görüldü (p=0,004).

Ortanca nütropeni süresi HKA⁺ grupta HKA⁻ olan gruba göre anlamlı uzundu (p=0,002). Ortanca G-CSF kullanım süresi HKA⁺ grupta HKA⁻ gruba göre anlamlı uzundu (p=0,03). Hasta kontrollü analjezi alan hasta grubunda HKA⁻ olanlara göre nötrofil ve trombosit engrafmanı daha geç gerçekleşti (p<0,001, p<0,001).

Ortanca eritrosit ve trombosit transfüzyon sayıları HKA alan hastalarda almayanlara göre fazlaydı (p=0,005, p<0,001).

Hasta kontrollü analjezi alan grupta VOH gelişen hasta oranının HKA⁻ grupla kıyaslandığında anlamlı yüksek olduğu görüldü (%36,5 vs %13,7, p<0,001). Venookluzif hastalık şiddeti HKA⁺ ve HKA⁻ gruplar arasında farksızdı (p>0,05).

Hasta kontrollü analjezi alan grupta TPN alan hasta oranının HKA⁻ grupla kıyaslandığında anlamlı yüksek olduğu görüldü (%76,4 vs %24,8) (p<0,001). Hasta kontrollü analjezi alan hastaların almayanlara göre daha uzun süre TPN ihtiyacı oldu (p=0,031).

Hasta kontrollü analjezi alan hastalarda almayanlara göre ateşli gün sayısı daha fazlaydı (p<0,001). Septik şok sıklığı HKA⁺ ve HKA⁻ gruplar arasında farksızdı (p>0,05). Fungal enfeksiyon sıklığı HKA⁺ olan grupta HKA⁻ olan gruba göre fazlaydı (%38,2 vs %20,1) (p<0,001). Sekonder antifungal profilaksi uygulanan ve uygulanmayan hastalar arasında HKA kullanımını farksızdı (p>0,05).

Maksimum ağrı skoru HKA⁺ grupta HKA⁻ gruba göre anlamlı yüksekti (p<0,001).

Tablo 19. Hasta Kontrollü Analjezi Kullanımına Göre Anlamlılık Gösteren Parametrelerin Ortanca Değerleri

Parametre (ortanca [aralık])	HKA ⁺ Grup	HKA ⁻ Grup	p değeri
Hastanede kalış süresi (gün)	32(16-130)	29(9-94)	<0,001
Yaş (yıl)	29(16-65)	38(15-67)	<0,001
Transferrin saturasyonu (%)	27(2-92)	32(30-248)	0,004
Nötropeni süresi (gün)	17(6-66)	14(2-92)	0,002
GSCF kullanım süresi (gün)	11(1-56)	9(1-33)	0,03
Nötrofil engrafmanı (gün)	17(10-43)	16(7-29)	<0,001
Trombosit engrafmanı (gün)	16.5(0-89)	14(0-64)	<0,001
Eritrosit transfüzyon sayısı (ünite)	4(0-50)	3(0-33)	0,005
Trombosit transfüzyon sayısı (ünite)	6(0-75)	4(0-63)	<0,001
TPN süresi (gün)	11(2-46)	8(2-32)	0,031
Ateşli gün sayısı	5(0-52)	3(0-28)	<0,001
En yüksek ağrı skoru	8(0-10)	4(0-10)	<0,001

Tablo 20. Hasta Kontrollü Analjezi Kullanımına Göre Anlamlılık Gösteren Parametrelerin Oranları

Parametre (%)	HKA ⁺ Grup	HKA ⁻ Grup	p değeri
Myeloablatif rejim	79	51,7	<0,001
TBI	42,7	14,3	<0,001
Mtx	97,5	76,5	<0,001
VOH	36,5	13,7	<0,001
TPN	76,4	24,8	<0,001
Fungal enfeksiyon	38,2	20,1	<0,001

4.3.2 Ağrı Şiddetine göre Yapılan Alt Grup Analizleri

Hastalar ağrı skorlarına göre “hafif/orta-ağrı” ve “şiddetli-ağrı” olarak iki alt gruba ayrıldı ve iki grup aşağıdaki parametreler açısından karşılaştırıldı.

Şiddetli-ağrı grubunun daha genç hastalardan oluştuğu görüldü ($p=0,005$). Cinsiyet ve hastanede yatış süresi şiddetli ve hafif/orta-ağrı grupları arasında farksızdı ($p>0,05$).

Şiddetli-ağrı grubunda akut lösemi hastalarının oranı %83 iken, hafif/orta-ağrı grubunda %57.1 olarak saptandı ($p<0,001$).

Şiddetli-ağrı grubunun %81,8'i, hafif/orta-ağrı grubunun %62,3'ü MA rejim aldı ($p=0,005$). Tüm beden ışınlaması şiddetli-ağrı grubundaki hastaların %48,9'una hafif/orta-ağrı grubundaki hastaların %18,2'sine uygulandı ($p<0,001$).

Nakil öncesi ferritin düzeyi şiddetli-ağrı grubunda, hafif/orta-ağrı grubuna göre anlamlı yüksekti ($p=0,047$).

Nötropeni süresi şiddetli-ağrı grubunda, hafif/orta-ağrı grubuna göre anlamlı uzundu ($p=0,032$).

Şiddetli-ağrı grubundaki hastaların %54,5'inin, hafif/orta-şiddetli grubun %28,6'sının TPN ihtiyacı oldu ($p=0,001$).

Tablo 21. Ağrı Şiddetine Göre Sınıflandırılan Hastalarda Anlamlılık Gösteren Parametrelerin Ortanca Değerleri

Parametre	Ağrı Şiddetine Göre Sınıflandırma		p değeri
	Hafif/orta	Şiddetli	
Yaş (yıl) [ortanca (aralık)]	46(17-64)	33,5(18-65)	0,005
Ferritin düzeyi (ng/ml) [ortanca (aralık)]	899(17-5974)	1379,5(56-7500)	0,047
Nötropeni süresi (gün) [ortanca (aralık)]	14(2-32)	16(6-53)	0,032

4.3.3 Hasta Kontrollü Analjezi Kullanımının Alt Gruplar Arasında

Karşılaştırılması

Hasta kontrollü analjezi kullanımı erkek ve kadın cinsiyet arasında farksızdı ($p>0,05$).

Akut lösemi tanılı hastaların %43,1'inde HKA gereksinimi olurken, diğer tanılara sahip hastaların %22'sinde HKA gereksinimi oldu ($p<0,001$).

Myeloablatif rejim alan hastaların %44,9'unda, NMA/RIC rejim alan hastaların %18,9'unda HKA gereksinimi oldu ($p<0,001$).

Tüm beden ışınlama yapılan hastaların %61,5'inde, yapılmayan hastaların %26,3'ünde HKA gereksinimi oldu ($p<0,001$).

Nakil öncesi ölçülen ferritin değeri yüksek olan hastaların %37,6'sında, normal olan hastaların %23,6'sında HKA gereksinimi oldu ($p=0,013$). Ortanca ferritin değeri temel alınarak karşılaştırma yapıldığında düşük ve yüksek gruplar arasında HKA kullanımı açısından farklılık izlenmedi ($p=0,069$).

Siklosporin-A/Mtx alan hastaların %40,5'inde, Csa/Mmf alan hastaların %5,5'inde HKA gereksinimi oldu ($p<0,001$).

Veno-okluzif hastalık gelişen hastaların %58,8'inde, gelişmeyen hastaların %28,2'sinde HKA kullanımı mevcuttu ($p<0,001$). Defibrotid kullanan hastaların %48,1'inde, kullanmayan hastaların %29,2'sinde HKA kullanımı mevcuttu ($p<0,001$).

Febril nötropeni gelişen hastaların %41,4'ünde, gelişmeyen hastaların %6,9'unda HKA kullanımı mevcuttu ($p<0,001$).

Enfeksiyon gelişen hastaların %40,5'inde, gelişmeyen hastaların %9,6'sında HKA kullanımı mevcuttu ($p<0,001$). Fungal enfeksiyon gelişen hastaların %50'sinde, gelişmeyen hastaların %29'unda HKA kullanımı mevcuttu ($p<0,001$). Antifungal profilaksi alan ve almayan hastalar arasında HKA kullanımı açısından anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0,05$).

Kusma gelişen hastaların %38,2'sinde, gelişmeyen hastaların %27,7'sinde HKA kullanımı mevcuttu ($p=0,026$). Diare gelişen hastaların %43,3'ünde, gelişmeyen hastaların %24,1'inde HKA kullanımı mevcuttu ($p<0,001$). Konstipasyon gelişen hastaların %55,4'ünde, gelişmeyen hastaların %31,5'inde HKA kullanımı mevcuttu ($p<0,001$).

Hipoksi gelişen hastaların %46,1'inde, gelişmeyen hastaların %32,3'ünde HKA kullanımı mevcuttu ($p=0,021$). Mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastaların %46,1'inde, olmayan hastaların %32,9'unda HKA kullanımı mevcuttu ($p=0,059$).

Kanama gelişen hastaların %55,4'ünde, gelişmeyen hastaların %28,5'inde HKA kullanımı mevcuttu ($p<0,001$).

Psikolojik toksisite gelişen hastaların %45'inde, gelişmeyen hastaların %33'ünde HKA kullanımı mevcuttu ($p=0,069$).

Nörolojik toksisite gelişen hastaların %80'inde, gelişmeyen hastaların %33,6'sında HKA kullanımı mevcuttu ($p=0,002$).

Hepatik toksisite görülen hastaların %39,9'unda, görülmeyen hastaların %30,1'inde HKA kullanımı mevcuttu ($p=0,029$).

Renal toksisite görülen hastaların %50'sinde, görülmeyen hastaların %31,9'unda HKA kullanımı mevcuttu ($p=0,004$).

4.4 Korelasyon Analizleri

Anlamlılık gösteren korelasyon analizleri Tablo 22'te detaylandırılmıştır.

Tablo 22. Korelasyon Analizinde HKA'nın Anlamlı İlişkili Olduğu Parametreler

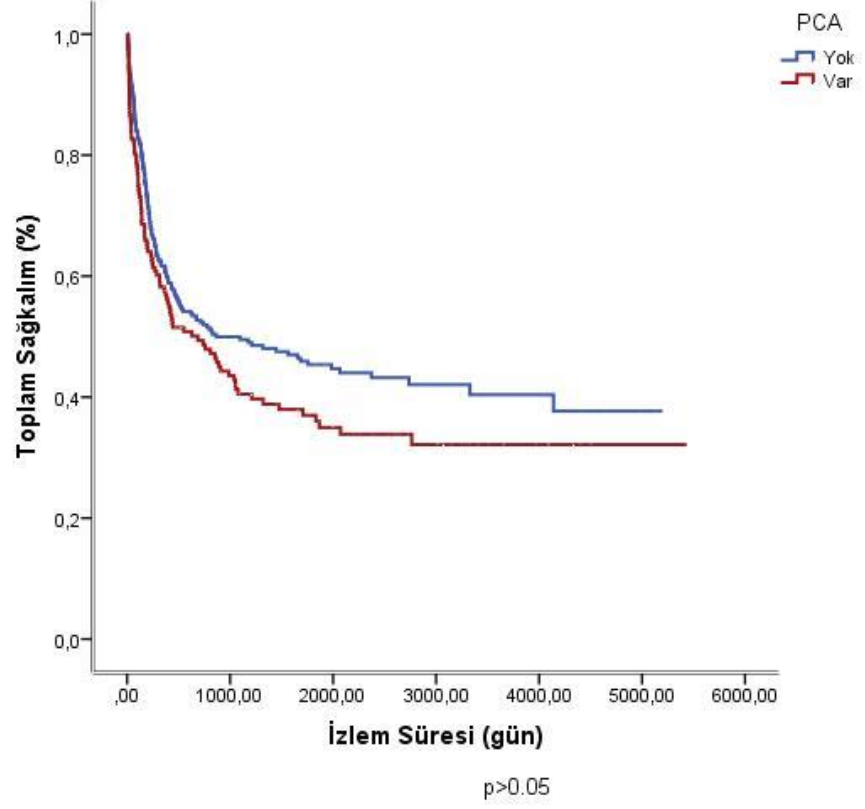
Parametreler	p değeri	r değeri
Ağrı skoru	<0,001	0,489
Renal toksisite	0,033	0,101
Hepatik toksisite	0,001	0,162
Nörotoksisite	0,003	0,142
Kanama	<0,001	0,224
Hipoksi	0,032	0,101

Konstipasyon	0,001	0,157
Diare	<0,001	0,211
Kusma	0,014	0,116
Bulantı	0,011	0,119
Enfeksiyon	<0,001	0,277
Nötropenik ateş	<0,001	0,284
Mukozit	<0,001	0,597
Ateşli gün sayısı	<0,001	0,240
Trombosit engrafmanı	<0,001	0,187
Nötrofil engrafmanı	<0,001	0,202
TPN kullanımı	0,031	0,156
G-CSF kullanımı	0,030	0,132
Nötropeni süresi	0,002	0,147
Defibrotid kullanımı	<0,001	0,216
VOH gelişimi	<0,001	0,264
Transferrin saturasyonu	0,004	-0,141
TBI	<0,001	0,316
Yatış süresi	<0,001	0,177
Yaş	<0,001	-0,193

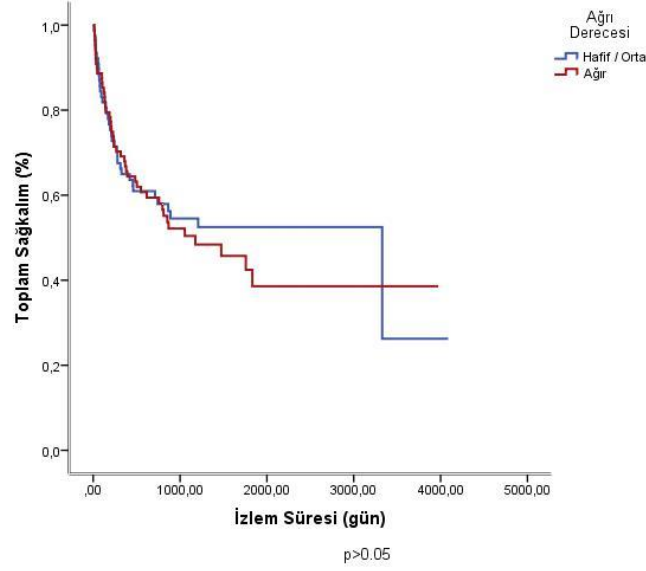
4.5 Sağkalım Analizi ve Sağkalım Üzerine Etkili Olan Faktörler

Toplam sağkalım olasılığı HKA⁺ ve HKA⁻ gruplar arasında farksızdı (%33,2 vs %37,7) (p>0,05) (Şekil 3).

Toplam sağkalım olasılığı şiddetli ve hafif-orta ağrı grupları arasında farksızdı (%26,2 vs %38,6; p>0,05) (Şekil 4).



Şekil 3. Hasta Kontrollü Analjezi Alan/Almayan Hastalarda Toplam Sağkalım Olasılıkları



Şekil 4. Şiddetli / Hafif-orta Ağrı Gruplarında Toplam Sağkalım Olasılıkları

Tablo 23. Tek Değişkenli Analizde Sağkalım Üzerine Etkili Olan Faktörler

Sağkalım Üzerine Etkili Faktörler	p değeri
Nakil öncesi hastalık durumu	<0,001
ECOG	<0,001
EBMT risk durumu	<0,001
HLA uyumu	0,023
CRP	<0,001
Ferritin	<0,001
ATG kullanımı	0,026
VOH	<0,001
Defibrotid kullanımı	<0,001
TMA	0,044
İnfüze edilen CD34 ⁺ hücre sayısı	0,04
Eritrosit transfüzyon sayısı	<0,001
Trombosit transfüzyon	<0,001

sayısı	
TPN	<0,001
Ateşli gün sayısı	<0,001
Mukozit	<0,001
Febril nötropeni	0,002
Enfeksiyon	<0,001
Fungal enfeksiyon	<0,001
Diyare	0,018
Hipoksi	<0,001
Kanama	0,002
Psikolojik toksisite	<0,001
Nörolojik toksisite	0,022
Hepatik toksisite	<0,001
Renal toksisite	<0,001

Tablo 24. Çok Değişkenli Analizde Sağkalm Üzerine Etkili Olan Faktörler

Sağkalm Üzerine Etkili Faktörler	p değeri
ECOG	<0,001
EBMT risk durumu	0,022
Ateşli gün sayısı	0,005
Hipoksi	0,031
Renal toksisite	<0,001

5. TARTIŞMA

Bu geriye dönük çalışmada, AKHN yapılmış hastalarda engrafman öncesi görülen mukozit ilişkili ağrının ve tedavisinde kullanılan HKA'nın KHN ilişkili toksisite ve komplikasyonlarla ilişkisi incelendi. Çalışmamız bilimsel literatürde bu konuda yapılmış en geniş hasta sayısına sahip çalışmadır. Çalışmamızda HKA kullanımının ağrı, yaş, tanı, hazırlama rejimi, Mtx kullanımı, ateşli gün sayısı, bakteriyel-fungal enfeksiyonlar, nötrofil engrafmanı, TPN kullanımı, kusma, diare, konstipasyon, VOH, organ toksisiteleri (renal, hepatik, nörolojik, hipoksi, kanama) ve hastanede yatış süresi ile anlamlı korele olduğu gösterildi. Mukozit, KHN sonrası en sık görülen toksisitelerden biridir ve hastaları diğer ölümcül komplikasyonlara yatkın hale getirebilir. Mukoziti olan hastalarda HKA kullanımı sıklıdır. Çalışmamızda orta-şiddetli düzeyde mukozit ağrısı olan hastalara HKA uygulanmıştır. Mukozit ile KHN sonrası görülen komplikasyonlar arasındaki ilişki, benzer etyolojik sebeplere ve patolojik mekanizmalara sahip olmalarından kaynaklanmaktadır. Bu nedenle KHN sonrası görülen toksisiteler ve komplikasyonlarla HKA kullanımı arasında da benzer bir nedensel ilişki bulunmaktadır.

Epitel hücreleri hızlı çoğalabilen ve kendini hızlı yenileyebilen hücreler olmaları nedeniyle kemoterapiye duyarlıdır. Kemoterapi ve radyoterapi etkisiyle epitel hücrelerinde DNA hasarı oluşur, oksidatif stres artar ve hücre ölümü başlar. Hematopoetik KHN ilişkili mukozitin etyolojisinde en önemli etken hazırlama rejimidir. Verilen hazırlama rejiminin yoğunluğu ile epitel hücre hasarının şiddeti doğru orantılıdır. Hazırlık rejiminin yoğunluğuna göre önce GİS

mukozasında steril bir inflamasyon oluşur, bunu epitel hasarı, kriplerde hipoplazi ve villüslerde düzleşme takip eder. Epitel hasarıyla birlikte epitelden salgılanması gereken anti-inflamatuar sitokinler salınmaz ve inflamasyon durdurulamaz. Tercih edilen hazırlık rejiminin MA, NMA ya da RIC olması epitel hücre hasarının şiddetini etkilemektedir. Myeloablatif olmayan hazırlık rejimleri verilen hastalarda MA verilenlere göre GİS'te inflamasyon ve epitel hasarı daha az olmaktadır (20,21,23,57,73,106,107). Eduardo ve arkadaşları, HKHN hastalarında Bu içeren MA ve NMA/RIC rejimler sonrası oluşan mukoziti inceledikleri retrospektif bir çalışmada, myeloablatif olmayan dozlarda verilen Bu'nun myeloablatif dozlardakine göre daha az toksik olduğunu göstermişlerdir. Myeloablatif dozda Bu verilen hastalarda myeloablatif olmayan dozda Bu alanlara göre 2. derece ve üstü oral mukozitin daha sık görüldüğünü ve daha uzun süreli olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca, uzun süren orofarenks ve özefageal mukozitin opioid kullanımında artışa neden olduğu belirtilmiştir (108). Çalışmamızda bilimsel veriyi destekler şekilde mukozit derecesinin ve mukozit ilişkili ağrının, verilen hazırlama rejimi ile ilişkili olduğu gösterildi. Myeloablatif rejim alan hastalarda mukozit daha şiddetli olduğundan aynı grupta HKA kullanımının da daha sık olduğu gösterildi. Myeloablatif rejimler yerine NMA/RIC rejimlerin tercih edilmesi ya da MA rejimlerde toksik etkisi güçlü olan ilaçların birarada kullanılmaması gibi yöntemler mukozit sıklığını ve opioid kullanımını azaltabilir.

Hazırlık rejiminde kullanılan TBI mukozit oluşumuna sebep olan etkenlerden biridir. Uygulanan radyoterapi dozu ve fraksiyon sayısı ile mukozit şiddeti arasında ilişki vardır. Toplam dozun bölünerek verilmesiyle toksisite

azalmaktadır. Bu ilişki radyoterapinin hızlı çoğalan ve yenilenen hücrelere olan toksik etkisinden kaynaklanmaktadır (21,27,106,109,110). Anand ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada TBI temelli hazırlık rejimi verilen AKHN hastalarında oral mukozit insidansı ve şiddeti karşılaştırılmıştır. Bir grup hastaya 1200 cGy, diğer gruba 400-600 cGy TBI uygulanmıştır. Düşük dozda TBI uygulanan hastalarda mukozit insidansı ve şiddetinin daha az olduğu gösterilmiştir. Ciddi mukoziti olan hasta grubunda TPN ve opioid analjezik kullanımının daha fazla olduğu, hastanede kalış süresinin uzadığı saptanmıştır (106). Bizim çalışmamızda da TBI uygulanan hastaların mukozit ağrısının daha şiddetli olduğu ve bu hasta grubunda HKA kullanımının daha sık olduğu gösterildi. Myeloablatif rejim verilen ve TBI uygulanan hastalarda mukozit riski ve şiddetinin yüksek olacağı göz önünde bulundurulmalıdır. Bu hastalarda mukozit ilişkili ağrı ve işlev kaybı nedeniyle yaşam kalitesi düşmektedir. Hasta kontrollü analjezi, hastaların ağrısını hızlı ve etkin bir biçimde kontrol edebilmesi sayesinde yaşam kalitesinin korunmasını sağlayan etkili bir yöntem olarak tercih edilmektedir. Diğer analjezik yöntemlere göre daha düşük dozda opioid analjezik gerektirmesi yan etki ve ilaç etkileşim riskleri açısından önem taşımaktadır (111-114).

Metotreksat GvHH profilaksisinde kullanılan anti-metabolit ve anti-proliferatif bir ilaçtır. Folat analogu olarak görev yapan Mtx, metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzimine bağlanarak pürin ve pirimidin sentezini bozmaktadır. Metotreksat bu mekanizma ile mukozitin iyileşmesinde gecikmeye sebep olmaktadır (19,20,22,23,106,115). Robien ve arkadaşlarının

çalışmasında AKHN yapılan KML hastalarında mukozit etyolojisi incelendiğinde vücut kitle indeksi (VKİ) yüksek olan hastalarda mukozit şiddetinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu durum Mtx ve MA rejim dozunun vücut yüzey alanına göre hesaplanarak uygulanması ile ilişkilidir. Yine aynı çalışmada MTHFR 677 TT genotipi olan hastalarda daha şiddetli mukozit olduğu gösterilmiştir. Bu genotipe sahip hastalarda MTHFR enzim aktivitesi daha düşüktür. Bu enzimin normal DNA sentezinde ve onarımında görev alması nedeniyle MTHFR enziminde görülen polimorfizmler Mtx alan hastalardaki mukozit oluşum riskini artırmaktadır (19,106,115). Cutler ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, AKHN sonrası hastalar GvHH profilaksisi temelli iki gruba ayrılmıştır. Bir gruba Mtx kombinasyonu, diğer gruba Mtx içermeyen kombinasyon verilmiştir. İki gruba da aynı doz TBI uygulandıktan sonra mukoziti olan hastalar değerlendirildiğinde Mtx kullanılmayan grupta oral mukozit sıklığı ve şiddetinin daha az olduğu, benzer şekilde TPN kullanımının ve opioid analjezik ihtiyacının daha az olduğu gösterilmiştir. Hastanede yatış süresi iki grup arasında benzer bulunmuştur (19). Freyer ve arkadaşları MA-AKHN yapılan ve GvHH profilaksisi için Mtx verilen hastalarda nakil sonrası lökoverin kullanımının mukozit ve diğer sonuçlar üzerine etkisini inceledikleri bir çalışma yapmışlardır. Lökoverin verilen grupta 2-4. derece mukozit gelişen hastaların mukozit süresinin lökoverin verilmeyen gruba göre daha kısa sürdüğünü, aynı grupta nötrofil engrafmanının daha erken gerçekleştiğini, TPN kullanım süresinin ve hastane yatış süresinin kısaldığını göstermişlerdir. İstatistiksel olarak anlamlı çıkmasa da lökoverin alan grupta HKA kullanımının ve 3-4. derece mukozit sıklığının daha az olduğunu göstermişlerdir

(116). Çalışmamızda GvHH profilaksisi olarak Csa+Mtx alan grupta HKA kullanımının daha sık olduğu, aynı şekilde HKA uygulanan olgularda da Mtx kullanımının daha sık olduğu gösterildi. Metotreksat yan etkisi olarak bilinen mukozit ve ilişkili ağrı HKA ihtiyacının artmasına neden olmaktadır. Graft versus host hastalığı profilaksisinde Mtx dışı ilaçların kullanılması veya Mtx yan etkilerini azaltacak tedavi yöntemlerinin uygulanması mukozitin iyileşmesini kolaylaştırarak hastaların yaşam kalitesini ve nakil sonuçlarını olumlu yönde etkileyecektir. Metotreksat kullanılması gereken hasta gruplarında ise mukozit iyileşmesi gecikeceğinden analjezik kullanımı daha uzun sürecektir. Hasta kontrollü analjezi diğer yöntemlere göre daha düşük dozla benzer etkinlikte analjezi sağlamaktadır. Böylelikle opioid yan etkileri ve ilaç etkileşimleri azalmakta, ekonomik olarak olumlu sonuçlar oluşmaktadır (19,21-23,106,111-114).

Wardley ve arkadaşları, HKHN yapılan 425 hastanın dahil edildiği bir çalışmada mukozit üzerine etkili risk faktörlerini değerlendirmişlerdir. Hastalığın tanısı ve hastanın yaşının tek değişkenli analizlerde mukozitle ilişkili olduğunu, çok değişkenli analizde ise mukozitin MA rejimle ilişkili olduğunu göstermişlerdir (117). Valeh ve arkadaşları, HKHN sonrası mukozit insidansı ve şiddetini araştırdıkları çalışmalarında, genç hastalarda mukozitin daha şiddetli ve uzun süreli olduğunu göstermişlerdir (20). Çalışmamızda genç hastalarda mukozite bağlı ağrının daha şiddetli olduğu ve HKA⁺ grubunun daha genç hastalardan oluştuğu gösterildi. Yaşın mukozit üzerine etkisi değerlendirilirken, genç hastalarda tanıya ve performans durumuna bağlı olarak MA rejimlerin daha

çok kullanıldığı göz önünde bulundurulmalıdır. Bu durum aynı hasta grubunda mukozitin daha sık ve şiddetli görülmesi ile uyumlu bir sonuçtur. Aynı zamanda ileri yaşın nakil ilişkili mortalite üzerindeki olumsuz etkisi nedeniyle yaşlı hasta popülasyonunda NMA/RIC rejimlerin seçilmesi, bu grupta daha az mukozit gelişmesine sebep olmaktadır. Genç yaşta MA, ileri yaşta NMA/RIC rejimlerin tercih edilmesi iki grup arasında mukozit sıklığında görülen farkı açıklamaktadır. Ek olarak genç hastaların ileri yaş hastalara göre daha yüksek hücre proliferasyon yeteneklerine sahip olmaları, bu hastaları kemoterapi ilişkili epitel hasarına da yatkın hale getirmektedir. Nitekim, mukozit prevelansı pediatrik hastalarda erişkin hastalara göre daha yüksektir. Altta yatan sebep yaş ilerledikçe hücre proliferasyon yeteneğinde azalma olması ve kemoterapinin bu hücreler üzerindeki toksik etkisinin azalmasıdır. Hasta kontrollü analjezi erişkin hastalarda mukozit ilişkili ağrı palyasyonu için kullanılan etkinliği kanıtlanmış bir yöntemdir. Pediatrik hasta popülasyonlarında yapılan çalışmalarda ise, 6 yaş ve üzeri çocukların HKA kullanabilecek bilişsel yetenekte olduğu gösterilmiştir (111-114). Çalışmamızda ağrı şiddeti yüksek olan hastalar arasında akut lösemi tanısının daha sık olduğu gösterildi. Akut lösemi hastalarında mukozit sıklığı ve şiddetinin daha yüksek olması bu hastalarda MA rejimlerin daha sık kullanılmasıyla ilişkilidir. Myeloablatif hazırlama rejimi uygulanan hastalarda mukozit riskinin, sıklık ve derecesinin yüksek olması bu hasta grubunda görülen ağrı şiddetini ve analjezi gereksinimini de artırmaktadır. (20-23,27,44,73,106)

Haploidentik nakillerde, HLA uyumlu nakillere göre immun yapılanmada gecikme, GvHH riskinde artış olmaktadır. Hematopoetik KHN nakli sonrası

immun yapılanma yavaş yavaş oluşmaya başlar ve yeni immun sistemin tam olarak oluşması 1-2 yıl sürer. Kök hücre nakli sonrası GvHH profilaksi ve tedavisi için verilen immunsupresif ajanlar immun sistem yapılanmasını yavaşlatmaktadır. Hematopoetik KHN sonrası nötrofil engrafmanı yaklaşık 2-3. haftada, T lenfositlerin yapılanması yaklaşık 100. günde, B lenfositlerin yapılanması ise 1-2. yılda gerçekleşir. İnsan lökosit antijen uyumsuzluğu olan nakillerde en önemli komplikasyon GvHH gelişmesidir. Graft versus host hastalığı verici T lenfositleri aracılığıyla oluşur. Mukozit ise sıklıkla engrafman öncesi dönemde görülmektedir. Nötrofil engrafmanı ile birlikte epitel hasarı ve mukozit iyileşmeye başlar. Sonuç olarak mukozitin şiddetli olduğu dönem ile GvHH'nin geliştiği dönem farklıdır. Çalışmamızda HLA uyumu ile HKA⁺ kullanımı arasında ilişki saptanmamıştır. Bu durumun engrafman ve immun yapılanma süreci ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (6,42,82,118).

Hematopoetik KHN komorbidite ölçeği nakil ilişkili mortaliteyi öngörmek için etkili bir yöntemdir. Hematopoetik KHN komorbidite ölçeği nakil ilişkili mortaliteyi, tanıdan ve hazırlama rejiminden bağımsız olarak göstermektedir. Salit ve arkadaşları, AKHN öncesi RIC rejim verilen hastalarda HCT-CI ölçeğinin prognostik değerini araştırdıkları çalışmalarında, HCT-CI puanı >3 olan hastalarda <3 olanlara göre relaps dışı mortalitenin istatistiksel olarak yüksek olduğunu göstermişlerdir (119). Bizim çalışmamızda HKA uygulanan hastalarda HCT-CI puanının yüksek olduğu gösterilse de istatistiksel anlamlılığı gösterilememiştir. Hematopoetik KHN komorbidite puanı yüksek olan hastalarda sıklıkla NMA/RIC rejimleri tercih edilmektedir. Bu durum bu hastalarda

mukozitin daha az görülmesine ve HKA ihtiyacının azalmasına neden olmaktadır. Komorbidite ölçeğinin nakil sürecinden bağımsız olarak hasta ile ilişkili sorunları temel alan bir değerlendirme sistemi olması nedeniyle çalışmamızda HKA ile HCT-CI arasında pozitif ya da negatif bir korelasyon saptanmamıştır. Nakil öncesi performans durumu hazırlama rejiminin seçiminde önemli bir etkidir. Çalışmamızda ECOG performans durumunun sağkalım üzerine etkisi gösterilirken HKA kullanımı ile arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bu durum, performans durumu kötü olan hastalarda NMA/RIC rejimlerin tercih edilmesiyle açıklanabilir (14,60,116,118). Mulla ve arkadaşlarının pediatrik hasta grubunda yaptıkları bir çalışmada, nakil öncesi Karnofsky performans <90 olan hastalarda nakil ilişkili mortalitenin arttığı gösterilmiştir (120).

Birçok çalışmada gösterildiği gibi, mukozit şiddeti arttıkça hastaların oral alımı kısıtlanmakta ve parenteral beslenme ihtiyacı artmaktadır. Anand ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada TBI ve Mtx kullanılan hastalarda mukozit şiddetinin yüksek ve TPN kullanım süresinin uzun olduğu gösterilmiştir (106). Mukozit gelişen hastalarda destek tedavisi önemli yer tutmaktadır. Mukozit nedeni ile oral alamayan hastaların beslenme idamesi için sıklıkla TPN tercih edilmektedir. Total parenteral beslenme bakteriyel ve fungal enfeksiyonlara yatkınlığı artırmaktadır. Enteral beslenmenin idamesinin sağlanması TPN ilişkili riskleri azaltmak açısından önem taşımaktadır. Ağır oral mukozite rağmen intestinal fonksiyonların korunabildiği bilinmektedir. Bu hastalarda, özellikle amino asit ve glukoz absorpsiyonunun devam ettiğini gösteren klinik çalışmalar bulunmaktadır. Parenteral beslenme sırasında GİS'in kullanılmaması mukozit

ilişkili intestinal atrofiyi artırmakta ve mikrofloranın değişmesine sebep olmaktadır. Enteral beslenme GİS fonksiyonlarının korunmasını sağlayarak bakteri translokasyonunda azalmaya sebep olur. Bu hastalarda oral alımın önündeki en önemli engel ağrı olduğundan yeterli ve etkin analjezinin önemi bir kez daha ortaya çıkmaktadır. Uygun ve etkin analjezi ile oral mukozit ağrısı hafifletilerek enteral beslenme idame ettirilebilir, böylelikle kateter ve GİS kaynaklı enfeksiyon riski azaltılabilir. Mukozit ağrısı için sıklıkla opioid analjezik kullanımı gerekmektedir. Bulantı ve kusma opioidlerin sık görülen yan etkilerindedir. Bu yan etkiler de hastaların oral alımını olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Hasta kontrollü analjezi diğer yöntemlere göre daha az opioid dozuyla etkin analjezi sağlayabilmektedir. Dolayısıyla bulantı-kusma gibi yan etkiler daha az olmaktadır. Sonuç olarak, diğer analjezik yöntemlerle karşılaştırıldığında, HKA enteral beslenmenin idamesini sağlayabilmektedir (19,23,27,106,110,121,122). Çalışmamızda HKA uygulanan hastalarda TPN kullanım süresinin anlamlı uzun olduğu gösterildi.

Yapılan çalışmalarda ağır mukoziti olan hastalarda enfeksiyon sıklığının daha fazla olduğu, bu durumun nakil sonrası erken dönem mortaliteyi etkileyebileceği gösterilmiştir. Enfeksiyonlar relaps dışı mortalitenin en önemli sebeplerindedir. Kemoterapi ve radyoterapi GİS epitelinde hücrel apoptozu uyarır. Gastrointestinal sistem kript hücrelerinde ve emici yüzeyde ilerleyici kayıp oluşur. Epitel yüzeyi ve mukoza enfeksiyonlara karşı ilk savunma bariyeridir. Koruyucu bariyer görevi gören lamina propria mukozit nedeniyle hasarlanır ve mukozada ülserler oluşur. Patojen bakteriler mukozal ülserlere kolonize olarak

bağ dokusuna ilerleyip burada mononükleer hücre aktivasyonuna ve sitokin salınımına neden olurlar. Sitokin salınımı mukoza ve doku hasarını artırır. Patojen bakteriler kan dolaşımına karışarak sistemik inflamasyona ve aşırı sitokin salınımına neden olabilirler. Mukoza sadece mekanik bariyer oluşturmakla kalmaz, aynı zamanda intestinal epitel, antimikrobiyal peptidler ve anti inflamatuvar sitokinler üretmektedir. Mukozal hasar bu antimikrobiyal peptidlerin üretiminin bozulmasına ve bakteriyel translokasyona neden olur. Antiinflamatuvar sitokinlerin üretilmemesi ise şiddetli sitokin salınımına ve mukozal iyileşmenin gecikmesine sebep olur. Bakteriyel translokasyon inflamatuvar yanıtı uyararak mukozit iyileşmesini güçleştirir. Gastrointestinal sistemde konak ile mikroflora arasında fizyolojik bir denge bulunmaktadır. Dengenin bozulmasına neden olan konağa bağlı faktörler MA rejimler gibi sitotoksik tedaviler ile oluşan mukozal epitel hasarı ve immun baskılanmadır. Mikrofloraya bağlı faktörler ise sitotoksik tedaviler ve antibiyotik kullanımı nedeniyle doğal floranın baskılanması ve patojen bakterilerin çoğalmasındır. Hematopoetik KHN sonrası en önemli enfeksiyon odağının mukozit olmasının sebebi altta yatan bu patofizyolojik mekanizmadır. Enfeksiyon oluşumu ile mukozit oluşumuna sebep olan etkenler arasındaki ilişki incelendiğinde, NMA/RIC rejim uygulanan hastalarda, MA rejim uygulananlara göre GİS mukozal hasarının daha az olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla bakteriyel translokasyon azalmakta ve konak ile mikroflora arasındaki denge kısmen korunmaktadır. Yapılan bir çalışmada, NMA/RIC verilen hastalarda GİS'te daha az mukozit geliştiği ve enfeksiyon sıklığının daha az olduğu gösterilmiştir (123). Kök hücre nakli sonrası immun yapılanmadaki gecikme

enfeksiyon riskini artıran ikinci sebeptir. Kök hücre verici tipi, HLA uyumu, hazırlama rejimi ve GvHH profilaksisi gibi sebeplere bağlı olarak immün yapılanma gecikebilir. Myeloablatif rejimler, NMA/RIC rejimlere göre daha ağır ve uzun süreli nötropeni yapabileceği için enfeksiyon sıklığı ve şiddeti artmaktadır (24,84-86,93,118,123-126). McCann ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli ileriye dönük çalışmada, mukoziti olan KHN alıcılarında mukozit derecesi arttıkça enfeksiyon sıklığının da arttığı gösterilmiştir (127). Çalışmamızda benzer şekilde febril nötropenik, bakteriyel ve fungal enfeksiyonu olan hastalarda HKA kullanımının daha sık olduğu görüldü. Hasta kontrollü analjezi alan grupta ateşli gün sayısının, ortanca nötropeni süresi ve G-CSF kullanım süresinin daha uzun olduğu, nötrofil engrafmanının daha geç gerçekleştiği gösterildi. Cheretakis ve arkadaşlarının yaptığı bir pediatrik çalışmada; nötrofil engrafmanının lenfoma tanılı hastalarda, akut lösemi ve malign olmayan hastalıklara göre daha erken gerçekleştiği gösterilmiştir. Bu durum lenfoma hastalarında NMA/RIC rejimlerin tercih edilmesiyle ilişkilendirilmiştir. Nötrofil engrafmanı geciken grupta mukozit şiddetinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (128). Engrafman öncesi dönemde dokularda nötrofil bulunmamaktadır. Kök hücre nakli sonrası ağız çalkantı suyunda nötrofil sayısının ölçüldüğü bir çalışmada, kanda nötrofil engrafmanı gerçekleşmeden yaklaşık 1 hafta öncesinde oral mukozada nötrofillerin görülmeye başlandığı saptanmıştır (128). Mukozal nötrofil penetrasyonu geciken hastalarda mukozit daha uzun süreli ve şiddetli olmaktadır. Mukozit süreci uzadıkça enfeksiyon sıklığı ve şiddeti de beraberinde artmaktadır. Hasta kontrollü analjezi uygulanan hastalarda engrafman

sürelerinin daha uzun olmasının, engrafman öncesi dönemde görülen erken komplikasyonların şiddetini olumsuz yönde etkileyeceği öngörülmektedir. Kök hücre nakli sonrası erken dönemde nötrofillerin ilk kez dokuda ortaya çıktığını gösteren çalışmalar nötrofil engrafmanı ve mukozit iyileşme süreci arasındaki ilişkiyi desteklemektedir (22,84,126,128-130).

Hepatik VOH patogenezinin temelini, hazırlama rejiminde kullanılan yüksek doz kemoterapinin karaciğer sinüs hepatositlerine ve sinüzoidal endotel hücrelerine verdiği hasar oluşturmaktadır. Birçok ilaç ve toksin metabolizmasından sorumlu olan sitokrom p450 enzim sisteminin karaciğer sinüs ve sinüzoidlerinde yoğun olarak bulunması nedeniyle kemoterapötik ilaçların metabolizması bozular. Endotel hasarıyla birlikte eritrositler, lökositler ve hücresel debris Disse aralığına geçer. Venöz lümen giderek daralır ve sinüzoidal akım yavaşlar. Sinüzoidal obstrüksiyon gelişmesiyle post-sinüzoidal portal hipertansiyon oluşur, karaciğerde iskemi ve mikrovasküler hasar gerçekleşir. Ağır olgularda karaciğer yetmezliği ve ÇOY gelişebilir. Myeloablatif hazırlık rejimlerinde oluşan karaciğer hasarı, NMA/RIC rejimleriyle kıyaslandığında çok daha ağırdır (90,131-133). Kemoradyoterapi, karaciğerin sinüzoidal endotel hücrelerine verdiği hasara benzer şekilde mukozal epitel hücrelerine de hasar verir. Bu bilgilerin ışığında, mukozit ve VOH gelişiminin temelinde ortak bir etyopatolojik mekanizma bulunduğu söylenebilir. Bununla birlikte, kemoterapi ve radyoterapi ile GİS epitelinde oluşan hasar mikroflora kaynaklı endotoksinlerin barsaktan translokasyonuna sebep olmakta ve portal dolaşımdaki sitokin miktarında artış meydana gelmektedir. Portal yolla karaciğere gelen bu sitokinler

inflamatuar yolakları uyarak karaciğer hasarına sebep olur. Yapılmış çalışmalarda VOH gelişen hastalarda interlökin-6 ve CRP'nin arttığı, antiinflamatuar sitokin olan interlökin 10'un ise azaldığı gösterilmiştir. İnterlökin 10 aynı zamanda GİS epitelinden üretilen bir sitokindir. Epitel hücre hasarı sonucu interlökin 10'un üretilmemesi mukozite neden olan inflamasyonun baskılanamamasından sorumlu tutulmaktadır. Mukozit ve VOH arasındaki ilişkinin patogenezinde bir diğer ortak neden ise ferritin yüksekliğidir. Hiperferritinemi, bir yandan vücuttaki aşırı demir yüküne bağlı oksidatif strese, pozitif akut faz reaktanı olması nedeniyle de inflamasyona işaret edebilmektedir. Oksidatif stres ve artmış inflamasyonun karaciğerde oluşturduğu hasar dışında karaciğerde aşırı demir birikiminin olması da VOH için risk faktörüdür. Aşırı demir yükünün sebep olduğu oksidatif stres mukozit şiddetini de artırmaktadır (88,90,134-138). Birçok çalışmada gösterildiği gibi özellikle Bu içeren MA rejimlerin ve TBI temelli hazırlık rejimlerinin VOH oluşumunda risk faktörü olduğu gösterilmiştir (90,139-141). Çalışmamızda HKA⁺ grupta daha fazla VOH geliştiği ve bu grupta defibrotid kullanımının daha sık olduğu gösterildi. Venokluzif hastalık, sonuçları itibariyle erken tanı konulması ve tedavi edilmesi gereken bir komplikasyondur. Mukozit ile VOH arasındaki bu ilişki sonucunda şiddetli mukoziti olan hastalarda VOH gelişme riskinin artmış olabileceği, VOH gelişenlerde ise ÇOY'a ilerlemenin olabileceği öngörülebilir. Mukozit sıklık ve şiddetinin azaltılmasına yönelik yöntemler GİS'ten karaciğere gelen sitokin miktarının ve VOH görülme sıklığının azalmasına da yardımcı olabilir. Myeloablatif rejimlerin yerine NMA/RIC rejimlerin tercih edilmesi ve

hepatotoksik ilaçlardan kaçınılması VOH açısından olumlu gelişmelere neden olabilir.

Allojeneik KHN hastalarında görülen ferritin yüksekliği sıklıkla primer hastalık ve transfüzyon yüküyle ilişkilidir. Allojeneik KHN sonrasında oluşan mukozit nedeniyle GIS'ten demir emiliminde artış olur. Başta karaciğer olmak üzere kemoterapi ve radyoterapi nedeniyle hasarlanan dokulardan demir salınımı artar, karaciğerde transferrin üretimi azalır. Bu durum nakil sonrası erken dönemdeki hiperferritinemi ile ilişkilidir. Nakil öncesi yüksek ferritin düzeylerinin AKHN sonrası erken ve geç dönem toksisiteyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (142). Hiperferritineminin özellikle fungal enfeksiyon gelişimi, aşırı demir birikimine bağlı organ hasarı, GvHH ve VOH ile ilişkisini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (143). Kök hücre nakli sonrası dönemde, transferrinin demir bağlama kapasitesi aşıldığında, transferrine bağlı olmayan serbest demir, doku ve organlarda oksidatif hasara yol açarak toksisite ve komplikasyon sıklığını artırmaktadır. Serbest demir, fırsatçı bakteri ve mantarların üremesi için uygun ortam hazırlayan bir kofaktördür. Ayrıca kemotaksisin, fagositozun ve hücrel bağışıklığın inhibisyonuna sebep olarak enfeksiyon riskini artırmaktadır. Akut faz reaktanı olması nedeniyle ferritin, altta yatan enfeksiyon ve inflamasyondan etkilenebilmekte, inefektif eritropoezde ve karaciğer hastalıklarında da demir yükünden bağımsız olarak yüksek ölçülebilmektedir (137,142-147). Çalışmamızda ağrı şiddeti yüksek olan hasta grubunda AKHN öncesi ölçülen ferritin düzeyinin daha yüksek olduğu gösterildi. Fakat HKA kullanımı ile nakil öncesi ölçülen ferritin düzeyi arasında ilişki saptanmadı. Hiperferritinemi,

inflamasyon varlığına ve/veya demir yüküne bağlı oksidatif hasara işaret edebilir. Her iki durum da doku hasarını artıran sebeplerdendir. Çalışmamızda bilimsel literatürle uyumlu olarak tek değişkenli regresyon analizinde ferritinin sağkalım üzerine etkili faktörlerden biri olduğu gösterildi.

Transferrin saturasyonu demir dengesi hakkında bilgi veren bir başka belirteçtir. İnflamasyon durumunda hepsidin artışına ikincil olarak demir emilimi azalarak transferrin saturasyonu düşer. İnflamasyonla birlikte oluşan bu değişiklikler patojen bakterilerin demiri kullanamamasına neden olmaktadır. Ferritin düzeyindeki yüksekliğe rağmen düşük seyreden TS inflamasyonun varlığına işaret etmektedir. Dolayısıyla ferritini yüksek, TS'si düşük hastalarda inflamasyon ve buna bağlı sitokin salınımının varlığı akla gelmelidir. Çalışmamızda HKHN öncesi TS'si düşük bulunan hastalarda HKA ihtiyacının daha fazla olduğu gösterildi. Demir dengesini değerlendirirken, TS ve ferritin düzeyinin birlikte kullanılması prognostik açıdan daha değerli olacaktır (143-145).

Kemoterapötik ilaçlar, enfeksiyonlar, kalsinörin inhibitörleri ve allojeneik hücre reaktivitesi HKHN sonrasında gelişen endotel hasarından sorumludur. Endotel hasarı; proapoptotik, prokoagulan ve proinflamatuvar yolları aktive etmektedir. Bunun sonucunda TMA, engrafman sendromu, VOH ve ÇOY gibi komplikasyonlar gelişmektedir (17,18,135,148,149). Mukozit oluşumundan sorumlu epitel hasarı ile organ toksisitelerinden sorumlu endotel hasarı benzer etyolojik sebeplere bağlı oluşmaktadır. Bu ortak etyopatogenez nedeniyle mukozit ile organ toksisiteleri ve ÇOY gelişimi arasında doğrusal bir ilişki bulunmaktadır.

Bir başka mekanizma ise mukozal bariyerin bozulması ile GİS lümeninden dokuya endojen patojenlerin geçmesidir. Bu durum aşırı sitokin salınımına ve inflamasyona sebep olarak endotel hücre hasarının artmasına ve endotel hasarıyla ilişkili komplikasyonların şiddetlenmesine sebep olmaktadır. Örneğin akut böbrek hasarı (ABH) nakil sonrası erken dönemde sık görülen bir komplikasyondur. Etiyolojisinde genellikle nefrotoksik hazırlama rejimleri, tümör lizis sendromu, nakil sonrası dönemde kullanılan ilaçlar ve enfeksiyonlar yer almaktadır. Myeloablatif rejim verilen hastalarda ABH riski yüksektir. Yüksek doz hazırlama rejimi sonrasında oluşan hücre yıkım ürünleri renal tubul epiteline ve endoteline zarar vererek ABH yapabilmektedir. Myeloablatif rejimler mukozit oluşumuna zemin hazırlayan başlıca risk faktörlerindedir. Enfeksiyon tedavisi için kullanılan nefrotoksik antibiyotikler, sepsis ve septik şoka bağlı hipotansiyon da ABH sıklığını artıran ve ABH mukozit ilişkisini açıklayan bir diğer sebeptir. Mukozit ağrı palyasyonu için güçlü opioidlere ihtiyaç duyulabilir. Özellikle mukozit iyileşmesi geciken hastalarda uzun süreli opioid gereksinimi beraberinde görülen yan etkileri de artırmaktadır. Özellikle bulantı, kusma gibi yan etkiler antiemetik ilaç kullanımını gerektirmektedir Hasta kontrollü analjezi kullanımı yeterli analjezik etkiyi daha az opioid dozuyla sağlayabilmektedir. Böylelikle azalan opioid yan etki sıklığıyla birlikte antiemetik gibi ilaçların kullanımı da azalmaktadır. Bu sayede ilaç etkileşimleri ve nefrotoksik ve/veya hepatotoksik ajanlara maruziyet de azalmaktadır (135,148,149).

Nakil sonrası gelişen nörotoksisitenin etiolojisinde birçok etken rol oynamaktadır. Hazırlık rejimlerinde sık kullanılan Bu, kan beyin bariyerini

geçerek ve serebrospinal sıvıda yüksek konsantrasyonlara ulaşarak nöbet eşiğini düşürebilir. Fludarabin doz bağımlı olarak akut toksik lökoensefalopati yapabilir. Yüksek doz kemoterapi ya da TBI'nın yarattığı metabolik bozukluklar nörolojik semptomlara sebep olabilir. Enfeksiyon profilaksisi veya tedavisi için kullanılan antibiyotiklerin yanısıra ilaç etkileşimleri de nörotoksisiteye sebep olabilir. Hematopoetik KHN sonrası görülen enfeksiyonların en önemli kaynaklarından biri mukozit sonucu oluşan bakteri translokasyonudur. Mukozit enfeksiyon sıklığının ve dolayısıyla antibiyotik kullanımının artmasına neden olarak ilaç etkileşim riskini artırır. Ayrıca mukozit nedeniyle beslenmesi bozulan hastalarda oluşan metabolik bozukluklar nörolojik semptomlara neden olmaktadır. Mukozit ağrısı için verilen opioidler sedasyon ve ensefalopati yaparak nörotoksisite oluşturabilir. Patofizyolojisinde hazırlık rejimlerinin yarattığı endotel hasarı olan TMA nörolojik bozukluk gelişiminden sorumlu bir diğer etkendir (17,19,21-23,107,135,150). Çalışmamızda HKA kullanımı ile renal toksisite, hepatik toksisite ve nörotoksisite gelişimi arasında pozitif korelasyon olduğu gösterildi. Mukozit ilişkili ağrı palyasyonu için HKA'nın tercih edilmesi, kullanılan opioid dozunun daha az olması nedeniyle, sedasyon gibi nörolojik yan etki sıklığında ve ilaç etkileşimi riskinde azalma sağlamaktadır. Allojeneik KHN yapılan hastalarda HKA kullanımı, dolaylı olarak artmış sitokin salınımı ve hücre hasarının neden olduğu KHN ilişkili toksisite ve komplikasyonların gelişimine de vurgu yapmaktadır.

Allojeneik KHN yapılan hastalarda mukozit ile hastane yatış süresi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalarda mukoziti

olan hastalarda hastane yatış süresinin daha uzun olduğu gösterilmiştir. Mukozitin yol açtığı ağrı, kanama, enfeksiyon gibi komplikasyonlar dışında hastanın oral beslenmesinin bozulması, ilaçlarını oral yolla alamaması ve parenteral analjezik gereksinimi hastanede yatış süresini uzatmaktadır (30,127,130,151). McCann ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada hastanede yatış süresi; ileri yaş, kötü performans durumu, şiddetli mukozit ve gecikmiş nötrofil engrafmanı gibi faktörlerle ilişkili bulunmuştur (127). Yatış süresinin uzaması olumsuz ekonomik sonuçları da beraberinde getirmektedir (23,25,106,130,152). Vera-Llonch ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, mukozit derecesinin de hastane yatış süresini etkilediği gösterilmiştir. Hastane yatış süresinin, mukoziti olmayan hastalarla kıyaslandığında, şiddetli mukoziti olanlarda ortalama 14 gün, ülser mukoziti olanlarda ortalama 4,2 gün, ülser olmayan mukoziti olanlarda ortalama 2,2 gün daha uzun olduğu gösterilmiştir (130). Çalışmamızda HKA⁺ grubun hastanede yatış süresinin, HKA⁻ grupla karşılaştırıldığında daha uzun olduğu gösterildi.

Mukozit ve sağkalım ilişkisini inceleyen birçok çalışmada farklı sonuçlar gösterilmiştir. Mukozitin relaps ilişkili mortaliteyi, HKHN sonrası 100 günlük sağkalımı etkilediğini gösteren çalışmalar olduğu gibi, benzer bir ilişkinin saptanmadığı çalışmalar da vardır. Bu çelişki, çalışmaların yapıldığı hasta gruplarının tanı, hastalık durumu, hazırlama rejimi gibi parametreler yönünden sergiledikleri heterojeniteden kaynaklanmaktadır (20,120,151,153). Fanning ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada homojen bir hasta grubu oluşturulmaya çalışılarak, aynı mobilizasyon rejimi uygulanan nüks lenfoma hastalarına KHN öncesi benzer hazırlama rejimleri uygulanmıştır. Tek değişkenli analizde mukozit

ile relaps ilişkili mortalitenin, relaps dışı mortalitenin ve toplam sağkalımın ilişkisi gösterilmiştir. Çok değişkenli analizde ise şiddetli mukozitin relaps ilişkili mortalite için önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (151). Çalışmamızda mukozit ilişkili ağrı ve HKA kullanımının toplam sağkalım üzerine anlamlı etkisi saptanmadı. Tek değişkenli analizde mukozitin sağkalım üzerine etkili faktörlerden biri olduğu gösterilirken, çok değişkenli analizde benzer bir ilişki gözlenmedi. Çalışmamızda hasta sayısı yeterli olmakla birlikte; çalışma grubunun tanı, hastalık durumu, hazırlama rejimi gibi parametreler yönünden homojen olmaması, mukozit-sağkalım ve HKA-sağkalım arasındaki ilişkiyi yorumlamayı güçleştirmektedir.

Hematopoietik KHN sonrası oluşan doku ve organ toksisitelerinin etyopetogenezinde artmış sitokin salınımı rol oynamaktadır. Her ne kadar mukozit sitokin salınımının sonucu gibi düşünülse de aynı zamanda bu mekanizmayı başlatan etkenlerden biri de olabilir. Sitokin salınımını artıran en önemli etkenlerden biri, GİS mukozal bariyerinin bozulması ve mikroflora kaynaklı endotoksinlerin dokuya ve kana karışması sonucu proinflamatuvar sitokinlerin salınarak sistemik inflamasyonun başlatılmasıdır. Mukozitin önlenmesi ve/veya erken ve etkin tedavisiyle KHN ilişkili morbidite ve komplikasyonların azaltılması söz konusu olabilir. Myeloablatif rejim yerine NMA/RIC protokollerin tercih edilmesi, TBI'nın bölünmüş dozlar halinde uygulanması, GvHH profilaksisi için Mtx dışı alternatif ajanların kullanılması, Mtx verilen hastalara folat desteği uygulanması, Mtx yan etkilerini azaltacak tedavi yöntemlerinin araştırılması ve

MTHFR enzim polimorfizminin risk ve tedavi üzerine etkisinin incelenmesi gerekmektedir.

Hastaların HKHN öncesi ve sonrası oral hijyeni sağlanmalı ve idame ettirilmedir. Palifermin ve kriyoterapi gibi destek tedavi yaklaşımları uygulanabilir. Ağrı nedeniyle günlük yaşamsal aktivitelerin kısıtlanması, oral alım azlığı ve yaşam kalitesinin bozulması gibi istenmeyen sonuçların oluşmaması için ağrı palyasyonu en etkin şekilde sağlanmalıdır. Hasta kontrollü analjezi, hastaların ağrısına hızlı yanıt verebilmesi, diğer yöntemlere göre daha az miktarda analjezik gerektirmesi ve güvenilir yan etki profili nedeniyle mukozit ilişkili ağrı palyasyonunda etkinliği kanıtlanmış bir analjezi yöntemi olarak kullanılmaktadır. Ayrıca hastanın kendini güvende ve ağrısına istediği anda müdahale edebilme özgürlüğüne sahip hissetmesi nedeniyle de diğer tedavi yöntemlerine göre daha insancıl bir seçenek olarak tercih edilmektedir.

6. SONUÇ

1. Allojeneik KHN yapılan hastalarda engrafman öncesi erken dönemde HKA kullanımının; yaş, TBI uygulaması, nötropenik ateş gelişimi, ateşli gün sayısı, bakteriyel-fungal enfeksiyon gelişimi, nötropeni süresi, nötrofil engrafmanı, G-CSF kullanımı, TPN kullanımı, mukozit, bulantı, kusma, diare, konstipasyon, kanama, hipoksi, VOH, defibrotid kullanımı, organ toksisiteleri (renal, hepatik, nörolojik) ve hastane yatış süresi ile korele olduğu gösterildi.
2. Hasta kontrollü analjezi kullanımının, genç hastalarda, MA rejim ve TBI uygulananlarda, Mtx alanlarda ve VOH gelişenlerde daha sık olduğu görüldü. Hasta kontrollü analjezi kullanan grupta; nötropeni ve hastane yatış süresi daha uzundu; TPN kullanımı, ateşli gün sayısı, fungal enfeksiyon oranı, eritrosit ve trombosit transfüzyon sayısı daha fazlaydı; nötrofil ve trombosit engrafmanı daha geç gerçekleşti; toksisiteler (mukozit, nötropenik ateş, enfeksiyonlar, bulantı, kusma, diare, konstipasyon, hipoksi, kanama, nörotoksisite, hepatotoksisite, nefrotoksisite) daha sık görüldü.
3. Hastalar mukozit ilişkili ağrı şiddetine göre gruplandırıldığında; şiddetli-ağrı grubunun daha genç hastalardan oluştuğu, bu grupta akut lösemi tanılı hasta sayısının daha fazla olduğu, MA rejimlerin ve TBI'nın daha çok uygulandığı, nakil öncesi ölçülen ferritin düzeyinin daha yüksek olduğu, nötropeni ve TPN kullanım süresinin daha uzun olduğu, toksisitelerin daha sık görüldüğü (mukozit, bulantı, kusma, diare) gösterildi.

4. Tek değişkenli regresyon analizinde sağkalım üzerine etkili faktörler; AKHN öncesi hastalık durumu, ECOG performans durumu, EBMT risk durumu, HLA uyumu, nakil öncesi CRP ve ferritin düzeyleri, ATG kullanımı, VOH gelişimi, defibrotid kullanımı, TMA gelişimi, CD34⁺ hücre sayısı, eritrosit transfüzyon sayısı, trombosit transfüzyon sayısı, TPN kullanımı, ateşli gün sayısı, mukozit gelişimi, nötropenik ateş, genel enfeksiyon, fungal enfeksiyon, diare, hipoksi, kanama ve belli organ toksisite (psikolojik, nörolojik, hepatik ve renal toksisite) idi.
5. Çok değişkenli regresyon analizinde sağkalım üzerine etkili faktörler; ECOG performans durumu, EBMT risk durumu, ateşli gün sayısı, hipoksi ve nefrotoksisite idi.
6. Toplam sağkalımın HKA⁺ ve HKA⁻ gruplar arasında farksız olduğu gösterildi.
7. Toplam sağkalımın mukozit ağrısına göre hafif/orta-ağrı ve şiddetli ağrı olarak ayrılan gruplar arasında farksız olduğu gösterildi.
8. Hasta kontrollü analjezi kullanımı ile ilişkili bulunan faktörler, mukozit ile HKA kullanımı arasındaki bağıntıyla ilintilendirildi. Allojeneik KHN yapılan hastalarda HKA kullanımı, dolaylı olarak, artmış sitokin salınımı ve hücre hasarının neden olduğu KHN ilişkili komplikasyonların şiddetine vurgu yapmaktadır.

7.KAYNAKÇA

1. Passweg J, Baldomero H, Bader P, Bonini C, Cesaro S, Dreger P, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40 000 transplants annually. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51(6):786.
2. Majhail NS, Farnia SH, Carpenter PA, Champlin RE, Crawford S, Marks DI, et al. Indications for Autologous and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(11):1863-9.
3. Niederwieser D, Baldomero H, Szer J, Gratwohl M, Aljurf M, Atsuta Y, et al. Hematopoietic stem cell transplantation activity worldwide in 2012 and a SWOT analysis of the Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation Group including the global survey. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51(6):778-85.
4. Duarte RF, Labopin M, Bader P, Basak GW, Bonini C, Chabannon C, et al. Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019. *Bone Marrow Transplant.* 2019;54(10):1525-52.
5. Thomas ED, Lochte HL, Jr., Cannon JH, Sahler OD, Ferrebee JW. Supralethal whole body irradiation and isologous marrow transplantation in man. *J Clin Invest.* 1959;38(10):1709-16.
6. Ogonek J, Kralj Juric M, Ghimire S, Varanasi PR, Holler E, Greinix H, et al. Immune Reconstitution after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Front Immunol.* 2016;7:507.
7. Wiegering V, Eyrich M, Winkler B, Schlegel PG. Comparison of Immune Reconstitution After Allogeneic Versus Autologous Stem Cell Transplantation in 182 Pediatric Recipients. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2019;41(5):e302-e7.
8. LeMaistre CF, Farnia S, Crawford S, McGuirk J, Maziarz RT, Coates J, et al. Standardization of terminology for episodes of hematopoietic stem cell patient transplant care. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;19(6):851-7.
9. Poon ML, Champlin RE, Kebriaei P. Principles of Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Principles and Practice of Transplant Infectious Diseases:* Springer; 2019. p. 153-63.
10. Sureda A, Bader P, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Dufour C, et al. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50(8):1037-56.
11. Locatelli F, Strocchio L. Indications for Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children. *Establishing a Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit:* Springer; 2018. p. 55-81.
12. Epperla N, Hamadani M, Horowitz MM. Indications for Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Adults. *Establishing a Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit:* Springer; 2018. p. 83-109.
13. Omazic B, Remberger M, Barkholt L, Soderdahl G, Potacova Z, Wersall P, et al. Long-Term Follow-Up of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell

Transplantation for Solid Cancer. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(4):676-81.

14. Okamoto S. Current indication for hematopoietic cell transplantation in adults. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2017;10(4):178-83.

15. Hierlmeier S, Eyrich M, Wöfl M, Schlegel P-G, Wiegering V. Early and late complications following hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients—A retrospective analysis over 11 years. *J PloS one*. 2018;13(10):e0204914.

16. Atilla PA, Atilla E, Toprak SK, Demirer T. Non-infectious early complications of allogeneic stem cell transplantations. *International Journal of Hematology and Oncology*. 2016;28(4):239-50.

17. Palomo M, Diaz-Ricart M, Carreras E. Endothelial Dysfunction in Hematopoietic Cell Transplantation. *Clinical Hematology International* 2019;1(1):45-51.

18. Pagliuca S, Michonneau D, de Fontbrune FS, del Galy AS, Xhaard A, Robin M, et al. Allogeneic reactivity-mediated endothelial cell complications after HSCT: a plea for consensual definitions. *Blood Advances*. 2019;3(15):2424-35.

19. Cutler C, Li S, Kim HT, Laglenne P, Szeto KC, Hoffmeister L, et al. Mucositis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a cohort study of methotrexate- and non-methotrexate-containing graft-versus-host disease prophylaxis regimens. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005;11(5):383-8.

20. Valeh M, Kargar M, Mansouri A, Kamranzadeh H, Gholami K, Heidari K, et al. Factors Affecting the Incidence and Severity of Oral Mucositis Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*. 2018;12(2):142-52.

21. Chaudhry HM, Bruce AJ, Wolf RC, Litzow MR, Hogan WJ, Patnaik MS, et al. The incidence and severity of oral mucositis among allogeneic hematopoietic stem cell transplantation patients: a systematic review. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22(4):605-16.

22. Raber-Durlacher JE, Elad S, Barasch A. Oral mucositis. *Oral Oncol*. 2010;46(6):452-6.

23. Shouval R, Kouniavski E, Fein J, Danylesko I, Shem-Tov N, Geva M, et al. Risk factors and implications of oral mucositis in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Eur J Haematol*. 2019;103(4):402-9.

24. Shono Y, van den Brink MRM. Gut microbiota injury in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Nat Rev Cancer*. 2018;18(5):283-95.

25. Perales MA, Bonafede M, Cai Q, Garfin PM, McMorrow D, Josephson NC, et al. Real-World Economic Burden Associated with Transplantation-Related Complications. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23(10):1788-94.

26. Stiff PJ, Erder H, Bensinger WI, Emmanouilides C, Gentile T, Isitt J, et al. Reliability and validity of a patient self-administered daily questionnaire to assess impact of oral mucositis (OM) on pain and daily functioning in patients undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). *Bone Marrow Transplant*. 2006;37(4):393-401.

27. Gurunathan A, Patel NS, Freedman JL. Mucositis and pain in the peri-HSCT period. *Hematopoietic Stem Cell Transplantation for the Pediatric Hematologist/Oncologist*: Springer; 2018. p. 209-14.
28. Kim S, Nguyen N-N, Haider A. Symptom Control and Palliative Care in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Hematopoietic Cell Transplantation for Malignant Conditions*: Elsevier; 2019. p. 379-93.
29. Elad S, Raber-Durlacher JE, Brennan MT, Saunders DP, Mank AP, Zadik Y, et al. Basic oral care for hematology–oncology patients and hematopoietic stem cell transplantation recipients: a position paper from the joint task force of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) and the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Support Care in Cancer*. 2015;23(1):223-36.
30. Vasquenza K, Ruble K, Chen A, Billett C, Kozlowski L, Atwater S, et al. Pain Management for Children during Bone Marrow and Stem Cell Transplantation. *Pain Manag Nurs*. 2015;16(3):156-62.
31. Palmer PP, Miller RD. Current and developing methods of patient-controlled analgesia. *Anesthesiol Clin*. 2010;28(4):587-99.
32. Martin EJ, Roeland EJ, Sharp MB, Revta C, Murphy JD, Fero KE, et al. Patient-Controlled Analgesia for Cancer-Related Pain: Clinical Predictors of Patient Outcomes. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15(5):595-600.
33. DiGiusto M, Bhalla T, Martin D, Foerschler D, Jones MJ, Tobias JD. Patient-controlled analgesia in the pediatric population: morphine versus hydromorphone. *J Pain Res*. 2014;7:471-5.
34. Lorenz E, Uphoff D, Reid TR, Shelton E. Modification of irradiation injury in mice and guinea pigs by bone marrow injections. *J Natl Cancer Inst*. 1951;12(1):197-201.
35. Main JM, Prehn RT. Successful skin homografts after the administration of high dosage X radiation and homologous bone marrow. *J Natl Cancer Inst*. 1955;15(4):1023-9.
36. Nowell PC, Cole LJ, Habermeyer JG, Roan PL. Growth and continued function of rat marrow cells in X-irradiated mice: US Naval Radiological Defense Laboratory; 1955.
37. Riether C, Schurch CM, Ochsenbein AF. Regulation of hematopoietic and leukemic stem cells by the immune system. *Cell Death Differ*. 2015;22(2):187-98.
38. Bowman RL, Busque L, Levine RL. Clonal Hematopoiesis and Evolution to Hematopoietic Malignancies. *Cell Stem Cell*. 2018;22(2):157-70.
39. Lim WF, Inoue-Yokoo T, Tan KS, Lai MI, Sugiyama D. Hematopoietic cell differentiation from embryonic and induced pluripotent stem cells. *Stem Cell Res Ther*. 2013;4(3):71.
40. Costa G, Kouskoff V, Lacaud G. Origin of blood cells and HSC production in the embryo. *Trends Immunol*. 2012;33(5):215-23.
41. Zhou HS, Carter BZ, Andreeff M. Bone marrow niche-mediated survival of leukemia stem cells in acute myeloid leukemia: Yin and Yang. *Cancer Biol Med*. 2016;13(2):248-59.
42. Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2006;354(17):1813-26.

43. Cojoc M, Mäbert K, Muders MH, Dubrovska A. A role for cancer stem cells in therapy resistance: cellular and molecular mechanisms. *Semin Cancer Biol.* 2015 Apr; 31:16-27.
44. Gyurkocza B, Sandmaier BMJB. Conditioning regimens for hematopoietic cell transplantation: one size does not fit all. *Blood.* 2014;124(3):344-53.
45. Ciurea SO, Thall PF, Milton DR, Barnes TH, Kongtim P, Carmazzi Y, et al. Complement-Binding Donor-Specific Anti-HLA Antibodies and Risk of Primary Graft Failure in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(8):1392-8.
46. Kekre N, Mak KS, Stopsack KH, Binder M, Ishii K, Branvall E, et al. Impact of HLA-Mismatch in Unrelated Donor Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Meta-Analysis. *Am J Hematol.* 2016;91(6):551-5.
47. Zeiser R, Blazar BR. Acute graft-versus-host disease—biologic process, prevention, and therapy. *N Engl J Med.* 2017;377(22):2167-79.
48. Olsson R, Remberger M, Schaffer M, Berggren DM, Svahn BM, Mattsson J, et al. Graft failure in the modern era of allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48(4):537-43.
49. Kekre N, Antin J. Hematopoietic stem cell transplantation donor sources in the 21st century: choosing the ideal donor when a perfect match does not exist. *Blood.* 2014;124(3):334-43.
50. Arnaout K, Patel N, Jain M, El-Amm J, Amro F, Tabbara IA. Complications of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer Invest.* 2014;32(7):349-62.
51. Magenau J, Runaas L, Reddy P. Advances in understanding the pathogenesis of graft-versus-host disease. *Br J Haematol.* 2016;173(2):190-205.
52. Cutler C, Antin JH. Manifestations and Treatment of Acute Graft-versus-Host Disease. In: Forman SF, Negrin RS, Antin JH, Appelbaum FR, editors. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation.* 12015. p. 1012-25.
53. Zeiser R, Socie G, Blazar BR. Pathogenesis of acute graft-versus-host disease: from intestinal microbiota alterations to donor T cell activation. *Br J Haematol.* 2016;175(2):191-207.
54. Dickinson AM, Norden J, Li S, Hromadnikova I, Schmid C, Schmetzer H, et al. Graft-versus-Leukemia Effect Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Leukemia. *Front Immunol.* 2017;8:496.
55. Negrin RS. Graft-versus-host disease versus graft-versus-leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2015;2015(1):225-30.
56. Cruz CR, Bollard CM. T-cell and natural killer cell therapies for hematologic malignancies after hematopoietic stem cell transplantation: enhancing the graft-versus-leukemia effect. *Haematologica.* 2015;100(6):709-19.
57. Gyurkocza B, Sandmaier BM. Conditioning regimens for hematopoietic cell transplantation: one size does not fit all. *Blood.* 2014;124(3):344-53.
58. Storb R, Sandmaier BM. Nonmyeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Haematologica.* 2016;101(5):521-30.
59. Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies:* Springer; 2019.

60. Sorror ML, Storb RF, Sandmaier BM, Maziarz RT, Pulsipher MA, Maris MB, et al. Comorbidity-age index: a clinical measure of biologic age before allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol* 2014;32(29):3249.
61. Gratwohl A. The EBMT risk score. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(6):749-56.
62. Tiercy J-M. How to select the best available related or unrelated donor of hematopoietic stem cells? *Haematologica*. 2016;101(6):680-7.
63. Hough R, Danby R, Russell N, Marks D, Veys P, Shaw B, et al. Recommendations for a standard UK approach to incorporating umbilical cord blood into clinical transplantation practice: an update on cord blood unit selection, donor selection algorithms and conditioning protocols. *Br J Haematol*. 2016;172(3):360-70.
64. Lee SJ, Logan B, Westervelt P, Cutler C, Woolfrey A, Khan SP, et al. Comparison of Patient-Reported Outcomes in 5-Year Survivors Who Received Bone Marrow vs Peripheral Blood Unrelated Donor Transplantation: Long-term Follow-up of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2016;2(12):1583-9.
65. Körbling M, Anderlini P. Peripheral blood stem cell versus bone marrow allotransplantation: does the source of hematopoietic stem cells matter? *Blood*. 2001;98(10):2900-8.
66. Saraceni F, Shem-Tov N, Olivieri A, Nagler A. Mobilized peripheral blood grafts include more than hematopoietic stem cells: the immunological perspective. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50(7):886.
67. Mohty M, Hubel K, Kroger N, Aljurf M, Apperley J, Basak GW, et al. Autologous haematopoietic stem cell mobilisation in multiple myeloma and lymphoma patients: a position statement from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49(7):865-72.
68. Mor V, Laliberte L, Morris JN, Wiemann M. The Karnofsky Performance Status Scale. An examination of its reliability and validity in a research setting. *Cancer*. 1984;53(9):2002-7.
69. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5(6):649-55.
70. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, Giralt S, Lazarus H, Ho V, et al. Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15(12):1628-33.
71. Eapen M, Brazauskas R, Hemmer M, Perez WS, Steinert P, Horowitz MM, et al. Hematopoietic cell transplant for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome: conditioning regimen intensity. *Blood Adv*. 2018;2(16):2095-103.
72. Yoshida S, Henzan H, Ueno T, Shimakawa T, Matsuo Y, Kuriyama T, et al. The Confirmation of Safety for the Intensified Conditioning Regimens: A Retrospective Study of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Non-Remission Hematological Malignant Diseases. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*. 2018;12(2):123-31.
73. Scott BL, Pasquini MC, Logan BR, Wu J, Devine SM, Porter DL, et al. Myeloablative Versus Reduced-Intensity Hematopoietic Cell Transplantation for

Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. *J Clin Oncol*. 2017;35(11):1154-61.

74. Wilke C, Holtan SG, Sharkey L, DeFor T, Arora M, Premakanthan P, et al. Marrow damage and hematopoietic recovery following allogeneic bone marrow transplantation for acute leukemias: Effect of radiation dose and conditioning regimen. *Radiotherapy Oncology* 2016;118(1):65-71.

75. Mattsson J, Ringden O, Storb R. Graft failure after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14(1 Suppl 1):165-70.

76. Antin JH, Childs R, Filipovich AH, Giralt S, Mackinnon S, Spitzer T, et al. Establishment of complete and mixed donor chimerism after allogeneic lymphohematopoietic transplantation: recommendations from a workshop at the 2001 Tandem Meetings of the International Bone Marrow Transplant Registry and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2001;7(9):473-85.

77. Bader P, Niethammer D, Willasch A, Kreyenberg H, Klingebiel T. How and when should we monitor chimerism after allogeneic stem cell transplantation? *Bone Marrow Transplant* 2005;35(2):107.

78. Antin JH, Childs R, Filipovich AH, Giralt S, Mackinnon S, Spitzer T, et al. Establishment of complete and mixed donor chimerism after allogeneic lymphohematopoietic transplantation: recommendations from a workshop at the 2001 Tandem Meetings of the International Bone Marrow Transplant Registry and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *J Biology of Blood Marrow Transplantation*. 2001;7(9):473-85.

79. Bader P, Niethammer D, Willasch A, Kreyenberg H, Klingebiel T. How and when should we monitor chimerism after allogeneic stem cell transplantation? *Bone Marrow Transplant*. 2005;35(2):107.

80. Jacque N, Nguyen S, Golmard J, Uzunov M, Garnier A, Leblond V, et al. Chimerism analysis in peripheral blood using indel quantitative real-time PCR is a useful tool to predict post-transplant relapse in acute leukemia. *Bone Marrow Transplantation*. 2015;50(2):259.

81. Mattsson J, Ringdén O, Storb R. Graft failure after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14(1):165-70.

82. Atilla E, Atilla PA, Bozdogan SC, Demirel T. A review of infectious complications after haploidentical hematopoietic stem cell transplantations. *Infection*. 2017;45(4):403-11.

83. Ullmann AJ, Schmidt-Hieber M, Bertz H, Heinz WJ, Kiehl M, Kruger W, et al. Infectious diseases in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: prevention and prophylaxis strategy guidelines 2016. *Ann Hematol*. 2016;95(9):1435-55.

84. Gea-Banacloche J. Risks and Epidemiology of Infections After Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Transplant Infections*: Springer; 2016. p. 81-99.

85. Safdar A. Infections in Transplantation: Introduction and Overview. Principles and Practice of Transplant Infectious Diseases: Springer; 2019. p. 3-19.
86. Sahin U, Toprak SK, Atilla PA, Atilla E, Demirer T. An overview of infectious complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Infect Chemother.* 2016;22(8):505-14.
87. Tissot F, Agrawal S, Pagano L, Petrikos G, Groll AH, Skiada A, et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica.* 2017;102(3):433-44.
88. Mohty M, Malard F, Abecassis M, Aerts E, Alaskar AS, Aljurf M, et al. Revised diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a new classification from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51(7):906-12.
89. Richardson PG, Smith AR, Triplett BM, Kernan NA, Grupp SA, Antin JH, et al. Defibrotide for Patients with Hepatic Veno-Occlusive Disease/Sinusoidal Obstruction Syndrome: Interim Results from a Treatment IND Study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017;23(6):997-1004.
90. Corbacioglu S, Jabbour EJ, Mohty M. Risk Factors for Development of and Progression of Hepatic Veno-Occlusive Disease/Sinusoidal Obstruction Syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(7):1271-80.
91. Richardson P, Aggarwal S, Topaloglu O, Villa KF, Corbacioglu S. Systematic review of defibrotide studies in the treatment of veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome (VOD/SOS). *Bone Marrow Transplant.* 2019:1.
92. Richardson PG, Antin JH, Giralt SA, Ryan RJ, Liang W, Hume RL, et al. Adults receiving defibrotide for the treatment of hepatic veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome (VOD/SOS) after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT): final results from the expanded-access program. *Am Soc Hematology;* 2017.
93. van der Velden WJ, Herbers AH, Netea MG, Blijlevens NM. Mucosal barrier injury, fever and infection in neutropenic patients with cancer: introducing the paradigm febrile mucositis. *Br J Haematol.* 2014;167(4):441-52.
94. Epstein JB, Saunders DP. *Managing Oral Mucositis Cancer Therapy.* 2016.
95. Bowen JM, Gibson RJ, Collier JK, Blijlevens N, Bossi P, Al-Dasooqi N, et al. Systematic review of agents for the management of cancer treatment-related gastrointestinal mucositis and clinical practice guidelines. *Support Care Cancer.* 2019;27(10):4011-22.
96. Kumar KH, Elavarasi P. Definition of pain and classification of pain disorders. *Journal of Advanced Clinical Research Insights.* 2016;3(3):87-90.
97. Loeser JD, Treede RD. The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *Pain.* 2008;137(3):473-7.
98. Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain.* 2015;156(6):1003-7.

99. Money S, Garber BJCE. Management of cancer pain. *Pain Management*. 2018;6(4):141-6.
100. Niscola P, Scaramucci L, Romani C, Giovannini M, Maurillo L, del Poeta G, et al. Opioids in pain management of blood-related malignancies. *Ann Hematol*. 2006;85(8):489-501.
101. Turk DC, Melzack R. *Handbook of pain assessment*: Guilford Press; 2011.
102. ALTAN L, AKSOY MK. Kronik Ağrı Tanımı ve Epidemiyolojisi. *J Türkiye Klinikleri Physical Medicine Rehabilitation-Special Topics*. 2017;10(3):229-33.
103. Poquet N, Lin C. The Brief Pain Inventory (BPI). *J Physiother*. 2016;62(1):52.
104. Mercadante S, Fulfaro F. World Health Organization guidelines for cancer pain: a reappraisal. *Ann Oncol*. 2005;16 Suppl 4(suppl_4):iv132-5.
105. Breivik H, Borchgrevink PC, Allen SM, Rosseland LA, Romundstad L, Hals EK, et al. Assessment of pain. *Br J Anaesth*. 2008;101(1):17-24.
106. Anand A, Anandi P, Jain NA, Lu K, Dunavin N, Hourigan CS, et al. CD34+ selection and the severity of oropharyngeal mucositis in total body irradiation-based allogeneic stem cell transplantation. *Support Care in Cancer*. 2016;24(2):815-22.
107. Menezes-Garcia Z, do Nascimento Arifa RD, Fagundes CT, Souza DG. Mechanisms Underlying Chemotherapy-Associated Mucositis: The Role of Inflammatory Mediators and Potential Therapeutic Targets. *European Medical Journal*. 2018.
108. Eduardo FP, Bezinelli LM, Gobbi M, Rosin FC, Carvalho DL, Ferreira MH, et al. Retrospective study of the digestive tract mucositis derived from myeloablative and non-myeloablative/reduced-intensity conditionings with busulfan in hematopoietic cell transplantation patient. *Support Care Cancer*. 2019;27(3):839-48.
109. Sengeløv H, Petersen PM, Fog L, Schmidt M, Specht L. Less mucositis toxicity after 6 versus 3 fractions of high-dose total body irradiation before allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2019:1.
110. Schmidt V, Niederwieser D, Schenk T, Behre G, Klink A, Pfrepper C, et al. Efficacy and safety of keratinocyte growth factor (palifermin) for prevention of oral mucositis in TBI-based allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2018;53(9):1188-92.
111. McDonald AJ, Cooper MG. Patient-controlled analgesia. *J Paediatric Drugs*. 2001;3(4):273-84.
112. Pillitteri L, Clark R. Comparison of a patient-controlled analgesia system with continuous infusion for administration of diamorphine for mucositis. *Bone Marrow Transplant*. 1998;22(5):495.
113. Mackie AM, Coda BC, Hill HF. Adolescents use patient-controlled analgesia effectively for relief from prolonged oropharyngeal mucositis pain. *Pain Headache*. 1991;46(3):265-9.
114. Collins JJ, Geake J, Grier HE, Houck CS, Thaler HT, Weinstein HJ, et al. Patient-controlled analgesia for mucositis pain in children: a three-period

crossover study comparing morphine and hydromorphone. *The Journal of pediatrics*. 1996;129(5):722-8.

115. Robien K, Schubert MM, Bruemmer B, Lloid ME, Potter JD, Ulrich CM. Predictors of oral mucositis in patients receiving hematopoietic cell transplants for chronic myelogenous leukemia. *J Clin Oncol*. 2004;22(7):1268-75.

116. Freyer CW, Ganetsky A, Timlin C, Babushok DV, Frey NV, Gill SI, et al. Leucovorin Following Methotrexate Graft-Vs-Host Disease Prophylaxis in Myeloablative Allogeneic Hematopoietic Transplantation Shortens the Duration of Mucositis and Hospitalization. *Am Soc Hematology*; 2018.

117. Wardley AM, Jayson GC, Swindell R, Morgenstern GR, Chang J, Bloor R, et al. Prospective evaluation of oral mucositis in patients receiving myeloablative conditioning regimens and haemopoietic progenitor rescue. *Br J Haematol*. 2000;110(2):292-9.

118. Mehta RS, Rezvani K. Immune reconstitution post allogeneic transplant and the impact of immune recovery on the risk of infection. *Virulence*. 2016;7(8):901-16.

119. Salit RB, Oliver DC, Delaney C, Sorrow ML, Milano F. Prognostic value of the hematopoietic cell transplantation comorbidity index for patients undergoing reduced-intensity conditioning cord blood transplantation. *Biology of Blood Marrow Transplantation*. 2017;23(4):654-8.

120. Al Mulla N, Kahn JM, Jin Z, Qureshi M, Karamehmet E, Kim GY-J, et al. Survival impact of early post-transplant toxicities in pediatric and adolescent patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation for malignant and nonmalignant diseases: recognizing risks and optimizing outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(8):1525-30.

121. Kuiken NS, Rings EH, van den Heuvel-Eibrink MM, Van De Wetering MD, Tissing WJ. Feeding strategies in pediatric cancer patients with gastrointestinal mucositis: a multicenter prospective observational study and international survey. *Support Care Cancer*. 2017;25(10):3075-83.

122. Evans JC, Hirani SP, Needle JJ. Nutritional and post-transplantation outcomes of enteral versus parenteral nutrition in pediatric hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review of randomized and non-randomized studies. *Biology of Blood Marrow Transplantation*. 2019.

123. Sorrow ML, Maris MB, Storer B, Sandmaier BM, Diaconescu R, Flowers C, et al. Comparing morbidity and mortality of HLA-matched unrelated donor hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative and myeloablative conditioning: influence of pretransplantation comorbidities. 2004;104(4):961-8.

124. Galloway-Peña J, Brumlow C, Shelburne S. Impact of the microbiota on bacterial infections during cancer treatment. *Trends Microbiol*. 2017;25(12):992-1004.

125. Jenq RR, Ubeda C, Taur Y, Menezes CC, Khanin R, Dudakov JA, et al. Regulation of intestinal inflammation by microbiota following allogeneic bone marrow transplantation. *J Exp Med*. 2012;209(5):903-11.

126. Miller HK, Braun TM, Stillwell T, Harris AC, Choi S, Connelly J, et al. Infectious Risk after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation Complicated

by Acute Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017;23(3):522-8.

127. McCann S, Schwenkglenks M, Bacon P, Einsele H, D'Addio A, Maertens J, et al. The Prospective Oral Mucositis Audit: relationship of severe oral mucositis with clinical and medical resource use outcomes in patients receiving high-dose melphalan or BEAM-conditioning chemotherapy and autologous SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2009;43(2):141-7.

128. Cheretakis C, Dror Y, Glogauer M. A noninvasive oral rinse assay to monitor engraftment, neutrophil tissue delivery and susceptibility to infection following HSCT in pediatric patients. *Bone Marrow Transplant.* 2005;36(3):227-32.

129. Kishimoto M, Akashi M, Tsuji K, Kusumoto J, Furudo S, Shibuya Y, et al. Intensity and duration of neutropenia relates to the development of oral mucositis but not odontogenic infection during chemotherapy for hematological malignancy. *PLoS One.* 2017;12(7):e0182021.

130. Vera-Llonch M, Oster G, Ford CM, Lu J, Sonis S. Oral mucositis and outcomes of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in patients with hematologic malignancies. *Support Care in Cancer.* 2007;15(5):491-6.

131. Richardson PG, Murakami C, Jin Z, Warren D, Momtaz P, Hoppensteadt D, et al. Multi-institutional use of defibrotide in 88 patients after stem cell transplantation with severe veno-occlusive disease and multisystem organ failure: response without significant toxicity in a high-risk population and factors predictive of outcome. *Blood.* 2002;100(13):4337-43.

132. Corbacioglu S, Carreras E, Ansari M, Balduzzi A, Cesaro S, Dalle JH, et al. Diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in pediatric patients: a new classification from the European society for blood and marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2018;53(2):138-45.

133. Fan CQ, Crawford JM. Sinusoidal obstruction syndrome (hepatic veno-occlusive disease). *J Clin Exp Hepatol.* 2014;4(4):332-46.

134. Jordan K, Pontoppidan P, Uhlving HH, Kielsen K, Burrin DG, Weischendorff S, et al. Gastrointestinal Toxicity, Systemic Inflammation, and Liver Biochemistry in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017;23(7):1170-6.

135. Carreras E, Diaz-Ricart M. The role of the endothelium in the short-term complications of hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2011;46(12):1495-502.

136. Tuncer HH, Rana N, Milani C, Darko A, Al-Homsi SA. Gastrointestinal and hepatic complications of hematopoietic stem cell transplantation. *World J Gastroenterology.* 2012;18(16):1851-60.

137. Armand P, Kim HT, Cutler CS, Ho VT, Koreth J, Alyea EP, et al. Prognostic impact of elevated pretransplantation serum ferritin in patients undergoing myeloablative stem cell transplantation. *Blood.* 2007;109(10):4586-8.

138. Lee C-C, Chang H-H, Lu M-Y, Yang Y-L, Chou S-W, Lin D-T, et al. The incidence and risk factors of hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation in Taiwan. *Ann Hematol.* 2019;98(3):745-52.

139. Mohty M, Malard F, Abecassis M, Aerts E, Alaskar A, Aljurf M, et al. Sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease: current situation and perspectives—a position statement from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *J Bone marrow transplantation*. 2015;50(6):781.
140. Yakushijin K, Atsuta Y, Doki N, Yokota A, Kanamori H, Miyamoto T, et al. Sinusoidal obstruction syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Incidence, risk factors and outcomes. *J Bone marrow transplantation*. 2016;51(3):403-9.
141. Faraci M, Bertaina A, Luksch R, Calore E, Lanino E, Saglio F, et al. Sinusoidal obstruction syndrome/Veno-occlusive disease after autologous or allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children: a retrospective study of the Italian Hematology-Oncology Association–Hematopoietic Stem Cell Transplantation Group. *J Biology of Blood Marrow Transplantation* 2019;25(2):313-20.
142. Nakamae M, Nakamae H, Koh S, Koh H, Nishimoto M, Nakashima Y, et al. Prognostic value and clinical implication of serum ferritin levels following allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Acta Haematol*. 2015;133(3):310-6.
143. Atilla E, Toprak SK, Demirel T. Current Review of Iron Overload and Related Complications in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Turk J Haematology*. 2017;34(1):1-9.
144. Majhail N, Lazarus H, Burns L. Iron overload in hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2008;41(12):997.
145. Majhail NS, DeFor T, Lazarus HM, Burns LJ. High prevalence of iron overload in adult allogeneic hematopoietic cell transplant survivors. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14(7):790-4.
146. Barba P, Valcarcel D, Perez-Simon JA, Fernandez-Aviles F, Pinana JL, Martino R, et al. Impact of hyperferritinemia on the outcome of reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic cell transplantation for lymphoid malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19(4):597-601.
147. Armand P, Sainvil MM, Kim HT, Rhodes J, Cutler C, Ho VT, et al. Does iron overload really matter in stem cell transplantation? *Am J Hematol*. 2012;87(6):569-72.
148. Rodrigues-Diez R, González-Guerrero C, Ocaña-Salceda C, Rodrigues-Diez RR, Egido J, Ortiz A, et al. Calcineurin inhibitors cyclosporine A and tacrolimus induce vascular inflammation and endothelial activation through TLR4 signaling. *Sci Rep*. 2016;6:27915.
149. Cooke KR, Jannin A, Ho V. The contribution of endothelial activation and injury to end-organ toxicity following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14(1 Suppl 1):23-32.
150. Maffini E, Festuccia M, Brunello L, Boccadoro M, Giaccone L, Bruno BJB. Neurologic complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biology of Blood Marrow Transplantation*. 2017;23(3):388-97.
151. Fanning S, Rybicki L, Kalaycio M, Andresen S, Kuczkowski E, Pohlman B, et al. Severe mucositis is associated with reduced survival after autologous

stem cell transplantation for lymphoid malignancies. *Br J Haematol* 2006;135(3):374-81.

152. Legert KG, Remberger M, Ringden O, Heimdahl A, Dahllof G. Reduced intensity conditioning and oral care measures prevent oral mucositis and reduces days of hospitalization in allogeneic stem cell transplantation recipients. *Support Care in Cancer*. 2014;22(8):2133-40.

153. Massaro K, Macedo R, de Castro B, Dulley F, Oliveira M, Yasuda M, et al. Risk factor for death in hematopoietic stem cell transplantation: are biomarkers useful to foresee the prognosis in this population of patients? *J Infection*. 2014;42(6):1023-32.



8.ÖZET

Allojeneik Kök Hücre Nakli Yapılan Hastalarda Hasta Kontrollü Analjezinin Rolü ve Erken Dönem Toksikite ile İlişkisi

Hasta kontrollü analjezi (HKA), allojeneik kök hücre nakli (AKHN) yapılan hastalarda mukozit ilişkili ağrı palyasyonunda kullanılan, hastanın performansını ve yaşam kalitesini düzeltmeyi amaçlayan bir tedavi yöntemidir. Bu çalışmada, AKHN yapılan hastalara uygulanan HKA etkinliğinin değerlendirilmesi ve erken dönem toksisite ile olan olası ilişkisinin aydınlatılması amaçlanmıştır. Allojeneik KHN yapılmış 452 hastanın (ortanca yaş:35(15-67) yıl; E/K: 285/167) dosyası geriye dönük olarak incelendi. Çalışma grubu HKA kullanımına göre HKA⁺ ve HKA⁻ olarak iki alt gruba ayrıldı. Hasta kontrollü analjezi kullanımının genç ve akut lösemi tanılı hastalarda daha sık olduğu görüldü. Myeloablatif rejim, tüm beden ışınlaması ve metotreksat kullanımı HKA gereksinimi için belirleyici olan etkenlerdi. Nötropeni ve hastanede kalış süresi HKA uygulanan hastalarda anlamlı uzun bulundu. Venöz oklüziv hastalık, bakteriyel/fungal enfeksiyonlar ve organ toksisiteleri (hepatik, renal ve nörolojik toksisite) HKA⁺ grupta daha sıklıkla görüldü. Hasta kontrollü analjezi kullanımı ile bulantı, kusma, ishal, kabızlık ve hipoksi arasında anlamlı ilişki gösterildi. Çok değişkenli analizde; ECOG ve EBMT skorları, ateşli gün sayısı, hipoksi ve nefrotoksisite sağkalım üzerine anlamlı etki gösteren parametrelerdi. Toplam sağkalım açısından HKA⁺ ve HKA⁻ gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmedi. Mukozit ve ilişkili ağrının önlenmesi ve tedavi edilmesi AKHN ilişkili toksisite ve komplikasyonların azaltılmasına katkıda bulunacaktır.

Anahtar Kelimeler: Hasta Kontrollü Analjezi, Allojeneik Kök Hücre
Nakli, Mukozit, Ağrı, Toksikite



9. SUMMARY

The Determinative Role of Patient-Controlled Analgesia in the Early Course of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Patient-controlled-analgesia (PCA), which is generally used for the palliation of mucositis-associated-pain in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is considered to improve patient's performance status and prevent posttransplant complications associated with severe mucositis. The aim of this study was to evaluate the role and efficacy of PCA in allo-HSCT recipients and to clarify its possible association with early posttransplant toxicities. Medical records of 452 allo-HSCT recipients (median age: 35(15-67) years; M/F: 285/167) were retrospectively reviewed. The study cohort was divided into two subgroups as PCA⁺ and PCA⁻, based on the status of their PCA requirement. Patient-controlled-analgesia was more frequently used in younger patients and patients with acute leukemia. Myeloablative conditioning, total body irradiation and methotrexate use for graft versus host disease prophylaxis were identified as significant predictive factors for PCA requirement. Neutropenic period as well as the length of hospital stay were found to be longer in PCA⁺ group. Patients in PCA⁺ group had a significant tendency to develop bacterial and fungal infections and organ toxicities besides increased prevalence of veno-occlusive disease. A significant correlation was indicated between PCA use and nausea, vomiting, diarrhea, constipation and hypoxia. In multivariate analysis, ECOG and EBMT scores, number of febrile days, hypoxia and nephrotoxicity represented significant prognostic impact on survival. Overall survival was not

different between PCA⁺ and PCA⁻ groups. Novel strategies to prevent or treat mucositis and associated pain would reduce the risk of toxicities and improve transplant outcomes.

Key Words: Patient Controlled Analgesia, Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Pain, Mucositis, Toxicity



10. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Kübra

Soyadı: Haşimoğlu Gürün

Doğum Yeri ve Tarihi: Rize, 20.10.1990

Eğitimi:

- Uzmanlık Eğitimi: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı (2015-devam ediyor)
- Üniversite: Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi (2007-2014)
- Ortaöğrenim: Trabzon Yomra Fen Lisesi (2004-2007)

Yabancı Dili: İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar: -

Bilimsel Etkinlikleri: -