



T.C.

**İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ UYGULANAN HASTALARDA GEÇ
DÖNEM ENFEKSİYON DIŞI KOMPLİKASYONLARIN
RETROSPEKTİF İNCELENMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. SEVTAP KARAMAN

MALATYA

2020



T.C

**İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ UYGULANAN HASTALARDA GEÇ
DÖNEM ENFEKSİYON DIŞI KOMPLİKASYONLARIN
RETROSPEKTİF İNCELENMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. SEVTAP KARAMAN

HEMATOLOJİ BİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. MEHMET ALİ ERKURT

MALATYA

2020

KABUL VE ONAY



İÇİNDEKİLER

Sayfa No

1.GİRİŞ ve AMAÇ	
2.GENEL BİLGİLER	
2.1.Kök Hücre Tanımı ve Hematopoetik Kök Hücreler.....	
2.1.1.Totipotent Hücre.....	
2.1.2.Pluripotent Hücre.....	
2.1.3.İndüklenmiş Pluripotent Kök Hücre.....	
2.1.4.Multipotent Kök Hücre.....	
2.1.5.Oligopotent Hücre.....	
2.1.6.Unipotent Hücre.....	
2.2. Kök Hücrelerin Elde Edildikleri Yere Göre Sınıflandırılması.....	
2.2.1. Embriyonel Kök Hücre.....	
2.2.2. Embriyonik Olmayan Kök Hücre (Yetişkin Kök Hücre).....	
2.2.2.1.Hematopoetik Kök Hücre(HKH)	
2.2.2.2.Mezenkimal Stromal Kök Hücre.....	
2.2.2.3.Dokuya Özgü Kök Hücreleri.....	
2.2.2.4.Fetüs Kök Hücreleri.....	
2.3.Hematopoetik Kök Hücre Kaynakları.....	
2.3.1.Kemik İliği.....	
2.3.2.Periferik Kan:	
2.3.3.Kordon Kanı.....	
2.3.4.Fetal Karaciğer Kaynaklı Hematopoetik Kök Hücreler.....	
2.4.Kök Hücre Nakli Çeşitleri.....	
2.4.1.Otolog HKHT.....	
2.4.2.Allojenik HKHN.....	
2.4.3.Singenik HKHN.....	
2.5.Hazırlık Rejimleri.....	
2.5.1.Myeloablatif Rejimler	
2.5.2.Non- Myeloablatif.....	
2.5.3.Azaltılmış Yoğunlukta Rejimler (RIC)	

2.6. Egrafterman:	
2.7.Kök Hücre Naklinin Tarihçesi	
2.8.Erken Dönem Komplikasyonlar	
2.8.1.Akut GVHD	
2.8.2.Engrafterman Yetersizliğı	
2.8.3. Sinüzoidal Obstrüksiyon Sendromu (SOS)	
2.9.Geç Dönem Komplikasyonlar	
2.9.1.Graft Versus Host	
2.9.1.1.Akut GVHD	
2.9.1.2.Kronik GVHD	
2.9.2.Endokrin Komplikasyonlar	
2.9.3.Göz Komplikasyonları	
2.9.4.Oral Komplikasyonlar	
2.9.5.Nörolojik Komplikasyonlar	
2.9.6.Kardiyak Komplikasyonlar	
2.9.7.Pulmoner Komplikasyonlar	
2.9.8.İkincil Malignite	
2.9.9.Karaciğer ile İlgili Geç Yan Etkiler	
2.9.10.Renal Komplikasyonlar	
2.9.11.Hemorajik Sistit	
2.9.12.Graft Yetmezliğı	
2.9.13.Diğer Komplikasyonlar	
3. MATERYAL ve METHOD	
3.1. Vaka Seçimi ve Verilerin Toplanması	
3. 2. İstatistik Yöntemi	
4. BULGULAR	
5.TARTIŞMA	
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	
7.KAYNAKLAR	

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın hazırlık aşamasında benden desteklerini esirgemeyen, özveri ile her ihtiyacım olduğunda, bilgi ve tecrübeleri ile yanımda olan kıymetli hocam Prof. Dr. Mehmet Ali ERKURT' a;

Tez verilerimin toplanması aşamasında, ilgi ve sevgi ile destek olan Kemik İliği Nakil Koordinatörü Ferda KAHRAMAN ve Kemik İliği Nakil Sorumlu Hemşiresi Serap BOSTANCI başta olmak üzere tüm nakil ünitesi hemşire ve personellerine;

İstatistik hesaplamalarımı yapmama yardımcı olan değerli hocam Prof. Dr. Saim Yoloğlu' na;

Öğrenciliğim ve uzmanlık eğitimim süresince yaklaşık on yıldır kendilerinden eğitim aldığım, tıbbi ve hayata dair tecrübeleri ile yolumuza ışık tutan, zor zamanlarımızda aile sıcaklığı ile her zaman destekçimiz olan İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Emin Tamer ELKIRAN başta olmak üzere tüm değerli hocalarıma;

Uzmanlık eğitimim boyunca her türlü sıkıntıyı birlikte aştığımız, güzel anılar biriktirdiğimiz çok sevgili arkadaşlarım Dr. Gülşah YAMANCAN, Dr. Betül GÜNDÜZ ve Dr. Ayşe NURANSOY CENGİZ başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma;

Canımın parçası oğlumu emanet ettiğim, evladımı şevkat, sevgi, türlü fedakârlıklarla büyütüp yetiştiren, işime ve eğitimime devam edebilmem için zamanını, enerjisini, mutluluğunu benimle paylaşan, özveri ile yanımda olan, beni her zaman destekleyen kıymetli annem Nadide KARAMAN' a;

En yakın dostlarım olan biricik ablam Mehtap YİĞNAK ve kardeşim Alp Eren BAKIR' a;

Tüm zorluklarda her zaman yanımda ve yardımcım olan sevgili eşim Dr. Serdar KARAMAN' a

Bütün güzel duyguların mimarı, her daim örnek alarak yoluma devam ettiğim, en büyük şansım, dayanağım, varlık sebebim olan değerli annem Hayriye BAKIR ve babam Mahmut BAKIR' a

Devam etmem için umut ve ilham olan, yeniden yaşadığım çocukluğum, hayallerimin başrolü, canımın parçası oğlum Yiğit Alp KARAMAN' a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Sevtap KARAMAN
Malatya, 2019



ÖZET

ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ UYGULANAN HASTALARDA GEÇ DÖNEM ENFEKSİYON DIŞI KOMPLİKASYONLARIN RETROSPEKTİF İNCELENMESİ

Amaç: Bu çalışmanın amacı allojenik hematopoetik kök hücre nakli (AHKHN) yapılmış hastalarda geç dönem enfeksiyon dışı komplikasyonları incelemektir.

Gereç ve yöntem: İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Hematoloji Bilim Dalı'nda 01.02.2011- 31.12.2018 tarihleri arasında hematopoetik kök hücre nakli yapılan 206 hastanın dosyası retrospektif olarak sistem üzerinden incelendi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 143 hastada gelişen geç dönem enfeksiyon dışı komplikasyonlar incelendiğinde %68 inde geç dönemde komplikasyon geliştiği gözlemlendi. Elli yaş altı ve üstü komplikasyon gelişme oranları arasında fark görülmedi. Hastaların %33 ünde kronik Graft Versus Host Disease (GVHD) geliştiği gözlemlendi. En sık cilt ve karaciğer GVHD' ye rastlanıldı. Hastalarda gelişen endokrin, hepatik, cilt, oküler, oral, nörolojik, psikiatrik, renal komplikasyonlar dosya taramaları ile analiz edildi. Sistem komplikasyonları büyük oranda GVHD ve tedavisi ile bağlantılı görülmekle birlikte verilen hazırlık rejimine, tedavilere, primer hastalığa bağlı komplikasyonlara da rastlanıldı. Hepatik komplikasyonlardan karaciğer fonksiyon testleri (KCFT)yüksekliğine en sık GVHD ve ilaç toksisitesinin neden olduğu görüldü. Endokrin komplikasyonlar içerisinde en çok tip 2 Diyabetes Mellitus (DM) ve tiroid fonksiyon bozukluğu ile tespit edildi. Cilt komplikasyonlarının daha çok Herpes Simplex virüs (HSV) ve Herpes Zoster gibi viral nedenli olduğu saptandı. Oküler ve oral komplikasyonlar daha çok GVHD' nin tutulumu yahut tedavisi ile ilgili olduğu görüldü.

Sonuç: AHKHN yapılan hastalarda geç dönem komplikasyonlarla sık karşılaşıldığı, bu komplikasyonların büyük oranda GVHD ve GVHD' nin tedavisi ile ilişkili olduğu görüldü.

Anahtar kelimeler: allojenik hematopoetik kök hücre nakli, geç dönem komplikasyonlar, GVHD

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to investigate late non-infectious complications in patients with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (AHKHN).

Material and Method: The records of 206 patients who underwent hematopoietic stem cell transplantation between 01.02.2011 and 31.12.2018 in İnönü University Turgut Özal Medical Center Hematology Department were retrospectively reviewed.

Results: When non-infectious complications were examined in 143 patients included in the study, 68% developed late complications. There was no difference between the rates of complications under 50 years and older. Chronic Graft Versus Host Disease (GVHD) was observed in 33% of the patients. The most common skin and liver GVHD were found. Endocrine, hepatic, skin, ocular, oral, neurological, psychiatric and renal complications were analyzed by file scans. Although system complications were mostly related to GVHD and its treatment, complications related to the preparation regimen, treatments and primary disease were also observed. Among hepatic complications, GVHD and drug toxicity were the most common causes of elevated liver function tests (LFT). The most common endocrine complications were type 2 diabetes mellitus (DM) and thyroid dysfunction. Skin complications were mostly caused by Herpes Simplex Virus (HSV) and Zona Zoster. Ocular and oral complications were mostly related to involvement or treatment of GVHD.

Conclusion:: It was seen that late complications were common in patients who underwent allogeneic transplantation and these complications were mostly related to GVHD and GVHD treatment.

Keywords: allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, late complications, GVHD

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABY :	Akut Böbrek Yetmezliği
AHKHN:	Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Nakli
ARDS:	Akut Respiratuvar Distres Sendromu
AA:	Aplastik Anemi
ALL:	Akut Lenfoblastik Lösemi
AML:	Akut Myeloblastik Lösemi
ATG :	Anti Timosit Globulin
BAL:	Bronkoalveolar Lavaj
BO:	Bronşiolitis Obliterans
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
Bu :	Busulfan
CMV:	Sitomegalovirüs (Cytomegalovirus)
CY :	Siklofosfamid
DM:	Diyabetes Mellitus
EBV:	Ebstain Barr Virus
FLAMSA:	Fludarabin- Amsacrin- Siterabin
G-CSF :	Granülosit Stimule Edici Faktör
GFR:	Glomerüler Filtrasyon Hızı
GİS :	Gastrointestinal Sistem
GVHH :	Graft Versus Host Hastalığı
GVHD:	Graft Versus Host Disease
HKH :	Hematopoetik Kök Hücre
HL:	Hodgin Lenfoma
HLA :	Human Lökosit Antijen
HSV :	Herpes Simplex Virüs
KBH :	Kronik Böbrek Hastalığı
KCFT :	Karaciğer Fonksiyon Testi
KHN:	Kök Hücre Nakli

KML :	Kronik Myelositik Lösemi
MDS :	Myelodisplastik Sendrom
NHL :	Non-Hodgkin Lenfoma
ÖHS:	Ötiroid Hasta Sendromu
PCR :	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PKHN:	Periferik Kök Hücre Nakli
PNH:	Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinüri
RT:	Radyoterapi
RIC:	İndirgenmiş Yoğunlukta Rejim
SOS :	Sinüzoidal Obstrüksiyon Sendromu
TFT:	Tiroid Fonksiyon Testleri
TVI:	Total Vücut Işınlaması
VOH :	Veno-okluzif Hastalık

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1 . Allojenik Kök Hücre Nakli Yapılan Kadın ve Erkek Hasta Sayılarının Dağılımı

Şekil 2. AHKHN Yapılan Hastaların Hastalık Oranlarının Dağılımı.....

Şekil 3. AHKHN Yapılan Hastalara Verilen Hazırlık Rejimi Dağılımı

Şekil 4. Elli Yaş Altı ve Üstü Hastaların Hazırlık Rejimleri Dağılımı

Şekil 5. AHKHN Alıcı ve Vericilerinin Kan Grupları Dağılımı

Şekil 6. AHKHN Yapılan Hastaların Kan Grubu Uyumuna Göre Dağılımı.....

Şekil 7. AHKHN Yapılan Hastalarda Primer Hastalığın Nüksü Gelişmesinin Zaman Aralığı

Şekil 8. AHKHN Yapılan Hastalarda Gelişen GVHD’ nin Sistemlere Göre Dağılımı

Şekil 9. AHKHN Yapılan Hastalarda GVHD Gelişme Zaman Aralığı.....

Şekil 10. AHKHN Yapılan Hastalarda Böbrek Komplikasyonu Gelişme Zaman Aralığı.....

Şekil 11. AHKHN Yapılan Hastalarda Hepatik Komplikasyon Gelişme Zaman Aralığı

Şekil 12. AHKHN Yapılan Hastalarda Endokrin Komplikasyon Gelişme Zaman Aralığı

Şekil 13. AHKHN Yapılan Hastalarda Cilt Komplikasyonu Gelişme Zaman Aralığı

Şekil 14. AHKHN Yapılan Hastalarda Oküler Komplikasyon Gelişme Zaman Aralığı

Şekil 15. AHKHN Yapılan Hastalarda Nörolojik Komplikasyon Gelişme Zaman Aralığı

Şekil 16. AHKHN Yapılan Hastalarda Verilen Hazırlık Rejimine Göre Komplikasyon Gelişiminin Dağılımı.....

TABLolar DİZİNİ

TABLO 1. Akut Graft Versus Host Hastalığı Evrelemesi (Modifiye Keystone Kriterleri) ...

TABLO 2. AHKHN Yapılan Hastalarda Verilen Hazırlık Rejimlerinin Engraftman Süresi Üzerine Etkisi

TABLO 3. AHKHN Yapılan Hastaların Tanılarına Göre Komplikasyon Gelişme Oranları

TABLO 4. AHKHN Yapılan Hastalarda Kan Grubu Uyumunun GVHD Üzerine Etkisi

TABLO 5. AHKHN Yapılan Hastalarda GVHD Gelişimi Üzerinde Etkili Olabilecek Çeşitli Değişkenlerin Analizi

TABLO 6. AHKHN Yapılan Hastalarda GVHD Gelişiminin Normal Dağılım Göstermeyen Çeşitli Değişkenlere Göre Analizi

TABLO 7. AHKHN Yapılan Hastalarda Sık Görülen Komplikasyonların Hastalık Tanılarına Göre Dağılımı

TABLO 8. AHKHN Yapılan Hastalarda Komplikasyon Gelişimi Üzerine Çeşitli Değişkenlerin Analizi

TABLO 9: AHKHN Yapılan Hastalarda Komplikasyon Gelişimi Üzerinde Normal Dağılım Göstermeyen Çeşitli Değişkenlerin Analizi

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Kök hücreler kendini yenileyebilen, sistem ve organlara farklılaşabilen, sayısız çoğalabilen, farklılaşmamış hücrelerdir. Hematopoetik kök hücre ise tüm kan elemanlarını oluşturma kapasitesine sahip öncü hücredir (1). Bu hücreler kemik iliğinden, kordon kanından, periferik kandan ve fetal karaciğerden elde edilebilirler.

Kök hücre nakli malign olan ve olmayan birçok hastalığın küratif tedavisinde gün geçtikçe daha çok uygulanmaya başlanan bir tedavi şeklidir. Kök hücreler farklı bir kişiden ya da kişinin kendisinden alınarak hastaya intravenöz infüzyon yolu ile verilir. Geçmişte kemik iliğinden ameliyathane ortamında aspirasyon yöntemi ile toplanan kök hücreler günümüzde GCSF (Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör) verilerek periferik kandan aferez işlemi ile toplanabilmektedir. Kök hücre nakli allojenik, otolog, singenik olabilir. Hastanın kendisinin kök hücrelerinin hazırlık rejiminden sonra kendisine verilmesine otolog nakil, kişinin ikiz kardeşinden alınan kök hücrelerin hastaya verilmesine singenik nakil denir. Farklı kişiden alınan kök hücrelerin hastaya verildiği nakil şekline allojenik kök hücre nakli denir. Allojenik kök hücre naklinde HLA (Human Leukocyte Antigens) uyumuna göre verici (donör) seçilir. Allojenik kök hücre naklinde vericiler, alıcı ile aralarındaki HLA uyumuna göre tam uyumlu, haploidentik (yarı uyumlu) ve uyumsuz olarak sınıflandırılırlar. Donör seçimi naklin kısa ve uzun dönem başarısını etkileyen en önemli faktördür. Allojenik kök hücre naklinde beş yıllık sağkalım çeşitli çalışmalarda ortalama %40-70 arasında değişmektedir (2). Kök hücre nakli, hazırlık rejimleri kullanılarak hastada kemik iliği süpresyonu sağlanması ve sonrasında vericiden alınan kök hücrelerin hastaya santral kataterden intravenöz infüzyon yolu ile verilerek bu kök hücrelerin kemik iliğinde yerleşip sağlıklı hücreleri üretmesi esasına dayanır. Yüksek doz sitotoksik kemo-radyoterapi ile kişinin kemik iliğinin baskılandığı rejimler myeloablatif rejimler, minimum

immünsüpresyon ile kemik iliğinin baskılanarak nakilin yapıldığı rejimler non-myeloablatif rejimlerdir. Non -myeloablatif rejimler genellikle 55 yaş üstü komorbiditesi bulunan kişilere uygulanır. Yoğunluğu azaltılmış bu rejimler sayesinde yaşlı ve komorbiditesi bulunan kişilere de nakil şansı verilebilmektedir. Fakat bu durumda hastalık nüksü ile daha çok karşılaşılmaktadır. Kök hücre nakli tedavisinin uygulanma sıklığı gün geçtikçe artmaktadır. Nakil sonrası destek tedavilerinin özenle yapılıyor olması, artan tecrübeler ile birlikte hastaların sağkalımları giderek uzamakta ve tedavinin erken ve geç dönem komplikasyonları daha çok gündeme gelmektedir. Erken ve geç dönem komplikasyonlar mortalite ve morbidite üzerinde büyük etkiye sahiptir (3). Geç dönem komplikasyonlar nakil sonrası 80-100 günden sonra görülen komplikasyonları içerir. Çalışmalar hem enfeksiyöz hem de non-enfeksiyöz komplikasyonların daha çok allojenik nakillerde ortaya çıktığını göstermiştir (3). Geç dönemde ortaya çıkan başlıca komplikasyonlar; kronik GVHD, sekonder maligniteler, enfeksiyonlar, pulmoner komplikasyonlar, kardiyak toksisite, endokrin komplikasyonlardır. Bunların yanı sıra tedavi ile ilişkili diğer bazı organ sistemlerinin komplikasyonları da görülebilmektedir (2). Geç dönem komplikasyonların başında gelen GVHD, HLA tam uyumlu nakillerde de görülebilir ve birçok organ ve sistemde etkiler yapar. GVHD gelişmesini önlemek amacı ile verilen standart profilaksi rejimleri ve tedavisinde kullanılan ilaçlar da geç dönemde çeşitli komplikasyonlara yol açabilmektedir. Geç dönemde görülen komplikasyonlar primer hastalığa, donör uyumuna, verilen hazırlık rejimine, steroid kullanımına, kullanılan çeşitli ilaçlara ve daha birçok faktöre bağlanmıştır. Önemli olan bu komplikasyonların öngörülmesi ve başarılı şekilde yönetilebilmesidir. Erken ve geç dönem komplikasyonların başarılı şekilde tedavi edilmesi sağkalım süresinin uzaması ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesine katkı sağlayacaktır.

Bu çalışmada Turgut Özal Tıp Merkezi Kök Hücre Nakil Birimi'nde Şubat 2011 ile Ocak 2019 ayları arasında allojenik hematopoetik kök hücre nakli (AHKHN) yapılmış olan hastalarda, geç dönem non-enfeksiyöz komplikasyonlar retrospektif olarak incelendi.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Kök Hücre Tanımı ve Hematopoetik Kök Hücreler

Kök hücreler farklılaşmamış, kendini yenileyebilen (self renewal), sınırsız çoğalabilen, doku ve organlara farklılaşabilen, yamalanma (engraftman) yapabilen hücrelerdir. Kök hücrelerin başka hücrelere farklılaşma yeteneği plastisite, transdiferansiyasyon olarak adlandırılır. Kök hücreler farklılaşma yeteneğine göre beş çeşittir. Bunlar: totipotent, pluripotent, multipotent, oligopotent, unipotent hücre olarak adlandırılır (4).

2.1.1.Totipotent Hücre

Totipotent kök hücre; oosit ile spermin birleşmesinden oluşan zigot adı verilen döllenmiş yumurtayı temsil eder. Blastula evresine denk gelen 4 ile 8 hücreye kadar olan tüm blastomerler totipotenttirler (5). Sonsuz farklılaşma potansiyeline sahiptirler. Gelişmekte olan organizmanın tüm hücre tiplerini oluşturabilirler.

2.1.2.Pluripotent Hücre

Zigotun bölünmesi ile meydana gelen blastosistin içinde oluşan embriyonik kök hücreler, pluripotent kök hücrelerdir (6). Endoderm, mezoderm, ektoderm germ dizilerine ait dokuları oluşturabilme yetisine sahiptirler. Bu durumda vücuttaki tüm hücreleri oluşturabilme yeteneğine sahiptirler.

2.1.3.İndüklenmiş Pluripotent Kök Hücre

Erişkin somatik kök hücrelerin geriye doğru (de-diferansiyasyon), öncü hücrelere farklılaşması ile oluşan hücrelerdir. Bazı transkripsiyon faktörleri ile yeniden programlama sonucu elde edilirler. Pluripotent hücrelerin farklılaşma kapasitesine sahiptirler. İndüklenmiş pluripotent kök hücre ilk olarak 2006 yılında Yamanaka ve ark. tarafından fare hücrelerinde üretilmiştir (7). Sonrasında 2007 yılında da insan hücrelerinde üretilmiştir.

2.1.4.Multipotent Kök Hücre

Multipotent kök hücre erişkin somatik kök hücrelerdir. Yalnızca kendi doku kökenlerine aittirler ve belli özelleşmiş dokulara farklılaşabilme yeteneğine sahiptirler (8).

2.1.5.Oligopotent Hücre

Yalnızca birkaç hücre tipine farklılaşabilen hücrelerdir. Örneğin; vasküler kök hücreler endotel hücrelerine ve düz kas hücrelerine farklılaşabilirler.

2.1.6.Unipotent Hücre

Bu kök hücreler yalnızca tek bir hücre tipine farklılaşabilirler. Örneğin; insan deri hücreleri ve hepatositler organ bütünlüğü için ölen hücrelerin yerini alırlar (1).

2.2. Kök Hücrelerin Elde Edildikleri Yere Göre Sınıflandırılması

2.2.1. Embriyonel Kök Hücre

Sperm ile yumurtanın birleşmesinden oluşan zigotun dört beşinci günden sonra oluşturduğu blastosistler embriyonel kök hücrelerdir ve pluripotenttirler (9). Tüp bebek merkezlerinden elde edilebilmektedirler. Vücuttaki herhangi bir farklılaşmış hücreye dönüşebilme ve sınırsız bölünebilme yeteneğine sahiptirler. Fakat etik sorunlar nedeni ile kullanımları kısıtlıdır. Ülkemizde ve birçok ülkede, insan embriyonik kök hücre çalışmaları yasaktır.

2.2. 2. Embriyonik Olmayan Kök Hücre (Yetişkin Kök Hücre)

Erişkin somatik kök hücreler, multipotenttir. Bulundukları dokuda hasar olması durumunda rejenerasyon yetenekleri sayesinde doku onarımını sağlarlar. Özelleşmiş dokuyla sınırlı ve bulundukları dokudaki birçok farklı hücreye dönüşebilen farklılaşma yeteneğine sahiptirler. Yetişkin kök hücreler birçok dokuda saptanmıştır. Göbek kordon kanı, kemik iliği, plasentanın yanı sıra kalp, böbrek, beyin, deri, göz, gastro-intestinal sistem (GIS), karaciğer, pankreas, akciğer, meme, ovaryum, prostat ve testiste de varlıkları tespit edilmiştir (10).

Yetişkin kök hücreler hematopoetik kök hücre, mezenkimal kök hücre, dokuya özgü kök hücreleri ve fetüs kök hücreleri olarak ayrılır.

2.2.2.1.Hematopoetik Kök Hücre (HKH)

HKH' ler üzerlerinde çokça çalışmalar yapılan, tedavide kullanılan erişkin kök hücrelerdir. Kemik iliğinden, periferik kandan, kordon kanından ve fetal karaciğerden elde edilebilirler (11). Kendi kendilerini yenileyebilirler ve bütün matür kan hücrelerine farklılaşabilirler (12). Yüzey belirteçleri CD34, CD14, CD45 ve CD133'dür. HKH' lerin büyük çoğunluğu kemik iliğinde bulunur. Bunun yanı sıra az da olsa kan dolaşımında da bulunurlar. Kemik iliği kaynaklı kök hücreler aspirasyon işlemi ile pelvis kemiğinden elde

edilirler. Periferik kan kök hücreleri ise kemik iliğindeki sayıdan 100 kat daha azdır fakat aferez yöntemi ile CD34 (+) hücreler yeterli sayıda toplanabilmektedir.

2.2.2.2.Mezenkimal Stromal Kök Hücre

Mezodermal orjinlidirler ancak endodermal ve ektodermal hücrelere dönüşebilirler. Stroma, kas, kemik, kırık, pankreas beta hücrelerine, nöronal hücrelere ve yağ hücrelerine dönüşebilirler ve multipotenttirler. Kemik iliği, umbilikal korddaki wharton jeli, fetal akciğer, karaciğer ve dalakta bulunabilmektedirler (13).

2.2.2.3.Dokuya Özgü Kök Hücreleri

Dokuya özgü kök hücreleri beyin, spinal kord, diş kökü, kan damarları, çizgili kas, derinin epitel tabakası, sindirim sistemi, kornea, retina, karaciğer ve pankreasta tanımlanmış olup her geçen gün bu organ ve doku listesine yenileri eklenmeye devam etmektedir. En önemli görevleri doku hasarı olduğunda dokuyu tamir etmek, doku ve organizmanın devamlılığını sağlamaktır.

2.2.2.4.Fetüs Kök Hücreleri

Pluripotent özellikte olan bu hücreler düşükle sonuçlanan gebeliklerden veya tıbbi nedenlerle yapılan küretaj neticesinde meydana gelen fetüsten elde edilebilmektedir.

2.3.Hematopoetik Kök Hücre Kaynakları

Şu an için üç HKH kaynağı bulunmaktadır.

2.3.1.Kemik İliği

Kök hücreler ilk olarak 1970' li yıllarda kemik iliğinden elde edilmişlerdir. Bu nedenle ilk yıllarda HKHN “kemik iliği nakli” olarak anılmıştır. Vericinin kemik iliğinden anestezi altında ameliyat koşullarında aspirasyon yöntemi ile kök hücreler toplanıp dondurularak saklanır yahut alıcıya nakledilir (14).

2.3.2.Periferik Kan

HKH' lerin periferik kanda da bulunduğu tanımlanması ile birlikte 1980' li yıllarda periferik kök hücre nakli (PKHN) yapılmaya başlanmıştır. Periferik kanda kök hücre sayısı az olduğundan GCSF 10 mcg/kg/gün şeklinde 4-6 gün uygulanır. Kemik iliğinden kök hücrelerin kana geçişi artırılır ve kök hücreler kandan aferez cihazı ile toplanır. Bu yolla kemik iliğinden iki kat daha fazla kök hücre toplanır. En hızlı engraftman PKHN' de olur (13). Buna bağlı hastanede yatış süresi kısalmıştır. Akut GVHD riski kemik iliği kaynaklı kök hücre naklinden daha fazladır, fakat nüks oranları ve febril nötropeni sıklığı daha azdır (15).

2.3.3.Kordon Kanı

Yeni doğan bebek göbek kordon kanında kök hücreler vardır fakat yetişkin için yeterli seviyede değildir. Bu nedenle sekiz dokuz yaşına kadar olan çocuklarda nakil için sayı olarak yeterlidir (9). Kordon kanı bankalarında dondurularak saklanır. En yavaş engraftman bu tiptedir. Bununla birlikte doku reddi, Cytomegalovirus (CMV) ve viral enfeksiyon bulaşı ve doku uyumu gerekliliği açısından daha avantajlıdır (16).

2.3.4.Fetal Karaciğer

Hamileliğin 2. ve 7. Ayları arasında fetüs karaciğerindeki kök hücreler hem hematopoetik hem lenfopoietik sistemleri oluşturabilecek kapasiteye sahiptirler ve transplantasyonda kullanılabilirler.

2.4.Kök Hücre Nakli Çeşitleri

HKHN elde edilen kök hücrelerin santral venöz yolla alıcıya verilerek, verici kaynaklı kemik iliğinin yeniden yapılanmasını sağlamaya yönelik uygulama şeklidir. Otolog kök hücre naklinin erişkinde en sık endikasyonları; Multiple Myelom (MM), Hodgkin Lenfoma (HL), Non Hodgkin Lenfoma(NHL), Akut Myeloblastik Lösemi (AML)' dir. Allojenik nakilin en sık endikasyonları ise; AML, Akut Lenfoblastik Lösemi(ALL), Myelodisplastik Sendrom (MDS), tedaviye direçli Kronik Myelositer Lösemi(KML), Aplastik Anemi(AA), Lenfoma, Proksimal Nokturnal Hemoglobinüri (PNH)'dir.

2.4.1.Otolog HKHN

Hastanın kendi kök hücreleri toplanarak dondurulur ve saklanır. Önce kemik iliğini baskılamak ve tümör hücrelerini ortadan kaldırmak amacı ile yüksek doz kemoterapi ve/veya radyoterapi içeren hazırlık rejimleri uygulanır ve sonrasında toplanan kök hücreler hastaya transfer edilir. Özellikle yüksek doz kemoterapiden fayda gören malignitelere etkilidir.

2.4.2.Allojenik HKHN

HLA uyumlu vericiden alınan kök hücrelerin hastaya nakledilmesine allojenik kök hücre nakli denir. Allojenik nakil kararı vermek için etkili olan birçok faktör vardır. Hastanın yaşı, komorbid durumları, tanısı, hastalığın durumu, uygun vericinin varlığı transplantasyon kararında etkilidir. Uygun verici demek HLA uyumunun olması demektir. Hematopoetik nakiller için en önemli HLA lokusları; HLA-A, HLA-B, HLA-C ve HLA-DR antijen lokuslarıdır. Çeşitli İmmünsüpresif ve kemo-radyoterapotik hazırlama rejiminden sonra toplanan kök hücreler santral venöz yolla 2-3 saatlik bir sürede alıcıya verilir. Verilen kök hücrelerin alıcının kemik iliğine yerleşerek sağlıklı hücreler üretmeye başlaması beklenir. Hastanın kan grubu yaklaşık 60 gün içinde vericinin kan grubu ile

değişir. Hazırlık rejimi olarak, engraftman sağlayacak minimum immünsüpresif tedavi ile yapılan nakile non-myeloablatif kemik iliği nakli denir. Bu şekilde allojenik nakilin mortalite ve morbiditesi azaltılmış olur ve 65 yaş üstüne allojenik nakil yapılmasını kolaylaştırılır. Allojenik kök hücre naklinde GVHD gelişme riski ve buna bağlı mortalite ve morbidite otolog kök hücre naklinden fazladır. Fakat kök hücre ile tümör hücresi nakli ihtimali de yoktur. Hastada GVHD gelişmesini önlemek amacı ile immünsüpresif tedavi protokolleri de verilmekle birlikte yine de GVHD gelişmesi bazen önlenememektedir.

Vericinin HLA uyumuna göre HLA tam uyumlu, uyumsuz, haploidentik olarak sınıflandırılır.

2.4.3.Singenik HKHN

Nakil hastanın ikiz kardeşinden yapılıyor ise bu nakile singenik nakil denir. Tüm nakillerin %1' ini oluşturur (17). GVHD veya graft versus tümör etkisi beklenmez.

2.5.Hazırlık Rejimleri

Hazırlık rejimlerinin amacı kök hücrenin kemik iliğine yerleşmesi için alan açmak, alıcının immün sistemini baskılamak, hastalığın eradikasyonuna yardımcı olmaktır.

Yoğunluğuna göre myeloablatif, non-myeloablatif, azaltılmış yoğunlukta (RIC) ve mini-allo olarak tanımlanır.

2.5.1.Myeloablatif Rejimler

Yüksek doz sitotoksik kemoterapi – radyoterapi verilerek kemik iliğini baskılamayı amaçlayan, kemik iliğindeki hücreleri yok ederek hastayı 1-3 hafta içinde pansitopeniye sokan rejimlerdir. Sitopeni sıklıkla geri dönüşümsüz olur. Kök hücre naklini gerekli kılar. Genellikle 50-55 yaşın altındaki hastalara verilmesi önerilmektedir (18).

2.5.2.Non- myeloablatif Rejimler

Bu tür rejimlerde sonrasında kök hücre desteğine ihtiyaç duyulmaz. Fludarabin ve/veya Anti timosit globülin içeren (ATG), 2 Gy' den az dozda total vücut ışınlaması (TVI) içeren hazırlık rejimleridir. Minimal sitopeni belirgin lenfopeni oluşur.

2.5.3.Azaltılmış Yoğunlukta Rejimler (RIC)

İki gruba da girmeyen, sitopeniye neden olan, kök hücre desteğine ihtiyaç duyulan rejimdir. Genellikle ≤ 8 mg/kg oral busulfan veya ≤ 140 mg/m² melfalan içerir (19).

2.6. Egraftman

Hazırlık rejiminden sonra, verilen kök hücrelerin konakçıda yerleşerek yeni hematopoetik hücre serilerini oluşturmaya başlamasına ve sitopeninin düzelmesine engraftman denir.

Nötrofil engraftmanı; desteksiz şekilde mutlak nötrofil sayısının ardışık üç gün $0,5 \times 10^9$ /L olduğu veya 1×10^9 /L olduğu ilk gün olarak tanımlanır.

Trombosit engraftmanı desteksiz üç gün 20×10^9 /L olduğu veya 50×10^9 /L olduğu ilk gün olarak tanımlanır. Myeloablatif rejimlerde diğerlerine nazaran engraftman süresi belirgin uzamıştır (20). Periferik kök hücre kaynaklı nakillerde kemik iliği kaynaklı nakile nazaran hızlı nötrofil ve trombosit engraftmanı izlenmiştir (21). Ayrıca nakledilen CD34 hücre sayısının artması ve GCSF kullanımı hızlı engraftmana katkı sağlamaktadır.

2.7.Kök Hücre Naklinin Tarihçesi

Kök hücre nakli ilk olarak 1940' lı yılların başında oral, intramuskuler ve intravenöz yollar kullanılarak denenmeye başlanmıştır. İlk kayıtlı insan kemik iliği nakli deneyimi 1939 yılında altına bağlı aplazisi olan hastaya, aynı kan grubundan olan erkek kardeşinden yapılmıştır. Hasta beş gün sonra kaybedilmiştir. Hiroşima ve Nagazaki' de radyasyona maruz kalan hastalarda görülen hematolojik yan etkiler, kök hücre nakilleri ile ilgili araştırmalara hız kazandırmıştır. 1959 yılında ilk olarak insanda singenik kemik iliği nakli uygulanmıştır. 1960' ların başında HLA sisteminin bulunması ile donör- alıcı arasında birbirini tutan (matched) başarılı allojenik kök hücre nakil yapılması sağlanmıştır (22). İlk başarılı allojenik kemik iliği nakli Gatti ve arkadaşları tarafından 1968 yılında immün yetmezliği olan bir hastaya yapılmıştır. Periferik kanda kök hücre olduğunu 1962 yılında Goodman ve Hodgson göstermiştir. İlk deneysel periferik kök hücre nakli 1964 yılında Cavins ve arkadaşları tarafından köpekte denenmiştir. 1965 yılında devamlı akım yöntemi ile kandaki kök hücrelerin toplanması Freireich ve arkadaşları tarafından başarılmıştır.

Klinik olarak ilk HKHN 1979 yılında tek yumurta ikizleri arasında uygulanmıştır.

Akraba dışı vericiden allojenik ilk kök hücre nakli ise 1979 yılında Hansen ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir.

Türkiye'de İlk otolog kemik iliği nakli 1984 yılında Prof. Dr. Önder Berk ve ekibi tarafından Gülhane Askeri Tıp Akademisi' nde yapılmış ve ilk otolog periferik kan HKHN ise 1992 yılında yapılmıştır. Türkiye'de ilk allojenik kemik iliği nakli 1978' de Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi' nde Prof. Dr. Korkut Özerkan ve ekibi tarafından

yapılmıştır. İlk allojenik periferik KHN ise 1993 yılında Ankara Üniversitesi İbn-i Sina Hastanesi'nde uygulanmıştır

1995 A.B.D. Başkanı Clinton insan embriyosu ile ilgili çalışmaları yasaklayan yasayı imzalamıştır. 1980'li yıllarda yeni doğan bebeklerin kordon kanında da kök hücrelerin olduğu belirlendi. İlk olarak Dr. David Harris oğlunun kordon kanını kendi laboratuvarında dondurarak saklamıştır. Daha sonra ilk kordon kanı bankası Amerika Birleşik Devletleri'nde kuruldu. Şu an için bu yöntem en kolay ve ucuz kök hücre sağlama yöntemidir. İlk başarılı allojenik periferik kök hücre nakli donöre GCSF vererek 1991 yılında uygulanmıştır. 1998 yılında ilk olarak James Thomson ve arkadaşları insan embriyonik kök hücrelerini embriyodan ayıştırdılar. 1997 yılında Campell ve arkadaşları tarafından ilk memeli hayvan (koyun) kopyalanmıştır. 1990'lı yıllarda yapılan nakillerde büyük çoğunlukla kök hücre kaynağı olarak kemik iliği kullanmış olup günümüzde yapılan nakillerde büyük çoğunlukla periferik kan kök hücre nakli uygulanmaktadır. 2003'te yetişkin kök hücre kaynağı olarak çocukların ilk dişlerinin kullanılabileceği keşfedilmiştir. 2007'de A. Atala amniyotik sıvıdan kök hücre elde ettiğini rapor etmiştir (23).

2.8. Erken Dönem Komplikasyonlar

2.8.1. Akut GVHD

Allojenik KHN sonrası görülen en sık ve en ciddi komplikasyonların başında akut GVHD gelmektedir. Donör ve alıcı HLA grupları tam uyumlu olmasına rağmen nakilden sonra, %30 ile %50 arasında akut GVHD'ye rastlanılır (24). İlk olarak cilt tutulmakla birlikte, GIS, karaciğer, tutulumu da görülebilir. Ciltte makulopapüler döküntü şeklinde başlar. İleri dönemlerde bül, deskuamasyon izlenebilir. İkinci sıklıkta karaciğer tutulur. Kolestatik enzim yüksekliği ön plandadır. Biyopsi ile tanıyı kesinleştirmek gerekebilir.

TABLO 1. Akut Graft Versus Host Hastalığı Evrelemesi (Modifiye Keystone Kriterleri) (25)

EVRE	DERİ	KARACİĞER	GIS
0	0	Bil<2 mg/dL	<500 ml / gün diyare
1	<25%	2.0-3.0 mg/dL	>=500 mL/gün diyare, ya da histolojik bulgu** 10-15 mL/kg/gün ile beraber devamlı bulantı
2	25-50%	3.1-6.0 mg/dL	>=1.000 mL/gün diyare
3	>50%	6.1-15.0 mg/dL	>=1.500 mL/gün diyare
4	Yara/bül oluşumu	>15.0 mg/dL	Ciddi karın ağrısı+/-ileus

2.8.2. Engraftman Yetersizliđi

Nakil sonrası 42. günden sonra hala nötrofil sayısının beş yüzün altında olması olarak tanımlanır. Yetersiz sayıda kök hücre infüzyonu, T hücre arındırılması işlemleri, ağır enfeksiyonlar, VOH (Venö- Oklüziv Hastalık), yetersiz hazırlama rejimi, verici HLA doku grubu uyumsuzluğu ve ilaç toksisitesi gibi nedenler engraftman yetersizliğine zemin hazırlar (26).

2.8.3. Sinüzoidal Obstrüksiyon Sendromu (SOS):

Sinüzoidal obstrüksiyon sonrasında inflamasyon, hepatosit nekrozu ve geç dönemde karaciğer fibrozisi oluşur. HLA uyumsuz donör, akraba dışı donör, miyeloablative hazırlık rejimleri, yüksek doz busulfan içeren rejimler, altta yatan kronik karaciğer hastalığı, demir yüklenmesi, ileri yaş, ikinci kez nakil yapılması gibi durumlarda risk artmaktadır (27). Nakilin ilk 3 haftası içerisinde kilo artışı (%2 ve üzeri), sağ üst kadranda ağrısı, hepatomegali, asit ve hiperbilirubinemi oluşur. İlk önce karaciğer fonksiyonları bozulmaya başlar, sonra maksimum bilirubin değerleri saptanır. Birçok hastada diğer organ ve sistemlerde de yetmezlikler görülebilir.

Seattle Kriterleri; (28) İlk 30 günde aşağıdakilerin en az ikisinin Varlığı

- İkte,
- Hepatomegali ve sağ üst kadranda ağrısı,
- Asit ve/veya açıklanamayan kilo artışı

Baltimore Kriterleri;

İlk 21 günde bilirubin ≥ 2 mg/dl ve aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı

- Ağrılı hepatomegali
- Asit
- Vücut ağırlığının %5'ini aşan kilo artışı

Modifiye Seattle Kriterleri; İlk 20 günde aşağıdakilerin en az ikisinin varlığı

- Bilirubin ≥ 2 mg/dl
- Hepatomegali veya sağ üst kadranda ağrısı
- Vücut ağırlığının %2'sini aşan kilo artışı

2.9. Geç Dönem Komplikasyonlar

Nakil sonrası geç dönem yan etkiler 100. Günden sonra yakın zamanda veya yıllar sonra ortaya çıkabilir. Geç yan etkilerin büyük çoğunluğu GVHD ile bağlantılı olmakla birlikte mortalite ve morbidite üzerinde büyük öneme sahiptir. Nakil sonrası destek tedavilerinde ve hazırlık rejimlerindeki olumlu gelişmelerden ötürü nakil sonrası yaşam süreleri uzamış ve çeşitli komplikasyonlarla karşılaşma sıklığı da artmıştır (29).

2.9.1.Graft Versus Host Hastalığı (GVHD)

GVHD’ de immünolojik olarak yeterli olan vericinin T lenfositlerinin, alıcayı yabancı olarak algılaması ve çeşitli dokularda hasar meydana getirmesidir. Allojenik HKHN’ nin yaygın bir komplikasyonudur. Morbidite ve mortalitede artış yapar. Mortalite oranı hastalığın şiddeti ve yaygınlığı arttıkça artar. Meydana gelmesini önlemek amacı ile standart profilaksi rejimleri verilir. GVHD oluşuktan sonra süreci yönetmek için klinik evreleme ve skorlama sistemleri kullanılır.

Vücuttaki her organı tutabilmekle birlikte özellikle hücre çoğalmasının hızlı olduğu cilt, ağız, GIS ve karaciğeri tutmakta ve hasara yol açmakta. Tanı, klinik özellikler ile konulmakla birlikte biyopsi ile kesinlik kazanır. GIS tutulumu bulantı, kusma, diyare şeklinde olur. Karaciğer tutulumu ise sağ üst kadranda ağrı, karaciğer enzimleri ve bilirubinlerde artış şeklinde olur. GVHD gelişmesi için tanımlanmış olan birçok risk faktörü vardır. En başta HLA uyumsuzluğu, alıcı verici arasındaki cinsiyet farkı, nakil tipi, profilaktik immünsüpresif tedavinin etkinliği GVHD gelişimi için önemlidir. Methotrexate ve Siklosporin profilaksiste sık kullanmakta olan ajanlardır. Önceleri akut ve kronik olarak sınıflandırılmakta olup ilk 100 gün içerisinde gelişen GVHD tablosuna akut, 100. günden sonra gelişene kronik denilmekte idi. Şimdilerde akut GVHD kendi arasında klasik akut ve geç başlangıçlı akut olarak ikiye ayrıldı. Geç başlangıçlı- inatçı, tekrarlayıcı akut GVHD’ de kronik GVHD’ ye ait semptom ve bulgular yoktur. Kronik GVHD ise klasik kronik GVHD ve overlap sendromu olarak iki alt başlıkta tanımlanmaktadır. Overlap formunda GVHD’ nin hem akut hem kronik özellikleri birarada bulunması şartı vardır (30).

Akut ve kronik GVHD tedavisinde çok yönlü multi-disipliner yaklaşım esastır.

2.9.1.1.Akut GVHD

Akut GVHD AHKHN sonrasında görülen en sık ve en ciddi komplikasyonlardan biridir. Sıklıkla transplantasyondan 14-42. Günler arasında gelişmektedir. Genellikle ilk 100 gün içinde gelişir, fakat 192. Gün civarlarında başlayan geç başlangıçlı akut tipi de vardır (31). İlk yüz gün şartı geç başlangıçlı akut GVHD için aranmamaktadır (30). En sık tutulan organ cilt olmakla birlikte karaciğer, göz, GIS tutulumuna sık rastlanır. Cilt

tutulumu makülopapüler döküntü şeklinde başlar fakat bül veya deskuamasyon da görülebilir. Genellikle ayak tabanı ve avuç içlerinde başlar. Karaciğer tutulumu sarılık, karın ağrısı, kolestatik enzim yüksekliği şeklinde belirti verir.

2.9.1.2.Kronik GVHD

Allogenic kök hücre nakli sonrasında yaşam kalitesinin, mortalite ve morbiditenin en önemli nedeni kronik GVHD gelişmesidir. Yapılan çalışmalarda en büyük risk faktörü daha önce akut GVHD gelişmesi olarak bulunmuştur (32). Kronik GVHD kendi arasında klasik kronik ve overlap sendromu olarak ikiye ayrılmakta. Overlap sendromunda hem akut hem kronik semptomların bir arada olması şartı vardır.

Kronik GVHD tedavisinde çeşitli immünsüpresif tedaviler ve fotoferez kullanılır. Uzun ve yoğun immünsüpresif tedaviler ve GVHD' nin kendisinin neden olduğu immündefresyon nedeni ile ölüm sıklıkla sekonder enfeksiyonlara bağlıdır. Bu nedenle immünsüpresif tedavi sırasında profilaktik antimikrobiyal ajanlar da tedaviye eklenir.

Cilt tutulumu deriden kabarık, parlak, kırmızı – pembe cilt lezyonları şeklinde başlar. İleri aşamalarda eklem kısıtlılığı, fibrozis, skleroderma benzeri görünüm ortaya çıkabilir.

İlk tedavi steroid ve siklosporin tedavileri olmakla birlikte üç ay içinde bu tedavilere yanıt alınamaz ise diğer kurtarıcı tedavilere geçilebilir. Sirolimus, mycophenolate mofetil, thalidomide, pentostatin denenmekle birlikte henüz steroide üstünlüğü gösterilen bir ajan tanımlanmamıştır.

2.9.2.Endokrin Komplikasyonlar

AHKHN sonrasında sağkalım sürelerinin uzaması ile birlikte primer hastalığın tedavisi, nakil sonrası immünsüpresif tedavi rejimleri veya gelişen GVHD' nin kendisi yahut tedavisi gibi sebeplerden ötürü geç dönem komplikasyonlara gün geçtikçe daha çok rastlanır olmuştur. Endokrin komplikasyonlar da bunlar arasında en sık görülen bozukluktur (33). Başlıca tiroid, hipofiz bezi, iskelet sistemi, fertilitite etkilenir. Tip 2 DM sık görülen komplikasyonlardandır. Tiroid bezi bozukluğu nakil sonrası en sık endokrin komplikasyondur (34). Aşikâr primer hipotiroidi, subklinik hipotiroidi, hasta ötiroid sendromu da diğer görülen endokrin komplikasyonlardandır.Hipotiroidi için en önemli risk faktörü TVI içeren hazırlık rejimleri olarak tanımlanmıştır (35).

Ötiroid hasta sendromu (ÖHS) T3 düşüklüğü ile birlikte ötiroid olma halidir. Primer hastalığın kendisinin ÖHS oluşmasında etkisi olup tedavi gerektirmemektedir.

Otoimmün tiroid hastalıkları da görülebilmekte olup hipo veya hipertiroidi ile prezente olabilmektedir. Kronik GVHD de otoimmün tiroid hastalığına yol açabilmektedir (36).

TVI, uzun süreli steroid tedavisi ve kalsinörin inhibitörleri, osteopeni ve osteoporoz oluşumunda etkilidir.

TBI, kemoterapi ve ileri yaş, fertilite üzerinde olumsuz etkilidir. Busulfan ve diğer alkilleyiciler gonadotoksiktir. İndirgenmiş yoğunlukta hazırlık rejimlerinin gonadal yetmezlik sıklığını azalttığı bilinmektedir (37).

Kronik GVHD tedavisinde uzun dönem steroid kullanımının hipotalamus- hipofiz-adrenal aksını baskılama ihtimali olduğundan steroid tedavisi kesilmeden önce adrenal değerlendirme yapılması önerilir. Uzun süre steroid kullanımına bağlı Cushing Sendromu, avasküler nekroz, myopati de görülen diğer komplikasyonlardır (38).

2.9.3.Göz Komplikasyonları

AHKHN sonrasında en sık görülen göz komplikasyonları; katarakt ve oküler sikka başta olmak üzere, ağrılı göz, fotofobi ve korneal ülserasyondur. Tanımlanmış GVHD olan olgularda Shimer testinin >5 mm olması tanımlayıcıdır. Oküler sicca sendromu kronik GVHD ile ilişkili olup vajinit ve cilt kuruluğunun da eşlik ettiği bir bütünün parçasıdır. İlerleyen dönemlerde keratokonjunktivite dönüşebilir ve irreversible olabilir. Retinopati daha çok TVI ve GVHD profilaksisi olarak siklosporin alanlarda görülür ve ilaç kesilince geri dönüşlüdür (3).

Kuru göz, skatrisyel konjunktivit, üveit, enfeksiyöz konjunktivit, keratokonjunktivitis sicca GVHD ile ilişkili göz bulgularıdır (39). İzole oküler GVHD %40-60 oranında izlenir (40). Kuru gözün tedavisinde yapay gözyaşı solüsyonları kullanılabilir.

2.9.4.Oral Komplikasyonlar

AHKHN sonrası oral mukoza en çok etkilenen sistemlerden biridir. Nakil öncesi oral mukoza değerlendirmesi yapılmalı ve nakil sonrası 6. ayda, 12. ayda ve sonrasında yıllık rutin oral değerlendirme yapılmalıdır. Geç dönem oral komplikasyonlar; tat bozuklukları, dental komplikasyonlar, mukozal atrofi, eritem, likenoid lezyonlar, deri sklerozu gibi bulgularla birlikte olup büyük olasılıkla GVHD ve baş boyuna radyoterapi (RT) ve TVI ile ilişkilidir. Fankoni AA olanlar oral komplikasyonlar açısından daha riskli görülmüştür (3).

2.9.5.Nörolojik komplikasyonlar

Allojenik kök hücre nakli sonrası ilaç ilişkili nörotoksisite, inme, kanama, lökoensefalopati gibi geç dönem nörolojik komplikasyonlar görülebilir. Lökoensefalopati ilaç ilişkili, toksik yahut metabolik olabilir. GVHD ile ilişkili de olabilir (3). Periferik nöropati de daha çok kalsinörin inhibitörleri ile ilişkili olup genellikle ilaçların toksik etkilerine bağlıdır.

2.9.6.Kardiyak komplikasyonlar

Mediastinal RT uygulanması ve yüksek doz antrasiklin verilmesinin komplikasyonu olarak kardiyak yetmezlik ve koroner arter hastalığı ortaya çıkabilir (41). Nakil sonrası ölümlerin %3' ünü oluşturur (42). Konjestif kalp yetmezliği, anjina, aritmi, kardiyomyopati, perikardit, kapak anormallikleri de nakil sonrası görülebilen kardiyak komplikasyonlardandır (42).

2.9.7.Pulmoner Komplikasyonlar

HKHN sonrasında geç dönemde pulmoner komplikasyonlara sık rastlanır. Bilinen sebepler; primer hastalık, enfeksiyonlar, hazırlama rejimi yoğunluğu, GVHD gelişimi ve RT' dir. Bronşiolitis obliterans (BO), kronik GVHD' nin sonucu olarak ortaya çıkar. Teda visinde steroidler ve immünsüpresifler kullanılır. Prognozu kötüdür ve beş yıllık sağkalım oranı %20' nin altındadır (3). Geç dönem pulmoner komplikasyonların enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz olarak ayrımının yapılması her zaman kolay olmayabilir ve grafi, bilgisayarlı tomografi (BT) ,BAL(bronko-alveoler lavaj)' dan yararlanmak gerekebilir. BO hem obstrüktif hem restriktif değişikliklerin bir arada görüldüğü küçük hava yollarındaki daralma ve tıkanmaların eşlik ettiği durumdur. Tanı kriterleri; FEV1/FVC oranının <0.7 olması ve FEV1' in <%75 olması, BT' de hava hapsi olması, küçük hava yollarında kalınlaşma veya bronşiektazi olması, solunum yolunda enfeksiyon bulgusu olmamasıdır.

2.9.8.İkincil Malignite

Sekonder kanserler nakil sonrası yaşam süresi uzadıkça daha çok görülmeye başlanan bir komplikasyon olup solid organ tümörleri, hematolojik maligniteler ve lenfoproliferatif hastalıklar olarak görülürler. Risk, zaman geçtikçe artmaktadır. Hazırlık rejiminde verilen TVI ve kemoteropotiklerle ilişkili olmanın yanı sıra, kronik GVHD' ye bağlı olarak da izlenebilir. Lenfoproliferatif hastalıklar Ebstein Barr Virüs (EBV) ile ilişkili saptanmış ve EBV- PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) takipleri, erken tanı açısından faydalı olabileceği görülmüştür.

HKHN sonrasında AML / MDS sıklığı artmıştır. Görülmesi durumunda tedaviye yanıtları azalmış ve remisyon süreleri de kısalmıştır. (3)

2.9.9.Karaciğer ile ilgili geç yan etkiler:

Nakil sonrası karaciğer disfonksiyonunun nedenleri; sinüzoidal obstrüksiyon sendromu, ilaçların yapmış olduğu toksisite, karaciğer GVHD, demir birikimi, viral hepatitler veya primer hastalığın nüksüdür (3). Karaciğer fonksiyon testlerine nakilden önce, nakilden sonra ilk yılda üç- altı ayda bir, sonrasında da yılda bir bakmak gerekir (43). Demir yükü açısından ferritin düzeyi nakil sonrası birinci yılda bakılmalı (44). Gerekirse demir yükünü ölçmek için MR çekilebilir.

2.9.10.Renal Komplikasyonlar

Allojenik kök hücre nakli yapılan hastalarda sıklıkla akut böbrek yetmezliği (ABY) ve kronik böbrek yetmezliği (KBY) görülmektedir. Bu bozukluk daha çok hazırlık rejimi, nakil sonrası kullanılan ilaçlar, ileri yaş, tek doz TVI, nakil öncesindeki glomeruler filtrasyon hızı (GFR) düzeyine bağlıdır. GVHD' nin kendisi de renal bozukluk olarak nefrotik sendrom yapabilir. Kalsinörin inhibitörlerinin kullanımı kronik böbrek hastalığı gelişimi açısından risk faktörüdür (45).

HKHN sonrası böbrek disfonksiyonu nedeni ile böbrek biyopsisi yapılan hastalarda en sık görülen glomerüler lezyonlar membranöz nefropati ve minimal değişiklik hastalığı olarak saptanmıştır (46).

2.9.11.Hemorajik Sistit

Mesane mukozasında enfeksiyöz olan veya olmayan nedenlere bağlı oluşan kanamaya denir (47). Suprapubik ağrı, dizüri, hematüri, pollaküri şeklinde görülebilir. Nakil sonrası genellikle hazırlık rejiminde verilen ilaçlara bağlı görülebilir. Özellikle Siklofosfamid, ifosfamid gibi ajanların metaboliti olan akrolein, mesane mukozasında hasar yaparak hemorajik sistite yol açabilir. Bunu önlemek için mesna, profilaktik amaçlı verilir.

2.9.12.Graft Yetmezliği

Donörün kök hücrelerinin alıcının kemik iliğine yerleşerek yeni hücre oluşturmaya başlaması olayına engraftman denir. Bu engraftman olayının olmaması veya geç dönemde engraftman olduktan sonra yeniden hastanın kendi hücrelerinin görülmesi durumuna graft yetmezliği denir. Graft yetmezliğini kolaylaştıran faktörler yetersiz sayıda kök hücre infüzyonu, önceden sık kan tranfüzyonu yapılmış olması, graftta T hücre deplesyonu, donör ve alıcı arasında HLA uyumsuzluğu gibi durumlardır. Graft yetmezliği geliştiğinde

verici kök hücrelerine rastlanmıyorsa yeniden hazırlık rejimi sonrası nakil yapılması veya verici hücreler varsa hazırlık rejimi vermeksizin nakil uygulanması önerilir.

2.9.13.Diğer Komplikasyonlar

Kronik GVHD olanlarda cilt sıklıkla etkilenen yerlerdendir. Nakil sonrası psikolojik stres, depresif belirtiler, uykusuzluk, seksüel aktivite bozukluğu, depresyon sık görülen psikolojik bozukluklardandır. Geç dönemde kas iskelet sistemi ve bağ dokusu da yüksek oranda etkilenmektedir. Myopati, fasiit, skleroderma görülebilmektedir. Kas iskelet sistemi tutulumunda skleroz önemlidir ve eklem açıklığının korunması büyük önem taşır.



3. MATERİYAL ve METHOT

3.1. Vaka Seçimi ve Verilerin Toplanması

İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Hematoloji Bilim Dalı'nda 01.02.2011 – 31.12.2018 tarihleri arasında AHKHN yapılmış 206 hasta dosyası, Helsinki Deklerasyonu kararları, hasta hakları yönetmeliği ve etik kurallara uygun olarak Malatya Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 02.07.2019 tarih ve 2019/277 onay numarası ile onay alınarak, retrospektif olarak incelendi. İncelenen 206 hastadan merkezimizde en az üç ay düzenli takip edilmiş olan 143 hasta çalışmaya dahil edildi.

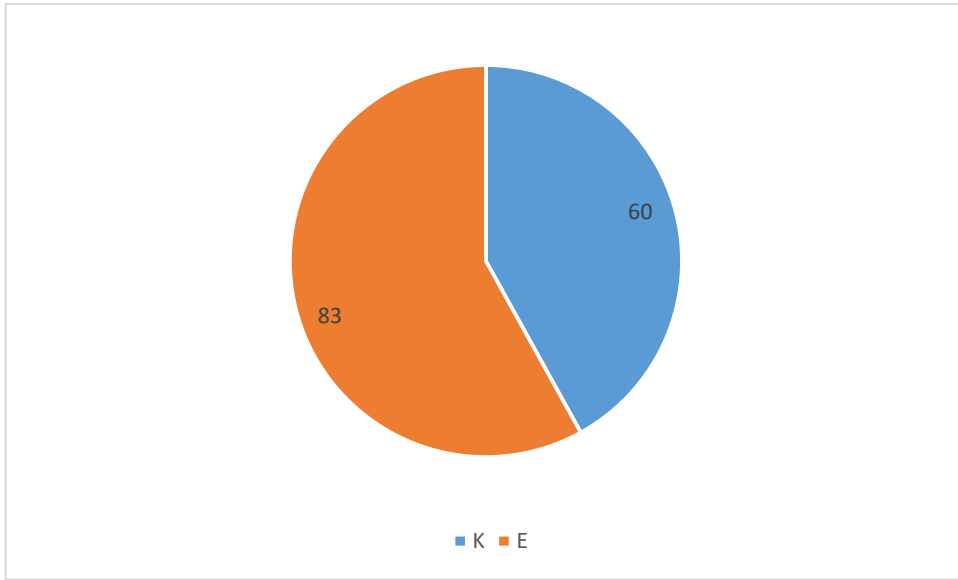
Hastalarımızın hastane otomasyon sistemi üzerinden yaşı, cinsiyeti, hastalık grubu, hazırlık rejimi, geç dönem komplikasyonları belirlendi. Hastaların yaş aralığı 18-65/ yıl arasında olup 83' ü erkek, 60' ı kadındı. Çalışmamız retrospektif yapılmış olup hastalara herhangi bir invaziv işlem yapılmadı.

3. 2. İstatistik Yöntemi

Araştırma verisi "SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22 aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklendi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma, ortanca (minimum-maksimum) ve yüzde olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Pearson Ki-Kare Testi ve Fisher'in Kesin Testi uygulandı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov Testi kullanılarak incelendi. Normal dağılıma uymadığı saptanan değişkenler için iki bağımsız grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda Mann-Whitney U Testi istatistiksel yöntem olarak kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

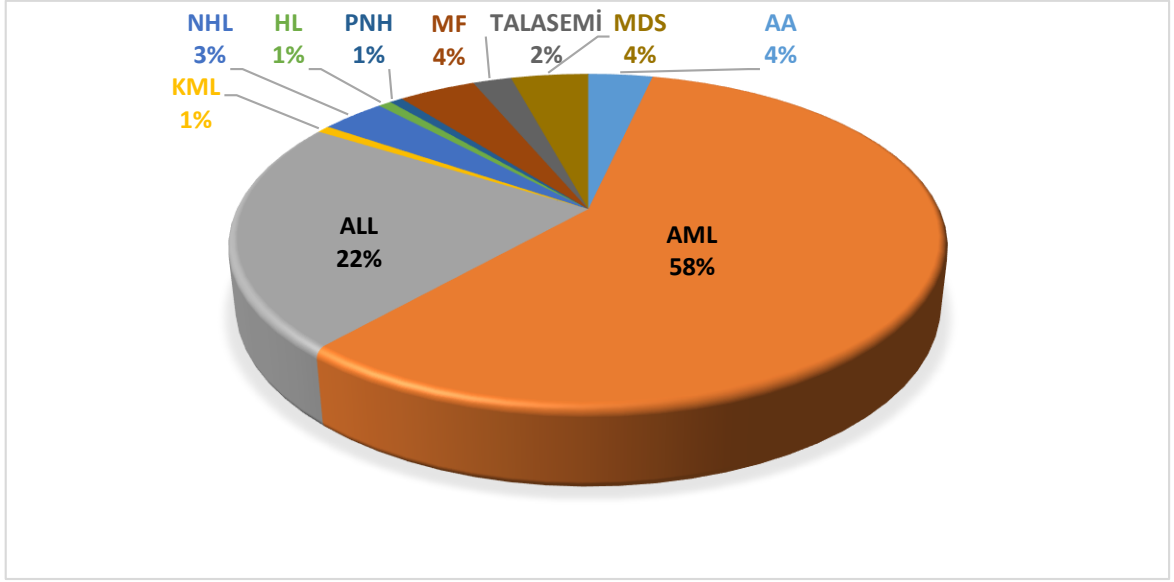
4. BULGULAR

İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Hematoloji Bilim Dalı' nda 01.02.2011 – 31.12.2018 tarihleri arasında allojenik hematopoetik kök hücre nakli yapılmış 206 hasta dosyası geriye dönük olarak değerlendirildi. 206 hastadan en az üç ay düzenli takip edilmiş olan 143 hasta çalışmaya dahil edildi. İncelenen 143 hastadan 60' ı kadın 83' ü erkekti. Hastaların yaş aralığı 18-65/yıl olup ortalama yaş 41/yıldır. Kadın hastaların yaş ortalama değeri 35, erkek hastaların yaş ortalama değeri 47 idi.



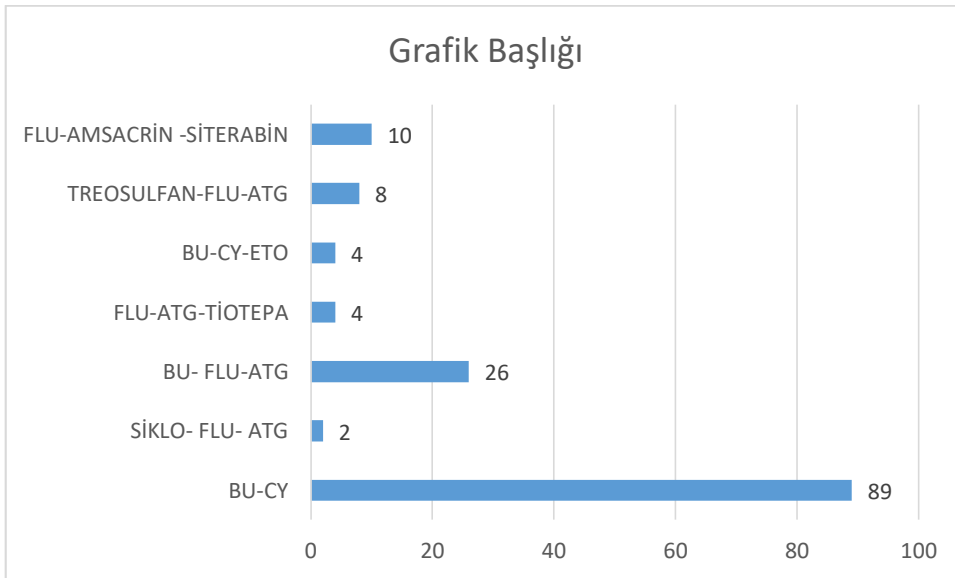
Şekil 1. Allojenik Kök Hücre Nakli Yapılan Kadın ve Erkek Hasta Sayılarının Dağılımı

Yapılan çalışmada 143 hastanın, 83' ü AML, 32' si ALL, 6' sı MDS, 5 hasta NHL, 6 hasta Myelofibrozis, 5 hasta Aplastik Anemi, 3 hasta Talasemi, 1 hasta PNH, 1 hasta HL, 1 hasta KML ile takipli olup, AHKHN yapıldı. Hastalık oranlarının dağılımı Şekil 2' de sunuldu.



Şekil 2. AHKHN Yapılan Hastaların Hastalık Oranlarının Dağılımı

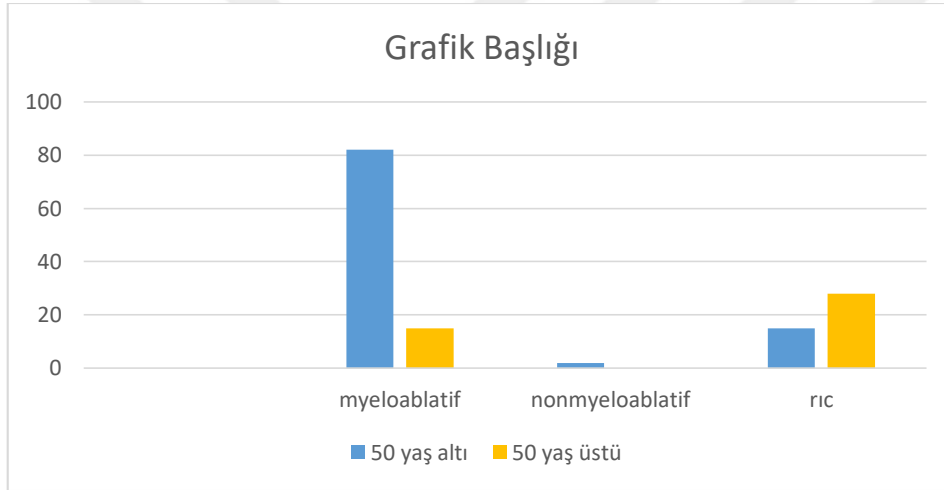
Yaptığımız çalışmada hematopoetik kök hücre nakli öncesi 7 farklı hazırlık rejimi kullanıldı. 143 hastanın 89’ unda Bu- Cy (Busulfan-Siklofosfamid), 26’ sında Bu-Flu-ATG (Busulfan, Fludarabin, Anti-timosit globulin), 4’ ünde Flu-ATG-Tio (Fludarabin, Anti-timosit globulin, Tiotepa,), 4’ ünde Bu-Cy-Eto (Busulfan, Siklofosfamid, Etoposid), 2’sinde Flu-ATG-Cy (Fludarabin, Anti-timosit globulin, Siklofosfamid), 10’ unda Flu-Ams- Siter (Fludarabin – Amsacrin – Sitarabine), 8’ inde Treosulfan-Flu-ATG (Treosulfan –Fludarabin –ATG) kullanılmıştır.



Şekil 3. AHKHN Yapılan Hastalara Verilen Hazırlık Rejimi Dağılımı

Verilen hazırlık rejmlerinden Bu-Flu-ATG, Treosulfan- Flu- ATG, Flu-Amsacrin-Siterabin indirgenmiş yoğunluklu hazırlık rejimi olarak verilmiştir. Flu, ATG, Siklofosfamid non myeloablatif rejim olarak uygulanmıştır. Myeloablatif rejim olarak ise; Bu- Cy, Flu –ATG-Tiotepa, Bu- Cy- Eto kullanılmıştır.

Toplamda %67,8 oranında myeloablatif , %30.8 oranında RIC , %1.4 oranında nonmyeloablatif rejim verildiği saptandı. Elli yaş altı ve üstü hastalar hazırlık rejimi yönünden incelendiğinde elli yaş altı hastalara myeloablatif, elli yaş üstü hastalara daha çok indirgenmiş yoğunluklu hazırlık rejimi verildiği görüldü. Elli yaş üstündeki hastaların % 65.9’ una RIC verilmiş olup, elli yaş altı hastaların %82.8’ ine myeloablatif rejim verilmiştir. Elli yaş altı ve üstü hastaların hazırlık rejimleri dağılımı Şekil 4’de görülmektedir.



(P: 0,00)

Şekil 4. Elli Yaş Altı Ve Üstü Hastaların Hazırlık Rejimleri Dağılımı

Hastaların nötrofil engraftman süreleri incelendiğinde minimum 11.günde, maximum 35. günde engraftman olup ortanca nötrofil engraftman süresi 19 gün olarak belirlendi. Engraftman üzerine kan grubu uyumsuzluğu incelendiğinde; kan grubu uyumu olan hastalarda engraftman süresi ortanca değeri 19 gün, majör uyumsuzluk olanlarda 23 gün, minör uyumsuzluk olanlarda 18 gün, mix uyumsuzluk olanlarda 19 gün olarak belirlendi ve engraftman üzerine kan grubu uyumunun etkisinin anlamlı olmadığı görüldü.

Hazırlık rejimine göre engraftman zamanları incelendi. Verilen hazırlık rejiminin engraftman üzerinde anlamlı etkisi olduğu istatistiksel olarak belirlendi ve Tabloda 2’de belirtildi.

TABLO 2. AHKHN Yapılan Hastalarda Verilen Hazırlık Rejimlerinin Engraftman Süresi Üzerine Etkisi

Hazırlık Rejimi	Engraftman Süresi		
	Min.	Max.	Median
BU-CY	11	35	19
SİKLO- FLU- ATG	13	20	16,5
BU- FLU-ATG	12	35	20
FLU-ATG-TİOTEPA	13	27	22
BU-CY-ETO	18	28	23
TREOSULFAN-FLU-ATG	14	35	20
FLU-AMSACRİN –SİTERABİN	13	20	14
P:0,008			

Engraftman sürelerini elli yaş altı ve üstü hastalarda incelendiğinde; elli yaş altı hastalarda median engraftman süresi 18 gün olup, elli yaş üstündeki hastaların median engraftman süresi 19 gün olarak tespit edildi. P değeri 0,214 olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı görülmedi.

Hastalara verilen CD34 hücre miktarı incelendiğinde minimum CD34 hücre miktarı 4, 76 kg (10^6 /kg), maximum 15,75 kg (10^6 /kg) olup ortalama değeri 7,45 kg (10^6 /kg) olarak belirlendi.

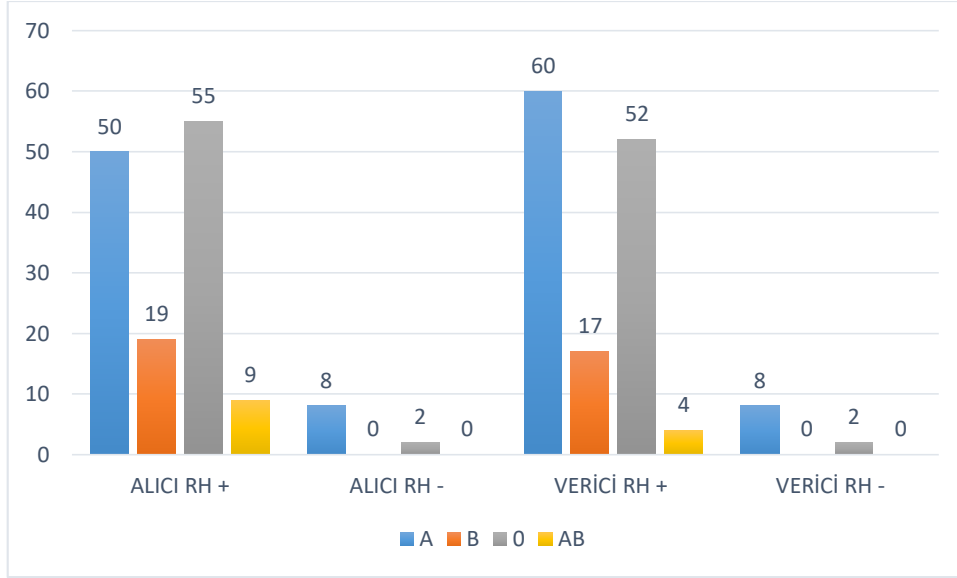
Tüm hastalara periferik kaynaklı kök hücre nakli yapıldı.

Allojenik kök hücre nakli yapılan 143 hastanın vericileri incelendiğinde 57’ si kadın, 86’ sı erkekti. Yaş aralığı 12-67/ yıl olup ortalama değeri 40 idi.

Verici yakınlığı incelendiğinde hastaların 123’ü (%86) kardeşten, 20 hastanın (% 14) kardeş dışı vericiden nakil olduğu görüldü. 15 hasta yabancından, 2 hasta kuzenden, 1

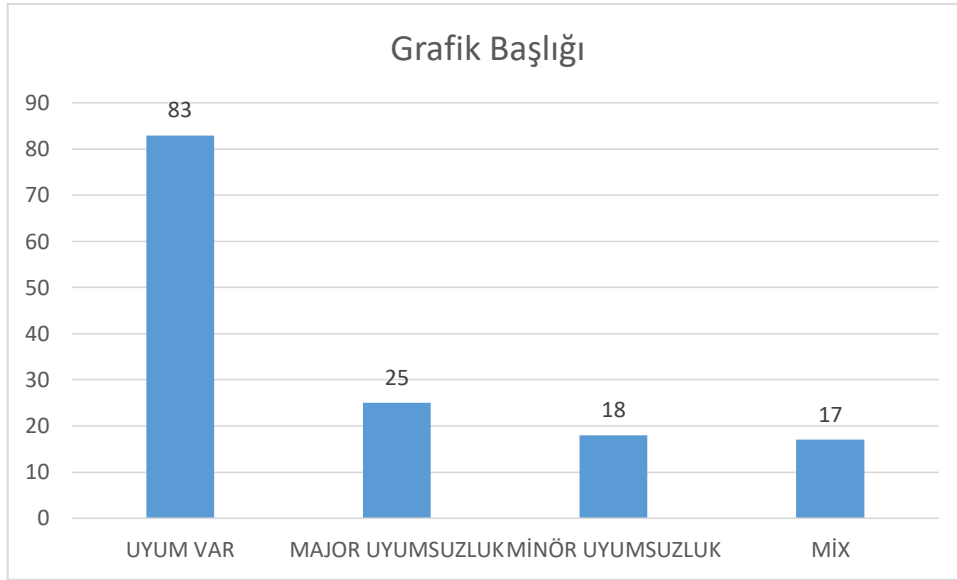
hasta anneden, 1 hasta ikizinden, 1 hasta da oğlundan nakil olduğu görüldü. Toplamda 123 hastaya akraba, 20 hastaya akraba dışı nakil yapılmış olup, 9 hastaya haploidentik nakil yapıldı.

Verici kan gruplarına bakıldığında 68 hasta A kan grubu 17 hasta B, 54 hasta 0, 4 hasta AB kan grubu idi. Alıcı ve verici kan grubu dağılımı Şekil 5’de özetlendi.



Şekil 5. AHKHN Alıcı ve Vericilerinin Kan Grupları Dağılımı

Sıfır kan grubundan A,B,AB kan grubuna nakil minör kan grubu uyumsuzluğu olarak tanımlanmaktadır. A,B, AB kan grubundan 0 kan grubuna nakil majör kan grubu uyumsuzluğu olarak tanımlanmaktadır. Mix kan grubu uyumsuzluğu ise A kan grubundan B kan grubuna nakil yapılmasıdır. Hastaların kan grubu uyumu incelendi. Nakil yapılan hastaların 83’ünde (%58) kan grubu uyumu olup, 25 hastada (%17) majör uyumsuzluk, 18 hastada (%12) minör kan grubu uyumsuzluğu, 17 hastada (%11) ise mix kan grubu uyumsuzluğu saptandı ve Şekil 6’da gösterildi.



Şekil 6. AHKN Yapılan Hastaların Kan Grubu Uyumuna Göre Dağılımı

Hastaların hastanede kalış süresi incelendiğinde, hastanede kalış süresi, minimum 6 gün, maximum 84 gün, ortanca değeri 31 gün olarak belirlendi. Hastaların engraftman süreleri ile hastanede yatış süresi arasında korelasyon analizi yapıldığında $p < 0,05$ olup r katsayısı 0,472 olarak hesaplandı. Anlamlı fakat pozitif yönde zayıf ilişki olduğu görüldü.

Hastaların 68' ine (%48) farklı cinsiyetten nakil yapılmış olup 75' ine (%52) kendisiyle aynı cinsiyetten nakil yapıldığı görüldü.

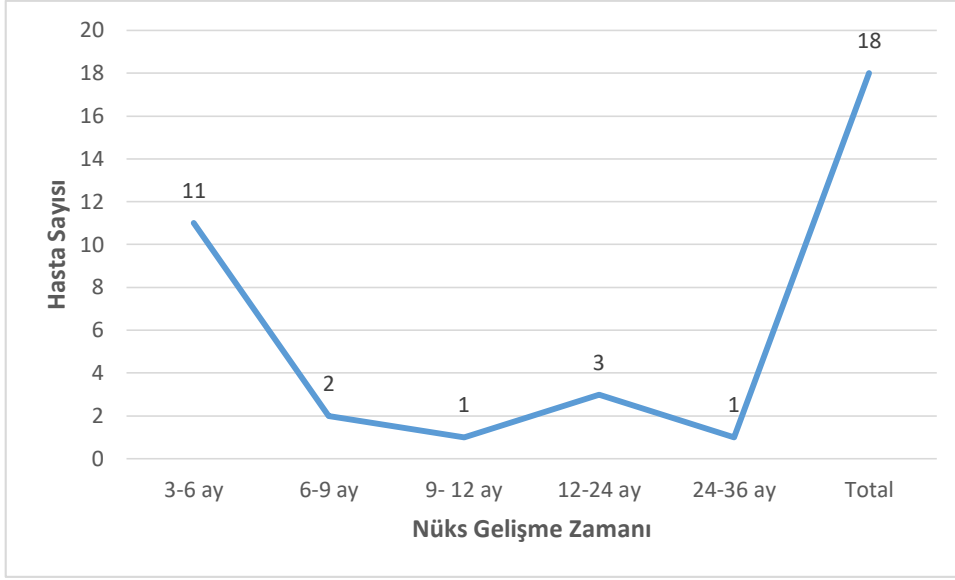
Hastaların geç dönem komplikasyonları nakilden 100 gün sonra gerçekleşen komplikasyonlar olarak ele alındı. Hastaların dosya arşivinden muayene notları, çeşitli kliniklerdeki muayene notları, laboratuvar ve radyoloji sonuçları incelendi. Hastalık tanılarına göre gelişen komplikasyon oranları hesaplandığında hastalık tanılarının komplikasyon gelişimi üzerine etkisi görülmedi ve Tablo 3'de sunuldu.

TABLO 3. AHKHN Yapılan Hastaların Tanılarına Göre Komplikasyon Gelişme Oranları

	Komplikasyon		
Tanı	Var	Yok	Toplam n (%)
AML	n:57 (%57,6)	n:26 (%59,1))	n:83 (%58,0)
ALL	n:25 (%25,3)	n:7 (%15,9)	n:32 (%22)
KML	n:0	n:1 (%2,3)	n:1 (%1)
NHL	n:4 (%4)	n:1(%2,3)	n:5(%3)
HL	n:1 (%1)	n:0	n:1(%1)
AA	n:3 (%3)	n:2 (%4,5)	n:5 (%4)
PNH	n:0	n:1(%2,3)	n:1 (%1)
MF	n:3 (%3)	n:3(%6,8)	n:6 (%4)
TALASEMİ	n:1 (%1)	n:2(%4,5)	n:3(%2)
MDS	n:5 (%5,1)	n:1(%2,3)	n:6(%4)
Toplam n (%)	n: 99 (%69,2)	n:44 (%30,7)	n:143 (%100)
P: 0,315			

Hastalar elli yaş altı ve elli yaş üstü olarak sınıflandırıldığında elli yaş altında herhangi bir komplikasyon gelişme oranı ile elli yaş üstünde komplikasyon gelişme (p=0,8) ve GVHD gelişme oranı (p= 0,5) arasında anlamlı fark saptanmadı.

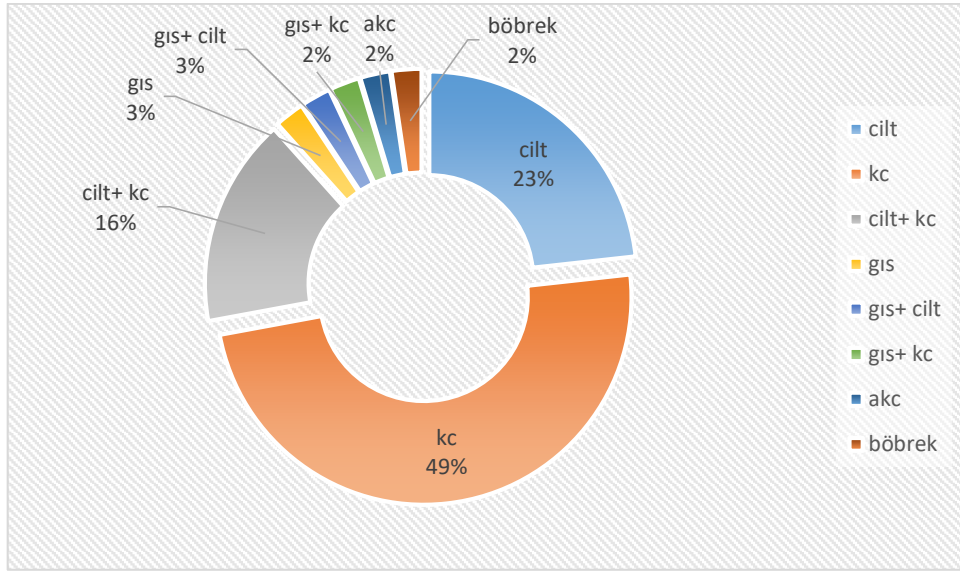
Hastalardaki primer hastalığın nüksü gelişimi incelendiğinde, 18' inde primer hastalığın nüksü görüldü. 125 hastada primer hastalığın nüksü görülmedi. Nüks gelişmesinin zaman aralığı Şekil 7'de gösterildi.



Şekil 7. AHKHN Yapılan Hastalarda Primer Hastalığın Nüksü Gelişmesinin Zaman Aralığı

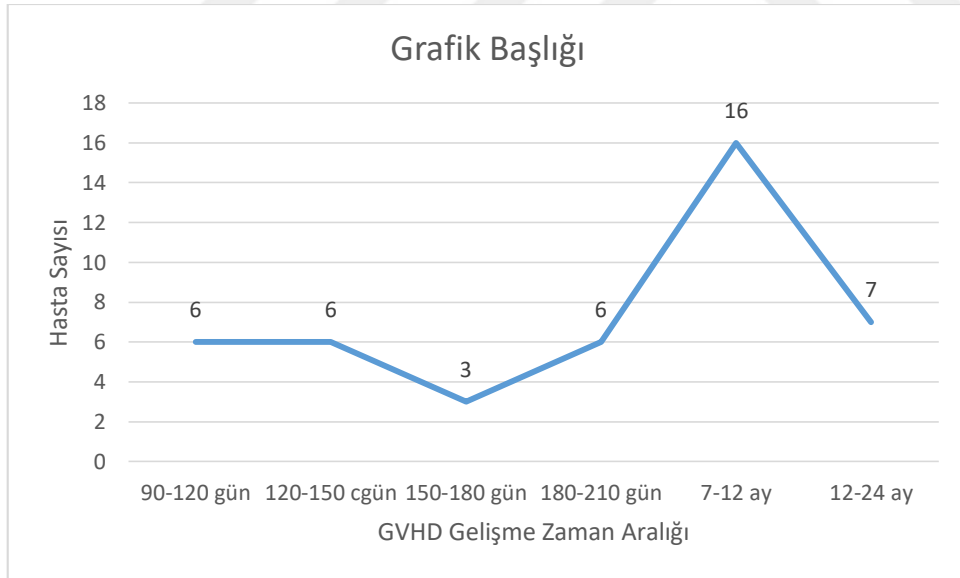
Primer hastalığın nüksü üzerine etkili olabilecek faktörler incelendiğinde yaş, cinsiyet, cinsiyet uyumu, verici yaşı, kan grubu uyumu, GVHD gelişimi, hazırlık rejimi, akraba olup olmamanın, verilen CD34 hücre miktarının ve engraftman süresinin primerin nüksü üzerine anlamlı etkisi görülmedi.

Hastaların kronik GVHD gelişimi incelendiğinde, 43 hastada (% 33) kronik GVHD geliştiği görüldü. 100 hastada (%69) kronik GVHD gelişmediği saptandı. Sistemlere göre GVHD dağılımı Şekil 8’de gösterilmiştir.



Şekil 8. AHKHN Yapılan Hastalarda Gelişen GVHD' nin Sistemlere Göre Dağılımı

GVHD gelişme zaman aralığı Şekil 9'da gösterilmiştir.



Şekil 9. AHKHN Yapılan Hastalarda GVHD Gelişme Zaman Aralığı

GVHD gelişen hastaların yaş ortalaması 37 iken gelişmeyen hastaların yaş ortalaması 41 olarak bulundu. (p: 0.19) Verici yaşına bakıldığında GVHD gelişenlerde 36

		Kan Grubu Uyumu				
		UYUM VAR	MAJOR UYUMSUZLUK	MİNÖR UYUMSUZLUK	MİX	Toplam n (%)
GVHD	Yok	57 (%57,6)	17 (%17,2)	11 (%11,1)	14(%14,1)	99
	Var	26(%59,1)	8(%18,2)	7(%15,9)	3(%6,8)	44
	Toplam n (%)	83(%58,0)	25(%17,5)	18(%12,6)	17(%11,9)	143
P: 0,500						

Tablo 5. AHKHN Yapılan Hastalarda GVHD Gelişimi Üzerinde Etkili Olabilecek Çeşitli Değişkenlerin Analizi

	GVHD				
	Var		Yok		P
	n	%	n	%	
CİNSİYET					p: 0,8
E:	18	%40,9	42	%42,4	
K:	26	%59,0	57	%57,5	
VERİCİ CİNSİYETİ					p: 0,4
K:	20	%45,5	37	%37,3	
E:	24	%54,5	62	%62,6	
CİNSİYET UYUMU					p:0.5
VAR:	24	%54,5	49	%49,4	
YOK:	20	%45,5	50	%50,5	
ENDOKRİN KOMPLİKASYON					p:0,57
VAR:	8	%18,1	13	%13,1	
YOK:	36	%81,8	86	%86,8	
OKULER					p:0.25
VAR:	8	%18,1	10	%10,1	
YOK:	36	%81,8	89	%89,8	

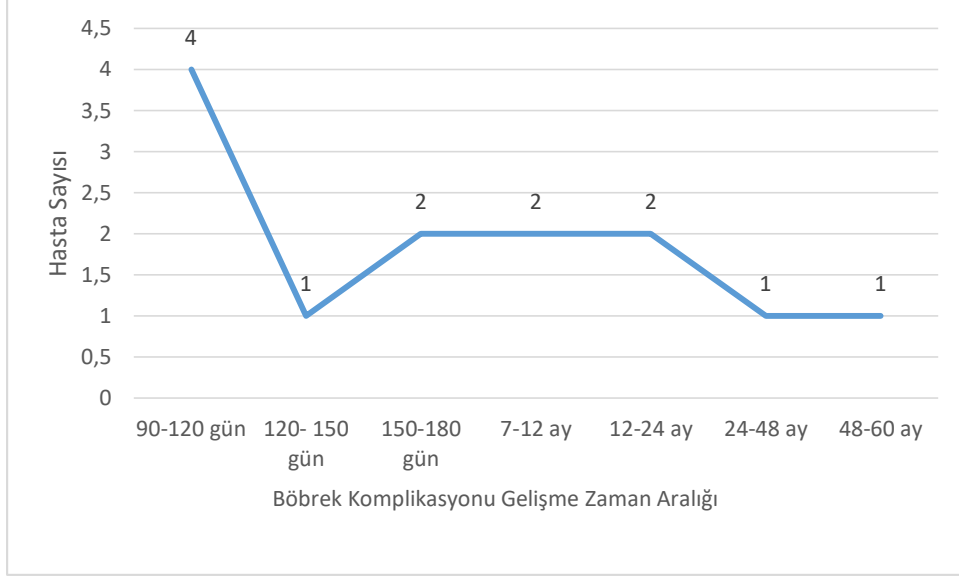
Tablo 6: AHKHN Yapılan Hastalarda GVHD Gelişiminin Normal Dağılım Göstermeyen Çeşitli Değişkenlere Göre Analizi

	GVHD						
	Var			Yok			
	min	max	median	min	max	median	P:
YAŞ	19	65	39	18	65	42	0,191
VERİCİ YAŞI	12	64	37	15	67	43	0,106
CD34+ HÜCRE MİKTARI	4,76	15,0	7,0	4,9	15,7	8,0	P:0.01
ENGRAFTMAN	14	35	18,5	11	35	19	P:0.686

50 yaş altı ve üstü hastalar GVHD gelişimi yönünden incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi.

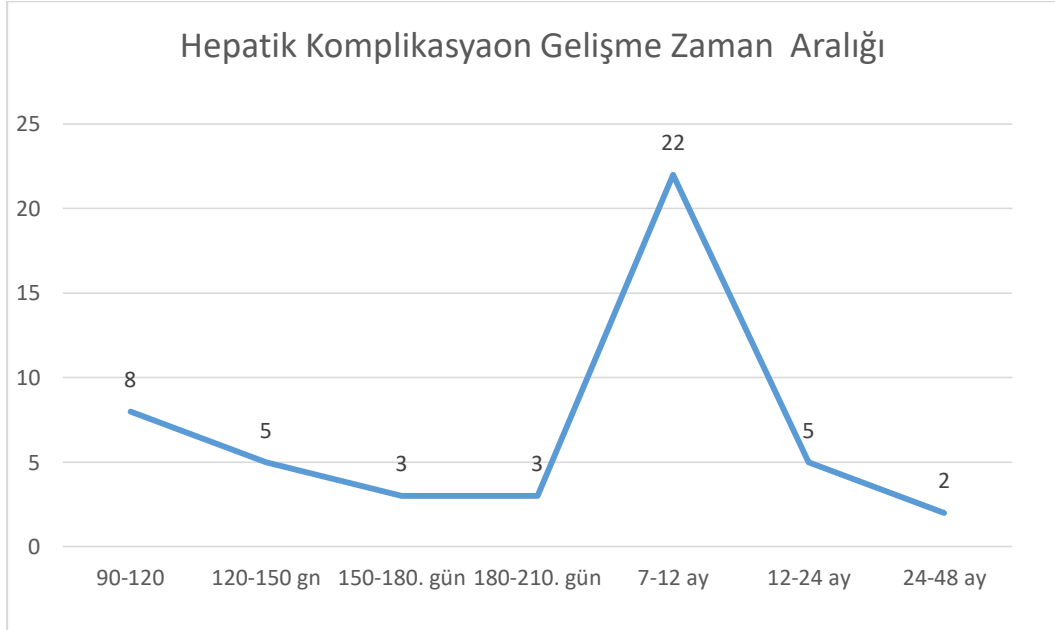
Gelişen komplikasyonlar analiz edildiğinde 1 hastada sekonder kanser olarak oral plazmasitom geliştiği görüldü. 2 hastada BO geliştiği saptandı. Hastaların birinde ilk yıl, diğerinde ikinci yıl BO geliştiği saptandı.

Hastaların 10'unda ABY, 3'ünde ise KBY görüldü. Böbrek komplikasyonu gelişme zaman aralığı Şekil 10'da sunuldu.



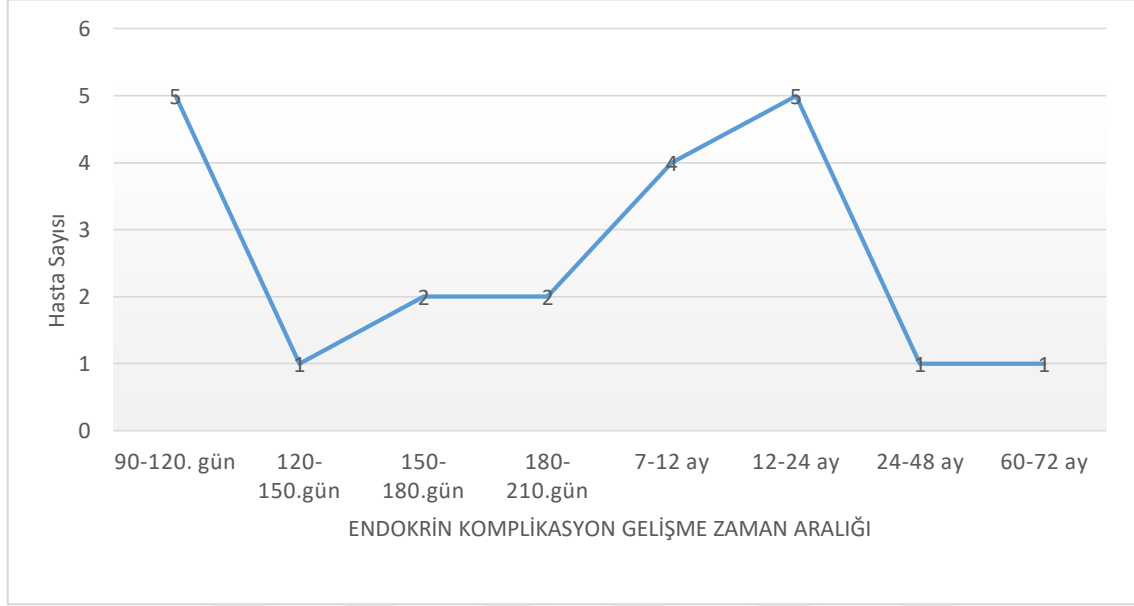
Şekil 10. AHKHN Yapılan Hastalarda Böbrek Komplikasyonu Gelişme Zaman Aralığı

Hastalarda gelişen hepatik komplikasyonların gelişme oranları ve zamanları incelendi. KCFT yüksekliği 5 hastada bilinmeyen nedenle, 12 hastada ilaç toksisitesine bağlı, 6 hastada demir yüklenmesine bağlı, 19 hastada GVHD ile bağlantılı, 1 hastada kolesistit, 3 hastada kolestaz, 2 hastada viral hepatit, 2 hastada pankreatit gelişimine bağlı saptanmış olup, 81 (%56) hastada KCFT yüksekliği veya hepatik komplikasyon saptanmadı. Hepatik komplikasyon gelişme zaman aralığı şekil 11’de gösterildi.



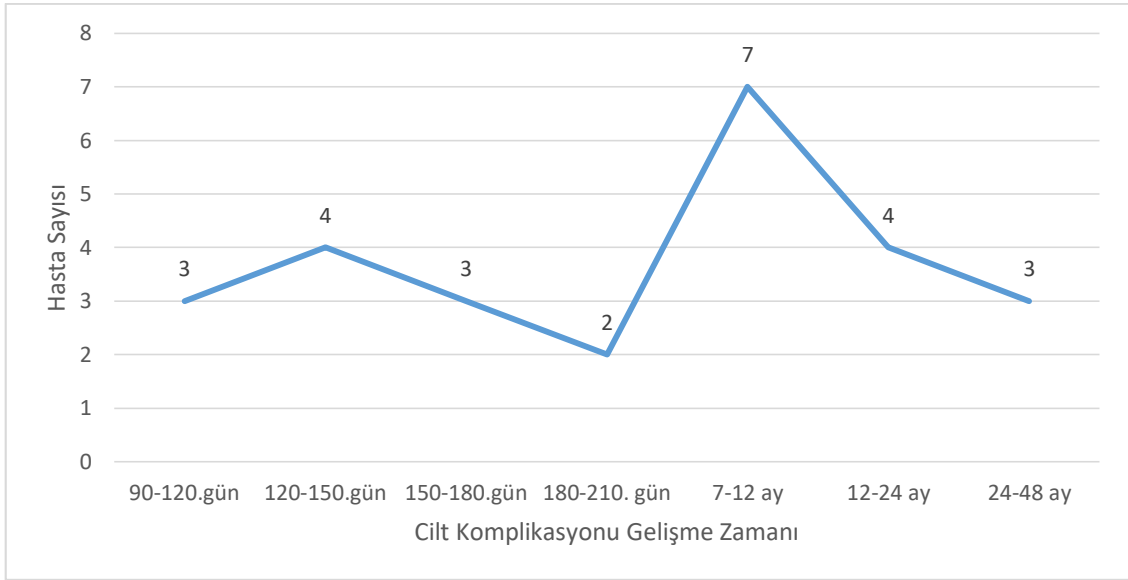
Şekil 11. AHKHN Yapılan Hastalarda Hepatik Komplikasyon Gelişme Zaman Aralığı

Hastalarda gelişen endokrin komplikasyonlar incelendi. 132 hastada endokrin komplikasyon gelişimi saptanmadı. 11 hastada tip 2 DM, 2 hastada hipotiroidi, 2 hastada subklinik hipertiroidi, 2 hastada infertilite, 2 hastada erken menopo, 1 hastada ötiroid hasta sendromu (ÖHS), 1 hastada uygunsuz ADH (antidiüretik hormon) sendromu saptandı. Endokrin komplikasyonların gelişme zaman aralığı şekil 12’de gösterildi.



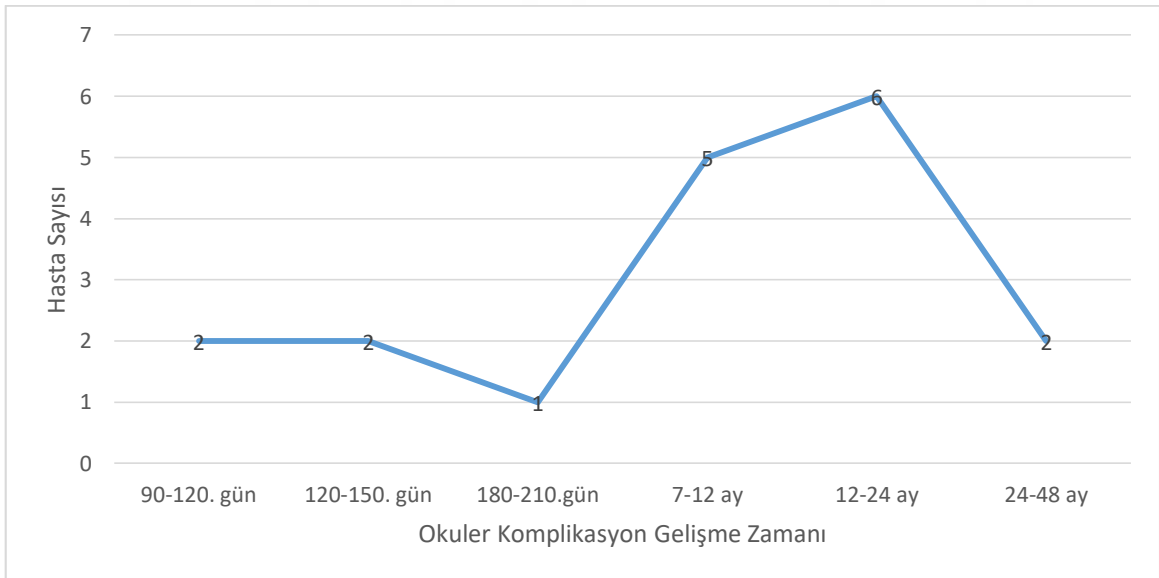
Şekil 12. AHKHN Yapılan Hastalarda Endokrin Komplikasyon Gelişme Zaman Aralığı

Hastaların cilt komplikasyonları incelendiğinde 117 kişide cilt komplikasyonu görülmediği, 5 kişide herhangi bir bölgede HSV enfeksiyonu geliştiği, 16 kişide zona zoster, 3 kişide kserozis, 1 kişide paraneoplastik iktiyoz, 1 kişide seboreik dermatit görüldüğü belirlendi. Cilt komplikasyonlarının gelişme zaman aralığı şekil 13’de sunuldu.



Şekil 13. AHKHN Yapılan Hastalarda Cilt Komplikasyonu Gelişme Zaman Aralığı

Hastalarda görülen oküler komplikasyonlar incelendi. 125 hastada oküler komplikasyona rastlanmadı. 6 hastada konjunktivit, 5 hastada kuru göz, 2 hastada blefarit, 1 hastada keratit, 1 hastada üveit, 1 hastada preseptal selülit, 1 hastada subretinal hemoraji, 1 hastada papilödem olmak üzere 18 hastada oküler komplikasyonlar görüldü. Oküler komplikasyonların gelişme zaman aralığı Şekil 14’de gösterildi.



Şekil 14. AHKHN Yapılan Hastalarda Oküler Komplikasyon Gelişme Zaman Aralığı

Sık görülen komplikasyonların hastalık tanılarına göre analizi Tablo 6’da sunuldu. Hasta sayımız yeterli olmadığı ve hastalıklara göre eşit dağılım göstermediğinden istatistiksel olarak hesaplama yapılmadı.

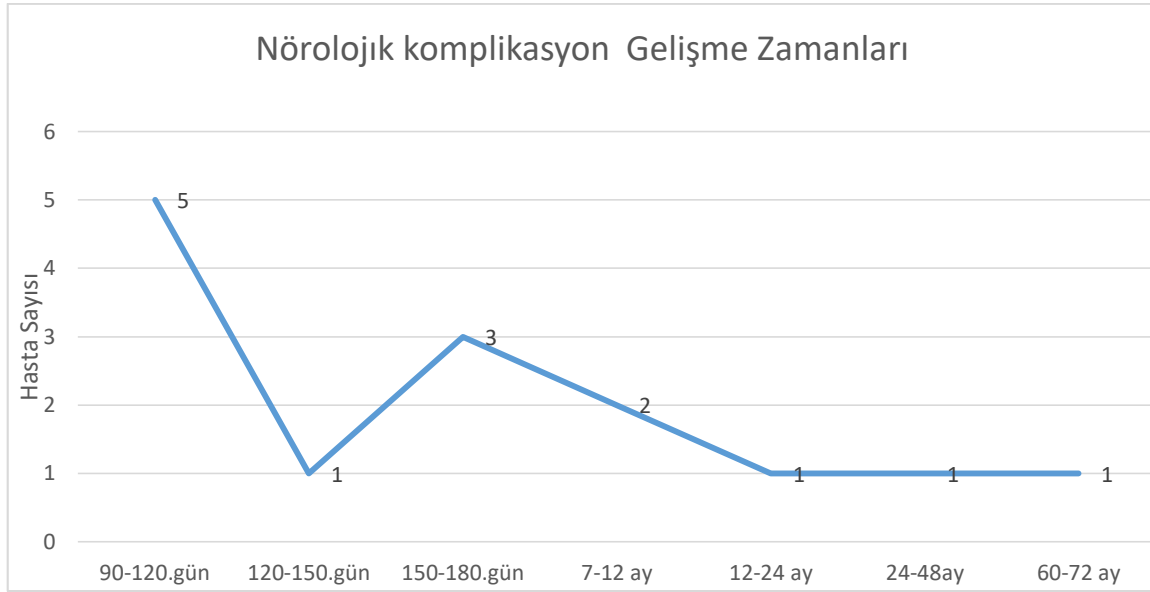
TABLO 7. AHKHN Yapılan Hastalarda Sık Görülen Komplikasyonların Hastalık Tanılarına Göre Dağılımı

TANI	KOMPLİKASYONLAR				
	Kronik GVHD	Hepatik Komplikasyon	Endokrin Komplikasyon	Okuler Komplikasyon	Cilt Komplikasyon
AML	26(%59)	32(%64)	12 (%57,1)	12(%66,6)	12 (%46,5)
ALL	12(%27,2)	13(%26)	8(%38)	4(%22,2)	11(%42,3)
KML	0	0	0	0	0
NHL	2(%4,5)	0	0	1(%5,5)	2 (%7,6)
HL	0	0	0	0	0
MF	2(%4,5)	2(%4)	0	0	0
TALASEMİ	0	0	0	0	0
MDS	1(%2,2)	3(%6)	1(%4,7)	1(%5,5)	0
PNH	0	0	0	0	0
AA	1(%2,2)	0	0	0	1(%3,8)
TOPLAM n (%)	n: 44 (%32.8)	n: 50 (%38.2)	n: 21 (%16)	n: 18 (%13.7)	n: 26 (%19)

Hastaların oral komplikasyonları incelendiğinde 1 hastada gingivit, 1 hastada gingivostomatit, 3 hastada candidiazis, 1 hastada atrofik glossit olmak üzere 6 hastada oral komplikasyon gelişimi saptandı.

Hastalar enfeksiyon dışı akciğer komplikasyonları yönünden incelendiğinde 1 hastada akciğer apsesi, 1 hastada akut respiratar distres sendromu (ARDS), 1 hastada plevral effüzyon gelişimi saptandı.

Hastaların nörolojik komplikasyonları incelendiğinde 4 hastada nöbet geçirme, 9 hastada serebrovasküler olay (SVO), 1 hastada yüz felcine rastlandı. Zaman aralıkları Şekil 15’de incelendi.



Şekil 15. AHKHN Yapılan Hastalarda Nörolojik Komplikasyon Gelişme Zaman Aralığı

Hastalarda gelişen diğer komplikasyonlar incelendiğinde 8 hastada nöropati geliştiği görüldü. 18 hastada psikiyatrik herhangi bir komplikasyon gelişimi saptandı. 2 hastada derin ven trombozu görüldü.

Tüm komplikasyonlar genel olarak incelendiğinde komplikasyon gelişimi üzerine cinsiyet uyumunun, kan grubu uyumunun, cinsiyetin, primer tanının etkisi görülmedi. Akrabalık derecesinin, CD34 hücre miktarının ve hazırlık rejiminin komplikasyon gelişimi üzerine anlamlı etkisi görüldü. Komplikasyon gelişimi üzerine değişken analizi Tablo 8 ve 9’ da özetlendi.

Tablo 8. AHKHN Yapılan Hastalarda Komplikasyon Gelişimi Üzerine Çeşitli Değişkenlerin Analizi

	Komplikasyon				
	Var		Yok		p
	n	%	n	%	
Cinsiyet uyumu					p:0.5
Var	52	%52,5	21	%47,7	
Yok	47	%47,5	23	%52,2	
Kan grubu uyumu					p:0.6
Uyum var	61	%61,6	22	%50	
Majör uyumsuzluk	16	%16,1	9	%20,4	
Minör uyumsuzluk	11	%11,1	7	%15,9	
Mix uyumsuzluk	11	%11,1	6	%13,6	
Cinsiyet					p:0.8
K	41	%41,4	19	%43,1	
E	58	%58,5	25	%56,8	
Akrabalık					p: 0.1
Akraba:	87	%87,8	42	%95,4	
Akraba dışı:	12	%12,1	2	%4,5	

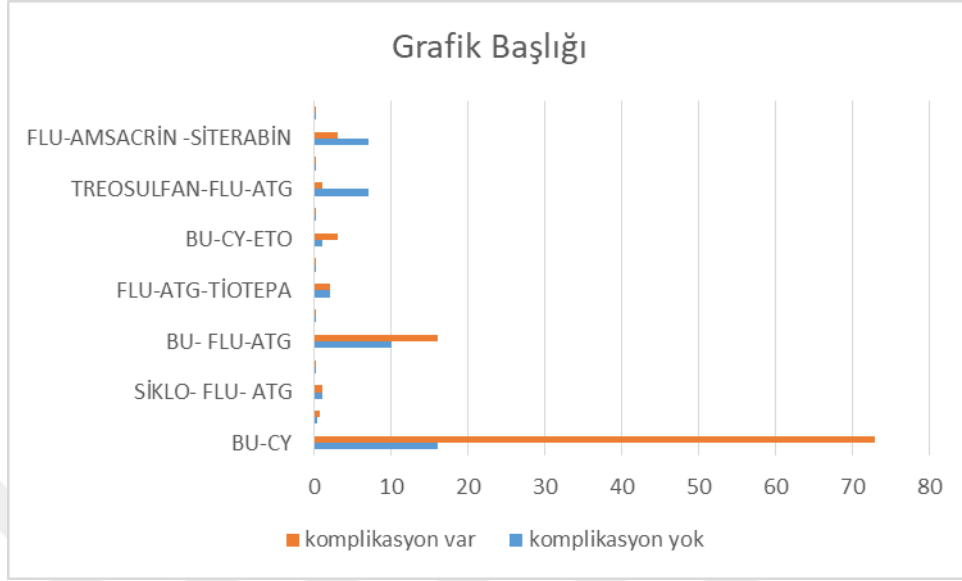
Tablo 9: AHKHN Yapılan Hastalarda Komplikasyon Gelişimi Üzerinde Normal Dağılım Göstermeyen Çeşitli Değişkenlerin Analizi

	Komplikasyon						
	Var			Yok			p
	min	max	median	min	max	median	
Yaş	18	65	41	18	65	38	P:0,4
Verici yaşı	12	65	40	15	67	37	P:0,899
Cd34+ hücre miktarı	4,7	15,75	7,0	5,0	13,0	8,0	P:0,016
Engraftman süresi(gün)	12	35	20	11	35	18	P:0,970

Hastalara verilen hazırlık rejimlerine göre geç dönemde komplikasyon gelişimi oranları incelendiğinde komplikasyon gelişen hastaların %73,7'sine Bu- Cy verilmiş olup, komplikasyon gelişen hastaların %1' ine Treosulfan- Flu-ATG ve %1'ine Siklo-Flu- ATG verildiği saptandı. İstatistik olarak p: 0,00 ile anlamlı sonuç verdi. AHKHN Yapılan Hastalarda Verilen Hazırlık Rejimine Göre Komplikasyon Gelişiminin Dağılımı şekil 16'da incelendi.

Hazırlık rejimleri myeloablatif, nonmyeloablatif ve RIC olarak gruplandığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde (p: 0,00) myeloablatif rejim verilen hastalarda %78.8 oranı ile daha çok komplikasyon geliştiği gözlemlendi.

Şekil 16. AHKHN Yapılan Hastalarda Verilen Hazırlık Rejimine Göre Komplikasyon Gelişiminin Dağılımı



5.TARTIŞMA

HKHN günümüzde çok daha fazla uygulanmaya imkân bulan, teknolojinin, tecrübelerin artması ve nakil sonrası bakım hizmetlerinin de gelişmesi ile hastaların daha uzun yaşam süresine sahip olmasını sağlayan, küratif bir tedavi yöntemidir. Gün geçtikçe nakil sonrası erken ve geç dönemde gelişebilecek komplikasyonları öngörebilmek ve yönetebilmek nakil başarısını etkileyen en önemli faktörlerden biri haline gelmiştir.

Biz de bu çalışmada merkezimizde 2011-2019 yılları arasında AHKHN yapılmış olan 206 hasta dosyasını inceledik ve yeterli dosya verisine ulaşılmış, en az üç ay takip edilmiş olan 143 hastayı çalışmaya dahil ettik.

Hastaların 60' ı kadın 83' ü erkekti. Hastaların yaş aralığı 17-65/yıl olup ortalama yaş 41/yıldır. Kadın hastaların yaş ortalaması 35, erkek hastaların yaş ortalaması 47 idi. G G Gan ve arkadaşlarının 2008 de yayınladıkları çalışmada hastaların yaş ortalaması 29 (13-47) olup verici yaş ortalaması ise 28.5 (6-57) idi (48). Literatür incelendiğinde akut lösemi hastalarının yoğunlukta olduğu çalışmalarda yaş ortalaması daha küçük iken MDS hastalarının dahil edildiği çalışmalarda yaş ortalamasının daha büyük olduğu dikkati çekmektedir.

Hastaların tanıları incelendiğinde %58 i AML, %22 ALL olmakla birlikte %20 kadarını diğer hastalıklar olarak Lenfomalar, MDS, MF, AA, Talasemi, PNH, KML oluşturmakta idi. Çin Halk Cumhuriyeti' nde Wu T. ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada hastaların %31' i AML, %16' sı ALL, %22' si lenfoid malignitelerdi. (49) Erker ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada allojenik HKHN yapılan 143 hastanın %35' i AML, %21,7' si ALL, %15,4' ü NHL, %8,4' ü KML idi (50). İncelenen diğer çalışmalarda da benzer olarak AML ve ALL tanılarının ağırlıkta olması daha çok lösemi endikasyonu ile nakil yapıldığını ve kök hücre naklinin akut lösemilerde etkili bir tedavi seçeneği olduğunu doğrulamaktadır.

Nakil öncesi verilen hazırlık rejimleri incelendiğinde, çalışmamızda hazırlık rejimi olarak %62 Bu- Cy , %18 Bu-Flu-ATG, %2 Flu-ATG-Tio, %2 Bu-Cy-Eto, %1 Flu-ATG-Cy, %6 Flu-Ams- Siter, %5 Treosulfan-Flu-ATG kullanılmıştır. Toplamda %67,8 myeloablatif , %30.8 RIC , %1.4 non-myeloablatif rejim verilmiştir.

Yapılan bir meta-analiz çalışmasında, 14,664 hastanın 10.529' una (%71,8) MHR, 4.135' ine (%28,2) İYHR verilmiştir. (51) Bu çalışmada en sık kullanılan myeloablatif rejimler Cy+TVI, Cy+Bu (p.o.) ve Cy+Bu (iv) idi. İndirgenmiş yoğunluktaki hazırlık rejimlerinden ise sırasıyla en sık Flu+Bu, Flu+TVI ve Flu+Mel kullanılmıştı.

Cem şahin ve arkadaşlarının 2012'de yayınladıkları çalışmada 184 hastanın 119' una (%66.9) myeloablatif, 59' una (%33.1) ise indirgenmiş yoğunluklu hazırlık rejimi verilmiş (52).

Literatür incelendiğinde uygulanan hazırlık rejimlerinin her merkezde farklılık gösterdiği saptanmış olup, her merkezin kendi tecrübesi ve imkânları doğrultusunda hazırlık rejimi uyguladığı görüldü.

Elli yaş altı ve üstünde verilen rejimler analiz edildiğinde literatür ile uyumlu olarak bizim merkezimizde de elli yaş üstüne azaltılmış yoğunluklu hazırlık rejimi anlamlı olarak daha çok tercih edilmiştir. Bizim çalışmamızda myeloablatif rejim verilen hastaların yaş ortalaması 36.3 iken RIC verilen hastaların yaş ortalaması 49,4 olarak tespit edildi. Luger ve ark. 1997-2004 arasında yaptığı çalışmada myeloablatif rejim verilen 3731 hastanın yaş ortalaması 42 (18-68) olup RIC verilen periferik kök hücre nakli yapılan 768 hastanın yaş ortalaması 56 (18-70) olarak saptanmış (53). Literatür incelendiğinde yaş ortalaması olarak bazı çalışmaların yaş ortalamasının daha yüksek olmasının nedeninin çalışmaya alınan hasta gruplarının farklılığı olabileceği düşünüldü.

Engraftman süreleri ve engraftmana etki eden faktörleri inceleyen birçok çalışma mevcut. Goncalves ve arkadaşlarının 40 hastayı kapsayan allojenik kemik iliği nakli yapılmış olan hastalarda nötrofil engraftmanı 19 gün (16-23) olarak belirlendiği görüldü (54). 2003 ile 2009 yılları arasındaki 121 hastayı kapsayan çalışmada nötrofil engraftman ortalama süresi 15 (8-41) olarak bulunmuş ve kan grubu uyumuna göre incelendiğinde kan grubu uyumunun engraftman süresi üzerine etkisi olmadığı görülmüş (55).Bizim çalışmamızda ortalama nötrofil engraftman süresi ortanca değeri 19 (11-35) gün olarak belirlendi. Engraftman süresi bazı çalışmalarla uyumlu olup bazı çalışmalara göre biraz daha uzun bulundu. Çalışmamıza dahil edilen hastaların az bir kısmında da olsa engraftman süreleri 35 günün üstüne çıkmış olduğundan ortalama sürenin arttığı düşünüldü.

Elli yaş altı ve üstü hastaların engraftman süresi yönünden incelendiğinde elli yaş altı hastaların ortalama engraftman süresi 18 gün, elli yaş üstü ortalama engraftman süresi ise 19 gün olduğu görüldü. P: 0.215 yaş grupları arasında engraftman açısından anlamlı fark görülmedi. Kan grubu uyumuna göre engraftman süreleri incelendiğinde kan grubu uyumunun çalışmamızda engraftman süresi üzerine etkisi olmadığı görüldü.

Hazırlık rejimlerine göre engraftman süreleri incelendiğinde çalışmalarda kullanılan hazırlık rejimleri farklılık gösterdiğinden birebir karşılaştırma yapılamadı. 2009 da Gonçalve ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada Carmustine + siklofosamid+ Etoposide rejiminin çalışmada kullanılan diğer rejimlere kıyasla median 9 gün ile daha hızlı engraftman süresine sahip olduğu görülmüş. Bunu Fludarabin + Siklofosamid median 12.5 gün ile ve Busulfan+ Siklofosamid median 20 gün ile izlediği saptanmış (54).

Jochen Casper ve arkadaşlarının Treosulfan + ATG –+Flu rejimi verilen 30 hasta ile yaptıkları çalışmada nötrofil engraftmanının median değeri 11.5 (6-19) gün olarak bulunmuş, bir hastada engraftman görülmemiş (56). 2011 yılına ait meta analiz çalışmasında Treosulfanlı rejimle yapılan nakillerde engraftman süresi ortalaması çalışmalarda 14- 16 gün olarak bulunmuştur (57). Bizim çalışmamızda Treosulfan verilen hastalarda ortalama nötrofil engraftman süresi ortancası 20 gün olup çalışmalara nazaran uzun olduğu dikkat çekti. Bunun nedeninin hasta grubunun farklılığı ve araya giren enfeksiyonlar olabileceği düşünüldü.

2008 Yılında yayınlanan C Schmid ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada flu-amsacrin-siterabin (FLAMSA) hazırlık rejimi verilen hastaların madian nötrofil

engraftman süresinin 17 gün olarak saptandığı görüldü (58). 1999-2002 arasında 75 yüksek riskli AML / MDS hastaları ile yapılan çalışmada 70 hastada engraftman sağlanmış olup, beş hastada engraftman gelişmeyip hayatını kaybetmiş ve ortalama nötrofil engraftman süresi 14 gün olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda FLAMSA verilenlerde median nötrofil engraftman süresi 14 gün olarak görüldü ve literatür ile uyumlu idi.

Bizim çalışmamızda hazırlık rejimlerine göre engraftman süreleri incelendiğinde FLAMSA rejiminde 14 gün ortalamayla diğer rejimlere göre engraftmanın daha hızlı olduğu görüldü. Sonrasında Siklofosamid- Flu- ATG rejiminin 16.5 gün ile diğer rejimlere göre üstün olduğu görüldü.

Çalışmamızda alıcı ve verici arasındaki kan grubu uyumu incelendiğinde 83 hastada (%58) kan grubu uyumu olup, 25 hastada (%17) majör uyumsuzluk, 18 hastada (%12) minör kan grubu uyumsuzluğu, 17 hastada (%11) ise mix kan grubu uyumsuzluğu saptandı. Literatürde de AB0 kan grubu uyumsuzluğu oranı %25 -%50 arasında değiştiği gösterilmiş (59). Bizim çalışmamızda kan grubu uyumunun herhangi bir geç dönem komplikasyon gelişimi, kronik GVHD gelişimi ve engraftman süreleri üzerine etkisi olmadığı görüldü. Nina Worel' in 2015 yılında yayınladığı çalışmada AB0 uyumsuzluğunun kronik GVHD gelişimi ve ciddiyeti üzerine hiçbir etkisi olmadığı saptanmıştır (60). Klump ve arkadaşlarının 240 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada kan grubu uyumunun kronik GVHD gelişimi üzerine etkisi olmadığı tespit edilmiştir (61). Gutiérrez-Aguirre ve arkadaşlarının 2003 – 2009 yılları arasındaki 100 hasta üzerinde yaptığı çalışmada AB0 uyumunun platelet ve nötrofil engraftmanı üzerinde etkisi olmadığı saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da bulgularımız literatür ile uyumlu görüldü.

Yapılan çalışmalarda verilen kök hücre miktarının nakil başarısına etkili olduğu bulunmuştur ve ideal CD34 miktarının 4×10^6 /kg-hasta CD34+ hücre olarak belirlenmiş olup alt sınır değeri 2×10^6 /kg-hasta CD34+ hücre olarak belirlenmiştir. Hastalara verilen CD34+ hücre miktarı incelendiğinde minimum CD34+ hücre miktarı 4,76 kg (10^6 /kg), maximum 15,75 kg (10^6 /kg) olup ortanca değeri 7,45 kg (10^6 /kg) olarak belirtilmiş ve yüksek CD34 hücre sayısının daha hızlı engraftman ile ilişkili olabileceği saptanmıştır. (62) Bizim çalışmamızda CD34+ hücre sayısı ile kronik GVHD arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. CD34+ sayısı düşük olan grupta daha çok kronik GVHD geliştiği saptandı. Przepiorka ve arkadaşlarının 116 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada CD34 sayısı $8,3 \times 10^6$ /kg üzerinde olan ve altında olan hastalarda kronik GVHD gelişimi yönünden fark

görülmemiş (63). Jose ve arkadaşlarının çalışmasında infüze edilen CD34 + hücre sayısı arttıkça grade 2-4 kronik GVHD insidansının arttığı görülmüştür (64). Literatürde CD34+ hücre sayısının engraftman üzerine etkisi olduğunu iddia eden yayınlar olduğu gibi etkisi olmadığını söyleyen yayınlar da mevcuttur.

Çalışmamızda hastaların hastanede kalış süresi incelendiğinde minimum 6 gün, maximum 84 gün ortanca değeri 31 gün olarak belirlendi. Bergkvist ve arkadaşlarının 2006 – 2009 yıllarının kapsayan 22 hastanın hastanede kalış süresi ortalama 23 gün (18-48) olarak bulunmuştur (65).

Sorror ve arkadaşlarını yaptığı çalışmada KLL ve Lenfoma tanısı ile nakil yapılmış olan non-myeloablatif rejim alan 152 hastanın ortalama hastanede yatış süresi 19 gün, myeloablatif hazırlık rejimi alan 68 hastanın ortalama yatış süresi 23 gün olarak belirtilmiştir (66). Literatürdeki diğer yayınlar incelendiğinde hastanede yatış süresi bazı yayınlarda bizim çalışmamızdan az bazılarında fazla olduğu görüldü. Bu farkın nakil yapılan yıla verilen hazırlık rejimine, GVHD gelişme oranı, araya giren enfeksiyonlar gibi değişkenlere bağlı olabileceği düşünüldü.

Hastaların kronik GVHD gelişimi incelendiğinde, 43 hastada (% 33) kronik GVHD geliştiği görüldü. En sık karaciğer ve cilt GVHD' si geliştiği görüldü.

Yapılan çok merkezli çalışmada yıllara göre kronik GVHD gelişimi incelendiğinde yıllar geçtikçe insidansın arttığı saptanmış. Yapılan bir çalışmada 2004-2007 arasındaki 8494 hastadaki kronik GVHD gelişimi oranı %36 olarak saptanmıştır (67). Bizim çalışmamız da literatür ile uyumlu idi. Klump ve arkadaşlarının 240 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada kan grubu uyumunun kronik GVHD gelişimi üzerine etkisi olmadığı görülmüştür (61). Yapılan çalışmada median 6. Ayda (3-17) kronik GVHD gelişimi gözlenmiştir. Aynı çalışmada cinsiyet uyumu ve kan grubu uyumu hastalık tanısı, hazırlık rejiminin cGVHD gelişimine etkisi olmadığı saptanmıştır (68). Bizim çalışmamızda hastalık tanılarının dağılımı orantılı olmadığından tanılara göre GVHD gelişimi yönünden analiz yapılmadı. Bizim çalışmamızda 7-12. ay aralığında daha çok kronik GVHD görüldüğü saptandı ve yaş, verici yaşı, cinsiyet uyumunun literatür ile uyumlu olarak kronik GVHD üzerine etkisi olmadığı görüldü.

Hastalarımızın %12 sinde primer hastalığın nüksü görüldü. İncelenen yayınlarda primer hastalığın nüksü %29 oranında görülmekle birlikte yapılan çalışmalarda hazırlık rejiminin yoğunluğunun nüks riski için belirleyici olduğu görülmüştür (69).

Ayrıca kronik GVHD' nin relaps riskini azalttığını gösteren yayınlar olmakla birlikte bunun yalnızca KML' de geçerli olduğunu AML için geçerli olmadığını öne süren yayınlar da mevcuttu (70). Bizim çalışmamızda nüks olan hastaların %33' ünde GVHD gelişimi gözlemlendi. Yaş, cinsiyet, cinsiyet uyumu, verici yaşı, kan grubu uyumu, GVHD gelişimi, hazırlık rejimi, vericinin akraba olup olmamasının, verilen CD34+ hücre miktarının ve engraftman süresinin literatür ile uyumlu olarak primerin nüksü üzerine anlamlı etkisi görülmedi.

Endokrin komplikasyonlar incelendiğinde 11 hastada tip 2 DM (%7.6), 2 hastada hipotiroidi, 2 hastada subklinik hipertiroidi, 2 hastada infertilite, 2 hastada erken menopoza, 1 hastada ÖHS, 1 hastada uygunsuz ADH geliştiği saptandı.

Ortalama 12 yıllık takip süresinde genel Türk toplumunda yeni DM gelişim sıklığı %7,5 olduğu TURDEP II verilerinde bildirilmiştir (71). Bizim çalışmamızda DM gelişen hasta sayımızın azlığı nedeni ile DM gelişimi üzerinde çeşitli değişken analizleri yapılamadı.

Tiroid bozuklukları açısından incelendiğinde aşikâr hipertiroidi saptanmamış olup 2 hastada subklinik hipertiroidi, 2 hastada hipotiroidi saptandı. Genel toplum üzerinde tiroid hastalıkları açısından yapılan çalışmada subklinik hipertiroidi sıklığı %4.6 klinik hipertiroidi sıklığı % 0.6 olarak saptanmıştır (72). Perz ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada AKHN sonrası en az 100 gün yaşayan 97 hastada, subklinik hipertiroidi sıklığı %10,4 ve klinik hipertiroidi sıklığı ise %3,1 olarak bulunduğu görüldü (73). Bizim hastalarımızda subklinik hipertiroidi sıklığı daha az olup, klinik hipertiroide rastlanmamış olmasını hasta sayımızın az olması ile açıklayabiliriz. Bir hastamızda ötiroid hasta sendromu görülmüş olup Schulte ve arkadaşlarının çalışmasında HKHN sonrası ilk 14 günde tüm hastalarda TSH, sT4 ve sT3 düzeylerinde düşüş olduğunu ve ek katabolik süreç olmayanlarda nakil sonrası 28.günde normal düzeylerine döndüğü gösterilmiştir (74). Kami ve arkadaşlarının çalışmasında ise AKHN alıcılarında %44 oranında ilk altı ay içerisinde ÖHS geliştiği gösterilmiştir (75). ÖHS' nin enfeksiyonlar, GVHD, hastalık nüksü gibi katabolizmayı artıran olaylar geliştiğinde görülme sıklığı artmaktadır. Bizim çalışmamızda geç dönemde tiroid fonksiyon testleri (TFT) bakıldığından ve gerekmedikçe TFT bakılmadığından ötiroid hasta sendromu sıklığının az saptanmış olabileceği düşünüldü.

Savani ve arkadaşları nakil sonrası en az 3 yıl yaşayan 81 AKHN alıcısının incelendiği çalışmasında, nakil sonrası hipotiroidi sıklığını %37 (klinik %11,1, subklinik %25,6) olarak bulunmuş ve %90' na TVI içeren myeloablatif hazırlama rejimleri uygulandığı belirtmiştir (36). Bizim çalışmamızda hipotiroidi sıklığının daha az olması TBI içeren rejim uygulanan

hastamızın olmaması ve bu çalışmaya göre takip süremizin daha kısa olması nedeniyle olabileceği düşünüldü. Bizim hipotiroidi gelişen iki hastamızda da GVHD gelişmediği görülmüş olup literatürde GVHD ile hipotiroidi arasında ilişki olduğunu ve olmadığını savunan yayınlar mevcuttur (76). Hipotiroidi gelişen hasta sayımız az olduğundan GVHD gelişimi, hazırlık rejimi gibi değişkenlerin analizi yapılamadı.

Çalışmamızda KCFT yüksekliği 5 hastada bilinmeyen nedenle, 12 hastada ilaç toksisitesine bağlı, 6 hastada demir yüklenmesine bağlı, 19 hastada GVHD ile bağlantılı, 1 hastada kolesistit, 3 hastada kolestaz, 2 hastada viral hepatit, 2 hastada pankreatit gelişimine bağlı saptanmış olup, 81 (%56) hastada KCFT yüksekliği veya hepatik komplikasyon saptanmadı.

Yapılan çalışmalar incelendiğinde KCFT bozukluğunun en sık nedenleri GVHD (%33-40,6), ilaç toksisitesi (%19-30) ve viral hepatitler (%7-15) olduğu saptadı (77). Bizim çalışmamızda da benzer olarak en sık neden GVHD olmakla birlikte bunu, ilaç toksisitesi izlemiştir. Bizim hastalarımızda viral hepatit sıklığının az olmasının nedeni profilaktik tedavi verilmesi veya seçilen hasta grubu ile ilgili olabileceği düşünüldü. İlaç toksisitesine neden olan en önemli ilaç siklosporin olmakla birlikte metotreksat, prednizolon, azotiopürin, flukonazol, çeşitli antibiyotik ve antiviraller de hepatotoksositeye neden olabilmektedirler. Demir birikimine bağlı karaciğer hasarı da önemli bir KCFT yüksekliği nedeni olup nakil komplikasyonlarında artışa neden olduğu görülmüştür (78). Bu nedenle demir şelatörleri ile vücut demir yükünün azaltılması önerilmektedir.

Hastaların 10' unda (%6,9) ABY, 3' ünde ise KBH görüldü. Literatüre bakıldığında allojenik nakil sonrası KBH sıklığı yaklaşık %30 olarak belirtilmiştir (79). Böbrek hasarı hazırlık rejiminde kullanılan ajanlara, nefrotoksik ilaçlara, böbrek bölgesine yapılan ışınlamaya, enfeksiyonlara bağlı olabilmektedir. VOD, nefrotoksik ajanlar, sepsis, enfeksiyonlar, GVHD, ABY nedenlerindendir. Bizim çalışmamızda literatüre kıyasla daha az ABY gelişmiş olması nakil öncesi ve nakil işlemleri süresince hastaların hidrasyonunun iyi yapılmış olması nedeni ile olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda göz komplikasyonları incelendiğinde 6 hastada konjunktivit, 5 hastada kuru göz, 2 hastada blefarit, 1 hastada keratit, 1 hastada üveit, 1 hastada preseptal selülit, 1 hastada subretinal hemoraji, 1 hastada papilödem olmak üzere 18 hastada oküler komplikasyonlar görüldü. 1993 yılında yapılan bir çalışmada katarakt, HKHN sonrası en sık görülen göz komplikasyonu olarak belirtilmiştir. Literatür incelendiğinde 11% -100%

arasında katarakt görülme sıklığı değişmekte olup bu değişkenlik hasta popülasyonunun farklı olmasına bağlanmıştır (80,81).

Gözün bakterial, viral, fungal enfeksiyonları nakil sonrası ciddi seyredebilmektedir. Bizim hastalarımızda da konjunktivit, blefarit, keratit, üveit, preseptal selülit gibi infektif olay gelişen toplam 11 hasta mevcuttu. Bunların bir kısmı da GVHD ile ilişkili göz bulgusu olarak karşımıza çıkmakta idi. Retinal hemoraji sıklığı %3.3 olarak yayınlarda geçmektedir (82). Bizim çalışmamızda bir hastada subretinal hemoraji görüldü ve 1 hastada papil ödem görüldü. Hastalarımızdan 5 tanesinde kuru göz sendromu görülmüş olup bunların 2 tanesi GVHD ilişkisiz kuru gözdü. Westeneng ve arkadaşları tarafından 101 hasta üzerinde yapılan çalışmada oküler GVHD görülme oranı %54 olarak bulunmuş olup GVHD ile ilişkili kuru göz , blefarit , üvet, konjunktivit, intraoküler enfeksiyonlar tanımlanmıştır (83). Bizim hastalarımızda oküler komplikasyon gelişen hastaların %44.8' ine sistemik GVHD eşlik etmekte idi.

Çalışmamızda hastaların cilt komplikasyonları incelendiğinde 117 kişide cilt komplikasyonu görülmediği, 5 kişide herhangi bir bölgede HSV enfeksiyonu geliştiği, 16 kişide zona zoster, 3 kişide kserozis, 1 kişide paraneoplastik iktiyoz, 1 kişide seboreik dermatit görüldüğü belirlendi. Cilt komplikasyonu geçirenlerin %57' inde sistemik GVHD görüldüğü ve çeşitli cilt lezyonu şekillerinde ortaya çıktığı görüldü. Zona ve Herpes gibi viral enfeksiyonlar GVHD sonrası alınan immünsüpresif tedavilerden ve mevcut immünsüprese durumlardan ötürü oluşmaktadır (84). Yapılan çalışmalar post transplant 5 yıl içerisindeki zona riskinin 15–25 % olduğunu göstermektedir (85). Bizim çalışmamızda da %11 oranında zona görülmüştür. Bizim çalışmamızda zona ve herpes enfeksiyonu olan hastaların %80 inde GVHD olduğu görüldü ve bulgularımız literatür ile uyumlu idi.

Hastaların oral komplikasyonları incelendiğinde 1 hastada gingivit, 1 hastada gingivostomatit, 3 hastada candidiazis, 1 hastada atrofik glossit olmak üzere 6 hastada oral komplikasyon gelişimi saptandı. Nathaniel S. Treister, ve arkadaşlarının 49 çocuk hasta üzerinde yaptıkları çalışmada atrofik glossit, sklerosis, postinflamatuvar hiperpigmentasyon bulgularının direk oral GVHD ile ilişkili lezyonlar olarak tanımlanmışlardır. Candidiazis, mukosel, yumuşak doku hiperplazisi gibi ağız içi lezyonları tedavi ve immünsüpresyon ile ilişkili sekonder lezyonlar lezyonlar olarak tanımlanmıştır

(86). Bizim çalışmamızda da altı oral komplikasyon gelişen hastanın dördünde GVHD gelişmiş olması lezyonların GVHD ilişkili olduğunu desteklemektedir.

Hastaların nörolojik komplikasyonları incelendiğinde 4 hastada nöbet geçirme, 9 hastada serebrovasküler olay, 1 hastada yüz felcine rastlandı. Hastaların 8 'inde nöropati geliştiği görüldü. Toplamda %15 hastada nörolojik komplikasyon geliştiği görüldü. M R Dowling ve arkadaşlarının 263 hastayı kapsayan çalışmasında 50 hastada erken ve geç dönem nörolojik komplikasyon gelişmiş olup 9 hastada intrakranial hemoraji, 14 hastada periferik nöropati, 9 hastada iskemik inme gelişmiş olup %33 oranında geç dönem nörolojik komplikasyon geliştiği saptanmıştır. Bunun 15'i santral sinir sistemi 6 hastada ise periferik nöropati olarak klinik verdiği görülmüştür. (87)

Ali Hakan Kaya ve arkadaşlarının 91 hastayı kapsayan çalışmasında psikiatrik hastalığa % 27.7 oranında rastlanılmış (88). Bizim çalışmamızda da %12 oranında psikiatrik semptomu olan hasta saptandı.

Tüm komplikasyonlar genel olarak incelendiğinde komplikasyon gelişimi üzerine cinsiyet uyumunun, kan grubu uyumunun, cinsiyetin, primer tanının, hazırlık rejiminin, akrabalık derecesinin, CD34+ hücre sayısının etkisi incelendi. Bunlardan CD34+ hücre miktarının ve hazırlık rejiminin komplikasyon gelişimi üzerine anlamlı etkisi görüldü. CD34+ hücre sayısı az olan grupta daha çok komplikasyon geliştiği saptandı. (p: 0,001) Hazırlık rejimlerinden myeloablatif rejim verilen grupta anlamlı şekilde fazla komplikasyon geliştiği gözlemlendi. En az geç dönem komplikasyon gelişen Treosulfan- Flu- ATG ve Siklo-Flu- ATG verilen hastalar olduğu görüldü.

Literatür incelemelerimizde geç dönem herhangi bir sistem komplikasyonu olan ve olmayan hastaların analizi ile ilgili bir yayın olmayıp çalışmamız bu konuda orijinaldir. Çalışmamızda herhangi bir sistem komplikasyonu olan hastalarda çoğunlukla GVHD gelişimi gözlenmiş olması komplikasyon gelişiminin GVHD' nin kendisi ve tedavisi ile yakından ilişkili olduğunu bize göstermiştir.

Gelişen komplikasyonların gelişme zamanları incelendiğinde; GVHD gelişimi %37 oranında en sık nakil sonrası 7-12. ay arası gözlenmiştir. Daha sonra %16 oranında 12-24. aylar arasında, %13 oranında 3-4. ayda, %13 oranında nakil sonrası 6-7. aylar arasında izlenmiştir. GVHD ile benzer şekilde hepatik komplikasyonların %45' i ve cilt komplikasyonlarının %26' sı nakil sonrası 7-12. aylar arasında en sık olarak gözlenmiştir. Endokrin komplikasyonların %23' ü nakil sonrası 3-4. ay arasında, %23' ü ise 12-24. Ay

arasında geç dönemde izlenmiştir. Böbrek komplikasyonlarının %30' u nakil sonrası 3-4. ay aralığında gözlenmiştir. Primer hastalığın nüksü komplikasyonunun % 61'i nakil sonrası 3-4. ay aralığında izlenmiştir. Okuler komplikasyonların %33'ü nakil sonrası 12-24. ay aralığında, %27'si 7-12. ay aralığında izlenmiştir. Nörolojik komplikasyonların % 35'i nakil sonrası 3-4. ay aralığında gözlenmiştir. Genel olarak bakıldığında nakil sonrası 90-120. günlerde primer hastalığın nüksü, böbrek komplikasyonları ve nörolojik komplikasyonlar ile karşılaşma oranının daha fazla olduğu görüldü. Oküler ve GVHD komplikasyonlarının daha geç dönemde gelişme ihtimalinin fazla olduğu görüldü. Endokrin komplikasyonlara hem erken dönemde hem geç dönemde eşit oranda rastlandığı görüldü.

Komplikasyon gelişimi üzerine etkili olabilecek faktörleri belirlemek için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Bizim çalışmamızda en az üç ay izlenmiş olan hastalar çalışmaya alınmış olup izlem süresi arttığında gelişen komplikasyon oranlarının bir miktar daha artabileceği düşünülmekte. Bizim çalışmamızda TFT, kemik mineral dansitesi, EKO, solunum fonksiyon testi, hipofiz adrenal aksı şikayeti olmayan hastalarda rutin olarak bakılmamıştır. Tüm hastalarda belli aralıklarda bu testlerin bakıldığı böylelikle komplikasyon analizinin daha objektif incelendiği çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca çalışmamızda sağkalım analizi yapılmamış olup komplikasyon gelişiminin sağkalım üzerine etkisinin araştırılmaya ihtiyacı vardır.

6.SONUÇ ve ÖNERİLER

- Allojenik nakil yapılmış olan 143 hasta retrospektif olarak değerlendirildi.
- En sık nakil yapılan hastalıklar akut lösemilerdi.
- En sık kullanılan hazırlık rejimleri Bu – Cy, Bu – Flu, ATG idi. Elli yaş altına RIC rejimi 50 yaş üstüne myeloablatif rejim belirgin olarak tercih edilmişti.
- Engraftman ortalama 20. günde olup FLAMSA rejiminde 14 günle engraftmanın en hızlı sağlandığı tespit edildi. Kan grubu uyumunun engraftman üzerine etkisi izlenmedi.
- Hastalarda elli yaş altında ve üstünde komplikasyon gelişme ve GVHD gelişme oranı arasında anlamlı fark saptanmadı.
- Hastaların engraftman süreleri ile hastanede yatış süresi arasında korelasyon analizi anlamlı fakat pozitif yönde zayıf ilişki olduğu görüldü.
- Kronik GVHD gelişme oranı %33 olarak saptandı. En sık cilt ve karaciğer GVHD'ye rastlanıldı. Yaş, cinsiyet, verici yaşı, verici cinsiyeti, cinsiyet uyumunun, kan grubu uyumunun GVHD üzerine etkisi olmadığı saptandı. Literatüre aksi olarak CD34+ hücre miktarı daha az olan grupta GVHD gelişme oranının arttığı görüldü.
- Hepatik komplikasyon olarak en çok GVHD ve ilaç toksisitesi, endokrin komplikasyonlardan en çok tip 2 DM ve tiroid fonksiyon bozukluğuna rastlanıldı.
- Nörolojik komplikasyonlardan SVO ve periferik nöropati sık görülen komplikasyonlardandı.
- 18 hastada primer hastalığın nüksü görülmüş olup yaş, cinsiyet, cinsiyet uyumu, verici yaşı, kan grubu uyumu, GVHD gelişimi, hazırlık rejimi, vericinin akraba olup olmamasının, verilen CD34+ hücre miktarının ve engraftman süresinin primerin nüksü üzerine anlamlı etkisi görülmedi.

- Başlıca organ sistemlerine ek olarak cilt, oküler ve oral komplikasyonlar sıklıkla GVHD ve GVHD tedavisi ile ilişkili lezyonlar olarak görüldü.
- Genel olarak bakıldığında nakil sonrası 90-120. günlerde primer hastalığın nüksü, böbrek komplikasyonları ve nörolojik komplikasyonlar ile karşılaşma oranının daha fazla olduğu görüldü. Oküler ve GVHD komplikasyonlarının daha geç dönemde gelişme ihtimalinin fazla olduğu görüldü. Endokrin komplikasyonlara hem erken dönemde hem geç dönemde eşit oranda rastlandığı görüldü.
- Komplikasyon gelişimi üzerine cinsiyet uyumunun, kan grubu uyumunun, cinsiyetin, primer tanının, donörün akraba olup olmamasının etkisi olmadığı görüldü. Komplikasyon gelişen hastaların CD34+ hücre miktarı ortalaması gelişmeyenlerden daha düşük olup istatistik olarak anlamlı görüldü.
- Myeloablatif hazırlık rejimi verilen hastaların geç dönem komplikasyon oranlarının istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu saptandı.

7.KAYNAKLAR

1. Reubinoff BE, Pera MF, Fong C-Y, Trounson A, Bongso A. Embryonic stem cell lines from human blastocysts: somatic differentiation in vitro. *Nat Biotechnol.* 2000 Apr;18(4):399–404.
2. Eapen M, Logan BR, Appelbaum FR, Antin JH, Anasetti C, Couriel DR, et al. Long-term survival after transplantation of unrelated donor peripheral blood or bone marrow hematopoietic cells for hematologic malignancy. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015 Jan;21(1):55–9.
3. Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ, Aljurf M, Atsuta Y, Bonfim C, et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2012 Mar;47(3):337–41.
4. Bishop AE, Buttery LDK, Polak JM. Embryonic stem cells. *J Pathol.* 2002 Jul;197(4):424–9.
5. Verfaillie C. To cite this article: Catherine Verfaillie (2005) Stem cell plasticity. *Hematology.* 10:293–6.
6. Brink TC, Sudheer S, Janke D, Jagodzinska J, Jung M, Adjaye J. The Origins of Human Embryonic Stem Cells: A Biological Conundrum. *Cells Tissues Organs.* 2008;188(1–2):9–22.
7. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors. *Cell.* 2006 Aug 25;126(4):663–76.
8. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, et al. Embryonic Stem Cell Lines Derived from Human Blastocysts. *Science*

(80-). 1998 Nov 6;282(5391):1145–7.

9. İstanbul UA, Üniversitesi B, Fakültesi T, Ve Embriyoloji H, Dalı A. Kök hücreyi tanıyalım. FNG Bilim Tıp Transplant Derg. 2016;1(1):19–28.
10. Blau HM, Brazelton TR, Weimann JM. The Evolving Concept of a Stem Cell: Entity or Function? Cell. 2001 Jun 29;105(7):829–41.
11. Thomas ED, Storb R. Technique for human marrow grafting. Blood. 1970 Oct;36(4):507–15.
12. Chotinantakul K, Leeanansaksiri W. Hematopoietic Stem Cell Development, Niches, and Signaling Pathways. Bone Marrow Res. 2012 Jul 30;2012:1–16.
13. Kök Hücre ve Kök Hücre Tedavisi Deniz SARGIN.
14. Areman EM, Sacher RA, Deeg HJ. Processing and storage of human bone marrow: a survey of current practices in North America. Bone Marrow Transplant. 1990 Sep;6(3):203–9.
15. Oehler VG, Radich JP, Storer B, Blume KG, Chauncey T, Clift R, et al. Randomized trial of allogeneic related bone marrow transplantation versus peripheral blood stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia. Biol Blood Marrow Transplant. 2005 Feb 1;11(2):85–92.
16. Gluckman E, Rocha V, Boyer-Chammard A, Locatelli F, Arcese W, Pasquini R, et al. Outcome of Cord-Blood Transplantation from Related and Unrelated Donors. N Engl J Med. 1997 Aug 7;337(6):373–81.
17. Fak TIP, Anab H, Tez U, Batmaz L, Dani TEZ, Do M, et al. Allojenik kök hücre nakli vericilerinde mobilizasyon başarısına etkili olan faktörlerin araştırılması. 2015;
18. Sorror ML, Giralt S, Sandmaier BM, De Lima M, Shahjahan M, Maloney DG, et al. Hematopoietic cell transplantation specific comorbidity index as an outcome predictor for patients with acute myeloid leukemia in first remission: combined FHCRC and MDACC experiences. Blood. 2007 Dec 15;110(13):4606–13.
19. Preparative regimens for hematopoietic cell transplantation - UpToDate [Internet]. [cited 2019 Jun 7]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/preparative-regimens-for-hematopoietic-cell-transplantation>

20. Üniversitesi A, Fakültesi T, Hastalıklar <ç, Dal> HB, Hücre K, Ünitesi N. Engrafman, Tanım ve Belirlenmesi, Kimerizm Tayini Mutlu Arat.
21. Bensinger WI, Martin PJ, Storer B, Clift R, Forman SJ, Negrin R, et al. Transplantation of Bone Marrow as Compared with Peripheral-Blood Cells from HLA-Identical Relatives in Patients with Hematologic Cancers. *N Engl J Med*. 2001 Jan 18;344(3):175–81.
22. Atila Tanyeli¹, Gülcan Aykut¹, Ahmet Onur Demirel¹, Tuğba Akçaoğlu¹. Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Tarihçesi. *Arşiv Kaynak Tarama Derg Arch Med Rev J* . 2014;23(1):1–7.
23. De Coppi P, Bartsch G, Siddiqui MM, Xu T, Santos CC, Perin L, et al. Isolation of amniotic stem cell lines with potential for therapy. *Nat Biotechnol*. 2007 Jan 7;25(1):100–6.
24. Fak TIP, Anab H, Tez TU, Kiziltepe M. Allojenik kök hücre nakli yapılan hastalarda nakil sonrası görülen karaciğer fonksiyon testi bozukluklarının değerlendirilmesi. 2015;
25. Tuncer HH, Rana N, Milani C, Darko A, Al-Homsi SA. Gastrointestinal and hepatic complications of hematopoietic stem cell transplantation. *World J Gastroenterol*. 2012 Apr 28;18(16):1851–60.
26. Warren EH, Zhang XC, Li S, Fan W, Storer BE, Chien JW, et al. Effect of MHC and non-MHC donor/recipient genetic disparity on the outcome of allogeneic HCT. *Blood*. 2012 Oct 4;120(14):2796–806.
27. 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. 2016;51.
28. McDonald GB, Sharma P, Matthews DE, Shulman HM, Thomas ED. Venocclusive Disease of the Liver after Bone Marrow Transplantation: Diagnosis, Incidence, and Predisposing Factors. *Hepatology*. 1984 Jan 1;4(1):116–22.
29. Mohty B, Mohty M. Long-term complications and side effects after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: an update. *Blood Cancer J*. 2011

Apr;1(4):e16.

30. Shulman HM, Kleiner D, Lee SJ, Morton T, Pavletic SZ, Farmer E, et al. Histopathologic Diagnosis of Chronic Graft-versus-Host Disease: National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: II. Pathology Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006 Jan 1;12(1):31–47.
31. Valks R, Fernández-Herrera J, Bartolomé B, Fraga J, Daudén E, Garcia-Diéz A. Late Appearance of Acute Graft-vs-Host Disease After Suspending or Tapering Immunosuppressive Drugs. *Arch Dermatol*. 2001 Jan 1;137(1):61–5.
32. Akpek G. Kronik Graft-versus-Host Hastalığı: Yeni Tanımlama ve Sınıflama Kriterleri.
33. Hows JM, Passweg JR, Tichelli A, Locasciulli A, Szydlo R, Bacigalupo A, et al. Comparison of long-term outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from matched sibling and unrelated donors. *Bone Marrow Transplant*. 2006 Dec 30;38(12):799–805.
34. Sanders JE. Growth and development after hematopoietic cell transplant in children. *Bone Marrow Transplant*. 2008 Jan 8;41(2):223–7.
35. Curtillet C, Cuadras P, Dore E, Chambost H, Thuret I, Michel G. Complications thyroïdiennes après greffes de cellules souches hématopoïétiques dans l'enfance. *Arch Pédiatrie*. 2004 Nov 1;11(11):1326–32.
36. Savani BN, Koklanaris EK, Le Q, Shenoy A, Goodman S, Barrett AJ. Prolonged chronic graft-versus-host disease is a risk factor for thyroid failure in long-term survivors after matched sibling donor stem cell transplantation for hematologic malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009 Mar;15(3):377–81.
37. fertilite ve gonadal yetmezlik.
38. Socie G, Mary J-Y, Esperou H, Robert DV, Aractingi S, Ribaud P, et al. Health and functional status of adult recipients 1 year after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol*. 2001 Apr;113(1):194–201.
39. Nassiri N, Eslani M, Panahi N, Mehravaran S, Ziaei A, Djalilian AR. Ocular Graft Versus Host Disease Following Allogeneic Stem Cell Transplantation: A Review of

40. Karakükçü Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi M. HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI GEÇ YAN ETKİLER.
41. Faraci M, Békássy AN, De Fazio V, Tichelli A, Dini G, EBMT Paediatric and Late Effects Working Parties. Non-endocrine late complications in children after allogeneic haematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2008 Jun 11;41(S2):S49–57.
42. Tichelli A, Bucher C, Rovó A, Stussi G, Stern M, Paulussen M, et al. Premature cardiovascular disease after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Blood*. 2007 Nov 1;110(9):3463–71.
43. McDonald GB. Hepatobiliary complications of hematopoietic cell transplantation, 40 years on. *Hepatology*. 2010 Apr;51(4):1450–60.
44. Majhail NS, Lazarus HM, Burns LJ. Iron overload in hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2008 Jun 28;41(12):997–1003.
45. Arat M, Idilman R. Hepatic complications of allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Turkish J Hematol*. 25(3):111–23.
46. Brukamp K, Doyle AM, Bloom RD, Bunin N, Tomaszewski JE, Cizman B. Nephrotic syndrome after hematopoietic cell transplantation: do glomerular lesions represent renal graft-versus-host disease? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006 Jul 1;1(4):685–94.
47. Manikandan R, Kumar S, Dorairajan LN. Hemorrhagic cystitis: A challenge to the urologist. *Indian J Urol*. 2010 Apr;26(2):159–66.
48. Gan G, Zakaria Z, Sangkar J, Haris A, Malaysia PB-MJ, 2008 undefined. Adult allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: A single centre experience in Malaysia. e-mjm.org.
49. Wu T, Lu D-P. Blood and marrow transplantation in the People's Republic of China.
50. Erker CG, Steins MB, Fischer R-J, Kienast J, Berdel WE, Sibrowski W, et al. The

- influence of blood group differences in allogeneic hematopoietic peripheral blood progenitor cell transplantation. *Transfusion*. 2005 Jul 28;45(8):1382–90.
51. Wahid SFA. Indications and outcomes of reduced-toxicity hematopoietic stem cell transplantation in adult patients with hematological malignancies. *Int J Hematol*. 2013 May 13;97(5):581–98.
 52. Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi M, Hastalıkları Anabilim Dalı İ, Üniversitesi Tıp Fakültesi E, Bilim Dalı H, Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi A, Kliniği H, et al. Factors That Affect Survival in Patients with Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. 2012;
 53. Luger SM, Ringdén O, Zhang M-J, Pérez WS, Bishop MR, Bornhauser M, et al. Similar Outcomes Using Myeloablative Versus Reduced Intensity Allogeneic Transplant Preparative Regimens For Aml Or Mds. *Bone Marrow Transpl*. 2012;47(2):203–11.
 54. Gonçalves TL, Benvegnú DM, Bonfanti G. Specific factors influence the success of autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Oxid Med Cell Longev*. 2(2):82–7.
 55. Gutiérrez-Aguirre CH, Gómez-De-León A, Alatorre-Ricardo J, Cantú-Rodríguez OG, González-Llano O, Jaime-Pérez JC, et al. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation using reduced-intensity conditioning in an outpatient setting in ABO-incompatible patients: are survival and graft-versus-host disease different? *Transfusion*. 2014 May;54(5):1269–77.
 56. Casper J, Knauf W, Kiefer T, Wolff D, Steiner B, Hammer U, et al. Treosulfan and fludarabine: a new toxicity-reduced conditioning regimen for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. 2004;
 57. Danylesko I, Shimoni A, Nagler A. Treosulfan-based conditioning before hematopoietic SCT: more than a BU look-alike. *Bone Marrow Transplant*. 2011;47:5–14.
 58. Schmid C, Schleuning M, Hentrich M, Markl GE, Gerbitz A, Tischer J, et al. High antileukemic efficacy of an intermediate intensity conditioning regimen for allogeneic stem cell transplantation in patients with high-risk acute myeloid leukemia in first complete remission. *Bone Marrow Transplant*. 2008 Apr

7;41(8):721–7.

59. Booth GS, Gehrie EA, Bolan CD, Savani BN. Clinical Guide to ABO-Incompatible Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013 Aug;19(8):1152–8.
60. Worel N. ABO-Mismatched Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Transfus Med Hemother*. 2016;43:3–12.
61. Klumpp TR, Herman JH, Ulicny J, Emmons RVB, Martin ME, Mangan KF. Lack of effect of donor–recipient ABO mismatching on outcome following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2006 Nov 11;38(9):615–20.
62. Duong HK, Savani BN, Copelan E, Devine S, Costa LJ, Wingard JR, et al. Peripheral Blood Progenitor Cell Mobilization for Autologous and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014 Sep;20(9):1262–73.
63. Przepiorka D, Anderlini P, Saliba R, Cleary K, Mehra R, Khouri I, et al. Chronic graft-versus-host disease after allogeneic blood stem cell transplantation. 2001.
64. Perez-Simon JA, Diez-Campelo M, Martino R, Sureda A, Caballero D, Canizo C, et al. Impact of CD34+ cell dose on the outcome of patients undergoing reduced-intensity-conditioning allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Blood*. 2003 Apr 3;102(3):1108–13.
65. Bergkvist K, Larsen J, Johansson U-B, Mattsson J, Svahn B-M. Hospital care or home care after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation – Patients’ experiences of care and support. *Eur J Oncol Nurs*. 2013 Aug;17(4):389–95.
66. Sorrow ML, Storer BE, Maloney DG, Sandmaier BM, Martin PJ, Storb R. Outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation with nonmyeloablative or myeloablative conditioning regimens for treatment of lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2008 Jan 1;111(1):446–52.
67. Increasing Incidence of Chronic Graft-versus-Host Disease in Allogeneic Transplantation-A Report from CIBMTR. 1995;

68. Mohty M, Kuentz M, Michallet M, Bourhis J-H, Milpied N, Sutton L, et al. Chronic graft-versus-host disease after allogeneic blood stem cell transplantation: long-term results of a randomized study. *Blood*. 2002 Nov 1;100(9):3128–34.
69. Appelbaum FR. Dose intensity of preparative regimens for acute myeloid leukemia – One-size-fits-all or tailor-made? *Best Pract Res Clin Haematol*. 2010 Dec;23(4):509–17.
70. Boyiadzis M, Arora M, Klein JP, Hassebroek A, Hemmer M, Urbano-Ispizua A, et al. Impact of Chronic Graft-versus-Host Disease on Late Relapse and Survival on 7,489 Patients after Myeloablative Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Leukemia. *Clin Cancer Res*. 2015 May 1;21(9):2020–8.
71. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*. 2013 Feb 14;28(2):169–80.
72. Kutluturk F, Yildirim B, Ozturk B, Ozyurt H, Bekar U, Sahin S, et al. Thyroid dysfunctions and sonographic characteristics in northern Turkey: a population-based study. *Ann Saudi Med*. 2013 May;33(3):253–9.
73. Perz JB, Marin D, Szydlo RM, Giles C, Olavarria E, Williams G, et al. Incidence of hyperthyroidism after unrelated donor allogeneic stem cell transplantation. *Leuk Res*. 2007 Oct;31(10):1433–6.
74. Schulte C, Reinhardt W, Beelen D, Mann K, Schaefer U. Low T3-syndrome and nutritional status as prognostic factors in patients undergoing bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1998 Dec 17;22(12):1171–8.
75. Kami M, Tanaka Y, Chiba S, Matsumura T, Machida U, Kanda Y, et al. Thyroid Function After Bone Marrow Transplantation: Possible Association Between Immune-Mediated Thyrotoxicosis And Hypothyroidism. *Transplantation*. 2001 Feb 15;71(3):406–11.
76. Rovo A, Daikeler T, Halter J, Heim D, Tsakiris DA, Stern M, et al. Late altered organ function in very long-term survivors after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a paired comparison with their HLA-identical sibling donor. *Haematologica*. 2011 Jan 1;96(1):150–5.

77. Özdoğan O, Ratip S, Al Ahdab Y, Dane F, Al Ahdab H, İymeryüz N, et al. Causes and Risk Factors for Liver Injury Following Bone Marrow Transplantation. *J Clin Gastroenterol*. 2003 May;36(5):421–6.
78. Armand P. Hyperferritinemia in Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013 Mar;19(3):336–7.
79. Ellis MJ, Parikh CR, Inrig JK, Kanbay M, Kambay M, Patel UD. Chronic kidney disease after hematopoietic cell transplantation: a systematic review. *Am J Transplant*. 2008 Nov;8(11):2378–90.
80. Tichelli A, Gratwohl A, Egger T, Roth J, Prünke A, Nissen C, et al. Cataract Formation after Bone Marrow Transplantation. *Ann Intern Med*. 1993 Dec 15;119(12):1175.
81. Dunn JP, Jabs DA, Wingard J, Enger C, Vogelsang G, Santos G. Bone Marrow Transplantation and Cataract Development. *Arch Ophthalmol*. 1993 Oct 1;111(10):1367.
82. Yoo Y-S, Na K-S, Shin JA, Park Y-H, Lee JW. Posterior Eye Segment Complications Related To Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Retina*. 2017 Jan;37(1):135–43.
83. Westeneng AC, Hettinga Y, Lokhorst H, Verdonck L, van Dorp S, Rothova A. Ocular graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. *Cornea*. 2010 Jul;29(7):758–63.
84. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009 Oct;15(10):1143–238.
85. Boeckh M, Kim HW, Flowers MED, Meyers JD, Bowden RA. Long-term acyclovir for prevention of varicella zoster virus disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation--a randomized double-blind placebo-controlled study. *Blood*. 2006 Mar 1;107(5):1800–5.
86. Treister NS, Woo S-B, O'Holleran EW, Lehmann LE, Parsons SK, Guinan EC. Oral Chronic Graft-versus-Host Disease in Pediatric Patients after Hematopoietic Stem

- Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2005 Sep;11(9):721–31.
87. Dowling MR, Li S, Dey BR, McAfee SL, Hock HR, Spitzer TR, et al. Neurologic complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: risk factors and impact. Bone Marrow Transplant. 2018 Feb 13;53(2):199–206.
88. Kaya AH, Namdaroğlu S, Kayıkcı Ö, Merdin A, Batgi H, İskender D, et al. Impact of Guideline-Driven Approach in Follow-Up of Long-Term Complications After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant: Single Center Experience. Exp Clin Transplant. 2018 Sep 25;



