



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKUT LÖSEMİ VE MYELODİPLASTİK SENDROM HASTALARINDA
HLA TAM UYUMLU VE HLA UYUMSUZ ALLOJENİK HEMATOPOİETİK
KÖK HÜCRE NAKLİ
SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet ÇETİN

Antalya, 2023



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

**AKUT LÖSEMİ VE MYELODİSPLASTİK SENDROM HASTALARINDA
HLA TAM UYUMLU VE HLA UYUMSUZ ALLOJENİK HEMATOPOİETİK
KÖK HÜCRE NAKLİ
SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet ÇETİN

Tez Danışmanı: Dr. Öğretim Üyesi Orhan Kemal YÜCEL

Antalya, 2023

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları Uzmanlık eğitimim boyunca bilgisinden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek edindiğim başta Anabilim Dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Ramazan Sarı olmak üzere tüm hocalarıma,

Tezimin hazırlanmasında en büyük katkıyı sağlayan, her aşamada kendisinden yeni birikimler edindiğim, en yoğun vakitlerinde bile bana zaman ayıran, tez çalışması dışındaki eğitimim sırasında da bilgi ve tecrübelerinden faydalanma imkanı bulduğum değerli danışman hocam Dr. Öğretim Üyesi Orhan Kemal YÜCEL'e,

Tanımaktan ve birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım ve her an yardımlarını esirgemeyen tüm asistan arkadaşlarıma ve değerli uzman hekimlere,

Çocukluğumdan beri desteğini hiçbir zaman esirgemeyip, hayatımın her anında yanımda olan, elde ettiğim tüm birikimde ayrı ayrı katkıları olup bu günlere gelmemi sağlayan aileme,

Tüm zorlukları benimle birlikte göğüsleyen ve hayatımın her evresinde bana destek olan eşim Elif Demirtaş Çetin'e teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Giriş ve Amaç: Hematopoetik Kök Hücre Nakli hematolojik maligniteler başta olmak üzere pek çok hastalık için küratif bir tedavi seçeneğidir. Allojenik hematopoetik kök hücre nakli planlanan hastalarda donör seçimi tedavi başarısını etkileyen önemli bir faktördür. Donör seçiminde ise en önemli faktör HLA doku uyumudur. Biz de çalışmamızda merkezimizde Akut Lösemi ve Myelodisplastik Sendrom tanılılarıyla Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Nakli yapılan hastalarda HLA doku uyumunun nakil sonuçlarına etkisini araştırdık.

Yöntem: 01 Ocak 2017 – 18 Haziran 2023 tarihleri arasında Erişkin Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi'nde Akut Lösemi ve Myelodisplastik Sendrom tanılılarıyla Allojenik hematopoetik kök hücre nakli yapılan 77 hasta çalışmaya dahil edildi. HLA doku uyumu HLA A, B, C, DR, DQ için yüksek çözünürlüklü şekilde alt tiplendirilmesine göre belirlendi. Donör ve hastanın tam HLA uyumu 10/10 uyum, bir uyumsuz alel olması 9/10 uyum, iki uyumsuz alel olması 8/10 uyum, 5/10 uyumlu olması ise haploidentik nakil olarak sınıflandırıldı. HLA tam uyumlu olanlar ve olmayanlar Nötrofil engraftman süresi, Trombosit engraftman süresi, hastanede yatış süresi, akut GVHH, kronik GVHH, relaps insidansı, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım açısından karşılaştırıldı. Ayrıca yaşın, cinsiyetin, kan grubu uyumunun, akut ve kronik GVHH geçirme durumunun, Nakil öncesi hastalık durumunun, CMV viremisinin, kan grubu uyumunun genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım üzerine etkisi incelendi. İstatistiksel analiz SPSS 25.0 programı ile gerçekleştirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen AML, ALL, MDS tanılılarıyla AHKHN yapılan 77 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaş aralığı 18-67 arasındayken, ortanca (medyan) yaş 46' idi. Hastaların ortalama izlem süresi 32 ay idi. Hastanede kalış süresi açısından HLA tam uyumlu AHKHN yapılan grup ile HLA uyumsuz AHKHN yapılan grup karşılaştırıldığında 2 grup arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla 26 gün ve 32 gün, $p=0.301$). Akut GVHH, HLA tam uyumlu AHKHN yapılan hastaların 17'sinde (%29.3) tespit edilirken, HLA uyumsuz AHKHN yapılan hastaların 10'unda (%52.6) tespit edildi ($p=0.116$). Kronik GVHH ise HLA tam uyumlu AHKHN yapılan hastaların 16'sında (%27.6) saptanırken, HLA uyumsuz AHKHN yapılan hastaların 6'sında (%31.6) saptandı. 2 grup arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0.967$). Hastalık nüksü açısından değerlendirildiğinde HLA tam uyumlu AHKHN yapılan hastaların 14'ünde (%24.1), HLA uyumsuz AHKHN yapılan hastaların 2'sinde (%10.5) görüldü ($p=0.330$). HLA tam uyumlu AHKHN yapılan hastaların 31'i (%53.4), HLA uyumsuz AHKHN yapılan hastaların 8'inin (%42.1) exitus olduğu saptandı. Exitus sıklığı açısından 2 grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.553$). HLA 10/10 uyumlu

olanlar ile uyumsuz olanlar arasında genel sağkalım ($p=0.747$) ve PSK ($p=0.412$) açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Akut GVHH gelişenler ve gelişmeyenler, Kronik GVHH gelişenler ve gelişmeyenler, Nakil öncesi hastalık durumu tam yanıtlı olanlar ve olmayanlar, CMV viremisi gelişenler ile gelişmeyenler, Nakil anında 60 yaşın altında (<60) olanlar ile 60 yaş ve üzerinde (≥ 60) olanlar, donör ile hasta kan grubu uyumu olanlar ile uyumlu olmayanlar, donör ile hasta cinsiyet uyumu olanlar ile uyumlu olmayanlar karşılaştırıldı. Akut GVHH gelişmeyenlerde, gelişenlere göre genel sağkalım süresi daha uzun saptanırken (%95 GA: 1.007-3.9) ($p=0.048$), 60 yaş altında (<60) olanlarda, 60 yaş ve üzeri (≥ 60) olanlara göre PSK daha uzun bulundu (%95 GA: 1.021-4.571) ($p=0.044$). Diğer etkenlerin PSK ve GSK'ı etkilemediği görüldü.

SONUÇLAR: HLA 10/10 uyumlu donörden AHKHN yapılan hastalarla HLA uyumsuz AHKHN yapılan hastalar karşılaştırıldı. Nötrofil engraftman süresi, Trombosit engraftman süresi hastanede yatış süresi akut GVHH, kronik GVHH, relaps insidansı, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım açısından anlamlı fark bulunmadı. Çalışmamızda transplant sornası akut GVHH gelişenlerde gelişmeyenlere göre genel sağkalım daha kısa bulundu. Ayrıca nakil anında 60 yaş altındaki hastalarda 60 yaşında üzerindeki hastalara göre progresyonsuz sağkalım daha uzun bulundu.

ABSTRACT

Introduction and Purpose: Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) is a curative treatment option for various diseases, especially hematologic malignancies. Donor selection is a crucial factor affecting the success of treatment in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. The most significant factor in donor selection is the HLA tissue compatibility. In our study, we investigated the impact of HLA tissue compatibility on transplant outcomes in patients undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Acute Leukemia and Myelodysplastic Syndrome diagnoses at our center.

Methods: Between January 01, 2017, and June 18, 2023, a total of 77 patients who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for diagnoses of Acute Leukemia and Myelodysplastic Syndrome at the Adult Bone Marrow Transplantation Unit were included in the study. HLA tissue compatibility was determined based on high-resolution subtyping for HLA A, B, C, DR, and DQ. Full HLA match between the donor and the patient was classified as 10/10 compatibility, one mismatched allele as 9/10 compatibility, two mismatched alleles as 8/10 compatibility, and 5/10 compatibility was classified as haploidentical transplantation. Patients with complete HLA match and those without were compared in terms of neutrophil engraftment time, platelet engraftment time, duration of hospitalization, acute GVHD, chronic GVHD, relapse incidence, progression-free survival, and overall survival. Additionally, the impact of age, gender, blood group compatibility, history of acute and chronic GVHD, pre-transplant disease status, CMV viremia, and blood group compatibility on overall survival and progression-free survival was examined. Statistical analysis was performed using the SPSS 25.0 program.

Findings: A total of 77 patients who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) for diagnoses of AML, ALL, and MDS were retrospectively examined in this study. The age range of the patients was between 18 and 67, with a median age of 46. The mean follow-up duration for patients was 32 months. When comparing the group that underwent allo-HSCT with complete HLA match and the group with HLA mismatch in terms of hospitalization duration, no significant difference was observed between the two groups (26 days and 32 days, respectively, $p=0.301$). Acute Graft Versus Host Disease (GVHD) was detected in 17

patients (29.3%) in the group that underwent allo-HSCT with complete HLA match, while it was observed in 10 patients (52.6%) in the group with HLA mismatch, although the difference was not statistically significant ($p=0.116$). Chronic GVHD was found in 16 patients (27.6%) in the group with complete HLA match, and in 6 patients (31.6%) in the group with HLA mismatch, with no significant difference between the two groups ($p=0.967$). When evaluated in terms of disease relapse, 14 patients (24.1%) in the group with complete HLA match experienced relapse, compared to 2 patients (10.5%) in the group with HLA mismatch ($p=0.330$). Among patients with complete HLA match, 31 (53.4%) deceased, while among those with HLA mismatch, 8 (42.1%) experienced mortality. There was no significant difference in mortality rates between the two groups ($p=0.553$). No significant differences were found in overall survival ($p=0.747$) and progression-free survival (PFS) ($p=0.412$) between those with HLA 10/10 match and those with mismatch. In patients who did not develop acute GVHD, those who did had a longer overall survival (HR: 1.007-3.9) ($p=0.048$). In patients aged below 60, PFS was longer compared to those aged 60 and above (HR: 1.021-4.571) ($p=0.044$). Other factors did not significantly impact progression-free survival and overall survival.

RESULTS: Patients who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (Allo-SCT) from HLA 10/10 matched donors were compared with those who received transplantation from HLA mismatched donors. No significant differences were observed in terms of neutrophil engraftment time, platelet engraftment time, duration of hospitalization, acute graft-versus-host disease (GVHD), chronic GVHD, relapse incidence, progression-free survival, and overall survival. In our study, overall survival was found to be lower in patients who developed acute GVHD post-transplantation compared to those who did not. Additionally, progression-free survival was higher in patients under the age of 60 at the time of transplantation compared to those aged 60 and above.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET.....	i
ABSTRACT	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR	iii
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1.KÖK HÜCRE	4
2.2. HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ	5
2.3. HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE KAYNAKLARI.....	5
2.3.1.KEMİK İLİĞİ:.....	5
2.3.2.PERİFERİK KAN:	6
2.3.3 KORDON KANI.....	7
2.4. KÖK HÜCRE KAYNAĞI SEÇİMİ	7
2.5 HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKİL TİPLERİ.....	8
2.5.1.OTOLOG HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ:	8
2.5.2.SİNGENEİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ:	8
2.5.3.ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ:	8
2.6.ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ İÇİN UYGUNLUĞUN BELİRLENMESİ	9
2.6.1.HASTA İLE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER	9
2.6.2. HASTALIK İLE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER	13
2.7.DONÖR SEÇİMİ	17
2.7.1.HLA VE HLA UYUMU	17
2.7.2.YAŞ	19
2.7.3.CİNSİYET VE PARİTE.....	19
2.7.4.VÜCUT AĞIRLIĞI.....	20
2.7.5.CMV SEROLOJİSİ	20
2.7.6.EBV SEROLOJİSİ	20
2.7.7.KAN GRUBU UYUMU	21

2.7.8.EK HASTALIKLAR VE ÖZGEÇMİŞ	23
2.7.9.GEBELİK	24
2.8.HAZIRLAMA REJİMLERİ	25
2.8.1.MYELOABLATİF HAZIRLAMA REJİMİ	25
2.8.2.İNDİRGENMİŞ YOĞUNLUKTA VE NON-MYELOABLATİF HAZIRLAMA REJİMİ	27
2.9.MOBİLİZASYON VE LÖKOFEREZ	28
2.10.ENGRAFTMAN VE KİMERİZM	28
2.11.HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ KOMPLİKASYONLARI ..	29
2.11.1.HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI ERKEN DÖNEM KOMPLİKASYONLAR	29
2.11.2.KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI GEÇ DÖNEM KOMPLİKASYONLAR	44
3. HASTALAR VE YÖNTEM	50
4.BULGULAR	53
5.TARTIŞMA	65
6.SONUÇLAR	70
7.KAYNAKÇA	72
8.EKLER	99

SİMGELER VE KISALTMALAR

AA : Aplastik anemi

AHKHN : Allojenik hematopoetik kök hücre nakli

ALL : Akut lenfoblastik lösemi

ALP : Alkalen fosfataz

AML : Akut miyeloid lösemi

ATG : Anti-timosit globulin

BU : Busulfan

CMV : Sitomegalovirüs

CRP : C- reaktif protein

CSA : Siklosporin

CY : Siklofosfamid

DBBHL : Diffüz büyük B hücreli lenfoma

EBMT : Avrupa Kan ve Kemik İliği Çalışma Grubu

FLU : Fludarabin

G-CSF : Granülosit koloni stimüle edici faktör

GVHH : Graft versus host hastalığı

GVT : Graft versus tümör

HBV : Hepatit B virüsü

HCT-CI:Hematopoetik Kök Hücre Nakli Komorbidite İndeksi

HCV : Hepatit C virüsü

Hgb : Hemoglobin

HKH : Hematopoetik kök hücre

HKHN : Hematopoetik kök hücre nakli

HL : Hodgkin lenfoma

HLA : İnsan Lökosit Antijenleri

HPV : Human papilloma virüs

HR : Hazırlama rejimi

HSV : Herpes simpleks virüsü

IBMTR : Uluslararası Kan ve Kemik İliği Transplantasyon Kayıtları

Ig : İmmünoglobulin

IL : İnterlökin

IPSS : Uluslararası Prognostik Skorlama Sistemi

IV : İntravenöz

İTP : İmmün trombositopenik purpura

İYHR : İndirgenmiş yoğunlukta hazırlama rejimi

JAK-2 : Janus kinaz 2

KLL : Kronik lenfositik lösemi

KML : Kronik miyeloid lösemi

LDH : Laktat dehidrojenaz

MA : Miyeloablatif

MDS : Miyelodisplastik sendrom

MDS: Miyelodisplastik Sendrom

MEL: Melfalan

MHC : Major doku uygunluk kompleksi

MM : Multipl miyelom

MM: Multipl Myelom

MP : Melfelan + prednizolon
MPN : Kronik myeloproliferatif neoplaziler
MRH, MRD : Minimal rezidüel hastalık
MTX : Metotreksat
NHL : Non hodgkin lenfoma
NİM: Nakil ilişkili Mortalite
NMA : Non-miyeloablatif
GSK : Genel sağkalım
PCP : Pneumocystis carini pnömonisi
PCR : Polimeraz zincir reaksiyonu
PSK : Progresyonsuz sağkalım
Ph : Philadelphia
PMF : Primer miyelofibroz
PostCY : Post transplant siklofosfamid
RA : Romatoid artrit
RI: Relaps İnsidansı
SLE : Sistemik lupus eritematozus
TBI : Total vücut ışınlaması
THİO: Tiotepa
TKİ : Tirozin kinaz inhibitörleri
TREO: Treosülfan
TÜRKÖK : Türkiye Kök Hücre Koordinasyon Merkezi
UKK : Umbilikal kord kanı
VOH : Veno-Okluzif hastalık

VZV : Varisella zoster virus



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1:HCT-Komorbidity indeksi	11
Tablo 2 :Kan Grubu Uyumsuz Nakil Transfüzyon Önerileri	22
Tablo 3: Engrafman sendromu tanı kriterleri	34
Tablo 4:Cilt GVHH evrelemesi	41
Tablo 5:GVHH gastrointestinal sistem tutulumu evrelemesi	42
Tablo 6:Karaciğer tutulumunun evrelemesi	43
Tablo 7:Hasta, hastalık ve donör özellikleri	53
Tablo 8:HLA 10/10 ve HLA Uyumsuz AHKHN Sonuçlarının Karşılaştırılması	56
Tablo 9:Genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım tek değişkenli analiz	62
Tablo 10:Genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım çok değişkenli analiz	64

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1:Hematopoetik kök hücrelerden periferik kök hücrelerin gelişimi	4
Şekil 2: : Hastaların genel sagkalım eğrisi	58
Şekil 3:HLA 10/10 Uyumlu Ve HLA Uyumsuz AHKHN Yapılan Hastaların Genel Sagkalım Eğrisi	58
Şekil 4:Hastaların progresyonsuz sagkalım (PSK) eğrisi	59
Şekil 5:HLA Uyumlu Ve Uyumsuz AHKHN Yapılan Hastaların PSK Eğrisi	60
Şekil 6:Tüm hastalarda relaps insidansı	60
Şekil 7:HLA uyumlu ve uyumsuz grupların relaps insidansı	61

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Hematopoetik kök hücre nakli,kemik iliği, periferik kan veya kordon kanından elde edilen kök hücrelerin toplanması ve birtakım hazırlama rejimleri sonrasında alıcıya verilmesidir. Hematopoetik kök hücre nakli, akut lösemi, miyelodisplastik sendrom (MDS), multipl miyelom (MM) aplastik anemi, orak hücreli anemi, talasemi gibi hematolojik hastalıklarının yanı sıra bazı solid organ malignitelerin (örneğin germ hücreli tümör) ve romatoid artrit (RA), sistemik lupus eritematozus (SLE), multipl skleroz gibi otoimmün ve otoinflamatuar hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (1).

Hematopoetik kök hücre kaynağı olarak kemik iliği, periferik kan ve umbilikal kord kanı kullanılabilir.

Donöre göre hematopoetik kök hücre nakli 3 şekilde adlandırılır. Nakilde kök hücre kaynağı olarak hastanın kendi kök hücresi kullanılırsa otolog, tek yumurta ikizi kullanılırsa singeneik, bunun dışında bir kaynaktan (kardeş, akraba, akraba dışı) elde edilen kök hücre kullanılırsa allojeneik nakil olarak isimlendirilir (2).

Otolog kök hücre nakli; kişinin kendi kök hücrelerinin toplanarak yüksek doz kemoterapi/radyoterapi sonrası tekrar kendisine aktarılmasıdır

Allojenik nakilde ise kök hücreler doku tam uyumlu ya da kısmen uyumlu başka bir kişiden toplanır. Sağlıklı vericiden toplanan hematopoetik kök hücreler hazırlama rejimi sonrası alıcıya verilir. Alıcıda, vericinin hematoimmünopoietik sistemi yeniden oluşur. Bu da yüksek doz kemoterapi sonrası geride kalan tümör hücrelerini yok edilmesini sağlar.

Allojenik transplantasyondaki en önemli sorun; hem greftin alıcı tarafından reddi, hem de alıcının dokularına karşı donörün lenfositlerin verdiği reaksiyon sonrası gelişen graft versus host hastalığıdır. 1967’de HLA (human leukocyte antigen) sisteminin bulunmasıyla, başarılı kök hücre nakillerinin önü açılmıştır (3).

Allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonunda doku grubu uyumu, HLA uyumuna göre yapılmaktadır. Donör seçimi için, sınıf I HLA-A, B, C ve sınıf II HLA-DRB1 ve DQB1 alellerin eşleşmesi, dünya çapında altın standart olup, 10/10 eşleşme olarak tanımlanmaktadır. HLA identik verici; alıcı ve verici arasında akraba ilişkilerine bakılmaksızın, doku grubu tam olarak eşleşen (10/10) sahip vericiler olarak tanımlanmaktadır. Alıcı ve vericinin allelik veya antijenik eşitsizliğe sahip olması durumunda ise, HLA mismatch donor veya uyumsuzluk fazla ise haploidentik donör olarak tanımlanır (4). En uygun verici tek yumurta ikizleri olmakla beraber bu nakillerde Graft versus tümör etkisi olmadığı için relaps riski vardır (5). Allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonu için uygun hastaların yaklaşık üçte birinde HLA tam uyumlu bir kardeş verici bulunmaktadır. İleri yaştaki hastalarda bu olasılık oldukça düşmektedir. HLA tam uyumlu kardeş yokluğunda tek antijen uyumsuz akraba vericiler diğer bir seçenektir. Bu seçenekte Graft versus host ve graft reddi riski biraz daha yüksektir (6). Uygun bir HLA tam uyumlu kardeş vericisi bulunmayan erişkinler için diğer potansiyel verici seçenekleri, akraba dışı erişkin verici, kordon kanı kökenli verici ve haploidentik akraba vericidir. Birden fazla verici varlığında vericinin yaşı, cinsiyeti, vücut ağırlığı, kadın vericilerde gebelik sayısı, komorbid durumları, CMV serolojisi ve ABO kan grubuna göre seçim yapılır. Verici yaşının yüksek olmasının, kadın cinsiyet ve multiparitenin Graft versus host hastalığı riskini arttıracakları akılda tutulmalıdır (7). Akraba dışı verici nakli ile ilgili ilk sonuçlar, yüksek nakil ilişkili mortalite oranı ve ağır graft versus host hastalığı insidansında artış ile ilişkili bulunmuştur. Daha az toksik hazırlama rejimlerinin geliştirilmesi, graft versus host hastalığı profilaksisi stratejilerindeki ilerlemeler, HLA kompleksinin sınıf I ve II lokuslarında moleküler tiplendirme, relapsın erken tespiti için moleküler teknolojilerdeki gelişmeler ve relaps/refrakter hastalıklarda tedavi için immünoterapötik stratejilerin geliştirilmesi sayesinde ortalama sağkalım oranlarında artış sağlanmıştır (5). Akraba dışı HLA uyumlu nakillerde ortalama sağkalım ve progresyonuz sağkalım sonuçlarının benzer olduğu ancak nakil ilişkili mortalite ve morbidite oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (6). Haploidentik nakil, genellikle anne veya babadan yapılan, hasta ile verici arasında 2-3 HLA lokusunda uyumsuzluk mevcut olduğu nakil şeklidir. Haploidentik

nakil,yüksek oranda artmış graft rejeksiyonu ve graft versus host hastalığı olasılığı ile ilişkilidir (8). Ayrıca rejeksiyonu önlemek için verilen yoğun hazırlama rejimi ve uygulanan immünsüpresyon sonucu da enfeksiyon ve toksisite riski artmaktadır. Haploidentik HKHN uygulanan hastalarda Graft versus host hastalığını önlemek ve tedavi etmek primer hedef olmalıdır. Günümüzde, akraba dışı nakil ile haploidentik nakli karşılaştıran randomize çalışmalar devam etmektedir (5). Brissot E. ve arkadaşlarının yaptığı siklofosfomid sonrası haploidentik nakil yapılan olgularla 10/10 veya 9/10 HLA uyumlu akraba dışı vericiden nakil yapılan aktif AML tanılı olgular karşılaştırıldığında 2 yıllık nakil ilişkili mortalite, progresyonsuz sağkalım, ortalama sağkalım ve graft versus host hastalığı ilişkisiz sağkalım oranları benzer bulunmuştur (9). Shouval R. ve arkadaşlarının yaptığı hematolojik malignitesi olan HLA uyumlu ve alternatif donörlerle hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalarda, HLA uyumlu akraba ve akraba dışı nakillerin ortalama sağkalımların benzer olduğu, HLA uyumsuz donörden ve kordon kanından nakilden ortalama sağkalımlarından daha iyi olduğu bulunmuştur (10). Biz de çalışmamızda merkezimizde HLA tam uyumlu ve HLA uyumsuz allojenik hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalardaki progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım gibi transplant sonuçlarının karşılaştırılmasını planladık.

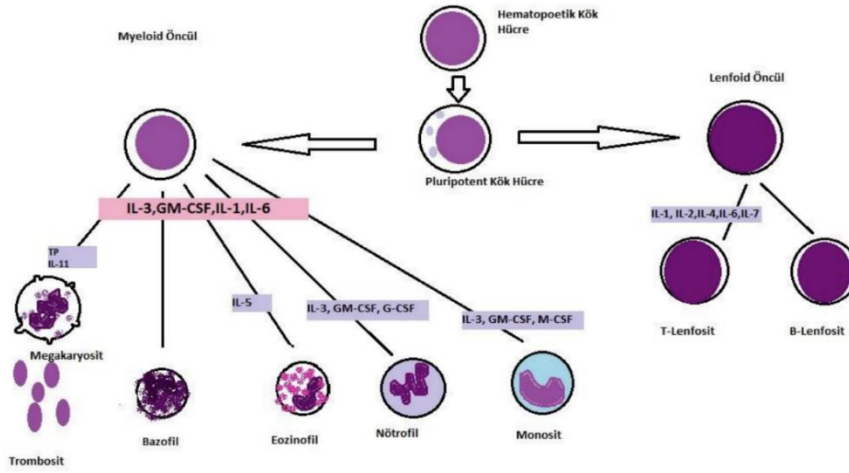
2. GENEL BİLGİLER

2.1.KÖK HÜCRE

Kök hücreler; çok hücreli organizmalarda, uzun süre bölünebilen,farklı hücre tiplerine farklılaşabilen farklılaşmamış veya kısmen farklılaşmış hücrelerdir.

Farklılaşma ve gelişme potansiyellerine göre ise kök hücreler totipotent, pluripotent, ve multipotent olarak sınıflandırılır. Totipotent hücre, bir organizmayı oluşturabilen yumurta ve sperm hücrelerinin birleşmesiyle oluşur. Pluripotent kök hücreler, üç germ tabakasından meydana gelmekle beraber tüm hücrelere öno

Hematopoetik kök hücreler (HKH), tüm kan hücrelerini ve immün sistem hücrelerini oluşturan, pluripotent özellikte hücrelerdir. HKH'ler bölünerek hem kendi devamlılıklarını sağlar hem de lenfoid ve myeloid öncülleri oluşturan multipotent kök hücrelere dönüşür. Bazı sitokin ve mediatörler aracılığıyla olgun hücrelere dönüşüm ve periferik kana mobilizasyon gerçekleşir(1). Hematopoetik kök hücrelerden periferik kök hücrelerin gelişimi Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1:Hematopoetik kök hücrelerden periferik kök hücrelerin gelişimi

2.2. HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ

Hematopoetik kök hücre nakli, kemik iliği, periferik kan veya kordon kanından elde edilen kök hücrelerin toplanması ve birtakım hazırlama rejimleri sonrasında alıcıya verilmesidir. Hematopoetik kök hücre nakli, akut lösemi, miyelodisplastik sendrom (MDS), multipl miyelom (MM), aplastik anemi (AA), orak hücreli anemi, talasemi gibi hematolojik hastalıklarının yanı sıra bazı solid organ malignitelerin (örneğin germ hücreli tümör) ve romatoid artrit (RA), sistemik lupus eritematozus (SLE), multipl skleroz gibi otoimmün ve otoinflamatuar hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır(1).

2.3. HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE KAYNAKLARI

2.3.1. KEMİK İLİĞİ:

Kök hücreler ilk olarak 1970'li yıllarda kemik iliğinden elde edilmiştir. Vericinin kemik iliğinden anestezi altında, aspirasyon yöntemiyle her seferinde 3-5 ml kemik iliği alınır. Periferik kan ile dilüe olma olasılığı nedeniyle alınan miktar az tutulur ve işlem esnasında farklı alanlardan aspirasyon yapılır. Alınan ürün miktarı alıcının vücut ağırlığına göre kilogram başına 2×10^8 hücre veya 10-20 ml'dir. Toplanan ürün antikoagülan içeren ürün torbasında muhafaza edilir .

Kemik iliğinden kök hücre toplanması , güvenli bir prosedür olarak kabul edilir ve ciddi yan etkiler nadirdir. National Marrow Donor Program (NMDP) tarafından yapılan yaklaşık 10.000 sağlıklı yetişkin gönüllü akraba dışı vericinin gözden geçirilmesi sonucunda ciddi advers olay riskinin %2.38 olduğunu ve bunların çoğunun mekanik yan etkiler olduğu veya anestezi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (11). Kemik iliğinden kök hücre toplanması anestezi gerektirmesi, işlem sonrası vericinin transfüzyon ihtiyacı olabilmesi, işleme bağlı ağrı ve enfeksiyon gibi komplikasyonların görülebilmesi nedeniyle zor bir işlemdir. Kemik iliğinde daha az T lenfosit bulunması nedeniyle kronik GVHD'nin daha az görülmesi periferik kök hücreye göre avantajdır (12). İleri yaşta hasta veya verici durumunda GVHH riski yüksek olması nedeni ile veya graft versus tümör (GVT) etkisi gerekli olmayan malign olmayan hastalıkların tedavisinde kök hücre kaynağı olarak kemik iliği kullanılabilir.

2.3.2.PERİFERİK KAN:

1980’li yıllarda periferik kanda hematopoetik kök hücre varlığının gösterilmesiyle periferik HKHN yapılmaya başlanmıştır. Periferik kanda HKH az olması nedeniyle bazı uyaranlarla, HKH’lerin kemik iliğinden kana mobilizasyonunu sağlar. Mobilizasyon sonrası HKH’ler aferez ile toplanır. Yeterli hücre miktarı ile ilgili karar CD34 pozitif hücre sayısına göre verilir, CD34 pozitif hücre oranı ml’deki lökosit sayısı ile çarpılır. Genel olarak CD34 pozitif hücrenin $>20\ 000/\text{ml}$ olması, yeterli kök hücre toplanacağını göstergesidir. Hedef miktar hasta vücut ağırlığı ile ilişkilidir. Hızlı ve kalıcı bir engraftman sağlanması için kilogram başına CD34+ içeriği en az $>2-5 \times 10^6$ olmalıdır(13) . AHKHN’inde toplanan periferik kök hücre mümkünse bekletilmeden infüze edilir. Ancak otolog hematopoetik kök hücre naklinde (OHKHN) ve allojenik hücrelerin hemen infüze edilmesinin mümkün olmadığı durumlarda toplanan kök hücre dondurulur ve - 190 derecede saklanır, gerektiği zaman 37°C’de eritilerek infüze edilir.

Otolog nakillerde HKH en çok kemoterapi desteği ile veya tek başına G-CSF ile mobilize edilir. Yeterli hematopoetik kök hücre toplanamaması halinde kemokin reseptör 4 (CXCR4) antagonisti plerixafor G-CSF’e alternatif olarak kullanılır. AHKHN’nde sağlıklı vericilerin kemoterapiye maruz kalmaması için sadece G-CSF ile mobilizasyon yapılır.

NMDP tarafından gerçekleştirilen yaklaşık 7000 sağlıklı akraba dışı vericinin tarandığı çalışmada ciddi yan etki oranının %0.56 olduğunu ve PKKH bağışının kemik iliği bağışından daha güvenli olduğu gösterilmiştir (11). Periferik kandan HKHN yapılan olgularda engraftman süresi daha kısa ve nakil ilişkili mortalite daha düşüktür; kronik GVHH insidansı yüksektir (14).

2.3.3 KORDON KANI

Doğum esnasında plasentada bulunan umbilikal venden toplanan umbilikal kord kanı, zengin bir HKH kaynağıdır. Umbilikal kord kanı kullanılarak ilk başarılı HKHN, Fanconi anemili bir çocukta 1989 da yapılmıştır.

Tek umbilikal kord kanı transplantasyonu için kabul edilebilir minimum hücre dozları genellikle toplam 2.5×10^7 /kg hücre veya 2×10^5 CD34+ hücre/kg alıcı ağırlığına eşit veya daha büyük olarak ayarlanır (15). Hastaya verilen kök hücre sayısı, 2 veya 3 kordon kanı kullanılarak nakil yapıldığında arttırılabilir.

Kordon kanındaki kök hücre miktarı kemik iliğine göre daha az olduğu için engraftman daha geç olmaktadır. Greft reddi ve viral enfeksiyon bulaş riski daha düşüktür. Kolay elde edilebilir. HLA doku uyumu gerekmez. Ancak bazı dezavantajları da bulunmaktadır. Greft başarısızlığı, gecikmiş immünite, sınırlı sayıda kök hücre elde edilmesi, hücre toplama işleminden sonra kriyoprezervasyon yapılabilecek bir laboratuvara ihtiyaç duyulması bunlardan bazılarıdır (16).

2.4. KÖK HÜCRE KAYNAĞI SEÇİMİ

Kök hücre için kaynak seçiminde nakil endikasyonu, verici-alıcı yaşı ve güvenliği göz önünde bulundurulur.

Kemik iliğinden kök hücre toplanması anestezi gerektirmesi, işlem sonrası vericinin transfüzyon ihtiyacı olabilmesi, işleme bağlı ağrı ve enfeksiyon gibi komplikasyonların görülebilmesi nedeniyle zor bir işlemdir.

Periferik kandan hematopoetik kök hücre naklinin kemik iliğine göre daha güvenli olduğu gösterilmiştir (14). Periferik kandan HKHN yapılan olgularda engraftman süresi daha kısa ve nakil ilişkili mortalite daha düşükken; kronik GVHH insidansı yüksektir. Engraftmanın daha hızlı olması ve uygulama kolaylığı göz önüne alındığında günümüzde periferik kandan kök hücre nakli daha sık kullanılmaktadır (14). HLA tam uyumlu kardeş veya HLA uyumlu akraba dışı vericisi olmayan hastalar için alternatif kök hücre kaynakları umbilikal kord kanı ve kısmi uyumlu (haploidentik) vericilerdir.

Umlikal kord kanından nakilde ise kordon kanındaki kök hücre miktarı kemik iliğine göre daha az olduğu için engraftman daha geç olmaktadır. Greft reddi ve viral enfeksiyon bulaş riski daha düşüktür. Kolay elde edilebilir (15). HLA doku uyumu gerekmez. Ancak bazı dezavantajları da bulunmaktadır. Greft başarısızlığı, gecikmiş immünite, sınırlı sayıda kök hücre elde edilmesi, hücre toplama işleminden sonra kriyoprezervasyon yapılabilecek bir laboratuvara ihtiyaç duyulması bunlardan bazılarıdır(15) .

Sonuç olarak kök hücre kaynağı seçiminde kesin bir ölçüt yoktur. Hastanın ve vericinin komorbiditeleri,yaşı , nakil merkezlerinin imkanları ve prosedürleri kök hücre kaynağı seçiminde belirleyicidir.

2.5 HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKİL TİPLERİ

2.5.1.OTOLOG HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ:

Hastanın kendi kök hücresinin elde edilip saklandıktan sonra hastaya yüksek doz myeloablatif tedavi verilir. Saklanan kök hücre, hastaya tekrardan verilir. AHKHN'den farklı olarak, otolog HKHN'de GVHH veya graft rejeksiyonu riski yoktur; fakat kök hücre ürünleri relapsa yol açabilen tümör hücreleri ile kontamine olabilir(17). Otolog kök hücre transplantasyonu (OHKHN) multiple myelom ve lenfoma gibi hematolojik malignansilerin tedavisinde önemli bir tedavi seçeneğidir (17).

2.5.2.SİNGENEİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ:

Genetik olarak tam uyumlu bireyler (tek yumurta ikizleri) arasında yapılır. Donör ve hastanın tüm genetik özellikler ve HLA antijenleri aynıdır. Sinjeneik donör kullanımında, AHKHN'lerde gözlenen GVHH riski yoktur, otolog kök hücre kullanımından farklı olarak kök hücrelerin tümör hücreleri ile kontaminasyon riski yoktur (18).

2.5.3.ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ:

Allojenik hematopoetik kök hücre naklinde kök hücreler doku tipi tam uyumlu ya da kısmen uyumlu başka bir kişiden toplanır. Sağlıklı vericiden toplanan

hematopoetik kök hücreler , hazırlama rejimi ile alıcıya verilir. Alıcıda, vericinin hematoimmünopoetik sistemi yeniden oluşur.

Allojenik transplantasyondaki en önemli sorun; hem greftin alıcı tarafından reddi, hem de alıcının dokularına karşı donörün lenfositlerin verdiği reaksiyon sonrası gelişen graft versus host hastalığıdır. Ayrıca CMV enfeksiyonu riski ve uygun donörün zor bulunması da diğer dezavantajlarıdır. Allojenik HKHN'nin en önemli üstünlüğü kök hücrelerinin tümör hücresi içermemesi, kemoterapiye maruz kalmaması ve graft versus tümör etkisinin olmasıdır (19).

2.6.ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ İÇİN UYGUNLUĞUN BELİRLENMESİ

Allojenik hematopoetik kök hücre nakli konjenital veya edinsel birçok hastalıklarda kür sağlayabilen etkili bir tedavi yöntemidir. Ancak AHKHN sırasında veya sonrasında karşılaşılan sorunlar nedeni ile hastaların yaklaşık üçte biri nakilden sonraki ilk 6 ay içinde kaybedilirler. Nakil sonrası diğer bir önemli ölüm sebebi de altta yatan hastalığın tekrarlamasıdır ki bu genellikle ilk sene içinde görülür(20).AHKHN sonrası progresyonsuz sağ kalım oranı %40 civarındadır. Bu sağ kalım oranı, hastanın demografik özellikleri, hastalığın nakil öncesindeki durumu ve nakil ile ilgili parametrelere bağlı olarak değişkenlik gösterir(21). Bu nedenle nakil uygunluğu ile ilgili karar risk-fayda değerlendirmesine, hasta istek ve ihtiyacına göre verilmektedir.

2.6.1.HASTA İLE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER

a.Yaş

AHKN için uygunluk kriterlerine yaş sınırının dahil edilmesi tartışmalıdır. Tarihsel olarak, miyeloablatif allojenik HKN, prosedürle ilişkili beklenen toksisite nedeniyle ≤ 55 yaş grubundaki hastalarla sınırlıydı. Düşük yoğunluklu hazırlanan transplantasyon rejimlerinin geliştirilmesi, daha önceden AHKHN için aday olarak kabul edilmeyen hastaların transplantasyonuna izin vermiştir. Düşük yoğunluklu rejimlerde daha az toksite görülmesine rağmen daha fazla nüks riski ile ilişkilidir (22).

b. Komorbid Hastalıklar

Akciğer, kalp, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu taraması yaparak komplikasyon riski yüksek olan hastaları tanımlamak tedaviyi yönlendirmede belirleyicidir. Organ disfonksiyonu olan hastalarda nakil ile ilişkili komplikasyon görülme ihtimali daha yüksektir (21). Komorbid hastalıklar hem nakil kararında hem de hazırlama rejiminin belirlenmesinde etkilidir.

Pulmoner patolojilerde, AHKN öncesi değerlendirmek için en sık akciğer CO difüzyon kapasitesi (DLCO) bakılır. Tarihsel süreçte AHKN için DLCO 60 ve üzerinde olması gerekirken hazırlama rehimlerinin geliştirilmesi geliştirilmesi ile DLCO 60 altındaki hastalara da AHKN yapılabilmektedir (23). Akciğer kapasitesi yeterli olmayan hastalarda AHKN karar verildi ise busulfan gibi pulmoner toksite yapabilecek ilaçlardan kaçınılmalıdır (24).

Kardiyak hastalık açısından tüm hastalar ekokardiyografi ve elektrokardiyografi ile değerlendirilmeli ve AHKN öncesi kardiyak risk faktörleri (örneğin, sigara, obezite, hiperlipidemi, hipertansiyon, hiperglisemi) en aza indirilmelidir. Genel olarak, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) yüzde <40 olan, kontrolsüz koroner arter hastalığı olan veya kontrolsüz aritmisi olan hastalar AHKN için uygun değildir. Azalmış ejeksiyon fraksiyonu ve konjestif kalp yetmezliği öyküsü, nakil sonrası kardiyotoksikite ile güçlü bir ilişkiye sahiptir (25).

Karaciğer veya böbrek disfonksiyonuna AHKN planı olan hastalarda sıklıkla karşılaşılmaktadır. AHKN öncesi karşılaşılan karaciğer patolojileri genelde hepatit, hepatosteatoz, alkol kullanımı ilişkili karaciğer hastalığı veya aşırı kan ürünü transfüzyonuna bağlı karaciğer hastalığıdır. Altta yatan etyolojiye göre tedavi planı belirlenmektedir. Böbrek hastalıklarında ise Transplantasyon sonrası birçok nefrotoksik ajana (örneğin, siklosporin, aminoglikozitler ve amfoterisin) maruz kalma potansiyeli nedeniyle yeterli böbrek fonksiyonu önemlidir. AHKN için serum kreatinin <2.0 mg / dL (177 mikromol / L) veya kreatinin klerensi >50 olması önerilmektedir (26). HCT Komorbidite İndeksi (HCT-CI), nakil öncesi sık görülen komorbiditeleri ortaya çıkarmak nakil risk tahmini yapmak için geliştirilmiştir. HCT-komorbidite skoru tablo 1 de gösterilmiştir. HCT-komorbidite skoru 0, 1, 2,

3 olduğunda 2 yıllık NİM sırasıyla %9, %14, %27 ve %41 bulunmuştur. HCT-komorbidite skoru ≥ 4 olan hastalarda ise 2 yıllık NİM %43 bulunmuştur(27).

Tablo 1:HCT-Komorbidite indeksi

Aritmi	Atriyal fibrilasyon, atriyal flutter, hasta sinüs sendromu, ventriküler aritmi	1
Kardiyovasküler	Koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, miyokard infarktüsü, EF<50	1
İnflamatuvar Barsak Hastalığı	Crohn hastalığı, ülseratif kolit	1
Diyabetes Mellitus	İnsülin veya oral antidiyabetik ilaçlarla tedavi	1
Serebrovasküler Hastalık	Geçici iskemik atak, İskemik veya hemorajik inme	1
Depresyon-Anksiyete	Psikiyatrik konsültasyon ve/veya spesifik tedavi gerektiren hastalık	1
Hepatik (hafif)	Kronik hepatit, normal üst sınırın 1.5 katına kadar bilirubin artışı, normal üst sınırın 2.5 katına kadar AST-ALT artışı	1
Obezite	Vücut kitle indeksi>35	1

Enfeksiyon	Hazırlık rejimi uygulaması sırasında antimikrobiyal tedavi gerekliliği	1
Romatolojik	Tedavi gerektiren hastalık	2
Peptik Ülser	Endoskopi ile kanıtlanmış ve tedavi gerektiren hastalık	2
Renal	Serum kreatinin>2mg/dl, diyaliz, geçirilmiş renal transplantasyon	2
Pulmoner (orta)	DLCO : %66-80, FEV1 : %66-80	2
Pulmoner(ciddi)	DLCO<%66 FEV1 < %66	3
Kapak Hastalığı	Aseptomatik mitral valv prolapsusu dışındaki kapak hastalıkları	3
Solid Tümör	Non-melanom cilt kanseri hariç tedavi edilmiş maligniteler	3
Hepatik (orta-ağır)	Karaciğer sirozu, normal üst sınırın 1.5 katından fazla bilirubin, normal üst sınırın 2.5 katından fazla AST/ALT	3

c. Enfeksiyöz Hastalık Durumu

AHKHN öncesi hasta latent ve aktif enfeksiyonlar açısından taranması gerekmektedir. Asemptomatik enfeksiyonlar bile immunsupresyon sonrası mortaliteyle sonuçlanan sepsise dönüşebilmektedir. AHKHN öncesi HIV, Hepatit B, Hepatit C, Sitomegalovirüs(CMV), Epstein-Barr virüsü (EBV), Herpes simpleks virüsü (HSV), Varisella-zoster virüsü (VZV), Sfiliz, İnsan T hücreli lenfotrofik virüs-I ve -II (HTLV-I ve -II), Toksoplazma gondii, Batı Nil virüsü, tüberküloz açısından taranması önerilmektedir (28). AHKHN adayındaki aktif enfeksiyonlar, mümkün olduğunca transplantasyondan önce elimine edilmeli veya baskılanmalıdır.

d. Beslenme Durumu Ve Kilo

Kaşeksi veya obezite gibi durumlar, NİM'yi olumsuz etkilediği için hastanın nakil öncesi ideal kiloda olması önemlidir (29).

2.6.2. HASTALIK İLE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER

AHKHN nakli öncesi hastalığın tipi, sitogenetik ve/veya moleküler bozuklukluklar, nakil öncesi hastalık durumu nakil başarısını ve nakil ilişkili mortaliteyi etkileyen temel faktörlerdir. AHKHN, relaps/refrakter hastalıkta kullanılabileceği gibi remisyon sonrası nüksü önlemek için de kullanılabilir.

a.HASTALIĞIN TİPİ VE ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ ENDİKASYONLARI

Akut Myeloid Lösemi(AML)

AML tanılı hastaların çoğu geleneksel kemoterapi ile tedavi edilemediği için, HKHN bu hastalığın tedavisinde önemli bir rol oynamaktadır. AHKHN'nin kemoterapiye kıyasla progresyonsuz sağ kalım oranı yüksek olup nüks oranı düşüktür (30). Sitogenetik konusunda ilerlemeler HKHN endikasyonlarına karar vermede yarar sağlamaktadır. FLT3 mutasyonları olmadan, orta riskli sitogenetik ve biallelik CEBPA veya NPM1 mutasyonları olan hastalarda iyi riske sahip oldukları için AHKHN düşünülmemektedir (31). Bunun tersi olarak, FLT3'te internal tandem duplikasyonu olan hastalar daha kötü prognoza sahip olduğu için

AHKHN tedavide düşünölmelidir (31). Kompleks (≥ 3 sitogenetik anormalliğın bir arada olması) karyotip ve kompleks olmayan fakat kromozom 7 veya 5 anormalliğı (delesyonu) olan, kromozom 11q veya MLL gen rearranjmanı ile seyreden, translokasyon (6;9) olan hastalar da yüksek risk sayılmakta olup AHKHN düşünölmelidir (31). Bunlar dışında relapse eden hastalarda AHKHN önerilmektedir (32).

Miyelodisplastik Sendrom(MDS)

AML gibi MDS'da da AHKHN ile kür sağlanabilir. MDS'da AML'de olduğı gibi sitogenetik ve moleküler anormallikler prognozda belirleyicidir. Monozomi 7, del 7q, ≥ 3 kromozomal anormallikler) veya belirli mutasyonlara (örneğin, TP53) sahip MDS genellikle kötü prognozla ilişkilidir (33). MDS'da prognozu belirlemek için uluslararası prognostik skorlama sistemi (IPSS skoru) geliştirilmiştir. IPSS skoru, Sitopeni, blast oranı ve sitogenetik sonuçlar ile hesaplanmaktadır. IPSS skorunun 4,5 ile 6 puan arası olması yüksek risk ve >6 puan olması çok yüksek risk olarak tanımlanır(33). AHKHN, yüksek/çok yüksek riskli MDS tanılı hastalarda uzun süreli sağkalım olasılığını arttırmaktadır(34). Bununla birlikte, AHKHN, özellikle hastaların ileri yaşta olması ve komorbiditeleri nedeniyle fırsatçı enfeksiyonlar, kronik sitopeniler ve GVHH riskini artırarak NİM'ye neden olur. Genç yaş, hastalık süresinin kısa olması, HLA uyumunun sağlanması, iyi sitogenetik özellikler bulunması ve blast oranının %10'dan az olması AHKHN'nde sonucu olumlu etkiler (35). Ayrıca AHKHN MDS'da komplet remisyon elde edilememiş hastalarda, komplet remisyon elde edilmiş hastalarda remisyonun idamesinde ve relaps gelişmiş hastalarda kullanılabilir (36,37).

Akut Lenfoblastik Lösemi(ALL)

Erişkin ALL hastalarında standart remisyon indüksiyon tedavileri ile hastaların %75'inden fazlasında morfolojik remisyon elde edilmesine rağmen moleküler remisyon %50-60'ında ortaya çıkmaktadır (38). ALL yönetiminde, tirozin kinaz inhibitörlerinin tedavide yer alması nedeniyle t(9;22)(q34;q11.2)(Philadelphia kromozomu) görülmesi tedavide belirleyici faktörlerin başında gelir. Ph (-) olgularda aşğıdaki risk faktörleri yok ise allojeneik kök hücre nakli rutin

önerilmemektedir. MLL rearanjmanı ile birlikte t(4;11), Yüksek lökosit sayısı (T-ALL için: >100.000/mm³, B-ALL için: >30.000/mm³), ilk indüksiyon tedavisi ile komplet yanıt elde edilememesi, yoğunlaştırıcı tedavi sonunda bakılan moleküler kalıntı hastalığın pozitif olması durumunda AHKHN düşünülmelidir. Ph (+) 65 yaş altı olgular komplet yanıt alınması halinde allojeneik kök hücre nakline yönlendirilmelidir. Ancak akraba ya da akraba dışı uygun donörü olmayan hastalarda TKİ ile PCR negatifliği sağlanmış ise tedavi transplanta yönlendirmeden TKİ + KT ile devam edebilir (39).

Nüks ALL hastalarının yarısında ikinci bir tam remisyon elde edilir. Primer refrakter veya ileri relaps ALL'de, allojenik hematopoetik hücre transplantasyonu (HCT), yüzde 12 ila 23'lük üç yıllık lösemisiz sağkalım (LFS) oranları ile ilişkilidir. Primer refrakter veya ileri relaps ALL'da, AHKHN ile üç yıllık PSK oranları yüzde 12 ile 23 arasındadır . Bu oran, tek başına kemoterapi uygulamasına kıyasla daha yüksektir (40).

Miyeloproliferatif Neoplazmlar (MPN)

AHKHN Primer Myelofibroza; Lösemik transformasyon, kemik iliği yetmezliği olanlarda JAK2 inhibitörlerine veya diğer nakil dışı tedaviye direnç gösteren hastalarda kullanılmaktadır. Retrospektif çalışmalarda, PMF'lu hastalar için AHKHN, üç ila beş yılda yüzde 30 ila 61 genel sağkalım (GSK) ve yüzde 24 ila 43 relaps dışı mortalite (NRM) ile ilişkilidi (41).

Kronik Lenfositik Lösemi (KLL)

AHKHN KLL hastalarında; Fludarabin içeren rejimlerle tedaviden sonra dirençli veya nükseden hastalarda , ofatumumab veya ibrutinib gibi hedeflenen ajanlara direnç ve bazen ilk tam veya kısmi remisyonda yüksek riskli hastalığı olan genç hastalarda kullanılmaktadır. KLL hastalarında azalmış yoğunluk ve miyeloablatif olmayan AHKHN, tedaviye bağlı mortaliteye yaklaşık yüzde 5 ila 25 ve üç yıllık genel sağkalım (GSK) yaklaşık yüzde 60'a sahiptir ve hastaların önemli bir kısmı kalıcı yanıtlar elde etmektedir (42). Miyeloablatif AHKN , daha az toksik alternatifler nedeniyle nadiren yapılır. Yüzde 30 ila 50'ye yaklaşan tedaviye bağlı bir mortalite oranına sahiptir (43).

Kronik Miyeloid Lösemi (KML)

KML hastalarında AHKHN; bir tirozin kinaz inhibitörü (TKI) ile indüksiyonu takiben akselere faz hastalığı veya blastik faz hastalığı olanlarda, nüks hastalığı olan hastalar için, çoklu TKI'lara dirençli hastalık veya TKI'ye intoleransı hastalarda kullanılmaktadır (44).

Periferik T Hücreli Lenfoma (PThL)

Kemoterapiye duyarlı nüks hastalığının tedavisi veya yüksek riskli hastalıkta kullanılmaktadır. 1986-1992 yılları arasında AHKHN uygulanan 2009 PThL hastası ile ilgili Japonya'da yapılan retrospektif çalışmada Miyeloablatif tedavi uygulanan 280 hasta için medyan GSK ve tahmini üç yıllık sağkalım sırasıyla 9.5 ay ve %39 (%33-45) idi (45).

Foliküler Lenfoma (FL)

Foliküler Lenfomada AHKHN kemoterapiye duyarlı nüks veya refrakter hastalık veya klinik olarak agresif bir histolojiye ilerlemiş hastalığın tedavisinde (örneğin, diffüz büyük B hücreli lenfoma) kullanılmaktadır. 2018 de AHKHN yapılan nüks FL'lı 1567 hastada yapılan çalışmada GSK ve PSK'nın 5 yıllık olasılıkları sırasıyla% 61 ve % 52 5 yıllık kümülatif hastalık progresyonu/nüks insidansı %29 saptanmıştır (46).

Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma (DBBHL)

DBBHL Allojenik HKHN Ototog HKHN'ni takiben nükseden DBBHL'nın tedavisinde kullanılmaktadır. 2011'de otolog HKHN sonrası nüks eden 101 hastada AHKHN'nin PSK ve GSK artırdığı gösterilmiştir (47).

Diğer

Orak hücreli anemi, beta talasemi majör, refrakter Diamond-Blackfan anemisi, miyelodisplastik sendrom, idiyopatik şiddetli aplastik anemi, paroksizmal gece hemoglobinüri, saf kırmızı hücreli aplazi, Fanconi anemisi, amegakaryositoz , Nöroblastom tedavisinde, bazı otoimmün hastalıklarda ve immün yetmezliklerinde kullanılmaktadır.

b. HASTALIĞIN DURUMU

Altta yatan hastalığın agresifliği ve hastalık durumu (örneğin, tam remisyon, kısmi remisyon, minimal rezidü hastalık) nakil kararında etkili olduğu gibi uzun süreli sağkalımı üzerinde önemli bir etkiye sahiptir.

2.7.DONÖR SEÇİMİ

Donör seçimi AHKHN’de nakil başarısını etkileyen önemli bir unsurdur. Hangi donör kaynağının kullanılacağı büyük ölçüde klinik duruma ve bireysel nakil merkezinde uygulanan yaklaşımlara bağlıdır. Birden fazla donör kaynağının varlığı göz önüne alındığında çoğu hasta için artık uygun bir donör bulanabilmektedir. Allojenik hematopoetik kök hücre naklinde donör olarak kardeş, akraba veya akraba olmayan donör kullanılmaktadır. Donör- hasta uyumu Human Leukocyte Antigen(HLA) uyumuna göre belirlenmektedir. AHKHN öncesi İnsan lökosit antijeni (HLA) sınıf I (A, B ve C) ve sınıf II (DRB1 ve DQB1) haplotipleri için donör ve alıcının eşleştirilmesi yapılır. HLA tiplemesi kullanımı, ek HLA allellerinin keşfi ve HLA tiplemesinin geliştirilmesiyle akraba dışı nakil oranı ve nakil başarısı artmıştır(48). HLA uyumunun yanında donörün yaşının, cinsiyetinin, paritesinin, sitomegalovirus (CMV) serolojisinin, kan grubu uyumunun sağkalım, hematolojik iyileşme, GVHH gelişimi ile ilişkisi olduğu düşünülmektedir (49).

2.7.1.HLA VE HLA UYUMU

Altıncı kromozomun kısa kolunda yer alan büyük doku uyumu kompleksi (major histocompatibility complex, MHC) bölgesindeki genlerin kodladıkları proteinlerin bir kısmı İnsan Lökosit Antijenleri (Human Leucocyte Antigen, HLA) olarak adlandırılır . Sınıf I, II, III olmak üzere üç sınıf altında toplanırlar. HLA molekülleri, hücre yüzeyinde ifade edilen, doğuştan ve edinsel bağışıklığın oluşmasında ve düzenlenmesinde önemli rolü olan moleküllerdir. HLA molekülleri AHKHN başarısında, oluşan yan etkiler üzerinde önemli role sahiptir (50).

Sınıf I ve II MHC antijenleri hücre membranı üzerine yerleşmiş transmembran proteinlerdir. Bunlar farklı genlerde kodlanırlar, farklı moleküler yapıya sahiptirler ve işlevleri de birbirine benzemez. Sınıf I MHC : HLA-A, HLA-B, HLA-C ve sınıf II MHC: HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR antijenlerini içerir (51).

HLA uyumu, tiplendirmesi yapılan bölgelerin sayısına göre ifade edilir. Örneğin; HLA-A, -B, -C, -DR, DQ tiplendirildi ise adı geçen her bölgede 2 molekül yer aldığından değerlendirme 10 üzerinden yapılırken (8/10, 9/10, ...), HLA-A, -B, -C, -DR, -DQ, -DP tiplendirildi ise değerlendirme 12 üzerinden yapılır.

Her bireye, bir anneden ve birde babadan olmak üzere iki gen grubu aktarılır. Bunlara haplotip denir. Kardeşler arasında eğer her iki haplotip tamamen aynıysa “identik” eğer yalnızca bir haplotip uyumluysa “haploidentik” uyum dan söz edilebilir(52). Tek yumurta ikizlerinde yapılan singeneik nakilde HLA lokusları identiktir. En uygun verici tek yumurta ikizi olmakla beraber GVT(Graft Versus Tümör) etkisi olmaması nedeniyle relaps riski vardır (53).

AHKHN düşünülen hastalarda öncelikle kardeş olmak üzere 1. Derece akraba taraması yapılmaktadır. Hastada HLA A,B,C,DQ , DR düşük çözünürlüklü çalışılır.(Tercihen HLA-DR yüksek çözünürlüklü çalışılabilir). Aile içi taramalarda HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1 ve HLA-DQB1 yönünden tiplendirme yapılmalıdır. Kardeş donör adayları HLA-DRB1 lokusları yüksek çözünürlüklü olacak şekilde taranması önerilmektedir. AHKHN için uygun hastaların yaklaşık üçte birinde HLA tam uyumlu bir kardeş verici bulunmaktadır. Kardeş dışı akraba veya akraba dışı taramalarda HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DQB1 ve mümkünse HLA-DPB1’i de içeren genişletilmiş ve yüksek çözünürlüklü tiplendirme yapılmalıdır . Uyumlu donör bulunursa, teyit ederken Sınıf I ve Sınıf II yüksek çözünürlüklü tiplendirmesi yapılarak 10/10 veya 9/10 uyum aranır. Akraba donör bulunamaz ise donör taraması başvurusu için Hastada HLA A,B,C,DR,DQ,DP için yüksek çözünürlüklü tiplendirme yapılır. TÜRKÖK, TRAN, TRİS’e donör taraması için başvurulur. Donör bulunmazsa yurtdışı tarama ile devam edilir (54).

Standart riskli akut lösemi hastalarında, HLA-tam uyumlu akraba veya akraba dışı donör bulunamadığı durumlarda HLA-uyumsuz akraba donör tercih edilebilir. Yüksek riskli hastalarda ise bir uyumsuz akraba donör ile akraba dışı tam uyumlu donör sonuçları benzer olduğundan Sınıf I veya Sınıf II uyumsuzluk tipine bakılmaksızın, aile içi donör tercih edilebilir. Doku grubu 10/10 uyumlu akraba dışı donör ile 9/10 uyumlu aile içi donörden yapılan allojeneik HKHN sonuçları karşılaştırıldığında, nakil bağımlı mortalite, relaps, Grade III-IV aGVHH oranı açısından fark bulunmamıştır (55).

Donör seçimi yapıldıktan sonra donör değerlendirme aşamasına gelindiğinde, HLA tiplendiriminin yeni bir kan örneğinde tekrarlanması ve sonuçların doğrulanması gerekir.

2.7.2.YAŞ

Akraba donörler için belirli bir yaş sınırı tanımlanmamıştır(56). Akraba dışı AHKHN’de ülkemizde gönüllü donör olabilmek için TÜRKÖK tarafından kabul edilen yaş aralığı 18-50’dir(57). Allojenik hematopoetik kök hücre naklinde vericinin genç olması daha yüksek engrafman oranı, daha uzun hastalısız sağkalım ve daha uzun genel sağkalım ile daha az akut ve kronik GVHH’ne olması ile ilişkilendirilmiştir(58). Yapılan bir çalışmada donör yaşındaki her 10 yıllık artışın mortalitede %5,5 artışa sebep olduğu görülmüştür. Ayrıca ileri donör yaşının artmış akut GVHH’ne yol açtığı saptanmış. Ancak kronik GVHH ile ilişkisi bulunamamıştır (59). Başka bir çalışmada genç donörle yapılan nakillerde sekonder graft yetmezliği insidansının daha düşük olduğu gösterilmiştir (60).

2.7.3.CİNSİYET VE PARİTE

Hematopoetik kök hücre naklinde donörün erkek olmasının daha avantajlı olduğu düşünülmektedir. Kadınlardan yapılan nakiller ile erkeklerden yapılan nakiller karşılaştırıldığında ortalama sağkalımlarının daha düşük olduğu GVHD görülmeye olasılığının daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu farklılığın kadınlarda gebelik faktörüne bağlı olduğu ve erkeklerde daha yüksek CD34+ hematopoetik kök hücre toplanmasına bağlı olduğu düşünülmektedir (52).Yapılan başka bir çalışmada ise donörün cinsiyet ve paritesinin sağkalımı etkilemediği görülmüş, ancak vericisi

multipar kadın olanlarda, vericisi erkek ya da nullipar kadın olanlara göre daha yüksek kronik GVHH oranı bildirilmiş (59).

Vericinin cinsiyeti nakil başarısını etkilediği gibi donör-hasta arasındaki cinsiyet uyumu da önemlidir. Cinsiyet uyumsuz donörler için, özellikle vericinin kadın, alıcının erkek olduğu durumlarda, kemik iliğinden yapılan kök hücre nakillerine göre periferik kök hücre ile yapılan nakillerde, daha yüksek oranda fatal GVHH ve organ yetmezliği bildirilmiştir. Cinsiyet uyumlu ya da vericinin erkek alıcının kadın olduğu durumlarda ise kök hücre kaynağına göre fark olmadığı görülmüştür (59).

2.7.4.VÜCUT AĞIRLIĞI

Periferik HKH bağışlarında da vücut ağırlığı fazla olanlarda daha yüksek CD34+ elde edildiği görülmüştür. Ancak, periferik kök hücre donörlerinde G-CSF dozu gerçek, düzeltilmemiş vücut ağırlığına göre yapılır. Bu duruma vücut ağırlığı daha büyük olan donörlerin daha yüksek dozlarda G-CSF almalarının sebep olabileceği düşünülmektedir (61).

2.7.5.CMV SEROLOJİSİ

CMV viremesini engellemek için CMV seronegatif alıcılara CMV seronegatif bir donörden nakil yapılmalıdır. Donör CMVsinden bağımsız CMV-seropozitif alıcılarda ve CMV-seropozitif donörlerden allograft alan CMV-seronegatif alıcılarda CMV hastalığının önlenmesi için profilaksi başlanması veya CMV PCR takibi önerilmektedir (62).

2.7.6.EBV SEROLOJİSİ

Erişkin popülasyonun çoğunun EBV seropozitif olmasından dolayı, çoğu verici ve alıcının da EBV pozitif olması beklenir. Bu yüzden genellikle donör seçimine EBV serolojisi dahil edilmez. EBV'nün AHKHN ile ilişkili en ciddi komplikasyonlardan biri transplantasyon sonrası lenfoproliferatif bozukluğudur. EBV serolojisinin, AHKHN üzerine sonuçlarını araştıran bir çalışmada, EBV seropozitif donörlerden AHKHN yapılan hastalarda, transplantasyon sonrası lenfoproliferatif hastalık, akut ve kronik GVHH gelişme riskinin arttığı görülmüştür. Relaps, genel sağkalım ve

mortalite oranları EBV seronegatif donörlerden yapılan AHKHB ile benzer bulunmuştur (63).

2.7.7.KAN GRUBU UYUMU

Solid organ nakli sırasında verici ve alıcı arasındaki ABO uyumunun daha iyi sonuçlar için gerekli olduğu düşünülmesine rağmen, AHKHN’nde alıcı-verici ABO ve Rh uyumluluğu aranmaz. Nakil sonuçlarını etkilememekle birlikte kan grubu uyumsuzluğuna göre bazı prosedürler gereklidir. Vericinin eritrositlerine karşı antikor üretimi varsa majör ABO uyumsuzluğu, alıcının eritrositlerine karşı antikor üretimi varsa minor ABO uyumsuzluğu, hem alıcı da hem verici de eritrositlere karşı antikor üretimi var ise karşılıklı uyumsuz olarak adlandırılır. Major uyumsuz nakilde kök hücre infüzyonu öncesinde alıcıda antikor titresi $\leq 1/16$ ise işlem yapmaya gerek yoktur. Antikor titresi $\geq 1/32$ ise alıcıda antikor azaltılması ve/veya kök hücre ürünü dondurulmadan eritrositin 20ml altına veya hematokritin %2 altına indirilmesi gerekir. Minör uyumsuz nakilde vericide antikor titresi $\geq 1/256$ ise kök hücre ürünüde plazmanın azaltılması gerekir. Titre $\leq 1/128$ ve altı ise işlem yapmaya gerek yoktur. Karşılık uyumsuz nakilde ise vericide antikor titresi $\geq 1/256$ ise kök hücre ürünüde plazmanın azaltılması, alıcının antikor titresi $\geq 1/32$ ise alıcıda antikor azaltılması ve/veya kök hücre ürünü dondurulmadan eritrositin 20ml altına veya hematokritin %2 altına indirilmesi gerekir . Ayrıca kan grubu uyumsuz nakillerde, nakil sonrası hastaya verilecek kan ürünlerinin grubu da değişmektedir. Tablo-2 de kan gurubu uyumsuz nakillerde transfüzyon önerileri özetlenmiştir (64).

Tablo 2 :Kan Grubu Uyumsuz Nakil Transfüzyon Önerileri

	ALICI	VERİCİ	ERİTROSİT	PLAZMA	TROMBOSİT 1. Tercih	2. Tercih
Majör uyumsuz nakil	O	A	O	A	A	AB,B,O
	O	B	O	B	B	AB,A,O
	O	AB	O	AB	AB	A,B,O
	A	AB	A,O	AB	AB	A,B,O
	B	AB	B,O	AB	AB	B,A,O
Minör uyumsuz nakil	A	O	O	A	A	AB,B,O
	B	O	O	B	B	AB,A,O
	AB	O	O	AB	AB	A,B,O

	AB	A	A,O	AB	AB	A,B,O
	AB	B	B,O	AB	AB	B,A,O
Karşılıklı uyumsuz nakil	A	B	O	AB	AB	B,A,O
	B	A	O	AB	AB	A,B,O

Eğer alıcı veya vericiden biri Rh D negatif ise kök hücre infüzyonu sonrası Rh D negatif eritrosit ve trombosit süspansiyonu tercih edilir. Trombosit transfüzyonunda anti-Rh D antikor gelişme riski düşük olduğundan stoklar uygun değilse Rh D pozitif ürün de kullanılabilir.

Alıcı ve vericinin Rh CcEe ve K antijenik yapısının saptanması önerilir. Alıcı ve /veya vericinin negatif olduğu antijenik yapıları içermeyen eritrosit süspansiyonu tercih edilir. Bu mümkün değilse engraftmana kadar antijenik yapısı alıcı ile uyumlu eritrosit süspansiyonu verilmesi tavsiye edilir (64).

Alıcı-verici ABO uyumsuzluğu ile genel sağkalım, hastalıksız sağkalım, tedaviye bağlı mortalite, akut veya kronik GVHH arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (65).

2.7.8.EK HASTALIKLAR VE ÖZGEÇMİŞ

Donör seçiminde, donörün genel sağlık durumu, fizik muayenesi, ek hastalıkları, öz geçmişi, bazı patojenlere maruziyet değerlendirilmelidir. Anamnez de intravenöz ilaç kullanımı, kan transfüzyon öyküsü, hamilelikler, kürtaajlar, dövmeleler, aşılamalar ve seyahat öyküsü mutlaka sorgulanmalıdır. Detaylı anamnez

ve fizik muayenden sonra öncelikle tam kan, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, tam idrar tetkiki yapılmalıdır. Akciğer grafisi ve elektrokardiyogram (EKG) çekilmelidir. Donörden immün yetmezliği olan alıcıya hastalık bulaşını en aza indirmek için bazı serolojik testler yapılmalıdır . İnsan immün yetmezlik virüsü-I (HIV-I), insan immün yetmezlik virüsü-II (HIV-II) , insan T hücreli lenfotrofik virus tip-I (HTLV-1), insan T hücreli lenfotrofik virus tip-II (HTLV-II), hepatit A virusü (HAV), hepatit B virusü (HBV), hepatit C virusü (HCV), CMV, sifiliz serolojisi bakılmalıdır. HIV pozitif kişiler donör olarak kabul edilmezler. Ancak HBV veya HCV'ye karşı antikoru olan bağışçılar donör olabilirler. Eğer donörde viremi söz konusu ise ve akraba içi nakil yapılacaksa alıcının serolojisine ve etkili antiviral tedaviye nakil yapılabilir, ancak akraba dışı nakillerde bu kabul edilmez. Varisella-zoster virüsü (VZV) ve EBV ve toksoplazmoz gibi önceden geçirilmiş enfeksiyonlar için test yapılır. Bu ajanlara maruz kalmaya yönelik pozitif testler donör olunmasını engellemez, ancak nakil yaklaşımını veya nakil sonrası izlem stratejilerini değiştirir. Sıtma gibi enfeksiyonlara maruziyeti değerlendirmek için vericilerin seyahat geçmişi ve ikametgahı sorgulanmalıdır. Genelde enfeksiyöz hastalıklarının bulaşma riski donasyona engel teşkil etmeyebilir, ancak alıcı potansiyel risk hakkında mutlaka bilgilendirilmelidir (66).

Hemoglobin elektroforezi akrabalarında hemoglobinopatisi olan veya vericinin taşıyıcı olduğuna dair şüpheler varsa çalışılabilir. Orak hücre taşıyıcısı olmak da, talasemi minor olmak da alıcı için bir risk oluşturmaz. Bazı genetik bozuklukların, immün yetmezliklerin, multipl skleroz veya ülseratif kolit gibi otoimmün hastalıkların da alıcıya geçebileceği bilinmelidir (67). Ayrıca G-CSF uygulaması otoimmün hastalıkları alevlendirdiği için, otoimmün hastalığı olanlar (hipertiroidizm, multipl skleroz, romatoid artrit, sistemik lupus eritematoz) uygun verici değildirler (68) .

2.7.9.GEBELİK

Donör postmenopozal olmadıkça veya cerrahi olarak infertil olmadıkça 55 yaşından küçük tüm kadın donörler için serum gebelik testi gereklidir. İkinci trimesterde kemik iliğinden kök hücre naklinin güvenli olduğu düşünülmektedir. Nakil acilse

bu durum sadece akraba nakillerde geçerlidir. Akraba dışı nakillerde donörler gebelik bitimine kadar dışarda tutulur. Fetüs için risk bilinmediğinden periferik kök hücre mobilizasyonu gebelerde yapılmaz (68).

2.8.HAZIRLAMA REJİMLERİ

Otolog veya allojeneik hematopoetik kök hücre nakli öncesi kemoterapi, radyoterapi ve biyolojik tedavi kombinasyonlarının antineoplastik veya immunsupresif ajan olarak kullanımı ‘hazırlama rejimi’ olarak adlandırılır(69). Hazırlama rejimlerinin 3 amaçla verilir:

- Donör kök hücrelerinin yerleşip, engrafman olabilmesi için konak kök hücrelerini yok etmek
- Konağın greft reddini engellemek için immunsupresyon oluşturmak.
- Hastalık eradikasyonu sağlamak (70).

Hazırlama rejimi ile kemik iliğinde yeterli alan oluşturulursa ve konağın immun sistemi engrafmana müsaade ederse başarılı engrafman olur. Eğer iyi bir myelosupresyon sağlanamazsa daha az oranda graft versus host hastalığı (GVHH) olmasına rağmen, daha fazla graft yetersizliği ve relapsa yol açar.

Hazırlama rejimleri nakil yapılan merkeze ve hastaya göre değişmektedir. Hazırlama rejimlerinde hastanın yaşı, ek hastalıkları, hastalık durumu ve tipi, nakil çeşidi gibi bazı faktörler göz önünde bulundurularak verilir (69).

Hazırlama rejimleri myeloablatif ve indirgenmiş yoğunlukta hazırlama rejimi olarak 2 ana grupta sınıflandırılır.

2.8.1.MYELOABLATİF HAZIRLAMA REJİMİ

Miyeloablatif (MA) HR'nde alıcı immün sistemini özellikle T lenfositlerini baskılamak için sitotoksik kemoterapi ve/veya radyoterapi ile kemik iliği hücrelerinin ortadan kaldırılması amaçlanır. Miyelosüpresyon ve immünsüpresyonun maksimum düzeyde olması sağlanır (71) İdeal bir MA hazırlama rejimi; tümör yükünü azaltmalı, graft rejeksiyonunu önlemeli ve

hematopoetik dışı toksisitesi tolere edilebilir olmalıdır (72). Genellikle akut miyeloid lösemi (AML), miyelodisplastik sendrom (MDS), ALL, KML akselere veya blastik fazı, orta-yüksek dereceli non-hodgkin lenfoma (NHL) gibi agresif seyreden hastalıklarda tercih edilir (73). İleri yaş ve komorbid hastalıkların varlığında toksite olması nedeniyle MA rejimlerin kullanım alanını sınırlanır. İlk hazırlama rejimleri, tek başına TBI veya siklofosamid (CY) –TBI kombine rejimlerden oluşuyorken günümüzde en yaygın olarak kullanılan kombinasyon, 4 gün boyunca verilen toplam 16 mg/kg dozda oral BU, 2 gün boyunca intravenöz olarak verilen toplam 120 mg/kg dozda CY'dir Bunun dışında TBI-CY ve BEAM (BCNU, etoposid, ARA-C ve melfelan) rejimleri de sık kullanılan MA rejimlerdir (74).

BU, lösemik progenitörlere karşı güçlü aktiviteye sahip bir alkilleyici ajandır, hem otolog hem de allojenik HKHN'inde tedavinin temelini oluşturmaktadır. İntravenöz BU'nın geliştirilmesi, bu rejimin kullanılabilirliğini ve tolere edilebilirliğini daha da geliştirmiştir. Ancak kararlı durum plazma konsantrasyonları, intravenöz uygulamadan sonra değişken kalmaya devam ettiği için terapötik ilaç monitorizasyonu zorunlu hale getirmiştir (75). Aynı zamanda bazı çalışmalarda hazırlama rejimi olarak BU/CY kullanılan hastalarda Veno-Okluzif hastalık (VOH), pulmoner ve merkezi sinir sistemi toksisiteleri gibi transplantasyon ile ilgili komplikasyonlar artmıştır (87). CY'in BU'dan önce verilmesinin hepatoksiteyi ve VOH azaltılabileceği düşünülmektedir (76).

BU/CY yerine fludarabinin (FLU)/BU rejimi de sıklıkla kullanılmaktadır. rejimde CY'nin hepatotoksitesinden kaçınılması ve BU/CY ile karşılaştırıldığında rejie bağlı toksisitenin azaltılması amaçlanmıştır. Ancak BU/CY ve BU/FLU'ni karşılaştıran son zamanlarda yapılan iki randomize klinik çalışmada, BU/FLU kullanılan hastalarda graft reddi ve pnömonitis riskinin arttığı ve ayrıca genel sağkalımın (GSK) ve hastalıksız sağkalımın (PSK) azaldığı gösterilmiştir(77). TBI/CY ve BU/CY rejimlerinin birbirlerine üstünlüğü gösterilememiştir (78). ALL nedeniyle kardeşinden AHKHN yapılan hastalarda , etoposid+CY'nin TBI/etoposid rejiminden daha iyi sonuç ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (79).

Treosulfan da, miyeloid bozukluklar, özellikle MDS ve miyeloproliferatif hastalık tanısı olan hastalarda HR'nin bir bileşeni olarak kullanılan alkilleyici ajandır (80).

2.8.2.İNDİRGENMİŞ YOĞUNLUKTA VE NON-MYELOABLATİF HAZIRLAMA REJİMİ

Miyeloablatif hazırlık rejimleri oluşturdıkları toksisite ile daha uzun süreli hospitalizasyon, veno-oklüzif hastalık (VOH) ve idiyopatik pnömoniye içeren daha ciddi morbidite ve mortaliteye yol açar (76,81). Non-miyeloablatif rejimler ve İndirgenmiş yoğunlukta hazırlama rejimi yaşlı hastalar, yoğun sitotoksik rejimlerin kontrendike olduğu hastalar ve ciddi komorbiditeleri olan hastalar için geliştirilmiştir. NMA ve İndirgenmiş yoğunlukta hazırlama rejimleri (İHYR) de amaç GVT etkisinden faydalanmaktır. NMA ve İYHR, daha az toksisiteye sahip olan, ancak tümörün yok edilmesini büyük ölçüde veya tamamen immünolojik GVT etkileri ile sağlayan, tam verici engraftmanına izin vermek için yeterince immünsüpresif olan kemoterapötik kombinasyonlardır. Ayrıca yavaş seyirli hastalığı olanlarda, genetik ve otoimmün bozukluklarda hızlı sitoreduktif tedaviye ihtiyaç olmadığı için İYHR ve NMA kullanılabilir.

Yaygın kullanılan NMA hazırlama rejimleri FLU/TBI ve TLI(Total Lenfoid Işınlama)/ATG rejimleridir. Randomize bir çalışmada FLU/TBI ile karşılaştırıldığında TLI/ATG'nin, benzer genel sağkalım (OS) ve olaysız sağkalım (EFS) oranlarıyla birlikte, daha düşük nüks etmeyen mortalite riski ve daha yüksek nüks riski ile sonuçlanmıştır (82). Yaygın kullanılan indirgenmiş yoğunlukta hazırlama rejimleri Flu/Mel, Flu/Bu2 , Flu/Cy, Flu/Bu/Thio(tiotepa) , Flu/Treo'dır Bu rejimlerin tümü farklı merkezler tarafından kullanılmaktadır. Hepsinin yararları vardır ve yaşlı bireylerde, daha önce otolog transplantasyon geçirmiş hastalarda, önemli eşlik eden hastalığı olan hastalarda oldukça iyi tolere edildiği görülmektedir.

Miyeloablatif ve non-miyeloablatif rejimlerin hasta popülasyonları farklı olduğu için birbirleriyle karşılaştırılması zordur. Genel olarak, İHYHR/NMA rejimleriyle karşılaştırıldığında miyeloablatif hazırlama rejimi daha iyi relapsız sağkalım ile ilişkilidir, ancak daha yüksek tedaviye bağlı mortalite ile ilişkilidir. Dolayısıyla

genel sağkalım açısından karşılaştırılabilir. Akut miyeloid lösemili (AML) veya miyelodisplastik sendromlu (MDS) 272 hastayı içeren çok merkezli bir çalışmada , miyeloablatif hazırlama rejiminde, indirgenmiş yoğunlukta hazırlama rejimine göre daha az nüks olduğunu bildirilmiş, ancak ortalama sağkalım açısından fark bulunamamıştır (83). Yine AML'si olan hastalarla yapılan prospektif bir çalışmada yaşa uyalanmış hazırlama rejimleri arasında ortalama sağkalım açısından fark bulunamamıştır (84).

2.9.MOBİLİZASYON VE LÖKOFEREZ

Günümüzde genel anestezi gerektirmemesi, çok sayıda CD34+ kök hücre toplanabilmesi, engraftmanın daha hızlı olması nedeniyle periferik kandan kök hücre toplama kemik iliğine göre daha çok tercih edilmektedir (85). HKH normal koşullarda periferde lökositlerin %0,05'inden daha az bulunur.Bu yüzden kök hücre toplamak için yetersizdir. 4-6 gün G-CSF uygulanmasından sonra yeterli sayıda hücre toplanabilir (86). G-CSF'nin donörlerde kullanımı genellikle standardize edilmiştir. Donörlere maksimum 4-5 gün, subkutan olarak, genellikle 10 µg/kg/gün 2 doz halinde uygulanır. 10-16 µg/kg/gün uygulamalar da vardır. Bu sürenin sonunda genellikle istenilen hedef CD34+ hücre sayısı, 4-6x10⁶ /kg'a (alıcının) ulaşılır. Hedef değere ulaşılnca, 4 veya 5 24 gün sonra lökoferez yapılır. Lökoferez 1-3 gün sürebilir (87,88). Her ne kadar CD34+ hücre 5x10⁶ /kg mobilizasyon için en uygun hedef olsa da, birkaç klinik çalışmada en az 1x10⁶ /kg CD34+ hücre ile de başarılı transplantasyon gösterilmiştir. Ancak çoğu merkez başarılı engrafman için en az 2 x 10⁶ /kg CD34+ hücre yeterli olduğunu kabul eder (89). CD34+ hücre≤ 1x10⁶ /kg (5 kez lökoferez sonrası) olması mobilizasyon başarısızlığı, CD34+ hücre >1x10⁶ /kg olması kötü mobilizasyon, CD34+ hücre ≥ 5x10⁶ /kg başarılı mobilizasyon olarak isimlendirilir.

2.10.ENGRAFTMAN VE KİMERİZM

HKHN yapılan hastalarda HR ile gelişen aplazi sonrası hücre serilerinin yeniden ortaya çıkması ve kalıcı bir şekilde verici hematopoezinin kurulması engraftman olarak tanımlanır. Engraftmanı miyeloid seri, eritroid seri ve trombosit engraftmanı olarak üç ayrı başlıkta incelenebilir. Nötrofil sayısının 3 gün üst üste 500/mm3

üzerinde olduğu dönemde ilk gün nötrofil engraftman günü olarak tanımlanır. Trombosit engraftman günü ard arda 7 gün trombosit sayısının 20.000/mm³ üzerinde olduğu dönemdeki ilk gündür. Transfüzyon desteği olmadan en az 8 gr/dL'lik hemoglobin (Hgb) seviyesi, eritroid hücre engraftmanı için kabul edilen sınırdır (90).

Primer graft yetmezliği, engraftmanın +28. günden sonraki herhangi bir zamanda olmaması olarak tanımlanır. Sekonder (geç) graft yetmezliği ise başlangıçta engraftman kriterlerini karşılayan ancak daha sonra en az iki hücre grubunda graft fonksiyonunu kaybedilmesi olarak tanımlanır. Non-myeloablative rejimler düşük verici kök hücre sayısı, ilaç yan etkileri, enfeksiyon, GVHD, hastalık progresyonu greft yetmezliği açısından risk faktörleridir (91,92).

Kimerizm ise bir organizmada birden fazla zigottan köken alan hücrenin birlikte bulunması durumudur. AHKHN sonrasında verici ve alıcı hücrelerinin ayırımında ve hastalık relapsının öngörülmesinde büyük bir önem taşımaktadır. AHKHN'den sonra herhangi bir dönemde verici T hücre kimerizminin %5'in altına düşmesi sonucunda graft yetmezliği ortaya çıkar. Verici T hücresi kimerizmi %5-95 arasında olduğunda "karışık kimerizm" olarak adlandırılmaktadır. Verici kimerizminin %95 veya üzerinde olması "tam kimerizm" olarak tanımlanır (93,94).

2.11.HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ KOMPLİKASYONLARI

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) uygulaması sırası ve sonrasında yaşamı tehdit edici komplikasyonlar gelişebilir. Komplikasyonların gelişiminde hem kullanılan hazırlık rejimlerinin, hem de immünesupresif ajanların büyük rolü bulunmaktadır. HKHN sonrası görülen komplikasyonlar erken dönem ve geç dönem komplikasyonlar olarak 2 ana gruba ayrılır.

2.11.1.HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI ERKEN DÖNEM KOMPLİKASYONLAR

a. Hepatik Sinüzoidal Obstrüksiyon Sendromu (HSOS)

Ağrılı hepatomegali, sıvı retansiyonu, kilo artışı ve yüksek serum bilirubini ile karakterize, rejime bağlı hepatotoksisitenin sonucunda ortaya çıkan klinik bir

sendromdur. Genellikle AHKHN sonrası görülür. Etyopatogenzinde yüksek doz kemoterapi (YDKT) $\pm$ tüm vücut ışınlaması (TVI) şeklinde uygulanan hazırlama rejimlerinin toksik etkisi, glutasyon düzeyinde azalma, hepatosit ve sinüzoit endotelinde hasar rol oynar(95). Öncesinde karaciğer hastalığı olması, daha önceden myeloablatif rejime maruziyet, HSOS öyküsü, myeloablatif hazırlık rejimi kullanımı, total vücut ışınlaması veya Siklofosfamid içeren rejimlerin kullanılması, Busulfan kullanımı, löseminin geç döneminde transplant yapılması, hemakromatoz C282Y alleli taşıyıcıları HSOS için risk faktörleridir (96).

Erişkinlerde, HSOS genellikle hematopoetik hücre transplantasyonundan 12 gün sonra görülür. Çoğu yetişkinde 21 gün içinde ortaya çıkmasına rağmen, transplantasyondan >21 gün sonra da ortaya çıkabilir(97). Çoğu hasta transplantasyondan üç ila altı gün sonra başlayan kilo alımı (yüzde ≥ 5) ve ödem ile başvurur, bunu asit ve sarılık ile sert, ağrılı hepatomegali izler. Dispne, taşipne veya diğer aşırı sıvı yükü kanıtları, çoklu organ disfonksiyonu / yetmezliği olan hastalarda böbrek, kalp veya pulmoner disfonksiyona eşlik edebilir; Şiddetli HSOS'lu bazı hastalarda ensefalopati veya diğer merkezi sinir sistemi anormallikleri de gelişebilir (98).

Trombosit transfüzyonlarına dirençli trombositopeni genellikle en erken laboratuvar bulgusudur ve klinik bulgulardan önce gelebilir. Serum aminotransferazları ve / veya alkalen fosfataz yükselirken, hiperbilirubinemi (çoğunlukla konjuge bilirubin) daha sonra gelişir; Şiddetli hastalıkta prothrombin zamanı artabilir. Böbrek fonksiyon testleri yetişkinlerin yaklaşık yarısında anormaldir(98). HSOS olan hastalarda kullanılabilecek görüntüleme yöntemleri USG, doppler USG ve MR'dır. Asit, hepatomegali, hepatik akımın azalması, hepatik venin veya safra yollarının dilatasyonu USG ve doppler USG ile gösterilebilir. Bununla birlikte doppler ultrasonografi daha fazla prognostik öneme sahiptir. Bu yöntemle HSOS tanısı geç dönemde konmuş hastalarda portal kan akımında azalma veya tersine dönme gösterilebilir (99). Kesin tanı, çok yaygın kullanılmıyor olsa da karaciğer biyopsisi ile konabilir. Mevcut kanama eğilimi nedeniyle transjuguler biyopsi ve hepatik ven basınç gradyan ölçümü göreceli olarak daha az riskli tanısal girişimlerdir. Hepatik venöz basınç gradientinin 10

mmHg üzerinde olması tanıda önemlidir. Biyopside sinüzoit dilatasyonu, Disse aralıklarına eritrosit ekstrasvazasyonu, küçük intrahepatik venüllerin trombotik olmayan konsantrik daralması yanında fleboskleroz, sinüzoit fibrozu ve hepatosit nekrozu gibi bulgular saptanabilir (100).

Ciddi HSOS'lu hastalarda mortalite oranı oldukça yüksektir. Bu nedenle, HKHN süresince etkili önleyici stratejilerin uygulanması gerekir. HSOS gelişimini önlemek amacı ile bireysel yüksek risk gruplarını tespit etmek ve hastalığın oluşmasında yüksek riske sahip olan rejimlerden kaçınmak gerekir. HSOS için risk faktörleri olan hastalarda, hastalık gelişmesini önlemek için hepatotoksik olmayan non-myeloablatif rejim kullanılır. HSOS riskini nispeten azaltan potansiyel stratejiler; total vücut radyasyon dozunun azaltılması, busulfan kullanımından önce ve sonra siklofosfamid kullanımından kaçınılmasıdır (101). Defibrotit'in HSOS profilaksisinde hem güvenli hem de başarıyla kullanıldığı bildirilmiştir (102).

Tedavide karaciğer nakli, transjuguler intrahepatik portosistemik şant (TIPS), defibrotit, heparin içeren r-tPA, PGE1 kullanılabilir. En önemli tedavi şekli destekleyici tedavidir. Hastaların %70-85'inde HSOS spontan olarak geriler. Asiti azaltma amacı ile diüretik tedavisi verilip , sodyum kısıtlaması yapılabilir. Anüri ve multiorgan yetmezliği tablosu olan genel durumu kötü hastalarda, hemodiyaliz ve mekanik ventilasyon gibi diğer destekleyici tedaviler kullanılabilir (103). Defibrotid, antitrombotik, trombolitik, antiinflamatuvar ve anti-iskemik özelliklere sahip domuz dokusundan türetilen tek sarmallı bir polideoksiribonükleotiddir(104). Defibrotid 4x6.25 mg/kg dozunda intravenöz olarak en az 21 gün kullanılır. Preklinik çalışmalarda defibrotidin mikrovasküler endotel hasarı üzerinde koruyucu bir etkisi olduğu gösterilmiştir (105). Pediatik hastalarla yapılan retrospektif bir çalışmada, klinik tanıdan sonraki 24 saat içinde defibrotid başlanması ile anlamlı sonuçlar bulunmuştur (106). HSOS tedavisinde 102 hastada defibrotid kullanımını içeren bir çalışmada +100.günden sonra sağkalım istatistiksel olarak anlamlı artış göstermiştir (107).

b. Hematopoetik Kök Hücre Nakli İlişkili Mikroanjiopatik Hemolitik Anemi

Trombotik mikroanjiyopatiler (TMA), trombositlerin intravasküler aktivasyonu ve sekestrasyonu ile ortaya çıkan ve mikrosirkülasyonu tıkayan ve bozan, trombosit ve fibrinden zengin mikrotrombüs birikimi ile sonuçlanan, eritrositleri bu dar damar lümeninden geçerken parçalayan bir grup hastalıktır. TMA olarak sınıflandırılan bozukluklar arasında trombotik trombositopenik purpura (TTP); hemolitik üremik sendrom (HÜS), ve transplantasyonla ilişkili trombotik mikroanjiyopati (TA-TMA) sayılabilir(108). TA-TMA'lı hastalarda Coombs-negatif hemolitik anemi ve trombositopeni, yüksek serum laktat dehidrojenaz (LDH) düzeyi, azalmış veya saptanamayan haptoglobin düzeyi, periferik yaymasında şistosit, hedef organ hasarı ve transfüzyon ihtiyacı görülebilir(109). Risk faktörlerinin arasında TBI içeren HR, viral enfeksiyonlar, immünosupresif tedaviler özellikle kombine sirolimus ve siklosporin rejimleri ve GVHH sayılabilir (110,111)

Transplant ilişkili TMA'nın tedavisi genel olarak destek tedavisidir. Tedavinin ilk basamağında, TMA gelişiminden sorumlu olabileceği düşünülen takrolimus, sirolimus ve siklosporin gibi kalsinörin inhibitörleri mümkünse kesilmeli veya dozları azaltılmalıdır. Fakat bu hastalarda genellikle eş zamanlı akut GVHH tablosu bulunduğu için bu ajanları kesmek oldukça zordur. Bu nedenle, akut GVHH için glukokortikoidler ve anti-timosit globulin (ATG) alternatif tedavi olarak düşünülmelidir. Rituximab'a yanıt alınabileceği bildirilmiştir (112). TTP den farklı olarak terapötik plazma değişiminin faydası gösterilememiştir(113).

c. Graft Yetmezliği

Primer graft yetmezliği, verilen kök hücrenin kemik iliğine yerleşmemesi (engraftmanın kemik iliği veya periferik kök hücre naklinde +28 güne kadar, kordon kanı naklinde +42 güne kadar görülmemesi), sekonder yetmezlik ise altta yatan hastalık tekrarlamaksızın ilaç toksisitesi ya da enfeksiyon sebebiyle engraftman görülmemesidir(114). HLA uyumsuzluğu, greftin yetersiz T hücre içeriği, yetersiz kök hücre infüzyonu, HLA antikorları ile alloimmünizasyona yol açan aplastik anemi ve hemoglobinopatilerde çoklu transfüzyon öyküsü, Depolama alanı bozuklukları (osteopetrozis), non-myeloablative hazırlık rejimi graft yetmezliği

için risk faktörleridir(115). Primer graft yetmezliğinde ATG ve pentostatin ile immunsupresyonu takiben ikinci nakil denenebilirken, geç graft yetmezliğinde kimerizm durumuna göre ikinci nakil veya sadece donör lenfosit infüzyonu yapılabilir(116). Myelopoezisi uyaran rekombinant G-CSF ya da GM-CSF kullanımı graft yetmezliğini önleyebilir(117). Zayıf graft fonksiyonlu hastaların %50-60'ında büyüme faktörü tedavisinden 14-21 gün sonrasında myelopoezis gelişimi saptanmıştır. Myeloid büyüme faktörü trombosit sayısına etki etmeden sadece periferik kandaki lökosit sayısını arttırabilir. Rekombinant insan trombopoetini birkaç klinik çalışmada kullanılsa da trombosit sayısını iyileştirmede etkili bulunmamıştır(118). Graft yetmezliği oluşursa ikinci kök hücre infüzyonu yararlı olabilir.

d. Engrafman Sendromu

Genellikle nötrofil engrafmanının başladığı ilk 72-96 saat içerisinde proinflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimi nedeniyle ortaya çıkan ateş, deri döküntüsü, nonkardiyojenik pulmoner ödem ve bazen de böbrek yetmezliği ve konvülsiyonla seyredebilen fatal seyirli bir klinik tablodur (119,120). Engraftman sendromu otolog HKHN'lerde daha sık görülmektedir (121). En ileri formu, takibinde derin hemodinamik kollaps ve multi-organ yetmezliği gelişebilen “aseptik şok sendromu” olarak bilinen klinik durumdur (122).

Etyopatogenezi net olarak bilinmemekle birlikte, birden çok faktör suçlanmaktadır. T hücre aktivasyonu, kompleman sisteminin aktivasyonu ve proinflamatuvar sitokinler bunlar arasında sayılabilir (123).

Risk faktörleri otolog HKHN yapılmış olması, yüksek miktarda CD34+ kök hücre infüzyonu ve lökosit sayısında ani artış olması, kadın cinsiyet, ileri yaş, busulfan, siklofosfamid, fludarabin ve etoposid kullanımı, amfoterisin ve G-CSF kullanımı, daha önce radyoterapi kullanımı olarak sayılabilir (124,125).

Engrafman sendromu tanısı için major ve minor kriterler belirlenmiştir. Üç major kriter veya iki major kriter ile bir minor kriterin varlığı tanı koydurucudur. Major ve minor kriterler tablo 3 de belirtilmiştir.

Tablo 3: Engrafman sendromu tanı kriterleri

MAJOR KRİTERLER	MİNOR KRİTERLER
Tanımlanmış enfeksiyon etyolojisi olmaksızın ateşin 38.3°C ve üzerinde olması	Total bilirubinin 2 mg/dL'den veya transaminaz seviyelerinin iki katından yüksek olması
Vücut yüzey alanının %25'inden fazlasını kapsayan tedavi ve enfeksiyon ilişkisiz eritrodermik döküntü	Serum kreatinin seviyesinin bazal değerlere göre iki katından fazla artması
Diffüz pulmoner infiltrasyon	Bazal ağırlığa göre %2.5'dan fazla kilo artışı
Hipoksik non-kardiyojenik pulmoner ödem	Açıklanamayan geçici ensefalopatidir.

Tedavisinde diüretikler ve steroidler kullanılabilir. Ciddi solunum yetmezliği olmayan engraftman sendromlu hastalar için sistemik glukokortikoidlere nadiren ihtiyaç duyulmaktadır (126). Tedavide Glukokortikoid tedavisinin optimal dozu ve süresi bilinmemektedir; uygulanan dozlar günde 0.5 ila 10 mg / kg arasında değişmektedir (127–129). Ateş veya deri döküntüsü gibi klinik belirtilerin devam etmesi durumunda steroid tedavisinin uzatılması gerekebilir ve ciddi solunum yetmezliği gibi komplikasyonların varlığında daha yüksek dozlarda verilebilir (128,129).

e.Hemorajik Sistit

Hemorajik Sistit (HS), hematüri, dizüri, pollaküri, suprapubik ağrı gibi semptom veya bulgularla ortaya çıkan bir komplikasyondur. HS, nakilin erken döneminde HR toksisitesinden kaynaklıken post-engraftman dönemde GVHH, BK virüs,

adenovirüs ve CMV gibi viral enfeksiyonlarla ilişki olarak ortaya çıkabilir(130,131). Sıklığı profilaksi verilip verilmeme durumuna göre %5-70 arasında değişir(131). . Erken dönemde ortaya çıkan hemorajik sistit, hazırlama rejimlerinde kullanılan siklofosfamid veya ifosfamidin toksik metaboliti olan akroleinin üriner sistem toksisitesinden kaynaklanır. Hematüri sıklıkla hazırlık rejiminden iki hafta sonra ortaya çıkar(131). Bununla birlikte günümüzde koruyucu yöntemlerin başarılı bir şekilde uygulanması ile siklofosfamide sekonder olmaktan daha çok, geç dönemlerde başta poliooma ailesinden BK virus olmak üzere viral reaktivasyonuna bağlı olarak görülmektedir. Bunun dışında CMV ve adenoviruslara bağlı da gelişebilir (132).

Tanıda ilk kullanılacak yöntem üriner sistem ultrasonografisi ve doppler ultrasonografidir (133). Renal pelviste kalınlaşma, hemoraji veya rüptür görülebilir. Mesanede pıhtı görülebilir, pıhtıya bağlı tıkanıklık oluşmuşsa hidronefroz saptanabilir.

Profilaksi amacıyla CY içeren HR'leri kullanılarak nakil yapılan hastalarda üromiteksan profilaksisi verilir. Yapılan çalışmalarda profilaksi amacıyla hidrasyon uygulanmasının da HS sıklığını azalttığı gösterilmiştir (134).

Tedavide standart bir yaklaşım yoktur. Öncelikle trombositopeni düzeltilmeli, kanama eğilimini arttıran diğer faktörler giderilmelidir. Makroskopik hematüri varlığında agresif hidrasyon ve mesane irrigasyonu temel tedavi yöntemidir. Pıhtıların temizlenmesi veya kanayan odakların koterizasyonu için sistoskopi gerekebilir. Endoskopik olarak tedavi edilebileceği gibi dirençli olgularda sistemik veya lokal antifibrinolitik uygulanması, östrojenler, hiperbarik oksijen tedavisi verilebilir. Hiçbir yöntemle kontrol edilemeyen hastalarda hipogastrik arterlerin ön dallarının ligasyonu veya embolizasyonu gibi girişimlere ihtiyaç duyulabilir (135). Geç dönemde hemorajik sistit gelişen hastalarda yeterli hidrasyon ile birlikte immunsupresyonun azaltılarak kesilmesi yeterli olabilir. Ciddi hipogammaglobulinemisi olan hastalarda BK eradikasyonu için IVIG verilebilir (136).

f.İdiyopatik İnterstisyel Pnömoni

Tipik pnömoni bulguları ve enfeksiyöz nedenlerin dışlanması ile tanı konulur. Genellikle 2.-7. Haftalarda tanı konulur. Toksik ajanların ve TVI'nın etyolojiden sorumlu olduğu düşünülmektedir(137). GVHH, ileri yaş, transplant öncesi yoğun kemoterapi, yüksek doz siklofosfamid, kan transfüzyonu, metotreksat kullanım öyküsü ve total vücut ışınlaması risk faktörleri arasında sayılabilir(138). Başlıca tedavi oksijen desteği, enfeksiyondan kaçınma, solunum fizyoterapisi gibi destekleyici tedavilerdir.Sistemik steroidlerin yararı gösterilememiştir (139).

g. Diffüz Alveolar Hemoraji

Akut pulmoner infiltratlar, hipoksemi ve bronkoskopide progresif olarak kanlı bronkoalveolar lavaj ile karakterize bir klinik sendromdur (140). Etiyopatogenezinde, radyoterapi ve kemoterapiye sekonder alveolar hasar ile nötrofil, sitokinler ve altta yatan enfeksiyonları bağlı olarak oluştuğu düşünülmektedir (141). İleri yaş, allojenik nakil ve GVHH başlıca risk faktörleridir (142).

Diffüz Alveolar Hemoraji prognozu kötü, mortalitesi yüzde 70'den fazla olan bir komplikasyondur(142). Önerilen tedavi koagülopatinin düzeltilmesi ve yeterli ventilatör desteğidir. Sistemik steroidlerin yararı gösterilememiştir(143). Trombosit sayısı 50.000/mm³'ün üzerinde tutulmalısı önerilmektedir(144).

h.Enfeksiyonlar

HKHN sonrası görülen enfeksiyonlar, nakil başarısını etkileyen en önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Bir hasta için enfeksiyon riskini belirleyen en önemli faktör ise immünsupresyonun derecesidir. Son dönemde, uygulanan etkin antimikrobiyal profilaksiler, hazırlama rejimleri ve uygulanan graft ile ilgili değişimler enfeksiyonların görülme sıklığını azaltsa da hala en önemli problemlerden biridir. Erken dönem enfeksiyonlar için risk faktörleri nötropeni süresi, HR ilişkili oral ve GİS mukozitinin ağırlığı, nötrofil engraftmanı öncesi dönem ve santral venöz kateter varlığıdır(145).

Enfeksiyonlar meydana geldiği döneme göre 3'e ayrılır (146).

-Pre-engraftman – Transplantasyondan nötrofil engraftmanına kadar geçen sürede (yaklaşık 20 ila 30. Gün)

-Erken postengraftment – Engraftmandan 100. güne

-Geç postengraftment – 100. günden sonra olarak adlandırılır.

Her dönemde olası patojenler bilinmeli ve ona göre tedavi başlanmalıdır.

Pre-engraftman Dönemi:Bu dönemde enfeksiyonların en sık sebebi mukakutanöz bariyerin bozulması ve nötropenidir.

Nötropenik ateş bu dönemde sıkça görülür. Ancak febril nötropenik atakların sadece yüzde 20-30'unda enfeksiyöz bir kaynak tanımlanmıştır(147). Bakteriyel patojenler, nötropeni sırasında ilk enfeksiyonların% 90'ından fazlasını oluşturur. Ancak bakteriyemi, nötropenik ateşi olan hastaların yüzde 10 ila 25'inde kan kültürleri ile belgelenmiştir (147). Aerobik gram-pozitif ve gram-negatif bakteriler bu dönemde nötropenik ateşlerin çoğunu oluşturur. Antibakteriyel profilaksi, nötropeni sırasında başta bakteriyemi olmak üzere bakteriyel enfeksiyon riskini azaltır. Nötropeni sırasında enfeksiyon için en büyük risk, mukozal yaralanma ve daha uzun nötropeni süreleri nedeniyle miyeloablatif hazırlama rejimi almış olmasıdır. İnatçı ateşi olan hastarda aspergilloz ve candidemia riskinden dolayı antifungal ajan eklenmelidir (148).

Ateşe ek olarak, enfeksiyöz komplikasyonlar pnömoni ve alt gastrointestinal sistem enfeksiyonu (nötropenik enterokolit veya Clostridioides difficile kolit) olarak ortaya çıkar. Daha az sıklıkta septik şok, ektima gangrenozum ve perirektal selülit görülür. Pre-engraftman döneminde hastalarda miyeloablatif rejiminin mukozal bariyere toksitesi nedeniyle mukozit görülebilir. Bununla birlikte, herpes simpleks virüsü (HSV) reaktivasyonu, spesifik antiviral profilaksi almayan HSV-seropozitif hastaların üçte ikisinde görülür. HSV mukozitini şiddetlendirebilir (149). Antiviral profilaksinin HSV reaktivasyonunu önlemede etkinliği gösterilmiştir (150).

Pre-engraftman döneminde hastalarda ishal görülebilir. Enfeksiyöz veya non-enfeksiyöz sebeplere bağlı olabilir. Enfeksiyöz ishalin en yaygın sebeplerinden biri

Clostridioides difficile bağlıdır. Görülme sıklığının yüzde 10-30 civarına çıktığı düşünülmektedir (151).

İshalin diğer sık sebebi nekrotizan enterokolittir (tffilit). Ateş, ishal, karın ağrısı, distansiyon ve karında hassasiyet görülür. Etken genellikle bakterileri ve mantarları içerebilen polimikrobiyaldir. *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp*, viridans grubu streptokoklar, enterokoklar, *Bacteroides spp*, *Clostridium spp* ve *Candida spp* en sık karşılaşılan patojenlerdir (152).

Pnömoni pre-engraftman döneminde sıkça görülebilmekle birlikte enfeksiyon dışı nedenlerle ayırıcı tanısı yapılmalıdır. İnfiltrasyon tipi bu konuda yol göstericidir. Nodüler lezyonlar öncelikle enfeksiyöz nedenleri düşündürmektedir (153). Yaygın pulmoner infiltratlar ise pulmoner ödem, engraftman sendromu gibi non-enfeksiyöz sebeplerle ilişkili olabileceği gibi viral enfeksiyonlarda da görülebilir. AHKHN sonrası bakteriyel pnömonide en yaygın patojenler *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Streptococcus pneumoniae*'dir (154,155). İnfluenza A ve B, parainfluenza virüsleri (PIV), özellikle PIV 3, solunum sinsityal virüsü (RSV), insan metapnömovirüsü (hMPV) ve şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2, COVID-19) en sık viral etkenlerdir (156). *Aspergillus*, *candida*, *Pneumocystis jirovecii* en sık mantar enfeksiyonlarıdır (157). *Pneumocystis jirovecii* enfeksiyonunu önlemek için nötrofil engraftmanı sırasında kotrimoksazol (haftada üç günde iki kez 480 mg) almalıdır (158).

HKHN sonrası santral venöz kateter bulunması hem selülit hemde sepsis açısından risk faktörüdür. Kateter bölgesinde ağrı, şişlik ve hassasiyet selülit lehine bulgulardır. Ateş olması halinde bakteriyemi akla gelmelidir. Kateter ilişkili bakteriyemide en sık stafilokoklara rastlanır (159). Gram-pozitif bakteriler (*S. epidermidis*, *Staphylococcus aureus*) en yaygın olanıdır, ancak gram-negatif bakteriler ve *Candida spp* kan dolaşımı enfeksiyonları da görülür. Santral venöz kateter dışındaki olası kaynaklar gastrointestinal sistemi ve bakteriyel enfeksiyonlar için akciğerleri içerir (159).

Enfeksiyöz hepatit bu dönemde nadir görülmektedir. Pre-engraftman döneminde hepatit bulguları olan hastalarda HSOS akla gelmelidir.

Erken Post-engraftman Dönemi:HKHN sonrası 30.-100. Günler arasıdır. Enfeksiyon için başlıca risk faktörleri akut greft-versus-host hastalığı (GVHH) ve tedavisini, rezidüel mukozit ve kutanöz hasar ve tekrarlayan veya devam eden nötropenidir.

Pnömoni erken post-engraftman döneminde de sıkça görülmektedir. Yine infiltrasyon biçimi yol gösterici olmaktadır(153). Nodüler lezyonlar pre-engraftman döneminde olduğu gibi enfeksiyöz nedenleri düşündürmektedir. Erken post engraftman döneminde bakteriyel etkenlerin yanı sıra invaziv aspergillozun sıklığı artmıştır(160). Diffüz infiltrasyon varlığında pre-engraftman döneminden farklı olarak enfeksiyöz nedenler akla gelmelidir. CMV, solunum virüsleri ve Pneumocystis pnömonisi (PCP) daha olası nedenlerdir. Pneumocystis pnömonisi profilaksiler ile sıklığı azalmıştır (158).

Erken post engraftman döneminde ishal varlığında ilk akla gelmesi gereken Akut GVHH'dır. CMV koliti, C. difficile enfeksiyonu, adenovirus, coxsackie A, rotavirus, norovirus gibi enfeksiyöz nedenlerde erken post engraftman döneminde ishal yapabilir (161–163).

Erken post engraftman döneminde hepatik anormalliklerde ilaç toksisitesi, akut GVHH, aşırı demir yükü, hepatit virüsleri, diğer viral enfeksiyonlar (örneğin, CMV, Epstein-Barr virüsü [EBV], insan herpes virüsü 6 [HHV-6], adenovirüs) ve hepatosplenik kandidiyazis akla gelmelidir.

BK polyomavirus erken postengraftman döneminde hemorajik sistitin sebeplerinden biridir(164).

Erken post engraftman döneminde İnsan herpes virüsü 6 (HHV-6), Herpes simpleks virüsü (HSV), Varisella-zoster virüsü (VZV), Sitomegalovirüs (CMV), Epstein-Barr virüsü (EBV), JC polyomavirus, Batı Nil virüsü, Adenovirüs, toksoplazma ensefalit gelişmesine yol açabilir (165–167).

i.Akut Graft Versus Host Hastalığı

HKHN sonrası vericinin bağışıklık hücrelerinin konakçı dokulara karşı reaksiyonu ile karakterize bir sendromdur. Aktive olmuş verici T hücreleri, preparatif rejimle başlayan bir enflamatuvar kademeden sonra konak epitel hücrelerine zarar verir. HKHN alıcılarının yaklaşık % 35-50'si akut GVHH gelişmesi beklenmektedir. Kesin risk, kök hücre kaynağına, hastanın yaşına, HR ve kullanılan GVHH profilaksisine bağlıdır

Akut GVHH'nın klinik bulguları arasında klasik bir makülopapüler döküntü; mide bulantısı kusma, ishal, kramp tarzında karın ağrısı serum bilirubinlerinde yükselme olabilir. Buna karşılık, kronik GVHH'lı hastalar sıklıkla liken planusa veya sklerodermanın kutanöz bulgularına benzeyen cilt tutulumunu gösterir. Gastrointestinal sistemin ülserasyonları, sklerozu, kuru oral mukoza ve serum bilirubin artışı da olabilir. GVHH klinik ve başlangıcına göre 4 ana gruba ayrılır (168).

-Klasik akut GVHH: Hematopoetik hücre transplantasyonundan sonraki 100 gün içinde ortaya çıkma ve akut GVHH'nın özelliklerini gösterir. Kronik GVHH'nın tanısal ve ayırıcı özellikleri yoktur.

-Kalıcı, tekrarlayan, geç başlangıçlı akut GVHH: HKHN sonra 100 günden fazla akut GVHH özellikleri ile ortaya çıkar. Kronik GVHH'nin tanısal ve ayırıcı özellikleri yoktur.

-Klasik kronik GVHD: HKHN sonrası herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir. Kronik GVHH'nin tanısal ve ayırıcı özellikleri mevcuttur. Akut GVHD'nin hiçbir özelliği yoktur.

-Örtüşme sendromu: HKHN sonrası herhangi bir zamanda hem kronik GVHD hem de akut GVHH özellikleri ile ortaya çıkabilir.

Akut GVHH genelde nötrofil engraftmanı gerçekleştikten sonra görülür. AHKHN sonrası 14 gün içinde görülmesi durumundan hiperakut GVHH olarak adlandırılır (169).

Klasik Akut GVHH insidansı ve şiddetinin hastanın komorbiditeleri ile arttığı gösterilmiştir. HCT-CI skorunun artmasıyla akut GVHH insidasının arttığı görülmüştür (170).

Akut GVHH'lu hastalarda deri, gastrointestinal sistem ve karaciğer başlıca hedef organlardır (171,172). Deri Akut GVHH'da en sık tutulan organ olup makülopapüler döküntü ile prezente olur. Döküntü başlangıçta boynun ensesini, kulakları, omuzları, ellerin avuçlarını ve ayak tabanlarını içerir. Şiddetli GVHH Stevens-Johnson sendromunu taklit eden toksik epidermal nekroliz ile büllöz lezyonlar oluşturabilir. Deri tutulumunu şiddetine ve yayılımına göre 4 evreye ayrılır (173). Tablo 4'te akut GVHH cilt tutulumunun evrelendirilmesi gösterilmiştir. Derinin histolojik incelemesinde dermal ve epidermal tabakalarda değişiklikler saptanmaktadır. Karakteristik bulgular lenfositlerin ekzositozu, diskeratotik epidermal keratinositler, foliküler tutulum, dermal perivasküler lenfositik infiltrasyondur.

Tablo 4:Cilt GVHH evrelemesi

Evre 1	Vücut alanının yüzde <25'inden fazla makülopapüler döküntü
Evre 2	Vücut alanının yüzde 25 ila 50'sinden fazla makülopapüler döküntü
Evre 3	Jeneralize eritrodermi
Evre 4	Büllöz oluşumların izlendiği deskuamasyonların eşlik jeneralize eritroderma,

GVHH en sık ikinci tutulum yeri gastrointestinal sistemdir. Gastrointestinal sistemin hem alt hem üstünü tutabilir. En sık semptom alt gastro intestinal sistemishal ve karın ağrısıyken üst gastrointestinal sistem tutulumunda bulantı kusma iştahsızlık karın ağrısı görülür. Akut GVHH ishali, epitel hasarlanmasına bağlı olarak sekretuar tiptedir ve tipik olarak 24 saat devam eder. Alt GİS tutulumlu

akut GVHH şüphesi olan hastalar mümkün olan en kısa sürede endoskopik görüntölüleme yapılmalı ve histopatolojik değerlendirmelidir Mukozal erozyon endoskopik bir bulgudur ve kötü prognozla ilişkilidir. Gastrik, antral ve rektal biyopsilerde kriptaların tabanında apoptotik hücrelerin görülmesi ve lenfositik infiltrat varlığı önemli tanısal özelliklerdir(174). Endoskopik olarak GVHH doğrulandıktan sonra hastalığın şiddeti ishalin ciddiyetine göre derecelendirilir. GVHH gastrointestinal sistem tutulumu evrelemesi tablo 5’de belirtilmiştir.

Tablo 5:GVHH gastrointestinal sistem tutulumu evrelemesi

Evre 1	İshal 500 ila 1000 mL/gün
Evre 2	İshal 1000 ila 1500 mL/gün
Evre 3	İshal 1500 ila 2000 mL/gün
Evre 4	İshal >2000 mL/gün veya ağrı veya ileus

Karaciğer tutulumu genellikle kutanöz ve/veya gastrointestinal akut GVHH bulguları olan hastalarda görülür. Daha çok bilirubin ve alkalen fosfataz (ALP) düzeylerinde artış beklenir. Ancak transaminaz artışı da gözlenebilir. Histopatolojik tanı gerekli olmasına rağmen günümüzde invaziv işlem riskinin yüksek olması nedeniyle biyopsi yapılması fazla tercih edilmemektedir. Karaciğer tutulumlu akut GVHH ilişkili en yaygın histolojik bulgu safra kanalı hasarı ve kolestaz ile sonuçlanan safra kanalı kaybıdır. Ayrıca portal bölgede lenfositik infiltrasyon ve perikolanjit görülebilir (175). Karaciğer tutulumunun derecesi serum total bilirubin düzeyine göre aşağıdaki gibi evrelendirilir. Karaciğer tutulumunun evrelemesi tablo 6 da gösterilmiştir

Tablo 6:Karaciğer tutulumunun evrelemesi

Evre 1	Bilirubin 2 ila 3 mg / dL
Evre 2	Bilirubin 3 ila 6 mg / dL
Evre 3	Bilirubin 6 ila 15 mg / dL
Evre 4	Bilirubin >15 mg/dL

Daha az yaygın olarak GVHH'nın, hematopoetik sistem, göz, böbrek ve akciğer tutulumu tanımlanmıştır. Hematopoetik tutulum timik atrofi, sitopeni (özellikle trombositopeni) ve hipogamaglobulinemi (özellikle IgA eksikliği) ile sonuçlanabilir. Oküler tutulum fotofobi, hemorajik konjonktivit ve lagoftalmi (gözlerin tamamen kapatılamaması) ile sonuçlanabilir (176). Böbrek tutulumu nefrit veya nefrotik sendrom (örneğin, membranöz nefropati) olarak kendini gösterebilir. Akciğer tutulumu interstisyel pnömoni olarak kendini gösterebilir (177).

Akut GVHH tedavisi hastalığın evresine ve tutulan organ çeşidi ve sayısına göre yapılır. İlk basamak tedavi kortikosteroidlerdir. Kortikosteroidler lenfolitiktir ve inflamatuvar sitokin salınımını azaltır. Diğer tedavi ajanlarının kortikosteroidlere üstünlüğü gösterilememiştir (178). Evre 1 cilt GVHH da topikal steroidler yeterli olmaktadır. Evre 2 cilt GVHH ve üstünde sistemik steroid kullanılması önerilmektedir (179). Ayrıca diğer organ tutulumlarında da sistemik tedavi gereklidir. Genellikle bölünmüş dozlarda 2 mg / kg / gün metilprednizolon ile tedaviye başlanır. Tedaviye yanıt veren hastalarda birkaç hafta devam edilir (180). Sistemik steroidler ile yaklaşık yüzde 25 ila 40 tam yanıt elde edilir. Steroide dirençli olgularda standart ikinci basamak tedavi yoktur. Çok merkezli bir faz 3 çalışmasında ruxolitinib'in üstünlüğü gösterilmiştir (181). Mikofenolat mofetil, Etanercept, Pentostatin, Sirolimus, Anti-timosit globulin ve bazı monoklonal

antikorlar steroid dirençli akut GVHH kullanılabilir. Cilt tutulumlu akut GVHH tanılı bazı hastalar ekstrakorporeal fotofereze (EKF) yanıt vermektedir (182).

AHKHN uygulanan tüm hastalar GVHH için profilaksi gerektirir. AHKHN'de en sık kullanılan rejim, genellikle 1., 3., 6. ve 11. günlerde verilen kısa süreli MTX ile bir kalsinörin inhibitörünün (Siklosporin veya tacrolimus) kombinasyonudur (183). Standart Siklosporin/Metotreksat GVHH profilaksisine karşı yapılan randomize bir klinik çalışmada, ATG 59 alan hastalarda daha düşük akut ve kronik GVHH oranları bildirmesine rağmen, NİM ve GSK'da farklılık gözlenmemiştir (184).

2.11.2.KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI GEÇ DÖNEM KOMPLİKASYONLAR

a.Kronik Graft Versus Host Hastalığı(GVHH)

Kronik GVHH HKHN sonrası görülen otoimmün hastalıklara benzeyen klinik sendromdur. Tek bir organa sınırlı kalabileceği gibi yaygın da olabilir. Başlıca klinik belirtiler cilt tutulumu (liklen planus veya kutanöz sklerodermaya benzer), ağız mukozasında kuruluk , gastrointestinal sistem ülserasyonları ve skleroz, serum bilirubin düzeyinde yükselme ve bronşiyolit obliteranstır (185). AHKHN sonrası görülme sıklığı yaklaşık yüzde 40'dır (186). HLA uyumsuzluğu, donör ve alıcının yaşı, cinsiyet uyumsuzluğu, donörün alloimmunizasyonu, EBV CMV sero-pozitifliği, splenektomi öyküsü, akut GVHH öyküsü başlıca risk faktörleridir(187).

Genelde kronik GVHH başlangıcı 3 ay sonradır. Ancak 3 aydan önce görülebileceği gibi yıllar sonrada görülebilir (188). Cilt, karaciğer, gastrointestinal sistem ve akciğerler başlıca etkilenen organ ve sistemlerdir, ancak neredeyse her organ sistemi etkilenebilir (189).

Cilt tutulumu kronik GVHH gelişenlerin 2/3 ünde görülür(190). Deri tutulumunun başlangı semtomu genel eritem, plaklar ve pul pul dökülmeler olabilir. Sonraki aşamada liken planus benzeri telenjektiazi ve döküntü, sklerotik bulgular veya sklerodermayı andıran eklem kontraktürleri görülebilir. Ayırt edici kutanöz bulgular depigmentasyon ve papülloskuamöz lezyonlardır. Kaşıntı görülebilir. Ayırt edici veya yaygın olarak kabul edilmeyen diğer karakteristik cilt bulguları arasında ter bozukluğu, iktiyoz, keratoz pilaris, hipopigmentasyon ve

hiperpigmentasyon yer alır. Ayırt edici tırnak bulguları tırnaklarda distrofi, onikoliz, kırılma, yarılma, Pterygium unguis ve tırnak kaybıdır. Saçta skarlı veya skarsız alopesi görülebilir. Ağızda Kserostomi, Mukosel, Mukozal atrofi, Ülserler, Psödomembranlar görülebilir. Gözde kuru ve ağrılı göz, Sikatrisyel konjonktivit, Keratokonjonktivit sikka görülebilir. Ayırt edici veya "yaygın" kabul edilmeyen diğer karakteristik oküler bulgular fotofobi, periorbital hiperpigmentasyon ve blefarittir. Genital bölge tutulumu görülebilir. Kadınlarda vajinal kuruluk, disparoni, kaşıntı, yanma, ağrı, libido kaybı, amenore görülebilir. Erkeklerde ağrılı cinsel ilişki ve yanma hissi görülebilir. Gastrointestinal sistem tutulumunda özofagusta darlık, ağrılı ülserler, ekzokrin pankreas yetmezliği görülebilir. Akciğer tutulumu bronşiolit obliterans olarak görülür. Nadir olarak kriptojenik organize pnömoni (COP) olarak görülebilir. Miyozit veya polimiyozit yapabilir. Karaciğer tutulumu olabilir. Ancak tanısız ve ayırt edici özellikleri yoktur. Kronik GVHH hastalarında ortaya çıkabilen ancak tanısız veya ayırt edici olmayan daha az yaygın durumlardan poliserozit, miyastenia gravis, büyük ila orta damar vaskülit, merkezi sinir sisteminin demiyelinizan hastalığı, immün aracılı ensefalit, periferik nöropati, kardiyak iletim anormallikleri, kardiyomiyopati, perikardiyal veya plevral efüzyonlar ve membranöz nefropati veya minimal değişiklik hastalığına bağlı nefrotik sendrom görülebilir (191).

Hafif kronik GVHH'da tedavide için lokalize veya topikal tedaviler genellikle yeterlidir. Hafif kronik GVHH ilerleme varsa veya orta ila şiddetli hastalıkta sistemik tedavi eklenmesi önerilmektedir. Prednizon genellikle 1 mg / kg / gün dozunda başlanır(192). İki haftalık tedaviden sonra tam yanıt veya kısmi yanıt alan hastalar için prednizon haftada yüzde 25 oranında azaltılabilir. Doz iki günde bir 0,10 mg/kg'a ulaşana kadar azaltılmaya devam edilir; bu dozda ≥ 4 haftalık tedaviden sonra kesilebilir. Bu dozda tekrarlayan semptomları olan hastalar için çok düşük prednizon dozlarıyla tedavi bir yıl veya daha uzun süre verilebilir. Doz azaltırken hastalığın alevlenmesi durumunda prednizolon dozu artırılır. İki hafta süreyle 1 mg/kg/gün prednizona rağmen ilerleyen hastalık, 4-6 haftalık prednizon $\geq 0,5$ mg/kg/gün sonrasında stabil hastalık, Prednizonu $<0,5$ mg/kg/gün düzeyine indirilememesi, steroid refrakter kronik GVHH olarak adlandırılır. Steroid refrakter kronik GVHH'da hali hazırda kalsinörin inhibitörü

alan hastalarda kalsinörin inhibitörü teröpatik doza aralığına getirildikten sonra prednizona ruksolitinib eklenmesi önerilmektedir (193). Belumosudil, Ibrutinib, sirolimus, rituksimab, tirozin kinaz inhibitörleri, etanercept, bortezomib, talidomid tedavide kullanılabilecek diğer seçeneklerdir.

b. Geç Post-Engraftman Dönemi Enfeksiyonları

Engraftmandan 100 gün sonra olan enfeksiyonları kapsar. Bu dönemde genellikle GVHH nedeniyle alınan immunsupresifler enfeksiyona zemin hazırlar. GVHH olan hastalar zayıf opsonizasyon, hipogamaglobulinemi ve hiposplenizm nedeniyle özellikle savunmasızdır. Sık görülen post engraftman dönemi enfeksiyon etkenleri CMV, EBV, Pnömosistis carini, VZV, Mukokütanöz kandidiyazis, aspergilloz, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Neisseria Meningitis'dir (194).

Hastalarda post-engraftman dönemi enfeksiyonları pnömoni yapabilir. Diffüz infiltrasyonlar non-enfeksiyöz olabileceği gibi CMV, solunum virüsleri ve Pneumocystis pnömonisi olabilir. Nodüler infiltrasyonlar genelde enfeksiyon lehine olup en sık etkenler gram-pozitif veya gram-negatif bakterilere bağlıdır, ancak nocardia, aspergilloz'da olabilir. Ayrıca hastaların yüzde 1-3'ünde mikobakteriler etken olabilir (194).

Sinüzit, özellikle allojenik HKHT sonrası nadir bir komplikasyondur ve düşük immunglobulin düzeyleri olan hastalarda daha sık görülür. Mukozal hipertrofiye neden 3olabilen kalsinörin inhibitörlerine maruziyet ya da kGVHH'nda mukozal tutulum sonucunda bakteri veya küf mantarları ile sekonder sinüs enfeksiyonu riski artabilir (195).

Hepatit görülebilir. Etken hepatit virüsleri dışında CMV, Epstein-Barr virüsü (EBV), insan herpes virüsü 6 (HHV-6), adenovirüs hepatosplenik kandidiyazis olabilir (196,197).

BK polyomavirus, adenovirus enfeksiyonları hemorajik sistit yapabilir(198,199).

HHV-6, HSV, Toxoplasma gondii, listeria monocytogenes, cryptococcus, VZV, CMV, JC polyomavirus, EBV, adenovirus gibi patojenler ensefalit yapabilir(200–204).

Geç postengraftman döneminde ateş GVHH, pulmoner enfeksiyon, santral venöz kateter ile ilişkili enfeksiyon, mantar enfeksiyonu ve mikobakteriyel enfeksiyon dahil olmak üzere ateşin birçok olası nedeni vardır.

c.Pulmoner Komplikasyonlar

Pulmoner komplikasyonların geç dönem sebepleri total vücut ışınlamasına bağlı akciğer toksitesi, kemoterapiye bağlı toksite, enfeksiyonlar ve inflamatuvar pnömonitler yer alır. Non-enfeksiyöz geç dönem pulmoner komplikasyonlar idiyopatik pnömoni sendromu, diffüz alveolar hemoraji, kriptojenik organize pnömoni, bronşiolit obliterans, pulmoner alveoler proteinozis, pulmoner damar hastalıkları ve akciğer maligniteleri görülebilir (205).

d.Kardiyovasküler Sistem Komplikasyonları

Kardiyovasküler hastalıklar, transplantasyondan sağ kalanlarda morbiditenin ve relaps dışı mortalitenin en yaygın nedenleri arasındadır. Transplantasyondan sağ kalanlarda uzun vadeli kardiyovasküler komplikasyon prevalansı 5 yılda yaklaşık yüzde 5, 15 yılda ise yüzde 9'dur (206). Kardiyovasküler risk faktörlerinin (örn. hipertansiyon, dislipidemi, diyabet, metabolik sendrom) gelişme riski, transplantasyondan sağ kalanlarda genel popülasyona göre daha fazladır. Tek merkezli retrospektif bir çalışma, ortalama 5,9 yıl boyunca takip edilen 1885 HKHN yapılan hastada sağ olanlarda yeni başlayan hipertansiyon, diyabet ve dislipidemisinin 10 yıllık kümülatif insidanslarının sırasıyla yüzde 22, 10 ve 31 tespit edildi (207). Ayrıca GVHH tedavisi nedeniyle takrolimus, siklosporin, glukokortikoid alanlarda hipertansiyon ve dislipidemi görülme ihtimali daha fazladır (208). Bunun dışında radyasyon, antrasiklinler, siklofosfamid gecikmiş kardiyotoksite yapabilir (209).

e.Karaciğer Komplikasyonları

HKHN sonrası geç dönem karaciğer anormallikleri kronik GVHH dışında ilaç toksitesine, viral hepatitlere, aşırı demir yüküne bağlıdır (210).

f.Renal Komplikasyonlar

Transplantasyondan sağ kalanlarda trombotik mikroanjiyografi, ilaç toksisitesi (örn. kalsinörin inhibitörleri), nefrotik sendrom ve membranöz glomerülopati dahil olmak üzere böbrek hastalığı oranlarında artış vardır. Transplantasyon sonrası böbrek komplikasyonları için risk faktörleri arasında böbrek hastalığı öyküsü, radyasyon hasarı ve kalsinörin inhibitörleri yer alır (211).

g.Endokrinolojik Komplikasyonlar

HKHN sonrası endokrinolojik geç dönem komplikasyonlar arasında diyabet, hipotiroidi, hipogonadizm, adrenal yetmezlik görülür. Diyabet prevalansı üç ila dört kat artar; risk faktörleri arasında GVHH tedavisi için glukokortikoidler ve kalsinörin inhibitörleri ile tedavi yer alır (212). Hipotiroidizm transplantasyondan sonra yaygın olarak görülür. HKHN sonrası 25 yılda hastaların yaklaşık üçte birinde hipotiroidi saptanmıştır (213). Buna kemoterapi hazırlama rejimleri ve radyasyonun sebebiyet verebileceği düşünülmektedir (214).

Hipogonadizm ve infertilite hazırlama rejimlerine ve radyasyona bağlı görülebilir. Myeloablatif hazırlama rejimleri neredeyse tüm hastalarda infertiliteye neden olur. Hormon seviyelerindeki değişikliklere libido kaybı, erektil disfonksiyon, vajinal kuruluk ve dispareni eşlik edebilir (215). Erkeklerde kemoterapi ve nakil, yüksek oranda erkek infertilitesi ile sonuçlandığından, spermin kriyoprezervasyonu tanı anında yapılmalıdır. Kadınlar da, oosit veya embriyo saklanması açısından değerlendirilmelidir (216). Relaps riski ve gebelik komplikasyonları açısından ilk 2 yıl gebelik önerilmemelidir.

AHKHN'den sonra hastaların yüzde 13'ünde ve otolog HKHN'den sonra hastaların yüzde 1'inde adrenal yetmezlik rapor edilmiştir (217). GVHH tedavisi için kronik glukokortikoid tedavisi, hipotalamik-hipofiz-adrenal aksı baskılayabilir ve adrenal yetmezliğe neden olabilir.

h.Kas-İskelet Sistemi Komplikasyonları

Kemiği etkileyen geç komplikasyonlar arasında osteopeni, osteoporoz ve avasküler nekroz yer alır. GVHH olan hastalar aynı zamanda glukokortikoid kaynaklı

miyopati, ciltte ve fasyada eklem hareketliliğini sınırlayabilen sklerotik değişiklikler, osteopeni ve kalça veya diğer eklemlerde avasküler nekroz açısından da risk altındadır (218).

i.Oküler Komplikasyonlar

HKHN'nin en sık görülen oküler komplikasyonları katarakt ve kronik kuru gözdür (keratokonjonktivitis sikka). Ayrıca üveit, koroidit, enfeksiyöz retinit ve retinal mikrovasküler hastalık HKHN geç dönem oküler komplikasyonlarıdır (219).

j.Sekonder Maligniteler

Kemoterapi ve/veya radyoterapi sonrasında HKHN yapılan hastalarda, genel popülasyonla karşılaştırıldığında miyelodisplastik sendrom, akut lösemi, lenfoproliferatif hastalık ve solid tümörlerin gelişme riski daha yüksektir (220). Sekonder malignite açısından total vücut ışınlaması ve yüksek doz kemoterapi kullanımı, HLA uyumsuzluğu, T hücresi azaltılmış greftlerin kullanılması, GVHH profilaksisi ve tedavisi için immünosupresif ilaçların kullanılmasıyla şiddetlenen immün yetmezlik; EBV, HCV ve HBV gibi virüslerle enfeksiyonlar risk faktörleri arasında sayılabilir (221).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

01 Ocak 2017 – 18 Haziran 2023 tarihleri arasında Erişkin Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi'nde Akut Lösemi ve Myelodisplastik Sendrom tanılarıyla Allojenik hematopoetik kök hücre nakli yapılan 77 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, hastalık ile ilgili verileri, donör özellikleri retrospektif olarak hastane tıbbi kayıt sistemleri (MIA-MED) ve hastane arşivinden elde edildi.

Hastalarda nakil anındaki yaşı, tanı, tanı tarihi, cinsiyet, nakil öncesi hastalık durumu, nakil öncesi alınan tedaviler, donör cinsiyeti, donörün nakil anındaki yaşı, kan grubu uyumu, HLA doku grubu uyumu, nakil için kullanılan hazırlık rejimi, infüze edilen kök hücre sayısı, nötrofil engraftman süresi, trombosit engraftman süresi, nakil sonrası hastanede yatış süresi, nakil sonrası CMV viremisi varlığı, Akut Graft Versus Host Hastalığı varlığı, Kronik Graft Versus Host Hastalığı varlığı, son hastalık durumu, son muayene tarihi, varsa nüks tarihi ve varsa ölüm tarihi verileri kaydedildi.

Nakil öncesi hastalık durumu kemik iliğindeki blast oranına ve sitopeni durumuna göre değerlendirildi. Nakil öncesi yapılan kemik iliği aspirasyonunda %5'in altında blast olan ve sitopenisi olmayan hastalar tam yanıtı, sitopeni durumundan bağımsız %5-10 arasında blast olanlar kısmi yanıtı, sitopeni durumundan bağımsız %10'un üzerinde blast olanlar yanıtsız kabul edildi.

Kan grubu uyumu için Türk Hematoloji Derneğinin önerisi esas alınarak kan grubu uyumlu, majör uyumsuz, minör uyumsuz ve karşılıklı uyumsuz nakil olarak gruplara ayrıldı (64). Vericinin eritrositlerine karşı antikor üretimi varsa majör ABO uyumsuzluğu, alıcının eritrositlerine karşı antikor üretimi varsa minor ABO uyumsuzluğu, hem alıcı da hem verici de eritrositlere karşı antikor üretimi var ise karşılıklı uyumsuz olarak sınıflandırıldı. Aynı ABO kan grubuna sahipse kan grubu uyumlu olarak sınıflandırıldı.

Hastaların ve donörlerin genomik DNA'ları, 200 ul'lik periferik kan örneklerinden Bio-robot EZ1 gelişmiş XL manyetik boncuk tabanlı cihaz (Qiagen, Hilden, Almanya) kullanarak izole edildi. HLA-A,B,C,DR,DQ genotiplemesi, Luminex teknolojisi (IMMUCOR-Lifecodes, Georgia) kullanılarak diziye özgü oligonükleotid probu (PCR-eRES SSO) hibridizasyon yöntemiyle düşük çözünürlüklü polimeraz zincir reaksiyonuyla gerçekleştirildi (222). HLA-A,B,C,DR,DQ'nun alt grupları, üreticinin talimatlarına göre yüksek çözünürlüklü Dizi bazlı tipleme (SBT) (ABI PRISM 3130xl Genetic analyzer, California) ile tespit edildi. Donör ve hastanın tam HLA uyumu 10/10 uyum, bir uyumsuz alel olması 9/10 uyum, iki uyumsuz alel olması 8/10 uyum, 5/10 uyumlu olması ise haploidentik nakil olarak sınıflandırıldı.

AHKHN sonrası periferik kandan alınan CMV PCR değeri 150 kopya/mL olma durumu CMV Viremisi olarak kabul edildi.

Nötrofil engraftman zamanı, nötrofil sayısının 3 gün üst üste 500/mm³ üzerinde olduğu dönemin ilk günü nötrofil engraftman günü olarak tanımlandı. Trombosit engraftmanı ise transfüzyon olmaksızın art arda 7 gün trombosit sayısının 20.000/mm³ üzerinde olduğu dönemin ilk günü olarak tanımlandı. Hastanede yatış süresi ise nakil ünitesine yatışının ilk gününden taburculuğa kadar geçen süre olarak kabul edildi.

Graft Versus Host Hastalığı nakil sonrası ilk 100 gün içinde olup olmaması, klinik bulguları ve histopatolojik özelliklere göre Akut veya Kronik GVHH olarak tanımlandı.

Nüks nakil sonrası yapılan kemik iliği veya periferik kan incelemesinde hastalığın tekrar tespit edilmesi olarak tanımlandı.

Progresyonsuz sağkalım nakil anından nüks veya progresyon görülmesine veya herhangi bir sebeple ölüme kadar geçen süre olarak belirlendi.

Genel sağkalım (GSK) nakil anından son muayene veya herhangi bir sebeple ölüme kadar geçen zaman olarak belirlendi.

İstatistiksel Analiz:

İstatistiksel analiz SPSS 25.0 programı ile gerçekleştirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler kalitatif değişkenler için sayı (n) ve yüzde (%); kantitatif değişkenler için medyan, minimum (min) ve maksimum (max) olarak sunuldu. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun değerlendirilmesi amacıyla Kolmogorov-Smirnov test ve Shapiro-Wilk test kullanılmıştır. Bağımsız iki grup arasında ölçümsel değişkenlerin karşılaştırmaları Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Bağımsız gruplarda niteliksel değişkenlerin karşılaştırılması için Ki-kare testi kullanılmıştır. Bağımsız değişkenlerin genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım üzerine etkilerinin tek değişkenli analizler ile incelenmesi log rank testi kullanılarak yapıldı. Sağkalım hızları Kaplan-Meier sağkalım analizi kullanılarak hesaplandı. Çok değişkenli analizde, önceki analizlerde belirlenen olası faktörler kullanılarak sağkalımı öngörmedeki bağımsız etkenler Cox regresyon analizi ile incelendi. Modele tek değişkenli analizlerde tip-1 hata düzeyi 0,20'nin altında bulunan değişkenler dahil edildi. Her iki modele; akut GVHD (var-yok), nakil öncesi hastalık durumu (tam yanıtli-diğer), yaş grubu (60 yıl ve üzeri-60 yıl altı), kan grubu uyumu (uyumlu-diğer), cinsiyet uyumu (var-yok) değişkenleri dahil edilmiştir. Analiz sonuçları Hazard Ratio ve %95 güven aralığı şeklinde sunuldu. Model

uyumu ve dönemsel riskin oransallığı varsayımları rezidüel analizler kullanılarak değerlendirildi. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

Etik Kurul Onayı:

Çalışma için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 05.07.2023 tarih 70904504/501 sayılı etik kurul onayı alındı



4.BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 77 hastanın 44'ü (%57.1) erkek, 33'ü (%42.9) kadındı. Hastaların yaş aralığı 18-67 arasındayken, ortanca (medyan) yaş 46' idi. 77 hasta retrospektif incelendiğinde 48 hasta (%62.3) AML, 22 hasta (%28.6) ALL, 2 hasta (%2.6) MDS, 2 hasta (%2.6) MDS/Myelofibrozis (MF), 1 hasta (%1.3) AML/Myeloid sarkom, 1 hasta (%1.3) MDS/Paroksizmal nokturnal hemoglobinuri (PNH), 1 hasta (%1.3) MDS ve kronik lenfositler lösemi (KLL) tanıları ile AHKHN olmuştur.

Nakil anındaki hastalık durumu değerlendirildiğinde hastaların 67'si (%87) tam yanıtı, 7 hasta (%9.1) kısmi yanıtı, 3 hasta da (%3.9) yanıtıydı.

Hastaların 42'si (%54.5) HLA tam uyumlu kardeş donörden, 16'sı (%20.8) HLA tam uyumlu akraba dışı donörden, 1'i (%1.3) HLA 9/10 akraba donörden, 12'si (%15.6) HLA 9/10 akraba dışı donörden, 6'sı (%7.8) HLA $\leq$ 8/10 uyumlu akraba donörden (haplo donör) AHKHN olmuştur.

77 hasta içerisinde 52 hasta (%67.5) kan grubu uyumlu, 11 hasta (%14.3) kan grubu majör uyumsuz, 13 hasta (%16.9) kan grubu minör uyumsuz, 1 hasta (%1,3) kan grubu karşılıklı uyumsuz AHKHN olmuştur.

63 (%81.8) hastada miyeloablative hazırlama rejimi (MAC), 14 (%18,2) hastada yoğunluğu azaltılmış hazırlama rejimi (RIC) kullanılmıştır. Kullanılan hazırlama rejimleri ayrıntılı şekilde Tablo 7'de verilmiştir.

Donörlerin 26'sı (%33.8) kadın, 51'i (%66.2) erkek'ti. Donörlerin yaş aralığı 10-69 iken, donörlerin ortanca (medyan) yaşı 40'tı.

AHKHN'nin 12'sinde (%15.6) hasta ve donör cinsiyeti kadın, 30'unda (%39) hasta ve donör cinsiyeti erkek, 21'inde (%27.2) hasta cinsiyeti kadın donör cinsiyeti erkek, 14'ünde (%18.2) hasta cinsiyeti erkek donör cinsiyeti kadın'dı.

İnfüze edilen CD34+ kök hücre sayısı 3.98- 6.9 milyon/kg aralığındaydı. İnfüze edilen CD34+ kök hücre sayısının ortanca (medyan) değeri 4.78 milyon/kg'di. Hasta, hastalık ve donör özellikleri Tablo 7'de sunulmuştur.

Tablo 7:Hasta, hastalık ve donör özellikleri

Özellikler	n	%
Nakil sırasındaki yaş, medyan (min-max)	46 (18-67)	
Cinsiyet		
Kadın	33	42.9

Erkek	44	57,1
Tanı		
AML	48	62.3
ALL	22	28.6
MDS	2	2.6
MDS ve MF	2	2.6
AML ve Myeloid Sarkoma	1	1.3
MDS ve PNH	1	1.3
MDS ve KLL	1	1.3
Nakil sırasındaki hastalık durumu		
Tam Yanıtlı	67	87
Kısmi Yanıtlı	7	9.1
Yanıtsız	3	3.9
Donör-hasta HLA doku uyumu		
Tam uyumlu kardeş	42	54.5
Tam uyumlu akraba dışı	16	20.8
9/10 akraba	1	1.3
9/10 akraba dışı	12	15.6
≤ 8/10 (haplo)	6	7.8
Kan grubu uyumu		
Uyumlu	52	67.5
Major uyumsuz	11	14.3
Minor uyumsuz	13	16.9
Karşılıklı uyumsuz	1	1.3
Hazırlık rejimi yoğunluğu		
Myeloablatif hazırlama rejimi	63	81.8

Yoğunluğu azaltılmış hazırlama rejimi	14	18.2
Hazırlık rejimi		
CY+TBI	1	1.3
BU+CY	13	16.9
FLU+BU	46	59.7
FLU+MEL	12	15.6
FLU+TREG	2	2.6
THIO+BU	2	2.6
FLU+TBI	1	1.3
Donör cinsiyeti		
Kadın	26	33.8
Erkek	51	66.2
Donör yaş, medyan (min-max)	40 (10-69)	
Donör hasta cinsiyet uygunluğu		
Hasta kadın-donör kadın	12	15.6
Hasta kadın-donör erkek	21	27.2
Hasta erkek-donör erkek	30	39
Hasta erkek-donör kadın	14	18.2
CD34 Kök hücre miktarı (milyon/kg), medyan (min-max)	4.78 (3,98-6,90)	

Nötrofil engraftman süresinin ortanca (medyan) değeri, HLA tam uyumlu AHKHN yapılan hastalarda 13 gün iken HLA uyumsuz AHKHN hastalarda ise 14 gün olarak saptandı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p= 0.990$).

Yine trombosit engraftman süresinin ortanca (medyan) değeri, HLA tam uyumlu AHKHN yapılan hastalarda 16.5 gündü, HLA uyumsuz AHKHN yapılanlarda ise 16 gündü. 2 grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.975$).

Hastanede kalış süresi açısından HLA tam uyumlu AHKHN yapılan grup ile HLA uyumsuz AHKHN yapılan grup karşılaştırıldığında 2 grup arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla 26 gün ve 32 gün, $p=0.301$).

CMV viremi HLA tam uyumlu AHKHN yapılan hastaların 41'inde (%70.7), HLA uyumsuz AHKHN yapılan hastaların 16'sında (%84.2) görülmüştür. 2 grup arasında CMV viremi sıklığı açısından fark saptanmadı ($p=0.368$).

Akut GVHH HLA tam uyumlu AHKHN yapılan hastaların 17'sinde (%29.3) tespit edilirken, HLA uyumsuz AHKHN yapılan hastaların 10'unda (%52.6) tespit edildi ($p=0.116$).

Kronik GVHH ise HLA tam uyumlu AHKHN yapılan hastaların 16'sında (%27.6) saptanırken, HLA uyumsuz AHKHN yapılan hastaların 6'sında (%31.6) saptandı. 2 grup arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0.967$).

Hastalık nüksü açısından değerlendirildiğinde HLA tam uyumlu AHKHN yapılan hastaların 14'ünde (%24.1), HLA uyumsuz AHKHN yapılan hastaların 2'sinde (%10.5) görüldü ($p=0.330$).

HLA tam uyumlu AHKHN yapılan hastaların 31'i (%53.4), HLA uyumsuz AHKHN yapılan hastaların 8'inin (%42.1) exitus olduğu saptandı. Exitus sıklığı açısından 2 grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.553$).

Ayrıca HLA 10/10 Uyumlu ve HLA uyumsuz AHKHN yapılan hasta sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8:HLA 10/10 ve HLA Uyumsuz AHKHN Sonuçlarının Karşılaştırılması

	HLA 10/10 uyumlu (n=58)		Diğer (n=19)		p
	n	%	n	%	
Nötrofil engraftman süresi, medyan (min-max)	13 (11-29)*		14 (10-24)		0,990 ^a
Trombosit engraftman süresi, medyan (min-max)	16.5 (7-41)**		16 (9-27)		0.975 ^a
Hastanede kalış süresi, medyan (min-max)	26 (12-63)		32 (15-93)		0.301 ^a
CMV viremi varlığı					
Yüksek	41	70.7	16	84.2	0.368 ^b
Düşük/Neg (<150 kopya)	17	29.3	3	15.8	

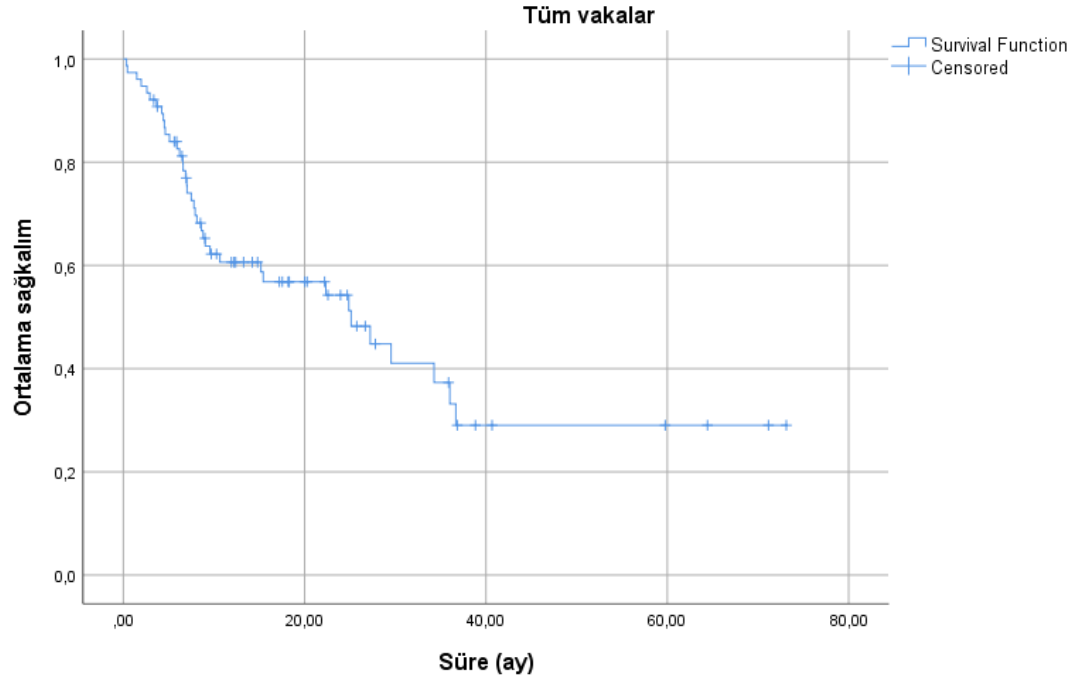
Akut GVHH					
Var	17	29.3	10	52.6	0.116 ^c
Yok	41	70.7	9	47.4	
Kronik GVHH					
Var	16	27.6	6	31.6	0.967 ^c
Yok	42	72.4	13	68.4	
Hastalık nüks					
Var	14	24.1	2	10,5	0.330 ^b
Yok	44	75.9	17	89.5	
Mortalite					
Exitus	31	53.4	8	42.1	0.553 ^c
Sağ	27	46.6	11	57.9	

^a Mann-Whitney U test, ^b Fisher's Exact test, ^c Yates' ki-kare, * n=56 , ** n=54

*2 hastada nötrofil engraftmanı gerçekleşmemiştir.

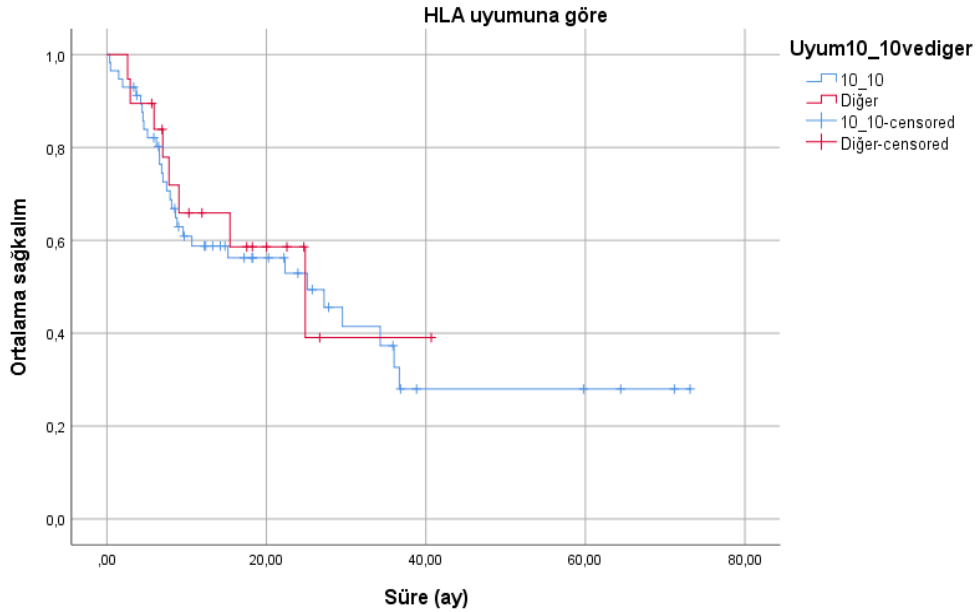
**4 hastada trombosit engraftmanı gerçekleşmemiştir.

Çalışmaya dahil edilen 77 hastanın 16'sında (%20.7) hastalık nüksü gözlenirken 35'inin exitus (%45.4) olduğu saptanmıştır. Hastaların ortanca genel sağkalım süresi 25.1 ay'di (Standart sapma (SS):6.7, güven aralığı (GA): 11.8-38.3) (Şekil 2).



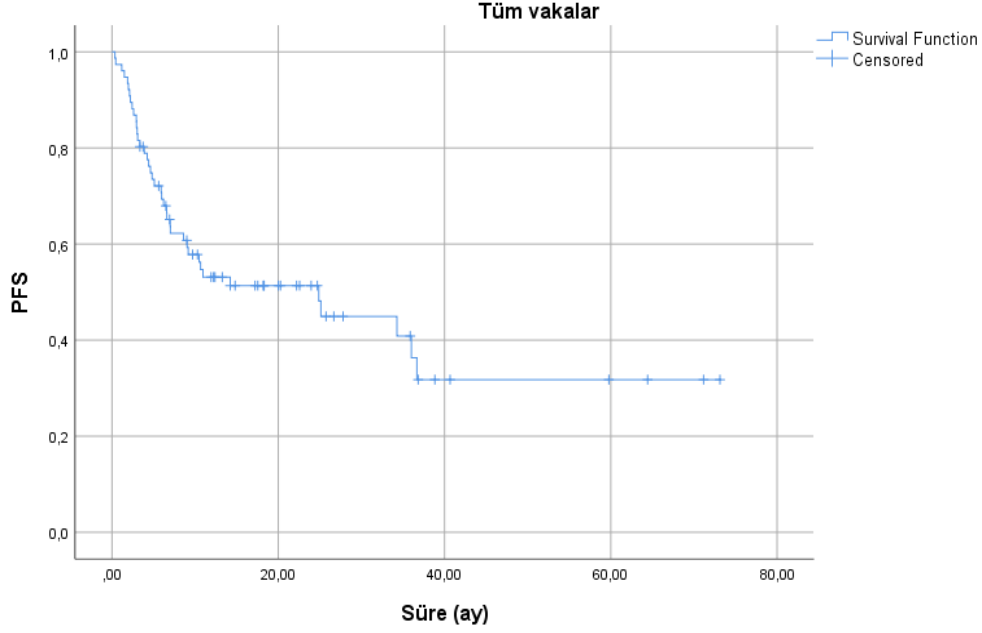
Şekil 2: : Hastaların genel sağkalım eğrisi

HLA 10/10 uyumlu AHKHN ortanca genel sağkalım süresi 25.1 ay saptanırken (SS:7.39, GA:10.6-39.6), HLA uyumsuz nakillerde ortalama sağkalım süresi 24.8 saptandı (SS:8.65, GA:7.9-41.8). Her iki grup arasında genel sağkalım açısından anlamlı fark bulunmadı ($p=0.74$). 2 grubun genel sağkalım eğrisi Şekil 3'te verilmiştir.



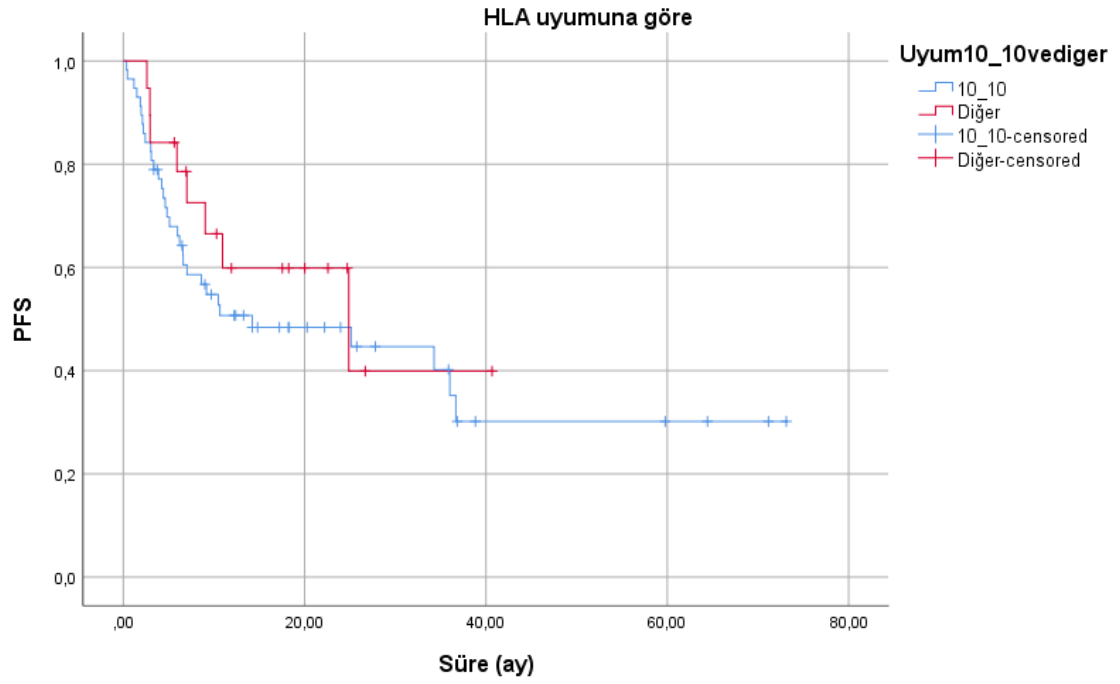
Şekil 3:HLA 10/10 Uyumlu Ve HLA Uyumsuz AHKHN Yapılan Hastaların Genel Sağkalım Eğrisi

Tüm hastaların ortalanca progresyonsuz sağkalım (PSK) süresi 24.8 ay olarak saptandı (SS: 8.31 GA:8.5-41.1). Tüm hastaların progresyonsuz sağkalım eğrisi Sekil 4’de sunulmuştur.



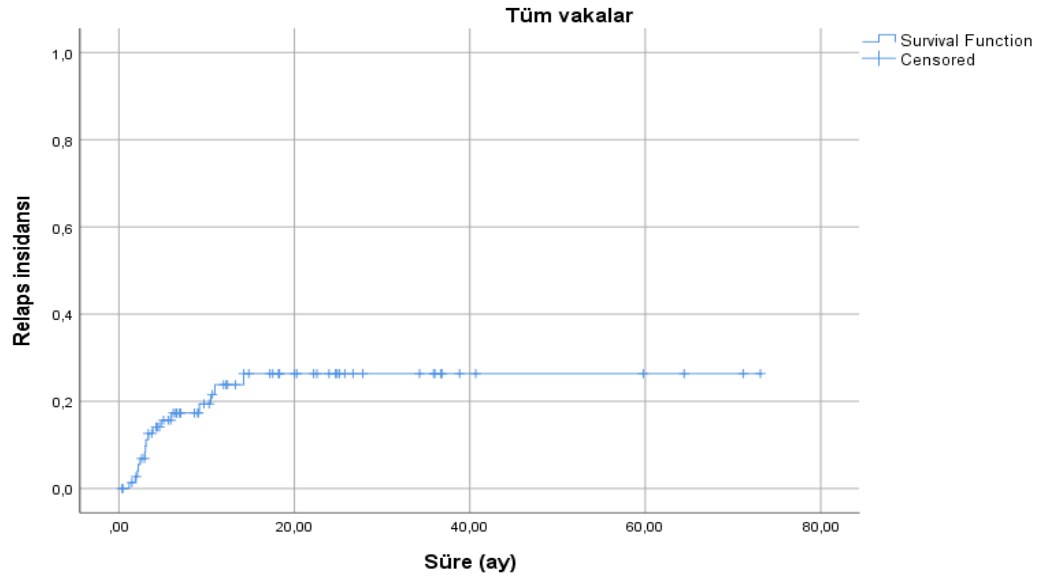
Şekil 4:Hastaların progresyonsuz sağkalım (PSK) eğrisi

HLA 10/10 uyumlu AHKHN yapılan hastalarda ortalanca PSK 14.2 ay iken (SS:9.45, GA:0-32.7), HLA uyumsuz AHKHN yapılanlarda ortalanca PSK 24.8 ay’dı (SS:12.65, GA:0.06-49.6). HLA uyumsuz AHKHN yapılan hastalarda her ne kadar ortalanca PSK daha uzun olsa da, 2 grup arasında PSK açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0.41$). HLA uyumlu ve uyumsuz AHKHN yapılan hastaların PSK eğrisi Sekil 5’te verilmiştir.

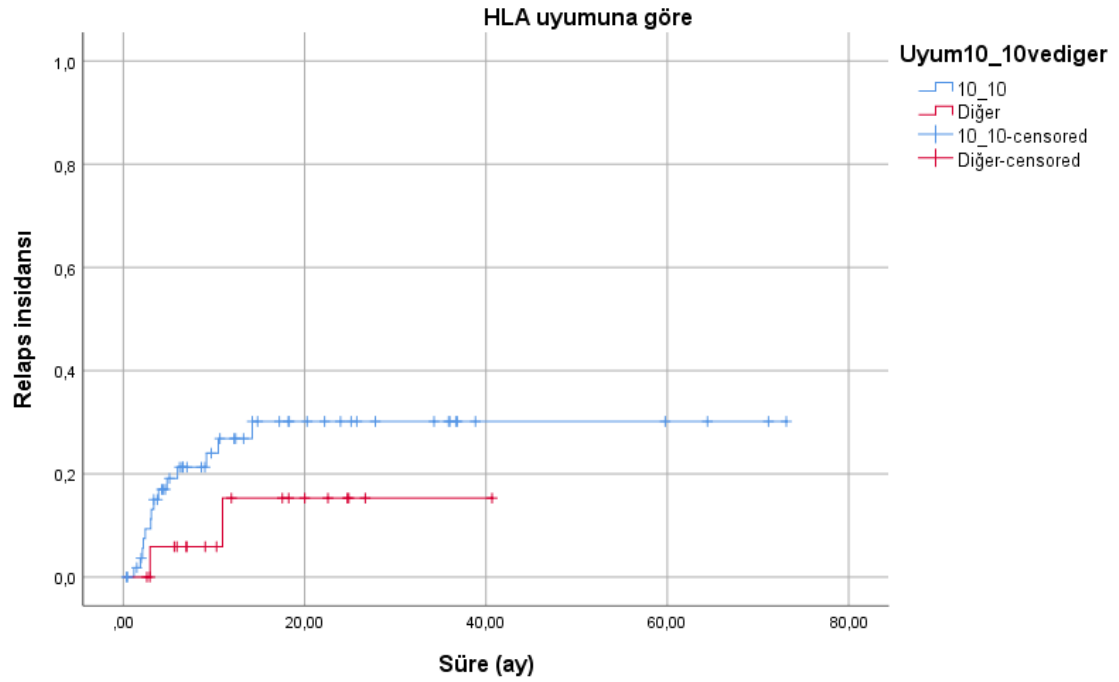


Şekil 5:HLA Uyumlu Ve Uyumsuz AHKHN Yapılan Hastaların PSK Eğrisi

Tüm hastaların 16'sında (%20.7) relaps (nüks) gözlenirken, HLA 10/10 AHKHN yapılan grupta 14 (%24.1) hastada relaps saptandı. HLA uyumsuz AHKHN yapılan grupta ise 2 hastada (%10.5) relaps görüldü. HLA uyumlu AHKHN yapılan grupta relaps oranı diğer gruba göre daha yüksek olsa da istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı ($p=0.19$). Relaps insidans eğrileri Şekil 7 ve 8'de verilmiştir.



Şekil 6:Tüm hastalarda relaps insidansı



Şekil 7:HLA uyumlu ve uyumsuz grupların relaps insidansı

HLA 10/10 uyumlu olanlar ile uyumsuz olanlar arasında genel sağkalım ($p=0.747$) ve PSK ($p=0.412$) açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Benzer şekilde akut GVHH gelişenler ile gelişmeyenler arasında genel sağkalım ($p=0.057$) ve PSK ($p=0.155$) açısından anlamlı fark tespit edilmedi. Kronik GVHH gelişenler ve gelişmeyenler arasında genel sağkalım ($p=0.598$) ve PSK ($p=0.558$) benzerdi.

Nakil öncesi hastalık durumu tam yanıtı olanlar ve olmayanlar arasında genel sağkalım açısından anlamlı fark bulunmazken ($p= 0.167$), nakil öncesi hastalık durumu yanıtı olmayanlarda tam yanıtı olanlara göre PSK süresi anlamlı olarak daha kısa saptandı ($p=0.035$).

CMV viremi gelişenler ile gelişmeyenler arasında genel sağkalım ($p=0.424$) ve PSK ($p=0.390$) benzerdi. Nakil anında 60 yaşın altında (<60) olanlar ile 60 yaş ve üzerinde (≥ 60) olanlar arasında genel sağkalım açısından anlamlı fark bulunmazken ($p=0.180$), 60 yaş ve üzerinde olanlarda PSK 60 yaşın altında olanlara göre anlamlı daha kısa saptandı ($p= 0.042$).

Erkekler ile kadınlar arasında genel sağkalım ($p=0,486$) ve PSK ($p=0,458$) açısından anlamlı fark bulunmadı. Donör ile hasta kan grubu uyumu olanlar ile uyumlu olmayanlar arasında genel sağkalım ($p=0.098$) ve PSK ($p=0.077$) benzerdi. Donör ile hasta cinsiyet uyumu olanlar ile uyumlu olmayanlar arasında genel sağkalım ($p=0.093$) ve PSK ($p=0.104$) açısından anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 9: Genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım tek değişkenli analiz

Değişkenler	Genel Sağkalım		Progresyonsuz Sağkalım	
	Medyan ay (%95 Güven Aralığı)	p ⁺	Medyan ay (%95 Güven Aralığı)	p ⁺
HLA uyumu				
10/10 uyum	25.1 (10.6-39.6)	0.747	14.2 (0-32,7)	0.412
Diğer	24.8 (7.9-41.8)		24.8 (0-49.6)	
Akut GVHH				
Yok	27.2 (10.9-43.5)	0.057	36.0 (2.5-69.4)	0.155
Var	10.6 (0-22.7)		8.6 (5.3-11.8)	
Kronik GVHH				
Yok	22.3 (5-39.6)	0.598	14.2	0.558
Var	29.5 (18.2-40.8)		25.1 (0-53.2)	
Nakil öncesi hastalık durumu				
Tam yanıtlı	27.2 (21.3-33.1)	0.167	25.1 (1.9-48.2)	0.035
Diğer	7.7 (5.5-9.9)		3.8 (0-10.1)	
CMV Viremisi				
Var	25.1 (9.3-40.8)	0.424	14.2 (0-29.9)	0.390
Yok	22.3		-	
Yaş				
60 yıl altı	25.1 (19.1-31.1)	0.180	25.1 (3.6-46.6)	0.042
60 yıl ve üzeri	8.6 (5.4-11.7)		4.8 (0-10.1)	
Cinsiyet				
Erkek	25.1 (5.3-44.9)	0.486	14.2 (0-33.0)	0.458
Kadın	24,8 (14,2-35,5)		24.8 (0-55.7)	

Kan grubu uyumu				
Uyumlu	34.2 (22.5-45.9)	0.098	34.2 (7.5-60.9)	0.077
Diğer	15.4 (1.5-29.3)		10.4 (2.5-18.4)	
Cinsiyet uyumu				
Yok	15.4 (0-35.9)	0.093	10.6 (5.5-15.7)	0.104
Var	25.1		25.1	

*Log rank test

Tek değişkenli analiz ile $P < 0.2$ olanlar; akut GVHH durumu, nakil öncesi hastalık durumu, yaş, kan grubu uyumu ve cinsiyet uyumu Cox Regresyon modeline katılarak çok değişkenli analiz yapıldı.

Çok değişkenli analizlerde akut GVHH gelişmeyenlerde, gelişenlere göre genel sağkalım süresi daha uzun saptanırken (%95 GA: 1.007-3.9) ($p=0.048$), nakil öncesi hastalık durumu ($p=0.188$), yaş ($p=0.228$), kan grubu uyumu ($p=0.166$) ve cinsiyet uyumunun ($p=0.311$) genel sağkalım üzerine anlamlı etkisine rastlanmadı.

Benzer şekilde çok değişkenli analizlerde 60 yaş altında (<60) olanlarda, 60 yaş ve üzeri (≥ 60) olanlara göre PSK daha uzun bulundu (%95 GA: 1.021-4.571) ($p=0.044$). Akut GVHH durumu ($p=0.156$), nakil öncesi hastalık durumu ($p=0.073$), kan grubu uyumu ($p=0.129$) ve cinsiyet uyumunun ($p=0.381$) PSK üzerine anlamlı etkisine rastlanmadı.

Cox Regresyon modeline katılarak yapılan çok değişkenli analizde anlamlı fark bulunamadı. Analiz sonuçları tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10: Genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım çok değişkenli analiz

Değişkenler	Genel Sağkalım		Progresyonsuz Sağkalım	
	Hazard Ratio (%95 Güven Aralığı)	p ⁺	Hazard Ratio (%95 Güven Aralığı)	p ⁺
Akut GVHH VAR YOK	1.9 (1,007-3.9)	0.048	1.6 (0.8-3.1)	0.156
Nakil öncesi hastalık durumu TAM YANITLI YANITSIZ	0.5 (0.2-1.3)	0.188	0.4 (0.2-1.07)	0.073
Yaş grubu 60 YAŞ VE ÜZERİ 60 YAŞ ALTI	1.6 (0.7-3.4)	0.228	2.1 (1.021-4.5)	0.044
Kan grubu uyumu UYUMLU UYUMSUZ	1.6 (0.8-3.5)	0.166	1.7 (0.8-3.6)	0.129
Cinsiyet uyumu UYUMLU UYUMSUZ	0.7 (0.3-1.3)	0.311	0.7 (0.3-1.4)	0.381

⁺Cox Regresyon analizi

5.TARTIŞMA

1960'lı yıllarda HLA antijenin ortaya çıkması ve HLA doku tiplendirme tekniklerinin gelişmesi ile başarılı nakiller gerçekleşmiştir. Pek çok donör-hasta özelliği nakil başarısını etkilemekle birlikte bunların en önemlisi HLA doku grubu uyumudur (223). Çalışmamızda HLA doku uyumu ile birlikte nakil başarısını etkileyebilecek çeşitli faktörleri inceledik.

AHKHN malign hematolojik hastalıklar ve malign olmayan pek çok hastalık için küratif bir tedavi seçeneğidir. Literatüre göre en sık AML nedeniyle AHKHN yapılmaktadır. Uluslararası Kan ve Kemik İliği Nakli Araştırma Merkezi (CIBMTR)'nin 2018 yılındaki verilerine göre AHKHN yapılan 7453 olgunun 3177'sinde (%42) AML, 1754'ünde (%23) MDS/MPN ve 1154'ünde (%15) ALL endikasyonu ile AHKHN yapılmıştır (224). Avrupa Kan ve Kemik İliği Nakli Derneği(EBMT) 2018 verilerine göre 701 merkez ve 50 ülkede 19.630 AHKHN bildirilmiştir. En sık nakil endikasyonları arasında AML (%38), ALL (%16) ve MDS (%13) bulunmaktadır (225). Çalışmamızda EBMT ve CIBMTR verilerine paralel olarak hastaların %62.3'ü AML, %28.6'sı ALL, %5,2'si MDS nedeniyle AHKHN yapılmıştır. Çalışmamızda en sık AHKHN endikasyonu AML, ALL, MDS olması nedeniyle bu 3 hasta grubunu inceledik.

Çalışmamızda nakil yaşının ortanca değeri 46 yıl olarak bulunmuştur. Çalışmamızdaki hastaların %42.9'u kadın, %57.1'i erkektir. CIBMTR verilerine göre 2016 da yapılan bir çalışmada 11.797 hastanın ortanca yaşı 52 idi (aralık 18-80). Hastaların %58'i erkek %42'si kadın olup oransal olarak çalışmamızda da benzer bulunmuştur (226).

HLA doku tiplendirmedeki gelişmeler ve yeni tedavi modeliteleri ile günümüzde HLA uyumsuz AHKHN başarılı şekilde gerçekleşmektedir. EBMT 2018 verilerine göre 19.630 AHKHN yapılan olguların 9.914'ü akraba dışı vericiden (%50.5), 6.204'ü HLA tam uyumlu kardeş vericiden (%31.6), 3183'ü haploidentik vericiden (%16.2), 300'ü diğer aile üyelerinden (%1.5) ve 29'u singeneik vericiden (%0.14) yapılmıştır (225). 2016 da yapılan bir diğer çalışmada 3398 hastanın 2567'si (%75.5) HLA 10/10 uyumlu donörden, 723'ü (%21.2) si HLA 9/10 uyumlu, 108'i(%3) HLA 8/10 uyumlu donörden AHKHN yapılmıştır (227). Bizim çalışmamızda hastaların %54.5'i HLA tam uyumlu kardeş donörden, %20,8'i HLA tam uyumlu akraba dışı donörden, %1,3'ü HLA 9/10 akraba donörden, %15.6'sı HLA 9/10 akraba dışı donörden, %7.8'i HLA 8/10 ve altı uyumlu donörden nakil olmuştur. Çalışmamızda HLA uyumlu AHKHN oranları literatürle benzerlik göstermektedir. Donör seçimi, HLA uyumlu donör bulma ihtimali ve nakil merkezinin donör tercihi gibi faktörlere bağlıdır. Ayrıca HLA tam uyumlu donör bulunma olasılığı ırka göre de değişebilmektedir (228).

Başarılı bir AHKHN için ABO kan grubu uyumsuzluğu nakil için engel oluşturmamaktadır. 2008’de 3103 hasta ile yapılan bir çalışmada 2108 (%67.9) hasta ABO kan grubu uyumlu, 451 (%14.5) hasta minör uyumsuz, 430 (%13.9) hasta majör uyumsuz ve 114 (%3.7) hasta karşılıklı ABO uyumsuz vericiden AHKHN yapılmıştır. (229). Çalışmamızdaki hastaların %67.5’i ABO kan grubu uyumlu, %14,3’ü majör uyumsuz, %16.9’u minör uyumsuz, %1.3’ü de karşılıklı uyumsuz AHKHN olmuştur. Çalışmamızdaki veriler literatür ile benzerlik göstermektedir.

Hazırlık rejimlerinin geliştirilmesi ile ko-morbiditeleri fazla, yaşlı hastalara da AHKHN yapılabilir. EBMT 2018 verilerine göre 19.630 AHKHN yapılan 12.228 (%62) hastada myeloablative HR, 7392 (%38) hastada non-miyeloablative veya İYHR kullanılmıştır (225). Çalışmamızda AHKHN için hastaların %81.8’ine myeloablative hazırlık rejimi verilmiş olup hastaların %18.2’sine indirgenmiş yoğunlukta hazırlama rejimi verilmiştir. Myeloablative HR daha sık kullanılmakla birlikte hastanın yaşı, performansı, komorbiditeleri, hastalığı ve nakil merkezinin tercihiyle göre sıklık değişebilmektedir.

Çoğu merkez başarılı engraftman için en az 2×10^6 /kg CD34+ hücre yeterli olduğunu kabul etmekle birlikte başarılı engraftman için optimum verilmesi gereken hücre miktarı $4-5 \times 10^6$ /kg CD34+’dır (89). Çalışmamızda verilen hücre miktarının minimum değeri 3.98×10^6 /kg CD34+ maksimum değeri 6.9×10^6 /kg CD34+’tur.

Çalışmamızda HLA 10/10 uyumlu donörden AHKHN yapılan hastalar ile HLA uyumsuz donörden AHKHN yapılan hastaları trombosit engraftmanı, nötrofil engraftmanı ve hastanede yatış süresi açısından karşılaştırdık. İki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Literatürde de HLA uyumlu ve uyumsuz AHKHN yapılan hastalarda çalışmamız ile benzer şekilde engraftman süreleri ve hastanede yatış süresi açısından farklılık bulunmamaktadır (230). HLA uyumsuzluğu bazı çalışmalarda graft yetmezliği açısından risk faktörü olarak gösterilmiştir (115). Fakat çalışmamızda graft yetmezliği olan hasta sayısı az olması nedeniyle bu yönden değerlendirme yapılmamıştır.

Çalışmamızda HLA uyumlu ve uyumsuz donörden AHKN yapılan hastalar CMV viremi açısından karşılaştırıldı. İki grup arasında CMV viremi sıklığı açısından anlamlı fark saptanmadı. Literatürde benzer sonuçlar bulunmakla birlikte bazı HLA alt tiplerinin CMV viremi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (231–233).

HLA uyumunun GVHH üzerine etkisi ile ilgili çalışmalar çelişkilidir. 1996’da yapılan çok merkezli bir çalışmada HLA uyumsuzluğunun akut GVHH sıklığını artırdığı görülmüştür (234). Wael S. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada akraba donör, HLA 8/8 uyumlu akraba dışı donör ve HLA 7/8 uyumlu akraba dışı donörden yapılan AHKHN sonuçlarında akut GVHH kümülatif insidansı akraba donörlerde

diğer iki gruba göre daha azdı. Kronik GVHH Kümülatif insidansı transplantasyondan 1 yıl sonra akraba dışı donörlerde daha yüksekti ancak 3 yıl sonra gruplar arasında farklılık saptanmadı. Akut ve kronik GVHH kümülatif insidansı açısından akraba dışı 7/8 HLA uyumlu ve 8/8 HLA uyumlu donörden nakil yapılan hastalarda fark bulunmadı (235). Brissot E. ve arkadaşlarının yaptığı post-transplant siklofosfamid (postCY) ile haploidentik nakil yapılan olgularla 10/10 ve 9/10 HLA uyumlu akraba dışı vericiden nakil yapılan aktif AML tanılı olgular karşılaştırıldığında 3 grup arasında akut ve kronik GVHH açısından anlamlı fark bulunmadı (236). Bizim çalışmamızda da HLA 10/10 uyumlu ve HLA uyumsuz nakillerin karşılaştırılmasında akut ve kronik GVHH açısından anlamlı fark saptanmadı. Literatürdeki sonuçlar arasındaki farklılık, GVHH profilaksilerinin farklı olmasından, donör özelliklerinden, hazırlama rejiminin farklılığından kaynaklı olabilir.

Yine HLA uyumunun literatürde sağkalım, relaps ve mortalite sonuçları da çelişkilidir. Brissot E. ve arkadaşlarının yaptığı ve relaps/refrakter AML hastalarının yer aldığı çalışmada postCY ile haploidentik donörden AHKHN yapılan olgularla 10/10 ve 9/10 HLA uyumlu akraba dışı vericiden AHKHN yapılanlar karşılaştırıldığında 3 grup arasında PSK, GSK ve RI açısından anlamlı fark yoktu (236). 2016 yılında Marie T. Ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, AML tanılı 50 yaşın üzerindeki İYHR verilip akraba dışı donörden AHKHN yapılan hastalarda HLA uyumunun nakil sonuçlarına etkisi karşılaştırılmıştır. HLA 10/10 uyumlu grupta HLA 9/10 ve 8/10 uyumlu gruba göre daha uzun GSK, PSK, daha az akut GVHH, daha az relaps saptanmıştır. Kronik GVHH açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak HLA 9/10 ve 8/10 gruplarının karşılaştırılmasında PF,SKS, GSK, RI, akut ve kronik GVHH açısından anlamlı fark bulunmamıştır (237). Wael S. arkadaşlarının 2012’de yaptığı bir çalışmada AML tanılı hastalarda; HLA tam uyumlu akraba donörden, HLA tam uyumlu akraba dışı donörden ve HLA 7/8 uyumlu akraba dışı donörden yapılan AHKHN sonuçları karşılaştırılmıştır. 1 yıllık PSK akraba donörlerden nakil yapılan grupta diğer iki gruba göre daha uzun bulunmuştur. 1 yıllık GSK HLA 7/8 uyumlu akraba dışı donörden nakil yapılan grupta, diğer iki gruba göre daha düşük bulunmuştur. Ancak 3 yıllık PSK ve GSK arasında anlamlı fark saptanmamıştır (238). Biz çalışmamızda HLA tam uyumlu AHKHN ile HLA uyumsuz AHKHN arasında PSK ve GSK açısından anlamlı fark saptamadık. Çalışmamızdaki hasta sayısı yetersiz olması nedeniyle hasta gruplarını akraba ve akraba dışı olarak ve uyumsuz HLA alt tipine göre sınıflandıramadık. Akraba dışı verici nakli ile ilgili ilk sonuçlar, yüksek NİM oranı ve ağır GVHH insidansında artış ile ilişkili bulunmuştur. Son on yılda, HLA kompleksinin sınıf I ve II lokuslarında moleküler tiplendirme mevcudiyeti nedeniyle akraba dışı verici nakillerinin sonuçlarında belirgin bir iyileşme olmuştur (239). Stephanie L. ve arkadaşlarının yaptığı 2007’deki bir çalışmada HLA’nın yüksek çözünürlüklü çalışılması ile elde edilen eşleşmenin nakil sonuçlarına etkisi

incelenmiştir. Çalışmada HLA 8/8 uyumlu grupta GSK daha uzun saptandı. HLA 7/8 uyumlu grupta HLA-A, -B, -C ve -DRB1'in yüksek çözünürlüklü eşleşmesinin GSK'ı artırdığı görülmüştür. HLA-DQ ve HLA-DP'nin GSK'la ilişkisi bulunmamıştır (239). 2007'de yapılan başka bir çalışmada HLA-A, -B, -C, -DRB1 ve -DQB1 uyumunun nüks ve akut GVHH sıklığını azalttığını gösterilmiştir (240). Bir başka çalışmada HLA DP-1 uyumlu 9/10 uyumlu AHKHN ile HLA 10/10 AHKHN yapılanlar GSK ve PSK açısından benzer bulunmuştur. Diğer HLA 9/10 uyumlu gruplara göre HLA DP-1 eşleşen 9/10 uyumlu nakillerde Akut GVHH daha düşük, GSK ve PSK daha uzun bulunmuştur (241).

Akut GVHH ve kronik GVHH AHKHN'nin mortal seyredabilen komplikasyonlarıdır. Çalışmamızda akut GVHH hastalığı gelişiminin GSK'ı azalttığını, PSK'ı etkilemediğini saptadık. Yine Kronik GVHH'nin PSK ve GSK'ı etkilemediğini saptadık. Bhatt V. ve arkadaşlarının 2022'de yaptıkları bir çalışmada kronik GVHH gelişenlerde daha az nüks, daha uzun PSK ve GSK bulunmuştur. Şiddetli kronik GVHH'ı olan hastalarda nüks riski en düşük olsa da, yüksek NRM, daha kısa GSK ile sonuçlanmıştır. Grade 3-4 akut GVHH geçirenlerde PSK, GSK daha düşük; NRM daha yüksek bulunmuştur (242). Bu çalışmada Kronik GVHH daha az nüks görülmesi GVT etkisinden kaynaklı olabilir. Kronik GVHH'ı olan hastalar üzerinde yapılan başka bir çalışmada kronik GVHH olanlar ve olmayanlar arasında benzer NRM ve GSK vardı (243). Bizim çalışmamızda akut GVHH'nin GSK etkilemesi beklenirken, kronik GVHH'nin PSK etkilememesi hasta grubunun heterojen olmasından ve hasta sayısının yetersiz olması nedeniyle GVHH şiddetine göre sınıflandırma yapılmamasından kaynaklı olabilir.

Akut lösemi ve MDS hastalarında daha önceden verilen tedavilere yanıt hastalık açısından prognostik olabilmektedir. Wang Q. Ve arkadaşlarının 2023 yılında yaptığı AML hastalarını içeren çalışmada tam remisyonda olmayan hastaların diğer hastalara göre PSK ve GSK daha düşük bulunmuştur (244). Rubio M. ve arkadaşlarının 2016'da yaptığı bir çalışmada aktif hastalığı olup nakil yapılanlarda tam remisyon 2'de olanlara göre, tam remisyon 1'de olanlarda tam remisyon 2'de olanlara göre GSK ve PSK azalmış bulunmuştur (245). Çalışmamızda tam remisyonda olan hastalarla aktif hastalığı olan hastalar arasında GSK ve PSK açısından anlamlı fark bulunmadı. Çalışmamızda minimal rezidüel hastalığı olanlar yanıtız hastalık grubuna dahil edildi. Çalışmamızın literatür verileri ile farklı olmasının nedenleri genetik faktörlerin dahil edilmemesi, heterojen bir hasta popülasyonu ve hasta sayısının yetersiz olması olabilir. Ayrıca hedefe yönelik tedavilerin artması ve merkezimizde nakil sonrası bunların kullanılması bunda etkili olmuş olabilir.

AHKHN sonrasında CMV enfeksiyonu en önemli fırsatçı enfeksiyonlardan biridir. Green M. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada CMV reaktivasyonun hastalık nüksünde bir miktar azalma yapmasına rağmen GSK ve PSK'ı etkilemediği

görülmüştür. CMV rekativasyonun GVT etkisi yaparak hastalık nüksünü azalttığına dair çalışmalar da vardır (246). Bizim çalışmamızda CMV viremi varlığının PSK ve GSK'la ilişkisi bulunmamıştır.

Daha önceden belirtildiği gibi başarılı AHKHN için ABO kan grubu uyumu gerekli değildir. 2007'de yapılan ABO uyumsuzluğunun nakil başarısına etkisini inceleyen bir çalışmada ABO uyumlu, majör uyumsuz, minör uyumsuz ve karşılıklı ABO uyumsuz donörden AHKHN hastaların 5 yıllık sağ kalımı, relaps insidansı, akut-kronik GVHH insidansı benzer bulunmuştur (229). Biz de çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak ABO uyumlu ve uyumsuz gruplarda PSK ve GSK açısından anlamlı fark saptamadık.

Hastaların nakil yaşı nakil sonuçlarını etkilemektedir. Bhatt V. ve arkadaşlarının yaptığı 2022'deki kronik GVHH'nın nakil sonuçlarına ilişkisinin değerlendirildiği bir çalışmada ileri yaştan PSK ve GSK'ı azalttığı bulunmuştur (242). Yine Wang Q. ve arkadaşlarının akut myeloid lösemi olup AHKHN yapılan hastalarda prognostik faktörleri incelemek için 2023'te yaptığı bir çalışmada yaş önemli bir prognostik faktör olarak saptanmış olup 50 yaştan üzerindeki hastalarda GSK ve PSK 50 yaştan altındaki hastalara göre daha kısa bulunmuştur (244). Bizim çalışmamızda 60 yaş altındaki hastalarda 60 yaşında üzerindeki hastalara göre PSK daha uzun bulundu. 60 yaştan üzerindeki hastalarda PSK daha kısa bulunup GSK'nın diğer grupla benzer bulunması yaşlı hastalarda İYHR kullanılmasından ve genç hastalarda NİM'in daha yüksek olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Kim H. ve arkadaşlarının 2016'da yaptığı cinsiyetin nakil sonuçlarına etkisinin araştırıldığı bir çalışmada cinsiyeti ne olursa olsun, erkek hastalarda kadınlara kıyasla GSK ve PSK daha düşük bulunmuştur. Donör cinsiyeti erkek hastaları etkilerken kadın hastalarda PSK ve GSK'yı etkilememiştir (226). Randolph S. ve arkadaşlarının 2004'te yaptığı çalışmada benzer sonuçlar bulunmuştur (247). Wang Q. ve arkadaşlarının akut myeloid lösemi olup AHKHN yapılan hastalarda prognostik faktörleri incelemek için 2023'te yaptığı bir çalışmada iki cinsiyet grubu arasında nakil sonuçları açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Aynı çalışmada donör cinsiyeti de nakil sonuçlarını etkilememiştir (244). Çalışmamızda da literatür verilerinin bir kısmı ile uyumlu olarak cinsiyet ve cinsiyet uyumunun PSK ve GSK'ı etkilemediği görülmüştür.

6.SONUÇLAR

1)AML,MDS,ALL tanılı 77 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların 58'i(%75.3) HLA tam uyumlu donörden AHKHN yapılırken , 19'u(%24,7) HLA uyumsuz donörden AHKHN yapılmıştır.

2)HLA tam uyumlu donörden AHKHN yapılanlarla, HLA uyumsuz donörden AHKHN yapılanlar arasında nötrofil engraftman süresi, trombosit engraftman süresi, hastanede yatış süresi açısından anlamlı fark saptanmadı.

3)HLA tam uyumlu AHKHN yapılanlar ile HLA uyumsuz AHKHN yapılanlar arasında akut GVHH ve kronik GVHH açısından anlamlı fark saptanmadı.

4) HLA tam uyumlu AHKHN yapılanlar ile HLA uyumsuz AHKHN yapılanlar arasında genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım süresi açısından anlamlı fark saptanmadı.

5)AHKHN sonrası Akut GVHH olanlar ile olmayanlar genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından karşılaştırıldı. Akut GVHH olanlarda olmayanlara göre genel sağkalım daha düşük saptanırken progresyonsuz sağkalım benzer saptandı.

6) AHKHN sonrası kronik GVHH olanlar ile olmayanlar genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından karşılaştırıldı. İki grup arasında genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından anlamlı fark saptanmadı.

7)Nakil öncesi hastalık durumu tam yanıtı olanlar ve tedavi yanıtı olmayanlar genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım süresi açısından karşılaştırıldı. İki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

8)Nakil yaşı 60 yaşın altında olanlar ile 60 yaş ve üzeri olanlar genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım süresi açısından karşılaştırıldı. 60 yaş ve üzerinde olanlarda progresyonsuz sağkalım daha kısa saptanırken genel sağkalım açısından anlamlı fark bulunmadı.

9)Nakil yapılan hastaların cinsiyet açısından genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım sonuçları karşılaştırıldı. AHKHN yapılmış erkekler ve kadınlar arasında genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından anlamlı fark bulunmadı.

10)Donör ve hasta kan grubu uyumuna göre genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım sonuçları karşılaştırıldı. Kan grubu uyumlu olanlar ile uyumsuz olanlar arasında genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından anlamlı fark saptanmadı.

11)AHKHN sonrası CMV viremisi görülenler ile görülmeyenler genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından karşılaştırıldı. İki grup arasında genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından anlamlı fark saptanmadı.



7.KAYNAKÇA

1. Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N. *Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies The EBMT Handbook*.
2. Leung AYH, Kwong YL. Haematopoietic stem cell transplantation: Current concepts and novel therapeutic strategies. *Br Med Bull* 2010;93(1):85-103.
3. Dimitrova D, Gea-Banacloche J, Steinberg SM, Sadler JL, Hicks SN, Carroll E, vd. Prospective Study of a Novel, Radiation-Free, Reduced-Intensity Bone Marrow Transplantation Platform for Primary Immunodeficiency Diseases. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2020;26(1):94-106.
4. Peters C, Schrappe M, von Stackelberg A, Schrauder A, Bader P, Ebell W, vd. Stem-Cell Transplantation in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia: A Prospective International Multicenter Trial Comparing Sibling Donors With Matched Unrelated Donors—The ALL-SCT-BFM-2003 Trial. *Journal of Clinical Oncology* 2015;33(11):1265-1274.
5. Crocchiolo R, Rombolà G. Human Leucocyte Antigen System and Selection of Unrelated Hematopoietic Stem Cell Donors: Impact of Patient–Donor (Mis)matching and New Challenges with the Current Technologies. *J Clin Med* 2023;12(2):646.
6. Bachanova V, Weisdorf D. Unrelated donor allogeneic transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia: A review. *Bone Marrow Transplant* 2008;41(5):455-464.
7. Loren AW, Bunin GR, Boudreau C, Champlin RE, Cnaan A, Horowitz MM, vd. Impact of Donor and Recipient Sex and Parity on Outcomes of HLA-Identical Sibling Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2006;12(7):758-769.
8. Ruggeri L, Mancusi A, Burchielli E, Capanni M, Carotti A, Aloisi T, vd. NK cell alloreactivity and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood Cells Mol Dis* 2008;40(1):84-90.
9. Brissot E, Labopin M, Ehninger G, Stelljes M, Brecht A, Ganser A, vd. Haploidentical versus unrelated allogeneic stem cell transplantation for relapsed/ refractory acute myeloid leukemia: A report on 1578 patients

from the Acute leukemia working party of the EBMT. *Haematologica* 2019;104(3):524-532.

10. Shouval R, Fein JA, Labopin M, Kröger N, Duarte RF, Bader P, vd. Outcomes of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation from HLA-matched and alternative donors: a European Society for Blood and Marrow Transplantation registry retrospective analysis. *Lancet Haematol* 2019;6(11):e573-e584.
11. Pulsipher MA, Chitphakdithai P, Logan BR, Navarro WH, Levine JE, Miller JP, vd. Lower risk for serious adverse events and no increased risk for cancer after PBSC vs BM donation. *Blood* 2014;123(23):3655-3663.
12. Baum CM, Weissman IL, Tsukamoto AS, Buckle AM, Peault B. Isolation of a candidate human hematopoietic stem-cell population. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89(7):2804-2808.
13. Bahçeci E, Read EJ, Leitman S, Childs R, Dunbar C, Young NS, vd. CD34+ cell dose predicts relapse and survival after T-cell-depleted HLA-identical haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) for haematological malignancies. *Br J Haematol* 2000;108(2):408-414.
14. D B, DJ R, IL W. Hematopoietic stem cells: the paradigmatic tissue-specific stem cell. *Am J Pathol* 2006;169(2):439-443.
15. Mehta RS, Rezvani K, Olson A, Oran B, Hosing C, Shah N, vd. Novel Techniques for Ex Vivo Expansion of Cord Blood: Clinical Trials. *Front Med (Lausanne)* 2015;2(DEC). doi:10.3389/FMED.2015.00089.
16. Anderson V, Ocha R, Ohn J, Agner EW, Obocinski AAS, Lein PK, vd. Graft-Versus-Host Disease in Children Who Have Received a Cord-Blood or Bone Marrow Transplant from an HLA-Identical Sibling. <https://doi.org/10.1056/NEJM200006223422501> 2000;342(25):1846-1854.
17. Ozsan Hayri. OTOLOG KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU'NUN HEMATOLOJİK MALİGNANSİLERİN TEDAVİSİNDEKİ YERİ. Available at: <http://www.thd.org.tr/thdData/Books/202/otolog-kok-hucre-transplantasyonu-nun-hematolojik-malignansilerin-tedavisindeki.pdf>. Erişim Eylül 9, 2023.
18. Robin M, Gras L, Koster L, Saccardi R, Finke J, Forcade E, vd. Are syngeneic donors a viable donor option in allogeneic haematopoietic cell transplantation for MDS? A brief report on behalf of the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT and review of current literature. *Bone Marrow Transplant* 2023;58(8). doi:10.1038/S41409-023-01991-9.

19. Armitage JO. Bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1994;330(12):827-838.
20. Kassim AA, Savani BN. Hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia: A review. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2017;10(4):245-251.
21. Wang Q, Liang Z, Ren H, Dong Y, Yin Y, Wang Q, vd. Real-world outcomes and prognostic factors among patients with acute myeloid leukemia treated with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Hematol* 2023;1:1-14.
22. Mielcarek M, Martin PJ, Leisenring W, Flowers MED, Maloney DG, Sandmaier BM, vd. Graft-versus-host disease after nonmyeloablative versus conventional hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2003;102(2):756-762.
23. Chien JW, Sullivan KM. Carbon monoxide diffusion capacity: how low can you go for hematopoietic cell transplantation eligibility? *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15(4):447-453.
24. Chippendale L, Freyer CW, Carulli A, Babushok D V., Frey N V., Gill SI, vd. One versus two sets of busulfan therapeutic drug monitoring in myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplant. *J Oncol Pharm Pract* 2023. doi:10.1177/10781552231189199.
25. Zhao Y, He R, Oerther S, Zhou W, Vosough M, Hassan M. Cardiovascular Complications in Hematopoietic Stem Cell Transplanted Patients. *J Pers Med* 2022;12(11). doi:10.3390/JPM12111797.
26. Mancianti N, Guarnieri A, Lenoci M, Toraldo F, Salvo DP, Belluardo M, vd. Rationale for the evaluation of renal functional reserve in allogeneic stem cell transplantation candidates: a pilot study. *Clin Kidney J* 2022;16(6). doi:10.1093/CKJ/SFAC268.
27. Sorrow ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, vd. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood* 2005;106(8):2912-2919.
28. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, vd. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15(10):1143-1238.

29. Deeg HJ, Seidel K, Bruemmer B, Pepe MS, Appelbaum FR. Impact of patient weight on non-relapse mortality after marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1995 Mar;15(3):461-8. PMID: 7599573.
30. Duda K, Wieczorkiewicz-Kabut A, Kocłęga A, Zielińska P, Woźniczka K, Krzemiń H, vd. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation remains a feasible approach for elderly with acute myeloid leukemia: a 10-year experience. *Ann Hematol* 2023;102(7):1907-1914.
31. Schlenk RF, Döhner K, Krauter J, Fröhling S, Corbacioglu A, Bullinger L, vd. Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2008;358(18):1909-1918.
32. Armistead PM, de Lima M, Pierce S, Qiao W, Wang X, Thall PF, vd. Quantifying the survival benefit for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in relapsed acute myelogenous leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15(11):1431-1438.
33. Garcia-Manero G, Chien KS, Montalban-Bravo G. Myelodysplastic syndromes: 2021 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol* 2020;95(11):1399-1420.
34. de Witte T, Hagemeijer A, Suciū S, Belhabri A, Delforge M, Kobbe G, vd. Value of allogeneic versus autologous stem cell transplantation and chemotherapy in patients with myelodysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukemia. Final results of a prospective randomized European Intergroup Trial. *Haematologica* 2010;95(10):1754-1761.
35. Mo XD, Zhang XH, Xu LP, Wang Y, Yan CH, Chen H, vd. Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Myelodysplastic Syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017;23(12):2143-2150.
36. Cutler CS, Lee SJ, Greenberg P, Deeg HJ, Pérez WS, Anasetti C, vd. A decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation for the myelodysplastic syndromes: delayed transplantation for low-risk myelodysplasia is associated with improved outcome. *Blood* 2004;104(2):579-585.
37. Konuma T, Itonaga H, Shimomura Y, Fujioka M, Aoki K, Uchida N, vd. Single-unit unrelated cord blood transplantation versus HLA-matched sibling transplantation in adults with advanced myelodysplastic syndrome: A registry-based study from the adult MDS working group of the Japanese society for transplantation and cellular therapy. *Hematol Oncol* 2023. doi:10.1002/HON.3217.

38. Wassmann B, Pfeifer H, Goekbuget N, Beelen DW, Beck J, Stelljes M, vd. Alternating versus concurrent schedules of imatinib and chemotherapy as front-line therapy for Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL). *Blood* 2006;108(5):1469-1477.
39. AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ TANI VE TEDAVİ KILAVUZU. Available at: <https://www.thd.org.tr/thdData/Books/50/kilavuzu-tek-parca-halinde-goruntulemek-icin-tiklayiniz.pdf>. Erişim Eylül 17, 2023.
40. Oliansky DM, Larson RA, Weisdorf D, Dillon H, Ratko TA, Wall D, vd. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of adult acute lymphoblastic leukemia: update of the 2006 evidence-based review. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18(1). doi:10.1016/J.BBMT.2011.07.019.
41. Deeg HJ, Bredeson C, Farnia S, Ballen K, Gupta V, Mesa RA, vd. Hematopoietic Cell Transplantation as Curative Therapy for Patients with Myelofibrosis: Long-Term Success in all Age Groups. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(11):1883-1887.
42. Sorror ML, Maris MB, Sandmaier BM, Storer BE, Stuart MJ, Hegenbart U, vd. Hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning for advanced chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2005;23(16):3819-3829.
43. Toze CL, Galal A, Barnett MJ, Shepherd JD, Conneally EA, Hogge DE, vd. Myeloablative allografting for chronic lymphocytic leukemia: evidence for a potent graft-versus-leukemia effect associated with graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 2005;36(9):825-830.
44. Heaney NB, Copland M, Stewart K, Godden J, Parker AN, McQuaker G, vd. Complete molecular responses are achieved after reduced intensity stem cell transplantation and donor lymphocyte infusion in chronic myeloid leukemia. *Blood* 2008;111(10):5252-5255.
45. Ishida T, Hishizawa M, Kato K, Tanosaki R, Fukuda T, Taniguchi S, vd. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult T-cell leukemia-lymphoma with special emphasis on preconditioning regimen: a nationwide retrospective study. *Blood* 2012;120(8):1734-1741.
46. Sureda A, Zhang MJ, Dreger P, Carreras J, Fenske T, Finel H, vd. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed follicular lymphoma: A combined analysis on behalf of the Lymphoma Working Party of the EBMT and the Lymphoma Committee of the CIBMTR. *Cancer* 2018;124(8):1733-1742.

47. Van Kampen RJW, Canals C, Schouten HC, Nagler A, Thomson KJ, Vernant JP, vd. Allogeneic stem-cell transplantation as salvage therapy for patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma relapsing after an autologous stem-cell transplantation: an analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry. *J Clin Oncol* 2011;29(10):1342-1348.
48. Eng HS, Leffell MS. Histocompatibility testing after fifty years of transplantation. *J Immunol Methods* 2011;369(1-2):1-21.
49. Kollman C, Spellman SR, Zhang MJ, Hassebroek A, Anasetti C, Antin JH, vd. The effect of donor characteristics on survival after unrelated donor transplantation for hematologic malignancy. *Blood* 2016;127(2):260-267.
50. Little AM, Green A, Harvey J, Hemmatpour S, Latham K, Marsh SGE, vd. BSHI Guideline: HLA matching and donor selection for haematopoietic progenitor cell transplantation. *Int J Immunogenet* 2016;43(5):263-286.
51. EROL A, BİLİR A. Hematopoetik Kök Hücre Nakillerinde HLA Doku Tiplemesinin Önemi. *Aydın Sağlık Dergisi* 2017;3(1):1-8.
52. EROL A, BİLİR A. Hematopoetik Kök Hücre Nakillerinde HLA Doku Tiplemesinin Önemi. *Aydın Sağlık Dergisi* 2017;3(1):1-8.
53. Shaw BE, Arguello R, Garcia-Sepulveda CA, Madrigal JA. The impact of HLA genotyping on survival following unrelated donor haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2010;150(3):251-258.
54. Bölüm I. KANITA DAYALI HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE DONÖR KILAVUZU HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE DONÖR TARAMASI. Available at: <https://www.thd.org.tr/thdData/Books/1903/bolum-iii-hematopoietik-kok-hucre-donor-taramasi.pdf>. Erişim Eylül 21, 2023.
55. Jones RJ, Horowitz MM. Should an HLA-matched donor still be considered the perfect donor? *Lancet Haematol* 2018;5(9):e388-e390.
56. Kapucu S, Karacan Y. KÖK HÜCRE NAKLİNDE HASTA DEĞERLENDİRMESİ VE BAKIM Oral mucositis View project AGING FROM THE PERSPECTIVE OF ELDERLY PEOPLE IN TURKEY: A FOCUS GROUP STUDY OF A NURSING HOME View project. Available at: <https://www.researchgate.net/publication/339457280>.
57. <https://turkok.saglik.gov.tr/TR,45925/kok-hucre-bagis-noktalari.html>.
58. Beksaç Meral. HLA DOKU GRUPLARININ DEĞERLENDİRİLMESİNDEKİ ANA ÖZELLİKLER, AKRABA DIŞI

VERİCİ TARAMASI VE UYGUN VERİCİ SEÇİMİNDE UYULMASI GEREKEN HUSUSLAR. Available at: <http://www.thd.org.tr/thdData/Books/202/hla-doku-gruplarinin-degerlendirilmesindeki-ana-ozellikler-akraba-disi-verici-t.pdf>. Erişim Eylül 21, 2023.

59. Kollman C, Spellman SR, Zhang MJ, Hassebroek A, Anasetti C, Antin JH, vd. The effect of donor characteristics on survival after unrelated donor transplantation for hematologic malignancy. *Blood* 2016;127(2):260-267.
60. Davies SM, Kollman C, Anasetti C, Antin JH, Gajewski J, Casper JT, vd. Engraftment and survival after unrelated-donor bone marrow transplantation: a report from the national marrow donor program. *Blood* 2000;96(13):4096-4102.
61. Confer DL, Miller JP. Optimal Donor Selection: Beyond HLA. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2007;13(SUPPL. 1):83-86.
62. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, vd. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15(10):1143-1238.
63. Styczynski J, Tridello G, Gil L, Ljungman P, Hoek J, Iacobelli S, vd. Impact of Donor Epstein-Barr Virus Serostatus on the Incidence of Graft-Versus-Host Disease in Patients With Acute Leukemia After Hematopoietic Stem-Cell Transplantation: A Study From the Acute Leukemia and Infectious Diseases Working Parties of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2016;34(19):2212-2220.
64. Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N. The EBMT Handbook: Hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies* 2018:1-702.
65. Wirk B, Klumpp TR, Ulicny J, Herman JH, Gajewski JL, Martin ME, vd. Lack of effect of donor-recipient Rh mismatch on outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transfusion (Paris)* 2008;48(1):163-168.
66. Evaluation of the hematopoietic cell transplantation donor - UpToDate. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/96033>. Erişim Eylül 21, 2023.

67. Horowitz MM, Confer DL, Dzik WH, Shulman IA. Evaluation of Hematopoietic Stem Cell Donors. *Hematology* 2005;2005(1):469-475.
68. Moalic-Allain V. Medical and ethical considerations on hematopoietic stem cells mobilization for healthy donors. *Transfusion Clinique et Biologique* 2018;25(2):136-143.
69. Gyurkocza B, Sandmaier BM. Conditioning regimens for hematopoietic cell transplantation: one size does not fit all. *Blood* 2014;124(3):344-353.
70. Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N. The EBMT Handbook: Hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies* 2018:1-702.
71. Verdonck LF, Petersen EJ, Lokhorst HM, Nieuwenhuis HK, Dekker AW, Tilanus MGJ, vd. Donor leukocyte infusions for recurrent hematologic malignancies after allogeneic bone marrow transplantation: Impact of infused and residual donor T cells. *Bone Marrow Transplant* 1998;22(11):1057-1063.
72. Greer JP, Arber DA, Glader BE, List AF, Means RT, Rodgers GM, vd. *Wintrobe's clinical hematology: Fourteenth edition*. Wolters Kluwer Health Pharma Solutions (Europe) Ltd; 2018. Available at: <https://mayoclinic.elsevierpure.com/en/publications/wintrobes-clinical-hematology-fourteenth-edition>. Erişim Eylül 28, 2023.
73. Sorrow ML, Storer BE, Maloney DG, Sandmaier BM, Martin PJ, Storb R. Outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation with nonmyeloablative or myeloablative conditioning regimens for treatment of lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2008;111(1):446-452.
74. Santos GW. Marrow Transplantation in Acute Nonlymphocytic Leukemia. *Blood* 1989;74(3):901-908.
75. Pidala J, Kim J, Anasetti C, Kharfan-Dabaja MA, Nishihori T, Field T, vd. Pharmacokinetic targeting of intravenous busulfan reduces conditioning regimen related toxicity following allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute myelogenous leukemia. *J Hematol Oncol* 2010;3(1):1-9.
76. DeLeve LD, Wang X. Role of Oxidative Stress and Glutathione in Busulfan Toxicity in Cultured Murine Hepatocytes. *Pharmacology* 2000;60(3):143-154.

77. Liu DH, Xu LP, Zhang XH, Wang Y, Yan CH, Wang JZ, vd. Substitution of cyclophosphamide in the modified BuCy regimen with fludarabine is associated with increased incidence of severe pneumonia: A prospective, randomized study. *Int J Hematol* 2013;98(6):708-715.
78. Polomeni A, Moreno E, Schulz-Kindermann F. Psychological morbidity and support. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies* 2018:221-227.
79. Laport GG, Alvarnas JC, Palmer JM, Snyder DS, Slovak ML, Cherry AM, vd. Long-term remission of Philadelphia chromosome–positive acute lymphoblastic leukemia after allogeneic hematopoietic cell transplantation from matched sibling donors: a 20-year experience with the fractionated total body irradiation–etoposide regimen. *Blood* 2008;112(3):903-909.
80. Nemecek ER, Guthrie KA, Sorror ML, Wood BL, Doney KC, Hilger RA, vd. Conditioning with Treosulfan and Fludarabine followed by Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for High-Risk Hematologic Malignancies. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2011;17(3):341-350.
81. Rezvani AR, McCune JS, Storer BE, Batchelder A, Kida A, Deeg HJ, vd. Cyclophosphamide followed by Intravenous Targeted Busulfan for Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Pharmacokinetics and Clinical Outcomes. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2013;19(7):1033-1039.
82. Baron F, Zachée P, Maertens J, Kerre T, Ory A, Seidel L, vd. Non-myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation following fludarabine plus 2 Gy TBI or ATG plus 8 Gy TLI: A phase II randomized study from the Belgian Hematological Society. *J Hematol Oncol* 2015;8(1):1-8.
83. Scott BL, Pasquini MC, Logan BR, Wu J, Devine SM, Porter DL, vd. Myeloablative versus reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *Journal of Clinical Oncology* 2017;35(11):1154-1161.
84. Lioure B, GOELAMS on behalf of the, Béné MC, GOELAMS on behalf of the, Pigneux A, GOELAMS on behalf of the, vd. Early matched sibling hematopoietic cell transplantation for adult AML in first remission using an age-adapted strategy: long-term results of a prospective GOELAMS study. *Blood* 2012;119(12):2943-2948.

85. Wirk B, Klumpp TR, Ulicny J, Herman JH, Gajewski JL, Martin ME, vd. Lack of effect of donor-recipient Rh mismatch on outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transfusion (Paris)* 2008;48(1):163-168.
86. Sahdev I, Abdel-Azim H. Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology* 2023:577-604.
87. Cashen AF, Lazarus HM, Devine SM. Mobilizing stem cells from normal donors: is it possible to improve upon G-CSF? *Bone Marrow Transplantation* 2007 39:10 2007;39(10):577-588.
88. Moalic-Allain V. Medical and ethical considerations on hematopoietic stem cells mobilization for healthy donors. *Transfusion Clinique et Biologique* 2018;25(2):136-143.
89. Fu S, Liesveld J. Mobilization of hematopoietic stem cells. *Blood Rev* 2000;14(4):205-218.
90. EBMT European Society for Blood and Marrow Transplantation MED-AB FORMS MANUAL A Guide to the completion of the EBMT HSCT Med-AB Forms HSCT MED-AB MANUAL. Available at: <http://www.ebmt.org/Contents/Data-Management/Datasubmission/Pages/Data-Submission.aspx>. Erişim Eylül 28, 2023.
91. Crocchiolo R, Ciceri F, Fleischhauer K, Oneto R, Bruno B, Pollichieni S, vd. HLA matching affects clinical outcome of adult patients undergoing haematopoietic SCT from unrelated donors: a study from the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo and Italian Bone Marrow Donor Registry. *Bone Marrow Transplantation* 2009 44:9 2009;44(9):571-577.
92. Remberger M, Watz E, Ringdén O, Mattsson J, Shanwell A, Wikman A. Major ABO Blood Group Mismatch Increases the Risk for Graft Failure after Unrelated Donor Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2007;13(6):675-682.
93. Bader P, Kreyenberg H, Hoelle W, Dueckers G, Handgretinger R, Lang P, vd. Increasing mixed chimerism is an important prognostic factor for unfavorable outcome in children with acute lymphoblastic leukemia after allogeneic stem-cell transplantation: Possible role for pre-emptive immunotherapy? *Journal of Clinical Oncology* 2004;22(9):1696-1705.

94. Platzbecker U, Wermke M, Radke J, Oelschlaegel U, Seltmann F, Kiani A, vd. Azacitidine for treatment of imminent relapse in MDS or AML patients after allogeneic HSCT: results of the RELAZA trial. *Leukemia* 2012 26:3 2011;26(3):381-389.
95. Helmy A. Review article: updates in the pathogenesis and therapy of hepatic sinusoidal obstruction syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23(1):11-25.
96. Tong K, Meng Y, Zhang L, Lei X, Guan X, Xiao L, vd. Retrospective study of risk factors for pericardial effusion after haematopoietic stem cell transplantation in children. *Hematology* 2023;28(1):2245259.
97. Kernan NA, Grupp S, Smith AR, Arai S, Triplett B, Antin JH, vd. Final results from a defibrotide treatment-IND study for patients with hepatic veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome. *Br J Haematol* 2018;181(6):816-827.
98. McDonald GB, Hinds MS, Fisher LD, Schoch HG, Wolford JL, Banaji M, vd. Veno-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: a cohort study of 355 patients. *Ann Intern Med* 1993;118(4):255-267.
99. Hommeyer SC, Teefey SA, Jacobson AF, Higano CS, Bianco JA, Colacurcio CJ, vd. Venocclusive disease of the liver: prospective study of US evaluation. *Radiology* 1992;184(3):683-686.
100. Carreras E. Veno-occlusive disease of the liver after hemopoietic cell transplantation. *Eur J Haematol* 2000;64(5):281-291.
101. Bearman SI. Avoiding hepatic veno-occlusive disease: what do we know and where are we going? *Bone Marrow Transplant* 2001;27(11):1113-1120.
102. Dignan F, Gujral D, Ethell M, Evans S, Treleaven J, Morgan G, vd. Prophylactic defibrotide in allogeneic stem cell transplantation: minimal morbidity and zero mortality from veno-occlusive disease. *Bone Marrow Transplant* 2007;40(1):79-82.
103. Rubenfeld GD, Crawford SW. Withdrawing life support from mechanically ventilated recipients of bone marrow transplants: a case for evidence-based guidelines. *Ann Intern Med* 1996;125(8):625-633.
104. Guglielmelli T, Bringhen S, Palumbo A. Update on the use of defibrotide. *Expert Opin Biol Ther* 2012;12(3):353-361.

105. Eissner G, Multhoff G, Gerbitz A, Kirchner S, Bauer S, Haffner S, vd. Fludarabine induces apoptosis, activation, and allogenicity in human endothelial and epithelial cells: protective effect of defibrotide. *Blood* 2002;100(1):334-340.
106. Corbacioglu S, Greil J, Peters C, Wulffraat N, Laws HJ, Dilloo D, vd. Defibrotide in the treatment of children with veno-occlusive disease (VOD): a retrospective multicentre study demonstrates therapeutic efficacy upon early intervention. *Bone Marrow Transplant* 2004;33(2):189-195.
107. Richardson PG, Riches ML, Kernan NA, Brochstein JA, Mineishi S, Termuhlen AM, vd. Phase 3 trial of defibrotide for the treatment of severe veno-occlusive disease and multi-organ failure. *Blood* 2016;127(13):1656-1665.
108. Ruutu T, Hermans J, Niederwieser D, Gratwohl A, Kiehl M, Volin L, vd. Thrombotic thrombocytopenic purpura after allogeneic stem cell transplantation: a survey of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Br J Haematol* 2002;118(4):1112-1119.
109. Seaby EG, Gilbert RD. Thrombotic microangiopathy following haematopoietic stem cell transplant. *Pediatr Nephrol* 2018;33(9):1489-1500.
110. Daly AS, Xenocostas A, Lipton JH. Transplantation-associated thrombotic microangiopathy: twenty-two years later. *Bone Marrow Transplant* 2002;30(11):709-715.
111. Renner B, Klawitter J, Goldberg R, McCullough JW, Ferreira VP, Cooper JE, vd. Cyclosporine induces endothelial cell release of complement-activating microparticles. *J Am Soc Nephrol* 2013;24(11):1849-1862.
112. Carella AM, D'Arena G, Greco MM, Nobile M, Cascavilla N. Rituximab for allo-SCT-associated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Bone Marrow Transplant* 2008;41(12):1063-1065.
113. Choi CM, Schmaier AH, Snell MR, Lazarus HM. Thrombotic microangiopathy in haematopoietic stem cell transplantation: diagnosis and treatment. *Drugs* 2009;69(2):183-198.
114. Ozdemir ZN, Civriz Bozdağ S. Graft failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transfus Apher Sci* 2018;57(2):163-167.
115. Schmit-Pokorny K. Expanding Indications for Stem Cell Transplantation. *Semin Oncol Nurs* 2009;25(2):105-114.

116. Mattsson J, Ringdén O, Storb R. Graft failure after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14(1 Suppl 1):165-170.
117. Arora M, Burns LJ, Barker JN, Miller JS, Defor TE, Olujuhunbe AB, vd. Randomized comparison of granulocyte colony-stimulating factor versus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor plus intensive chemotherapy for peripheral blood stem cell mobilization and autologous transplantation in multiple myeloma. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2004;10(6):395-404.
118. Geissler K, Liu Yin JA, Ganser A, Sanz MA, Szer J, Raghavachar A, vd. Prior and concurrent administration of recombinant human megakaryocyte growth and development factor in patients receiving consolidation chemotherapy for de novo acute myeloid leukemia - A randomized, placebo-controlled, double-blind safety and efficacy study. *Ann Hematol* 2003;82(11):677-683.
119. Powles RL, Kay HEM, Clink HM, Barrett A, Depledge MH, Sloane J, vd. Mismatched family donors for bone-marrow transplantation as treatment for acute leukaemia. *Lancet* 1983;1(8325):612-615.
120. Notarantonio AB, D'aveni-Piney M, Pagliuca S, Ashraf Y, Galimard JE, Xhaard A, vd. Systemic complement activation influences outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation: A prospective French multicenter trial. *Am J Hematol* 2023;98(10). doi:10.1002/AJH.27030.
121. Moreb JS, Kubilis PS, Mullins DL, Myers L, Youngblood M, Hutcheson C. Increased frequency of autoaggression syndrome associated with autologous stem cell transplantation in breast cancer patients. *Bone Marrow Transplant* 1997;19(2):101-106.
122. Miller C, Hayashi R, Vogelsang GB et al. Aseptic shock syndrome after bone marrow transplantation. *Blood* 1992; 80. 140a.
123. Salat C, Holler E, Schleuning M, Eisele B, Reinhardt B, Kolb H, vd. Levels of the terminal complement complex, C3a-desArg and C1-inhibitor in adult patients with capillary leak syndrome following bone marrow transplantation. *Ann Hematol* 1995;71(6):271-274.
124. KA AA, E M. Engraftment Syndrome: An Updated Review. *Journal of Stem Cell Biology and Transplantation* 2017;01(03). doi:10.21767/2575-7725.100016.

125. Cornell RF, Hari P, Drobyski WR. Engraftment Syndrome after Autologous Stem Cell Transplantation: An Update Unifying the Definition and Management Approach. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2015;21(12):2061-2068.
126. Maiolino A, Biasoli I, Lima J, Portugal AC, Pulcheri W, Nucci M. Engraftment syndrome following autologous hematopoietic stem cell transplantation: definition of diagnostic criteria. *Bone Marrow Transplant* 2003;31(5):393-397.
127. Spitzer TR. Engraftment syndrome following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001;27(9):893-898.
128. Carreras E, Fernández-Avilés F, Silva L, Guerrero M, De Larrea CF, Martínez C, vd. Engraftment syndrome after auto-SCT: analysis of diagnostic criteria and risk factors in a large series from a single center. *Bone Marrow Transplant* 2010;45(9):1417-1422.
129. Afessa B, Abdulai RM, Kremers WK, Hogan WJ, Litzow MR, Peters SG. Risk factors and outcome of pulmonary complications after autologous hematopoietic stem cell transplant. *Chest* 2012;141(2):442-450.
130. Stillwell TJ, Benson RC. Cyclophosphamide-Induced Hemorrhagic Cystitis A Review of 100 Patients. doi:10.1002/1097-0142.
131. Yaghobi R, Ramzi M, Dehghani S. The Role of Different Risk Factors in Clinical Presentation of Hemorrhagic Cystitis in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Transplant Proc* 2009;41(7):2900-2902.
132. Dropulic LK, Jones RJ. Polyomavirus BK infection in blood and marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplantation* 2008 41:1 2007;41(1):11-18.
133. McDonald DMHSISGB; SH. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation. Fifth Edit. Stephen J. Forman; Robert S. Negrin; Joseph H. Antin; Frederick R. Appelbaum, editör. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation. Wiley Blackwell; 2016.
134. Ballen KK, Becker P, Levebvre K, Emmons R, Lee K, Levy W, vd. Safety and Cost of Hyperhydration for the Prevention of Hemorrhagic Cystitis in Bone Marrow Transplant Recipients. *Oncology* 1999;57(4):287-292.
135. Clinical Bone Marrow and Blood Stem Cell Transplantation. Atkinson K, Editör. Cambridge University Press, Cambridge,2000.

136. Gorczynska E, Turkiewicz D, Rybka K, Toporski J, Kalwak K, Dyla A, vd. Incidence, clinical outcome, and management of virus-induced hemorrhagic cystitis in children and adolescents after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2005;11(10):797-804.
137. Weshler Z, Breuer R, Or R, Naparstek E, Pfeffer MR, Lowental E, vd. Interstitial pneumonitis after total body irradiation: effect of partial lung shielding. *Br J Haematol* 1990;74(1):61-64.
138. Shi-Xia X, Xian-Hua T, Hai-Qin X, Bo F, Xiang-Feng T. Total body irradiation plus cyclophosphamide versus busulphan with cyclophosphamide as conditioning regimen for patients with leukemia undergoing allogeneic stem cell transplantation: a meta-analysis. *Leuk Lymphoma* 2010;51(1):50-60.
139. Kim R, Meyer KC. Review: Therapies for interstitial lung disease: past, present and future. <http://dx.doi.org/10.1177/1753465808096948> 2008;2(5):319-338.
140. Lewis ID, DeFor T, Weisdorf DJ. Increasing incidence of diffuse alveolar hemorrhage following allogeneic bone marrow transplantation: cryptic etiology and uncertain therapy. *Bone Marrow Transplantation* 2000 26:5 2000;26(5):539-543.
141. Majhail NS, Parks K, Defor TE, Weisdorf DJ. Diffuse Alveolar Hemorrhage and Infection-Associated Alveolar Hemorrhage following Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Related and High-Risk Clinical Syndromes. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2006;12(10):1038-1046.
142. Majhail NS, Parks K, Defor TE, Weisdorf DJ. Alveolar hemorrhage following allogeneic hematopoietic cell transplantation using reduced-intensity conditioning. *Bone Marrow Transplantation* 2006 38:11 2006;38(11):765-768.
143. Metcalf JP, Rennard SI, Reed EC, Haire WD, Sisson JH, Walter T, vd. Corticosteroids as adjunctive therapy for diffuse alveolar hemorrhage associated with bone marrow transplantation. *Am J Med* 1994;96(4):327-334.
144. Lara AR, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage. *Chest* 2010;137(5):1164-1171.

145. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, vd. Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: A Global Perspective EXECUTIVE COMMITTEE Background to HCT. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2009;15:1143-1238.
146. Wingard JR, Hsu J, Hiemenz JW. Hematopoietic Stem Cell Transplantation: An Overview of Infection Risks and Epidemiology. *Infect Dis Clin North Am* 2010;24(2):257-272.
147. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, vd. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis* 2011;52(4). doi:10.1093/CID/CIR073.
148. Slavin MA, Osborne B, Adams R, Levenstein MJ, Schoch HG, Feldman AR, vd. Efficacy and Safety of Fluconazole Prophylaxis for Fungal Infections after Marrow Transplantation—A Prospective, Randomized, Double-Blind Study. *J Infect Dis* 1995;171(6):1545-1552.
149. Zaia JA. Viral infections associated with bone marrow transplantation. *Hematol Oncol Clin North Am* 1990;4(3):603-623.
150. Prentice HG, Hann IM. ANTIVIRAL THERAPY IN THE IMMUNOCOMPROMISED PATIENT. *Br Med Bull* 1985;41(4):367-373.
151. Chakrabarti S, Lees A, Jones SG, Milligan DW. Clostridium difficile infection in allogeneic stem cell transplant recipients is associated with severe graft-versus-host disease and non-relapse mortality. *Bone Marrow Transplantation* 2000 26:8 2000;26(8):871-876.
152. Snyderman DR, Nesher L, Rolston KVI. Neutropenic Enterocolitis, a Growing Concern in the Era of Widespread Use of Aggressive Chemotherapy. *Clinical Infectious Diseases* 2013;56(5):711-717.
153. Wingard JR, Hiemenz JW, Jantz MA. How I manage pulmonary nodular lesions and nodular infiltrates in patients with hematologic malignancies or undergoing hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2012;120(9):1791-1800.
154. Bossi R, Piatti G, Roma E, Ambrosetti U. Effects of long-term nasal continuous positive airway pressure therapy on morphology, function, and mucociliary clearance of nasal epithelium in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Laryngoscope* 2004;114(8 I):1431-1434.

155. Saburi M, Oshima K, Takano K, Inoue Y, Harada K, Uchida N, vd. Risk factors and outcome of *Stenotrophomonas maltophilia* infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: JSTCT, Transplant Complications Working Group. *Ann Hematol* 2023;102(9):2507-2516.
156. Sarbay H, Atay A, Malbora B. COVID-19 Infection in a Child with Thalassemia Major after Hematopoietic Stem Cell Transplant. *J Pediatr Hematol Oncol* 2021;43(1):33-34.
157. Serries M, Zenzen H, Heine M, Holderried T, Brossart P, Schwab K. Evaluation of factors associated with survival in allogeneic stem cell-transplanted patients admitted to the intensive care unit (ICU). *Hematology* 2023;28(1). doi:10.1080/16078454.2023.2256198.
158. Stern A, Green H, Paul M, Vidal L, Leibovici L. Prophylaxis for *Pneumocystis pneumonia* (PCP) in non-HIV immunocompromised patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2014(10). doi:10.1002/14651858.CD005590.PUB3.
159. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, vd. Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Intravascular Catheter-Related Infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2009;49(1):1-45.
160. Neofytos D, Horn D, Anaissie E, Steinbach W, Olyaei A, Fishman J, vd. Epidemiology and outcome of invasive fungal infection in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: Analysis of multicenter prospective antifungal therapy (PATH) alliance registry. *Clinical Infectious Diseases* 2009;48(3):265-273.
161. Yolken RH, Bishop CA, Townsend TR, Bolyard EA, Bartlett J, Santos GW, vd. Infectious Gastroenteritis in Bone-Marrow-Transplant Recipients. *New England Journal of Medicine* 1982;306(17):1009-1012.
162. Van Kraaij MGJ, Dekker AW, Verdonck LF, Van Loon AM, Vinjé J, Koopmans MPG, vd. Infectious gastro-enteritis: An uncommon cause of diarrhoea in adult allogeneic and autologous stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2000;26(3):299-303.
163. Roddie C, Paul JPV, Benjamin R, Gallimore CI, Xerry J, Gray JJ, vd. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and norovirus gastroenteritis: a previously unrecognized cause of morbidity. *Clinical Infectious Diseases* 2009;49(7):1061-1068.

164. Bedi A, Miller CB, Hanson JL, Goodman S, Ambinder RF, Charache P, vd. Association of BK virus with failure of prophylaxis against hemorrhagic cystitis following bone marrow transplantation. <https://doi.org/10.1200/JCO.1995.13.5.1103> 2016;13(5):1103-1109.
165. Reddy N, Rezvani K, Barrett AJ, Savani BN. Strategies to prevent EBV reactivation and posttransplant lymphoproliferative disorders (PTLD) after allogeneic stem cell transplantation in high-risk patients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17(5):591-597.
166. Reddy SM, Winston DJ, Territo MC, Schiller GJ. CMV central nervous system disease in stem-cell transplant recipients: an increasing complication of drug-resistant CMV infection and protracted immunodeficiency. *Bone Marrow Transplantation* 2010 45:6 2010;45(6):979-984.
167. Chan PKS, Li CK, Chik KW, Lee V, Shing MMK, Ng KC, vd. Risk Factors and Clinical Consequences of Human Herpesvirus 7 Infection in Paediatric Haematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *J Med Virol* 2004;72(4):668-674.
168. Vigorito AC, Campregher P V., Storer BE, Carpenter PA, Moravec CK, Kiem HP, vd. Evaluation of NIH consensus criteria for classification of late acute and chronic GVHD. *Blood* 2009;114(3):702-708.
169. Kim DH, Sohn SK, Kim JG, Suh JS, Lee KS, Lee KB. Clinical impact of hyperacute graft-versus-host disease on results of allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2004 33:10 2004;33(10):1025-1030.
170. Sorrow ML, Martin PJ, Storb RF, Bhatia S, Maziarz RT, Pulsipher MA, vd. Pretransplant comorbidities predict severity of acute graft-versus-host disease and subsequent mortality. *Blood* 2014;124(2):287-295.
171. Walker I, Panzarella T, Couban S, Couture F, Devins G, Elemary M, vd. Addition of anti-thymocyte globulin to standard graft-versus-host disease prophylaxis versus standard treatment alone in patients with haematological malignancies undergoing transplantation from unrelated donors: final analysis of a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2020;7(2):e100-e111.
172. Hiraoka A, Ohashi Y, Okamoto S, Moriyama Y, Nagao T, Kodera Y, vd. Phase III study comparing tacrolimus (FK506) with cyclosporine for graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001;28(2):181-185.

173. Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, Klingemann HG, Beatty P, Hows J, Thomas ED. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. *Bone Marrow Transplant*. 1995 Jun;15(6):825-8. PMID: 7581076.
174. Kreisel W, Dahlberg M, Bertz H, Harder J, Potthoff K, Deibert P, vd. Endoscopic diagnosis of acute intestinal GVHD following allogeneic hematopoietic SCT: a retrospective analysis in 175 patients. *Bone Marrow Transplantation* 2012 47:3 2011;47(3):430-438.
175. Shulman HM, Sharma P, Amos D, Fenster LF, McDonald GB. A coded histologic study of hepatic graft-versus-host disease after human bone marrow transplantation. *Hepatology* 1988;8(3):463-470.
176. Zhao W, Yang J, Liao Y, Yang B, Lin S, Liu R, vd. Alteration of Meibum Lipidomics Profiling in Patients With Chronic Ocular Graft-Versus-Host Disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2023;64(12):35-35.
177. Varelias A, Gartlan KH, Kreijveld E, Olver SD, Lor M, Kuns RD, vd. Lung parenchyma-derived IL-6 promotes IL-17A-dependent acute lung injury after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2015;125(15):2435-2444.
178. Doney KC, Weiden PL, Storb R, Thomas ED. Treatment of graft-versus-host disease in human allogeneic marrow graft recipients: A randomized trial comparing antithymocyte globulin and corticosteroids. *Am J Hematol* 1981;11(1):1-8.
179. Zeng Q, Zhang H, Kuang P, Li J, Chen X, Dong T, vd. The MAGIC algorithm probability (MAP)-guided preemptive therapy of acute graft versus host disease with methylprednisolone: A randomized controlled trial. *Am J Hematol* 2023;98(10):1550-1558.
180. Deeg HJ. How I treat refractory acute GVHD. *Blood* 2007;109(10):4119-4126.
181. Zeiser R, von Bubnoff N, Butler J, Mohty M, Niederwieser D, Or R, vd. Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease. *New England Journal of Medicine* 2020;382(19):1800-1810.
182. Cho A, Paulitschke V, Knobler R. Mode of action, indications and recommendations on extracorporeal photopheresis (ECP). *J Dtsch Dermatol Ges* 2023. doi:10.1111/DDG.15167.
183. Sorrow ML, Leisenring W, Deeg HJ, Martin PJ, Storb R. Twenty-year follow-up of a controlled trial comparing a combination of methotrexate plus cyclosporine with cyclosporine alone for prophylaxis of graft-versus-host disease in patients administered HLA-identical marrow grafts for

leukemia [1]. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2005;11(10):814-815.

184. Finke J, Bethge WA, Schmoor C, Ottinger HD, Stelljes M, Zander AR, vd. Standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin in haematopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: a randomised, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2009;10(9):855-864.
185. Lee SJ, Vogelsang G, Flowers MED. Chronic graft-versus-host disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2003;9(4):215-233.
186. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, vd. 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* 2005;11(12):945-956.
187. Storb R, Prentice RL, Sullivan KM, Shulman HM, Deeg HJ, Doney KC, vd. Predictive factors in chronic graft-versus-host disease in patients with aplastic anemia treated by marrow transplantation from HLA-identical siblings. *Ann Intern Med* 1983;98(4):461-466.
188. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, vd. 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* 2005;11(12):945-956.
189. Bhushan V, Collins RH. Chronic Graft-vs-Host Disease. *JAMA* 2003;290(19):2599-2603.
190. Jacobsohn DA, Kurland BF, Pidala J, Inamoto Y, Chai X, Palmer JM, vd. Correlation between NIH composite skin score, patient-reported skin score, and outcome: results from the Chronic GVHD Consortium. *Blood* 2012;120(13):2545-2552.
191. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, Williams KM, Wolff D, Cowen EW, vd. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2015;21(3):389-401.e1.
192. Lee SJ, Vogelsang G, Flowers MED. Chronic graft-versus-host disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2003;9(4):215-233.

193. Hui L, Qi L, Guoyu H, Xuliang S, Meiao T. Ruxolitinib for treatment of steroid-refractory graft-versus-host disease in adults: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Hematol* 2020;13(5):565-575.
194. Akan H, Arslan Ö, Akan ÖA. Tuberculosis in stem cell transplant patients. *Journal of Hospital Infection* 2006;62(4):421-426.
195. Wingard J, Chaudhri N, Seber A. Recommended Screening and Preventive Practices for Long-term Survivors after Hematopoietic Cell Transplantation: Joint Recommendations of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, the Center for International Blood and Marrow Transplant Research, and the American Society of Blood a... *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2006. Available at: https://www.academia.edu/17305278/Recommended_Screening_and_Preventive_Practices_for_Long_term_Survivors_after_Hematopoietic_Cell_Transplantation_Joint_Recommendations_of_the_European_Group_for_Blood_and_Marrow_Transplantation_the_Center_for_International_Blood_and_Marrow_Transplant_Research_and_the_American_Society_of_Blood_a_. Erişim Eylül 25, 2023.
196. Dezan MGF, Cavalcante LN, Cotrim HP, Lyra AC. Hepatobiliary disease after bone marrow transplant. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2023;17(2):129-143.
197. Locasciulli A, Bruno B, Alessandrino EP, Meloni G, Arcese W, Bandini G, vd. Hepatitis reactivation and liver failure in haemopoietic stem cell transplants for hepatitis B virus (HBV)/hepatitis C virus (HCV) positive recipients: a retrospective study by the Italian group for blood and marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2003 31:4 2003;31(4):295-300.
198. La Rosa AM, Champlin RE, Mirza N, Gajewski J, Giralt S, Rolston K V., vd. Adenovirus infections in adult recipients of blood and marrow transplants. *Clinical Infectious Diseases* 2001;32(6):871-876.
199. Bedi A, Miller CB, Hanson JL, Goodman S, Ambinder RF, Charache P, vd. Association of BK virus with failure of prophylaxis against hemorrhagic cystitis following bone marrow transplantation. <https://doi.org/10.1200/JCO.1995.13.5.1103> 2016;13(5):1103-1109.
200. Meers S, Lagrou K, Theunissen K, Dierickx D, Delforge M, Devos T, vd. Myeloablative conditioning predisposes patients for toxoplasma gondii reactivation after allogeneic stem cell transplantation. *Clinical Infectious Diseases* 2010;50(8):1127-1134.

201. Reddy N, Rezvani K, Barrett AJ, Savani BN. Strategies to prevent EBV reactivation and posttransplant lymphoproliferative disorders (PTLD) after allogeneic stem cell transplantation in high-risk patients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17(5):591-597.
202. Reddy SM, Winston DJ, Territo MC, Schiller GJ. CMV central nervous system disease in stem-cell transplant recipients: an increasing complication of drug-resistant CMV infection and protracted immunodeficiency. *Bone Marrow Transplantation* 2010 45:6 2010;45(6):979-984.
203. Wu M, Huang F, Jiang X, Fan Z, Zhou H, Liu C, vd. Herpesvirus-associated central nervous system diseases after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *PLoS One* 2013;8(10). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0077805.
204. Yoshikawa T, Asano Y, Ihira M, Suzuki K, Ohashi M, Suga S, vd. Human Herpesvirus 6 Viremia in Bone Marrow Transplant Recipients: Clinical Features and Risk Factors. *J Infect Dis* 2002;185(7):847-853.
205. Bhatia S, Francisco L, Carter A, Sun CL, Scott Baker K, Gurney JG, vd. Late mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation and functional status of long-term survivors: report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood* 2007;110(10):3784-3792.
206. Majhail NS, Challa TR, Mulrooney DA, Baker KS, Burns LJ. Hypertension and Diabetes Mellitus in Adult and Pediatric Survivors of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2009;15(9):1100-1107.
207. Armenian SH, Sun CL, Vase T, Ness KK, Blum E, Francisco L, vd. Cardiovascular risk factors in hematopoietic cell transplantation survivors: role in development of subsequent cardiovascular disease. *Blood* 2012;120(23):4505-4512.
208. Griffith ML, Savani BN, Boord JB. Dyslipidemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: evaluation and management. *Blood* 2010;116(8):1197-1204.
209. Armenian SH, Sun CL, Mills G, Teh JB, Francisco L, Durand JB, vd. Predictors of Late Cardiovascular Complications in Survivors of Hematopoietic Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2010;16(8):1138-1144.

210. Majhail NS, DeFor T, Lazarus HM, Burns LJ. High Prevalence of Iron Overload in Adult Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Survivors. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2008;14(7):790-794.
211. Choi M, Sun CL, Kurian S, Carter A, Francisco L, Forman SJ, vd. Incidence and predictors of delayed chronic kidney disease in long-term survivors of hematopoietic cell transplantation. *Cancer* 2008;113(7):1580-1587.
212. Baker KS, Ness KK, Steinberger J, Carter A, Francisco L, Burns LJ, vd. Diabetes, hypertension, and cardiovascular events in survivors of hematopoietic cell transplantation: a report from the bone marrow transplantation survivor study. *Blood* 2007;109(4):1765-1772.
213. Sanders JE, Hoffmeister PA, Woolfrey AE, Carpenter PA, Storer BE, Storb RF, vd. Thyroid function following hematopoietic cell transplantation in children: 30 years' experience. *Blood* 2009;113(2):306-308.
214. Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ, Aljurf M, Atsuta Y, Bonfim C, vd. Recommended Screening and Preventive Practices for Long-Term Survivors after Hematopoietic Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2012;18(3):348-371.
215. Xue C, Fang X, Sui X, Qu H, Wang N, Li Y, vd. Prediction Potency of Gonadal Hormone Alterations on Sexual Dysfunction After Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Reproductive Sciences* 2021;28(9):2514-2526.
216. Wallace WHB, Anderson RA, Irvine DS. Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered? *Lancet Oncol* 2005;6(4):209-218.
217. Khera N, Storer B, Flowers MED, Carpenter PA, Inamoto Y, Sandmaier BM, vd. Nonmalignant late effects and compromised functional status in survivors of hematopoietic cell transplantation. *Journal of Clinical Oncology* 2012;30(1):71-77.
218. Pundole XN, Barbo AG, Lin H, Champlin RE, Lu H. Increased incidence of fractures in recipients of hematopoietic stem-cell transplantation. *Journal of Clinical Oncology* 2015;33(12):1364-1370.
219. Inamoto Y, Petriček I, Burns L, Chhabra S, DeFilipp Z, Hematti P, vd. Non-Graft-versus-Host Disease Ocular Complications after Hematopoietic Cell Transplantation: Expert Review from the Late Effects and Quality of Life Working Committee of the Center for International Blood and Marrow Transplant Research and the Transplant Complications Working Party of

- the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2019;25(5):e145-e154.
220. Ochelle C Urtis RE, Hilip R Owlings PA, Oachim D Eeg HJ, Onna S Hriner DA, Harm PD, Érard Ocié GS, vd. SOLID CANCERS AFTER BONE MARROW TRANSPLANTATION A BSTRACT Background The late effects of bone marrow trans. *The New England Journal of Medicine* © Copyright 1997;336:897.
 221. Schafer LGA. Hematopoietic Stem Cell Transplantation. İçinde: Goldman's Cecil Medicine. 24th Editi. Elsevier-Saunders; 2012. s. 1158–63.
 222. Uçar F, Sönmez M, Erkut N, Balci M, Yücel B, Yilmaz M, vd. Relation of HLA-A, -B, -DRB1 alleles and haplotypes in patients with acute leukemia: a case control study. *Arch Med Res* 2011;42(4):305-310.
 223. van Rood JJ, Eernisse JG. The detection of transplantation antigens in leukocytes. *Prog Surg* 1969;7:217-252.
 224. D'Souza A, Fretham C, Lee SJ, Arora M, Brunner J, Chhabra S, vd. Current Use of and Trends in Hematopoietic Cell Transplantation in the United States. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020;26(8):e177-e182.
 225. Passweg JR, Baldomero H, Chabannon C, Basak GW, Corbacioglu S, Duarte R, vd. The EBMT activity survey on hematopoietic-cell transplantation and cellular therapy 2018: CAR-T's come into focus. *Bone Marrow Transplant* 2020;55(8):1604-1613.
 226. Kim HT, Zhang MJ, Woolfrey AE, Martin AS, Chen J, Saber W, vd. Donor and recipient sex in allogeneic stem cell transplantation: what really matters. *Haematologica* 2016;101(10):1260.
 227. Rubio MT, Savani BN, Labopin M, Polge E, Niederwieser D, Ganser A, vd. The impact of HLA-matching on reduced intensity conditioning regimen unrelated donor allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in patients above 50 years - A report from the EBMT acute leukemia working party. *J Hematol Oncol* 2016;9(1). doi:10.1186/s13045-016-0295-9.
 228. Tiercy JM. How to select the best available related or unrelated donor of hematopoietic stem cells? *Haematologica* 2016;101(6):680-687.
 229. Seebach JD, Stussi G, Passweg JR, Loberiza FR, Gajewski JL, Keating A, vd. ABO blood group barrier in allogeneic bone marrow transplantation revisited. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11(12):1006-1013.

230. Hutchins CJ, Butler JP, McLean A, Cummings JY, Hill GR, Morton JA, vd. Prolonged Transportation Time Of Haemopoietic Progenitor Cells Does Not Impact Upon Engraftment Or Overall Survival Following Allogeneic Voluntary Unrelated Donor Transplantation. *Blood* 2013;122(21):694-694.
231. Ljungman P, Brand R, Einsele H, Frassoni F, Niederwieser D, Cordonnier C. Donor CMV serologic status and outcome of CMV-seropositive recipients after unrelated donor stem cell transplantation: an EBMT megafile analysis. *Blood* 2003;102(13):4255-4260.
232. Prem S, Remberger M, Alotaibi A, Lam W, Law AD, Kim D, vd. Relationship between certain HLA alleles and the risk of cytomegalovirus reactivation following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis* 2022;24(4). doi:10.1111/TID.13879.
233. Ghobadi A, Milton DR, Gowda L, Rondon G, Chemaly RF, Hamdi A, vd. HLA-DP mismatch and CMV reactivation increase risk of aGVHD independently in recipients of allogeneic stem cell transplant. *Curr Res Transl Med* 2019;67(2):51-55.
234. El Kassir N, Legouvello S, Joseph CM, Saleses P, Rieux C, Cordonnier C, vd. High resolution HLA class I and II typing and CTLp frequency in unrelated donor transplantation: A single-institution retrospective study of 69 BMTs. *Bone Marrow Transplant* 2001;27(1):35-43.
235. Saber W, Opie S, Rizzo JD, Zhang MJ, Horowitz MM, Schriber J. Outcomes after matched unrelated donor versus identical sibling hematopoietic cell transplantation in adults with acute myelogenous leukemia. *Blood* 2012;119(17):3908-3916.
236. Brissot E, Labopin M, Ehninger G, Stelljes M, Brecht A, Ganser A, vd. Haploidentical versus unrelated allogeneic stem cell transplantation for relapsed/refractory acute myeloid leukemia: a report on 1578 patients from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *Haematologica* 2019;104(3):524-532.
237. Rubio MT, Savani BN, Labopin M, Polge E, Niederwieser D, Ganser A, vd. The impact of HLA-matching on reduced intensity conditioning regimen unrelated donor allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in patients above 50 years-a report from the EBMT acute leukemia working party. *J Hematol Oncol* 2016;9(1). doi:10.1186/S13045-016-0295-9.
238. Saber W, Opie S, Rizzo JD, Zhang MJ, Horowitz MM, Schriber J. Outcomes after matched unrelated donor versus identical sibling

- hematopoietic cell transplantation in adults with acute myelogenous leukemia. *Blood* 2012;119(17):3908-3916.
239. Lee SJ, Klein J, Haagenson M, Baxter-Lowe LA, Confer DL, Eapen M, vd. High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. *Blood* 2007;110(13):4576-4583.
 240. Loiseau P, Busson M, Balere ML, Dormoy A, Bignon JD, Gagne K, vd. HLA Association with hematopoietic stem cell transplantation outcome: the number of mismatches at HLA-A, -B, -C, -DRB1, or -DQB1 is strongly associated with overall survival. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13(8):965-974.
 241. Fleischhauer K, Shaw BE, Gooley T, Malkki M, Bardy P, Bignon JD, vd. Effect of T-cell-epitope matching at HLA-DPB1 in recipients of unrelated-donor haemopoietic-cell transplantation: a retrospective study. *Lancet Oncol* 2012;13(4):366-374.
 242. Bhatt VR, Wang T, Chen K, Kitko CL, MacMillan ML, Pidala JA, vd. Chronic Graft-versus-Host Disease, Nonrelapse Mortality, and Disease Relapse in Older versus Younger Adults Undergoing Matched Allogeneic Peripheral Blood Hematopoietic Cell Transplantation: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research Analysis. *Transplant Cell Ther* 2022;28(1):34-42.
 243. El-Jawahri A, Pidala J, Inamoto Y, Chai X, Khera N, Wood WA, vd. Impact of Age on Quality of Life, Functional Status, and Survival in Patients with Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2014;20(9):1341-1348.
 244. Wang Q, Liang Z, Ren H, Dong Y, Yin Y, Wang Q, vd. Real-world outcomes and prognostic factors among patients with acute myeloid leukemia treated with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Hematol* 2023;102(11):3061-3074.
 245. Rubio MT, Savani BN, Labopin M, Polge E, Niederwieser D, Ganser A, vd. The impact of HLA-matching on reduced intensity conditioning regimen unrelated donor allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in patients above 50 years-a report from the EBMT acute leukemia working party. *J Hematol Oncol* 2016;9(1). doi:10.1186/S13045-016-0295-9.
 246. Yoon J-H, Lee S, Kim H-J, Jeon Y-W, Lee S-E, Cho B-S, vd. Impact of cytomegalovirus reactivation on relapse and survival in patients with acute

leukemia who received allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in first remission. *Oncotarget* 2016;7(13):17230-17241.

247. Randolph SSB, Gooley TA, Warren EH, Appelbaum FR, Riddell SR. Female donors contribute to a selective graft-versus-leukemia effect in male recipients of HLA-matched, related hematopoietic stem cell transplants. *Blood* 2004;103(1):347-352.



8.EKLER

EK1. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı

