



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

**ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ
YAPILAN HASTALARDA SAĞKALIM ÜZERİNE
ETKİSİ OLAN FAKTÖRLERİN BELİRLENMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Cem ŞAHİN

KAYSERİ – 2010



T.C
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ
YAPILAN HASTALARDA SAĞKALIM ÜZERİNE
ETKİSİ OLAN FAKTÖRLERİN BELİRLENMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Cem ŞAHİN

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Leylagül KAYNAR

KAYSERİ – 2010

TEŞEKKÜR

Eğitim ve öğrenim hayatım boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım tüm hocalarıma ve çalışmaktan büyük keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma;

hayatım boyunca desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, her türlü fedakârlığı yapan sevgili anne, baba ve abime;

çok sevdiğim biricik eşim Nilfer'e ve sevgili kızım Azra'ya en içten teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	v
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL ve GRAFİK LİSTESİ	ix
ÖZET.....	x
ABSTRACT.....	xii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.Kök Hücreler ve Hematopoez.....	3
2.2. Hematopoetik Organlar	5
2.3. Hematopoetik Kök Hücre Kaynakları.....	5
2.3.1. Kemik İliği	5
2.3.2. Periferik Kan	6
2.3.3. Umbilikal Kord Kanı	6
2.3.4. Fetal Karaciğer	7
2.3.5 Embriyonik Kök Hücreler	7
2.3.6. Hematopoetik Kök Hücrelerin İn Vitro Çoğaltılması.....	8
2.4. Kök Hücre Kaynağı Seçimi	8
2.5. Hematopoetik Kök Hücre Nakli.....	9
2.5.1 Tanım	9
2.5.2. Tarihçe	9
2.6. Hazırlama Rejimleri	10
2.6.1. Miyeloablatif Rejimler	10
2.6.2. Radyasyon Bazlı Rejimler	11
2.6.3. İndirgenmiş Yoğunlukta Hazırlama Rejimleri (İYHR)	11

2.7. AHKHN Endikasyonları	12
2.7.1. Akut Miyeloid Lösemi (AML)	12
2.7.2. Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL)	13
2.7.3. Kronik Miyeloid Lösemi (KML)	15
2.7.4. Aplastik Anemi (AA)	16
2.7.5. Lenfoma	17
2.7.6. Multiple Miyeloma	18
2.7.7. Miyelodisplastik Sendrom (MDS)	19
2.7.8. Diğer Hastalıklar	20
2.8. Nakil Öncesi Değerlendirme	21
2.8.1. Bilgilendirme ve Onam formu	22
2.8.2. Organ sistemlerinin değerlendirilmesi	22
2.8.3. Performans durumu	22
2.8.4. Nakil öncesi tedaviler	22
2.8.5. Verici seçimi	22
2.8.6. Enfeksiyonlar	24
2.8.7. Beslenme Durumu	25
2.9. Engrafman ve Kimerizm	25
2.9.1. Engrafman	25
2.9.2. Kimerizm	26
2.10. AHKHN Erken Dönem Komplikasyonları	26
2.10.1. Akut GVHH	26
2.10.2. Enfeksiyonlar	28
2.10.2.1. Bakteriyel enfeksiyonlar	28
2.10.2.2. Fungal enfeksiyonlar	28
2.10.2.3. Viral enfeksiyonlar	29
2.10.3. Engraftman yetmezliği	29
2.10.4. Sinüzoidal Obstrüksiyon Sendromu (SOS)	30
2.10.5. Engraftman Sendromu	30
2.10.6. Hematopoetik Kök Hücre Nakline Bağlı Trombotik Mikroanjyopati	30
2.10.7. Hemorajik Sistit	31
2.11. AHKHN Geç Dönem Komplikasyonları	31
2.11.1. Kronik GVHH	31
2.11.1.1 Kronik GVHH’de yeni tedavi yaklaşımları	32

2.11.2. Geç enfeksiyonlar.....	33
2.11.3. Kronik pulmoner komplikasyonlar	33
2.11.4. Hematolojik komplikasyonlar	33
2.11.5. Endokrin komplikasyonlar	33
2.11.6. Kardiyak komplikasyonlar	33
2.11.7. Göz komplikasyonları	34
2.11.8. Nörolojik komplikasyonlar	34
2.11.9. İkincil malignite	34
3. HASTALAR VE YÖNTEM	35
4. BULGULAR	42
5. TARTIŞMA	60
6. SONUÇLAR	69
7. KAYNAKLAR	71
8. TEZ ONAY SAYFASI	86

KISALTMALAR

AA	: Aplastik Anemi
AHKHN	: Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Nakli
ALL	: Akut lenfoblastik lösemi
ALWP	: Akut Lösemi Çalışma Grubu
AML	: Akut Miyeloid Lösemi
ARA-C	: Sitozin Arabinozid
ATG	: Anti-Timosit Globülin
BCNU	: Bi-kloroetil-Nitrözüre
BEAM	: Bi-kloroetil-Nitrözüre -Etoposid- Sitozin Arabinozid ve Melfalan
Bu	: Busulfan
CMV	: Sitomegalovirus
Cy	: Siklofosfamid
DBBHL	: Diffüz Büyük B Hücreli lenfoma
DFS	: Hastalıksız Sağkalım
DLI	: Donör Lökosit İnfüzyonu
EBMT	: Avrupa Kan ve Kemik İliği Çalışma Grubu
EBV	: Epstein Barr Virüs
Flu	: Fludarabin
G-CSF	: Granülosit Koloni Stimüle Edici Faktör
GIS	: Gastrointestinal Sistem
GVHH	: Graft Versus Host Hastalığı
GVT	: Graft Versus Tumor
HBV	: Hepatit B Virüsü

HCV	: Hepatit C Virüsü
HİT	: Haploidentik Nakil
HLA	: İnsan Lökosit Antijeni
HKH	: Hematopoetik Kök Hücre
HKHN	: Hematopoetik Kök Hücre Nakli
HL	: Hodgkin lenfoma
HS	: Hemorajik Sistit
HSV	: Herpes Simpleks Virüs
IBMTR	: Uluslararası Kan ve Kemik İliği Araştırma Merkezi
IPSS	: Uluslararası Prognostik Skorlama Sistemi
ITP	: İmmün Trombositopenik Purpura
İYHR	: İndirgenmiş Yoğunlukta Hazırlama Rejimleri
kg	: Kilogram
KML	: Kronik Miyeloid Lösemi
L	: Litre
M-CSF	: Monosit Koloni Stimüle Edici Faktör
MDS	: Myelodisplastik Sendrom
MF	: Mikofenolat Mofetil
mg	: Miligram
MM	: Multiple miyelom
m²	: Metrekare
mm³	: Milimetre Küp
MRH	: Minimal Rezidüel Hastalık
NHL	: Hodgkin Dışı Lenfoma
NİM	: Nakil İlişkili Mortalite
OHKHN	: Otolog Hematopoetik Kök Hücre Nakli

OS	: Toplam Sağkalım
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
Ph	: Philedelphia Kromozomu
PKH	: Periferik Kök Hücre
SOS	: Sinüzoidal Obstrüksiyon Sendromu
TBI	: Total Vücut Işınlaması
TKİ	: Tirozin Kinaz İnhibitörleri
TR₁	: birinci Tam Remisyon
TR₂	: İkinci Tam Remisyon
TÜBA	: Türkiye Bilimler Akademisi
VAD	: Vinkristin-Adriyamisin-Dekzametazon
5-FU	: 5-Fluorourasil
>TR₂	: İkinci tam remisyon sonrasındaki remisyon durumu

TABLO LİSTESİ

	Sayfa no
Tablo 1: ECOG skarlama sistemi	37
Tablo 2: FAB sınıflaması	39
Tablo 3: AML risk sınıflaması	39
Tablo 4: ALL risk sınıflaması	39
Tablo 5: GVHH şiddet indeksi ve evrelemesi	40
Tablo 6: Genel hasta popülasyonunda AHKHN sonuçları	43
Tablo 7: AHKHN sonrası ölüm nedenleri	44
Tablo 8: Akut Lösemi hastalarında yüksek risk nedenleri	44
Tablo 9: Akut lösemili hastaların risk gruplarına göre AHKHN sonuçları	45
Tablo 10: ALL hasta grubunun hazırlık rejimleri	46
Tablo 11: ALL’de hazırlık rejimine göre AHKHN sonuçları	46
Tablo 12: 2007 yılı öncesi ve 2007 yılı sonrası AHKHN sonuçları	47
Tablo 13: Tanı ile nakil arasındaki süreye göre AHKHN sonuçları	49
Tablo 14: Doku grubu uyumuna göre AHKHN sonuçları	50
Tablo 15: Alıcı verici arasındaki cinsiyet uyumuna göre AHKHN sonuçları	52
Tablo 16: Nakil anındaki hastalık fazına göre AHKHN sonuçları	53
Tablo 17: Yaş gruplarına göre AHKHN sonuçları	55
Tablo 18: Verilen kök hücre miktarına göre AHKHN sonuçları	56
Tablo 19: Hazırlık rejimlerine göre AHKHN sonuçları	57
Tablo 20: AHKHN olgularında herhangi bir nedene bağlı ölümlerin göreceli riskleri	58
Tablo 21: Çoklu değişkenli Cox Regresyon Analizi.	59

ŞEKİL ve GRAFİK LİSTESİ

Sayfa no

Şekil 1: Periferik kan hücrelerinin hematopoetik kök hücrelerden gelişimi.....	4
Grafik 1: Ülkemizdeki OHKHN ve AHKHN sayılarının yıllara göre dağılım	10
Grafik 2: AHKHN yapılan hastaların tanılara göre dağılımı	42
Şekil 2: AHKHN yapılan hastaların toplam yaşam süresi Kaplan-Meier eğrisi	44
Şekil 3: Akut lösemi hastalarında risk gruplarına göre toplam yaşam sürelerinin Kaplan-Meier eğrisi	45
Şekil 4: ALL’de hazırlık rejimlerine göre toplam yaşam sürelerinin Kaplan-Meier eğrisi	47
Şekil 5: 2007 yılı öncesi ve 2007 yılı sonrası toplam yaşam sürelerinin Kaplan-Meier eğrisi	48
Şekil 6: Tanı ile nakil arasındaki süreye göre toplam yaşam sürelerinin Kaplan-Meier eğrisi	50
Şekil 7: Doku grubu uyumuna göre toplam yaşam sürelerinin Kaplan-Meier eğrisi	51
Şekil 8: Alıcı verici arasındaki cinsiyet uyumuna göre toplam yaşam sürelerinin Kaplan-Meier eğrisi	52
Şekil 9: Nakil anındaki hastalık fazlarına göre toplam yaşam sürelerinin Kaplan-Meier eğrileri	54
Şekil 10: Yaş gruplarına göre toplam yaşam sürelerinin Kaplan-Meier eğrisi	54
Şekil 11 : Verilen hücre median değere göre toplam yaşam sürenin Kaplan-Meier eğrisi	56
Şekil 12: Hazırlık rejimlerine göre toplam yaşam sürelerinin Kaplan-Meier eğrisi	57

ÖZET

AMAÇ: Günümüzde hematopoetik kök hücre nakil uygulamaları, hematopoetik maligniteler başta olmak üzere kronik enflamatuvar hastalıklar, otoimmün hastalıklar, solid organ tümörleri gibi birçok hastalığın tedavisinde ve özellikle son yıllarda diyabet mellitus gibi bazı hastalıklarda doku yenilenmesi amacıyla kullanılmaktadır. Hematopoetik kök hücre nakli birçok ciddi hastalık için kür şansı sağlayan tek tedavi yöntemi olmasına karşın önemli oranda mortalite ve morbiditeyi de beraberinde taşımaktadır. Geriye dönük olarak yürütülen bu çalışmada allojenik kök hücre nakli yapılan hastalarda nakil sonuçlarının kesitsel analizinin yapılması, nakil sonrası dönemde mortaliteye katkı sağlayan faktörlerin araştırılması ve bu faktörlere bağlı ölümlerin göreceli risklerinin belirlenmesi amaçlanmaktadır.

HASTALAR VE YÖNTEM: Bu çalışmada Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı Erciyes Transplant Merkezi'nde 1999 ile Ocak 2010 tarihleri arasında AHKHN yapılan 184 hastanın verileri geriye dönük olarak değerlendirildi. AHKHN yapılan hastalar tanı, nakil zamanı, nakil anındaki hastalık durumu, tanı ile nakil arasında geçen süre, doku uyumu, alıcı verici arasındaki cinsiyet uyumu, nakil sırasında verilen CD34+ kök hücre miktarı, uygulanan hazırlık rejimi ve akut lösemili hastalar için tanı anındaki risk durumu gibi faktörler göz önüne alınarak gruplara ayrıldı. Gruplar GVHH, nüks hastalık, toplam sağkalım, erken ve peritransplant mortalite sonuçları bakımından karşılaştırıldı. Cox regresyon analizi kullanılarak herhangi bir nedene bağlı ölümlerin göreceli riskleri belirlendi.

BULGULAR: Çalışmamızda düşük riskli akut lösemi hastalarında, TBI bazlı rejimle nakil yapılan ALL tanılı hastalarında, TR1 fazında nakle alınan akut lösemi, lenfoma MDS hastalarında ve 2007 yılı sonrası gerçekleştirilen allojenik nakil olgularında toplam sağkalım oranları diğer gruplara kıyasla daha yüksek olarak bulundu. Herhangi bir nedene bağlı nakil ilişkili mortalite göreceli riski 2007 öncesi nakil yapılan olgularda 2007 sonrasına kıyasla 2,37 kat, ikinci tam remisyonda nakle alınan olgularda birinci tam remisyonda nakle alınan olgulara kıyasla 2,67 kat, ikinci tam remisyondan sonraki bir remisyon durumu ya da ileri hastalık fazında nakle alınan olgularda birinci tam

remisyonda nakle alınan olgulara kıyasla 2,18 kat, yüksek risk skoru ile nakle alınan akut lösemi olgularında düşük risk grubundaki hastalara kıyasla 2,47 kat, TBI bazlı rejimler ile nakle alınmayan ALL hasta grubunda TBI bazlı rejim ile nakle alınan ALL hastalarına kıyasla 3,63 kat, nakil sonrası dönemde akut GVHH gelişen olgularda gelişmeyenlere kıyasla 1,78 kat, kronik GVHH gelişen olgularda gelişmeyenlere kıyasla 1,92 kat ve nüks gelişen olgularda gelişmeyenlere kıyasla 3,12 kat daha yüksek bulundu. Nakil ilişkili mortaliteye anlamlı derecede katkı sağlayan faktörler çoklu değişkenli regresyon analizi (multivariate cox regresyon) ile değerlendirildiğinde, mortalite gelişimi üzerinde en anlamlı parametrenin nüks hastalık gelişimi olduğu gösterildi. Çalışmada yaş, cins, doku uyumu, uygulanan hazırlık rejimi, verici cinsiyet uyumu ve verilen CD 34+ kök hücre miktarı ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi.

SONUÇ: Yaş, hastalık fazı ve prognostik özellikleri, tanı ile nakil arasındaki geçen süre, doku uyumu ve alıcı verici arasındaki cinsiyet uyumu gibi faktörler AHKHN öncesi risk değerlendirmesi yapmak için önemli parametrelerdir. Bu risk faktörlerinin birlikte bulunması nakil ilişkili komplikasyon ve mortalite olasılığını belirgin olarak arttırmaktadır. Ayrıca nakil sonrası dönemde akut ve kronik GVHH ve nüks hastalık gelişimi nakil ilişkili mortalite olasılığını anlamlı derecede arttırmaktadır. Nakil kararı alınırken bu parametrelerin gözden geçirilmesi ile nakil ilişkili mortalite ve morbidite oranlarında azalma sağlanabilir.

Sonuç olarak bilinen risklerle birlikte her kök hücre nakli merkezinin kendi hasta gruplarında nakil ilişkili mortalite ve morbidite risk gruplarını ve tedavi sonuçlarını belirlemesi büyük önem taşımaktadır.

ANAHTAR KELİMELE: Allojenik hematopoetik kök hücre nakli, nakil ilişkili mortalite, nüks, graft versus host hastalığı

ABSTRACT

Objective: Currently, practice of hematopoietic stem cell transplantation has been used in the treatment of several diseases such as hematopoietic malignancies, chronic inflammatory diseases, auto-immune diseases, and solid organ tumors, and particularly for tissue regeneration in some diseases such as diabetes mellitus in recent years. Although hematopoietic stem cell transplantation is the single therapeutic method that provides a chance for a cure in many severe diseases, it comprises a significant mortality and morbidity along with itself. In this retrospective study, it was aimed to perform a cross-sectional analysis of transplantation outcomes of patients who underwent AHSCT, to evaluate factors contributing mortality on post-transplantation period and determine relative risk of death caused by these factors.

Patients and Method: Outcomes of 184 patients who underwent AHSCT between 1999 and January, 2010 in Bone Marrow Transplant Unit Of Erciyes University, School of Medicine Hematology Department, were retrospectively assessed. The patients underwent AHSCT were classified by considering the factors such as diagnosis, time of transplantation, health status at the time of transplant, time between diagnosis and transplantation, histocompatibility, donor-recipient gender compatibility, amount of CD4+ stem cell which was given, preparation regimes and risk status at the time of diagnosis. The groups were compared in terms of GVHD, recurrence, overall survival, early and perioperative mortality.

Findings: When compared to other groups, the overall survival rate was found higher in the patients with low risk acute leukemia, the patients with ALL who underwent TBI-based transplantation, the patients with acute leukemia, lymphoma, and MDS who underwent transplantation at TR1 phase and in allogeneic transplantation cases after 2007. Relative mortality risk associated with transplantation due to any reason was 2.37 fold higher in the cases which had undergone transplantation before 2007 than those after 2007; while it was 2.67 fold higher in the cases undergoing transplantation in the second complete remission than those in the first complete remission; 2.18 fold higher in the cases undergoing transplantation either in a remission status further than the

second remission or in advanced disease status than those in the first complete remission phase; 2.47 fold higher in the acute leukemia cases undergoing transplantation with high risk score than those in low risk group; 3.63 fold higher in ALL patients who underwent transplantation without TBI-based regime than those that received TBI-based transplantation; 1.78 fold higher in the cases in which acute GVHD occurred after the transplantation than those which GVHD did not; 1.92 fold higher in the cases in which chronic GVHD than those who did not; and 3.12 fold higher in the cases with recurrence than those without. When confounding factors of transplant-related mortality were assessed by using multivariate Cox regression analysis, recurrent disease development was shown to be the most significant parameter affecting mortality. No significant relationship was found between mortality and age, gender, histocompatibility, preparation regime, donor gender compatibility and amount of CD4+ stem cells which was given.

Conclusion: Factors such as age, disease phase and prognostic features, time between diagnosis and transplantation, histocompatibility and donor-recipient gender compatibility are important parameters for risk assessment before AHSCT. Concurrence of these risk factors markedly increases probability of transplant-related complication and mortality. Furthermore, occurrence of acute and chronic GVHD and recurrent disease significantly increase the probability of transplant-related mortality. A reduction may be achieved in transplant-related mortality and morbidity rate by considering these parameters during decision making process of transplantation.

In conclusion, it is very important for each stem cell transplantation center to determine risk groups for transplant-related mortality and morbidity and outcomes in their own patient groups.

Keywords: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, transplant-related mortality, relaps, graft versus host disease

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Kök hücreler olgun hücrelerde bulunmayan asimetrik bölünme özelliği sayesinde gerektiğinde kendini yenileyebilme ve köken aldığı dokulardan farklı dokulara dönüşebilme özelliğine sahip hücrelerdir (1,2). Kök hücrelere olan ilginin ve bu konudaki bilgilerimizin artmasını sağlayan başlıca neden, kan ve kemik iliği nakli uygulamaları olmuştur. Günümüzde hematopoetik kök hücre nakil (HKHN) uygulamaları, hematopoetik maligniteler başta olmak üzere kronik inflamatuvar hastalıklar, otoimmün hastalıklar, solid organ tümörleri gibi birçok hastalığın tedavisinde ve özellikle son yıllarda diyabet mellitus gibi bazı hastalıklarda doku yenilenmesi amacıyla kullanılmaktadır (3).

İlk HKHN uygulaması 1881’de Brown-Sequard ve d’Arsonaval tarafından kemik iliği yetersizliği olan bir hastaya kemik iliğinin oral yolla verilmesi ile gerçekleştirilmiştir. 1939’da Osgood altına bağlı aplazisi olan hastaya kemik iliğini intravenöz yolla uygulamıştır (4). 1965 yılında Dausset’in HLA doku sistemlerini tarif etmesiyle allojenik HKHN’de yeni bir dönem açılmıştır. Takip eden yıllarda uygulama ve merkez sayısı hızla artmıştır. AHKHN’de doku grubu uygun kardeş dışında alternatif vericilerin kullanılmaya başlanması, periferik kök hücre nakli uygulamalarının yaygınlaşması, nakil biyolojisi ve destek tedavisi uygulamalarındaki hızlı gelişmeler neticesinde nakle bağlı mortalite ve morbidite oranlarında azalma izlenmiştir. Mevcut gelişmelerle nakil başarıları artmış ve kür kavramını gündeme gelmiştir. Rapor edilen ilk başarılı AHKHN 1965 yılında bir akut lenfoblastik lösemi (ALL) hastasına yapılmış olup hasta nakilden 20 ay sonra nüks ALL nedeniyle kaybedilmiştir (5).

İki önemli kayıt sistemi olan Kuzey Amerika'daki Uluslararası Kan ve Kemik İliği Araştırma Merkezi (CIBMTR) ve Avrupa'daki Avrupa Kan ve Kemik İliği Çalışma Grubu (EBMT) her yıl yapılan nakilleri kayıt altına almaktadır. Ülkemizde resmi kayıtlı HKHN uygulamaları 1980'lerde başlamış ve 1990'ı takiben hız kazanmıştır. İlk allojenik HKHN (AHKHN) 1978 yılında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bölümü'nde gerçekleştirilmiştir. Ülkemizde 2008 yılı itibariyle EMBT'ye kayıtlı merkez sayısı 30'dur. HKHN hızı 1998'e kadar yılda 200'ün altında seyrederken takip eden yıllarda nakil sayısında her yıl 100 artış izlenmiş ve 2008 yılında 1000'i aşan sayıda HKHN rapor edilmiştir. HKHN'de 1990'dan beri rapor edilen toplam nakil sayısı ise 4000'e yaklaşmaktadır (6).

HKHN birçok ciddi hastalık için kür şansı sağlayan tek tedavi yöntemi olmasına karşın önemli oranda mortalite ve morbiditeyi de beraberinde taşımaktadır. HKHN yapılan hastalarda altta yatan hastalık bulguları yokluğunda gelişen ölümcül komplikasyonlar nakil ilişkili mortalite (NİM) olarak tanımlanmaktadır (7). Hastalık fazı, yaş, tanı ile nakil arasındaki geçen süre, doku uyumu ve alıcı verici arasındaki cinsiyet uyumu gibi parametreler EBMT 2008 kılavuzunda AHKHN için risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Bu risk faktörlerinin birlikte bulunması nakil ilişkili komplikasyon ve mortalite olasılığını belirgin olarak artırmaktadır. Genellikle ileri hastalık fazı, ileri yaş, tanı ile nakil arasındaki geçen sürenin bir yıldan fazla olması, doku uyumunun tam olmaması ve kadın vericiden erkek alıcıya nakil yapılması durumlarında NİM oranları artarken sağkalım oranları azalmaktadır (3).

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı Erciyes Transplant Merkezi'nde 1997 yılından itibaren HKHN yapılmaktadır. Kayıtlı ilk AHKHN 1999 yılında akut lösemili bir hastaya gerçekleştirilmiştir. 2010 Ocak tarihi itibariyle merkezimizde yapılan AHKHN sayısı iki yüz elliye aşmıştır. Geriye dönük olarak yürütülen bu çalışmada AHKHN yapılan hastalarda tanı, nakil anındaki hastalık durumu, nakil zamanı, tanı ile nakil arasında geçen süre, doku uyumu, alıcı verici arasındaki cinsiyet uyumu, nakil sırasında verilen CD34+ kök hücre miktarı, uygulanan hazırlık rejimleri ve akut lösemili hastalar için tanı anındaki risk durumu gibi nakil başarısını etkileyebilecek faktörler göz önüne alınarak, nakil sonuçlarının kesitsel analizinin yapılması, nakil ilişkili mortalite üzerine etkisi olan faktörlerin belirlenmesi ve bu faktörlerin göreceli risklerinin saptanması amaçlanmaktadır.

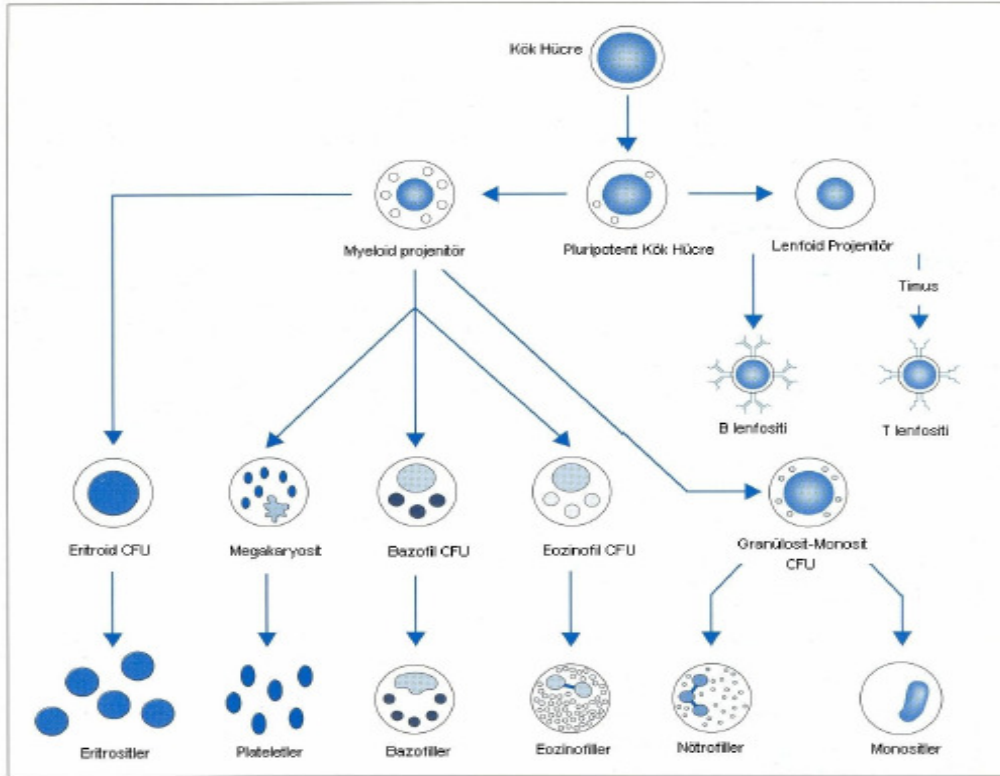
2. GENEL BİLGİLER

2.1.KÖK HÜCRE VE HEMATOPOEZ

Kök hücreler, olgun hücrelerde bulunmayan asimetrik bölünme özelliği sayesinde gerektiğinde kendini yenileyebilme ve köken aldığı dokulardan farklı dokulara dönüşebilme özelliğine sahip hücrelerdir. Kök hücrelere olan ilgiyi arttıran ve bu konudaki bilgilerimizin gelişmesini sağlayan asıl neden kan ve kemik iliği nakli uygulamalarıdır. Bu hücrelerin varlığı ilk kez deney hayvanlarındaki nakil uygulamaları ile ortaya konmuştur. Jacobson ve arkadaşlarının fare çalışmaları, dalağı radyasyondan korunan deney hayvanlarının ışınlamanın olumsuz etkilerinden korunabildiklerini ve ışınlanan hayvanlarda dalak hücrelerinin enjeksiyonu sonrası hematopoezin yeniden başladığını göstermiştir (8). Takip eden yıllarda yapılan çalışmalar bu hücrelerin yeteneklerinin kan hücrelerini oluşturmakla sınırlı olmadığını aynı zamanda kan hücreleri dışındaki farklı hücrelere de dönüşebildiklerini (kök hücre plastisitesi) göstermiştir (1,2).

Kök hücreler farklılaşma kapasitelerine göre totipotent, pluripotent ve multipotent olmak üzere üç sınıf altında toplanırlar. Totipotent kök hücreler teorik olarak bir organizmayı oluşturma kapasitesine sahip hücrelerken, pluripotent hücreler endoderm, ektoderm, mezoderm germ dizilerine ait dokuları oluşturma kapasitesine sahiptir. Multipotent kök hücreler ise daha sınırlı sayıda hücre dizisine farklılaşırlar (8).

Erişkin kök hücrelerin en iyi bilineni pluripotent özellikteki hematopoetik kök hücrelerdir (HKH). HKH'ler benzerlerini yaparak devamlılığı sürdürürken aynı zamanda diğer hücelere farklılaşmak suretiyle miyeloid-lenfoid serileri oluşturacak olan multipotent progenitör öncü hücreleri meydana getirirler. HKH bu süreçte çeşitli büyüme faktörlerinin ve sitokinlerin kontrolü altındadır (9). Bu düzenleyicilerin etkisiyle HKH ve progenitör hücrelerden bölünme, farklılaşma ve olgunlaşma yoluyla olgun periferik kan hücreleri meydana gelir (şekil 1).



Şekil 1: Periferik kan hücrelerinin hematopoetik kök hücrelerden gelişimi (10)

Eritropoetin hematopoezdeki rolü ilk tanımlanan hormonal düzenleyicidir. 1977 yılında miyelopoezden sorumlu olan ve koloni uyarıcı faktör olarak tanımlanan granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) tanımlanmıştır. Monosit koloni stimüle edici faktör (M-CSF), trombopoetin (TPO), stem cell faktör (SCF), B-lenfositleri uyaran IL-5, T-lenfositlerin yapımını düzenleyen IL-2 ve IL-7 hematopoezde rolü tanımlanmış diğer sitokinlerdir (11). Kemik iliği hücrelerinin yaklaşık %0.1'ini oluşturan (12) HKH'ler morfolojik olarak normal görünümlü lenfositlere benzerler ve onlardan ayırt edilemezler. Hücre siklusunun G_0 fazında uyku halinde olmaları nedeniyle 5-fluorourasil (5-FU) veya sitozin arabinozid (ARA-C) gibi sadece bölünen hücelere karşı etkili olan ajanlara karşı dirençlidirler.

HKH'ler büyüklükleri, yoğunlukları ve belli bazı yüzey antijenlerini bulundurmaları temel alınarak alt gruplara ayrılır (13). HKH'yi tanımlamada kullanılan en iyi belirleyici, bir yüzey antijeni olan CD34'dür. HKH içerisinde CD34+ CD38- niteliği taşıyanlar erken aşamaya ait farklılaşma göstermemiş hücrelerdir. Uzun dönem kemik iliği kültürünü başlatan hücreler immün fenotipik olarak CD34+/CD38-, miyeloid veya lenfoid seriye has işaretleyicileri negatif (Lin-) ve Thy-1 farklılaşma antijeni pozitif olan hücrelerdir (CD34+/CD38-/Lin-/Thy-1+) (14). Tüm serilere farklılaşabilen multilineage kök hücreye özgü bir işaretleyici henüz bilinmemektedir. En erken multilineage kök hücre, CD34 +, MDR-1 +, c-KİT (CD117) + ve CD45 RO (+) ancak CD38 (-), HLA-DR (-) ve seri farklılaşma işaretleyicisi negatiftir (15).

2.2. HEMATOPOETİK ORGANLAR

Embriyogenez esnasında ilk hematopoez gestasyonun 6–8. haftasında vitellüs kesesinde başlar. Daha sonra aort-gonad-mezonefroz bölgesi, plasenta, fetal karaciğer, timüs, dalak ve kemik iliği olmak üzere birçok anatomik bölgede devam eder. Embriyonik dönemde oluşan HKH'ler kemik iliği gelişip kök hücre fonksiyonları için gereken çevreyi sağlayana kadar bu bölgeler arasında göç ederler. Doğumdan sonraki dönemde kemik iliği normal şartlarda tek hematopoez organıdır (16,17).

2.3. HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE KAYNAKLARI

2.3.1. Kemik İliği

Kemik iliği heterojen yapıda HKH gruplarından oluşur. Standart olarak kök hücre nakli herhangi bir işleme tabi tutulmamış diğer hücrelerle karışık halde bulunan kemik iliği kök hücrelerinin verilmesi ile gerçekleştirilmektedir. Tam bir kemik iliği hücre süspansiyonu ile HKHN için $0.4-1.2 \times 10^8$ mononükleer hücre/kg gerekmektedir (18). Ancak en uygun miktar $2-4 \times 10^8$ hücre/kg çekirdekli kemik iliği hücresi kullanımıdır. Tüm kemik iliğini içeren bir HKHN daha düşük oranda Graft Versus Host Hastalığı (GVHH) ve daha düşük hastalık nüks oranıyla ilişkilidir. Kemik iliği T hücrelerinin oranının azaltılması GVHH sıklık ve şiddetini azaltır fakat sıklıkla zayıf kök hücre yerleşimi (engrafman) sorunlarına neden olabilir (19,20).

2.3.2. Periferik Kan

Kök hücrelerin klinik kullanımlarında devrim yaratan buluş, onların kemik iliği dışında periferik kanda da bulunduğunun gösterilmesidir. İlk kez yaklaşık 50 yıl kadar önce periferik kan kullanılarak öldürücü dozda ışınlanan farelerde hematopoezin başarılı olarak yeniden başlatılabileceği gösterilmiştir (21).

Periferik kanda herhangi bir anda dolaşan kararlı durumdaki progenitör hücre sayısının güvenli bir nakil için gereken miktardan ortalama 100 kat kadar daha az olması periferik kök hücre (PKH) temini konusundaki problemlerden birini oluşturmaktadır. Lökoferez ile öncü hücrelerin elde edilme olasılığı ilk kez 1980 de gösterilmiştir (22). İşlem öncesi kısa süreli kemoterapi ile büyüme faktörü kombinasyonu ya da tek başına büyüme faktörü verilerek CD34+ hücre yüzdesinin artırılması gerekir (23). 1990'lı yılların ortalarından itibaren geliştirilen G-CSF'li mobilizasyon protokolleri sayesinde periferik kandan yeterli sayılarda kök hücre elde edilebilmektedir. Bu yöntem ile elde edilen CD34+ hücre sayısı kemik iliği graftinin içerdiği CD34+ hücre sayısının dört katını geçebilir (24). PKH'lerin kullanımında uzun süreli engraftman sağlama yeteneği açısından bir dezavantajlarının olup olmadığı endişesi ilk yıllarda gündeme gelmiştir ancak 1981 yılında Goldman ve Korbling'in hayvan deneylerinde lökoferez yöntemiyle toplanıp dondurulup saklanan (kriyoprezervasyon) hücreler ile başarılı nakillerin yapılabildiğini göstermeleri PKH nakilleri için önemli bir aşama olmuştur (25)

Kök hücre toplanmasının hastaneye yatmayı ve anesteziye maruz kalmayı gerektirmemesi, periferik kanın malign hücre içermesi olasılığının daha az olması, yüksek sayıda kök hücrenin toplanabilmesi ve miyeloablatif tedaviden sonra PKH naklinde daha kısa süreli sitopeni olması periferik kök hücrelerinin kemik iliği kök hücrelerine kıyasla avantajları arasındadır (26). HKH'lerin hareketlendirilmesi için çeşitli faktörlere ihtiyaç duyulması ve bunların yan etki profilleri ile PKH paketinin daha fazla sayıda T lenfosit içermesi nedeniyle alıcıda GVHH görülme oranındaki artış PKH'nin dezavantajlarıdır.

2.3.3. Umbilikal Kord Kanı

Kordon kanının HKH açısından zengin olduğu ilk kez 1974 yılında gösterilmiştir. 1984 yılında kordon kanının yeni hematopoetik doku oluşturabildiği fare deneyleri ile gösterildikten sonra 1988 yılında Fanconi aplastik anemili bir hastada ilk kordon kanı

nakli gerçekleştirilmiş ve hastada nakil sonrası kr elde edilmesinden sonra kordon kanı bankacılık hizmetleri ve nakil uygulamaları hız kazanmıştır. Kord kanındaki kök hücre miktarı yetişkindeki kemik iliğine göre daha az olması nedenle engraftman daha geç olmaktadır. Bu durum hastaya verilen mononükleer hücre ya da CD34 + kök hücre sayısı arttırılarak iyileştirilebilir. Bunun içinde son yıllarda 2 ya da 3 kordon kanından kök hücre nakli yapma eğilimi artmaktadır. Kordon kanı nakillerinde GVHH daha az oranda görülmektedir. GVHH oranı ve şiddetinin az olması, verici hücrelerinin daha önceden enfeksiyon ajanları ile karşılaşmadığından dolayı immünizasyonun olmaması, doğumda immünolojik fonksiyonların tam olarak olgunlaşmaması ve kordon kanındaki lenfosit sayısının az olması ile açıklanmaktadır. Verici için herhangi bir risk teşkil etmemesi ve çok düşük enfeksiyon hastalığı taşıma riski, kordon kord kanı kök hücre naklinin avantajları arasındadır (27). Tek bir vericiden toplanabilen kan miktarının sınırlı olması, toplama işleminin sadece bir kez yapılabilmesi ve hücreler toplandıktan sonra kriyoprezervasyon yapacak bir laboratuara ihtiyaç duyulması kordon kanı kök hücre nakil uygulamalarının dezavantajlarını oluşturur. Ülkemizde ilk kordon kanı nakli 1996 yılında Ankara Tıp Fakültesi ile Hacettepe Tıp Fakültesi arasındaki işbirliği ile Talasemi’li bir hastada gerçekleştirilmiş olup nakil rejeksiyon ile sonuçlanmış, ardından aynı vericiden yapılan yoğunlaştırılmış hazırlama rejimi ve zayıflatılmış immünsupresyon ile başarılı bir kimerizm elde edilmiştir (28). Türkiye Bilimler Akademisi (TÜBA) 2009 verilerine göre ülkemizde 2009 yılı itibariyle kardeşler arası toplam 10, akraba dışı ise 27 adet kordon kanı nakli gerçekleştirilmiştir (29).

2.3.4. Fetal Karaciğer

Hamileliğin 2. ve 7. ayları arasında fetüs karaciğeri fizyolojik olarak hematopoetik dokuların bir parçasıdır. Fetal karaciğer hücreleri hem hematopoetik hem de lenfopoetik sistemleri başarıyla yeniden oluşturabilir ve HKHN için kullanılabilir (20).

2.3.5. Embriyonik Kök Hücreler

Embriyonik kök hücreler blastositlerin i hücre kitlesinden izole edilen totipotent karakterli hücrelerdir. Üç germ tabakasından kaynaklanan olgun organizmadaki her türlü hücreyi oluşturabilirler (30). Bazı yayınlar fare embriyonik kök hücrelerinin hematopoetik hücreler (31), nöronlar (32), kardiyomiyositler (33) ve miyositleri (34) içeren özel hücre gruplarına dönüşümünün uyarılabildiğini göstermektedir. Embriyonik kök hücrelerin klinik olarak uygulanabilmeleri için bir dizi engellerin aşılması

gerekmektedir. Özel bir hücre tipine dönüşebilen embriyonik kök hücrelerin tespiti ve bu seriyi karışık popülasyondan ayırmak hala önemli bir sorunu oluşturmaktadır.

2.3.6. Hematopoetik Kök Hücrelerin İn Vitro Çoğaltılması

HKH'ye gen transferi genetik olarak modifiye edilmiş hematopoetik hücrelerin sürekli bir kaynağının oluşmasına neden olur. Potansiyel viral vektörler özellikle retrovirüsler erken hematopoetik progenitör hücrelerin DNA'sı ile birleştirilebilir. Mevcut yöntemle progenitör hücrelerin in vitro çoğaltılması lökoferez için olan ihtiyacı azaltabilir ve düşük sayıda progenitör hücre içeren aferez ürününü yeterli hücre sağlayabilmek için çoğaltabilir (35). Ancak kültür yapılmış kök hücrelerden zayıf engrafman bildirilmiştir (36) ve klinik uygulanabilirliği henüz mevcut değildir.

2.4. KÖK HÜCRE KAYNAĞI SEÇİMİ

Kök hücre kaynağı seçiminde en önemli konulardan biri verici ve alıcı güvenliğidir. Vericinin genel anestezi alması sakıncalı ise kemik iliği kök hücre kaynağı olarak kullanılmamalıdır. Vericiden kök hücre nakli ile alıcıya enfeksiyonların, konjenital, malign ya da otoimmün akkiz hastalıkların geçmemesinin sağlanması diğer önemli bir faktördür. Kullanıldıkları endikasyona ve vericinin yaşına, merkezden merkeze değişmekle birlikte farklı kök hücre kaynaklarından nakil ile benzer klinik neticeler elde edilmektedir. Genellikle çocuklarda kemik iliği tercih edilirken, yetişkinlerde kemik iliği veya periferik HKH kullanılır.

PKH nakilleri kemik iliği nakline göre daha fazla kronik GVHH ve daha düşük nüks ile ilişkilidir (37). PKH'leri daha hızlı engrafman kinetiği ve elde edilme kolaylığı nedeniyle kök hücre kaynağı olarak geniş oranda kemik iliğinin yerini almıştır. Kök hücre kaynağı seçimi 1990'larda kemik iliği lehine iken 1995 sonrasında yeni açılan merkezlerin de periferik kök hücrelerini tercih etmesi ile PKH kullanımında hızlı bir artış gözlenmiştir. 2000 yılında %50'yi aşmıştır ve bu artış eğilimi devam etmektedir. Avrupa Kan ve Kemik İliği Çalışma Grubu (EBMT) 2006 yılı AHKHN'de PKH kullanımını %70 olarak açıklamıştır. Ülkemizde 2008 sonu itibarıyla PKH kullanımı %77'dir (38).

Kordon kanının günümüzdeki en önemli kullanım alanı akraba dışı nakillerdeki kullanımıdır. Kordon kanı immün hücrelerinin özellikleri kordon kanı nakillerinde alıcı verici arasında 6 antijen üzerinden 1-2 antijen uyumsuzluk durumlarında da başarılı ve

kalıcı engrafmanın elde edilmesini sağlamıştır. Bu sayede İnsan Lökosit Antijenleri (HLA) tam uygun vericisi olmayan nadir görülen doku gruplarına sahip olgularda naklin gerçekleştirilmesine olanak sağlamaktadır. Eğer hastanın birincil hastalığı acil nakli gerektirmiyorsa ve/veya hastanın HLA tipi çok nadir görülen özelliklere sahip değilse tam uyumlu vericiler öncelikli olarak tercih edilir. Uygun vericisi 3-6 ay içerisinde bulunamayan vakalarda 1 veya 2, hatta 3 antijen uyumsuz kordon kanı seçeneği araştırılmalıdır (39).

2.5. HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ

2.5.1 Tanım

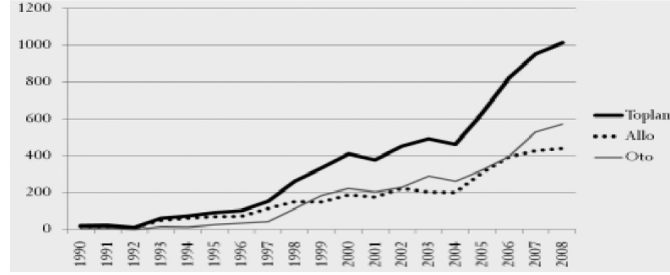
HKH ya da kemik iliği nakli; kemik iliği hastalıkları, lenfomalar, otoimmün, kalıtsal, metabolik hastalıklar, hemoglobinopatiler ve çeşitli solid organ tümörleri gibi hastalıkların varlığında, hastaların doku grubu uyumlu kişilerden ya da kendisinden kök hücrelerin toplanıp, hazırlama rejimini takiben hastaya verilmesi işlemidir. Allojenik HKHN’nde kök hücreler doku grubu uyumlu kişilerden temin edilirken otolog HKHN’nde kök hücre kaynağı kişinin kendisidir.

2.5.2. Tarihçe

İlk HKHN uygulaması, 1881’de Brown-Sequard ve d’Arsonaval tarafından kemik iliği yetersizliği olan bir hastaya kemik iliğinin oral yolla verilmesi ile gerçekleştirilmiştir. 1939’da Osgood kemik iliğini intravenöz, 1944’de Bernard intramedüller yolla uygulamıştır. 1950’lerde hayvan deneyleri ile kök hücrenin hematopoezdeki yeri ve transfer edilebilirliği gösterilmiştir (4). 1965’de Dausset’in HLA doku sistemlerini tarif etmesiyle AHKHN’de yeni bir dönem açılmıştır. Takip eden yıllarda uygulama ve merkez sayısı hızla artmıştır. AHKHN’de doku grubu uygun kardeş dışında alternatif vericilerin kullanılmaya başlanması, PKH nakli uygulamalarının yaygınlaşması, nakil biyolojisi ve destek tedavisi uygulamalarındaki hızlı gelişmeler neticesinde nakile bağlı mortalite ve morbidite oranlarında azalma izlenmiştir. Mevcut gelişmelerle nakil başarısı artmış ve kür kavramını gündeme gelmiştir. Rapor edilen ilk başarılı AHKHN 1965 yılında bir akut lenfoblastik lösemi (ALL) hastasına yapılmış olup hasta nakilden 20 ay sonra nüks ALL nedeniyle kaybedilmiştir (5).

İki önemli kayıt sistemi olan Kuzey Amerika’daki Uluslararası Kan ve Kemik İliği Araştırma Merkezi (IBMTR) ve Avrupa’daki Avrupa Kan ve Kemik İliği Çalışma Grubu (EBMT) her yıl yapılan nakilleri kayıt altına almaktadır. Ülkemizde resmi kayıtlı HKHN uygulamaları 1980’lerde başlamış ve 1990’ı takiben hız kazanmıştır. İlk

AHKHN 1978 yılında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bölümü'nde gerçekleştirilmiştir. Ülkemizde 2008 yılı itibariyle EBMT'ye kayıtlı merkez sayısı 30'dur. HKHN hızı 1998'e kadar yılda 200'ün altında seyrederken takip eden yıllarda nakil sayısında her yıl 100 artış izlenmiş ve 2008 yılında 1000'i aşan sayıda HKHN rapor edilmiştir. AHKHN'de 1990'dan beri rapor edilen toplam nakil sayısı ise 4000'e yaklaşmaktadır (6).



Grafik 1: Ülkemizdeki OHKHN ve AHKHN sayılarının yıllara göre dağılımı (38)

2.6. HAZIRLAMA REJİMLERİ

AHKHN öncesinde kullanılan hazırlama rejimleri ile verilecek olan kök hücrelerin yerleşmesi için boşluk oluşturmak, altta yatan hastalığı ortadan kaldırmak ve graft reddini önleyecek şekilde yeterli immünsupresyonu sağlamak amaçlanır. Hazırlık rejimi seçimi hastaya göre değişiklik gösterir. Hastanın organ fonksiyonları, yaşı ve hastalık riski rejimi belirlemede önemlidir. Yüksek hastalık nüks riski olan hastalarda daha yoğun hazırlık rejimi seçilerken düşük nüks riski, organ fonksiyon bozukluğu olan yaşlı hastalarda daha az yoğun hazırlama rejimi tercih edilir.

2.6.1. Miyeloablatif Rejimler

Miyeloablatif rejimlerle yüksek doz sitotoksik kemoterapi ve/veya radyoterapi ile kemik iliğinin ortadan kaldırılması (miyeloablasyon) ve sonrasında immün sistemi baskılanmış alıcıya HLA uyumlu vericiden alınan HKH'lerin verilmesi amaçlanmaktadır. Miyeloablatif rejimler nakil zamanında hastalık remisyonunun tam olarak sağlanamadığı veya klinik ve sitogenetik özellikleri nedeniyle agresif seyreden hastalıklarda tercih edilmelidir. Bunlar arasında akut miyeloid lösemi (AML), myelodisplastik sendrom (MDS), ALL, kronik miyeloid lösemi (KML) akselere veya blastik faz, orta ve yüksek dereceli NHL sayılabilir (40). Yaşlı hastalarda miyeloablatif rejimlerin kullanımı yüksek mortaliteye sebebiyet verebilmektedir. Öte yandan performans durumunun kötü olması ve eşlik eden hastalıkların varlığı miyeloablatif

rejimlerin kullanılmasını sınırlayan nedenlerdendir. Klasik olarak miyeloablatif rejimlerin 50-55 yaş altı hastalara uygulanması önerilmektedir (41). Hazırlama rejimi olarak total vücut ışınlaması (TBI)-Siklofosfamid (Cy), Busulfan (Bu)-Siklofosfamid kombinasyonları ile BEAM (BCNU, Etoposid, ARA-C ve Melfalan) gibi klasik protokoller en sık kullanılan hazırlama rejimleridir. Bu rejimlerin birbirine üstünlüğü net olarak gösterilememiştir. En sık kullanılan TBI-Siklofosfamid rejimi ile Busulfan–Siklofosfamid kombinasyonlarının birbirlerine üstünlüğü gösterilememiştir (42).

2.6.2. Radyasyon Temelli Rejimler

HKHN uygulamalarının başlangıcından bu yana kullanılmakta olan TBI temelli rejimlerin tercih edilme nedenleri arasında; etkin immünsupresif özelliği, merkezi sinir sistemi ve testisler gibi bölgelere kemoteropatik ilaçlara göre daha iyi penetre olması ve bu kısımlardan oluşacak nükse karşı daha etkili olması ile ilik dışı toksisitenin nispeten daha az olması sayılabilir. Etkisi hızlı ortaya çıkar, yarı ömrü kısadır ve etkili olması için tümöre iyi kan akımı olmasına gerek yoktur. TBI tek bir doz ya da fraksiyone olarak verilebilir. Başlangıçta tek dozda verilen TBI protokollerinin hayati tehdit eden multiorgan toksisitesine yol açtığı bilinmektedir. Yapılan çalışmalar fraksiyone dozda günler içinde verilen TBI rejiminin erken ve geç komplikasyonlarını azalttığı gösterilmiştir (43).

En sık kullanılan rejim TBI ile beraber siklofosfamid (120 mg/kg) kullanılan rejimdir (44). Radyasyon dozu arttıkça toksisitedeki artış, uygulama sıklığı ve uygulanan kaynağa göre etkinliğinin değişmesi TBI ekipmanının zor temin edilmesi ve ikinci kez HKHN gerektiğinde TBI kullanılamaması gibi nedenler TBI içermeyen hazırlama rejimlerinin geliştirmesine yol açmıştır.

2.6.3. İndirgenmiş Yoğunlukta Hazırlama Rejimleri (İYHR)

1990 ortalarından sonra Seattle’da tanımlanan indirgenmiş yoğunlukta hazırlama rejimleri, yeterli immünsupresyon ile engrafmanın oluşmasını ve miyeloablasyon yapmadan daha az toksisite ile naklin gerçekleşmesini sağlamaktadır. İYHR’de sitoredüktif ilaçların dozları azaltılmıştır ve konağın immün sistem aktivasyonunu engellemek amacıyla anti-tümör etkinliğe sahip fludarabin gibi kemoteropatik ilaçlar rejime dahil edilmiştir. İYHR ile yapılan HKHN’de amaç tümör hücrelerini sitotoksik kemoterapi ve immünoterapi yerine vericinin T-lenfositleri ile öldürmektir. İYHR ile tümörün eradikasyonu gerçekleşmezken genel olarak Graft Versus Tumor (GVT)

etkisinin sağlanması ön plandadır. Özellikle malign olmayan hastalıklarda, kemik iliği yetmezliği sendromlarında, yaşlılarda ve eşlik eden alt hastalığı bulunan hastalarda kullanımı ön plana çıkmaktadır.

GVT etkisi nakilden haftalar sonra ortaya çıktığından dolayı yavaş seyirli düşük dereceli NHL ve KLL'de İYHR ile kök hücre nakli etkilidir (45). AML, MDS ve agresif lenfomalarda hastalık remisyona girdikten sonra İYHR ile nakil yapılması önerilmektedir (46-48). Diğer bir stratejide Multiple Miyelom (MM) hastalarında yapıldığı gibi önce OHKHN yapmak akabinde İYHR ile tandem nakil yapmaktır.

İYHR nakil sonrası graft yetmezliği olasılığı, miyeloablatif nakillere göre daha fazladır. Benzer şekilde İYHR nakillerinden sonra hastalık nüksü daha yüksek oranda görülmektedir. Sonuçta, İYHR nakillerde nakil ilişkili ölüm oranları düşük olarak izlenirken, yüksek nüks oranları nedeniyle genellikle genel sağ kalım oranları miyeloablatif nakillerle benzer şekilde çıkmaktadır (49). İYHR nakiller sonrası fırsatçı enfeksiyon profilinde de değişiklikler olmakta, erken bakteriyel enfeksiyonlarda düşüş olduğu bildirilmektedir (50). Ancak İYHR nakil sonrası geç sitomegalovirus (CMV) ve fungal enfeksiyon riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir. İYHR arasında en sık kullanılan ilaçlar arasında düşük doz TBI, Fludarabin-TBI, Fludarabin-Melfalan, Fludarabin-Siklofosfamid, Fludarabin-Busulfan kombinasyonları sayılabilir (51,52).

Hazırlık rejimi olarak Avrupa verilerine bakıldığında 1998 yılından itibaren hemen hemen tam uyumlu bir şekilde İYHR kullanılmıştır. Ülkemizde 2005 yılında İYHR kullanımı %23 iken 2006 yılında bu rakam %17 ye gerilemiş. Ancak 2008 sonu itibarı ile bu oran yeniden %24,5'e (108/440) çıkmıştır. Ancak halen bu rakamlar Avrupa'nın gerisindedir (6).

2.7. ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ ENDİKASYONLARI

2.7.1. Akut Miyeloid Lösemi (AML)

AHKHN AML'de kür vaat eden ispatlanmış en etkili tedavi şeklidir. AML'de en uygun tedavinin sağlanmasına yönelik yapılan çalışmalarda daha az nüks ve daha iyi hastalıksız sağkalım (DFS) oranları nedeniyle AHKHN'nin kemoterapiye kıyasla daha etkin bir tedavi yöntemi olduğu gösterilmiştir (53).

AML'de yaşam süresi beklentisi değişik alt gruplar, prognostik özellikler ve hastalık safhalarında farklılıklar gösterir. Prognozun belirlenmesi ve tedavi sonrası takipte

sitogenetik yanıtın değerlendirilmesi amacıyla tanı anında her AML hastasına sitogenetik analiz yapılmalıdır. t(8,21), inv(16), t(15,17) anomalileri iyi risk işaretlerindendir. -5, -7 del(5q) kompleksleri veya birinci kürden sonra kemik iliğinde %15'den fazla blast bulunması kötü risk faktörü olarak tanımlanır (54). İyi ya da kötü risk özelliklerine sahip olmayanlar standart riskli olarak değerlendirilir. Risk gruplarındaki bu değerlendirmelerde AHKHN'nin en sık akla geldiği ve ümit vaat ettiği grup, nüks eden ve nüks etme olasılığı yüksek olan kötü risk grubundaki hastalardır (55,56).

Sitogenetik olarak iyi alt tiplerde birinci tam remisyonda nakil önerilmemektedir. Bu hasta grubunda nüks gelişmesi halinde ikinci tam remisyonda nakil önerilmektedir. Uygun vericinin bulunamaması durumunda OHKHN tedavide düşünülmelidir (56,57). Akut promiyelositik lösemide spesifik tedavi ve kemoterapi ile kontrol altına alınamayan, devam eden polimeraz zincir reaksiyon (PCR) pozitifliği veya nüks durumlarında AHKHN önerilmektedir (54). Standart riskli ve kötü riskli AML grubunda ise birinci tam remisyonda AHKHN önerilmektedir. İlerlemiş AML hastalarında, AHKHN ile alınan sonuçlar zayıf olduğundan dolayı kötü prognostik özellikleri olan hastalarda, hastalığın erken döneminde AHKHN yapılmalıdır (58). Primer veya sekonder tedaviye dirençli AML'de AHKHN çaresizlik sonucudur. Bu hastalarda kemoterapi veya otolog nakil ile beklenti çok zayıftır. AHKHN'ni takiben nüks gelişen hastaların prognozları kötüdür. Ek kemoterapi ya da ikinci AHKHN yapılan hastalarda istisnalar hariç kısa remisyon süreleri sağlanabilmektedir (59).

Akraba ya da akraba dışı vericisi olmayan ve ilk remisyonda HKHN düşünülmeyen hastalar için, ilk nüks ya da ikinci remisyonda kullanılmak üzere hematopoetik kök hücrelerin toplanarak saklanması düşünülmelidir. Bu sayede nüks olan hastalara uzun süreli sağkalım sağlama şansı verebilir. İleri yaş ve ileri hastalık fazı gibi özellikler nakil tercihindan çok prognozun ön görülmesinde etkilidir. EBMT ve Akut Lösemi Çalışma Grubu'nun (ALWP) verilerine göre (1990-2000) 35 yaş üstü AHKHN yapılan hastalarda nakil ilişkili mortalite (NİM) oranlarında artış görülmektedir. Nakil öncesi hastanın aldığı konsolidasyon kemoterapi sayısı konusunda yerleşmiş bir kanı yoktur. Fazla uzamasının nakil ile ilgili komplikasyonları arttırdığı kanaati mevcuttur.

2.7.2. Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL)

Erişkin ALL'li hastalarda standart remisyon indüksiyon tedavileri ile vakaların %75-90'ında morfolojik remisyon elde edilirken moleküler remisyon ise ancak %50-60'ında sağlanabilmektedir (60,61). ALL hastalarında standart kemoterapilerle 5 yıllık

hastaliksız sağkalım ise vakaların sadece %30-40'ında sağlanabilmiştir. Bu oran 60 yaşın üzerindeki vakalarda %15, 70 yaş üzerindeki hastalarda ise %5'den azdır (62). Hastaların çoğunun ileri yaşta olması, morfolojik remisyona rağmen standart riskli hastaların bile önemli bir kısmında minimal rezidüel hastalık (MRH) saptanması, Philedelphia Kromozom (Ph) pozitifliğinin yaşla orantılı olarak artması (ileri yaşlarda hastaların en az %20-30'unda) DFS oranlarının düşük olmasına sebebiyet vermektedir (63,64). ALL'de remisyon elde edildikten sonra uygulanacak tedavi olasılıkları; uzun süreli konsolidasyon ve idame kemoterapileri, yüksek doz kemoterapi/ radyoterapi ile OHKHN veya AHKHN'dir.

ALL'de konvansiyonel tedavilerle kür şansının düşük olması kötü prognostik faktörlerin birlikteliği ile yakından ilişkilidir (65). Çeşitli çalışma gruplarına göre, prognozu kötü yönde etkileyen faktörler; 1- Hastanın yaşı (>35 yaş) 2-Tanı sırasında lökosit sayısının yüksek olması (B-hücre ALL de >30.000/mm³, T-hücreli ALL de >100.000/mm³), 3-Spesifik klonal sitogenetik ve moleküler anomalilerin bulunması [t(9;22), t(4;11); t(1;19), t(8;14), 7, +8, 11q23 anomalisi, hipodiploidi, kompleks kromozom bozuklukları; >5 anomali], pre-B hücre fenotipi, erken ve olgun T-hücre fenotipi, 4-Tam remisyonun geç elde edilmesi (>4 hafta), indüksiyon tedavisinden sonra minimal rezidüel hastalığın (MRH) devam etmesi ya da yeniden ortaya çıkması şeklinde sıralanabilir (66).

Daha önceki yıllarda yapılan çalışmalarda genellikle erişkin ALL vakalarında AHKHN ilk remisyondan çok daha ileri remisyonlar sırasında uygulanmıştır. Ancak son yıllarda ileriye dönük çalışmaların değerlendirilmesi ve meta-analiz sonuçları, özellikle yüksek riskli hastalarda ilk remisyon sırasında yapılan AHKHN'nin, standart kemoterapi veya OHKHN gibi diğer tedavilere göre çok daha etkin olduğunu göstermektedir (67). 1980'li yılların başında yapılan Fransız LALA grubunun çalışmasında 15-40 yaşlarında birinci remisyondaki hastalara HLA uygun verici varlığında AHKHN, vericisi olmayanlara ise OHKHN veya kemoterapi ile konsolidasyon tedavisi verilmiş, AHKHN olanların DFS oranı diğer seçeneklerle tedavi görenlere kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (%46) (68). Attal ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada birinci tam remisyon elde edilen ALL hastalarından HLA uygun vericisi olanlara AHKHN, diğerlerinin ise OHKHN yapılmış; 3 yıllık DFS AHKHN'de %68, OHKHN'de ise %28 olarak bulunmuştur (69).

Standart risk taşıyan ALL vakalarının önemli bir bölümünde hematolojik tam remisyona rağmen MRH'in devam etmesi erken nükslere sebep olmaktadır. Bu vakalarda da ilk

tam remisyon sırasında AHKHN önerilmektedir. Yüksek risk grubundaki ALL vakalarında konvansiyonel kemoterapilerle elde edilen remisyon oranlarının düşük, nüks oranlarının ise yüksek olması nedeniyle AHKHN özellikle bu hastalarda da ilk remisyonundan hemen sonra yapılmalıdır. Sebban ve arkadaşlarının çok merkezli randomize çalışmasında yüksek riskli hastalar dikkate alındığında AHKHN yapılan hastaların avantajı istatistikî olarak anlamlı düzeylerde (70). Randomize olmayan tek merkezli çalışma verileri de yüksek riskli erişkin ALL'de AHKHN'in avantajlı olduğunu göstermiştir (71,72). Primer tedaviye dirençli ALL'de uygun vericisi olan hastaların vakit kaybetmeden AHKHN yapılması önerilmektedir.

ALL hastalarında kemoterapi sonrası nüks kötü prognoza işaret eder. Nüks olan hastalarda kemoterapi ile genellikle kısa süreli remisyon elde edilir ve remisyona giren hastaların sadece %5-10'u kemoterapi ile uzun süreli yaşam şansı bulur. Bu nedenle nüks ALL vakaları AHKHN açısından hızlı bir şekilde değerlendirilmelidir. İki veya daha çok nüks olan hastalarda AHKHN ile uzun süreli yaşam şansı %15-%30 arasında bulunmuştur (73,74). IBMTR'ın 1994-1999 verileri içinde 20 yaşın üstünde olup 2. remisyonunda AHKHN'e alınan 388 hasta verileri incelendiğinde 5 yıllık yaşam oranı %30 olarak bulunmuştur. Kemoterapi verilen hastalara kıyasla bu sonuçlar daha iyi kabul edilmekte ve 2. tam remisyonunda uygun vericisi olan her hastaya AHKHN önerilmektedir (74).

2.7.3. Kronik Miyeloid Lösemi (KML)

KML, Ph kromozomu ile beraber oluşan bcr-abl füzyon genini taşıyan hücrelerin görüldüğü myeloproliferatif bir hastalıktır. KML'de tedavinin amacı tek başına hematolojik remisyon sağlamak değil aynı zamanda sitogenetik ya da moleküler düzelmenin de elde edilmesidir. KML tedavisinde uzunca bir süre dalak ışınlama, busulfan ve hidroksiüre başta olmak üzere bazı sitotoksik ajanlar kullanılmış fakat palyasyon hedefinin ötesine geçilememiştir. İnterferon ve interferon/ARA-C tedavisi ile hematolojik ve kemik iliği sitolojisinde remisyon sağlanmakla beraber, sitogenetik ve moleküler remisyon oranları çok düşük olmaktadır (75).

1973 yılında Ph kromozomunun translokasyon tipi tanımlanmıştır. İlerleyen yıllarda Ph kromozomunun moleküler yapısı ve hastalık etiyojisiindeki rolü aydınlatıldıktan sonra (76) KML tedavisinde büyük önem kazanan ve etkisini bcr/abl tirozin kinaz enzimini inhibe ederek gösteren tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ) tedavide kullanılmaya başlanmıştır. TKİ ile hem hematolojik hem de sitogenetik-moleküler remisyon sağlanabilmektedir. Son yıllarda yapılan IRIS çalışmasında TKİ'nin %98 oranında tam

hematolojik, %87 oranında ise tam sitogenetik yanıt sağladığı gösterilmiştir (77,78). Hastalığın tedavisinde çeşitli seçenekler olmasına karşın günümüzde halen moleküler remisyona sağlayabilen tek küratif tedavi şekli AHKHN'dir (79). TKİ gibi medikal tedavi yaklaşımları kolay tolere edilip ilk 5 yılda yüksek olasılıklı yanıt ve sağkalım vaat ederken en yüksek ve sürekli moleküler yanıtlar AHKHN ile elde edilmektedir (80).

Doksanlı yıllarda AHKHN'nin en sık endikasyonu KML olmakla birlikte, TKİ yanıtlarının görülmesinin ardından KML tanılı nakil sayıları azalmıştır. AHKHN'nin kür oluşturabilme potansiyeli bilinmesine rağmen erken dönem morbidite ve mortalitesi karşısında TKİ'nin sunduğu cazip sonuçlar TKİ'ni kronik evre KML tedavisinde çekici bir şekilde ilk seçenek yapmaktadır (81). Gratwohl ve ark. tarafından yapılan ve EBMT verilerini yansıtan bir çalışmada 2004 yılında EBMT kayıtlarına geçen 22.216 HKHN'den 832'si (%3,7) KML tanısı ile gerçekleştirilmiştir. Bunların çoğunluğu AHKHN'dir ve sadece %3,7 kadarı OHKHN'dir (81). KML tanılı hastalardaki nakil sayılarındaki bu çarpıcı değişikliğin nedeni, TKİ'nin hastalar tarafından kolay tolere edilmesi ve yüksek olasılıkla hematolojik ve sitogenetik yanıt vaat etmesidir. Ayrıca AHKHN'den önce TKİ kullanımı engraftman, yanıt oranı ve NİM oranlarında bir olumsuzluk ile ilişkili bulunmamıştır (82).

KML tedavisinde kullanılan TKİ'ne karşı bcr/abl geninde görülen mutasyonlar sonucunda direnç gelişebilmektedir. Tanımlanmış pek çok sayıda bcr/abl mutasyonu vardır ve bunların önemli bir kısmında dasatinib, nilotinib gibi ikinci nesil TKİ ile yanıt sağlanmaktadır. İkinci nesil TKİ 36 ay içinde sitogenetik yanıt sağlanamayan hastaların daha sonra yanıt verme olasılığı çok düşük olduğundan dolayı bu olgularda uygun verici durumunda gecikmeden AHKHN yapılması önerilmektedir (83). Ayrıca T315I mutasyonu ülkemizde ruhsatlı bulunan ikinci nesil TKİ'lerine karşı dirençli olduğundan, T315I mutasyonu olan olgular için uygun verici varlığında en ideal seçenek AHKHN'dir (84).

2.7.4. Aplastik Anemi (AA)

AA 19.yy sonu 20.yy başından itibaren bilinen pansitopeni ve hematopoetik dokunun yağ dokusuyla yer değiştirdiği kemik iliği hiposellüleritesi ile karakterize bir hastalıktır. Ailevi ve edinsel AA'nin pek çok nedeni ve birlikte bulunduğu klinik durumlar vardır. İdiyopatik AA sıklıkla kronik bir hastalıktır ve T-hücre aracılıklı hematopoetik hücre hasarına bağlı olarak gelişmektedir. Aplastik anemi olgularının %75-80'ni bu grupta yer alır. AA tedavisinde anti-lenfosit ve anti-timosit globülin (ATG), siklosiporin, kombine

immüsupresif tedavi (siklosporin ve ATG), yüksek doz siklofosamid, yüksek doz metilprednizolon, anabolik steroidler ve hematopoetik büyüme faktörleri gibi değişik medikal tedavi seçenekleri kullanılabilir (85). Günümüzde AHKHN AA'nin küratif tedavisinde önemli bir seçenek olarak yerini korumaktadır. Özellikle uygun vericisi olan ağır AA hastalarında AHKHN tedavide ilk seçenek olarak düşünülmelidir. Kemik iliği ya da PKHN genellikle altta yatan kemik iliği yetersizliğini düzeltir. Bazı çalışmalarda %90'a kadar varan sağkalım oranları olsa da genel olarak literatürde bildirilen oran %75-80 civarındadır (86).

Altta yatan hastalığın doğası nedeniyle AHKHN öncesinde miyeloablative tedaviye gerek yoktur. Hazırlama rejimi verici kök hücrelerinin engraftmanı için gerekli olan immüsupresyonu sağlamaktadır. Hazırlama rejimlerinin temel taşı siklofosamiddir (Cy). TBI, ATG gibi ajanlar da hazırlama rejimlerinde kullanılmaktadır. Verici hücrelerindeki minör HLA antijenlerine transfüzyona bağlı sensitizasyonu olan AA hastalarında sadece Cy kullanıldığında graft rejeksiyonu %30-60 oranında olup, yaşam oranları %30-45'dir. Yüksek doz Cy ve ATG ile yapılan hazırlama rejimi kullanıldığında bu yaşam oranları artmaktadır. Seattle grubunun ATG ve Cy ile hazırlanan AA'li hastalarda sağkalım oranları %88 bulunmuştur. Aynı zamanda hazırlama rejiminde yüksek doz Cy ve ATG kullanımının engraftmanı da artırdığı gösterilmiştir (86).

2.7.5. Lenfoma

Kemoterapi ve radyoterapiye duyarlı neoplastik hücrelerden oluşan Hodgkin hastalığı (HL) ve Hodgkin dışı lenfomalarda (NHL) tedaviye yanıt hastalığın türüne ve evresine göre değişmektedir. Lenfomalarda tedavi seçeneği olarak AHKHN ile ilgili deneyim akut lösemilere kıyasla daha sınırlıdır. Literatürde en sık deneyim folliküler hücreli lenfomalarda bildirilmiştir. Lenfomalarda tedavi seçeneği olarak HKHN, diğer tedavi seçenekleri ile başarı olasılığı düşük olan hastalarda tercih edilmelidir (87). Lenfoma olgularında allojenik ve otolog HKHN'nin etkinliğini değerlendiren pek çok çalışma yayınlanmıştır. Hosing ve arkadaşlarının 1991-2000 yılları arasında tedaviye dirençli ve nüks foliküler lenfomalı hastalar arasında yaptığı bir çalışmada, AHKHN yapılan olguların daha yüksek oranda erken NİM ve daha düşük oranda geç nüks riskine sahip olduğu gösterilmiştir. Çalışmada otolog ve allojenik gruplar arasında benzer sağkalım oranları izlenmiştir. AHKHN sonrası daha düşük nüks oranlarının saptanması GVT etkisiyle açıklanmıştır (88).

İndolent yani yavaş seyirli B hücreli lenfomalarda kemoterapiyle kür olasılığı düşüktür. Hastalık 15 ay– 4 yıl gibi hastalıksız bir dönemden sonra nüks etmekte ve yeniden uygulanan her kemoterapi sonrası alınan yanıt daha kısa süreli olmaktadır (88). Bu nedenle klinik olarak kötü prognoza sahip, HLA tam uyumlu vericisi olan indolent lenfomalı genç hastalarda AHKHN kararı ön planda düşünülmelidir. Miyeloablatif dozda verilen hazırlama rejimi ile yapılan AHKHN indolent lenfomalarda tam kür şansı sağlamaktadır. Agresif lenfomalar kemoterapiye duyarlıdır ve %70–90 oranında kemoterapiye yanıt verirler (89,90). Bu nedenle agresif lenfoma vakalarında AHKHN diğer tedavi yaklaşımlarının devamında düşünülmelidir. Agresif lenfomalı hastalarda halen ilk basamak tedavide standart yaklaşım olarak CHOP kemoterapi protokolü uygulanmaktadır. CD 20 pozitifliği gösteren agresif lenfoma tedavisinde Rituximab'ın tedavi rejimlerine eklenmesi sağ kalım oranlarını iyileştirse de bu gruptaki pek çok hastada (agresif lenfomalı hastaların %30-40'ında) nüks görülmektedir (91,92). Agresif lenfomalarda nüks hastalık durumunda ve kemosensitif vakalarda OHKHN standart iken, primer tedaviye dirençli hastalarda ve OHKHN sonrasında nüks edenlerde tedavi seçenekleri sınırlıdır (93). Bu olgularda; kür sağlayabilecek tedavi seçeneklerinin ve genel uygulanabilir konvansiyonel tedavilerin yokluğu NHL' da AHKHN daha yoğun çalışılmasına neden olmuştur ve bu olgularla ilgili cesaretlendirici çalışma ön sonuçları yayımlanmaktadır. Escalon ve arkadaşlarının çoğu diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) olan 20 hastalık bir serisinde AHKHN sonrası tüm olgularda tam remisyona sağlanmış ve sadece bir olgu takipte nükse ait olmayan nedenlerden kaybedilmiştir (94). 1990'ların sonlarında engraftmanın miyeloablatif olmayan hazırlama rejimleriyle sağlanabildiğinin gösterilmesi ile özellikle geleneksel ablatif tedaviye uygun olmayan daha ileri yaş grubunu kapsayan seçilmiş NHL olgularında İYHR ideal tedavi seçeneği olarak yerini almıştır (95,96). Düşük dereceli ve mantle hücre lenfomalı olgularda İYHR ile nakilin başarılı verilerine rağmen, daha agresif histolojisi olan olgular ve aktif hastalığı olan olgular için mevcut veriler çok umut verici değildir (97).

2.7.6. Multiple Miyelom (MM)

MM malign hastalıklar içinde oldukça önemli bir yer tutmaktadır. Yıllık insidansı 3-4/100.000 kadardır. Yaşlı hastalığıdır. Median yaş 65 civarında olup, 40 yaş altındaki hastaların oranı %5'den azdır. 5 yıllık sağkalım %25 ve 10 yıllık sağkalım %5 kadardır (98). Melfalan-prednizolon (MP) ile vinkristin, adriyamisin ve dekzametazon (VAD) kemoterapi protokolleri MM'da standart tedavileri oluşturmaktadır. Ancak bu tedavilerle tam remisyona oranları düşük (%5-10) ve nüks oranları yüksektir. Büyük

randomize çalışmalarda ileri evre genç hastalarda indüksiyon kemoterapilerinin ardından yüksek doz kemoterapi ve HKHN uygulamalarının daha iyi sağkalım oranları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (99). Günümüzde 65 yaşın altındaki hastalar için standart tedavi şekli, melfalan 200mg/m² ile yüksek doz kemoterapinin ardından OHKHN uygulamasıdır (100). Ardışık iki OHKHN sonrası talidomid ile idame tedavisi verildiğinde 5 yıllık genel sağkalım oranının %85'lere dek uzayabildiği gösterilmişse de OHKHN küratif bir tedavi seçeneği değildir. Aynı zamanda kromozom 13 delezyonu bulunan hastalar yüksek doz tedavi ve OHKHN'e rağmen kötü prognoz ve yüksek mortalite ile ilişkilidir. AHKHN bu hastalarda tümör kontrolü sağlayabilir (100). NİM'nin yüksek olmasına karşın MM'da tek küratif tedavi seçeneğini AHKHN'dir.

MM'da uygulanan ilk AHKHN çoğu önceden yoğun kemoterapi görmüş, genellikle kurtarma amaçlı olarak nakil uygulanmış olan hastaları içermektedir. Bu olgularda %40-60 gibi oldukça yüksek bir oranda NİM ile karşılaşmıştır. Buna karşın EBMT kayıtlarının geriye dönük değerlendirilmesinde; özellikle henüz yoğun tedavi uygulanmamış daha erken bir süreçte hasta seçiminin yapıldığı 1994-1998 yılları arasındaki nakillerde, önceki döneme kıyasla NİM'nin daha az olduğu (%20-30) ve genel sağkalımın belirgin olarak daha iyi olduğu görülmüştür (ortanca; 10 vs 50 ay) (101). AHKHN yapılan hastalardaki NİM'nin çoğunun nedeni miyeloablatif hazırlama rejimleri ve GVHH'dir. İYHR ile NİM azalmakla birlikte nüks olasılığı artmaktadır. EBMT'nin İYHR hastalarını içeren 33 merkezli geriye dönük çalışması, İYHR ile özellikle ilk remisyonadaki hastalarda iyi sonuç alındığını göstermiştir. Buna karşılık önceden yoğun tedaviler almak zorunda kalmış hastalar ile ilerleyici hastalığı olan olgularda sonuçlar iyi değildir (102). İYHR'nin tümör yükü fazla olan MM hastalarında iyi sonuç vermemesi, bunun öncesinde tümör yükünü azaltmak amacıyla bir ya da iki OHKHN yapılmasının temelini oluşturmuştur. T-hücre arındırılmasının denendiği ilk çalışmalar kısa dönemde cesaretlendirici sonuçlar verse de daha sonraki randomize Hollanda Çalışma'sı gerek toksik ölüm gerek nüks oranının yüksekliği ile sonuçlanmıştır (103). AHKHN sonrası nüks olgularında donör lökosit infüzyonu (DLI) ile birlikte talidomidin verilmesi yanıt oranını arttırırken GVHH riskini de azaltmaktadır. Aynı zamanda AHKHN sonrası uygulanan bortezomibin GVHH üzerine olumlu etkisi bildirilmiştir (104).

2.7.7. Miyelodisplastik Sendrom (MDS)

MDS özellikle ileri yaş erişkinlerde görülen efektif olmayan displastik hematopoezis ve periferik sitopenilerle karakterize, AML'ye de dönüşebilme eğilimi gösterebilen

heterojen bir hastalık grubudur. AHKHN MDS için kür sağlayabilecek tek tedavi yöntemidir. Ancak hastaların çoğunun ileri yaşta olmaları, hastalara yandaş hastalıkların eşlik etmesi ve az sayıdaki hastaya uygun verici bulunabilmesi nedeniyle uygulanabilirliği sınırlıdır. Bu hastalar için AHKHN %32-54 oranında uzun süreli DFS sağlayabilmektedir (105).

MDS için AHKHN ile iyi sonuç getirebilecek faktörler, genç yaş, kısa hastalık süresi, HLA uygunluğu, Primer MDS <%10 blast oranı ve iyi sitogenetik özelliştir. Hastalık progresyonu hastadan hastaya değişmekle beraber, uluslararası prognostik skrolama sistemi (IPSS skoru) MDS hastalarında prognozu belirlemek için kullanılan iyi bir yöntemdir. 5 yıllık hastalıksız yaşam, düşük/orta, orta ve yüksek risk kategorileri için sırasıyla, %60, %36, %28'dir (106).

Miyeloablatif hazırlama rejimleri ile NİM çoğu serilerde %40 oranında olduğundan dolayı İYHR kullanımı seçilmiş vakalarda daha uygundur. Akriba olmayan vericisi olan 40-50 yaş altı hastalarda miyeloablatif, 40-50 yaş üstü hastalarda ise İYHR ile HKHN önerilir. 65 yaş üzerinde veya 65 yaş altı nakil için uygun olmayan hastalar hipometilleyici ajanlar, destek tedavisi ve büyüme faktörü tedavisi açısından değerlendirilmelidir.

2.7.8. Diğer Hastalıklar

Günümüzde HKHN uygulamaları, hematopoetik maligniteler başta olmak üzere kronik inflamatuvar hastalıklar, otoimmün hastalıklar, solid organ tümörleri gibi birçok hastalığın tedavisinde ve özellikle son yıllarda diyabet mellitus gibi bazı hastalıklarda doku yenilenmesi amacıyla kullanılmaktadır.

Kötü prognozlu bir hastalık olan primer sistemik amiloidozisli (AL) hastalarda standart tedavilere iyi cevap vermeyen durumlarda HKHN alternatif bir tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır. Çoğu olguda yüksek doz melfalan ile OHKHN yüksek cevap oranıyla ilişkilidir. Nakil sonrası hastaların üçte birinde tam remisyon izlenirken %50-60'ında anlamlı cevap alınır. Tam remisyon sonrası ilk on yılda nüks oranı Boston Serisi'nde % 21 olarak bildirilmiştir. Bununla beraber, bu hasta grubunda OHKHN yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. EBMT 2008 verilerine göre AL'de OHKHN sonrası NİM %11-43 arasında değişmektedir (3).

Sarkomlar ve primitif nöroektodermal tümörler, nöroblastomları da içeren santral sinir sistemi tümörleri, germ hücreli tümörler ve epitelyal tümörler HKHN yapılan başlıca solid organ tümörleridir. EBMT solid organ tümörlerinde AHKHN uygulamalarını 1995 yılından itibaren kayıt altına almaya başlamıştır. 2005-2007 yılları arasında EBMT

kayıtlarına göre solid organ tümörü olan erişkin hastalarda 3631 otolog 192 allojenik HKHN uygulaması gerçekleştirilmiştir. Allojenik nakillerin çoğunluğunu % 22,9 ile nöroblastomlu hastalar oluşturmaktadır. Günümüzde AHKHN renal hücreli karsinomlar, meme ve ovaryan karsinomlar için ileri araştırma gerektiren tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir. Bu olgularda AHKHN uygulamalarının mortalite ve morbiditesi yüksektir. Bu nedenle diğer solid organ tümörleri için rutin uygulanması tavsiye edilmez. Solid organ tümörlerinin tedavisinde AHKHN gibi kompleks tedavi yöntemlerine kıyasla hedefe yönelik tedaviler belirgin olarak daha avantajlı gözükmemektedir. Solid organ tümörlerinde hedefe yönelik yapılan tedavilerdeki gelişmelere paralel olarak son yıllarda allojenik nakil yapılan hasta sayısında belirgin azalma izlenmektedir (3). Heterojen bir hastalık grubunu oluşturan otoimmün hastalıklar popülasyonun %10-12'sinde görülür. Ağır otoimmün hastalıkların tedavisinde HKHN uygulamaları için genel endikasyonlar ilk kez 1997 yılında tanımlanmıştır. Buna göre geleneksel tedavilere cevap vermeyen, ileri ya da geri dönüşümü olmayan sekellerle seyreden ve yüksek mortalite riski ile ilişkili ağır otoimmün hastalık olgularında HKHN endikedir. Günümüzde multiple sklerozis, sistemik sklerozis, sistemik lupus eritematozus (SLE), romatoid artrit (RA) , immün trombositopenik purpura (ITP) ve Crohn hastalığı gibi olgularda HKHN uygulamaları yapılmaktadır. Otoimmün hastalıklar arasında HKHN için ana endikasyonu multiple sklerozis ve sistemik sklerozis oluşturmaktadır (3). HKH'lerin plastisite özelliklerinin keşfinden sonra bu hücrelerin hematolojik olmayan hastalıkların tedavisinde de kullanımları ön plana çıkmıştır. Günümüzde kardiyovasküler onarım, ortopedik uygulamalar ve diyabetik hastalarda kök hücrelerin tedavi amaçlı kullanımı deneysel çalışmalar şeklinde devam etmektedir. HKHN endikasyon yelpazesinin erişkin yaş gurubuna göre çok farklı olduğu pediatrik HKHN olgularının ise yarısından fazlasını başta hemoglobinopatiler olmak üzere, immün yetmezlikler, edinsel ve konjenital aplastik anemiler ile osteopetrozis gibi malign olmayan hastalıklar oluşturmaktadır.

2.8. NAKİL ÖNCESİ DEĞERLENDİRME

HKHN uzun süreli sağkalım ve kür şansı sunmakla birlikte ciddi morbidite ve mortalitesi olan bir işlem olduğundan dolayı nakil öncesi hasta ve yakınlarının bilgilendirilmesi; hasta ve vericinin psikososyal durumu dahil tam bir medikal ön araştırmadan geçirilmesi gerekmektedir (107).

2.8.1.Bilgilendirme ve Onam Formu

Hasta ile görüşmede mutlaka hastalığın tanısı, hastalığın durumu ve nakil dışındaki tedavilerle olası sonuçlar tartışılmalı, kısa dönemde işleme bağlı ölüm, yoğun bakım veya yaşam destek ünitesine bağlanma gerekliliği gibi ciddi durumlar ve olası tüm nakil komplikasyonları mümkün olduğunca net bir şekilde anlatıldıktan sonra tüm hastalardan bilgilendirilmiş olur formu alınmalıdır.

2.8.2. Organ Sistemlerinin Değerlendirilmesi

Tüm HKHN adayları sistemik sorunlar ve yandaş hastalıklar açısından nakil öncesi dönemde ayrıntılı bir şekilde sorgulanmalı, muayene ve tetkik edilmelidir.

2.8.3. Performans Durumu

Genel olarak hazırlama rejimleri hemen daima az veya çok morbiditeye neden olacak şekilde toksiktir. Bu nedenle HKHN adaylarının genel performans durumlarının iyi olması istenir.

2.8.4. Nakil Öncesi Tedaviler

Hazırlama rejiminin potansiyel toksisitesinin önceki tedavilerin toksisitelerine ekleneceği hesaba katılmalıdır. Kümülatif dozların hesaba katılması, kısa vadede organ sistemlerine getireceği yükün belirlenmesinin yanı sıra, özellikle daha uzun vadede nakil sonrası ikincil malignite riskini belirlemek bakımından da önem taşımaktadır.

2.8.5. Verici Seçimi

Doku tiplendirmesi ile ilgili bilgi hastanın AHKHN aday olup olamayacağını belirleyen en temel veridir. Doku grubu uyumu için HLA sisteminden yararlanılmaktadır. Aile içi nakillerde anne ve babadan gelen HLA A, B ve DR antijenlerinin alıcı ve verici arasında bire bir uygunluk göstermesi tam uyum (full match, 6/6) olarak ifade edilir. Tek bir allelden gelen antijen uygunsuzluğu ise tek uyumsuz match olarak adlandırılır. Aile dışı nakillerde HLA C ve DQ allel antijenlerinin uyumu da göz önüne alınmalıdır. HLA uyumsuzluğu arttıkça GVHH gelişimi, graft yetmezliği ve NİM olasılığı artmaktadır.

AHKHN farklı verici seçenekleri ile gerçekleştirilebilir. Genel olarak varsa en uygun vericiler tek yumurta ikizleridir (singeneik nakil); ancak bu tür nakillerde GVT etkisinin

olmaması nüks olasılığını arttırmaktadır. Bu nedenle nüks olasılığı yüksek bir durumda tek yumurta ikizi uygun verici olmayabilir.

İkinci seçenek HLA tam uyumlu kardeşlerdir. Günümüzdeki AHKHN uygulamaları genellikle doku grubu tam uyumlu kardeşten nakil yapılması şeklindedir. İki kardeş arasında böyle bir uyum olma olasılığı matematiksel olarak %25'dir. AHKHN ihtiyacı olan hastaların sadece %30'una ideal verici bulunabilmektedir. Gelişmiş ülkelerde ise kardeş sayısının az olmasından dolayı bu oran daha da düşüktür. Birden fazla HLA tam uyumlu kardeşin varlığında vericinin yaşı, gönüllülük ve genel sağlık durumu, CMV serolojisi ve ABO kan grubu uyumu dikkate alınarak verici seçimi yapılmalıdır. Çocuk doğurmuş kadın vericiden erkek hastaya yapılan nakiller ile yaşlı vericilerden yapılan nakillerde GVHH görülme olasılığının yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle verici yaşının 50-60'ın üstünde olmaması istenir (108). Tam uyumlu kardeş bulunamadığında diğer bir seçenek tek antijen uyumsuz akraba vericilerdir. Tek antijen uyumsuz vericisi olanlarda GVHH veya graft reddi riski biraz daha fazla olmasına karşın nakil sonuçları hemen hemen benzerdir (109,110).

Bu seçeneklerden de uyumlu verici temin edilemediği durumlarda alternatif verici kök hücre nakilleri gündeme gelmektedir. Bunlar HLA uygun aile dışı vericilerden HKHN, kordon kanı nakli ve haploidentik vericilerden kök hücre nakilleridir. HLA uygun aile dışı verici sonuçlarını bildiren çeşitli çalışmalarda; verici tipi (kardeş, vs aile dışı) ve naklin şekline (AHKHN/OHKHN) göre ilk tam remisyonda DFS ve OS oranları bakımından benzer sonuçlar sağlanabildiği, ancak aile dışı HKHN'da NİM ve morbidite oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (111). Son yıllarda yapılan çalışmalarda aile dışı vericilerin HLA allellerinde 10/10 uyum olması durumunda çok daha iyi sonuçlar sağlandığı ve NİM'de azalma ile birlikte olduğu bildirilmektedir (112). Haploidentik nakil (HİT) hasta ile verici arasında 2-3 HLA lokusunda uygunsuzluk bulunması durumu olup aile bireyleri, genellikle de anne veya babadan yapılan alternatif bir nakil şeklidir. Şiddetli graft rejeksiyonu ve GVHH olasılığı ile ilişkilidir (113). Graft rejeksiyonunu önlemek amacıyla verilen yoğun immünsupresif ve miyeloablatif rejimler de enfeksiyon ve toksisite riskini artırarak yüksek morbidite ve mortaliteye yol açmaktadır. Son yıllardaki olumlu gelişmelere rağmen halen HİT yüksek riskli bir işlem olarak kabul edilmektedir.

Ülkemizde vericiler yakın zamana kadar akraba ve çoğunlukla da HLA uyumlu kardeşlerdir. Ender olgularda HLA doku grubu özdeş anne, baba ve yeğen-kuzenlerin kullanıldığı bilinmektedir. Son yıllarda ülkemizde HLA uyumlu ve uyumsuz nakil sayılarında artış olmasına rağmen, Avrupa ülkelerinin belirgin olarak gerisinde kalmıştır. 2008 yılında %7,2'inde alternatif vericilerden (akraba dışı ve kordon kanı) AHKHN yapılmıştır (6).

2.8.6. Enfeksiyonlar

AHKHN'de hazırlama rejimine bağlı olarak ortaya çıkan nötropeni, enfeksiyonları kolaylaştıran en önemli faktördür. Mukoza bütünlüğünün bozulması, uzun süreli kateterler, aylarca sürebilen humoral ve hücrel immün yetmezlik ve AHKHN sonrası görülen GVHH, enfeksiyonları kolaylaştıran diğer önemli etkenlerdir. Acil HKHN yapılması gereken ancak aktif enfeksiyonu olan hastalarda nakilden sonraki dönemde uzamış ve derin nötropeni enfeksiyon kontrolünü daha da güçleştireceğinden dolayı bu olguların enfeksiyon hastalıkları tam olarak düzeltilene kadar naklin geciktirilmesi önerilmektedir (114). Söz konusu enfeksiyonun başlıca nedeninin başka yollarla düzelmeyen ve ancak başarılı bir nakili takiben düzelmesi beklenen bir nötropeni ise bu durumda HKHN'nin enfeksiyonu kontrol altına almaya yönelik tüm imkânların kullanılmasını takiben yapılması uygun bir yol olabilir. İnvaziv fungal enfeksiyonlar gibi ciddi ancak klinik olarak düzelmiş enfeksiyonlar da nakil öncesinde dikkate alınmalıdır (115). İnvaziv pulmoner aspergilloz özellikle AHKHN için önemli bir engel oluşturabilir. Birçok merkez bu olgularda AHKHN kontrendike görmektedir (116). Bu hastalarda hazırlama rejiminden önce antifungal tedavi verilip risk ortadan kalkıncaya kadar tedaviye devam edilmesi (sekonder profilaksi) önerilmektedir (117).

AHKHN adayları rutin olarak hepatit A, B ve C serolojisi açısından tetkik edilmelidir. Geçirilmiş A hepatiti herhangi bir sorun oluşturmaz ancak transaminazların yüksek olduğu akut dönemde karaciğer ile ilgili komplikasyon riski nedeni ile bu tür hastalarda nakil, enzimler normale dönene kadar ertelenmelidir (118). Alıcıda aktif hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu saptanırsa AHKHN öncesi antiviral tedavi başlanmalıdır. Alıcının HBV replikasyonu baskılandıktan sonra, eğer hastada ileri dönem karaciğer hasarı yoksa anti-viral tedavi ile birlikte AHKHN uygulaması önerilmektedir. Hepatit B taşıyıcıları aktif karaciğer hasarı yok ise AHKHN protokollerine dahil edilebilirler. Ancak bu hastaların yüksek doz tedaviler sonrasında artmış virüs reaktivasyon

potansiyeli taşıdığı bilinmektedir (118). Bu nedenle bu olgularda AHKHN sonrası kemo-immüsupresif tedaviye bağlı HBV reaktivasyonunu önlemek amacıyla antiviral profilaksi önerilmektedir (119). Bazı kronik Hepatit B hastalarında ise Hepatit B immünize vericiden yapılan nakil sonrası adaptif immünoterapiye bağlı olarak enfeksiyon temizlenebilir (120). C hepatiti ile ilgili veriler daha az kesindir. Aktif C hepatiti olan hastalarda, nakil sonrası karaciğer fonksiyon testlerinin bozulma olasılığı daha yüksektir (118,121). Genel bir görüş olmamakla birlikte replikatif HCV pozitif alıcılar, primer hastalık için kontrendikasyon yoksa HKHN öncesi antiviral ajanlar (peg-interferon+ribavirin) ile tedavi edilmelidir.

Aktif CMV enfeksiyonu HKHN için engel oluşturur. Pratikte daha sık karşılaşılan durum ise alıcının daha önceden CMV ile karşılaşmamış olmasıdır. HKHN sırasında ve sonrasında kazanılan CMV enfeksiyonun mortalitesi yüksektir. Bu nedenle alıcının CMV negatif olduğu durumlarda enfeksiyon riskini azaltmak amacıyla vericinin ve uygulanacak tüm kan ürünlerinin seronegatif olduğundan emin olunmalıdır (122). Günümüzde genel olarak Human immün Deficiency Virüs (HIV) pozitif hastaların nakil için uygun aday olmadıkları kabul edilmektedir.

2.8.7. Beslenme Durumu

Hastaların ağırlıkları ile sağkalım oranları arasında belirgin bir ilişki bulunmaktadır. Çok sayıda HKHN olgusunu içeren klinik bir çalışmada ağırlıkları, ideal beden ağırlığının %95'inden az olanlar ile %145'inden fazla olan hastalarda nüks dışındaki nedenlere bağlı mortalite oranlarının arttığı saptanmıştır (123). Bu nedenle kaşeksisi veya morbid obezitesi olan hastalarda bu durumun nakil takviminin el verdiği ölçüde düzeltilmesi gerekir.

2.9. ENGRAFMAN VE KİMERİZM

2.9.1. Engrafman

Hematopoetik kök hücrelerin nakil sonrası dönemde hastanın kemik iliğine yerleşerek kan elemanlarını oluşturmaya başlaması ve devam ettirmesi olayına engrafman adı verilmektedir. Engrafman miyeloid seri, lenfoid seri ve trombosit engrafmanı olarak alt gruplara ayrılır. Nötrofil engrafmanı birbirini takip eden 3 gün boyunca nötrofil sayısının $500 \text{ mm}^3/\text{L}$ üzerinde olduğu ilk gün olarak tanımlanır. Trombosit engrafmanı ise birbirini takip eden 3 gün boyunca trombosit sayısının $20000 \text{ mm}^3/\text{L}$ üzerinde

olduğu ilk gün olarak tanımlanır (124). Genellikle nakil sonrası +8 ve +21 günler arasında hastaların %85'inde engrafman sağlanmış olur. Bu sürenin üzerine çıkmış ve nötrofil sayısı $< 500 \text{ mm}^3/\text{L}$ seyrediyor ise gecikmiş engrafman söz konusudur. +42. günden sonra hala nötrofil sayısı $< 500 \text{ mm}^3/\text{L}$ ise engrafmanın olmadığına karar verilir.

2.9.2. Kimerizm

Kökenini mitolojik bir karakterin adından almış olan kimerizm, bir organizmada birden fazla zigottan köken alan hücrenin birlikte bulunması durumunu ifade eder. AHKHN nakli sonrasında verici ve alıcı hücreleri ayırımında, graft kinetiğinin belirlenmesinde ve hastalık nüksünün öngörülmesinde önem taşımaktadır.

2.10. HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ ERKEN DÖNEM KOMPLİKASYONLARI

2.10.1. Akut GVHH

GVHH AHKHN'den sonra görülen en sık ve ciddi komplikasyonlardan biridir. İlk olarak 1950'lerde ışınlanarak kemik iliği aplazisi geliştirilen farelerde AHKHN takiben verici immünkompetan T-hücrelerinin alıcı hayvanlarda eritrodermi, ishal ve sarılık tablosunu oluşturduğu görülmüş ve bu duruma 'Runting Sendromu' denilmiştir. Sonradan bu tablo GVH reaksiyonu olarak tanımlanmıştır. AHKHN sonrası ilk 100 günde gelişen GVHH, akut GVHH olarak adlandırılır. GVHH profilaksisine rağmen HLA tam uyumlu AHKHN yapılan hastaların, %9-50'sinde (~ % 30-50) evre II-IV klinik olarak ciddi akut GVHH gelişebilmektedir. Akut GVHH'nin en sık rastlanan klinik bulguları; deride eritematöz döküntüler, sarılıkla karakterize hepatit ve gastroenterit tablosudur. Alıcının cilt, mukozalar, karaciğer, barsak gibi bazı doku hücrelerindeki MHC Clas II moleküllerine karşı verici CD4+T hücre aktivasyonu ve akabinde IL-2, IL-4 ve IL-10 salınımı patogenezde başlıca rol oynar (125).

Akut GVHH'de en sık tutulan organ cilttir. İlk ortaya çıkan klinik bulgu makülopapüller döküntüdür. Daha ağır olgularda büller ve deskuamasyon izlenebilir. Sıklıkla avuç içi ve ayak tabanından başlar. Lezyonlar tüm vücut yüzeyini tutabilir, kaşıntılı ve ağrı olabilir. Akut GVHH'de ciltten sonra ikinci sıklıkla tutulan organ karaciğerdir. Karaciğer tutulumu kolestatik hepatopati ile sonuçlanır. Kolestatik enzimler yüksekliği ön plandadır. Benzer klinik tablo nakilden sonraki dönemde tedaviye bağlı hepatotoksisite, enfeksiyonlar, SOS'da da olabileceğinden dolayı akut karaciğer GVHH

tanısı biyopsi ile doğrulanmalıdır. Gastrointestinal sistem (GİS) tutulumunda ilk dönemde hastada kramp şeklinde karın ağrısı ve yeşil sulu ishal ortaya çıkar. Enteral sıvı kaybı bağırsak tutulumunun şiddetinin ölçüsü olarak kullanılabilir. Şiddetli karın ağrısı, kanlı ishal ve masif enteral sıvı kaybı ilerlemiş GIS GVHH göstergesidir.

Tedavi multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Hastalığın kontrolü ve gerilemesine yönelik immüsupresif tedavi, cilt bütünlüğünün bozulmasına karşı topikal önlemler ve sistemik antibiyotiklerle enfeksiyon profilaksisi tedavi esaslarını oluşturur. Tüm koruyucu önlemlere rağmen viral, bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar sıklıkla ve mortalitede büyük rol oynarlar. GVHH profilaksisinde klinikte sık olarak başvurulan yöntem immüsupresif ajanların kullanımıdır. Farmakolojik olmayan profilaksi seçeneği olarak kullanılan T hücre arındırılması ile GVHH olasılığı en aza indirilirken nüks riski belirgin olarak artmaktadır (126). Siklosporin veya takrolimus (FK506) ile birlikte metotreksat uygulanması ve bazen de mikofenolat mofetil (MMF), lenfolitik özellikte steroidler veya rapamisin gibi Treg-hücre sayılarını arttıran ajanlar da profilaksi amacıyla kullanılabilir (127).

Uzun süreli sağkalımın en önemli göstergesi birincil tedavi cevabıdır. Standart sistemik immüsupresif tedavi steroid ve siklosporindir (Cs-A). Akut GVHH'de 2 mg/kg/g dozunda metil-prednizolon ile tedaviye başlanır ve klinik cevaba göre azaltılarak kesilir. Tam cevap evre II-IV akut GVHH olan akraba dışı nakillerin %25'inde; HLA tam uyumlu kardeş nakillerin ise ancak %40'ında sağlanabilir. İlk 3 aylık sürede yanıtı olmayanlarla hastalığı alevlenenlerde (hastaların %60-75'inde) alternatif ikincil tedavi gereksinimi olur (128). Çoğu nakil merkezleri arasında ikincil standart tedavi yaklaşımları açısından henüz tam bir uzlaşma sağlanamamıştır. İkincil tedavide immüsupresif ilaçlar, oral absorbe olmayan steroidler, anti-timosit globülin, monoklonal antikorlar, pentostatin (ADA inhibitörü) ve mezenkimal kök hücre uygulamaları kullanılabilir (129). Sirolimus, mikofenolat mofetil, talidomide, pentostatin gibi immunsepresif ajanlar ile yapılan randomize çalışmalarda bu ajanlardan hiç birinin tek başına steroide üstün olduğu gösterilememiştir (129). Ekstrakorporeal fotoferez uygulamaları bazı seçilmiş hastalarda yararlı olabilir (130). Özellikle baskın cilt tutulumu olan steroid dirençli GVHH olgularında etkin bir tedavi yöntemidir. Visceral GVHH'de poliklonal veya monoklonal antikorlar kullanılabilir. Mezenkimal kök hücrelerin kullanımının ise ileriye dönük randomize çalışmalar ile test edilmesi gerekmektedir (131).

2.10.2. Enfeksiyonlar

HKHN sonrası görülen enfeksiyonlar nakil başarısını etkileyen önemli faktörlerden biridir. İmmün sistem fonksiyon bozukluğu nakil sonrası dönemlerde farklılıklar göstermektedir. Engrafman öncesi dönemde hücresel ve humoral immünite bozukluğu, uzamış nötropeni ve sıklıkla yerleşik olan bir katater ile mukozal ve gastrointestinal bariyerlerin bozulması neticesinde hastalar enfeksiyona yatkın hale gelmektedir. Bakteriler bu dönemdeki enfeksiyonların en sık nedenidir. Nakilden sonra ilk 100 günü kapsayan erken engrafman sonrası dönemde bağışıklık sisteminin fagozitik fonksiyonları hastaların çoğunda yeniden oluşur. Her ne kadar bakteriyel enfeksiyonlara duyarlılık önemli ölçüde azalmış olsa da, hem gram negatif hem de gram pozitif bakterilerle olan enfeksiyonlar için yerleşik katater hala enfeksiyon kaynağı olarak yerini korumaktadır. Fırsatçı enfeksiyonlar özellikle viral ve fungal organizmalar büyük bir risk olmaya devam etmektedir. 100. günden normal immünitinin oluşumuna kadar geçen süreyi kapsayan geç engrafman sonrası dönemde kronik GVHH ve bozulmuş T hücre fonksiyonu hastaların çoğunda izlenmektedir. Hastalar hem altta yatan hastalıkları hem de GVHH için kullanılan immünsupresif ajanlardan dolayı artmış enfeksiyon riski ile karşı karşıyadır. Bu dönemde bozulmuş makrofaj fonksiyonu ve humoral immünite nedeniyle özellikle *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve *Neisseria meningitidis* gibi kapsüllü bakteriyel enfeksiyonlar viral ve fungal patojenlere karşı aşırı duyarlılık söz konusudur (132).

2.10.2.1. Bakteriyel Enfeksiyonlar

HKHN sonrası nötropenik dönemdeki ilk enfeksiyonların %90'ı bakteriyel orijinlidir. Gram negatif bakteriler yaygın ve hızla patojenik olmalarına rağmen gram pozitif bakteriler en sık izole edilen ajanlardır. İlk 30 gün içinde en sık koagülaz negatif *Stafilokok epidermidis* (katater kaynaklı) ve gram negatif bakteri enfeksiyonları görülür. *Acinetobacter* ve *Stenotrophomonas* enfeksiyonları tedavi edilmesi güç ve mortalitesi yüksek olan enfeksiyonlardır. Entübe hastalarda ve uzamış nötropenisi olan hastaların sonraki ateşlerinde bu etkenler akla gelmelidir.

2.10.2.2. Fungal Enfeksiyonlar

Fungal enfeksiyonların büyük çoğunluğu AHKHN sonrası erken dönemde engrafman öncesi nötropenik dönemde gelişir (133). Özellikle nötropeni süresinin uzaması ön planda *Candida* ve *Aspergillus* türleri ile oluşan sistemik fungal enfeksiyon riskini artırmaktadır. Uzamış nötropenin yanı sıra GVHH gelişimi ve immünsupresif tedavi

kullanımı, ileri yaş, splenektomi, alıcı sitomegalovirüs (CMV) pozitifliği, TBI içeren hazırlama rejimleri, candida kolonizasyonu, HLA uyumsuz veya akraba olmayan vericiden nakil, T hücre arındırılması AHKHN hastalarında invaziv fungal enfeksiyon gelişiminde yatkınlığa neden olmaktadır.

2.10.2.3. Viral Enfeksiyonlar

Viral enfeksiyonlar ve özellikle CMV enfeksiyonu HKHN esnasında sık karşılaşılan ve ölümcül olabilen komplikasyonlardandır. CMV HKHT'da en sık pnömoni ve gastrointestinal hastalığa neden olmaktadır. HKHN sonrası CMV enfeksiyonu %30 oranında görülmektedir. Bunların %50'sinin mortalitesi oldukça yüksek akciğer enfeksiyonu olduğu bilinmektedir (134). HKHN'de CMV ile tipik olarak nakilden sonraki 30-100.günlerde karşılaşılır. Verici ile alıcı serolojisi CMV riskini ortaya koyan en önemli kriterlerdendir. Verici pozitifliği yanında alıcı negatifliği yüksek risk ile ilişkilidir. Verici ve alıcı serolojik statüsü, yüksek viral yük, viremi varlığı dikkate alındığında yüksek viral yükün CMV açısından en büyük riski oluşturduğu gösterilmiştir (135).

HKHN yapılan hastalarda şiddetli mukozit ve özefajitin en sık görülen enfeksiyöz nedeni HSV enfeksiyonudur. HSV seropozitifliği bulunan antiviral profilaksi almamış AHKHN hastalarının %70-80'inde virüs reaktif olur. AHKHN sırasında kullanılan yoğun immünsupresif ve miyeloablatif tedavi sonucu EBV enfeksiyonu reaktivasyon veya kan ürünleri ile direkt inokülasyonu sonucu ortaya çıkabilmektedir. Çoğunlukla asiklovir tedavisine iyi cevap veren yavaş gidişli bir klinik seyir gösterir. EBV enfeksiyonlarının bir kısım tümöral oluşumlara (Burkitt lenfoma, Hodgkin hastalığı ve nazofarenks kanseri) ve kemik iliği alıcılarında nakil sonrası lenfoproliferatif hastalığa yol açabildiği bilinmektedir. Lenfoproliferatif hastalık için nakil sonrası dönemde özellikle ilk 6 ay risklidir. En önemli risk faktörü T hücre arındırılmasıdır.

2.10.3. Engrafman Yetmezliği

Engrafman yetersizliği günümüzde %5'in altında bir oranda görülmektedir (136). Yetersiz sayıda kök hücre infüzyonu, T-hücre arındırılması işlemleri, ağır enfeksiyonlar, GVHH, yetersiz hazırlama rejimi, verici HLA doku grubu uyumsuzluğu ve ilaç toksisitesi gibi nedenler engrafman yetersizliğine zemin hazırlamaktadır (137).

2.10.4. Sinüzoidal Obstrüksiyon Sendromu (SOS)

HKHN hazırlık rejimine bağlı olarak en sık etkilenen organlardan birisi karaciğerdir. Karaciğeri ilgilendiren komplikasyonlar arasında geçici enzim artışları, enfeksiyonlar, sepsis, kolestaz gibi biliyer problemler, ilaca bağlı toksisite, GVHH ve SOS sayılabilir (138). Başlangıçta terminal venüllerin tıkanıklığı nedeniyle veno-oklüziv hastalık (VOH) olarak adlandırılmış ancak daha sonra patogenezindeki esas lezyonun hepatik sinüzoidal alandan kaynaklandığı anlaşıldığından SOS deyiimi tercih edilmiştir (139). Patolojide ilk lezyon sinüzoidal obstrüksiyondur. İnflamasyon, hepatosit nekrozu ve geç dönemde karaciğer fibrozisi tabloya eklenebilir (140).

SOS klasik olarak hazırlık rejiminden sonraki haftalarda hepatomegali, sağ üst kadranda ağrısı, ödem ve asitin eşlik edebildiği kilo artışı ve ikter tablosuyla kendini gösterir (138,141). HKHN seyrinde SOS sıklığı farklı serilerde tanı kriterleri, hazırlık rejimleri ve hastaya ait risk faktörlerindeki farklılıklar nedeniyle geriye dönük analizlerde %0-70 arasında bildirilmiştir (142). Bilirubin düzeyi, kilo artış miktarı, trombosit transfüzyonu gereksinimi, enzim düzeyleri, hepatik venöz basınç gradiyenti, serum kreatinin artışı miktarı, portal ven trombozu varlığı ve oksijen saturasyonunda azalma prognozu belirleyen parametrelerdir (142).

2.10.5. Engraftman Sendromu

Nötrofil engraftmanının başladığı ilk 72-92 saat içinde ortaya çıkan, enfeksiyonla ilişkisiz ateş, vücut yüzeyinin %25'ini aşan alerjik olmayan deri döküntüsü, sıvı birikimi, pulmoner embolizm veya kalp yetmezliği ile ilişkisiz hipoksi veya akciğer infiltrasyonu ile ortaya çıkan bir tablodur (143). Pediatrik AHKHN olgularında %20-48, erişkin OHKHN olgularında %7-59 oranında bildirilmiştir. AHKHN olgularında % 28-51 arasında miyeloablatif olmayan nakillerde yapılan bir çalışmada %10 sıklıkta görülebildiği bildirilmiştir (143).

2.10.6. Hematopoetik Kök Hücre Nakline Bağlı Trombotik Mikroanjiyopati

HKHN olgularında hazırlık rejimi, GVHH ve profilaksisinde kullanılan ajanlar ve enfeksiyonların etkisiyle oluşan endotel hasarının başlattığı Trombotik trombositopenik purpura (TTP) veya hemolitik üremik sendrom (HÜS) benzeri tablolar trombotik mikroanjiyopati (TM) olarak adlandırılır. Mikroanjiyopatik hemolitik anemi (MAHA), trombositopeni, enfeksiyon dışı ateş, renal ve/veya nörolojik değişiklikler olarak

özetlenebilecek klinik tablonun ortaya çıkışı genellikle +60. gün civarında olsa da bu süre ilk haftadan ikinci yıla kadar değişebilir. Genel olarak AHKHN olgularında %15'e varan oranlarda, OHKHN olgularında ise %4 sıklıkta bildirilirse de literatürde %0.5'den %76'ya kadar geniş bir oranda sıklık tanımlarına rastlanabilir. Tedaviye rağmen %60-90 arasında mortalitesi vardır (144).

2.10.7. Hemorajik Sistit (HS)

Hematüri, dizüri, pollakiüri, suprapubik ağrı gibi semptom veya bulgularla ortaya çıkan bir komplikasyondur. HKHN olgularında profilaksi yokluğunda %70 sıklıkta, profilaksi ardından %5-35 sıklıkta bildirilmektedir. Erken başlangıçlı HS siklofosamid veya ifosfamidin toksik metaboliti olan akroleinin üriner sistem toksisitesinden kaynaklanır. Genellikle HKHN'i izleyen haftalar veya aylar sonra ortaya çıkan geç HS etiyojisinde virüsler, GVHH ve geçirilmiş eski HS suçlanmaktadır (144).

2.11. HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI GEÇ KOMPLİKASYONLAR

İndirgenmiş yoğunlukta hazırlama rejimlerinin kullanımı ile ileri yaşlardaki hastalara nakil yapılabilmesi, kord kanı nakli gibi yeni nakil metotlarının kullanıma girmesi, enfeksiyon kontrolü ve destek tedavilerdeki gelişmeler gibi faktörler günümüzde HKHN yapılan hasta sayısını arttırmıştır. Artan nakil sayısı ile birlikte yaşam oranlarındaki iyileşmeler nakile bağlı geç yan etki görülme oranlarını göreceli olarak arttırmaktadır (145).

2.11.1. Kronik GVHH

AHKHN sonrası görülen en sık komplikasyon olan kronik GVHH genellikle AHKHN'den 3-12 ay sonra ortaya çıkar. IBMTR verilerine göre kronik GVHH için ortalama süre HLA tam uyumlu kardeş nakillerinden sonra 4,5 ay, akraba dışı verici nakilleri için 4 aydır. %5 vakada ise nakilden sonraki 1. yılda görülür (146). AHKHN takip eden ilk 2 yıl içinde kronik GVHH gelişme riski %60 olup en büyük risk faktörü hikâyede daha önceden akut GVHH'nin olmasıdır.

Kronik GVHH'nın klinik belirtilerinin otoimmün hastalıklara benzemesi, bazı hastalarda otoimmün antikorlara rastlanması kronik GVHH patogeneğinde CD4+ T-hücre aktivasyonunun yanı sıra otoimmünite ve timüsün katkısını da akla getirmektedir.

SLE, romatoid artrit, multiple sklerozis gibi bazı otoimmün hastalıklarda CD4+/CD25+ düzenleyici T-hücrelerinin (Treg) sayı ve fonksiyonunda azalma ile benzer şekilde (147,148) bazı kronik GVHH hasta serilerinde CD4+ CD25+ FoxP3+ ile boyanmış Treg sayımlarında düşüklük rapor edilmiştir (149).

Kronik GVHH klinik olarak cilt karaciğer ve GIS bulgularının yanı sıra tırnaklarda distrofik değişiklikler, oral mukozada ülser ve likenoid değişiklikler, ağız içinde kuruluk, gözde gelişen oküler sicca sendromu sonucunda gözlerde kuruma kaşınma, yanma, obstrüktif akciğer hastalığı, bronşiolitis obliterans sendromu ve hematolojik değişiklikler şeklinde de kendini gösterebilir.

2.11.1.1 Kronik GVHH’de Yeni Tedavi Yaklaşımları

Son zamanlarda Treg hücrelerinin çoğaltılmasının kronik GVHH da klinik yarar sağladığına yönelik çalışmalar rapor edilmiştir. Treg hücrelerinin hücre dışı çoğaltılması işlemi zor ve standardı belirlenmemiş bir yöntem olması nedeniyle henüz klinik uygulama alanına girmemiştir. Klinik kullanımı olan sirolimus, mikofenolat mofetil ve ekstrakorporal fotoferez (ECP) gibi tedavi yöntemleri etkilerini Treg hücrelerini çoğaltmak yoluyla gösterirler (150,151). Diğer bir tedavi yaklaşımı Treg oluşumu ve çoğalmasında etkili bir sitokin olan IL-2 kullanımıdır. (152). Harvard grubu AHKHN sonrası uzun süreli düşük doz IL-2 uygulaması ile Treg sayımlarındaki artışı ve bunun kronik GVHH gelişiminde azalma ile ilişkili olduğunu göstermiştir (153). Kronik GVHH’da B hücrelerini hedefleyen tedavi yaklaşımı da son zamanlarda oldukça güncel hale gelmiştir. Bu hastalığın seyri sırasında birçok otoimmün antikor oluşumu gözlenmiştir. Bunlardan biri olan Platelet kaynaklı büyüme faktörüne (PGF) karşı gelişen antikorlara kronik GVHH olan nakil hastalarında rastlanır iken olmayanlarda görülmediği rapor edilmiştir (154). Bir fare çalışmasında donör B-hücreleri deplase edildiğinde kronik GVHH gözlenmemiştir (155). KGVHH ile B-hücreleri ve antikorlar arasındaki bu ilişkiyi gösteren verilere dayanarak, Rituximab bu hastalığın tedavisinde kullanılmış ve faz II çalışmalarda % 60 üzerinde cevap görülmüştür (156,157). Hücre dışı veya alemtuzumab ya da anti-timosit globülin kullanarak yapılan in vivo T hücre arındırılması neticesinde düşük oranlarda kronik GVHH rapor edilmiştir (158). Fakat akraba dışı vericilerden yapılan AHKHN hastalarını kapsayan büyük bir randomize çalışmada T-hücre eksiltmesi-siklosporin kombinasyonunun siklosporin-metotreksat

kombinasyonuna göre akut GVHH insidansında belirgin ölçüde düşmeye neden olurken, kronik GVHH oluşumunda benzer ölçüde bir azalma gösterilememiştir (159).

2.11.2. Geç Enfeksiyonlar

Kronik GVHH tedavisinde kullanılan immünsupresif ajanların geç dönemdeki fırsatçı enfeksiyonlara neden olduğu bilinmektedir. AHKHN sonrası sık görülen geç enfeksiyon nedenleri CMV, Pnömosistis carinii, Varisella zoster, Mukokütanöz candidiazis, İnvaziv aspergillozis ve kapsüllü bakterilerdir.

2.11.3. Kronik Pulmoner Komplikasyonlar

Pulmoner disfonksiyon AHKHN sonrası hastaların en az %15-20'sinde ortaya çıkmaktadır. Pulmoner geç komplikasyonların en önemli sebepleri hazırlayıcı rejimler, TBI dozu, kronik GVHH ve fırsatçı enfeksiyonlardır.

2.11.4. Hematolojik Komplikasyonlar

Otoimmün olarak oluştukları düşünülen immün trombositopeni, anemi ve nötropeni hematolojik geç komplikasyonları oluşturur. Özellikle kalıcı trombositopeninin prognostik önemi vardır.

2.11.5. Endokrin Komplikasyonlar

AHKHN öncesi sitotoksik tedaviler, kranial RT, baş-boyun RT, yüksek doz kemoterapi ve TBI, endokrin yetmezlik nedenlerindendir. Başlıca geç endokrin komplikasyonlar; hipotiroidi, hipoadrenalizm, büyüme gelişme geriliği, gonadal yetmezlik ve infertilitedir. Osteoporoz ve osteopeni; TBI içeren rejimler, kortikosteroid tedavisi, inaktivite ve iyatrojenik hipogonadizm gibi faktörler nedeniyle gelişebilir. AHKHN sonrası kortikosteroid kullanan hastaların %5-10'nunda, ortalama bir yıl içinde avasküler nekroz gelişebilmektedir. Osteopeni yaklaşık % 50-60 hastada görülürken, osteoporoz ise % 20 gibi önemli bir oranda tespit edilebilir.

2.11.6. Kardiyak Komplikasyonlar

Yoğun sitotoksik tedavinin özellikle yüksek doz antrasiklin ve mediastinal RT'nin komplikasyonları olarak kardiyak yetmezlik ve koroner arter hastalığı ortaya çıkabilmektedir.

2.11.7. Göz Komplikasyonları

AHKHN sonrası en sık görülen göz komplikasyonları katarakt ve oküler sikkadır. Katarakt gelişimi gibi komplikasyonlar uygulanan hazırlık rejimleri ile yakından ilişkilidir. TBI sonrası yapılan AHKHN katarakt insidansı, özellikle tek seansta TBI alanlarda %75-85'lere kadar çıkabilir. Katarakt insidansı fraksiyone TBI alanlarda daha düşüktür (%34). GVHH gelişen hastalarda kortikosteroid kullanılması da katarakt riskini arttırmaktadır.

2.11.8. Nörolojik Komplikasyonlar

Ağır bir nörolojik tablo olan ve özellikle çocuklarda görülen lökoensefalopati, beyin beyaz cevherinin yoğun intratekal metotreksat tedavisi, kranial RT, TBI gibi nedenlerle hasarlanması sonucunda ortaya çıkabilmektedir.

2.11.9. İkincil Malignite

AHKHN sonrası gelişen sekonder maligniteler patogenezinde çok sayıda neden rol almaktadır. 1990'lı yılların sonlarında yapılan bir çalışmada HKHN sonrası 10 yıldan fazla yaşayan hastalarda yeni solid tümör geliştirme riskinin normale oranla 8.3 katı ve 15 yıllık solid kanser riskinin % 6.7 olduğu belirtilmiştir (160). Risk özellikle yüksek doz fraksiyone olmayan radyasyon alanlarda ve yoğun miyeloablatif kemoterapi hazırlama rejimi alanlarda artmaktadır. Ayrıca T-depleasyonu yapılan AHKHN'da EBV enfeksiyonuna bağlı gelişen nakil sonrası lenfoproliferatif hastalık riski yüksektir.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışmada Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı Erciyes Transplant Merkezi'nde 1999 ile Ocak 2010 tarihleri arasında allojenik hematopoetik kök hücre nakli (AHKHN) yapılan 184 hastanın verileri geriye dönük olarak değerlendirildi. Nakil sonrası dönemde rutin takipleri yapılamayıp verilerine tam olarak ulaşılamayan ve %10'dan fazla blastik hücre ile nakil gerçekleştirilen hastaların sonuçları çalışmaya dahil edilmedi. Nakil sonrası dönemde en az 6 ay süre ile takip edilmiş olgular çalışmaya alındı. Tanı ve tedavi takipleri merkezimizde yürütülen hastalar yanında dış merkezde tanı alıp tedavi verilen ve nakil için hazır olgular da çalışmaya dahil edildi. Çalışma için etik kurul onamı alındıktan sonra 184 hastanın verileri geriye dönük olarak değerlendirildi. Hastalar tanı, nakil anındaki hastalık durumu, nakil zamanı, tanı ile nakil arasında geçen süre, doku uyumu, alıcı verici arasındaki cinsiyet uyumu, nakil sırasında verilen CD34+ kök hücre miktarı, uygulanan rejim ve akut lösemili hastalar için risk durumu gibi nakil başarısını etkileyebilecek faktörler göz önüne alınarak sınıflara ayrıldı. Gruplar GVHH, nüks hastalık, toplam sağkalım, erken ve peritransplant mortalite sonuçları bakımından karşılaştırıldı.

Nakil öncesi dönemde hastalara nakile bağlı gelişebilecek erken ve geç dönem komplikasyonlar hakkında bilgi verildikten sonra tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam belgesi alındı. Hastalar sistemik sorunlar ve yandaş hastalıklar açısından ayrıntılı bir şekilde sorgulandı. Sistemik muayeneyi takiben tam kan sayımı, transaminaz, BUN ve kreatinin değerlerini içeren biyokimyasal tetkikleri yapıldı. Transaminaz değerleri normalin üst sınırının 2-4 katını geçmemesine, kreatinin değerinin 1,4 mg/dl'nin altında olmasına dikkat edildi. Kardiyak fonksiyonlar fizik muayene bulguları, ekokardiyografi (EKO) ve 12 derivasyonlu elektrokardiyogram (EKG) ile değerlendirildi. EKO'da ejeksiyon fraksiyonunun %45'in altında olan ve EKG'de yaşamsal risk oluşturabilecek bir ritim sorunu ve/veya iskemi bulguları bulunan hastalara AHKHN uygulanmadı.

Solunum fonksiyonlarının değerlendirilmesi için zorlu ekspiratuvar volüm (FEV₁), zorlu vital kapasite (FVC) ve düzeltilmiş karbon monoksit difüzyon testi (DLCO) yapıldı. FEV₁ değerinin beklenen değerin %80'inin üzerinde olması, DLCO değerinin ise beklenen değerin %50 'sinin üzerinde olması şartı arandı. Tüm hastalar nakil öncesi dönemde ağız ve diş sağlığı açısından da ayrıntılı bir şekilde değerlendirildi. Nakil sonrası dönemde gelişmesi muhtemel mukozit gibi problemler hakkında hastalar bilgilendirildi. Fokal enfeksiyon odağı oluşturabilecek diş ve dişeti sorunlarının ortadan kaldırılması için ortodontik muayene ve gerekli durumlarda görüntüleme yöntemlerini takiben verilen uygun tedavi sonrasında hastalar AHKHN'ne alındı.

Ünitemizde AHKHN için yaş sınırı 60 olarak kabul edilmektedir. 60 yaşının altındaki hastalar AHKHN için aday olarak değerlendirildi. Bu çalışmada AHKHN yapılan en yaşlı hasta 57 yaşında AML'li bir bayan hasta idi. Nakil öncesi hastaların genel performans durumları ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) skora sistemleri kullanılarak değerlendirildi (Tablo.1). Buna göre ECOG performans skoru 0-2 arasında olan hastalar nakle alındı.

Tablo.1: ECOG skrolama sistemi

ECOG SKORLAMA SİSTEMİ
0 Kısıntısız tüm normal aktivitelerini yerine getirir, semptom yok
1 Hasta semptomatiktir ancak günlük aktivitelerini yerine getirebilir
2 Günün yarısından daha az bir kısmını yatağa bağımlı olarak geçirir
3 Günün yarısından daha fazla bir kısmını yatağa bağımlı olarak geçirir
4 Kişisel bakımını yapamaz, hasta yatağa bağımlıdır

Aktif bakteriyel veya fungal enfeksiyonu olan hastalar enfeksiyon hastalıkları tam olarak düzeltilene kadar nakle alınmadı. Daha önceden invaziv fungal enfeksiyonlar gibi ciddi fungal enfeksiyon hikâyesi olan ancak nakil sırasında aktif enfeksiyonu olmayan olgularda antifungal profilaksi eşliğinde nakil gerçekleştirildi. Nakil öncesi hastalardan ve vericilerden rutin olarak hepatit A, B, C ve CMV açısından serolojik kan tetkikleri gönderildi. Aktif HBA, HBV, HCV ve CMV enfeksiyonu varlığında nakil ertelendi. Aktif karaciğer hasarının olmadığı durumlarda hepatit B taşıyıcıları, yüksek doz tedaviler sonrasında artmış virüs reaktivasyon potansiyeli taşımaları nedeniyle antiviral profilaksi ile AHKHN protokollerine dahil edildi. CMV negatif hastalarda enfeksiyon riskini azaltmak amacıyla kan bakası ile işbirliği yapılmak suretiyle CMV negatif kan ürünü transfüzyonu için hazırlıklar ve tüm kan ürünlerinin ışınlanmasına dair planlar önceden yapıldı.

Hastalarda antibakteriyel profilaksi moksifloksasin veya siprofloksasin ile antifungal profilaksi ise flukonazol ile yapıldı. Profilaksiye hazırlama rejiminin uygulanmasını takiben başlanıp engraftmana kadar devam edildi. Pnömosistis jiroveci profilaksisi nakilden 14 gün önce 800/160 mg dozunda haftada üç gün uygulanan trimetoprim sülfometaksazol (TMS) ile yapıldı. TMS'nin engraftman süresini geciktirebilme etkisinden dolayı profilaksi kök hücre uygulanmasından önce kesildi. Engraftman sonrası TMS tekrar başlanıp profilaksiye 1 yıl süreyle devam edildi. Herpes simpleks virüs profilaksisi asiklovir ya da valasiklovir ile yapıldı ve mukozit düzelene kadar ortalama 30 gün süreyle profilaksiye devam edildi. CMV tedavi yaklaşımı 2007 yılından sonra preemtif tedavi olarak uygulandı. Herhangi bir düzeyde CMV antijenemi pozitifliği veya PCR ile 2 veya daha fazla kez pozitiflik tespit edilmesi durumunda preemtif tedavi yaklaşımı olarak gansiklovir 5mg/kg/gün veya

valgansiklovir 900 mg/gün dozunda sonuçlar negatifleşene kadar en az 3 hafta süre ile uygulandı.

Nakil öncesinde AHKHN adaylarının HLA tiplendirmesi yapıldı. HLA A, B, C serolojik olarak tayin edildikten sonra DR, DQ, DP moleküler tiplendirme ile tayin edildi. Bazı hastalarda HLA A, B, C için de moleküler tiplendirme yapıldı. Çalışmamızda vericilerin çoğunluğunu HLA tam uyumlu kardeşler oluşturmaktaydı. Tam uyumlu kardeş bulunamadığında tek antijen uyumsuz akraba vericiler ya da HLA tam uyumlu akraba dışı vericiler ile kök hücre nakli gerçekleştirildi. Bir hastaya tek yumurta ikizi kardeşinden allojenik nakil (singeneik nakil) yapılırken 5 hastada HLA tam uyumlu akraba dışı vericiler ile allojenik nakil (unrelated nakil) gerçekleştirildi.

Uygun verici saptandıktan sonra kök hücre toplama işleminden önce vericinin fizik muayene ve incelemeleri yapıldı. Vericilerde transfüzyon ve gebelik öyküsü, kök hücre bağışı yapmalarını etkileyebilecek bir sistemik hastalığı, kanama eğilimi, kanser öyküsü ya da bulgusu olup olmadığı araştırıldı. Daha önceki anestezi öyküleri sorgulandı, alerji ve kullanmak zorunda oldukları ilaçlar ve bunların kök hücre bağışı ile ilişkisi açısından değerlendirildi. Tüm vericilerde HbsAg, antiHBc (IgM ve IgG), antiHCV, antiHIV, sfiliz ve CMV ile ilgili serolojik testler kök hücre toplanmasından önceki 30 gün içinde yapıldı. Vericiler kök hücre toplama işlemleri ve olası riskler yönünden bilgilendirildi. Vericilere santral venöz katater uygulaması, aferez prosedürü ve mobilizasyon için G-CSF kullanılması ve yan etkileri ile ilgili detaylar açıklanarak vericilerden imzalı bilgilendirilmiş onam belgesi alındı. Kök hücre toplanması için vericilere beş gün süreyle 12 ± 16 µg/kg dozunda G-CSF verildi ve sonraki gün kök hücreler mobilize edildi. Çalışmamızda AHKHN yapılan tüm hastalarda kök hücre kaynağı olarak periferik kök hücreler kullanıldı.

Kök hücre nakline kararı verilirken nakil öncesinde hastalığın tanısı ile kök hücre nakli kararı arasındaki süre, özellikle hastanın daha önce aldığı tedaviler ve bu tedavilere verdiği yanıt ve o anki hastalık durumu değerlendirildi. Nakil yapılacak AML, MDS ve ALL hastalarının tanı ve sınıflandırılmasında FAB kriterleri kullanıldı (Tablo.2).

Tablo.2: FAB sınıflaması

Alt tip	Tanımlama
M0	Minimal farklılaşma gösteren AML
M1	Olgunlaşma göstermeyen AML
M2	Granülositik olgunlaşma gösteren AML
M3	Akut promiyelositer lösemi
M3V	Akut varyant promiyelositer lösemi (mikrogranüler)
M4	Akut miyelomonositer lösemi
M4Eo	Akut eozinofilik miyelomonositer lösemi
M5a	Akut monoblastik lösemi
M5b	Akut monositer lösemi
M6	Akut eritrolösemi
M7	Akut megakaryoblastik lösemi
Alt tip	Tanımlama
L1	Çocukluk tipi ALL
L2	Erişkin tipi ALL
L3	Burkitt tipi ALL

Nakil öncesi dönemde akut miyeloblastik ve lenfoblastik lösemili hastaların risk faktörleri ayrı ayrı belirlendi. Prognozu belirlemede tanı anındaki yüksek lökosit sayısı, ileri yaş, kötü sitogenetik ve immünofenotipik özellikler, kemoterapiye yavaş yanıt ve performans durumu gibi özellikler göz önüne alındı (Tablo.3 ve 4).

Tablo.3: AML risk sınıflaması

ÖZELLİK	DÜŞÜK RİSK	YÜKSEK RİSK
YAŞ	<45	>45
LÖKOSİT	<25.000	>25000
LDH	NORMAL	YÜKSEK
İMMÜNFENOTİP	CD34(-), MDR1(-), CD2(+), HLA-DR(-)	CD34(+),MDR1(+),HLA-DR(+)
SİTOGENETİK	t(15;17), t(8;21), inv(16)	Del7q, del5q, 3q21, kompleks karyotip
PERFORMANS SKORU	0-1	>1
	DE NOVO	SEKONDER

Tablo.4: Erişkin ALL’de risk sınıflaması (161)

ÖZELLİK	DÜŞÜK RİSK	YÜKSEK RİSK
YAŞ	Genç hasta (<25, <35 yıl)	İleri yaş (>35, >50 yıl)
SİTOGENETİK	TEL-AML1, Hiperdiploidi	Ph/BCR-ABL+,t(4;11)/ALL1
LÖKOSİT	<30000/μL	>30000/μL (B kökenli) >100000/μL (T kökenli)
İMMÜNFENOTİP	Timik T-ALL	Pro B-ALL Erken T-ALL Olgun T-ALL
TAM YANIT ZAMANI	<2-4 Hafta	>2-4 Hafta

Akut lösemi tanılı hastalar risk gruplarına göre düşük risk ve yüksek riskli olmak üzere iki sınıf altında değerlendirildi. AML hastalarında düşük risk grubunda olan, sitogenetik olarak iyi alt tiplerde birinci tam remisyon durumunda nakil yapılmadı. Bu hasta grubunda nüks gelişmesi halinde ikinci tam remisyonda nakil yapıldı. Yüksek risk grubundaki AML ve ALL tanılı hastalara ise ilk tam remisyonda AHKHN uygulandı.

Nakil sonrası dönemde ilk 100 gün içinde gelişen GVHH akut, 100. günden sonra gelişen GVHH ise kronik GVHH olarak tanımlanmaktadır. Çalışmamızda GVHH evrelemesi EBMT tarafından tanımlanmış kriterlere göre yapıldı (Tablo.5). GVHH şiddeti evre 0-I olgular klinik olarak önemsiz GVHH şeklinde sınıflandırılırken evre II-IV olgular klinik önemli GVHH olarak kabul edildi.

Tablo.5: GVHH şiddet indeksi ve evreleme

	CİLT	Döküntü yaygınlığı	Karaciğer	Bilirubin (μmol/L)	GİS	İshal (ml/gün)
İndeks	EVRE		EVRE		EVRE	
A	1	<%25	0	<34	0	<500
B	2	%25-50	1-2	34-102	1-2	550-1500
C	3	>%50	3	103-255	3	>1500
D	4	Büller	4	>255	4	Ağrı-ileus

Nakil sonrası takipte nötrofil engraftmanı birbirini takip eden 3 gün boyunca nötrofil sayısının 500 mm³/L'nin üzerinde olduğu ilk gün, trombosit engraftmanı ise birbirini takip eden 3 gün boyunca trombosit sayısının 20.000 mm³/L'nin üzerinde olduğu ilk gün olarak kabul edildi.

AHKHN yapılan hastalara uygulanan en sık hazırlık rejimi Bu/Cy rejimi idi. Uygulanılan diğer hazırlık rejimleri ise TBI/Cy, Bu/Flu, Bu/Flu/ATG, ATG/Flu/Cy idi. Multiple myeloma hastalarında genellikle 180 mg/m², yaşlı hastalarda ise 140 mg/m² dozunda yüksek doz melfalan ile hazırlık rejimi uygulandı. Hastalar myeloablatif ve İYHR olmak üzere aldıkları hazırlık rejimlerine göre iki grup altında sınıflandırıldı. ALL tanılı hastalardan TBI bazlı hazırlama rejimi ile nakle alınan olgular nakil sonuçları bakımından diğer grupla karşılaştırıldı.

AHKHN sonrası dönemde hastalar taburcu olduktan sonraki ilk bir ayda haftada bir, sonraki iki ay süresince 15 günde bir ve takip eden 6-12 ay süresince de ayda bir

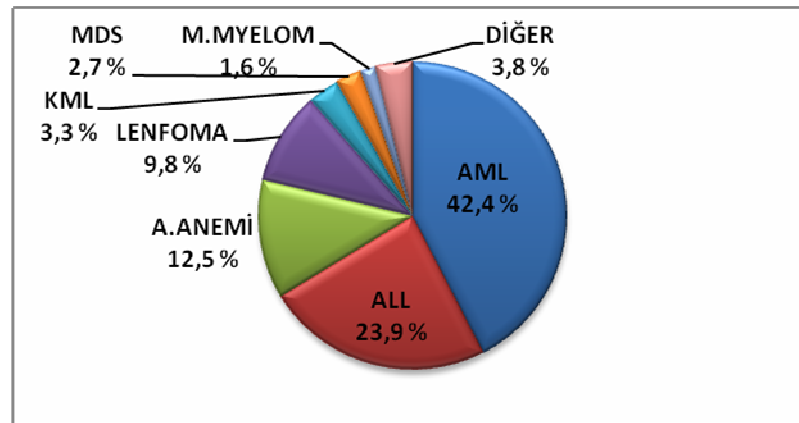
olmak üzere poliklinik takibine alındı. Her kontrolde yaşamsal bulgular, fizik muayene bulguları ve laboratuvar bulguları kaydedildi. Özellikle hastalar GVHH gelişimi açısından dikkatle değerlendirildi. Komplikasyon gelişen olgularda takip süresi kısaltıldı, gerekli olgular yatarak takip edildi. Potansiyel olarak ölümcül seyredebilen ve nakil sonrası dönemde sık olarak görülen komplikasyonların başında GVHH, enfeksiyonlar ve SOS gibi çoklu organ yetmezlikleri gelmektedir. Bu olguların tümü birbiri ile ilişki içerisinde olmasından dolayı nakil sonrası dönemde temel ölüm nedeninin belirlenmesi sıklıkla güçlük arz etmekle beraber, çalışmamızda ölümcül gidişe zemin hazırlayan başlatıcı etken mortalite nedeni olarak kabul edildi.

İlk yüz gün boyunca haftalık ve sonraki dönemde immünsüpresif tedavi kesilene kadar 15 günde bir CMV PCR ve CMV antijen takibi için serolojik tetkikler gönderildi. CMV seropozitif alıcılarda kronik GVHH tedavisi almaları durumunda veya nakil sonrası erken dönemde CMV enfeksiyonunun tespit edilmesi durumunda 1 yıl süresince haftalık olarak CMV takibi önerildi. 1. 3. 6. ve 12. aylarda kimerizm tayini için genetik tetkikleri gönderildi. Birinci yılın sonunda immünsüpresif tedavileri kesilen hastalar aşılama programına alındı.

Hasta verilerinin tespitinde kemik iliği nakil dosyalarının yanı sıra hastanemizde kullanılmakta olan hasta veri sisteminden de faydalandı. Tüm hasta popülasyonunda ve gruplar arasında genel sağkalım, hastalıksız sağkalım süreleri, erken ve geç dönemde gelişen GVHH oranları, nüks gelişimi ve nakil ilişkili mortalite oranları ayrı ayrı hesaplandı. Veriler SPSS software 15 istatistik programı kullanılarak değerlendirildi. Hastaların yaşam analizleri Kaplan-Meier survival analiz yöntemiyle yapıldı. Sağkalım sürelerinin hesaplanmasında kök hücre infüzyonu yapılan ilk gün başlangıç olarak alındı. Mortaliteye etki eden faktörlerin belirlenmesinde ve göreceli risk tayininde cox regresyon testi ile multivariate regresyon analizi kullanıldı.

4. BULGULAR

Bu çalışmada Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Erciyes Transplant Merkezi'nde 1999 ile Ocak 2010 tarihleri arasında AHKHN yapılan 184 hastanın verileri geriye dönük olarak değerlendirildi. Allojenik nakil yapılan hastaların 110'u erkek (%59,8), 74'ü (%40,2) kadın idi. Ortalama yaş 28,9 ortanca yaş ise 26 olarak hesaplandı (13-57). Hastaların %66,3'sini (122) akut lösemi tanı grubundaki hastalar oluşturuyordu. Hastaların %42,4'si (78) AML, %23,9'u (44) ALL, %12,5'i (23) aplastik anemi, %9,8'i (18) lenfoma, %3,3'ü (6) KML, %2,7'si (5) MDS, %1,6'sı (3) M. Myelom idi. 3 hasta Ewing Sarkom, 2 hasta paroksizmal nokturnal hemoglobinüri (PNH), birer hasta ise Wiskott Aldrich Sendromu ve renal hücreli karsinom (RCC) tanısı ile AHKHN'e alındı. Hastaların tanılarına göre dağılımı Grafik.2'de gösterilmektedir.



Grafik 2: AHKHN yapılan hastaların tanılarına göre dağılımı

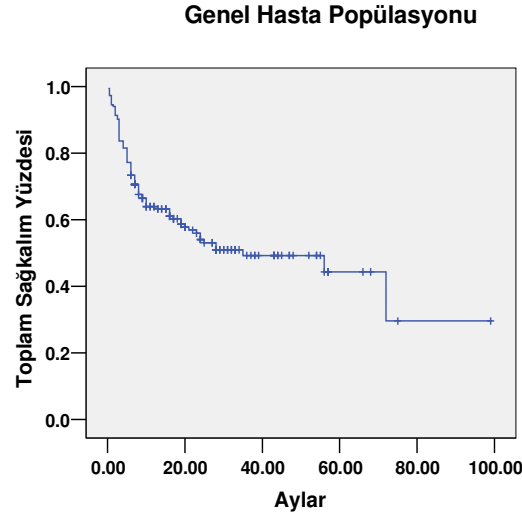
Hastaların %80,9'u birinci tam remisyonda nakle alınırken, %7,2'si ikinci tam remisyonda, % 11,8'i ise ikinci remisyondan sonraki bir remisyon durumunda ya da tedaviye yanıtızsız hastalık fazında nakle alındı. Hazırlama rejimi olarak hastaların % 66,9'unda miyeloablatif hazırlama rejimleri kullanılırken %33,1'i İYHR ile nakle alındı. En sık kullanılan miyeloablatif hazırlama rejimi standart doz siklofosfamid busulfan idi (%55,4). Hastaların %83,6'sında verici kaynağını olarak HLA tam uyumlu akraba vericiler kullanıldı. %13,5'i bir ya da iki antijen uyumsuz akraba vericiler ile nakle alınırken, 5 hastada (%2,8) HLA tam uyumlu aile dışı vericiler ile allojenik nakil (unrelated) gerçekleştirildi. Hastalara verilen CD 34+ hematopoetik kök hücre miktarı ortalama $6,97 \times 10^6/\text{kg}$ ortanca $6,69 \times 10^6/\text{kg}$ idi (en düşük $3,7 \times 10^6/\text{kg}$ en yüksek $14,7 \times 10^6/\text{kg}$).

Nakil yapılan hastalarda nötrofil engrafman zamanı ($>500 \text{ mm}^3/\text{L}$) ortalama 14,9 ortanca 14 gün, trombosit engrafman zamanı ($>20000 \text{ mm}^3/\text{L}$) ise ortalama 11,9 ortanca 11 gün olarak hesaplandı. 5 (%2,7) hastada ise engrafman sağlanamadı. İlk yüz gün içerisinde gerçekleşen ölümleri kapsayan erken nakil ilişkili mortalite (NİM) oranı 24 ölüm ile %13 iken, 30. güne kadar olan ölümleri içeren peritransplant mortalite oranı ise 6 ölüm ile %3,3 olarak hesaplandı. Nakil sonrası takipleri boyunca 37 (%20,1) hastada önemli derecede (Evre 2-4) akut GVHH görülürken 66 (%35,9) hastada kronik GVHH gelişti (Tablo.6).

Genel hasta popülasyonunda takipte 1.yıl toplam sağkalım oranı %63,9 iken 2.yıl ve 3.yıl toplam sağkalım oranları sırasıyla %55,9 ve %49,3 olarak hesaplandı. Hastaların tahmini ortalama sağkalım süresi ise $47,6 \pm 4,8$ ay idi. Genel hasta popülasyonunda toplam yaşam süresinin Kaplan-Meier eğrisi Şekil 2'de verilmiştir.

Tablo.6: Genel hasta popülasyonunda AHKHN sonuçları

AHKHN SONUÇLARI	%	(n)
Akut GVHD	20,1	(37)
Kronik GVHD	35,9	(66)
Nüks	27,7	(51)
Peritransplant mortalite	3,3	(6)
Erken NİM	13	(24)
1.Yıl Toplam Sağkalım	63,9	
2.Yıl Toplam Sağkalım	55,9	
3.Yıl Toplam Sağkalım	49,3	



Şekil 2: AHKHN yapılan hastaların toplam yaşam süresi Kaplan-Meier eğrisi

Nakil sonrası dönemde 51 (%27,7) hastada nüks gelişirken bu olguların da %80,4'ü (41) mortal seyretti. Nakil yapılan 101 hasta ise halen hayattadır. Bu hastaların 91'i minimal rezidüel hastalık (MRH) ya da nüks olmaksızın tam remisyonda takip edilirken 10 hasta nüks hali ile takip edilmektedir. Tablo.7'de hastalarda allojenik nakil sonrası ölüm nedenleri belirtilmiştir.

Tablo.7: AHKHN sonrası ölüm nedenleri

Ölüm Nedenleri	%	(n)
Nüks	42,7	(35)
Enfeksiyon	28	(23)
Kronik GVHH	14,6	(12)
Akut GVHH	8,5	(7)
Engrafman Yetmezliği	6,2	(5)

Allojenik hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastaların %42,4'si (78) AML, %23,9'u (44) ALL olmak üzere %66,3'ünü (122) akut lösemi tanılı hastalar oluşturuyordu. Akut lösemili hastalar kendi aralarında tanı anındaki prognostik özelliklerine göre düşük riskli ve yüksek riskli hastalar olmak üzere iki grup altında sınıflandırıldı. Hastaların %59'u (72) düşük riskli grupta yer alırken %41'i (50) yüksek riskli grupta idi. Tablo.8'de yüksek risk grubuna alınan 50 hastanın yüksek risk nedenleri belirtilmiştir.

Tablo.8: Akut Lösemi hastalarında yüksek risk nedenleri

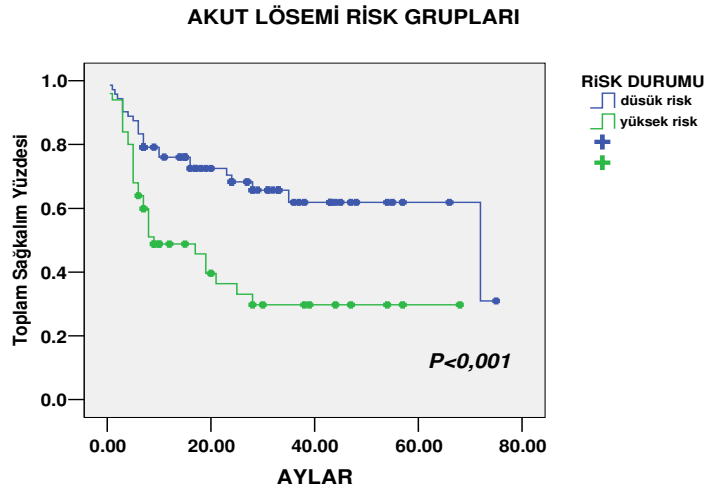
Yüksek Risk Nedeni	%	(n)
Kemoterapiye yanıtızsızlık	54	(27)
Sitogenetik	26	(13)
Beyaz küre yüksekliği	4	(2)
Birden fazla risk faktörü	16	(8)

Düşük riskli ve yüksek riskli hasta grupları toplam yaşam süreleri, GVHH gelişimi, nakil ilişkili mortalite ve nüks oranları yönünden karşılaştırıldı. İki grup arasındaki nakil sonuçları Tablo.9’da özetlenmiştir.

Tablo.9: Akut lösemili hastaların risk gruplarına göre AHKHN sonuçları

	Akut Lösemi		p
	Düşük Risk % (n)	Yüksek risk % (n)	
Akut GVHD	15,3 (11)	20 (10)	0,663
Kronik GVHD	41,7 (30)	46 (23)	0,635
Nüks	22,2 (16)	42 (21)	0,033
Peritransplant mortalite	0	4 (2)	0,166
Erken NİM	6,9 (5)	12 (6)	0,443
1.Yıl Toplam Sağkalım	76,1	48,8	<0,001
2. Yıl Toplam Sağkalım	68,3	36,3	<0,001
3. Yıl Toplam Sağkalım	61,9	29,7	<0,001

Düşük risk grubundaki akut lösemi hastalarında 1. yıl toplam yaşam oranı %76,1 iken diğer grupta bu oran %48,4 idi. Düşük risk grubundaki akut lösemi hastalarında tahmin edilen yaşam süresi ortalama $50,2 \pm 4,02$ ay iken diğer grupta bu süre $26,8 \pm 4,3$ ay olarak hesaplandı. İki grup arasında sağkalım oranları açısından ortaya çıkan bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P<0,001$). Şekil.3.



Şekil 3: Akut lösemi hastalarında risk gruplarına göre toplam yaşam sürelerinin Kaplan-Meier eğrisi

Düşük risk grubundaki akut lösemi hastalarında allojenik nakili takiben nüks hastalık oranı %22,6 (16) iken yüksek risk grubundaki hastalarda bu oran %42 (21) olarak izlendi. İki grup arasındaki nüks gelişimi açısından ortaya çıkan bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (P: 0,033). Düşük risk grubundaki akut lösemi hastalarında nakil sonrası dönemde akut GVHH, kronik GVHH ve erken nakil ilişkili mortalite oranları sayısal olarak daha düşük olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

44 hastaya (%23,9) ALL tanısı ile allojenik nakil uygulandı. ALL hasta grubundaki olguların %58,5'i (24) Cy-Bu hazırlık rejimi ile nakle alınırken %34,1'i (14) Cy-TBI rejimi ile nakle alındı. ALL hasta grubunda nakil öncesinde uygulanan hazırlık rejimleri Tablo.10'da belirtilmiştir.

Tablo.10: ALL hasta grubunun hazırlık rejimleri

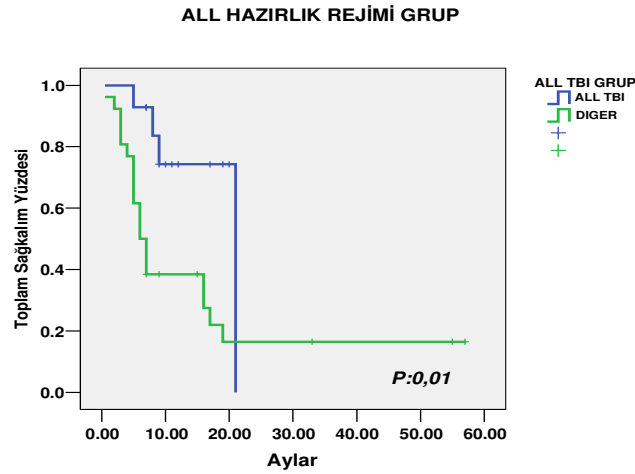
ALL'de Hazırlık Rejimleri	% (n)
Siklofosfamid- Busulfan	58,5 (24)
Siklofosfamid- TBI	34,1 (14)
Siklofosfamid- Fludarabin	4,9 (2)
Fludarabin-Busulfan-ATG	2,4 (1)

ALL tanılı hastalar aldıkları hazırlık rejimlerine göre TBI bazlı rejimler ve diğerleri olmak üzere iki grup altında sınıflandırıldı. Gruplar toplam yaşam süreleri, GVHH gelişimi, nakil ilişkili mortalite ve nüks oranları yönünden karşılaştırıldı. Sonuçlar Tablo.11'de gösterilmiştir.

Tablo.11: ALL'de Hazırlama Rejimlerine göre AHKHN sonuçları

	Akut Lenfoblastik Lösemi		p
	TBI bazlı rejim % (n)	Diğer Rejimler % (n)	
Akut GVHD	-	26,9 (7)	0,075
Kronik GVHD	42,9 (6)	46,2 (12)	0,842
Nüks	28,6 (4)	57,7 (15)	0,079
Peritransplant mortalite	0	0	-
Erken NİM	0	7,7 (2)	0,417
1.Yıl Toplam Sağkalım	74,3	38,5	0,01
1.Yıl Hastalıksız Sağkalım	68,8	35,7	0,051

TBI alan grupta 1. yıl toplam sağkalım oranı %74,3 hastalıksız sağkalım oranı %68,8 iken diğer grupta bu oranlar sırasıyla %38,5 ve %35,7 idi (Şekil.4). TBI alan grupta tahmin edilen toplam yaşam süresi ortanca $21 \pm 2,0$ ay iken diğer grupta bu süre $6 \pm 0,85$ ay olarak hesaplandı. İki grup arasında toplam ve hastalıksız sağkalım oranları açısından ortaya çıkan bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (OS-P:0,01; DFS-P:0,051). Nakil sonrası dönemde TBI bazlı hazırlama rejimi ile nakle alınan hastalarda diğer gruba kıyasla sayısal olarak daha düşük oranda nüks hastalık izlenirken bu oran istatistiksel olarak anlamlı değildi (P:0,079).



Şekil 4: ALL’de hazırlık rejimlerine göre toplam yaşam sürelerinin Kaplan-Meier eğrisi AHKHN yapılan hastalar 2007 yılı öncesi ve 2007 yılı sonrası olmak üzere yıllara göre iki grup altında sınıflandırıldı. 2007 yılı öncesi grupta 79 hastaya (%42,9) allojenik nakil yapılırken 2007 yılı sonrası 105 (%57,1) hastaya AHKHN yapıldı.

Tablo.12: 2007 yılı öncesi ve 2007 yılı sonrası AHKHN sonuçları

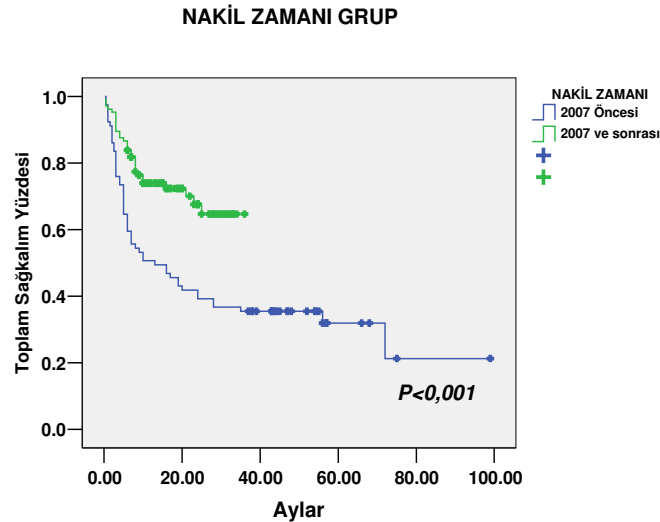
	Nakil zamanı		p
	2007 öncesi % (n)	2007 sonrası % (n)	
Akut GVHD	27,8 (22)	15,3 (15)	0,027
Kronik GVHD	39,2 (31)	33,3 (35)	0,502
Nüks	45,6 (36)	14,3 (15)	<0,001
Peritransplant mortalite	5,1 (4)	1,9 (2)	0,405
Erken NİM	17,7 (14)	9,5 (10)	0,158
1. Yıl Toplam Sağkalım	50,6	73,9	<0,001
2. Yıl Toplam Sağkalım	41,8	67,7	<0,001
3. Yıl Toplam Sağkalım	35,4	64,7	<0,001

İki grup arasındaki nakil sonuçları Tablo.12’de gösterilmiştir. 2007 öncesi dönemde nakil yapılan hasta grubunda akut GVHH oranı %27,8 (22) iken 2007 yılı sonrası dönemde nakil yapılan grupta bu oran %15,3 (15) olarak izlendi. İki grup arasındaki akut GVHH gelişimi açısından ortaya çıkan fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (P:0,027).

2007 öncesi dönemde nakil yapılan hasta grubunda nakil sonrası dönemde nüks hastalık oranı %45,6 (36) iken 2007 yılı sonrası dönemde nakil yapılan grupta bu oran % 14,3 (15) olarak izlendi. İki grup arasındaki nüks hastalık gelişimi açısından ortaya çıkan fark istatistiksel olarak anlamlı idi (P<0,001).

2007 sonrası nakillerde kronik GVHH, erken nakil ilişkili mortalite oranları 2007 öncesine kıyasla sayısal olarak daha düşük olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

2007 öncesi nakil yapılan grupta 1.yıl toplam sağkalım oranı %50,6 iken 2007 yılı sonrasında bu oran %73,9 olarak hesaplandı. 2007 öncesi nakil yapılan grupta tahmin edilen yaşam süresi ortanca $36,02 \pm 5,01$ ay iken diğer grupta bu süre $26,6 \pm 1,4$ ay olarak hesaplandı. İki grup arasındaki toplam yaşam süreleri açısından ortaya çıkan bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (P<0,001). Gruplar arasındaki toplam yaşam sürelerinin Kaplan-Meier eğrisi Şekil.5’de gösterilmiştir.



Şekil 5: 2007 yılı öncesi ve 2007 yılı sonrası toplam yaşam sürelerinin Kaplan-Meier eğrisi

Hastalar tanı ile allojenik nakil arasında geçen sürenin 12 aydan uzun olup olmamasına göre sınıflara ayrıldı. Hastaların %67,9’u (125) hastalık tanısından sonraki 12 ay içerisinde allojenik nakle alınırken 59 hastaya (%32,1) 12 aydan daha

uzun bir süre içerisinde allojenik nakil uygulandı. İki grup arasındaki nakil sonuçları Tablo.13’de özetlenmiştir.

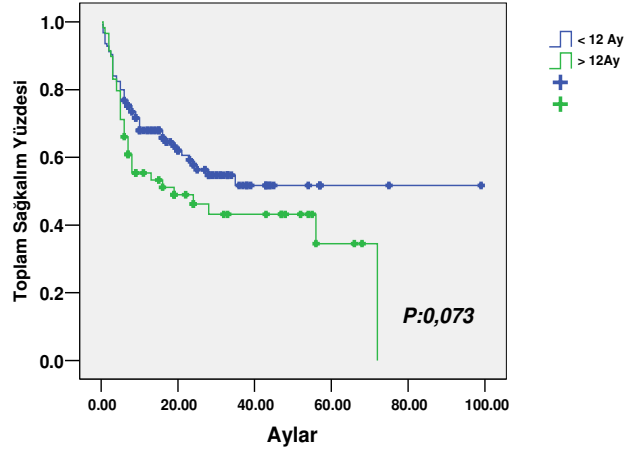
Tablo.13: Tanı ile nakil arasındaki süreye göre AHKHN sonuçları

	Tanı Nakil arası süre		p
	< 12 ay % (n)	> 12 ay % (n)	
Akut GVHD	21,6 (27)	16,9 (10)	0,591
Kronik GVHD	40 (50)	27,1 (16)	0,089
Nüks	23,2 (29)	37,3 (22)	0,046
Peritransplant mortalite	3,2 (4)	3,4 (2)	0,946
Erken NİM	11,2 (14)	16,9 (10)	0,289
1. Yıl Toplam Sağkalım	68	55,3	0,073
2. Yıl Toplam Sağkalım	57,8	46,2	0,073
3. Yıl Toplam Sağkalım	51,7	43,1	0,073

Tanı ile nakil arasında geçen süre 12 aydan uzun olan hasta grubunda nüks hastalık oranı %37,3 (22) iken diğer grupta bu oran %23,2 (29) olarak bulundu. İki grup arasında nüks hastalık gelişimi açısından ortaya çıkan bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi (P:0,046). Tanı ile nakil arasında geçen süre 12 aydan uzun olan hasta grubunda diğer gruba kıyasla akut GVHH, kronik GVHH, peritransplant ve erken NİM oranları daha düşük olarak izlenmesine rağmen ortaya çıkan bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tanı ile nakil arasında geçen süre 12 aydan kısa olan hasta grubunda 1.yıl toplam sağkalım oranı %68; tahmini toplam sağkalım süresi ortalama $56,5 \pm 4,6$ ay idi. Diğer grupta ise bu değerler sırasıyla %55,3 ve $34,2 \pm 4,4$ ay olarak hesaplandı. Gruplar arasında toplam sağkalım oranları açısından ortaya çıkan bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (P:0,73). Gruplar arasındaki toplam yaşam sürelerinin Kaplan-Meier eğrisi Şekil.6’da gösterilmiştir.

TANI-NAKİL ARASINDAKİ SÜREYE GÖRE GRUP



Şekil 6: Tanı ile nakil arasındaki süreye göre toplam yaşam sürelerinin Kaplan-Meier eğrisi

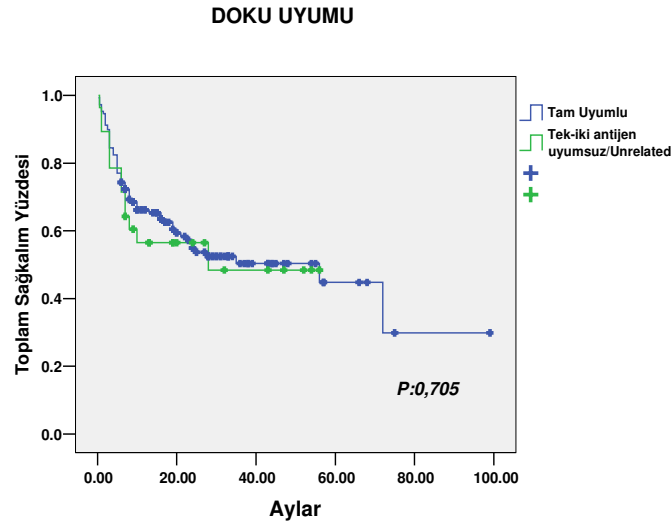
Hastalar HLA tam uyumlu akraba vericiler ve tek/iki antijen uyumsuz akraba vericiler ya da HLA uyumlu akraba dışı vericiler gibi alternatif vericilerden kök hücre nakli yapılan hastalar olmak üzere iki grup altında sınıflandırıldı. 148 hasta (%83,6) HLA tam uyumlu akraba vericiler ile nakle alınırken 29 hasta (%16,4) antijen uyumsuz akraba verici ya da HLA tam uyumlu akraba dışı vericiler ile nakle alındı. 5 hastaya HLA tam uyumlu akraba dışı vericiler ile nakil (unrelated) yapıldı. İki grup arasındaki nakil sonuçları Tablo.14’de özetlenmiştir.

Tablo.14: Doku grubu uyumuna göre AHKHN sonuçları

	Doku uyumu		p
	HLA Uyumlu % (n)	Tek/iki antijen Uyumsuz % (n)	
Akut GVHD	18,9 (28)	21,4 (6)	0,962
Kronik GVHD	35,8 (53)	46,4 (13)	0,287
Nüks	29,1 (43)	21,4 (6)	0,551
Peritransplant mortalite	2 (3)	10,7 (3)	0,052
Erken NİM	12,2 (18)	17,9 (5)	0,607
1. Yıl Toplam Sağkalım	62,2	56,5	0,705
2. Yıl Toplam Sağkalım	57,2	56,5	0,705
3. Yıl Toplam Sağkalım	50,3	48,4	0,705

Verici kaynağı olarak HLA tam uyumlu akraba vericiler kullanılan allojenik nakil grubunda akut GVHH, kronik GVHH, peritransplant mortalite ve erken nakil ilişkili mortalite oranları diğer gruba kıyasla daha düşük olarak bulundu. Ancak bu parametreler açısından iki grup arasında ortaya çıkan fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

HLA uyumlu hasta grubunda 1. yıl toplam yaşam oranı %66,2 iken diğer grupta bu oran %56,5 idi (Şekil.7). HLA uyumlu hasta grubunda tahmin edilen yaşam süresi ortalama $48,5 \pm 5,1$ ay iken diğer grupta bu süre $31,4 \pm 4,9$ ay olarak hesaplandı. İki grup arasında sağkalım oranları açısından ortaya çıkan bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($P:0,705$).



Şekil 7: Doku grubu uyumuna göre toplam yaşam sürelerinin Kaplan-Meier eğrisi

Hastalar verici cinsiyet uyumlarına göre iki grup altında sınıflandırıldı. Vericisi kadın olan erkek allojenik nakil hastaları verici cinsiyet uyumsuz hasta grubu olarak sınıflandırılırken, alıcı verici arasındaki diğer cinsiyet seçenekleri cinsiyet uyumlu hasta grubu şeklinde sınıflandırıldı. AHKHN yapılan hastaların %71,2'si (131) verici cinsiyet uyumlu grupta yer alırken %28,8'i (53) verici cinsiyet uyumsuz grupta yer aldı. İki grup arasındaki nakil sonuçları Tablo.15'de özetlenmiştir.

Verici cinsiyet uyumlu grupta akut GVHH oranı % 16 (21) iken verici cinsiyet uyumsuz grupta bu oran %30,2 (15) idi. İki grup arasında akut GVHH gelişimi açısından ortaya çıkan bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P:0,049$).

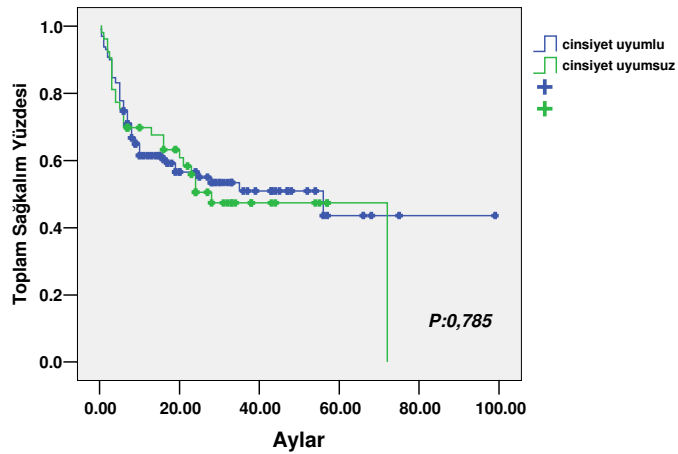
Verici cinsiyet uyumlu grupta kronik GVHH oranı %30,5 (40) iken verici cinsiyet uyumsuz grupta bu oran %49,1 (26) idi. İki grup arasında kronik GVHH gelişimi

açısından ortaya çıkan bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (P:0,018). Peritransplant ve erken nakil ilişkili mortalite oranları sayısal olarak verici cinsiyet uyumlu grupta daha düşük saptanmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. İki grup arasında toplam sağkalım oranları açısından da istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (Şekil.8).

Tablo.15: Alıcı verici arasındaki cinsiyet uyumuna göre AHKHN sonuçları

	Verici cinsiyet Uyumlu		p
	Uyumlu % (n)	Uyumsuz % (n)	
Akut GVHD	16 (21)	30,2 (15)	0,049
Kronik GVHD	30,5 (40)	49,1 (26)	0,018
Nüks	29 (38)	24,5 (13)	0,665
Peritransplant mortalite	3,1 (4)	3,8 (2)	0,806
Erken NİM	11,5 (15)	17 (9)	0,443
1. Yıl Toplam Sağkalım	61,5	69,8	0,785
2. Yıl Toplam Sağkalım	56,6	55,9	0,785
3. Yıl Toplam Sağkalım	50,9	47,4	0,785

ALICI VERİCİ CİNSİYET UYUMU



Şekil 8: Alıcı verici cinsiyet uyumuna göre toplam yaşam sürelerinin Kaplan-Meier eğrisi

Akut lösemi, lenfoma ve MDS tanı grubundaki hastalar nakil anındaki hastalık fazlarına göre birinci tam remisyon (TR₁), ikinci tam remisyon (TR₂) ve ikinci tam remisyon sonrası bir remisyon durumu yada ileri hastalık fazı (>TR₂) olmak

üzere 3 grup altında sınıflandırıldı. İlk remisyonlarında AHKHN yapılan hastalar hastaların %80,9'unu (123) oluşturuyordu. Hastaların %7,2'si (11) TR₂ durumunda nakle alınırken %11,8'i (18) >TR₂ fazında nakle aldı. Gruplar arasındaki nakil sonuçları Tablo.16'da özetlenmiştir.

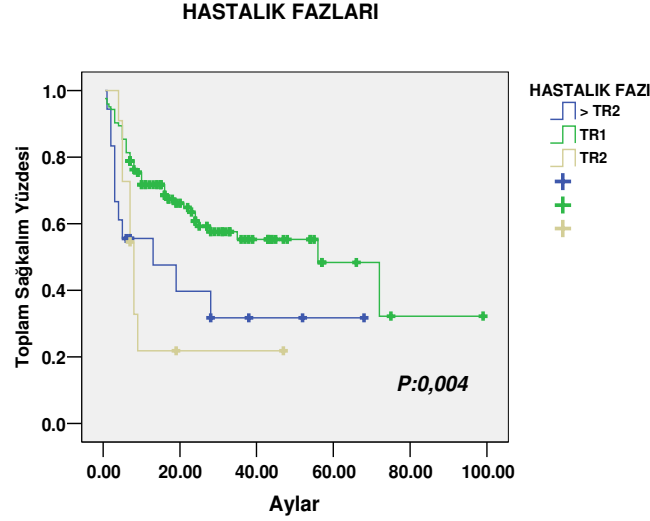
Tablo.16: Nakil anındaki hastalık fazına göre AHKHN sonuçları

	Hastalık fazı			P
	TR1 % (n)	TR2 % (n)	>TR2 % (n)	
Akut GVHD	19,5 (24)	9,1 (1)	27,8 (5)	0,466
Kronik GVHD	41,5 (51)	45,5 (5)	33,3 (6)	0,765
Nüks	25,2 (31)	81,8 (9)	44,4 (8)	< 0,001
Peritransplant mortalite	1,6 (2)	0	5,6 (1)	0,474
Erken NİM	6,5 (8)	0	27,8 (5)	0,006
1. Yıl Toplam Sağkalım	71,8	21,8	55,6	0,004
2. Yıl Toplam Sağkalım	63,5	21,8	39,7	0,004
3. Yıl Toplam Sağkalım	55,3	21,8	31,7	0,004

TR₁ durumunda nakle alınan hastalarda nüks oranı %25,2 (31) iken TR₂ durumunda ve >TR₂ durumunda nakle alınanlarda bu oranlar sırasıyla %81,8 (9) ve %44,4 (8) olarak hesaplandı (Şekil.9). TR₁ durumunda nakle alınan hastalarda nüks oranı diğer iki gruba kıyasla anlamlı derecede daha düşük olarak izlendi (P<0,001).

TR₁ durumunda nakle alınan hasta grubunda 1.yıl toplam sağkalım oranı % 71,8 iken TR₂ durumunda nakle alınanlarda bu oran %21,8, >TR₂ durumunda nakle alınan grupta ise % 55,6 olarak bulundu. Gruplar arasındaki tahmini ortalama sağkalım süreleri ise sırasıyla 52,7 ± 5,6 , 15,5 ± 5,3 ve 27,6 ± 7,2 ay idi. TR₁ durumunda nakle alınan hasta grubunda toplam sağkalım oranları TR₂ durumunda nakle alınan hastalara kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek olarak bulundu (P:0,006).

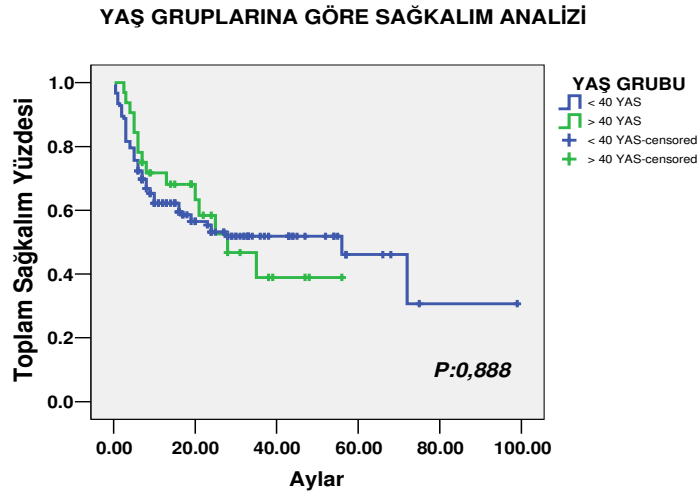
Benzer şekilde TR₁ durumunda nakle alınan hasta grubunda toplam sağkalım oranları >TR₂ durumunda nakle alınan hastalara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek izlenirken (P:0,021) TR₂ ve >TR₂ fazlarında nakle alınan hasta grupları arasında toplam sağkalım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (P:0,818).



Şekil 9: Nakil anındaki hastalık fazlarına göre toplam yaşam sürelerinin Kaplan-Meier eğrileri

Allojenik hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalar yaş gruplarına göre 40 yaş altı ve 40 yaş üstü nakil yapılan hastalar olmak üzere iki grup altında sınıflandırıldı. Hastaların %82,6'sı (152) 40 yaşının altında nakle alınırken %17,4'ü (32) 40 yaş ve üstünde nakle alındı. 40 yaş altı nakle alınan hasta grubunda 1.yıl toplam sağkalım oranı %62,2 iken diğer grupta bu oran %71,2 idi (Şekil.10).

40 yaş altı nakle alınan hasta grubunda tahmin edilen yaşam süresi ortalama $48,5 \pm 5,1$ ay iken diğer grupta bu süre $31,5 \pm 4,3$ ay olarak hesaplandı. İki grup arasında sağkalım oranları açısından ortaya çıkan bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($P:0,888$).



Şekil 10: Yaş gruplarına göre toplam yaşam sürelerinin Kaplan-Meier eğrisi

40 yaş üstü nakil yapılan hasta grubunda kronik GVHH oranı %50 (16) iken 40 yaş altı nakle alınan hasta grubunda bu oran %32,9 (50) olarak bulundu. İki grup arasındaki kronik GVHH gelişimi açısından ortaya çıkan bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi (P:0,018). 40 yaş altında nakil yapılan hasta grubunda akut GVHH ve hastalık nüksü oranları diğer gruba kıyasla daha düşük olmasına rağmen iki grup arasında ortaya çıkan bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo.17).

Tablo.17: Yaş gruplarına göre AHKHN sonuçları

	Yaş		p
	< 40 yaş % (n)	>40 yaş % (n)	
Akut GVHD	19,7 (30)	21,9 (7)	0,975
Kronik GVHD	32,9 (50)	50 (16)	0,018
Nüks	27 (41)	31,3 (10)	0,623
Peritransplant mortalite	3,9 (6)	0	0,592
Erken NİM	14,5 (22)	6,3 (2)	0,334
1. Yıl Toplam Sağkalım	62,2	60,1	0,888
2. Yıl Toplam Sağkalım	55,4	54,9	0,888
3. Yıl Toplam Sağkalım	51,8	50,9	0,888

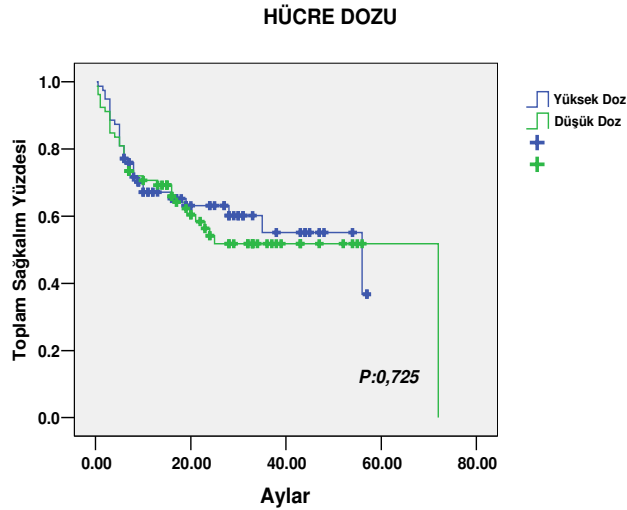
AHKHN yapılan hastalara verilen CD 34+ hematopoetik kök hücre miktarı ortalama $6,97 \times 10^6/\text{kg}$ ortanca $6,69 \times 10^6/\text{kg}$ idi. Hastalar verilen CD 34 ortanca değerine göre düşük doz ve yüksek doz kök hücre uygulanan hastalar olmak üzere iki sınıf altında değerlendirildi. Buna göre hastaların yarısına (79 hasta) ortanca değere göre düşük doz kök hücre verilirken diğer yarısına da yüksek doz kök hücre uygulandı. Düşük doz CD 34 uygulanan hasta grubunda 1.yıl toplam sağkalım oranı %70,6 iken diğer grupta bu oran %67,1 idi (Şekil.11). Düşük doz CD 34 uygulanan hasta grubunda tahmin edilen yaşam süresi ortalama $42,2 \pm 3,9$ ay iken diğer grupta bu süre $36,2 \pm 2,9$ ay olarak hesaplandı. İki grup arasında sağkalım oranları açısından ortaya çıkan bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (P:0,725).

Düşük doz CD 34 uygulanan grupta nötrofil engrafman süresi ortalama 14,9 ortanca 14 gün, trombosit engrafman süresi ortalama 11,9 ortanca 11 gün olarak izlenirken yüksek doz CD 34 verilen grupta bu değerler sırasıyla nötrofil engrafman süresi için 15,2 ve 15 gün, trombosit engrafman süresi için ise 12,1 ve 12 gün olarak hesaplandı. Gruplar arasında nötrofil ve trombosit engrafman süreleri, GVHH, nüks ve mortalite

oranları ile toplam sağkalım süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi (Tablo.18).

Tablo.18: Verilen kök hücre miktarına göre AHKHN sonuçları

	Verilen hücre dozu		P
	Düşük doz % (n)	Yüksek doz % (n)	
Akut GVHD	24,1 (19)	15,2 (12)	0,115
Kronik GVHD	39,2 (31)	35,4 (28)	0,622
Nüks	26,6 (21)	21,5 (17)	0,577
Peritransplant mortalite	3,8 (3)	1,3 (1)	0,620
Erken NİM	11,4 (9)	11,4 (9)	1
1. Yıl Toplam Sağkalım	70,6	67,1	0,725
2. Yıl Toplam Sağkalım	52,2	63,2	0,725
3. Yıl Toplam Sağkalım	51,8	55,1	0,725



Şekil 11: Verilen hücre median değere göre toplam yaşam sürenin Kaplan-Meier eğrisi

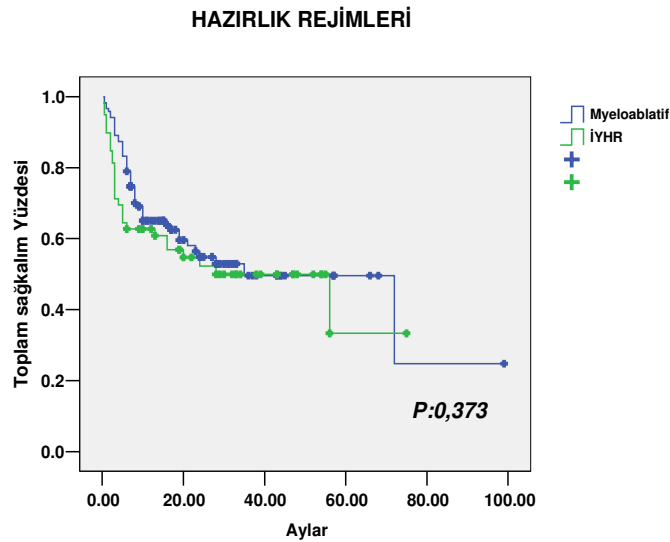
Hastalar uygulanan hazırlık rejimlerine göre miyeloablatif ve İYHR olmak üzere iki grup altında sınıflandırıldı. Hastaların %66,9'u (119) miyeloablatif hazırlama rejimleri ile nakle alınırken %33,1'i İYHR ile nakle alındı. Miyeloablatif hazırlık rejimi ile nakle alınan grupta erken NİM oranı %8,4 (10) iken İYHR grubunda bu değer %23,7 (14) idi. İki grup arasında erken NİM açısından ortaya çıkan bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (P:0,01). İYHR ile nakle alınan grupta ise kronik GVHD oranı diğer gruba kıyasla anlamlı olarak daha düşük izlendi (P:0,001).

İYHR ile nakle alınan grupta kronik GVHH oranı %18,6 (11) iken miyeloablatif grupta bu oran %46,2 (55) idi. İki grup arasında diğer parametreler açısından anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo.19).

Tablo.19 : Hazırlık rejimlerine göre AHKHN sonuçları

	Hazırlık Rejimi		p
	miyeloablatif % (n)	İYHR % (n)	
Akut GVHD	17,6 (21)	25,4 (15)	0,309
Kronik GVHD	46,2 (55)	18,6 (11)	0,001
Nüks	25,2 (30)	30,5 (18)	0,453
Peritransplant mortalite	1,7 (2)	6,8 (4)	0,095
Erken NİM	8,4 (10)	23,7 (14)	0,01
1. Yıl Toplam Sağkalım	65,1	62,7	0,373
2. Yıl Toplam Sağkalım	54,8	52,3	0,373
3. Yıl Toplam Sağkalım	49,6	49,9	0,373

Miyeloablatif hazırlık rejimi ile nakle alınan grupta 1.yıl toplam sağkalım oranı %65,1 iken diğer grupta bu oran %62,7 idi (Şekil.12). Miyeloablatif hasta grubunda tahmin edilen yaşam süresi ortalama $48 \pm 6,2$ ay iken diğer grupta bu süre $37,8 \pm 4,9$ ay olarak hesaplandı. İki grup arasında sağkalım oranları açısından ortaya çıkan bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (P:0,373).



Şekil 12: Hazırlık rejimlerine göre toplam yaşam sürelerinin Kaplan-Meier eğrisi

Tablo.20: AHKHN olgularında herhangi bir nedene bağlı ölümlerin göreceli riskleri

	HERHANGİ BİR NEDENE BAĞLI ÖLÜM GÖRECELİ RİSK (95 % CI)	p
YAŞ	0,997 (0,997 - 1,017)	0,756
CİNS		
Erkek*	1	
Kadın	1,16 (0,75 - 1,79)	0,517
NAKİL ZAMANI		
2007 sonrası*	1	
2007 öncesi	2,37 (1,51 - 3,74)	<0,001
HASTALIK FAZI		
TR ₁ *	1	
TR ₂	2,67 (1,25 - 5,70)	0,011
>TR ₂	2,18 (1,12 - 4,20)	0,021
AKUT LÖSEMİLERDE RİSK DURUMU		
Düşük Risk*	1	
Yüksek Risk	2,47 (1,47 - 4,14)	<0,001
AKUT GVHH		
Yok*	1	
Var	1,78 (1,10 – 2,88)	0,019
KRONİK GVHH		
Yok*	1	
Var	1,92 (1,19 – 3,09)	0,008
NÜKS		
Yok*	1	
Var	3,12 (2,02 – 4,82)	<0,001
TANI NAKİL ARASI GEÇEN SÜRE		
< 12 Ay*	1	
>12 Ay	1,48 (0,95 – 2,30)	0,08
HAZIRLIK REJİMİ		
Miyeloablatif*	1	
İYHR	1,23 (0,78 – 1,94)	0,381
DOKU UYUMU		
Tam uyumlu Akraba*	1	
Antijen uyumsuz/Akraba dışı	1,12 (0,62 – 2,03)	0,709
VERİCİ CİNSİYET UYUMU		
Uyumlu*	1	
Kadın Verici-Erkek alıcı	1,07 (0,67 – 1,70)	0,788
VERİLEN KÖK HÜCRE MİKTARI	0,97 (0,85 – 1,11)	0,667
ALL HAZIRLIK REJİMİ		
TBI Bazlı Rejimler	1	
Diğer Rejimler	3,63 (1,23 – 10,66)	0,019

Cox Regresyon Analizi. * İşaretli parametreler referans grubu temsil etmektedir. CI güven aralığını simgelemektedir.

Çalışmada herhangi bir nedene bağlı ölümlerin göreceli risklerinin belirlenmesinde cox regresyon analizi kullanıldı. Sonuçlar Tablo.20’de verilmiştir. Buna göre 2007 öncesi yapılan nakil olgularında, birinci tam remisyon dışındaki hastalık fazlarında yapılan nakillerde, yüksek risk grubunda nakle alınan akut lösemili hastalarda, ALL hasta grubunda TBI dışı hazırlık rejimleri ile nakle alınan olgularda, nakil sonrası dönemde akut GVHH, kronik GVHH ve nüks gelişmesi durumlarında nakil ilişkili mortalite göreceli riskinin anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edildi. Çalışmada yaş, cins, doku uyumu, uygulanan hazırlık rejimi, verici cinsiyet uyumu ve verilen CD 34+ kök hücre miktarı ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi.

Nakil ilişkili mortalite göreceli riski 2007 öncesi nakil yapılan olgularda 2007 sonrasına kıyasla 2,37 kat, ikinci tam remisyonda nakle alınan olgularda birinci tam remisyonda nakle alınan olgulara kıyasla 2,67 kat, ikinci tam remisyondan sonraki bir remisyon durumu yada ileri hastalık fazında nakle alınan olgularda birinci tam remisyonda nakle alınan olgulara kıyasla 2,18 kat, yüksek risk skoru ile nakle alınan akut lösemi olgularında düşük risk grubundaki hastalara kıyasla 2,47 kat, TBI bazlı rejimler ile nakle alınmayan ALL hasta grubunda TBI bazlı rejim ile nakle alınan ALL hastalarına kıyasla 3,63 kat, nakil sonrası dönemde akut GVHH gelişen olgularda gelişmeyenlere kıyasla 1,78 kat, kronik GVHH gelişen olgularda gelişmeyenlere kıyasla 1,92 kat ve nüks gelişen olgularda gelişmeyenlere kıyasla 3,12 kat daha yüksek bulundu.

Nakil ilişkili mortaliteye anlamlı derecede katkı sağlayan faktörler çoklu değişkenli regresyon analizi (multivariate cox regresyon) ile değerlendirildiğinde mortalite gelişimi üzerinde en anlamlı parametrenin nüks hastalık gelişimi olduğu gösterildi (Tablo.21). Mortaliteye anlamlı derecede katkı sağlayan diğer faktörler sırasıyla, kronik GVHH gelişimi, akut lösemili hastalarda yüksek risk durumu ve akut GVHH gelişimi idi.

Tablo.21: Çoklu Değişkenli Cox Regresyon Analizi.

	Göreceli Risk (%95 CI)	Wald Değeri	P Değeri
NÜKS	2,677 (1,498 – 4,785)	11,044	0,001
KRONİK GVHH	2,465 (1,379 – 4,408)	9,266	0,002
RİSK DURUMU	2,236 (1,267 – 3,949)	7,70	0,006
AKUT GVHH	2,018 (1,074 – 3,790)	4,763	0,029

5. TARTIŞMA

Günümüzde HKHN uygulamaları, hematopoetik maligniteler başta olmak üzere kronik inflamatuvar hastalıklar, otoimmün hastalıklar, solid organ tümörleri gibi bir çok hastalığın tedavisinde ve özellikle son yıllarda diyabet mellitus gibi bazı hastalıklarda doku yenilenmesi amacıyla kullanılmaktadır. Hematopoetik kök hücre nakli bir çok ciddi hastalık için kür şansı sağlayan tek tedavi yöntemi olmasına karşın önemli oranda mortalite ve morbiditeyi de beraberinde taşımaktadır. Hastalık fazı, yaş, tanı ile nakil arasındaki geçen süre, doku uyumu ve alıcı verici arasındaki cinsiyet uyumu gibi parametreler EBMT 2008 kılavuzunda AHKHN için risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Risk faktörlerinin birlikte bulunması nakil ilişkili komplikasyon ve mortalite olasılığını belirgin olarak arttırırken bu hastalarda nakil ilişkili mortalite oranları yüksek, sağkalım oranları ise düşük olarak izlenmektedir.

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Erciyes Transplant Merkezi'nde kayıtlı ilk allojenik nakil 1999 yılında akut lösemili bir hastaya gerçekleştirilmiştir. 2010 Ocak tarihi itibariyle merkezimizde yapılan AHKHN sayısı iki yüz elliye aşmıştır. Geriye dönük olarak yürütülen bu çalışmada AHKHN yapılan hastalarda, tanı, nakil anındaki hastalık durumu, nakil zamanı, tanı ile nakil arasında geçen süre, doku uyumu, alıcı verici arasındaki cinsiyet uyumu, nakil sırasında verilen CD34+ kök hücre miktarı, uygulanan hazırlık rejimleri ve akut lösemili hastalar için tanı anındaki risk durumu gibi nakil başarısını etkileyebilecek faktörler göz önüne alınarak, nakil sonuçlarının kesitsel analizinin

yapılması ve nakil ilişkili mortalite üzerine etkisi olan faktörlerin belirlenmesi amaçlanmaktadır.

AHKHN sonuçları genel hasta popülasyonunda değerlendirildiğinde allojenik nakil sonrası takipte tüm hastalarının %45,1'i (83) hayatlarını kaybetmiştir. Hastaların %54,9'u ise (101 hasta) halen hayattadır. Hayatta olan hastaların 91'i minimal rezidüel hastalık (MRH) ya da nüks olmaksızın tam remisyonda takip edilirken, 10 hasta nüks veya rezidü hastalık ile takip edilmektedir. Ancak bu sayılar hastaların tüm takibi boyunca olan sağkalım durumunu tam ve doğru bir şekilde yansıtmamaktadır. Bu nedenle çalışmamızda hastaların sağkalım analizi SPSS 15 programı Kaplan Meier Survival analizi yöntemiyle yapıldı. Buna göre hastalardaki 1.yıl toplam sağkalım oranı %63,9, 2.yıl ve 3.yıl toplam sağkalım oranları ise sırasıyla %55,9 ve %49,3 olarak hesaplandı. Çalışmamızda AHKHN yapılan hastalarında yıllara göre belirtilen sağkalım oranları literatür bilgileri ile uyumluydu.

Nakil merkezimizin kuruluşundan bu yana nakil ekibinin (hekim, hemşire, aferez teknisyeni vs) tecrübesi artmış, fiziksel şartlar ve laboratuvar imkânları daha da iyileşmiştir. 2007 yılından sonra galaktomannan, beta glukan, CMV antijen ve PCR gibi enfeksiyon marker takipleri düzenli olarak yapılmaya başlanmıştır ve CMV ile mantar enfeksiyonları için preempitif tedavi yaklaşımına geçilmiştir. Yine aynı dönemde Radyoloji Ana Bilim Dalı'nın desteği ile radyolojik görüntüleme hızlı olarak sağlanmış, hastaların istenildiği gün içerisinde tomografi görüntülerine ulaşılabilmiştir. Tedavi ve takiplerde oluşan değişikliklerle birlikte nakil sonrası hasta takipleri daha sıkı ve objektif olarak yapılabilmiştir. Hastanemizdeki oluşan mevcut değişikliklerle birlikte 2007 yılı sonrası gerçekleştirilen allojenik nakil olgularında akut GVHH ve nüks hastalık gelişme oranı, 2007 yılı öncesi nakil yapılan allojenik nakil olgularına kıyasla anlamlı derecede daha düşük olarak izlendi ($P=0,027$ ve $P<0,001$). 2007 sonrası nakle alınan hasta grubunda toplam sağkalım oranları ise anlamlı derecede daha yüksek idi ($P<0,001$).

Akut lösemi hastalarında AHKHN kür vaat eden en etkin tedavi seçeneğini oluşturmaktadır. Bu hastalarda yaşam süresi beklentisi değişik alt gruplar, prognostik özellikler ve hastalık safhalarında farklılıklar gösterir. Akut lösemili hastalarda tanı anındaki risk durumu prognoz ve allojenik nakil başarısını öngörmede en önemli belirleyicidir. Risk sınıflamasında başlıca sitogenetik özellikler, tanı anındaki beyaz

küre sayısı, yaş, kemoterapi yanıtı gibi faktörler göz önüne alınmaktadır. Hastanın sitogenetik özellikleri çoğu klinisyen için nakil zamanını belirlemede en önemli faktördür. Sitogenetik olarak iyi prognoz kriterlerine sahip olgularda nüks hastalık gelişmesi durumunda ve kötü prognostik özelliklere sahip akut lösemi olgularında indüksiyon ve idame tedavilerini takiben gelişen ilk tam remisyon durumunda allojenik nakil tercih edilmektedir. Ünitemizde akut lösemili hastalara rutin olarak genetik analiz yapılmaktadır. Çalışmamızda düşük risk grubundaki akut lösemi hastalarında allojenik nakili takiben nüks hastalık oranı yüksek risk grubundaki hastalara kıyasla anlamlı derecede daha düşük olarak izlenmiştir (P:0,033). Düşük risk grubundaki akut lösemi hastalarında toplam sağkalım süreleri ise yüksek risk grubundaki akut lösemi hastalarına kıyasla anlamlı derecede daha uzun olarak izlenmiştir (P<0,001).

Allojenik nakil sonrası yaşam süresi beklentisini etkileyen faktörlerden biri de nakil anındaki hastalık fazıdır. Daha önceki yıllarda erişkin akut lösemili hastalarda özellikle de ALL vakalarında AHKHN ilk remisyondan çok daha ileri remisyonlar sırasında uygulanmıştır. Ancak son yıllarda ileriye dönük çalışmaların değerlendirilmesi ve meta-analiz sonuçları, özellikle yüksek riskli hastalarda ilk remisyon sırasında yapılan AHKHN'nin, standart kemoterapi protokollerine ve ileri remisyonlar sırasında yapılan AHKHN'lerine göre çok daha etkin olduğunu göstermektedir (58,67,162). Çalışmamızda TR₁ durumunda nakle alınan hasta grubunda nüks hastalık gelişme oranı ile mortalite oranları TR₂ ve >TR₂ durumunda nakle alınan hasta gruplarına kıyasla anlamlı derecede daha düşük olarak izlenirken, toplam sağkalım süresi ise anlamlı derecede daha uzun olarak bulundu. TR₁ durumunda nakle alınan hasta grubunda 1.yıl toplam sağkalım oranı %71,8 iken TR₂ ve >TR₂ durumunda nakle alınan hasta gruplarında bu oranlar sırasıyla %21,8 ve %55,6 idi. TR₁ durumunda nakle alınan olgularda TR₂ ve >TR₂ gruplarına kıyasla yıllara göre toplam sağkalım oranları anlamlı derecede daha uzun olarak izlendi (P:0,006 ve P:0,021). TR₂ ve >TR₂ fazlarında nakle alınan hasta grupları arasında toplam sağkalım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (P:0,818). Mevcut bulgular literatür bilgileri ile uyumluydu. Bu sonuçlar ALL hastalarında birinci tam remisyon durumunda nakil yapılması gerektiği bilgisini desteklemektedir.

Allojenik hematopoetik kök hücre nakillerinin hematopoetik malignitelere kuratif etkinliği kısmen rezidüel lösemi hücrelerine karşı verici T hücrelerinin immün cevabı olarak tanımlanan GVL etkisinden, kısmen de miyeloablatif rejimlerin anti-lösemik etkinliğinden kaynaklanmaktadır. GVL etkinliği ALL hastalarında diğer hematopoetik malignitelere kıyasla daha zayıf olabilmektedir ve bu etki genellikle sadece GVHH birlikteliği ile ön plana çıkmaktadır. Bu nedenle lösemik hücrelerin tamamen temizlenebilmesinde özellikle yüksek risk grubundaki ALL hastalarında miyeloablatif hazırlama rejimlerinin kür sağlamadaki rolü GVL etkisine kıyasla daha ön planda görünmektedir. Özellikle yüksek riskli ve ileri hastalık fazındaki ALL olgularında TBI bazlı yoğun hazırlama rejimlerinin diğer rejimlere kıyasla daha düşük nüks riski ve daha uzun sağkalım oranları ile ilişkili olduğu birçok çalışma tarafından doğrulanmıştır. TBI bazlı yoğun hazırlama rejimleri etkin immüsupresyon sağlar, merkezi sinir sistemi ve testisler gibi bölgelere kemoteropatik ilaçlara göre daha iyi penetre olur ve bu kısımlardan oluşacak nükslere karşı daha etkilidir.

627 ALL hastasını kapsayan Davies ve arkadaşlarının geriye dönük olarak yürüttüğü bir çalışmada TBI bazlı rejimler ile TBI içermeyen rejimler sağkalım oranları açısından karşılaştırılmış; 3 yıllık toplam sağkalım oranı TBI alan grupta %55 olarak izlenirken diğer grupta bu oran %40 olarak saptanmıştır (163). Yine 2004 yılında Sato ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada TBI bazlı yüksek doz hazırlama rejimleri ile düşük relaps ve yüksek sağkalım oranlarının sağlandığı gösterilmiştir (164). Bu çalışmada da literatür ile uyumlu olarak TBI bazlı rejim alan grupta birinci yıl toplam ve hastalıksız sağkalım oranları diğer gruba kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olarak bulundu (P:0,01 ve P:0,051). TBI bazlı hazırlama rejimi ile nakle alınan hastalarda diğer gruba kıyasla sayısal olarak daha düşük oranda nüks hastalık izlenirken bu oran istatistiksel olarak anlamlı değildi (P:0,079).

Miyeloid maligniteler için standart olarak kullanılan miyeloablatif hazırlama rejimleri genellikle Cy ve yüksek doz TBI ya da Busulfan kombinasyonlarından oluşmaktadır (165). Bu rejimlerin kullanımındaki en ciddi sınırlama direkt organ hasarı, enfeksiyonlar ve GVHH kaynaklı nakil ilişkili mortalite oranlarının ileri yaştaki hastalarda daha yüksek olması ve nakil sonrası dönemde bazı hastalarda yoğun bakım gereksinimi gösterecek derecede organ toksisitelerine sebebiyet

verebilmeleridir. Bu nedenle daha düşük doz alkilleyici ajan ya da TBI'ın genellikle fludarabin ile birlikte kullanıldığı İYHR geliştirilmiştir.

İYHR yüksek risk grubundaki hastalarda erken morbidite ve NİM oranlarını azaltırken diğer taraftan nüks hastalık gelişme riskini de arttırmaktadır. 2006 yılında Martino ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada İYHR hasta grubunda benzer sonuçlar yayınlanmıştır (166). Diaconescu ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada erken nakil ilişkili mortalite oranları miyeloablatif grupta % 23 iken İYHR grubunda bu oran % 3 olarak izlenmiştir. Yine aynı şekilde nakil sonrası dönemde morbidite oranları da miyeloablatif gruba kıyasla daha düşük olarak bulunmuştur (167).

Çalışmamızda İYHR hasta grubunda erken nakil ilişkili mortalite oranı miyeloablatif gruba kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olarak bulundu (P:0,01). İYHR hasta grubundaki erken NİM oranının yüksek olarak bulunması hazırlama rejiminin toksisitesinden ziyade bu gruptaki hastalarda eşlik eden alt hastalıklar, ileri yaş ve performans durumu gibi nakil başarısını etkileyebilecek kötü prognostik faktörlerin varlığı ile ilişkilendirildi.

Bu çalışmada miyeloablatif hazırlama rejimi ve İYHR ile nakle alınan hasta grupları arasında toplam sağkalım süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (P:0,373).

Literatürde hazırlama rejimlerinin GVHH gelişimi üzerine olan etkisini araştıran çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmektedir. Sala-Torra ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada miyeloablatif ve İYHR ile nakle alınan hasta grupları arasında akut ve kronik GVHH gelişimi açısından anlamlı bir fark bulunmadığı ve hazırlık rejimi seçiminin akut ve kronik GVHH ilişkili nakil sonuçlarının öngörülmesinde belirgin bir etkisinin olmadığı görüşü bildirilirken (168), Couriel D.R ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise akut ve kronik GVHH oranlarının İYHR olgularında anlamlı bir şekilde daha düşük olduğu belirtilmiştir (169).

Hazırlık rejimleri ile GVHH gelişimi arasındaki ilişkinin belirlenmesi hasta özelliklerinin ve GVHH risk faktörlerinin farklılığından dolayı zorluklar göstermektedir. İYHR ile nakle alınan olgular genellikle ileri yaştaki hastalardan oluşmaktadır. İleri yaş GVHH için bir risk faktörü olarak görülmektedir. Aynı zamanda ilerlemiş yaş miyeloablatif rejimler ile nakillerden sonra da yüksek GVHH riski ile ilişkilendirilmektedir. GVHH evrelemesinde geniş bir şekilde kullanılmakta olan GVHH derecelendirme sistemi daha çok miyeloablatif bazlı nakil yapılan

olgulara göre şekillendirilmiş olup, İYHR ile nakil sonrası GVHH derecelendirmesi kimi zaman uygun bir seçenek olmamaktadır (170). Ayrıca GVHH profilaksi ve tedavi uygulamaları merkezler arasında farklılıklar gösterebilmektedir. Birçok merkez İYHR için nakil sonrası dönemde tekli immüsupresif tedaviyi kullanırken bazı merkezlerde GVL etkinliğini arttırmak için İYHR nakilleri sonrası immüsupresif tedavi daha erken dönemde kesilmektedir. İmmüsupresif tedavinin erken sonlandırılması GVHH insidansında artış, düşük toplam sağkalım oranları ve NİM oranlarındaki artış ile ilişkilidir (171). Bu gibi faktörler nedeniyle hazırlık rejimleri ile GVHH gelişimi arasındaki ilişkiyi belirlemek çoğu olguda kolay olmamaktadır.

Bu çalışmada akut GVHH gelişimi açısından rejim grupları arasında anlamlı bir farklılık izlenmezken İYHR ile nakle alınan grupta kronik GVHH oranı miyeloablative gruba kıyasla anlamlı bir şekilde daha düşük olarak izlendi (P:0,001).

Kadın vericilerinden erkek hastalara yapılan allojenik kök hücre nakli uygulamaları spesifik bir hasta grubunu temsil etmektedir. Bu tür nakillerde alıcı Y kromozom genleri tarafından kodlanan minör histokompatibilite antijenlerine karşı, verici spesifik T hücrelerinin GVL etkisinin oluşumu ve GVHH gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Bu nakillerde GVHH ve geç NİM oranlarının yüksek, nüks hastalık ve sağkalım oranlarının ise düşük olduğu bilinmektedir.

Stern ve arkadaşlarının 2008 yılında 53988 allojenik nakil hastasını kapsayan geriye dönük olarak yürütülen çalışmasında verici cinsiyet uyumlu hasta grubunda klinik olarak önemli akut GVHH oranı %26, kronik GVHH oranı %35 olarak bulunurken cinsiyet uyumsuz hasta grubunda bu oranlar sırasıyla %29 ve %43 olarak saptanmıştır. Erken nakil ilişkili mortalite oranları cinsiyet uyumsuz hasta grubunda yüksek iken nüks hastalık gelişme riski ise düşük olarak izlenmiştir. Cinsiyet uyumsuz hasta grubunda nüks hastalık gelişme oranının daha düşük olması bu grupta GVHH görülme oranının daha yüksek olmasıyla izah edilmiştir (172).

Bu çalışmada da Stern ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile benzer şekilde verici cinsiyet uyumsuz grupta akut ve kronik GVHH görülme oranları cinsiyet uyumlu gruba kıyasla anlamlı derece daha yüksek olarak bulundu (P:0,049 ve P:0,018). Çalışmamızda gruplar arası nüks hastalık gelişim riski ve sağkalım oranları açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı. Peritransplant ve erken nakil ilişkili mortalite

oranları sayısal olarak verici cinsiyet uyumsuz grupta daha yüksek saptanmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

AHKHN birçok hematolojik malignite için tek küratif tedavi seçeneği olmasına rağmen ileri yaş grubundaki hastalar, miyeloablative hazırlama rejimlerin toksik etkilerinden dolayı bu seçenekten çoğu zaman faydalanamayabilmektedir. İleri yaş, GVHH gibi allojenik nakil komplikasyonları ve nakil ilişkili mortalite için risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Cahn ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada akut lösemi tanılı hastalar yaş gruplarına göre 40 yaş altı ve üzeri olmak üzere iki grup altında değerlendirilmiş, 40 yaş üzeri grupta GVHH ve NİM oranları daha yüksek olarak bulunmuştur (173). Bu çalışmada da benzer şekilde 40 yaş üstü hasta grubunda kronik GVHH oranı 40 yaş altı hasta grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olarak bulundu (P:0,018). 40 yaş altında nakil yapılan hasta grubunda akut GVHH ve nüks hastalık oranları diğer gruba kıyasla daha düşük; toplam sağkalım oranları ise daha yüksek olmasına rağmen iki grup arasında ortaya çıkan bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Allojenik kök hücre nakli sonrası nakil başarısını belirlemede kullanılan sağkalım, erken NİM, GVHH gibi klinik sonuçlar hastaya özgü birçok faktör ile ilişkili olmakla birlikte kök hücre kaynağı, uygulanan kök hücre dozu, verici alıcı arasındaki doku uyumu gibi hastadan bağımsız faktörler tarafından da etkilenmektedir. Yüksek doz uygulanan hematopoetik kök hücrelerin nötrofil ve trombosit engraftman sürelerini kısalttığı, GVHH insidansında artışa neden olduğu ve özellikle kök hücre kaynağı olarak kemik iliğinin kullanıldığı allojenik nakillerde sağkalım üzerine olumlu katkı sağladığı bilinmektedir.

Yüksek doz kök hücre uygulanmasının sağkalım üzerine olumlu etkisi periferik kök hücre kaynaklı allojenik nakillerde belirgin değildir (174). Fred Hutchinson Kanseri Araştırma Merkezi'nin yaptığı bir çalışmada benzer sonuçlar bildirilmiştir. Çalışmada hastalar verilen CD 34 düzeylerine göre gruplara ayrılmış, periferik kök hücre nakli olguları için düşük doz kök hücre uygulanan grupta ($<7 \times 10^6/\text{kg}$) bir yıllık sağkalım oranı %30-40 olarak izlenirken verilen kök hücre dozu $7-10 \times 10^6/\text{kg}$ olan grupta bu oran %60-70, $>10 \times 10^6/\text{kg}$ olan grupta ise %40 olarak hesaplanmıştır. Çalışmada düşük ve yüksek doz uygulanan hematopoetik kök hücrelerin sağkalıma

belirgin katkı sağlamadığı bildirilmiştir. Düşük doz kök hücre infüzyonu engrafman sürelerini uzatmak suretiyle hastaların nakil sonrası nötropenik dönemlerini uzatmakta ve enfeksiyöz komplikasyon olasılığını arttırmaktadır. Yüksek doz grubunda birinci yıl sağkalım oranının düşük izlenmesi ise bu olgularda GVHH ilişkili mortalite oranlarının daha yüksek olmasına bağlanmıştır (175).

Mohty ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada hastalar verilen CD 34 median değerine göre sınıflandırılmış, yüksek doz CD 34 verilen grupta daha iyi nötrofil ve platelet engrafman süreleri izlenirken düşük doz grubunda hastaliksız sağkalım oranı yüksek doz grubunda göre daha uzun izlenmiş ve sağkalım açısından oluşan bu fark yüksek doz hasta grubunda GVHH ve GVHH ilişkili mortalite oranlarının daha yüksek olması ile ilişkilendirilmiştir (176).

Bu çalışmada verilen kök hücre dozunun median değerine göre sınıflama yapıldığı gruplar arasında nötrofil ve trombosit engrafman süreleri, akut GVHH, kronik GVHH, nüks hastalık gelişme oranları ve sağkalım süreleri açısından istatistiksel anlamda bir farklılık saptanmadı.

Tanı ile nakil arasında geçen sürenin 12 aydan uzun olması allojenik nakil sonrası geç dönem mortalite oranları ve sağkalım süreleri için olumsuz bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Gerard ve arkadaşlarının 1999 yılında yaptığı bir çalışmada, aplastik anemili hasta grubunda nakil süresi tanı tarihinden itibaren 12 ayı geçmiş olgularda geç dönem mortalite riskinin diğer gruba kıyasla 3,02 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir (177).

Bu çalışmada tanı ile nakil arasında geçen süre 12 aydan uzun olan hasta grubunda nüks hastalık gelişme oranı diğer gruba kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olarak bulundu (P:0,046). Tanı ile nakil arasında geçen süre 12 aydan kısa olan hasta grubunda toplam sağkalım süreleri diğer gruba kıyasla daha uzun olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. İki grup arasında akut GVHH, kronik GVHH, peritransplant ve erken NİM oranları açısından istatistiksel bir farklılık izlenmedi.

HLA tam uyumlu akraba dışı (unrelated) nakiller HLA tam uyumlu akraba nakillerine kıyasla daha düşük sağkalım süreleri ve daha yüksek akut ve kronik GVHH, erken NİM, graft rejeksiyon ve yetmezlik oranlarıyla ilişkilidir. Bu genel görüşe rağmen son zamanlarda iki grup arasındaki kemik iliği kaynaklı allojenik

nakil sonuçları açısından belirgin fark olmadığını bildiren çalışmalar da yayınlanmaktadır (178). 2010 yılında yayınlanan bir çalışmada HLA tam uyumlu akraba ve akraba dışı nakiller arasında benzer sonuçların gözlemlendiği vurgulanmıştır (179).

Bu çalışmada verici kaynağı olarak HLA tam uyumlu akraba vericilerin kullanıldığı allojenik nakil olgularında, akut GVHH, kronik GVHH, peritransplant mortalite ve erken nakil ilişkili mortalite oranları tek ya da iki antijen uyumsuz akraba vericiler ile unrelated vericilerden nakil yapılan hastaları içeren diğer gruba kıyasla daha düşük; toplam sağkalım süreleri ise daha uzun olarak izlendi. Ancak gruplar arasındaki bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Çalışmamızda tüm bu değerlendirmeler ışığında nakil sonrası dönemde mortaliteye katkı sağlayan faktörlerin araştırılması ve bu faktörlere bağlı ölümlerin göreceli risklerinin belirlenmesi amacıyla cox regresyon analizi kullanıldı. Bu analiz sonucunda 2007 öncesi yapılan nakil olgularında, birinci tam remisyon dışındaki hastalık fazlarında yapılan nakillerde, yüksek risk grubunda nakle alınan akut lösemili hastalarda, ALL hasta grubunda TBI dışı hazırlık rejimleri ile nakle alınan olgularda, nakil sonrası dönemde akut GVHH, kronik GVHH ve nüks gelişmesi durumlarında nakil ilişkili mortalite göreceli riskinin anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edildi. Çalışmada yaş, cins, doku uyumu, uygulanan hazırlık rejimi, verici cinsiyet uyumu ve verilen CD 34+ kök hücre miktarı ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi. Nakil ilişkili mortaliteye anlamlı derecede katkı sağlayan faktörler çoklu değişkenli regresyon analizi (multivariate cox regresyon) ile değerlendirildiğinde mortalite gelişimi üzerinde en anlamlı parametrenin nüks hastalık gelişimi olduğu gösterildi. Mortaliteye anlamlı derecede katkı sağlayan diğer faktörler sırasıyla, kronik GVHH gelişimi, akut lösemili hastalarda yüksek risk durumu ve akut GVHH gelişimi idi.

Sonuç olarak her kök hücre nakli merkezinin kendi hasta gruplarında nakil ilişkili mortalite ve morbidite risk gruplarını ve tedavi sonuçlarını belirlemesi büyük önem taşımaktadır. Merkezlerin takip ve tedavi ile ilişkili yenilikleri yakından izleyip bunları uygulamaya geçirmeleri, nakil başarısı üzerine olumlu yönde katkı sağlayacaktır. Değerlendirmelerin zaman dilimi içerisinde bütün ve kesitsel olarak yapılması nakil sonuçları ve nakil başarısı üzerindeki etkin faktörlerin belirlenmesi adına anlamlıdır. Kendi iç değerlendirme akabinde sonuçların ulusal ve uluslararası sonuçlar ile çok yönlü olarak karşılaştırılması gerekmektedir.

6. SONUÇLAR

1. Düşük risk grubundaki akut lösemi hastalarında yüksek risk grubundaki hastalara kıyasla toplam sağkalım oranı daha yüksek olarak bulundu.
2. Düşük risk grubundaki akut lösemi hastalarında diğer gruba kıyasla nakil sonrası nüks hastalık gelişme oranı daha düşük olarak izlendi.
3. Akut lösemi risk grupları arasında akut GVHH, kronik GVHH gelişimi ve erken nakil ilişkili mortalite oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi.
4. ALL TBI bazlı rejimle allojenik nakil yapılan hasta grubunda toplam ve hastalıksız sağkalım oranları diğer gruba kıyasla daha uzun olarak izlenirken iki grup arasında akut GVHH kronik GVHH ve nüks hastalık gelişim oranları açısından anlamlı bir farklılık yoktu.
5. 2007 yılı sonrası gerçekleştirilen allojenik nakil olgularında akut GVHH ve nüks hastalık gelişme oranı 2007 yılı öncesi nakil yapılan olgulara kıyasla daha düşük olarak izlendi.
6. 2007 yılı sonrası gerçekleştirilen allojenik nakil olgularında toplam sağkalım oranları daha yüksek olarak bulundu.
7. Tanı ile nakil arasında geçen süre 12 aydan uzun olan hasta grubunda nüks hastalık gelişme oranı diğer gruba kıyasla daha yüksek olarak bulundu. İki grup arasında akut GVHH, kronik GVHH gelişimi, mortalite ve toplam sağkalım oranları açısından anlamlı bir fark yoktu.
8. Çalışmamızda HLA tam uyumlu akraba vericiler ile HLA tam uyumlu akraba dışı vericiler ve tek/iki antijen uyumsuz akraba vericilerden yapılan allojenik nakil sonuçları arasında anlamlı farklılık izlenmedi.

9. Alıcı verici arasında cinsiyet uyumu bulunan nakil olgularında akut GVHH ve kronik GVHH görülme oranı verici cinsiyet uyumsuz olgulara kıyasla daha düşük olarak izlendi. İki grup arasında nüks hastalık gelişimi, erken nakil ilişkili mortalite ve toplam sağkalım oranları açısından anlamlı bir fark yoktu.
10. TR₁ durumunda nakle alınan akut lösemi, lenfoma ve MDS olgularından oluşan hasta grubunda nüks oranı diğer iki gruba kıyasla anlamlı derecede daha düşük olarak izlendi.
11. TR₁ durumunda nakle alınan hasta grubunda toplam sağkalım oranı TR₂ ve >TR₂ durumunda nakle alınan hastalara kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek olarak bulunurken TR₂ ve >TR₂ hasta grupları arasında toplam sağkalım oranları açısından anlamlı bir farklılık izlenmedi.
12. 40 yaş üstü nakil yapılan hasta grubunda kronik GVHH oranı 40 yaş altı nakle alınan hasta grubuna kıyasla daha yüksek olarak bulundu. İki grup arasında akut GVHH, nüks hastalık gelişimi, mortalite ve toplam sağkalım oranları açısından anlamlı bir fark yoktu.
13. Verilen CD 34+ hematopoetik kök hücre miktarına göre oluşturulan gruplar arasında nötrofil ve trombosit engraftman süreleri, GVHH, nüks ve mortalite oranları ile toplam sağkalım süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi.
14. Miyeloablatif hazırlık rejimi ile nakle alınan hasta grubunda erken NİM oranı İYHR grubuna kıyasla daha düşük olarak izlendi.
15. İYHR ile nakle alınan hasta grubunda kronik GVHH oranı miyeloablatif gruba kıyasla daha düşük olarak izlendi. İki grup arasında akut GVHH, nüks hastalık gelişimi ve toplam sağkalım oranları açısından anlamlı bir fark yoktu.
16. 2007 öncesi yapılan nakil olgularında, birinci tam remisyon dışındaki hastalık fazlarında yapılan nakillerde, yüksek risk grubunda nakle alınan akut lösemili hastalarda, ALL hasta grubunda TBI dışı hazırlık rejimleri ile nakle alınan olgularda, nakil sonrası dönemde akut GVHH, kronik GVHH ve nüks gelişmesi durumlarında nakil ilişkili mortalite göreceli riskinin anlamlı derecede daha yüksek olarak izlendi.
17. Çoklu değişkenli regresyon analizi (multivariate cox regresyon) sonucunda mortalite gelişimi üzerinde en anlamlı parametrenin nüks hastalık gelişimi olduğu gösterildi.

7. KAYNAKLAR

- 1.** Queensberry PJ, Dooner G, Colvin G, Abebi M. Stem cell biology and the plasticity polemic. *Exp Hematol* 2005; 33:389-94.
- 2.** Fortier LA. Stem cells: classifications, controversies, and clinical applications. *Vet Surg* 2005; 34:415-23.
- 3.** Gluckman E, Gratwohl A, Apperley J, Hematopoietic stem cell transplantation for primary amyloidosis in adult. *The EBMT Handbook* 2008; 424-30.
- 4.** Lanzkowsky P. Bone Marrow Transplantation. *Manual Hematol and Oncol* 1995; 557-78.
- 5.** Atkinson K. Clinical Bone Marrow and Blood stem cell Transplantation, Cambridge Uni Press U.K. 2000; 355:1231-37.
- 6.** P Topçuoğlu, Ülkemizde Allojeneik Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyon Deneyimi. 6. Ulu Kök Hücre Ted Kong 2010; 46-48.
- 7.** Marks DI, Cullis JO, Ward KN, Lacey S, Szydlo R, Hughes TD, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia using siblings and volunteer unrelated donors. A comparison in complication in the first 2 years. *Ann Intern Med* 1993; 119:204-14.
- 8.** Jacobson LO, Marks EK, Gaston EO, et al. Role of the spleen in radiation injury. *Proc Soc Exp Biol Med* 1949; 35:746-70.
- 9.** Ogawa M. Differentiation and Proliferation of Hematopoietic Stem Cells. *Blood* 1993; 81:2844-53.
- 10.** Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Immune responses to tissue transplants. *Cell and Mol Immunol* 1994; 25-44.
- 11.** Erslev AJ, Lichtman M.A. Structure and the Function of the Marrow. Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ et al. *Hematol* 1991; 37-47.
- 12.** Uchida N, Weismann IL. Searching for hematopoietic stem cells: evidence that Thy-1 .How Lin-Sca-1 cells are the only stem cells in C57BL/Ka-Thy-1.1 bone marrow. *J. Exp Med* 1992; 175:175-84.
- 13.** Smith LG, Weismann IL, Heimfeld S. Clonal analysis of hematopoietic stem-cell differentiation in vivo. *Proc N. Acad USA* 1991; 88:2788-792.

- 14.** Cufler C, Antin JH, Peripheral Blood Stem Cells for Allogeneic Transplantation: A Review. *Stem Cells* 2001; 19:108-17.
- 15.** Papayannopoulou T. Mechanisms of Stem/Progenitor- Cell Mobilization: The Anti-VLA- 4 Paradigm. *Semin Hematol* 2000; 37:11-8.
- 16.** Bondurant MC, Koury MJ, Origin and Development of Blood Cells; Lee R (Ed.), *Wintrobe's Clin Hematol* 1999; 145–68.
- 17.** Lichtman MA, Packman CH, Constine LS. Molecular and cellular traffic across the marrow sinus wall; Tavassoli M, *Blood Cell Formation: The Role of the Hematopoietic Microenvironment*. Humana Pres 1989; 87–140.
- 18.** Thomas ED, Storb R. Technique for human marrow grafting. *Blood* 1970; 36:507-11.
- 19.** Areman EM, Deeg HJ, Sacher RA. Bone Marrow and Stem Cell Processing: A *Manu Cur Techniq* 1991; 5:214-27.
- 20.** Kernan NA, Flomenberg N, Dupont B, et al. Graft rejection in recipients of T-cell-depleted HLA non-identical marrow transplants for leukemia. *Transp* 1987; 43:842-45.
- 21.** Goodman JW, Hodgson GS. Evidence for stem cells in the periferal blood of mice. *Blood* 1962; 19:702-14.
- 22.** Valdimarsson H, Moss PD, Holt J, Hobbs JR. Treatment of chronic mucocutaneous candidiasis with leucocytes from HLA compatible sibling. *Lancet* 1972; 1:469-71.
- 23.** Bender JG, Unverzagt K, Walker DE et al. Phenotypic analysis and characterization of CD34+ cells from normal human bone marrow, cord blood, peripheral blood and mobilized peripheral blood from patients undergoing autologous stem cell transplantation. *Clin Immunol Immunopahol* 1994; 70:10-8.
- 24.** Goldman JM, Th'ing KH, Park DS, et al. Collection, cryopreservation and subsequent viability of hematopoietic stem cells intended for treatment of chronic granulocytic leukemia in blast-cell transformation. *Br J Hematol* 1978; 40:185-7.
- 25.** Körbling M, Burke P, Braine H et al. Successful engraftment of blood-derived normal hematopoietic stem cells in chronic myelogenous leukemia. *Exp Hematol* 1981; 9: 684-90.
- 26.** Runde V, de Witte T, Arnold R, et al. Bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as first-line treatment in patients with myelodysplastic syndromes: early transplantation is associated with improved outcome. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21:255-261.

27. Gluckman E, Rocha V, Boyer-Chamard A, et al. Outcome of cord-blood transplantation from related and unrelated donors. *N Engl J Med* 1997; 337:373-81.
28. Mills KC, Gross TG, Varney ML, Heimann DG et al. Blood Stem Cells and Umbilical Cord Blood. *Bone Marrow Transp* 1996; 18:53-61.
29. Meral B, Kök hücre kaynağı olarak kordon kanı. *Kök Hücre Biyol* 2009; s:29-31.
30. Taichman RS, Emerson SG. The role of osteoblasts in the hematopoietic microenvironment. *Stem Cells* 1998; 16:7-9.
31. Potocnik AJ, Kohler H, Eichmann K. Hematolymphoid in vivo reconstitution potential of subpopulations derived from in vitro differentiated embryonic stem cells. *USA* 1997; 94:10295-300.
32. Lee SH, Lumelsky N, Studer L, et al. Efficient generation of midbrain and hindbrain neurons from mouse embryonic stem cells. *Nat. Biotechnol* 2000; 18:675-79.
33. Klug MG, Soonpaa MH, Koh GY, et al. Genetically selected cardiomyocytes from differentiating embryonic stem cells form stable intracardiac grafts. *J Clin Invest* 1996; 98: 216-24.
34. Ng WA, Doetschman T, Robbins J, et al. Muscle isoactin expression during in vitro differentiation of murine embryonic stem cells. *Pediatr Res* 1997; 41:285-92.
35. Miller AD Bittimore C. Redesign of retrovirus packaging cell lines to avoid recombination leading to helper virus productions. *Mol Cell Biol* 1986; 6:2895-902.
36. Bhatia M, Bonnet D, Kapp U, et al. Quantitative analysis reveals expansion of human hematopoietic repopulating cells after short-term ex vivo culture. *J Exp Med* 1997; 186:619-24.
37. Oehler V G., Radich J P., Storer B, et al. Randomized Trial of Allogeneic Related Bone Marrow Transplantation Versus Peripheral Blood Stem Cell Transplantation for Chronic Myeloid Leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2005; 11:85-92.
38. Arat M, Arpacı F, Ertem M, Gürman G; Turkish Transplant Registry. Review: a comparative analysis of national activity with the EBMT European Activity Survey. *Bone Marrow Transplant* 2008; 42:142-45.
39. Meral B, Kök hücre kaynağı olarak kordon kanı. *Kök Hücre Biyol* 2009;s: 33-36.
40. Sorrow ML, Storer BE, Maloney DG et al. Outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation with nonmyeloablative or myeloablative conditioning regimens for treatment of lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2008; 11:446-52.
41. Sorrow ML, Giralt S, Sandmaier BM, et al. Hematopoietic cell transplantation specific comorbidity index as an outcome predictor for patients with acute myeloid

leukemia in first remission: combined FHCRC and MCACC experiences. *Blood* 2007; 110: 460-613.

42. Gluckman E, Gratwohl A, Apperley J, Principles of conditions in hematopoietic stem cell transplantation. *The EBMT Handbook* 2008; 128-40.

43. Witherspoon RP, Thomas ED. Cataracts after total body irradiation and marrow transplantation: a sparing effect of dose fractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1984; 10:957-64.

44. Thomas ED, Buckner CD, Banaji M, Clift RA, Fefer A, Flournoy N, Goodell BW, Hickman RO, Lerner KG, Neiman PE, Sale GE, Sanders JE, Singer J, Stevens M, Storb R, Weiden PL. One hundred patients with acute leukemia treated by chemotherapy, total body irradiation and allogeneic marrow transplantation. *Blood* 1977; 49:511-33.

45. Treleaven Y, Barrett Y. *Hematopoietic Stem Cell Transplantation in clinical practice* 2009.

46. Lazarus HM, Rowe JM. Reduced intensity conditioning for acute myeloid leukemia: is this strategy correct? *Leukemia* 2006; 20:1673-82.

47. Khouri IF. Reduced intensity regimens in allogeneic stem cell transplantation for nonhodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *ASH Edu Book* 2006; 234-55.

48. Devine SM, Hoffman R, Verma A, et al. Allogeneic blood cell transplantation following reduced intensity conditioning is effective therapy for older patients with myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood* 2002; 99:225-58.

49. Parikh CR, Schrier RW, Storer B, et al. Comparison of ARF after myeloablative and nonmyeloablative hematopoietic cell transplantation. *Am J. Kidney Dis* 2005; 45:502-9.

50. Meijer E, Dekker AW, Lokhorst HM, et al. Low incidence of infectious complications after myeloablative compared with myeloablative allogeneic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis* 2004; 6:1718-24.

51. Oran B, Giral S, Saliba R, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of high risk acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome using reduced intensity conditioning with fludarabine and melphalan. *Biol Bone Marrow Transplant* 2007; 13:454-62.

52. Goldman J, Schmitz N, Diethammer D, Gratwohl A. For the accreditation Subcommittee of EBMT. Allogeneic and autologous transplantation for Hematological diseases, solid tumors and immune disorders. *Bone Marrow Transplant* 2000; 21:1-7.

- 53.** E, Visani G, Papa G, et al. Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto (GIMEMA) Leukemia Cooperative Groups. *N Engl J Med.* 1995; 332: 217-23.
- 54.** Guidelines on the management of acute myeloid leukemia in adults. British Committee for Standards in Hematol 2005.
- 55.** Ljungman P, Urbano-Ispizua A, Cavazzana-Calvo M, Demirer T, Dini G, Einsele H, Gratwohl A, Madrigal A, Niederwieser D, Passweg J.; European Group for Blood and Marrow. Allogeneic and autologous transplantation for hematological diseases, solid tumors and immune disorders: definitions and current practice in Europe. *Bone Marrow Transplant* 2006; 37:439-49.
- 56.** Jan J. Cornelissen and Bob Lowenberg; Role of Allogeneic Stem Cell Transplantation in Current Treatment of Acute Myeloid Leukemia. *Hematol Am Soc, Hematol Edu Prog* 2005:151-55.
- 57.** Dimitri A. Breems, Bob Lowenberg; Autologous stem cell transplantation in the treatment of adults with acute myeloid leukaemia. *Br J Hematol* 2005; 130: 825-33.
- 58.** Copelan EA, Biggs JC, Thompson JM, Crilley P, Szer J, Klein JP, Kapoor N, Avalos BR, Cunningham I, Atkinson K, et al. Treatment for acute myelocytic leukemia with allogeneic bone marrow transplantation following preparation with Bu-Cy2. *Blood* 1991 ;78: 838-43.
- 59.** Mrsic M, Horowitz MM, Atkinson K, Biggs JC, Champlin RE, Ehninger G, Gajewski JL, Gale RP, Herzig RH, Prentice HG, et al. Second HLA identical sibling transplants for leukemia recurrence. *Bone Marrow Transplant* 1992; 9:269-75.
- 60.** Wassman B, Pfeifer H, Gokbuget N, et al: Alternating Versus concurrent schedules of imatinib and chemotherapy as frontline therapy for Philadelphia-Positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2006; 109:1469-77.
- 61.** Bruggeman M, Raff T, Flohr T et al: Clinical significance of minimal residual disease qualification in adult patients with standart risk acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2006; 107:1116-23.
- 62.** Rowe JM, Goldstone AH: How I treat acute lymphoblastic leukemia in adults. *Blood* 2007; 110:2268-75.
- 63.** Larson RA: Management of acute lymphoblastic leukemia in older patents. *Semin Hematol* 2006; 43:126-133.

- 64.** Thomas DA: Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: A new era of Challenges. Hematol Am Soc, Edu Prog Book 2007; 425-43.
- 65.** Willemze R, Labar B: Post-remission treatment for Adult patients with Acute Lymphoblastic Leukemia in First Remission. Is there a role for Autologous Stem Cell Transplantation In Hematol 2007; 267-273
- 66.** Charrin C, Magaud J, Sebban C, et al. Cytogenetic abnormalities in adult acute lymphoblastic leukemia: correlations with hematologic findings and outcome. A collaborative study of the Group Francais de Cytogenetique. Blood 1996; 87: 3135-42.
- 67.** Horowitz MM, Messerer D, Holzer D et al. Chemotherapy compared with bone marrow transplantation for adults with lymphoblastic leukemia in first remission. Ann intern Med 1991; 115:15-18.
- 68.** Biggs JC, Horowitz MM, Gale RP, et al. Bone marrow transplants may cure patients with acute leukemia never achieving remission with chemotherapy. Blood 1992; 80: 1090-3.
- 69.** Davies SM, Ramsay NKC, Klein JP et al. Comparison of preparative regimens in transplants for children with acute lymphoblastic leukemia J Clin Oncol 2000; 18:240-347.
- 70.** International Bone Marrow Transplant Registry 2002.
- 71.** Synder DQ, Nademanee AP, O' Donnell MR et al. Long term follow up of 23 patients with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia treated with allogeneic bone marrow transplant in first complete remission. Leukemia 1999; 13:2053-58.
- 72.** Sierra J, Radich J, Hansen JA, et al. Marrow transplants from unrelated donors for treatment of Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic. Leukemia 1997 ;90: 1410-14.
- 73.** Hoelzer D, Thiel E, Loffler H, et al. Prognostic factors in a multicenter study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. Blood 1988; 71:123-31.
- 74.** Ferhanoğlu B. Akut lenfoblastik Lösemi'de Transplantasyon. Turk Clin Hematol 2003; 1:33-37.
- 75.** Talpaz, M. Kantarjian, H. Kurznock, R. Interferon-alpha produces sustained cytogenetic responses in chronic myelogenous leukemia. Ann Intern Med 1991; 114:532.
- 76.** Simonsson B, on behalf of the IRIS study group. Beneficial effects of cytogenetic and molecular response on long term outcome in patients with newly diagnosed chronic

myeloid leukemia in chronic phase (CMLCP) treated with Imatinib (IM): update from the IRIS study. *Blood* 2005; 106:abst-166.

77. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. Imatinib compared with interferon and low dose cytarabine for newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003; 348:994-1004

78. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG et al. Five Year Follow up of Patients Receiving Imatinib for Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2408-17.

79. Fefer A, Cheever MA, Thomas ED, et al. Disappearance of Ph 1 positive cells in four patients with chronic granulocytic leukemia after chemotherapy, irradiation and marrow transplantation from an identical twin. *N Engl J Med* 1979; 300: 33-37.

80. Hehlmann R, Berger U. A Hochhaus. Chronic myeloid leukemia: a model for oncology. *Ann Hematol* 2005; 84: 487-97.

81. Gratwohl a, Brand R, Apperley C et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in Europe; transplant activity, long term data and current results. An analysis by the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* 2006; 91: 513-21.

82. Breccia M, Palandri F, Iori A P et al. Second generation tyrosine kinase inhibitors before allogeneic stem cell transplantation in patients with chronic myeloid leukemia resistant to imatinib. *Leuk Res* 2010; 34: 137-8.

83. Tam C S, Kantarjian H, Garcia Manero G, et al. Failure to achieve a major cytogenetic response by 12 months defines inadequate response in patients receiving nilotinib or dasatinib as second or subsequent line therapy for chronic myeloid leukemia. *Blood* 2008; 112: 516-18.

84. Jabbour E, Cortes J E, and Kantarjian H M. Suboptimal Response To Or Failure Of Imatinib Treatment For Chronic Myeloid Leukemia: What Is The Optimal Strategy? *Mayo Clin Proc* 2009; 84: 161-69.

85. Young NS Tisdale JF, at al. High dose cyclophosphamide for treatment of aplastik anemia. *Ann Intern Med* 2002; 137:549-50.

86. Champlin RE, Perez WS, Passweg JR, et al. Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: a randomized controlled study of conditioning regimens. *Blood* 2007; 109: 4582-5.

- 87.** Hosing C, Saliba RM, McLaughlin P, et al. Long-term results favor allogeneic over autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with refractory or recurrent indolent non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2003; 14:737-44.
- 88.** Marcus R, Imrie K, Belch A, et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood* 2005; 105: 1417-23.
- 89.** Peterson BA, Petroni GR, Frizzera G, et al. Prolonged single-agent versus combination chemotherapy in indolent follicular lymphomas: a study of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol* 2003; 21:5-15.
- 90.** Fisher RI, Gaynor ER, Dahlborg S, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1993; 328:1002-06.
- 91.** Vose JM, Link BK, Grossbard ML, et al. Phase II study of rituximab in combination with chop chemotherapy in patients with previously untreated aggressive non Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2001; 19:389-97.
- 92.** Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346:235-42.
- 93.** Vose JM, Anderson JR, Kessinger A, et al. High-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1993; 11:1846-51.
- 94.** Escalon MP, Champlin RE, Saliba RM, et al. Non-myeloablative allogeneic hematopoietic transplantation: a promising salvage therapy for patients with non-Hodgkin's lymphoma whose disease has failed a prior autologous transplantation. *J Clin Oncol* 2004; 22:2419-23.
- 95.** Childs R, Clave E, Contentin N, et al. Engraftment kinetics after nonmyeloablative allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: full donor T-cell chimerism precedes alloimmune responses. *Blood* 1999; 94:3234-41.
- 96.** McSweeney PA, Niederwieser D, Shizuru J.A et al. Hematopoietic cell transplantation in older patients with hematologic malignancies: replacing high-dose cytotoxic therapy with graft-versus-tumor effects. *Blood* 2001; 97:3390-400.
- 97.** Kusumi E, Kami M, Kanda Y, et al. Reduced-intensity hematopoietic stem-cell transplantation for malignant lymphoma: a retrospective survey of 112 adult patients in Japan. *Bone Marrow Transplant* 2005; 36:205-13.

- 98.** Attal M, Moreau P, Avet Loiseau H, Harousseau JL et al. Stem cell transplantation in Multiple myeloma. *Hematol (ASH Edu Book)* 2007; 311-16.
- 99.** Child JA, Morgan GJ, Davies FE, Owen RG, Bell SE, Hawkins K, Brown J, Drayson MT, Selby PJ; Medical Research Council Adult Leukemia Working Party. High dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; 348: 1875-83.
- 100.** Barlogie B, Shaughnessy JD, Tricot G, Jacobson J, Zangari M, Anaissie E, Walker R, Crowley J. Treatment of multiple myeloma. *Blood* 2004; 103:20-32.
- 101.** Gahrton G, Svensson H, Cavo M et al. Progress in allogeneic bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation for multiple myeloma a comparison between transplants performed 1983-93 and 1994-98 at European Group for Blood and Marrow Transplantation Centres. *Br J Hematol* 2001; 113:209-16.
- 102.** Crawley C, Lalancette M, Szydlo R et al. Outcomes of reduced intensity allogeneic transplantation for multiple myeloma: an analysis of prognostic factors from the Chronic Leukemia Working Party of the EBMT. *Blood* 2005; 105:4532-53.
- 103.** Lokhorst HM, Segeren CM, Verdonck LF et al. Partially T-cell depleted allogeneic stem cell transplantation for first line treatment of multiple myeloma: a prospective evaluation of patients treated in phase VI study Hovon 24 MM. *J Clin Oncol* 2003; 21:1728-33.
- 104.** Mateos Mazon J, Perez Simon JA, Lopez O et al. Use of bortezomib in the management of chronic graft versus host disease among multiple myeloma patients relapsing after allogeneic transplantation. *Haematologica* 2007; 92:1295-6.
- 105.** Appelbaum FR, Anderson J. Allogeneic bone marrow transplantation for myelodysplastic syndrome: outcomes analysis according to IPSS score. *Leukemia* 1998; 12:25-29.
- 106.** Guidelines for the diagnosis and therapy of adult myelodysplastic syndrome. *Brit J Hematol* 2003; 120:187-200.
- 107.** Blume KG, Amylon MD: The evaluation and counseling of candidates for hematopoietic cell transplantation. *Hematopoietic Stem Cell Transplant* 1998; 371-80.
- 108.** Phillips GL: Preparation for Stem Cell Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1999; 11:35-50.
- 109.** Aversa F, Tabilio A, Velardi A, et al. Treatment of high risk acute leukemia with T-cell depleted stem cells from related donors with one fully mismatched HLA haplotype. *N Engl J Med* 1998; 339: 1186-93.

- 110.** Green A, Clarke, E Hunt L, et al. Children with acute lymphoblastic leukemia who receive T-cell depleted HLA miss-matched marrow allograft from unrelated donors have an increased incidence of primary graft failure but a similar overall transplant outcome. *Blood* 1999; 94: 2236-46.
- 111.** Bachanova V, Weisdorf D: Unrelated donor allogeneic transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia, a review. *Bone Marrow Transplant* 2007; 29:1-14.
- 112.** Yakoub-Agha I, Mesnil F, Kuentz M et al; Allogeneic marrow stem cell transplantation from human leukocyte antigen-identical siblings Versus human leukocyte antigen-allelic-matched unrelated donors (10/10) in patients with standart risk hematologic malignancies: a prospective study from the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cell Therapy. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5695-702
- 113.** Aversa F, Velardi A, Tabilio A, reissner Y, martelli MF. Haploidentical stem cell transplantation in leukemia. *Blood* 2001; 15:111-19.
- 114.** Antin JH, Kernan NA: Hematopoietic stem cell transplantation. *Hematol* 2003; 213-490.
- 115.** Sevilla J, Hernandez Marever D, Aguado MJ et al: Autologous peripheral blood stem cell transplant in patients previously diagnosed with invasive aspergillosis. *Ann Hematol* 2001; 80:456-59.
- 116.** Bjerke JW, Meyers JD, Bowden RA: hepatosplenic candidacies contraindication to marrow transplantation? *Blood* 1994; 84:2811-14.
- 117.** Mighailow G, Laporte J. Ph, Lesage S et al Autologous bone marrow transplantation is feasible in patient with a prior history of invasive pulmonary aspergillosis. *Bone Marrow Transplant* 1996; 17:569-72.
- 118.** Strasser SI, McDonald GB: hepatitis viruses and hematopoietic cell transplantation: a guide to patient and donor management. *Blood* 1999; 15:1127-36.
- 119.** Yagci M, Sucak GT, Haznedar R. Fludarabin and risk of hepatitis B virus reactivation in chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol* 2000; 64:233-34.
- 120.** Ilan Y, Nagler A, Adler R, Tur-Kaspa R, Slavin S, Shouval D. Ablation of persistent hepatitis B by bone marrow transplantation from a hepatitis B-immune donor. *Gastroenterol* 1993; 104: 1818-21.
- 121.** Strasser SI, Myerson D, Spurgeon CL et al: hepatitis-C virus infection and bone marrow transplantation: a cohort study with 10year follow up. *Hepatol* 1999; 29:1893-9.
- 122.** Antin JH, Kernan NA: Hematopoietic stem cell transplantation. *Hematol* 2003; 490-98.

- 123.** Deeg HJ, Seidel K, Bruemmer B et al: Impact of patient weight on non-relapse mortality after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15:461-68.
- 124.** EBMT criteria, form MED-A 2007.
- 125.** Allen RD, Staley TA, Sidman CL. Differential cytokine expression in acute and chronic murine graft- versus-host-disease. *Eur J Immunol* 1993; 23: 333-37.
- 126.** Matte CC, Liu J, Cormier J, Anderson BE, Athanasiadis I, Jain D, McNiff J., Shlomchik WD. Donor APCs are required for maximal GVHD but not for GVL. *Nat Med* 2004; 10: 987-92.
- 127.** Bagigalupo A. Management of Acute Graft-versus-Host Disease. *Br J Hematol* 2007; 137: 87-98.
- 128.** WS Lapp, T Ghayur, M Mendes, et al. The functional and histological basis for graft-versus-host-induced immunosuppression. *Immunol Rev* 1985; 88:107-33.
- 129.** Lopez F, Parker P, Nademanee A et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in the treatment of chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 2005; 11:307-13.
- 130.** Couriel DR, Hosing C, Saliba R et al. Extracorporeal photochemotherapy for the treatment of steroid resistant chronic GVHD. *Blood* 2006; 107: 3074–80.
- 131.** Gluckman E, Gratwohl A, Apperley J. Graft Versusu Host Disease. *The EBMT Handbook* 2008; 222-28.
- 132.** O İlhan, Nakil sonrası infeksiyöz komplikasyonlar. *Kemik İliği Nakli* 2008; 139-41.
- 133.** Tollemar J, Ringden O, Boström L. Variables predicting deep fungal infections in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 1989; 4:635-41.
- 134.** R.H. Rubin and L.S. Young (editors). *Clinical Approach to Infection in the compromised host*. Kluwer acade plenum pub 2002.
- 135.** G. P. Schechter, V. C. Broudy, M. E. Williams. *Ameri Soc Hematol Edu Prog Book* 2001.
- 136.** Davies SM, Ramsay NK, Haake RJ, Kersey JH, Weisdorf DJ, Mc. Glave PB, Blazar BR : Comparison of engraftment in recipients of matched sibling of unrelated donor marrow allografts. *Bone Marrow Transplant* 1994; 13:51-7.
- 137.** Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation: Outcomes influenced by genetic disparity between the donor and the recipient. Blume, Forman, Appelbaum (Eds.) *Blackwell pub* 2004; 3:22-28.

- 138.** Dilman R, Arat M. Hepatic complications of allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Turk J Hematol* 2008; 25:111-23.
- 139.** Kumar S et al. Hepatic Venooclusive Disease (Sinusoidal Obstruction Syndrome) After Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Mayo Clin Proc* 2003; 78:589-98.
- 140.** Carreras E, et al. Veno-occlusive disease of the liver after hematopoietic cell transplantation. *Eur J Hematol* 2000; 64:281-91.
- 141.** Gluckman E, Gratwohl A, Apperley J, Early complications after Hematopoietic stem cell transplantation. *The EBMT Handbook* 2008; 180-195.
- 142.** Strasser SI, McDonald GB. Gastrointestinal and Hepatic Complications (in) Blume GK, Forman SJ, Appelbaum FR. *Thomas' Hematopoetic Cell Transpl* 2004; 769-810.
- 143.** Schmid I, Stachel D, Pagel P, et al. Incidence, Predisposing Factors, and Outcome of Engraftment Syndrome in Pediatric Allogeneic Stem Cell Transplant Recipients. *Biol. Blood Marrow Transplant* 2008; 14:438-44.
- 144.** Afessa B, Peters S G. Major Complications following Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Semin Crit Care Med* 2006; 27:297-309.
- 145.** Socie G, Mary J, Esperou H, Robert DV, Aractingi S, et al. Health and Functional status of Adult recipients 1 year after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Br J Hematol* 2001; 113:194-201.
- 146.** Lee SJ, Klein JP, Barrett AJ, et al. Severity of chronic graft-versus-host disease: association with treatment-related mortality and relapse. *Blood* 2002; 100:406-14.
- 147.** Ehrenstein MR, Evans JG, Singh A et al. Compromised function of regulatory T cells in rheumatoid arthritis and reversal by anti-TNF alpha therapy. *J Exp Med* 2004; 200:277-85.
- 148.** Miyara M, Amoura Z, Parizot C et al. Global natural regulatory T cell depletion in active systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 2005; 175:8392-400.
- 149.** Rieger K, Loddenkemper C, Maul J et al. Mucosal FOXP3+ regulatory T cells are numerically deficient in acute and chronic GvHD. *Blood* 2006; 107:1717-18.
- 150.** Coenen JJ, Koenen HJ, van Rijssen E, Hilbrands LB, Joosten I. Rapamycin, and not cyclosporin A, preserves the highly suppressive CD27+ subset of human CD4+ CD25+ regulatory T cells. *Blood* 2006; 107:1018-23.
- 151.** Meloni F, Cascina A, Miserere S, Perotti C, Vitulo P, Fietta AM. Peripheral CD4(+) CD25(+) TREG cell counts and the response to extracorporeal photopheresis in lung transplant recipients. *Transpl Proc* 2007; 39:213-17.

- 152.** Fontenot JD, Rasmussen JP, Gavin MA, Rudensky AY. A function for interleukin 2 in Foxp3-expressing regulatory T cells. *Nat Immunol* 2005; 6:1142–51.
- 153.** Zorn E, Nelson EA, Mohseni M et al. IL-2 regulates FOXP3 expression in human CD4+CD25+ regulatory T cells through a STAT-dependent mechanism and induces the expansion of these cells in vivo. *Blood* 2006; 108:1571–79.
- 154.** Svegliati Baroni S, Olivieri A, Campelli N et al. Stimulatory auto-antibodies to PDGF receptor in patients with extensive chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2007; 110: 237–41
- 155.** Zhang C, Todorov I, Zhang Z et al. Donor CD4+ T and B cells in transplants induce chronic graft-versus-host disease with autoimmune manifestations. *Blood* 2006; 107: 2993–3001.
- 156.** Cutler C, Miklos D, Kim HT et al. Rituximab for steroid refractory chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2006; 108:756–62
- 157.** Kharfan-Dabaja MA, Mhaskar AR, Djulbegovich B, Cutler C, Mohty M, Kumar A. Efficacy of rituximab in the setting of steroid-refractory chronic graft-versus-host disease: a systematic review and meta-analysis. *Blood Marrow Transplant* 2009; 15:1005-13.
- 158.** Bacigalupo A, Lamparelli T, Barisione G et al. Thymoglobulin prevents chronic graft versus-host disease, chronic lung dysfunction, and late transplant-related mortality: long-term follow-up of a randomized trial in patients undergoing unrelated donor transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12: 560–65.
- 159.** Pavletic SZ, Carter SL, Kernan NA et al. Influence of T-cell depletion on chronic graft-versus-host disease: results of a multicenter randomized trial in unrelated marrow donor transplantation. *Blood* 2005; 106: 3308–13.
- 160.** Curtis RE, Rowlings PA, Deeg HJ, et al. Solid cancers after bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1997; 336: 897-904.
- 161.** Nicola Gokbuget, Dieter Hoelzer. Recent approaches in acute lymphoblastic leukemia in adults. *Clin Exp Hematol* 2002; 6:114-41.
- 162.** A de Labarthe¹, C Pautas², X Thomas³, S de Botton⁴. Allogeneic stem cell transplantation in second rather than first complete remission in selected patients with good-risk acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35: 767–73.
- 163.** Davies, Norma K.C. Ramsay, John P. Klein, Daniel J. Weisdorf, Brian Bolwell, Jean-Yves Cahn. Comparison of Preparative Regimens in Transplants for Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol* 2000; 18:340-47.

- 164.** Sato N, Furukawa T, Kuroha T, Hashimoto S, Masuko M, Takahashi H, Yano T, Abe T, Fuse I, Koike T, Kishi K, Aizawa Y. High dose cytosine arabinoside and etoposide with total body irradiation as a preparatory regimen for allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in patients with acute lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2004; 34: 299-303
- 165.** Cutler CS, Lee SJ, Greenberg P, et al. 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; 104:579-85.
- 166.** Rodrigo Martino, Simona Iacobelli, Ronald Brand, Thekla Jansen, Retrospective comparison of reduced-intensity conditioning and conventional high-dose conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using HLA-identical sibling donors in myelodysplastic syndromes. *USA Soc Hematol* 2006.
- 167.** Razvan Diaconescu, Christopher R. Flowers. Morbidity and mortality with nonmyeloablative compared with myeloablative conditioning before hematopoietic cell transplantation from HLA-matched related donors. *USA Soc Hematol* 2004.
- 168.** O Sala-Torra, PJ Martin, B Storer¹, F Traina, ML Sorrow¹, R Storb, BM Sandmaier And MED Flowers. Serious acute or chronic GVHD after hematopoietic cell transplantation: a comparison of myeloablative and nonmyeloablative conditioning regimens. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41: 887–93.
- 169.** Couriel DR, Saliba RM, Giralt S, et al. Acute and chronic graft-versus-host disease after ablative and nonmyeloablative conditioning for allogeneic hematopoietic transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2004; 10:178-85.
- 170.** Marco Mielcarek, Paul J. Martin, Wendy Leisenring, Mary E. D. Flowers, David G. Maloney, Brenda M. Sandmaier, Michael B. Maris. Graft-versus-host disease after nonmyeloablative versus conventional hematopoietic stem cell transplantation. *USA Soc Hematol* 2003.
- 171.** Michallet M, Bilger K, Garban F et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation after nonmyeloablative preparative regimens impact of pre-transplantation and posttransplantation factors on outcome. *J. Clin Oncol* 2001; 19: 3340-49.
- 172.** M. Sterna, R. Brandb, T. de Wittec, A. Suredad, V. Rochae, J. Passwegf, H. Baldomeroa, D. Niederwieserg and A. Gratwohl. Female-Versus-Male Alloreactivity as a Model for Minor Histocompatibility Antigens in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *USA J Transplant* 2008; 8:2149–57.

- 173.** Cahn JY, Labopin M, Schattenerg A, et al: Allogeneic bone marrow transplantation for acute leukemia in patients over the age of 40 years: Acute Leukemia Working Party of the European Group for Bone Marrow Transplantation (EBMT). *Leukemia* 1997; 11:416-19.
- 174.** S Heimfeld. HLA-identical stem cell transplantation: is there an optimal CD34 cell dose? Associate Member, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, USA. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31: 839–45.
- 175.** S Heimfeld, Bone marrow transplantation: how important is CD34 cell dose in HLA-identical stem cell transplantation. Clinical Research Division, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, WA, USA. *Leukemia* 2003; 17: 856–58.
- 176.** M Mohty¹, K Bilger¹, E Jourdan^{2,16}, M Kuentz³, M Michallet⁴, JH Bourhis. Higher doses of CD34+ peripheral blood stem cells are associated with increased mortality from chronic graft-versus-host disease after allogeneic HLA-identical sibling transplantation. *Leukemia* 2003; 17: 869–75.
- 177.** Gerard Socie, Judith Veum Stone, M,S., John R. Wingard, Long-term survival and Late deaths after allogeneic bone marrow transplantation. *Massachusetts Med Soc* 1999.
- 178.** Weisdorf DJ, Anasetti C, Antin JH, Kernan NA, Kollman C, Snyder D, Petersdorf E, Nelson G, McGlave P (2002) Allogeneic bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia: comparative analysis of unrelated versus matched sibling donor transplantation. *Blood* 2002; 99:1971–77.
- 179.** Byung Woog Kang & Joon Ho Moon & Yee Soo Chae. Comparative analysis of outcomes of allogeneic peripheral blood stem cell transplantation from related and unrelated donors. *Ann Hematol* 2010.

TC.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Cem ŞAHİN'e ait "ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN HASTALARDA SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ OLAN FAKTÖRLERİN BELİRLENMESİ" adlı çalışma, jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih : 18/ 10/ 2010

İmza

Başkan Prof. Dr. Mehmet Yücesoy

İmza

Üye Prof. Dr. Ali Ünal

İmza

Üye Prof. Dr. Murat Sungur

İmza

Üye Doç. Dr. İbrahim Özdoğru

İmza

Üye Yrd. Doç. Dr. Leylagül Kaynar

İmza