

**T.C.**  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**



**ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN**  
**ÇOCUKLARDA NAKİL SONRASI GELİŞEN SİTOPENİLERİN**  
**DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Özge ALBAYRAK**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA 2024**

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**



**ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN  
ÇOCUKLARDA NAKİL SONRASI GELİŞEN SİTOPENİLERİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Özge ALBAYRAK**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Fatma Visal OKUR**

**ANKARA 2024**

## TEŞEKKÜR

Tez çalıőmamın tüm aőamalarında tecrübe ve bilgisini benimle paylaőan, bana yol gösteren değerli hocam ve tez danıőmanım sayın Prof. Dr. Fatma Visal OKUR'a teşekkür ederim.

Çalışma sürecinde bana destek olup yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım sayın Prof. Dr. Duygu UÇKAN ÇETİNKAYA ve sayın Prof. Dr. Bülent Barıő KUŐKONMAZ'a teşekkür ederim.

Birlikte çalıőtıęımız dönemde verdikleri destekle tezimin hazırlanmasında büyük emeği olan başta Konca KAŐKAYA YILMAZ ve Nevin ÇETİN olmak üzere Kemik İliği Transplantasyon nitesi'nin tüm çalıőanlarına, bilgi ve deneyimlerini paylaőarak ocuk hekimi olmam yolunda desteklerini esirgemeyen ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nın tüm ğretim üyelerine, beraber çalışma firsatı bulduğum başta Dr. Elif İŞLER olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Son olarak tüm hayatım boyunca desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili aileme sonsuz teşekkür ederim.

## ÖZET

### **Albayrak Ö, Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Nakli Yapılan Çocuklarda Nakil Sonrası Gelişen Sitopenilerin Değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Pediatri Uzmanlık Tezi, Ankara, 2024.**

Çocuklarda hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) uzun yıllardan bu yana birçok malign ve malign olmayan hastalığın tedavisinde giderek artan sıklıkta kullanılmaktadır. Nakil sonrası mortalite ve morbidite riskini arttıran önemli komplikasyonlardan biri sekonder sitopenilerdir. Etiyolojide sepsis, viral enfeksiyonlar, graft-versus host hastalığı (GvHH), miyelotoksik ilaçlar, otoimmünite, hazırlama rejimi yoğunluğu, nakil endikasyonu, kök hücre kaynağı, alıcı ve verici arasında kan grubu uyumsuzluğu gibi birçok faktör rol alabilmektedir. Ancak post-transplant sitopenilerin, özellikle çocuk hastalarda tanımlama kriterleri, etiyolojik etkenleri, tanı ve tedavi yönetimi konuları halen tartışmalıdır. Çalışmamızda allojenik HKHN yapılan çocuk hastalarda nakil sonrası gelişen sekonder sitopenilerin sıklığını tespit etmek ve risk faktörlerini belirlemek; bu şekilde riskli hastalar için erken tanı, tedavi ve izlem ile ilgili öneriler geliştirilmesi hedeflenmiştir. Çalışmaya ünitemizde, 2008-2023 yılları arasında allojenik HKHN uygulanmış çocuk hastalar (1 ay-20 yıl) dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 301 hastanın 58'inde (%19,2) nakil sonrası sitopeni gelişmiştir. Sitopeni sıklıkları incelendiğinde en kalabalık grubu 21 hasta ile anemi ve trombositopeninin birlikte görüldüğü grubu oluştururken, bunu 18 hasta ile pansitopeni grubu izlemektedir. İzole nötropeni olan hasta bulunmamaktadır. Toplamda 23 hastada (%7) nötropeni (N+AN+TN+ATN), 50 hastada (%16) trombositopeni (T+AT+TN+ATN). 47 hastada (%15) anemi (A+AT+AN+ATN) saptanmıştır. Nakil öncesi kan transfüzyonu öyküsü, nakil öncesi immün sitopeni öyküsü, akut GvHH, post-KİT CMV enfeksiyonu/hastalığı, gansiklovir, takrolimus, MMF, fludarabin, ileri hasta ve verici yaşı nakil sonrası sitopeni gelişimi açısından risk faktörleri olarak saptanmıştır. Nakil sonrası sitopeni gelişimi üzerine verici tipi, alıcı ile verici arasındaki ABO kan grubu uyumu ve tanı tipi etkisi bulunmamıştır. Sonuç olarak, nakil sonrası gelişen sekonder sitopeniler komplike, multifaktöriyel ve ciddi komplikasyonlardır. Bu nedenle bu konuda daha çok kapsamlı tanı, tedavi ve izlem şemalarına ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Hematopoetik kök hücre nakli, posttransplant sitopeni, zayıf graft fonksiyonu, immün sitopeni, çocuk

## ABSTRACT

**Albayrak Ö, Evaluation of Post-transplant Cytopenias in Children Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Hacettepe University Faculty of Medicine Department of Pediatrics, Pediatric Specialization Thesis, Ankara, 2024.**

Pediatric hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) has been used with increasing frequency in the treatment of many malignant and non-malignant diseases for many years. One of the most important complications that increase the risk of morbidity and mortality after transplantation is secondary cytopenias. Many factors may play a role in etiology, such as sepsis, viral infections, graft-versus-host disease (GvHD), myelotoxic drugs, autoimmunity, conditioning regimen intensity, transplantation indication, stem cell source, and blood group incompatibility between recipient and donor. However, definition criteria, etiological factors, diagnosis and management of post-transplant cytopenias, especially in pediatric patients, are still controversial. Our study aims to determine the frequency and risk factors of secondary cytopenias developing after transplantation in pediatric patients who underwent allogeneic HSCT. Thus, it aims to develop recommendations regarding early diagnosis, treatment and follow-up for high risk patients. Pediatric patients (2 months-20 years) who underwent allogeneic HSCT in our unit between 2008 and 2023 were included in the study. Post-transplant cytopenia developed in 58 (19 %) of 301 patients. Anemia with concomitant thrombocytopenia was found to be the largest cytopenia group with 21 patients, followed by pancytopenia group with 18 patients. There are no patients with isolated neutropenia. In total, 23 patients (7%) had neutropenia (N+AN+TN+ATN), 50 patients (16%) had thrombocytopenia (T+AT+TN+ATN). Anemia (A+AT+AN+ATN) was detected in 47 patients (15%). History of blood transfusion before transplantation, history of immune cytopenia before transplantation, acute GvHD, post-HSCT CMV infection/disease, ganciclovir, tacrolimus, MMF, fludarabine, older patient and donor age were determined as risk factors for the development of post-transplant cytopenia. Donor type, ABO blood group compatibility between recipient and donor, and transplant indication had no effect on the development of post-transplant cytopenia. In conclusion, secondary cytopenias that develop after transplantation are complicated, multifactorial and serious complications. Therefore, more comprehensive diagnosis, treatment and follow-up schemes are needed.

**Key words:** Hematopoietic stem cell transplantation, posttransplant cytopenia, poor graft function, immune cytopenia, children

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	3
ÖZET.....	4
ABSTRACT.....	5
İÇİNDEKİLER.....	6-7
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	8-9
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	10
TABLolar DİZİNİ.....	11
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	12
2.GENEL BİLGİLER.....	13-33
2.1. Hematopoetik Kök Hücre Nakli	
2.1.1. Çocukluk Çağı Hematopoetik Kök Hücre Naklinde Endikasyonlar	
2.1.2. Hematopoetik Kök Hücre Naklinde Kök Hücre Kaynakları	
2.1.3. Hematopoetik Kök Hücre Naklinde Verici Seçimi	
2.1.4. Hazırlama Rejimleri	
2.1.5. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Komplikasyonları	
2.1.5.1. Graft-Versus Host Hastalığı	
2.2. Nakil Sonrası Gelişen Sitopeniler	
2.2.1. HKHN Sonrası Gelişen İmmün Sitopeniler	
2.2.1.1. HKHN Sonrası Gelişen İmmün Sitopenilerin Patogenezi	
2.2.1.2. HKHN Sonrası Gelişen İmmün Sitopeni Risk Faktörleri	
2.2.1.3. HKHN Sonrası Gelişen İmmün Sitopenilerin Tanısı	
2.2.1.3. HKHN Sonrası Gelişen İmmün Sitopenilerin Tedavisi	
2.2.2. Engraftman Yetersizliği	
2.2.2.1. Engraftmana Etki Eden Faktörler	

## 2.2.2.2. Zayıf Graft Fonksiyonu

### 2.2.2.2.1. Zayıf Graft Fonksiyonunun Patogenezi

### 2.2.2.2.2. Zayıf Graft Fonksiyonu Risk Faktörleri

### 2.2.2.2.3. Zayıf Graft Fonksiyonunun Tedavisi

## **3. GEREÇ VE YÖNTEM.....34-35**

### 3.1. Çalışma Yöntemi

### 3.2. Etik Kurul Onayı

### 3.3. İstatistiksel Analiz

## **4. BULGULAR.....36-57**

### 4.1. Hasta, Verici ve Nakil Özellikleri

### 4.2. Sitopenilerin Özellikleri

### 4.3. Sekonder Sitopenili Grup ile Kontrol Grubunun Karşılaştırması

### 4.4. Sekonder Sitopeni Risk Faktörleri

#### 4.4.1. Nakil Sonrası Genel Sitopeni Gelişimine Etki Eden Risk Faktörleri

#### 4.4.2. Nakil sonrası İki ve Daha Fazla Seride Sitopeni Gelişimine Etki Eden Risk Faktörleri

### 4.5. Sağkalım Analizleri

## **5. TARTIŞMA.....58-64**

## **6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....65-67**

## **7. KAYNAKLAR.....68-76**

## **8. EKLER.....77-80**

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>A</b>	: İzole anemi
<b>ALL</b>	: Akut lenfoblastik lösemi
<b>AML</b>	: Akut miyeloblastik lösemi
<b>AN</b>	: Anemi ve nötropeni
<b>ANS</b>	: Absolü nötrofil sayısı
<b>ASBMT</b>	: Amerika Kan ve İlik Transplantasyon Derneği ( <i>American Society for Blood and Marrow Transplantation</i> )
<b>AT</b>	: Anemi ve trombositopeni
<b>ATG</b>	: Anti timosit globin
<b>ATN</b>	: Anemi, nötropeni ve trombositopeni
<b>CMV</b>	: Sitomegalovirüs ( <i>Cytomegalovirus</i> )
<b>CsA.</b>	: Siklosporin A
<b>EBMT</b>	: Avrupa Kan ve İlik Transplantasyon Grubu ( <i>European Blood and Marrow Transplantation Group</i> )
<b>EBV</b>	: Epstein-Barr virüs
<b>ES</b>	: Eritrosit süspansiyonu
<b>G-CSF</b>	: Granülosit koloni stimule edici faktör ( <i>Granulocyte-colony stimulating factor</i> )
<b>GİS</b>	: Gastrointestinal sistem
<b>GvHH</b>	: Graft-versus host hastalığı
<b>HKH</b>	: Hematopoetik kök hücre
<b>HKHN</b>	: Hematopoetik kök hücre nakli
<b>HLA</b>	: İnsan lökosit antijeni ( <i>Human leucocyte antigen</i> )
<b>IVIG</b>	: İntravenöz immünoglobulin
<b>JMML</b>	: Juvenil miyelomonositik lösemi

<b>KİA</b>	: Kemik iliği aspirasyonu
<b>KİT</b>	: Kemik iliği transplantasyonu
<b>KML</b>	: Kronik miyelositik lösemi
<b>LDH</b>	: Laktat dehidrogenaz
<b>MDS</b>	: Miyelodisplastik sendrom
<b>MKH</b>	: Mezenkimal kök hücre
<b>MMF</b>	: Mikofenolat mofetil
<b>MTX</b>	: Metotreksat
<b>N</b>	: İzole nötropeni
<b>RIC</b>	: Yoğunluğu azaltılmış rejim ( <i>Reduced intensity conditioning</i> )
<b>SCID</b>	: Şiddetli kombine immün yetmezlik
<b>T</b>	: İzole trombositopeni
<b>Tac</b>	: Takrolimus
<b>TN</b>	: Trombositopeni ve nötropeni
<b>TPHD</b>	: Türk Pediatrik Hematoloji Derneği
<b>TS</b>	: Trombosit süspansiyonu
<b>ZGF</b>	: Zayıf graft fonksiyonu

## ŞEKİLLER DİZİNİ

**Şekil 1.** İyi graft fonksiyonu ve zayıf graft fonksiyonu arasındaki kemik iliği mikroçevresindeki farklılıklar

**Şekil 2.** Tohum-toprak-böcek teorisine dayanan zayıf graft fonksiyonunun patofizyolojisi



## TABLÖLAR DİZİNİ

**Tablo 1.** Kök hücre kaynağına göre toplanması hedeflenen hücre sayıları

**Tablo 2.** HKHN sonrası immün sitopeni risk faktörleri

**Tablo 3.** Nakil sonrası gelişen immün sitopeniler için tedavi seçenekleri

**Tablo 4.** Sekonder ZGF gelişen hastalarda risk faktörleri ile ilgili güncel araştırmalar

**Tablo 5.** Sitopeni gelişen hastalarda hasta, verici ve nakil özellikleri

**Tablo 6.** Tanı dağılımları

**Tablo 7.** Sitopeni alt gruplarına göre hastaların dağılımı

**Tablo 8.** Nakilden sonra sitopeni gelişme zamanları

**Tablo 9.** Anemi, nötropeni ve trombositopenili hastaların sitopeni tanı anındaki özellikleri

**Tablo 10.** Sitopenilere yönelik transfüzyon dışı medikal tedavi verilen hastaların özellikleri

**Tablo 11.** Sekonder sitopeni grubu ve kontrol grubunun hasta, verici ve nakil özellikleri açısından karşılaştırması

**Tablo 12.** Nakil sonrası genel sitopeni gelişimine etki eden risk faktörleri (tek değişkenli lojistik regresyon analizi)

**Tablo 13.** Nakil sonrası genel sitopeni gelişimine etki eden risk faktörleri (çok değişkenli lojistik regresyon analizi)

**Tablo 14.** Nakil sonrası iki ve daha fazla seride sitopeni gelişimine etki eden risk faktörleri (tek değişkenli lojistik regresyon analizi)

**Tablo 15.** Nakil sonrası iki ve daha fazla seride sitopeni gelişimine etki eden risk faktörleri (çok değişkenli lojistik regresyon analizi)

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) uzun yıllardan bu yana birçok malign ve malign olmayan hastalığın tedavisinde giderek artan sıklıkta kullanılmaktadır. Tedavi seçeneği olarak nakil endikasyonu konulan hastalıkların sayısı da hem erişkin hem çocuk hastalarda giderek genişlemektedir.

Nakil teknikleri ve nakil sonrası destek tedavilerindeki yenilikler, nakil başarısını arttırarak hastaların yaşam oranlarında iyileşmelere neden olmuştur. Artan nakil yapılan erişkin ve çocuk hasta sayıları ve uzayan yaşam süreleri nakil ile ilişkili komplikasyonlar açısından risk altında olan hasta popülasyonunun da büyümesine yol açmıştır. Bu komplikasyonlar ciddi morbidite nedenidir, hastaların yaşam kalitesini bozar, kalıcı sekeller bırakabilir ve geç mortaliteye neden olabilir. Bu yüzden nakil ile ilişkili komplikasyonlar açısından risk altında olan hastaların; özellikle çocukluk döneminde nakil yapılan hastaların yüksek yaşam beklentileri de düşünüldüğünde, erken tespit edilmesi ve koruyucu/önleyici yaklaşımlar ile tedavi ve izlem planlarının yapılması son derece önemlidir.

Hematopoetik kök hücre nakli sonrası gelişen sekonder sitopeniler, nakil ile ilişkili mortalite ve morbidite riskini arttıran önemli komplikasyonlardan biridir. Etiyolojide sepsis, viral enfeksiyonlar, graft-versus host hastalığı (GvHH), miyelotoksik ilaçlar, otoimmünite, hazırlama rejimi yoğunluğu, nakil endikasyonu, kök hücre kaynağı, alıcı ve verici arasında kan grubu uyumsuzluğu gibi faktörler rol alabilmektedir.

Dünyada ve ülkemizde, özellikle nakil endikasyonları erişkin hastalar ile kıyaslandığında çok daha geniş ve heterojen olan çocuk hastalarda nakil sonrası gelişen hastalık nüksü ile ilişkili olmayan sekonder sitopeniler konusunda yapılan çalışma sayısı oldukça kısıtlıdır. Bu kısıtlı sayıdaki çalışmalar da daha çok nakil sonrası gelişen immün sitopeniler ve zayıf graft fonksiyonu üzerine yoğunlaşmış durumdadır.

Bu çalışmanın amacı; allojeneik hematopoetik kök hücre nakli yapılan çocuk hastalarda nakil sonrası gelişen sekonder sitopenilerin sıklığını tespit etmek ve risk faktörlerini belirlemektir. Bu şekilde belirlenecek riskli hastalar için erken tanı, tedavi ve izlem planlanmaları ile ilgili öneriler geliştirilmesi hedeflenmektedir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Kök hücreler bölünerek veya kendini yenileyerek çeşitli hücre ve dokulara farklılaşabilme özelliğine sahip hücrelerdir. HKH; kemik iliğinde, kordon kanında ve periferik kanda bulunan, kan hücrelerine farklılaşabilen kök hücrelerdir (1). HKHN; seçilen tam veya kısmi uyumlu bir donörden alınan HKH'lerin alıcıya nakledilerek hematopoetik sistemin yeniden oluşturulması işlemidir (1).

HKHN'nin erken dönemlerinde, kök hücre kaynağı olarak yalnızca kemik iliği kullanılırken, daha sonra periferik kan ve kordon kanı da kök hücre kaynağı olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bu nedenle önceden kemik iliği nakli olarak isimlendirilen bu işlem, artık hematopoetik kök hücre nakli şeklinde ifade edilmektedir (2). HKHN, erişkin ve pediatrik popülasyonda birçok malign ve malign olmayan hastalığın tedavisinde giderek artan sıklıkta kullanılmaktadır.

Kemik iliği nakli ile ilgili bilinen ilk çalışmalar 1939-1940 yıllarına dayanmaktadır. İlk kemik iliği nakli denemesi Donald E. Thomas ve arkadaşları tarafından yapılmış; ancak hasta nakil sonrası kaybedilmiştir (3). 1960'larda HLA sisteminin bulunması ile ilk başarılı HKHN, 1968'de, X'e bağlı şiddetli kombine immün yetmezlik (SCID, "Severe combined immunodeficiency") tanılı bir hastada gerçekleştirilmiştir (4,5).

Ülkemizde pediatrik kemik iliği transplantasyon (KİT) merkezleri 1988 yılından itibaren kurulmaya başlanmış olup, Türk Pediatrik Hematoloji Derneği (TPHD) çatısı altında oluşturulan "Pediatrik KİT Çalışma Grubu", 2000 yılından itibaren yaptığı düzenli çalışmalar ile çocuklarda nakil endikasyonlarını belirlemiş ve tüm pediatrik hematoloji-onkoloji alanında çalışan hekimlere iletilmesini sağlamıştır (6). Merkezlerde gerçekleştirilen tüm pediatrik transplantasyonların verileri 2006 yılında kayıt altına alınmaya başlanmış, 2007 yılında ise çevrimiçi erişimli veritabanı uygulamasına geçilmiştir. Geliştirilen bu yazılım ile birlikte nakil merkezleri, kendilerine ait verilerin kayıt edilmesi, güncellenmesi ve istatistik değerlendirme gibi işlemleri yapabilmektedir (6).

Yıllara göre dağılıma bakıldığında, ülkemizde halen yılda bine yakın naklin gerçekleştirilmekte olduğu, toplam nakil sayılarının akraba dışı ve haploidantik nakilleri de içerecek şekilde giderek arttığı görülmektedir. Ülkemizde bugüne kadar yapılan pediatrik HKHN'lerin yarısından fazlasının son beş yılda gerçekleşmiş olması da dikkat çekmektedir (6).

### 2.1.1. Çocukluk Çağı Hematopoetik Kök Hücre Nakli Endikasyonları

Dünyada tüm hematopoetik kök hücre nakillerinin %20'den fazlası 20 yaşın altındaki hastalarda gerçekleştirilmektedir (7). Artan hematopoetik kök hücre kaynakları, daha az toksik hazırlama rejimleri, GvHH profilaksisi ve tedavisindeki gelişmeler HKHN'nin giderek artan sayılarda uygulanmasını sağlamıştır. Son yıllarda kardeş dışı vericilerde HLA uyumunun daha iyi belirlenmesi, düşük yoğunluklu hazırlama rejimlerinin kullanılmaya başlanması, enfeksiyonlarda daha iyi destek bakımı ve daha doğru tanı gibi unsurlar primer hastalık nüksüne bağlı mortaliteyi önemli ölçüde azaltmıştır. Bu sayede, performansı iyi olan hastalarda, özellikle allojenik HKHN, tedavide son şans değil de tedavinin daha erken döneminde uygulanabilen ve tam kür sağlayan bir seçenek haline gelmiştir.

Erişkin yaş grubuna göre çok daha geniş bir hastalık dağılımı gösteren pediatrik HKHN olgularında; hemoglobinopatiler, immün yetmezlikler, edinsel ve konjenital aplastik anemiler, nörometabolik hastalıklar ve osteopetrozis gibi malign olmayan hastalıklar hastalık grubunun yarıdan fazlasını oluşturmaktadır. Malign grupta ise akut miyeloblastik lösemi (AML), akut lenfoblastik lösemi (ALL), kronik miyelositik lösemi (KML), juvenil miyelomonositik lösemi (JMML), myelodisplastik sendrom (MDS), solid tümörler ve lenfoma gibi hastalıklar sıklıkla yer almaktadır. Endikasyonlar hastalığın tipi, evresi ve önceki tedaviye yanıt gibi çok sayıda faktöre bağlıdır. Transplantasyon endikasyonları için karar vermede ulusal kılavuz (8,10) dışında, Avrupa Kan ve İlik Transplantasyon Grubu (EBMT, "European Blood and Marrow Transplantation Group") ve Amerika Kan ve İlik Transplantasyon Derneği (ASBMT, "American Society for Blood and Marrow Transplantation") gibi büyük organizasyonların kılavuzlarından da yararlanılmaktadır (7,9).

2019'da yayınlanan EBMT verilerine göre 18 yaşından küçük hastalara yapılan nakillerin %46'sında malignite dışı hastalıklar nedeniyle nakil yapılmıştır (7). Ülkemizde ise Türk Pediatrik Hematoloji Derneği-KİT Alt Komitesi'nin son 20 yılı içeren ulusal verilerine

göre allojenik HKHN yapılan çocuk olguların %49'unda neden malignite dışı hastalıklardır (11).

### 2.1.2. Hematopoetik Kök Hücre Naklinde Kök Hücre Kaynakları

Çocuk hastalarda kök hücre kaynağı olarak genellikle kemik iliği tercih edilmektedir ancak son yıllarda periferik kök hücre ve kord kanı da artan sıklıkta kullanılmaktadır. Özellikle malign olmayan hastalıklarda GvHH riski açısından periferik kök hücre kullanımından kaçınılmaktadır. Malign hastalıklarda; GvHH ile benzer mekanizmalar ile graft-versus lösemi/tümör etkisi gelişme olasılığı daha yüksek olduğu için periferik kök hücre tercih edilebilmektedir.

Pediyatrik HKHN'de kök hücre kaynağına göre toplanması hedeflenen hücre dozları **Tablo 1**'de görülmektedir. Kök hücre kaynağı olarak kemik iliği seçildiyse ve hastanın vücut ağırlığı düşük, vericinin vücut ağırlığı fazla ise genellikle toplanan hücre sayısı yeterlidir. Ancak hastanın vücut ağırlığı vericinininkinden fazla ise donöre kök hücre toplama işlemi öncesi uygulanan granülosit-koloni uyarıcı faktörü (**G-CSF**, "*granulocyte-colony stimulating factor*") ile toplanacak kök/progenitör hücre sayısı arttırılmaktadır. Kök hücre kaynağı olarak periferik kan tercih edilecekse yine vericiye nakil öncesinde G-CSF uygulanmaktadır.

**Tablo 1.** Kök hücre kaynağına göre toplanması hedeflenen hücre sayıları.

	Toplanacak miktar	Ortalama CD34(+) hücre sayısı	Ortalama CD3(+) hücre sayısı	Hedef hücre dozu
<b>Kemik iliği</b>	10-20 ml/kg	2-3x10 <sup>6</sup> /kg	25x10 <sup>6</sup> /kg	>2x10 <sup>8</sup> TNC/kg
<b>Periferik kan</b>	150-400 ml	8x10 <sup>6</sup> /kg	250x10 <sup>6</sup> /kg	5-10x10 <sup>6</sup> CD34+
<b>Kord kanı</b>	80-160 ml	0,2x10 <sup>6</sup> /kg	2,5x10 <sup>6</sup> /kg	>3x10 <sup>7</sup> TNC/kg

\*TNC: total çekirdekli hücre. \*19 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.

Kemik iliğinden kök hücre toplanması uzun sürebilen ve ağırlı bir işlem olabildiği için işlem sıklıkla genel anestezi altında yapılır (17). Kök hücre açısından zengin bir bölge olması nedeniyle hücreler posterior iliak krestten alınır (16). Aspire edilen ürün antikoagülan çözeltiye koyulur. Kök hücrelerin daha sonra kullanılması planlanıyorsa

dondurularak saklanabilir (18). Kemik iliği kaynaklı kök hücre naklinin avantajları; G-CSF ile uyarılmasına gerek kalmadan vericiden yeterli kök hücre toplanabilmesi ve uygulamanın tek seansta yapılabilmesidir. Periferik kök hücre nakline kıyasla kronik GvHH görülme ihtimali daha düşüktür (18). Kemik iliği kaynaklı kök hücre transplantasyonunun önemli bir dezavantajı ise diğer kök hücre toplama yöntemlerine göre verici için daha travmatik olmasıdır. Vericiye işlem sırasında genel veya lokal anestezi uygulanması gerekir. Vericiler işlem sonrası belde veya işlem bölgesinde ağrı hissedebilirler. Halsizlik, bulantı, kusma veya hafif baş ağrısı gibi diğer yan etkiler de görülebilir (18).

Periferik kandaki kök hücre sayısı kemik iliği ile karşılaştırıldığında belirgin azdır. Bununla birlikte T lenfosit içeriği daha fazladır ve GvHH gelişme riski kemik iliği nakline kıyasla daha fazladır. Mobilizasyonda kullanılan ilaçların akut ve kronik dönemdeki yan etkileri bu yöntemin bir başka dezavantajı olarak sayılabilir (19-22).

Kordon kanı iyi bir hematopoetik kök hücre kaynağıdır. Kord kanındaki hücrelerin “*naiif*” özelliği (antijen maruziyeti olmaması ve/veya düşük olması nedeni ile) nedeniyle hasta-verici arasındaki daha az HLA uyumu kabul edilebilmektedir. Bu da özellikle akraba veya akraba-dışı uyumlu verici bulunamayan hastalar için uygun kriterlere sahip kordon kanı bulma olasılığını arttırmaktadır. Dezavantajları ise hücre sayısının kısıtlılığı, geç engraftman sağlanabilmesi, primer graft yetmezliği riskinin yüksek olması olarak sayılabilir (18).

### **2.1.3. Hematopoetik Kök Hücre Nakli İçin Verici Seçimi**

Hematopoetik kök hücre nakli aday hastanın tıbbi özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri ayrıntılı olarak incelendikten ve HKHN endikasyonu kesin olarak belirlendikten sonra en uygun donörün bulunması için çalışmalara başlanmaktadır. Öncelikle hastanın ve aile içindeki bireylerin HLA doku tipleri çalışılmaktadır. HLA 6. kromozom üzerinde bulunan bir grup gen tarafından kodlanır. Günümüzde HLA klas 1 (HLA A, B, C) ve HLA klas 2 (DR ve DQ) lokuslarındaki toplam 5 gen çalışılmakta olup HLA uygunluk derecesi 10 allel üzerinden değerlendirilmektedir. Aile içi uygun donör bulunmadığı durumlarda, akraba dışı donör bulmak amacıyla kök hücre bankalarından tarama işlemleri başlatılmaktadır. HLA 10/10 ve 9/10 uyumlu vericiler arasından en uygunu seçilmektedir (12).

Verici ve alıcı arasında HLA uyumu olması HKHN’de nakil başarısını etkileyen en önemli faktördür. HLA tam uyumlu kardeş verici allojenik HKHN için en uygun verici olarak kabul edilmektedir. Ancak pediatrik yaş grubunda hastaların az bir kısmında (yaklaşık %25-%30) HLA tam uyumlu kardeş verici bulunabilmektedir. Aile içinde HLA uygun verici bulma olasılığı anne ve baba arasında akrabalık bulunup bulunmamasına göre değişmektedir. Akraba evliliği bulunmayan durumlarda kardeş dışı aile içi tam uyumlu verici bulma ihtimali, aile dışı verici bulma ihtimalinden fazla değildir. Aile içi vericisi bulunamayan yaklaşık %70-75 olgu, gönüllü akraba dışı vericiye ihtiyaç duymaktadır (12). Ulusal ve uluslararası doku bankalarında yapılan taramalar ile HLA uyumu en iyi olan (10/10 veya 9/10 ) vericiler seçilmektedir. Alıcı ve verici arasındaki HLA doku antijen uyumsuzluğu arttıkça GvHH başta olmak nakil ilişkili akut ve kronik komplikasyon riskleri, graft reddi olasılığı ve mortalite artmaktadır (14).

Hastalığın primer tanısına göre kabul edilebilir HLA uyumsuzluk derecesi değerlendirilir. Malign hastalıklarda, özellikle relaps riski yüksek gruplarda ve primer immün yetmezliklerde nakil zamanı kritik öneme sahip olduğu için kısmi allel uyumsuzluğu tolere edilebilmektedir. HLA uyumsuzluğu, GvHH riskini arttırarak daha fazla toksisite ve transplant ile ilişkili mortalite riski taşısa da; GvHH ile birlikte kalıntı malign hücreleri yok eden ve hastalık relapsının önlenmesinde etkili olan graft-versus-tümör etkisi de gelişebilmekte ve hastalık kontrolüne katkıda bulunmaktadır. Ancak düşük riskli, özellikle de malignite dışı hastalıklarda nakil başarısı için tam doku uyumu tercih edilmelidir.

Ülkemizde kalıtsal immün yetmezlik ve metabolik hastalıkların sıklığı göz önüne alınarak aile içi verici seçimlerinde vericinin taşıyıcı olabileceği gözönünde bulundurulmaktadır. Her ne kadar bu hastalarda da tam uyumlu kardeş verici ilk tercih olsa da; duruma göre akraba dışı bir verici de tercih edilebilmektedir (12).

Tek HLA haplotip uyumlu akraba vericiden yapılan nakil, haploidantik nakil olarak adlandırılmaktadır (13). Haploidantik aile içi verici ve akraba dışı kordon kanı ile allojenik HKHN uygulaması, özellikle yüksek riskli hastalığa sahip ve akraba veya akraba dışı HLA doku tipi uygun verici bulunamayan durumlarda kullanılmaktadır (13).

Birden fazla verici olması durumunda HLA uyumu ve kök hücre kaynağının yanı sıra değerlendirilen diğer parametreler; vericinin yaşı, cinsiyeti, gebelik öyküsü, kilosu, ABO kan

grubu uyumu ve viral serolojik durumdur. Öncelikle daha genç olan verici tercih edilmektedir. Alıcı ve vericinin vücut ağırlıklarının birbirine yakın olması; özellikle de alıcının vericiden ağır olmaması tercih edilmektedir. Sitomegalovirüs (**CMV**, “*cytomegalovirus*”) ve Epstein-Barr virüs (**EBV**) serolojileri pozitif olan hastalara mümkünse serolojisi pozitif olan vericiden nakil uygulamaktadır. Erkek alıcı için öncelikle erkek verici tercih edilmektedir. Kan grubu uyumsuzluğu durumunda minör ABO uyumsuzluğu olan tercih edilmektedir.

Verici seçimi ile ilgili değerlendirilmesi gereken birçok kriter vardır, ancak hangi sıralamanın kullanılacağı net değildir. Bu konuda nakil merkezlerince hasta, verici ve nakil durumuna göre en uygun karar verilmektedir.

#### **2.1.4. Hazırlama Rejimleri**

Hematopoetik kök hücre nakli öncesinde kemoterapi, radyoterapi ve biyolojik ajanların tek başlarına ya da kombine şekilde kullanımı hazırlama rejimi olarak tanımlanır. Nakil öncesinde hazırlama rejimi verilmesindeki amaç; kemik iliğinde sağlıklı verici kök hücrelerin yerleşip çoğalabilmesi için yer açılması, ayrıca primer hastalığın eradikasyonu ve immüsupresif etki ile graft reddinin engellenmesidir (15).

Hazırlama rejimleri myeloablatif, yoğunluğu azaltılmış (**RIC**, “*reduced intensity conditioning*”) ve myeloablatif olmayan şekilde üç gruba ayrılır. Miyeloablatif rejimler yüksek doz kemoterapi ve/veya radyoterapi içerir. Bulsulfan ve radyoterapi bu rejimlerde sıklıkla kullanılan ajanlardır. Miyeloablatif rejimlerle ilgili en büyük dezavantaj yüksek akut toksisite riskidir. Hazırlama rejiminin yan etkilerini azaltmak için yoğunluğu azaltılmış ve miyeloablatif olmayan rejimler gündeme gelmiştir. Bu rejimlerde en sık kullanılan ajanlardan biri fludarabindir (15).

#### **2.1.5. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Komplikasyonları**

Günümüzde birçok hastalığın tedavisinde uygulanan HKHN sonrası gelişen komplikasyonlar hastalarda morbidite ve mortaliteye yol açabilmektedir. HKHN’ye bağlı komplikasyonların doğru yönetimi için erken tanısız değerlendirme ve tedavi önemlidir.

Hematopoetik kök hücre naklinin erken dönem komplikasyonları; genel olarak altta yatan hastalık, hazırlama rejiminde kullanılan sitotoksik ilaçlar, radyasyon maruziyeti, nakil sonrası immüsupresyon ve enfeksiyonlar, akut GvHH ve venookluziv hastalık ile ilişkilidir.

Hematopoetik kök hücre nakli alanındaki gelişmelerle birlikte nakil sonrası artan sağkalım oranları beraberinde kronik sağlık problemlerini gündeme getirmiştir. HKHN'nin geç komplikasyonları arasında; kronik GvHH, primer hastalık relapsı, enfeksiyonlar, sekonder maligniteler, endokrinolojik komplikasyonlar (hipotiroidi, hipogonadizm, büyüme geriliği, metabolik sendrom), gastrointestinal komplikasyonlar, oküler komplikasyonlar (katarakt, kuru göz), pulmoner komplikasyonlar (bronşiolitis obliterans), kas iskelet sistemi komplikasyonları (kemik metabolizması ile ilişkili bozukluklar, avasküler nekroz), kardiyak komplikasyonlar, hepatik ve renal komplikasyonlar yer almaktadır.

#### **2.1.5.1. Graft-Versus-Host Hastalığı**

Vericiden toplanan kök hücre ürünü içerisindeki lenfoid hücrelerin, alıcının doku antijenleri ile immünolojik uyumsuzluğu sonucu gelişen alloimmün reaksiyonunun neden olduğu özellikle cilt, mukoza, gastrointestinal sistem (**GİS**), karaciğer hasarı ile karakterize olan klinik tabloya GvHH denmektedir. Graft-versus host hastalığı, HKHN sonrası ciddi morbidite ve mortaliteye neden olabilen en önemli komplikasyonlardan biridir. Kemik iliği nişindeki hematopoetik kök/progenitor hücreler de GvHH'den etkilenebilir ve bu nedenle GvHH'den etkilenen hastalarda sitopeniler gelişebilir ve bunun sonucunda da enfeksiyon, kanama gibi komplikasyonlar görülebilmektedir (90).

Hematopoetik kök hücre nakli sonrasında vericiden aktarılan kök hücrelerin (graft) kemik iliği nişinde yerleşip tutunmasını sağlamak ve GvHH'nin gelişmesini önlemek amacıyla hastalara geçici bir süre immüsupresif tedavi uygulanmaktadır. GvHH profilaksisi için en sık kullanılan ajanlar; siklosporin A (**CsA**), takrolimus (**Tac**), metotreksat (**MTX**) ve mikofenolat mofetildir (**MMF**). CsA ve Tac kalsinörin inhibitörleridir ve T hücre aktivasyonunu inhibe ederek etkilerini gösterirler. MTX özellikle lenfoid hücrelerin gelişimini ve çoğalmasını engeller. MMF ise metaboliti aracılığıyla guanosit nükleotidlerinin de novo sentezini engelleyerek lenfositlerin çoğalmasını önler (90).

Graft-versus host hastalığı, klasik tanımlamaya göre klinik bulguların başlangıç zamanına göre akut ve kronik olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Nakil sonrası ilk 100 gün içinde gelişen GvHH akut, 100. günden sonra gelişen GvHH kronik olarak kabul edilmektedir (90). Akut GvHH deri, karaciğer ve GİS'te gelişen bulgulara ve tutulum şiddetine göre dört evreye ayrılmaktadır. Akut GvHH tedavisinde kortikosteroidler, immunsupresif ajanlar, antitimosit globülin (ATG) ve monoklonal antikolar kullanılmaktadır (90). Kronik GvHH sistemik bir hastalık olup en sık tutulan organlar sırasıyla cilt, ağız, karaciğer, akciğer, göz, eklemler, GİS ve genital sistemdir. Tedavide ilk basamak kortikosteroid veya kortikosteroid ve CsA kombinasyonudur. İlk basamak tedaviye dirençli olgularda talidomid, psoralen, ultraviyole A, MMF, ritüksimab gibi ikinci veya üçüncü basamak farklı tedavi protokolleri denenebilmektedir (90).

## **2.2. Nakil Sonrası Gelişen Sitopeniler**

Hematopoyetik kök hücre nakli sonrası gelişen sekonder sitopeniler, nakil ile ilişkili mortalite ve morbidite riskini arttıran önemli komplikasyonlardan biridir. Etiyolojide sepsis, viral enfeksiyonlar, graft versus host hastalığı (GvHH), miyelotoksik ilaçlar, otoimmünite, hazırlama rejimi yoğunluğu, kök hücre kaynağı gibi faktörler rol alabilmektedir.

Literatürde bu konuda yapılan çalışmalar daha çok immün sitopeniler ve graft yetersizliği üzerine yoğunlaşmıştır. Erişkin ve çocuklarda yapılan çeşitli çalışmalarda HKHN'den sonra gelişen immün sitopeni insidansı %5-22 arasında saptanmış ve risk faktörleri arasında; malign olmayan nakil endikasyonları, alıcının nakilden önce kemoterapi almamış olması, alıcı-verici arasındaki HLA uyumunun az olması, kök hücre kaynağı olarak kordon kanı kullanılması, yoğunluğu azaltılmış hazırlama rejimleri, GvHH, sitomegalovirus (CMV) reaktivasyonu veya hastalığı gösterilmiştir.

Nakil tekniklerinde ve nakil sonrası destek tedavilerindeki yenilikler, nakil başarısını arttırarak hastaların yaşam oranlarında iyileşmelere neden olmuştur. Nakil başarısının artması ve nakil sonrası yaşam sürelerinin uzaması nakil ile ilişkili komplikasyonlar açısından risk altında olan hasta popülasyonunun da büyümesine neden olmuştur. Bu komplikasyonlar ciddi morbidite nedenidir, hastaların yaşam kalitesini bozar, kalıcı sekeller bırakabilir ve geç mortaliteye neden olabilir. Bu yüzden nakil ilişkili komplikasyonlar açısından risk altında olan hastaların; özellikle çocukluk döneminde nakil yapılan hastaların yüksek yaşam

beklentileri de düşünülduğünde, erken tespit edilmesini ve koruyucu/önleyici yaklaşımlar ile tedavi ve izlem planlarının yapılması son derece önemlidir.

Dünyada ve ülkemizde özellikle nakil endikasyonları erişkin hastalar ile kıyaslandığında çok daha geniş ve heterojen olan allojeneik hematopoietik kök hücre nakli yapılan çocuk hastalarda nakil sonrası gelişen, primer hastalık nüksü ile ilişkili olmayan sekonder sitopeniler konusunda yapılan çalışma sayısı oldukça kısıtlıdır. Nakil sonrası gelişen sekonder sitopeni nedenlerinin başında immün sitopeniler ve zayıf graft fonksiyonu gelmektedir. Ancak post-transplant sitopenilerin, özellikle giderek genişleyen heterojen hasta/hastalık profili gösteren çocuk hastalarda tanımlama kriterleri, etiyolojik etkenleri, tanı ve tedavi yönetimi konuları halen tartışmalıdır.

### **2.2.1. HKHN Sonrası Gelişen İmmün Sitopeniler**

Nakil sonrası görülen sitopenilerin en sık nedenlerinden biri immün sitopenilerdir. Çocuklarda allojenik HKHN sonrasında gelişen immün sitopeniler ciddi morbidite ve mortalite nedeni olabilen komplikasyonlardır. Son yıllarda bu konuda artan farkındalık ve tedavi seçenekleriyle sonuçlar iyileştirilse de nakil sonrasında önemi koruyan bir sorun olmaya devam etmektedir (50,51).

Literatürde pediatrik popülasyonda yapılan çeşitli çalışmalarda nakil sonrasında gelişen immün sitopeni sıklıkları %1,5 ile %22 arasında değişmektedir (52-65). Gelişen immün sitopeniler tek bir seriyi tutabileceği gibi bisitopeni veya pansitopeni şeklinde de karşımıza çıkabilmektedir. Hemolitik anemi nakil sonrası en sık görülen immün sitopeni tipidir (%3-6) (50,54,56,57,58,65,66,68,69,98). İmmün trombositopeni sıklığı %0,5-2 arasında olup immün nötropeni çok daha nadir görülmektedir ve insidansı hakkında veri yoktur (51,54,62,70). İmmün sitopenilerin nakil sonrası medyan gelişme sürelerinin, çeşitli çalışmalarda 2 ay ile 4 yıl arasında değiştiği gösterilmiştir (52-58,66,67).

#### **2.2.1.1. HKHN Sonrası Gelişen İmmün Sitopeni Gelişim Mekanizmaları**

Hematopoietik kök hücre nakli sonrasında gelişen immün sitopenilerin kesin patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak farklı gelişim mekanizmalar tanımlanmıştır (50,51). Bunlar arasında; nakil sürecinde kullanılan kemoterapi ve immünsupresif ilaçlardan

kaynaklanan, normal lenfosit gelişim ve olgunlaşma süreçlerini etkileyen timus hasarı, küçük çocuklarda timusun immatür olması, vericiden alıcıya geçen otoreaktif T ve B hücreler, vericiye ait immün sistem hücreleri ile azaltılmış/ baskılanmış da olsa alıcı immün hücreleri arasındaki bozulmuş denge; GvHH, GvHH profilaksisi ve tedavisinde kullanılan ilaçlar, viral enfeksiyonlar gibi nedenlerle gelişen anormal immün yanıtlar sayılabilir.

### 2.2.1.2. HKHN Sonrası Gelişen İmmün Sitopeni Risk Faktörleri

Nakil sonrası immün sitopeni gelişimi için çeşitli pediatrik çalışmalarda tanımlanan risk faktörleri hasta ve nakil ile ilişkili faktörler olarak iki grup şeklinde özetlenebilir (**Tablo 2**). Nakil sonrası immün sitopeni mekanizmasını açıklamaya yönelik randomize klinik çalışmalar ve pre-klinik modellemeler kısıtlı olduğundan; bu çalışmalar nakil sonrası immün sitopeni patofizyolojisi ile ilgili önemli ipuçları sunmaktadır.

**Tablo 2.** HKHN sonrasında immün sitopeni risk faktörleri

Hasta İle İlişkili	Nakil İle İlişkili
Küçük hasta yaşı	Lenfosit deplesyonu yapan ajanlar (alemtuzumab, ATG)
Malign olmayan nakil endikasyonu	Yoğunluğu azaltılmış hazırlama rejimleri
Nakil öncesinde kemoterapi almamış olması	Kemik iliği dışındaki kök hücre kaynakları
	Akut GvHH
	Kronik GvHH
	Viral enfeksiyonlar (CMV)
	Kısmi kimerizm
	Haploidantik nakil
	Akraba dışı verici

\*61 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.

İmmün yetmezlikler ve doğumsal metabolik hastalıklar gibi malign olmayan nedenlerle yapılan nakillerde immün sitopeni riskinin arttığını gösteren birçok çalışma bulunmaktadır (52,54,57,58,68,72,73). Ayrıca akraba dışı ve haploidantik nakillerde immün sitopeni riskinin arttığı gösterilmiştir (52,54,61). HKHN sonrasında otoimmünitenin ortaya çıkmasında bu iki durumun birleşik rolünü açıklayabilecek patofizyolojik mekanizma;

fonksiyonel T hücrelerin, özellikle de Treg'lerin, eksikliğiyle ortaya çıkan periferik immün toleranstaki bir bozukluk olabilir (98). Allojenik HKHN sonrası sitopeni gelişen hastaların immünofenotip çalışmaları; dolaşımda düşük CD4, CD8 T hücre ve Treg sayılarını göstermiştir (98). Periferik immün toleranstaki bu bozukluk sonucunda nakil sonrası B hücre proliferasyonu baskılanamaz (98). İmmün sitopenilerin tipik olarak ortaya çıktıkları nakil sonrası zaman diliminde, naklin timus üzerindeki olumsuz etkileri henüz düzelmemiştir. Bu nedenle otoimmüniteyi kontrol altında tutmada periferik tolerans mekanizmalarının baskın olduğu düşünülmektedir (98).

Periferik toleransa T hücreleri aracılık eder ve özellikle akraba dışı ya da haploidantik vericilerle yapılan nakillerde kullanılan ATG ve alemtuzumab gibi ajanlar T hücreleri elimine eder (98). Hazırlama rejimi içerisinde lenfosit depleksiyonu yapan alemtuzumab ve ATG gibi ajanların kullanılması çeşitli çalışmalarda risk faktörü olarak tanımlanmıştır (57,61,63,75).

T hücre immünregulatuvar sinyallerin eksikliğiyle birlikte CMV, EBV, HSV gibi proinflamatuvar bir viral uyarının varlığı nakil sonrası dönemde poliklonal B hücrelerin kontrolsüz çoğalmasını daha da tetikleyebilir (98). Viral enfeksiyonların, özellikle de CMV'nin, immün sitopeni gelişmesini tetikleyebileceği gösterilmiştir (50,75).

Nakil sonrası immün sitopeni gelişimi için bir başka risk faktörü olan kronik GvHH'li hastalarda, Treg'lerin alloimmüniteyi baskılayamaması nedeniyle B hücresi alloantikör üretimi vardır. GvHH'nin transplant sonrası immünolojik temelli komplikasyonların riskini arttırdığı bilirse de pediatrik popülasyonda GvHH ve immün sitopeni riski ile ilgili çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Bir çalışmada evre 2-4 akut GvHH'nin immün sitopeni gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (63). Çocuk hastalarda yapılan başka bir çalışmada kronik GvHH'nin de immün sitopeni gelişimi için risk olduğu gösterilmiştir (50).

Nakil sonrasında immün sitopeni için gösterilmiş risk faktörlerinden biri de hasta yaşıdır. Nakil anındaki hasta yaşı azaldıkça immün sitopeni riskinin arttığı gösterilmiştir (52,53-58,65-67,72). Hasta yaşı ve immün sitopeni arasındaki bu ilişkinin patogenezi henüz net olarak aydınlatılamamıştır. Page ve ark. nakil sürecinde kullanılan kalsinörin inhibitörleri ve ATG'nin timus üzerine etkileri nedeniyle olabileceğini belirtmişlerdir (65).

Ayrıca yakın zamanda yapılan, talasemili hastalarda nakil sonrası 1 yıllık kümülatif immün sitopeni insidansının artmış olduğunu gösteren tek merkezli bir çalışma da bulunmaktadır (74). Szanto ve ark. yaptıkları çalışmada; nakil sonrasında gelişen immün sitopeniler ile nakil öncesinde kemoterapi almamış olmanın arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur (63). Bu durumun kemoterapinin immün sitopeni gelişiminde rol alan immün hücreleri ortadan kaldırması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Ayrıca azaltılmış yoğunluklu hazırlama rejimlerinin aplastik anemili hastalarda nakil sonrası immün komplikasyonlarla ilişkilendirildiği çalışmalar da mevcuttur (62,75). Ancak hazırlama rejimlerinin immün sitopeni ile ilgili kesin mekanizması henüz aydınlatılamamıştır.

#### **2.2.1.3. HKHN Sonrası Gelişen İmmün Sitopenilerin Tanısı**

Tanıya yönelik birinci basamak testler arasında tam kan ve retikülosit sayımı, periferik yayma, hemoliz parametrelerini gösteren biyokimyasal testler (bilirubin, laktat dehidrogenaz, haptoglobulin) ile tam idrar tetkiki sayılabilir (70). Hemolitik anemi söz konusuysa direkt Coombs testi yapılmalıdır. Ancak direkt Coombs testinin negatif olması immün hemolitik anemiyi ekarte ettirmemektedir (76). İmmün trombositopeni ve nötropeni söz konusu olduğunda anti-insan platelet antikor ve anti-insan nötrofil antikor bakılabilir ancak bu testlerin de sensitivite ve spesifiteleri düşüktür (63). Kemik iliği aspirasyonu incelemesi; kimerizmi, selüleriteyi, eritropoezi, megakaryopoezi ve miyeloid matürasyonunu değerlendirmek için yapılabilir.

#### **2.2.1.4. HKHN Sonrası Gelişen İmmün Sitopenilerin Tedavisi**

İmmün sitopenilerin tedavilerine yönelik HKHN'ye spesifik bir kılavuz bulunmamaktadır. Nakil dışı hastalarda uygulanan immün sitopeni tedavileri uygulanmaktadır. Çocuklarda immün sitopeniler genellikle dirençli seyretmekte ve ilk basamak tedaviden sonra ileri tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır.

Birinci basamak tedavi olarak; altta yatan sitopeninin (anemi, trombositopeni, bisitopeni vb.) özelliklerine göre genellikle yüksek doz kortikosteroidler ve intravenöz immünoglobulin (IVIg) verilmektedir. Kortikosteroid tedavisinde metilprednizolon 2 mg/kg/gün dozunda tercih edilmekte, genellikle transfüzyon ihtiyacı haftada birin altına düştüğünde azaltılarak 8-10 hafta içerisinde kesilmektedir. IVIg 0,8-1 gr/kg/gün intravenöz olarak 3 gün boyunca verilmekte ve izlemde yanıtı göre haftalık olarak devam edilmektedir. Koo J. ve ark. hemolitik anemili hastalarda kortikosteroid tedavisinin katarakt, avasküler nekroz gibi yan etkileriyle çocuklarda erişkinlere kıyasla daha yüksek insidansla karşılaştığını belirtmiştir (59). Toplam kortikosteroid süresi bu açıdan mümkün olduğunca kısa tutulmaya çalışılmalıdır. Birinci basamak tedaviye yanıt oranlarına bakıldığında çalışmalarda oldukça farklı (%10 ile %90 arasında değişen) toplam yanıt oranları saptanmıştır (75). Ancak tam yanıt oranları genellikle %30'un altındadır (75). Bu durum da birinci basamak tedavi olarak kortikosteroid alan 3 hastadan 2'sinin ileri basamak tedaviye ihtiyaç duyduğunu göstermektedir. Ritüksimab, anti-CD20 monoklonal antikordur ve CD20 eksprese eden ve otoantikörleri salgılayan B hücreleri azaltarak etki etmektedir. Yüksek riskli hastalarda kortikosteroidin yanında birinci basamak tedavide verilebilmektedir. Bunun yanı sıra kortikosteroidi hızlı kesmenin söz konusu olduğu durumlarda ikinci basamak tedavi olarak da kullanılabilir. 375 mg/m<sup>2</sup>/doz, haftada bir, 4 doz şeklinde kullanılmaktadır (66). Ritüksimabın nakil sonrası immün sitopeni gelişen çocuk hastalardaki etkinliğine ilişkin Faraci ve ark.'nın yaptıkları çalışmada ilk basamak tedavide %100 tam yanıt, ikinci basamak tedavide %87 tam yanıt oranları saptanmıştır (54). Ritüksimab yanıtları konusunda literatürde yapılan diğer çalışmalar da genel olarak olumlu sonuçlar vermiştir. Ritüksimab tedavisinde ana komplikasyon hipogamaglobulinemidir. Bu nedenle hastaların tedaviden sonrada düzenli IVIg replasman tedavisi gerekebilir (75).

Birinci basamak tedaviye dirençli çocuk ve erişkin hastalarda ileri basamak tedaviler konusunda herhangi bir konsensus ya da kılavuz bulunmamaktadır. Şimdiye dek birçok farklı ajan ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Öncelikle sirolimus, MMF, azatiopurin gibi immünsupresif ajanlar ileri tedavi basamaklarında tedaviye eklenebilir. Özellikle immün hemolitik anemili hastalarda sirolimusun etkinliğini gösteren araştırmalar bulunmaktadır. Dirençli immün trombositopeni durumunda trombopoietin agonistlerine (eltrombopag ve romiplastim) iyi yanıtlar olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur ancak istene yanıtın elde edilemsi zaman almaktadır (77-80). Plazmaferez de tedavi seçenekleri arasındadır (81). Özellikle soğuk antikor ile ilişkili hemolitik anemiden şüphelenen durumlarda, immünsupresif

ilaçların etkisi göstermesi beklenirken akut dönemde kullanılabilir. Siklofosfamid gibi sitotoksik ajanlar başka seçenek kalmadığında kurtarma tedavisi olarak kullanılabilir (75). Splenektomi bir başka tedavi seçeneğidir ancak pediatrik popülasyonda düşük yanıt oranları nedeniyle sıklıkla tercih edilmemektedir (75). Kısmi kimerizmi olan immün sitopeni hastalarında verici lenfosit infüzyonu ve ikinci HKHN alternatif tedaviler arasında yer almakla birlikte bu tedavilerin etkinliği konusunda kısıtlı veri bulunmaktadır (57,61,64,82). Nakil sonrası gelişen immün sitopenilerin tedavisi ile ilgili araştırmalar yoğun olarak devam etmektedir ve yeni tedavi seçenekleri ortaya çıkmaktadır. Bunlar arasında plazma hücrelerini hedefleyen bir proteozom inhibitörü olan bortezomib, anti-CD38 monoklonal antikoru olan daratumumab, abatacept, bruton tirozin kinaz inhibitörü olan ibrutinib sayılabilir (83-89).

Nakil sonrası immün sitopeni gelişen hastalara yukarıda sayılan tedavilere ek olarak kan ve kan ürünü transfüzyonları (sitopeniler dolaşımdaki antikorlar nedeniyle transfüzyonlara dirençli olsa da) ve büyüme faktörleri gibi destek tedaviler verilmektedir. Bu noktada transfüzyon endikasyonlarına dikkat edilmelidir. Transfüzyon kararı verirken hemoglobin/hematokrit ve trombosit sayısından ziyade klinik bulgulara ağırlık verilmelidir.

Nakil sonrası gelişen immün sitopeniler için tedavi seçenekleri **Tablo 3**'te özetlenmiştir.

**Tablo 3.** Nakil sonrası gelişen immün sitopeniler için tedavi seçenekleri.

İmmün Hemolitik Anemi	İmmün Trombositopeni	İmmün Nötropeni
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Birinci basamak tedavi:</b></li><li>• Kortikosteroid</li><li>• Ritüksimab</li><li>• <b>İkinci basamak tedavi:</b></li><li>• Sirolimus</li><li>• Yeni ajanlar: Daratumumab, Bortezomib, Eculizumab, Orilanolimab</li><li>• Plazmaferez</li><li>• DLİ</li><li>• <b>Üçüncü basamak tedavi:</b></li><li>• Birinci ve ikinci basamak tedavilerin kombinasyonları (veya diğer immünsupresifler AZA, MMF ya da siklofosfamid)</li><li>• Splenektomi</li><li>• İkinci HKHN</li><li>• Destek tedavileri</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Birinci basamak tedavi:</b></li><li>• Kortikosteroid</li><li>• IVIG</li><li>• Ritüksimab</li><li>• <b>İkinci basamak tedavi:</b></li><li>• Trombopoietin reseptör agonistleri</li><li>• Ibrutinib, Fosfatinib</li><li>• Daratumumab</li><li>• DLİ</li><li>• <b>Üçüncü basamak tedavi:</b></li><li>• Birinci ve ikinci basamak tedavilerin kombinasyonları (veya diğer immünsupresifler AZA, MMF ya da siklofosfamid)</li><li>• Splenektomi</li><li>• İkinci HKHN</li><li>• Destek tedavileri</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Birinci basamak tedavi:</b></li><li>• Hematopoietik büyüme faktörleri (filgrastim)</li><li>• <b>İkinci basamak tedavi:</b></li><li>• Kortikosteroid</li><li>• IVIG</li><li>• Ritüksimab</li><li>• <b>Üçüncü basamak tedavi:</b></li><li>• Birinci ve ikinci basamak tedavilerin kombinasyonları (veya diğer immünsupresifler AZA, MMF ya da siklofosfamid)</li><li>• DLİ</li><li>• İkinci HKHN</li></ul>

\*61 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.

### 2.2.2. HKHT Sonrası Engraftman Yetersizliğine Bağlı Gelişen Sitopeniler

Allojenik kök hücre nakillerinde hazırlama rejimini sonrasında gelişen myeloablasyon ve lenfodepleksiyon vericinin hematopoetik kök/progenitör hücrelerinin (graft) alıcı kemik iliği nişine yerleşmesini, tutunmasını ve sağlıklı verici tipi hematopoiezi yeniden başlatmasını mümkün kılar ve bu durum “engraftman” olarak adlandırılır. Engraftman yani hematopoiezin başlaması, transfüzyon ihtiyacının ortadan kalkması, donör kimerizminin > %95 olması ve tüm serilerde hücre sayılarının normale dönmesi nakil sonrası erken dönemde graft fonksiyonunun en iyi göstergelerinden biridir (23). Nötrofil engraftmanı; parçalı nötrofil sayısının ardışık 3 gün boyunca  $>500/\text{mm}^3$  olduğu ilk güne denir. Trombosit engraftmanı ise 7 gün boyunca trombosit desteği olmadan trombosit sayısının ardışık 3 gün  $>20.000/\text{mm}^3$  ve bunu izleyen günlerde  $>50.000/\text{mm}^3$  olduğu ilk güne denir (23). Engraftman süresi genellikle nakil sonrası 7 ile 21 gün arasında değişmektedir. 21 günü (3 hafta) aştığında engraftman gecikmesi; 40 günü (6 hafta) aştığında ise graft yetersizliği söz konusudur. Graft yetersizliği

primer (engraftman olmaması) ya da sekonder (engraftman sonrası graftın kaybedilmesi) olabilir. İmmünrejeksiyon mekanizmaları ile graftın kaybedilmesine ise greft reddi (rejeksiyonu) denilmektedir (23).

### **2.2.2.1. Hematopoietik Kök Hücrelerin Engraftmanına Etki Eden Faktörler**

Engraftmana etki eden birçok faktör vardır; bunlar arasında hazırlama rejiminin tipi, kullanılan kök hücre kaynağı, verilen CD34+ hücre dozu, GvHH ve profilaksisinde kullanılan ilaçlar ve hipersplenizm sayılabilir. Miyeloablative hazırlama rejimleri ile yapılan nakillerde engraftman süresi miyeloablative olmayan rejimlere oranla daha uzundur. Ancak azaltılmış yoğunluklu hazırlama rejimlerinin graft yetmezliği ile ilişkisini gösteren çalışmalar mevcuttur (23). Total vücut ışınlamasının graft yetmezliği riskini azalttığı kabul edilse de bu konuda yeterli çalışma bulunmamaktadır (23). Periferik kök hücre kullanılan nakillerde kemik iliği kullanılanlara kıyasla engraftmana daha erken ulaşılmaktadır. Bu durum periferik kana mobilize edilen öncül hücre sayısının daha fazla olması ile açıklanmaktadır (44). Grafttaki CD34(+) hücre sayısının hastanın ağırlığına göre yeterli olmaması durumunda engraftman süresi uzamakta ya da hiç oluşmamaktadır. GvHH allojenik HKHN başarısını etkileyen bir başka önemli bir faktördür. Shono ve ark.'larının yaptığı çalışmada GvHH'nin hematopoetik öncülleri etkilemediği ancak engraftmanı destekleyen kemik iliği mikro çevresinde değişiklikler oluşturduğu öne sürülmüştür (45). Hipersplenizmi olan olgularda da engraftmanın geciktiği bilinmektedir (23).

### **2.2.2.2. Zayıf Graft Fonksiyonu**

Zayıf graft fonksiyonu; tam donör kimerizmi durumunda gelişen persistan sitopeniler ile karakterize bir klinik sendromdur (25-27). Nakil sonrası persistan sitopenilerin bir başka nedeni olan graft reddinde donör kimerizmi düşüktür ve bu yönüyle ZGF'den ayrılmaktadır (28). Literatürde çeşitli çalışmalarda allojenik HKHN sonrasında gelişen ZGF insidansı %5 ile %27 arasında raporlanmıştır (24-31). ZGF'nin HKH alıcılarında enfeksiyon, kanama, mortalite riskini arttırdığı ve ciddi bir komplikasyon olduğu gösterilmiştir.

ZGF gelişen hastaların akıbetleri kendiliğinden düzelen sitopenilerden; kalıcı sitopenilere; hatta enfeksiyon ve kanama nedeniyle ölümlere kadar geniş bir yelpazede

görülmektedir (32,33). Çalışmalarda insidans ve sonuçlardaki bu farklılıkların nedeni hasta kohortlarının ve nakil stratejilerinin farklılığı olabileceği gibi; kabul edilen ZGF tanımlamalarının farklı olmasından ve multifaktoriyel etyolojiden kaynaklanmaktadır. Bazı çalışmalarda ZGF graft yetmezliğinin bir alt grubu olarak kabul edilerek, tanı kriterleri ağır sitopenileri içermektedir (34,35). Bazı çalışmalarda ise hafif sitopeniler de ZGF tanısı için yeterli görülmüştür (36,37). Benzer şekilde; tanı için gereken sitopeni zamanlaması ve süresi, dışlama kriterleri de farklılıklar göstermektedir. Yakın dönemde hem EBMT hem de ASBMT, ZGF tanımlamaları yayınlamıştır (25,38). EBMT'ye göre zayıf graft fonksiyonu; tam donör kimerizmi varlığında, +28. günden sonra gelişen ve iki haftadan uzun süren 2 veya daha fazla seride sitopeni olarak tanımlanmıştır (25). ASBMT ise daha kaba bir tanımlama yapmıştır; hastalık relapsı, ilaç ya da enfeksiyon gibi diğer nedenler ekarte edildikten sonra; sık ES ve/veya TS ve/veya GCSF desteği ihtiyacı olmasına neden olacak ağırlıkta sitopenilerin varlığı olarak tanımlamıştır (38).

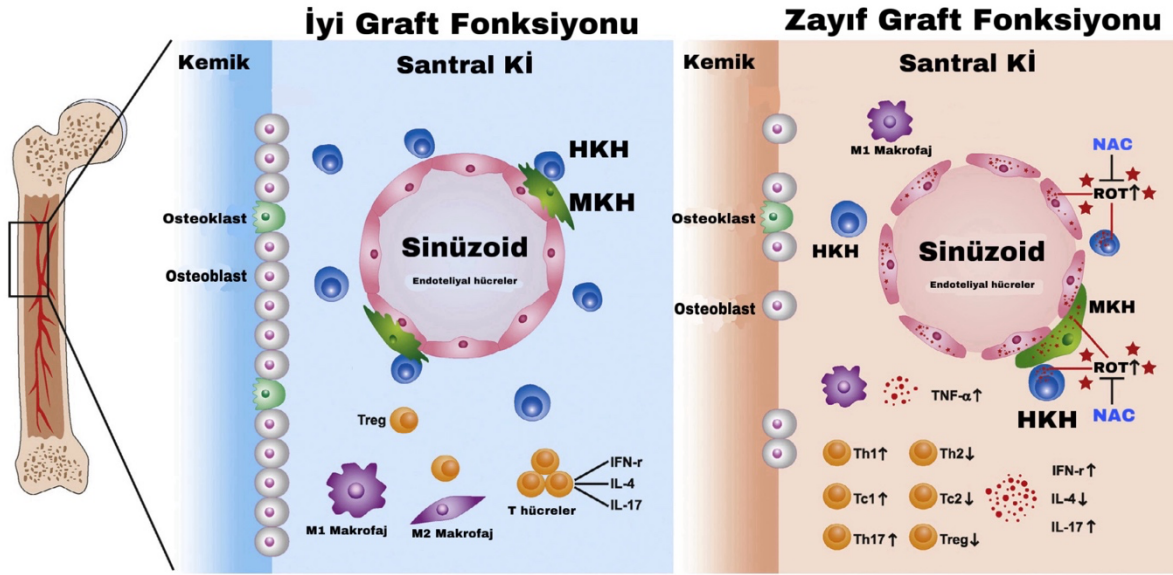
Başlangıçta tam donör kimerizminin olduğu halde yeterli fonksiyonel hematopoiezin elde edilemediği durumlar primer ZGF olarak tanımlanmakta iken; elde edilen sağlıklı hematopoiezin sonradan kaybedilmesi sekonder ZGF olarak tanımlanmaktadır (33,40). Klinik olarak sekonder ZGF, primer ZGF'den daha sık görülmektedir.

#### **2.2.2.2.1. Zayıf Graft Fonksiyonunun Patogenezi**

Zayıf graft fonksiyonunun tam olarak patogenezi halen tartışmalıdır. Kemik iliği mikroçevresinde HKH'lerin aktivitelerini düzenleyen ana elemanlar endotelial hücreler, mezenkimal kök/stromal hücreler (MKH) ve immün hücrelerdir. ZGF'de kemik iliğinde bu elemanların bozulmuş aktiviteleri ve artmış serbest oksijen radikalleri (ROS) görülmektedir. İyi graft fonksiyonu olan kemik iliği ile kıyaslandığına ZGF olan hastaların kemik iliğinde proinflamatuvar özellikteki Th1, Tc1, Th17 T hücre alt tiplerinde ve M1 tipi makrofajlarda belirgin artış görülürken; immünomodulatuvar özellikteki Th2, Treg ve M2 makrofajda belirgin azalma görülmektedir (25). İyi graft fonksiyonu ve zayıf graft fonksiyonu arasındaki kemik iliği mikroçevresindeki farklılıklar **Şekil 1**'de gösterilmektedir.

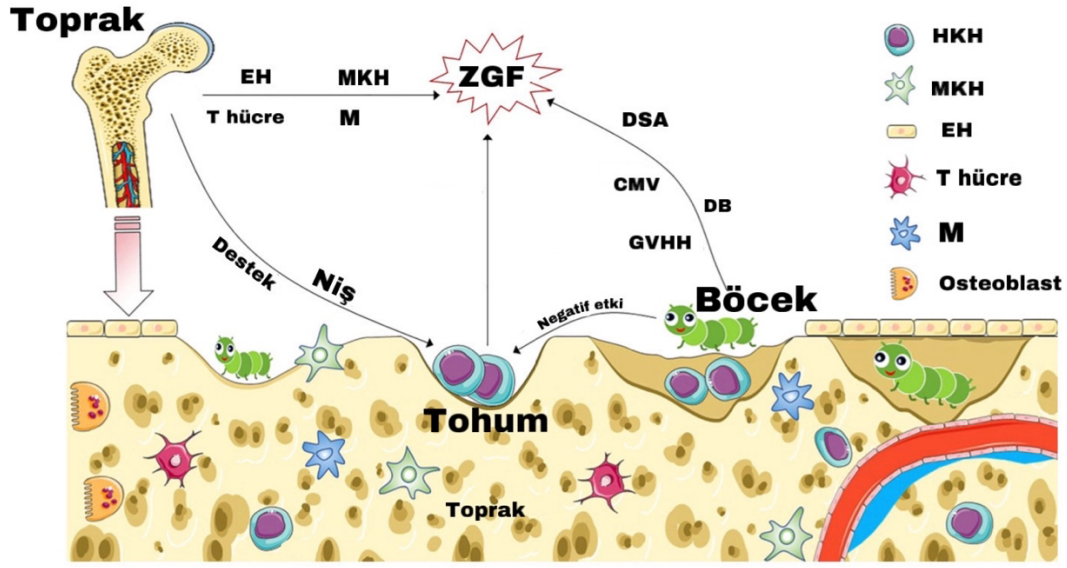
Zayıf graft fonksiyonunun patogenezinde ortaya atılan teorilerden biri 'toprak-tohum-böcek teorisi'dir (91). Bu teoride toprak kemik iliği mikroçevresini, tohum CD34(+) hücreleri, böcek ise GvHH, donör spesifik antijen antikoru, CMV reaktivasyonu ve demir

birikimi gibi immünolojik dengeyi negatif yönde etkileyen çeşitli faktörleri temsil etmektedir (Şekil 2). Tohumlar, böcekler ve toprak etkileşime girerek ZGF'ye neden olan karmaşık bir ağ oluşturmaktadır. Başarılı bir naklin anahtarı kaliteli ve sağlıklı bir toprağa ekilen yeterli sayıda tohumdur. İstilacı böcekler çeşitli zincirleme etkilerle tohumlara ve toprağa zarar verir, bu da ZGF'nin oluşmasına neden olur. Prabahran ve ark. da 'toprak-tohum-iklim teorisi' şeklinde benzer bir teori sunmuştur (22).



**Şekil 1.** İyi graft fonksiyonu ve zayıf graft fonksiyonu arasındaki kemik iliği mikroçevresindeki farklılıklar.

\*Kİ: kemik iliği, HKH: hematopoetik kök hücre, MKH: mezankimal kök hücre, ROT: reaktif oksijen radikali, NAC: N-asetil sistein. \*25 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.



**Şekil 2.** Tohum-toprak-böcek teorisine dayanan ZGF patofizyolojisi.

HKH: Hematopoetik kök hücre, MKH: Mezenkimal kök hücre, EH: Endotel hücresi, M: Makrofaj, ZGF: Zayıf graft fonksiyonu, GvHH: Graft-versus host hastalığı, CMV: Sitomegalovirüs, DSA: Donör spesifik antijen antikor, DB: Demir birikimi.

\*91 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.

#### 2.2.2.2.2. Zayıf Graft Fonsiyonu Klinik Risk Faktörleri

Literatürde sekonder ZGF risk faktörleriyle ilgili çoğunluğu erişkin popülasyonda yapılmış birçok çalışma yer almaktadır. Bu çalışmalardan bazıları ve özellikleri **Tablo 4**'te gösterilmiştir.

**Tablo 4.** Sekonder ZGF gelişen hastalarda risk faktörleri ile ilgili güncel araştırmalar

Yazar ve yıl	Çalışma tipi	Tanımlama	Popülasyon	Risk Faktörleri
Xiao et al, 2014 <sup>43</sup>	Retrospektif	>1 seride sitopeni; Hb <10 mg/dl ANC<1000x10 <sup>6</sup> /l Plt<30x10 <sup>9</sup> /l, +30. günde	124 malign ve non-malign hastalık tanılı hasta içerisinde 15 sZGF	Erişkin Büyük hasta yaşı, ABO uyumsuzluğu, CMV enfeksiyonu
Sun et al, 2015 <sup>39</sup>	Retrospektif	>1 seride sitopeni; Hb <7 mg/dl ANC<500x10 <sup>6</sup> /l Plt<20x10 <sup>9</sup> /l, ardışık 3 gün boyunca; tam kimerizm; hipoplastik KİA; GvHH olmaksızın	464 haploidantik nakil yapılan hasta içerisinde 26 sZGF	Erişkin Yok
Alchalby et al, 2016 <sup>31</sup>	Retrospektif	>1 seride sitopeni; Hb <8,5 mg/dl ANC<1500x10 <sup>6</sup> /l Plt<30x10 <sup>9</sup> /l, iki haftadan uzun süreli; tam kimerizm; hipoplastik,aplastik KİA; +14.	100 miyelofibrozis tanılı hastada 17 sZGF	Erişkin Büyük hasta yaşı, splenomegali

		günden sonra; GvHH ya da CMV olmaksızın			
<b>Sun et al, 2019</b> <sup>32</sup>	Retrospektif	>1 seride sitopeni; Hb <7 mg/dl ANC<500x10 <sup>6</sup> /l Plt<20x10 <sup>9</sup> /l, ardışık 3 gün boyunca; tam kimerizm; hipoplastik KİA; GvHH olmaksızın	490 ALL, AML ve MDS tanılı hasta içerisinde 28 sZGF	Erişkin	Düşük CD34+ hücre dozu, EBV reaktivasyonu, CMV reaktivasyonu
<b>Hama A et al, 2020</b> <sup>41</sup>	Retrospektif	>1 seride sitopeni; Hb <8 mg/dl ANC<1000x10 <sup>6</sup> /l Plt<20x10 <sup>9</sup> /l veya sık GCSF ve/veya kan transfüzyonu ihtiyacı; tam kimerizm; akut GvHH olmaksızın	49 aplastik anemi tanılı çocuk hasta içinde 7 hastada sZGF	Çocuk	FLU/CY kullanılan hazırlama rejimi
<b>Lv W-R et al, 2021</b> <sup>40</sup>	Retrospektif	>1 seride sitopeni; Hb <7 mg/dl ANC<500x10 <sup>6</sup> /l Plt<20x10 <sup>9</sup> /l; ardışık 3 gün boyunca veya sık GCSF ve/veya kan transfüzyonu ihtiyacı; tam kimerizm; +30. günden sonra, ciddi GvHH olmaksızın	863 malign hematolojik hastalık tanılı hasta içinde 52 hastada sZGF	Erişkin	Haploidantik nakil, CMV reaktivasyonu
<b>Prabahan et al, 2021</b> <sup>35</sup>	Retrospektif	>1 seride sitopeni; Hb <9 mg/dl ANC<1000x10 <sup>6</sup> /l Plt<100x10 <sup>9</sup> /l; tam kimerizm; +30. günden sonra	819 hasta içerisinde 106 sZGF	Erişkin	Kardeş dışı donör, ilk 30 günde pozitif kan kültürü, akut GvHH, CMV viremi
<b>Lin et al, 2022</b> <sup>42</sup>	Retrospektif	>1 seride sitopeni; Hb <7 mg/dl ANC<500x10 <sup>6</sup> /l Plt<20x10 <sup>9</sup> /l, iki haftadan uzun süreli; tam kimerizm; hipoplastik,aplastik KİA; +28. günden sonra; ciddi GvHH, aktif enfeksiyon ya da ilaç toksisitesi olmaksızın	399 aplastik anemi tanılı haploidantik nakil yapılan hasta içinde 17 sZGF	Çocuk ve erişkin	Geç nötrofil engraftmanı, nakil öncesi CMV reaktivasyon öyküsü

### 2.2.2.2.3. Zayıf Graft Fonksiyonu Tedavisi

Zayıf graft fonksiyonu gelişmiş hastalarda G-CSF, eritropoetin ve tromboetin agonistleri (eltrombopag) gibi hematolojik büyüme faktörleri kullanılabilir (47-49). Primer ZGF’de ATG ve pentostatin ile immünsupresyonu takiben ikinci nakil denenebilir. Sekonder ZGF’de öncelikle kullanılıyorsa miyelotoksik ajanlar durdurulmalı, selüleriteyi değerlendirme amaçlı kemik iliği aspirasyonu yapılmalı, viral enfeksiyon etkenlerine yönelik tetkikler planlanmalı, GvHH açısından gözden geçirilmeli, almıyorsa G-CSF başlanmalı ya da alıyorsa dozu arttırılmalı ve sonuç alınmazsa ikinci nakil düşünülmelidir (46).

Zayıf graft fonksiyonunun gelişim mekanizmasının kesin olarak anlaşılabilmesi ve uygun tedavilerin geliştirilebilmesi için daha kapsamlı prospektif çalışma verilerine ihtiyaç vardır. Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda ‘tohum-toprak-iklim’ teorisine dayanarak tohum yani HKH veya toprak yani kemik iliği mikroçevresine/stromal hücreye yönelik tedavilerin zayıf graft fonksiyonunu düzeltmede etkili olabileceği gösterilmiştir. Ancak tedavi etkinliklerini kıyaslayan çalışmalar mevcut değildir.

Miyeloid malignitelerde ya da uzun süre devam eden miyeloproliferatif durumlarda, ZGF'nin nakil öncesinde kemik iliği mikroçevresinin disfonksiyonuna bağlı geliştiği düşünülmektedir (26). Kemik iliği fibrozisi ve/veya kemik iliğindeki inflamatuvar süreçler nakil sonrası kan sayımının düzelmesini geciktiriyor olabilir (26). Nakil için uygun hasta seçimi ve hastalığın erken dönemlerinde nakil stratejisi bu durum için önleyici olabilir (26). Bu tip ZGF için kısıtlı tedavi seçeneği mevcuttur; trombopoietin agonistleri faydalı olabilir (26).

Nakil sürecindeki önemli hastalıklar ZGF gelişimine neden olabilen bir başka mekanizmadır (26). Nakilden sonraki ilk 30 gün içerisinde ağır sepsis veya VOH'un neden olduğu çoklu organ yetmezliği gelişen durumlar buna örnek olabilir. Bu durumda kan sayımı parametreleri kronik olarak düşüktür; sistemik inflamasyon ve organ disfonksiyonuna bağlı HKH kaybı nedeniyle nadiren iyileşir. Tekrarlayan HKH infüzyonları veya trombopoietin agonistleri gibi HKH uyarıcı tedaviler düşünülebilir.

Nakil sonrası inflamatuvar uyaranlara bağlı gelişen (viral enfeksiyonlar ve tedavileri, GvHH) ZGF'de, altta yatan tetikleyici etkenin tedavisi tedavide ana unsurdur.

Üç senaryodada da trombopoietin aganistleri en faydalı ve en az morbid tedavi seçeneği gibi görünse de, bu konuyla ilgili soru işaretleri mevcuttur. Kemik iliği iyileşmesini sağlamak için yeterli HKH var mı? Kemik iliği mikroçevresindeki inflamatuvar ortam veya stromal bozulmanın derecesi ve HKH işlevi üzerine etkisi nedir? (26).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. HASTALAR ve YÖNTEM

Çalışma tek merkezli, retrospektif bir çalışma olarak tasarlanmıştır. Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kemik iliği Transplantasyon Ünitesi'nde 01.01.2008-01.01.2023 tarihleri arasında allojenik HKHN yapılan çocuk hastalar (0-20 yaş) dahil edilmiştir. Çalışma kapsamında hastaların elektronik ve arşiv dosyaları geriye dönük olarak taranmıştır. Veri toplama formu **Ek-1**'de sunulmuştur. Çalışmaya dahil edilen hastaların ve vericilerinin demografik verileri, alıcı ve vericilerin nakil öncesindeki CMV ve EBV serolojileri, hastaların nakil öncesinde CMV reaktivasyon öyküsü, hematopoetik kök hücre nakil bilgileri (kök hücre kaynağı, verilen çekirdekli ve CD34+ hücre dozları, verici tipi, HLA uyumu, ABO uyumu, hazırlama rejimleri, GvHH profilaksileri, engraftman günleri, +28. ve +100. gün kimerizmleri, nakil sonrası dönemde gelişen komplikasyonlar), sitopeni özellikleri (sitopeni tipi, sitopeni gelişme zamanı, atak sayısı, sitopeni anında almakta olduğu tedaviler, sitopeni anında eşlik eden HKHN komplikasyonu ve enfeksiyon (viral, bakteriyel ve fungal) durumu, sitopeni anında kimerizm, sitopeni anında kemik iliği aspirasyonu incelemesi, LDH ve direkt Coombs testi, kan transfüzyonu sayıları ve sitopeniye yönelik verilen diğer medikal tedaviler), sağkalım ve nakil sonrası takip süreleri elektronik ve arşiv dosyaları incelenerek kaydedilmiştir (**Tablo 5-10**). Myeloid engraftmanı; HKHT sonrası ardışık 3 gün boyunca desteksiz mutlak nötrofil sayısının  $>500/\text{mm}^3$  olduğu gün, trombosit engraftmanı ise nakil sonrası en az 7 gün transfüzyon ihtiyacı olmadan trombosit sayısının üç gün üst üste  $20000/\text{mm}^3$  olduğu ilk gün olarak kabul edildi. Hastalar kimerizmlerine göre rejeksiyon ( $<5\%$ ), miks kimerizm ( $5-95\%$ ) ve tam kimerizm ( $\geq 95\%$ ) olarak üç gruba ayrıldı. Anemi (A), nötropeni (N) ve trombositopeninin (T) tekli ya da kombinasyonlar halinde olması durumu genel sitopeni; grupların ikili kombinasyonu (AT, AN ve TN) bisitopeni, üçlü kombinasyonu (ATN) pansitopeni olarak kabul edilmiştir. Engraftman sağlanmış olması (donör kimerizmi  $> 95\%$ ) koşuluyla, nakilden sonraki +28. gün ve sonrasında herhangi bir zamanda eritrosit süspansiyonu (ES) ihtiyacı gerektirecek hemoglobin düşüklüğü ve bu tablonun en az 15 gün devam etmesi anemi olarak tanımlanmıştır. Anemi remisyon zamanı ES ihtiyacının olduğu son gün olarak belirlenmiştir. Engraftman sağlanmış olması koşuluyla, nakilden sonraki +28. gün ve sonrasında herhangi zamanda absöü nötrofil sayısının (ANS)  $500/\text{mm}^3$  ve altında saptanması nötropeni olarak tanımlanmıştır. Nötropeni remisyon zamanı ANS'nin  $500/\text{mm}^3$

üzerine çıktığı ve tekrar düşmediği gün olarak belirlenmiştir. Engraftman sağlanmış olması koşuluyla, nakilden sonraki +28. gün ve sonrasında herhangi bir zamanda trombosit süspansiyonu (TS) ihtiyacı trombositopeni olarak tanımlanmıştır Trombositopeni için remisyon zamanı TS ihtiyacının olduğu son gün olarak belirlenmiştir.

### **3.2. Etik Kurul Onayı**

Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 21.11.2023 tarihli toplantısında çalışma için onay verilmiştir (Proje No: SBA 23/332 Karar No: 2023/07-04) (Ek-2).

### **3.3. İstatistiksel Analizler**

Verilerin analizi IBM SPSS Statistics 23.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) istatistik paket programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler için sayısal olmayan değişkenlerde sıklık ve yüzde, sayısal değişkenlerde ortalama, standart sapma, ortanca, en küçük değer, en büyük değer verilmiştir. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak incelenmiştir. Hastaların klinik ve laboratuvar parametreleri, hastalara uygulanan tedavi yaklaşımları ve hastaların klinik çıktılarının gruplar arasındaki farklılığını değerlendirmek için iki grup karşılaştırmasında normal dağılım göstermeyen verilerde Mann-Whitney U testi, ikiden fazla grup karşılaştırmasında Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. İkişerli grup karşılaştırmaları Dunn's testi ile yapılmıştır. Sayısal olmayan bağımsız değişkenler için grup karşılaştırmaları Pearson ki-kare testi ve Fisher'in kesin testi ile incelenmiştir. Sitopeni riskini değerlendirmek için tek değişkenli lojistik regresyon ve çok değişkenli lojistik regresyon yöntemleri kullanılmıştır. Grupların sağkalım sürelerini, ortanca sağkalım sürelerini ve sağkalım olasılıklarını değerlendirmek için Kaplan-Meier sağkalım analizi kullanılmıştır. Grupların sağkalım sürelerinin karşılaştırılmasında log-rank testi kullanılmıştır.  $P < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. İkişerli grup karşılaştırmalarında Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kemik iliği Transplantasyon Ünitesi'nde 01.01.2008-01.01.2023 tarihleri arasında allojenik HKHN yapılan çocuk hastalar dahil edilmiştir. Merkezimizde 2008-2023 yılları arasında allojenik HKHN yapılan toplam hasta sayısı 301 olup, bu hastaların 58'inde (%19,2) nakil sonrasında sitopeni gelişmiştir.

### 4.1. Sitopeni Gelişen Hastalarda Hasta, Verici ve Nakil Özellikleri

Allojenik HKHN sonrasında sitopeni gelişen 58 hastanın nakil anındaki yaşları 2 ay ile 20 yıl arasında olup, ortalama yaş 9,3 yıl olarak saptanmıştır. Hastaların 19'u (%31) kadın, 39'u (%69) erkek cinsiyettedir. Vericilerin yaşları 2 ay ile 65 yaş arasında olup, ortalama yaş 18 yıl olarak saptanmıştır. Vericilerin yarısı (n=29, %50) kadın cinsiyettedir (**Tablo 5**).

**Tablo 5.** Sitopeni gelişen hastalarda hasta, verici ve nakil özellikleri

	N (%)
<b>Hasta yaşı,</b> Ortanca, yıl (min-maks)	9,3 (2 ay-20 yıl)
<b>Hasta cinsiyeti,</b> Erkek Kadın	39 (%69) 19 (%31)
<b>Tanı</b> Malign hastalıklar Malign olmayan hastalıklar	16 (%29) 42 (%71)
<b>Hazırlama rejimi,</b> Miyeloablative Miyeloablative olmayan	48 (%81) 10 (%19)
<b>Kök hücre kaynağı,</b> Kemik iliği Periferik kan kök hücreleri	51 (%87) 7 (%13)
<b>Verilen çekirdekli hücre sayısı,</b> Ortalama $\pm$ SH, $\times 10^6$ /kg (min-maks)	4,24 $\pm$ 1,76 (1-7,9)
<b>Verilen CD34+ hücre sayısı,</b> Ortalama $\pm$ SH, $\times 10^6$ /kg (min-maks)	3,82 $\pm$ 1,85 (0,84-7,8)
<b>Verici tipi,</b> Tam uyumlu kardeş Tam uyumlu akraba Kısmi uyumlu akraba	40 (%68) 16 (%29) 2 (%3)
<b>Verici yaşı,</b> Ortanca, yıl (min-maks)	18 (2 ay-65 yıl)

<b>Verici cinsiyeti,</b>	
Erkek	29 (%50)
Kadın	29 (%50)
<b>GvHH** profilaksisi</b>	
(Siklosporin veya takrolimus) + metotreksat	54 (%92)
Diğer	4 (%8)
<b>ABO uyum durumu,</b>	
Uyumlu	44 (%75)
Uyumsuz	14 (%25)
Minör	6 (%11)
Major	4 (%7)
Çift yönlü	4 (%7)
<b>Nötrofil engraftmanı,</b>	
Ortanca, gün (min-maks)	16 (12-44)
<b>Platelet engraftmanı,</b>	
Ortanca, gün (min-maks)	23 (10-55)
<b>28. gün kimerizm,</b>	
≥ %95	33 (%56)
%5-95	24 (%41)
≤ %5	0
Yok	1 (%1)
<b>100. gün kimerizm,</b>	
≥ %95	36 (%67)
%5-95	20 (%34)
≤ %5	0
Yok	2 (%3)
<b>Akut GvHH durumu</b>	
Var	21(%36)
Yok	37 (%64)
<b>Kronik GvHH durumu</b>	
Var	5 (%9)
Yok	53 (%91)

\*SH: standart hata, \*\*GvHH: graft-versus host hastalığı

Hastaların çoğuna (n=42, %71) malign olmayan nedenlerle HKHN yapılmıştır. Malign hastalık tanısı olan 16 hasta (%27) bulunmaktaydı. Malign olmayan hastalık tanılı 42 hastanın 24'si (%57) benign hematolojik hastalık, 18'i (%42) immün yetmezlik tanılı idi. Hastaların tanılarına göre ayrıntılı dağılımı **Tablo 6**'de gösterilmiştir.

**Tablo 6.** Sitopeni gelişen hastaların tanılarına göre dağılımları

	N (%)
<b>Malign nedenler</b>	<b>Toplam: 16 (%27)</b>
ALL	4
AML	4
JMML	3
İnfant ALL	2
NHL	2
MDS	1
<b>İmmün yetmezlikler</b>	<b>Toplam: 18 (%32)</b>
LRBA eksikliği	4

HLH	3
KGH	2
WAS	2
MHC sınıf II eksikliği	1
CD70 eksikliği	1
RAG1 eksikliği	1
ZAP 70 eksikliği	1
DOCK8 eksikliği	1
SCID	1
ITK eksikliği	1
<b>Benign hematolojik hastalıklar</b>	<b>Toplam: 24 (%41)</b>
Talasemi	8
FA	5
AA	2
Kalıtımsal kemik iliği yetmezliği	3
Osteopetrozis	1
SLE	1
ALD	1
KAMT	1
PAP	1
Metakromatik lökodikrofi	1

*ALL: akut lenfoblastik lösemi, AML: akut miyeloblastik lösemi, JMML: juvenil miyelomonositik lösemi, NHL: Non-Hodgkin lenfoma, MDS: miyelodisplastik sendrom, HLH: hemofagositik lenfhistiyositoz, KGH: kronik granümatöz hastalık, WAS: Wiskott-Aldrich sendromu, KAMT: konjenital amegakaryositik trombositopeni, SCID: ağır kombinasyonlu immün yetmezlik sendromu, FA: Fankoni anemisi, AA: aplastik anemi, SLE: sistemik lupus eritematozus, ALD: adrenolökodikrofi, PAP: pulmoner alveolar proteinozis.*

58 hastanın 44'ünde (%75) alıcı ve verici arasında ABO uyumu bulunmakta idi. Alıcı ve verici arasında ABO uyumsuzluğu bulunan 14 hastanın altısında minör uyumsuzluk, dördünde majör uyumsuzluk, dördünde ise çift yönlü uyumsuzluk mevcut idi (**Tablo 5**).

58 hastanın 51'inde (%87) kök hücre kaynağı olarak kemik iliği kullanılmıştır. Yedi hastada (%13) periferik kök hücre kullanılmıştır. Kemik iliği kullanılan iki hastada eş zamanlı kord kanı kök hücresi de verilmiştir (**Tablo 5**).

Hastaların 40'ına (%68) HLA tam uyumlu kardeş vericiden; 16'sine (%29) HLA tam uyumlu akraba vericiden; ikisine (%3) HLA kısmi uyumlu akraba vericiden (babadan) nakil yapılmıştır. Hiçbir hastaya akraba dışı vericiden nakil uygulanmamıştır (**Tablo 5**).

Hazırlama rejimi olarak 58 hastanın 48'ine (%81) myeloablative rejim verilirken; 10'una (%19) myeloablative olmayan hazırlama rejimleri verilmiştir (**Tablo 5**). Azaltılmış yoğunluklu rejim (RIC, "reduced intensity condition") alan beş hasta myeloablative olmayan hazırlama rejimi alan gruba dahil edilmiştir.

Hastaların çoğuna (n=54, %92) GvHH profilaksisi olarak siklosporin veya takrolimus ile birlikte metotreksat verilmiştir (**Tablo 5**). Bir hastaya takrolimus ve MMF; bir hastaya siklosporin, metotreksat ve MMF; bir hastaya siklosporin ve MMF ve bir hastaya siklosporin, metotreksat ve metilprednizolon verilmiştir.

Nakilde verilen çekirdekli hücre sayısı ortalama değeri  $4,24 \times 10^6/\text{kg}$  (1-7,9); CD34+ hücre sayısı ortalama değeri  $3,82 \times 10^6/\text{kg}$  (0,84-7,8) saptanmıştır (**Tablo 5**).

Nötrofil engraftman günü ortanca değeri 16 gün (12-44 gün); trombosit engraftman günü ortanca değeri 23 gün (10-55 gün) olarak saptandı (**Tablo 5**). Hastaların tamamında engraftman gerçekleşmiştir.

Nakil sonrası 57 hastanın +28. gün verici kimerizmleri değerlendirilmiştir. Değerlendirilen hastaların 33'ünde (%56) kimerizm %95 ve üzerinde üzerinde, 24'ünde (%41) %5-95 arasında saptanmıştır. Hiçbir hastada +28. günde kimerizm %5'in altında saptanmamıştır. +100. gün verici kimerizmleri incelendiğinde; hiçbir hastada %5'in altında olmadığı, 36 hastada (%67) %95 ve üzerinde üzerinde, 20 hastada (%34) %5-95 arasında olduğu saptanmıştır. İki hastada +100. günde kimerizm bakılmamıştır (**Tablo 5**). Kimerizm bakılmayan üç hasta nakil sonrası erken dönemde kaybedilmiştir.

Hastaların 21'sinde (%36) akut GvHH, beşinde (%9) ise kronik GvHH gelişmiştir (**Tablo 5**). Akut GvHH saptanan 21 hastanın 12'sinde evre 1, beşinde evre 2, üçünde evre 3, birinde ise evre 4 akut GvHH saptanmıştır.

#### 4.2. Sitopeni Özelliklerinin İncelenmesi

Sitopenilerin kendi aralarındaki dağılımı incelendiğinde; en kalabalık grubu 21 hasta ile anemi ve trombositopeninin birlikte görüldüğü grubun oluşturduğu, bunu 18 hasta ile pansitopeni grubunun izlediği görülmektedir. İzole anemisi olan 6, izole trombositopenisi olan 8 hasta bulunmaktadır. İzole nötropenisi olan hasta bulunmamaktadır. Toplamda 23 hastada (%7) nötropeni (N+AN+TN+ATN), 50 hastada (%16) trombositopeni (T+AT+TN+ATN) 47 hastada (%15) anemi (A+AT+AN+ATN) saptanmıştır. Sitopenilerin alt gruplarına göre dağılımları **Tablo 7**'de gösterilmiştir.

**Tablo 7.** Sitopeni alt gruplarına göre hastaların dağılımı

	N (%)
İzole anemi (A)	6 (%8)
İzole trombositopeni (T)	8 (%13)
İzole nötropeni (N)	0 (%0)
Anemi ve trombositopeni (AT)	21 (%36)
Anemi ve nötropeni (AN)	2 (%3)
Trombositopeni ve nötropeni (TN)	3 (%6)
Pansitopeni (ATN)	18 (%31)
<b>Toplam</b>	<b>58</b>

Nakilden sonra trombositopeni gelişme zamanı ortanca değeri 76 gün (30-2447 gün); anemi gelişme zamanı ortanca değeri 70 gün (30-2447 gün); nötropeni gelişme zamanı ortanca değeri 85 gün (29-2447 gün) olarak saptanmıştır (**Tablo 8**).

Nakilden sonra nötropeni gelişen 23 hastanın 14'ünde (%60) nötropeni bir ile üç ay arasında; beşinde (%21) üç ile altı ay arasında, dördünde (%17) altı aydan sonra gelişmiştir. Nakilden sonra trombositopeni gelişen 50 hastanın 30'unda (%60) trombositopeni bir ile üç ay arasında; 11'inde (%22) üç ile altı ay arasında, dokuzunda (%18) altı aydan sonra gelişmiştir. Nakilden sonra anemi gelişen 47 hastanın 30'unda (%63) anemi bir ile üç ay arasında; 10'unda (%21) üç ile altı ay arasında, yedisinde (%14) altı aydan sonra gelişmiştir.

**Tablo 8.** Nakilden sonra sitopeni gelişme zamanları

	Ortanca (aralık), gün
Anemi (A+AT+AN+ATN)	70 gün (30-2447)
Trombositopeni (T+TN+AN+ATN)	76 gün (30-2447)
Nötropeni (N+AN+TN+ATN)	85 gün (29-2447)

Anemisi olan 47 hastanın eritrosit süspansiyonu transfüzyonu alma sayıları incelendiğinde 29 hastanın (%64) 20'den az; 15 hastanın (%32) 20-50 arasında, 3 hastanın (%4) ise 50'den fazla transfüzyon aldığı saptanmıştır. 2 hasta sadece 1 kez eritrosit süspansiyonu transfüzyonu almıştır. Trombositopenisi olan 50 hastanın trombosit transfüzyonu sayıları incelendiğinde 24 hastanın (%47) 20'den az; 24 hastanın (%47) 20-50 arasında, 2 hastanın (%6) ise 50'den fazla kez transfüzyon aldığı saptanmıştır.

Anemi (A+AT+AN+ATN), trombositopeni (T+AT+TN+ATN) ve nötropeni (NT+AN+TN+ATN) anında eşlik eden nakil komplikasyonları, enfeksiyonlar, sitopeni gelişimi ile ilişkili olabilecek ilaç kullanımları (gansiklovir, takrolimus ve MMF, vb.) ile sitopeni tanı anındaki donör kimerizmi ve kemik iliği aspirasyon (KİA) ile ilgili bilgiler **Tablo 9**'da gösterilmiştir.

**Tablo 9.** Anemi, nötropeni ve trombositopenili hastaların sitopeni tanı anındaki özellikleri

	Nötropeni (NT+AN+ATN) (n=23)	Trombositopeni (T+AT+TN+ATN) (n=50)	Anemi (A+AT+AN+ATN) (n=47)
<b>Nakil komplikasyonu</b>			
Akut GvHH	6 (%26)	8 (%16)	10 (%21)
Kronik GvHH	1 (%4)	2 (%4)	2 (%4)
VOH	0	0	0
Yok	16 (%69)	40 (%80)	35 (%74)
<b>CMV</b>			
Var	8 (%34)	15 (%30)	12 (%25)
Yok	15 (%66)	35 (%70)	35 (%75)
<b>Diğer viral enf</b>			
Var	3 (%13)	6 (%12)	7 (%14)
Yok	20 (%87)	44 (%88)	40 (%86)
<b>Bakteriyel enfeksiyon</b>			
Var	4 (%17)	10 (%20)	9 (%19)
Yok	19 (%83)	40 (%80)	38 (%81)
<b>Mantar enfeksiyonu</b>			
Var	2 (%8)	1 (%2)	2 (%4)
Yok	21 (%92)	49 (%98)	45 (%96)
<b>Kimerizm</b>			
Tam	12 (%52)	29 (%58)	24 (%52)
Kısmi	6 (%26)	13 (%26)	15 (%32)
<%5	1 (%4)	1 (%2)	2 (%4)
Yok	4 (%18)	7 (%14)	6 (%12)
<b>Tanı anındaki KİA</b>			
Selülaritesi azalmış	9 (%39)	20 (%40)	18 (%38)
Normoselüler	6 (%26)	12 (%24)	12 (%25)
Hiperselüler	1 (%4)	2 (%4)	2 (%4)
Yok	7 (%31)	16 (%32)	15 (%35)
<b>Gansiklovir</b>			
Evet	6 (%26)	13 (%26)	10 (%21)
Hayır	17 (%74)	37 (%74)	37 (%79)

<b>MMF</b>			
Evet	9 (%39)	12 (%24)	11 (%23)
Hayır	14 (%61)	38 (%76)	36 (%77)
<b>Takrolimus</b>			
Evet	4 (%18)	7 (%14)	7 (%14)
Hayır	19 (%82)	43 (%86)	40 (%86)

Her üç sitopeni alt grubuna da en sık eşlik eden HKHN komplikasyonu akut GvHH'dir. Nötropeni saptanan hastaların %26'sında, trombositopeni saptanan hastaların %16'sında, anemi saptanan hastaların %21'inde eşlik eden akut GvHH saptanmıştır. Kronik GvHH çok daha nadir eşlik etmektedir. Hastaların hiçbirinde sitopeni tanı anında VOH (venookluziv hastalık) saptanmamıştır (**Tablo 9**).

Nötropeni saptanan hastaların (NT+AN+TN+ATN) %34'ünde, trombositopeni saptanan hastaların (T+AT+TN+ATN) %30'unda, anemi saptanan hastaların (A+AT+AN+ATN) %25'inde sitopeniye CMV reaktivasyonu ya da hastalığı eşlik etmektedir. Sitopenilere eşlik eden saptanan diğer viral enfeksiyon etkenleri arasında BK virüs, HHV6, Parvovirüs ve Herpes Simpleks virüs (HSV) yer almaktadır. Her üç sitopeni tipi için, hastaların yaklaşık beşte birinde sitopeniye bakteriyel enfeksiyonların eşlik ettiği görülmektedir. Nötropeni anında hastaların %8'ine mantar enfeksiyonu eşlik etmektedir (**Tablo 9**).

Sitopeni tanı anında bakılan kimerizmler incelendiğinde; en sık (%52-58) tam verici kimerizmi saptanmıştır (**Tablo 9**). Sitopeni anında yapılan kemik iliği incelemeleri nötropenililerin %39'unda, trombositopenililerin %40'ında, anemililerin %38'inde kemik iliği selülaritesi azalmış saptanmıştır (**Tablo 9**).

Nötropeni ve trombositopenili hastaların %26'sı sitopeni anında gansiklovir kullanılmaktadır. Nötropenili hastaların %39'u sitopeni anında MMF kullanılmaktadır (**Tablo 9**).

Anemili hastaların 10'unda (%21) sitopeni anında bakılan direkt Coombs pozitif, 18'inde (%38) LDH yüksekliği saptanmıştır.

58 hastanın 29'una (%50) sitopeniye yönelik; destek tedavi (kan transfüzyonu, G-CSF) dışında medikal tedavi verilmiştir. Bu hastalar ve özellikleri **Tablo 10**'da gösterilmiştir.

Birinci basamak tedavi olarak en sık kullanılan ajanlar pediatrik KİT Ünitimizin tedavi şemasına uygun olarak metilprednizolon (MPZ) ve yüksek doz intravenöz immunglobin (IVIG) tedavileridir. Siklosporine bağlı trombotik mikroanjiyopati geliştiği düşünülen bir hastada (11 numaralı hasta) eculizumab, nakil öncesinde dirençli immün trombositopeni öyküsü olan bir hastada ise eltrombopag (8 numaralı hasta) ilk basamak tedavi olarak kullanılmıştır. Tedavi verilen 29 hastanın içerisinde ilk basamak tedaviye yanıt verenlerin oranı %41 olarak saptanmıştır. İkinci basamak tedavide en sık kullanılan ajanlar Rituximab, MMF ve eltrombopagdır. Verilen tedavilere dirençli olan bir hastada (27 numaralı hasta) plazmaferez ve sirolimus kullanılmıştır. Dirençli pansitopeni ve düşük kimerizm nedeniyle bir hastaya (2 numaralı hasta) ikinci HKHN yapılmıştır. İkinci basamak tedavi uygulanan 11 hasta içerisinde ikinci basamak tedaviye yanıt oranı %72'dir. Rituximab verilen 9 hastanın altısında (%66) tedaviden sonra remisyon sağlanmıştır. Tedavi verilen hastaların %10'unda tekrarlayan sitopeni atakları görülmüştür. Sitopenilere yönelik transfüzyon dışı medikal tedavi verilen hastaların özellikleri **Tablo 10'**de gösterilmiştir.

**Tablo 10.** Sitopenilere yönelik transfüzyon dışı medikal tedavi verilen hastaların özellikleri.

Hasta no	Yaş	Cinsiyet	Tanı	Atak sayısı	Sitopeni tipi	Sitopeni zamanı	Verilen tedaviler, sırayla	Tedavi yanıtı	Yanıt süresi	D. Coombs	LDH	Sitopeni anında eşlik eden komorbid durum	Sağ-kalın	Eksitus nedeni
1	1	E	MHC sınıf II eksikliği	5	A	+85	MPZ, IVIG, MMF, RTX	Var	213 gün	+	Y	-	Sağ	-
					A	+152	MPZ	Var	12 gün	+	Y	-		
					A	+180	MPZ	Var	5 gün	+	Y	-		
					A	+213	MPZ	Var	7 gün	+	Y	-		
					T	+181	IVIG	Var	2 gün	-	Y	Port enfeksiyonu (MSSA)		
2	13	K	CD70 eksikliği	1	ATN	+132	IVIG, MPZ, MMF, RTX	Yok	-	-	N	Kimerizm düşüklüğü (ikinci nakil yapıldı)	Sağ	-
3	11	E	LRBA defekti	3	T	+163	IVIG, MPZ, MMF	Var	15 gün	+	Y	-	Sağ	-
					T	+192	IVIG, MPZ,	Var	4 gün	+	Y	-		
					T	+234	IVIG, MPZ,	Var	5 gün	+	Y	-		
4	13	E	RAG1 eksikliği	1	ATN	+51 +31 +60	IVIG, MPZ, eltrombopag, MMF, RTX	Yok	-	-	Y	GvHH (+44), CMV pnömonisi, hemorajik sistit (BK) (+50)	Sağ	-

5	0,4	K	Osteopetrozis	1	AT	+33	IVIG, MPZ	Var	10 gün	-	N	-	Sağ	-
6	5	K	LRBA eksikliği	1	T	+48	IVIG MPZ	Var	12 gün	-	N	-	Sağ	-
7	8	E	Aplastik anemi	1	AN	+119	IVIG MPZ	Var	10 gün	+	Y	-	Sağ	-
8	2	K	ZAP70 eksikliği	1	T	+55	Eltrom bopag	Var	30 gün	-	N	KİT öncesi dirençli immün trombositopeni öyküsü	Sağ	-
9	3	K	Metakromatik lökodistrofi	1	ATN	+68	IVIG, MPZ, Eltrom bopag, RTX	Var	180 gün	+	Y	-	Sağ	-
10	16	K	SLE	1	ATN	+72	IVIG, MPZ	Yok	-	-	N	GVHH, CMV, BK virüs	Eksitus	GVHH, CMV
11	7	K	HLH	1	AT	+160	Eculizu mab	Var	42 gün	-	Y	CsA ile ilişkili TMA	Eksitus	GVHH

12	8	E	DOCK8 eksikliği	1	T	+1565	IVIG	Yok	-	-	N	Portal HT ve hipersplenizm	Sağ	-
13	20	E	Talasemi	1	ATN	+ 85	IVIG, MPZ, Eltrom bopag, RTX	Var	282 gün	-	N	GVHH	Sağ	-
14	18	E	LRBA eksikliği	1	ATN	+170	IVIG	Yok	-	-	N	Fungal pnömoni, CMV	Eksitus	Fungal pnömoni, CMV
15	18	K	LRBA eksikliği	1	TN	+209	IVIG, MPZ, MMF, RTX	Var	92 gün	-	Y	-	Sağ	-
16	16	K	ALL	1	A	+85	IVIG	Var	5 gün	-	N	CMV, sepsis (Klebsiella), GVHH	Sağ	-
17	10	E	Talasemi	1	ATN	+67	IVIG	Yok	-	-	N	Hemorajik sistit (BK virüs)	Eksitus	Fungal pnömoni
18	17	K	KGH	1	ATN	+177	IVIG, MPZ	Var	126 gün	-	N	GVHH, CMV, BK virüs, HHV6 ensefaliti	Eksitus	Akciğer enfeksiyonu

19	11	E	ALD	1	AT	+37	IVIG, MPZ	Var	35 gün	-	N	-	Sağ	-
20	4	E	WAS	1	AT	+49	MPZ	Yok	-	-	N	-	Sağ	-
21	11	E	Talasemi	1	ATN	+180	IVIG, MPZ, MMF	Var	54 gün	-	N	CMV	Eksitus	İntrakraniyal mantar enfeksiyonu
22	16	E	ALL	1	TN	+42	MPZ, RTX	Yok	-	-	Y	-	Eksitus	Septik şok
23	0, 6	E	ALL	1	AT	+28	IVIG, MPZ	Var	14 gün	-	N	VOH, CMV	Eksitus	Bilinmiyor
24	8	E	AML	1	AT	+38	IVIG, MPZ	Yok	-	-	N	CMV	Eksitus	Relaps
25	9, 9	E	ITK	1	AN	+63	IVIG MPZ	Var	10 gün	-	Y	-	Sağ	-

26	17	E	AML	1	AT	+38	IVIG, MPZ, RTX	Var	202 gün	+	Y	CMV	Sağ	-
27	8	E	Talasemi	2	T	+45	IVIG, RTX,	Var	30 gün	-	Y	-	Sağ	-
					ATN	+1110	IVIG, MPZ, RTX, plazma ferez, MMF, sirolim us	Yok	-	-	Y	Düşük kimerizm		
28	13	E	FAA	1	AT	+43	IVIG, MPZ	Yok	-	-	N	GvHH, CMV	Eksitus	GVHH
29	10	E	MDS	1	ATN	+50	IVIG, MPZ, RTX	Var	120 gün	-	Y	Aspergillozis, infektif endokardit	Sağ	-

**Tablo 10'** de gösterilen hastalar dışındaki 29 hastaya (%50) sitopeniye yönelik transfüzyon ve destek tedavisi dışında medikal tedavi verilmemiştir. Bu hastaların sitopenileri; GvHH, CMV enfeksiyonu, Parvovirüs B19 enfeksiyonu, BKV ilişkili hemorajik sistit, kateter enfeksiyonu, fungal pnömoni, intestinal polipozise bağlı kanama gibi durumlar sırasında ortaya çıkmış ve eşlik eden bu durumların tedavileri sonrasında sitopeniler de düzelmiştir.

### 4.3. Sitopenili Grup ile Kontrol Grubunun Özelliklerinin Karşılaştırılması

Çalışmada hastalık nüksü ile ilişkili olmayan sekonder sitopeni risk faktörleri araştırıldığından, nakil sonrası sitopeni gelişen 58 hastalık grup içinde malign hastalık relapsı nedeniyle sitopeni gelişen 11 hasta risk analizi dışında tutulmuştur. Risk analizine bu 11 hasta dışında kalan 47 hasta dahil edilmiştir.

Nakil sonrası sekonder sitopeni gelişen hastalar ile kontrol grubunun; hasta, verici ve nakil özellikleri açısından karşılaştırması **Tablo 11'** de verilmiştir. Kontrol ile sitopeni grupları arasında hasta yaşı, fludarabin içeren hazırlama rejimi, verici yaşı, nakil öncesi kan transfüzyonu öyküsü, nakil öncesi otoimmün sitopeni öyküsü, +28. gün kimerizmleri, akut GvHH gelişimi, gansiklovir, takrolimus ve MMF kullanımları, nakil sonrası CMV reaktivasyonu/hastalığı ve sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p < 0.05$ ) (**Tablo 11**).

**Tablo 11.** Sekonder sitopeni gelişen hasta grubu ve kontrol grubunun hasta, verici ve nakil özellikleri açısından karşılaştırması

	Sitopenililer (n=47)	Kontrol (n=243)	p-değeri
<b>Hasta yaşı,</b>			
Ortanca, yıl	9,4	6,7	<b>.002</b>
(Aralık)	(0,1-20)	(0,1-20)	
<b>Hasta cinsiyeti,</b>			
Erkek	29 (%62)	153 (%63)	.870
Kadın	18 (%38)	90 (%37)	
<b>Tanı-1</b>			
Malign	8 (%17)	41 (%17)	.980

Malign olmayan	39 (%83)	202 (%83)	
<b>Tanı-2</b>			
Malign	8 (%17)	41 (%17)	
İmmün yetmezlik	21 (%44)	125 (%51)	0,643
Benign hematolojik hastalık	18 (%39)	77 (%32)	
<b>Hazırlama rejimi-1,</b>			
Miyeloablative	39 (%83)	206 (%85)	.756
Miyeloablative olmayan	8 (%17)	37 (%15)	
<b>Hazırlama rejimi-2,</b>			
Miyeloablative	39 (%83)	206 (%85)	
Yoğunluğu azaltılmış	5 (%13)	9 (%11)	.086
Miyeloablative olmayan	3 (%4)	28 (%4)	.119
<b>Fludarabin içeren rejim</b>			
Alan	32 (%68)	125 (%51)	.036
Almayan	15 (%32)	118 (%49)	
<b>Seroterapi (ATG)</b>			
Alan	29 (%61)	123 (%51)	.317
Almayan	18 (%39)	121 (%49)	
<b>Kök hücre kaynağı</b>			
Kemik iliği	42 (%91)	194 (%80)	.125
Periferik kan kök hücreleri	5 (%9)	49 (%20)	
<b>Çekirdekli hücre sayısı</b>			
Ortalama ± SH, x10 <sup>6</sup> /kg (Aralık)	4,1 ± 1,6 (1,2-7,9)	4,2 ± 1,5 (1,7,8)	.468
<b>CD34+ hücre sayısı</b>			
Ortalama ± SH, x10 <sup>6</sup> /kg (Aralık)	3,7 ± 1,7 (0,8-7,2)	3,6 ± 1,6 (0,9-7,6)	.264
<b>Verici tipi</b>			
Tam uyumlu kardeş	32 (%68)	176 (%72)	.057
Tam uyumlu akraba	13 (%28)	66 (%28)	
Tam uyumlu olmayan akraba	2 (%4)	1 (%0,4)	
<b>Verici yaşı</b>			
Ortanca, yıl (Aralık)	18 ±15,7 (0,1-65)	13,9 ±12,3 (0,6-63)	.028
<b>Verici cinsiyeti</b>			
Erkek	24 (%51)	112 (%46)	.532
Kadın	23 (%49)	131 (%54)	
<b>GvHH profilaksisi</b>			
CsA/Takro + MTX	43 (%91)	236 (%97)	.064

Diğer	4 (%9)	7 (%3)	
<b>ABO uyumu</b>			
Uyumlu	34 (%72)	144 (%60)	.092
Uyumsuz	13 (%28)	99 (%40)	
<b>Nakil öncesi transfüzyon</b>			
Alan	40 (%85)	156 (%64)	<b>.005</b>
Almayan	7 (%15)	87 (%36)	
<b>Nakil öncesi otoimmün sitopeni</b>			
Yok	37 (%79)	240 (%99)	<b>.001</b>
Var	10 (%21)	3 (%1)	
<b>Hasta CMV seropozifliği</b>			
Var	45 (%96)	235 (%97)	.740
Yok	2 (%4)	8 (%3)	
<b>Hasta EBV seropozifliği</b>			
Var	39 (%83)	226 (%93)	<b>.025</b>
Yok	8 (%17)	17 (%7)	
<b>Hastanın pre-KİT CMV reaktivasyonu</b>			
Var	3 (%6)	26 (%11)	.367
Yok	44 (%94)	217 (%89)	
<b>Verici CMV seropozifliği</b>			
Var	44 (%94)	227 (%93)	.959
Yok	3 (%6)	16 (%7)	
<b>Verici EBV seropozifliği</b>			
Var	44 (%94)	226 (%93)	.879
Yok	3 (%6)	17 (%7)	
<b>Nötrofil engraftmanı</b>			
Ortanca, gün (min-maks)	16 (12-44)	16 (12-26)	.839
<b>Platelet engraftmanı</b>			
Ortanca, gün (min-maks)	23 (10-55)	24 (14-45)	.828
<b>28. gün kimerizm,</b>			
≥ %95	26 (%55)	175 (%72)	<b>.001</b>
%5-95	21 (%45)	48 (%20)	
≤ %5	0 (%0)	7 (%3)	
Yok	0 (%0)	13 (%5)	
<b>100. gün kimerizm,</b>			
≥ %95	32 (%68)	166 (%68)	<b>.396</b>
%5-95	13 (%28)	50 (%20)	

≤ %5	0 (%0)	5 (%2)	
Yok	2 (%4)	22 (%10)	
<b>Akut GvHH</b>			
Var	19 (%40)	52 (%21)	<b>.005</b>
Yok	28 (%60)	191 (%79)	
<b>Kronik GvHH,</b>			
Var	5 (%10)	18 (%7)	.453
Yok	42 (%90)	225 (%93)	
<b>Post-KİT CMV</b>			
Var	30 (%64)	99 (%40)	<b>.004</b>
Yok	17 (%36)	144 (%60)	
<b>Gansiklovir</b>			
Alan	29 (%62)	105 (%43)	<b>.020</b>
Almayan	18 (%38)	138 (%57)	
<b>Takrolimus</b>			
Alan	7 (%15)	9 (%4)	<b>.002</b>
Almayan	40 (%85)	234 (%96)	
<b>MMF</b>			
Alan	14 (%30)	25 (%10)	<b>.001</b>
Almayan	33 (%70)	218 (%90)	
<b>Sağkalım</b>			
Kayıbedilen	17 (%36)	31(%13)	<b>.001</b>
Sağ	30 (%64)	212 (%87)	

#### 4.4. Nakil Sonrası Sitopeni Gelişimi ile İlişkili Risk Faktörleri

##### 4.4.1. Nakil sonrası genel sitopeni gelişimine etki eden risk faktörleri

Nakil sonrasında genel sitopeni (A+T+N+AN+AT+TN+ATN) gelişimi ile ilişkili risk faktörlerinin belirlenebilmesi için yapılan tek değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları **Tablo 12'**de gösterilmiştir.

Nakil sonrası genel sitopeni gelişimi ile ilişkili bulunan risk faktörleri arasında; nakil öncesi otoimmün sitopeni öyküsü (21 kat artmış risk), nakil öncesi kan transfüzyonu öyküsü (3 kat artmış risk), fludarabin kullanımı (2 kat artmış risk), gansiklovir kullanımı (2 kat artmış risk), MMF kullanımı (3 kat artmış risk), takrolimus kullanımı (4,5 kat artmış risk), +28. Günde %95'in altında kimerizm (2 kat artmış risk), akut GvHH (2 kat artmış risk), post-KİT

CMV enfeksiyonu ya da hastalığı (2 kat artmış risk), hasta yaşı, verici yaşı yer almaktadır (Tablo 12). Seroterapi (ATG), ABO kan grubu uyumsuzluğu ve nakil endikasyonu nakil sonrası genel sitopeni gelişimi açısından risk oluşturmamaktadır.

**Tablo 12.** Nakil sonrası genel sitopeni (A+T+N+AN+AT+TN+ATN) gelişimine etki eden risk faktörleri\*

	p-değeri	OR (%95 GA)
<b>Hasta yaşı</b>	<b>,027</b>	1,070 (1,008 - 1,137)
<b>Tanı</b>		1
Malign	,644	0,861 (,354 - 2,091)
İmmün yetmezlik	,741	1,198 (,480 - 2,991)
Benign hematolojik hastalık		
<b>Nakil öncesi transfüzyon</b>		
Almayan		1
Alan	<b>,007</b>	3,187 (1,369 - 7,417)
<b>Nakil öncesi otoimmün sitopeni</b>		
Yok		1
Var	<b>,001</b>	21,622 (5,685 - 82,231)
<b>Verici yaşı</b>	<b>,014</b>	1,027 (1,005 - 1,049)
<b>ABO uyumsuzluğu</b>		
Uyumlu		1
Uyumsuz	,095	,556 (,279 - 1,107)
<b>Fludarabin</b>		
Hayır		1
Evet	<b>,038</b>	2,014 (1,038 - 3,908)
<b>ATG</b>		
Hayır		1
Evet	,166	1,572 (,829 - 2,980)
<b>+28. gün kimerizmi</b>		
≥ %95		1
< %95	<b>,001</b>	2,5 (1,2 - 2,89)
<b>Post-KİT CMV</b>		
Yok		1
Var	<b>,004</b>	2,567 (1,343 - 4,906)
<b>Akut GvHH</b>		
Yok		1

Var	,007	2,492 (1,290 - 4,814)
<b>MMF</b>		
Hayır		1
Evet	,001	3,699 (1,748 - 7,829)
<b>Gansiklovir</b>		
Hayır		1
Evet	,022	2,117 (1,116 - 4,018)
<b>Takrolimus</b>		
Hayır		1
Evet	,004	4,550 (1,603 - 12,913)

\*Tek değişkenli lojistik regresyon analizi

Nakil sonrasında genel sitopeni (A+T+N+AN+AT+TN+ATN) gelişimi ile ilişkili risk faktörlerinin belirlenebilmesi için yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizi, tek değişkenli analizlerde anlamlı ve en yüksek riskli saptanan parametreler kullanılarak yapılmıştır (**Tablo 13**). Bu model sonucunda nakil öncesi otoimmün sitopeni öyküsü, nakil öncesi kan transfüzyonu ve +28. gün kimerizminin %95'in altında saptanması nakil sonrasında sitopeni gelişimi için anlamlı risk faktörleri olarak bulunmuştur (**Tablo 13**). Sitopeni gelişim riskinin nakil öncesi immün sitopenisi olanlarda 13 kat; nakil öncesi kan transfüzyonu almış olanlarda 3 kat; +28. gün kimerizmi %95'in altında saptananlarda 2 kat arttığı saptanmıştır.

**Tablo 13.** Nakil sonrası genel sitopeni (A+T+N+AN+AT+TN+ATN) gelişimine etki eden risk faktörleri\*

	p-değeri	OR (%95 GA)
<b>Pre-KİT otoimmün sitopeni</b>	,001	13,112 (3,052-56,333)
<b>Pre-KİT kan transfüzyonu</b>	,013	3,418 (1,294-9,028)
<b>+28. gün kimerizmi</b>	,014	2,605 (1,213-5,594)
<b>Gansiklovir</b>	,362	,465 (0,090-2,413)
<b>MMF</b>	,057	2,748 (0,970-7,784)
<b>Takrolimus</b>	,091	2,902 (0,842-10,0)
<b>Fludarabin</b>	,140	1,820 (0,821-4,036)
<b>Akut GvHH</b>	,122	1,998 (0,832-4,798)
<b>Post-KİT CMV</b>	,161	3,281 (0,623-17,271)

\*Çok değişkenli lojistik regresyon analizi

#### 4.4.2. Nakil sonrası iki ve daha fazla seride sitopeni gelişimine etki eden risk faktörleri

Nakil sonrası sekonder sitopeni gelişen 47 hastanın 35'inde iki veya üç seride sitopeni saptanmıştır. Nakil sonrası iki ve daha fazla seride sitopeni gelişimine etki eden risk faktörleri tek değişkenli (**Tablo 14**) ve çok değişkenli (**Tablo 15**) lojistik regresyon analizleri ile incelenmiştir.

Tek değişkenli lojistik regresyon incelemesi sonucunda; nakil öncesi kan transfüzyonu öyküsü, nakil öncesi otoimmün sitopeni öyküsü, fludarabin, gansiklovir, MMF, takrolimus, akut GvHH, post-KİT CMV enfeksiyonu/hastalığı, hasta yaşı, verici yaşı ve +28. gün kimerizmi nakil sonrası iki ve daha fazla seride sitopeni gelişimi açısından risk faktörü olarak saptanmıştır ( $p < 0.05$ ) (**Tablo 14**).

Nakil öncesi kan transfüzyonu alanlar 2,6 kat; nakil öncesi otoimmün sitopeni öyküsü olanlar 16 kat daha riskli saptanmıştır. Hasta yaşındaki her 1 yıl artış riski 1.1 kat arttırmaktadır. Verici yaşındaki her üç yıl artış pansitopeni riskini 2.7 kat arttırmaktadır. Tam donör kimerizmine kıyasla +28. günde kısmi kimerizm riski 2,6 kat arttırmaktadır. Akut GvHH olması, riski 2,7 kat arttırmaktadır. Bisitopeni ve pansitopeni gelişimi açısından gansiklovir kullananlar 3 kat, MMF kullananlar 5,1 kat; takrolimus kullananlar ise 6,5 kat daha riskli saptanmıştır. Fludarabin içeren hazırlık rejimi alan hastalarda risk 2,3 kat artmıştır (**Tablo 14**).

**Tablo 14.** Nakil sonrası iki ve daha fazla seride sitopeni gelişimine etki eden risk faktörleri\*

	p-değeri	OR (%95 GA)
<b>Hasta yaşı</b>	<b>,003</b>	1,108 (1,035 - 1,187)
<b>Tanı</b>		1
Malign	,619	1,050 (.362 - 3,043)
İmmün yetmezlik	,929	1,491 (.502 - 4,431)
Benign hematolojik hastalık		
<b>Nakil öncesi transfüzyon</b>	<b>,034</b>	1

Almayan Alan		2,696 (1,077 - 6,746)
<b>Nakil öncesi otoimmün sitopeni</b>		
Yok		1
Var	,001	16,552 (3,928 - 69,753)
<b>Verici yaşı</b>	,016	1,029 (1,005 - 1,054)
<b>ABO uyumsuzluğu</b>		
Uyumlu		1
Uyumsuz	,172	,582 (,268 - 1,265)
<b>Fludarabin</b>		
Hayır		1
Evet	,030	2,360 (1,087 - 5,124)
<b>ATG</b>		
Hayır		1
Evet	,178	1,651 (,795 - 3,427)
<b>+28. gün kimerizmi</b>		
≥ %95		1
< %95	,008	2,679 (1,290 - 5,564)
<b>Post-KİT CMV</b>		
Yok		1
Var	,001	4,202 (1,888 - 9,352)
<b>Akut GvHH</b>		
Yok		1
Var	,007	2,755 (1,319 - 5,753)
<b>MMF</b>		
Hayır		1
Evet	,001	5,153 (2,313 - 11,478)
<b>Gansiklovir</b>		
Hayır		1
Evet	,003	3,286 (1,512 - 7,139)
<b>Takrolimus</b>		
Hayır		1
Evet	,001	6,500 (2,246 - 18,811)

\*Tek değişkenli lojistik regresyon analizi

Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde nakil sonrası iki ve daha fazla seride sitopeni gelişimine etki eden risk faktörleri; MMF, takrolimus, +28. günde kısmi kimerizm saptanması, pre-KİT otoimmün sitopeni ve pre-KİT kan transfüzyonu olarak saptanmıştır

(**Tablo 15**). Pre-KİT otoimmün sitopenisi olanların nakil sonrası bisitopeni ve pansitopeni riski 7 kat artmıştır. MMF ve takrolimus kullananlarda risk 3 kat fazladır (**Tablo 15**).

**Tablo 15.** Nakil sonrası iki ve daha fazla seride sitopeni gelişimine etki eden risk faktörleri\*

	p-değeri	OR (%95 GA)
Pre-KİT otoimmün sitopeni	,022	7,195 (1,327 - 39,013)
Pre-KİT kan transfüzyonu	,031	3,293 (1,115 - 9,729)
+28. gün kimerizmi	,026	2,682 (1,128 - 6,377)
Gansiklovir	,597	,613 (,100 - 3,755)
MMF	,037	3,301 (1,075 - 10,139)
Takrolimus	,042	3,772 (1,048 - 13,578)
Fludarabin	,083	2,317 (,896 - 5,994)
Akut GvHH	,225	1,859 (,683 - 5,060)
Post-KİT CMV	,166	3,627 (,586 - 22,446)

\*Çok değişkenli lojistik regresyon analizi

#### 4.5. Sağkalım Analizleri

Sitopeni gelişen ve gelişmeyen hastaların toplam sağkalımını değerlendirirken Kaplan-Meier testi kullanılmıştır. 2008-2023 yılları arasında yapılan pediatrik allojenik HKHN'lerde 1 yıllık genel sağkalım %92,9 saptanmıştır. Sitopeni gelişen ve kontrol grubunun sağkalımı karşılaştırıldığında sitopeni gelişen grubun istatistiksel olarak anlamlı ölçüde sağkalımının az olduğu görülmüştür (%64 vs. %87) (p=0.001).

Sitopeni gelişen gruptaki hastaların yaklaşık üçte biri (n=17, %36) kaybedilmiştir. Kaybedilen 17 hastanın ölüm nedenleri incelendiğinde; üç hastanın (%18) primer malign hastalık relapsı, 14 hastanın (%82) nakil komplikasyonları nedeniyle kaybedildiği saptanmıştır. Bir hasta yüksekte düşme sonucu kaybedilmiştir. Nakil komplikasyonu nedeniyle kaybedilen 14 hastanın üçü GvHH (biri kronik, ikisi akut GvHH), 11'i enfeksiyon (sepsis, fungal pnömoni, intrakraniyal mantar enfeksiyonu, CMV enfeksiyonu, aspergillozis) nedeniyle kaybedilmiştir. Ölüm nedenleri arasında sitopenili grup ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,697).

## 5. TARTIŞMA

Hematopoietik kök hücre nakli tekniklerinde ve nakil sonrası uygulanan destek tedavilerindeki gelişmeler, nakil başarısını artmasına ve nakil sonrası yaşam oranlarında belirgin iyileşmelere yol açmıştır. Dolayısı ile erken ve geç nakil ilişkili komplikasyonlar açısından risk altında olan hasta popülasyonunu da giderek büyümektedir. Nakil sonrası mortalite ve morbidite riskini arttıran en önemli komplikasyonlardan biri hastalık nüksü ile ilişkili olmayan sekonder sitopenilerdir. Etiyolojide sepsis, viral enfeksiyonlar, graft versus host hastalığı (GvHH), myelotoksik ilaçlar, nakil sonrası gelişen veya devam eden immün disregülasyon (otoimmünite/alloimmünite), hazırlama rejiminin yoğunluğu, kök hücre kaynağı gibi faktörler öne çıkmaktadır. Ancak dünyada ve ülkemizde özellikle çocuk hastalarda nakil sonrası gelişen sekonder sitopeniler konusunda yapılan çalışma sayısı oldukça azdır. Son yıllarda merkezimizde artan sekonder sitopeni tanılı hasta sayısı nedeni ile hasta özelliklerini incelediğimizde olası risk faktörleri olarak, primer immün yetmezlik tanısı ile nakil yapılan hasta sayılarının artması, lenfodeplezyon yapıcı özelliği belirgin olan Fludarabinin hazırlama rejimlerinde daha fazla kullanmaya başlamamız, rejimlere sıklıkla seroterapi olarak ATG eklememiz, immüsupresif ajan olarak MMF kullanımımızın artması ve CMV enfeksiyonuna karşı daha proaktif davranıp gansiklovir kullanımını arttırmış olmamız öne çıkmaktadır. Bu araştırma allojeneik hematopoietik kök hücre nakli yapılan çocuk hastalarda nakil sonrası gelişen sekonder sitopenilerin sıklığını ve olası risk faktörlerini tespit etmek amacı ile planlanmıştır. Belirlenecek risk faktörleri sayesinde sekonder sitopeni riski yüksek hastaların erken tanı ve tedavisi mümkün olabilir ve özellikle çocuk hastalarda etyolojileri çok kompleks ve multifaktöryel olan nakil sonrası sitopenilerin tanı, tedavi ve izlemi için uygulanabilir öneriler içerecek şemalar hazırlanabilir.

Çalışmaya Pediaatrik Kemik İliği Transplantasyon Ünitemizde, 1 Ocak 2008 ile 1 Ocak 2023 tarihleri arasında allojenik hematopoietik kök hücre nakli yapılmış olan çocuk hastalar dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen toplam 301 hastanın 58'inde (%19,2) nakil sonrası sitopeni gelişmiştir.

Literatürde bizim çalışmamıza benzer şekilde nakil sonrası gelişen, nedeninden bağımsız olarak, tüm sitopenileri ele alan bir çalışmaya rastlanılamamıştır. Ancak nakil sonrası gelişen sekonder sitopeni en sık bildirilen etkenleri olan immün sitopeniler ve zayıf

graft fonksiyonu ile ilgili çalışmalar incelendiğinde benzer insidans oranlarının bildirildiği görülmüştür. Erişkin ve çocuklarda yapılan farklı çalışmalarda allojenik HKHN sonrası bildirilen zayıf graft fonksiyonu insidansı %5-27 arasında değişmektedir (24-31). Pediatrik popülasyonda yapılan çalışmalarda nakil sonrası immün sitopeni gelişme sıklıkları da %1.5-22 arasında değişmektedir (52-65). Çalışmalardaki insidans aralıklarının geniş olmasının nedeni hasta kohortlarının ve nakil stratejilerinin farklılığı olabileceği gibi; kullanılan tanımlama kriterlerinin farklılığından da kaynaklanabilir. Örneğin; bazı çalışmalarda zayıf graft fonksiyonu tanı kriterleri ağır sitopenileri içerirken (34,35), bazı çalışmalarda hafif sitopeniler de tanı için yeterli görülmüştür (36,37). Benzer şekilde; tanı için gereken sitopeni gelişme zamanı, süresi, dışlama kriterleri de farklılıklar gösterebilmektedir (**Tablo 4**). Kılavuzlarda da bu konudaki tanımlamalarda belirsizlikler halen devam etmektedir.

Yakın dönemde hem **EBMT** (*European Blood and Marrow Transplantation Group*) hem de **ASBMT** (*American Society for Blood and Marrow Transplantation*) zayıf graft fonksiyonun tanımlanması, olası etkenler ve tedavi seçenekleri ile ilgili kılavuzlar yayınlamıştır. EBMT'ye göre zayıf graft fonksiyonu; tam donör kimerizmi varlığında, +28. günden sonra gelişen ve iki haftadan uzun süren 2 veya daha fazla seride sitopeni olarak tanımlanmıştır (25). ASBMT ise daha genel bir tanımlama yaparak; primer hastalık relapsı, ilaç ya da enfeksiyon gibi diğer nedenler ekarte edildikten sonra; sık eritrosit ve/veya trombosit infüzyonu ve/veya G-CSF desteği ihtiyacı olması olarak tanımlamıştır (38).

Çalışmalardaki immün sitopeni tanımlarında da tıpkı zayıf graft fonksiyonun tanımlanmasında olduğu gibi farklılıkların olduğu görülmektedir. Örneğin; bazı çalışmalar direkt Coombs pozitifliği ve hemoliz belirteçlerinin (LDH yüksekliği, retikülositoz, haptoglobulin düşüklüğü) varlığını immün hemolitik anemi olarak kabul ederken; bazıları bu kriterlere ek olarak belirgin hemoglobin düşüklüğü olmasını ya da immün hemoliz yapabilen diğer nedenlerin dışlanmasını da kriterlerine eklemiştir (61). İmmün nötropeni için eşik değer bazı çalışmalarda 500/mm<sup>3</sup>, bazılarında 1000/mm<sup>3</sup>, bazılarında ise 1500/mm<sup>3</sup> olarak belirlenmiştir (61). Çoğu çalışmada trombosit sayısının 100.000'in altında olması ve trombosit sayısında hızlı düşüşün olmasını immün trombositopeni olarak kabul etmiştir (61). Pek spesifik olmayan bu tanımlamaya kemik iliği aspirasyonu incelemesinde artmış megakaryositlerin varlığını tanı kriterlerine ekleyen çalışmalar da mevcuttur (61). Bazı çalışmalarda ilaç toksisitesi, GvHH ve viral enfeksiyonların dışlanması gibi durumları da kriterlere eklenmiştir (61). Özetle, kılavuz ve kaynaklarda sitopeni tanımlamaları ile ilgili

kesin kriterler belirlenmemiş olup; nakil sonrası gelişen sekonder sitopeniler ile ilgili yapılan önceki çalışma tanımlamalarının geniş bir yelpazede değişiklik göstermektedir.

Nakil sonrası anemi, trombositopeni ve nötropeni tek başına ortaya çıkabileceği gibi ikili ya da üçlü kombinasyonlar halinde de ortaya çıkabilmektedir. Çalışmamızdaki sitopenilerin görülme sıklıkları incelendiğinde; en büyük grubu 21 hasta ile anemi ve trombositopeninin birlikte görüldüğü grubun oluşturduğu, bunu 18 hasta ile pansitopeni grubunun izlediği görülmektedir. İzole anemisi olan 6 (%1), izole trombositopenisi olan 8 hasta (%2) bulunmaktadır. İzole nötropeni olan hasta bulunmamaktadır. Toplamda 23 hastada nötropeni (N+AN+TN+ATN), 50 hastada trombositopeni (T+AT+TN+ATN) ve 47 hastada anemi (A+AT+AN+ATN) saptanmıştır. Nakamae ve ark. nakil sonrası +28. günden sonra gelişen sitopenilerin risk faktörlerini incelemek üzere yaptıkları 2162 erişkin hastayı içeren retrospektif çalışmada izole nötropeni sıklığını %6, izole anemi sıklığını %7, izole trombositopeni sıklığını %6, pansitopeni sıklığını %7 olarak saptamışlardır (92).

Sitopenilerin nakilden sonra gelişme zamanları incelendiğinde literatürde nakilden sonraki 2 ay ile 40 ay arasında bildirilen farklı gelişme süreleri mevcuttur (1-4,16,31,32,41,35). Nakil stratejilerinde, hastalık gruplarında, tanımlama kriterlerindeki farklılıklar dikkate alındığında bu kadar geniş bir zaman aralığının bildirilmesi olağan gözükmemektedir. Hastalık grupları için belirlenen standart hazırlama rejimlerinin, GvHH profilaksi/tedavi şemalarının, enfeksiyon profilaksilerinin kullanıldığı, tek merkezli çalışmamızda nakilden sonra anemi, nötropeni ve trombositopeni gelişme zamanlarının birbirine benzer ve yaklaşık nakil sonrası ikinci ay olarak saptanması oldukça olağan bir sonuç olarak gözükmemektedir.

Çalışmamızda hastaların nakil anındaki yaşları 2 ay ile 20 yıl arasında değişmekte olup, hasta yaşındaki her 1 yıl artışın bisitopeni ve pansitopeni riskini 1,1 kat arttırdığı saptanmıştır. Xiao ve ark.'nın yaptığı malign hastalık tanılı erişkin hastaları içeren çalışmada, ileri hasta yaşının ZGF riskini arttırdığı bildirilmiştir (19). Benzer şekilde Alchalby ve ark'ları da myelofibrozisli erişkin hastalarda yaptıkları çalışmada ileri hasta yaşının ZGF riskini arttırdığını göstermişlerdir (7). Ancak çocuk hastalarda yapılan çalışmalarda yaşça küçük hastalarda immün sitopeni insidansının daha yüksek olduğu ve bunun nedeninin de küçük çocuklarda timusun maturasyonunu tamamlamamış olması olabileceği ileri sürülmüştür (1,4-9,16-18,23).

ZGF'nin patofizyolojisinde öne sürülen tohum-toprak-iklim teorisinde hematopoetik kök hücrenin niteliksel ve niceliksel özelliklerinin ZGF gelişiminde etkili olduğu belirtilmiştir (26). Çalışmamızda nakilde verilen toplam çekirdekli hücre ve CD34(+) hücre dozlarının nakil sonrası sitopeni gelişimi üzerinde etkisi saptanmamıştır. Ancak +28. günde kısmi kimerizm saptanan hastalar tam kimerizm saptanan hastalara kıyasla sitopeni gelişimi açısından daha riskli bulunmuştur. Bu durum nakil sonrası gelişen sitopenilerin HKH'lerin niceliksel değil niteliksel bozuklukluklarının bir sonucu olabileceğini düşündürmektedir.

Akut GvHH'nin nakil sonrası hem ZGF hem de immün sitopeni gelişiminde tetikleyici olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (35,61,63). Kemik iliği nişinde yerleşmiş olan hematopoietik kök/progenitör hücrelerde GvHH'den etkilenebilirler Bu nedenle GvHH tanısı alan hastalarda sitopeniler ve bunlarla ilişkili enfeksiyon, kanama gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir (90). Çalışma sonuçlarımıza göre, her üç sitopeni alt grubuna da sitopeni tanı anında en sık eşlik eden HKHN komplikasyonu akut GVHH'dir ve akut GVHH nakil sonrası genel sitopeni riskini yaklaşık 2 kat arttırmaktadır.

Nakil sürecinde sıklıkla kullanılan ajanlardan biri olan gansiklovir oldukça miyelotoksik bir ajandır. Gansiklovir hematopoetik hücrelerde DNA polimeraz inhibisyonu yaparak sitopenilere, özellikle de nötropeniye, neden olabilmektedir (93). Bu durum bakteri ve mantar enfeksiyonlarına yatkınlık yaratabilmektedir (93,94). Nakil sonrası iki ve daha fazla seride sitopeni gelişme riski; gansiklovir kullananlarda kullanmayanlara kıyasla yaklaşık 3 kat daha fazla saptanmıştır.

Nakamae ve ark.'larının nakil sonrası +28. günden sonra gelişen sitopenilerin risk faktörlerini incelemek üzere yaptıkları 2162 erişkin hastayı içeren retrospektif çalışmada miyeloablatif olmayan rejimlerin anemi ve trombositopeni için risk oluşturmadığını ancak nötropeni riskini arttırdığını raporlamışlardır (92). Bu durumu hastaların çoğunluğunun GvHH profilaksisi için immünsupresif tedavi olarak özellikle nötropeniye neden olan sitotoksik bir ajan olan MMF almasına bağlamışlardır. Çalışmamızda nakilden sonra nötropeni gelişen hastaların %45'i sitopeni anında MMF kullanmaktadır. MMF'in nakil sonrası sitopeni gelişimiyle ilgili en önemli risk faktörlerinden biri olduğu; sitopeni riskini 3 kat arttırdığı saptanmıştır.

Çocuklarda hematopoetik kök hücre naklinde sık kullanılmayan, genelde solid organ nakillerinden sonra sitopeniye neden olabildiği bildirilen (95,96) bir başka immünsupresif ajan, bir kalsinörin inhibitörü olan takrolimusun da bizim hasta kohortumuzda HKHN sonrası sitopeni riskini arttırdığı saptanmıştır. Çalışmaya dahil edilen 301 hasta içerisinde 16 hasta takrolimus kullanmıştır. Bu hastalar siklosporin intoleransı, GvHH profilaksisi ya da tedavisi, HKHN öncesi solid organ nakil yapılmış olması gibi nedenlerle takrolimus kullanmaktadırlar.

Pediyatrik hasta grubunda yapılan birçok çalışmada primer immün yetmezlik ve kalıtsal metabolik hastalıklar gibi malign olmayan nedenlerle yapılan nakillerde nakil sonrası immün sitopeni riskinin daha fazla olduğu bildirilmektedir (3,5,8,9,19,23). Çalışmamızda hastaların %71'ine malign olmayan hastalık nedeniyle HKHN yapılmıştır. Bu grubun da yarıya yakınına primer immün yetmezlik tanılı hastalar oluşturmaktadır. Çalışmamızda sitopeni gelişme riski ile nakil endikasyonu arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bu durum nakil sonrası sekonder sitopenilerin gelişmesinde immünolojik mekanizmalar dışında veya onlara ek olarak farklı etyolojik etkenlerin ve mekanizmaların araştırılması gerekliliğini göstermektedir.

Hazırlık rejimi içerisinde graft rejeksiyonun ve GvHH önlemek için, lenfosit depleksiyonu yapan ATG gibi ajanların kullanılmasının, nakil sonrası sitopeni gelişimi için risk faktörü olduğu farklı çalışmalarda bildirilmiştir (8,12,14,26). Ayrıca azaltılmış yoğunluklu hazırlık rejimlerinin aplastik anemili hastalarda nakil sonrası immün komplikasyonlarla ilişkilendirildiği çalışmalar da mevcuttur (13,26). Çalışmamızda hastaların %81'ine myeloablative hazırlık rejimi verilmiş olup; hazırlık rejimi tipinin sitopeni riski ile ilişkisi saptanmamıştır. Merkezimizde özellikle son yıllarda primer immün yetmezlikli hastalara yapılan nakil sayısı artmış ve fludarabin içeren hazırlık rejimleri daha sık kullanılmaya başlanmıştır. Benzer şekilde son yıllarda artış gösteren immün sitopeni sıklığı da düşünüldüğünde aralarında ilişki olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda fludarabin kullanımının nakil sonrası sitopeni riskini yaklaşık 2 kat arttırdığı saptanmıştır.

Hasta ve verici HLA uyumuna bakıldığında; daha önce yapılan çalışmalarda akraba dışı ve haploidantik nakillerde hem immün sitopeni hem de ZGF riskinin arttığı gösterilmiştir (3,5,12,16,11). Merkezimizde akraba dışı vericiden HKHN uygulanmamakta olup; çalışmaya dahil edilen 58 hastanın üçte ikisine (%67) HLA tam uyumlu kardeş vericiden nakil yapılmıştır. Diğer hastalara, ikisi hariç, tam uyumlu akraba vericiden nakil yapılmıştır. İki

hastaya kısmi uyumlu akraba (baba) vericiden nakil yapılmıştır. Verici tipi ile sitopeni riski arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu durumun merkezimizin verici seçimi stratejisiyle ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Xiao ve ark. erişkin hasta popülasyonunda yaptıkları bir çalışmada ABO uyumsuzluğunun ZGF için risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir (15). Çalışmamızda sitopeni gelişimi ile ABO kan grubu uyumu arasında ilişki saptanmamıştır.

Yakın zamanda yapılan, talasemili hastalarda nakil sonrası 1 yıllık kümülatif immün sitopeni insidansının artmış olduğunu gösteren tek merkezli bir çalışma bulunmaktadır (25). Çalışmamızda nakil öncesi kan transfüzyonu almış olanlar nakil sonrası genel sitopeni gelişimi açısından almayanlara kıyasla 3,4 kat daha riskli saptanmıştır. Nakil öncesindeki kan ve kan ürünü transfüzyonu öyküsünün alloimmünizasyona yol açabileceği ve bu durumda nakil sonrası sitopeni gelişimi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Ancak bu çıkarımı doğrulamak için transfüzyon alan hastalarımızın özelliklerinin (primer tanı, transfüzyon nedeni, transfüzyon öncesi sitopeni varlığı ve tipi, transfüzyon sayıları vb.) daha detaylı incelenmesi gerekmektedir.

Literatürde kemik iliği dışı kök hücre kaynaklarının hem immün sitopeni hem de ZGF gelişme riskini arttırdığı gösterilmiştir (40,71). Ancak çalışmamızda kök hücre kaynağı ile sitopeni gelişme riski arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Nakil sonrası immün sitopenilerin tedavisi için nakil hastalarına yönelik spesifik bir kılavuz bulunmamaktadır. Nakil dışı hastalarda uygulanan immün sitopeni tedavileri nakil hastalarında da uygulanmaktadır. Çocuklarda immün sitopeniler genellikle dirençli seyretmekte ve ilk basamak tedaviden sonra ileri tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır. Gabelli ve ark. nakil sonrası immün hemolitik anemi tedavisinde birinci basamak tedavi olarak kortikosteroid alan üç hastadan ikisinin ileri basamak tedaviye ihtiyaç duyduğunu saptamışlardır (75). Çalışmamızda hastaların yarısına sitopeniye yönelik; kan transfüzyonu dışında medikal tedavi verilmiştir. Birinci basamak tedavi olarak en sık kullanılan ajanlar IVIG ve steroid tedavisidir. Bir hastada siklosporine bağlı TMA nedeniyle eculizumab, nakil öncesi dirençli immün trombositopeni öyküsü olan bir hastada ise nakil sonrası gelişen trombositopeni için ilk basamak tedavi olarak eltrombopag kullanılmıştır. Dirençli immün trombositopeni durumunda trombopoietin agonistlerine (eltrombopag ve romiplastim) iyi yanıtlar olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (77-80). Birinci basamak tedavi olarak IVIG

ve steroid verilen hastalardan birine dirençli sitopeni ve düşük kimerizm nedeniyle ikinci HKHN yapılmıştır. Tedavi verilen 29 hastanın içerisinde ilk basamak tedaviye yanıt verenlerin oranı %41 olarak saptanmıştır. İkinci basamak tedavide en sık kullanılan ajanlar Ritüximab, MMF ve eltrombopagdır. İkinci basamak tedavi uygulanan 11 hasta içerisinde ikinci basamak tedaviye yanıt oranı %72'dir. Ritüksimabın nakil sonrası immün sitopeni gelişen çocuk hastalardaki etkinliğine ilişkin Faraci ve ark.'nın yaptıkları çalışmada ilk basamak tedavide %100 tam yanıt, ikinci basamak tedavide %87 tam yanıt oranları saptanmıştır (54). Ritüximab verilen 9 hastanın altısında (%66) tedaviden sonra tam remisyon sağlanmıştır. Transfüzyon dışı tedavi verilmeyen hastaların sitopenileri; GvHH, CMV enfeksiyonu, Parvovirüs B19 enfeksiyonu, BKV ilişkili hemorajik sistit, kateter enfeksiyonu, fungal pnömoni gibi durumlar sırasında ortaya çıkmış ve eşlik eden bu durumların tedavileri ile kısa sürede düzelmiştir.

Hematopoietik kök hücre nakli sonrası gelişen sekonder sitopeniler, nakil ile ilişkili morbidite ve mortalite riskini arttıran önemli komplikasyonlardan biridir. Her iki grubun sağkalımı karşılaştırıldığında sitopeni gelişen grubun istatistiksel olarak anlamlı ölçüde sağkalımının az olduğu görülmüştür (%64 vs %87) ( $p=0.001$ ).

Sonuç olarak, bu çalışma allojenik HKHN yapılmış çocuklarda nakil sonrasında gelişen sitopenilerin kapsamlı bir analizini sunulmaktadır. Literatür verilerinin aksine, malign olmayan hastalık tanısı ve miyeloablatif olmayan rejimler nakil sonrası sitopeni gelişimi açısından riskli bulunmamıştır. Nakil sonrası sitopeni gelişmesinde MMF, takrolimus, fludarabin ve gansiklovir kullanımının önemli risk faktörleri olduğu görülmüştür. Bu durum nakil sürecinde miyelotoksik ajan kullanımları ve yan etkileri konusunda daha dikkatli olunması gerekliliğini vurgulamaktadır. Bunun yanında akut GvHH, büyük hasta yaşı, nakil öncesi transfüzyon öyküsü, +28. günde kısmi kimerizm ve nakil öncesi immün sitopeni öyküsünün de nakil sonrası sitopeni riskini arttırdığı bu çalışmada saptanmıştır. Bu çalışmaya dahil edilen çocuk hasta grubu tanıları açısından oldukça heterojen olmasına rağmen, nakil stratejileri, tedavi ve izlem planları oldukça homojendir (standart hazırlama rejimleri, GvHH profilaksi/tedavi şemaları, genellikle akraba-içi tam uyumlu vericilerin kullanılması, graft olarak kemik iliği kök hücrelerinin kullanılması, vb.). Dolayısıyla ile nakil sonrası gelişen sekonder sitopeniler ile ilişkili olduğu belirlenen faktörler allojenik hematopoetik nakil yapılan çocuk hastalarda sekonder sitopeni risk değerlendirilmesi için kullanılabilir ve erken tanı/tedavi için uygulamaya yönelik öneriler içeren şemalar çıkarılabilir.

## 6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

1. Çalışmaya ünitemizde, 1 Ocak 2008 ile 1 Ocak 2023 tarihleri arasında allojenik hematopoetik kök hücre nakli uygulanmış 301 çocuk hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların 58'inde (%19) nakil sonrası sitopeni gelişmiştir.
2. Nakil sonrası gelişen sitopenilerin kendi aralarındaki dağılımı incelendiğinde; en kalabalık grubu 21 hasta (%6) ile anemi ve trombositopeninin birlikte görüldüğü grubun oluşturduğu, bunu 18 hasta (%5) ile pansitopeni grubunun izlediği görülmektedir. İzole anemisi olan 6 (%1), izole trombositopenisi olan 8 hasta (%2) bulunmaktadır. İzole nötropenisi olan hasta bulunmamaktadır. Toplamda 23 hastada (%7) nötropeni (N+AN+TN+ATN), 50 hastada (%16) trombositopeni (T+AT+TN+ATN) 47 hastada (%15) anemi (A+AT+AN+ATN) saptanmıştır.
3. Nakilden sonra trombositopeni gelişme zamanı ortanca değeri 76 gün (30-2447 gün); anemi gelişme zamanı ortanca değeri 70 gün (30-2447 gün); nötropeni gelişme zamanı ortanca değeri 85 gün (29-2447 gün) olarak saptanmıştır.
4. Hastaların nakil anındaki yaşları 2 ay ile 20 yıl arasında değişmekte olup, hasta yaşındaki her 1 yıl artışın sitopeni riskini 1,1 kat arttırdığı saptanmıştır.
5. Nakilde verilen çekirdekli hücre ve CD34(+) hücre dozları nakil sonrası sitopeni gelişiminde etkili bulunmamıştır. Ancak +28. günde kısmi kimerizm saptanan hastalar tam kimerizm saptanan hastalara kıyasla sitopeni gelişimi açısından daha riskli bulunmuştur. Bu durum nakil sonrası gelişen sitopenilerin verilen HKH'lerin kantitatif değil kalitatif bozuklukluklarının bir sonucu olabileceğini düşündürmüştür.
6. Her üç sitopeni alt grubuna da (anemi, nötropeni ve trombositopeni) sitopeni anında en sık eşlik eden HKHN komplikasyonu akut GvHH'dir. Akut GvHH nakil sonrası sitopeni riskini 2 kat arttırmaktadır.

7. Sitopeni gelişme riski; gansiklovir kullananlarda kullanmayanlara kıyasla yaklaşık 2 kat daha fazla saptanmıştır. Nakil sonrası CMV enfeksiyonu sitopeni riskini 2 kat arttırmaktadır.
8. Çalışmamızda nakilden sonra tüm nötropeni (N, N+A, N+T, N+T+A) gelişen hastaların %39'u sitopeni anında MMF kullanmaktadır. MMF'in nakil sonrası sitopeni gelişimiyle ilgili en önemli risk faktörlerinden biri olduğu; sitopeni riskini 3 kat arttırdığı saptanmıştır.
9. Çocuklarda hematopoetik kök hücre naklinde çok sık kullanılmayan, genelde solid organ nakillerinden sonra sitopeniye neden olabildiği bilinen bir kalsinörin inhibitörü olan takrolimusun nakil sonrası sitopeni riskini arttırdığı saptanmıştır.
10. Merkezimizde özellikle son yıllarda primer immün yetmezlikli hastalara yapılan nakil sayısı artmış ve fludarabin içeren hazırlama rejimleri daha sık kullanılmaya başlanmıştır. Beklendiği üzere, fludarabin içeren rejimler nakil sonrası sitopeni gelişimi ile ilişkili bulunmuştur.
11. Nakil sonrası sitopeni gelişimi üzerine verici tipi, alıcı ile verici arasındaki ABO kan grubu uyumu ve nakil endikasyonunun etkisi bulunmamıştır.
12. Çalışmamızda nakil öncesi kan transfüzyonu almış olanlar nakil sonrası bisitopeni ve pansitopeni gelişimi açısından almayanlara kıyasla daha riskli saptanmıştır. Nakil öncesindeki kan ve kan ürünü transfüzyonu öyküsü ve alloimmünizasyonun nakil sonrası sitopeni gelişimi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.
13. Hastaların yarısına (n=29) sitopeniye yönelik; destek tedavileri dışında medikal tedavi verilmiştir. İlk basamak tedaviye yanıt verenlerin oranı %41 olarak saptanmıştır. İkinci basamak tedavi uygulanan 11 hasta içerisinde ikinci basamak tedaviye yanıt oranı %72'dir. RTX verilen 9 hastanın altısında (%66) RTX'den sonra remisyon sağlanmıştır. Tedavi verilen hastaların %10'unda tekrarlayan sitopeni atakları görülmüştür.

14. Sitopeniye yönelik transfüzyon ve destek tedavisi dışında medikal tedavi verilmeyen hastaların sitopenileri; GvHH, CMV enfeksiyonu, Parvovirüs B19 enfeksiyonu, hemorajik sistit (BKV ile ilişkili), kateter enfeksiyonu, fungal pnömoni gibi durumlar sırasında ortaya çıkmış ve eşlik eden bu durumların tedavileri sonrasında kısa sürede düzelmiştir.
15. Ortanca 9.2 yıllık izlem süresinde; her iki grubun sağkalımı karşılaştırıldığında sitopeni gelişen grubun istatistiksel olarak anlamlı ölçüde sağkalımının az olduğu görülmüştür. Bu durum özellikle nakil sonrası sitopeni gelişen hastalara erken tanı ve tedavinin önemini göstermektedir.
16. HKHN sonrasında gelişen sekonder sitopeniler ciddi mortalite ve morbidite riski oluşturabilen komplikasyonlardır. Son yıllarda özellikle immün sitopeni alanında farkındalık ve tedavi stratejilerinde gelişmeler kaydedilmiştir. Ancak nakil sonrası sekonder sitopeni gelişim mekanizmaları komplike ve multifaktöriyeldir. Bu nedenle bu konuda daha kapsamlı tanı, tedavi ve izlem şemalarına ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Sureda A, Bader P, Cesaro S, et al. Indications for allo and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50:1037-1056.
2. Tanyeli A, Aykut G, Demirel AO, Akçaoğlu T. Hematopoetik kök hücre nakli ve tarihçesi. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi.* 2014;23:1-7.
3. Thomas ED Nathan DG Goldman JM. Classic papers in hematological malignancies: Chronic leukemias. London, New York 2001;139-144.
4. 2015 UPBG. Indications for HSCT in Children 2015.
5. Ljungman P, Bregni M, Brune M, et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe. *Bone Marrow Transplantation.* 2010;45:219-234.
6. Kansoy S. Türkiye’de pediatrik hematopoietik kök hücre nakilleri. Kansoy S, editör. *Çocuklarda Kök Hücre Nakli.* 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020;1-6.
7. Duarte RF, Labopin M, Bader P, et al. Indications for hematopoietic stem cell transplantation for heematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, *Bone Marrow Transplantation.* 2019; 54:1525-1552.
8. Hematopoietik kök hücre transplantasyonu pediatrik endikasyonlar, TC Sağlık Bakanlığı web sitesi, [www.saglik.gov.tr](http://www.saglik.gov.tr), 2023.
9. Majhail NS, Farnia SH, Carpenter PA, et al. Indications for Autologous and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Guidelines from American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(11):1863-1869.,
10. Hematopoietik kök hücre transplantasyonu pediatrik endikasyonlar, THD web sitesi, <https://www.thd.org.tr/1/haberler/780/hematopoetik-kok-hucre-transplantasyonu-endikasyon-listeleri>.
11. Kansoy S. Türkiye’de Ulusal Pediatrik Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyon Aktivitesi. 11. Ulusal Kemik İliği Transplantasyonu ve Hücresel Tedaviler Kongresi. 2019;25-27.
12. Aksoylar S, Özek G, Akcan M. Verici kaynakları seçimi ve güvenliği. Kansoy S, editör. *Çocuklarda Kök Hücre Nakli.* 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. 18-25.
13. Fuschs EJ. Haploidentical transplantation for hematologic malignancies: where do we stand? *ASH Education Book* 2012;1: 230-236.

14. Wang Y, Wu DP, Liu QF, et al. Donor and recipient age, gender and ABO incompatibility regardless of donor source: validated criteria for donor selection for hematopoietic transplants. *Leukemia*. 2018;32: 492-498.
15. Tavil B. Allojenik Hematopietik Kk Hcre Transplantasyonunda Hazırlık Rejimleri. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*.23:32-41.
16. Dndar Yenilmez E, Tuli A. Kemik İliği Transplantasyonunda Kimerizm Analizi. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*. 2014;23:26-31.
17. Machaczka M, Kalaitzakis E, Eleborg L, Ljungman P, Hgglund H. Comparison of general vs regional anaesthesia for BM harvesting: a retrospective study of anaesthesia-related complications. *Bone Marrow Transplantation*. 2010;45:53-61.
18. Kılıçoğlu G. Kk Hcre Toplama Yntemleri 14. Ulusal Aferez Kongresi 2019.
19. Pulsipher MA, Levine JE, Hayashi RJ, et al. Safety and efficacy of allogeneic PBSC collection in normal pediatric donors: the pediatric blood and marrow transplant consortium experience (PBMTTC) 1996-2003. *Bone Marrow Transplant*. 2005;35:361-367.
20. Pulsipher MA, Nagler A, Iannone R, Nelson RM. Weighing the risks of G-CSF administration, leukopheresis, and standard marrow harvest: ethical and safety considerations for normal pediatric hematopoietic cell donors. *Pediatric blood & cancer*. 2006;46:422-433.
21. Anderlini P, Rizzo JD, Nugent ML, Schmitz N, Champlin RE, Horowitz MM. Peripheral blood stem cell donation: an analysis from the International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR) and European Group for Blood and Marrow Transplant (EBMT) databases. *Bone Marrow Transplant*. 2001;27:689- 692.
22. Eapen M, Horowitz MM, Klein JP, Champlin RE, Loberiza FR Jr, Ringdn O, Wagner JE. Higher mortality after allogeneic peripheral-blood transplantation compared with bone marrow in children and adolescents: the Histocompatibility and Alternate Stem Cell Source Working Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry. *J Clin Oncol*. 2004;22(24):4872-4880.
23. Valcrcel D, Sureda A. Graft Failure. In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Krger N, editors. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies* [Internet]. 7th ed. Cham (CH): Springer; 2019. Chapter 41. PMID: 32091792.
24. Hamerton JL, Harnes DWH. Cytological identification of radiation chimeras. *Nature*. 1956;177:239-247.

25. Kong Y. Poor graft function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation—an old complication with new insights. *Semin Hematol* 2019;56(3):215–20.
26. PrabahanAA, KoldejR, CheeL, RitchieDS. Clinical features, pathophysiology and therapy of poor graft function post allogeneic stem cell transplantation. *Blood Adv* 2022 Mar 22;6(6):1947–59.
27. Valcarcel D, Sureda A. Graft failure. *EBMT Handb Hematop Stem Cell Transplant Cell Ther* 2019:307–13.
28. Chen J, Wang H, Zhou J, Feng S. Advances in the understanding of poor graft function following allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Ther Adv Hematol* 2020;11. 2040620720948743.
29. LaroccaA, PiaggioG, Podest`aM, et al. A boost of CD34+-selected peripheral blood cells without further conditioning in patients with poor graft function following allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2006;91(7):935–40.
30. Zhao YM, Gao F, Shi JM, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of primary poor graft function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25(9):1898–907.
31. Alchalby H, Yunus D-RR, Zabelina T, Ayuk F, Kro`ger N. Incidence and risk factors of poor graft function after allogeneic stem cell transplantation for myelofibrosis. *Bone Marrow Transplant* 2016;51(9):1223–7.
32. Sun YQ, Wang Y, Zhang XH, et al. Virus reactivation and low dose of CD34+ cell, rather than haploidentical transplantation, were associated with secondary poor graft function within the first 100 days after allogeneic stem cell transplantation. *Ann Hematol* 2019;98(8):1877–83.
33. Bramanti S, Calafiore V, Longhi E, et al. Donor-specific anti-HLA antibodies in Haploidentical stem cell transplantation with post-transplantation cyclophosphamide: risk of graft failure, poor graft function, and impact on outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25(7):1395–406.
34. Wang Y, Kong Y, Zhao H-Y, et al. Prophylactic NAC promoted hematopoietic reconstitution by improving endothelial cells after haploidentical HSCT: a phase 3, open-label randomized trial. *BMC Med* 2022;20(1).
35. PrabahanA, KoldejR, CheeL, WongE, RitchieD. Evaluation of risk factors for and subsequent mortality from poor graft function (PGF) post allogeneic stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma* 2021;62(6):1482–9.

36. Klyuchnikov E, El-Cheikh J, Sputtek A, et al. CD34(+)-selected stem cell boost without further conditioning for poor graft function after allogeneic stem cell transplantation in patients with hematological malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20(3):382–6.
37. Kharfan-Dabaja MA, Kumar A, Ayala E, et al. Standardizing definitions of hematopoietic recovery, graft rejection, graft failure, poor graft function, and donor Chimerism in allogeneic hematopoietic cell transplantation: a report on behalf of the American Society for Transplantation and Cellular Th. *Transplant Cell Ther* 2021;27(8):642–9.
38. Wang YU, Liu Q-F, Xu L-P, et al. Haploidentical vs identical- sibling transplant for AML in remission: a multicenter, pro- spective study. *Blood*. 2015;125(25):3956-3962.
39. Sun Y-Q, He G-L, Chang Y-J, et al. The incidence, risk factors, and outcomes of primary poor graft function after unmanip- ulated haploidentical stem cell transplantation. *Ann Hematol*. 2015;94(10):1699-1705.
40. Lv W-R, Zhou Y, Xu J, et al. Haploidentical donor transplant is associated with secondary poor graft function after allogeneic stem cell transplantation: A single-center retrospective study. *Cancer Med*. 2021;10:8497– 8506.
41. Hama A, Muramatsu H, Narita A, et al. Risk factors for secondary poor graft function after bone marrow transplantation in children with acquired aplastic anemia. *Pediatr Transplant*. 2020;24:e13828.
42. Lin F, Han T, Zhang Y, et al. The Incidence, Outcomes, and Risk Factors of Secondary Poor Graft Function in Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Acquired Aplastic Anemia. *Front. Immunol*.2022,13:896034. doi: 10.3389/fimmu.2022.896034
43. Xiao Y, Song J, Jiang Z, Li Y, Gao Y, Xu W, Lu Z, Wang Y, Xiao H. Risk-factor analysis of poor graft function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Med Sci*. 2014 Apr 30;11(6):652-7.
44. Bensinger WI, Martin PJ, Storer B, et al. Transplantation of the bone marrow compared with peripheral blood cells from HLA-identical relatives in patients with hematological cancers. *New Eng J Med*. 2001;344:175-181.
45. Shono Y, Ueha S, Wang Y, et al. Bone marrow graft-versus host disease;early destruction of hematopoietic niche after MHC-mismatched hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2010;115(26):5401-5411.

46. Chewning JH, Castro-Malaspina H, Jakubowski A, et al. Fludarabine-based conditioning secures engraftment of second hematopoietic stem cell allografts (HSCT) in the treatment for primary graft failure. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010;16(8):1099-1106.
47. Jaspers A, Baron F, Williems E, et al. Erythropoietin therapy after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a prospective, randomized trial. *Blood.* 2014;124(1):33-41.
48. Jaspers A, Baron F, Servais S, et al. Erythropoietin therapy after allogeneic hematopoietic cell transplantation has no impact on longterm survival. *Am J Hematol.* 2015;90(9):197-199.
49. Tanaka T, Inamoto Y, Yamashita T, et al. Eltrombopag for treatment of thrombocytopenia after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22(5):919-924.
50. Li Z, Rubinstein SM, Thota R, et al. Immune-mediated complications after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016, 22:1368–1375.
51. Michniacki TF, Ebens CL, Choi SW. Immune-mediated cytopenias after hematopoietic cell transplantation: pathophysiology, clinical manifestations, diagnosis, and treatment strategies. *Curr Oncol Rep.* 2019.
52. O'Brien TA, Eastlund T, Peters C, et al. Autoimmune haemolytic anaemia complicating haematopoietic cell transplantation in paediatric patients: high incidence and significant mortality in unrelated donor transplants for non-malignant diseases. *Br J Haematol.* 2004.
53. Daikeler T, Labopin M, Ruggeri A, et al. New autoimmune diseases after cord blood transplantation: a retrospective study of EUROCORD and the autoimmune disease working party of the European group for blood and marrow transplantation. *Blood.* 2013.
54. Faraci M, Zecca M, Pillon M, et al. Autoimmune hematological diseases after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children: an Italian multicenter experience. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014.
55. Chang TY, Jaing TH, Wen YC, et al. Risk factor analysis of autoimmune hemolytic anemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children. *Medicine (Baltimore)* 95. 2015.

56. Hwang-Bo S, Kim SK, Lee JW, et al. Treatment and response of autoimmune cytopenia occurring after allogeneic hematopoietic cell transplantation in children [Internet]. *Blood Res*, 2017, 52:119–124.
57. Kruizinga MD, van Tol MJD, Bekker V, et al. Risk factors, treatment, and immune dysregulation in autoimmune cytopenia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019, 24:772–778.
58. Deambrosio D, Lum SH, Hum RM, et al. Immune cytopenia post-cord transplant in Hurler syndrome is a forme fruste of graft rejection [Internet]. *Blood Adv*. 2019,3:570–574.
59. Koo J, Giller RH, Quinones R, et al. Autoimmune cytopenias following allogeneic hematopoietic stem cell transplant in pediatric patients: response to therapy and late effects. *Pediatr Blood Cancer* 2020, 67.
60. Neely JA, Dvorak CC, Pantell MS, et al. Autoimmune cytopenias in pediatric hematopoietic cell transplant patients. *Front Pediatr*. 2019,7.
61. Lum SH, Selvarajah S, Deya-Martinez A, et al. Outcome of autoimmune cytopenia after hematopoietic cell transplantation in primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2020,146:406–416.
62. Miller PDE, Snowden JA, De Latour RP, et al. Autoimmune cytopenias (AIC) following allogeneic hematopoietic stem cell transplant for acquired aplastic anaemia: a joint study of the Autoimmune Diseases and Severe Aplastic Anaemia Working Parties (ADWP/SAAWP) of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant*.2020,55:441–451.
63. Szanto CL, Langenhorst J, de Koning C, et al. Predictors for autoimmune cytopenias after allogeneic hematopoietic cell transplantation in children. *Biol Blood Marrow Transplant*.2020,26:114–122.
64. Ahmed I, Teruya J, Murray-Krezan C, Krance R. The incidence of autoimmune hemolytic anemia in pediatric hematopoietic stem cell recipients post-first and post-second hematopoietic stem cell transplant. *Pediatr Transplant*. 2015,19:391–398.
65. Page KM, Mendizabal AM, Prasad VK, et al. Post-transplant autoimmune hemolytic anemia and other autoimmune cytopenias are increased in very young infants undergoing unrelated donor umbilical cord blood transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*.2015,14:1108–1117.

66. Bhatt V, Shune L, Lauer E, et al. Autoimmune hemolysis and immune thrombocytopenic purpura after cord blood transplantation may be life-threatening and warrants early therapy with rituximab. *Bone Marrow Transplant.*2016,51:1579–1583.
67. González-Vicent M, Sanz J, Fuster JL, et al. Autoimmune hemolytic anemia (AIHA) following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT): a retrospective analysis and a proposal of treatment on behalf of the Grupo Español De Trasplante de Medula Osea en Niños (GETMON) and the Grupo Español de Trasplante Hematopoyetico (GETH). *Transfus Med Rev.*2018,32:179– 185.
68. Daikeler T, Tyndall A. Autoimmunity following haematopoietic stem-cell transplantation. *Best Pract & Res Clin Haematol.*2017,20:349–360
69. Ueki H, Igarashi S, Kimura S, Tsuchimochi T, et al. Evans syndrome after unrelated bone marrow transplantation for refractory cytopenias of childhood [Internet]. *Pediatr Transplant.*2014,18:E246–E251.
70. Baur K, Buser AS, Infanti L, Halter JP, Passweg JR, Holbro A. Immune cytopenia after allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation: challenges, approaches, and future directions. *Lancet Haematol.*2021,8:e229–e239.
71. Manuela S, Francesco S, Valeria C, et al. *European Journal of Pediatrics,* 2023,182:2471–2483.
72. Gupta AO, Jan Boelens J, Ebens CL, et al. Consensus opinion on immune-mediated cytopenias after hematopoietic cell transplant for inherited metabolic disorders [Internet]. *Bone Marrow Transplant.*2021,56:1238–1247.
73. Yanir AD, Hanson IC, Shearer WT, et al. High incidence of autoimmune disease after hematopoietic stem cell transplantation for chronic granulomatous disease [Internet]. *Biol Blood Marrow Transplant.*2021,24:1643–1650.
74. Galvin RT, Cao Q, Miller WP, Knight-Perry J, Smith AR, Ebens CL. Characterizing immune-mediated cytopenias after allogeneic hematopoietic cell transplantation for pediatric non-malignant disorders. *Transplant Cell Ther.*2021,27(316):e1-316.e8
75. Gabelli M, Ademokun C, Cooper N, Amrolia PI. Pathogenesis, risk factors and therapeutic options for autoimmune haemolytic anaemia in the post-transplant setting [Internet]. *Br J Haematol.*2022,196:45–62.
76. Holbro A, Passweg JR. Management of hemolytic anemia following allogeneic stem cell transplantation [Internet]. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr.*2015,378–384.

77. Reid R, Bennett JM, Becker M, Chen Y, Milner L, Phillips GL, Liesveld J. Use of eltrombopag, a thrombopoietin receptor agonist, in post-transplantation thrombocytopenia [Internet]. *Am J Hematol.*2012, 87:743–745.
78. Masetti R, Vendemini F, Quarello P, et al. Eltrombopag for thrombocytopenia following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children. *Pediatr Blood Cancer* 2020,67.
79. Beck JC, Burke MJ, Tolar J. Response of refractory immune thrombocytopenia after bone marrow transplantation to romiplostim. *Pediatr Blood Cancer.*2010,54:490–491.
80. Bento L, Bastida JM, García-Cadenas I, et al. Thrombopoietin receptor agonists for severe thrombocytopenia after allogeneic stem cell transplantation: experience of the Spanish Group of Hematopoietic Stem Cell Transplant. *Biol Blood Marrow Transplant.*2019,25:1825–1831.
81. Deng J, Zhou F, Wong CY, Huang E, Zheng E. Efficacy of therapeutic plasma exchange for treatment of autoimmune hemolytic anemia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Apher.*2020,35:294–306.
82. Cwynarski K, Goulding R, Pocock C, et al. Immune haemolytic anaemia following T cell-depleted allogeneic bone marrow transplantation for chronic myeloid leukaemia: association with leukaemic relapse and treatment with donor lymphocyte infusions. *Bone Marrow Transplant.*2021,28:581–586.
83. Herrera AF, Kim HT, Bindra B, et al. A phase II study of bortezomib plus prednisone for initial therapy of chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.*2014,20:1737–1743.
84. Schuetz C, Hoenig M, Moshous D, et al. Daratumumab in life-threatening autoimmune hemolytic anemia following hematopoietic stem cell transplantation. *Blood Adv.* 2018, 2:2550–2553.
85. Hess J, Su L, Nizzi F, et al. Successful treatment of severe refractory autoimmune hemolytic anemia after hematopoietic stem cell transplant with abatacept. *Transfusion.* 2018, 58:2122–2127.
86. Even-Or E, Naser Eddin A, Shadur B, et al. Successful treatment with daratumumab for post-HSCT refractory hemolytic anemia. *Pediatr Blood Cancer,* 2020, 67.
87. Vitale C, Ahn IE, Sivina M, Ferrajoli A, et al. Autoimmune cytopenias in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib. *Haematologica.*2017,101:e254–e258.

88. Rogers KA, Ruppert AS, Bingman A, et al. Incidence and description of autoimmune cytopenias during treatment with ibrutinib for chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2016;30:346–350.
89. Teusink-Cross A, Davies SM, et al. Ibrutinib for the treatment of chronic graft-vs-host disease in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients: a single-center experience. *Pediatr Transplant*. 2020.
90. Kansu E. Kök Hücre Naklinden Sonra Görülen Graft-Versus Host Hastalığı. *Türk Hematoloji Derneği, Kan ve Kemik İliği Transplantasyon Kursu*.
91. Man Y, Lu Z, Yao X, et al. Recent Advancements in Poor Graft Function Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Front. Immunol.* 13:911174.
92. Nakamae H, Storer B, Sandmaier BM, et al. Cytopenias after day 28 in allogeneic hematopoietic cell transplantation: impact of recipient/donor factors, transplant conditions and myelotoxic drugs. *Haematologica* 2011;96(12):1838-1845.
93. Salzberger B, Bowden RA, Hackman RC, Davis C, Boeckh M. Neutropenia in allogeneic marrow transplant recipients receiving ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease: risk factors and outcome. *Blood*. 1997;90(6):2502-2508.
94. Boeckh M, Gooley TA, Myerson D, Cunningham T, Schoch G, Bowden RA. Cytomegalovirus pp65 antigenemia-guided early treatment with ganciclovir versus ganciclovir at engraftment after allogeneic marrow transplantation: a randomized double-blind study. *Blood*. 1996;88(10): 4063-4071.
95. Khalil MAM, Khalil MAU, Khan TFT, Tan J. Drug-Induced Hematological Cytopenia in Kidney Transplantation and the Challenges It Poses for Kidney Transplant Physicians. *J Transplant*. 2018 Aug 1;2018:9429265.
96. Barry M, Chandra S, Hymes KB. Cytopenias in Transplant Patients. *Principles and Practice of Transplant Infectious Diseases*. 2018 Dec 8:199–207.
97. Page KM, Mendizabal AM, Prasad VK, et al. Posttransplant autoimmune hemolytic anemia and other autoimmune cytopenias are increased in very young infants undergoing unrelated donor umbilical cord blood transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008 Oct;14(10):1108-1117.
98. Buxbaum NP and Pavletic SZ (2020) Autoimmunity Following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Front. Immunol.* 11:2017.

## 8. EKLER

### Ek-1. Veri Toplama Formu

#### VERİ TOPLAMA FORMU

##### Hasta özellikleri

- Cinsiyet
- Doğum tarihi
- Tanı tarihi
- Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) tarihi
- HKHN anındaki yaşı
- Tanı
- Tanıdan nakle kadar geçen süre
- Nakil öncesi kemoterapi alma durumu
- Nakil öncesi transfüzyon öyküsü
- Toplam HKHN sayısı
- Hasta kan grubu
- Nakil öncesi CMV (sitomegalovirüs) durumu
- Nakil öncesi EBV (Ebstein Barr virüs) durumu
- Nakil öncesi CMV reaktivasyon öyküsü
- Sağ kalım durumu
- Son kontrol/ölüm tarihi ve takip süresi
- Ölüm nedeni

##### Donör özellikleri

- Donör tipi
- Donör yakınlığı
- Donör cinsiyeti
- Donör yaşı
- Donör kan grubu
- Donör CMV durumu
- Donör EBV durumu

##### Nakil özellikleri:

- Kök hücre kaynağı
- HKHN no
- HLA uyumu
- ABO uyumsuzluğu
- Donöre GCSF verilme durumu
- Hazırlama rejimi
- Hazırlama rejimi yoğunluğu
- +28. gün kimerizmi
- +100. gün kimerizmi
- Anti timosit globulin (ATG) verilme durumu
- Fludarabin verilme durumu
- Verilen çekirdekli hücre miktarı
- Verilen CD34+ hücre miktarı
- GvHH profilaksisi
- Nötrofil engraftmanı, gün
- Trombosit engraftmanı, gün
- Akut GvHH zamanı, evresi, tutulumu, tedavisi
- Kronik GvHH zamanı, evresi, tutulumu, tedavisi

### **Sitopeni özellikleri**

- Sitopeninin geliştiği HKHN no
- Sitopeni tipi
- Her bir sitopeni için;
  - Sitopeni gelişme zamanı, nakilden sonra gün
  - Transfüzyon sayısı
  - Sitopeni tedavileri
  - Tedavi yanıtı
  - Sitopeni süresi
  - Sitopeni anında kullanılmakta olunan ilaçlar
  - Sitopeni tanı anındaki;
    - HKHN komplikasyonları
    - CMV reaktivasyonu/viral yükü/hastalığı/tedavisi
    - Diğer viral reaktivasyon/hastalıklar/tedavileri

- Bakteriyel enfeksiyonlar /etken ve tedaviler
- Mantar enfeksiyonları /etken ve tedaviler
- Direkt Coombs
- Laktat dehidrogenaz
- Donör kimerizmi, %
- KİA



## Ek-2. Etik Kurul Kararı

Tarih: 30/11/2023 10:55  
Sayı: E-16969557-030.01.04-  
00003212409



### HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ARAŞTIRMA ETİK KURULU

#### KURUL KARARI

<u>OTURUM TARİHİ</u>	<u>OTURUM SAYISI</u>	<u>KARAR SAYISI</u>
21.11.2023	2023/07	2023/07-04
Araştırma Numarası : SBA 23/332		Değerlendirme Tarihi : 21.11.2023

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Fatma Visal OKUR'un sorumlu araştırmacı olduğu, Prof. Dr. Duygu Uçkan ÇETİNKAYA ile birlikte çalışacakları Dr. Özge ALBAYRAK'ın uzmanlık tezi olan, SBA 23/332 kayıt numaralı "**Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Nakli Yapılan Çocuklarda Nakil Sonrası Gelişen Sitopenilerin Değerlendirilmesi**" başlıklı araştırma önerisi gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, 01 Ocak 2008 – 31 Aralık 2022 tarihleri arasındaki arşiv kayıtlarının 22 Kasım 2023 –22 Şubat 2024 tarihleri arasında geçerli olmak üzere incelenmesi etik açıdan **uygun bulunmuştur**.

Çalışma tamamlandığında sonuçlarını içeren bir rapor örneğinin Etik Kurulumuza gönderilmesi gerekmektedir.

Prof. Dr. Nüket  
PAKSOY ERBAYDAR  
Kurul Başkanı

Prof. Dr. Güzide Burça  
AYDIN  
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Mehmet Özgür  
UYANIK  
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Ayşe KİN  
İŞLER  
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Burcu Balam  
DOĞU  
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Tolga  
YILDIRIM  
Kurul Üyesi

Prof. Dr. İpek GÜRBÜZ  
Kurul Üyesi

**İZİNLİ**  
Prof. Dr. Betül ÇELEBİ  
SALTIK  
Kurul Üyesi

Doç. Dr. Merve BATUK  
Kurul Üyesi

Doç. Dr. Gülten IŞIK  
KOÇ  
Kurul Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Melike  
Hacer ÖZKAN  
Kurul Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Müge  
DEMİR  
Kurul Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Burcu  
Ersöz ALAN  
Kurul Üyesi

**İZİNLİ**  
Av. Buket ÇINAR  
Kurul Üyesi