



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ PLANLANAN
OLGULARDA KARDİYOPULMONER VE BİYOKİMYASAL
PARAMETRELER ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**

CEREN DERYA KIRATLI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

KARDİYOPULMONER REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. MİNE GÜLDEN POLAT

2019-İSTANBUL



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ PLANLANAN
OLGULARDA KARDİYOPULMONER VE BİYOKİMYASAL
PARAMETRELER ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**

CEREN DERYA KIRATLI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

KARDİYOPULMONER REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. MİNE GÜLDEN POLAT

2019-İSTANBUL

TEZ ONAYI

TEZ ONAYI

Kurum : Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Programın seviyesi : Yüksek Lisans
Anabilim Dalı : Kardiyopulmoner Rehabilitasyon
Tez Sahibi : Ceren Derya KIRATLI
Tez Başlığı : Hematopoietik Kök Hücre Nakli Planlanan Olgularda
Kardiyopulmoner ve Biyokimyasal Parametreler Arasındaki İlişkinin İncelenmesi
Sınav Yeri : M.Ü. Sağlık Bilimleri Fakültesi
Sınav Tarihi : 29.05.2019

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman

Prof. Dr. M. Gülden POLAT

Kurumu

Marmara Ü. SBF

İmza

Sınav Jüri Üyeleri

Doç. Dr. Gökşen KURAN ASLAN

~~İstanbul Üniv. SBF~~
~~Artaç~~

Doç. Dr. Aysel YILDIZ

Marmara Ü. SBF

Yukarıdaki jüri kararı Enstitü Yönetim Kurulu'nun ~~12.05.2019~~ 12.05.2019... tarih ve ~~166~~ sayılı kararı ile onaylanmıştır.

F. Arıcıoğlu
Prof. Dr. Feyza ARICIOĞLU
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

-Sınav evrakları 3 iş günü içinde ıslak imzalı tek kopya halinde Enstitüye teslim edilmelidir.

-Bu form bilgisayar ortamında doldurulacaktır.

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Ceren Derya KIRATLI

TEŞEKKÜR

Tezin her aşamasına değerli katkıları olan, akademik bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, tüm desteği, emeği ve ilgisi ile yanımda olan sayın danışmanım Prof. Dr. Mine Gülден POLAT’a,

Bilgi ve deneyimlerinden çok şey öğrendiğim, değerli fikirleriyle yol gösteren, akademik ve manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, idol olarak benimsediğim, hasta yönlendirilmesi ve takibi konusunda çok değerli katkıları olan sayın Prof. Dr. Ayhan Gülsan Sucak’a,

Tezin oluşum aşamasında her zaman yol gösteren, desteği, emeği ve ilgisi ile teze katkı sağlayan Prof. Dr. Zeynep Şahika Akı’ya,

Lisans eğitimim boyunca emeği ve desteği ile her zaman yoluma ışık tutan, uzmanlık alanıma yönelmem konusunda bana katkıları olan değerli Doç.Dr. Meral Boşnak Güçlü’ye,

Beraber çalıştığım tüm ekip arkadaşlarıma,

Çok sevdiğim ve üzerimden hiçbir zaman desteğini, sevgisini, şefkatini, anlayışını eksik etmeyen aileme içtenlikle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI.....	iv
BEYAN	v
TEŞEKKÜR.....	vi
Kısaltmalar ve Simgeler.....	ix
Şekil Resim ve Tablolar Listesi	xi
Ekler Listesi	xv
TÜRKÇE ÖZET	1
SUMMARY	2
1. GİRİŞ ve AMAÇ	3
2.GENEL BİLGİLER	8
2.1. Hematopoetik Kök Hücreler	8
2.1.1. Myeloid hücreler.....	8
2.1.2. Lenfoid hücreler.....	9
2.2. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Tanım	10
2.3. Hematolojik Maligniteler	10
2.3.1. Akut Myeloid Lösemi(AML)	10
2.3.2. Non-Hodgkin lenfoma(Hodgkin dışı lenfomalar)(NHL)	10
2.3.3. Hodgkin lenfoma(HL)	11
2.3.4. Akut Lenfoblastik Lösemi(ALL).....	11
2.3.5. Aplastik anemi	11
2.3.6. Multipl myelom	11
2.4. Hematopoetik Kök Hücre Kaynakları	11
2.5. Donör Kaynağına Göre Kök Hücre Nakli	12
2.6. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Tipleri	13
2.6.1. Allojeneik hematopoetik kök hücre nakli	13
2.6.2. Otolog hematopoetik kök hücre nakli.....	14
2.7. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Adayının Nakil Öncesi Değerlendirilmesi ..	14
2.7.1. Skorlamalar ve indeksler	14
2.7.2. Alıcı- verici arasındaki doku gruplarının uygunluğu.....	19
2.7.3. Solunum sisteminin değerlendirilmesi.....	20

2.7.4. Beslenme durumunun değerlendirilmesi	22
2.7.5. Komorbidite değerlendirilmesi	23
2.7.6. Hepatik değerlendirme.....	23
2.7.7. Renal fonksiyonların değerlendirilmesi.....	23
2.7.8. Enfeksiyonlar	24
2.7.9. 6 dakika yürüme testinin pre-transplant taramasına eklenmesi	24
2.7.10. Prognostik biyomarkerlar	25
2.8. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Aşamaları	31
2.8.1. Hazırlık aşaması.....	31
2.8.2. Hematopoetik kök hücrelerin sitoredüksiyonu, kriyoprezervasyonu ve reinfüzyonu	32
2.8.3. Nötropeni periyodu	33
2.8.4. Engrafman ve iyileşme dönemi	35
2.9. Nakil Sonrası Görülebilecek Komplikasyonlar.....	36
2.9.1. Akciğer komplikasyonları.....	38
2.9.2. Kardiyovasküler komplikasyonlar	42
2.9.3. Graft versus Host Hastalığı.....	44
2.9.4. Engrafman sendromu.....	47
2.9.5. Kas iskelet sistemi komplikasyonları	48
2.9.6. Sinir sistemi komplikasyonları	52
2.9.7. Kardiyak ve pulmoner komplikasyonlar.....	53
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	54
Olguların Değerlendirilmesi	54
Çalışmaya dâhil edilme kriterleri	55
Dışlama kriterleri.....	55
İstatistiksel değerlendirme.....	55
4. BULGULAR	56
5. TARTIŞMA	79
6. SONUÇ	86
7. KAYNAKLAR	89
8. ÖZGEÇMİŞ	113

Kısaltmalar ve Simgeler

AHKHN	Allojeneik hematopoetik kök hücre nakli
ALL	Akut lenfoblastik lösemi
AML	Akut myeloid lösemi
ANC	Mutlak nötrofil sayısı
BKİ	Beden kitle indeksi
CMV	Sitomegalovirüs
CRP	C-reaktif protein
DLCO	Pulmoner difüzyon kapasitesi
DLI	Donör lenfosit infüzyonu
EF	Ejeksiyon fraksiyonu
FEF 25-75%	Zorlu ekspirasyon ortası akım hızı
FEV ₁	Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm
FVC	Zorlu ekspiratuar volüm
G-CSF	Granülosit koloni-uyarıcı faktör
GM-CSF	Granülosit-makrofaj koloni-uyarıcı faktör
GvHD	Graft versus host hastalığı
Hb	Hemoglobin
HKH	Hematopoetik kök hücre
HKHN	Hematopoetik kök hücre nakli
HL	Hodgkin lenfoma
HLA	İnsan lökosit antijeni

IPA İnvaziv pulmoner aspergillozis

KHN Kök hücre nakli

KÖY Kemik iliği yetmezliği

MDS Myelodisplastik sendrom

MM Multipl myelom

NHL Non-hodgkin lenfoma

NK Doğal  ld r c  hücre

NRM Non-relaps mortalite

OHKHN Otolog hematopoetik kök hücre nakli

OS Genel sağkalım

PEF Tepe ekspiratuar akım hızı

PLT Trombosit

RSV Respiratuar sinsityal virüs

TBI Tüm beden ışınlaması

TRM Tedavi ilişkili mortalite

6 mwD altı dakika yürüme mesafesi

6 mwT altı dakika yürüme testi

Şekil Resim ve Tablolar Listesi

Tablo 1. HKHN Öncesi Hasta Değerlendirmesi	15
Tablo 2. Nakil Öncesi Yapılması Gereken İncelemeler.....	16
Tablo 3. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Komorbidite Skoru (HCT- CI)	17
Tablo 4. Karnofsky performans skalası (KPS)	18
Tablo 5. ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)	19
Tablo 6. ABD Ulusal Kanser Enstitüsünün Ortak Toksisite Kriterlerine Göre Nötropeni Derecesi.....	34
Tablo 7. Nötropeni Derecesi	34
Tablo 8. Engrafman kinetikleri- engrafman etkileyen faktörler	36
Tablo 9. HKHN'nin erken komplikasyonları.....	36
Tablo 10. HKHN'nin geç komplikasyonları	37
Tablo 11. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Sonrası Komplikasyonlar	37
Tablo 12. Non enfeksiyöz pulmoner komplikasyonlar	41
Tablo 13. Erken ve geç dönem kardiyovasküler komplikasyonlar ve belirleyicileri. 43	
Tablo 14. GvHD karakterleri	44
Tablo 15. aGvHD evrelemesi.....	45
Tablo 16. Kas iskelet sistemi komplikasyonları	48
Tablo 17. Demografik ve transplantasyon ilişkili özellikler.....	56
Tablo 18. Nakil tipine göre hazırlama rejimi	58
Tablo 19. Hematopoetik kök hücre nakli alıcılarında solunumsal parametrelerin akut faz reaktanlarıyla ilişkisi	59
Tablo 20. Otolog kök hücre nakli alıcılarında solunumsal parametrelerin biyokimyasal parametrelerle ilişkisinin incelenmesi	59
Tablo 21. OHKHN'de FEV ₁ bağımlı değişkenini etkileyen prediktorler.....	60
Tablo 22. Allojeneik kök hücre nakli alıcılarında solunumsal parametreler ile biyokimyasal parametreler korelasyon tablosu	60
Tablo 23. AHKHN alıcılarında FEV ₁ düzeyine göre CRP değerleri.....	61
Tablo 24. AHKHN'de FEV ₁ bağımlı değişkenini etkileyen prediktorler.....	61
Tablo 25. Hematopoetik kök hücre nakli alıcılarında fonksiyonel aerobik kapasite ile biyokimya değerlerinin korelasyon tablosu	63

Tablo 26. AHKHN alıcılarının submaksimal aerobik kapasitesinin biyokimyasal parametrelerle ilişkisinin incelenmesi.....	62
Tablo 27. OHKHN alıcılarının submaksimal aerobik kapasitesinin biyokimyasal parametrelerle ilişkisinin incelenmesi.....	65
Tablo 28. AHKHN’de aerobik kapasite ile ferritin düzeylerinin ilişkisi	66
Tablo 29. Ferritin düzeylerinin solunumsal parametrelerle ilişkisinin incelenmesi ..	67
Tablo 30. OHKHN’de aerobik kapasite ve trombosit seviyesinin ilişkisi	67
Tablo 31. Hemoglobin düzeyi allojeneik nakil korelasyon tablosu	68
Tablo 32. Kadın ve erkek olgularda FEV ₁ ile akut faz reaktanlarının korelasyon tablosu	70
Tablo 33. Kadın ve erkek olgularda FVC ile akut faz reaktanlarının korelasyon tablosu	70
Tablo 34. Kadın ve erkek olgularda fonksiyonel aerobik kapasite ve akut faz reaktanlarının korelasyon tablosu	71
Tablo 35. Kadın ve erkek hasta gruplarında kas kitlesi ile akut faz reaktanlarının ilişki tablosu	71
Tablo 36. Otolog kök hücre nakli tanı gruplarına göre değerlerin karşılaştırılması ..	72
Tablo 37. Lenfoma tanılı hastalarda akut faz reaktanları ve kardiyopulmoner parametrelerin korelasyonu.....	72
Tablo 38. Lenfoma tanılı HKHN alıcılarında fonksiyonel egzersiz kapasitesi ile akut faz reaktanları ilişkisi	73
Tablo 39. Lenfoma tanılı HKHN alıcılarında hastanede kalış süresini etkileyen kardiyopulmoner parametreler	73
Tablo 40. Lenfoma tanılı HKHN alıcılarında hastanede kalış süresini etkileyen akut faz reaktanları.....	73
Tablo 41. Multipl myelom tanılı hastalarda akut faz reaktanları ve kardiyopulmoner parametrelerin korelasyonu.....	74
Tablo 42. Myelom tanılı HKHN alıcılarında fonksiyonel egzersiz kapasitesi ile akut faz reaktanları ilişkisi	74
Tablo 43. Myelom tanılı HKHN alıcılarında hastanede kalış süresi ile kardiyopulmoner parametrelerin ilişkisi	75

Tablo 44. Myelom tanılı HKHN alıcılarında hastanede kalış süresi ile akut faz reaktanları ilişkisi.....	75
Tablo 45. Allojeneik kök hücre nakli tanı gruplarına göre değerlerin karşılaştırılması	76
Tablo 46. Akut lösemi tanılı hastalarda akut faz reaktanları ve kardiyopulmoner parametrelerin korelasyonu.....	77
Tablo 47. Akut lösemi tanılı HKHN alıcılarında fonksiyonel egzersiz kapasitesi ve kas kitlesinin akut faz reaktanları ile ilişkisi.....	77



ŞEKİLLER

Şekil 1. Hematopoetik Ağaç, Genişletilmiş Lenfoid Hattı	9
Şekil 2. Akut faz proteinlerinin plazma konsantrasyonlarındaki değişiminin karakteristik paternleri	27
Şekil 3. Nötropeni durasyonuna bağlı enfeksiyon odakları	35
Şekil 4. Graft-versus-host hastalığının patofizyolojisi.....	44
Şekil 5. GvHD’de sıklıkla görülen bulgular	46
Şekil 6. HKHN alıcılarının nakil tipine göre dağılım grafiği.....	56
Şekil 7. Nakil grupları dağılım grafiği	58
Şekil 8. AHKHN alıcılarında FEV ₁ ile CRP düzeyi arasında dağılım grafiği.....	61
Şekil 9. CRP düzeyi ile FEV ₁ ilişkisinin ROC grafiği.....	62
Şekil 10. AHKHN alıcılarında ferritin düzeyine göre 6mWD ilişki grafiği.....	65
Şekil 11. AHKHN alıcılarında fibrinojen seviyesine göre 6mWD ilişki grafiği	65
Şekil 12. Ferritinin değişen seviyelerinde 6mWD ilişki grafiği	69
Şekil 13. Fibrinojenin değişen seviyelerinde 6mWD ilişki grafiği.....	70
Şekil 14. OHKHN tanı grupları	72
Şekil 15. AHKHN tanı grupları	76

Ekler Listesi

Ek 1. Etik Kurul Onayı	115
Ek 2. Tez İntihal Raporu	116
Ek 3. Tez Kontrol Formu	117
Ek 4. Bildiri Özeti	118
Ek 5. Yüksek Lisans Tez Savunma Öncesi Tez Teslim Tutanağı	119



TÜRKÇE ÖZET

Hematopoetik kök hücre nakli planlanan olgularda kardiyopulmoner ve biyokimyasal parametreler arasındaki ilişkinin incelenmesi

Öğrencinin adı: Ceren Derya KIRATLI

Danışmanı: Prof. Dr. Mine Gülden POLAT

Anabilim dalı: Fizyoterapi ve Rehabilitasyon AD.

Amaç: Hematopoetik kök hücre nakli alıcılarında (HKHN) solunum fonksiyon testi ve submaksimal aerobik kapasite pretransplant tetkikleri arasına girmiştir. Bununla birlikte, literatürde açık olmayan akut faz reaktanları (C-Reaktif protein, ferritin, fibrinojen, albümin, ESR) ve hemogram (hemogloblin, platelet) değerlerinin kardiyopulmoner parametrelere etkisinin incelenmesi planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 94 HKHN alıcısının verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Akut faz reaktan seviyeleri ve hemogram değerleri, hasta dosyaları ve bilgi yönetim sisteminden alınıp pulmoner fonksiyonları (spirometre), egzersiz kapasiteleriyle karşılaştırılmıştır.

Bulgular ve sonuçlar: Allojeneik hematopoetik kök hücre nakli (AHKHN) alıcılarında pulmoner fonksiyon ile CRP ($p<0,01$) anlamlı ilişkilidir. Ferritin ve fibrinojen seviyeleri ($p<0,01$) ile aerobik kapasiteyi öngörmekte kullanılabilir. Ototolog hematopoetik kök hücre nakli (OHKHN) alıcılarında CRP seviyesi ($p<0,05$) aerobik kapasiteyle ilişkilidir. Kadın alıcılarda FEV_1 ve FVC parametrelerini öngörmekte ($p<0,05$) CRP değeri kullanılabilir ve genel kas kitlesi CRP ve ESR ile ($p<0,01$) ve fibrinojen ile ($p<0,05$) öngörülebilir. Lenfoma tanılı hastalarda FEV_1 ve FVC, ESR ile ($p<0,05$) ve aerobik kapasite ESR ve ferritin ile ($p<0,05$) ilişlidir. Myelom tanılı hastalarda FEV_1 ve FVC fibrinojen ile ($p<0,01$) ilişkiyken aerobik kapasite Hb ($p<0,001$), ferritin ($p<0,01$) ve CRP ile ($p<0,01$) ilişkilidir. Akut lösemi tanılı hastalarda CRP FEV_1 ($p<0,01$) ve FVC ($p<0,05$) ile anlamlı ilişkideyken aerobik kapasite ferritin ($p<0,01$), fibrinojen ($p<0,001$) ve CRP ($p<0,01$) ile öngörülebilir.

Anahtar sözcükler: hematopoetik kök hücre nakli, allojeneik kök hücre nakli, akut faz reaktan, pulmoner fonksiyon, aerobik kapasite

SUMMARY

The relationship between biochemical parameters and cardiopulmonary parameters in hematopoietic stem cell recipients.

Student's name: Ceren Derya KIRATLI

Consultant: Prof. Dr. Mine Gülden POLAT

Department: Physiotherapy and Rehabilitation Department

Objectives: In hematopoietic stem cell transplant(HSCT) recipients, pulmonary function test and submaximal aerobic capacity measurement were among the pretransplant tests. However, the aim of this study was to investigate the impact of hemogram (hemoglobin,platelet) and acute phase reactant (CRP, ferritin, fibrinogen, albumin, ESR) values on cardiopulmonary parameters in hematopoietic stem cell transplant recipients.

Metarials and Methods: The data of 94 HSCT recipients were analyzed retrospectively. Acute phase reactant levels and hemogram values were taken from patient files and information management system and compared with pulmonary functions (spirometry) and exercise capacity (6mwt).

Findings and Results: Pulmonary function and CRP ($p<0.01$) associated with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (AHSCT) recipients. Ferritin and fibrinogen levels ($p<0.01$) can be used to predict aerobic capacity. CRP levels ($p<0.05$) were associated with aerobic capacity in autologous hematopoietic stem cell transplant (OHSCT) recipients. In female, CRP values can be used to predict FEV₁ and FVC parameters ($p<0.05$) and overall muscle mass can be predicted by CRP and ESR ($p<0.01$) and fibrinogen ($p<0.05$). FEV₁ and FVC were associated with ESR ($p<0.05$) in patients with lymphoma and aerobic capacity with ESR and ferritin ($p<0.05$). FEV₁ and FVC were associated with fibrinogen ($p<0.01$) in patients with myeloma , whereas aerobic capacity was associated with Hb ($p<0.001$), ferritin ($p<0.01$) and CRP ($p<0.01$). CRP was significantly associated FEV₁ ($p<0.01$) and FVC ($p<0.05$) in patients with acute leukemia, whereas aerobic capacity ferritin ($p<0.01$), fibrinogen ($p<0.001$) and CRP ($p<0.01$).

Keywords: hematopoietic stem cell transplantation, allogeneic stem cell transplantation, acute phase reactant, pulmonary function, aerobic capacity.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kök hücreler; olgun hücrelerde bulunmayan asimetrik büyüme özelliği sayesinde gerektiğinde kendini yenileyebilme ve köken aldığı dokulardan farklı dokulara dönüşebilme özelliğine sahip hücrelerdir (Queensberry ve ark., 2005; Fortier, 2005). Hematopoietik kök hücre ise, kemik iliğinde, göbek kordon kanında ve çevre kanında bulunan ve özel yöntemlerle erişkinde de belli büyüme faktörlerinin yardımı ile üretilebilen ve kan hücrelerine dönüşebilen kök hücrelerdir (Kansu, 2007).

Hematopoietik kök hücre nakli (HKHN), bir dizi iyi ve/veya habis hematolojik hastalık ve kemik iliği bozukluklarında küratif olabilme özelliği taşıyan bir tedavi yöntemidir (Charlson ve ark., 2006). Aynı zamanda tümör hücre direncini kıran yüksek doz kemoterapinin de verilmesini sağlamaktadır. Kemik iliği veya immün sistemin normal fonksiyonlarını yerine getiremediği hematolojik malignitelere sahip hastalara, hematopoietik fonksiyonu yeniden kurmak için intravenöz yolla otolog veya allojeneik kök hücrelerin infüzyonu yöntemi ile yapılır (Paul, 2011).

Hematopoietik kök hücre nakli (HKHN), hematolojik maligniteler dışında solid organ tümörleri, otoimmün hastalıklar, kronik inflamatuvar hastalıklar olmak üzere birçok hastalığın tedavi şemasında yer almaktadır (Çetin, 2007).

Hematopoietik kök hücre nakli aşamaları:

- 1.Hazırlık aşaması: (-60) – (-10). Günler
- 2.Hematopoietik sitoredüksiyon ve Kriyoprezervasyon: (-10)- (0). Günler
- 3.Kök hücre nakli (Reinfüzyon): (0). Gün
- 4.Nötropeni periyodu
- 5.Erken engraftment
- 6.Geç iyileşme dönemi

Allojeneik hematopoietik kök hücre nakli (AHKHN), HLA uygun bir vericiden alıcıya kök hücrelerin verilmesi işlemidir (Goldman, 2011). Akut lösemiler, aplastik anemi, orak hücreli anemi, ciddi immün yetmezlikler, lenfomalar vb. birçok hastalıkta uygulanabilmektedir. Allojeneik transplantasyon genelde 65 yaş üstünde

olmayan hastalar için düşünölmekle birlikte, nadir olarak daha yaşlı hastalar için de uygulanabilen tedavi yöntemidir. Graft-versus Host hastalığı (GVHH) insidansın yaşla birlikte artış göstermesi nedeniyle yaşlı hastalarda sonuçlar daha kötüdür (Goldman, 2011).

Allojeneik hematopoietik kök hücre nakli (AHKHN) aşamaları; hastaya transplant kararının verilmesinin ardından vericinin seçimi, hasta ve vericinin hazırlanması, hazırlık rejimi verilmesi, kök hücre toplanması ve infüzyonu, Graft-versus Host hastalığı (GVHH) profilaksisi, destek tedavisi ve engrafman takibi şeklinde olmaktadır (Metcalf, 1971; Siminovitch ve ark., 1963).

Otolog kök hücre nakli (OHKHN) yüksek doz kemoterapi ve radyoterapi sonrası kemik iliğı fonksiyonunun yeniden sağlanması için hastadan daha önce toplanan kendi kök hücrelerinin tekrar kendisine verilmesi işlemidir. Geri verilen bu hücreler hastanın kemik iliğinden ve/veya periferik kanından elde edilmektedir (Goldman, 2011).

Non-Hodgkin Lenfoma (NHL) OHKHN'nin en sık uygulandığı endikasyonlardan bir tanesidir. Multiple Myelomda(MM) OHKHN standart ve önemli bir tedavidir.

Otolog hematopoietik kök hücre nakli(OHKHN) birbirini takip eden 4 basamaktan oluşur: 1. Basamak; kök hücrelerin toplanması, işlenmesi ve ardından sıfırın altındaki sıcaklıklarda dondurularak güvenli saklanması, 2. Basamak; miyeloablatif kemoterapi ve/veya radyoterapinin uygulanması, 3. Basamak; saklanmış olan kök hücrelerin hastaya infüze edilmesi, 4. Basamak ise; tedavi sonrası performansı bozulan hastalara düzelene kadar destek tedavisi uygulanmasıdır.

Kemik iliğinde hematolojik yeniden yapılanmanın sağlanması için yüksek doz tedavi sonrası uygun ve yeterli HKH içeren ürünün kullanılması gerekmektedir (Juttner ve ark., 1988; Flidner ve ark., 1976).

Hematolojik malignitesi olan hastalar fizyolojik, fonksiyonel ve kognitif, psikososyal yetersizlikler yaşarlar ve bununla birlikte tedavi için kullanılan kemoterapi ve/veya radyoterapi, yüksek doz tedavi; karaciğer, böbrek deri gibi çeşitli doku ve organlarda, bağışıklık ve kas iskelet sistemi; kardiyovasküler, pulmoner, gastrointestinal, nöroendokrin gibi sistemlerde toksik etkiye neden olur (Paul, 2011).

HKHN alıcılarının %40-60'ında görülen pulmoner komplikasyonlar, nakil ilişkili morbidite ve mortalitenin önemli nedenleridir (Soubani ve ark., 1996). Obstrüktif/restriktif anormallikler, pulmoner ödem, pnömoni, diffüz alveolar hemoraji, bakteriyal/viral/fungal enfeksiyonlar, bronşiolit obliterans, idiyopatik pnömoni sendromu ve Graft-versus Host hastalığı (GVHH) erken ve geç dönem naklin kendisinin immünolojik etkileri bazı hastaların günlük yaşam aktivitelerinde kısıtlanmaya bazılarının da yatağa bağımlı olmasına sebep olmaktadır. Solunum ve periferik kas kuvveti, vital kapasite ve diyafragma hareketleri azalmakta ve havayollarında balgam birikmesine sebep olabilmektedir. Yaşam kalitesi de olumsuz yönde etkilenmektedir. Hematolojik malignitelerin tedavisinde hematopoietik kök hücre nakli hayati önem taşımaktadır; fakat ilaç tedavisi, nakil ve takip sürecinde hastalarda gelişebilen çok çeşitli komplikasyonlar morbidite ve mortaliteyi arttırmaktadır (Karaduman, 2017).

Kardiyak toksisiteleri kardiyomiyopati, konjestif kalp yetmezliği, kalp kapak fonksiyon bozukluğu ve aritmi oluşturmaktadır (Tichelli ve ark., 2008).

Proprioosepsiyonda bozulma, azalmış otonomik tonus, nöromusküler zayıflık, trombositopeni ve/veya azalmış kemik mineral yoğunluğu ve kök hücre nakil hastalarına uygulanan yüksek riskli ilaç uygulamaları egzersiz kapasitesinin azalmasına sebep olmaktadır (Link ve ark., 1986). Hazırlama rejimleri ve yan etkileri hastaların odalarında kalmalarına ve hatta yatağa bağımlı olmalarına sebep olabilmektedir. Bu sebeple kas kütlesinde, kas kuvvetinde ve eklem hareketlerinde azalma gibi kas iskelet sistemi bozuklukları meydana gelmektedir. Ayrıca solunum kas kuvvetinde azalma fiziksel performansın azalmasına sebep olmaktadır (White ve ark., 2005; Kovalszki ve ark., 2008). Tüm bu yan etkiler alıcıların HKHN'nin geri dönüş fazında fiziksel ve ruhsal yan etkiler yaşamalarına neden olmaktadır (Teasell ve Dittmer, 1993). HKHN adaylarının %58'inin 6 dakika yürüme testi (6DYT) ile değerlendirilen fonksiyonel egzersiz kapasitesi azalmıştır (White ve ark., 2005; Morishita ve ark., 2012). Fonksiyonel egzersiz kapasitesinin nakil sonrası ve takip döneminde de azalmaya devam ettiği gösterilmiştir (Kovalszki ve ark., 2008; Morishita ve ark., 2013; Knols ve ark., 2011; Shelton ve ark., 2009).

Pre-transplantasyon aşamasında alıcıya akut faz reaktan değerleri ölçümü, ejeksiyon fraksiyonu(EF), submaksimal egzersiz kapasitesinin belirlenmesi, beden

kitle indeksi, pulmoner fonksiyon testi rutin olarak uygulanan testlerdir. Yapılan testler hastanın post- transplant dönemdeki mortalite ve morbiditesi hakkında bilgi verir.

Prognostik biyomarkerlar; survival ve relaps sonuçlarını öngörmek için yararlıdır. Allojeneik nakillerde, yüksek serum ferritin düzeyinin, relaps ilişkili olmayan mortaliteyle veya artmış relaps oranına bağlı düşük sağ kalım oranıyla ilişkili olduğu belirlenmiştir.

Transplant ve sonrası dönemde, 1 yıl içerisinde ≥ 1000 ng / mL serum ferritin düzeyinin kronik GvHH ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Pre-transplantasyon aşamasında yüksek serum ferritin düzeyleri saptanan hastalarda daha düşük genel sağkalım ve nakil ilişkili mortalite öngörülmüştür. Prognostik bilgiyi veren diğer biyokimyasal belirteçler albümin, C-reaktif protein, trombosit değerleridir. Bu biyobelirteçler ferritin düzeyinden ve hastalık risk indexinden bağımsız olarak Hb < 100 g/L, albümin < 30 gr/L sonuçları ile beraber sağkalım sonuçlarını öngörmeye kullanılabilir. Serum ferritin düzeyinin ≥ 2500 ng/ mL olması demir yüklenmesine neden olduğu belirtilmiştir (Chee ve ark., 2017).

Böbrek yetmezliği olan hastalarda yapılan bir çalışmada yaş, boy ve spontan yürüme hızı, BMI ve indirekt olarak ferritin düzeyi değişkenleri ile 6 dakika yürüme mesafesinin ilişkili olduğu belirtilmiştir. Ferritin düzeyinin 6 dakika yürüme mesafesindeki açıklamada C-reaktif protein ve albümininden üstün olduğu belirtilmiştir. Hemogloblin değeri test performansı ile ilişkili değildir (Pajek ve ark., 2016).

Bunun yanında kistik fibrozisli hastalarda yapılan çalışmada yüksek seviyedeki C-reaktif düzeyinin FEV₁ hacmindeki düşüşle anlamlı olduğuna dair çalışma yapılmıştır (Ventural ve ark., 2018).

Literatürde hematopoietik kök hücre naklinde akut faz reaktanlarının değerlendirilerek sağ kalıma etkisinin araştırılması ile ilgili çalışmalara rastlanmıştır ancak kardiyopulmoner parametrelerle akut faz reaktanlarının ilişkisi hematopoietik kök hücre nakli hastalarında incelenmemiştir.

Rutin olarak değerlendirilen biyokimyasal parametrelerin, kemoterapi/radyoterapi döneminde oluşan çeşitli limitasyonları nedeniyle aerobik

kapasitenin ölçülemediği hasta grubuyla, solunum fonksiyon testine adapte olamayan hastaların pre-transplantasyon döneminde kardiyopulmoner açıdan değerdendirilebilmesi ve fizyoterapi programı oluşturulurken yol göstericiliği açısından incelenmesidir.

Bu çalışmanın amacı; literatürde henüz açık olmayan, pretransplant dönemdeki hematopoietik kök hücre alıcılarında, akut faz reaktanları (C-Reaktif protein, ferritin, fibrinojen, albümin, ESR) ve hemogram (hemoglobin, platelet) değerdlerinin kardiyopulmoner parametrelere etkisinin incelenmesidir.



2.GENEL BİLGİLER

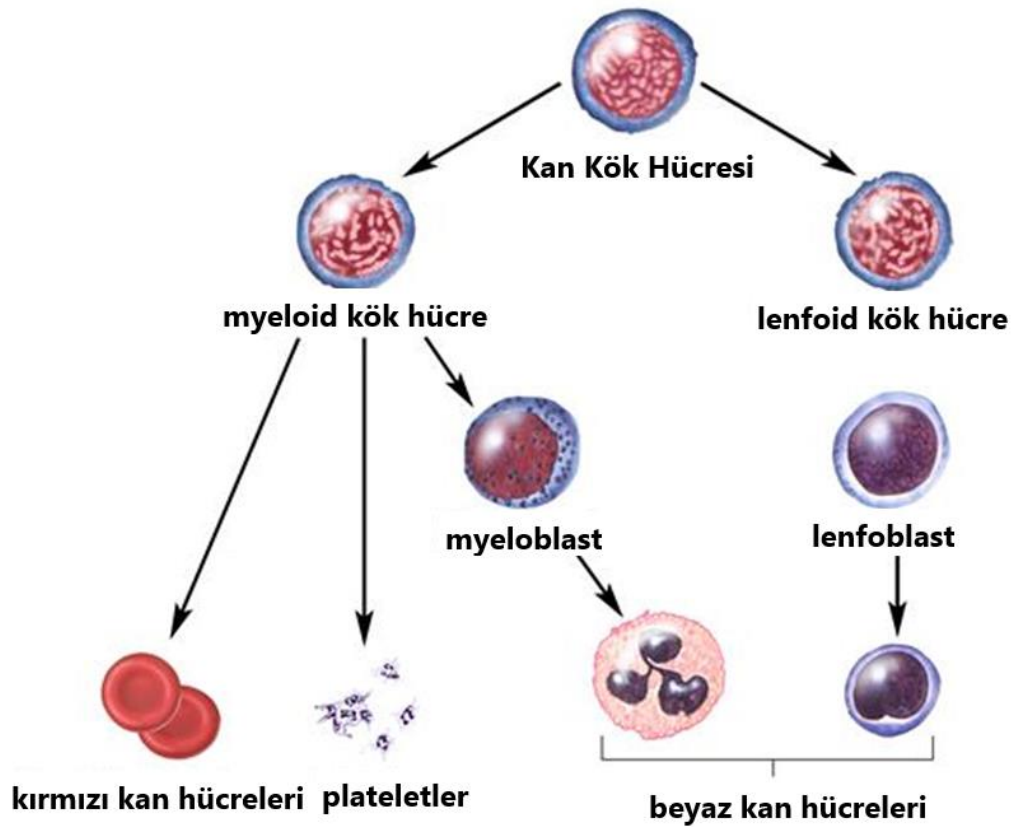
2.1. Hematopoetik Kök Hücreler

Hematopoetik kök hücreler, kanın hücresel elemanlarını ve immün hücreleri yapılandıran, kanın yenilenmesinde rol alan hematopoezde görevli; kendini yenileyebilme (proliferasyon) ve kan hücrelerinin bütün farklı tiplerini üretebilme (diffransiasyon) özelliği olan hücrelerdir. Hematopoetik kök hücre kan ya da kemik iliğinden çeşitli yöntemlerle izole edilebilir, uygun ortamda kendini yenileyebilir, spesifik hücrelerle ayırt edilebilir ve kemik iliğinden kana mobilize edilebilir ayrıca apoptozis sürecine girebilirler (Kocyigit, Kaynar, & Cetin, 2008).

Hematolojik maligniteler lösemi, lenfoma, myelomu içerir ve tüm kanserlerin % 9,7 'sini temsil eder. Bu maligniteler tipik olarak kemoterapi, hedefe yönelik tedaviler ve hematopoetik kök hücre transplantasyonu ile tedavi edilir. (Frenkel & Sapire, 2017). Hematolojik maligniteler kan, kemik iliği veya lenf nodlarında etki gösteren neoplazmlar olup myeloid ve lenfoid kan hücrelerinin birinde defektlere sebep olabilmektedir (Paul, 2011).

2.1.1. Myeloid hücreler, insan vücudunda en fazla sayıda bulunan, farklı birçok fonksiyona sahip, çekirdekli hematopoetik hücrelerdir. Myeloid hücreler eritrosit, trombosit, granülosit(nötrofil, bazofil, eozinofil), mast hücreleri ve makrofajları üretir (Paul, 2011). Son derece özelleşmiş olan myeloid hücreler grubundaki makrofajlar, dendritik hücreler ve granülositler bağışıklık sisteminin işlevini sürdürebilmesi için gereklidir. Myeloid hücrelerin karmaşık bir şekilde bağlı, kompleks, tek bir sistem olduğu düşünülmektedir ve maligniteler immün yanıtı etkilemektedir. Hematolojik malignitelerin myeloid hücrelerde ortaya çıkması ile, tümör mikroçevrelerinin myeloid sistemi manipüle ederek sistemin yapısını değiştirdiği ve bunları güçlü immunsupresif hücrelere dönüştürebildiği bilinmektedir (Gabrilovich, Ostrand-Rosenberg, & Bronte, 2013). Myeloid hücre defektleri akut ve kronik miyeloid lösemi, miyelodisplastik sendromlar veya miyeloproliferatif hastalıklara neden olmaktadır (Paul, 2011).

2.1.2. Lenfoid hücreler vücut savunmasında, metabolik homeostazda ve doku tamirinde önemli rollere sahip bağışıklık efektör hücreleri ailesindendir (Zook & Kee, 2016). Lenfoid hücreler; hücre-aracılıklı bağışıklık fonksiyonlarını yerine getiren ve büyük ölçüde bağışıklık sisteminin düzenlenmesinden sorumlu olan T hücreler, antikor üreten B hücreleri, konak savunmasında enfeksiyonlara ve malignitelere karşı makrofaj benzeri rol üstlenen doğal öldürücü natural killer hücreler(NK) ve B lenfosit hücre dizisinin en son farklılaşmış hücre grubu olan plazma hücrelerinin meydana gelmektedir. NK hücreleri; sitotoksikite ve bazı sitokinlerin üretimini ortadan kaldırmaya yardımcı olan çeşitli tümör hücrelerini tanı(Cypowyj ve Vivier, 2016). Lenfoid hücrelerin bozuklukları lenfomaları, lenfositik lösemileri veya plazma hücre hastalıklarını; myeloid hücre bozuklukları akut ve kronik miyeloid lösemi, myelodisplastik sendromları veya myeloproliferatif hastalıkları meydana getirir (Paul, 2011).



Şekil 1. Hematopoetik Ağaç, Genişletilmiş Lenfoid Hattı

National Cancer Institute, 2007, Terese Winslow

2.2. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Tanım

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN), hematopoetik sistemin rekonstrüksiyonunu sağlamak amacıyla kemik iliği ve/veya immün sistemi konjenital olarak hasarlı veya tümör, kemoterapi, radyoterapi gibi nedenlerle hasar görmüş kişilerde doku uyumlu vericilerden veya kişinin kendisinden kök hücreleri toplanarak alıcıya intravenöz yolla nakledilmesi işlemidir (Leung & Kwong, 2010).

HKHN hematoimmünopoietik sistemin birçok edinilmiş ve konjenital bozukluğu için çocuklarda ve yetişkinlerde çeşitli malign ve malign olmayan hastalıklarda tedavi seçeneği olarak tercih edilmektedir. Malign hastalıklarda, hematopoietik kök hücre (HKH) infüzyonu hastaları myeloablasyondan kurtarır. Hemoglobino patiler, immün yetmezlikler ve metabolik bozukluklar dahil olmak üzere malign olmayan hastalıklarda HKH infüzyonu hematopoietik defektleri ve enzim defisitlerini düzeltir ve bağışıklık sistemini güçlendiren hücrelerin yerini alır. Alıcıların hazırlanması, total vücut ışınlamasını (TBI) içeren veya içermeyen yüksek doz kemoterapiyi gerektirir. Hazırlama rejimi alıcıdan türetilmiş hematolenfopoezi önler, donör hematopoezinin aşılmasını sağlar. Malignitelerde yüksek doz kemoterapi neoplastik hücreleri yok eder (Barriga, Ramírez, Wietstruck, & Rojas, 2012).

2.3. Hematolojik Maligniteler

2.3.1. Akut Myeloid Lösemi(AML)

Kanda ve kemik iliğinde fazla sayıda olgunlaşmamış miyeloid hücre bulunan klonal malignitedir. Kronik miyeloid lösemi, polisitemi vera veya miyeloproliferatif hastalığa sekonder de gelişebilmektedir. Primer öncül hücre düzeyinde başlayıp kendini yenileyebilen ve geniş potansiyel özelliklere sahip lösemik kök hücre oluşumuyla sonlanır (Hillman, Ault, Leporrier, & Rinder, 2012).

2.3.2. Non-Hodgkin lenfoma(Hodgkin dışı lenfomalar)(NHL)

B veya T hücrelerin malign proliferasyonu özelliğini taşır. Lenfomalar çoğunlukla lenfoid sistemin (lenf düğümleri, Waldeyer halkası, dalak, kan, kemik iliği) tümörleri olarak ortaya çıksa da lenfositlerin bütün anatomik bölgelere nüfuz

edebilme özellikleri nedeniyle NHL santral sinir sistemi de dahil olmak üzere tüm organları etkileyebilmektedir (Hillman et al., 2012).

2.3.3. Hodgkin lenfoma(HL)

Hastalığın nedeni henüz açık olmamakla birlikte HL, çoğunlukla ergenlik ve genç erişkinlik döneminde izole servikal/mediastinal lenf düğümünde (nadiren koltuk altı veya inguinal lenf düğümünde) büyüme şeklinde kendini gösterir. Tüm vücut/izole ışınlama ve kemoterapi içeren tedavi yöntemleriyle hastaların genel yaşam süresi artmıştır (Hillman et al., 2012).

2.3.4. Akut Lenfoblastik Lösemi(ALL)

B-hücre kökenli veya T-hücre kökenli olarak hücre öncüllerin veya olgun hücrelerin gen mutasyonlarına bağlı görülen bir malignitedir. Lenfoid blastların, kan, kemik iliği ve diğer organlara ekspansiyonu özelliği taşır. Pediatrik ve erişkin hastalarda görülebilmektedir (Hillman et al., 2012).

2.3.5. Aplastik anemi

Hiposelüler kemik iliği ve pansitopeni ile karakterize, genç erişkinlerde ve 60 yaş üzerinde insidansı yükselen kemik iliği yetersizliği hastalığıdır (“Aplastik anemi tanı ve tedavi kılavuzu,” 2011).

2.3.6. Multipl myelom

Kemik iliğini infiltre eden plazma hücrelerinin malign hastalığı olup insidansı tüm hematolojik malignitelerin %10’udur (*Multipl Myelom Tanı ve Tedavi Kılavuzu*, 2016).

2.4. Hematopoetik Kök Hücre Kaynakları

Hematopoetik kök hücre kaynağı olarak kemik iliği, periferik kök hücre ve kordon kanı kullanılmaktadır. Rutin kullanımda olmayan fetal karaciğer ve

mezenkimal kök hücreler tedaviye destek amaçlı kullanılmaktadır (Panch, Szymanski, Savani, & Stroncek, 2017) (Luca et al., 2017).

Kemik iliğinden kök hücreler, iliak kristanın çeşitli bölgelerinden aspirasyon iğnesi kullanılarak birden çok aspirasyon işlemi ile elde edilirken; periferik kök hücreler, mobilizasyon rejimleri aracılığıyla (granülosit koloni-uyarıcı faktör veya granülosit-makrofaj koloni-uyarıcı faktör) kemik iliğinden periferik kana mobilize edilmekte ve santrifüj esasına dayanan hücre ayırma cihazları ile toplanmaktadır (ASBMT, 2005).

Kök hücre kaynağı olarak kemik iliği kullanımında, GvHD oluşumunu önlemek amacıyla T hücre sayısı azaltmaya yönelik işlemler graft yetersizliği riskini arttırmaktadır. Bunun yanında periferik kan kök hücre transplantasyonun, transplantasyon işlemini daha kolay hale getirmesi, daha fazla sayıda hücre toplanmasını sağlaması, graft yetersizliği ve relaps oranının daha düşük olması ve kemik iliğine göre daha az oranda malign hücre içermesi (özellikle lenfoma ve solid tümörlerde ve remisyonadaki lösemik hastalarda) avantajlarındandır. Kordon kanı transplantasyonlarının; istenilen hücre sayısına ulaşmayı garantilemesi ve verici hücrelerinin immünizasyon ve aktivasyonlarının olmaması, lenfosit sayısının az olması gibi özelliklerine bağlı olarak GvHD riskinin az olması, uzun dönem enfragman sağlayabilmesi avantajları arasındadır (Ünal & Sarı, 2004).

2.5. Donör Kaynağına Göre Kök Hücre Nakli

1. **Singenik HKHN**; tüm genetik özellikleri ve HLA(human leucocyte antigen) antijenleri tam uyumlu bireyler (tek yumurta ikizleri) arasında yapılır.

2. **Otolog HKHN**; hastanın kendisinden alınan hematopoietik kök hücrelerin yüksek doz kemoterapi ve/veya radyoterapi tedavisi sonrası kişinin kendisine geri verilmesi esasına dayanır.

3. **Allojeneik HKHN**; alıcı ve verici arasında genetik ilişki olmadan ve alıcı ile verici arasında major doku uygunluk kompleksi (HLA) uyumu aranarak yapılır. HLA tam uyumlu kardeş, akraba veya akraba dışı vericiden yapılması tercih edilmekle beraber, uygun koşullarda HLA kısmen uyumlu akraba veya akraba dışı vericiden toplanan

hematopoietik kök hücrelerin alıcıya verilmesi ile de yapılabilmektedir (Arend ve ark., 2008).

2.6. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Tipleri

2.6.1. Allojeneik Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Allojeneik hematopoetik kök hücre nakli (AHKHN), HLA uygun bir vericiden toplanan kök hücrelerin alıcıya(hastaya) yüksek yoğunluklu kemoterapi/radyoterapi tedavisini içeren hazırlama rejimi uygulandıktan sonra hastalığı ortadan kaldırmak ve immün sistemin restorasyonunu sağlamak amacıyla transfüzyonu işlemidir. Alıcı ve verici arasında doku uyumu beyaz kan hücreleri ve dokularda bulunan Human lökosit antijeni(HLA) eşleşmesi yöntemiyle sağlanır. Donör alıcının kardeşlerinden, akrabalarından ya da akraba dışı bireylerden olabilir.

Verici gruplaması

- ★ HLA-özdeş kardeş =HLA-identical sibling
- ★ HLA-uyumlu akraba= HLA- matched relative
- ★ HLA-uyumlu akraba dışı donör = HLA-matched unrelated donor
- ★ HLA-uyumlu olmayan akraba=HLA-mismatched relative
- ★ HLA-uyumlu olmayan akraba dışı donör= HLA-mismatched unrelated donor

Kök hücreler allojeneik transplantasyonda vericinin göbek kordunu, periferik kan ya da kemik iliğinden toplanabilmektedir. Alıcıya periferik kandan transplante edilir ve engraftman olması beklenir. GvHD, enfeksiyon, engraftman yetmezliği gibi olası klinik durumlar prognozu kötüleştirmektedir (Treleaven ve Barret, 2008).

Allojeneik hematopoetik kök hücre nakli (AHKHN) aşamaları; hastaya transplant kararının verilmesinin ardından vericinin seçimi, hasta ve vericinin hazırlanması, hazırlık rejimi verilmesi, kök hücre toplanması ve infüzyonu, Graft-versus Host hastalığı (GVHH) profilaksisi, destek tedavisi ve engraftman takibi şeklinde olmaktadır (Metcalf, 1971; Siminovitch ve ark., 1963).

2.6.2. Otolog Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Otolog hematopoetik kök hücre nakli(OHKHN) işleminin ilk aşamasında hastanın yüksek doz kemoterapi ve/veya radyoterapi tedavi programını takiben kemik iliğindeki kök hücreleri mobilizasyon işlemine tabi tutularak periferik kana aktarılması sağlanır. Periferik kandaki kök hücreler aferez işlemiyle hastanın kendisinden toplanır ve ardından kriyoprezervasyon yöntemleriyle dondurulur. Yeterli kök hücre toplanmasının ardından dondurulan hücreler eritilerek hastaya reinfüze edilir (Treleaven ve Barret, 2008). OHKHN birbirini takip eden 4 basamaktan oluşur: 1. Basamak; kök hücrelerin toplanması, işlenmesi ve ardından sıfırın altındaki sıcaklıklarda dondurularak güvenle saklanması, 2. Basamak; miyeloablatif kemoterapi ve/veya radyoterapinin uygulanması, 3. Basamak; saklanmış olan kök hücrelerin hastaya infüze edilmesi, 4. Basamak ise; tedavi sonrası performansı bozulan hastalara düzelene kadar destek tedavisi uygulanmasıdır.

2.7. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Adayının Nakil Öncesi Değerlendirilmesi

2.7.1. Skorlamalar ve İndeksler

Yüksek doz tedavi ve hematopoetik kök hücre nakli, hastanın hemen hemen tüm organ sistemlerinde ağır hasarlar meydana getirebilme riski olan tedavi yaklaşımlarıdır (Scott & Sandmaier, 2016).

Nakil öncesi risk değerlendirmesi hastaların hastalıksız sağkalım sürelerinin tahmini belirlenmesi, kısa ve uzun vadeli toksisite ve komplikasyon riskinin öngörüsü açısından en önemli aşamalardandır.

Komorbidite primer (indeks) hastalığı olan bir hastanın klinik seyri sırasında var olan ya da oluşabilecek herhangi belirgin ek klinik durumdur. Komorbiditeler primer hastalığın tedavi planlarını ve tedavi sonrası sonuçlarını etkilemektedir. Primer hastalığı kanser olan hastalar için prognoz ve komorbiditelerin birbiriyle bağlantılı ilişkisini pek çok çalışma göstermiştir. Hastanın yaşının artması ile beraber komorbidite sayısının arttığı gösterilmiştir (Sorrer et al., 2005).

HKHN alıcılarının %10'u en sık olarak klinik durumu nedeniyle nakil sonrası ilk 2 ay içerisinde yoğun bakım ünitesinde tedavi görmektedir. Son raporlara göre HKHN sonrası mekanik ventilasyon gerektiren hastalarda mortalite oranı %87'dir (Scott & Sandmaier, 2016).

Tablo 1. HKHN Öncesi Hasta Değerlendirmesi (EBMT, 2019; Scott & Sandmaier, 2016; Sucak, 2003)

1. Hastalığın başlangıç semptom ve bulguları
2. Başlangıç tanı metodları, evrelendirme şekli ve bu sırada yararlanılan tanısal metodlar
3. Tedaviler (kemoterapi/ radyoterapi) ve tümörün bu tedavilere yanıtı
4. Tedavi sırasındaki toksisite ve komplikasyonlar
5. Relaps/ tümör progresyonu
6. Hastalığın mevcut durumu, yeniden evrelendirme
7. Erişkin ve çocukluk dönemi enfeksiyon geçmişi
8. Komorbid hastalıklar
9. Transfüzyon geçmişi
10. Sigara, alkol, ilaç, madde bağımlılığı öyküsü
11. Öncesine ait sağlık kayıtları- dış tedavileri, jinekolojik checkuplar, mamografi, prostat muayeneleri
12. Alerji
13. Kullanılan ilaçlar
14. Hastanın beslenme durumu, kilosu, ideal kilosu
15. Kadın hastalarda menapoz, gebelik, menstruasyon öyküsü, kontrasepsiyon metodları
16. Sosyal güvenlik kuruluşu
17. Hasta ve ailenin ekonomik durumu, KHN'nin yapılacağı şehirdeki lojistik desteği
18. Aile sağlık öyküsü, potansiyel donörler öz/üvey kardeşlerin varlığı,HLA tiplendirmesi

Tablo 2. Nakil Öncesi Yapılması Gereken İncelemeler (EBMT, 2019; Sucak, 2003)

İncelemeler	Otolog hücre toplama	Yüksek doz tedavi (OKHN/AKHN)	Donör
Öykü ve fizik inceleme	+	+	+
Akciğer grafisi	+	+	+
EKG/ ekokardiyografi	+	+	+/-
Tam kan sayımı, periferik yayma	+	+	+
Biyokimya testleri	+	+	+
Tam idrar tetkiki	+	+	+
PT, Aptt	+	+	+
HIV, Hepatit B ve C serolojisi	+	+	+
Gebelik testi	+	+	+
Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi	+	+	
Sitogenetik inceleme	+	+	
MUGA sintigrafisi		+	
SFT, CO difüzyon testi, kan gazı		+	
Sinüs grafisi		+	
Kan grubu ve izoantikorlar		+	+
Lipid profili		+	+
Kreatinin klerensi 24 st idrar incelemesi		+	
MM'lu hastalarda idrar ve serum immun fiksasyon ve elektroforez incelemeleri	+	+	
CMV serolojisi, Toxoplazma titreleri , HTLV-1, EBV, HSV, VZV serolojisi	+	+	+
Yeniden evrelendirme testleri	+	+	
Sperm/Yumurta dondurulması		+	
Beslenme durumu,diyetisyen değerlendirmesi		+	
Radyasyon onkolojisi konsültasyonu		+	
Ağız /diş muayenesi		+	
HLA tiplendirmesi		+	+
Bilgilendirme toplantısı	+	+	+
Potansiyel donör ile crosws match testi		+	

HCT sonrasında TRM (tedavi ilişkili mortalite) ve OS (genel sağkalımı) etkidiği bilinen 3 önemli faktör vardır.

1. Hastanın hastalık durumu
2. Transplantasyon prosedürü ve donör tipi
3. Hastanın yaşı, performans durumu ve komorbiditelerini içeren risk profili(Salit, Oliver, Delaney, Sorrow, & Milano, 2017).

Hematopoietic Cell Transplantation- Specific Comorbidity Index(HCT-CI), Sorrow ve arkadaşları tarafından 2005 yılında tanımlanmış olup allojeneik kök hücre transplantasyonundan sonra non-relaps mortalite (NRM) riskini tahmin etmek tıbbi komorbiditeleri değerlendirmek ve pretransplant kliniğinde hazırlama rejiminin yoğunluğunu belirlemek için kullanılmaktadır (Berro et al., 2017)(Sorrow et al., 2005).

Pretransplant dönemde hazırlama rejiminin yoğunluğunu belirlemek ve risk sınıflandırması yapmak amacıyla kullanılan HCT-CI, prognoz konusunda önemli veriler sunan bir modeldir (Sorrer & Estey, 2014). İçeriğinde objektif laboratuvar ölçümleri bulundurması nedeniyle amaca yönelik güçlü bir özellik taşır (Sorrer et al., 2005). HCT-CI otolog HKHN sonrası uzun vadeli NRM için önemli prognostik veriler sağlamasına rağmen, transplantasyon sonrası akut olaylarda skorun etkisi hakkında çok fazla kanıt bulunamamıştır (Berro et al., 2017). Allojeneik HKHN hastalarında ilgili komorbiditeleri tanımlamak ve nakil öncesi risk değerlendirmesini yapmak için nonablatif ve ablatif hazırlama rejimleri ile uygun HCT-CI skorlaması yapılmaktadır. Ancak AHKHN için risk belirlenirken hastanın yaşı, hastalık aşaması dahil diğer pretransplant faktörlerinin göz önünde bulundurulması gerekmektedir (Sorrer et al., 2005).

Tablo 3. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Komorbidite Skoru (HCT- CI)

Sorrer ML. How I assess comorbidities before HCT. Blood 2013; 121 (15): 2854- 2863(EBMT, 2019; Sorrer, 2013)

	Tanım	Skor
Aritmi	Atrial fibrilasyon, flutter, Supraventriküler taşikardi, Ventriküler aritmi, Hasta sinus sendromu, Kalp bloğu	1
Kardiyak	Koroner kalp hastalıkları, Konjestif kalp yetmezliği, Ejeksiyon fraksiyonu $\leq$ % 50	1
İnflamatuvar barsak hastalığı	Crohn hastalığı, Tedavi gerektiren ülseratif kolit	1
Dişabet	HCST'den 4 hafta önceki insülin veya oral hipoglisemik ilaç kullanımı	1
Serebrovasküler	Tıbbi öyküde herhangi bir zamanda geçirilmiş olan geçici iskemik atak, subaraknoid kanama veya serebral tromboz, emboli veya kanama varlığı	1
Psikiyatrik	Başlangıç tarihi öncesi 4 haftadan itibaren devamlı tedavi gerektiren duyu durum değişikliği, anksiyete veya diğer psikolojik bozukluklar skorlanır.	1
Hepatik (AST, ALT, total bilirubin)	Yüksek AST/ALT $\leq$ 2.5x ULN veya yüksek total bilirubin $\leq$ 1.5x ULN veya hepatit B, C öyküsü	1
	AST/ALT $\geq$ 2.5x ULN veya total bilirubin $\geq$ 1.5x ULN veya tanı konulmuş siroz varlığı	3
Obezite	BMI $> 35 \text{ kg/m}^2$ (>18 yaş hastalar için) *Başlangıç tarihine en yakın değerler kullanılır	1
Yaş	≥ 40	1
Enfeksiyon	Kültür veya biyopsi ile tanı konulmuş enfeksiyon ve/veya sebebi bilinmeyen ateş ve/veya fungal pnomoni şüphesi taşıyan pulmoner noduller ve/veya tuberkuloz profilaksisi yapılması gereken pozitif ppd testi varlığı skorlama için kullanılır. *Hastalara başlangıç tarihinden önce antimikrobiyal tedavi başlanmış olmalı, hazırlama rejimi süresince ve infüzyondan sonra bu tedavi devam etmeli	1
Romatolojik hastalıklar	Tıbbi öyküde yer alan, hastalığa özgül tedavi verilmesini gerektiren tanı konulmuş romatolojik hastalıkları kapsar. Kesin tanı konulamamış ama özgül tedaviye cevap vermiş durumlar da skorlanır. *Tanı konulmamış poliartrit, dejeneratif eklem hastalığı veya osteoartrit skorlanmaz	2
Peptik ulser	Tıbbi öyküde yer alan endoskopik veya radyolojik görüntüleme yöntemleri ile tanı konulmuş gastrik veya duodenal ülser (başlangıç tarihinden hemen önce tedavi almıyor olsalar bile) skorlanır.	2
Renal komorbidite	İki farklı günde yapılmış en az 2 ölçümde serum kreatinin $> 2 \text{ mg/dl}$ veya başlangıç tarihinden 4 hafta öncesini içeren sürede haftalık diyaliz gerektiren kronik böbrek hastalığı öyküsü veya böbrek nakli öyküsünün olması	2
Pulmoner komorbidite (FEV₁, DLCO_{AdjHb})	DLCO _{AdjHb} % 66- 80 arasında veya FEV ₁ % 66- 80 arasında veya başlangıç tarihi öncesi 2 hafta içerisinde pulmoner hastalığa bağlı hafif aktivitede nefes darlığı olması	2
	DLCO _{AdjHb} $\leq$ % 65 veya FEV ₁ $\leq$ % 65 veya başlangıç tarihi öncesi 2 hafta içerisinde pulmoner hastalığa bağlı istirahatte nefes darlığı olması veya başlangıç tarihi öncesi 4 hafta içerisinde aralıklı veya sürekli oksijen desteğine ihtiyaç olması	3
Malignite öyküsü	Tıbbi öyküde herhangi bir zamanda tedavi gerektiren malignite olması. Aynı hücre serisinden meydana gelen farklı maligniteler skorlanmaz (or; MDS sonrası AML)	3
Kalp kapak hastalığı	Orta/şiddetli derecede kapak darlığı veya yetmezliği veya mitral/aort kapak protezi veya semptomatik mitral kapak prolapsusu	3
Toplam skor		

HCT-CI sonuçları:

0= düşük risk,

1-2= orta riskli,

≥ 3 = yüksek riskli olarak kategorize edilmektedir (Sorrer, 2013).

HLA-uyumlu akraba ve HLA-uyumlu akraba dışı donör kemik iliği ve periferik kan kök hücre nakli ile görülenlere benzer şekilde, HCT-CI skoru düşük yoğunluklu kord kanı transplantasyonunda da tedavi ilişkili mortalitenin göstergesidir. HCT-CI ≥ 3 hematopoietik kök hücre alıcılarının HCT-CI < 3 alıcılarına kıyasla tedavi ilişkili mortalite riski anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Salit et al., 2017).

Karnofsky Performans Skalası

HKHN öncesi fiziksel fonksiyon Karnofsky Performans Skalası (KPS) kullanılarak değerlendirilir. (Vaughn et al., 2015a)

Tablo 4. Karnofsky performans skalası (KPS)

Karnofsky indeksi	Skor
Normal, yakınması yok, semptom yok.	100
Normal aktivitesini yapabiliyor, hastalığın birkaç semptomu veya bulgusu olabilir.	90
Bazı zorluklarla beraber normal aktivitesini sürdürür, hastalığın minör bulgu ve belirtisi vardır.	80
Kendine bakabilir, normal aktivite ve işini yapamaz.	70
Gereksinimlerini karşılayabilir, nadir yardım gerekir, biraz yardıma ihtiyaç duyar.	60
Sıkça yardım ve tıbbi bakım gerekir.	50
Özel bakım ve yardım gerekir.	40
Hastane bakımı gerektirecek derecede sakat fakat ölüm riski yoktur.	30
Çok hasta, hastanede aktif destek tedavisi gereksinimi vardır.	20
Ölmek üzere	10
Ölüm	0

Komorbid hastalık, hem malign hem nonmalign hastalıklar için tedavi gören hastalarda sağkalımı etkilediği bilinen bir değişkendir. Fonksiyonel durum genellikle Karnofsky Performans Durumu indeksi gibi subjektif ölçümler kullanılarak değerlendirilir.

Sorrer ve ark. HCT-CI skoruna ek olarak, HKHN alıcılarının nakil öncesi değerlendirmelerine HCT-CI skorunun fonksiyonel durumu prognostik olarak öngörmede yeterli olmaması nedeniyle KPS skorunun dahil edilmesini desteklemişlerdir.

Fonksiyonel durum açısından değerlendirilen nakil alıcılarında KPS skorunun %80 altında olması prognostik risk faktörüdür (EBMT, 2019). KPS skoru %90'ın altında olması düşük fonksiyonel düzeyi, %90'ın üzerinde bulunması ise yüksek fonksiyonel düzeyi göstermektedir. KPS $\geq$ %90 olan hastaların OS ve NRM açısından istatistiksel olarak önemli avantajları vardır. KPS'nin hematopoietik hücre transplantasyonunda NRM ve OS öngörmede %90 sınır değeri çalışmalarda gösterilen anlamlı prognostik değerdir. Transplant zamanındaki KPS skoru ile hastalık riski birbiriyle uyumlu ve birbirini destekler niteliktedir (Guilfoyle R. ve ark., 2009).

Tablo 5. ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)

Skor	Tanımlama
0	Tam aktif, hastalık öncesi performans durumu ile aynı
1	Ağır iş yapamaz, ancak gündelik ev işleri ve ofis işlerini yapabilir.
2	Gündelik gereksinimlerini karşılayabilir, ancak ev ve ofis işlerini yapamaz. Uyanık olduğu zamanın %50'sinden fazlasını yatak dışında geçirir.
3	Gündelik işlerinin sınırlı bir bölümünü yapabilir. Uyanık olduğu zamanın %50'sinden fazlasını yatakta geçirir.
4	Yardımsız hiçbir iş yapamaz, tamamen yatağa bağımlı.

Kök hücre alıcılarının, önceden remisyon indüksiyonu amacıyla ya da standart dozlarda refrakter/nüks hastalıkları nedeniyle kurtarma amaçlı alınan yüksek doz kemoterapi toksisiteleri ve buna eklenen transplantasyon hazırlama rejimlerinin potansiyel yüksek toksisitesinin kümülatif etkisini tolere edebilmesi için genel sağlık durumlarının, performans düzeylerinin pre-transplantasyon döneminde iyi olması gerekmektedir. Transplantasyon öncesi kök hücre nakli adaylarının Karnofsky skorlamasına göre %70-100 arasında, ECOG skorlamasına göre 0-3 arasında performans durumu puanlamasını sağlaması gerekir (Özkalemkaş, 2004).

2.7.2. Alıcı- Verici Arasındaki Doku Gruplarının Uygunluğu

Human leucocyte antigen (HLA) hücre yüzeyinde bulunan glikoprotein yapıdaki moleküllerdir. HLA moleküllerinin en önemli görevi, hücre içi ve hücre dışı kaynaklı peptidleri bağlayarak bunların hücreden uzaklaştırılması ve bununla birlikte immün

yanıtın düzenlenmesidir. HLA, transplantasyon immünolojisi açısından değerli parametrelerdendir (Beksaç, 2004).

HLA tiplmesi alıcı ve verici arasındaki doku uyumluluğu için kullanılır. Alıcı ve vericinin HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1 lokuslarında uyum aranır (Morishima et al., 2012). HLA tam uyumlu kardeş allojeneik kök hücre nakli için en uygun ve ilk tercih edilen grefttir. Alıcı ve vericinin HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1’de mümkün olduğunca en yüksek çözünürlükte uyumu gerekir. Hastaların birçoğu HLA uyumlu kardeşten yoksundur ve alternatif greft seçimine gidilmesi gerekir (Howard et al., 2015). Bu durumda klinik çalışmalar kısmen eşleşmiş HLA’ların (bir HLA antijeni uyumsuz veya HLA-haploidentik) HKH greftlerinin bazı ortamlarda uygun vericilerin kök hücre kaynağı olabileceğini göstermektedir (Luznik et al., 2008; Shaw et al., 2010; Valcárcel, Sierra, Wang, & Kan, 2012). Bir antijeni eşleşmemiş verici ve alıcı arasında tek bir HLA antijenin farklılık göstermesi durumunda tercih edilir. Alıcı ve seçilen donör HLA-A, -B, -C ve -DR’de 7/8 eşleşmelidir. Haploidentik donör alıcı ile tek bir HLA antijeni paylaşan vericidir. Alıcı ile verici arasında en az 4/8 eşleşme olması gerekir. Kısmen uyumlu akraba veya akraba dışı donörlerde allo-KHN’de graft versus host hastalığı, engrafman kaybı ve graft versus lösemi gibi klinik sonuçları iyileştirmek için immünolojik olaylardan sorumlu olan HLA allellerinin belirlenmesi gerekmektedir (Howard et al., 2015).

2.7.3. Solunum Sisteminin Değerlendirilmesi

Hematopoetik kök hücre nakli sonrası önemli mortalite sebeplerinden biri olarak gösterilen pulmoner komplikasyonların önlenmesi amacıyla, nakil öncesi dönemde standart değerlendirmenin bir parçası olan pulmoner testler, hastanın yaşam süresini arttırması açısından önemli bir rol üstlenmektedir. Pre-transplantasyon döneminde akciğer patolojisi olan hastaların saptanmasını sağlayan pulmoner fonksiyon testleri, transplantasyon sonrası erken dönemde respiratuar zayıflık ve mortalite risk faktörleri belirlenmesi açısından da önemlidir. Pulmoner fonksiyon değerlendirilmesinde solunum fonksiyon testi (FEV₁ ve FVC) ve düzeltilmiş karbon monoksit difüzyon testi (DLCO) yaygın olarak kullanılmaktadır. Transplantasyon

öncesi pulmoner fonksiyon testlerinde tespit edilen hafif dereceli hava yolu obstrüksiyonu, transplantasyondan sonraki 1 yıl ve sonrasında FEV₁ ve FVC 'nin düşeceğine işaret etmektedir. Obstrüktif bozulma durumunda, ekspirasyonda küçük havayolu obstrüksiyonu FVC korunurken %FEV₁'in azalmasına dolayısıyla FEV₁/FVC'nin azalmasına neden olur; restriktif bozulmada ise akciğer hacmi VC'de bir azalmaya neden olur (Sagou et al., 2019).

Nakil öncesi pulmoner değerlendirmede hastada FEV₁'in beklenen değerin %80'inden fazla ve DLCO'nun beklenen değerin %50'sinden fazla olması istenir.

FEV₁ restriktif ve obstrüktif pulmoner süreçlerin her ikisini birden tanımlamaya yarar. Obstrüktif paterne havayolundaki limitasyonlar neden olurken; malign hastalık, torasik radyasyon, kemoterapi, genel kas zayıflığı bazı pulmoner enfeksiyonlar, torasik cerrahiler, spinal kord kompresyonları gibi parankimal/nonparankimal değişimler restriksiyon yönünde pulmoner bozuklukları meydana getirir (Parimon, Madtes, Au, Clark, & Chien, 2005).

DLCO pulmoner-kapiller yüzey alanının yararlılığını yansıtır. Alveolar membran kalınlığı, hemoglobin seviyesi, kardiyak fonksiyon, ventilasyon-perfüzyon bölgesel heterojenitesi gibi birçok faktörden etkilenir (Parimon et al., 2005).

Ghalie ve ark pretransplant dönemimde düşük FEV₁ seviyesinin transplantasyon sonrası erken dönemde lokalize ya da diffüz pulmoner infiltrasyon, pulmoner hemoraj ve yetişkin respiratuar distres sendromu gibi pulmoner komplikasyonlarla ilişkili olabileceğini ifade etmiştir (Ghalie ve ark., 1992).

Pretransplant dönemdeki akciğer fonksiyonu ile mortalite arasındaki ilişki sebebiyle FEV₁ mortalite açısından önemli öngörücü değerlerden biri olabilir (Goldberg ve ark., 1998; Chien ve ark., 2005; Crawford ve Fisher, 1992). Bununla birlikte literatürde pretransplantasyon dönemde spirometrik ve akciğer volüm ölçümlerinin transplantasyon sonrası 1 yıl mortalite riskini öngörmede bağımsız olarak kullanılamayacağını kanıtlayan çalışmalar da bulunmaktadır (Crawford ve Fisher, 1992).

Busulfan, metotreksat, siklofosfomid gibi bazı kemoterapi ajanlarının hazırlama rejminde kullanılması pretransplantasyon döneme ek olarak posttransplantasyon döneminde de FEV₁'deki azalmanın en güçlü nedeni olduğu çalışmalarla bildirilmiştir.

Hazırlama rejimi protokollerinin akciğer epitel hücrelerine zarar vererek akciğer toksisitesine neden olduğu bilinmektedir (Vergnon ve ark., 1988; Cooper ve ark., 1986; Meadors ve ark., 2006).

HLA uyumsuzluğu arttıkça FEV₁'de düşüş gözlenmektedir (Sagou et al., 2019). Bunun gibi nakil öncesi ve nakille ilişkili pek çok faktör, nakil sonrasında hastanın pulmoner fonksiyon bozukluğu yaşaması ihtimalini güçlendirmektedir.

2.7.4. Kardiyak Değerlendirme

Kardiyak değerlendirme EKG, ekokardiyografi yöntemleriyle yapılmaktadır. Ekokardiyografi ile ejeksiyon fraksiyonunun(EF) %50'nin altında olan hastalar HKHN sonrası kardiyotoksisite açısından risk taşımaktadır (Trigg ve ark., 1987).

Hastaların değerlendirilmesi sırasında daha önce aldıkları kümülatif antrasiklin dozunun bilinmesi de HKHN'nin kardiyak komplikasyonlarını önceden belirlemek açısından değerlidir. Aynı şekilde KHN adaylarının 12 derivasyonlu EKG lerinde yaşamsal risk oluşturabilecek aritmi ve/veya iskemi bulunmaması gerekir (EBMT, 2019; Sucak, 2003).

2.7.4. Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi

KHN sonrası görülen komplikasyonlar (kusma, diyare, oral mukozit, anoreksiya) beden kitle indeksinin(BMI) azalmasına, malnütrisyonu neden olmaktadır. Bu sebeple pretransplant döneminde hematopoetik kök hücre nakli adaylarının nutrisyon açısından değerlendirilmesi gerekmektedir. Hastanın enerji, protein, lipid, karbonhidrat, vitamin ve mineral gereksinimleri nakil öncesi dönemde karşılanmalıdır.

BMI ile ilişkilendirilen çalışmalarda düşük kilolu hastalarda erken dönemde genel sağkalım oranları düşük, non-relaps mortalite oranları yüksek bulunmuştur. Obez hastalarda ise hazırlama rejimlerinin ideal kilo üzerinden hesaplanması nedeniyle ilaç dozları vücut ağırlığının altında bir kiloyla planlanmasıyla ilgili azaltılmış hazırlama rejimi yoğunluğuyla ilişkili olarak non-relaps mortalite oranı yüksek bulunmuştur. Normal kiloda, BMI normal aralıkta olan hastalara göre obez

hastalar ve düşük ağırlıktaki nakil adaylarının mortalite riskinin daha fazla olduğu bildirilmektedir(Doney, McMillen, Buono, Deeg, & Gooley, 2018).

Vücut ağırlığı, ideal vücut ağırlığının %95'inden az ya da %145'inden fazla olması nakil adaylarının mortalite riskini arttırmaktadır. Vücut ağırlığı ideal ağırlığının %85'inden düşük olan hastalarda prognoz daha kötüdür (Deeg ve ark., 1995).

2.7.5. Komorbidite Değerlendirmesi

HCT-CI, Charlson komorbidite indeksi gibi skorlamalar kullanılarak hazırlama rejimleri ve hematopoietik kök hücre nakil sonrası ortaya çıkan GvHH, enfeksiyonlar, uzun süreli immünsüpresyon ve immünsüpresif ilaçlar nakil ile ilişkili morbidite ve mortalite nedeni olabilecek komorbiditeler detaylı şekilde incelenmektedir.

2.7.6. Hepatik Değerlendirme

KHN adaylarında transplant öncesi transaminaz değerleri normalin üst sınırının 2-4 katını geçmemelidir. Transplantasyon sonrası dönemde mortalitesi yüksek olduğu için önemli komplikasyonlardan biri karaciğerin venoolüzif hastalığıdır. KHN öncesi transaminazları normalin 2 katını geçen hastalarda venookluziv hastalık (VOD) görülme sıklığı, serum ALT değeri 50 mg/dl'nin ve/veya bilirubin değeri 1.1 mg/dl nin üzerinde olan hastalarda ise KHN sonrası hepatotoksisite riskini arttığı bildirilmektedir (EBMT, 2019; Sucak, 2003).

2.7.7. Renal Fonksiyonların Değerlendirilmesi

Transplantasyon öncesi kreatin değerinin 1.5 mg/dl'nin altında ve kreatinin klirensinin 60 ml/dak.'nın üstünde olması gerekir. Mesane hasarının tespiti gibi durumlarda hazırlama rejimindeki ilaçlar renal açıdan riskleri göz önünde bulundurularak düzenlenir (Parikh ve ark., 2002).

2.7.8. Enfeksiyonlar

KHN öncesi hastaların sinüzit, pnömoni gibi aktif bir enfeksiyonu bulunmamalıdır. Aktif fungal enfeksiyonu ve özellikle akciğerde aspergillus enfeksiyonu olan hastalar ve aktif Hepatit B,C, CMV enfeksiyonu olan hastalar çok yüksek mortalite riski taşırlar. Hepatit B ve C taşıyıcısı olan kök hücre nakli adayları, aktif karaciğer hasarı yok ise KHN protokollerine dahil edilebilmelerine rağmen virüs reaktivasyonu potansiyeli taşıdığı bilinmektedir (Sucak, 2003).

2.7.9. 6 Dakika Yürüme Testinin Pre-Transplant Taramasına Eklenmesi

HKHN sonrası sayıca giderek artan uzun süreli hayatta kalan hastalar, nakil sonrası oluşan komplikasyonlara ek olarak kronik sağlık problemlerini de beraberinde getiren yaşlanma ile ilgili normal patolojik süreçlere de tabidir. Bununla birlikte bu normal süreçler; HKHN ile ilişkili olarak kardiyovasküler, muskuloskeletal sisteme direkt toksisite ile hızlanır. Sol ventrikül disfonksiyonu, endotelial hasarlanma, pulmoner fibrozis direkt toksisite sonucunda görülebilen etkilenimlerdendir. Tedaviye sekonder egzersiz intoleransı ve sarkopeni gibi indirekt fizyolojik sonuçlar da görülebilir. Bu yıkıcı durumlar kardiyovasküler rezerv kapasitesini sinerjistik olarak azaltır. Hastada yaş ve cinsiyete göre eşdeğer bireylerden çok daha erken yaşta meydana gelen geniş spektrumlu yıkıcı sağlık koşulları, özellikle kardiyovasküler hastalıkların gelişimini yatkın hale getirir. Kardiyovasküler hastalık hematolojik malignite tanısından sonra en önde gelen mortalite nedenidir. Aynı yaş ve cinsiyetteki bireylerle kıyaslandığında 3,5 kat artmış ölüm riskini beraberinde getirir. Pretransplantasyon döneminde uzun vadede kronik durumlar açısından yüksek risk taşıyan hastaların belirlenmesi büyük öneme sahiptir. Rutin uygulamada, HKHN ilişkili akut ve uzun süreli toksisite riski ve HKH transplantasyonunu tolere edebilme kabiliyeti; yaş, Karnofsky performans skalası, vücut kitle indeksi, kardiyak fonksiyon (sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu), solunum fonksiyonu (özellikle FEV₁) ve karbon monoksit difüzyon kapasitesi dahil olmak üzere çeşitli geleneksel ölçümler kullanılarak değerlendirilir. Tıbbi kayıt kaynaklı organ disfonksiyonuna dayanan sağlık durumunun bir ölçütü olan HCT-CI, standart ölçütlerin ötesinde NRM riski tahminini güçlendirir. Bununla birlikte, bu ölçütler biyolojik yaşı baz alarak değerlendirir. Kronolojik yaş tek başına hastanın

fonksiyonel kapasitesini doğru şekilde yansıtmayabilir. Bu sebeple hastanın fizyolojik durum değerlendirmesinde yaşa göre değerlendirmek yetersiz sınıflamaya neden olabilir. Bu gibi yetersiz sınıflandırmaların özellikle tedavi risk sınıflandırması için önemli klinik etkileri olabilir. Bu ölçütler stres (egzersiz) koşulları altında global fiziksel fonksiyonu tamamen karakterize etmemektedir ve bu nedenle özellikle aşikar kardiyovasküler ve organ disfonksiyonu bulunmayan bireyler arasında doğru şekilde sınıflandırılmasında hassasiyeti yeterli olmayabilir. Mevcut çeşitli yöntemler, egzersiz koşulları altında global fiziksel fonksiyonun objektif biçimde belirlenmesini sağlar. Bunlar arasında 6 dakika yürüme testi, fonksiyonel kapasiteyi değerlendirmek için basit ve klinik olarak uygulanabilir bir yöntemdir. Birçok nononkolojik kliniklerde kullanılan mortalite öngörmede güçlü bir belirteçtir. 6 dakika yürüme testinin HKHN dahil olmak üzere onkolojik vakalarda da klinik olarak fayda sağladığı bilinmektedir. Geleneksel ölçümlerin ötesinde 6 dakikalık yürüme mesafesi ek prognostik bilgi sağlar. 6 dakikalık yürüme mesafesi NRM'yi öngörmede kullanılabilir. Yürüme mesafesinde her 50 metrelik artış NRM riskinde %9'luk nispi bir azalma ile ilişkilendirilebilir. 6 dakika yürüme mesafesinin ≥ 400 metre olması durumunda NRM oranında düşüş gözlenmektedir (Jones et al., 2015).

Yapılan çalışmalar, pretransplant dönemde risk değerlendirmesinin optimize edilebilmesi için bazı ek objektif verilerin eklenmesi gerekliliğini göstermiştir (Goldwasser ve Feldman, 1997; Knaus ve ark., 1991).

2.7.10. Prognostik Biyomarkerlar

Akut faz değişikliği; akut faz proteinleri ve çok sayıda davranışsal, fizyolojik, biyokimyasal ve nutrisyonel etmenler sonucu plazma protein konsantrasyonlarındaki değişime dayanır. Akut faz proteini enflamatuvar durumlar sırasında plazma konsantrasyonunda en az %25 oranında artan (pozitif akut faz proteini) veya azalan (negatif akut faz proteini) protein olarak tanımlanır. Akut faz proteinlerinin plazmadaki bu değişiklikleri hepatositler tarafından üretimlerindeki değişikliklerden kaynaklanır. Genellikle enfeksiyon, travma, cerrahi, yanıklar, doku enfarktüsü, çeşitli immünolojik aracılı ve kristal kaynaklı enflamatuvar durumlar ve kanserler etkilemektedir. Orta seviyeli değişiklikler yorucu egzersizler, sıcak çarpması ve doğum

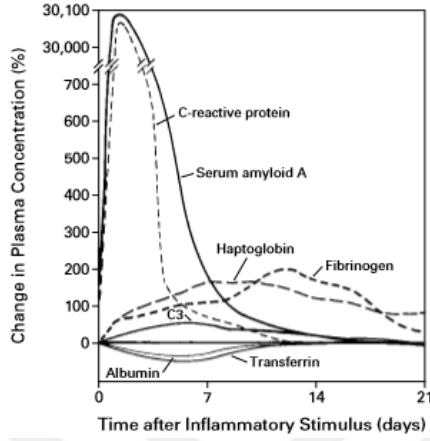
yapan kadınlarda doğum kaynaklı meydana gelirken, akut faz reaktanlarındaki küçük değişiklikler ise psikolojik stresin akabinde ve birçok psikiyatrik hastalıkta meydana gelir. Her ne kadar akut faz cevabının çoklu komponentlerinin konsantrasyonları birlikte artsa da, aynı tanıya sahip tüm hastalarda hepsi aynı şekilde artmaz. Buna bağlı ateşli hastalar normal plazma C-reaktif protein konsantrasyonuna sahip olabilir ve farklı akut faz proteinlerinin plazma konsantrasyonu arasında uyumsuzluk görülebilir. Akut faz cevabının bileşenlerinin ayrı ayrı düzenlendiğini gösteren bu varyasyonlar, kısmen farklı patofizyolojik durumlarda spesifik sitokinlerin üretim modellerinde veya modülatörlerinde farklılıklarla açıklanabilir. Sitokinler, aktif hücreler tarafından üretilen interselüler sinyal polipeptitleridir. Sitokinlerin çoğu çok sayıda kaynağa, hedefe ve fonksiyone sahiptir. Enflamatuvar süreçlerde etkili ve süreç boyunca üretilen sitokinler akut faz proteinlerinin üretiminin ana uyarıcılarıdır. Bu inflamasyon ilişkili sitokinler interleukin-6, interleukin-1 β , TNF- α , interferon- γ , transforming growth factor- β ve interleukin-8'dir. Sitokinler çeşitli hücre tipleri tarafından üretilirler, ancak en önemli kaynaklar inflamatuvar alanlardaki makrofaj ve monositlerdir. İnterlökün-6 akut faz proteinlerinin çoğunun üretimini stimüle eden temel uyarıcıdır.

Bağışıklık sisteminin bir bileşeni olan CRP'nin temel işlevi, fosfokolini bağlama ve dolayısıyla bazı yabancı patojenleri ve ayrıca hasarlı hücrelerin fosfolipit bileşenlerini tanıma yeteneğidir. Ligandlardan birine bağlandığında kompleman sistemi aktive eder ve fagositik hücrelere bağlanabilir. Ayrıca hedeflenen hücrelerin hem humoral hem de hücrel inflamasyon sistemlerinin etkileşimi ile hedef hücrelerin ortadan kaldırılması sürecini başlatabilir. CRP'nin diğer bir proinflamatuvar etkisi ise monositlerde inflamatuvar sitokinlerin ve doku faktörünün uyarılmasını sağlamasıdır.

Yara iyileşmesi 2 akut faz proteininin öncülüğünde gerçekleşir; fibrinojen, tüm aşamaları doku onarımı için kritik öneme sahip olan endotel hücre adezyonuna, seperasyonuna ve proliferasyonuna katkıda bulunurken, haptoglobin anjiogenezi stimüle ederek yara onarımına yardımcı olur.

Günümüzde akut faz proteinlerinin cevabında en yaygın kullanılan indikatörler eritrosit sedimentasyon hızı ve plazma C-Reaktif protein konsantrasyonudur. Eritrosit sedimentasyon hızı oranı büyük ölçüde fibrinojenin plazmadaki

konsantrasyonuna bağlıdır. Hastanın klinik durum değişikliklerinde eritrosit sedimentasyon hızı nispeten yavaş değişirken, plazma CRP konsantrasyonu hızlı değişmektedir.



Şekil 2. Akut faz proteinlerinin plazma konsantrasyonlarındaki değişiminin karakteristik paternleri

Ek olarak ESR yaş ilerledikçe sürekli artar ancak CRP konsantrasyonu artmaz. Akut faz cevapları patofizyolojide önemli bir fenomondur. Bu değişikliklerin işlevleri oldukça değişken ve çeşitlidir. Bazıları inflamatuvar sürecin başlatılmasına veya sürdürülmesine katılır, bazıları onu modüle eder ve bazıları adaptif rol oynar. Bu değişiklikler sitokinlerin kompleks interselüler sinyalizasyon sistemleri tarafından uyarılır ve belirlenir (Gabay & Kushner, 1999). CRP tipik olarak hücre ölümü sırasında maruz kalan veya patojenlerin yüzeylerinde bulunan spesifik moleküler konfigürasyonlara bağlanan bir model tanıma molekülüdür. Doku yaralanmasından veya enfeksiyondan sonraki saatlerde hızlı artışı, konak savunmasına katkıda bulunduğunu ve bunun immün cevabın bir parçası olduğunu göstermektedir. Son zamanlarda minör CRP artışları ile kardiyovasküler olaylar arasında bir ilişki olduğu Amerikan Kalp Birliği tarafından yayınlanmış ve koroner kalp hastalığı riski altındaki hastaların CRP düzeylerinin saptanmasını önermiştir. CRP'nin ateroskleroz patogenezinde rol oynaması olasılığını destekleyen kanıtlar yakın zamanda gözden geçirilmiştir. Örnekler arasında CRP'nin okside düşük yoğunluklu lipoproteinin fosfokolinini bağladığı, endotel hücrelerinde yapışma moleküllerinin ekspresyonunu yukarı doğru regüle eden aortik endotelial oksit sentaz ekspresyonunu aortik endotelial hücrelerde inhibe eden endotel hücrelerinde yapışma moleküllerinin ekspresyonunu yükselten bulgusu bulunmaktadır (Black, Kushner, & Samols, 2004).

Nonspesifik bir enflamasyon belirtici olan yüksek seviyelerdeki CRP düzeyleri kardiyovasküler hastalık riskinde artış ile ilişkilidir. Dolaşımdaki CRP düzeyi ile kas kitlesi arasında ters ilişki olduğu bir çalışmada gösterilmiştir. CRP'ye 24 saat boyunca maruz kalan insan miyotüplerinin kas protein fraksiyonel sentez hızında azalma görülmüştür. Protein sentezini modüle eden moleküllerde azalmış fosforilasyon ve hücresel enerji stresi modülatörlerinde CRP aracılı artmış fosforilasyon yaşlılarla yapılan bir çalışmada kanıtlanmıştır. Kas protein sentezi ve kas protein yıkımı arasındaki denge kas kitlesini kontrol eden anahtar faktördür ve kas kitlesi katabolizma ve anabolizma dengede olduğunda stabilken, kas kaybı olduğunda atrofiler meydana gelir. Muhmelen CRP kas katabolizmasının bir etmenidir. CRP kas hücresi boyutunu etkiler ve kas protein sentez yolunu baskılayarak iskelet kası üzerinde olumsuz yönde etki eder. Azalmış kas kuvveti ve düşük kas kitlesi, günlük yaşamın ve temel aktivitelerin gerçekleştirilme yeteneğini sınırlayan önemli bir faktördür. Kas lifi ve alanındaki azalmaya bağlı olabilen kas kitlesi kaybı, kas hücrelerinin kendisine özgü ya da çevresine bağlı etkiler nedeniyle gerçekleşir. Yüksek CRP seviyelerine sahip kadınlarda miyojenik hücrelerin proliferatif oranında bir azalma olduğu kanıtlanmıştır. Serum CRP ve kas kitlesi arasındaki ilişkinin bir muhtemel nedeni kas hücrelerinin boyutunun CRP aracılı azalmasıdır. Miyofibrillar proteinlerin kas lifi hacminin yaklaşık %85'ini oluşturduğu dikkate alındığında, miyofibrillar protein metabolizmasının dengesini etkileyebilecek herhangi bir faktör kas atrofisine neden olabilir (Wåhlin-Larsson et al., 2017).

Normal değer aralığı 3,5- 5 gr/dL olan albümin plazmada toplam protein içeriğinin %50'sini oluşturarak plazma proteinleri içerisinde sayıca en fazla bulunur. Normal fizyolojik koşullarda, karaciğerde hepatositler tarafından günde yaklaşık 10-15 gr üretilir; depolanması yoktur veya çok az düzeydedir (Caraceni, Tufoni, & Bonavita, 2013). İnsülin, kortizol, growth hormon albümin sentezini stimüle ederken; interlökin-6, TNF- α gibi proinflamatuvar maddeler tarafından inhibe eder (Nicholson, Wolmarans, & Park, 2000). Plazma onkotik basıncının %80'ini sağlaması nedeniyle vücut kompartmanları arasındaki sıvı dağılımının esas modülatörü olarak bilinmektedir. Son yıllarda albüminin kendine özgü yapısı ve kompartmantalizasyonuna bağlı endojen (kolestreol, yağ asitleri, bilirubin vs.), ekzojen (ilaçlar, toksinler vs.), geçiş metali iyonları ve nitrik oksit gibi gazları

bağlayıp taşıyarak metabolizma ve detoksifikasyon özellikleri üzerinde durulmaktadır. Buna bağlı olarak da albüminin diğer bir özelliği; dolaşımdaki temel antioksidan sistemi temsil etmesidir (Fanali et al., 2012; Garcia-Martinez et al., 2013). Albümin vücutta enflamatuvar durumun belirteçlerindendir. Serum albümin değeri yaş, sigara maruziyeti, obezite ve hipertansiyon ile ters orantılı bir seyir gösterir. Kardiyovasküler mortaliteyi öngörür (Goldwasser & Feldman, 1997; Knaus et al., 1991). Serum albüminin literatürde değer aralığı ≥ 3.5 , 3.0- 3.5, < 3.0 gr/dL sınır(cutoff) değerleri kullanılarak ifade edilmektedir (Kharfan-Dabaja et al., 2011; Rezvani et al., 2011). Serum albümin değerinin düşük olması sıklıkla karaciğer fonksiyonun ya da nutrisyonel durumun göstergesi olarak kullanılır. HKHN pretransplant dönemde ise hipoalbüminemi $\rightarrow$ HCT-CI yüksek serum bilirubin ve transaminaz konsantrasyonlarını oluştursa bile, zayıf beslenme durumu ve zayıf hepatik sentetik fonksiyonu yansıtabilir (Farias, Campos, Bonfin, & Vilela, 2013; Hoffmeister, Storer, Macris, Carpenter, & Baker, 2013) (Deeg ve ark., 1995). Pretransplantasyon döneminde tespit edilen hipoalbüminemi durumunda hastaya agresif besin takviyesi uygulanmaktadır. Pre-HKHN dönemde periferik kan sayımının düşük değerleri önceki tedavilerden sonra zayıf ilik rezervinin bir işareti olarak kabul edilebilir.

Ferritin, intraselüler ve ekstraselüler boşluklarda oluşturulan demir depolama proteini olarak görev alan akut faz reaktanıdır. Bu reaktanın yüksek seviyelerde olması enfeksiyonlara, hepatik ve pulmoner komplikasyonlara ve aşırı demir yükü varlığına işaret edebilir (Dürken et al., 2000; Evens, Mehta, & Gordon, 2004; Kanda et al., 2011; Kataoka et al., 2009). Çeşitli solid tümörlerin varlığında negatif prognostikatórdür. Ferritin konsantrasyonlarının gruplandırılması çalışmalarda ≤ 1000 , 1000-2500, ≥ 2500 mg/dL şeklinde cut-off değerleri kullanılarak yapılmaktadır (Armand et al., 2006, 2011; Mahindra et al., 2009). Akut faz reaktanı olan ferritinin yüksek seviyelerde seyretmesi enfeksiyon ve gizli doku hasarlarının varlığını gösterebilir (Vaughn et al., 2015b). Çok sayıda çalışma pre-transplant HKHN döneminde ferritin ile NRM riskinin ilişkisini ispatlamıştır (Armand et al., 2006, 2011; Lim et al., 2010; Mahindra et al., 2009; Pullarkat et al., 2008). Bazı araştırmacılar, yüksek ferritin seviyelerinin akut demir toksisitesinin etkileri ile ilişkili olabileceğini ve pre-transplant dönemde transfüzyon yükünün veya

dolaşımdaki serbest demiri ölçen spesifik biyobelirteçlerin daha güvenilir prognostik değişkenler olarak hizmet edebileceğini ileri sürmüşlerdir (Alessandrino et al., 2010; Armand et al., 2011; Naoum et al., 2014). Ferritin önemli olduğu kadar serum albümin prognostik değeri de sonucu iyileştirmek için hedeflenilmesi gereken parametrelerdendir.

Mutlak nötrofil sayısı (ANC) >1500, 1000-1500, 500-1000, <500/ μ L değerleriyle gruplandırılmaktadır. Pre-HKHN dönemde nötropeni NRM ile ilişkilidir (Scott et al., 2008).

Hemoglobin kategorizasyonu >10, 9-10, <9/ μ L değerleri ile yapılmaktadır.

Trombositlerin gruplandırılmasında kullanılan kesme değerleri >100bin, 50bin-100bin, 20bin-50bin, <20bin/ μ L olarak çalışmalarda geçmektedir. Özellikle trombositopeni, akut miyelojenöz lösemi için indüksiyon kemoterapisinden ve hastalık veya sitogenetik riskten bağımsız olarak miyelodisplastik sendrom için HCT sonrası iyileşmeden sonra survivalı öngörür (Deeg et al., 2016; Walter et al., 2010). Pre-HKHN trombosit sayısının HKHN sonrası NRM riski altında bırakan önceki tedavinin veya altta yatan kalıcı malignitenin ciddiyetine bağlı olarak duyarlılığını arttırması beklenir (Vaughn et al., 2015b).

Ferritin >2500 mg/dL, albümin ve trombosit sayısındaki artan düşüşler hem nakil ilişkili mortalite hem de sağkalım ile anlamlı istatistiksel ilişkilere sahiptir (Vaughn et al., 2015b). Ferritin, albümin ve kan hücresi sayımı ile hematopoetik kök hücre nakli arasındaki ilişki pek çok çalışmada incelenmiş; nakil sonrası morbidite ve mortalite ile istatistiksel olarak anlamlı öngörü sağladığı raporlanmıştır (Alessandrino et al., 2010; Armand et al., 2006, 2013; Lim et al., 2010; Mahindra et al., 2009; Pullarkat et al., 2008; Scott et al., 2008; S Sivgin et al., 2012; Serdar Sivgin, Baldane, Ozenmis, et al., 2013; Walter et al., 2010).

Vaughn ve ark. yaptığı bir çalışmada ferritin $\geq$ 2500 mg/ dL, PLT< 100 bin ve albümin <3,5 değerleri transplantasyon sonrası nakil ilişkili mortalite ve mortalite riski artışıyla bağımsız olarak ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmanın bir diğer sonucu HCT-CI ayırt edici kapasitesi, çok sayıda önemli objektif belirtiç dahil edilerek geliştirilebilir (Vaughn et al., 2015b).

Ferritin ve albüminin NRM ve OS ile bağımsız ilişkisi tespit edilmiştir (Vaughn et al., 2015b). Prognoza fizyolojik katkıları kısmen de olsa ayrı mekanizmalar üzerinden gerçekleşmektedir. Bu da hipoalbüminemi için yapılan düzeltmelerin, yüksek serum ferritin konsantrasyonları ile ilişkili NRM riskini azaltmadığını gösteren çalışmalarla tutarlıdır (Armand et al., 2006).

Mutlak nötrofil sayısı (ANC), hemoglobin (Hb) veya trombosit sayısı ile temsil edilen sitopeniler, kalıcı malignite veya önceki tedavinin etkileri ile ilgili zayıf ilik fonksiyonunu belirtir (Deeg et al., 2016; Walter et al., 2010; Scott ve ark., 2006).

2.8. Hematopoietik Kök Hücre Nakli Aşamaları

2.8.1. Hazırlık Aşaması

Otolog kök hücre transplantasyona yönelik hazırlama rejiminde, kemik iliği toksisitesi riskiyle kısıtlı dozda uygulanabilen tedaviler, maksimum tümör sitoredüksiyonunu veya immünsüpresyonu elde etmek amacıyla standart uygulamalardan çok daha yüksek dozlarda hastalığın özelliği göz önünde bulundurularak uygulanmaktadır.

Allojeneik transplantasyona yönelik hazırlama rejimlerinde ise en önemli özellik, verilen hücrelerin alıcı tarafından reddinin, etkili bir immünosüpresyon ile engellenmesinin gerekliliğidir. Bir malignitenin maksimum sitoredüksiyonu veya otoimmün bir hastalıkta immünsüpresyon allojenik nakillerde hazırlama rejimlerinin hedeflerindendir.

Otolog transplantlarda malignitenin maksimal redüksiyonu için kemik iliği toksisitesi ihtimalinden çekinmeden yüksek dozda tedavi uygulanması, allojeneik transplantlarda ise dışarıdan verilen hematopoetik hücrelerin yerleşebilmesi için kemik iliği mikroçevresinde yer açma hedefine uygun myelotoksik ajanların tercih edilmesine bağlı olarak hazırlama rejimleri çoğunlukla myeloablatif nitelik taşır. Myeloablasyon morbidite ve mortalite açısından yüksek risk oluşturur.

Myeloablatif rejimler; total vücut ışınlaması ve busulfan, melphalan, nitrozüreler ve thiotepe gibi kemoterapi uygulamalarını içerir. T hücrelere spesifik ajanlar veya T

hücrelerden arındırılması ve malign hücrelerin maksimum oranda yok edilmesi amacı taşır.

Nonmyeloablatif rejimler; myeloablasyon yapmayan hazırlama rejimi, submyeloablatif, lenfoablatif veya azaltılmış yoğunluklu hazırlama rejimi şeklinde isimlendirilmektedir.

Allojeneik greft içerisindeki hücrelerin tümörü ortadan kaldırması (greft versus tümör etkisi) beklenir. Minimal lökopeni ve azalmış enfeksiyon riski, trombosit ve eritrosit desteği gereksiniminde azalma, mukozit ve diğer toksik semptomlarda azalma, immün toleransın daha kolay oluşturulması, doku yıkımının daha az olması ile GVHH'da azalma, ayrıca yüksek doza bağlı geç etkilerde azalma gibi hedefler nonmyeloablatif yaklaşımın çok daza az toksik olması, tedavi içeriği ve yoğunluğunun daha az olması, kemik iliğini tamamen ortadan kaldırmaması nedeniyle beklentiler oluşturmuştur (Baron & Storb, 2006; Gürman, n.d., 2004; Schattenberg & Levenga, 2006; Wingard, Hsu, & Hiemenz, 2011).

2.8.2. Hematopoetik Kök Hücrelerin Sitored ksiyonu, Kriyoprezervasyonu ve Reinf zyonu

Kanda $\leq 1\%$ oranında bulunan hematopoetik kök hücreler, Granülosit stimüle edici faktör (G-CSF) veya Granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) gibi büyüme faktörleri ve/veya kemoterapötik ajanlarla mobilize edilerek kemik iliğinden periferik kana transfüze olur. Periferik kana transfüzyondan sonra kök hücreler aferez işlemi ve devamlı akım hücre ayırım cihazları kullanılarak vericiden ya da otolog nakillerde kişinin kendisinden yeterli hücre sayısını (en az $2 \times 10^6/\text{kg}$ ve tercihen $6 \times 10^6/\text{kg}$) sağlayabilmek için 1- 4 günlük seanslarla toplanır. Hedeflenen kök hücre miktarı $2-3 \times 10^6/\text{kg}$ alıcı ağırlığı olmalı ve eğer ilk gün yeterli kök hücre toplanamadıysa, vericiye ek G-CSF verilerek ikinci bir aferez seansı yapılmalıdır. Hematopoetik kök hücre tanımlanmasında CD34 adlı 115 kD moleküler ağırlığında bir glikoprotein kullanılır. Yeterli kök hücre sayısının elde edilebilmesi için $\text{CD34}^+ > 10/\mu\text{L}$ olmalıdır (Lhan, Arat, & Arslan, 2003).

Hematopoetik kök hücre transplantasyonunda transplantasyon ile hazırlama rejimleri arasındaki süre nedeniyle toplanan kök hücreler oda sıcaklığında birkaç saat ya da

+4°C sıcaklıkta en fazla 9 gün saklanabilir. Ürünün dondurulması işlemi kök hücrelerin toplanması ile reinfüzyonu arasında 72 saatten fazla süre olması durumunda yapılır. Kriyoprezervasyon (ürünün dondurulması) kemik iliği ya da çevre kanından elde edilen canlı pluripotent HKH'lerin yeniden eritildiklerinde viabilite ve fonksiyonel bütünlüklerinin yüksek oranda korunmuş olması, toksik bir etki oluşturmaması, hematopoetik kök hücrelerin progresif kaybının önüne geçilmesi hedeflerini taşır. Kriyoprezervasyon, sıklıkla otolog ürün için yapılmakla birlikte allojeneik ürün ya da akraba dışı transplantasyon için ürünü on yıllarca saklama ihtiyacıyla yapılabilir. Kriyoprezervasyon ve saklama döneminde buz kristal formasyonuna bağlı beklenmedik hücre kayıpları olabileceği bilinmektedir. Kriyoprotektan madde olarak en çok dimetil sülfoksit (DMSO) kullanılmakla beraber gliserol, polivinilpirolidon, hidroksietil starch (HES) de kullanılan maddelerdendir. Kriyoprezerve edilen hücreler, infüzyon günü +37°C'de 1 dakika içinde çözündürüldükten sonra reinfüze edilirler. Çözdürülme işlemi, torba ve vialler 37-40°C lik su banyosuna koyularak tümüyle sıvı faza geçinceye kadar sürer. Daha sonra hemen santral venöz yol aracılığıyla ve kan transfüzyonu ilkeleri ile alıcıya infüze edilir. Reinfüzyon işleminde kriyoprotektan madde toksisitesine bağlı olarak özellikle DMSO üzerinden yapılan araştırmalarda, DMSO'nun histamin deşarjına bağlı olarak alıcıda hipotansiyon, flushing, dispne, abdominal kramp, bulantı ve ishal en sık görülen semptomlar olduğu bildirilmiştir (Ündar, 2004) (Rowley, 1999; Galmes ve ark., 1996; Stiff ve ark., 1987; Okamoto ve ark., 1993).

2.8.3. Nötropeni Periyodu

Nötrofiller normal fizyolojik koşullarda günde yapım hızı $>10^{11}$ hücre olan ve yaşam ömrü 6-8 saat olan kemik iliği, periferik kan ve marjinal havuzda bulunan lökositlerdir. Nötropeni, mutlak nötrofil sayısının $500/\text{mm}^3$ altında olması ya da başlangıçta $500-1000/\text{mm}^3$ arasında olan mutlak nötrofil sayısının 24-48 saat içinde $500/\text{mm}^3$ ya da altına düşmesi olayıdır (Shelton, 2003). Dünya Sağlık Örgütü'ne göre ise mutlak nötrofil sayısının $2000/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmesidir (Schwartzberg, 2006). Lösemi tedavisi altındakiler hastalar tipik olarak kemik iliği içindeki habis hücrelerin yok edilmesinin teröpatik amacına paralel olarak uzun süreli nötropeni (> 7 gün) periyoduna girerler. Hematolojik malignitelerin tedavisinde kemik iliği içindeki

malign hücrelerin yok etme amacıyla kullanılan kemoterapinin yanısıra hematopoetik kök hücre transplantasyonu öncesinde uygulanan yüksek doz hazırlama rejimi uzun süreli kemik iliği aplazileri ve özellikle sıklıkla bakteriyel ve/veya mantar enfeksiyonuna yol açan uzun süreli nötropeni ile sonuçlanmaktadır (Dombret, 1996; Holdsworth ve Mathew, 2001).

Nötropeni periyodu, hastalar için hem lokalize hem de sistemik enfeksiyon riski oluşturan aynı zamanda morbidite, mortalite ve yaşam kalitesini etkileyen; uzamış nötropeni periyoduna girilmesiyle birlikte etkileri daha da şiddetlenen bir süreçtir (Hiddemann ve ark., 1999; Lyman ve ark., 1998).

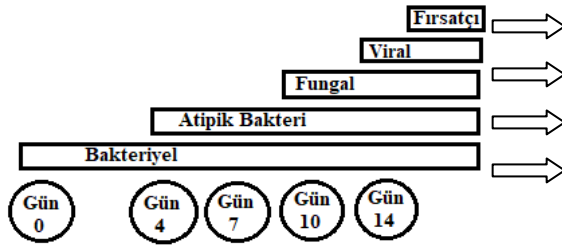
Tablo 6. ABD. Ulusal Kanser Enstitüsünün Ortak Toksisite Kriterlerine Göre Nötropeni Derecesi

Grade	Mutlak nötrofil sayısı (MNS)
0	Normal sınırlar içerisinde
1	$1500 \text{ mm}^3 \leq \text{MNS} < 2000 \text{ mm}^3$
2	$1000 \text{ mm}^3 \leq \text{MNS} < 1500 \text{ mm}^3$
3	$500 \text{ mm}^3 \leq \text{MNS} < 1000 \text{ mm}^3$
4	$\text{MNS} < 500 \text{ mm}^3$

Tablo 7. Nötropeni Derecesi Miller AB, et al. Cancer1987; 47: 207-14.

Grade	nötrofil sayısı ($\times 10^4/\text{mm}^3$)
0	$\geq 4,0$
1	3,0-3,9
2	2,0-2,9
3	1,0-1,9
4	< 1

Nötropeni şiddeti arttıkça enfeksiyon riski artar ve nötropeni süresinin uzaması halinde de ilk 4 gün sadece bakteriyel enfeksiyon ihtimali varken, 7. güne doğru atipik bakteri enfeksiyonu, 10.günde fungal enfeksiyon, 10–14 günlerde ise viral enfeksiyon ve daha da uzaması halinde fırsatçı enfeksiyon ihtimali oluşur (Shelton, 2003).



Şekil 3. Nötropeni durasyonuna bağlı enfeksiyon odakları

Nötropeni, mutlak nötrofil sayısının (ANC), 500 hücre / mm³'ten az durumudur ve birçok sitotoksik kemoterapi ajanı ile bağlantılı yaygın olumsuz bir olaydır. Sitotoksik kemoterapi sırasında, nötropeni (ilaç uygulamasını takiben nötrofil sayılarının en az olduğu değer) tipik olarak en düşük nötrofil seviyelerinde gerçekleşir. En düşük değerlere her tedavi siklusu zarfında alınan kemoterapi uygulamasından 10- 14 gün sonra ulaşılır. Nötrofil iyileşmesi genellikle tedaviden 3 veya 4 hafta sonra gerçekleşir (Freifeld et al., 2011) (National Cancer Institute, 2009).

Enfeksiyon açısından en fazla risk taşıyan hastalar ANC 100 mm³ altında olan hastalardır (Bodey, Buckley, Sathe, & Ph, 1996).

Ciddi nötropenin risk faktörleri 65 yaş ve üzerinde olmak, önceden alınan kemoterapi ve/veya radyoterapi tedavileri, uzun süredir varolan nötropeni veya kemik iliğinde tümör varlığı, kötü performans durumu, komorbiditeler, uzun süredir var olan ek durumlar (enfeksiyon gibi) şeklinde belirtilmiştir (J Natl Compr Canc Netw., 2017).

Febril nötropeni risk faktörleri ise kadın cinsiyet, hızlı nötrofil düşmesi, ilaç hipersensitivitesi; tedavi öncesi WBC, ANC, hemoglobin, trombosit sayısı, albümin ve hemoglobin seviyelerinin düşük olmasıdır (Lyman, Abella, & Pettengell, 2014).

2.8.4. Engrafman ve İyileşme Dönemi

Engrafman; hematopoetik kök hücre transplantasyonundan sonra verilen kök hücrelerin kandan kemik iliğine doğru geçerek burada yeni kan hücreleri (beyaz küreler, kırmızı kan hücreleri ve trombositler) yapmaya başlamasıdır. Kök hücre transplantasyonundan sonra genellikle 2 ile 4 hafta arasında gerçekleşir.

Nötrofil engrafmanı; desteksiz mutlak nötrofil sayısının (ANC)> 0,5x10⁹/L ardışık 3 gün boyunca korunması halinde veya 1x10⁹/L olduğu ilk gün engrafman kabul edilir.

Trombosit engrafmanı; ardışık 3 gün boyunca desteksiz trombosit sayısının > 20x10⁹/L veya 50x10⁹/L olduğu ilk gün.

Tablo 8. Engrafman kinetikleri- engrafman etkileyen faktörler(Arat, 2004)

1. Hazırlama rejimi	Myeloablatif hazırlama rejimlerinde, nonmyeloablatif rejimler ve azaltılmış yoğunlukta hazırlama rejimlerine kıyasla engrafman süresi anlamlı şekilde artmaktadır.
2. GvHH profilaksisi	Uzun süreli Mtx (+11 ve +21) kullanımı engrafman süresini arttırmaktadır (3).
3. Antimikrobiyal profilaksi	Kinolon profilaksisi altında engrafman, olası anti-TNF etkisinden hızlanırken, TMP-SMX altında uzama göstermektedir (3).
4. Kemik iliği stromal yapısı	Fibrozisli olgularda teorik olarak uzamış engrafman beklenirken çalışmalarda bu durum kanıtlanmamıştır (3).
5. Kök hücre kaynağı	Periferik kök hücre naklinde kemik iliğine göre belirgin olarak daha hızlı nötrofil (MNS>500 2-6 gün daha kısa) ve trombosit engrafmanı (Tromb>20 5-8 gün daha erken) gerçekleşmektedir (4). Allo PKH nakli sonrası geç dönem engrafman kaybı genellikle görülmez (5).
6. Kök hücre içeriği	CD34 miktarı arttıkça nötrofil ve trombosit toparlanma hızının arttığı kanıtlanmıştır. (7)
7. Nakil sonrası büyüme faktörü kullanımı	Nakil sonrası büyüme faktörü ile hematopoietik toparlanma hızı artmaktadır (8).
8. Hipersplenizm	KML ve miyelofibrozisi olan masif splenomegali olgularında önceleri önerildiyse de sonrasında yapılan çalışmalarda splenektomi ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış hatta negatif etkisi olduğu izlenmiştir. Engrafman uzamakla birlikte rutin splenektomi önerilmemektedir (3).

2.9. Nakil Sonrası Görülebilecek Komplikasyonlar

Hematopoetik kök hücre transplantasyonu hematolojik ve non-hematolojik malignitelerin; aplastik anemi, paroksizmal nokturnal hemoglobinuri, sickle cell anemi ve talasemi gibi nonmalign hematolojik bozuklukların, solid organ tümörlerinin ve bazı otoimmün, metabolik ve genetik hastalıkların tedavisinde giderek artan sıklıkta başarıyla uygulanmasının yanında birçok komplikasyonu da ortaya çıkarmaktadır.

Tablo 9. HKHN'nin erken komplikasyonları

1.bulantı
2.kusma
3.mukozit
4.alopesi
5.enfeksiyonlar
6.hemorajik sistit
7.aVAH (verici atak hastalığı)
8.Sinüzoidal obstrüksiyon sendromu
9.kapiller kaçış sendromu
10.engrafman sendromu
11.diffüz alveolar hemoraji
12.trombotik mikroanjiopati
13.idiyopatik pnömoni sendromu
14.multiple organ disfonksiyon sendromu

Tablo 10. HKHN'nin geç komplikasyonları

1.Kronik VAH
2.Endokrinolojik komplikasyonlar: hipotiroidi, sterilite ve hipogonadizm
3.Okuler komplikasyonlar: katarakt, mikrovasküler retinopati, enfeksiyöz retinit, hemorajik komplikasyonlar, keratokonjunktivitis sika
4.Kardiyak komplikasyonlar: restriktif veya dilate kardiyomiopati, aritmi
5.Pulmoner komplikasyonlar: kronik obstrüktif veya restriktif akciğer hastalığı, bronşiolitis obliterans
6.Karaciğer komplikasyonları: kronik VAH, karaciğer sirozu
7.Böbrek komplikasyonları: nefropati
8.İskelet sistemi komplikasyonları: avasküler kemik nekrozu, osteoporoz
9.Santral Sinir Sistemi komplikasyonları: lökoensefalopati, periferik nöropati
10.Vasküler komplikasyonlar: ateroskleroz, periferik arter hastalığı, serebrovasküler hastalık,kardiyovasküler hastalık
11.Oral komplikasyonlar: kronik stomatit, geç dental sorunlar
12.İkincil kötüçül hastalıklar: lenfoproliferatif hastalık, solid organ tümörleri (tiroid, kemik, karaciğer, santral sinir sistemi gibi)

Tablo 11. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Sonrası Komplikasyonlar

1-Greft reddi
2-Primer hastalığın relapsı
3-Tedavi ilişkili toksisite
3.1-Kardiyovasküler sorunlar (miyoperikardit, hiperlipidemi, ateroskleroz)
3.2-Renal disfonksiyon
3.3-Endokrin bozukluklar (Tip 2 DM, hipogonadizm, hipotiroidizm)
3.4-Veno-oklüzif hastalık
3.5-Mukozit
3.6-Hemorajik sistit
3.7-İdiyopatik pnömoni sendromu
3.8-Lökoensefalopati
3.9-Nöropati
3.10-Hepatit
4-Enfeksiyonlar
4.1-Kateter enfeksiyonları
4.2-Bakteriyemi, fungemi
4.3-Pnömoni(viral, fungal, bakteriyel, pneumocystis carini)
5-Graft versus Host Hastalığı
5.1-Akut
5.2-Kronik
5.2.1-Bronşiolitis obliterans
5.2.2-İdiyopatik pnömoni

Hematopoetik kök hücre nakli öncesinde, nakil döneminde ve nakil sonrasında hastalar komplikasyonlar açısından risk altındadır. Bu komplikasyonlar ciddi morbiditeye neden olabilir, yaşam kalitesini bozabilir ve HKHN alıcılarında geç mortaliteye neden olabilir.

Bazı çalışmalar HKHN sonrası sağkalan hastaların yaşam süresinin nakil sonrası 10-30 yıl beklenenden düşük olduğunu belirtip buna neden olarak ikincil kanserleri,

enfeksiyonları ve organ disfonksiyonlarını göstermektedir. Gelişmiş transplantasyon teknikleri ve destekleyici bakım uygulamaları HKHN alıcılarının survivalını iyileştirmektedir. Nakil tiplerine göre değerlendirildiğinde enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz komplikasyonların allojeneik nakillerde daha çok görüldüğü bildirilmiştir (N. S. Majhail et al., 2012; Rizzo et al., 2006).

Allojeneik nakillerden sonra bir kohort çalışmasına göre mortalite nedenleri olarak primer hastalığın relapsı(%29), kronik GvHH (%22), enfeksiyonlar (%11), sekonder maligniteler (%7), pulmoner komplikasyonlar (%5), kardiyak toksisite (%2) ve tedavi ilişkili diğer faktörler (%8) gösterilmiştir (Bhatia et al., 2007).

Otolog nakillerle ilişkili mortalite konulu çalışmada ise hastalığın relapsı dışında solunum yetmezliği (%31), enfeksiyonlar (%13), kardiyak toksisite (%15) ve sekonder maligniteler (%15) mortalite nedenleri olarak belirtilmiştir (Hill et al., 2011).

2.9.1. Akciğer Komplikasyonları

Akciğer hasarı hematopoetik kök hücre transplantasyonunu takiben alıcıların %25-55'inde görülmekle beraber erken dönemde ve takip eden ay ve yıllarda ciddi ölçüde morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır.

Solunum kaslarının glukokortikoid kullanımı, santral obezite ve fiziksel inaktiviteye bağlı miyopati ve/veya atrofi durumu, dermal skleroza bağlı göğüs duvarı sklerozu ve TBI/lokal ışınlama sonrası göğsün orantısız büyümesi restriktif paternden miks tipe varan ventilatuar disfonksiyona neden olur(EBMT, 2019).

Otolog ve allojeneik kemik iliği transplantasyonlarından sonra gelişen pulmoner komplikasyonların birbiriyle bağlantıları olsa da aralarında belirgin farklılıklar vardır. Her iki transplant tipi için uygulanan yoğun kemoterapi ve göğsü hedef alan radyoterapiler; diffüz alveolar hemoraji, idiopatik pnömoni, ilaç ve/veya radyasyon toksisitesi gibi her iki transplant tipinde benzer sıklıkta karşımıza çıkan ciddi nonenfeksiyöz akciğer komplikasyonlarına sebebiyet verebilir.

Otolog transplantta greft ve alıcı arasında hücrel etkileşim azaltıldığı için GvHH veya greft reddi gibi komplikasyonlar oldukça nadir görülür ve post-transplant farmakolojik immunsupresyonu anlamlı olarak düşürmektedir.

Allojeneik transplantta başlı başına mukoza, retikuloendotelial sistem ve kemik iliğinde immun sistem bozukluklarına neden olan GvHH'nin önüne geçmek veya tedavisi amacıyla yoğun immunsupresif ajanlar kullanımı enfeksiyona bağlı pulmoner komplikasyon sorununu arttırmaktadır (Folz, 2003).

Çalışmalarda post-transplant solunum fonkiyon parametrelerinde pretransplant değerlere kıyasla belirgin bir azalma söz konusudur. Buna bağlı olarak pretransplant solunum fonksiyon parametreleri kesin dışlanma kriteri olarak değerlendirilmese de rölatif dışlanma kriterleri grubundadır (Kotloff, Ahya, & Crawford, 2004).

Akciğer komplikasyonları gelişiminde etkili faktörler: - nakil öncesi akciğer hastalığı varlığı, -tanı ve transplantasyon arasında geçen süre, -ileri yaş, -kötü performans durumu, -altta yatan malignite, -hazırlama rejimi, -graft versus host hastalığı gelişmesi, -transplantasyon sonrası metotreksat kullanımıdır (Folz & Carolina, 1999; Khurshid & Anderson, 2002; Soubani, Miller, & Hassoun, 1996).

Transplantasyon sonrası ortaya çıkan solunum yetmezliği prognozun kötüleşmesinin en önemli nedenlerindendir. Solunum yetmezliği için risk faktörleri:HLA tanımlanmayan alıcı, malignitenin aktif olması, ileri yaş (>21 yaş) olarak gösterilmektedir(Crawford, Pepe, Lin, Benedetti, & Deeg, 1995). Buna rağmen bu faktörlerden hiçbirinin olmaması durumunda solunum yetmezliği görülme oranı %10 , tüm faktörlerin olması durumundaysa %50'dir.

Geç pulmoner komplikasyonlar HKHN alıcılarında idiopatik pnömoni sendromu, bronşiolitis obliterans sendromu, kriptojenik organize pnömoni ve pulmoner enfeksiyonları içerir.

Pulmoner enfeksiyonlar:

Bakteriyel pnömoniler: Pretransplant nötropeni periyodunda insidansı %20-50 arasında bildirilmişse de transplantın herhangi bir döneminde görülebilen komplikasyondur (Kumar et al., 2008).

Ateş yükselmesi semptomuyla ortaya çıkar ancak nötropenik hastalarda solunumsal semptomlar görülmeyebilir. Aynı zamanda nötropeni döneminde akciğer grafisinde de yeterli bulgu vermeyebilir.

Bildirilen vakaların yarısı ilk 100 gün içinde geliştiği yönündedir. Tüm vakaların %22'si ölümlle sonuçlanmıştır. Gram negatif patojenler ilk 100 gün , gram pozitif patojenler geç dönemde görülmektedir (Lossos et al., 1995).

Posttransplant tüberküloz %0,1'den %16 değişen insidanslarla görülmektedir. AHKHN, TBI, cGvHD tüberküloz gelişimi için risk faktörleridir. Semptomları: ateş, öksürük, akciğerde infiltrasyon alanlarının varlığıdır.

Viral pnömoniler: Posttransplant hastalarda viral pnömoni nedeni olarak en sık Sitomegalovirüs (CMV) gösterilir. Sitotoksik T hücre yanıtının düzelmesinin gecikmesi ve immunsupresif ajanların kullanımı CMV pnömonisi riskini yükseltmektedir. AHKHN'de sık rastlanılır (Machado et al., 2000). CMV dışında respiratuar sinsityal virüs (RSV), parainfluenza, influenza A ve B'ye bu grupta rastlanmaktadır (Lavergne, Ghannoum, Weiss, Roy, & Beliveau, 2011).

Fungal enfeksiyonlar: İnvaziv pulmoner aspergillozis (IPA) %43, invaziv kandidiyazis %28, mukormikozis %8 en sık görülen fungal enfeksiyonlardır. Allojeneik nakiller sonrası görülme insidansı otolog transplantlara göre fazladır. Risk faktörleri; uzamış nötropeni, GvHH olması, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, immunsupresif ajanların kullanımı, yüksek ferritin seviyeleri (>1550 ng/mL) olarak belirlenmiştir (Serdar Sivgin, Baldane, Kaynar, et al., 2013).

Allojeneik nakiller Otolog HKHN'e göre daha risklidir. Buna zemin hazırlayan faktörler enfeksiyonlar, önceden alınan kemoterapiler/nakil öncesi hazırlama rejiminin tipi, radyasyon maruziyeti ve GvHH'dir.

Non-enfeksiyöz pulmoner komplikasyonlar Amerikan Toraks Derneği tarafından primer zarar gören doku ve etiyolojiye göre sınıflandırılmıştır(Panoskaltsis-mortari et al., 2011).

Tablo 12. Non enfeksiyöz pulmoner komplikasyonlar

Lokalizasyon	Sendrom
Akciğer parankiminde	★ Akut interstisyel pnömoni ★ Akut respiratuar distres sendromu ★ BCNU pnömoni ★ Radyasyon pnömonisi ★ Gecikmiş pulmoner toksisite sendromu ★ Post-transplant lenfoproliferatif hastalık ★ Eozinofilik pnömoni ★ Pulmoner alveolar proteinozis
Vasküler endotelyumda	★ Peri-engrafman respiratuar distres sendrom ★ Kapiller kaçış sendromu ★ Diffüz alveolar hemoraj ★ Pulmoner VOD ★ Transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı ★ Pulmoner sitolitik sendrom ★ Pulmoner arterial hipertansiyon ★ Pulmoner tromboembolizm
Havayolu epitelyumda	★ Kriptojenik organize pnömoni ★ Bronşiolitis obliterans sendromu

İnterstisyel pnömoni olarak da bilinen idiopatik pnömoni sendromu daha çok nakil sonrası erken dönemde ortaya çıkmakta ve solunum yetmezliğine yol açabilmektedir.

Allojeneik HKHN, yüksek doz TBI maruziyeti ve GvHH risk oluşturmaktadır. İmmün organizasyon, enfeksiyonun akciğer interstisyumuna daha fazla hasar vermesine neden olarak akciğerin iyileşmesini geciktirir.

Bazı kemoterapötik ajanlar (BCNU, bleomisin, busulfan, metatreksat) doğrudan akciğerlerde toksisite yaratır ve aynı zamanda radyasyonun zararlı etkilerini de arttırmış olur.

Bronşiolitis obliterans sendromu allojeneik HKHN alıcılarının %2-14'ünde neredeyse sadece cGvHH hastalar arasında görülür; öyle ki bazı uzmanlar bronşiolitis obliterans sendromunu pulmoner GvHH olarak sınıflandırır (Howden et al., 2003; Machado et al., 2000).

GvHH'nin başka klinik bulgusu olmayan hastalarda bronşiolitis obliterans sendromu gelişebilir. Bronşiolitis obliterans sendromu yeni başlangıçlı akciğer

defekti ile karakterize ve eforla dispne, öksürük, wheezing klinik bulguları olan bir hastalıktır. Hastalık prosesinin erken dönemlerinde hastalar asemptomatik olabilir.

Klinik teşhisinde kullanılan yararlı parametreler: 1- $FEV_1/FVC < 0,7$ ve $FEV_1 < \%75$ olması 2- yüksek çözünürlüklü göğüs CTde hava tuzaklanması, küçük havayolu kalınlaşması veya bronşektazi bulguları, $RV > \%120$ ya da konstrüktif bronşiolitin patolojik anlamda doğrulanması 3- solunum yollarında enfeksiyon bulunmaması, klinik semptomların varlığıdır. Bazı uzmanlar da FEV_1 de pretransplant bazal değerden $\%10$ veya daha fazla düşüşü, bronşiolitis obliterans sendromu için tanı kriterlerinden biri olarak değerlendirmektedir. Bronşiolitis obliterans prognozu kötüdür, tedaviye yanıt alınmadığı takdirde 5 yıllık sağkalım oranı $< \%20$ 'dir.

Organize pnömoni; bronşiyolleri, alveolar kanalları ve alveolleri içeren ve akciğerlere yönelik çeşitli toksik, immünolojik ve inflamatuvar yaralanmaların sonucu olan bir klinikopatolojik sendromdur. Çoğunlukla transplantasyon sonrası ilk 6-12 ayda görülür. Nonproduktif öksürük, düşük dereceli ateş ve dispne klinik semptomlarıdır. Radyolojik olarak buzlu cam veya nodüler sızıntılarla yamalı konsolidasyon alanları şeklinde görüntülenir. Pulmoner fonksiyon testi tipik olarak restriktif paterndedir.

Transplantasyon İlişkili Respiratuar Distres Sendromu

Nötrofil toparlanmasıyla beraber ateş, eritrodermatoz raş, nonkardiyojenik pulmoner ödem ve hipoksi semptomları ile birlikte posttransplant 4-25. günlerde ortalama 11. günde transplantasyon ilişkili respiratuar distres sendromu ortaya çıkar. Otolog transplant sonrası insidansı $\%7-11$ 'dir (Chi, Soubani, White, & Miller, 2013).

Etiyolojisinde nakil esnasında proinflamatuvar hücrelerden salınan sitokinlerin ve nötrofillerin akciğere transferinin rol oynadığı bildirilmiştir. Tedavi öncesinde solunum yetmezliği başlayan hastaların mortalite oranı yüksektir (Kotloff et al., 2004) Diğer nadir görülen geç pulmoner komplikasyonlar diffüz alveolar hemoraji, pulmoner tromboembolizm, pulmoner veno-okluzif hastalık ve plevral efüzyondur.

2.9.2. Kardiyovasküler Komplikasyonlar

Hematopoetik kök hücre alıcılarına uygulanan hazırlık rejimi ve kök hücre mobilizasyonu sırasında ve nakilden sonraki geç dönemde kardiyak toksisite ve buna

bağlı kardiyovasküler hasarlanma üzerinde durulması gereken konulardan biridir. Antrasiklin gibi kemoterapi ilaçları, GvHH profilaksisinde kullanılan ilaçlar, mediastinal radyoterapi uygulamaları ve hipertansiyon ve hiperlipidemi gelişmesinde rol oynadığı bilinen steroidlerin kullanımı kardiyovasküler komplikasyonlara ortam oluşturmaktadır (Griffith, Savani, & Boord, 2019; Navneet S Majhail, Challa, Mulrooney, Baker, & Burns, 2005).

Hematopoetik kök hücre nakline görülebilecek kardiyovasküler komplikasyonlar:

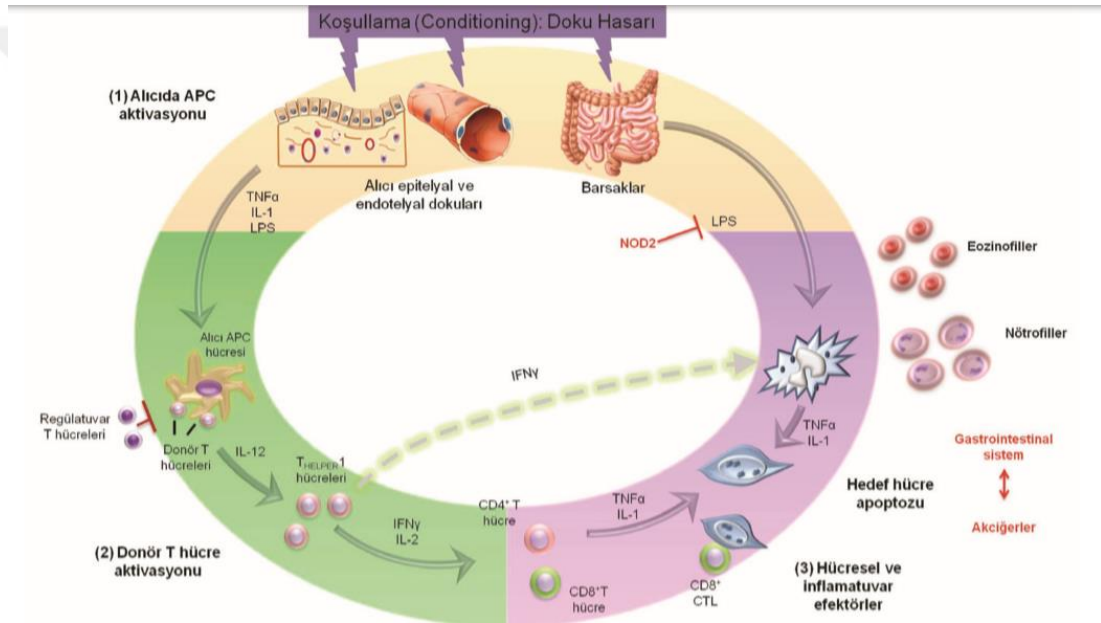
- ★ Miyokard disfonksiyonu ve kalp yetmezliği
- ★ Koroner arter hastalığı
- ★ Kalp kapak hastalıkları
- ★ Aritmiler (özellikle QT'yi uzatan ilaçlar ile tetiklenen)
- ★ Hipertansiyon
- ★ Tromboembolik hastalık
- ★ Perifer arter hastalığı ve inme
- ★ Pulmoner hipertansiyon
- ★ Perikardiyal komplikasyonlar

Tablo 13. Erken ve geç dönem kardiyovasküler komplikasyonlar ve belirleyicileri (Kurtoğlu, 2017; Task et al., 2016; Tichelli, Bhatia, & Socié, 2008)

Erken kardiyovasküler komplikasyonlar	
Pretransplant sağlık durumu ve komorbidite varlığı	Nakil esnasındaki yaş Kardiyak komorbidite varlığı Malign hastalıklar nedeniyle nakil öncesi tedavi
Hastalığa ilişkin belirleyiciler	Sistemik sklerozis Talasemi major Amiloidozis
Transplantasyona ilişkin belirleyiciler	OKHN için kök hücrelerin mobilizasyonu Çözülmüş kök hücre infüzyonu Hazırlık rejiminde siklofosamid kullanımı
Erken transplantasyon sonrası belirleyiciler	Kardiyak GvHH Endotelial hasarlanma
Geç kardiyovasküler komplikasyonlar	
Kardiyak toksisite	Antrasikline bağlı toksisite Radyasyona bağlı kardiyak toksisite
Geç kardiyovasküler sonuçlar	Serebrovasküler olaylar Koroner arteriyel olaylar Periferik arteriyel olaylar
Kardiyovasküler risk faktörleri	Hipertansiyon Diyabet Dislipidemi

2.9.3. Graft versus Host Hastalığı

Graft-versus Host Hastalığı(GvHH), allojeneik hematopoetik kök hücre nakillerinde vericinin aktive T lenfositlerinin alıcının dokularını antijenik olarak tanımasına bağlı bir immun sistem yanıtının sürecidir. GvHH, verici lenfositlerinin inflamasyona teşvik eden bir ortamda yabancı antijenlerle karşılaşmasına bağlı normal inflamatuvar mekanizmanın abartılı, istenmeyen bir boyutu olarak tanımlanabilir. Klinik özellikleri ve hastalığın ortaya çıkış zamanına göre akut GvHH ve kronik GvHH olarak ayrılır.



Şekil 4. Graft-versus-host hastalığının patofizyolojisi. Şekil Ferrara J.L. ve ark. The Lancet 2009'dan uyarlanmıştır. Ferrara, J.L., Levine, J.E., Reddy, P.,Holler, E. (2009) Graft-versus-host disease. Lancet, 373 (9674), 1550-1561.(Kesikli & Kansu, 2011)

Tablo 14. GvHD karakterleri

	Zaman	Akut GvHH bulguları	Kronik GvHH bulguları
Akut GvHH			
Klasik akut	≤ 100 gün	Var	Yok
Persistan,tekrarlayıcı, geç başlangıçlı	> 100 gün	Var	Yok
Kronik GvHH			
Klasik kronik	Limit yok	Yok	Var
Overlap sendromu	Limit yok	Yok	Var

(EBMT, 2019)

Akut GvHD patofizyolojisi, doğal ve adaptif immün sistemlerin etkileşime girdiği 3 aşamalı bir işlem olarak düşünülebilir.

1-Alıcıda radyasyon/kemoterapi pretransplant hazırlama rejiminin etkilerine bağlı oluşan doku hasarı

2-Donör t hücresi aktivasyonu/ proliferasyonu/farklılaşması/göçü/ klonal genişlemesi

3-Hücrel ve enflamatuvar faktörler, hedef doku hasarı(Ferrara & Reddy, 2006).

GvHD risk faktörleri: HLA uyumsuzluğu, ileri yaş (alıcı- verici), cinsiyet uyumsuzluğu, GvHD profilaksisinin yetersiz olması, hazırlama rejimi tipi ve yoğunluğu, kök hücre kaynağıdır.

Yoğun hazırlama rejimi yapılan hastalarda kök hücre infüzyonundan 2-42 hafta sonra gelişebilir. aGvHD görülme ihtimali yaklaşık %40 oranındadır. Temel olarak cilt, karaciğer ve bağırsak tutulumu görülür.

aGvHD klinik belirti ve bulguları:

1-Cilt: özellikle ayak tabanı ve el ayasında raş, eritematöz makülopapüller döküntüler, büller

2-GİS: bulantı, kusma, iştahsızlık, kilo kaybı, karın ağrısı, diyare, mukoza ülserleri, ileus.

3-Karaciğer: hiperbilirubinemi, karın ağrısı, ateş, iştah kaybı, bulantı, kaşıntı.

Tablo 15. aGvHD evrelemesi

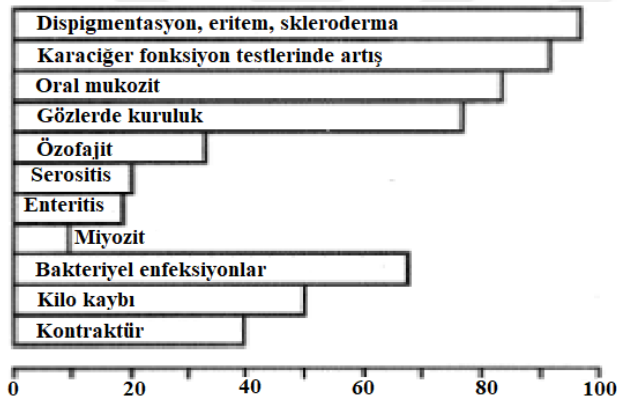
Klinik evre	Alt sindirim kanalı	Üst sindirim kanalı	Karaciğer(bilirubin mg/dL)	Deri (vücut yüzeyi alanı %)
1	İshal <500 ml/gün	Bulantı-kusma	2-3	< %25
2	İshal 500-1000 ml/gün		3-6	%25-50
3	İshal 1000-1500 ml/gün		6-15	Generalize eritroderma
4	İshal >1500 ml/gün		>15	Bül/ soyulma

Hiperakut GvHD; genellikle verici ile HLA uyumsuzluğu olan veya yetersiz GvHD profilaksisi uygulanmış alıcılarda allojeneik kök hücre transplantasyonunun ilk 2 haftasında gelişen büllerle birlikte deri tutulumu ve pulmoner kaçış sendromu görülebilen tipidir(Rafei, Elbahesh, Nassereddine, & Tabbara, 2017).

Kronik GvHH (cGvHD) patogenezinde T-lenfosit imbalansı, patolojik T-lenfosit alt kümelerinin ekspansiyonu (artışı) veya regülasyonunun kaybolması olduğu düşünülür; immünokompetan verici lenfositlerinin nakil sonrası alıcı dokularındaki değişik antijenleri yabancı olarak tanıması sonrası gelişen, %50-70 sıklıkla görülen uzun süreli immünolojik bir süreçtir.(Arora et al., 2009; Kansu, 2003b; Socié, 2011) Allo-reaktif T hücreleri cGvHD gelişiminde önemli rol oynamaktadır.

Kronik GvHD allojeneik kök hücre transplantasyonundan yaklaşık 3 ay sonra ortaya çıkmaktadır ve vücutta lokalize veya ekstensif şekilde klinik bulgular gösterebilmektedir.

Klinik bulgular en çok cilt, ağız/oral mukoza, göz, vajina/vulva, karaciğer, akciğer, gastrointestinal sistem, kas iskelet sistemi ve fasciada görülmektedir. Hematolojik bulgular ve immünolojik yanıtlar da bu tabloya eklenebilir.



Şekil 5. GvHD’de sıklıkla görülen bulgular

Deride; eritem, pigmentasyon, desquasmasyon, incelme ve skleroz, likenoid mukozal lezyonlar, kuruluk, kaşıntı, ürtiker ve makulopapüler eritem (rash) görülebilir. cGvHD de en sık görülen cilt bulguları sonraki süreçte eklem hareketlerinde kısıtlılık ve buna bağlı kontraktüre neden olabilir.

Ağız/ oral mukoza; allojenik kök hücre transplantasyonundan yaklaşık 80-100 gün sonra ağızda likenoid ülserler, tükürük salgısının azalmasına bağlı kuruluk, eritem, yanma, mukozit, mukozoda çizgiler ve ağrı semptomlarıyla ortaya çıkar. Mukozal atrofi, pigmentler ve likenoid değişiklikler cGvHD tanılanmasında kullanılır.

Kas iskelet sistemi tutulumu genellikle büyük eklemler üzerinden olur. Eklem ağrıları, skleroderma ve fasiit semptomları akabinde eklem hareket açıklığında azalma, kontraktür oluşumu ve proksimal kas kuvvetinde azalma görülebilir.

Sıklıkla tutulan organlardan olan gözde keratokonjunktivitis sikka, kuru göz, korneal ülserasyonlar görülebilir. Daha az sıklıkla akciğer, özefagus, bağırsaklar, gastrointestinal sistem, karaciğer tutulumu olur(Kansu, 2003a).

2.9.4. Engrafman Sendromu

Engrafman, kök hücre nakillerinde hazırlama rejimi akabinde aplazi sonrası vericinin lenfohematopoetik hücrelerinin alıcıda tutunması ve hematopoezi başlatmasıdır.

Nötrofil engrafmanı: Parçalı nötrofil sayısının ardışık 3 gün $>500/\text{mm}^3$ olduğu ilk gün olarak; Trombosit engrafmanı: 7 gün trombosit desteği olmadan trombosit sayısının ardışık 3 gün $>20\ 000/\text{mm}^3$ ve bunu izleyen günlerde $>50\ 000/\text{mm}^3$ olduğu ilk gün olarak kabul edilir. Nakil sonrası 7-21 gün arasında engrafman gerçekleşir. 21 günü aştığında “engrafman gecikmesi” 40 günü aştığında ise “engrafman başarısızlığı” olarak nitelendirilir (Sargin, n.d.).

Hematopoetik kök hücre transplantasyonundan sonra nötrofil toparlanması periyodu ya da sonrasında ateş, eritrodermatoz cilt döküntüsü, nonkardiyojenik pulmoner ödem, hipoksi, kilo artışı, hepatik/renal disfonksiyon gibi birtakım belirtiler ve semptomlarla görülen tablo engrafman sendromudur. Birçok veri engrafman sendromunun çeşitli sitokinlerin ve inflamasyondaki diğer mediatörlerin salınımından kaynaklanan proinflamatuvar bir durumdan geldiğini göstermektedir (Spitzer, 2015). Engrafman sendromunun patofizyolojisinde T-hücrelerin, monositlerin ve diğer efektör hücrelerin belirgin hücresel etkileşimlerine bağlı aktivasyonu tamamlayıcı ve proinflamatuvar sitokin üretimi ve salınımını içeren multifaktöriyel bir süreç yatar (Spitzer, 2001).

Engrafman sendromunda klinik bulgular (Spitzer, 2015):

1. Nonenfeksiyöz ateş
2. Raş
3. Vasküler kaçış belirtileri
 - a. Hipotansiyon
 - b. Kilo kaybı
 - c. Ödem
 - d. Karında su toplaması
 - e. Nonkardiyojenik pulmoner ödem
 - f. Plevral efüzyon
4. Organ disfonksiyonu
 - a. Renal
 - b. Hepatik
 - c. Santral sinir sistemi
5. Diyare

2.9.5. Kas İskelet Sistemi Komplikasyonları

Özellikle cGvHH tedavisinde uzun süreli kortikosteroid kullanımı, tedaviye bağlı toksisite ve diğer kompleks semptomlar non-relaps mortalite ve ciddi morbiditelere neden olmakta, fonksiyonel bozukluklarla sonuçlanmaktadır. cGvHD cilt/fasia, kas, kemik, periferik sinir sistemi ve kardiyopulmoner sistem üzerinde olumsuz etkiler meydana getirir ve prognozu kötüleştirir bu etkiler fizik tedavi uygulamalarının tedaviye dahil edilmesini gerektirmektedir.

Tablo 16. Kas iskelet sistemi komplikasyonları

Organ	Problem	FTR yaklaşımı
Cilt/ fascia	Sklerodermatöz kontraktürler	ROM ve kuvvetlendirme egzersizleri, splintleme, iyontoforezis. Cerrahi genellikle etkisizdir ve olumsuz sonuçlara sahiptir.
Kas	Miyopati	Düşmeyi önleme ve kuvvetlendirme amacı taşır. Zayıf kaslar desteklenmelidir. Walker, kanedyen gibi adaptif ekipman kullanılabilir.
Kemik	Osteoporoz	Core stabilizasyon, ağrı ya da stabilite için destekleme.
Periferik sinir sistemi	Periferik nöropati	Motor güçsüzlük için destekleme, ağrı için sinirlere yönelik ajan kullanımı, yara oluşumunu önlemeye yönelik yaklaşımlar
Kardiyopulmoner sistem	Fiziksel dekonduzyon	Egzersiz programı ve kardiyopulmoner rehabilitasyon yaklaşımı

(Smith, Haig, & Couriel, 2015)

2.9.5.1. Kas

Kasları içeren komplikasyonlar daha çok miyopati, miyozit ve kas kramplarından oluşmaktadır. Özellikle allojeneik kök hücre transplantasyonu sonrası

uzun süreli survival gösteren hastaların %35'inde kas iskelet sistemi komplikasyonları geliştiği bildirilmiştir (Syrjala, Langer, Abrams, Storer, & Martin, 2015).

Transplant sonrası miyopatinin en önemli nedeni kortikosteroid kullanımı ve inaktivitedir. Hastalar normal kreatin kinaz değerlerine sahipken ağrısız kas güçsüzlüğü tanımlamaktadır. Proksimal alt ekstremitte kasları özellikle m.Quadriceps femoris en ciddi şekilde etkilenmektedir. Hastaların tedavisine kortikosteroid eklenmesiyle birlikte fizyoterapist eşliğinde fizyoterapi programına dahil olmaları önerilmektedir (EBMT, 2019).

Transplant sonrası kas krampları genellikle 30 dakika süren ağrılı kasılmalar şeklinde görülmektedir. Nadiren bildirilmektedir, genellikle kronik GvHD'de bildirilir (Filipovich et al., 2005).

Transplant sonrası miyozitlerin insidansı %3 olarak bildirilmekte ve kronik GvHD bulgularından sayılmaktadır (Openshaw, 2009). Basınca duyarlı kas ağrısı ve laboratuvar da kreatin kinaz artışı şeklinde bulgu vermektedir (Couriel et al., 2002).

cGvHH'deki kas kütlesi kaybı çok faktörlüdür ve çoğunlukla immünsupresif tedavinin, özellikle de kortikosteroid kullanımının ve hazırlama rejiminin yan etkisidir. Daha az sıklıkla GvHH'nin kendisi kas kütlesi kaybına direkt olarak neden olurken, indirekt olarak periferik sinirler, fasialar neden olabilir. cGvHH'nin çoğu tipi hastaların zamanının çoğunu yatakta geçirmesine neden olur, bu durum her gün kas kitlesinin %1 kaybı ile sonuçlanır. Vücut ağırlığını taşıyan alt ekstremitte kasları ve lumbal ekstansör kaslar, üst ekstremitte kaslarından daha fazla etkilenir, bu da uzun süreli istirahat sonunda yürümeyi zorlaştırır.

İskelet kas onarımı, immobilizasyon periyodu boyunca kan akımında bazal seviyenin üzerinde bulunan glukokortikoidlerin katabolizmayı arttırması nedeniyle de engellenir.

Uzun süreli oral kortikosteroid kullanımı, steroid ilişkili miyopatinin risk faktörüdür. Steroid miyopatisi akut ve kronik olabilir. Akut steroid miyopatisi genellikle yüksek doz steroid kullanımının 1 hafta içinde rabdomiyoliz ve ağrı ile kendini gösterir. Kronik formu aylar içinde genellikle ağrısız meydana gelir. Steroid miyopatisi üst ve alt ekstremitelerde proksimal kas güçsüzlüğüne ve boyun kaslarının

zayıflamasına neden olur. Özellikle tip 2 kas liflerinde atrofi görülür. Kronik steroid miyopatide kreatinin yükselmesi, akut steroid miyopatide ise myoglobüni yükselmesi diyagnostik önem taşır.

Steroid myopatisine ek olarak immun cGvHH doğrudan immun sistem üzerinden polimiyozit ve dermatomiyoziti taklit ederek inflamatuvar miyozite neden olabilir ve bu da kas kütlesi ve kuvvetinde kayıp riskine neden olur.

Çok nadir olarak, immunosupresif tedavi postsinaptik asetilkolin reseptörleri karşısında önceden var olan otoantibodiesleri azaltarak myastenia gravis hastalığına neden olabilir. Daha çok aplastik anemi hastalarında görülür. Malnutrisyon sonucunda da kas kuvveti ve kitlesi azalır, hastanın enerji seviyesi düşer, daha zayıf kognitif performans gösterir.

Fizik tedavi ve rehabilitasyon kas etkilimlerinde olumlu sonuçlar verir. Kas zayıflıkları için izometrik egzersizleri de içeren dirençli kuvvetlendirme egzersizleri, yürüme eğitimi, core kuvvetlendirme egzersizleri (spinal stabilizasyon egzersizleri) programa dahil edilmelidir. Düşme riski/ yürüme dengesizliği için denge ve yürüme egzersizleri, ayak bileğine proprioseptif girdilerin verilmesi, yürüme yardımcısı önerilmesi, kalça abduktör ve diz ekstansör grubun kuvvetlendirilmesi programa dahildir. Sklerotik el kontraktürlerinde, el ve parmak kaslarına kuvvetlendirme egzersizleri, esneme egzersizleri, parafin, iyontoforoz uygulamaları dahil edilebilir (Smith et al., 2015).

2.9.5.2. Kemik

Kemiklerin ve eklemlerin etkilenimi; transplantasyon sonrası kronik GvHH, avasküler osteonekrozis ve kemik kaybı (osteopeni/osteoporoz) şeklinde görülmektedir. Hematopoetik kök hücre nakli sırasında hastaların yaklaşık %50sinde osteopeni veya osteoporoz gelişimi olur. Risk faktörleri yüksek kümülatif kortikoid kullanımı (kemik doku eksilmesine neden)(Abou-mourad et al., 2010; Petropoulou & Porcher, 2010; Savani et al., 2007; Schulte & Beelen, 2004; Stern et al., 2001; Yao et al., 2008), kalsinörin inhibitör kullanımı, kemoterapi/radyoterapi, gonadal/renal disfonksiyon, vücut ağırlığını taşıyan aktivitelerin azalması, düşük vücut ağırlığı,

malnürisyon, ileri yaş, kadın cinsiyet, yüksek trombosit sayımı(Pirsl et al., 2016) olarak gösterilmektedir.

Kemik yoğunluğu azalması femur başlarında vertebralara göre daha fazla görülür. Kurtarma tedavisinin ilk 6-12 ayında görülen kayıp hematopoetik kök hücre transplantasyonunun kemik mineral metabolizmasındaki temel değişimle açıklanır.

İmmobilizasyon süresinin uzaması ve malnutrisyon, ve sırt ağrısının zayıflatıcı etkisinin katkısıyla paraspinal kaslar fizyolojik olarak atrofiye giderek uyum gösterir. Kemik yoğunluğunun azalması kompresyon kırıkları için önemli bir risk faktörüdür.

Hematopoetik kök hücre nakli hastalarında % 4-19 oranlarında avasküler nekroz gelişimi riski vardır. Avasküler nekroz için risk faktörleri; glukokortikoid kullanımı, kalsineurin inhibitörleri kullanımı, hastalık süreci, ileri yaş ve kadın cinsiyettir. Ağrı ekleme yük verilmesiyle başlar, radyografide ödem ve kemik yapısının bozulması görülebilir ve daha çok femur başlarında görülmektedir. Daha az olarak humerus başı, diz eklemi ve ayak bileği ekleminde avasküler nekroz gelişebilir.

Fizik tedavisinde omurga posturunu düzeltmeyi de uyaran nordik yürüme yaklaşımları kullanılabilir. Kuvvetlendirme ve esneme egzersizleri, genel kuvvetlendirme egzersizleri, çevre düzenlemeleri, düşmeyi önlemeye yönelik yürüm eğitiminden fayda sağlanabilir.(Smith et al., 2015)

2.9.5.3. Cilt ve Fasia

Cilt(kutanöz) tutulumu cGvHH hastalarında %90-100 oranlarında görülen, çok sayıda fonksiyonel bozulmaya neden olan sık rastlanan bir tablodur. Cilt cGvHH, dermal ve fasial olmak üzere kendi aralarında bağlantılı olmalarına rağmen 2 ayrı anatomik alt kategoride sınıflandırılabilir.

Dermal cilt GvHH; likenoid ve sklerodermatöz olarak 2 subgrupta incelenir. Likenoid etkilenimler daha ziyade oral kavite ve vajinal mukozada kendini gösterirken sklerodermatöz cGvHH, sistemik sklerozu taklit eder. Cilt gerginliği, atrofi, bül oluşumu, ülserasyon, ter bezlerinin kaybı ve eklem kontraktürleri şeklinde tezahür etmektedir.

Eklemleri çevreleyen cilt ve/veya fascia tutulduğu zaman, eklem hareket açıklığı azalır, hastaların günlük aktivitelerini yapabilme yeteneği ve performansları azalır,

immobilite süresi uzar. Ağrılı eklem kontraktürleri fonksiyonun azalmasına neden olur.

Fasial cGvHH'nin fizik muayenede ilk bulgusu ödemdir. Dirsek, omuz, ayak bileği ve kalça eklemlerini etkileyebilir. Genellikle distal eklemler ilk bulguları verir, sıklıkla tutulum simetrik ve progresiftir. Eklem tahribatı için ağrı ve disfonksiyon ile ilişkili olarak cGvHH bağımsız bir risk faktörüdür.

Fizik tedavi programları cilt cGvHH'de faydalıdır. Özellikle splintleme, Rom arttırıcı egzersizler ve kuvvetlendirme egzersizleri tercih edilir. İyontoforez yöntemiyle topikal medikasyon subkutan dokulara elektriksel yolla infiltre olabilir ya da subkutan dokulara ulaşım fonoforez yöntemiyle ultrason ilişkili ısıtma yöntemi kullanarak yapılabilir. Kortizon epidermise derinlemesine geçebilir, potansiyel olarak fasyal inflamasyon bölgelerine penetre olma özelliği gösterir. Alternatif olarak iyontoforez yöntemi ile mevcut skar doku parçalanabilir. (Smith et al., 2015)

2.9.6. Sinir Sistemi Komplikasyonları

2.9.6.1. Periferik Sinirler

Mononöropati, jeneralize periferik nöropati veya inflamatuvar nöropatiler hematopoetik kök hücre hastalarında görülebilir.

Periferik nöropati otoimmün faktörler aracılığıyla gelişir. Kronik glukokortikoid kullanımı diyabet hastalarında periferik nöropati gelişimine sebep olabilir.

Akut inflamatuvar demiyelinize polinöropatide verici T hücrelerinin periferik sinirlere doğrudan infiltrasyonu söz konusudur. EMG'de demiyelinizasyon görülebilir, akson kayıpları olabilir, ya da her ikisi birden meydana gelebilir.

Transplantasyon öncesi kemoterapi ve immunsupresif tedavi periferik nöropatinin en sık nedenidir. Sadece duyu sinirleri etkilenebilir, ya da duyu ve motor sinirlerinin her ikisi de etkilenecek çeşitli derecelerde hastalarda disabilite görülebilir.

Hastalarda mononöropati nedeni sinir sıkışmalarıdır. İnflamasyon fasia ve/veya cilt, periferik sinir etrafında fibroza neden olur; sinir bu doku altında sıkışır ve hasarlanır. Fizik tedavi yöntemleri olarak sinir mobilizasyonları, sinir germe tekniklerinden yarar görülebilir.

Tedavide sensori nöropatilerde propriosepsiyon iyileşmesi üzerinde durulurken, motor etkilenimli nöropatilerdeki zayıflık ve düşme riskine odaklanır. Özellikle kalça abduktörleri kuvvetlendirilmesi, ayak bileği propriosepsiyon duyularının arttırılması düşme ile ters koreledir. Duyu kaybının yara gelişimine neden olabileceği bilinmektedir. Yaralar enfeksiyon sebebiyle zor iyileşebilir ayrıca osteomiyete neden olabilir (Smith et al., 2015).

2.9.6.2. Santral sinir sistemi

Kronik GvHH'nin santral sinir sistemi tutulumu nadir görülmesine rağmen serebral beyaz cevher, optik sinir veya spinal kordda demiyelizan hastalıklar şeklinde tekrarlayan remisyonlarla kendini göstermektedir (Grauer et al., 2010; Saad, Wen, & Alyea, 2015).

2.9.7. Kardiyak ve Pulmoner Komplikasyonlar

Aerobik kapasitenin azalması ve fiziksel aktivitenin azalmasına bağlı performans durumunun azalması kardiyopulmoner etkilenimin temel başlıklarını oluşturmaktadır. Fiziksel inaktivite kaslarda atrofiye neden olur; kardiyak performans azalır; dinlenim kalp hızı artar; stroke volüm azalır ve maksimum oksijen tüketimi (VO_2max) azalır. Doku oksijenizasyonunun azalması ve anemiyle ilişkili olarak yorgunluk meydana gelir. Ayrıca hepatik GvHH'ye bağlı alt ekstremitelerde ödem oluşumu; tıkanıklığa neden olmakta, ambulasyon için gereken enerji talebini arttırmakta ve kardiyak iş yükünü arttırmaktadır.

cGvHH hastalarındaki respiratuar bozukluk inspiratuar kaslardan daha çok ekspiratuar kaslardan kaynaklanmaktadır. Bronşiolitis obliterans görülme insidansı fazladır. Pulmoner fonksiyon testi daha çok obstrüksiyon lehinedir.

6 dakika yürüme mesafesi gelişimi ile hastaların fiziksel fonksiyonları ve dispne semptomu arasında istatistiksel anlamlılık vardır (Smith et al., 2015).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya; MedicalPark Bahçelievler Hastanesi Erişkin Kök Hücre Nakli Ünitesinde allojeneik ve otolog hematopoetik kök hücre nakli yapılan 94 hasta dâhil edildi.

2016-2017 tarihleri arasında Kök Hücre nakli yapılan tüm hastalar retrospektif olarak hastane bilgi yönetim sistemi ve hematoloji bilim dalının her hasta için tanıdan itibaren hazırladığı hasta dosyaları incelendi. Araştırma verileri 48 hastadan oluşan otolog kök hücre nakli grubu ve 46 hastadan oluşan allojeneik kök hücre nakli grubu olmak üzere 2 gruba ayrıldı.

Etik kurul onayı 06.11.2018 tarihinde Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 09.2018.681 etik kurul onay numarası ile alınmıştır (Ek-1).

Olguların Değerlendirilmesi

Tüm olgular için demografik veriler ve hastalığa ilişkin klinik veriler hasta kayıt dosyalarından ve epikriz raporlarından temin edildi.

Hastalık tanısı, evreleme, tüm vücut ışınlama (TBI) verileri, nakil grupları, kök hücre kaynağı, donör bilgileri, kemoterapi- nakil süresi, tanı ile nakil arasında geçen süre, nakil öncesinde alınan kemoterapi ve/veya radyoterapi sayıları, aerobik kapasite (6 mWT), fonksiyonel egzersiz kapasitesi (Enright- Sherrill formülüne göre), biyokimyasal parametreler (albümin, hemoglobin, trombosit, ferritin, C-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon değeri, fibrinojen değerleri), infüze edilen hücre sayısı, solunum fonksiyonlarına ilişkin veriler, hospitalizasyon süreleri, hazırlama rejiminde kullanılan ilaçlar, engraftman süreleri, nötropenik gün sayısı, ateşli gün sayısı gibi veriler değerlendirmeye alındı. Nakil öncesi ve sonrasında kortikosteroid kullanımı olup olmadığı sorgulandı. Tedavi esnasında hastalarda enfeksiyon, anemi, trombositopeni ve nötropeni varlığı ve varsa kaç gün sürdüğü kaydedildi. Olguların; boy uzunlukları metre (m), vücut ağırlıkları ise kilogram (kg) cinsinden kaydedildi. Beden kitle indeksi (BKİ); ($Vücut\ ağırlığı/boy^2\ (kg/m^2)$) hesaplandı.

Solunum fonksiyonları; spirometre (Vmax 220 SensorMedics Corporation, Yorba Linda, CA) ile Amerikan Toraks Derneği (ATS) ve Avrupa Solunum Derneği (ERS) kriterlerine göre değerlendirildi.

Fonksiyonel egzersiz kapasitesi; altı dakika yürüme testi (6DYT) ile değerlendirildi. Test, ATS ve ERS kriterlerine göre yapıldı. 6DYT, aynı gün içinde iki kez yarım saat arayla uygulandı. Test yapılmadan önce hastalar en az 10 dakika dinlendirildi.

Çalışmaya dâhil edilme kriterleri:

1. Çalışmaya MedicalPark Bahçelievler Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı tarafından kemik iliği nakli için yatırılmış olmak,
2. Klinik olarak stabil durumda olmak.
3. 18-70 yaş aralığında olmak

Dışlama kriterleri:

1. Koopere olamamak,
2. Fonksiyonel kapasiteyi etkileyecek ortopedik problemi veya nörolojik hastalığı olmak,
3. Hematolojik malignite ve/veya nakil sürecinde karşılaşılan akciğer problemleri dışında astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi ek akciğer hastalıkları ve kalp hastalığı bulunmak,
4. Pnömoni veya herhangi bir akut enfeksiyonu olmak

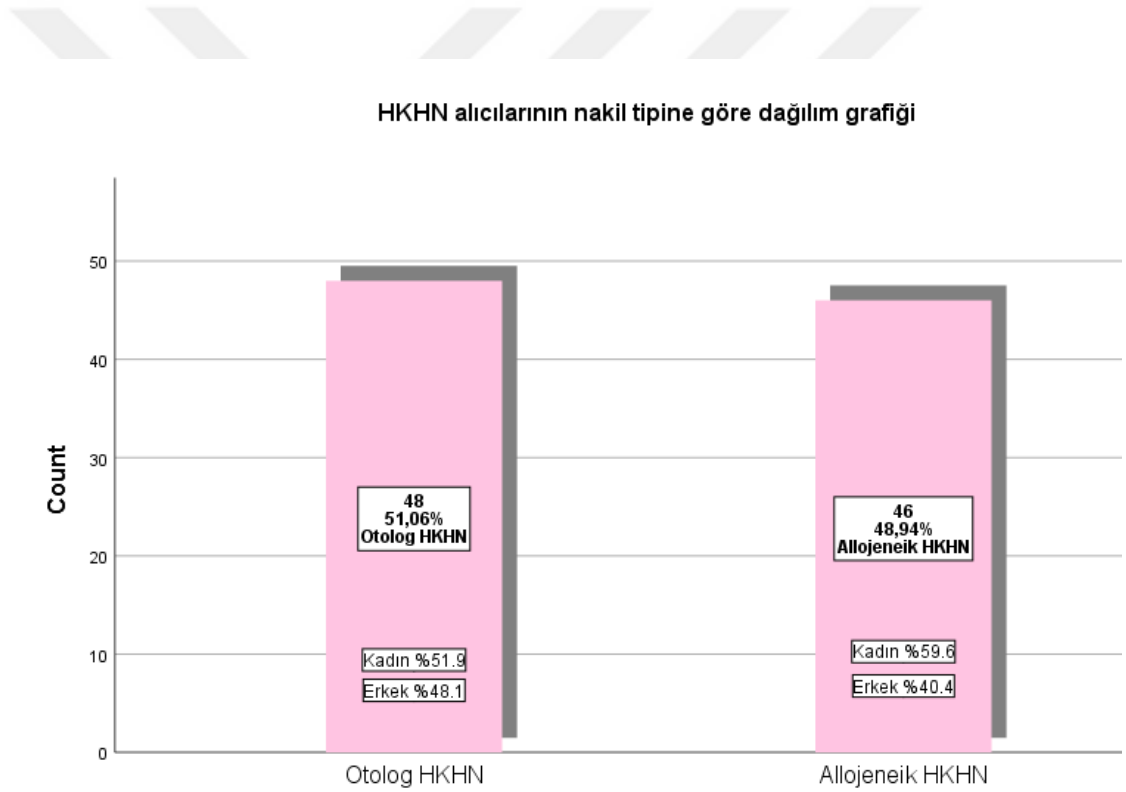
İstatistiksel değerlendirme

İstatistiksel analiz IBM SPSS v25 programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu histogram, olasılık grafikleri ve Shapiro-wilk test/Kolmogorov-Smirnov test ile incelendi. Solunumsal parametreler ve submaksimal egzersiz kapasitesinin biyokimyasal parametrelerle ilişkisini, varsa ilişkinin yönü ve şiddetini belirlemek için Pearson korelasyon testi kullanıldı. Nonparametrik değerler için Spearman korelasyon testi kullanıldı. Varyansların homojenliği Levene testi ile belirlendi. Solunumsal parametreler ve fonksiyonel egzersiz kapasitesini akut faz reaktanları ve biyokimyasal parametreler ile karşılaştırmak için ANOVA testi uygulandı. Gruplar arasında oluşan fark post-hoc test Bonferonni ile saptandı.

4. BULGULAR

Çalışmada değerlendirilen HKHN alıcılarının ortalama yaşı 46,04 (s.d $\pm$ 14,73) idi. Alıcıların %53,2'si (50 hasta) kadın, %46,8'i (44 hasta) erkekti. Hematopoietik kök hücre nakli alıcılarının %51,06'sına (48 hasta) otolog kök hücre transplantasyonu, %48,4'üne (46 hasta) allojeneik kök hücre transplantasyonu uygulandı.

94 hematopoietik kök hücre nakli alıcısının demografik ve transplantasyon ilişkili özellikleri Tablo 17'de gösterildi.



Şekil 6. HKHN alıcılarının nakil tipine göre dağılım grafiği

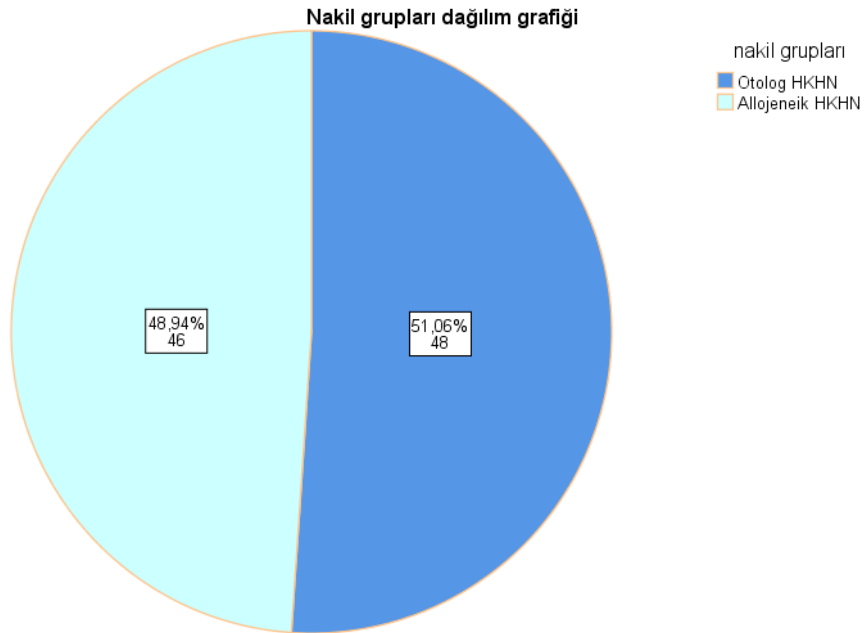
Tablo 17. Demografik ve transplantasyon ilişkili özellikler

	Allojenik	Otolog
	Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD
Yaş, yıl	39.69 $\pm$ 14.93	52.52 $\pm$ 13.00
Kadın/erkek, n/%	59.6/40.4	51.9/48.1
Kilo, kg	67.10 $\pm$ 14.35	73.40 $\pm$ 13.43
Boy, cm	165.04 $\pm$ 8.46	162.22 $\pm$ 10.13
BMI, kg/m ²	24.39 $\pm$ 5.44	28.00 $\pm$ 4.87
Kemoterapi-nakil, gün	1.82 $\pm$ 0.47	2,46 $\pm$ 0.50
Tanı-nakil, gün	689.48 $\pm$ 1533.42	590.30 $\pm$ 886.99
Kök hücre sayısı, n/kg	5.19 x 10 ⁶ $\pm$ 0,67	4.40 x 10 ⁶ $\pm$ 1.29
Donör tipi		Otolog
HLA-sibling, n/%	50.0%	-
HLA-matched unrelated, n/%	26.9%	-
HLA-mismatched relative, n/%	9.6%	-
HLA-mismatched unrelated, n/%	13.5%	
Kök hücre kaynağı		
Kemik iliği, n/%	1.9%	% 0 kemik iliği
Periferik kan, n/%	98.1%	%100 periferik kan
Tüm vücut ışınlama, n/%	17.3%	
Nötropeni süresi, gün	14.88 $\pm$ 10.16	8.88 $\pm$ 4.04
Nötrofil >500 engrafman günü	13.33 $\pm$ 2.30	10.89 $\pm$ 0.87
Nötrofil>1000 engrafman günü	13.88 $\pm$ 2.32	11.53 $\pm$ 1.26
Trombosit engrafman günü	15.69 $\pm$ 5.94	13.59 $\pm$ 2.53
Akut GvHD		0%
Cilt, n/%	7.7%	-
GİS, n/%	9.6%	
Cilt + GİS, n/%	1.9%	
GİS + hepatik, n/%	1.9%	
Yok, n/%	78.8%	
Ateşli gün sayısı,gün	3.08 $\pm$ 3.87	2.49 $\pm$ 2.53
Hospitalizasyon süresi, gün	37.32 $\pm$ 44.23	23.79 $\pm$ 7.12
ES transfüzyonu, adet	4.47 $\pm$ 3.42	2.31 $\pm$ 1.76
TF transfüzyonu, adet	5.78 $\pm$ 6.83	3.10 $\pm$ 2.60
Tanı		
Akut lenfoblastik lösemi, n/%	13.5%, 7/52	3.7%, 2/54
Akut myeloid lösemi, n/%	55.8%, 29/52	5.6%, 3/54
Myelodisplastik sendrom, n/%	13.5%, 7/52	0%, 0/54
Non-hodgkin lenfoma, n/%	3.8%, 2/52	29.6%, 16/54
Hodgkin lenfoma, n/%	3.8%, 2/52	9.3%, 5/54
Multipl myelom, n/%	0%, 0/52	51.9%, 28/54
Aplastik anemi, n/%	0%, 0/52	0%, 0/54
Talasemi major, n/%	3.8%, 2/52	0%, 0/54
Kemik İliği Yetmezliği Sendromu, n/%	5.8%, 3/52	0%, 0/54

Tablo 18. Nakil tipine göre hazırlama rejimi

Hazırlama rejimi	Allojenik	Otolog
Cy/ Bu, n/%	42.3%	5.6%
TBI/ Cy, n/%	13.5%	0%
Flu, Cy/ Bu, n/%	17.3%	0%
Flu, Cy/ Bu- ATG, n/%	5.8%	0%
Cy/ Bu- ATG, n/%	7.7%	0%
FLAMSA-RIC, n/%	1.9%	0%
Flu- Bu- ATG, n/%	1.9%	0%
Flu, Cy- ATG, n/%	3.8%	0%
Flu/ TBI, n/%	1.9%	0%
TBI/ Cy/ ATG, n/%	1.9%	0%
Flu- Bu, Thiotepa, n/%	1.9%	0%
BEAM, n/%	0%	40.7%
Melphalan, n/%	0%	50.0%
Fludarabin, n/%	0%	1.9%
Thiotepa, Cy/ Bu, n/%	0%	1.9%

	Frekans	Yüzde (%)	Kümülatif Yüzde (%)
Otolog KHN	48	51,1	51,1
Allogeneik KHN	46	48,9	100,0
Total	94	100,0	

**Şekil 7. Nakil grupları dağılım grafiği**

Tablo 19. Hematopoetik kök hücre nakli alıcılarında solunumsal parametrelerin akut faz reaktanlarıyla ilişkisi

		Alb	Hb	PLT	Ferritin	CRP	ESR	Fibrinojen
FEV ₁	r	,026	-,093	,045	,050	-,290	-,055	,150
	p	,789	,341	,640	,606	,002	,575	,124
FVC	r	,011	-,119	,045	,034	-,245	,002	,130
	p	,911	,219	,646	,726	,011	,983	,180
FEV ₁ /FVC	r	-,019	-,042	-,020	,088	-,074	-,023	,083
	p	,848	,665	,840	,364	,446	,815	,398
FEF%25-75	r	,064	-,097	-,013	,130	-,153	-,100	,201
	p	,515	,321	,897	,181	,115	,311	,038
PEF	r	-,015	-,138	-,019	,102	-,130	-,077	,186
	p	,875	,154	,849	,293	,180	,434	,055

Pearson korelasyon testi.

Solunumsal parametrelerin biyokimyasal parametrelerle ilişkisi incelendiğinde FEV₁ ve FVC parametrelerinin C-Reaktif protein ile negatif ve çok zayıf düzeyde anlamlı ilişkisi vardı. FEF%25-75 parametresinin fibrinojen ile korelasyonu pozitif ve çok zayıf düzeydeydi.

Tablo 20. Otolog kök hücre nakli alıcılarında solunumsal parametrelerin biyokimyasal parametrelerle ilişkisinin incelenmesi

		Alb	Hb	PLT	Ferritin	CRP	ESR	Fibrinojen
FEV ₁	r	-,020	-,221	,160	,031	-,132	,095	,197
	p	,884	,109	,247	,822	,340	,498	,158
FVC	r	-,060	-,278	,098	,044	-,018	,235	,275
	p	,667	,042	,479	,751	,898	,091	,047
FEV ₁ /FVC	r	,107	,013	,167	-,028	-,228	-,197	-,156
	p	,440	,927	,227	,842	,097	,157	,265
FEF%25-75	r	,129	-,043	,329	-,005	-,203	-,291	,115
	p	,354	,757	,015	,971	,141	,034	,411
PEF	r	-,029	-,186	,150	,154	,019	-,038	,249
	p	,837	,178	,280	,266	,891	,787	,072

Pearson korelasyon testi.

Otolog kök hücre nakli grubunda FEV₁ ile akut faz reaktanları ve biyokimyasal parametrelerin korelasyonu yoktu. FVC; hemoglobin ile negatif (r = -,278 p=0, 042), fibrinojen ile pozitif ve zayıf düzeyde (r =,275 p=0,047) korele bulundu. FEF_{%25-75} ; trombosit değeri ile pozitif yönde (r =,329 p=0,015), sedimentasyon hızıyla (ESR) negatif yönde (r = -,291 p= 0,034) korele bulundu.

Tablo 21. OHKHN’de FEV₁ bağımlı değişkenini etkileyen prediktorler

Model	Sum of Squares	df	Mean square	f	Sig.
Regression	3875,990	6	645,998	1,854	,110
Residual	15683,010	45	348,511		
Total	19559,000	51			

Bağımlı değişken: FEV₁

Predictors: (Constant), CRP, fibrinogen, Hb, PLT, ESR, albumin_c

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients		
		Std.error	beta	T	Sig.
Ferritin	,021	,113	,032	,185	,854
CRP	,026	,015	,254	1,725	,091
Albümin	,046	,028	,262	1,645	,107
Hb	-3,182	1,776	-,323	-1,791	,080
PLT	-5,281	10,400	-,090	-,508	,614
ESR	-,200	,133	-,238	-1,502	,140
Fibrinojen	,021	,113	,032	,185	,854

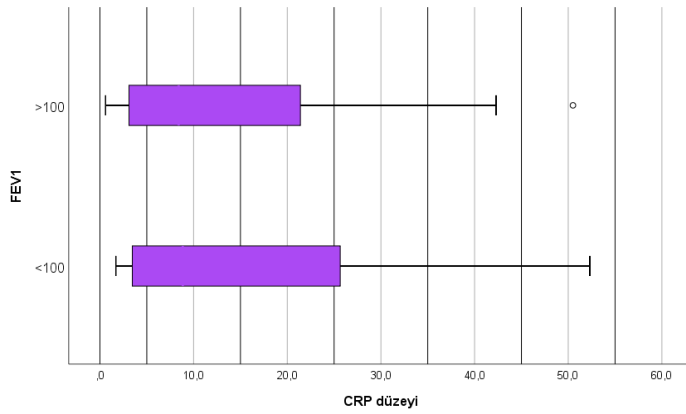
ANOVA test.

Tablo 22. Allojeneik kök hücre nakli alıcılarında solunumsal parametreler ile biyokimyasal parametreler korelasyon tablosu

		Alb	Hb	PLT	Ferritin	CRP	ESR	Fibrinojen
FEV ₁	r	,079	,072	,016	,005	-,431	-,201	,095
	p	,580	,610	,912	,974	,001	,161	,501
FVC	r	,083	,062	,057	-,038	-,404	-,174	,002
	p	,558	,664	,690	,787	,003	,227	,988
FEV ₁ /FVC	r	-,149	-,096	-,174	,203	,008	,102	,374
	p	,293	,500	,216	,149	,953	,479	,006
FEF _{%25-75}	r	,063	-,009	-,196	,120	-,235	-,070	,277
	p	,658	,949	,168	,401	,097	,635	,049
PEF	r	,007	-,025	-,049	-,014	-,259	-,165	,123
	p	,958	,860	,731	,923	,063	,253	,384

Allojeneik kök hücre nakli grubunda C-reaktif protein, FEV₁ (r=-,431 p=0,001) ve FVC (r=-,404 p=0,003) ile negatif yönde korelidir. Fibrinojen, FEV₁/FVC (r=,374 p=0,006) ve FEF_{%25-75} (r=,277 p=0,049) pozitif yönde korelidir.

Allojeneik nakillerde korelasyon katsayılarına göre FEV₁ ve FVC değerlerinin öngörülmesi C-reaktif proteinle mümkün olabilir. C-reaktif protein düzeyi arttıkça FEV₁ ve FVC değerlerinde anlamlı düşüş görülmektedir.



Şekil 8. AHKHN alıcılarında FEV₁ ile CRP düzeyi arasında dağılım grafiği

Tablo 23. AHKHN alıcılarında FEV₁ düzeyine göre CRP değerleri

FEV ₁	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
<100	20	1,7	311,6	33,175	69,6913
>100	25	,6	88,8	18,868	24,8252

Hematopoetik kök hücre nakli alıcılarının değerlendirilmesinde bulunan düşük katsayılı anlamlı ifadelerin, AHKHN alıcıları düzeyinde incelendiğinde FEV₁ ve FVC parametrelerinin C-Reaktif protein korelasyon katsayılarında artış görüldü.

Tablo 24. AHKHN'de FEV₁ bağımlı değişkenini etkileyen prediktorler

Model	Sum of Squares	df	Mean square	f	Sig.
Regression	6325,740	6	1054,290	2,738	,024
Residual	16558,740	43	385,087		
Total	22884,480	49			

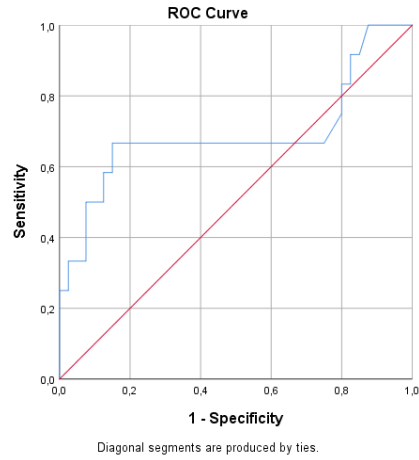
Bağımlı değişken: FEV₁

Predictors: (Constant), CRP, fibrinogen, PLT, albumin, ESR, Hb

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients		
		Std.error	beta	T	Sig.
Ferritin	-,135	,104	-,260	-1,300	,201
CRP	,037	,018	,312	2,068	,045
Albümin	,002	,029	,010	,064	,950
Hb	-2,271	2,266	-,225	-1,002	,322
PLT	-4,037	8,368	-,089	-,482	,632
ESR	-,257	,079	-,502	-3,235	,002
fibrinojen	-,135	,104	-,260	-1,300	,201

ANOVA.

Çalışmamızda, ROC analizine göre CRP'nin klinik anlamlılık değeri yaklaşık 30 olarak bulunmuştur. CRP seviyesi 30 üzerindyecken FEV₁ değeri %80'in altına düşmektedir.



Şekil 9. CRP düzeyi ile FEV₁ ilişkisinin ROC grafiği

Otolog nakillerde görülen korelasyonların korelasyon katsayılarına bakılarak ilişkilerinin zayıf olduğu görülmektedir. Regresyon analizinde, FEV₁ değerini biyokimyasal parametrelerin ve akut faz reaktanlarının etkilemediği (p=0,110) görülmektedir. Allojeneik nakillerde ise regresyon analizinde FEV₁ değerinin akut faz reaktanları ve biyokimyasal parametrelerle ilişkisi gösterilmiştir (p=0,24).

Tablo 25. Hematopoetik kök hücre nakli alıcılarında fonksiyonel aerobik kapasite ile biyokimya değerlerinin korelasyon tablosu

		Ferritin	Albumin	C-RP	HGB	PLT	ESR	Fibrinojen
6 mWD	r	-,192	,139	-,199	,107	,129	-,196	-,256
	p	,049	,155	,041	,276	,187	,047	,008
	N	106	106	106	106	106	103	105

Hematopoetik kök hücre nakli alıcılarının biyokimyasal değerleri ile fonksiyonel aerobik kapasitesinin ilişkisi incelendiğinde pek çok parametrede p<0,05 olmasına rağmen korelasyon katsayılarının çok zayıf olduğu görülmektedir. Bunun bir nedeni örneklem büyüklüğünün fazla olması olarak gösterilebilir. 6mwD ile ferritin (p=0,049 r=-,192), CRP (p=0,041 r=-,199), ESR'nin (p=0,047 r=-,196) çok zayıf düzeyde negatif anlamlı ilişkisi vardı. 6mwD ile fibrinojenin ilişkisi nispeten daha yüksek korelasyon içermesine rağmen çok zayıf düzeyde olduğu görüldü (p=0,008 r=-,256).

Korelasyonun nakil gruplarından birinden kaynaklanarak ortaya çıkması düşüncesiyle OHKHN ve AHKHN grupları detaylı olarak incelendi.

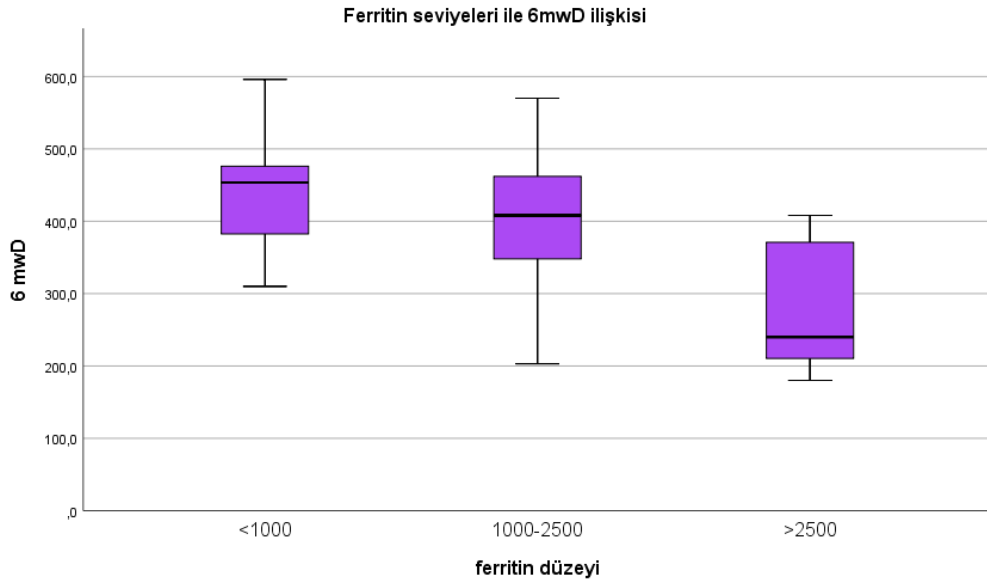
Tablo 26. AHKHN alıcılarının submaksimal aerobik kapasitesinin biyokimyasal parametrelerle ilişkisinin incelenmesi

	Ferritin	Albumin	C-RP	Hb	PLT	ESR	Fibrinojen
6 mwD							
r	-,525	,180	-,268	,296	,284	-,288	-,439
p	,000	,202	,054	,033	,041	,042	,001

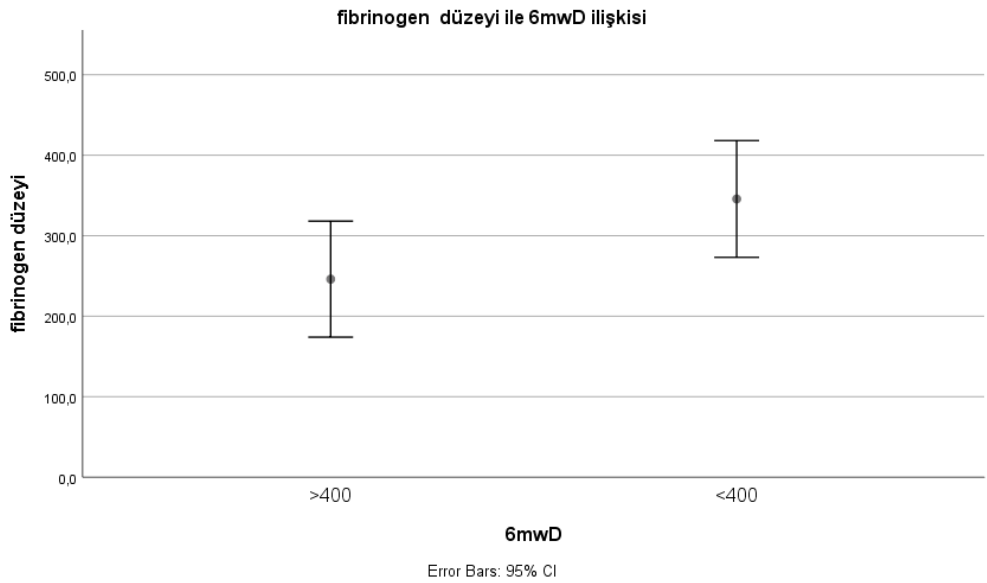
Pearson korelasyon testi.

Hematopoetik kök hücre nakli alıcılarında submaksimal egzersiz kapasitesi ile biyokimyasal parametrelerin incelendiği tablo göz önüne alındığında p değerinin anlamlı olmasına rağmen korelasyon katsayılarının çok zayıf olması allojeneik nakillerdeki güçlü korelasyonların otolog nakillerde olmayan korelasyonlarla birlikte değerlendirilmesi sebebi düşünülmektedir. Allojeneik nakil alıcılarında ferritin ve fibrinojen parametrelerinin submaksimal egzersiz kapasitesiyle anlamlı ilişkisi korelasyon katsayılarına bakılarak belirgin olarak güçlenmiştir. Ferritin ve fibrinojen düzeylerinin nakil öncesi AHKHN planlanan hastalarda yüksek olması submaksimal egzersiz kapasitesinin azalmasına işaret etmektedir.

Allojeneik nakillerde fonksiyonel egzersiz kapasitesi ile biyokimya değerleri ve akut faz reaktanlarının ilişkisinin incelenmesi sonucu fonksiyonel egzersiz kapasitesi, hemogram değerleri ile pozitif yönde zayıf korelasyon göstermektedir (Hb ile $r=,296$ $p=0,033$; PLT ile $r=,284$ $p=0,041$). Fonksiyonel egzersiz kapasitesi ile ferritin anlamlı olarak ilişkilidir ($r=-,448$ $p=0,001$). Fonksiyonel egzersiz kapasitesi ile fibrinojen anlamlı olarak ilişkilidir ($r=-,439$ $p=0,001$). Fonksiyonel egzersiz kapasitesi ile sedimentasyon hızı zayıf ilişkilidir ($r=-,288$ $p=0,042$).



Şekil 10. AHKHN alıcılarında ferritin düzeyine göre 6mWD ilişkisi grafiği



Şekil 11. AHKHN alıcılarında fibrinojen seviyesine göre 6mWD ilişkisi grafiği

Tablo 27. OHKHN alıcılarının submaksimal aerobik kapasitesinin biyokimyasal parametrelerle ilişkisinin incelenmesi

	Ferritin	Albumin	C-RP	HGB	PLT	ESR	Fibrinojen
6mWD	r -,10	,203	-,303	,168	,150	-,261	-,137
	p ,193	,142	,026	,225	,279	,060	,329

Pearson Korelasyon testi.

Otolog nakillerde fonksiyonel egzersiz kapasitesi ile biyokimya değerleri ve akut faz reaktanlarının ilişkisinin incelendiğinde; fonksiyonel egzersiz kapasitesi ile hemogram değerleri arasında korelasyon bulunamamıştır, C- reaktif protein ile ise anlamlı olarak ilişkilidir ($r=-,303$ $p=0,026$).

1- AHKHN alıcılarında submaksimal fonksiyonel kapasitesinin ferritin değerlerine göre incelenmesi

Ferritin cutoff değerleri: ≤ 1000 / $1000-2500$ / ≥ 2500 mg/dL olarak belirlendi. Allojeneik nakillerde ferritin düzeyi arttıkça 6 dakika yürüme mesafesi azalır. Ferritin düzeyinin (≥ 2500 mg/dL) olduğu seviyede 6 mWT 400 m altındadır.

2 grup arasında ferritin düzeyleri baz alınarak varyans analizi yapıldığında submaksimal egzersiz kapasitesinde anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$). Ferritin düzeyi arttıkça aerobik kapasite azalmaktadır.

Değişken	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
6mWD	158606,767	2	79303,383	9,530	,000
	341194,421	41	8321,815		
	499801,188	43			

Ferritin düzeyi ile grupların solunumsal parametreleri arasında herhangi bir ilişki görülmedi.

Tablo 28. AHKHN’de aerobik kapasite ile ferritin düzeylerinin ilişkisi

Dependent Variable	(I) ferritin	(J) ferritin	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% CI Lower Bound	Upper Bound
6mWD	<1000	1000-2500	33,9676	31,3203	,637	-45,196	113,131
		>2500	151,9318	34,4265	,001	61,951	241,913
	1000-2500	<1000	-33,9676	31,3203	,637	-113,131	45,196
		>2500	117,9642	37,1139	,013	22,278	213,650
	>2500	<1000	-151,9318	34,4265	,001	-241,913	-61,951
		1000-2500	-117,9642	37,1139	,013	-213,650	-22,278

Tablo 29. Ferritin düzeylerinin solunumsal parametrelerle ilişkisinin incelenmesi

Değişken	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
FEV ₁	399,849	2	199,925	,428	,654
FVC	912,737	2	456,369	1,004	,374
FEV ₁ /FVC	266,459	2	133,230	1,566	,219
FEF %25-75	677,414	2	338,707	,473	,626
PEF	461,267	2	230,634	,492	,615

Ferritinin farklı seviyelerinin solunumsal parametreler üzerine etkisi incelendiğinde korelasyon görülmedi. Ferritinin farklı seviyelerdeki değerleri solunumsal parametreler üzerinde etkili değildi.

2- Albümin seviyeleri belirlenen sınır değerlerine göre normal, yüksek, çok yüksek olarak gruplandırıldığında gruplara düşen hasta sayılarının belli bir aralıkta yığılmasından dolayı gruplararası karşılaştırma yapılamamıştır.

3- Trombosit seviyelerine göre kardiyopulmoner parametrelerin ilişkisi incelenirken trombosit seviyelerinin sınır değerleri >100bin, 50-100, 20-50, <20bin olarak belirlenerek değerler gruplandırıldı.

Otolog kök hücre nakli grubunda PLT seviyesi ve 6 dakika yürüme mesafesi pozitif koreleydi.

Tablo 30. OHKHN’de aerobik kapasite ve trombosit seviyesinin ilişkisi

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
6mwd	Between Groups	81697,879	3	27232,626	3,485	,022
	Within Groups	390665,811	50	7813,316		
	Total	472363,690	53			

(I)PLT düzeyi	(J)PLT düzeyi	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% CI	
					Lower Bound	Upper Bound
<20	20-50	-238,1000*	73,9549	,014	-441,276	-34,924
	50-100	-157,1000	73,9549	,232	-360,276	46,076
	>100	-159,8214	63,9741	,095	-335,578	15,935
20-50	<20	238,1000*	73,9549	,014	34,924	441,276
	50-100	81,0000	55,9046	,922	-72,587	234,587
	>100	78,2786	41,8174	,402	-36,606	193,163
50-100	<20	157,1000	73,9549	,232	-46,076	360,276
	20-50	-81,0000	55,9046	,922	-234,587	72,587
	>100	-2,7214	41,8174	1,000	-117,606	112,163
>100	<20	159,8214	63,9741	,095	-15,935	335,578
	20-50	-78,2786	41,8174	,402	-193,163	36,606
	50-100	2,7214	41,8174	1,000	-112,163	117,606

OHKHN grubunda bağımlı değişken: 6mWT

PLT gruplarına göre incelenmesi

Otolog kök hücre nakli grubunda fonksiyonel aerobik kapasite ile trombosit sayısı pozitif korelasyon göstermektedir. PLT < 20 bin ve PLT 20-50 bin seviyeleri arasında posthoc testte aerobik kapasite anlamlı olarak fark göstermiştir (p=0,014). Allojenik nakil grubunda trombosit değerine göre aerobik kapasitede anlamlı bir fark görülmedi.

4- Hemoglobinin seviyelerine göre gruplandırılarak kardiyopulmoner parametrelerle olan ilişkisinin incelenmesi

Hemoglobin cut-off değerleri >10, 9-10, <9 /µL olarak literatürden tespit edildi.

Tablo 31. Hemoglobin düzeyi allojeneik nakil korelasyon tablosu

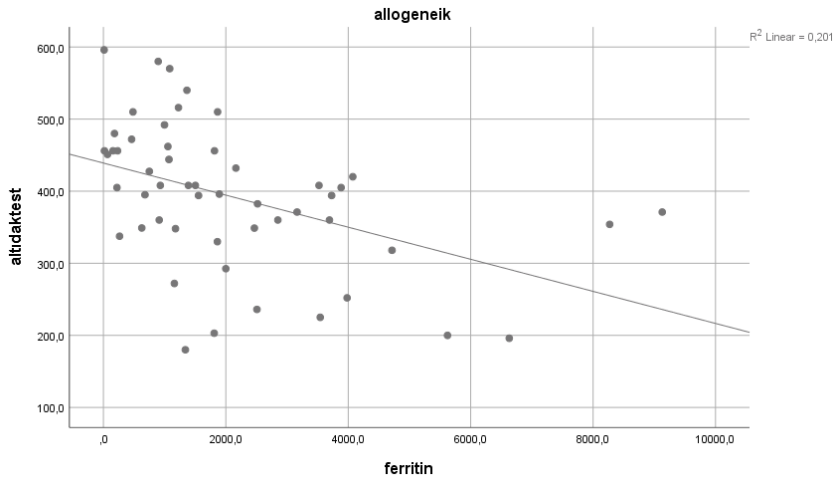
Dependent Variable	(I) hbgrup	(J) hbgrup	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% CI	
						Lower Bound	Upper Bound
6mwD	<9	9-10	-107,1462*	42,2001	,043	-211,758	-2,534
		>10	-47,2796	29,7592	,356	-121,051	26,492
	9-10	<9	107,1462*	42,2001	,043	2,534	211,758
		>10	59,8667	45,7043	,589	-53,432	173,166
	>10	<9	47,2796	29,7592	,356	-26,492	121,051
		9-10	-59,8667	45,7043	,589	-173,166	53,432

Allojeneik nakillerde hemoglobin seviyesi <9 ile 9-10 baz alındığında aerobik kapasitede anlamlı bir farklılık görülmektedir (p=0,043). Otolog nakillerde ise hemoglobin değeri aerobik kapasiteyi etkileyen prediktör olarak görülmemektedir.

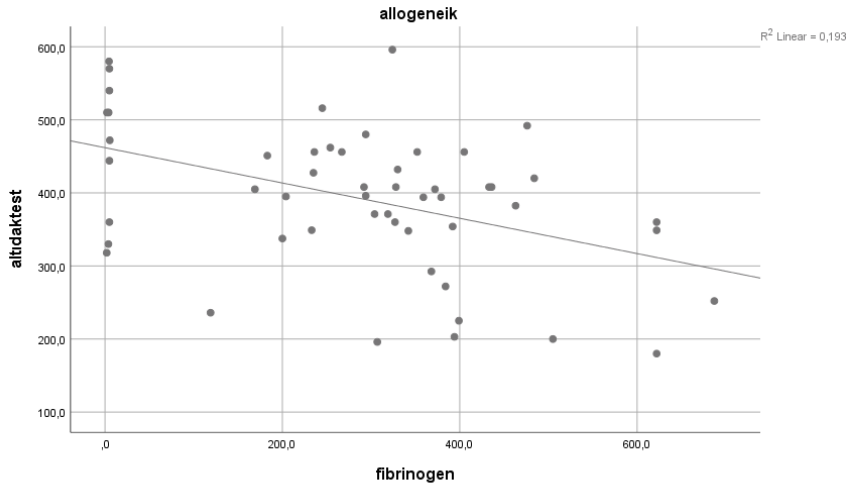
6mwD	Sum of Squares	df	Mean square	f	Sig.
Regression	191108,195	7	27301,171	3,649	,004
Residual	314252,313	42	7482,198		
Total	505360,508	49			

Dependent Variable: altıdaktest_a
Selecting only cases for which nakilgrup = 2,
Predictors: (Constant), fibrinogen, albumin, ferritin, PLT, CRP, ESR, Hb_c

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients		
		Std.error	beta	T	Sig.
Ferritin	-,022	,008	-,379	-2,616	,012
CRP	-,143	,352	-,060	-,407	,686
Albümin	-3,004	37,082	-,014	-,081	,936
Hb	7,269	10,269	,153	,708	,483
PLT	-,003	,130	-,003	-,020	,984
ESR	,322	,458	,132	,702	,486
fibrinojen	-,213	,079	-,384	-2,698	,010



Şekil 12. Ferritinin değişen seviyelerinde 6mwD ilişki grafiği



Şekil 13. Fibrinojenin değişen seviyelerinde 6mwD ilişki grafiği

Allojeneik nakillerde fonksiyonel aerobik kapasite ile akut faz reaktanları ve biyokimyasal parametrelerin korelasyonu regresyon testi ile belirlenmiştir ($p=0,004$). Fonksiyonel aerobik kapasitenin ferritin düzeyi ($p=0,012$) ve fibrinojen düzeyi ($p=0,010$) ile negatif yönlü anlamlı ilişkisi vardır.

Cinsiyete göre akut faz reaktanları ve kardiyopulmoner parametrelerin korelasyon araştırması

Tablo 32. Kadın ve erkek olgularda FEV₁ ile akut faz reaktanlarının korelasyon tablosu

FEV ₁	Kadın			Erkek		
	r	p	N	r	p	N
Ferritin	-,016	,902	60	-,146	,322	48
C-RP	-,322	,012	60	-,217	,139	48
Albümin	,003	,984	60	,048	,746	48
Hb	-,083	,530	60	-,060	,685	48
PLT	-,010	,941	60	,122	,408	48
ESR	-,128	,339	58	,012	,935	47
Fibrinogen	-,073	,578	60	,285	,052	47

Tablo 33. Kadın ve erkek olgularda FVC ile akut faz reaktanlarının korelasyon tablosu

FVC	Kadın			Erkek		
	r	p	N	r	p	N
Ferritin	-,036	,785	60	,127	,390	48
C-RP	-,321	,012	60	-,110	,456	48
Albümin	,004	,977	60	,011	,943	48
Hb	-,073	,580	60	-,125	,398	48
PLT	,027	,841	60	,070	,635	48
ESR	-,087	,514	58	,085	,568	47
Fibrinogen	,063	,631	60	,245	,098	47

Tablo 34. Kadın ve erkek olgularda fonksiyonel aerobik kapasite ve akut faz reaktanlarının korelasyon tablosu

6mwT	Kadın			Erkek		
	r	p	N	r	p	N
Ferritin	-,044	,737	60	-,333	,021	48
C-RP	-,174	,185	60	-,241	,099	48
Albümin	,134	,307	60	,145	,324	48
Hb	,106	,421	60	,126	,393	48
PLT	,075	,567	60	,189	,198	48
ESR	-,264	,045	58	-,109	,466	47
Fibrinogen	-,053	,689	60	-,457	,001	47

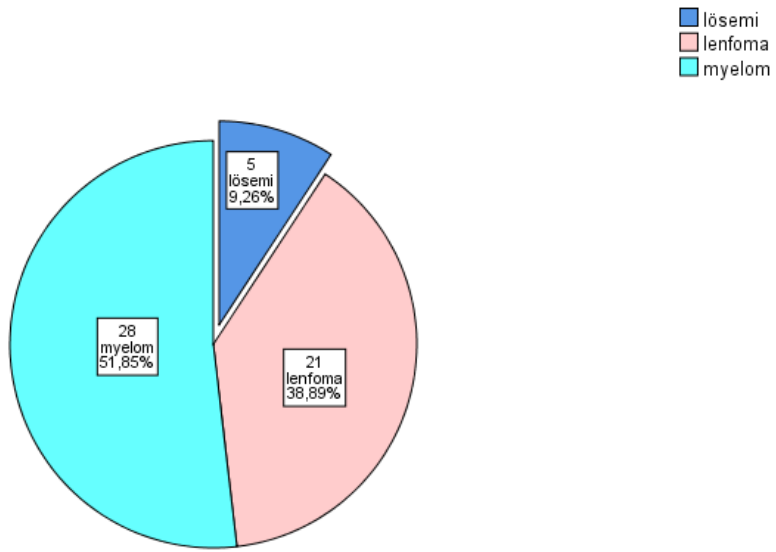
Tablo 35. Kadın ve erkek hasta gruplarında kas kitlesi ile akut faz reaktanlarının ilişki tablosu

		Ferritin	CRP	Alb	Hb	PLT	ESR	Fibrinojen
		P, (r)	P, (r)	P, (r)	P, (r)	P, (r)	P, (r)	P, (r)
Genel kas k.	Kadın	,092 (-,308)	,001 (-,576)	,821 (,042)	,352 (,173)	,944 (-,013)	,009 (-,470)	,042 (-,368)
	Erkek	,451 (-,151)	,340 (-,191)	,063 (,363)	,261 (,224)	,609 (,103)	,795 (-,054)	,101 (,328)
Q kas k.	Kadın	,137 (-,274)	,001 (-,587)	,892 (,025)	,298 (,193)	,985 (-,003)	,004 (-,507)	,028 (-,394)
	Erkek	,448 (-,152)	,379 (-,176)	,073 (,350)	,352 (,186)	,883 (,030)	,688 (-,083)	,223 (,248)
Üst kol kas k.	Kadın	,081 (-,318)	,000 (-,594)	,917 (,019)	,539 (,115)	,872 (,030)	,017 (-,434)	,052 (-,352)
	Erkek	,658 (-,089)	,467 (-,146)	,055 (,373)	,481 (,142)	,851 (,038)	,839 (-,042)	,228 (,245)
Gövde kas k.	Kadın	,090 (-,310)	,002 (-,538)	,770 (,055)	,368 (,167)	,881 (-,028)	,016 (-,435)	,062 (-,339)
	Erkek	,427 (-,159)	,312 (-,202)	,081 (,342)	,185 (,263)	,392 (,171)	,878 (-,032)	,048 (,392)

Tablo 36. Otolog kök hücre nakli tanı gruplarına göre değerlerin karşılaştırılması

Otolog kök hücre nakli tanı grupları		
	N	(%)
Akut lösemi	5	% 9,3
Lenfoma	21	% 20,3
Myelom	28	% 70,4
	N=54	%100

Otolog HKHN tanı grupları



Şekil 14. OHKHN tanı grupları

Tablo 37. Lenfoma tanılı hastalarda akut faz reaktanları ve kardiyopulmoner parametrelerin korelasyonu

Lenfoma

		Alb	Hb	PLT	Ferritin	CRP	ESR	Fibrinojen
FEV ₁	r	-,209	-,074	,170	,020	-,207	,550	-,313
	p	,363	,751	,461	,933	,368	,010	,168
FVC	r	-,176	-,074	,142	,045	-,204	,478	-,246
	p	,444	,751	,538	,847	,375	,028	,283
FEV ₁ /FVC	r	-,090	-,185	,256	-,019	-,013	,268	-,185
	p	,698	,423	,262	,935	,957	,240	,421
FEF%25-75	r	,159	,113	,554	-,063	-,011	-,069	-,005
	p	,491	,626	,009	,788	,962	,767	,984
PEF	r	,046	,030	,533	,118	-,035	,109	,054
	p	,843	,897	,013	,610	,880	,639	,816

Tablo 38. Lenfoma tanılı HKHN alıcılarında fonksiyonel egzersiz kapasitesi ile akut faz reaktanları ilişkisi

		Alb	Hb	PLT	Ferritin	CRP	ESR	Fibrinojen
6 mwT	r	,303	,260	,296	-,443	-,107	-,436	,022
	p	,182	,256	,192	,044	,643	,048	,923

OHKHN planlanan lenfoma tanılı hasta grubunda solunumsal parametrelerden FEV₁ (p=0,010 r=,550) ve FVC (p=0,028 r=,478)'nin pozitif ve orta düzeyde ESR ile korelasyonu vardı. Submaksimal aerobik kapasiteyi tahmin eden 6mwD ile ferritin (p=0,044 r=-,443) ve ESR (p=0,048 r=-,436) negatif orta düzeyde ilişkililiydi.

Tablo 39. Lenfoma tanılı HKHN alıcılarında hastanede kalış süresini etkileyen kardiyopulmoner parametreler

		FEV ₁	FVC	FEV ₁ /FVC	FEF%25-75	PEF	6 mWT
Hospitalizasyon	r	-,136	-,182	,121	-,162	-,227	,013
	p	,556	,431	,600	,483	,323	,954
EF	r	,151	,232	-,177	-,414	-,209	-,313
	p	,549	,353	,481	,087	,406	,206

Solunumsal parametreler ve submaksimal aerobik kapasitenin hastanede kalış süresiyle korelasyonu yoktu.

Tablo 40. Lenfoma tanılı HKHN alıcılarında hastanede kalış süresini etkileyen akut faz reaktanları

		Alb	Hb	PLT	Ferritin	CRP	ESR	Fibrinojen
Hospitalizasyon	r	-,128	-,040	-,253	-,063	,554	,135	-,416
	p	,581	,864	,268	,786	,009	,561	,061
EF	r	-,161	-,154	-,483	,075	-,147	,056	-,159
	p	,524	,543	,042	,767	,561	,827	,527

OHKHN planlanan lenfoma tanılı hasta grubunda solunum parametrelerinin akut faz reaktanlarıyla ilişkisi incelendiğinde; ESR'nin FEV₁ (p=0,010 r=,550) ve FVC (p=0,028 r=,478) ile pozitif, 6 mwD (p=0,048 r=-,436) ile negatif yönde anlamlı korelasyonu vardı. Trombosit sayısı FEF%25-75 (p=0,009 r=,554) ve PEF (p=0,013 r=,533) parametreleri ile

anlamlı korelasyon gösterdi. 6 mwD ile ferritin ($p=0,044$ $r=-,443$), FEV₁ ($p=0,028$ $r=-,480$), FVC ($p=0,019$ $r=-,506$) anlamlı ilişki gösterdi. Hospitalizasyon süresi pre-transplantasyon testlerinde C-RP düzeyinin yükselmesiyle ilişkili olarak uzadı ($p=0,009$ $r=,554$).

Tablo 41. Multipl myelom tanılı hastalarda akut faz reaktanları ve kardiyopulmoner parametrelerin korelasyonu

Multipl Myelom

		Alb	Hb	PLT	Ferritin	CRP	ESR	Fibrinojen
FEV ₁	r	,191	-,277	,088	,010	-,063	-,144	,502
	p	,330	,154	,658	,962	,750	,473	,008
FVC	r	,022	-,447	-,008	,065	,108	,192	,597
	p	,911	,017	,969	,741	,586	,336	,001
FEV ₁ /FVC	r	,359	,175	,069	-,094	-,328	-,560	-,170
	p	,061	,374	,729	,632	,088	,002	,396
FEF%25-75	r	,287	,106	,171	-,076	-,260	-,531	,177
	p	,139	,590	,383	,699	,182	,004	,377
PEF	r	-,046	-,140	-,191	,236	,122	-,166	,429
	p	,816	,478	,330	,227	,537	,409	,026

OHKHN planlanan myelom tanılı hasta grubunda solunumsal parametrelerden FEV₁ ($p=0,008$ $r=,502$) ve FVC ($p=0,001$ $r=,597$) ile akut faz reaktanlarından fibrinojen arasında pozitif yönde güçlü korelasyonu vardı.

Bunun yanında FVC parametresinin Hemoglobinin ($p=0,017$ $r=-,447$) ile korelasyonu negatif ve orta düzeyde görüldü.

Tablo 42. Myelom tanılı HKHN alıcılarında fonksiyonel egzersiz kapasitesi ile akut faz reaktanları ilişkisi

		Alb	Hb	PLT	Ferritin	CRP	ESR	Fibrinojen
6 mwT	r	,362	,644	,201	-,479	-,447	-,376	-,311
	p	,058	,000	,306	,010	,017	,053	,114

OHKHN planlanan multipl myelom tanısı almış hastalarda submaksimal aerobik kapasite akut faz reaktanlarıyla anlamlı şekilde ilişkiliydi. Hemoglobinin ile $p<0,001$ $r=,644$ pozitif yönde şiddetli düzeyde korelasyon, ferritin ile $p=0,010$ $r=-,479$ negatif yönde orta düzey korelasyon, CRP ile $p=0,017$ $r=-,447$ negatif yönde orta düzeyde korelasyon gösterdi.

Tablo 43. Myelom tanılı HKHN alıcılarında hastanede kalış süresi ile kardiyopulmoner parametrelerin ilişkisi

		FEV ₁	FVC	FEV ₁ /FVC	FEF%25-75	PEF	6 mWT
Hospitalizasyon	r	-,324	-,071	-,431	-,469	-,206	-,319
	p	,099	,725	,025	,014	,303	,104
EF	r	,309	,326	-,075	,167	,122	-,100
	p	,110	,091	,705	,395	,537	,612

Tablo 44. Myelom tanılı HKHN alıcılarında hastanede kalış süresi ile akut faz reaktanları ilişkisi

		Alb	Hb	PLT	Ferritin	CRP	ESR	Fibrinojen
Hospitalizasyon	r	-,188	-,415	-,404	,131	,349	,615	,091
	p	,347	,031	,037	,514	,074	,001	,657
EF	r	,152	,097	,279	-,097	,063	-,087	,258
	p	,441	,625	,151	,622	,750	,666	,195

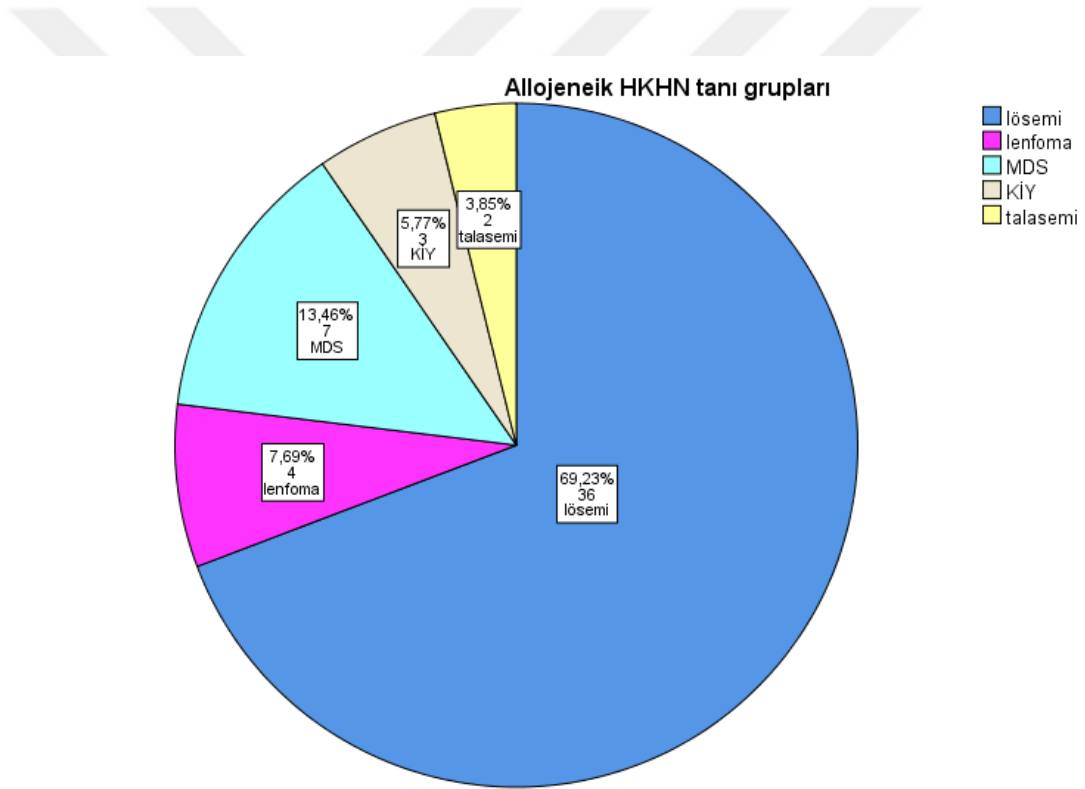
Otolog kök hücre nakli planlanan altta yatan hematolojik malignitesi miyelom olan hastaların FEV₁ oranı fibrinojen düzeyine bağlı olarak anlamlı şekilde arttı (p=0,008 r=,502). FVC oranına etki eden parametreler ise Hb (p=0,017 r=,447) ve fibrinogen (p=0,001 r=,597) seviyeleri idi. FEV₁/FVC oranı (p=0,002 r=,560) ve FEF%25-75 yüzdesi (p=0,004 r=,531) sedimentasyon hızıyla zıt yönde korelasyon gösterdi. Ayrıca fibrinojen seviyesinin yükselmesi FVC parametresini arttırdığı gibi PEF parametresini de arttırmaktaydı (p=0,026 r=,429).

Fonksiyonel aerobik kapasitesini pozitif yönde arttıran akut faz reaktanları; Albümin (p=0,058 r=,362), hemoglobin (p=0,000 r=,644) olmakla beraber negatif yönde orta şiddette korelasyon tespit edilen parametreler ise ferritin (p=0,010 r=,479),), ESR (p=0,053 r=,376) ve C-reaktif protein (p=0,017 r=,447)'di.

Hastanede kalış süresi myelom hastalarında sedimentasyon hızının artmasına paralel olarak yüksek korelasyon ilişkisiyle artmaktadır (p=0,001 r=,615). Hemogram değerleriyle negatif olarak uzamaktadır (Hemoglobin ile p=0,031 r=,415 ve PLT ile p=0,037 r=,404 orta şiddette çift yönlü korelasyon). Solunum parametrelerinde FEV₁/FVC (p=0,025 r=,431) ve FEF%25-75 (p=0,014 r=,469) ile çift yönlü korelasyon göstermektedir.

Tablo 45. Allojeneik kök hücre nakli tanı gruplarına göre değerlerin karşılaştırılması

Allojeneik kök hücre nakli tanı grupları		
	N	(%)
Akut lösemi	36	% 69,23
Lenfoma	4	% 7,69
MDS	7	% 13,46
KİY	3	% 5,77
Talasemi	2	% 3,85
	52	% 100



Şekil 15. AHKHN tanı grupları

Tablo 46. Akut lösemi tanılı hastalarda akut faz reaktanları ve kardiyopulmoner parametrelerin korelasyonu

Akut lösemi

		Alb	Hb	PLT	Ferritin	CRP	ESR	Fibrinojen
FEV ₁	r	,282	,176	,074	,131	-,458	-,200	,133
	p	,096	,306	,670	,446	,005	,256	,440
FVC	r	,238	,068	,072	,126	-,341	-,038	,070
	p	,162	,692	,675	,465	,042	,830	,685
FEV ₁ /FVC	r	-,006	,128	-,037	,135	-,223	-,210	,274
	p	,971	,456	,831	,433	,190	,233	,106
FEF%25-75	r	,341	,240	-,070	,128	-,493	-,287	,207
	p	,045	,165	,689	,463	,003	,106	,232
PEF	r	,184	,089	,053	,109	-,338	-,304	,077
	p	,282	,605	,758	,527	,044	,081	,656

AHKHN planlanan akut lösemi tanısı almış hasta grubunda solunumsal parametreler negatif yönlü orta düzeyde C-reaktif proteinle korelasyon gösterdi (FEV₁- CRP p=0,005 r=-,458; FVC-CRP p=0,042 r=-,341).

Tablo 47. Akut lösemi tanılı HKHN alıcılarında fonksiyonel egzersiz kapasitesi ve kas kitlesinin akut faz reaktanları ile ilişkisi

		Alb	Hb	PLT	Ferritin	CRP	ESR	Fibrinojen
6 mwT	r	,164	,282	,291	-,427	-,399	-,337	-,630
	p	,338	,095	,085	,009	,016	,051	,000
Genel kas kitlesi	r	,160	,097	-,381	,121	,130	,104	,400
	p	,477	,667	,080	,592	,564	,654	,065
Q kas kitlesi	r	,182	,108	-,379	,129	,152	,096	,364
	p	,418	,631	,082	,567	,501	,679	,096
Üst kol kas kitlesi	r	,136	,051	-,352	,166	,201	,153	,434
	p	,547	,823	,108	,460	,369	,507	,044
Gövde kas kitlesi	r	,143	,659	,084	,093	,080	,089	,401
	p	,526	22	22	,681	,722	,703	,064

Submaksimal aerobik kapasite göstergesi olan 6 mwD akut faz reaktanlarıyla negatif yönde koreledi. Ferritin ile orta düzeyde negatif yönü (p=0,009 r=-,427); CRP ile orta seviyede negatif yönlü p=0,016 r=-,399; fibrinojen ile p<0,001 r=-,630 negatif yönde kuvvetli düzeyde koreledi.

Allojeneik kök hücre nakli planlanmış alıcılarda 36 akut lösemi, 10 kemik iliği yetmezliği tanısı almış hasta bulunmaktadır.

Altta yatan hematolojik malignitesi akut lösemi olan hastalarda solunum parametreleri C- reaktif protein ile negatif yönde orta şiddetli korelasyon göstermekteydi (FEV₁ p=0,005 r=-,458; FVC p=0,042 r=-,341; FEF%25-75 p=0,003 r=-,493; PEF p=0,044 r=-,338).

Fonksiyonel aerobik kapasitenin akut faz reaktanlarından fibrinojen ile korelasyonu yüksek ve negatif yöndeydi (p=0,0001 r=-,630). Ferritin ile pozitif yönde orta şiddette ilişkisi vardı (p=0,009 r=,427). Sedimentasyon hızı ve C-Reaktif protein ile ilişkisi negatif yönde ve orta derece idi (ESR p=0,051 r=,337; CRP p=0,016 r=-,399). Myelom tanılı allogeneik kök hücre nakli grubunda kas kitlelerinin hemogram ve akut faz reaktanlarıyla ilişkisine bakıldı. Yalnızca üst kol proksimal grup kaslarının fibrinojen parametresiyle orta şiddetli ilişkisine rastlandı(p=0,044 r=,434).

5. TARTIŞMA

Hematopoetik kök hücre nakli öncesinde; alıcıların detaylı değerlendirilmesi, mortalite ve morbidite açısından büyük önem taşır. Süreç boyunca en sık rastlanan pulmoner komplikasyonlar ve immobilizasyona bağlı fonksiyonel kayıplar, nakil ünitelerinde fizyoterapi gereksinimini ortaya çıkarır.

Nakil öncesi dönemde uygulanan kemoterapi ve radyoterapinin kümülatif etkileri, hastaların akciğer kompliyansını azaltmakta, akciğerde belirgin fonksiyon kayıpları yaratmakta, vital kapasiteyi azaltmakta, solunum paternlerini negatif yönde etkilemektedir. Nakile hazırlık aşamasında, hepafiltreli odalarda hastaların uzun süre yatmaları ve tedavi ilişkili iştahsızlık, ağız yaraları gibi semptomların beraberinde getirdiği malnutrisyon problemi ciddi kas kayıplarına ve buna bağlı aerobik kapasitelerinde azalmaya yol açmaktadır. Ek olarak nakil sonrası dönemde akciğer fonksiyonlarında ve aerobik kapasitede düşüş olacağı bilinmekte ve nakil öncesi dönemde fizyoterapist tarafından bu bataryaların değerlendirilerek gerekli tedavi yaklaşımlarının planlanması, hastaya özgü egzersiz reçetelenmesi gerekmektedir. Hastalığın relapsı durumunda, tekrar kök hücre transplantasyon tedavisi yapılması planlanan hastaların, fonksiyonel aerobik kapasiteleri ve pulmoner fonksiyonlarındaki kayıp çok ciddi safhalara ulaşmaktadır. Literatürde de bildirilen bu problemlerin yanısıra altta yatan hematolojik hastalığın karakteristik özellikleri ve aşaması da dikkate alındığında zaman zaman klinik imkanların uygunsuzluğu ya da hastanın acil yatışı nedeniyle erken ve gereken müdahale gecikebilmektedir. Hastanın nakil öncesi yatış süresinin kısa olması ve taburculuk sonrası hasta takibi sırasında fizyoterapistini görme imkanı olmadığında gerekli değerlendirme ve müdahaleler yapılamamaktadır. Henüz bu alanla ilgili çalışmalar sınırlıdır. Uygun müdahale ve takip ile elde edilebilecek kazanımlar henüz literatürde açık değildir. European Bone Marrow Transplantation(EBMT 2019) raporuna göre tanı ve tedavi sürecinde olan olguların akut faz reaktanları ve hemogram değerleri baz alınarak kişiye özgü olası pulmoner ve aerobik kapasitesi ihtiyacını belirlemek amacıyla bu çalışma yapıldı.

Bu çalışmada HKHN alıcıları, cinsiyete göre gruplandırıldığında kadınlarda genel kas kitlesi CRP ile negatif yönde orta şiddette, ESR ile negatif yönde orta dereceli, korelasyon katsayısı daha düşük olmakla birlikte fibrinojen ile de benzer negatif yönlü korelasyon gösterdi. Genel kas kitlesinden spesifikleştirildiğinde akut faz reaktanlarının quadriceps kası ile korelasyon katsayıları daha yüksekti. Üst kol kas kitlesi ile CRP ve ESR ilişkisi vardı. Gövde kas kitlesi fibrinojen ile korele değilken diğer parametrelerde aynı prediktiflerden etkilendi.

Wählin-Larsson ve ark. yaptığı çalışmanın sonucuna benzer şekilde , bu çalışmada da HKHN alıcılarında erkeklerde, kas kitlesi ile akut faz reaktanları arasındaki ilişki belirgin değildi.

Nitekim; çalışmamızda kadın olgularda genel kas kitlesi, Quadriceps kas kitlesi ve üst kol proksimal kas kitlesini yüksek seviyelerde bulunması halinde CRP negatif yönde etkilemiştir. Wählin-Larsson ve arkadaşlarının 2017 yılında sağlıklı yaşlı popülasyonda yaptıkları çalışma sonucunda; serum CRP ve kas kitlesi arasındaki ilişkinin bir muhtemel nedeni olarak kas hücrelerinin boyutunun CRP aracılı azalması gösterilmiştir. Miyofibrilar proteinlerin kas lifi hacminin yaklaşık %85'ini oluşturmalarına istinaden, miyofibrilar protein metabolizmasının dengesini bozabilecek herhangi bir faktörün kas atrofisine neden olabileceği belirtilmiştir. Literatürde bu sonuçla aynı doğrultuda yüksek CRP seviyelerine sahip özellikle kadınlarda miyojenik hücrelerin proliferatif oranında bir azalma olduğu kanıtlanmıştır. CRP kas hücresi boyutunu etkilemektedir ve kas protein sentez yolunu baskılayarak iskelet kası üzerinde olumsuz yönde etki etmektedir.

Sistemik inflamasyonun akciğer fonksiyonlarının bozulmasına neden olup olmadığı ya da zayıf akciğer fonksiyonlarında inflamasyona neden olup olmadığı, literatürde Hancox ve ark.'nın yaptıkları çalışmada açıklanmıştır. Solunum dışı bir nedenden kaynaklanan inflamasyonun akciğer fonksiyonlarında hızlı bir azalmaya yol açması mümkündür. Çalışma sonucunda yüksek CRP seviyeleri ve daha az etkiyle fibrinojen düşük akciğer hacimleriyle ilişkilendirilmiştir. Çalışmada beyaz kan hücreleri (platelet) ile akciğer fonksiyonu arasında longitudinal bir ilişki bulunmamıştır.

Literatürde; Olafsdóttir IS ve ark. nın KOAH'lı olgularda yaptıkları bir çalışmada, yüksek CRP düzeylerinin sadece erkeklerde akciğer fonksiyonundaki azalmayla ilişkili olduğunu vurgulayan sonuçlar bulunmaktadır. Kök hücre nakli ile ilgili benzer bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak çalışmamız da literatürdeki verinin tersine kadın olgularda, CRP ile akciğer fonksiyonu arasında daha güçlü bir ilişki olduğu görülmüştür. CRP'nin kadınlarda daha yüksek olma eğilimi ve doğurganlık döneminde olan hastaların HKHN sürecinde kullanılan kanamayı durdurmaya yönelik hormonal değişiklikleri tetikleyen ilaçlardan kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

HKHN alıcılarında; solunumsal parametrelerin, biyokimyasal parametrelerle ilişkisi incelendiğinde, FEV₁ ve FVC parametrelerinin, CRP ile negatif ve çok zayıf düzeyde anlamlı ilişkisi vardı. FEF%25-75 parametresinin fibrinojen ile pozitif ve çok zayıf dereceli koreleydi. Otolog kök hücre nakli grubunda, FEV₁ ile akut faz reaktanları ve biyokimyasal parametreler ilişkili değildi. FVC; hemoglobin ile negatif, fibrinojen ile pozitif ve zayıf düzeyde ilişkiliydi. FEF%25-75; trombosit değeri ile pozitif yönde, sedimentasyon hızıyla (ESR) negatif yönde koreleydi. Otolog nakillerde görülen korelasyonların, korelasyon katsayılarına bakılarak ilişkilerinin zayıf olduğu görülmektedir. Regresyon analizinde, FEV₁ değerini, biyokimyasal parametrelerin ve akut faz reaktanlarının etkilemediği görülmektedir.

Allojeneik kök hücre nakli grubunda CRP, FEV₁ ve FVC ile negatif yönde koreleydi. Fibrinojen, FEV₁/FVC ve FEF%25-75 pozitif yönde koreleydi.

Hematopoetik kök hücre nakli alıcılarında, akut faz reaktanları ile solunumsal parametreler arasındaki ilişki çok zayıf iken, AHKHN alıcılarda ise FEV₁ ve FVC parametrelerinin CRP korelasyon katsayılarında artış görüldü.

Allojeneik nakillerde; ilgili verilerin regresyon analizinde FEV₁ değerinin, akut faz reaktanları ve biyokimyasal parametrelerle ilişkisi CRP lehine olduğu görüldü.

Allojeneik nakillerde, FEV₁ ve FVC değerlerinin, CRP ile korelasyonu incelendiğinde beklenen değerlerin öngörülebileceği düşünüldü. CRP düzeyi arttıkça, FEV₁ ve FVC değerlerinde anlamlı düşüş görülmektedir. Nitekim; çalışmadaki bu sonucu destekler nitelikte literatürde; CRP seviyesindeki değişikliklerin FEV₁'de anlamlı düşüşe yol açtığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Min, 2014; Shabaan ve ark., 2006; Ventruel ve ark., 2018).

Çalışmamız da, ROC analizine göre CRP'nin klinik anlamlılık değeri yaklaşık 30 olarak bulunmuştur. CRP seviyesi 30 üzerindeyken FEV₁ değeri %80'in altına düşmektedir.

Fonksiyonel aerobik kapasite yönünden parametreler incelendiğinde; hematopoetik kök hücre nakli alıcılarının tümünde, fonksiyonel aerobik kapasitenin, ferritin, CRP, ESR ve fibrinojen ile korele olduğu ancak bu bağlantının çok zayıf dereceli olduğu görüldü. Otolog ve allojeneik nakiller olarak gruplandırıldığında, bu anlamlı ancak zayıf ilişkinin allojeneik nakil grubunda, korelasyon katsayılarında artışla kuvvetlendiği görüldü. Allojeneik nakil grubunda, fonksiyonel kapasiteyi öngörmek için ferritin ve fibrinojen gibi akut faz proteinleri kullanılabilir. Ferritin ve fibrinojen seviyesi arttıkça, fonksiyonel aerobik kapasitede anlamlı düşüş görülmektedir.

Normal koşullarda Fe, hemoglobin ve miyogloblin gibi oksijen taşınmasında rol alan proteinlerin yapısında bulunmakta, hücresel solunum ve ATP üretiminde direkt olarak rol oynamaktadır. Fe'in, oksijenle girdiği etkileşimler, indirgenme ve yükseltgenme kabiliyeti nedeniyle yaşamsal öneme sahiptir; fakat proteine bağlanmadan serbest halde kalması durumunda ise hücrede harabiyete yol açmaktadır (Ganz T., 2004). Ferritin ise demirin ana deposudur ve seviyesinin normal aralıklar dışında seyretmesi olumsuz semptomları ortaya çıkarmaktadır. Demirin elektron değişimi özelliği, serbest radikal üreten ve akabinde DNA üzerinde oksidatif hasara neden olan reaksiyonlara katılmasına yol açar. Ferritin seviyesinin düşük olması, hastada yorgunluk, bitkinlik meydana getirirken normal aralığın üzerinde seyretmesi ise aşırı demir yükü ve serbest radikallerin hücrelere hasar vermesi anlamına gelmektedir.

Aşırı demir, daha önce belirtildiği gibi tipik olarak ferritin içinde depolanır. Vücuttaki demir miktarı ile karsinogenez ve tümör büyümesi arasındaki ilişki birkaç araştırma dizisiyle ortaya koyulmuştur (Inoue ve Kawanishi, 1987; Dizdaroglu ve ark., 1991; Dizdaroglu ve Jaruga, 2012).

Çalışmamızda; fonksiyonel aerobik kapasitenin, vücuttaki ferritin seviyesi arttıkça azaldığı görüldü. Ferritin düzeyi 1000-2500 ng/dl seviyesi ile >2500 ng/dL aralığında iken gruplar arasındaki fark anlamlı bulundu. Ferritin seviyesi <1000

ng/dL ile >2500 ng/dL aralığında olan olgularda istatistiksel farkın fonksiyonel kapasite aleyhine kuvvetlendiği görüldü.

Tümör mikroçevrelerinde, kanser gelişimi ve ilerlemesinin fibrinojene bağlı inflamatuvar yanıtlar ve tümör matriksi oluşumu ve kanser proliferasyonu ile ilgili olduğu literatürde bildirilmiştir (Nagy ve ark., 1989; Steinnbrecher ve ark., 2010; Shu YL. ve ark., 2014). Fibrinojenin yüksek seviyelerde seyretmesi; vücudun pıhtılaşma ve fibrinolitik sistemlerinde dengesizliklere yol açarak, artan kan viskozitesi ve artan trombosit agregasyonu ile sonuçlanabilir. Ek olarak fibrinojenin nötrofillerin yüzeyleri üzerindeki spesifik reseptörlere bağlanması lökosit agregasyonunu kolaylaştırır ve lökositlerin endotel hücrelerine yapışmasını teşvik ederek küçük damar lümenlerinin tıkanmasına ve trombotik olayların artmasına neden olur (Kanchun D. ve ark., 2019). Bu çalışma sonuçlarına göre fibrinojen değerinin artmasıyla fonksiyonel aerobik kapasitenin azalması, hematolojik malignite şiddetiyle ilişkilendirilebilir.

Allojeneik HKHN alıcılarında; aerobik kapasiteyi etkileyen bu parametrelerin otolog HKHN alıcılarında belirteç olmaması, otolog HKHN'de kan değerlerinin bu seviye yüksek olmamasıyla ilişkilendirilebilir (AHKHN alıcılarında ferritin ort. 2834,480± 5471,4051; OHKHN alıcılarında ferritin ort. 654,241± 1749,6177). Nakil öncesi dönemde, hastanede yatış süresi, transfüzyon sayısı, hazırlama rejimi yoğunluğu, kemoterapi protokolü, geçirilmiş enfeksiyon gibi faktörlerin de fonksiyonel aerobik kapasiteyi etkilediği düşünülmektedir.

AHKHN planlanmış akut lösemi ve KİY tanılı hasta grubunda solunumsal parametreler (FEV₁ ve FVC) anlamlı şekilde CRP düzeyiyle ilişkiliydi. CRP düzeyinin artması, FEV₁ ve FVC parametrelerinin düşmesine yol açtı. Fonksiyonel egzersiz kapasitesi ise ferritin, fibrinogen ile negatif yönde anlamlı korelasyon göstermekteydi.

Otolog kök hücre nakli planlanan myelom tanılı grupta; FEV₁ değeri fibrinogen ile orta dereceli korelasyon gösterdi. Fonksiyonel egzersiz kapasitesi ise ferritin ve CRP ile zıt yönde anlamlı bir ilişki gösterdi.

Nakil grubundaki tüm hastalar değerlendirildiğinde; kadınlarda fonksiyonel egzersiz kapasitesi akut faz reaktanlarıyla korelasyon gösterse de ilişkisi zayıftı

ancak kadınların kas kitleleri ile akut faz reaktanları arasındaki ilişki anlamlı düzeyde ilişkiliydi. Artmış CRP seviyesi kadınlarda tüm vücut kas kitlesi, m.Quadriceps kas kitlesi ve üst kol proksimal kas grubunu negatif yönde etkilerken sedimentasyon hızı ve fibrinogenin artması da CRP'yi takiben negatif yönde etkilemiştir. Gövde kas kitlesine fibrinogenin anlamlı ilişkisi yoktu. Erkeklerde ise fonksiyonel egzersiz kapasitesinin düşüklüğü artmış ferritin ve fibrinogen ile açıklandı.

Serum ferritin seviyesinin, multipl myelomda tümör kitlesi ve diğer potansiyel prognostik parametrelerle korele olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (Linkesch ve Ludwig, 1983). Ferritinin myelomdaki prognostik rolü hastalık aktivitesi ile korele olan ferritin ile interlökin-6 reseptörü arasındaki ilişkiyi gösteren çalışma ile desteklendi (Kyriakou ve ark., 1997).

Hematolojik malignitesi olan hastalarda medikal tedavi kemoterapi ve radyoterapiyle başlamakta hastalığın kontrol altına alınamadığı, kanser hücrelerin yokedilemediği veya hastalığın remisyona girmediği durumlarda ise sıklıkla tercih edilen tedavi yöntemi hastanın kendisinden ya da HLA uyumu dikkate alınarak yapılan allojeneik kök hücre nakli yapılmaktadır. Bu süreç kapalı üniterde, hepafiltreli özel odalarda geçmekte ve hastalar yoğunlaştırılmış sitotoksik etki gösterebilen immunsupresif tedaviler görmektedir. Tanıya ve seçilen tedavi protokolüne göre hastaların kemoterapi süreçleri kür sayısına ve hastalık cevabına bağlı olarak aylarca sürebilmektedir. Kemoterapi sonrası taburcu olan hasta 10 günün hemen akabinde başlayan nakil programına dâhil olup nakil ünitelerinde yaklaşık 2 ya da 3 hafta geçirmektedir. Alınan yoğun immunsupresif tedavi nedeniyle yine bu ortam hematoloji ünitelerine kıyasla daha korunaklı, enfeksiyon riski nedeniyle daha izole şartlar taşımaktadır. Bu süreçte hastaların olası pulmoner komplikasyonlar ve immobilizasyona bağlı fonksiyonel kayıpları nedeniyle nakil ünitelerinde kardiyopulmoner fizyoterapi gereksinimi olmaktadır.

Hematopoetik kök hücre nakli alıcılarının, nakil öncesi kardiyopulmoner parametrelerinin değerlendirilmesi fizyoterapi programlarının içeriğini belirlemede önemlidir. Akut faz proteinleri ve biyokimyasal değerler ile kardiyopulmoner parametrelerin ilişkisini inceleyen bu araştırma da sonuç olarak; allojeneik nakiller de fonksiyonel aerobik kapasitenin belirlenmesi için rutin olarak yapılan 6mwT yapılmakta ancak çeşitli nedenlerle ve sıklıkla aerobik kapasitenin

değerlendirilememesi durumlarında, opsiyonel olarak serum ferritin ve fibrinojen düzeylerinin de güvenilir şekilde fonksiyonel kapasitenin belirlenmesinde kullanılabileceği görülmüştür. Otolog nakiller için ise benzer ilişkiler bulunamamış ve bu alanda daha detaylı incelemeler yapılması gerektiği düşünülmüştür.

Tüm olgularda CRP değerleri normal aralıkların üzerinde seyrettiği görülmüş, ancak kadın olgularda daha da yüksek olduğu dikkat çekmiştir. CRP düzeyinin yüksek olması kas atrofisi belirteçlerinden biridir.

Kadınlarda; CRPnin belirgin yüksek olması kas atrofisi nedeninin %33'ünü açıklarken; sedimentasyon hızının artması %22'sini; fibrinojen seviyesinin normal aralıkların üzerinde olması ise %17'sini açıklar.

Allojeneik nakillerde solunumsal parametrelerin de de CRP ile anlamlı bir ilişkisi olduğu görülmüştür; protein-C seviyesinin 30 mg/L seviyesinin üzerinde seyretmesi halinde FEV₁ ve FVC beklenen değerlerinde azalma tespit edilmiştir. Otolog nakillerde benzer bir sonuç görülmemektedir.

Bu çalışmada olgular pek çok alt gruba ayrılarak değerlendirilmiş ve çok sayıda araştırma bulgusu elde edilmiştir. Lenfoma tanılı olguların kardiyopulmoner parametreleri ESR ile güçlü olarak ilişkilirken; multiple myelom tanılı olguların aynı parametreleriyle fibrinojen; akut lösemi tanılı olguların ise kardiyopulmoner parametreleri CRP ile kuvvetli ve anlamlı korelasyon göstermiştir. Kardiyopulmoner parametrelerin hastalığa özgü olarak farklı akut faz proteininden etkilenebileceği görülmüştür. Yeni çalışmalarla, hematolojik malignitenin altında yatan hastalığa ve allojeneik ve/veya otolog olmak üzere nakil gruplarına göre dizayn edilmiş spesifik çalışmalara ihtiyaç vardır. Olgulardan elde edilen bulguların daha net sonuçlarla ifade edilebilmesi için özellikle allojeneik nakil grubunda akut faz reaktanlarına yönelik çalışmalarla bu araştırmanın desteklenmesi gerekmektedir.

6. SONUÇ

- 1- Nakile hazırlık aşamasında (pretransplantasyon) solunumsal parametrelerin biyokimyasal parametreler ve akut faz reaktanlarıyla korelasyonu, “otolog kök hücre nakli” ve “allojeneik kök hücre nakli” gruplarında, Spearman ve Pearson-Corelasyon testi kullanılarak incelendi. Korelasyon testi ANOVA ve regresyon testiyle detaylandırıldı.
- 2- 94 hematopoietik kök hücre nakli alıcısının demografik ve transplantasyon ilişkili özellikleri Tablo 17’de gösterildi.
HKHN alıcılarının ortalama yaşı 46,04 (s.d $\pm$ 14,73) idi. Alıcıların %53,2’si (50 hasta) kadın, %46,8’i (44 hasta) erkekti. Hematopoietik kök hücre nakli alıcılarının %51,06’sına (48 hasta) otolog kök hücre transplantasyonu, %48,4’üne (46 hasta) allojeneik kök hücre transplantasyonu uygulandı.
- 3- Allojeneik kök hücre nakli alıcılarının %55,8’i AML, %13,5’i ALL, %13,5’i MDS tanılarıyla takip edilmekteydi.
 - a) Alıcıların yaşları ortalama 39,69 (s.d $\pm$ 14,93)’du. %59,6’sı kadın, %40,4’ü erkekti. BMI ortalama 24,39 (s.d $\pm$ 5,44)’du.
 - b) Allojeneik kök hücre transplantasyonu yapılan hastaların %98,1’inin kök hücre kaynağı periferik kan, %1,9’unun kemik iliği idi.
 - c) Hazırlama rejiminde ağırlıklı olarak (%42,3) Cy/Bu protokolü kullanılmıştı ve %17,3 oranında TBI uygulandı.
 - d) HLA tiplmesi %50,0 HLA-sibling, %26,9 HLA-matched unrelated, %13,5 HLA-mismatched unrelated, %9,6 HLA-mismatched relative’di. Allojeneik kök hücre transplantasyonu sonrası hastaların %78,8’inde GvHD görülmezken, %7,7 Cilt GvHD, %9,6 GİS GvHD görüldü.
 - e) 46 allojeneik kök hücre nakli alıcısı içinde 13 hasta (%28,3) post-transplantasyon döneminde ex oldu.
- 4- Otolog kök hücre nakli alıcılarının yaşları ortalama 52.52 (s.d $\pm$ 13,00)yıl olup %51,9’u kadın, %48,1’i erkekti. BMI değerleri ortalama 28,00 (s.d $\pm$ 4,87) kg/m² idi.

Altta yatan hematolojik malignitelerin %51,9 (28 hasta)'u Multipl Myelom, %29,6 (16 hasta)'u Non-Hodgkin Lenfoma, %9,3 (5 hasta)'u Hodgkin Lenfoma, %5,6 (3 hasta)'u Akut Myeloid Lösemi idi. Hazırlama rejiminde %50,0 Melphalan protokolü, %40,7 BEAM protokolü uygulanmıştı.

5- Akut faz reaktanları ve hemogram değerlerinin solunumsal parametrelere etkisi incelendiğinde;

- a- Hematopoetik kök hücre nakli alıcılarında solunumsal parametreler (FEV₁ ve FVC) CRP düzeyi ile koreleydi. Korelasyon yönü negatif ve çok zayıftı.
- b- Otolog HKHN alıcılarında solunumsal parametrelerle akut faz reaktanlarının anlamlı ilişkisi yoktu.
- c- Allojeneik HKHN alıcıları incelendiğinde solunumsal parametreler (FEV₁ ve FVC) CRP ile negatif yönde orta seviyede ilişkiliydi.
- d- Kadınlarda solunumsal parametreler (FEV₁ ve FVC) CRP ile negatif yönde orta düzeyde koreleydi.
- e- Erkeklerde solunumsal parametrelerin akut faz reaktanları ve hemogram değerleriyle herhangi bir ilişkisi yoktu.
- f- Lenfoma tanısı almış hastaların FEV₁ ve FVC değerleri ESR ile pozitif yönlü orta şiddette ilişkiliydi.
- g- Myelom tanısı almış HKHN alıcılarının FEV₁ değeri fibrinojen seviyesiyle ; FVC değeri ise fibrinojen ve hemoglobin seviyesiyle orta seviyede koreleydi.
- h- Akut lösemi tanısı altında HKHN planlanan hastaların FEV₁ ve FVC değerleri CRP seviyesiyle negatif yönlü orta düzeyde ilişkiliydi.

6- Akut faz reaktanları ve hemogram değerlerinin fonksiyonel aerobik kapasiteye etkisi incelendiğinde;

- a- HKHN alıcılarının aerobik kapasitelerini ferritin, CRP, ESR ve fibrinojen değerlerinin negatif yönlü çok zayıf düzeyde etkilediği görüldü.
- b- AHKHN planlanan hastaların fonksiyonel aerobik kapasiteleri ferritin ve fibrinojen ile orta düzeyde negatif yönlü ilişkiliyken; hemoglobin ve ESR seviyeleriyle zayıf koreleydi.
- b.1.- Ferritin düzeylerinin AHKHN alıcılarında normal, yüksek ve çok yüksek kabul edilen değer aralıklarında incelenmesi sonucu normal ve çok

yüksek değer aralıklarında anlamlı bir fark görülmektedir. Ferritin seviyesinin artması aerobik kapasiteyi allojeneik kök hücre nakli alıcılarında önemli ölçüde azaltmaktadır. Ferritin seviyesinin >2500 ng/dL üzerine çıkması halinde, HKHN hastaları için 6mWD için klinik değer kabul edilen, 400 metrenin altında bir sonuç görülmektedir.

b.2.- Trombositopeni durumunda(PLT<20bin) trombositopeniden çıkıldığını gösteren klinik değere(PLT 20-50bin) kıyasla 6mWD anlamlı olarak düşmektedir.

b.3.- Fibrinojen değeri için literatürde belirgin bir ayrım açık olarak belirtilmemiştir ancak bu çalışmada fibrinojen seviyesindeki artış 6mWD anlamlı olarak azaltmaktadır.

c- OHKHN alıcılarında ise fonksiyonel aerobik kapasitenin CRP ile negatif orta seviyede ilişkisi görüldü.

d- Kadınlarda fonksiyonel aerobik kapasiteye etki eden herhangi bir akut faz proteini görülmedi.

e- Erkeklerde fonksiyonel aerobik kapasite üzerinde ferritin ve fibrinojen seviyeleri negatif ve orta düzeyde etkiliydi.

f- Lenfoma tanısıyla takip edilen HKHN alıcılarının fonksiyonel aerobik kapasitesinin, ferritin ve ESR düzeyleriyle belirgin şekilde etkilendiği sonucuna varıldı.

g- Myelom tanısıyla takip edilen hastaların ise fonksiyonel aerobik kapasitesini etkileyen en güçlü prediktör hemoglobindi. Hemoglobin seviyesinin yüksek olması aerobik kapasiteyi arttırdı; ferritin ve CRP seviyelerinin yüksek olması 6 dakika yürüme mesafesini azalttı.

h- Akut lösemi tanısı altında HKHN adaylarının fonksiyonel aerobik kapasitesine etki eden en önemli parametrelerin ferritin ve fibrinojen seviyeleri olduğu çalışma sonuçlarında gösterildi.

7- Biyokimyasal parametrelerin kas kitlesine etkisi;

a- Kadınlarda genel kas kitlesi ve alt ve üst ekstremitte proksimal kas kitlesi CRP ile kuvvetli ilişkiliydi.

b- Erkeklerin kas kitlesini etkileyen ayırıcı bir parametre görülmedi.

7. KAYNAKLAR

1. Abou-mourad, Y. R., Lau, B. C., Barnett, M. J., Forrest, D. L., Hogge, D. E., Nantel, S. H., ... Lavoie, J. C. (2010). Long-term outcome after allo-SCT : close follow-up on a large cohort treated with myeloablative regimens. *Bone Marrow Transplantation*, 45(2), 295–302. <https://doi.org/10.1038/bmt.2009.128>
2. Alessandrino, E. P., Giovanni, M., Porta, D., Bacigalupo, A., Malcovati, L., Angelucci, E., ... Bosi, A. (2010). Prognostic impact of pre-transplantation transfusion history and secondary iron overload in patients with myelodysplastic syndrome undergoing allogeneic stem cell transplantation : a GITMO study. *Haematologica*, 95(3), 476–484. <https://doi.org/10.3324/haematol.2009.011429>
3. Aplastik anemi tanı ve tedavi kılavuzu. (2011). *Kemik İliği Yetersizlikleri Tanı ve Tedavi Kılavuzu*. İstanbul: Türk Hematoloji Derneği.
4. Arat, M. (2004). Engrafman, Tanımı ve Belirlenmesi, Kimerizm Tayini. *Türk Hematoloji Derneği, Kan ve Kem*(4), 107–114.
5. Armand, P., Kim, H. T., Cutler, C. S., Ho, V. T., Koreth, J., Alyea, E. P., ... Antin, J. H. (2006). *Prognostic impact of elevated pretransplantation serum ferritin in patients undergoing myeloablative stem cell transplantation* (Vol. 109). <https://doi.org/10.1182/blood-2006-10-054924>.The
6. Armand, P., Sainvil, M., Kim, H. T., Cutler, C., Ho, V. T., Koreth, J., ... Antin, J. H. (2013). Does Iron Overload Really Matter in Stem Cell Transplantation? *American Journal of Hematology*, 87(6), 569–572. <https://doi.org/10.1002/ajh.23188>.Does
7. Arora, M., Nagaraj, S., Witte, J., DeFor, T. E., MacMillan, M., Burns, L. J., & Weisdorf, D. J. (2009). New classification of chronic GVHD: Added clarity from the consensus diagnoses. *Bone Marrow Transplantation*, 43(2), 149–153. <https://doi.org/10.1038/bmt.2008.305>

8. ASBMT. (2005). New Definition Proposed for Stem Cell Transplant. *American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 11(7), 569.
[https://doi.org/10.1016/S1083-8791\(05\)00335-6](https://doi.org/10.1016/S1083-8791(05)00335-6)
9. Baron, F., & Storb, R. (2006). Allogeneic hematopoietic cell transplantation following nonmyeloablative conditioning as treatment for hematologic malignancies and inherited blood disorders. *Molecular Therapy*, 13(1), 26–41.
<https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2005.09.011>
10. Barriga, F., Ramírez, P., Wietstruck, A., & Rojas, N. (2012). Hematopoietic stem cell transplantation: Clinical use and perspectives. *Biological Research*, 45(3), 307–316. <https://doi.org/10.4067/S0716-97602012000300012>
11. Beksaç, M. (2004). HLA ve Doku Tiplendirilmesi. *Türk Hematoloji Derneği, Kan ve Kem*, 42–49.
12. Berro, M., Arbelbide, J. A., Rivas, M. M., Basquiera, A. L., Ferini, G., Vitriu, A., ... Kusminsky, G. D. (2017). Hematopoietic Cell Transplantation–Specific Comorbidity Index Predicts Morbidity and Mortality in Autologous Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 23(10), 1646–1650. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2017.06.014>
13. Bhatia, S., Francisco, L., Carter, A., Sun, C., Baker, K. S., Gurney, J. G., ... Weisdorf, D. J. (2007). Late mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation and functional status of long-term survivors : report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood*, 110(10), 3784–3792.
<https://doi.org/10.1182/blood-2007-03-082933>
14. Black, S., Kushner, I., & Samols, D. (2004). C-Reactive Protein. *The Journal of Biological Chemistry*, 279, 48487–48490. <https://doi.org/10.1016/B978-012373947-6.00453-0>

15. Bodey, G. P., Buckley, M., Sathe, Y. S., & Ph, D. (1996). Quantitative Relationships Between Circulating Leukocytes and Infection in Patients with Acute Leukemia. *Ann Intern Medicine*, 64(328), 39.
16. Ventura JC., Hauschild DB., Machado Moreira EA et al. C-reactive protein/albumin ratio is associated with lung function among children/adolescents with cystic fibrosis: a three-year longitudinal study. *Sao Paulo Med J*. 2018; 136(1):29-36 DOI: 10.1590/1516-3180.2017.0109100917
17. Caraceni, P., Tufoni, M., & Bonavita, M. E. (2013). Clinical use of albumin. *Blood Transfusion*, 11(SUPPL. 4). <https://doi.org/10.2450/2013.005s>
18. Carlson LE, Smith D, Russell J, Fibich C, Whittaker T. Individualized exercise program for the treatment of severe fatigue in patients after allogeneic hematopoietic stemcell transplant: a pilot study. *Bone Marrow Transplant*. 2006;37(10):945-54.
19. Chee, L. et al., Predictive biomarkers of survival outcomes; 2017 February
20. Chi, A. K., Soubani, A. O., White, A. C., & Miller, K. B. (2013). An Update on Pulmonary Complications of Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *CHEST*, 144(6), 1913–1922. <https://doi.org/10.1378/chest.12-1708>
21. Couriel, D., Beguelin, G. Z., Giralt, S., Lima, M. De, Hosing, C., & Kharfandabaja, M. A. Chronic graft-versus-host disease manifesting as polymyositis : an uncommon presentation, 30 *Bone Marrow Transplantation* 543–546 (2002). <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1703711>
22. Crawford, S. W., Pepe, M., Lin, D., Benedetti, F., & Deeg, H. J. (1995). Abnormalities of Pulmonary Function Tests After Marrow Transplantation Predict Nonrelapse Mortality. *Am J Respir Crit Care Med*, 152(2), 690–695.

<https://doi.org/10.1164/ajrccm.152.2.7633727>

23. Cetin M, Otolog kök hücre transplantasyonu: Türkiye deneyimi. 4. ulusal kemik iliği transplantasyonu ve kök hücre tedavileri kongresi bildiri özetleri, 2007.
24. Deeg, H. J., Scott, B. L., Fang, M., Shulman, H. M., Gyurkocza, B., Myerson, D., ... Gooley, T. (2016). Five-group cytogenetic risk classification , monosomal karyotype , and outcome after hematopoietic cell transplantation for MDS or acute leukemia evolving from MDS. *Blood*, 120(7), 1398–1409.
<https://doi.org/10.1182/blood-2012-04-423046>.
25. Deeg HJ, Seidel K, Bruemmer B, et al. Impact of patient weight on nonrelapse mortality after marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1995;15:461-468.
26. Dizdaroglu M , Jaruga P . Mechanisms of free radical-induced damage to DNA . *Free Radic Res* 2012 ; 46 : 382 – 419 .
27. Dizdaroglu M , Rao G , Halliwell B , et al . Damage to the DNA bases in mammalian chromatin by hydrogen peroxide in the presence of ferric and cupric ions . *Arch Biochem Biophys* 1991 ; 285 : 317 – 324 .
28. Dombret H: Granulocyte colony-stimulating factors in the management of patients with acute myeloid leukemia. *Hematol Cell Ther* 38:231-240, 1996
29. Doney, K., McMillen, K., Buono, L., Deeg, H. J., & Gooley, T. (2018). Impact of Body Mass Index on Outcomes of Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Adults. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 000, 1–8.
<https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.10.006>
30. Dürken, M., Herrnring, C., Finckh, B., Nagel, S., Nielsen, P., Fischer, R., & Berger, H. (2000). Impaired Plasma Antioxidative Defense and Increased Nontransferrin-Bound Iron During High-Dose Chemotherapy and

Radiochemotherapy Preceding Bone Marrow Transplantation. *Free Radical Biology & Medicine*, 28(6), 887–894.

31. EBMT. (2019). *The EBMT Handbook Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. (E. Carreras, C. Dufour, M. Mohty, & N. Kröger, Eds.). Switzerland: Springer. Retrieved from 10.1007/978-3-030-02278-5
32. Evens, A. M., Mehta, J., & Gordon, L. I. (2004). Rust and corrosion in hematopoietic stem cell transplantation : the problem of iron and oxidative stress. *Bone Marrow Transplant.*, 34, 561–571. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1704591>
33. Fanali, G., Di Masi, A., Trezza, V., Marino, M., Fasano, M., & Ascenzi, P. (2012). Human serum albumin: From bench to bedside. *Molecular Aspects of Medicine*, 33(3), 209–290. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2011.12.002>
34. Farias, C. L. A., Campos, D. J., Bonfin, C. M. S., & Vilela, R. M. (2013). Phase angle from BIA as a prognostic and nutritional status tool for children and adolescents undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clinical Nutrition*, 32(3), 420–425. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2012.09.003>
35. Ferrara, J. L. M., & Reddy, P. (2006). Pathophysiology of Graft-Versus-Host Disease. *Semin Hematology*, 43(1), 3–10. <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2005.09.001>
36. Filipovich, A. H., Weisdorf, D., Pavletic, S., Socie, G., Wingard, J. R., Lee, S. J., ... Couriel, D. (2005). National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease : I . Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 955, 945–955. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2005.09.004>
37. Flidner, T.M., et al., Treatment of aplastic anemia by blood stem cell transfusion: a canine model. *Haematologica*, 1976. 61(2): p. 141-56.

38. Folz, R. J. (2003). Allogeneic Stem Cell Transplant , Lung Disease , and Airflow Obstruction. *Am J Respir Crit Care Med.*, 168(2), 146–147.
<https://doi.org/10.1164/rccm.2305006>
39. Folz, R. J., & Carolina, N. (1999). Perspective Mechanisms of Lung Injury after Bone Marrow Transplantation. *Am J Respir Cell Mol Biol.*, 20(6), 1097–1099.
<https://doi.org/10.1165/ajrcmb.20.6.f152>
40. Fortier LA. Stem cells: classifications, controversies, and clinical applications. *Vet Surg* 2005; 34:415-23.
41. Freifeld, A. G., Bow, E. J., Sepkowitz, K. A., Boeckh, M. J., Ito, J. I., Mullen, C. A., ... Wingard, J. R. (2011). Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer : 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Infectious Diseases Society of America*, 52, 56–93. <https://doi.org/10.1093/cid/cir073>
42. Frenkel, M., & Sapire, K. (2017). Complementary and Integrative Medicine in Hematologic Malignancies : Questions and Challenges. *Curr Oncol Rep*, 19;79.
<https://doi.org/10.1007/s11912-017-0635-0>
43. Gabay, C., & Kushner, I. (1999). Acute-Phase Proteins and Other Systemic Responses to Inflammation. *The New England Journal of Medicine*, 340(6), 448–454.
44. Gabrilovich, D., Ostrand-Rosenberg, S., & Bronte, V. (2013). Coordinated regulation of myeloid cells by tumours. *Nat Rev Immunol.*, 12(4), 253–268.
<https://doi.org/10.1038/nri3175>.Coordinated
45. Galmes A, Besalduch J, Bargay J, et al. Cryopreservation of hematopoietic progenitor cells with 5- percent dimethyl sulfoxide at -80 degrees C without rate

controlled freezing. *Transfusion* 1996;36:794-797

46. Garcia-Martinez, R., Caraceni, P., Bernardi, M., Gines, P., Arroyo, V., & Jalan, R. (2013). Albumin: Pathophysiologic basis of its role in the treatment of cirrhosis and its complications. *Hepatology*, 58(5), 1836–1846.
<https://doi.org/10.1002/hep.26338>
47. Goldman L., A.D., ed. Cecil Medicine. 23 th ed. Hematopoietik Kök Hücre Transplantasyonu, ed. P.S. Vose J. M. 2011, Güneş Tıp Kitabevi.
48. Goldwasser, P., & Feldman, J. (1997). Association of Serum Albumin and Mortality Risk. *J Clin Epidemiol*, 50(6), 693–703.
49. Grauer, O., Wolff, D., Bertz, H., Greinix, H., Lawitschka, A., Lee, S. J., ... Kleiter, I. (2010). *Neurological manifestations of chronic graft-versus-host disease after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation : report from the Consensus Conference on Clinical Practice in chronic graft-versus-host disease. BRAIN* (Vol. 133). Regensburg, Germany.
<https://doi.org/10.1093/brain/awq245>
50. Griffith, M. L., Savani, B. N., & Boord, J. B. (2019). Dyslipidemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation : evaluation and management. *Blood*, 116(8), 1197–1205. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-03-276576>.
51. Guilfoyle R., Demers A., Bredeson C., Richardson E., Rubinger M., Szwajcer D., Seftel MD., Performance status, but not the hematopoietic cell transplantation comorbidity index (HCT-CI), predicts mortality at a Canadian transplant center. *Bone Marrow Transplant*. 2009 Jan;43(2):133-9. doi: 10.1038/bmt.2008.300.
52. Gurman, G. (n.d.). Hematolojik Malinitelerde Nonmyeloablative Transplantasyon, 69–72.

53. Gurman, G. (2004). Hazırlama Rejimleri. *Türk Hematoloji Derneği, Kan ve Kem*, 69–74.
54. Hancox RJ, Gray AR, Sears MR, Poulton R. Systemic inflammation and lung function: A longitudinal analysis. *Respir Med*. 2015;111:54–59.
doi:10.1016/j.rmed.2015.12.007
55. Hiddemann W, Kern W, Schoch C, et al: Management of acute myeloid leukemia in elderly patients. *J Clin Oncol* 17: 3569-3576, 1999
56. Hill, B. T., Rybicki, L., Brian, J., Smith, S., Dean, R., Kalaycio, M., ... Copelan, E. (2011). The non-relapse mortality rate for patients with diffuse large B-cell lymphoma is greater than relapse mortality 8 years after autologous stem cell transplantation and is significantly higher than mortality rates of population controls. *British Journal of Haematology*, 152(5), 561–569.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2010.08549.x>
57. Hillman, R., Ault, K., Leporrier, M., & Rinder, H. (2012). *Hematology in Clinical Practice* (5th ed.).
58. Hoffmeister, P. A., Storer, B. E., Macris, P. C., Carpenter, P. A., & Baker, K. S. (2013). Relationship of Body Mass Index and Arm Anthropometry to Outcomes after Pediatric Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Hematologic Malignancies. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 19(7), 1081–1086.
<https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2013.04.017>
59. Holdsworth MT, Mathew P: Efficacy of colony-stimulating factors in acute leukemia. *Ann Pharmacother* 35:92-108, 2001
60. Howard, A., Fernandez-Viña, M., Appelbaum, F. R., Confer, D. L., Devine, S. M., Horowitz, M. M., ... Pasquini, M. C. (2015). Recommendations for Donor HLA Assesment and Matching for Allogeneic Stem Cell Transplantation: Consensus Opinion of the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network

- (BMT CTN). *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 21(1), 4–7.
<https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2011.02.012>.Investigations
61. Howden, B. P., Michaelides, A., Spelman, D. W., Spencer, A., Schwarer, A. P., & Wesselingh, S. (2003). Viral Infections Cytomegalovirus viral load monitoring after allogeneic bone marrow transplantation in patients receiving antiviral prophylaxis. *Bone Marrow Transplant.*, 32, 795–800.
<https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1704230>
 62. Inoue S , Kawanishi S . Hydroxyl radical production and human DNA damage induced by ferric nitrilotriacetate and hydrogen peroxide . *Cancer Res.* 1987 ; 47 : 6522 – 6527 .
 63. J Natl Compr Canc Netw., Myeloid Growth Factors, 2017 Dec;15(12):1520-1541. doi: 10.6004/jnccn.2017.0175.
 64. Jones, L. W., Devlin, S. M., Maloy, M. A., Wood, W. A., Tuohy, S., Espiritu, N., ... Jakubowski, A. A. (2015). Prognostic Importance of Pretransplant Functional Capacity After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *The Oncologist*, 20(11), 1290–1297. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0200>
 65. Juttner, C.A., et al., Early lympho-hemopoietic recovery after autografting using peripheral blood stem cells in acute non-lymphoblastic leukemia. *Transplant Proc*, 1988.
 66. Kanchun Dai, Qianying Zhang, Yingying Li, Luyi Wu, Shenghui Zhang, Kang Yu. Plasma fibrinogen levels correlate with prognosis and treatment outcome in patients with non-M3 acute myeloid leukemia. *Leukemia& Lymphoma*, 2019. doi: 10.1080/10428194.2018.1535116
 67. Kanda, J., Mizumoto, C., Ichinohe, T., Kawabata, H., Saito, T., Yamashita, K., ... Takakura, S. (2011). Pretransplant serum ferritin and C-reactive protein as predictive factors for early bacterial infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 46, 208–216.

<https://doi.org/10.1038/bmt.2010.108>

68. Kansu, E. (2003). Erişkinlerde Allojenik Stem Hücre Nakli Sonrasında Görülen Kronik Graft-Versus- Host Hastalığı. *T Klin J Hematol*, 1, 87–91.
69. Kataoka, K., Nannya, Y., Hangaishi, A., Imai, Y., Chiba, S., Takahashi, T., & Kurokawa, M. (2009). Influence of Pretransplantation Serum Ferritin on Nonrelapse Mortality after Myeloablative and Nonmyeloablative Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 15(2), 195–204. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2008.11.012>
70. Kesikli, S. A., & Kansu, E. (2011). Kemik İliği Transplantasyonu. In *HematoLog* (pp. 125–139).
71. Kharfan-Dabaja, M. A., Chavez, J. C., Yu, D., Zhu, W., Fernandez-Vertiz, E. I., Perkins, J., ... Anasetti, C. (2011). Severe Hypoalbuminemia at Day 90 Predicts Worse Nonrelapse Mortality and Overall Survival after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Acute Myelogenous Leukemia and Myelodysplastic Syndrome. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 17(3), 384–393. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2010.07.011>
72. Khurshid, I., & Anderson, L. C. (2002). Non-infectious pulmonary complications after bone marrow transplantation. *Postgrad Med J*., 78, 257–263. <https://doi.org/10.1136/pmj.78.919.257>
73. Knaus, W. A., Wagnet, D., Ph, D., Draper, E. A., Zimmennan, J. E., Bergner, M., ... Ph, D. (1991). The APACHE III Prognostic System * Risk Prediction of Hospital Mortality for Critically III Hospitalized Adults. *CHEST*, 100(6), 1619–1636. <https://doi.org/10.1378/chest.100.6.1619>
74. Knols RH, de Bruin ED, Uebelhart D, Aufdemkampe G, Schanz U, Stenner-Liewen F, et al. Effects of an outpatient physical exercise program on hematopoietic stem-cell transplantation recipients: a randomized clinical trial.

- Bone Marrow Transplant. 2011;46(9):1245-55.
75. Kocyigit, I., Kaynar, L., & Cetin, M. (2008). Hematopoietic Stem Cell Biology. *Turkiye Klinikleri J Hem Onc-Special Topics*, 1(2), 16–22.
76. Kotloff, R. M., Ahya, V. N., & Crawford, S. W. (2004). Pulmonary Complications of Solid Organ and Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 170(1), 22–48. <https://doi.org/10.1164/rccm.200309-1322SO>
77. Kovalszki A, Schumaker GL, Klein A, Terrin N, White AC. Reduced respiratory and skeletal muscle strength in survivors of sibling or unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2008;41(11):965-9.
78. Kumar, D., Humar, A., Plevneshi, A., Siegal, D., Franke, N., Green, K., ... Toronto, T. (2008). Invasive pneumococcal disease in adult hematopoietic stem cell transplant recipients : a decade of prospective population-based surveillance. *Bone Marrow Transplant.*, 41(8), 743–747. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705964>
79. Kurtoğlu, N. (2017). Kardiyovasküler Komplikasyonlar, 10(4), 266–273.
80. Lavergne, V., Ghannoum, M., Weiss, K., Roy, J., & Beliveau, C. (2011). Successful prevention of respiratory syncytial virus nosocomial transmission following an enhanced seasonal infection control program. *Bone Marrow Transplant.*, 46(1), 137–142. <https://doi.org/10.1038/bmt.2010.67>
81. Leung, A. Y. H., & Kwong, Y. L. (2010). Haematopoietic stem cell transplantation: Current concepts and novel therapeutic strategies. *British Medical Bulletin*, 93(1), 85–103. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldp040>
82. Lhan, O. Đ., Arat, M., & Arslan, Ö. (2003). Transplantasyon ve Fotoferes, (4).

83. Lim, Z. Y., Fiaccadori, V., Gandhi, S., Hayden, J., Kenyon, M., Ireland, R., ... Pagliuca, A. (2010). Impact of pre-transplant serum ferritin on outcomes of patients with myelodysplastic syndromes or secondary acute myeloid leukaemia receiving reduced intensity conditioning allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Leukemia Research*, 34(6), 723–727.
<https://doi.org/10.1016/j.leukres.2009.10.028>
84. Link H, Reinhard U, Blaurock M, Ostendorf P. Lung function changes after allogenic bone marrow transplantation. *Thorax*. 1986;41(7):508-12.
85. Linkesch W , Ludwig H . Serum ferritin and beta 2-microglobulin in patients with multiple myeloma . *Cancer Detect Prev* 1983 ; 6 : 297 – 301 .
86. Lossos, I., Breuer R., Or R., StraussN, et al. (1995). Bacterial pneumonia in recipients of bone marrow transplantation. A five-year prospective study. *Transplantation.*, 60(7), 672–678.
87. Luca, L. De, Trino, S., Laurenzana, I., Lamorte, D., Caivano, A., Vecchio, L. Del, & Musto, P. (2017). Mesenchymal Stem Cell Derived Extracellular Vesicles : A Role in Hematopoietic Transplantation ? *International Journal of Molecular Sciences*, 18(1022), 1–17. <https://doi.org/10.3390/ijms18051022>
88. Luznik, L., Donnell, P. V. O., Symons, H. J., Chen, A. R., Susan, M., Zahurak, M., ... Ephraim, J. (2008). HLA-Haploidentical Bone Marrow Transplantation for Hematologic Malignancies Using Nonmyeloablative Conditioning and High-Dose, Posttransplantation Cyclophosphamide. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 14(6), 641–650.
<https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2008.03.005>
89. Lyman, G. H., Abella, E., & Pettengell, R. (2014). Risk factors for febrile neutropenia among patients with cancer receiving chemotherapy: A systematic review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 90(3), 190–199.
<https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2013.12.006>

90. Lyman GH, Kuderer N, Greene J, et al: The economics of febrile neutropenia: Implications for the use of colony-stimulating factors. *Eur J Cancer* 34:1857-1864, 1998

91. Machado, C. M., Dulley, F. L., Boas, L. S. V., Castelli, J. B., Macedo, M. C. A., Silva, R. L., & Pallota, R. (2000). CMV pneumonia in allogeneic BMT recipients undergoing early treatment or pre-emptive ganciclovir therapy. *Bone Marrow Transplant.*, 26(4), 413–417. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1702526>

92. Mahindra, A., Bolwell, B., Rybicki, L., Pohlman, B., Dean, R., Andresen, S., ... Copelan, E. (2009). Elevated pretransplant ferritin is associated with a lower incidence of chronic graft- versus -host disease and inferior survival after myeloablative allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *British Journal of Haematology*, 146, 310–316. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.07774.x>

93. Majhail, N. S., Challa, T. R., Mulrooney, D. A., Baker, K. S., & Burns, L. J. (2005). Hypertension and Diabetes Mellitus in Adult and Pediatric Survivors of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 15(9), 1100–1107. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2009.05.010>

94. Majhail, N. S., Rizzo, J. D., Lee, S. J., Aljurf, M., Atsuta, Y., Bonfim, C., ... Tichelli, A. (2012). Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 47(3), 337–341. <https://doi.org/10.1038/bmt.2012.5>

95. Metcalf D, M.M., Hematopoietic Cells. 1971, Amsterdam: North-Holland Publishers.

96. Morishima, Y., Sasazuki, T., Inoko, H., Juji, T., Akaza, T., Yamamoto, K., ... Hamajima, N. (2012). The clinical significance of human leukocyte antigen (HLA) allele compatibility in patients receiving a marrow transplant from

serologically The clinical significance of human leukocyte antigen (HLA) allele compatibility in patients receiving a marrow, 99(11), 4200–4206.

<https://doi.org/10.1182/blood.V99.11.4200>

97. Morishita S, Kaida K, Ikegame K, Yoshihara S, Taniguchi K, Okada M, et al. Impaired physiological function and health-related QOL in patients before hematopoietic stemcell transplantation. *Support Care Cancer*. 2012;20(4):8219
98. Morishita S, Kaida K, Yamauchi S, Sota K, Ishii S, Ikegame K, et al. Relationship between corticosteroid dose and declines in physical function among allogeneic hematopoietic stem cell transplantation patients. *Support Care Cancer*. 2013;21(8):2161-9.
99. *Multipl Myelom Tanı ve Tedavi Kılavuzu*. (2016) (sürüm 1.02). İstanbul: Türk Hematoloji Derneği.
100. Nagy JA, Brown LF, Senger DR, et al. Pathogenesis of tumor stroma generation: a critical role for leaky blood vessels and fibrin deposition. *Biochim Biophys Acta*. 1989;948:305–326.
101. National Cancer Institute. NCI common terminology criteria for adverse events, v4.0 (CTCAE). May 28, 2009.
102. Nicholson, J. P., Wolmarans, M. R., & Park, G. R. (2000). The role of albumin in critical illness. *British Journal of Anaesthesia*, 85(4), 599–610. <https://doi.org/10.1093/bja/85.4.599>
103. Okamoto Y, Takaue Y, Saito S, et al. Toxicities associated with cryopreserved and thawed peripheral blood stem cell autografts in children with active cancer. *Transfusion* 1993;33:578-581.
104. Olafsdóttir IS, Gíslason T, Thjódleifsson B, et al. Gender differences in the association between C-reactive protein, lung function impairment, and COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2007;2(4):635–642.

105. Openshaw, H. (2009). *Neurological Manifestations of Chronic Graft versus Host Disease*. New York: Cambridge University Press.
106. Ozkalemkaş, F. (2004). Transplantasyon Öncesi Hasta Hazırlanması. *Türk Hematoloji Derneği, Kan ve Kem*, 28–36.
107. Pajek M., Cuk I., Leskosek B., Mlinsek G., Ponikvar J., Pajek J.; Six-minute walk test in renal failure patients: representative results, performance analysis and perceived dyspnea predictors; March 2016
108. Panch, S. R., Szymanski, J., Savani, B. N., & Stroncek, D. F. (2017). Sources of Hematopoietic Stem and Progenitor Cells and Methods to Optimize Yields for Clinical Cell Therapy. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 23(8), 1241–1249. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2017.05.003>
109. Panoskaltsis-mortari, A., Griesse, M., Madtes, D. K., Belperio, J. A., Haddad, I. Y., Folz, R. J., & Effectors, D. T. C. (2011). An Official American Thoracic Society Research Statement : Noninfectious Lung Injury after Hematopoietic Stem Cell Transplantation : Idiopathic Pneumonia Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.*, 183, 1262–1279. <https://doi.org/10.1164/rccm.2007-413ST>
110. Papadaki H , Kyriakou D , Foudoulakis A , et al . Serum levels of soluble IL-6 receptor in multiple myeloma as indicator of disease activity . *Acta Haematol* 1997 ; 97 : 191 – 195 .
111. Parimon, T., Madtes, D. K., Au, D. H., Clark, J. C., & Chien, J. W. (2005). Pretransplant lung function, respiratory failure, and mortality after stem cell transplantation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 172(3), 384–390. <https://doi.org/10.1164/rccm.200502-212OC>
112. Paul, K. L. (2011). Rehabilitation and Exercise Considerations in Hematologic Malignancies. *American Journal of Physical Medicine &*

Rehabilitation, 90(5), 76–82. <https://doi.org/10.1097/PHM.0b013e31820be055>

113. Petropoulou, A. D., & Porcher, R. (2010). Prospective Assessment of Bone Turnover and Clinical Bone Diseases After Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *Transplantation*, 89(11), 1354–1361.
<https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3181d84c8e>
114. Pirls, F., Curtis, L. M., Steinberg, S. M., Tella, S. H., Dobbin, M., Hsu, J., ... Pavletic, S. Z. (2016). Characterization and Risk Factor Analysis of Osteoporosis in a Large Cohort of Patients with Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, (May), 1–8.
<https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2016.04.012>
115. Pullarkat, V., Blanchard, S., Tegtmeier, B., Dagis, A., Patane, K., Ito, J., & Forman, S. J. (2008). Iron overload adversely affects outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.*, 42, 799–805.
<https://doi.org/10.1038/bmt.2008.262>
116. Queensberry PJ, Dooner G, Colvin G, Abebi M. Stem cell biology and the plasticity polemic. *Exp Hematol* 2005; 33:389-94.
117. Rafei, H., Elbahesh, E., Nassereddine, S., & Tabbara, I. (2017). Acute Graft Versus Host Disease : A Comprehensive Review. *Anticancer Research*, 37(4), 1547–1555. <https://doi.org/10.21873/anticanres.11483>
118. Rezvani, A. R., Storer, B. E., Storb, R. F., Mielcarek, M., Maloney, D. G., Sandmaier, B. M., ... McDonald, G. B. (2011). Decreased serum albumin as a biomarker for severe acute graft-vs.-host disease after reduced-intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 17(11), 1594–1601.
<https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2011.07.021>.Decreased

119. Rizzo, J. D., Wingard, J. R., Tichelli, A., Lee, S. J., Van Lint, M. T., Burns, L. J., ... Socié, G. (2006). Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation: Joint recommendations of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Bone Marrow Transplantation*, 37(3), 249–261. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705243>

120. Rowley SD. Hematopoietic stem cell cryopreservation. In: Thomas ED, Blume KG, Forman SJ, eds. Hematopoietic cell transplantation. Malden: Blackwell Science, 1999:481-492.

121. Saad, A., Wen, P., & Alyea, E. (2015). Graft-Versus-Host Disease of the CNS After Allogeneic Bone Marrow Transplantation. *American Society of Clinical Oncology*, 27(30), 147–149.

122. Sagou, K., Ukai, S., Adachi, Y., Fukushima, N., Ozeki, K., & Kohno, A. (2019). Decline of forced expiratory volume in 1 s after allogeneic hematopoietic cell transplantation is a good indicator for pulmonary damage and is associated with busulfan use. *International Journal of Hematology*, 0(0), 0. <https://doi.org/10.1007/S12185-018-02581-Y>

123. Salit, R., Oliver, D., Delaney, C., Sorrow, M., & Milano, F. (2017). Prognostic Value of the Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index for Patients Undergoing Reduced-Intensity. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2017.01.084>

124. Sargin, D. (n.d.). Kök Hücre Plastisitesi, 254–259.

125. Savani, B. N., Donohue, T., Kozanas, E., Shenoy, A., Singh, A. K., Childs, R. W., & Barrett, A. J. (2007). Increased Risk of Bone Loss without Fracture Risk in Long-Term Survivors after Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 13, 517–520.

<https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2007.01.085>

126. Schattenberg, A. V. M. B., & Levenga, T. H. (2006). Differences between the different conditioning regimens for allogeneic stem cell transplantation. *Current Opinion in Oncology*, 18(6), 667–670.
<https://doi.org/10.1097/01.cco.0000245318.90015.72>
127. Schulte, C. M. S., & Beelen, D. W. (2004). Bone loss following hematopoietic stem cell transplantation : a long-term follow-up. *Blood*, 103(10), 3635–3644. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-09-3081>.An
128. Schwartzberg, L. (2006). Neutropenia : Etiology and Pathogenesis. *Clinical Cornerstone*, 8(5), 5–11.
129. Scott, B. L., Park, J. Y., Deeg, H. J., Marr, K. A., Boeckh, M., Chauncey, T. R., ... Storer, B. E. (2008). Pretransplant Neutropenia Is Associated with Poor-Risk Cytogenetic Features and Increased Infection-Related Mortality in Patients with Myelodysplastic Syndromes. *American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 14, 799–806. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2008.04.011>
130. Scott BL, Park JY, Storer B, et al. Impact of pretransplant neutropenia on post-transplant outcome in patients with myelodysplastic syndrome (MDS). *Blood*. 2006;108(Pt 1). abstr 599.
131. Scott, B. L., & Sandmaier, B. M. (2016). The Evaluation and Counseling of Candidates for Hematopoietic Cell Transplantation. In J. H. A. and F. R. A. Stephen J. Forman, Robert S. Negrin (Ed.), *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation, Fifth Edition*. (Fifth Edit, p. 349;365). Seattle, WA, USA: John Wiley & Sons, Ltd.
132. Shaw, P. J., Kan, F., Ahn, K. W., Spellman, S. R., Aljurf, M., Ayas, M., ... Pulsipher, M. A. (2010). Outcomes of pediatric bone marrow transplantation for

leukemia and myelodysplasia using matched sibling, mismatched related, or matched unrelated donors. *Blood*, 116(19), 4007–4015.

<https://doi.org/10.1182/blood-2010-01-261958>

133. Shelton, B. K. (2003). Evidence-Based Care for the Neutropenic Patient with Leukemia. *Seminars in Oncology Nursing*, 19(2), 133–141.

[https://doi.org/10.1016/S0749-2081\(03\)00026-3](https://doi.org/10.1016/S0749-2081(03)00026-3)

134. Shelton ML, Lee JQ, Morris GS, Massey PR, Kendall DG, Munsell MF, et al. A randomized control trial of a supervised versus a self-directed exercise program for allogeneic stem cell transplant patients. *Psychooncology*.

2009;18(4):353-9

135. Siminovitch, L., E.A. McCulloch, and J.E. Till, The Distribution of ColonyForming Cells among Spleen Colonies. *J Cell Physiol*, 1963. 62: p. 327-36.

136. Sivgin, S., Baldane, S., Kaynar, L., Kurnaz, F., Pala, C., Sivgin, H., ... Eser, B. (2012). Pretransplant serum ferritin level may be a predictive marker for outcomes in patients having undergone allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Neoplasma*, 59(2), 183–190. <https://doi.org/10.4149/neo>

137. Sivgin, S., Baldane, S., Kaynar, L., Kurnaz, F., Pala, C., Sivgin, H., ... Unal, A. (2013). Transfusion and Apheresis Science Pretransplant iron overload may be associated with increased risk of invasive fungal pneumonia (IFP) in patients that underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (alloHSCT). *Transfusion and Apheresis Science*, 48(1), 103–108.

<https://doi.org/10.1016/j.transci.2012.08.003>

138. Sivgin, S., Baldane, S., Ozenmis, M., Keklik, M., Kaynar, L., Kurnaz, F., ... Eser, B. (2013). The Impact of Pretransplant Hypoalbuminemia on Survival in patients With Leukemia Who Underwent Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (alloHSCT): A Nutritional Problem? *Transplantation*

Proceedings, 45, 3371–3374. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2013.02.144>

139. Smith, S. R., Haig, A. J., & Couriel, D. R. (2015). Musculoskeletal, neurologic, and cardiopulmonary aspects of physical rehabilitation in patients with chronic graft-versus-host disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 21(5), 799–808. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2014.10.019>
140. Socié, G. (2011). Chronic GVHD: A new risk score? *Blood*, 117(24), 6408–6490. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-04-350389>
141. Sorrow, M. L. (2013). How I assess comorbidities before hematopoietic cell transplantation. *Blood*, 121(15), 2854–2863. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-09-455063>
142. Sorrow, M. L., & Estey, E. (2014). *Allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia in older adults*. American Society of Hematology. Seattle, WA, USA.
143. Sorrow, M. L., Maris, M. B., Storb, R., Baron, F., Sandmaier, B. M., Maloney, D. G., & Storer, B. (2005). Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: A new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-05-2004>
144. Soubani, A. O., Miller, K. B., & Hassoun, P. M. (1996). Pulmonary Complications of Bone Marrow Transplantation. *CHEST*, 109(4), 1066–1077. <https://doi.org/10.1378/chest.109.4.1066>
145. Spitzer, T. R. (2001). Engraftment syndrome following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 27(9), 893–898. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1703015>
146. Spitzer, T. R. (2015). Engraftment syndrome: Double-edged sword of

- hematopoietic cell transplants. *Bone Marrow Transplantation*, 50(4), 469–475.
<https://doi.org/10.1038/bmt.2014.296>
147. Steinbrecher KA, Horowitz NA, Blevins EA, et al. Colitis-associated cancer is dependent on the interplay between the hemostatic and inflammatory systems and supported by integrin alpha(M)beta(2) engagement of fibrinogen. *Cancer Res.* 2010;70: 2634–2643.
 148. Stern, J. M., Sullivan, K. M., Ott, S. M., Seidel, K., Fink, J. C., & Longton, G. (2001). Bone Density Loss After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation : A Prospective Study. *Biological Research*, 264, 257–264.
 149. Stiff PJ, Koester AR, Weidner MK, et al. Autologous bone marrow transplantation using unfractionated cells cryopreserved in dimethylsulfoxide and hydroxyethyl starch without controlled-rate freezing. *Blood* 1987;70:974-978
 150. Sucak, G. T. (2003). Hematopoetik Kök Hücre Nakli Adayının Nakil Öncesi Değerlendirilmesi. *T Klin J Hematol*, 1, 1–5.
 151. Shu YJ, Weng H, Bao RF, et al. Clinical and prognostic significance of preoperative plasma hyperfibrinogenemia in gallbladder cancer patients following surgical resection: a retrospective and in vitro study. *BMC Cancer.* 2014;14:566.
 152. Syrjala, K. L., Langer, S. L., Abrams, J. R., Storer, B. E., & Martin, P. J. (2015). Late Effects of Hematopoietic Cell Transplantation Among 10-Year Adult Survivors Compared With Case-Matched Controls. *Journal of Clinical Oncology*, 23(27), 6596–6606. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.12.674>
 153. Task, A., Members, F., Luis, J., Chairperson, Z., Mun, D. R., France, V. A., ... Poland, A. T. (2016). 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines The Task Force for cancer treatments and cardiovascular

toxicity of. *European Heart Journal*, 37, 2768–2801.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw211>

154. Teasell R, Dittmer DK. Complications of immobilization and bed rest. Part 2: Other complications. *Can Fam Physician*. 1993;39:1440-2, 1445-6.
155. Tichelli, A., Bhatia, S., & Socié, G. (2008). Cardiac and cardiovascular consequences after haematopoietic stem cell transplantation. *British Journal of Haematology*, 142(1), 11–26. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07165.x>
156. Tichelli A, Rovó A, Gratwohl A. Late pulmonary, cardiovascular, and renal complications after hematopoietic stem cell transplantation and recommended screening practices. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008;125-33.
157. Ünal, A., & Sarı, I. (2004). Kök Hücre Kaynağı ve Seçimi. *Türk Hematoloji Derneği, Kan ve Kem*, 37–41.
158. Ündar, L. (2004). Kan ve Kemik İliği Transplantasyonu Kursu. *Türk Hematoloji Derneği, (Kan ve İlik işlenmesi, Kriyopreservasyonu, Depolanması ve Transportasyonu)*, 60–64.
159. Valcárcel, D., Sierra, J., Wang, T., & Kan, F. (2012). Unrelated Donor Hematopoietic Transplantation in Adults With Acute Leukemia : CIBMTR Results in the, 17(5), 640–648. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2010.07.022.ONE>
160. Vaughn, J. E., Storer, B. E., Armand, P., Raimondi, R., Gibson, C., Rambaldi, A., ... Sorrow, M. L. (2015a). Design and Validation of an Augmented Hematopoietic Cell Transplantation-Comorbidity Index Comprising Pretransplant Ferritin, Albumin, and Platelet Count for Prediction of Outcomes after Allogeneic Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 21(8), 1418–1424. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.04.002>
161. Vaughn, J. E., Storer, B. E., Armand, P., Raimondi, R., Gibson, C., Rambaldi,

- A., ... Sorrow, M. L. (2015b). Design and Validation of an Augmented Hematopoietic Cell Transplantation-Comorbidity Index Comprising Pretransplant Ferritin, Albumin, and Platelet Count for Prediction of Outcomes after Allogeneic Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 21(8), 1418–1424. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.04.002>
162. Wåhlin-Larsson, B., Wilkinson, D. J., Strandberg, E., Hosford-Donovan, A., Atherton, P. J., & Kadi, F. (2017). Mechanistic Links Underlying the Impact of C-Reactive Protein on Muscle Mass in Elderly. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 44(1), 267–278. <https://doi.org/10.1159/000484679>
163. Walter, R. B., Kantarjian, H. M., Huang, X., Pierce, S. A., Sun, Z., Gundacker, H. M., ... Estey, E. H. (2010). Effect of Complete Remission and Responses Less Than Complete Remission on Survival in Acute Myeloid Leukemia : A Combined Eastern Cooperative Oncology Group , Southwest Oncology Group , and M . D . Anderson Cancer Center Study. *J Clin Oncol.*, 28(10), 1766–1771. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.1066>
164. White AC, Terrin N, Miller KB, Ryan HF. Impaired respiratory and skeletal muscle strength in patients prior to hematopoietic stem-cell transplantation. *Chest*. 2005;128(1):14552.
165. Wingard, J. R., Hsu, J., & Hiemenz, J. W. (2011). Hematopoietic Stem Cell Transplantation: An Overview of Infection Risks and Epidemiology, 25(*Infectious Disease Clinics of North America*), 101–116. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2010.11.008>
166. Yao, S., McCarthy, P. L., Dunford, L. M., Roy, D. M., Brown, K., Paplham, P., ... Hahn, T. (2008). High prevalence of early-onset osteopenia / osteoporosis after allogeneic stem cell transplantation and improvement after bisphosphonate therapy. *Bone Marrow Transplantation*, 41, 393–398. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705918>

167. Zook, E. C., & Kee, B. L. (2016). Development of innate lymphoid cells.
Nature Immunology, 17(7), 775–782. <https://doi.org/10.1038/ni.3481>



8. ÖZGEÇMİŞ

Adı	CEREN DERYA	Soyadı	KIRATLI
Doğum Yeri	İSKENDERUN	Doğum Tarihi	17.03.1993
Uyruğu	T.C.	Tel	05383200141
E-mail	cerenderya1@gmail.com		

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık		
Yüksek Lisans	Marmara Üniversitesi	
Lisans	Gazi Üniversitesi	2016
Lise	Kocaeli Anadolu Lisesi	2011

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
Fizyoterapist	MedicalPark Bahçelievler Hastanesi	2016-halen

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	İyi	Orta	İyi

Yabancı Dil Sınav Notu #								
YDS	ÜDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	85,58	85,74	72,85
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi