

T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**2012-2019 YILLARI ARASINDA
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KEMİK İLİĞİ NAKİL MERKEZİNDE
NAKİL YAPILAN HASTALARIN
DEMOGRAFİK, KLİNİK,
EPİDEMİYOLOJİK İNCELENMESİ**

Dr. Aslı KARA

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. İlhami KİKİ

ERZURUM-2019

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İLGİ: 30.01.2020 tarih ve 42190979-204.01.02-E.2000033848 sayılı yazınız.

TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı tıpta uzmanlık öğrencisi Arş.Gör.Dr. Aslı KARA'nın "2012-2019 Yılları Arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kemik İliği Nakil Merkezinde Nakil Yapılan Hastaların Demografik, Klinik, Epidemiyolojik İncelenmesi" konulu tezini incelemek üzere oluşturulan tez jürisine üye olarak seçildiğimizin ilgi yazınızla bildirilmesi üzerine jüri üyeleri, 03.02.2020 tarihinde toplanmış ve ilgili öğrenci tez savunmasına alınmıştır.

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunmasının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezi jüri üyelerince oy birliği / oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

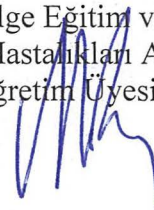
Bilgilerinize arz ederiz.

Prof.Dr. İlhami KIKI
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Prof.Dr. Ömer YILMAZ
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi



Dr.Öğr.Üyesi.Muharrem BAYRAK
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma
Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi



ONAY

“2012-2019 yılları arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakóltesi Kemik İliği Nakil Merkezinde nakil yapılan hastaların demografik, klinik, epidemiyolojik incelenmesi” konulu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakóltesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Kurulunun 31.05.2016 tarih 04 nolu oturumun 4 nolu kararı, Dâhili Tıp Bilimleri Bölüm Kurulunun 18.06.2019 tarih 3 no’lu oturumunun 32 no’lu kararı ve Atatürk Üniversitesi Tıp Fakóltesi Etik Kurulunun 27.06.2019 tarih ve 5 no’lu oturumunun 18 no’lu kararı ile Prof. Dr. İlhami KİKİ denetiminde Araştırma Görevlisi Dr. Aslı KARA tarafından tez olarak çalışılması uygun görölmüş olup ve onay verilmiştir.



İÇİNDEKİLER

ONAY.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
KISALTMALAR DİZİNİ	vi
TEŞEKKÜR	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Hematopoietik Kök Hücre	3
2.1.1. Hematopoietik Kök Hücre Nakli	4
2.1.1.1. Singeneik Hematopoietik Kök Hücre Nakli	5
2.1.1.2. Otolog Hematopoietik Kök Hücre Nakli	5
2.1.1.3. Allogeneik Hematopoietik Kök Hücre Nakli	5
2.1.1.3.1. Non Myeloablatif Kemik İliği Nakli	6
2.1.1.3.2. Myeloablatif Kemik İliği Nakli	7
2.1.1.3.3. Azaltılmış Yoğunluklu Rejimle Yapılan Kemik İliği Nakli.....	7
2.1.1.4. Allogeneik Kök Hücre Naklinde Doku Grubu Uygunluğu	7
2.2. Kemik İliği Transplantasyonu Uygulanan Hastalıklar	8
2.2.1. Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL).....	8
2.2.2. Akut Miyeloid Lösemi (AML)	8
2.2.3. Kronik Myelositer Lösemi (KML)	9
2.2.4. KML Dışı Myeloproliferatif Hastalıklar (MPH)	9
2.2.5. Kronik Lenfositik Lösemi (KLL)	9
2.2.6. Anemiler	10
2.2.6.1. Aplastik Anemi (AA)	10
2.2.6.2. Fanconi Anemisi (FA)	10
2.2.7. Lenfomalar	11
2.2.7.1. Hodgkin Lenfoma (HL).....	11
2.2.7.2. Non Hodgkin Lenfoma (NHL)	11

2.2.8. Multiple Myeloma	11
2.2.9. Amiloidozis	12
2.2.10. Myelodisplastik Sendrom (MDS)	12
2.2.11. Otoimmün Hastalıklar	12
2.2.12. Solid Tümörlerde Otolog ve Allogeneik Kemik İliği Nakli.....	12
2.3. Kemik İliği Transplantasyonu Uygulama Süreci	13
2.3.1. Hazırlık Rejimi	13
2.3.2. Kök Hücre Nakli	13
2.3.3. Nötropenik Faz	13
2.3.4. Engraftman	14
2.3.5. Engraftman Sonrası Dönem	14
2.4. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Komplikasyonları	14
2.4.1. Greft reddi (Rejeksiyonu).....	15
2.4.3. Enfeksiyonlar.....	16
2.4.4. Hepatik veno-okluzif hastalık	17
2.4.5. Graft versus host hastalığı (GVHH).....	17
2.4.6. Kardiyovasküler Komplikasyonlar	19
2.4.7. Renal Komplikasyonlar	19
2.4.8. Hemorajik Sistit.....	20
2.4.8. Endokrin Bozukluklar	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
3.1. Çalışmanın Tasarımı	21
3.2. İstatiksel Analizler.....	21
4. BULGULAR.....	22
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇ.....	58
7. KAYNAKLAR	61

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Hematopoetik kök hücre nakli sonrası komplikasyonlar	15
Tablo 2. Akut ve kronik graft versus host hastalığı sınıflaması	17
Tablo 3. Akut GVHH' ın Derecelendirme Sistemi	18
Tablo 4. Akut GVHH' ın toplam derecelendirme hesaplaması	19
Tablo 5. Hastaların cinsiyetlerine göre dağılımı.	23
Tablo 6. Kemik iliği nakli yapılan hastaların demografik özellikleri.	24
Tablo 7. Nakil yapılan hastaların tanılarına göre dağılımı.	25
Tablo 8. Hastaların nakil türüne göre dağılımı.....	26
Tablo 9. OKİT ve AKİT yapılan hastaların cinsiyete göre dağılımı.	27
Tablo 10. OKİT ve AKİT yapılan hastaların tanıya göre dağılımı	28
Tablo 11. Nakil yapılan hastaların sigara kullanımına göre dağılımı.	30
Tablo 12. Sigara kullanıp nakil yapılan hastaların nakile yanıt dağılımı	30
Tablo 13. Nakil yapılan hastaların komorbid hastalık dağılımı	31
Tablo 14. Komorbid hastalık ve nakil türü dağılımı	32
Tablo 15. Komorbid hastalık ve nakil yanıt değerlendirmesi	33
Tablo 16. Kemik iliği nakli yapılan hastaların kan grubu dağılımı.....	34
Tablo 17. Allogeneik nakil donor kan grubu dağılımı	34
Tablo 18. Allogeneik nakil donor kan grubu uyumu ile nakil yanıt dağılımı	35
Tablo 19. Nakil sonrası komplikasyon gelişme dağılımı	35
Tablo 20. Nakil yanıt dağılımı	37
Tablo 21. OKİT ve AKİT yapılan hastaların ortalama bir yıllık takipte nakil yanıt dağılımı	37
Tablo 22. Nakil yanıtının hasta survey üzerine etkisi	40
Tablo 23. Nakil sonrası exitus nedenleri	41
Tablo 24. OKİT yapılan hastaların exitus nedenleri	41
Tablo 25. AKİT yapılan hastaların exitus nedenleri	42

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Yıllara göre OKİT ve AKİT sayısı dağılımı.....	22
Şekil 2. Hastaların cinsiyetlerine göre dağılımı.....	23
Şekil 3. Nakil yapılan hastaların tanılarına göre dağılımı.....	25
Şekil 4. Hastaların nakil türüne göre dağılımı.	26
Şekil 5. OKİT yapılan hastaların cinsiyete göre dağılımı.....	27
Şekil 6. AKİT yapılan hastaların cinsiyete göre dağılımı.....	27
Şekil 7. OKİT yapılan hastaların tanıya göre dağılımı	29
Şekil 8. AKİT yapılan hastaların tanıya göre dağılımı	29
Şekil 9. Nakil yapılan hastaların komorbid hastalık dağılımı.....	31
Şekil 10. Komorbid hastalık ve nakil türü dağılımı.....	32
Şekil 11. Komorbid hastalık ve nakil yanıt değerlendirmesinin grafik ile şematizasyonu	33
Şekil 12. Nakil sonrası hastalarda görülen komplikasyonlar.....	36
Şekil 13. Nakil sonrası AKİT ve OKİT yapılan hastalarda görülen komplikasyonlar.....	36
Şekil 14. Döner cinsiyetinin nakil yanıtına etkisi.....	39
Şekil 15. Nakil yanıtının hasta survey üzerine etkisi.....	40
Şekil 16. Nakil sonrası exitus nedenleri.....	41
Şekil 17 . OKİT yapılan hastaların exitus nedenleri	42
Şekil 18. AKİT yapılan hastaların exitus nedenleri	43
Şekil 19. Kaplan-Meier İstatistik Analizne Göre OKİT ve AKİT Uygulanan Hastalarının Tahmini Yaşam Süresi.	44

KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AFHL	: Akut Farklılaşmış Hücreli Lösemi
AHKHN	:Allogeneik Hemopoetik Kök Hücre Nakli
ALL	: Akut Lenfoblastik Lösemi
AML	: Akut Myeloid Lösemi
AMZF	: Akut Myelofibrosis
ARDS	: Akut Respiratuar Distres Sendromu
CMV	: Sitomegalovirüs
DLI	: Donör Lökosit İnfüzyonu
DVT	: Derin Ven Trombozu
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
G-CSF	: Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör
GM-CSF	: Granülosit Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör
GVH	: Graft Versus Host
GvHH	: Graft Versus Host Hastalığı
HKHN	: Hematopoietik Kök Hücre Nakli
HL	: Hodgkin Lenfoma
HLA	: Human Lökosit Antijen
HSV	: Herpes Simplex Virüs
KH	: Kök Hücreler
KHN	: Kök Hücre Nakli
KML	: Kronik Myelositer Lösemi
KLL	: Kronik Lenfositer Lösemi
KRY	: Kronik Renal Yetmezlik
KİT	: Kemik İliği Transplantasyonu
MDS	: Myelodisplastik Sendrom
MHC	: Major Histocompatibility Complex
MM	: Multipl Myelom

MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
MF	: Myelofibrosis
MI	: Myokard İnfarktüsü
NHL	: Non Hodgkin Lenfoma
NLPHL	: Nodüler Lenfosit Predominant HL
OHKHN	: Otolog Hematopoetik Kök Hücre Nakli
PE	: Pulmoner Emboli
PNH	: Paroksizmal Noktürnal Hemoglobinüri.
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
UV	: Ultraviyole
VCSS	: Vena Cava Süperior Sendromu
VOH	: Veno Okluziv Hastalık
VZV	: Varicella Zoster Virüs

TEŞEKKÜR

Tez hazırlama sürecinde çalışmanın planlanması, uygulanması ve sonuçlandırılmasında destek veren tez danışman hocam Prof. Dr. İlhami KİKİ'ye,

İç Hastalıkları uzmanlığım sürecinde mesleki gelişimime katkıda bulunan tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı Üyeleri ve Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Fuat ERDEM'e,

Tez istatistik çalışmalarım da bana desteğini esirgemeyen Dr.Öğr.Üyesi Sinan YILMAZ'a

Değerli çalışma arkadaşlarıma, yandal uzman hekimlerine, diğer bölümlerdeki asistan hekim arkadaşlarıma, hemşire, sekreter ve yardımcı sağlık personeline,

Sevgili üniversite arkadaşlarıma,

İkinci uzmanlık eğitimime başlamam da sonsuz destek ve sevgileriyle her zaman yanımda olan, fedakarlıkları ile bugünlere gelmemde en büyük katkıya sahip, varlıklarından güç bulduğum annem Sema DİYARBAKIR ve babam Semih DİYARBAKIR'a

Eşim Mustafa KARA, kardeşim Eda BALKAN'a

Asistanlık eğitimim boyunca mecburen de olsa zaman zaman yanlarında olamadığım canım çocuklarım Alperen, Hamza Göktuğ, Görkem, Gizem'e;

sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Saygılarımla Dr. Aslı KARA
AÜTF İç Hastalıkları Anabilim Dalı
ERZURUM

ÖZET

2012-2019 Yılları Arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kemik İliği Nakil Merkezinde Nakil Yapılan Hastaların Demografik, Klinik, Epidemiyolojik İncelenmesi

Amaç: Çalışmamızda 2012-2019 yılları arasında Atatürk Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkez Müdürlüğü erişkin kemik iliği nakil merkezinde nakil yapılan hastaların demografik, klinik ve epidemiyolojik verileri araştırılarak literatüre katkı sağlanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza 100 hasta dahil edildi. Hasta verileri retrospektif olarak dosya ve hastane bilgi sistemi kayıtları incelenerek değerlendirildi. Verilerin analizinde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS v20) programı kullanıldı.

Bulgular: Hastaların 78'i (%78) otolog kök hücre nakli (OKİT), 22'si (%22) allogeneik kök hücre nakli (AKİT) yapılmıştı. Hastaların % 42'si kadın, %58'i erkek idi. Yaş ortalaması $49,5 \pm 13,3$ (16-69) idi. Verilen kök hücre sayısı $5,25 \times 10^4 \pm 3,781,753$ ($103 \times 10^4 - 36 \times 10^6$). Ortalama nötrofil-trombosit engraftman süresi sırası ile 10 ± 7 (2-65), 13 ± 8 (2-67) gündü. En sık OKİT yapılan olgular multiple myelom (%44,9) tanılı iken en sık AKİT yapılan olgular AML (%50) tanılı idi. Nakil hastalarının tahmini yaşam süresi 85.24 ± 4.82 aydı. Hastaların 1. yılda ve 5. yılda sağkalım oranları sırasıyla 88.5 ± 3.3 ve 71.4 ± 4.9 idi. OKİT uygulanan hastaların 1 yıllık ve 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla 85.1 ± 4.1 ve 77.5 ± 5.0 idi. AKİT uygulanan hastaların 1 yıllık ve 5 yıllık toplam sağkalım oranları sırasıyla 63.6 ± 10.3 ve 53.2 ± 11.0 idi.

Sonuç: Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular neticesinde kemik iliği nakli merkezimizde çeşitli hastalıklara başarı ile kemik iliği nakli yapılabilir.

Anahtar Kelimeler: Kemik iliği nakli, allogeneik kök hücre nakli , otolog kök hücre nakli

ABSTRACT

Demographic, Clinic and Epidemiologic Analysis of Stem Cell Transplanted Patients in Ataturk University Medical School Bone Marrow Transplantation Center Between 2012 and 2019

Objective: In this retrospective study, we aimed to investigate demographic, clinic and epidemiologic features of 100 patients who were hematopoietic stem cell transplanted in the Adult Bone Marrow Transplantation Center of Ataturk University Research Hospital between 2012 and 2019.

Materials And Methods: 100 patients were included in this study. Data were obtained from patient files and Hospital Information System records. Statistical analyses were performed by using SPSSv20 program.

Results: 78 percent of the cases were autologous, and 22 percent of ones were allogeneic stem cell recipients. 42 percent were female and 58 percent were male. Mean age was 49.5 ± 13.3 (16-69). Average amount of stem cell infused was $5.25 \times 10^6 \pm 3.78$ (1.03-36.10). The mean durations for neutrophil and platelet engraftment were 10 ± 7 (2-65) and 13 ± 8 (2-67) days respectively. Multiple myeloma was the most common diagnosis of autologous stem cell transplantation (ASCT) performed patients (44.9%) whereas AML was those of allogeneic stem cell transplantation (allo-SCT) performed ones (50%). The estimated life expectancy of all transplanted cases was 85.24 ± 4.82 months. For all transplanted patients, one-year and five-year overall survival rates were 88.5 ± 3.3 and 71.4 ± 4.9 percent respectively. 1-year and five year overall survival rates for ASCT cases were 85.1 ± 4.1 and 77.5 ± 5 percent and for allo-SCT cases, 63.6 ± 10.3 and 53.2 ± 11 percent respectively.

Conclusion: As a result of the findings in our study, bone marrow transplantation is being effectively performed in various diseases in our bone marrow transplantation center.

Keywords: Bone marrow transplantation, allogeneic stem cell transplantation, autologous stem cell transplantation.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hastanın kendisinden ya da doku grubu uyumlu kişiden kök hücrelerin toplanıp, hazırlama rejiminden sonra hastaya verilmesine hematopoetik kök hücre nakli adı verilir. Son otuz yıldan bu yana hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) deneysel nitelikte bir çalışma olmaktan çıkıp hematolojik malignitelerin yanısıra solid tümörlerin, bazı hematolojik, nörolojik, metabolik ve otoimmün hastalıkların tedavisinde de kullanılan bir tedavi şeklini almıştır. Kök hücre transplantasyonu bazı kanser tipleri için tek küratif seçenek ve yaşam kurtarıcı bir tedavi yöntemi iken diğer bazı hastalıklarda da önemli sağkalım avantajı sağlamaktadır. Kök hücre transplantasyonunda ki en önemli gelişmeler; alternatif hematopoetik kök hücre kaynakları, hazırlama rejimindeki yeni uygulamalar, monoklonal antikorların kullanımı, azaltılmış yoğunluklu ve non-myeloablatif hazırlama rejimlerinin uygulanmasıdır. Bu gelişmeler, kemik iliği nakline (KİT) bağlı oluşabilecek komplikasyonları ve ölüm oranını önemli derecede azaltmıştır (1, 2).

Hematopoetik kök hücre verici tiplerine göre HKHN; singeneik, otolog, allogeneik olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır. Singeneik kök hücre nakli; genetik olarak tam uyumlu tek yumurta ikizlerinden yapılan nakil şeklindedir. Otolog kök hücre nakli; hastanın kendisinden toplanan hematopoetik hücrelerin hazırlık rejimi sonrasında tekrar hastaya verilmesi işlemidir. Allogeneik kök hücre nakli; sağlıklı, doku grubu uygun başka bir insandan alınan hematopoetik kök hücrelerin hazırlık rejimi sonrasında alıcıya verilme işlemidir (3).

Hematopoetik kök hücre kaynakları olarak; kemik iliği kaynaklı kök hücre, periferik kök hücre, kordon kanı kullanılabilir (3).

Nakil öncesi hazırlama işlemi ile hastadan tümör eradikasyonu sağlanmasının yanısıra verilecek kök hücreye yer açma ve alıcının immün sistemini baskılayarak vericinin kök hücrelerinin reddini engellemesi sağlanmış olur (2).

Kemik iliği kaynaklı kök hücreler; genel anestezi altında pelvis kemiğinden aspirasyon ile elde edilir (2).

Normalde periferik kanda dolaşan kök hücre sayısı kemik iliği nakli için yeterli sayıda değildir. Kemoterapi ve büyüme faktörlerinin kullanılması (G-CSF, GM-CSF) periferik kanda dolaşan öncü hücre sayısını yaklaşık 100 kat artırır. Kemoterapi sadece otolog nakil planlanan hastalarda kullanılır. Sağlıklı donörlerde ise sadece hematopoetik büyüme faktörleri ile kök hücre mobilizasyonu yapılabilir. Kök hücre belirteci olarak CD 34 yüzey antijeni kullanılır. Otolog kök hücre nakli için genellikle $3-5 \times 10^6$ / kg CD 34+ kök hücre yeterli olmakla birlikte allogenik kök hücre nakli için $4-5 \times 10^6$ / kg CD 34+ kök hücre gereklidir (2).

Nakil öncesi hazırlama tedavisi ile kemik iliği malignitesi veya vücuttaki tümör yükü ortadan kaldırılmış olan hastaya kendi veya HLA (Human Lökosit Antijen) uygun donörün kök hücresi verilir. Myeloablatif hazırlama rejimlerinden sonra 1-4 haftalık ağır pansitopeni ardından lökosit ve trombosit engraftmanı görülmektedir. Non-myeloablatif hazırlama rejimi sonrası pansitopeni süresi daha kısadır (2, 3) .

Çalışmamızda 2012-2019 yılları arasında Atatürk Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkez Müdürlüğü erişkin kemik iliği nakil merkezinde nakil yapılan 100 hastanın demografik özelliklerinin belirlenmesi yanısıra verilen kök hücre sayısı ve nötrofil –trombosit engraftman süreleri arasındaki ilişki, nakil yapılan hastaların sağkalım oranları, nakil sonrası komplikasyonları, sigara kullanımının nakil başarısına etkisi, komorbid hastalıkların nakil sonrası sağkalım üzerine etkisi gibi veriler araştırılarak literatüre katkı sağlanması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hematopoietik Kök Hücre

Kendi kendini yenileyebilen, uzun süre bölünebilen ve aynı zamanda gereksinime göre farklılaşarak diğer doku hücrelerine dönüşebilen hücrelere "kök hücreler" denilmektedir. Kök hücrelerin, kendi karakteristik özelliklerini taşıyan en az bir benzer hücre oluşturabilme (self renewal), tek bir hücreden birden fazla hücre serisine farklılaşabilme (multi-lineage differentiation) ve bir dokunun işlevsel olarak yeniden yapılandırılmasını sağlama özellikleri vardır (4, 5) . Kendini yenileme özelliği her zaman aynı hücreye bölüneceği anlamına gelmez, bölünme sonucu kendinden farklı hücreler de oluşabilir (6, 7). Bir dokudan elde edilen kök hücrelerin, uygun uyarılarla ve uygun ortam şartlarında, farklı doku hücrelerine dönüşebilme yeteneklerine plastisite (transdiferansiyasyon) denilmektedir (8).

Nakil yapılacak kişinin kendisinden yada dokusuna uyumlu olan bir başka kişiden kök hücrelerin çeşitli yöntemlerle toplanıp hastaya verilmesi işlemine kemik iliği transplantasyonu (KİT) veya hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) denilmektedir. Kemik iliği transplantasyonu kemik iliğinin malign ve non-malign hastalıklarının yanı sıra bazı genetik hastalıkların, solid tümörlerin ve immünolojik bozukluklarının tedavisinde de kullanılmaktadır (10, 11).

20. yüzyılın başlarında hematopoietik kök hücrelerin tedavi amacı ile ilk kez kullanımı başlamıştır. 2. Dünya Savaşı sonrası dönemde yapılan çalışmalarda radyasyonun kemik iliğini baskıladığı keşfedildikten sonra 1956 yılında Nowell ve arkadaşları, radyasyona maruz kalmış fareler üzerinde yaptıkları çalışmada farelere verilen kemik iliği hücrelerinin çoğaldıklarını ve fonksiyonlarını devam ettirdiklerini göstermişlerdir. Bu çalışma lösemiler, kemik iliği aplazileri gibi hastalıklarda kök hücre naklinin kullanılabilmesinin yolunu açmıştır. İlk uygulamalar 1950'li yılların sonlarında başlamıştır. 1979 yılında Goldman ve arkadaşları tarafından periferik kök hücre kullanılarak yapılan 6 otolog nakil vaka serisi bildirilmiştir. 1989 yılında ise ilk allogeneik periferik kök hücre nakli uygulanmıştır. Ülkemizde ilk otolog kemik iliği nakli 1984 yılında, ilk allojeneik kök kemik iliği ise 1985 yılında GATA 'da (Gülhane

Askeri Tıp Akademisi) yapılmıştır. İlk periferik kandan otolog kök hücre nakli 1992 yılında, allogeneik kök hücre nakil ise 1993 yılında Ankara Üniversitesi İbn-i Sina Hastanesinde yapılmıştır (12).

Kök hücreler (KH) farklılaşabilme yeteneklerine göre totipotent, pluripotent, multipotent ve projenitör kök hücreler olarak sınıflandırılırlar .

- a) Totipotent kök hücre: Bu tür kök hücreler, embriyo sonrası tüm doku ve organlar ile embriyo dışı membranların kaynağını oluşturan hücrelerdir. Aynı zamanda bu kök hücrelere embriyonik kök hücreler de denir.
- b) Pluripotent kök hücre: Bu tür kök hücreler 3 germ tabakasına; ektoderm (nöron, deri vs.), mezoderm (kas, kemik vs.) ve endoderm (hepatosit, pankreatik β hücresi vs.)'e farklılaşabilen hücrelerdir.
- c) Multipotent kök hücre: Tek bir doku veya germ tabakasının hücrelerine farklılaşabilen kök hücrelerdir.
- d) Öncü kök hücre: Tek bir hücreyi oluşturmak için özelleşmiş hücrelerdir (13).

2.1.1. Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Hematopoetik kök hücre nakli; kemik iliği veya periferik kandan elde edilen hematopoetik kök hücrelerin toplanması ve hastaya infüzyon yoluyla verilmesidir. Primer hastalığın tedavisinin ardından veya hazırlayıcı rejimler ile kemik iliği baskılanmasını takiben kişinin kendisinden veya sağlıklı insan lökosit antijeni (HLA) uyumlu vericiden alınmış olan, kemik iliği veya periferik kök hücreler hastaya verilir. Hematopoetik kök hücre nakli hematolojik malignitelerde, immün yetmezliklerde, kemik iliği yetmezliklerinde, konjenital hematolojik hastalıklarda, bazı solid tümörlerde, nörolojik ve kalıtsal metabolik hastalıklarda kabul edilen etkin bir tedavi yöntemidir(14, 15).

Hematopoetik kök hücre nakli hematopoetik kök hücre verici tiplerine göre üç gruba ayrılmaktadır:

1. Singeneik kök hücre nakli; genetik olarak tam uyumlu tek yumurta ikizlerinden yapılan nakil şeklindedir.
2. Otolog kök hücre nakli; hastanın kendisinden toplanan HKH 'lerin hazırlık rejimi sonrasında tekrar hastaya verilmesi işlemidir.
3. Allogeneik kök hücre nakli; sağlıklı, doku grubu uygun başka bir insandan alınan HKH'lerin hazırlık rejimi sonrasında alıcıya verilme işlemidir(9, 15).

2.1.1.1. Singeneik Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Genetik olarak tam uyumlu bireyler (tek yumurta ikizleri) arasında yapılır. Tüm nakillerin % 1'ini oluşturmaktadır. Singeneik nakilde tüm genetik özellikler ve Human Lökosit Antijen (HLA) antijenleri aynıdır. Human Lökosit Antijen moleküllerinin en önemli görevlerinden biri hücrel immun yanıtın düzenlenmesidir (9, 14).

2.1.1.2. Otolog Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Kemik iliğinin yüksek doz kemoterapi ile sıklıkla geri dönüşümsüz olarak hasara uğratılmasından (myeloablasyon) sonra hastaların kemik iliğini desteklemek amacıyla, daha önce hastadan elde edilmiş, mobilize periferik kan veya kemik iliği kaynaklı kök hücrelerin, hastanın kendisine verilmesi işlemidir (9). Bu yöntemlerle normal şartlar altında uygulanması mümkün olmayan yüksek doz kemoterapi uygulanarak malign hastalıkların eradike edilmesi amaçlanır. Ayrıca bu yöntemle bazı otoimmün hastalıklar (sistemik lupus eritematozus, immün trombositopenik purpura ...)da tedavi edilebilmektedir (2). Otolog hematopoetik kök hücre nakli (OHKHN) en yaygın kullanım alanı özellikle multiple myelom ve lenfoma gibi hematolojik hastalıklardır (9, 14).

2.1.1.3. Allogeneik Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Human Lökosit Antijen uyumlu sağlıklı vericiden elde edilen kemik iliği, kordon kanı veya periferik kaynaklı kök hücrelerin hastaya verilmesi işlemidir.

Donör tipine göre ;

- Kardeş veya akraba donör
- Akraba dışı donör
- Kordon kanı olarak üçe ayrılır .

Human Lökosit Antijen uyum derecesine göre;

- Tam uyumlu
- Bir allel uyumsuz (mismatch)
- Haploidendik olarak gruplandırılabilir.

Uygulama rejimine göre :

- Non-myeloablatif
- Myeloablatif
- Azaltılmış yoğunluklu olarak sınıflandırılabilir .

Allogeneik HKHN uzun bir süreçtir. Nakil öncesi hastanın bilgilendirilmesi ve onamı alındıktan sonra hastanın allogeneik HKHN için uygunluğunun değerlendirilmesi, uygun verici seçimi, kök hücre kaynağının seçilmesi, kök hücre ürününün elde edilmesi, ürünün infüzyonu veya saklamaya hazırlanması, hastaya hazırlık rejiminin ve immünespresif tedavinin verilmesi, kök hücre infüzyonu yapılması, engraftman ve iyileşmenin kaydedilmesi, erken ve geç allogeneik HKHN komplikasyonlarının izlemi ve tedavisini içerir (16).

2.1.1.3.1. Non Myeloablatif Kemik İliği Nakli

Hastaya yeterli engraftman ve mix kimerizm (Kimerizm; genetik olarak farklı olan iki hücre serisinin aynı organizmada bulunması durumunu ifade eder. Alıcının hematopoietik dokularında donör kaynaklı hücrelerin >%95 bulunması Tam Kimerizm (TK) “Full Chimerism”; %5-95 arasında bulunması ise Karma Kimerizm (KK) ”Mixed chimerism” olarak ifade edilir.) oluşturacak dozda kemoterapi ile birlikte ve immunosupresif tedavi ile yapılan kemik iliği naklidir. Bu nakil tipinde

kalıcı kemik iliği hasarı oluşmaz. Amaç nakil mortalite ve morbiditesini azaltılmasıdır. Hazırlama Rejimi; Fludarabine, Antitimosit Globülin (ATG) ve düşük doz Busulfan ve Siklofosfamid gibi değişik kombinasyonlardan oluşur. Primer hastalığın eradike edilmediği durumlarda Dönör Lökosit infüzyonu (DLI) kalıcı kür sağlayabilir. DLI, T hücre kaynaklı alloreaktivite sonucu Graft Versus Lösemi ve Graft versus Tümör Etkisini artırır (2, 3).

2.1.1.3.2. Myeloablatif Kemik İliği Nakli

Geri dönüşümsüz kemik iliği hasarı oluşturacak dozda kemoterapinin hastaya verilmesi işlemidir. Otolog kök hücre nakil hazırlık rejimleri genellikle myeloablatif rejimlerdir. Özellikle aktif malign hastalığı olan hastalarda uygulanacak olan allogeneik kök hücre naklinde de eğer hasta tolere edebilirse myeloablatif rejim tercih edilir (1, 2).

2.1.1.3.3. Azaltılmış Yoğunluklu Rejimle Yapılan Kemik İliği Nakli

Genellikle aktif hastalığı bulunan ancak yaş ve/veya komorbid hastalıkları nedeni ile myeloablatif rejimleri tolere edemeyecek hastalara uygulanan hazırlama rejimidir. Yoğunluğu myeloablatif ve non-myeloablatif rejim arasındadır (1, 2).

2.1.1.4. Allogeneik Kök Hücre Naklinde Doku Grubu Uygunluğu

Human Lökosit Antijen uyumu hematopoetik kök hücre nakillerinin başarılı bir engraftman ve post transplantasyon immün yapılanma ile sonuçlanabilmesi için en önemli koşuldur. Bu konuda en önemli gen çiftleri 6. kromozoma bağlı HLA-A, HLA-B, HLA-C ve HLA-DR lokuslarıdır (11). Kardeş donörlerin HLA doku uyumu % 30-40 gibi yüksek oranlarda iken akraba dışı donörler için bu oran çok düşüktür (17). HLA uyumlu kardeşi olmayan hastalarda, ulusal ve uluslararası kemik iliği verici programları aracılığıyla akraba olmayan yakın HLA uyumu olan bir donör ya da kısmi uyumlu akraba donör allogeneik nakilde seçilebilir (11). AHKHN’de HLA açısından en uygun donör tek yumurta ikizi olsada tek yumurta ikizi bulmak oldukça nadirdir. Bu nedenle yaygın olarak HLA’sı uygun kardeşler ya da akraba olmayan donörler

kullanılırlar (3). Mobilizasyon ve HKHN başarısını arttırmayı sağlayacak kriterlerde HLA en önde gelen belirleyicidir. Birden fazla HLA tam uyumlu verici saptandığı durumlarda verici adaylarının HLA dışı özelliklerine de bakılmalıdır. Bazı verici özellikleri, engraftman, GVHH ve rejeksiyon gibi durumları etkileyebilmektedir. Uygun akraba veya akraba dışı vericiyi seçmek için HLA'ya ek olarak verici yaşı, cinsiyeti, kilosu, ırk, CMV serolojisi, ABO kan grubu gibi kriterlerde bakmak gerekir. Vericinin genç olması, erkek cinsiyet, verici kilosunun normal olması ve CMV seronegatifliğinin nakil başarısını artırdığı bilinmektedir (18).

2.2. Kemik İliği Transplantasyonu Uygulanan Hastalıklar

2.2.1. Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL)

Son yirmi yılda ALL hastalarına uygulanan başarılı birinci basamak tedavilerinin ardından hastalar %90 oranında tam remisyona ulaşırlar. Bununla birlikte %25-50 hastada nüks gözlenmektedir. Allogeneik hematopoetik hücre nakli erişkin ALL hastalarında ilk remisyonda (CR1) veya sonraki remisyondan sonra önerilen bir tedavi şeklidir (2).

Akut Lenfoblastik Lösemi hastalarında allogeneik nakil için kötü prognoz kriterleri; ileri yaş, White Blood Cell (WBC) sayısının yüksek olması (B lenfositlerin $\geq 30 \times 10^9/L$, T lenfositlerin $\geq 100 \times 10^9/L$), persistan minimal kalıntı hastalığı, BCR-ABL- 1 translokasyonu, MML-AF4 translokasyonudur (2).

2.2.2. Akut Miyeloid Lösemi (AML)

Hematopoetik öncü hücrelerin malign transformasyonu ve klonal proliferasyonu sonucunda kemik iliğinde, periferik kanda bazen de diğer dokularda miyeloid seriye ait genç hücrelerin birikimi ile karakterize heterojen bir neoplastik hastalık grubudur (2).

AML olgularında prognozu belirleyen faktörler arasında hasta yaşının ileri olması, kötü performans durumu, ilk tanıda yüksek blast sayısı, ilk tedaviye yanıt

alınamaması ve kötü sitogenetik (monozomal karyotip, 5. ve 7. kromozom anomalileri, inv (3), t(6;9)) özellikler sayılabilir. Kötü prognostik özellikler taşıyan olgulara remisyon indüksiyon tedavisi sonrası allogeneik kök hücre nakli uygulanır (2).

İyi prognostik özellikler [inv (16), t(8;21), t(15;17), NPM1 ve CEBPA mutasyonu] taşıyan olgulara standart nakil protokolleri uygulanır. İyi prognostik özellik taşıyan ve nüks gelişen olgulara moleküler remisyon sağlanırsa otolog kök hücre nakli, moleküler remisyon sağlanmazsa allogeneik kök hücre nakli uygulanır (2).

2.2.3. Kronik Myelositer Lösemi (KML)

KML de standart tedavi tirozin kinaz inhibitörleridir. Tirozin kinaz tedavisine direnç gelişen, akselere veya blastik faza ilerleyen olgulara allogeneik kemik iliği nakli uygulanır (2).

2.2.4. KML Dışı Myeloproliferatif Hastalıklar (MPH)

Kronik myeloproliferatif hastalıklarda otolog kemik iliği nakli uygulanmaz. Polistemia vera ve esansiyel trombositoz olgularında rutin uygulamada allogeneik kemik iliği nakli uygulanmaz. Ancak bu olgulara miyelo fibrozis veya akut lösemik dönüşüm olursa allogeneik kemik iliği nakli uygulanır (2).

Primer miyelo fibrozis olgularında risk kategorisine göre allogeneik kemik iliği kararı verilir. Yüksek riskli olgulara uygun vericiden allogeneik kemik iliği nakli kür şansı sunan tek seçenektir (2).

2.2.5. Kronik Lenfositik Lösemi (KLL)

Ellibeş yaşın altında HLA uygun kardeş donörü olan ve özellikle kötü sitogenetik özellikler taşıyan KLL' li (seçilmiş) hastalarda allogeneik kemik iliği nakli

yapılabilir. KLL’ de otolog kemik iliği nakli genel sağ kalımı artırmamakta ve önerilmemektedir (2).

Fludarabine yanıtızsız veya erken nükseden olgular ile del (17p), del (11q) veya ZAP70+ veya Ig VH mutasyonsuz olgular yüksek riskli olgulardır (19) .

2.2.6. Anemiler

2.2.6.1. Aplastik Anemi (AA)

Kemik iliğinde retikülin lif ve yağ dokusu artışı, bununla birlikte anormal infiltrasyon olmadan hematopoetik kök hücrelerde azalma ve pansitopeni ile ilerleyen kalıtsal veya edinsel bir kemik iliği yetersizliğine bağlı gelişen hastalıktır (20).

Aplastik anemili hastalarda allogeneik nakil kararını hastanın yaşı, performas durumu ve komorbid hastalığı olup olmadığı belirler . Allogeneik transplantasyon için kontraendikasyonu olmayan 40 yaş altı olgularda allogeneik kemik iliği nakli tedavide ilk seçenektir. 40 yaş üzeri hastalarda da kontraendike bir durum yoksa allogeneik nakil önerilir. Allogeneik nakile uygun olmayan olgularda immunsüpresif tedavi uygulanır (2).

2.2.6.2. Fanconi Anemisi (FA)

Fanconi anemisi konjenital malformasyonlar, kemik iliğinin ilerleyici yetmezliği, AML ve diğer kanser türlerine yatkınlık ile karakterize, deoksiribo nükleik asit (DNA)’e çapraz bağ yapan etmenlere karşı aşırı hipersensitive reaksiyonu veren hastalıktır (20).

Fanconi aplastik anemili hastalara allogeneik kemik iliği nakli uygulanır. Kemik iliği aspiratının sitogenetik incelemesi sonucu 3Q,7QVE 21Q /RUNX1 mutasyonu olan hastalara kemik iliği nakli uygulanmaz (2).

2.2.7. Lenfomalar

Lenfomalar, bağışıklık sistemi hücrelerinden lenfositler (T/B) veya NK (doğal öldürücü) hücrelerden köken alan klonal tümöral oluşumlardır. Lenfomalar, kaynaklandıkları hücrenin farklılaşma düzeyine göre değişik morfolojik, immünolojik ve klinik özellikler gösterirler(21).

2.2.7.1. Hodgkin Lenfoma (HL)

Standart tedaviye yanıtı ve nüks gelişen olgularda otolog kök hücre nakli uygulanır. Relapsın tedaviye başladıktan ≤ 12 ay önce tesbit edilmesi, extranodal tutulum, B semptomlarının varlığı, otolog nakil öncesi çekilen PET CT de tutulum tesbit edilmesi, relapsta anemi olması gibi faktörler nakil için negati prognostik faktörlerdir (2).

Otolog kemik iliği nakli sonrası nüks gelişen olgularda allogeneik kemik iliği nakli uygulanır (2).

2.2.7.2. Non Hodgkin Lenfoma (NHL)

Öncü T ve B lenfositlerin, olgun T ve B lenfositlerin nadiren doğal öldürücü hücrelerden kaynaklanan heterojen bir grup neoplastik hastalıktır. Standart risk olgularında kemoterapi sonrası kemik iliği nakli önerilmez. Ancak yüksek riskli olgular veya tedavi sonrası nüks gelişen olgularda otolog kemik iliği nakli uygulanır. Tedaviye yanıtı ve OKİT sonrası nüks gelişen olgularda AKİT uygulanır (2, 21).

2.2.8. Multiple Myeloma

Multipl myelomalı, performans durumu iyi, 65 yaş altı ve ilk tedaviye cevap veren hastalarda otolog kemik iliği nakli en uygun tedavi seçimidir. 55 yaş altı tedaviye cevapsız veya nüks gelişen olgulara kontraendikasyon yoksa ve uygun donörü varsa hastaya AKİT yapılır (2, 22).

2.2.9. Amiloidozis

Primer amiloidozisli (AL) vakalarda, otolog KİT yapılmaktadır. Allogeneik KİT; seçilmiş vakalarda, ileri araştırma protokolü içerisinde yapılabilir (3).

2.2.10. Myelodisplastik Sendrom (MDS)

Allogeneik KİT; yüksek riskli MDS ve özellikle sekonder AML’de; HLA uygun kardeşi olan hastalarda iyi bir tedavi seçeneğidir ve uzun süreli hastalıksız sağ kalım sağlar (3).

2.2.11. Otoimmün Hastalıklar

Ciddi otoimmün hastalıklarda: Multipl Skleroz, Sistemik Lupus Eritematozus (SLE), Romatizmal Artrit, Vaskülit, Refrakter İmmün Trombositopenik Purpura (ITP) (splenektomi yapılmış), Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinüri (PNH) gibi seçilmiş vakalarda, uygun hazırlama rejimi kullanılarak allogeneik veya otolog KİT yapılabilir(3).

Özellikle ağır PNH da eculizumab ‘a yeterli yanıt yoksa , aplastik anemi veya MDS gelişmişse allogeneik kemik iliği nakli uygulanır (2).

2.2.12. Solid Tümörlerde Otolog ve Allogeneik Kemik İliği Nakli

Yapılan araştırmalarda, solid tümörler için otolog ve allojeneik KİT’in standart endikasyonlarda yer almadığı görülmüştür. Klinik araştırma şeklinde otolog ve allogeneik KİT yapılabilir (3).

Meme kanseri, en çok KİT endikasyonu konulan solid tümörlerdendir. Nüks germ hücreli tümörlerde, küçük hücreli akciğer kanserinde, over kanserinde kemik iliği nakli yapılmaktadır. Renal hücreli kanserlerde ise, non-myeloablatif allogeneik kemik iliği nakli ile başarılı sonuç alınan çalışmalar bildirilmiştir (3).

Testis germ hücreli tümörlerinde 15-40 yaş arası ve performans skoru (ECOG 0-1) (karnofsky ≥ 70) iyi olan olgularda AKİT uygulanır (2).

2.3. Kemik İliği Transplantasyonu Uygulama Süreci

2.3.1. Hazırlık Rejimi

Otolog ve allogeneik kök hücre naklinde hazırlık rejimleri birbirinden farklıdır. Otolog kemik iliği naklinde amaç en fazla miktarda kanser hücrelerini hastadan temizlemektir. Allogeneik nakil hazırlık rejiminde ise malign hücrelerin yok edilmesinin yanı sıra gerek graft reddini gerekse ağır ve ölümcül graft versus host yan etkisini azaltmak aynı zamanda graft versus tümör etkisini devam ettirmektir. Non myeloablatif rejimlerde ise hedef mevcut kemik iliğini yok etmeden donöre ait immün kompetan hücrelerin graft versus tümör etkisinden yararlanmaktır (1, 2).

2.3.2. Kök Hücre Nakli

Hemopoetik kök hücre naklinin en iyi şekilde yapılabilmesi için hastalara nakil yapılmadan önce tünelli çoklu lümenli santral venöz kateter takılır. Dondurulup saklanan kök hücreler laboratuvar ortamında veya yatak başında çözülerek hastaya transfer edilir. Transfer işlemi yapılacak olan ürün saklama poşetinin içindeki kök hücreleri 37°C'lik su banyosunda buz çözülene kadar yavaşça hareket ettirilir. Sonra mikroagregat filtresinden geçirilir. Kök hücreler çözüldükten sonra hızlı bir şekilde hastaya transfer edilir. Transfere son ya da ara verilmesini gerektiren bir durum ortaya çıkabilmesinden dolayı ilk ürün hastaya transfer edilmeden ikinci kök hücre bulunan poşet çözülmemelidir. Kök hücre nakli sırasında en fazla meydana gelen yan etkiler; boğazda gıcık hissi, bulantı, kusma ve öksürüktür (1).

2.3.3. Nötropenik Faz

Hemopoetik kök hücre naklinden sonra yaklaşık 2-4 haftalık dönem hastanın nötropenik olduğu dönemdir. Nötropeni süresi kök hücre kaynağına göre değişiklik göstermektedir. G-CSF kullanılarak; periferik kandan ayrılmış olan kök hücre uygulamasında bu süreç ortalama 2 hafta, kemik iliği ile ortalama 3 hafta, kordon kanı ile ortalama 4 hafta sürmektedir. Bu dönemde hastanın kan değerlerinin tümü düşmekte, ihtiyaç olması halinde hastaya eritrosit ve trombosit transfüzyonu

yapılmaktadır. Bu dönemde hazırlık rejiminde kullanılan kemoterapötiklerin yan etkisi olarak pansitopeninin yanısıra cilt ve mukoza bariyerlerinin bozulmasına ve immün baskılanmaya bağlı bakteriyel, viral, fungal enfeksiyonlar gelişmektedir. Gastrointestinal sistem enflamasyonu ve ülserasyonu ile karakterize olan mukozit bu dönemde sıklıkla gelişmekte ve hastanın beslenmesine engel teşkil etmektedir. Kemik iliği nakli sonrası nötropeni fazında hastalara bakteriyel, viral, fungal tedaviler uygulanmalıdır (1).

2.3.4. Engraftman

Bu dönemde hastaya verilmiş olan kök hücreler kemik iliğinde çoğalmaya ve periferik kana geçmeye başlar. Trombosit ve nötrofiller için engraftman kriterleri belirlenmiştir. Nörofil engraftmanı için mutlak nötrofil sayısının ardışık üç gün boyunca $>0,5 \times 10^9/L$ veya $1 \times 10^9/L$ olduğu ilk gün, trombosit engraftmanı için trombosit sayısının desteksiz (trombosit verilmeden) üç gün süreyle $20 \times 10^9/L$ veya $50 \times 10^9/L$ olduğu ilk gün olarak tanımlanmaktadır. Engraftman olduktan sonra hastanın mukoziti artık düzelmeye başlamakta; bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyon riski azalmaktadır. Bu safhada en önemli sorun akut greft versus host hastalığı gelişebilmesidir. Hasta immünsupresif ilaçlar aldığı için virüsler (Sitomegalovirüs ,Varisella Zoster Virüs vb.) replike olmaktadır öte yandan sitokinlerin salınmasıyla bilhassa akciğerlerde pulmoner hemoraji meydana gelebilmektedir (23).

2.3.5. Engraftman Sonrası Dönem

Hematopoetik kök hücre nakili başarılı bir şekilde gerçekleşmiş olsa dahi bağışıklık sisteminin tam anlamıyla görevini yapacak hale gelmesi aylar hatta yıllar sürecektir. Bu dönemde hastanın immün sistemi tam olarak gelişmediğinden fırsatçı enfeksiyonlara (özellikle viral etkenler) yakalanma riski bulunmaktadır (1).

2.4. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Komplikasyonları

Son yıllarda destek tedavileri, önleyici tedaviler ve erken tanı ile nakil ilişkili mortalite giderek azalmıştır. Bütün bu gelişmelere rağmen HKHN tedavi edici

özelliğinin yanında birçok komplikasyonla birlikte karşımıza çıkmaktadır (Tablo-1). Hem enfeksiyöz hem de non enfeksiyöz komplikasyonlar allogeneik nakillerde daha çok görülmektedir (24, 25). AHKHN'den sonra en az iki yıl sağkalımı olan 1479 hastanın dahil edildiği bir kohort çalışmasında en sık ölüm nedeni primer hastalığın relapsı (% 29) iken non-relaps mortalitenin nedenleri kronik GVHH (% 22), enfeksiyonlar (% 11), sekonder maligniteler (% 7), pulmoner komplikasyonlar (% 5), kardiyak toksisite (% 2) ve diğer tedavi ilişkili olaylar (% 8) olarak tespit edilmiştir (26).

Tablo 1. Hematopoetik kök hücre nakli sonrası komplikasyonlar(9)

Graft Reddi	
Primer Hastalığın Relapsı	
Tedavi İlişkili Toksisite	Kardiyovasküler Sorunlar (Miyoperikardit, Hiperlipidemi, Ateroskleroz)
	Renal Disfonksiyon
	Endokrin Bozukluklar (Tip II Diabetes Mellitus, Hipogonadizm, Hipotiroidizm)
	Veno-oklüzif Hastalık
	Mukozit
	Hemorajik Sistit
	İdiyopatik Pnömoni Sendromu
	Lökoensefalopati
	Nöropati
	Hepatit
Enfeksiyonlar	Kateter Enfeksiyonları
	Bakteriyemi, Fungemi
	Pnömoni (Viral, Fungal, Bakteriyel, Pneumocystis jirovecii)
Graft Versus Host Hastalığı	Akut
	Kronik (Bronsiolitits Obliterans, İdiyopatik Pnömoni)

2.4.1. Graft reddi (Rejeksiyonu)

Graft reddi allogeneik kemik iliği nakli yapılan hastalarda nadir görülen ciddi bir komplikasyondur. Rejeksiyonun en sık nedeni alıcının immün mekanizması tarafından greftin reddidir. Diğer nedenler arasında hastalığın relapsı, enfeksiyonlar ve verilen kök hücre sayısının yetersiz olması sayılabilir . En sık görülen şekli hastanın nakil sonrası hiç engraftman olmaması ile karakterize primer graft reddi iken, engraftman başladıktan sonra ortaya çıkan graft reddi sekonder graft reddi olarak

adlandırılır. Rejeksiyon görülme sıklığı allogeneik nakillerde ortalama % 5 tir. Bu hastalarda tekrar nakil yapılması gerekmektedir (27).

2.4.2 Mukozit

Tüm Gastrointestinal sistem (GİS) mukozasının ülserasyonu, enflamasyonu ile karakterize ve enfeksiyon eklenmesiyle hayatı tehdit edebilen inflamatuvar süreçtir . Kemoterapi veya radyoterapiye bağlı oluşur. Erişkinlerin kemik iliği nakli sırasında en çok şikayet nedeni oral mukozittir. Mukozit gelişen hastalarda ağrı, anoreksi, disfaji, beslenme bozukluğu ve sistemik enfeksiyonlar gözlenebilir. Enfeksiyonlara bağlı mortalite hem oral hem GİS mukozitin olduğu durumda daha sıktır. Febril nütropeni olgularında oral odak sıklığı %30'lara ulaşabilmektedir. Bakteriyel (E.coli, K.pneumonia, P.aeruginosa, S.epidermidis, S.aureus) fungal (Candida albicans, Candida krusei, Candida Tropicalis) ve virutik (Herpes simpleks) etkenler için odak oluşmaktadır.

2.4.3. Enfeksiyonlar

Graft versus host hastalığını (GVHH) önlemek veya azaltmak için verilen immünsüpresif tedaviler uzamış nütropeni, ve kateter uygulamaları nedeniyle hemopoetik kök hücre nakli yapılan hastalarda enfeksiyonlar sık görülen komplikasyonlardandır (28, 29).

Hemopoetik kök hücre nakli sonrası süreç üç faza ayrılmaktadır:

1. Engraftman öncesi (0-30 gün): Engraftman öncesi dönemde etken patojenler bakteriler ve Candida türleridir ancak nütropeni uzun sürerse Aspergillus enfeksiyonları da görülmektedir.
2. Erken nakil sonrası (30-100 gün): Erken nakil sonrası faz CMV, Pneumocystis jiroveci ve Aspergillus enfeksiyonları ile karakterizedir.
3. Geç nakil sonrası (>100 gün): Geç nakil sonrası fazdaki hastalarda ise CMV, respiratuvar virüsler ve kapsülsüz bakteri enfeksiyonları görülmektedir (28).

2.4.4. Hepatik veno-oklüzif hastalık

Hepatik veno-oklüzif hastalık kök hücre nakli sonrası endotelial hasarlanmaya bağlı erken dönem komplikasyonları arasındadır (30). Glutasyon enzimatik sistem aktivitesinin az olduğu hastalarda kullanılan bazı ilaçlardan meydana gelen toksik metabolitler temizlenemediği için özellikle hepatik asinüsün zon 3 bölgesinde hasara yol açarlar. Bu mekanizma ile meydana gelen venooklüzif hastalık; diğer adı ile sinuzoidal obstrüksiyon sendromu klinik olarak hızlı kilo artışı, asit, ağrılı hepatomegali ve sarılık ile karakterizedir bir klinik durumdur (30). Ciddi formlarında % 80'e varan mortalitesi nedeniyle dikkatle değerlendirilirdir. HLA uyumsuz donör, akraba dışı donör, miyeloablatif hazırlık rejimleri, yüksek doz busulfan içeren rejimler, alta yatan kronik karaciğer hastalığı, transfüzyona bağlı demir yüklemesi, ileri yaş, ikinci kez nakil yapılması gibi durumlarda risk artmaktadır (31, 32).

2.4.5. Graft versus host hastalığı (GVHH)

Graft versus host hastalığı, allogeneik nakillerde vericinin aktive T lenfositlerinin alıcı dokularını yabancı antijen olarak algılaması sonucu saldırması ile oluşur. Ortaya çıkış zamanı ve klinik özelliklerine göre sınıflandırılır (Tablo - 2)(33).

Tablo 2. Akut ve kronik graft versus host hastalığı sınıflaması(9)

	Zaman	Akut GVHH Bulguları	Kronik GVHH Bulguları
Akut GVHH			
Klasik Akut	≤ 100 Gün	Var	Yok
Persistan, Tekrarlayıcı, Geç Başlangıçlı	>100 Gün	Var	Yok
Kronik GVHH			
Klasik Kronik	Limit Yok	Yok	Var
Overlap Sendrmpu	Limit Yok	Var	Var

GVHH: Graft-Versus-Host Hastalığı

Akut GVHH esas olarak cilt, karaciğer ve gastrointestinal sistem etkilemektedir. Klinik olarak yaygın eritematöz makülopapüler deri döküntülerinin yanı sıra bazı olgularda büller, bulantı, kusma, karın ağrısı, sulu bazen kanlı olabilen ishal ve sarılık tablosu ile karşımıza çıkabilmektedir (34).

Kronik GVHH çoğunlukla cilt, ağız, karaciğer ve göz gibi organlar ile birlikte daha az olarak gastrointestinal sistem, akciğer ve eklemler etkilenirler. Cilt lezyonları sklerotik özelliktedir (35).

Bazı hastalarda ise hem akut hem kronik GVHH semptomlarının görüldüğü overlap sendromu gelişebilmektedir (34).

Akut GVHH oranı donöre ve kullanılan GVHH profilaksisine göre değişmekle birlikte %40 dolaylarındadır. Kronik GVHH ise % 50-70 sıklıkla görülmektedir (9).

AGVHH için risk faktörleri:

- HLA uyumsuzluk derecesi
- Bağışçı ve alıcı cinsiyet eşitsizliği (erkek alıcıya kadın donör),
- Transplant hazırlama rejiminin yoğunluğu,
- Graftın kaynağı (periferik kan > kemik iliği > kord kanı)

Akut GVHH’da deri, karaciğer ve bağırsaklarda izlenen klinik bulguların derecelendirilmesinin prognoza etkisi çok önemlidir (Tablo-3-4). Mortalite riski Grade I ve II olgulara göre Grade III-IV akut GVHH gelişen hastalarda daha yüksektir (9).

Tablo 3. Akut GVHH’ ın Derecelendirme Sistemi(9)

Organların Klinik Derecelendirme (Grading) Sistemi		
<i>Organ</i>	<i>Stage</i>	<i>Tanımı</i>
Deri	+1	Vücut yüzeyinin < %25’inde makülo-papüler erüpsiyon
	+2	Vücut yüzeyinin < %25-50’ sinden fazla makülo-papüler rash
	+3	Yaygın eritrodermi
	+4	Yaygın eritrodermi, büllöz lezyonlar ve sıklıkla desküamasyon
Karaciğer	+1	Bilirubin düzeyi 2.0-3.0 mg/dl
	+2	Bilirubin düzeyi 3.1-6.0 mg/dl
	+3	Bilirubin düzeyi 6.1-15.0 mg/dl
	+4	Bilirubin düzeyi 15.0 mg/dl’den fazla
Bağırsak	+1	Diare > 30 ml/kg veya 500-1000 ml/gün
	+2	Diare > 60 ml/kg veya 1000-1500 ml/gün
	+3	Diare > 90 ml/kg veya 1500 -2000 ml/gün
	+4	Diare > 90 ml/kg veya > 2000 ml/gün veya şiddetli karın ağrısı veya ileus varlığı

Tablo 4. Akut GVHH' ın toplam derecelendirme hesaplaması (9)

<i>GRADE</i>	<i>Deri</i>	<i>Karaciğer</i>	<i>Bağırsak</i>	<i>ECOG Performans Skoru</i>
I	+1 - +2	0	0	0
II	+1 - +3	+1 ve/veya	+1	0 - 1
III	+2 - +3	+2 - +3 ve/veya	+2 - +3	2 - 3
IV	+2 - +4	+2 - +4 ve/veya	+2 - +4	3 - 4

Uluslararası Kemik İliği Nakil Kayıt Veri Tabanının (IBMTR) tanımlamasına göre AGVHH derecelendirilmesi aşağıdaki gibidir (9, 36).

Grade A - Evre 1 deri tutulumu (karaciğerde veya mide-bağırsak tutulumu olmaksızın) (vücudun % 25'ini aşmayan makülopapüler döküntü).

Grade B - Evre 2 deri tutulumu, evre 1 ile 2 bağırsak veya karaciğer tutulumu

Grade C - Evre 3 herhangi bir organ sisteminin tutulumu (yaygın eritrodermi; bilirubin 6.1 ila 15.0 mg / dl; diyare 1500-2000 mL / gün)

Grade D - Evre 4 herhangi bir organ sisteminin tutulumu (büllöz formasyonlu genel eritrodermi; bilirubin > 15 mg / dL; ishal > 2000 mL / gün veya ağrı veya ileus (36).

2.4.6. Kardiyovasküler Komplikasyonlar

Hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalarda kardiyovasküler hastalık gelişme riski normal popülasyona göre artmış olarak bulunmuştur. Antrasiklinler gibi kardiyotoksik kemoterapi ajanlarının kullanılmasının yanı sıra GVHH profilaksisinde kullanılan kalsinörin inhibitörleri ve steroidlerin hipertansiyon ve hiperlipidemiye sebep olarak kalp damar hastalıklarına sebep olduğu bilinmektedir (11, 37).

2.4.7. Renal Komplikasyonlar

Gerek transplantasyona bağlı gerekse kalsinörin inhibitörü bağlı hemolitik üremik sendrom gelişebilir

Kalsinörin inhibitörlerinin kullanımı, kemoterapi ajanlarının direkt toksik etkileri, radyasyon hasarı, hipertansiyon ve GVHH ile birlikte görülen immün mekanizmalar nedeniyle kemik iliği nakli yapılan hastalar artmış renal disfonksiyon riski mevcuttur (38).

2.4.8. Hemorajik Sistit

Nakil sonrası hematüri, dizüri, pollaküri ve suprapubik ağrı ile karakterize bir komplikasyondur. Hemorajik sistit nakilin erken döneminde genellikle hazırlama rejimlerine bağlı ortaya çıkar. Hematüri sıklıkla hazırlık rejiminden iki hafta sonra ortaya çıkar. Erken dönemde ortaya çıkan hemorajik sistit, hazırlama rejimlerinde kullanılan siklofosfamid veya ifosfamidin toksik metaboliti olan akroleinin üriner sistem toksisitesinden kaynaklanır. Geç dönemlerde ise başta polioma ailesinden BK virus olmak üzere viral reaktivasyonuna bağlı olarak görülmektedir. Bunun dışında CMV ve adenoviruslara bağlı da gelişebilir. Asemptomatik mikroskopik hematüriden, makroskopik hematürinin eşlik ettiği anüri tablosuna kadar geniş bir spektrumda karşımıza çıkabilir (1).

2.4.8. Endokrin Bozukluklar

Hematopoetik kök hücre nakli sonrası hastalarda tip 2 diyabetes mellitus, osteopeni, hipotiroidi, hipogonadizm ve metabolik sendrom oranlarında artış olmaktadır(38).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Tasarımı

Bu çalışma retrospektif bir araştırma olarak tasarlandı. Atatürk Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkez Müdürlüğü erişkin kemik iliği nakil merkezinde 2012-2019 yılları arasında periferik kök hücre nakli yapılan 100 hasta demografik, klinik ve epidemiyolojik özellikleri bakımından dosya ve hastane bilgi sistemi kayıtları retrospektif olarak incelendi.

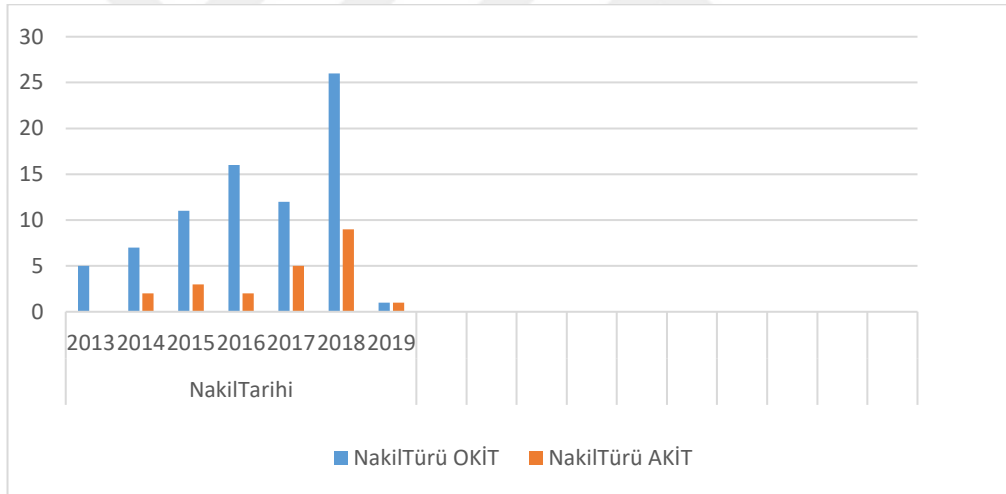
3.2. İstatiksel Analizler

Verilerin analizinde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS v20) programı kullanıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde, numerik değişkenler ise ortalama ve standart sapma olarak sunuldu. Numerik değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmorov Smirnov Testi, çarpıklık ve basıklık için hesaplanan z değerleri, grafikleme yöntemleri ile araştırıldı. Normal dağılmayan sayısal değişkenlerin iki grup arasındaki karşılaştırmalarında Mann Whitney U, ikiden fazla grup arasındaki karşılaştırmalarında Kruskal Wallis, post-hoc analizlerde Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U, kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise χ^2 testleri kullanıldı. Normal dağılan sürekli değişkenler arasındaki ilişkilerin araştırılmasında Pearson, normal dağılmayan sürekli değişkenler arasındaki ilişkilerin araştırılmasında ise Spearman's rho korelasyon analizlerinden yararlanıldı. Nakil vakalarının tahmini yaşam süresi ve sağkalım oranları Kaplan-Meier yaşam analizi ile belirlendi. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya Atatürk Üniveristesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkez Müdürlüğü erişkin kemik iliği nakil merkezinde 2012-2019 yılları arasında otolog ve allogeneik kök hücre nakili yapılan 100 hasta dahil edildi.

Çalışmamızda yıllara göre AKİT ve OKİT dağılımını inceledik. . 2013 yılında beş OKİT yapıldı. 2014 ‘de yedi OKİT, iki AKİT, 2015’de onbir OKİT, üç AKİT, 2016’da onaltı OKİT, iki AKİT , 2017’de oniki OKİT, beş AKİT, 2018 ‘de yirmialtı OKİT, dokuz AKİT yapılan hasta çalışmamıza dahil edildi. Yıllara göre nakil sayısı dağılımlarında en fazla nakil 2018 yılında yapılmıştı. Veri toplama süreci 2019’un ilk aylarında bittiğinden 2019 yılında yapılan yalnızca bir AKİT ve bir OKİT hastası çalışmamıza dahil edildi (Şekil -1).



Şekil 1. Yıllara göre OKİT ve AKİT sayısı dağılımı

Çalışmamız da; kemik iliği nakli yapılan 100 hastanın % 42’si kadın, %58’i erkek idi. Hastaların cinsiyetlerine göre dağılımı Tablo 5’ de gösterilmiştir (şekil-2) . Nakil yapılan hastaların yaş ortalaması $49,5 \pm 13,3$ (16-69) tü. Ortalama vücut yüzey alanları $1,8 \pm 0,18$ (1,3-2,2) idi. 100 hastanın nakil önceki hemogram parametreleri incelendiğinde Hb: $12 \pm 2,1$ (5-17), plt: $209\ 000 \pm 78\ 970$ (600-463 000), WBC: 5252 ± 2729 (1300-17300) idi. Nakil yapılan hastalara verilen kök hücre sayısı $5\ 250\ 000 \pm 3\ 781\ 753$ ($103 \cdot 10^4$ - $36 \cdot 10^6$). Ortalama nötrofil engraftman süresi $10 \pm 70,7$ (2-65) gün iken

trombosit engraftman süresi $13 \pm 8,07(2-67)$ gündü. Hastaların tanı ile nakil yapılana kadar geçen süre ortalama $12 \pm 17,4(3-96)$ ay olarak bulundu.

Çalışmamız da nakil yapılan hastaların %35 'i MM, %20 'si NHL, %18 'i HL, %17'si AML, %4 'ü KML, %2 'si AA, %2'si PNH %1 'i ALL, %1 'i MDS tanıları nedeniyle nakil yapılmıştı (Şekil -3)(Tablo-7). Tanı dağılımına baktığımızda en fazla Multiple Myelom nedeni ile nakil uygulanmıştı. Nakil yapılan hastaların demografik özellikleri Tablo-6'de gösterilmiştir.

Tablo 5. Hastaların cinsiyetlerine göre dağılımı.

Cinsiyet	n=	Yüzde (%)
Kadın	42	42
Erkek	58	58
Total	100	100



Şekil 2. Hastaların cinsiyetlerine göre dağılımı

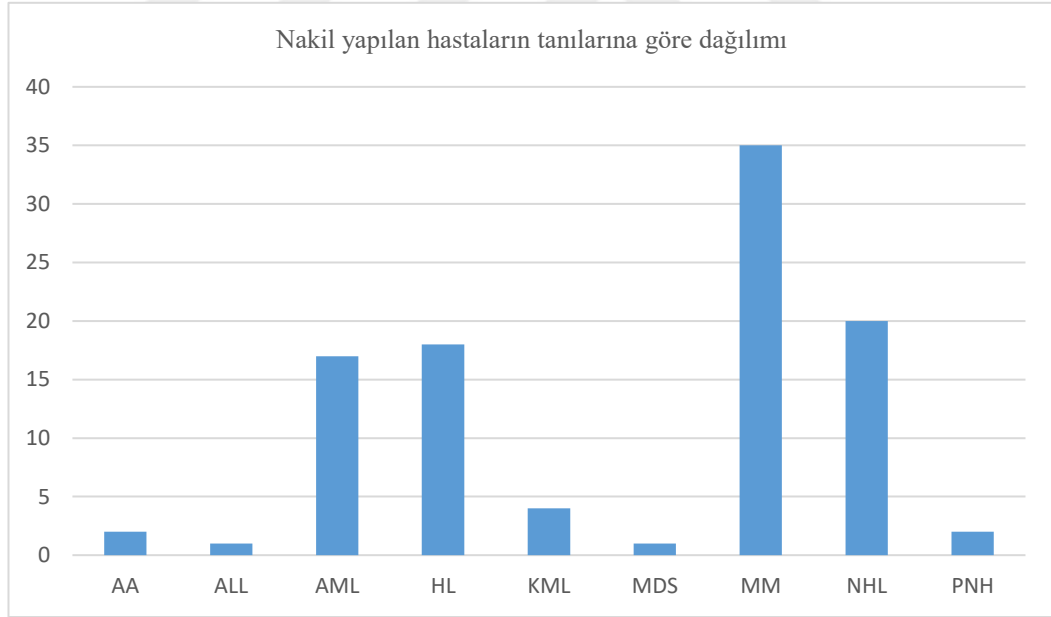
Tablo 6. Kemik iliği nakli yapılan hastaların demografik özellikleri.

Parametreler	mean±SD (min-max) (n:100)
Yaş (yıl)	49,5 ±13,3 (16-69)
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	42/58
Vya/m2	1,8±0,18 (1,3 -2,2)
Hb/ mg/dl	Hb:12±2,1(5 -17),
Trombosit/ml	209 000 ±78 970 (600-463 000)
WBC/ml	5252± 2729(1300-17300)
CD34+ kök hücre sayısı (x 104/kg)	525 ±3 78 (103-3600)
Trombosit engraftman süresi/gün	13±8,07(2-67)
Nötrofil engraftman süresi/gün	10 ±7,7(2-65)
Tanı -nakil arası süre/ay	12±17,4(3-96)
Tanı	n(%)
Akut miyelositik lösemi	17
Akut lenfositik lösemi	1
Aplastik anemi	2
Hodgkin Lenfoma	18
Kronik miyelositik lösemi	4
Non-Hodgkin Lenfoma	20
Multiple Myelom	35
Miyelodisplastik Sendrom	1
Paroksizmal Noktürnal Hemoglobini	2

Tablo 7. Nakil yapılan hastaların tanılarına göre dağılımı.

Tanılar	Yüzde (%)
AA	2.0
ALL	1.0
AML	17.0
HL	18.0
KML	4.0
MDS	1.0
MM	35.0
NHL	20.0
PNH	2.0
Total	100.0

AA:Aplastik anemi, ALL:Akut lenfoblastik lösemi, AML: Akut Myelositer Lösemi, HL:Hodgin Lenfoma, KML:Kronik Myelositer Lösemi, MDS:Myelodisplastik Sendrom, MM:Multiple Myelom. NHL:Non-Hodgin Lenfoma, PNH:Paroksizmal Noktürnal Hemoglobüri.



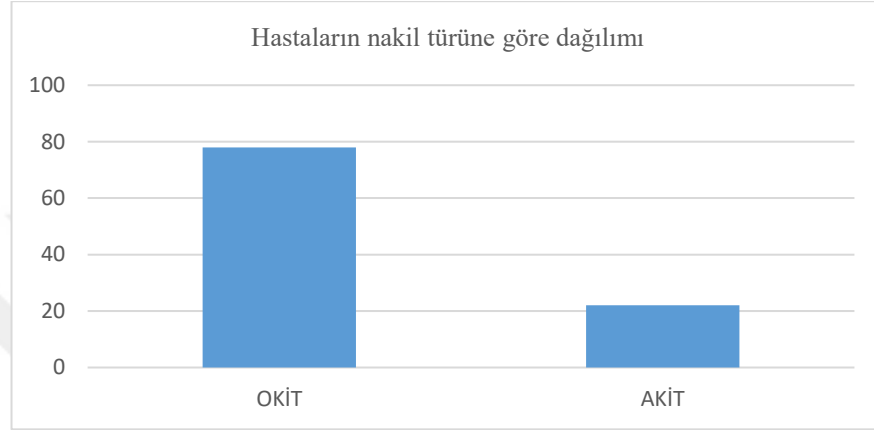
AA:Aplastik anemi, ALL:Akut lenfoblastik lösemi, AML: Akut Myelositer Lösemi, HL:Hodgin Lenfoma, KML:Kronik Myelositer Lösemi, MDS:Myelodisplastik Sendrom, MM:Multiple Myelom. NHL:Non-Hodgin Lenfoma, PNH:Paroksizmal Noktürnal Hemoglobüri.

Şekil 3. Nakil yapılan hastaların tanılarına göre dağılımı.

Hastaların %78'i ne OKİT,%22'sine AKİT yapıldı (Şekil 4)(Tablo-8).

Tablo 8. Hastaların nakil türüne göre dağılımı.

Nakil Türü	Yüzde(%)
OKİT	78.0
AKİT	22.0
Total	100.0



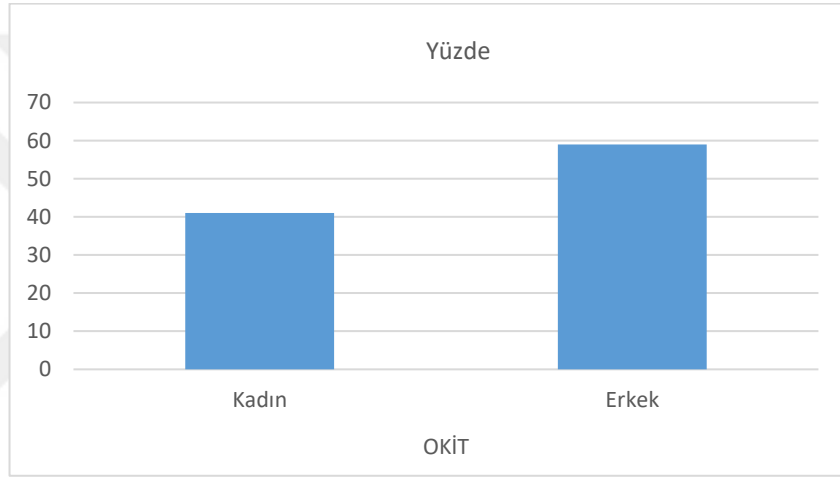
Şekil 4. Hastaların nakil türüne göre dağılımı.

OKİT yapılan hastaların yaş ortalaması $51 \pm 12,5$ (16-69) iken AKİT yapılan hastaların 37 ± 13 (21-64) idi. Allogeneik kök hücre nakli yapılan hastalar OKİT uygulanan hastalara göre anlamlı olarak daha gençti ($p:0,001$). Uygulanan nakil türüne göre nötrofil engraftman süreleri karşılaştırıldığında OKİT uygulanan hastalarda nötrofil engraftman gelişme zamanı post transplant 10 ± 4 gün iken AKİT hastaların bu süre 17 ± 14 gündü. AKİT uygulanan hastalarda nötrofil engraftman süresi OKİT uygulanan hastalara göre anlamlı olarak uzundu ($p:0,001$).

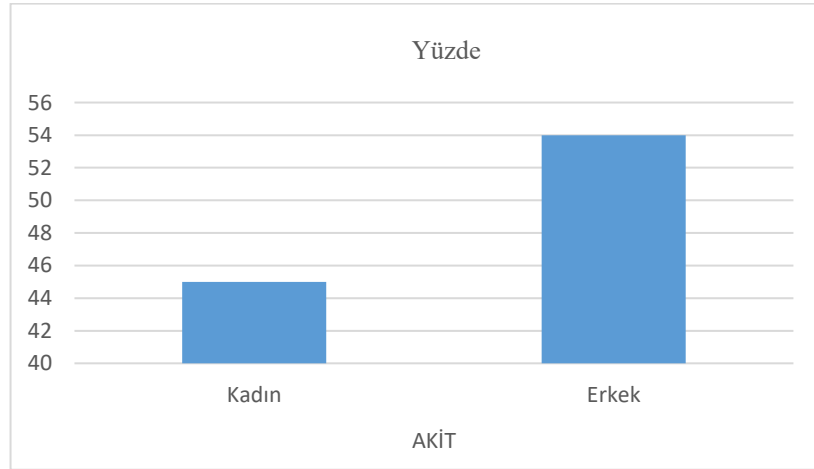
OKİT yapılan 78 hastanın 32'si (%41) kadın, 46'sı (%59) erkek idi (Şekil -5). AKİT yapılan 22 hastanın 12'si (%54) erkek, 10'ü (%45) kadındı (Tablo -9) (Şekil -6). AKİT yapılan 12 erkek hastanın verici cinsiyet dağılımına baktığımızda 9 'u erkek, 3 'ü kadın idi. AKİT yapılan 10 kadın hastanın verici cinsiyet dağılımı ise 2' si erkek 8' i kadın olarak tesbit edildi .

Tablo 9. OKİT ve AKİT yapılan hastaların cinsiyete göre dağılımı.

Nakil Türü	Cinsiyet	n=	Yüzde(%)
OKİT	Kadın	32	41.0
	Erkek	46	59.0
	Total	78	100.0
AKİT	Kadın	10	45.5
	Erkek	12	54.5
	Total	22	100.0



Şekil 5. OKİT yapılan hastaların cinsiyete göre dağılımı.

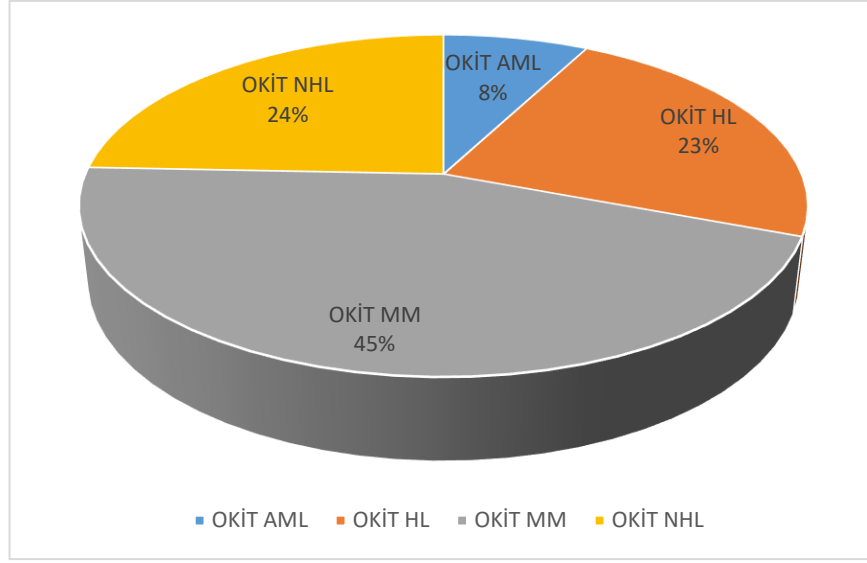


Şekil 6. AKİT yapılan hastaların cinsiyete göre dağılımı.

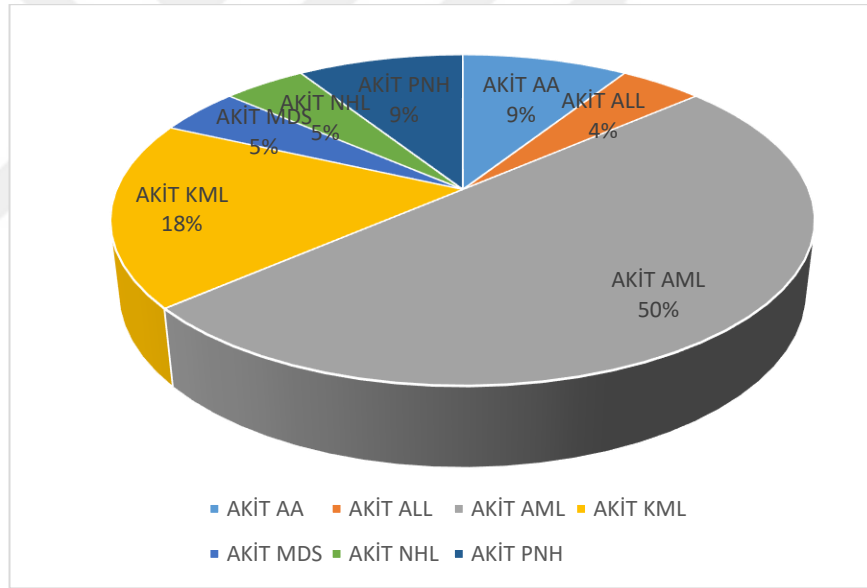
Otolog kemik iliği nakli uygulanan hastaların tanı dağılımlarına baktığımızda en fazla MM tanısı ile kemik iliği nakli uygulanmışdı. Allogeneik kemik iliği nakli uygulanan hastaların tanı dağılımlarına baktığımızda ise en fazla AML tanısı ile kemik iliği nakli uygulanmışdı (Tablo-10). Otolog ve allogeneik kemik iliği nakli uygulanan hastaların tanı dağılımları Şekil 7-8’de gösterilmiştir.

Tablo 10. OKİT ve AKİT yapılan hastaların tanıya göre dağılımı

Nakil Türü	Tanı	Sıklık
OKİT	AML	6
	HL	18
	MM	35
	NHL	19
	Total	78
AKİT	AA	2
	ALL	1
	AML	11
	KML	4
	MDS	1
	NHL	1
	PNH	2
	Total	22



Şekil 7. OKİT yapılan hastaların tanıya göre dağılımı



Şekil 8. AKİT yapılan hastaların tanıya göre dağılımı

Nakil yapılan 100 hastanın %60 'ı sigara kullanmakta iken %40 sigara kullanmıyordu (Tablo 11). Sigara kullananların %80 'i erkek, %20 kadın idi.

Tablo 11. Nakil yapılan hastaların sigara kullanımına göre dağılımı.

Sigara	n=	Yüzde(%)
Hayır	40	40.0
Evet	60	60.0
Total	100	100.0

Sigara alışkanlığı olan ve olmayan hastalarda kök hücre naklinin başarı oranı karşılaştırıldığında aşağıdaki bulgulara ulaşıldı.

Sigara alışkanlığı olan 4 hasta nakil sonrası birinci günde engraftman gerçekleşmeden hayatının yitirdiğinden hastaların kök hücre nakline verdiği yanıt değerlendirilemedi .

Sigara alışkanlığı olan ,kök hücre nakli uygulanan 29 hastada (%51.8) nakil sonrası 1 yıllık takipte nüks gözlenmezken 27'sinde (%48.2) nakil sonrası 1 yıllık takipte nüks gözlendi (Tablo 12).Sigara alışkanlığı olmayan 40 hastanın 23 'ünde (%57.5) nakil sonrası tam remisyon sağlanırken, 17 'sinde (%42.5) 1 yıllık takipte primer hastalığın nüksü saptandı (Tablo 12).Her ne kadar sigara alışkanlığı olmayan hastalarda nakil başarı oranı reel olarak bir miktar yüksek olsada bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi (p:0,5).

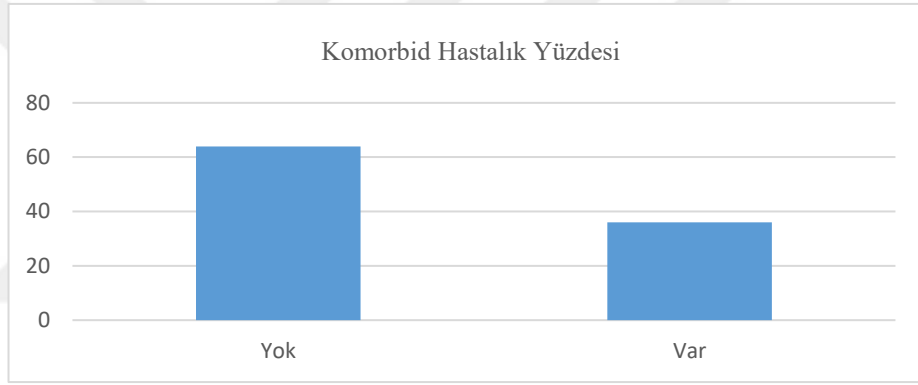
Tablo 12. Sigara kullanıp nakil yapılan hastaların nakile yanıt dağılımı

			Nakile Yanıt		Total
			Nüks	Remisyon	
Sigara	Hayır	N	17	23	40
		%	42.5%	57.5%	100.0%
	Evet	N	27	29	56
		%	48.2%	51.8%	100.0%
Total	N		44	52	96
	%		45.8%	54.2%	100.0%

Nakil yapılan hastaların nakil öncesi komorbid hastalıkları bakımından değerlendirilmesinde 100 hastanın 64' ünde (%64) nakil öncesi komorbid hastalıkları mevcut değilken 36 (%36) hastada (diabet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, hipertiroidi gibi) komorbid hastalıklar mevcuttu (Şekil 9)(Tablo 13).

Tablo 13. Nakil yapılan hastaların komorbid hastalık dağılımı

Komorbid Hastalık	Sıklık	Yüzdesi
Yok	64	64.0
Var	36	36.0
Total	100	100.0

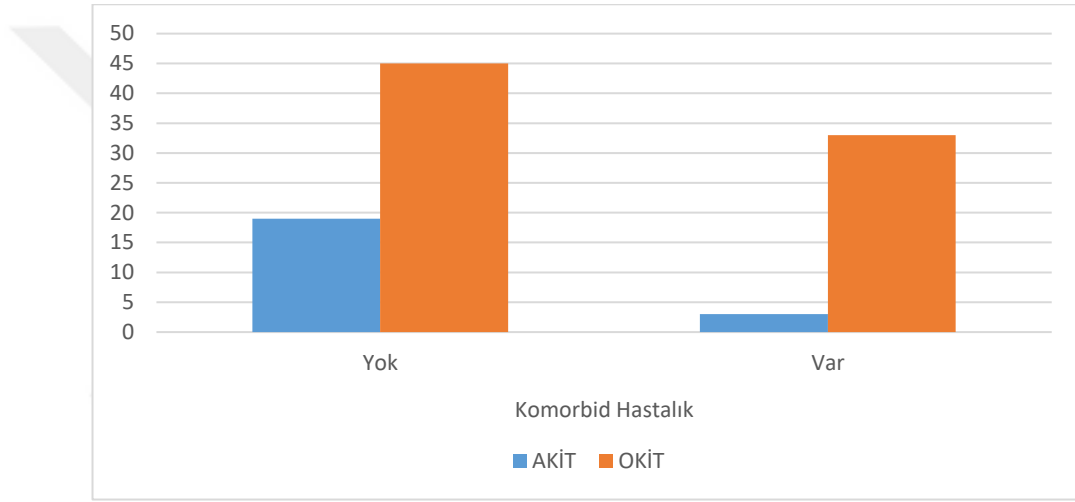


Şekil 9. Nakil yapılan hastaların komorbid hastalık dağılımı

OKİT yapılan hastaların %42.3' ünde komorbid hastalık varken, %57.7' sinde herhangi bir komorbid hastalığı yoktu. AKİT yapılan hastaların %13.6 'sında komorbid hastalık varken, %84 'ünde nakil öncesi komorbid hastalığı yoktu (Tablo 14) (Şekil 10). Otolog kök hücre nakli uygulanan hastalarda komorbid hastalık sıklığı allogeneik nakil yapılan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek çıktı ($p=0.013$). Bu durum allogeneik nakil yapılan hastaların daha genç yaşta olmasına bağlandı .

Tablo 14. Komorbid hastalık ve nakil türü dağılımı

			Komorbid Hastalık		Total
			Yok	Var	
Nakil Türü	OKİT	N	45	33	78
		%	57.7%	42.3%	100.0%
	AKİT	N	19	3	22
		%	86.4%	13.6%	100.0%
Total			64	36	100
			64.0%	36.0%	100.0%

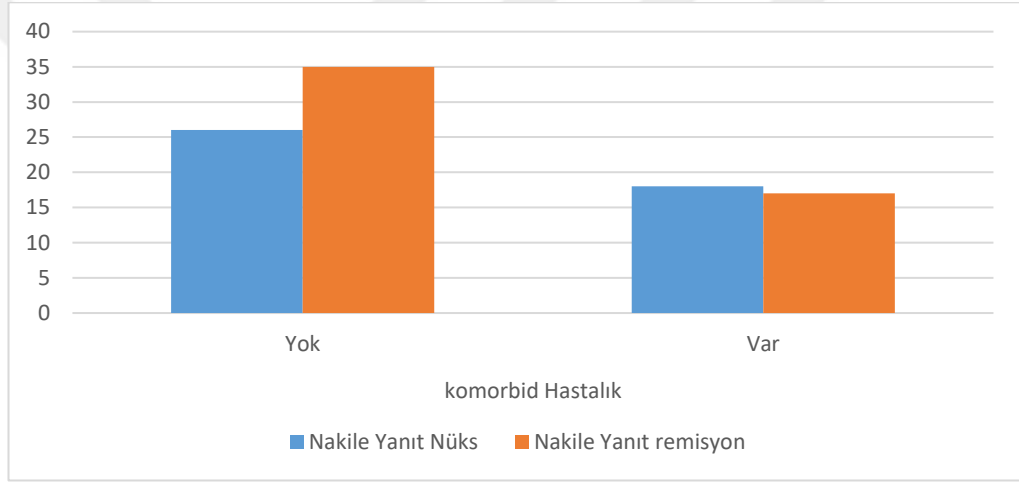


Şekil 10. Komorbid hastalık ve nakil türü dağılımı

Nakil yapıp komorbid hastalığı olan hastaların birinde, komorbid hastalığı olmayan hastaların üçünde engraftman gerçekleşmeden exitus olduğundan nakil yanıtı değerlendirilemedi. Buların dışında komorbid hastalığı olan hastaların 18'inde (%51) nakil sonrası nüks gözlenirken, 17'sinde (%49) nakil sonrası remisyonda olduğu tesbit edildi. Komorbid hastalığı olmayan hastaların 26'sında (%43) nüks gözlenirken, 35'inde (%57) remisyonda olduğu tesbit edildi (Tablo 15)(Şekil-11). Nakil yanıt durumuna göre komorbid hastalık dağılımları benzerdi(p:0.4).

Tablo 15. Komorbid hastalık ve nakil yanıt değerlendirmesi

			Komorbid Hastalık		Total
			Yok	Var	
Nakile Yanıt	Nüks	N	26	18	44
		%	59.1%	40.9%	100.0%
	Remisyon	N	35	17	52
		%	67.3%	32.7%	100.0%
Total		N	61	35	96
		%	63.5%	36.5%	100.0%



Şekil 11. Komorbid hastalık ve nakil yanıt değerlendirmesinin grafik ile şematizasyonu

Kemik iliği nakil ünitemizde allogeneik ve otolog nakil yapılan tüm hastaların kan grubu dağılımına bakıldığında %40 A Rh+, %30 O Rh+, %13 B Rh+, %8 AB Rh +, %5 O Rh -, %2 A Rh -, %2 B Rh – olduğu belirlendi (Tablo 16).

Tablo 16. Kemik iliği nakli yapılan hastaların kan grubu dağılımı

Hasta Kan Grubu	Sıklık	Yüzde
A RH -	2	2.0
A RH +	40	40.0
AB RH +	8	8.0
B RH -	2	2.0
B RH +	13	13.0
O RH -	5	5.0
O RH +	30	30.0
Total	100	100.0

Allogeneik kök hücre nakli donör kan grupları incelendiğinde 22 allogeneik nakil vericisinin sekizi O Rh+, yedisi A Rh+, dördü B Rh+, biri AB Rh +, biri O Rh, biri B Rh - kan grubuna sahipti (Tablo 17).

Tablo 17. Allogeneik nakil donör kan grubu dağılımı

Kan grubu	Sıklık
A RH+	7
AB RH+	1
B RH-	1
B RH+	4
O RH-	1
O RH+	8
Total	22

Allogeneik nakil yapılan verici ve alıcı arasında majör kan grubu uyumsuzluğu olan 2 hastada nüks gelişirken, kan grubu uyumu olan 20 hastanın ikisinde nakil sonrası 1. günde exitus olduğundan nakil yanıtı değerlendirilemedi .Nakil yanıtı değerlendirilen 18 hastanın ortalama 1 yıllık takibinde 9 hastada primer hastalığın nüks ettiği gözlenirken 9 hastada ise remisyonda olduğu gözlemlendi (Tablo 18).

Tablo 18. Allogeneik nakil d6n6r kan grubu uyumu ile nakil yanıt dağılımı

		Nakile Yanıt	
		Nüks	Remisyon
Kan Grubu Uyumu	-	2	0
	+	9	9

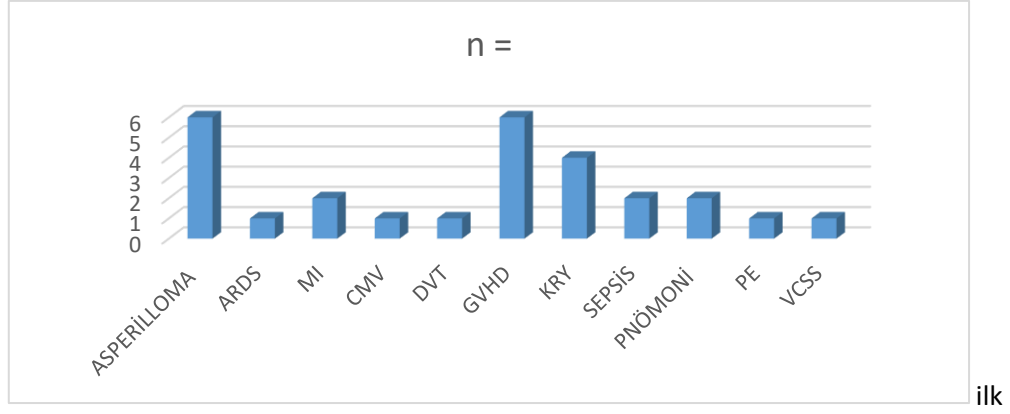
Allogeneik k6k h6cre nakli yapılan hastaların 2 ‘sinin vericisi akraba dışı ilik bankasından alınmış olup d6n6r-alıcı HLA uyumu fullmatch idi. Diğ6r 20 k6k h6cre d6n6rleri akraba idi. Bunların 2’sinin verici-alıcı HLA uyumu hoploidentik iken diğ6rlerinin HLA uyumu fullmatch idi.

Nakil yapılan hastalarda %73 ‘ünde nakil sonrası ilk 100 günde komplikasyon gelişmezken, %27 ‘sinde komplikasyon geliştiğı tesbit edildi (Tablo 19).

Tablo 19. Nakil sonrası komplikasyon gelişme dağılımı

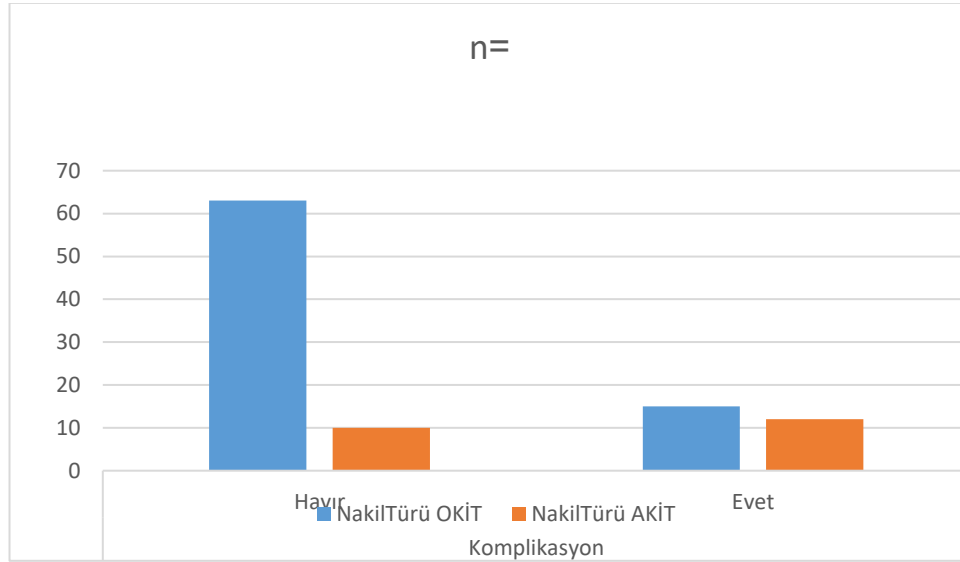
Komplikasyon	Sıklık	Yüzde
Hayır	73	73.0
Evet	27	27.0
Total	100	100.0

Kliniğimize nakil yapılan hastaların 73 ‘inde nakil sonrası ilk 100 günde komplikasyon gözlenmedi. İlk 100 günde komplikasyon gelişen 27 hastanın altısında aspergilloma,altısında akut GVHD, d6rdünde kronik renal yetmezlik (KRY) ,ikisinde miyokard infarktüsü (MI), ikisinde sepsis, ikisinde pn6moni, birinde ARDS, birinde pulmoner emboli , birinde CMV, birinde derin ven trombozu (DVT), birinde vena cava s6perior sendromu (VCSS) gözlendi (şekil 12).



Şekil 12. Nakil sonrası hastalarda görülen komplikasyonlar

Otolog kök hücre nakli yapılan 78 hastanın 63'ünde nakil sonrası komplikasyon gözlenmezken 15'inde nakil sonrası komplikasyon gözlemlendi. Allogeneik kök kök hücre nakli yapılan 22 hastanın 10'un da nakil sonrası komplikasyon gözlenmezken 12'sinde nakil sonrası komplikasyon gözlemlendi (Şekil 13). Otolog ve allogeneik kök hücre nakil sonrası komplikasyon oranları istatistiksel olarak değerlendirildiğinde allogeneik nakillerde komplikasyon gelişme oranı otolog nakillere göre anlamlı olarak fazla idi ($p:0.001$).



Şekil 13. Nakil sonrası AKİT ve OKİT yapılan hastalarda görülen komplikasyonlar

Nakil yapılan 100 hastanın 4 'ü nakil sonrası birinci günde exitus olduğundan nakil cevabı değerlendirilemedi. Doksanaltı hastanın ortalama 1 yıllık takibinde 44

‘ün de nakil sonrası primer hastalık nüksü gözlenirken, 52 sinde nakile remisyon yanıtı alındı (Tablo 20).

Tablo 20. Nakil yanıt dağılımı

Nakile Yanıt	Sıklık
Nüks	44
Remisyon	52
Total	96

OKİT ve AKİT yapılan 4 hastanın 1. günde exitus olduğundan nakil cevabı değerlendirilemedi. Ortalama 1 yıllık takipte OKİT yapılan 76 hastanın 33’sinde primer nüks gözlenirken, 43’sinde nakil sonrası nüks gözlenmedi. Ortalama 1 yıllık takipte AKİT yapılan 20 hastanın 11’sinde nüks gelişirken, 9’unda nüks gelişmedi (Tablo 21).

Tablo 21. OKİT ve AKİT yapılan hastaların ortalama bir yıllık takipte nakil yanıt dağılımı

			Nakile Yanıt		Total
			Nüks	Remisyon	
NakilTürü	OKİT	N	33	43	76
	AKİT	N	11	9	20
Total			44	52	96

Kliniğimizde nakil yapılan 100 hastanın vücut yüzey alanı, verilen kök hücre sayısı, yaş, nötrofil engraftman süresi, platelet engraftman süresi ile nakile yanıt durumu arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığını inceledik .Vücut yüzey alanı(p:0,17), verilen kök hücre sayısı(p:0,19), yaş(p:0,2), nötrofil engraftman süresi(p:0,5), trombosit engraftman süresi(p:0,2) ile nakile yanıt durumu arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Verilen kök hücre sayısı ile trombosit ve nötrofil engraftman süreleri arasında anlamlı ilişki belirlenmedi (p:0,82) (p:0,76).

Çalışmamızda kemik iliği nakli yapılan hastalarımızın body mass indexi (BMI) 'nin nakil yanıtına etkisini inceledik. Kök hücre nakli yapılacak olan hastaların nakil öncesi BMI hesapladı. Kök hücre nakil sonrası nüks gelişen hastalarda nakil öncesi BMI 'si 28 ± 5 (19-44) iken, remisyonda olan hastalarda 27 ± 5 (18-38) olarak tesbit edildi. Nakil öncesi bakılan BMI'sinin nakil yanıtına etkisi değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı tesbit edilmedi ($p:0,5$).

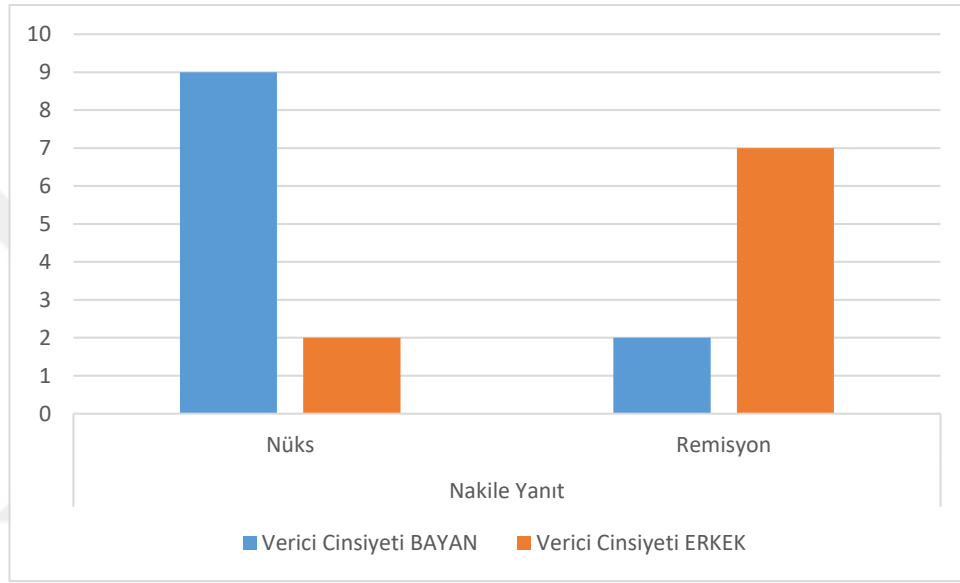
Çalışmamızda hastaların nakil öncesi C-Reaktif Protein (Crp) ve ferritin düzeylerinin düzeylerini inceledik. Laboratuvarımızdaki normal ferritin aralığı 10 - 150 ng / mL'dir. Ferritin yüksekliği olan 43 hastanın ortalama ferritin değeri 434 ± 322 (201-1354)ng/ml idi. Laboratuvarımızdaki normal Crp aralığı 0,1 -5 ng / mL'dir. Nakil öncesi Crp değerleri yüksek olan 22 hastanın ortalama CRP değeri 12 ± 25 (min:5 – max:113) ng/ml olarak bulundu.

C-Reaktif Protein değeri >5 ng/ml olan hastaların Crp yüksekliğinin kemik iliği nakline yanıtını inceledik. Kemik iliği nakli sonrası remisyonda olan hastaların ortalama crp değeri 9 ± 5 (7-20) ng/ml iken primer hastalık nüksü gelişen hastalarda 13 ± 17 (5-72) ng/ml olarak bulundu. Crp yüksekliğinin nakil yanıtına anlamlı bir etkisi olmadığını tesbit ettik ($p:0,5$).

Ferritin değeri >200 ng/ml (Bu hastaların eş zamanlı bakılan Crp ve Wbc değerlerinde normal aralıkta idi.) nakil yanıtına etkisine incelediğimizde; kemik iliği nakli sonrası remisyonda olan hastaların ortalama ferritin değeri 434 ± 372 ng/ml (201-1354 ng/ml) iken primer hastalık nüksü gelişen hastalarda 455 ± 295 ng/ml (230-1284 ng/ml.) olarak bulundu. Ferritin nakil yanıtına istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığını tesbit ettik ($p:0,8$).

Çalışmamızda allogeneik kök hücre nakli yapılan hastaların donör yaşının nakil cevabına etkisi değerlendirildi.Kök hücre nakli sonrası ortalama bir yıllık takipte nüks gelişen hastaların donör yaş aralığı ortalama 35 ± 13 (18-57) iken, remisyona giren hastaların donör yaş aralığı ortalama 34 ± 11 (22-62) olarak tesbit edildi .Kök hücre nakli yapılan hastaların donör yaşı ile nakile yanıt arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tesbit edilmedi ($p:0,4$).

Allogeneik nakil sonrası iki hastanın nakil yanıtı değerlendirilemedi. Allogeneik nakil yanıtı değerlendirilen 20 hastanın 11 'inde nakil sonrası ortalama bir yıllık takiplerinde nüks gelişti. Nüks gelişen hasta donör cinsiyetlerini incelediğimizde 9'ü (%81) bayan 2'si (%18) erkek idi. Allogeneik nakil yapılan hastaların 9 'unda nakil sonrası ortalama bir yıllık takiplerinde remisyon gözlemlendi. Remisyonunda olan hasta donörlerinin 2'si (%22) bayan, 7'si (%77) erkek idi (şekil 14).



Şekil 14. Donör cinsiyetinin nakil yanıtına etkisi

Çalışmamızda hasta ve donör cinsiyet uyumunun nakil yanıtına etkisi değerlendirildi. Hasta ve donör uyumu olan 19 hastanın ikisinin nakil yanıtı değerlendirilemedi, onunda primer hastalık nüksü gözlenirken yedisinde remisyon olduğu tesbit edildi. Hasta ve donör cinsiyet uyumu olmayan üç hastanın nakil sonrası yanıt değerlendirilmesinde hastaların hepsinde remisyon tesbit edildi.

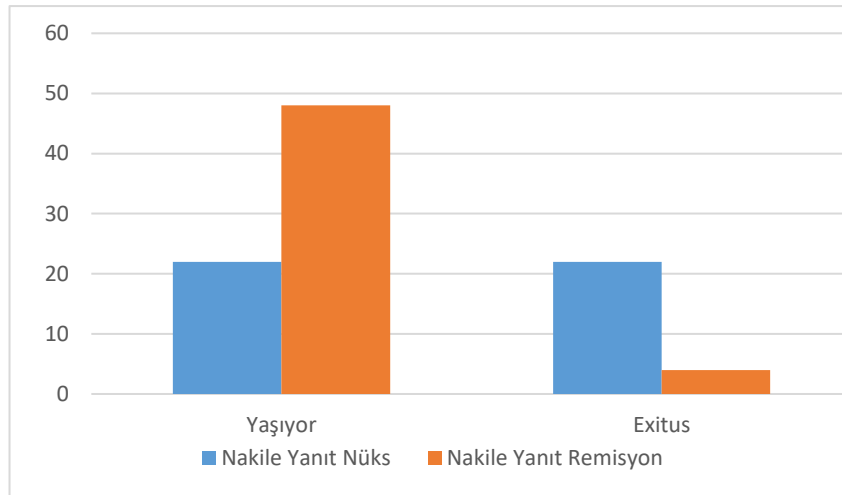
Allogeneik kemik iliği nakli yapılan 22 hastanın ikisinde engraftman gelişmeden exitus gözlemlendi. Allogeneik kök hücre nakli sonrası takipte olan 20 hastanın altısında akut graft versus host hastalığı gözlenirken, iki hastada kronik graft versus host hastalığı gözlemlendi. Graft versus host hastalığı gelişme alanlarına incelediğimizde akut graft versus host gelişen hastalarda birinde akciğer tutulumu, ikisinin de cilt tutulumu, ikisinin de karaciğer tutulumu, birinde ise gastro intestinal

sistem tutulumu gözlenirken, kronik garft versus host hastalığı gelişen hastaların birin de cilt tutulumu, birin de karaciğer tutulumu gözlendi.

Nakil yanıtı değerlendirilen 96 hastanın ortalama 1 yıllık takibinde 44 ‘ünde nüks gözlendi. Nüks gözlenen hastaların 22 ‘si hala yaşamakta iken 22’si nin exitus olduğu belirlendi. Nakil sonrası remisyonda olan 52 hastanın 48 ‘ hala yaşamakta iken 4 tanesi exitus olduğu belirlendi (Şekil 15)(Tablo 22). Nakil sonrası nüks gelişmeyen hastalarda prognoz nüks gelişen hastalara göre anlamlı olarak daha iyiydi ($p<0.001$).

Tablo 22. Nakil yanıtının hasta survey üzerine etkisi

		Yaşıyor	Exitus	Total
Nakile Yanıt	Nüks	22	22	44
	Remisyon	48	4	52
Total		70	26	96



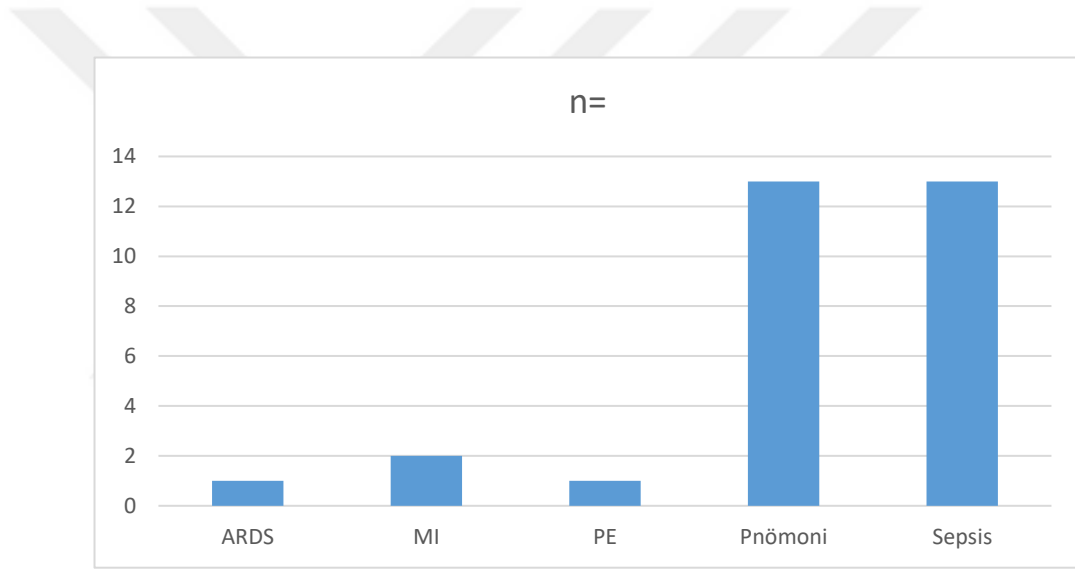
Şekil 15. Nakil yanıtının hasta survey üzerine etkisi

Nakil sonrası exitus olan 30 hastanın 13’ü pnömoni, 13’ü sepsis, 2’si miyokard infarktüsü (MI), 1’i akut respiratuar distress sendromu (ARDS), 1’i pulmoner emboli (PE), nedeni ile kaybedildi (Şekil 16)(Tablo 23). Tüm nedenlerden dolayı exitus olan

hastaların 17 ‘sinde nakil öncesinde eşlik eden komorbid hastalığı mevcutken 13 ‘ünün bilinen bir komorbid hastalığı yoktu.

Tablo 23. Nakil sonrası exitus nedenleri

Exitus Nedeni	Sıklık
ARDS	1
MI	2
PE	1
Pnömoni	13
Sepsis	13



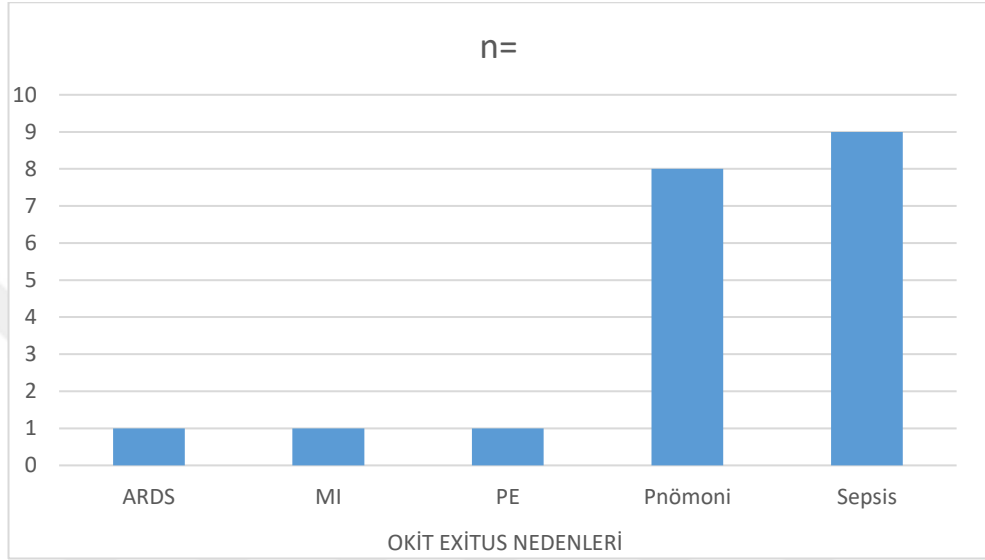
Şekil 16. Nakil sonrası exitus nedenleri

OKİT yapılan hastaların 9’u sepsis, 8’i pnömoni, 1’i ARDS, 1’si MI, 1 ‘si PE, nedeni ile exitus kabul edilmişti (Şekil 17)(Tablo 24).

Tablo 24. OKİT yapılan hastaların exitus nedenleri

Nakil Türü	Exitus Nedeni	Sıklık
OKİT	ARDS	1
	MI	1

	PE	1
	Pnömoni	8
	Sepsis	9

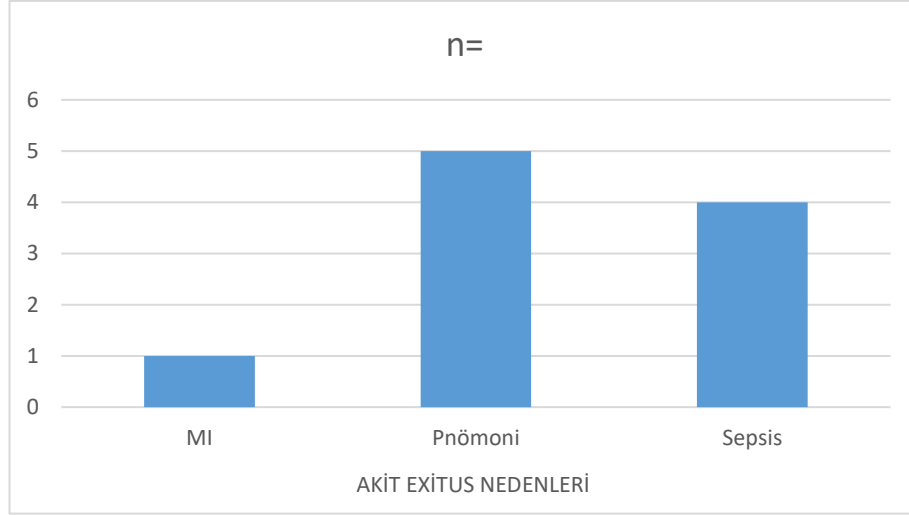


Şekil 17 . OKİT yapılan hastaların exitus nedenleri

AKİT yapılan hastaların 5'i pnömoni, 4'ü sepsis, 1'i MI, nedeni ile exitus olarak kabul edilmişti (Şekil 18)(Tablo 25).

Tablo 25. AKİT yapılan hastaların exitus nedenleri

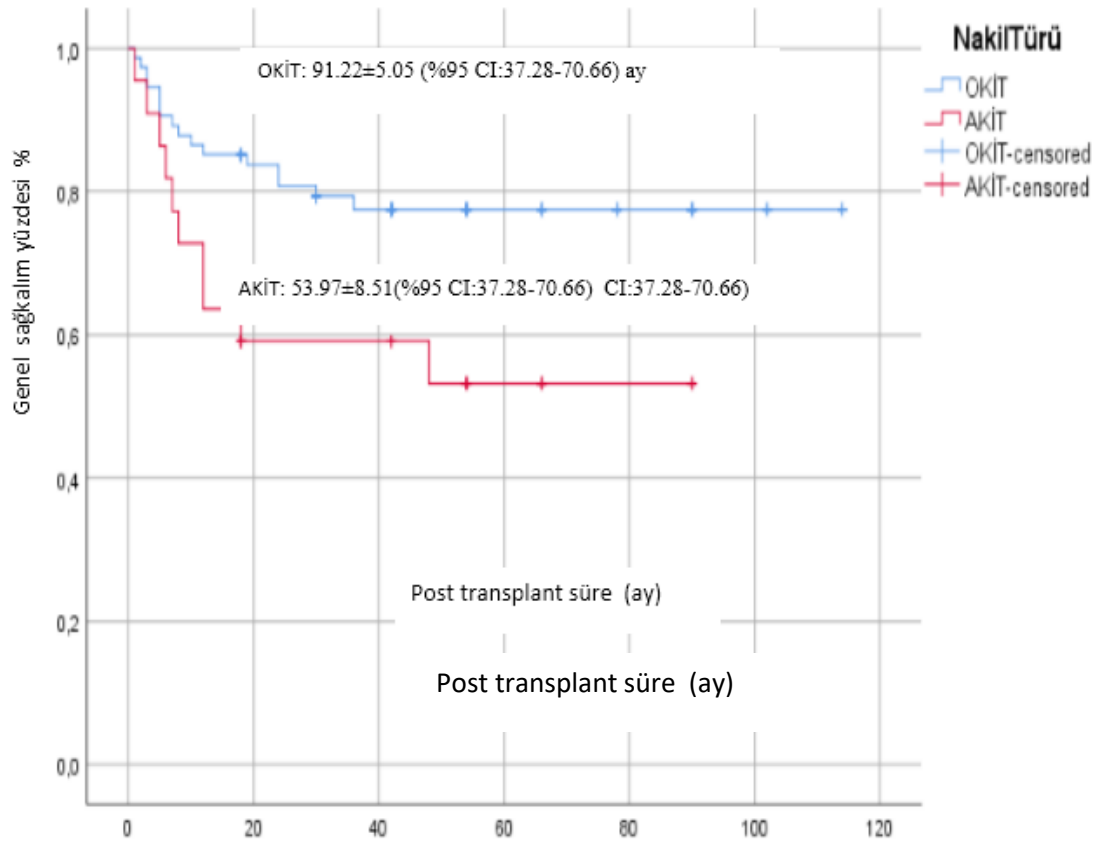
NakilTürü	Exitus _Nedeni	Sıklık
AKİT	MI	1
	Pnömoni	5
	Sepsis	4



Şekil 18. AKİT yapılan hastaların exitus nedenleri

Nakil yapılan hastaların ortalama 60 aylık takiplerinde %72.9'u halen yaşamaktadır. Nakil hastalarının tahmini yaşam süresi 85.24 ± 4.82 aydır. Vakaların 1. yılda sağkalım oranları $\%88.5 \pm \%3.3$, 5. yılda sağkalım oranları $\%71.4 \pm \%4.9$ 'dur.

Ortalama 60 aylık takipte OKİT yapılanların hastaların %78.4'ü, AKİT yapılanların %54.5'i halen yaşamaktadır. Kaplan-Meier istatistik analizi sonucunda OKİT hastalarının tahmini yaşam süresi 91.22 ± 5.05 (%95 CI:81.33-101.12) aydır. OKİT yapılanların 1. yılda sağkalım oranları $\%85.1 \pm \%4.1$, 5. yılda sağkalım oranları $\%77.5 \pm \%5.0$ 'dir. AKİT hastalarının tahmini yaşam süresi 53.97 ± 8.51 (%95 CI:37.28-70.66) aydır. AKİT yapılanların 1. yılda sağkalım oranları $\%63.6 \pm \%10.3$, 5. yılda sağkalım oranları $\%53.2 \pm \%11.0$ 'dir. OKİT yapılan hastalarda 1 yıllık ve 5 yıllık tahmini sağkalım oranları AKİT yapılanlara göre anlamlı derecede daha yüksek olarak belirlendi ($p=0.024$)(Şekil 19)



Şekil 19. Kaplan-Meier İstatistik Analizine Göre OKİT ve AKİT Uygulanan Hastalarının Tahmini Yaşam Süresi.

5. TARTIŞMA

Kemik iliği transplantasyonu kemik iliğinin malign ve non-malign hastalıklarının yanısıra bazı genetik hastalıkların, solid tümörlerin ve immünolojik bozukluklarının tedavisinde de kullanılmaktadır. Eskiden sadece uyumlu akraba donörü olan kısıtlı hasta gruplarına uygulanabilirken giderek daha geniş hasta gruplarına ve daha ileri yaşta hastalara da uygulanmaya başlanmıştır . Bu alandaki en önemli gelişmeler; hematopoetik kök hücre kaynakları, hazırlama rejimindeki yeni uygulamalar, monoklonal antikorların kullanımı, haploidentik, azaltılmış yoğunluklu ve nonmyeloablatif hazırlama rejimlerinin uygulanması ile sağlanmıştır (3).

Atatürk Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkez Müdürlüğü erişkin kemik iliği nakil merkezi 2011 yılında kurulmuş olup ilk OKİT 07.12.2012 de ilk AKİT 28.11.2014 de yapılmıştır. Kemik iliği nakil merkezimizde kuruluş tarihinden 13.12.2019 tarihine kadar 133 nakil yapılmış olup yapılan nakillerin 29'u nakil 2019 yılına aittir.

Merkezimizde kemik iliği nakil uygulanan 100 hastanın 42'si (% 42) kadın, 58'i (%58) erkek idi .

Kemik iliği nakli önceleri genç hastalara uygulanırken ileri yaşta hastalar nakil için uygun olarak öngörülmemiştir. Ancak gerek nakil sonrası bakım imkanlarının artması gerekse azaltılmış yoğunluklu ve nonmyeloablatif nakil protokollerinin geliştirilmesi daha ileri yaşta hastaların otolog ve allogeneik kök hücre nakli yapılabilmesi için imkan sağlamıştır. Günümüzde nakil için uygunluk kriteri olarak kronolojik yaştan ziyade fonksiyonel kapasite kabul edilmektedir (2). Erişkin kemik iliği ünitemizde otolog ve allogeneik nakil yapılan hastaların yaş ortalaması $49,5 \pm 13,3$ (16-69) tü. OKİT yapılan hastaların yaş ortalaması $51 \pm 12,5$ (16-69) iken AKİT yapılan hastaların 37 ± 13 (21-64) idi. Allogeneik kök hücre nakli yapılan hastalar OKİT uygulanan hastalara göre anlamlı olarak daha gençti buda allogeneik kemik iliği nakli uygulanacak hastaların nakil uygulanması için değerlendirme kriterlerinin daha sıkı olmasına bağlandı. Majhail ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 170.628 otolog ve allogeneik kemik iliği nakli yapılan hastaların %14,1 'i ≤ 18 yaş altı iken, %17,8 ' i

60≥ yaş üstü olarak tesbit edilmiş (39). Özdöver ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların ilk tanı yaşları, AKİT yapılan hastalarda 15 ile 63 yaşlar arası (medyan yaş 29) ve OKİT grubunda 17 ile 76 yaşlar arası (medyan 54 yaş) olarak belirlenmiştir(40). Çay ve arkadaşlarınca nakil hastaların yaş ortalaması 45.96 ± 14.36 'ı olarak tesbit edilmiştir (15).

Gerek kemik iliği nakli öncesi uygulanan kemoterapi rejimlerinin neden olacağı toksik etkilerin genç hastalarca daha kolay tolere edilebilmesi gerekse komorbid hastalıkların gençlerde daha az gözleniyor olması nakil başarısını etkileyen faktörlerdir (2). Biz çalışmamızda yaş ile nakil yanıt durumunu değerlendirdik. Nüks olan hastaların yaş aralığı ortalama $50,50 \pm 14,07$ iken nakil sonrası nüks gözlenmeyen hastaların yaş aralığı ortalama $49 \pm 13,1$ olarak tesbit edildi. Yaş ile nakil yanıt durumu arasında bir korelasyon bulamadık. Kolman ve arkadaşlarının 6978 kemik iliği nakil yapılan hasta üzerinde yaptığı çalışmada yaşın nakil sonrası 5 yıllık survey üzerine etkisi incelenmiş ve 18-30 yaş, 31-45 yaş, ≥45 yaş hastaların 5 yıllık sağkalım oranları karşılatırılmış sırası ile %33, %29,%25 olarak bulunmuştur (18).

OKİT uygulanan hastalarımızın yaş ortalaması $51 \pm 12,5$ iken AKİT yapılan hastalarımızın 37 ± 13 idi. Otolog kemik iliği nakli uygulanan hastaların yaş ortalaması allogeneik kemik iliği nakli uygulanan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksekti.

Tüm dünyada OKİT AKİT'e göre daha sık uygulanan bir tedavi modalitesidir. European Society for Blood and Marrow transplation (EBMT) verilerine göre 2019 yılında uygulanan toplam 45,418 kemik iliği naklinin 18,281 i allogeneik, 27.137 si otolog kemik iliği nakli idi (41). Nakil uygulanan hastalarımızın %78'sine OKİT, %22'sine AKİT uygulandı. Majhail ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada nakil yapılan hastaların %60'ına OKİT, %40'ına AKİT yapılmıştı (39).

Allogeneik kemik iliği nakillerinde erkek d6n6r daha 6ok tercih edilir bunun nedeni erkeklerde CD34 miktarının fazlalığı, GVHD daha az g6zlenmesidir (2). AKİT yapılan 22 hastanın 12'si (%54) erkek, 10'6 (%45) kadındı. AKİT yapılan 12 erkek hastanın verici cinsiyet dağılımına baktığımızda dokuzu erkek, 66 kadındı. AKİT yapılan 10 kadın hastanın verici cinsiyet dağılımı ise ikisi erkek, sekizi kadın olarak

tesbit edildi. Allogeneik nakil sonrası nüks gelişen hasta donörlerinin dokuzu (%81) bayan ikisi (%18) erkek idi. Remisyonda olan hasta donörlerinin ikisi (%22) bayan, yedisi (%77) erkekti. Çalışmamızda hasta ve donör cinsiyet uyumunun nakil yanıtına etkisi değerlendirildi. Hasta ve donör uyumu olan 19 hastanın ikisinde nakil yanıtı değerlendirilemedi. 10'unda primer hastalık nüksü gözlenirken yedisinde remisyon olduğu tesbit edildi. Hasta ve donör cinsiyet uyumu olmayan üç hastanın nakil sonrası yanıt değerlendirilmesinde hastaların hepsinde remisyon tesbit edildi. Çalışmamızda cinsiyet uyumu olmayan hasta sayısının az olması nedeni ile allogeneik kemik iliği naklinde cinsiyet uyumunun nakil yanıtına etkisi istatistiksel olarak değerlendirilemedi. Kollman ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada daha önce birçok kez gebelik geçirmiş vericisi olan alıcının kronik GVHD gelişme oranı %54 iken, erkek vericili alıcıda bu oran %44 olarak bulunduğu ileri sürülmüştür (18). Çalışmamızda literatür ile uyumlu anlamlı ilişkisinin gösterilememesi hasta sayısının az olması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Vücut yüzey alanları (Vya) $1,8 \pm 0,18$ (1,3-2,2) idi. Vya 'nı ile nakil yanıtı arasında anlamlı bir korelasyon tesbit edilmedi.

Hem obezite hem de malnutriusyon nakil sonrası komplikasyon görülme ihtimalini artıran faktörlerdir. Yapılan çalışmalarda malnutrisyonlu hastalarda enfeksiyona eğilimin arttığı bulunmuştur (42). BMI ≥ 25 olan hastalarda hiperglisemi görülme ihtimali artmaktadır. Ayrıca obezitenin sürekli düşük düzeyde inflamatuvar yanıtı sebep olmaktadır, bunun sonucunda da otoimmün hastalıkların obezlerde daha fazla görülmektedir (43, 44). Allogeneik nakil sonrası nötropenik faz hipergliseminin enfeksiyona eğilimi artırdığı ve obez hastalarada olan sürekli inflamatuvar yanıt hastalarada GVHD gelişmesine sebep olduğu tesbit edilmiştir (44). Kök hücre nakil sonrası nüks gelişen hastalarda nakil öncesi BMI 'si 28 ± 5 (19-44) iken, remisyon da olan hastalarda 27 ± 5 (18-38) olarak tesbit edildi. Nakil öncesi bakılan BMI 'si nin nakil yanıtına etkisi değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı tesbit edilmedi. Tai ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; 384 nakil hastanın nakil öncesi BMI indekslerinin nakil sonrası akut/kronik graft versus host, yaşam suresi, relapsa etkisi araştırılmış ancak herhangi bir korelasyon bulunmadığı ileri sürülmüştür (45). Fuji ve arkadaşlarının 3935 nakil hastası üzerinde yaptığı çalışmada hem obezite'nin hem de

malnutriusyonun nakil sonrası komplikasyon (akut ve kronik graft versus host, enfeksiyon) için büyük risk faktörü olduğu bildirilmiş. Ayrıca obez hastalarda nakil sonrası enfeksiyonun daha çok gözleendiği yapılan çalışmada idda edilmiştir (44).

Artmış demir yükü, hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) yapılan olgularda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Erken dönemde toksik ve enfeksiyöz komplikasyonlara yatkınlık yaratmakla birlikte, özellikle uzun dönem izlemde kalp, karaciğer ve pankreasta oluşan demir birikimi organ fonksiyon bozukluğuna neden olabilir. Bizim çalışmamızda ferritin yüksekliği olan 43 hastanın ortalama ferritin değeri 434 ± 322 (201-1354) ng/ml idi. Ferritinin nakil yanıtına etkisine incelediğimizde; kemik iliği nakli sonrası remisyonda olan hastaların ortalama ferritin değeri 434 ± 372 (201-1354) ng/ml iken primer hastalık nüksü gelişen hastalarda 455 ± 295 (230-1284) ng/ml olarak tespit edildi .Biz çalışmamızda ferritin yüksekliğinin nakil yanıtına istatistiksel olarak anlamı bir etkisinin olmadığını tesbit ettik. Mahindra ve arkadaşlarının 315 otolog kök hücre nakli uygulanan hasta üzerinde yaptıkları çalışmada nakil öncesi ferritin yüksekliğinin nakil sonrası surveyi olumsuz yönde etkilediği bildirilmiştir(46).

Yapılan çalışmalarda anemisi olan hastalara sık tekrarlayan eritrosit süspansiyonu replasmanlarının demir yükünü, enfeksiyon riskini ve GVH artırmaktadır (2). 100 hastanın nakil önceki hemogram parametreleri incelendiğinde Hb: 12 ± 2 , 1(5-17), plt:209 000 ± 78 970 (600-463 000), WBC: 5252 ± 2729 (1300-17300) idi.Biz çalışmamızda hastanın nakil öncesi hemoglobin seviyesi ve nakil başarısı arasında herhangi bir ilişki bulamadık. Keza nakil öncesi trombosit seviyesi ve WBC seviyesi ile nakil başarısı arasında bir ilişki yoktu. Keller ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada nakil öncesi anemisi olan hastaların allogeneik nakile verdiği yanıtın daha kötü olduğu, allogeneik nakil öncesi ve süresince eritropoetin tedavisinin uygulanmasının hastada nakile olumlu yönde etkisinin olduğu öne sürülmüştür (47).

OKİT uygulamasında minimum infüze edilmesi gereken kök hücre miktarı tartışmalı olmakla birlikte kabul edilen değer alıcının vücut ağırlığının kilogram başına $1-2 \times 10^6$ CD34 kök hücredir. Allogeneik kök hücre naklinde graft yetmezliği veya graft reddi gelişmemesi için alt sınır genellikle 5×10^6 /kg CD34 hücre olup,

hoploidentik ve mismatch nakillerde $> 8 \times 10^6/\text{kg}$ CD 34 hücre önerilmektedir. Çalışmamızda nakil yapılan hastalara verilen CD34 pozitif kök hücre sayısı ortalama $5.25 \times 10^4 \pm 3.781 \times 10^3/\text{kg}$ ($1-36 \times 10^6/\text{kg}$) idi. OKİT uygulanan hastalara infüze kök hücre miktarı $5.15 \times 10^4 \pm 4.09 \times 10^4/\text{kg}$ ($110 \times 10^4-36 \times 10^6/\text{kg}$). AKİT uygulanan hastalara infüze kök hücre miktarı $5.85 \times 10^4 \pm 2.45 \times 10^4/\text{kg}$ ($103 \times 10^4-10 \times 10^6/\text{kg}$) idi. Çalışmamızda AKİT uygulanan hastalara infüze edilen CD34 kök hücre miktarı OKİT uygulanan hastaların kine göre istatistiksel olarak yüksek değildi. Bu sonuç allogeneik nakil yapılan hastaların sayısının otolog nakil yapılanlara göre sayısal olarak daha az olmasına bağlandı. Soyer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da kemik iliği nakli yapılan hastalara ortalama $5.49 \times 10^6/\text{kg}$ ($4.9-12.7 \times 10^6/\text{kg}$) CD34 pozitif kök hücre infüze edildiği bildirilmiştir (48). Bizim uyguladığımız kök hücre miktarı Soyer ve arkadaşları ile benzer idi.

Kemik iliği naklinde engraftman süresinin kısalığı enfeksiyon ve kanamaya bağlı mortaliteyi azalttığından nakil başarısını etkileyen en önemli parametrelerdendir (2). Çalışmamızda ortalama nötrofil engraftman süresi $10 \pm 7.7(2-65)$ gün iken trombosit engraftman süresi $13 \pm 8.07(2-67)$ gündü. Soyer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama nötrofil ve trombosit engraftman süreleri sırasıyla 21.5 (10- 37) ve 15 (14-29) gün olarak bildirilmiş (48). Bir başka çalışmada ise Tavil ve arkadaşları nötrofil engraftman süresini 15 (9-22) gün, plt engraftman süresi 20 (10-60) gün olarak gözlenmiş (49). Bizim çalışmamızda nötrofil ve plt engraftman süreleri daha kısaydı. Bu durum verilen kök hücre miktarı ve G-CSF desteğine bağlı olabilir.

Genellikle OKİT uygulanan hastalarda engraftman süresi AKİT uygulanan hastalara göre daha kısadır (2). Bizim çalışmamızda OKİT yapılan hastalarda görülen nötrofil engraftman süresi $10 \pm 4(2-25)$ gün iken AKİT hastaların bu süre $17 \pm 14(7-65)$ gündü OKİT uygulanan hastaların nötrofil engraftman süresi AKİT uygulananlara göre anlamlı olarak daha kısaydı.

Euroasian bone marrow transplantation (EBMT) verilerine göre kemik iliği nakli uygulanan hastalarda tanı - nakil arası süresinin >12 aydan fazla olması nakil sonrası mortalite oranı artırmaktadır (2). Çalışmamızda hastalarımızın tanı ile nakil yapılana kadar geçen süre ortalama 12 ay (3-96) olarak bulundu. Hastaların nakil yanıt durumu

ile tanı-nakil arasında geçen süre arasında bir korelasyon gözlenmedi. Soyer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tanıdan nakile kadar geçen ortalama süre 9 ay (3-108) olarak tesbit edilmiş (48). Şahin ve arkadaşları tanı nakil arası süre ortalama 12 ay olarak alınmış. Çalışmalarında bu sürenin bizim çalışmamızda olduğu gibi nakil sonrası surveyi etkilemediği gözlenmiş (50).

Allogeneik kemik iliği nakillerinde ABO kan grubu uyumu şart değildir. Ancak kan grubu uyumu nakil başarısını etkileyen bir parametredir. ABO kan grubu uyumsuzluğu nakil sonrası komplikasyonlar sebep olmaktadır. Majör ABO uyumsuzluğunda (örneğin: alıcı O kan grubu, donör A kan grubu) akut hemoliz, gecikmiş eritrosit engraftmanı, pür eritrosit seri aplazisine sebep olabilmektedir. Minör ABO uyumsuzluğunda (örneğin: alıcı A kan grubu, donör O kan grubu) akut hemolize sebep olabilir ancak bu semptomatik değildir (2). Çalışmamızda allogeneik nakil donör kan grupları incelendiğinde 22 allogeneik nakil vericisinin sekizi O Rh+, yedisi A Rh+, dördü B Rh+, biri AB Rh+, biri O Rh-, biri B Rh - kan grubuna sahipti. Allogeneik nakil yapılan verici ve alıcı arasında major kan grubu uyumsuzluğu olan 2 hastada nüks gelişirken kan grubu uyumu olan 20 hastanın 10' un da nüks geliştiği 10' un da ise remisyon geliştiği belirlendi. Kollman ve arkadaşlarının 6978 kemik iliği nakli yapılan hastada yaptığı çalışmada allogeneik nakil vericilerinin çeşitli parametrelerinin (yaş, cinsiyet, ırk, ABO uyumu...) alıcının nakil cevabına etkisi araştırılmıştır (18). Bu çalışmada alıcı-donör ABO uyumunun nakil sonrası sağkalım arasında bir ilişki bulunamıştır. Bizim çalışmamızda da Kollman ve arkadaşlarının çalışmasıyla benzer olarak alıcı-donör ABO uyumunun nakil sonrası sağkalım arasında bir ilişki yoktu.

Donör yaşı nakil başarısını etkileyen parametlerden biridir. Kök hücre nakillerinde donörün genç olmasının daha yüksek engraftman oranı, daha az hastalıksız yaşam geçirdiğinden daha az akut ve kronik GVHH a yol açması gibi bir çok avantajı vardır. Biz çalışmamızda donör yaşı ile allogeneik kök hücre nakli sonrası sağkalım arasında bir ilişki bulamadık. Kollman ve arkadaşları genç donörlerle uygulanan kök hücre naklinin nakil sonrası sağkalıma olumlu katkı sağladığı bildirilmiştir(18).

Sigara kullanımının akciğer enfeksiyonları başta olmak üzere bir çok hastalığa neden olduğu bilinen bir gerçektir (51). Çalışmamızda nakil yapılan 100 hastanın %60'nın sigara alışkanlığı mevcut iken %40'nın sigara alışkanlığı yoktu. Sigara alışkanlığı olan hastaların dördünde nakil yanıtı değerlendirilemezken bu olguların 29'unda (%51.8) nakil sonrası nüks gelişmeyip 27'sinde (%48.2) nakil sonrası nüks gözlemlendi. Sigara alışkanlığı olmayan 40 hastanın 23'ünün de (%57.5) primer hastalık remisyonu gözlenirken 17'sinde (%42.5) nakil sonrası nüks saptandı. Sigara alışkanlığı olan ve olmayan hastaların nakil yanıt dağılımları benzerdi. Mehdi ve arkadaşlarının nakil yapılan hastalarda sigara alışkanlığının nakil sonrası invaziv fungal enfeksiyon riskini artırdığını ileri sürülmüştür (52). Bizim çalışmamızda da reel olarak sigara alışkanlığı olmayan olguların nakil sonrası remisyon oranı remisyon oranı daha yüksek olsada bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Biz çalışmamızda nakil türünden bağımsız olarak nakil öncesi tanıları inceledik. Hastaların %35 'i MM, , %20 'si NHL, , %18 'i HL, %17'si AML, %4 'ü KML, %2 'si AA, %2'si PNH %1 'i ALL, %1 'i MDS tanılarına sahipti. OKİT yapılan 78 hastanın; 35 'inde (%44) MM, 19'unda (%24) NHL, 18' inde (%23) HL, 6'sında (%7.7) AML tanısı mevcuttu. AKİT yapılan 22 hastanın; 11' i (%50) AML, , 4 'ü (%18) KML, 2'side (%9.1) PNH, 2'si (%9) AA, 1'i (%4.5) ALL, 1'i (%4.5) MDS, 1' i (%4.5) NHL tanıları ile nakil uygulandı. Majhall ve arkadaşlarının nakil türünden bağımsız olarak incelediği 170.628 nakil hastanın nakil öncesi tanı dağılımları %26.3 'ine akut lösemi, %26.2 'sına lenfoma, %16.2'sine MM, %6.2'sine KML, %25 'ine diğer tanıları nedeni ile nakil uygulandığı bildirilmiş (39).

Nakil öncesi alıcıda var olan komorbid hastalıkların (akciğer, kalp, renal, karaciğer hastalıkları) hastalıkları nakil başarısını önemli ölçüde etkilediği yapılan çalışmalarda bildirilmiştir. EBMT verilerine göre akciğer karbon monoksit difüzyon kapasitesi %60 ın altında olan hastalarda nakil sonrası mortalite oranı karbon monoksit difüzyon kapasitesi %60 dan fazla olanlara göre 1.5 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda dahil ettiğimiz 100 Hastanın 64 'ünde (%64) nakil öncesi komorbid hastalıkları belirlenmezken 36'sında (%36) en az bir hastada komorbid hastalık (diabet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, hipertiroidi...) belirlendi. OKİT uygulanan hastaların %42.3' ünde komorbid hastalık mevcut iken, %57.7 inde

herhangi bir komorbid hastalık belirlenmedi. AKİT uygulanan hastaların %13.6'ında komorbid hastalık varken, %84'ün de nakil öncesi komorbid hastalığı tesbit edilmedi. Tanı konulmuş komorbid hastalığı olan bir hastada ve komorbid hastalığı olmayan üç hastada kemik iliği sonrası yanıt değerlendirilmedi. Değerlendirilebilen tüm nakil hastaları dikkate alındığında komorbid hastalığı bulunan 35 hastanın 18 inde (%51.4) nakil sonrası takipte nüks gözlenirken, 17'sinde (%48.6)'sin de nüks gözlenmedi. Öte yandan komorbid hastalığı olmayan 61 hastanın 26'sında (%46.6) nakil sonrası takipte nüks gözlenirken, 35'inde (%57.4) nüks gözlenmedi. Otolog kemik iliği uygulanan hastalarda tanı konulmuş komorbid hastalık sıklığı allogeneik kemik hastalara göre anlamlı olarak yüksekti. Bunun nedeni AKİT uygunluk kriterlerinin OKİT'e göre daha sıkı olmasıdır. Armenian ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kemik iliği nakli öncesinde kardiovasküler hastalığı olan hastalarda uygulanan kemoterapi protokollerinin etkisi ile nakil sonrası var olan kardiovasküler hastalığın progrese olduğu bildirilmiş (53). Cohen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kemik iliği nakli öncesinde yapılan radyoterapi, verilen ilaçlar nedeni ile hastalarda akut veya kronik böbrek yetmezliği gelişebilmekte olduğu öne sürülmüştür (54). Deflipp ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kemik iliği nakli öncesi var olan metabolik sendrom ve kalp hastalığı hikayesi nakil sonrası surveyi olumsuz yönde etkilediği bildirilmiştir (55).

Çalışmamızda nakil yapılan hastaların 73 'inde nakil sonrası ilk 100 günde komplikasyon gözlenmedi. İlk 100 günde komplikasyon gelişen 27 hastanın altısında aspergilloma,altısında akut GVHD, dördünde kronik renal yetmezlik ,ikisinde miyokard infarktüsü, ikisinde sepsis, ikisinde pnömoni, birinde ARDS, birinde pulmoner emboli , birinde CMV enfeksiyonu, birinde derin ven trombozu, birinde vena cava superior sendromu gözlendi Otolog kök hücre nakli yapılan 78 hastanın 63'ünde nakil sonrası komplikasyon gözlenmezken 15'inde nakil sonrası komplikasyon gözlendi. Allogeneik kök kök hücre nakli yapılan 22 hastanın 10'un da nakil sonrası komplikasyon gözlenmezken, 12'sin de nakil sonrası komplikasyon gözlendi. Otolog ve allogeneik kök hücre nakil sonrası komplikasyon oranları istatistiksel olarak değerlendirildiğinde allogeneik nakillerde komplikasyon gelişme oranı otolog nakillere göre anlamlı olarak daha fazla idi. Bu da otolog kemik iliği nakli uygulanan

hastaların nakil öncesi komorbid hastalıklarının fazla olması ile ilişkili olabilir. Safayı ve arkadaşları allogeneik kemik iliği nakil uygulanan 49 AML tanıli hastanın nakli sonrası ilk 2 yıldaki enfeksiyon parametrelerini değerlendirmişler. Yaptıkları çalışmada;%47 hastada akciğer enfeksiyonu, %13 cilt enfeksiyonu, %6 santral sinir sistemi enfeksiyonu, %34 hastada enfeksiyon kaynağı gözlenmiştir. Çalışmalarında hiç candida ve tbc enfeksiyonu gözlenmezken CMV enfeksiyonu %20 hastada gözleendiği bildirilmiş (56).

Erişkin Kemik İliği Nakli Merkezimizde nakil yapılan 100 hastanın 4'ü nakil sonrası 1. günde exitus olduğundan, bu hastalarda nakil cevabı değerlendirilemedi. 96 hastanın 44 (%43) 'ün de ortalama bir yıllık takiplerinde nakil sonrası hastalık nüksü gözlenirken, 52(%57) sinde nakil sonrası nüks gözlenmedi. OKİT ve AKİT uygulanan 4 hastanın nakil sonrası 1. günde exitus olması nedeniyle nakil cevabı değerlendirilemedi. OKİT yapılan 76 hastanın 33 (%43)'sin de nüks,43 (%56)'sin de nüks gözlenmedi. AKİT yapılan 20 hastanın 11 (%54)'sinde nüks, 9(%45) 'unda nüks gözlenmedi. Aytan ve arkadaşlarının 76 AML tanıli hastaya uygulanan allogeneik nakil sonrasında hastaların %35.5 nüks gözleendiği bildirilmiş (57).

Yüksek dozda uygulanan hematopoetik kök hücrelerin nötrofil ve trombosit engraftman sürelerini kısalttığı özellikle kök hücre kaynağı olarak kemik iliğinin kullanıldığı allogeneik nakillerde greft yetmezliği insidansını azaltarak sağkalım üzerine olumlu katkı sağladığı bilinmektedir (2). Buna karşın yüksek doz kök hücre uygulanmasının sağkalım üzerine olumlu etkisi periferik kök hücre kaynaklı allogeneik nakillerde belirgin olmadığına dair çalışmalar da mevcuttur (58, 59). Düşük doz kök hücre infüzyonu, engraftman sürelerini uzatmak suretiyle hastaların nakil sonrası nötropenik dönemlerini uzatabilir ve enfeksiyöz komplikasyon olasılığını arttırarak mortalite oranını olumsuz yönde etkileyebilir. Çalışmaya dahil edilen hastaların vücut yüzey alanı, kilogram başına verilen kök hücre sayısı, yaş, nötrofil engraftman süresi, trombosit engraftman süresi ile nakil yanıtı arasında anlamlı bir ilişki belirlenemedi. Şahin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kök hücre kaynağı olarak periferik hematopoetik kök hücreler kullanılmış sonuçta verilen kök hücre sayısı ve hasta yaşının yaş nakil sonrası sağ kalımda anlamlı bir etkisinin olmadığı

ileri sürülmüştür (50). Bizim çalışmamızın sonuçları da bu çalışma ile benzerlik göstermekteydi.

Han ve arkadaşlarının 73 AML'li çocuk hasta üzerinde yaptığı çalışmada yüksek miktarda ($>10.13 \times 10^8/\text{kg}$) verilen kök hücre sayısının hem trombosit hemde nötrofil engraftman süresini anlamlı bir şekilde kısalttığı bildirilmiştir (60). Bu çalışmada allogeneik nakillerde uygulanan kök hücre miktarının kök hücre sayı miktarının nakil başarısını etkileyen en önemli parametrelerden biri olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda hastaya uygulanan kök hücre miktarı ile trombosit ve nötrofil engraftman süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulamadık. Bununla birlikte Olsson ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise yüksek dozda uygulanan verilen CD34 kök hücrenin ($>9.8 \times 10^6/\text{kg}$) enfeksiyon riskini belirgin bir şekilde azalttığı bildirilmiştir (27). Bu çalışmada allogeneik kemik iliği nakli uygulanan hastalardan yapılmış olup, bizim çalışmamızdaki 22 allogeneik kemik iliği nakli hastasına da aynı gerekçe ile $>5 \times 10^6/\text{kg}$ kök hücre verilmesi hedeflendi. Ancak olgu sayısının az olması nedeni ile bu fark istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmadı.

Çalışmamızda nakil yapılan 100 hastanın 6'sında (%6) akut graft versus host hastalığı gözlenirken, 2 (%2) hastada kronik graft versus host hastalığı gözlemlendi. Graft versus host gelişme bölgelerine baktığımızda akut graft versus host gelişen hastalarda birinde akciğer tutulumu, ikisinde cilt tutulumu, ikisinde karaciğer tutulumu, birinde ise gastro intestinal sistem tutulumu gözlenirken, kronik graft versus host hastalığı gelişen hastaların birinde cilt tutulumu, birinde karaciğer tutulumu gözlemlendi. Han ve arkadaşlarının 73 allogeneik kök hücre nakil hastası üzerinde yaptığı çalışmada hastaların 28'inde (%38) akut graft versus host hastalığı gözlenirken, 13 (%17) hastada kronik graft versus host hastalığı bildirilmiştir (60). Palmer ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli bir çalışmasında ise 573 allogeneik kemik iliği nakli uygulanan hasta çalışmaya dahil edilmiş olup hastaların 311(%54) inde akut graft versus host hastalığı gözlenirken 53 (%9) hastada ise kronik graft versus host hastalığı gözlemlendiği rapor edilmiştir (61). Yine Baculobo ve arkadaşlarının yaptığı 425 allogeneik kemik iliği nakli uygulanan hastanın 131'inde (%31) akut graft versus host hastalığı gözlenirken 76'ında (%18) kronik graft versus host hastalığı geliştiği bildirilmiştir.

Ayrıca bu çalışmada yaşlı donör-alıcı arasındaki nakillerde rejeksiyon oranı genç donör-alıcı arasında ki nakillere göre iki kat daha yüksek bildirilmiştir (35).

Çalışmamızda nakil yanıtı değerlendirilen 96 hastanın 44'ünde primer hastalık nüksü gözlemlendi. Nüks gözlenen hastaların 22'si (%50) hayatta iken kalan 22(%50) hastanın exitus olduğu belirlendi. Remisyonda takip edilen 52 hastanın 48'i çalışmamızın yapıldığı zaman diliminde hayatta iken 42'ünün exitus olduğu gözlemlendi. Bizim çalışmamızda OKİT uygulanan hastalarda gerek sağkalım oranı gerekse nakil sonrası remisyon oranları AKİT uygulanan hastalara göre daha yüksekti. Benzer şekilde Alborno ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada otolog kemik iliği nakli yapılan hastaların %78,7 tam remisyon sağlanırken, %8,7 'sinde nüks gözlemlendiği bildirilmiş. Yine aynı çalışmada allogeneik nakil yapılan hastaların %21,3 tam remisyon sağlanırken, %76,6'sinde nüks gözlemlendiği bildirilmiş (62). Bu sonuçlar bizim çalışmamızın sonuçları ile benzerdi. Nakil (otolog/allogeneik) sonrası remisyon elde edilen hastalarda sağkalım oranı anlamlı derecede daha yüksekti. Şahin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada nüks gözlenen hastalarda herhangi bir nedene bağlı ölüm daha fazla gözlemlendiği bildirilmiş (50). Çalışmamızda da nakil sonrası nüks gözlenen hastalarda mortalite oranı anlamlı olarak yüksek tespit edildi.

Enfeksiyon nakil sonrası 1-2 yıl içindeki mortalitenin en önemli sebebidir. Myeloablative tedavinin ardından kemik iliğınakli uygulanan alıcıda günlerden haftalara kadar sürebilen derin bir pansitopeni tablosu hakim olmaktadır (2). Yaptığımız çalışmada 2012-2019 yılları arasında nakil olan ve nakil sonrası exitus olan 30 hastanın ölüm nedenleri araştırıldığında onüçü sepsis, onüçü pnömoni, ikisi MI, biri ARDS, biri PE nedeni ile kaybedildi. Nakil sonrası kaybedilen hastaların 17'sinde nakil öncesinde komorbid hastalığı mevcutken 13'ünün bilinen komorbid hastalığı mevcut değildi. Çalışmamızda exitus nedenleri ile hastaların nakil öncesi komorbid hastalıkları arasında bir ilişki bulunamadı. Safayi ve arkadaşları allogeneik kemik iliği nakil uygulanan 49 AML tanılı hastanın nakil sonrası ilk yedi günde % 98' inde ateş gözlemlendiği, %6 hastada sepsis tablosu geliştiği ve bu hastalarda ki en önemli enfeksiyon odağının %47'lik oranla akciğer olduğu bildirilmiştir. Sepsis gelişen hastaların %27'si hayatta kalırken %73 hasta yaşamını yitirdiği rapor edilmiştir (56).

Safayi ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi bizim çalışmamızda da nakil sonrası en önemli mortalite nedeni başta pnömoni ve enfeksiyon olarak tesbit edildi .

Nakil türüne göre mortalite nedenlerini incelediğimizde OKİT uygulanan hastaların dokuzu sepsis, sekizi pnömoni, biri ARDS, biri MI, biri PE nedeni ile AKİT uygulanan hastaların beşi pnömoni, dördü sepsis, biri MI nedeni ile exitus olarak kabul edilmişti.

Atatürk Üniversitesi Tıp fakültesi erişkin kemik iliği nakil ünitemizde 2012-2019 yılları arasında otolog ve allogeneik kök hücre nakil yapılan hastaların sağkalım oranlarına baktığımızda bu hastaların %72.9'u ortalama 5 yıllık takipte hayattta kalmıştır. Nakil hastalarının tahmini yaşam süresi 85.24 ± 4.82 aydır.

Vakaların 1 yıllık toplam sağkalım oranları $\%88.5 \pm \%3.3$, 5 yıllık toplam sağkalım oranları $\%71.4 \pm \%4.9$ 'dur. OKİT uygulanan hastaların %78.4'ü, AKİT uygulanan hastaların %54.5'i ortalama 5 yıllık takipte hayattadır. OKİT uygulanan hastaların tahmini yaşam süresi ortalama 91.22 ± 5.05 (%95 CI:81.33-101.12) aydır. OKİT uygulanan hastaların 1 yıllık toplam sağkalım oranları $\%85.1 \pm \%4.1$, 5 yıllık toplam sağkalım oranları $\%77.5 \pm \%5.0$ 'dir. AKİT uygulanan hastalarının tahmini yaşam süresi 53.97 ± 8.51 (%95 CI:37.28-70.66) aydır. AKİT uygulanan hastaların 1 yıllık toplam sağkalım oranları $\%63.6 \pm \%10.3$, 5 yıllık toplam sağkalım oranları $\%53.2 \pm \%11.0$ olarak belirlendi .Safayi ve arkadaşlarının 49 AML hastası üzerinde yaptığı retrospektif çalışmada hastaların 2 yıllık sağkalım oranının $65.4\% \pm 6\%$ olarak bildirilmiştir (56). Albornoz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada otolog nakil sonrası MDS gelişen 47 hastaya uygulanan allogeneik nakil sonrası ilk 6 aydaki toplam sağkalım %95 iken 1. ve 3. yıllarda bu oranın %45 ve % 30 olarak bildirilmiştir (62). Kaynar ve arkadaşlarının 232 allogeneik kök hücre nakli uygulanan hasta üzerinde yaptıkları çalışmada 2007 yılından sonra yapılan nakillerde hastaların 1 yıllık sağkalımı oranı %73.9, 3 yıllık sağ kalım oranı %64.7 olarak bildirilmiştir (50). Majhall ve arkadaşlarının 2009 yılında lenfoma hastaları üzerinde yaptıkları çalışmada otolog nakil sonrası 10 yıllık mortalite oranı Hodgkin lenfomada % 14.8 (6.3–23.3) non-Hodgkin lenfomada %5.9 (3.6–8.2) olarak bildirilmiştir (63).

Tavil ve arkadaşlarının yürüttüğü bir çalışmada çeşitli nedenlerden dolayı hemopoetik kök hücre nakli yapılan 66 hastanın 100 günlük yaşam analizinde hastaların %92.4 ‘ hayatta iken, %7.5’si ilk 100 gün içerisinde hayatının kaybettiği bildirilmiş (64). Topçuoğlu ve arkadaşlarının T hücreli lenfoma hastaları üzerinde yaptıkları çalışmada otolog kemik iliği nakli uygulanan hastalarda 2 yıllık toplam sağkalım oranı %73.7±%10.1, allogeneik nakil yapılan hastaların 2 yıllık sağkalımı oranı ise %66.7±%19.2 olarak bildirilmiştir (65). Bizim çalışmamıza dahil edilen OKİT ve AKİT uygulanan olguların 1 yıllık ve 5 yıllık toplam sağkalım oranları yukarıda belirtilen çalışmalarda ki sağkalım oranları ile benzerlik göstermektedir.



6. SONUÇ

Bu çalışma da Atatürk Üniveristesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkez Müdürlüğü erişkin kemik iliği nakil merkezinde 2012-2019 yılları arasında OKİT ve AKİT uygulanan 100 hasta demografik, klinik ve epidemiyolojik açıdan dosya ve hastane bilgi sistemi kullanılarak retrospektif olarak araştırıldı.

Bu çalışma ışığı altında hastalarımızın demografik tablosu çıkarılması amaçlamanın yanısıra verilen kök hücre sayısı ve nötrofil–platelet engraftman süreleri arasındaki ilişki, nakil yapılan hastaların sağkalım oranları, nakil sonrası komplikasyonları, sigara kullanımın nakil başarısına etkisi, komorbid hastalıkların nakil sonrası survey üzerine etkisi gibi veriler araştırılarak literatüre katkı sağlanması amaçlanmıştır.

Çalışmamızın sonucunda aşağıdaki bulgulara ulaşıldı;

- 1- Hastaların %78'i ne OKİT, %22'sine AKİT uygulandı .
- 2- Çalışmamız da; kemik iliği nakli yapılan 100 hastanın % 42 'si kadın, %58'i erkekti.
- 3- OKİT yapılan 78 hastanın 32 'si (%41) kadın, 46'ü (%59) erkekti.
- 4- AKİT yapılan 22 hastanın 12'si (%54) erkek, 10'ü (%45) kadındı.
- 5- AKİT uygulanan 22 hastanın %50 'si AML tanılı iken, OKİT uygulanan 78 hastanın %45 'i MM tanılı hastalardı.
- 6- Nakil yapılan 100 hastanın %60 'ın da sigara alışkanlığı mevcut iken %40'ında sigara alışkanlığı yoktu.
- 7- Sigara içenlerin %80'i erkek, %20'si kadın idi.
- 8- Nakil yapılan hastaların nakil öncesi komorbid hastalıkları bakımından değerlendirilmesinde 100 hastanın 64'ünde (%64) nakil öncesi komorbid hastalıkları mevcut değilken, 36'sında (%36) hastada diyabet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı,hipertiroidi gibi komorbid hastalıklar mevcuttu.
- 9- Allojeneik nakil yapılan verici ve alıcı arasında majör kan grubu uyumsuzluğu olan 2 hastada nüks gelişirken, kan grubu uyumu olan 20

- hastanın ikisinde nakil yanıtı değerlendirilemedi .Nakil yanıtı değerlendirilen 18 hastada ortalama 1 yıllık takibinde 9 hastada primer hastalığın nüks ettiği gözlenirken 9 hastada ise remisyonda olduğu gözlemlendi
- 10- Allogeneik kök hücre nakli yapılan hastaların ikisinin vericisi akraba dışı ilik bankasından alınmış olup d6n6r-alıcı HLA uyumu fullmatch idi. Diğer 20 k6k h6cre d6n6rleri akraba idi. Bunların ikisinin verici-alıcı HLA uyumu hoploidentik iken diğerlerinin HLA uyumu fullmatch idi
- 11- Nakil yapılan hastalarda ilk y6z g6nde %73'6nde nakil sonrası komplikasyon gelişmezken, %27 'sinde komplikasyon geliştiği tesbit edildi.
- 12- Nakil yapılan 100 hastanın 4 '6 nakil sonrası 1. g6nde exitus olduğundan nakil cevabı değerlendirilemedi. 96 hastanın ortalama 1 yıllık takibinde 44'6nde nakil sonrası primer hastalık n6ks6 gözlenirken, 52 'sinde n6ks gözlenmedi.
- 13- Otolog ve allogeneik k6k h6cre nakil yapılan hastaların sağkalım oranlarına baktığımızda bu hastaların %72.9'u ortalama 5 yıllık takipte hayattta kalmıştır.
- 14- OKİT yapılan hastalarda g6r6len n6trofil engraftman s6resi 10 ± 4 g6n iken AKİT hastaların bu s6re 17 ± 14 g6nd6. Nakil t6r6ne g6re yaş ve n6trofil engraftman s6resi dağılımları arasında anlamlı fark vardı ($p:0,001$).
- 15- OKİT yapılan hastaların yaş ortalaması $51 \pm 12,5$ iken AKİT yapılan hastaların 37 ± 13 idi ($p:0,001$).
- 16- Otolog k6k h6cre nakli uygulanan hastalarda komorbid hastalık sıklığı allogeneik nakil yapılan hastalara g6re anlamlı olarak daha y6ksek çıktı ($p=0.013$).
- 17- Otolog ve allogeneik k6k h6cre nakil sonrası komplikasyon oranları istatistiksel olarak değerlendirildiğinde allogeneik nakillerde komplikasyon gelişme oranı otolog nakillere g6re anlamlı olarak fazla idi ($p:0.001$).
- 18- Nakil sonrası n6ks gelişmeyen hastalarda prognozu n6ks gelişen hastalara g6re anlamlı olarak daha iyiydi ($p<0.001$).
- 19- Nakil yanıtı değerlendirilen 96 hastanın 44 '6n de n6ks g6zlenmişti .

- 20- Nüks gözlenen hastaların 22 'si yaşamakta iken 22'si nin exitus olduğu gözlemlendi Remisyonda olan 52 hastanın 48 yaşakta iken 4 tanesi exitus olduğu tesbit edildi. Yanıt durumuna göre prognoz dağılımları arasında anlamlı fark vardı ($p<0.001$).
- 21- Nakil yapılan hastaların %72.9'u yaşamaktadır. Nakil hastalarının tahmini yaşam süresi 85.24 ± 4.82 aydır.
- 22- Vakaların 1. yılda ortalama sağkalım oranları $\%88.5 \pm \%3.3$, 5. yılda ortalama sağkalım oranları $\%71.4 \pm \%4.9$ 'dur.
- 23- OKİT ve AKİT ortalama sağkalım ortalamaları arasında anlamlı fark vardı($p=0.024$).
- 24- Sigara alışkanlığı olmayan hastalarda nakil başarı oranı reel olarak bir miktar yüksek olsa da bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi ($p:0.5$).
- 25- Nakile yanıt durumu ve vücut yüzey alanı($p:0.17$), verilen kök hücre sayısı ($p:0.19$),yaş ($p:0.2$),nötrofil engraftman süresi($p:0.5$), plt engraftman süresi ($p:0,2$) korelasyonuna baktığımızda sonuç benzer çıktı.
- 26- Verilen kök hücre sayısı ile trombosit($p:0.82$) ve nötrofil(0.76) engraftman süreleri arasında anlamlı ilişki yoktu.
- 27- Nakil öncesi bakılan BMI 'si nin nakil yanıtına etkisi değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı tesbit edilmedi ($p:0.5$).
- 28- Crp yüksekliğinin nakil yanıtına anlamlı bi etkisi olmadığını tesbit edildi ($p:0.5$).
- 29- Ferritin nakil yanıtına istatistiksel olarak anlamlı bi etkisinin olmadığını tesbit ettik ($p:0.8$).
- 30- Kök hücre nakli yapılan hastaların donör yaşı ile nakile yanıt arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tesbit edilmedi ($p:0.4$).

7. KAYNAKLAR

1. Kök Hücre Transplantasyonu Hazırlama Rejimleri ve Bunların Seçiminde Dikkat Edilecek Hususlar [database on the Internet]2011.Web sayfası: <http://www.thd.org.tr/thdData/Books/202/kok-hucre-transplantasyonu-hazirlama-rejimleri-ve-bunlari-seciminde-dikkat-edil.pdf>.
2. Syed A., Abutalib MD, et al. Clinical Manual of Blood and Bone Marrow Transplantation. 2017.
3. Ünal A. Kemik İliği Nakli: Kime, Ne zaman, Niçin? XXIX Ulusal Hematoloji Kongresi II Hematoloji ilk Basamak Kursu. 2002:31-6.
4. Weissman IL. Translating stem and progenitor cell biology to the clinic: barriers and opportunities. Science. 2000 Feb 25;287(5457):1442-6.
5. Overview of stem cells (online) [database on the Internet]2014.Web sayfası: <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-stem-cells>.
6. Morrison SJ, Kimble J. Asymmetric and symmetric stem-cell divisions in development and cancer. Nature. 2006 Jun 29;441(7097):1068-74.
7. Tajbakhsh S, Rocheteau P, Le Roux I. Asymmetric cell divisions and asymmetric cell fates. Annu Rev Cell Dev Biol. 2009;25:671-99.
8. Vescovi A, Gritti A, Cossu G, Galli R. Neural stem cells: plasticity and their transdifferentiation potential. Cells Tissues Organs. 2002;171(1):64-76.
9. Keskinç M. Allojenik Kemik İliği Nakli Yapılan Hastalarda CMV DNA Antijenemi Durumunun Değerlendirilmesi.Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Uzmanlık tezi, 2019,İzmir.
10. Erbey F.Allojenik Kök Hücre Nakli Yapılan Malign Ve Nonmalign Hastalığa Sahip Çocuklarda Transplant İlişkili Trombotik Mikroangiopati.Çukurova Üniversitesi,Tıp fakültesi Yandal Uzmanlık Tezi, 2008 Adana.

11. Sun C, Francisco L, Kawashima T, Leisenring W, et al. Prevalence and predictors of chronic health conditions after hematopoietic cell transplantation: a report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood*. 2010 Oct 28;116(17):3129-39; quiz 377.
12. Otolog Kök Hücre Transplantasyonu'nun Hematolojik Malignansilerin Tedavisindeki Yeri [database on the Internet]2011.Web sayfası: <http://www.thd.org.tr/thdData/Books/202/otolog-kok-hucre-transplantasyonu-nun-hematolojik-malignansilerin-tedavisindeki.pdf>.
13. Martin-Rendon E, Watt SM. Stem cell plasticity. *British journal of haematology*. 2003 Sep;122(6):877-91.
14. Overview of stem cells (online). [database on the Internet]2014.Web sayfası: <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-stem-cells>.
15. Çay M. Kemik İliği Transplantasyonu Yapılan Hastalarda Herpes Virüslerin Moleküler Yöntemlerle Araştırılması.Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü,Doktora tezi, 2018,Adana.
16. Pavletic SZ, Vose JM. Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu. *Cecil Medicine*.Editörler: Goldman L, Ausiello D. 22. baskı, Saunders, 2004,p:999-1002.
17. Paczesny S, Choi SW, Ferrara JL. Acute graft-versus-host disease: new treatment strategies. *Curr Opin Hematol*. 2009 Nov;16(6):427-36.
18. Kollman C, Howe CW, Anasetti C, Antin JH, et al. Donor characteristics as risk factors in recipients after transplantation of bone marrow from unrelated donors: the effect of donor age. *Blood*. 2001 Oct 1;98(7):2043-51.
19. Kronik Lenfositik Lösemi Tani Ve Tedavi Kilavuzu. [database on the Internet]2012. Web sayfası:<http://www.thd.org.tr/thdData/Books/83/bolum-i-kronik-lenfositik-losemi.pdf>
20. Kemik İliği Yetersizlikleri Tani Ve Tedavi Kilavuzu [database on the Internet]2011. Web sayfası:<http://www.thd.org.tr/thdData/Books/109/kilavuzu-tek-parca-halinde-goruntulemek-icin-tiklayiniz.pdf>.
21. Lenfoma Tani Ve Tedavi Kilavuzu [database on the Internet]2018.Web sayfası: <http://www.thd.org.tr/thdData/Books/83/kilavuzu-tek-parca-halinde-goruntulemek-icin-tiklayiniz.pdf>.

22. Multipl Myelom Tani Ve Tedavi Kilavuzu. 2016. [database on the Internet]2018. Web sayfası: <http://www.thd.org.tr/thdData/Books/77/kilavuzu-tek-parca-halinde-goruntulemek-icin-tiklayiniz.pdf>
23. Turgut N.Kemik İliğinde Fibrozis Ve Anjiyogenezisin Engraftman Üzerine Etkisi.Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yandal Uzmanlık Tezi, 2009, İzmir.
24. Rizzo JD, Wingard JR, Tichelli A, Lee SJ, et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation.Biol Blood 2006 Feb;12(2):138-51.
25. Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ, Aljurf M, et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2012 Mar;18(3):348-71.
26. Bhatia S, Francisco L, Carter A, Sun CL, et al. Late mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation and functional status of long-term survivors: report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. Blood. 2007 Nov 15;110(10):3784-92.
27. Olsson R, Remberger M, Schaffer M, Berggren DM, et al. Graft failure in the modern era of allogeneic hematopoietic SCT. Bone marrow transplantation. 2013 Apr;48(4):537-43.
28. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. Biol Blood Marrow Transplant. 2009 Oct;15(10):1143-238.
29. Junghanss C, Marr KA, Carter RA, Sandmaier BM, et al. Incidence and outcome of bacterial and fungal infections following nonmyeloablative compared with myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a matched control study. Biol Blood Marrow Transplant.2002;8(9):512-20.
30. Carreras E, Diaz-Ricart M. The role of the endothelium in the short-term complications of hematopoietic SCT. Bone marrow transplantation. 2011 Dec;46(12):1495-502.
31. Mohty M, Malard F, Abecassis M, Aerts E, et al. Revised diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult

- patients: a new classification from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone marrow transplantation*. 2016 Jul;51(7):906-12.
32. Ho VT, Revta C, Richardson PG. Hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation: update on defibrotide and other current investigational therapies. *Bone marrow transplantation*. 2008 Feb;41(3):229-37.
 33. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005 Dec;11(12):945-56.
 34. Martin PJ, Rizzo JD, Wingard JR, Ballen K, et al. First- and second-line systemic treatment of acute graft-versus-host disease: recommendations of the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012 Aug;18(8):1150-63.
 35. Bacigalupo A, Maria Raiola A, Dominietto A, Di Grazia C, et al. Graft versus host disease in unmanipulated haploidentical marrow transplantation with a modified post-transplant cyclophosphamide (PT-CY) regimen: an update on 425 patients. *Bone marrow transplantation*. 2019 Aug;54(Suppl 2):708-12.
 36. Rowlings PA, Przepiorka D, Klein JP, Gale RP, et al. IBMTR Severity Index for grading acute graft-versus-host disease: retrospective comparison with Glucksberg grade. *British journal of haematology*. 1997 Jun;97(4):855-64.
 37. Majhail NS, Challa TR, Mulrooney DA, Baker KS, Burns LJ. Hypertension and diabetes mellitus in adult and pediatric survivors of allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009 Sep;15(9):1100-7.
 38. Baker KS, Gurney JG, Ness KK, Bhatia R, et al. Late effects in survivors of chronic myeloid leukemia treated with hematopoietic cell transplantation: results from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood*. 2004 Sep 15;104(6):1898-906.
 39. Majhail NS, Tao L, Bredeson C, Davies S, et al. Prevalence of hematopoietic cell transplant survivors in the United States. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013 Oct;19(10):1498-501.

40. Özdöver A. Kemik İliği Transplantasyonu Yapılan Hastalarda Kardiyak Ve Enfeksiyöz Parametrelerin Değerlendirilmesi. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi, 2017,Gaziantep.
41. Carreras E., Dufour C., Monty M., Kröger N. Hematopoietic Stem Cell Transplantation And Cellular Therapies .2019. Web sayfası https://www.ebmt.org/sites/default/files/201901/2019_Book_TheEBMTHandbook.pdf
42. Le Blanc K, Ringden O, Remberger M. A low body mass index is correlated with poor survival after allogeneic stem cell transplantation. Haematologica.. 2003 Sep;88(9):1044-52.
43. Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, et al. The disease burden associated with overweight and obesity. Jama. 1999 Oct 27;282(16):1523-9.
44. Fuji S, Kim SW, Yoshimura K, Akiyama H, et al. Possible association between obesity and posttransplantation complications including infectious diseases and acute graft-versus-host disease. Biol Blood Marrow Transplant. 2009 Jan;15(1):73-82.
45. Tai J, Buras M, Leis J, Noel P, et al. Pretransplant body mass index on outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Bone marrow transplantation. 2019 Aug 28.
46. Mahindra A, Bolwell B, Sobecks R, Rybicki L, Pohlman B, Dean R, et al. Elevated ferritin is associated with relapse after autologous hematopoietic stem cell transplantation for lymphoma. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2008 Nov;14(11):1239-44.
47. Kindwall-Keller TL, Ballen KK. Is anemia a harbinger of poorer outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplant? Bone marrow transplantation. 2019 Jun 7.
48. Soyer N UA, Tombuloğlu O, Vural F . Ağır aplastik anemili hastalarda allojeneik periferik kök hücre nakli sonuçları . Ege Tıp Dergisi. 2017;56(2): 61-57.

49. Tavit B. Çocuklarda Allojeneik Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu Sonrasında İmmün Yeniden Yapılanma. 7 Ulusal Kemik İliği Transplantasyonu ve Kök Hücre Tedavileri Kongresi. 2012, pg:161-162.
50. Şahin C, Kaynar L, Kurnaz F, Pala Ç, Şıvgın S, Eser B, et al. Factors That Affect Survival in Patients with Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Erciyes Med J 2012;34(4):178-83.
51. Hanajiri R, Kakihana K, Kobayashi T, Doki N, et al. Tobacco smoking is associated with infectious pulmonary complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Bone marrow transplantation. 2015 Aug; 50(8):1141-3.
52. Mehdi A, Rybicki L, Mossad S, Yurch M, et al. Impact of cigarette smoking on survival after myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and contribution of invasive fungal infection. Bone marrow transplantation. 2017 Dec;52(12):1665-7.
53. Armenian SH, Chow EJ. Cardiovascular disease in survivors of hematopoietic cell transplantation. Cancer. 2014 Feb 15;120(4):469-79.
54. Cohen EP, Pais P, Moulder JE. Chronic kidney disease after hematopoietic stem cell transplantation. Semin Nephrol. 2010 Nov;30(6):627-34.
55. DeFilipp Z, Duarte RF, Snowden JA, Majhail NS, et al. Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease after Hematopoietic Cell Transplantation: Screening and Preventive Practice Recommendations from the CIBMTR and EBMT. Biol Blood Marrow Transplant. 2016 Aug;22(8):1493-503.
56. Safayi SR, Shahi F, Ghalamkari M, Mirzania M, et al. A Survey of Infection in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients with Acute Myeloid Leukemia. Int J Organ Transplant Med. 2018;9(3):112-6.
57. Aytan P, Yeral M, Korur A, Gereklioglu C, et al. Factors Associated With Overall Survival in Acute Myeloid Leukemia Patients Before and After Hematopoietic Stem Cell Transplant. Exp Clin Transplant. 2019 Aug 19.
58. Heimfeld S. HLA-identical stem cell transplantation: is there an optimal CD34 cell dose? Bone marrow transplantation. 2003 May;31(10):839-45.
59. Heimfeld S. Bone marrow transplantation: how important is CD34 cell dose in HLA-identical stem cell transplantation? Leukemia. 2003 May;17(5):856-8.

60. Han DM, Zheng XL, Ding L, Yan HM, et al. Risk factors in patients undergoing haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for high-risk childhood acute leukemia. *Int J Hematol*. 2017 Dec;106(6):820-31.
61. Palmer J, Chai X, Martin PJ, Weisdorf D, et al. Failure-free survival in a prospective cohort of patients with chronic graft-versus-host disease. *Haematologica*. 2015 May;100(5):690-5.
62. Jaimes-Albornoz D, Mannone L, Nguyen-Quoc S, Chalandon Y, et al. Allogeneic Stem Cell Transplantation in Therapy-Related Myelodysplasia after Autologous Transplantation for Lymphoma: A Retrospective Study of the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019 Jul 19.
63. Majhail NS, Bajorunaite R, Lazarus HM, Wang Z, et al. Long-term survival and late relapse in 2-year survivors of autologous haematopoietic cell transplantation for Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. *British journal of haematology*. 2009 Oct;147(1):129-39.
64. Tavit B. Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu Yapılan Olgularda Transplant Öncesi Transfüzyon Durumu ve Transplant Sonrası İlk 100 günde Gelişen Kan Ürünleri Transfüzyon Reaksiyonları. 7 Ulusal Kemik İliği Transplantasyonu ve Kök Hücre Tedavileri Kongresi. 2012, pg 175-176.
65. Topçuoğlu P. T hücreli Lenfomalarda Hematopoetik Kök Hücre Nakli Deneyimi. 7 Ulusal Kemik İliği Transplantasyonu ve Kök Hücre Tedavileri Kongresi. 2012,pg:196.