



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ

**LÖSEMİ SEBEBİYLE HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ
YAPILAN HASTALARA UYGULANAN GRAFT VERSUS HOST
HASTALIğI PROFİLAKSİSİNİN NÜKS GELİŞİMİNE ETKİSİ**

Dr. Özge Aylin GEYİK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2022



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ

LÖSEMİ SEBEBİYLE HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ
YAPILAN HASTALARA UYGULANAN GRAFT VERSUS HOST
HASTALIğI PROFİLAKSİSİNİN NÜKS GELİŞİMİNE ETKİSİ

Dr. Özge Aylin GEYİK

Tez DanıŐmanı: Doç. Dr. İkbal OK BOZKAYA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez hazırlık sürecim boyunca bilgisini ve desteğini esirgemeyen çok değerli tez danışmanım Doç. Dr. İkbal OK BOZKAYA'ya,

Çalışma sürecimde yardımları benim için çok önemli olan KİT sekreterlerimiz Tuncay ve Ersoy ağabeylerime,

Sadece uzmanlık sürecimde değil, her zaman büyük bir sevgi, destek ve güvenle her koşulda yanımda olan, hayattaki en büyük gurur ve özgüven kaynağım annem, babam ve kardeşime, bana olan sevgileri sonsuz tüm aileme,

15 yıldır her zaman, her koşulda yanımda olan, benim için olmazsa olmaz arkadaşlarım, kardeşlerim Kardelen AKBAL ve Derya GÜLPINAR'a,

Üniversite yıllarımdan beri iyi ki varlar dediğim can dostlarım Kübra TÜLÜ, Hilal YAĞMUR, Zeynep YILMAZ ve Uğur YANÇ'a,

Ankara yıllarımda en güzel anılarımı birlikte yaşadığım, asistanlık sürecimin bana kattığı en değerli kişiler olan canım arkadaşlarım Yasemin YÜKSEL GÜDEK, Eren BİRİNCİ ÖZCAN, Elif Ezgi GENÇ, Bengisu KOÇ, Nilüfer YILDIZ, Ayşe Simge BUDAK, Nagihan ÇİFTÇİ PINAR, Begüm YILMAZ, Esmâ Büşra İNAN, Merve ZORBA SERİN ve Tuğçe YAĞCI'ya,

Sevgisi, ilgisi, varlığı ile her anı daha güzel hale getiren, en büyük şansım ve desteğim Kaan BORAN'a,

Sonsuz teşekkürlerimle...

Dr. Özge Aylin GEYİK

Ankara- 2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
KISALTMALAR	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. LÖSEMİ	2
2.1.1 Tanım.....	2
2.1.2 Epidemiyoloji.....	2
2.1.3 Etiyoloji	2
2.1.4 Sınıflama.....	3
2.1.4.1 Morfolojik Sınıflama	4
2.1.4.2 İmmüfenotipik Sınıflandırma	5
2.1.4.3 Genetik sınıflandırma	6
2.1.5 Klinik Bulgular.....	7
2.1.6 Laboratuvar Bulguları	8
2.1.7 Prognostik Faktörler	9
2.1.8 Tedavi.....	10
2.2 HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ.....	12
2.2.1 Tanım.....	12
2.2.2 HKHN Tarihçesi.....	12
2.2.3 HKHN Tipleri	12
2.2.4 HKHN Endikasyonları.....	13
2.2.5 HKHN Hazırlık Rejimleri	15
2.2.6 HKHN Komplikasyonları	16
2.2.6.1 Mukozit	16
2.2.6.2 Enfeksiyonlar	16
2.2.6.3 Graft Yetmezliği.....	17
2.2.6.4 Sinüzoidal obstrüksiyon sendromu	17

2.2.6.5 Diğer komplikasyonlar.....	18
2.2.6.6 Graft versus Host Hastalığı.....	19
2.3. GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI.....	20
2.3.1 Tanım.....	20
2.3.2 Patofizyoloji.....	20
2.3.3 Risk Faktörleri.....	22
2.3.4 GVHH Klinik Bulguları	23
2.3.5 Profilaksi Rejimleri.....	25
2.3.6 GVHH Tedavisi	26
2.3.7 Profilakside Metotreksatın Rolü	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1. VERİLERİN İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRİLMESİ	28
4. BULGULAR	29
4.1. ALL Hasta Grubuna Ait Bulgular	30
4.1.1 Olaysız Sağkalım Süresi (EFS)	31
4.1.2 Genel Sağkalım Süresi (OS)	40
4.2 AML Hasta Grubuna Ait Bulgular	47
4.2.1 Olaysız Sağkalım Süresi (EFS)	47
4.2.2 Genel Sağkalım Süresi (OS)	54
4.3 Diğer Hasta Grubuna Ait Bulgular	61
4.3.1 Genel Sağkalım Süresi (EFS)	61
4.3.2 Ortalama Sağkalım Süresi (OS).....	65
5. TARTIŞMA.....	69
6. SONUÇLAR.....	77
7. KAYNAKLAR	80
EKLER.....	87
EK-1 HASTA TAKİP FORMU	87
EK-2. KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL ONAM FORMU	88
ÖZGEÇMİŞ	89

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Çocukluk çağı lösemileri için risk faktörleri	3
Tablo 2. AML FAB sınıflandırması	4
Tablo 3. Çocukluk çağı lösemilerinde WHO sınıflaması.....	5
Tablo 4. ALL’de sık görülen kromozomal anomaliler.....	6
Tablo 5. AML’de genetik mutasyonlar ve prognoz ilişkisi.....	7
Tablo 6. ALL prognositik faktörler	9
Tablo 7. AML prognositik faktörler	10
Tablo 8. ALL BFM protokolünde HKHN endikasyonları .	14
Tablo 9. EBMT Sinüzoidal Obstrüksiyon Sendromu tanı kriterleri.....	18
Tablo 10. Akut GVHH klinik bulguları ve evreleme.....	24
Tablo 11. Kronik GVHH klinik bulguları	24
Tablo 12. GVHH için verilen profilaksi ve tedaviler.....	27
Tablo 13. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik bilgileri	29
Tablo 14. Hazırlık rejimleri ile olaysız sağkalım ilişkisi.....	34
Tablo 15. ALL hasta grubunun CR1-2-3 gruplarındaki istatistiksel EFS verileri.....	38
Tablo 16. ALL Hastalarında EFS’yi Etkileyen Cox Regresyon Analizi.....	39
Tablo 17. Komplet remisyon gruplarına göre hasta sayısı ve mortalite durumu.....	40
Tablo 18. ALL grubunun yaşam analizlerinin değişkenlere göre değerlendirilmesi...	45
Tablo 19. AML hasta grubunun CR1-2 istatistiksel verileri.....	52
Tablo 20. AML’de hastalık gruplarına göre hasta sayısı ve mortalite durumu.....	54
Tablo 21. AML hastalarının genel yaşam analizlerinin değişkenlere göre değerlendirilmesi.....	60
Tablo 22. Diğer lösemiler grubu tanı ve olaysız yaşam süresi değerlendirmesi.....	62
Tablo 23. Diğer lösemiler grubunun olaysız sağkalım istatistikleri	64

Tablo 24. Diğer lösemiler grubunun genel sağkalım istatistikleri	65
Tablo 25. Diğer lösemiler grubunun OS istatistikleri.....	68



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. GVHH patogenezi.....	20
Şekil 2. ALL grubu için olaysız sağkalım grafikleri.....	31
Şekil 3. Donör tipinin olaysız sağkalıma etkisi.....	32
Şekil 4. Genetik değişiklik ve ekstredualler tutulumun olaysız sağkalıma etkisi...33	
Şekil 5. Hazırlık rejimlerinin olaysız sağkalıma etkisi.....	34
Şekil 6. Olaysız sağkalım-Hazırlık rejimi grafikleri.....	35
Şekil 7. Akut GVHH gelişiminin olaysız sağkalım üzerine etkisi.....	36
Şekil 8. Kronik GVHH gelişiminin olaysız sağkalım üzerine etkisi.....	37
Şekil 9. Metotreksat dozlarının olaysız sağkalım üzerine etkisi.....	37
Şekil 10. ALL hasta grubunun genel yaşam analizi.....	40
Şekil 11. Komplet remisyona gruplarına göre TVI-busulfan bazlı rejimlerin yaşam analizi	41
Şekil 12. Donör tipinin mortalite üzerine etkisi.....	42
Şekil 13. Akut GVHH gelişiminin yaşam analizine etkisi.....	43
Şekil 14. Kronik GVHH gelişiminin yaşam analizine etkisi.....	44
Şekil 15. Metotreksat dozları ile yaşam analizinin karşılaştırılması.....	45
Şekil 16. AML’de genel ve CR gruplarına göre olaysız yaşam analizi.....	47
Şekil 17. Hazırlık rejimlerinin olaysız sağkalım üzerine etkisi.....	48
Şekil 18. AML’de Donör tipinin olaysız sağkalım üzerine etkisi.....	49
Şekil 19. Akut GVHH gelişim durumunun olaysız yaşam süresine etkisi.....	50
Şekil 20. Kronik GVHH gelişim durumunun olaysız yaşam süresine etkisi.....	51
Şekil 21. MTX dozları ile olaysız yaşam süresinin karşılaştırılması.....	52
Şekil 22. AML’de genel sağkalım ve CR1-2-3 durumuna göre sağkalım grafikleri...54	
Şekil 23. Hazırlık rejimlerinin genel sağkalıma etkisi.....	55
Şekil 24. Donör tipinin genel sağkalıma etkisi.....	56
Şekil 25. Akut GVHH gelişiminin genel sağkalıma etkisi.....	57
Şekil 26. Kronik GVHH gelişiminin genel sağkalıma etkisi.....	58
Şekil 27. Verilen GVHH profilaksi rejimlerinin genel sağkalıma etkisi.....	59
Şekil 28. Diğer lösemiler grubunda olaysız ve genel sağkalım grafikleri.....	61
Şekil 29. Tanı gruplarına göre olaysız yaşam analizi.....	62

Şekil 30. Hazırlık rejimlerine göre olaysız yaşam analizi.....	63
Şekil 31. Donör tipi ve profilaksi rejimlerine göre olaysız yaşam analizi.....	63
Şekil 32. Akut ve kronik GVHH gelişimine göre olaysız yaşam analizi.....	64
Şekil 33. Tanı gruplarına göre genel sağkalım analizi.....	65
Şekil 34. Hazırlık rejimlerine göre genel sağkalım analizi.....	66
Şekil 35. Donör tipi ve profilaksi rejimlerine göre genel sağkalım analizi.....	66
Şekil 36. Akut ve kronik GVHH gelişimine göre genel sağkalım analizi.....	67



KISALTMALAR

- ALL: akut lenfoblastik lösemi
AML: akut miyeloblastik lösemi
APL: akut promiyelositik lösemi
JMML: juvenil miyelomonositik lösemi
MDS: miyelodisplastik sendrom
KML: kronik miyelositik lösemi
SSS: santral sinir sistemi
GİS: gastrointestinal sistem
CMV: sitomegalovirüs
MAC: myeloablatif hazırlık rejimi
HKHN: hematopoetik kök hücre nakli
SOS: sinüzoidal obstrüksiyon sendromu
GVHH: graft versus host hastalığı
aGVHH: akut graft versus host hastalığı
kGVHH: kronik graft versus host hastalığı
APC: antijen sunucu hücre (antigen presenting cell)
LPS: lipopolisakkarit
TNF: tümör nekrozis faktör
EFS: olaysız sağkalım (event free survival)
OS: genel sağkalım (overall survival)
TVI: total vücut ışınlaması
MTX: metotreksat
MMF: mikofenolat mofetil
CSA: siklosporin A
ATG: antitimosit globulin
CR: komplet remisyon
MSD: uyumlu kardeş donör (matched sibling donor)
MRD: uyumlu akraba donör (matched related donor)
MUD: uyumlu akraba dışı donör (matched unrelated donor)

ÖZET

Amaç: Hematopoetik kök hücre nakli, en sık çocukluk çağı malignitesi olan lösemi için önemli bir tedavi yöntemidir. Naklin en önemli komplikasyonlarından biri olan graft versus host hastalığı, alıcının antijenlerinin T hücreleri tarafından yabancı antijenler olarak tanınması sonucu oluşur ve en önemli morbidite ve mortalite sebebidir. Nakil sonrası GVHH profilaksisi için verilen metotreksat dozları ile ilgili literatürde kesin bir öneri bulunmamakla birlikte çalışmalar devam etmektedir. Çalışmamızda lösemi sebebiyle yapılan nakillerde verilen metotreksat dozlarının, akut ya da kronik GVHH gelişiminin olaysız ve genel sağkalıma etkisini göstermeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Nisan 2010- Ağustos 2019 ayları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı Kök Hücre Transplantasyon Ünitesinde; Ağustos 2019-Ekim 2020 ayları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Kök Hücre Transplantasyon Ünitesinde lösemi sebebiyle kök hücre nakli yapılan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, nakle neden olan primer hastalığı, nakilde hastalık durumu, eşlik eden genetik patoloji olup olmadığı, tanıda ekstrameduller tutulum olup olmadığı, nakil tarihi, HLA uyumu, kök hücre kaynağı, nakil öncesi aldığı hazırlık rejimi, GVHH profilaksi rejimi, akut ve kronik GVHH öyküsü, relaps ve mortalite durumu hasta dosyaları ve hastane bilgi sistemi kullanılarak kaydedildi.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen 156 hasta tanılarına göre ALL, AML ve diğer lösemiler olarak gruplandırıldı. ALL grubunda 94 hasta değerlendirildi; aile içi donörden yapılan naklin, TVI bazlı rejim verilmesinin, aGVHH gelişmemesinin ve daha düşük doz metotreksat verilmesinin olaysız sağkalımı anlamlı şekilde uzattığı; aile içi donörün aynı zamanda genel sağkalımı da uzattığı, yüksek riskli genetik değişikliğin ve kronik GVHH durumunun anlamlı olmadığı saptandı. Komplet remisyon 1’de (CR1) naklin genel sağkalım üzerine olumlu etkisi görüldü. AML grubunda değerlendirilen 40 hasta için donör türünün, genetik değişikliğin, erken dönem naklin, akut ve kronik GVHH durumunun ve metotreksat profilaksi dozunun olaysız ve genel sağkalım üzerinde etkisi saptanmazken, CR2 grubunda düşük doz

metotreksat verilmesinin olaysız yaşam süresi üzerinde anlamlı etkisi izlendi. Diğer lösemiler grubunda değerlendirilen 22 hasta için akut ve kronik GVHH gelişimi olaysız ve genel sağkalımı etkilemezken; MTX verilen hastaların verilmeyen hastalara göre olaysız ve genel yaşam süresi anlamlı düzeyde uzadığı saptandı.

Sonuç: Merkezimizde lösemi sebebiyle HKHN yapılan hastalarda ALL grubunda aGVHH gelişmemesinin ve daha düşük doz metotreksat verilmesinin olaysız sağkalımı anlamlı şekilde uzattığı, AML grubunda ise CR2’de düşük doz metotreksatın olaysız sağkalımda anlamlı etkisi olduğu bulundu, literatürde metotreksat dozları ile ilgili çalışmalarda bir fikir birliğine varılamamış olup daha geniş hasta sayısı ile çalışma yapılması gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Hematopoetik kök hücre nakli, metotreksat, graft versus host hastalığı, akut lenfoblastik lösemi, akut myeloblastik lösemi

ABSTRACT

Aim: Hematopoietic stem cell transplantation is an important treatment modality for leukemia, the most common childhood malignancy. Graft versus host disease, one of the most important complications of transplantation, occurs as a result of the recognition of the recipient's antigens as foreign antigens by T cells and is the most important cause of morbidity and mortality. Although there is no definite recommendation in the literature about methotrexate doses given for post-transplant GVHD prophylaxis, studies are still ongoing. In our study, we aimed to show the effect of methotrexate doses given in transplants due to leukemia, the development of acute or chronic GVHD, on event-free and overall survival.

Materials and Methods: Between April 2010 and August 2019, at Health Sciences University Ankara Pediatric Hematology Oncology Training and Research Hospital Pediatric Hematology and Oncology Department Stem Cell Transplantation Unit and between August 2019-October 2020 at Health Sciences University Ankara City Hospital Pediatric Stem Cell Transplantation Unit, patients who underwent stem cell transplantation due to leukemia were included in the study. Patients' age, gender, primary disease, disease status at transplantation, genetic pathology, extramedullary involvement in the diagnosis, transplant date, HLA match, stem cell source, pre-transplant conditioning regimen, GVHD prophylaxis regimen, acute and chronic GVHD, relapse and mortality status were recorded using patient files and hospital information system.

Results: 156 patients included in our study were grouped as ALL, AML and other leukemias according to their diagnosis. 94 patients were evaluated in the ALL group; transplantation from a family donor, administration of a TBI-based regimen, no development of aGVHD, and administration of lower dose methotrexate significantly prolonged event-free survival; transplanted from matched related donor also extended the overall survival; high-risk genetic change and chronic GVHD status were not significant. Complete remission (CR1) transplantation had a positive effect on overall survival. For 40 patients evaluated in the AML group, no effect of donor type, genetic change, early transplantation, acute and chronic GVHD status, and methotrexate

prophylaxis dose on event-free and overall survival was found, while low-dose methotrexate administration had a significant effect on event-free survival in the CR2 group. For 22 patients evaluated in the other leukemia group, the development of acute and chronic GVHD did not affect event-free and overall survival; It was determined that the patients who were given MTX had an event-free and overall survival significantly longer than the patients who were not given MTX.

Conclusion: In our study, it was found that the absence of aGVHD and given lower dose methotrexate in the ALL group in patients who underwent HSCT due to leukemia, significantly prolonged the event-free survival, while low-dose methotrexate had a significant effect on CR2 in the AML group, and there was no consensus in the studies on methotrexate doses in the literature. It is necessary to study with a larger cohort.

Keywords: Hematopoietic stem cell transplantation, methotrexate, graft versus host disease, acute lymphoblastic leukemia, acute myeloblastic leukemia

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Lösemi, hematopoetik hücrelerin maturasyonun çeşitli aşamalarında malign dönüşümü ve bu evrede birikimi sonucu oluşan, en sık görülen çocukluk çağı kanseridir (1). Çocukluk çağında lösemnin klinik bulguları hastalığa spesifik değildir. Ateş, kilo kaybı, kemik ağrısı, solukluk gibi bulgular görülebilir. Akut lenfoblastik lösemi tanısı koyulan hastaların yaklaşık %40'ında en önemli başvuru sebebi yaygın kemik ve eklem ağrısı olup, yarısında ağrı tek başlangıç bulgusudur (2). Lösemi tedavisiz kaldığında fatal bir hastalıktır. Tedavi yoğunluğu prognostik faktörlere göre belirlenir. Kemoterapinin temel hedefi hastalarda tam remisyona sağlamaktır. Tedavi protokollerinde hastalar yaş, genetik, geliş beyaz küreleri ve tedaviye cevaplarına göre risk gruplarına ayrılır. Yüksek risk grubunda olan bazı hastalar için hematopoetik kök hücre nakli endikasyonu belirlenmiştir (3).

Hematopoetik kök hücre nakli, kemik iliği, periferik kan ve kordon kanı gibi kök hücre kaynaklarından yapılan nakil işlemidir. Çocukluk çağında ortaya çıkan hematolojik maligniteler, immün yetmezlik, hemoglobinopati, kemik iliği yetmezlikleri ve doğuştan metabolizma bozuklukları gibi birçok hastalığın tedavisinde önemli bir yere sahiptir (4).

Graft versus host hastalığı (GVHH), allojenik hematopoetik kök hücre naklinden sonra gelişen en önemli komplikasyonlardan biridir. Alıcının antijenlerinin T hücreleri tarafından yabancı antijenler olarak tanınması sonucu oluşur. Akut GVHH (aGVHH) ve kronik GVHH (kGVHH) olarak iki farklı grupta sınıflandırılabilir. Nakil ilişkili mortalite ve morbiditenin en önemli sebebidir (5).

Bu tez çalışmasında GVHH için verilen profilaksilerin nüks gelişimine, GVHH gelişimine, mortaliteye etkisini saptamayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. LÖSEMI

2.1.1 Tanım

Lösemi, hematopoetik hücrelerin maturasyonun çeşitli aşamalarında malign dönüşümü ve bu evrede birikimi sonucu oluşan, en sık görülen çocukluk çağı kanseridir. Malign hücrelerin kemik iliği ya da ekstremiteler dokularında birikimi sonucu semptomları ortaya çıkar. Lösemi akut veya kronik, lenfatik veya myeloid olarak sınıflandırılmıştır (1).

2.1.2 Epidemiyoloji

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) en sık görülen çocukluk çağı malign hastalığıdır. Sağlık Bakanlığı verilerinde yıllık lösemi sıklığı 1.5/100.000 olarak bildirilmiştir. En sık 1-4 yaş arasında izlenmektedir. Kız/Erkek oranı 1/1.2-1.3 olarak izlenmiştir. Beyaz ırkta, sarı ve siyah ırka göre daha sık saptanmaktadır (6).

Çocukluk çağı lösemilerinin %97'si akut lösemidir. Akut lösemilerin ise yaklaşık %80'ini akut lenfositik lösemi oluşturur. Bunların %85'ini B hücreli ALL, %15'ini T hücreli ALL oluşturmaktadır. Akut myeloid lösemi; lenfoid dışı lösemi olarak bilinmekle beraber görülme sıklığı %15 kadardır. Belirsiz grup %2'den daha az olarak değerlendirilmiştir (7,8).

Çocukluk çağında %3 oranında kronik lösemi görülür. Kronik lösemiler içinde çocukluk çağında en sık izlenen türler Philadelphia kromozomu pozitif kronik myeloid lösemi ve juvenil myelomonositik lösemidir (7).

2.1.3 Etiyoloji

ALL genelde rastlantısal olarak ortaya çıkan bir hastalıktır, fakat nadiren sekonder neoplazi olarak ortaya çıkabilir. Bazı genetik ve çevresel faktörler ALL ile ilişkilendirilmiştir. Down sendromu, Schwachman sendromu, Bloom sendromu,

Ataksi-telenjiektazi, Klinefelter sendromu, Fanconi aplastik anemisi, Kostmann hastalığı, Diamond-Blackfan sendromu gibi bazı hastalıklar lösemi ile ilişkili bulunmuştur (6,9) .

Fetal dönemde ya da çocukluk çağında maruz kalınan radyasyon, ALL insidansını arttırmaktadır. Öte yandan benzen gibi kimyasal madde veya alkilleyici ajan maruziyeti daha çok AML gelişim riskini arttırmaktadır (10).

Çocukluk çağı lösemileri için risk faktörleri Tablo 1’de verilmiştir (9).

Tablo 1. Çocukluk çağı lösemileri için risk faktörleri

Genetik	Çevresel
Down sendromu	İyonize radyasyon
Fanconi anemisi	İlaçlar
Bloom sendrom	Alkalen ajanlar
Diamond Blackfan anemisi	Benzen maruziyeti
Schwachman Diamond sendromu	
Kostmann sendromu	
NF tip 1	
Ataksi telenjiektazi	
Ağır kombine immün yetmezlik	
Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinüri	
Li Fraumeni sendromu	

2.1.4 Sınıflama

Akut lösemi, olgunlaşmamış hematopoietik veya lenfoid öncülerin klonal olarak çoğalmasıdır. Kronik lösemi ise matür kemik iliği elemanlarının klonal çoğalması olarak tanımlanır. Konjenital lösemi, yaşamın ilk 4 haftasında teşhis edilen lösemileri ifade eder. Çocukluk çağı akut lösemi vakalarının yaklaşık %80'i lenfoblastiktir (3).

2.1.4.1 Morfolojik Sınıflama

Fransız-Amerikan-İngiliz (FAB) Çalışma Grubu tarafından standart bir morfolojik sınıflandırma sistemi belirlenmiştir. Bu sistemde ALL, üç morfolojik kategoriye ayrılır: L1, L2 ve L3 (10,11).

L1, çocukluk çağı ALL vakalarının yaklaşık %90'ında gözlenen en yaygın alt tiptir. L1 lenfoblastları, nükleus-sitoplazma oranı yüksek küçük hücrelerdir. Soluk mavi sitoplazma hücrenin küçük bir kısmı ile sınırlıdır.

Pediyatrik vakaların %5 ila %15'inde bulunan L2 kategorisindeki hücreler, L1 blastlardan daha büyüktür, belirgin nükleusa ve bol sitoplazmaya sahiptir. ALL'yi akut miyeloid lösemiden (AML) ayırt etmek için hücre yüzeyi belirteçlerinin flow sitometrik analizi gereklidir (11).

ALL hastalarının %1 ila %2'sinde L3 lenfoblastları bulunur. Derin bazofilik sitoplazma ve belirgin sitoplazmik vakuolizasyon ile Burkitt lenfoma hücreleriyle aynı görünür. L3 morfolojisi çoğunlukla olgun bir B-hücresi fenotipindedir. Bu hastalar, ALL yerine ileri evre Burkitt lenfoma rejimleriyle tedavi edilmelidir (10).

AML için morfolojik değerlendirme ALL gibi FAB sınıflamasına göre yapılır. İmmünohistokimyasal boyanma özelliklerine göre M0-M7 arası gruplandırılırlar. Tablo 2 ve 3'te AML FAB ve WHO sınıflandırmaları gösterilmiştir (7,12).

Tablo 2. AML FAB sınıflandırması

FAB sınıflaması	İsim	Sıklık
M0	Minimal diferansiyasyon gösteren AML	%2-6
M1	Maturasyon göstermeyen AML	%12-21
M2	Maturasyon gösteren AML	%27-30
M3	Akut promyelositik lösemi	%5-17
M4	Akut myelomonositik lösemi	%16-25
M5	Akut monoblastik lösemi	%13-22
M6	Akut eritroblastik lösemi	%1-5
M7	Akut megakaryoblastik lösemi	%4-8

Tablo 3. Çocukluk çağı lösemilerinde WHO sınıflaması (13)

Tekrarlayan genetik anormallikleri olan AML
AML ile t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1
AML ile inv(16)(p13.1q22) veya t(16;16) ; (p13.1;q22); CBF β -MYH11
Akut promiyelositik lösemi (APL) ile t(15;17)(q22;q12); PML-RARA
AML ile t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A
AML ile t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214
AML ile inv(3)(q21.3q26.2) veya t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM
AML (megakaryoplastik); t(1;22)(p13.3;q13.3);RBM15-MKL1
BCR-ABL1 ile AML birlikteliği
AML ile NPM1 mutasyonu
CEBPA'nın biallelik mutasyonları olan AML
RUNX1 mutasyonu ile AML birlikteliği
Miyelodisplazi ile ilişkili değişikliklerle birlikte AML (çoğunlukla ikincil AML)
Tedaviye bağlı miyeloid neoplazmalar (çoğunlukla ikincil AML)
Tiplendirilemeyen AML
Minimum farklılaşma ile AML
İmmatür AML
Matür AML
Akut miyelomonositik lösemi
Akut monoblastik/monositik lösemi
Saf eritroid lösemi
Akut megakaryoplastik lösemi
Akut bazofilik lösemi
Miyelofibrozu akut panmiyelositik lösemi
Miyeloid sarkom
Down sendromuna bağlı miyeloid proliferasyonlar
Geçici anormal miyelopoez (TAM)
Down sendromu ile ilişkili miyeloid lösemi

2.1.4.2 İmmünofenotipik Sınıflandırma

ALL, hücre yüzeyinde ve sitoplazmada bulunan maturasyona özgü antijenlere göre alt kategorilere ayrılır. Yüzey ve sitoplazmik maturasyon antijenlerine göre ALL üç geniş kategoriye ayrılmıştır: B-prekürsör hücreli, olgun B hücreli ve T hücreli ALL (3,11).

2.1.4.3 Genetik sınıflandırma

Çocukluk çağı ALL vakalarının yaklaşık %75'inde kromozomal değişiklik mevcuttur. Bunlardan en sık görülen hiperdiploididir (%30), en sık görülen hiperdiploidi tipi ise Trizomi 21'dir. Diğer trizomiler (Trizomi 4,10,17) daha iyi prognoza sahiptir. Hipodiploid ALL, hastaların yaklaşık %6'sında bulunur ve kötü prognoz göstergesidir (14,15).

Daha önce TEL-AML1 olarak bilinen t(12;21), 1000 vakadan birden azında saptanır; B-ALL vakalarının yaklaşık %25'inde saptanır ve iyi prognoz ile ilişkilidir. BCR-ABL füzyon geni t(9;22) (q34q11) ise pediatrik ALL vakalarının sadece %3'ünde görülür. Pediatrik ALL'deki t(9;22) genellikle ileri yaş, daha yüksek WBC sayısı ve tanı anında sık CNS tutulumu ile ilişkilidir (1,14).

Kromozom 11q23'deki MLL gen düzenlemeleri, infant ALL vakalarının %80'i, daha büyük yaş grubundaki ALL vakalarının %3'ü ve sekonder AML vakalarının %85'ini etkiler. Yoğun tedaviye rağmen %20'den daha az sağ kalım ile çok kötü prognoz göstergesidir (1,14). Sık görülen kromozomal anomalilere Tablo 4'te değinilmiştir.

Tablo 4. ALL'de sık görülen kromozomal anomaliler (10)

Kromozomal Anomali	İnsidans	İmmüfenotip	Prognoz
Trizomi 4,10,17	%25	Pre-B ALL	İyi
t(12;21) TEL AML1, ETV6-RUNX1	%20-25	Pre-B ALL	İyi
t(1;19) E2A-PBX1	%5-6	Pre-B ALL	Orta
t(9;22) BCR-ABL (Ph+ALL)	%3	Pre-B ALL	Kötü
t(8;14), t(8;22), t(2;8) MYC	%1-2	Matür B ALL	Kötü
Hiperdiploidi	%20-25	B ALL	İyi
Hipodiploidi	%1	B ALL	Kötü
Haploidiye yakın (23-29 kromozom)	%1	B ALL	Kötü
11q23 MLL rearrangement	%8	Pro-B ALL	Kötü
t(5;14) HOX11L2-TLX3	%1	T ALL	Kötü

Pediyatrik AML’de ise hastaların %70-80’inde anormal karyotip saptanır. Tablo 5’te AML için tanımlanan genetik mutasyonlar gösterilmiştir.

Tablo 5. AML’de genetik mutasyonlar ve prognoz ilişkisi (12)

İYİ PROGNOZ	KÖTÜ PROGNOZ
t(8;21) RUNX1 (%12-14)	-7, -5 veya del(5)
İnv(16) veya t(16;16) CFBF-MYH11 (%8)	İnv(3) veya t(3;3)
t(15;17) PML-RARA (%6-10)	t(6;9) DEK-NUP214
NPM1 mutasyonlu AML (%5-10)	t(7;12) ETV6-HLXB9
CEBPA mutasyonu (%5)	t(4;11) MLL-MLLT2
t(1;11) MLL-MLLT11	t(6;11), T(5;11), t(10;11)
GATA1	Kompleks karyotip
Makas	WT1 mut, FLT3-ITD
	t(9;22) BCR-ABL

2.1.5 Klinik Bulgular

Çocukluk çağında lösemnin klinik bulguları hastalığa spesifik değildir. Ateş çocuklarda sık görülen bir semptomdur fakat lösemide başlangıç bulgusu olarak tek başına ateş yüksekliği nadiren görülür, genellikle kilo kaybı, kemik ağrısı, solukluk gibi diğer bulgularla birlikte görülebilir. Akut lenfoblastik lösemili tanısı koyulan hastaların yaklaşık %40’ında en önemli başvuru sebebi yaygın kemik ve eklem ağrısı olup, yarısında ağrı tek başlangıç bulgusudur (2,3).

ALL çoğunlukla akut başlangıçlı olup, vakaların küçük bir yüzdesi birkaç ay içinde sinsice gelişebilir. Semptom ve bulgular, lösemik hücre yükü ve kemik iliğindeki etkilenme derecesi ile ilişkilidir. T hücreli ALL hastaları sıklıkla solunum sıkıntısına ve superior vena kava sendromuna yol açabilen mediastinal bir kitle ile başvurabilir. Lenf düğümleri, karaciğer, dalak ve santral sinir sistemi (SSS) en sık görülen ekstrameduller tutulum alanlarıdır. Daha az sıklıkla, orbital dokular, testisler ve adenoidler tutulabilir (3,16).

Santral sinir sistemi tutulumuna bağlı bulgular %5’ten az oranda görülür. Tutulum alanına göre yaygın veya fokal klinik semptomlar gösterir. Papilödem, retinal hemoraji, kranial sinir paralizi, hemiparezi, nöbetler, serebellar disfonksiyon

bunlardan bazılarıdır (14).

AML'li hastalar da ALL'de olduğu gibi kemik iliği yetmezliği ile ilişkili bulgular ile başvurabilirler. Ek olarak, AML'li hastalar, subkutan nodüller veya “blueberry muffin” lezyonları (özellikle bebeklerde), diş eti infiltrasyonu (özellikle monositik alt tiplerde), dissemine intravasküler koagülasyon (özellikle APL) laboratuvar bulgularıyla ortaya çıkabilir. Kloromlar veya granülositik sarkomlar, belirgin kemik iliği tutulumu yokluğunda ortaya çıkabilir ve tipik olarak t(8;21) translokasyonu ile ilişkilidir. Kloromlar orbita ve epidural boşlukta da görülebilir (9,16).

2.1.6 Laboratuvar Bulguları

Akut lösemilerde en yaygın laboratuvar bulguları anemi, trombositopeni, nötropeni, lökopeni veya lökositozdur. Eritrositler genellikle normokrom ve normositiktir. Eritroid üretiminin yetersizliği, düşük retikülosit sayısı ile kendini gösterir. Periferik kan yayması, ilik invazyonu ile uyumlu olarak gözyaşı formlarını ve çekirdekli kırmızı hücreleri ortaya çıkarabilir. ALL'li çocukların yaklaşık %20'sinde lökosit sayısı 50.000 hücre/mm³'ün üzerindedir. Yüksek lökosit sayılarında bile mutlak nötropeni yaygındır (11).

Periferik yayma tanıda oldukça önemlidir fakat yanıltıcı olabilir. Lösemi şüphesinde mutlak kemik iliği aspirasyonu yapmak gereklidir. Genellikle % 80-100 oranında blast infiltrasyonu mevcuttur. Megakaryositler genellikle görülmez. Kemik iliği % 5'ten fazla blast içerdiğinde lösemiden şüphelenilmeli, fakat kesin tanı %25'den fazla blast görülmesi ile konulur (1).

Tümör yükü ile ilişkili olarak serum ürik asit ve laktöz dehidrojenaz artışı tümör lizis sendromu açısından yakın takip edilmelidir. Dissemine intravasküler koagülasyon, tanı anında ALL'li hastalarda nadiren gözlenir. T lenfoblastlardan salınan tromboplastik maddelerin bir sonucu olarak T hücreli ALL'de daha sık görülür (3,11,16).

Lösemi hastalarının yaklaşık %20'sinde tanı anında SSS tutulumu görülür. BOS örneklemede malign hücre izlenmesi ile tanı konur (10,11,16).

ALL'nin testis tutulumu, testislerden birinin veya her ikisinin ağrısız büyümesidir. Erkek çocukların %1 ila %2'sinde görülür ve prognostik önemi yoktur. Tanı anında testis tutulumu, özellikle yüksek tümör yükü varlığında daha sık görülür.

Eski zamanlarda önerilen rutin testis biyopsisi artık önerilmemektedir (11).

2.1.7 Prognostik Faktörler

Pediyatrik yaş grubunda ALL hastalarının, 1960'lı yıllarda %10'dan daha az olan sağkalımı mevcut iken şu anda yaklaşık %75 ila %80 oranında sağkalımı mevcuttur. ALL hastaları, başvuru anındaki klinik (hasta yaşı, lökosit sayıları, merkezi sinir sisteminin tutulumu veya testis tutulumu) ve genetik özelliklerine göre sınıflandırılır ve tedavi edilir. Tedavi yanıtı indüksiyonun ilk 2 haftasından sonra değerlendirilir; yüksek riskli özellikler gösteren hastalar daha agresif tedavi alır ve hematopoietik kök hücre nakli için düşünülür. Diğer tüm vakalar, nüks için standart risk olarak sınıflandırılır ve yoğun çok ajanlı kemoterapi rejimleriyle tedavi edilir (3). ALL için belirlenmiş prognostik faktörler Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. ALL prognostik faktörler (14,16)

<i>Faktör</i>	<i>İyi Prognoz</i>	<i>Kötü Prognoz</i>
Yaş	1-9	<1yaş, >10yaş
Cinsiyet	Kız	Erkek
İrk	Beyaz	Latin-Siyah
Tanı anında WBC	<50.000/mm ³	>50.000/mm ³
Organomegali	Yok	Var
8.günde periferde blast	Yok	Var
İmmünotip	Pre-B hücreli	T hücreli
Sitogenetik	Hiperdiploidi	Hipodiploidi
	DNA index >1,16	DNA index<0,81
	Trizomi 4,10,17	t(9;22)/ BCRABL1, İAMP1
	t(12;21)/ ETV6-RUNX1	MLL rearrangement
SSS tutulumu	Yok	Var
MRD	<%0.01	>%0.01

AML için belirlenen risk faktörleri ise Tablo 7’de belirtilmiştir.

Tablo 7. AML prognositik faktörler (7,17)

Düşük risk	Yüksek risk
İnv(16), t(16;16)	FLT3 internal tandem duplikasyonu
t(8;21)	M6 ve M7
t(15;17)	t(6;9)
Down sendromu	Monozomi 7
	Del5q
	Tedaviye bağlı AML
	MDS/AML
	RAEB-T
	Primer indüksiyon başarısızlığı

2.1.8 Tedavi

Lösemi tedavisiz kaldığında fatal bir hastalıktır. Tedavi yoğunluğu önceki başlıkta belirtilen prognositik faktörlere göre belirlenir. Kemoterapi ile temel hedef hastalarda tam remisyon sağlamaktır. Tedavi 3 aşamadan oluşur; remisyon indüksiyonu, konsolidasyon tedavisi, idame tedavisi (10).

Remisyon indüksiyonunda temel amaç, lösemik hücre yükünü azaltmak ve normal hematopoeze dönüşü sağlamaktır. Steroid bu grupta ön plana çıkar. Vinkristin, L-asparaginaz, antrasiklin de indüksiyon tedavileri arasındadır. Bir aylık indüksiyon tedavisinden sonra hastaların %5'inden azında remisyon sağlanamayabilir. İndüksiyon başarısızlığı, yüksek lökosit sayıları veya T hücre fenotipi olan hastalarda daha sık gözlenir. Bu hasta grubunda ilk remisyonda HKHN tercih edilebilir (11).

Konsolidasyon tedavisi ile ilaca dirençli lösemi tipleri hedeflenir, relaps riskini azaltmak temel hedeftir. 20-30 hafta kadar süren, siklofosamid, düşük doz sitarabin ve bir tiopurinden (merkaptopurin veya tiyoguanin) oluşan ilk indüksiyon fazından hemen sonra 4 haftalık bir kemoterapi kürünü yüksek doz metotreksat tedavisi izler.

Bu kısım, yüksek riskli hastalar için iyileştirilmiş sonuçlara yol açmıştır (10,11).

İdame tedavisi, relapsı engellemekte önemli bir rol oynar. Haftalık daha az yoğun kemoterapötikler ile yaklaşık 2 yıla tamamlanır. İlaç metabolizmasındaki değişiklikler, bu tedavi durumunu etkiler (10,11,16).

Santral sinir sistemine yönelik tedavi seçenekleri arasında kraniyal ışınlama, intratekal kemoterapi ve SSS penetran sistemik kemoterapi bulunur. Tanı anında SSS tutulumu mevcut ise kraniyal radyoterapi uygulanır. Subklinik bir SSS tutulumuna yönelik ALL hastalarına intratekal tedavi uygulanması başarı şansını oldukça arttırmıştır (10,11).



2.2 HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ

2.2.1 Tanım

Hematopoetik kök hücre nakli, kemik iliği, periferik kan ve kordon kanı gibi kök hücre kaynaklarından yapılan nakil işlemidir. Çocukluk çağında ortaya çıkan hematolojik maligniteler, immün yetmezlik, hemoglobinopati, kemik iliği yetmezlikleri ve doğuştan metabolizma bozuklukları gibi birçok hastalığın tedavisinde önemli bir yere sahiptir (4,18).

2.2.2 HKHN Tarihçesi

İlk allojenik kök hücre nakli için ilk adım, 1957 yılında Thomas ve arkadaşları tarafından HLA'nın (insan lökosit antijeni) tanımlanmasıyla atıldı. Tarihteki ilk başarılı kök hücre nakli, 1968'de şiddetli kombine immün yetmezlik (SCID) ve Wiskott-Aldrich teşhisi konan hastalara yapıldı. Akraba dışı ilk başarılı nakil ise 1973 yılında SCID tanısı alan 5 yaşındaki bir hastada gerçekleştirildi. Kemik iliği ve kordon kanı bankacılığının gelişmesi sonucu akraba dışı verici bulma şansı belirgin artmıştır. Periferik kan ve kordon kanındaki kök hücrelerin devreye girmesiyle 'kemik iliği nakli' yerine 'hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) terimi tercih edilir hale gelmiştir (4).

2.2.3 HKHN Tipleri

Singenetik: Tek yumurta ikiz kardeşinden yapılan nakildir.

Otolog: Myeloablative hazırlama rejimi kullanılarak kemik iliği aplaziye girdikten sonra daha önce dondurulup saklanmış kök hücreleri kendisine verilir. İmmün supresyona gerek yoktur. En önemli risk malignitelerde malign hücre ile kontaminasyondur. Engraftman da allojenik nakle göre daha geç izlenir. Kalıtsal hematolojik bozukluklar, metabolik hastalıklar ve immün yetmezliklerde kök hücrelerin anormal genetiğe sahip olması nedeniyle otolog nakil yapılamaz(19).

Allojenik: Kök hücreler başka kişiye aittir. Bu tür nakil malign hastalıklarda, defektif kemik iliği hastalıklarında, kalıtsal metabolik hastalık veya immün sistem

bozukluklarında uygundur. Bu tip nakil için donör ile hasta arasında HLA uyumu aranır. HLA uyum düzeyi GVHH gelişim riski açısından önemlidir. Uyumlu kardeş donör (matched sibling donor-MSD), uyumlu akraba donör (matched related donor-MRD), uyumlu akraba dışı donör (matched unrelated donor-MUD) ve HLA 8/10 üzerindeki uyumsuz nakiller haploidentik nakil olarak kabul edilmektedir. Yayınlanmış çalışmaların çoğunda akraba dışı donörden nakil sonrası nakil ilişkili mortalite, kardeş veya aile içi nakile kıyasla önemli ölçüde daha yüksektir (16).

Kordon kanı: Dondurulmuş ürüne daha kolay ulaşılabilir olması, hücrelerin immatüritesi sebebiyle GVHH riskinin düşük olması, CMV gibi enfeksiyonların bulaş riskinin düşük olması sebebiyle tercih edilebilir. En önemli sorun graft yetmezliğidir (19).

2.2.4 HKHN Endikasyonları

Hematopoetik kök hücre nakli günümüzde birçok kalıtsal ve metabolik hastalıklarda, malignitelerde kullanılan önemli bir tedavi türüdür. Lösemiler, lenfoma, solid tümörler, primer immün yetmezlik, lizozomal depo hastalıkları ön planda olmak üzere bazı metabolik hastalıklar, kalıtsal kemik iliği yetmezlikleri (Fanconi aplastik anemisi, Diamond-Blackfan anemisi, konjenital nötropeni), edinsel ağır aplastik anemi ve hemoglobinopatilerde HKHN endikasyonu vardır (19,20).

Lösemi alt tiplerindeki HKHN endikasyonları:

ALL için birinci remisyonda nakil endikasyonu: BCR-ABL + ALL, t(4;11) pozitifliği, AML 1 gen pozitifliği, ilk 4 haftalık indüksiyon rejimine düşük yanıt.

2.remisyonda nakil endikasyonları ise ilk 6 ayda kemik iliği relapsı izlenmesi veya geç kemik iliği relapsına eşlik eden kötü prognositik genetik faktörler.

3. nüks halinde her koşulda HKHN endikasyonu vardır (16,21).

Nakil endikasyonları kullanılan protokollerde ayrıntılı olarak belirtilmiştir. Hastanemizde kullanılan BFM protokollerindeki nakil endikasyonları Tablo 8'de belirtilmiştir.

Tablo 8. ALL BFM 2002 protokolünde HKHN endikasyonları

33.günde kemik iliğinin remisyonunda olmaması	
Hipodiploidi (<44 kromozom)	
Prednizolona kötü yanıtı olan hastalar	T-ALL
	Pro-B ALL
	Beyaz küre sayısı >100.000/mikroL
	t(9;22) ya da BCR/ABL +
	t(4;11) ya da MLL/AF4 +
Prednizolona iyi yanıtı olan hastalar	t(9;22) ya da BCR/ABL +
Yüksek risk grubu	15.günde kemik iliğinin halen M3 olması

AML hastaları için remisyon ulaşma oranı son yıllarda tedavi yoğunluğunun düzenlenmesi, çalışmaların yoğunlaşması üzerine artmıştır, fakat remisyon sonrası nüks oranı %35'lerde devam etmektedir. HKHN, konsolidasyon tedavisi olarak verilen kemoterapiye kıyasla, tüm risk gruplarında komplet remisyon 1(CR1)'de nüks riskini azaltır. Fakat nüks riskindeki bu azalma, tedaviye bağlı mortalite nedeniyle her zaman mortalitede bir iyileşmeye dönüşmemiştir. HKHN yapılacak hasta seçimi, tek başına kemoterapi ile tedavi edildiğinde kötü sonuçlanan AML'nin nadir alt tiplerini belirlemekle mümkün olur. Komplet remisyon 2 (CR 2)'ye ulaşan hastalar için HKHN endikedir (22).

AML'de birinci remisyonunda iyi prognostik genetiğe sahip olmayan hastalarda HKHN ön plana çıkar. Bazı genetik alt gruplar için hematopoietik kök hücre naklinin rolü tartışmalıdır. FLT3-ITD için pozitif hastalığı olan ve monozomi 7 olan hastalar, ilk remisyonunda HKHN'den fayda görebilir. Nakildeki hastalık durumu, nüks ve mortalitenin önemli bir göstergesidir (17).

2.2.5 HKHN Hazırlık Rejimleri

Hazırlama rejimleri lösemi hastalarında iki sebeple verilmektedir: Birincisi lösemik hastalık yükünü azaltmak, ikincisi alıcının immün sistemini baskılamak. Aynı zamanda hazırlık rejimi ile sağlanan sitoredüksiyon, donör immün sisteminin akseptör hücreler üzerinde eksprese edilen antijenlere karşı oluşturduğu immunolojik reaksiyon ile birlikte hastalıkta kür oluşumunu sağlamaktadır. İdeal hazırlık rejimi; hastanın tanısı, yaşı, hastalık durumu, verici özellikleri gibi faktörler dikkate alınarak seçilmelidir. Kemoterapinin toksik etkisini azaltmak için son kemoterapi ile hazırlama rejimi arasında 3-6 hafta bulunmalıdır. Enfeksiyon, toksisite gibi sebeplerle nakil gecikiyorsa nakle kadar risk adapte kemoterapi ile köprü tedavi önerilir (23,24).

ALL hastalarında hazırlama rejiminde myeloablatif rejimler (MAC) kullanılması önerilmektedir. Myeloablatif hazırlama rejiminde total vücut ışınlaması (TVI) + etoposid +/- siklofosamid halen kabul edilen standart rejimdir. Dört yaşından küçük hastalarda ise busulfan+fludarabin önerilmekte, bazen thiotepa rejime eklenmektedir. Total vücut ışınlaması, akut dönemde bulantı, ishal, stomatit, geçici tat kaybı, parotit, döküntü gibi yan etkiler yapabilir. Geç yan etkileri ise; interstisyel pnömoni, venookluziv hastalık, katarakt, infertilite, endokrin sorunlar, osteoporoz ve sekonder kanser gelişimidir. Total vücut ışınlaması toksisitesi sebebiyle, BFM konsorsiyumu TVI içermeyen hazırlama rejimi (Busulfan/treosulfan bazlı) için çalışmalarını sürdürmektedir (23).

AML'de TVI için herhangi bir avantaj gösterilmemiştir, ön planda sadece kemoterapi rejimleri kullanılmaktadır. Kanıtlanmış bir en etkin kemoterapi hazırlık rejimi yoktur, ancak Busulfan ve siklofosamid (Cy) içeren MAC rejimleri standart rejimdir. Remisyon 1'de pediatrik AML'de Bu, Cy ve Melphalan'ın (Mel) retrospektif bir çalışma, BuCy ile karşılaştırıldığında daha iyi oranda relapssız sağkalım olduğunu göstermiştir. Fakat bu rejim 12 yaşın altındaki çocuklarda iyi tolere edilirken, gençlerde %20 ila %30 arasında transplant ilişkili mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Etkinliği korurken toksisiteyi azaltmak için Busulfan'ın Treosulfan (Treo) ile değiştirilmesi test edilmekte ve Cy (TreoCy) veya Flu ve Thiotepa (FTT) ile kombinasyon halinde verilebilmektedir (22).

Erişkin hastalarda yapılan non-myeloablatif rejim verilen 60 hastalık bir

çalışmada, myeloablatif tedavi rejimi uygulanan 74 hastaya göre GVHH gelişme riski, GVHH derecesi, mortalite oranı ve nüks riski anlamlı yüksek bulunmuştur. Ön planda myeloablatif rejimler ile hazırlık devam etmektedir (25).

2.2.6 HKHN Komplikasyonları

2.2.6.1 Mukozit

Mukozit; mukozalarda ülserasyon ile karakterize, yutma gücünü ve konuşma yeteneğinde bozulmaya neden olabilen, mukozal zarın iltihaplanmasıdır. Mukozit otolog KHN uygulanan hastaların yaklaşık %68'i ve allojenik HKHN geçiren hastaların ise %98'inde rapor edilmiştir. Ağız hijyeninin sağlanması, diş bakımı ve çürüklerin önlenmesi önerilir (26).

2.2.6.2 Enfeksiyonlar

Nötropeni, mukozit, GVHH gibi durumlar enfeksiyon gelişiminde önemli bir risk faktörüdür. HKHN sonrası ilk 1 yılda hücrel immünitinin halen yeterli olmaması, hastaları enfeksiyon açısından riskli hale getirmektedir.

Hem CMV seropozitif hastalar hem de seropozitif donörlerden greft alan CMV seronegatif hastalar CMV için risk altındadır. Nakil sonrası CMV'nin klinik belirtileri arasında pnömoni/interstisyel pnömoni, kolit, hepatit ve CMV ilişkili sitopeniler yer alır. CMV profilaksisi ve tedavisi için gansiklovir kullanılmadan önce, HKHN hastalarının üçte birinden fazlasında CMV enfeksiyonu gelişmekte iken profilaksi sonrası 100.günden önce gelişen CMV enfeksiyonu belirgin azalmıştır. Profilaktik asiklovir kullanımının risk altındaki hastalarda mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Tedavide ise gansiklovir ve foscarnet etkinliği birbirine yakındır (27).

HKHN uygulanan hastaların %50 kadarı, genellikle nakilden sonraki ilk yıl içinde varicella-zoster virüs reaktivasyonu yaşar. Büyük çoğunluğu asiklovir tedavisine yanıt verir. Nakil öncesi suçiçeği enfeksiyonu öyküsü olan hastaları HKHN sonrası 1 yıl boyunca asiklovir profilaksisi önerilir (27).

Mantar enfeksiyonları, HKHN sonrası immünsüpresyon görülmesi sebebiyle önemli bir enfeksiyon etkenidir. Randomize bir çalışma, allojenik HKHN sonrası 75 gün profilaktik flukonazol uygulamasının, kandida enfeksiyonlarına karşı koruma sağladığını ve sağkalımı iyileştirdiğini göstermiştir. Ancak profilaktik flukonazol,

Candida krusei gibi dirençli türlerin ortaya çıkmasıyla ilişkilendirilmiştir. Vorikonazol, flukonazolden daha geniş bir antifungal aktivite spektrumuna sahiptir, ancak profilaktik tedavi olarak kullanımlarında belirgin bir fark izlenmemiştir. Aynı zamanda tüm nakil hastaları Pneumocystis jirovecii açısından risk altındadır. Otolog nakil sonrası 6 ay; allojenik nakil sonrası ise immünosupresyonun kesildikten sonra 6 ay boyunca Trimetoprim-sulfometoksazol ile profilaksi uygulanmaktadır (27).

2.2.6.3 Graft Yetmezliği

Primer graft yetmezliği, verilen kök hücrenin kemik iliğine yerleşmemesi (engraftmanın kemik iliği veya periferik kök hücre naklinde +28 güne kadar, kordon kanı naklinde +42 güne kadar görülmemesi), sekonder yetmezlik ise altta yatan hastalık tekrarlamaksızın ilaç toksisitesi ya da enfeksiyon sebebiyle engraftman görülmemesidir (28,29).

Nötrofil engraftmanı; peşpeşe 3 gün absolu nötrofil sayısının $>500/\text{mm}^3$ olmasıdır. Platelet engraftmanı ise 3 gün plt >50.000 olması ve en az 1 hafta transfüzyondan bağımsız olmasıdır (30).

Graft yetmezliği için risk faktörleri:

- HLA uyumsuzluğu
- Greftin yetersiz T hücre içeriği.
- Yetersiz kök hücre infüzyonu
- HLA antikoru ile alloimmünizasyona yol açan aplastik anemi ve hemoglobinopatilerde çoklu transfüzyon öyküsü
- Depolama alanı bozuklukları (osteopetrozis) (30)

2.2.6.4 Sinüzoidal obstrüksiyon sendromu

Sinüzoidal obstrüksiyon sendromu (SOS), hematopoietik kök hücre naklinin önemli bir hepatik komplikasyonudur. Çocuklarda %1,2 ile %28 arasında görülür. SOS, transplantasyondan hemen sonraki dönemde pediatrik HKHN hastalarında üçüncü önde gelen ölüm nedenidir. Ölüm oranı %10 ila %40 arasında değişmektedir. SOS teşhisi Seattle kriterlerine göre konur. Seattle kriteri belirtilen üç bulgudan ikisinin görülmesi ile tanı koydurur: sarılık veya bilirubin yüksekliği, hepatomegali veya karaciğer kaynaklı sağ üst kadranda ağrısı, sıvı birikimi veya asit nedeniyle %45ten

fazla ani kilo artışı. Bu kriterler çocuklarda yetersiz kaldığı görülerek 2018 yılında Avrupa Kan ve Kemik iliği Nakil Topluluğu adına Çorbacıoğlu çocuklardaki kriterleri yayınlamıştır (31). Ayrıca, bu belirti ve semptomlar için diğer olası sebepler tanı sırasında ekarte edilmelidir. Bugüne kadar, destekleyici bakım dışında SOS geliştiğinde kanıtlanmış etkili bir tedavi yoktur (32). Tablo 9’da EBMT tarafından belirlenen SOS tanı kriterleri belirtildi.

Tablo 9. EBMT Sinüzoidal Obstrüksiyon Sendromu tanı kriterleri

Başlangıç zamanı için sınırlama olmaksızın aşağıdaki kriterlerden 2 tanesinin bulunması SOS tanısı koydurur.

- Açıklanamayan, transfüzyona dirençli trombositopeni
- Diüretik kullanımına rağmen art arda üç gün açıklanamayan kilo alımı veya başlangıç değerinin %5 üzerinde kilo artışı
- Hepatomegali
- Asit
- Art arda 3 gün içinde bilirubin artışı veya 72 saat içinde bilirubin ≥ 2 mg/dL

2.2.6.5 Diğer komplikasyonlar

Kemik mineralizasyon bozuklukları: Osteopeni, osteoporoz, avasküler nekroz, miyopati

Endokrin komplikasyonlar: Hipotiroidi, adrenal yetmezlik, hipogonadizm, büyümenin gecikmesi, diyabet, dislipidemi ve metabolik sendrom

Gastrointestinal komplikasyonlar: Bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal, özefajit, tifilit, transaminazlarda artış, kolesistit, pankreatit.

Nörolojik komplikasyonlar: İskemi, kanama, ensefalopati, periferik nöropati, ataksi, epileptik nöbet

Üriner sistem komplikasyonları: Akut böbrek yetmezliği, kronik böbrek hastalığı, trombotik mikroanjiyopati, hemorajik sistit

İnfertilite, oküler komplikasyonlar HKHN sebep olduğu diğer komplikasyonlar arasındadır (4).

2.2.6.6 Graft versus Host Hastalığı

Graft versus host hastalığı, HKHN yapılan hastalarda gelişen en önemli komplikasyonlardan biridir. Alıcının antijenlerinin T hücreleri tarafından yabancı antijenler olarak tanınması sonucu oluşur. Akut GVHH (aGVHH) ve kronik GVHH (kGVHH) olarak iki farklı grupta sınıflandırılabilir (33).



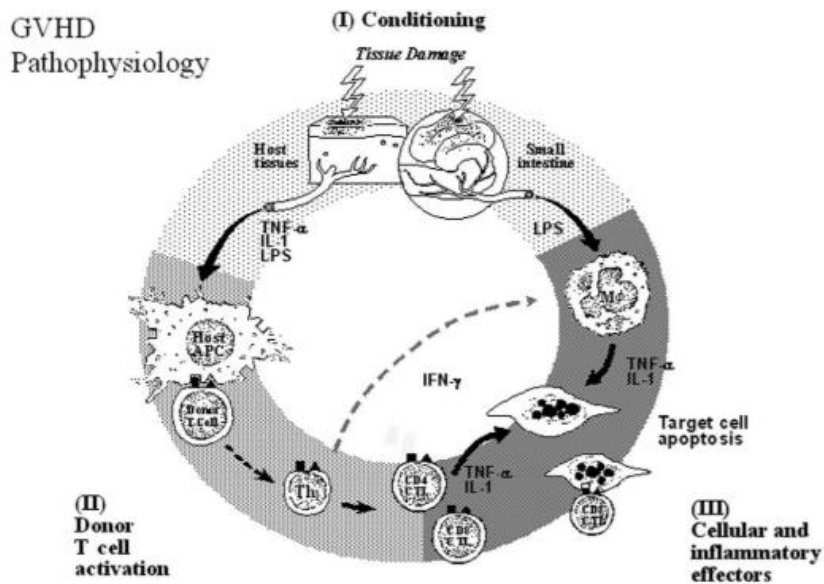
2.3. GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI

2.3.1 Tanım

Graft versus host hastalığı, allojenik hematopoetik kök hücre naklinden sonra gelişen en önemli komplikasyonlardan biridir. Alıcının antijenlerinin T hücreleri tarafından yabancı antijenler olarak tanınması sonucu oluşur. Akut GVHH (aGVHH) ve kronik GVHH (cGVHH) olarak iki farklı grupta sınıflandırılabilir. Nakil ilişkili mortalite ve morbiditenin en önemli sebebidir. İlerleyen bölümlerde akut ve kronik GVHH bulguları detaylı anlatılacaktır (5,34).

2.3.2 Patofizyoloji

Graft versus host hastalığı verici T hücrelerinin hastaya ait proteinleri yabancı olarak tanınmasıyla ilişkilidir. Alıcının vericide bulunmayan doku antijenlerini taşıması ve tamamen immün süprese olması, graftın ise immün kompetan hücre içermesi ve hazırlayıcı rejimin dokulara verdiği hasar mevcut kliniğe yol açar. Alıcı ve vericinin antijen sunan hücreleri ve inflamatuvar sitokinler verici T hücrelerini uyararak proliferasyona yol açar. Prolifere olan T hücreleri inflamatuvar sitokin salgılar ve doku hasarına sebep olur (34,35).



Şekil 1. GVHH patogenezi

1. Graft versus host hastalığı patogenezi detaylı olarak ele alacak olursak, 3 aşamadan oluşur: Akut GVHH'nin ilk aşaması, donör hücreler infüze edilmeden önce başlar. Nakilden önce, hastanın dokuları, altta yatan hastalığın tedavisi, enfeksiyonlar, hazırlama rejiminde kullanılan ilaçlar ve radyasyon dahil olmak üzere birçok faktör sebebiyle hasar görmüştür. Hazırlık rejimi olarak verilen yüksek yoğunluklu kemoradyoterapi, nakil sırasında infüze edilen donör T hücrelerinin uyarılması için kritik olan konakçı antijen sunan hücreleri (antigen presenting cell, APC) aktive eder. Tüm vücut ışınlanması (TVI) özellikle önemlidir, çünkü konak dokuları tümör nekroz faktörü (TNF) ve IL-1 gibi inflamatuvar sitokinleri salgılamak üzere aktive eder ve gastrointestinal (GI) kanalda epitel hücre hasarına yol açan endotelial apoptozu indükler. Gastrointestinal sistemdeki GVHH hasarı, lipopolisakkarit (LPS) gibi mikrobiyal ürünlerin sistemik dolaşıma geçmesine izin vererek GVHH'yi güçlendirir (36,37).

2. İkinci aşamada donör T hücrelerinin aktivasyonu ile devam eder. Donör T hücreleri, antijen sunan konak APC'sinde veya dolaylı olarak donör APC'lerinde tanıyabilir. CD4+ T hücreleri, MHC sınıf II molekülündeki (HLA-DR, -DQ ve -DP) varyasyonlara; CD8+ T hücreleri ise MHC sınıf I molekülündeki (HLA A, -B ve -C) varyasyonlara yanıt olarak aktifleşir. T-hücre yanıtları, HLA uyum düzeyiyle doğrudan ilişkilidir. HLA uyumlu kardeş veya tek yumurta ikizi ile yapılan nakiller, minör HLA'daki farklılıklar nedeniyle yine de GvHH'na neden olabilir. T-hücre aktivasyonu, profilaksi ve tedavi için kullanılan mevcut immünosupresif stratejilerin odak noktasındadır. Kalsinörin inhibitörleri, mikofenolat ve mToR inhibitörleri, T hücresi aktivasyonunun farklı sinyallerine müdahale eder (37,38).

3. Üçüncü aşama hücre apoptozudur. Bu aşamada sitotoksik T lenfositler ve doğal öldürücü (NK) hücreler, hedef hücreleri parçalamak için Fas/Fas ligand (FasL) yolunu ve perforin/granzim yolunu kullanır. Ayrıca salgılanan inflamatuvar sitokinler, sitotoksik T lenfositler ile sinerji oluşturarak daha fazla doku hasarına ve olası hedef organ hasarına sebep olur. Ayrıca hazırlık rejimi

sırasında salınan LPS gibi mikrobiyal ürünler, mononükleer hücreleri (monositler/makrofajlar) uyararak bir sitokin fırtınasına yol açar. Bu, çoğunlukla GI yolunda epitel hücrelerinin tahrip olmasına sebep olur. Kortikosteroidler; T-hücre apoptozunun indüklenmesi, makrofaj aktivasyonunun ve sitokin salınımının baskılanması etkisi sebebiyle halen hem akut GvHH hem de kGvHH'nin birinci basamak tedavisi için tercih edilmektedir (38).

2.3.3 Risk Faktörleri

GVHH için en önemli risk faktörü alıcı ve verici arasındaki uyumsuzluktur. Uyumsuzluk oranı arttıkça GVHH riski artar. Kök hücre kaynağı olarak periferik kan kullanılan hastalarda GVHH riskinin arttığı, kordon kanı kullanıldığında ise riskin azaldığı bildirilmiştir. Akraba dışı transplantasyonlarda grade 3-4 aGVHH sıklığının %30-50 kadar yüksek izlenmekte iken yüksek çözünürlüklü yöntemin geliştirilmesi ve bu yöntemle 10 HLA lokusunun belirlenmesi sonucunda GVHH oranlarında belirgin bir iyileşme elde edilmiştir (4).

GVHH için risk faktörleri, patofizyolojide anlatılan 3 aşamalı modele göre değerlendirilebilir. Yoğun bir hazırlık rejimi, GVHH için risk faktörü oluşturur. Örneğin, donör lenfosit infüzyonları, GVHH profilaksisi olmadan uygulandığında, ortaya çıkan GVHH, beklenenden daha az sıklıkta ve şiddetli olmuştur. Benzer şekilde, azaltılmış yoğunluklu hazırlık rejimlerinden sonraki GVHH, daha az mukozal hasar ve endotoksin maruziyeti nedeniyle hücrel hasarın azalması sonucu daha az şiddetli izlenmiştir, fakat bu durum GVHH riskini tek başına açıklamaz (36).

2022 yılında pediatrik yaş grubunda yapılan bir çalışmada, akut lösemi sebebiyle nakil yapılan ergen yaş grubu hastalar, daha küçük yaştakilere kıyasla yüksek riskli bulunmuştur. 13-21 yaş grubunda derece II-IV akut GVHH, kronik GVHH ve sağkalım insidansı, daha küçük çocuklarla (2-12 yaş) karşılaştırıldığında: ileri yaş, derece II-IV akut GVHH için bir risk faktörü olarak değerlendirilmiş, ancak kronik GVHH için anlamlı değişiklik saptanmamış. Daha küçük yaş grubu hastalar daha sık relaps olmuş, ancak 5 yıllık izlemde sağ kalımda belirgin fark izlenmemiş. Akut lösemi için akraba dışı donörden nakil yapılan hastaların sağ kalım benzer

olmasına rağmen, II-IV derece akut GVHH geliştirme olasılığı önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur (39).

2.3.4 GVHH Klinik Bulguları

Akut GVHH: Akut GVHH'nin klinik belirtileri, hafif bir makülopapüler döküntüden genelleştirilmiş eritroderma, karaciğer fonksiyon bozukluğu, gastroenterit, stomatit ve lenfositik bronşite kadar değişir. Fotofobi, hemorajik konjonktivit ve psödomembran oluşumu gibi oküler semptomlar da gözlenmiştir. Nakil sonrası hastada GVHH klinik belirtilerini diğer patolojilerden ayırmak zordur ve bu durumlarda deri veya karaciğer biyopsisi gerekebilir (30,33,40).

Graft versus host hastalığından en çok etkilenen organ deridir. Akut GVHH tedavisi alan hastalarda yapılan bir çalışmada, tedavi başlangıcında %81'inde deri tutulumu, %54'ünde GİS tutulumu ve %50'sinde karaciğer tutulumu olduğunu saptamıştır. Cilt genellikle etkilenen ilk organdır ve GVHH sıklıkla engraftman ile çakışır (41,42).

Gastrointestinal GVHH genellikle cilt ve karaciğer GVHH gelişimi ile paralellik gösterir. Bulantı, kusma, iştahsızlık, ishal ve/veya karın ağrısı ile kendini gösterebilir. Gastroparezi kemik iliği nakli sonrası görülse de genellikle gastrik GVHH ile ilişkili değildir; bu nedenle, gastrik GVHH ile ilişkili kusmanın patogenezi belirsizliğini koruyor. GVHH ishali sekreuardır, ağır vakalarda barsak mukozasının sarkması nedeniyle lifli bir görünüme sahip olabilir. İshale, prostaglandin E2 tarafından uyarılan distal kolonda Cl⁻ ve K⁺ salgılanmasını indükleyen TNF- α aracılık edebilir. Graft versus host hastalığı ilişkili mukoza ülserasyonu, ciddi kan kaybına sebep olabilir ve bu durum körü prognozudur (41).

Hepatik GVHH'nin en bilinen histolojik özelliklerinden biri, lenfositlerin vasküler endotelial hücrelere bağlanması ve endotelit meydana getirmesidir. Portal alanların lenfositik infiltrasyonundan sonra perikolanjit oluşur ve sonuçta safra kanalı yıkımına yol açar. Sarılık gelişimi veya alkalen fosfataz ve bilirubin artışı, GVHH'nin ilk bulgularıdır, safra epitelindeki hasarı yansıtır. Transaminaz yüksekliği nakil sonrası birçok sebeple görülebildiğinden ayırıcı tanının doğru yapılması gereklidir (37,41).

Tablo 10. Akut GVHH klinik bulguları ve evreleme (40)

Evre	Deri	Karaciğer (Bilirubin)	Gastrointestinal Sistem (ishal miktarı)
1	Makülopapüler raş (vücut yüzey alanının <%25)	2-3 mg/dL	10-20 mL/kg/gün ya da günde 4-6 kez
2	Makülopapüler raş (vücut yüzey alanının %25-50)	3-6 mg/dL	20-30 mL/kg/gün ya da günde 7-10 kez
3	Makülopapüler raş (vücut yüzey alanının >%50)	6-15 mg/dL	>30 mL/kg/gün ya da günde >10 kez
4	Jeneralize eritrodermi, büllöz lezyon ve deskuamasyon	>15 mg/dL	İleusun eşlik ettiği ya da etmediği şiddetli karın ağrısı, kanlı ishal

Kronik GVHH: Kronik GVHH, nakil sonrası relaps dışı mortalitenin ana nedenidir. Akut GVHH'nin ilerleyen dönemde kronikleşmesi ya da akut dönem olmadan ortaya çıkabilir. Alıcı yaşının ileri olması ve akut GVHH öyküsü, kronik GVHH için en büyük risk faktörleridir. Bu nedenle, akut GVHH önleme stratejileri, kronik hastalığın önlenmesine etkilidir. Kronik GVHH, tipik olarak otoimmün özelliklerle ortaya çıkar. Kronik GVHH bulguları aşağıdaki tabloda belirtilmiştir (42).

Tablo 11. Kronik GVHH klinik bulguları (42)

Cilt	Depigmentasyon, alopesi, poikilodermi, liken planus like erüpsiyonlar, skleroz
Tırnak	Tırnak distrofisi ya da kaybı
Ağız içi	Kserostomi, ülserasyonlar, skleroz
Göz	Göz kuruluğu, Sicca sendromu, konjunktivit
Kas iskelet	Miyozit, eklem kontraktürleri
Genital sistem	Vajinal sklerozis, ülserasyonlar
GİS	Anoreksi, kilo kaybı, özofajial web veya striktürler
Karaciğer	Sarıklık, transaminaz yüksekliği

Akciğer	Solunum Fonksiyon testinde restriktif bulgular, bronşiolitis obliterans
Böbrek	Nefrotik sendrom
Kardiyak	Perikardit
Kemik iliği	Anemi, nötropeni, trombositopeni

2.3.5 Profilaksi Rejimleri

Metotreksat, kalsinörin inhibitörleri (siklosporin (CsA)/takrolimus), mikofenolat mofetil (MMF), sirolimus ve metilprednizolon nakil sonrası GVHH profilaksisi için tek başına veya kombinasyon halinde kullanılan en yaygın ilaçlardır. Kalsinörin inhibitörü ile metotreksat (MTX) veya metilprednizolon en sık tercih edilen kombinasyondur. Yapılan çalışmalar, CsA ve MTX kombinasyonunun, hastaliksız sağkalım ile GVHH profilaksisi için en iyi seçenek olduğunu ileri sürmektedir (30,37).

Takrolimus, CsA ile benzer bir etki mekanizmasına sahiptir. Aktivitesini FK bağlayıcı proteine bağlanarak gösterir. Greft reddinin önlenmesinde CsA kadar etkili olduğu ve potansiyel olarak daha az toksik olduğu bulunmuştur. Klinik çalışmalar takrolimus+ MTX kombinasyonunu değerlendirmiştir ve bu kombinasyonun GVHH'nın önlenmesinde etkili olduğunu göstermektedir. Takrolimus ile CsA karşılaştıran çalışmalarda da, takrolimusun akut GVHH'nin profilaksisi için daha etkin olduğu, fakat mortaliteyi etkilemediği bulunmuştur. Derece II-IV akut GVHH insidansı, takrolimus alan hastalarda siklosporin grubundaki hastalara kıyasla anlamlı olarak daha düşük bulundu. Bu konudaki çalışmalar devam etmektedir (37,43).

Tablo 12'de GVHD profilaksi ve tedavisi için kullanılan ajanların mekanizması ve etkileri özetlenmiştir.

2.3.6 GVHH Tedavisi

Sadece cilt tutulumu gösteren grade I aGvHH, tek başına topikal steroidlerle etkili bir şekilde tedavi edilebilir. Grade I GvHH'nin erken sistemik tedavisi denenmiş fakat uzun vadeli bir avantaj göstermemiştir. Daha ileri dereceler sistemik tedavi gerektirir. 2 mg/kg/gün metil-prednizolon 7-14 gün devam edilerek sonrasında kademeli olarak azaltılır. Artan GvHH derecesi ile yanıt şansı azalır, fakat hastaların yaklaşık %40-50'si steroid yanıtlıdır. Viral ve fungal enfeksiyonlar, uzun süreli steroid tedavisinin sık görülen komplikasyonlarıdır (22).

Siklosporin, anti-timoglobulin veya antilenfosit globulin gibi diğer immünosupresif ajanlar da GVHH tedavisinde kullanılmaktadır. Akut GVHH tedavisi için monoklonal antikolar giderek daha fazla kullanılmaktadır. İnterlökin-2 reseptörünün (IL-2R) bir zincirine yönelik bir monoklonal Ig G1 olan Daclizumab, aktive edilmiş lenfositler üzerinde rekabetçi bir IL-2 inhibitörüdür. Bu ajan, ilerlemiş veya steroide dirençli GVHH'li hastalarda çalışılmış, infüzyonla ilgili reaksiyonlar olmaksızın iyi tolere edilmiştir. Bazı yeni monoklonal antikolar, GVHH'daki terapötik müdahale için gelecekte kullanım için umut vaat etmektedir (37).

2.3.7 Profilakside Metotreksatın Rolü

Metotreksat bir antimetabolit ve folik asit antagonistidir. Folik asit, dihidrofolat redüktaz (DHFR) gibi timidin ve pürin biyosentezinde yer alan metiltransferazlar için bir kofaktör görevi görür. Bu yolla MTX, DNA ve RNA sentezi, protein sentezi yollarını inhibe eder. MTX immünosupresyonu T-hücre proliferasyonunu baskılayarak sağlar. Anti-inflamatuar ve antiproliferatif etkiler, MTX'in GvHH'yı önlemesi için önemli olmasına rağmen, birçok hastada önemli toksisite ve yan etkilere neden olmaktadır. Özellikle yüksek risk grubundaki hastalarda daha yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkili olan mukozit, gecikmiş engraftman, hepatotoksisite ve nefrotoksisite ile ilişkili bulunmuştur (44).

Metotreksat (MTX), nakil sonrasında graft-versus-host hastalığının profilaksisi için şu anda kullanılan ana terapötik ajanlardan biridir. Tez çalışmamızda lösemi

sebebiyle hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalara verilen profilaksilerin GVHH gelişimi, nüks ve mortalite gelişimine etkisini inceledik.

Tablo 12. GVHH için verilen profilaksi ve tedaviler (41)

İlaç	Mekanizma	Yan etkiler
Kortikosteroidler	Direkt lenfosit toksisitesi, pro-inflamatuar sitokinlerin baskılanması	Hiperglisemi, akut psikoz, ağır miyopati, nöropati, osteoporoz, katarakt
Metotreksat (MTX)	Antimetabolit, donör T lenfosit proliferasyonunun baskılanması	Renal, hepatik ve gastrointestinal toksisite
Siklosporin A (CsA)	IL-2 supresyonu, kalsiyum bağımlı sinyal iletim yollarında baskılama	Renal ve hepatik yetmezlik, hipertansiyon, hiperglisemi, baş ağrısı, bulantı kusma, hirsutizm, nöbet
Takrolimus	IL-2 reseptörü, kalsiyum bağımlı sinyal iletim yollarında baskılama	CSA benzeri yan etkiler
Mikofenolat mofetil (MMF)	De-novo pürin sentez inhibisyonu	Kas ağrısı, karın ağrısı, bulantı kusma, ishal, nötropeni
Antitimosit globülin (ATG)	Donör T hücrelerini yok edecek poliklonal immünglobulin	Anafilaksi, serum hastalığı

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Helsinki Bildirgesi kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak planlandı. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi 2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 01.09.2021 tarih ve E2-21-608 nolu kararı ile onay alındıktan sonra araştırmaya başlandı.

Nisan 2010- Ağustos 2019 ayları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı Kök Hücre Transplantasyon Ünitesinde; Ağustos 2019-Ekim 2020 ayları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Kök Hücre Transplantasyon Ünitesinde lösemi sebebiyle kök hücre nakli yapılan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, nakle neden olan primer hastalığı, nakilde hastalık durumu, eşlik eden genetik anomali olup olmadığı, tanıda ekstrapredüller tutulum olup olmadığı, nakil tarihi, HLA uyumu, verilen CD 34 ve çekirdekli hücre miktarı, kök hücre kaynağı, nakil öncesi aldığı hazırlık rejimi, GVHH profilaksi rejimi, akut ve kronik GVHH öyküsü, relaps durumu, ikinci kez nakil olup olmadığı ve mortalite durumu hasta dosyaları ve hastane bilgi sistemi kullanılarak kaydedildi.

Hastaların aldığı GVHH profilaksi rejimleri dozları ile kaydedilerek, dozların nüks ve mortaliteye etki durumunun değerlendirilmesi hedeflendi. Retrospektif olan bu çalışmada hasta popülasyonuna herhangi bir tetkik yapılmamıştır.

3.1. VERİLERİN İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRİLMESİ

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 22.0 (Version 26.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum-maksimum) olarak özetlendi. Verilerin normal dağılıp dağılmadığı Shapiro-Wilk testi ile test edilmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki Kare test ve Fisher Exact test kullanılmıştır. İki bağımsız grubun karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Sağkalım değerlendirmesinde Kaplan-Meier ölçeği kullanılmıştır. Sağkalım risk değerlendirmesinde Cox regresyon analizi kullanılmıştır. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0,05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmamıza Nisan 2010-Ekim 2020 arasında merkezimizde lösemi sebebiyle hematopoetik kök hücre nakli yapılan 156 hasta dahil edildi. Bu hastalardan 94 tanesi ALL, 40 tanesi AML, 22 tanesi JMML, KML, MDS tanılarıyla HKHN yapıldı. Çalışmamızın tüm bulguları, hastalık grubuna göre ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Hastaların demografik bilgileri Tablo 13'te gösterilmiştir.

Tablo 13. Hastaların demografik bilgileri

	ALL	AML	Diğer (JMML, KML, MDS)
Cinsiyet			
Erkek	64 (%68,1)	19 (%47,5)	14 (%63,6)
Kız	30 (%31,9)	21 (%52,5)	8 (%36,4)
Tanıdaki yaş (yıl)	5,79 ± 4,51	8,77 ± 5,85	8,58 ± 5,52
Ortalama±SD			
(min-max)	(0,62—18,08)	(0,64—17,55)	(0,61—16,98)
<4 yaş [n, (%)]	14 (15)		
4-12 yaş [n, (%)]	52 (55)		
>12 yaş [n, (%)]	28 (30)		
Nakildeki yaş (yıl)	9,21 ± 4,52	9,52 ± 6,08	9,08 ± 5,36
Ortalama±SD			
(min-max)	(1,67—18,73)	(1,22—19,32)	(0,99—17,32)
EM tutulum olanlar	22 (%23,4)	5 (%12,5)	0
Genetik değişiklik			
Var	51 (%54,3)	23 (%57,5)	16 (%72,7)
Yok	35 (%37,2)	16 (%40)	4 (%18,2)

Donör tipi			
MSD	58 (%61,7)	27 (%67,5)	15 (%68,2)
MRD	5 (%5,3)	4 (%10)	1 (%4,5)
MUD	25 (%26,6)	7 (%17,5)	4 (%18,2)
Haplo	6 (%6,4)	2 (%5)	2 (%9,1)
Kök hücre kaynağı			
Kemik İliği	44 (%46,8)	27 (%67,5)	11 (%50)
Periferik Kan	46 (%48,9)	12 (%30)	8 (%36,4)
Kİ+PKH	3 (%3,2)	0	2 (%9,1)
Kordon kanı	1 (%1,1)	0	0
Kordon kanı + Kİ	0	1 (%2,5)	1 (%4,5)
Nakilde hastalık durum			
CR1	49 (%52,1)	32 (%80)	18 (%81,8)
CR2	32 (%34,0)	6 (%15)	1 (%4,5)
CR3 ve üzeri (refrakter)	13 (%13,8)	2 (%5)	0

ALL: akut lenfoblastik lösemi, AML: akut myeloblastik lösemi, JMML: juvenil myelomonositik lösemi, MDS: myelodisplastik sendrom, KML: kronik myelositik lösemi, EM: ekstrameduller tutulum, MSD: uyumlu kardeş donör, MRD: uyumlu akraba donör, MUD: uyumlu akraba dışı donör, Kİ: kemik iliği, PKH: periferik kök hücre, CR: komplet remisyon

Bulguların devamında hastalıkların seyrinin, verilen hazırlama rejimindeki farklılıklar nedeniyle ALL, AML ve diğer lösemi tipleri olarak ayrı ayrı ele alınacaktır.

4.1. ALL Hasta Grubuna Ait Bulgular

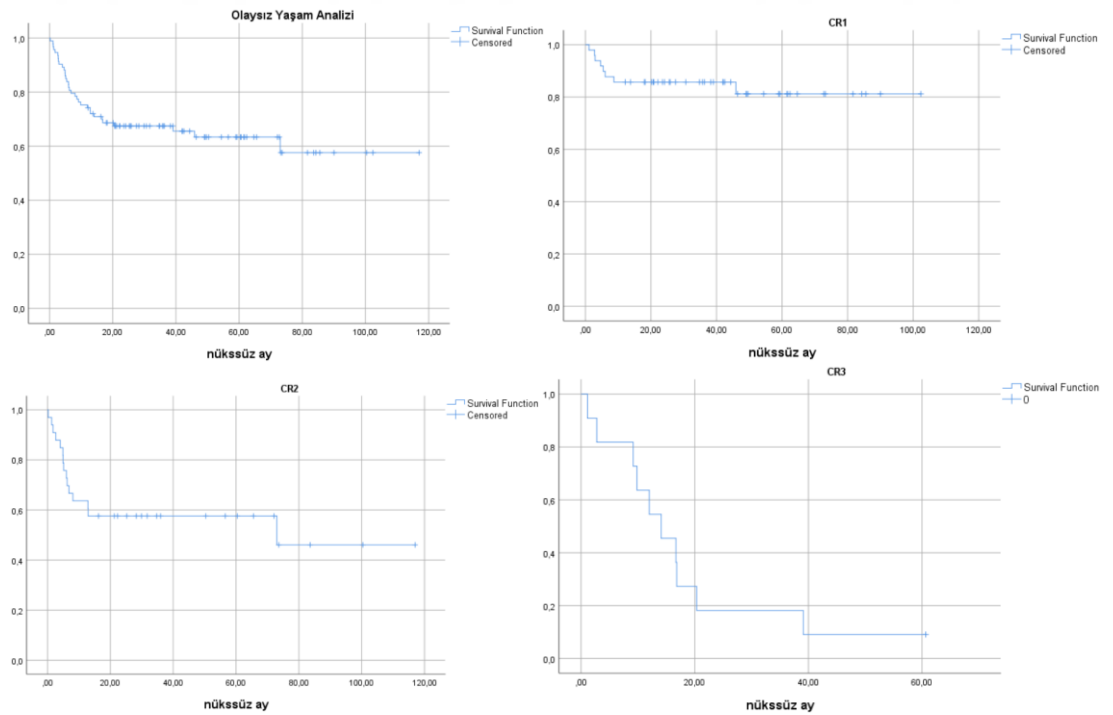
Akut lenfoblastik lösemi tanısıyla nakil yapılan hastalar hücre tiplerine göre incelendiğinde 94 hastanın 77'si (%81,9) pre-B ALL ve 17'si (%18,9) T-ALL olarak tiplendirilmişti. Nakil esnasındaki remisyon durumlarına göre hastalar CR1, CR2, CR3 ve refrakter olarak üç gruba ayrıldı. Nakil sırasındaki hastalık durumuna göre oluşturulan gruplar, donör tipi, hazırlık rejimi, akut ve kronik GVHH gelişme durumu,

hastalara verilen metotreksat tedavi dozlarının olaysız sağkalıma ve mortaliteye etkisi karşılaştırıldı.

4.1.1 Olaysız Sağkalım Süresi (EFS)

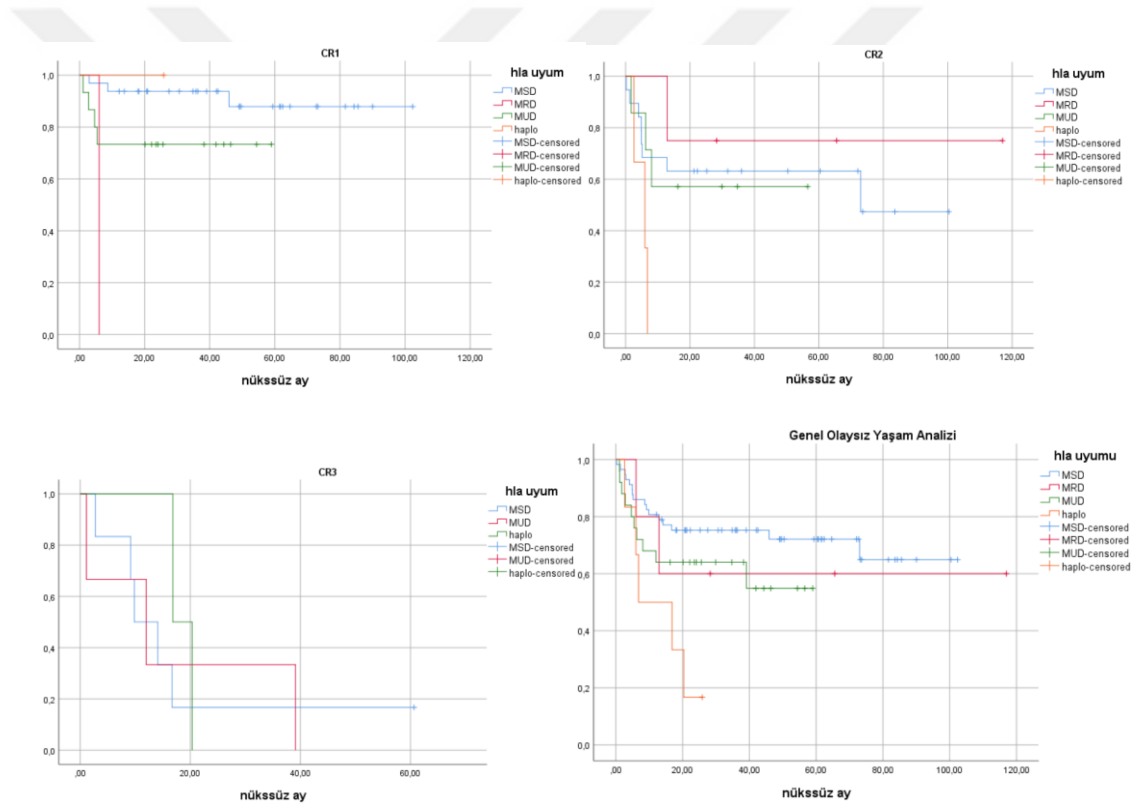
Akut lenfoblastik lösemi grubunda değerlendirilen 93 hasta, olaysız yaşam süresi açısından değerlendirildi. Olay; ölüm ve nüks olarak kabul edildi. 93 hastanın 60 tanesinde olay gelişmedi (%64,5). Ortalama olaysız yaşam süresi $75,6 \pm 5,86$ (%95 CI:64,1-87,18) olarak saptandı. Birinci yılda kümülatif olaysız yaşam süresi %74,2 \pm 4,9, 3.yılda %67,5 \pm 4,5, 5.yılda %63,4 \pm 5,4 olarak saptandı.

Tam remisyon 1 grubunda değerlendirilen 48 hastanın 41'inde olay gelişmemiştir. Tam remisyon 2'de nakil yapılan 33 hastadan 18'inde, CR3'te nakil yapılan 11 hastadan 1'inde olay gelişmedi. Ortalama olaysız yaşam süresi CR1 için $85,8 \pm 5,35$ ay (%95 CI 75,35-96,33); CR2 için $64,65 \pm 9,93$ ay (%95 CI: 45,18-84,12); CR3 için ise $18,42 \pm 4,96$ ay (%95 CI: 8,68-28,15) saptandı.



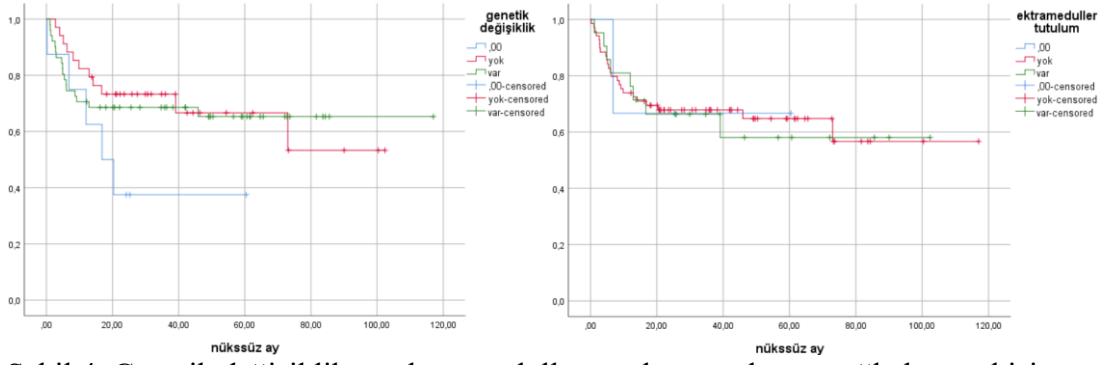
Şekil 2. ALL grubu için olaysız sağkalım grafikleri

Donör tipinin olaysız sağkalım süresine etkisi değerlendirildiğinde, MSD nakil yapılan 57 hastanın 41'inde, MRD nakil yapılan 5 hastanın 3'ünde, MUD nakil yapılan 25 hastanın 15'inde ve haploidentik nakil yapılan 6 hastanın 1'inde olay izlenmedi. Bu hastaların olaysız yaşam süreleri sırasıyla $74,87 \pm 5,8$, $73,99 \pm 23,57$, $37,64 \pm 5,22$, $13,07 \pm 3,45$ bulundu ($p:0,027$). Tam remisyon 1'deki nakillerde MSD'de 1. Ve 3. yılda EFS %93,8 ve 5.yılda EFS %87,9 düşmekte iken, MUD'da 1,3,5. yıllarda EFS %73,3 saptanmıştır. HLA uyumu kardeş nakillerinde istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek EFS saptanmıştır ($p<0,05$). Tam remisyon 2 ve üzeri nakillerde donör tipinin EFS üzerine anlamlı bir farkı saptanmadı. CR1-2-3 gruplarına göre olaysız sağkalım verileri Tablo 15'te mevcuttur.



Şekil 3. Donör tipinin olaysız sağkalıma etkisi

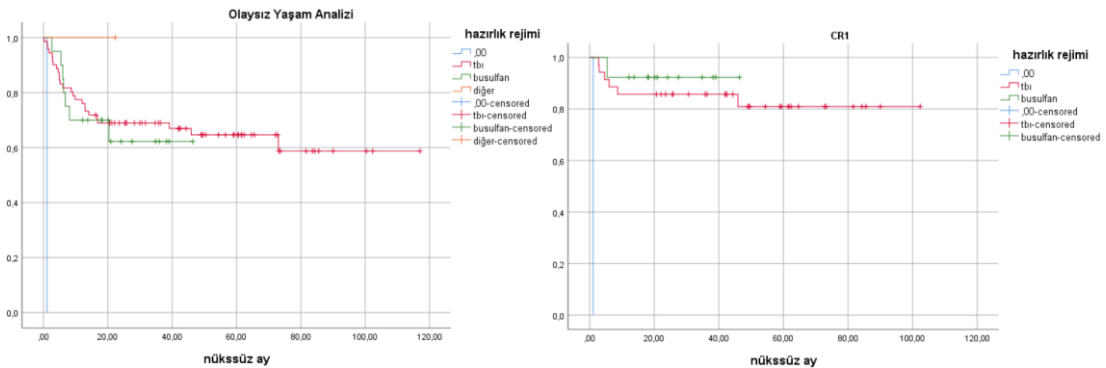
Tanı anında yüksek riskli genetik değişiklik mevcut olmayan 34 hastadan 23'ü (%67,6), genetik değişiklik olan 51 hastanın 34'ü (%66,7) hayattadır. 8 hastanın genetik verisine ulaşılammıştır. Olaysız yaşam süreleri sırasıyla $69,29 \pm 8,65$; $79,41 \pm 7,44$ izlenmiştir ($p:0,259$). ALL grubunda yüksek riskli genetik değişiklik görülmesinin olaysız yaşam süresine anlamlı etkisi saptanmamıştır.

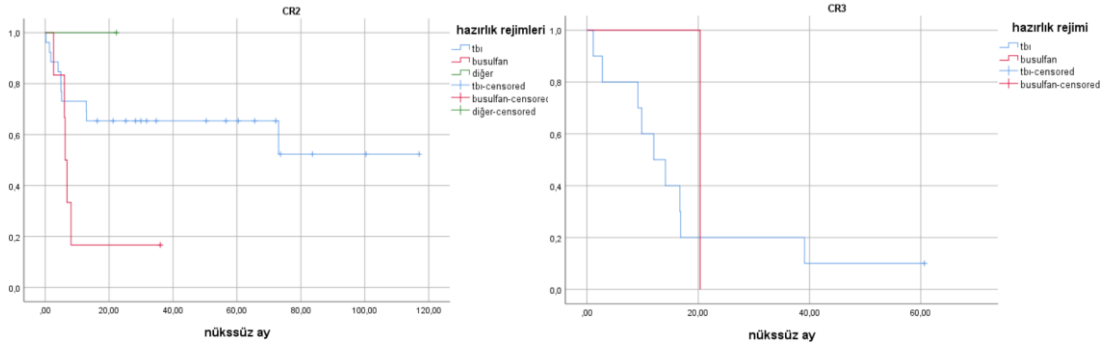


Şekil 4. Genetik değişiklik ve ekstrameduller tutulumun olaysız sağkalıma etkisi

Tanı anında ekstrameduller tutulum olmayan 69 hastanın 45'i (%65,2), tutulum olan 21 hastanın 13'ü (%61,9) hayattadır. Ortalama olaysız yaşam süreleri sırasıyla $75,80 \pm 6,94$; $65,45 \pm 10,21$ bulundu ($p:0,984$). ALL hastaları için tanı anında ekstrameduller tutulum bulunması olaysız yaşam süresinde anlamlı değişikliğe sebep olmamaktadır.

Verilen hazırlık rejimleri TVI -Busulfan bazlı rejimler olarak değerlendirildi. TVI (total vücut ışınlanması) bazlı rejim alan 71 hastanın 46'sı (%64,8), busulfan bazlı rejim alan 20 hastanın 13'ü (%65) ve treosulfan bazlı hazırlık rejimi alan 1 hasta halen hayattadır ($p<0,05$). TVI bazlı rejim alan hastaların olaysız sağkalım süresi anlamlı derecede yüksek saptandı. CR1-2-3 gruplarına göre hazırlık rejimi verileri Tablo 15'te verilmiştir. CR1'de TVI bazlı rejimlerin olaysız yaşam süresini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttırdığı saptanmıştır, CR2 ve CR3'te anlamlı etkisi yoktur. Nakil anındaki yaş gruplarına göre bakıldığında TVI, 4 yaş altında 3 hastaya (%4), 4-12 yaş arasında 45 hastaya (%62,5) ve 12 yaş üzeri 24 hastaya (%33,3) verilmiştir. Busulfan içeren kemoterapi 4 yaş altında 10 hastaya (%50), 4-12 yaş arasında 6 hastaya (%30) ve 12 yaş üzeri 4 hastaya (%20) verilmiştir.





Şekil 5. Hazırlık rejimlerinin olaysız sağkalıma etkisi

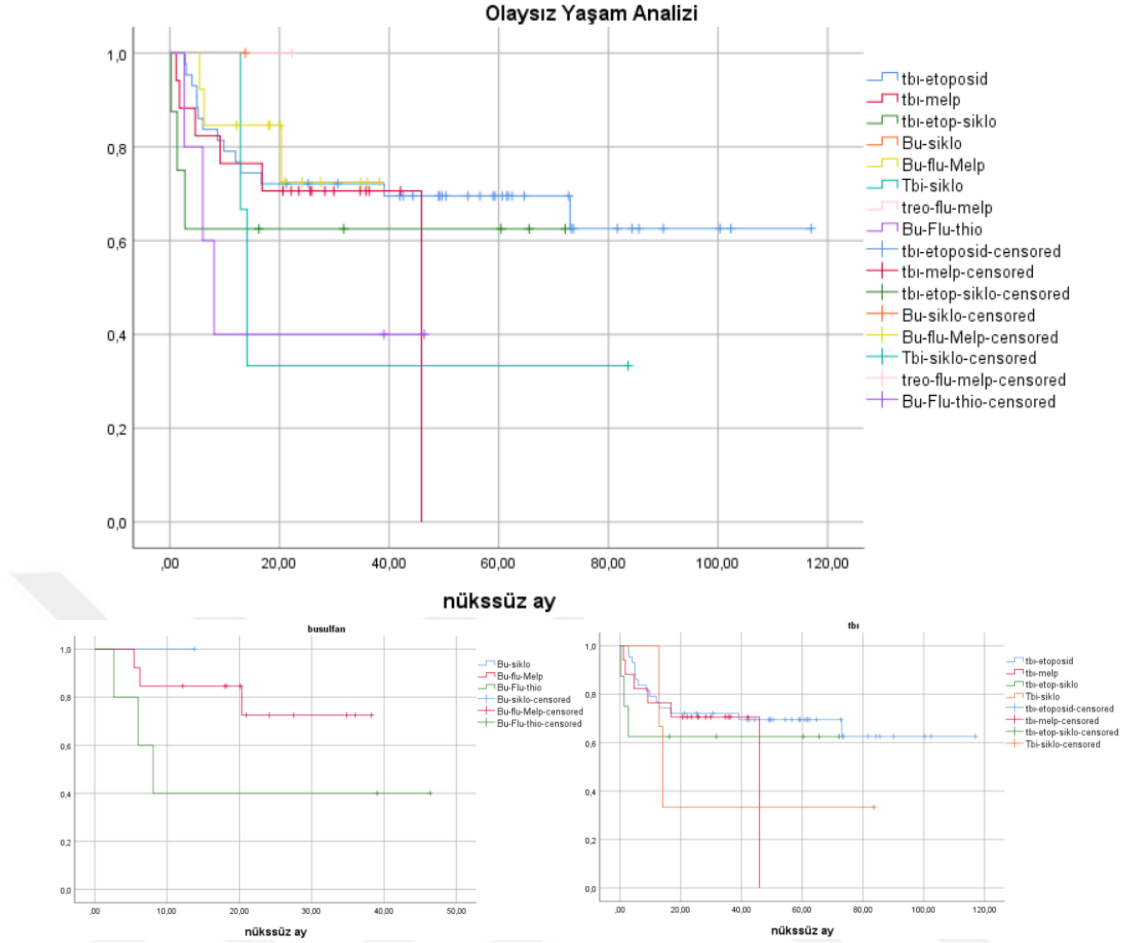
Hazırlık rejimleri kendi içerisinde de alt gruplara ayrılarak incelendi. TVI bazlı rejim alan grubun busulfana göre üstünlüğü mevcut iken, verilen diğer kemoterapötik ajanlar incelemeye dahil edildiğinde olaysız sağkalım analizinde anlamlı fark saptanmadı ($p:0,665$). Tüm alt gruplar Tablo 14’te değerlendirildi. Total vücut ışınlanması alan hastalarda 1.yıl ve 3.yıl EFS sırasıyla $\%76,1\pm5,1$ ve $\%69\pm5,5$ saptandı. Busulfan için ise 1.yıl $\%70\pm10,2$ ve 3.yıl $\%62,2\pm11,7$ saptandı ($p<0,05$)

TVI grubu ve busulfan grubu aldıkları diğer kemoterapi rejimlerine göre ayrı ayrı değerlendirildiğinde de p değerleri sırasıyla $p:0,693$ ve $p: 0,242$ saptandı. Her iki grupta da olaysız sağkalım süresi açısından anlamlı farklılık izlenmedi.

Tablo 14. Hazırlık rejimleri ile olaysız sağkalım ilişkisi

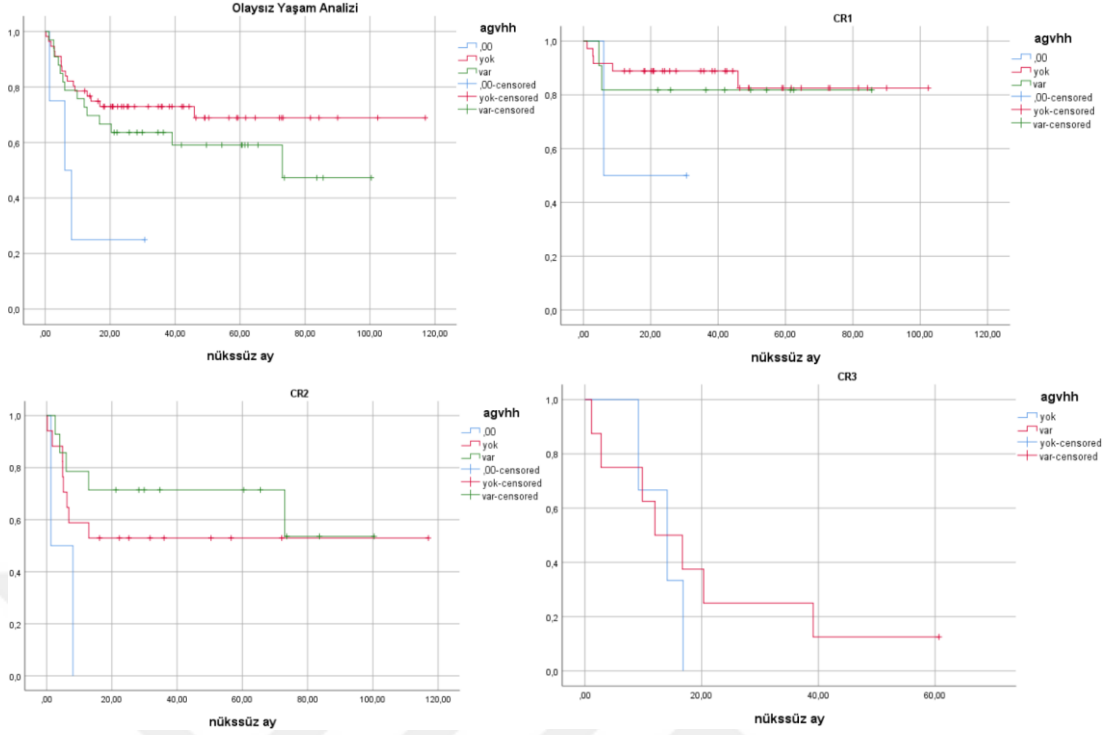
	N	YAŞAYAN	%	ORTALAMA OLAYSIZ SAĞKALIM (AY)
TVI-ETOPOSİD	43	29	67,4	81,39±7,81 (%95 CI: 66,08-96,71)
TVI-MELFALAN	17	11	64,7	34,37±4,81 (%95 CI: 24,93-43,81)
TVI-ETO-CYC	8	5	62,5	45,6±12,1 (%95 CI: 21,89-69,34)
BU-CYC	1	1	100	
BU-FLU-MELP	13	10	76,9	
TVI-CYC	3	1	33,3	14,1±1 (%95 CI: 12,12-16,07)
TREO-FLU-MELP	1	1	100	
BU-FLU-THİO	5	2	40	

TVI: total vücut ışınlanması, ETO: etoposid, CYC: siklofosamid, FLU: fludarabin, MELP: melfalan, TREO: treosülfan, THİO: thiotepa



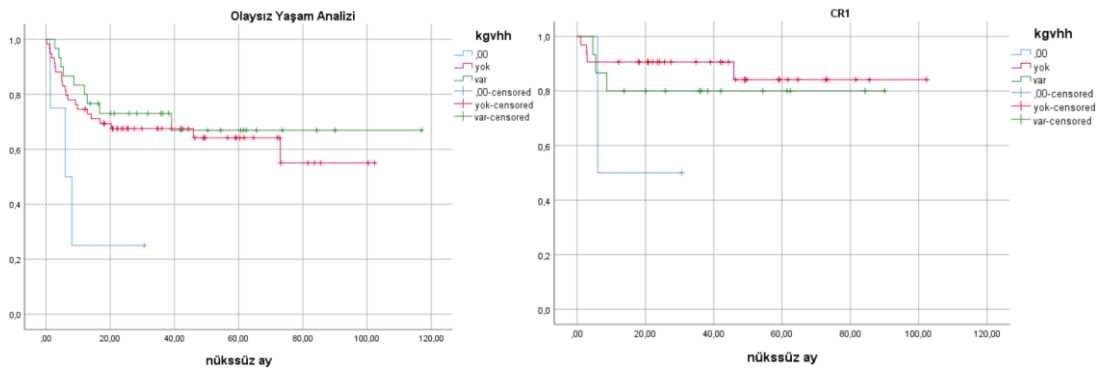
Şekil 6. Olaysız sağkalım-Hazırlık rejimi grafikleri

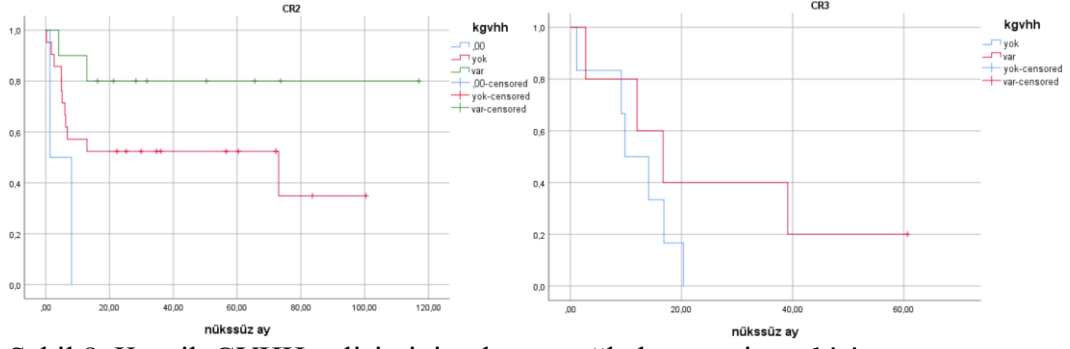
Akut GVHH gelişmeyen 56 hastanın 40'ında (%71,4) olay gelişmemiş iken, GVHH gelişen 33 hastanın 19'unda (%57,4) olay gelişmemiştir. 4 kişinin akut GVHH verisine ulaşılamamıştır. aGVHH gelişmeyen ve gelişenlere göre ortalama olaysız sağkalım süresi sırasıyla $84,27 \pm 6,94$ ay, $60,83 \pm 7,91$ ay bulunmuştur ($p:0,040$). ALL hasta grubunda aGVHH gelişmemesi olaysız sağkalım süresini anlamlı şekilde uzatmaktadır. CR1-2-3 gruplarına göre değerlendirildiğinde anlamlı fark izlenmemiştir. Grupların istatistiksel verileri Tablo 15'te verilmiştir.



Şekil 7. Akut GVHH gelişiminin olaysız sağkalım üzerine etkisi

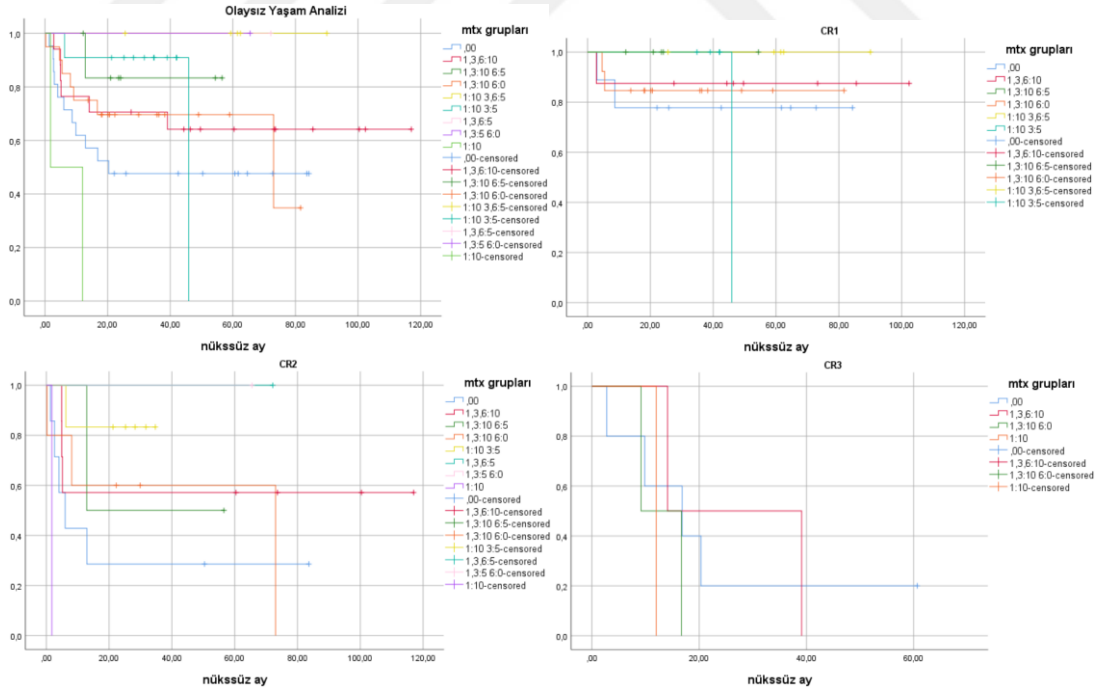
Kronik GVHH açısından değerlendirildiğinde GVHH gelişmeyen 59 hastanın 38'inde (%64,4) olay gelişmemiş iken, GVHH gelişen 30 hastanın 21'inde (%70) olay gelişmemiştir. 4 kişinin kronik GVHH verisine ulaşılamamıştır. Ortalama olaysız sağkalım süresi sırasıyla $66,79 \pm 6,22$ ay, $82,97 \pm 9,49$ ay bulunmuştur ($p:0,060$) ALL hasta grubunda kGVHH gelişme durumunun olaysız sağkalım süresinde anlamlı etkisi yoktur. CR gruplarına göre değerlendirildiğinde CR1-3 gruplarında anlamlı fark izlenmezken, CR2'de kronik GVHH gelişmesi olaysız sağkalım süresini anlamlı şekilde uzatmıştır. Grupların istatistiksel verileri Tablo 15'te verilmiştir.





Şekil 8. Kronik GVHH gelişiminin olaysız sağkalım üzerine etkisi

GVHH profilaksilerinin olaysız sağkalıma etkisi değerlendirildiğinde MTX almayan 21 hastanın 11'inde (%47,6), 1, 3, 6.gün 10 mg/m² alan 17 hastanın 11'inde (%64,7), 1, 3.gün 10, 6.gün 5mg/m² alan 7 hastanın 6'sı (%85,7), 1, 3.gün 10 mg/m² alan 20 hastanın 13'ü (%65), 1.gün 10, 3,6.gün 5mg/m² alan 5 hastanın tamamı, 1.gün 10,3.gün 5mg/m² alan 11 hastanın 9'u (%81,8), 1,3,6.gün 5mg/m² ve 1,3.gün 5mg/m² alan iki hasta olay gelişmeksizin hayattadır (p<0,05). Daha düşük doz mtx alan gruplarda olaysız sağkalım süresi anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.



Şekil 9. Metotreksat dozlarının olaysız sağkalım üzerine etkisi

Tablo 15. ALL hasta grubunun CR1-2-3 gruplarındaki istatistiksel EFS verileri

		N	Olaysız	Ortalama Olaysız Yaşam Süresi	Kümülatif Olaysız Yaşam Yüzdeleri			P değeri
					12.ay (%)	36.ay (%)	60.ay (%)	
CR1 (n:49)	Hazırlık Rejimi							
	TVI bazlı	34	29	85,77±6,15 (73,7-97,83)	85,07±5,9	85,07±5,9	81±7,3	
	Busulfan bazlı	13	12	43,24±3,02 (37,31-49,18)	92,3±7,4	92,3±7,4		p<0,05
Metotreksat Dozu	MTX almayan	9	7		77,8±13,9	77,8±13,9	77,8±13,9	
	1,3,6.gün 10 mg/m2	8	7		87,5±11,7	87,5±11,7	87,5±11,7	
	1,3.gün 10, 6.gün 5mg/m2	5	5					p=0,80
	1,3.gün 10, 6.gün yok	13	11		84,6±10	84,6±10	84,6±10	
	1.gün 10, 3,6.gün 5mg/m2	5	5					
	1.gün 10, 3.gün 5mg/m2	5	4		100	100	0	
Donör tipi	MSD	32	29		93,8±4,3	93,8±4,3	87,9±6,9	
	MRD	1	0		0	0	0	p<0,05
	MUD	15	11		73,3±11,4	73,3±11,4	73,3±11,4	
	Haplo	1	1					
	Yok	36	31	87,83±6,03 (76-99,67)	88,9±5,2	82,5±7,8		p=0,369
kGVHH	Var	11	9	70,92±9,36 (52,56-89,28)	81,8±11,6			
	Yok	32	28	89,32±6,07 (77,42-101,23)	90,6±5,2	84,2±7,9	84,2±7,9	p=0,318
	Var	15	12	73,27±8,65 (56,31-90,24)	80±10,3	80±10,3	80±10,3	
CR2 (n:33)								
Hazırlık Rejimi	TVI bazlı	26	16		73,1±8,7	65,4±9,3	65,4±9,3	
	Busulfan bazlı	6	1		16,7±15,2			p=0,093
Metotreksat Dozu	MTX almayan	7	2		42,9±18,7	28,6±17,1	28,6±17,1	
	1,3,6.gün 10 mg/m2	7	4		57,1±18,7	57,1±18,7	57,1±18,7	
	1,3.gün 10, 6.gün 5mg/m2	2	1		100	50±37,5		
	1,3.gün 10, 6.gün yok	5	2		60±21,9	60±21,9	60±21,9	p=0,066
	1.gün 10, 3.gün 5mg/m2	6	5		83,3±15,2	83,3±15,2		
	1,3,6.gün 5 mg/m2	1	1					
	1,3.gün 5 mg/m2	1	1					
	1.gün 10 mg/m2	1	0		0	0	0	
Donör tipi	MSD	19	11	60,82±0,52	63,2±11,1	63,2±11,1	63,2±11,1	
	MRD	4	3	90,98±22,53	100	75±21,7	75±21,7	p=0,085
	MUD	7	4	34,61±9,60	57,1±18,7	57,1±18,7		
	Haplo	3	0	5,14±,27	0	0	0	
	Yok	17	9	64,46±13,52 (37,95-90,97)	52,9±12,1	52,9±12,1	52,9±12,1	

	Var	14	9	68,62±11,35 (46,37-90,88)	78,6±11	71,4±12,1	71,4±12,1	p:0,069
kGVHH	Yok	21	10	50,24±10,17 (30,30-70,18)	52,4±10,9	52,4±10,9	52,4±10,9	
	Var	10	8	95,29±13,74 (68,35-122,23)	80±12,6	80±12,6	80±12,6	p<0,05
CR3 (n:11)								
Hazırlık Rejimi	TVI bazlı	10	1	12±3,37 (5,38-18,61)	50±15,8	20±12,6	10±9,5	
	Busulfan bazlı	1	0	20,33	0	0	0	p:0,637
Metotreksat Dozu	MTX almayan	5	1	16,83±7,66	60±21,9	20±17,9	20±17,9	
	1,3,6.gün 10 mg/m2	2	0	26,6±12,5	100	50±35,4	0	p:0,586
	1,3.gün 10, 6.gün yok	2	0	12,93±3,76	50±35,4	0	0	
	1.gün 10 mg/m2	1	0	12	0	0	0	
Donör tipi	MSD	6	1	18,87±7,83	50±20,4	16,7±15,2		
	MUD	3	0	17,41±11,28	33,3±27,2	33,3±27,2	0	p:0,87
	Haplo	2	0	18,58±1,75	50±35,4	50±35,4		
aGVHH	Yok	3	0	14,1±4,02 (6,20-21,99)	66,7±27,2	0	0	
	Var	8	1	12±4,85 (2,48-21,51)	50±17,7	25±15,3	12,5±11,7	p:0,539
kGVHH	Yok	6	0	11,9±2,75 (6,49-17,30)	50±21,4	40±21,9	20±17,9	
	Var	5	1	26,24±9,37 (7,88-44,61)	60±21,9	40±21,9	20±17,9	p:0,242

Olaysız sağ kalımı etkileyen faktörler için yapılan Cox regresyon analizi sonuçları Tablo 16’da verilmiştir.

Tablo 16: ALL Hastalarında EFS’yi Etkileyen Cox Regresyon Analizi

Risk Faktörü	RR(%95 GA)*	p-değeri **
Nakil Yaş Grubu (<4 yaş)^a		p<0,001
4-12 yaş	0,23 (0,04-1,42)	0,11
>12 yaş	0,03 (0,04-0,262)	0,001
ALL Tipi^b	3,84 (1-10,8)	0,05
CR-1^c		<0,001
CR (1-2)	0,13 (0,05-0,32)	0,001
CR (1-3)	0,48 (0,21-1,1)	0,074

*RR: hazard oranı ile gösterilen relatif risk ve %95 güven aralığı

**Sadece modelde kalan değişkenler için verilmiştir. Diğer değişkenlerde yeterli veri olmadığı için olaysız sağ kalım modellemede etkili bulunmadıkları (p>0,05) için model dışında kalmıştır.

a: 4-12 yaş ve >12 yaş kemik iliği yapılan olgular, < 4 yaşında kemik iliği nakli yapılan

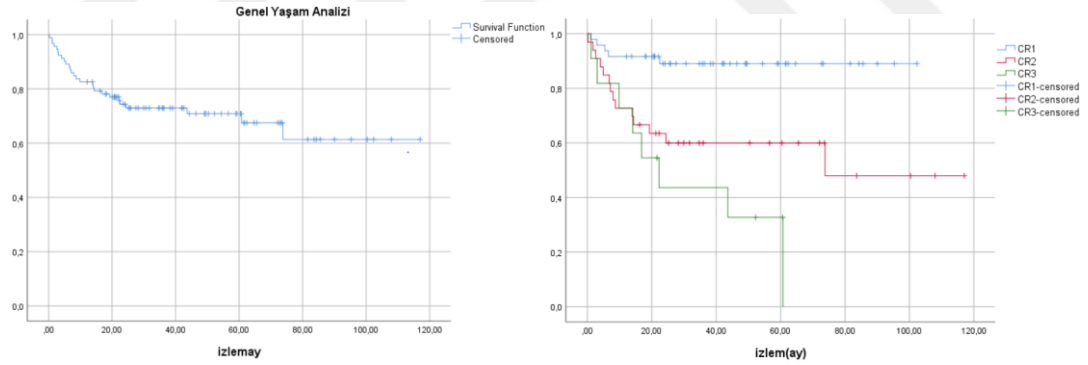
olgularla karşılaştırıldığında, olay görülme olasılığı sırasıyla 0,23 ve 0,03 kat artmaktadır (istatistiksel olarak anlamlı).

b: T-ALL hastalarda olay görülme olasılığı B-ALL'li hastalara göre 3,84 kat artmıştır ve istatistiksel olarak anlamlıdır.

c: 3. ve 2. remisyondan sonra kemik iliği nakli yapıla olgular, 1. remisyondan sonra kemik iliği nakli yapıla olgular ile karşılaştırıldığında olay görülme olasılığı sırasıyla 0,13 ve 0,48 kat artmaktadır (istatistiksel olarak anlamlı).

4.1.2 Genel Sağkalım Süresi (OS)

ALL grubunda izlenen 93 hastanın ortalama sağkalım zamanı $81,8 \pm 5,77$ ay ($70,58-93,2$) olarak saptandı. 27 hasta kaybedildi, yaşam oranı %70,7 olarak saptandı. Kümülatif yaşam yüzdeleri 1.yılda %82,6 \pm 4, 3.yılda %73 \pm 4,8 ve 5.yılda %67,5 \pm 5,8 saptandı. Komplet remisyona göre ortalama sağkalım süreleri Tablo 17'de özetlenmiştir.



ALL genel yaşam analizi

CR1-2-3 gruplarına göre yaşam analizi

Şekil 10. ALL hasta grubunun genel yaşam analizi

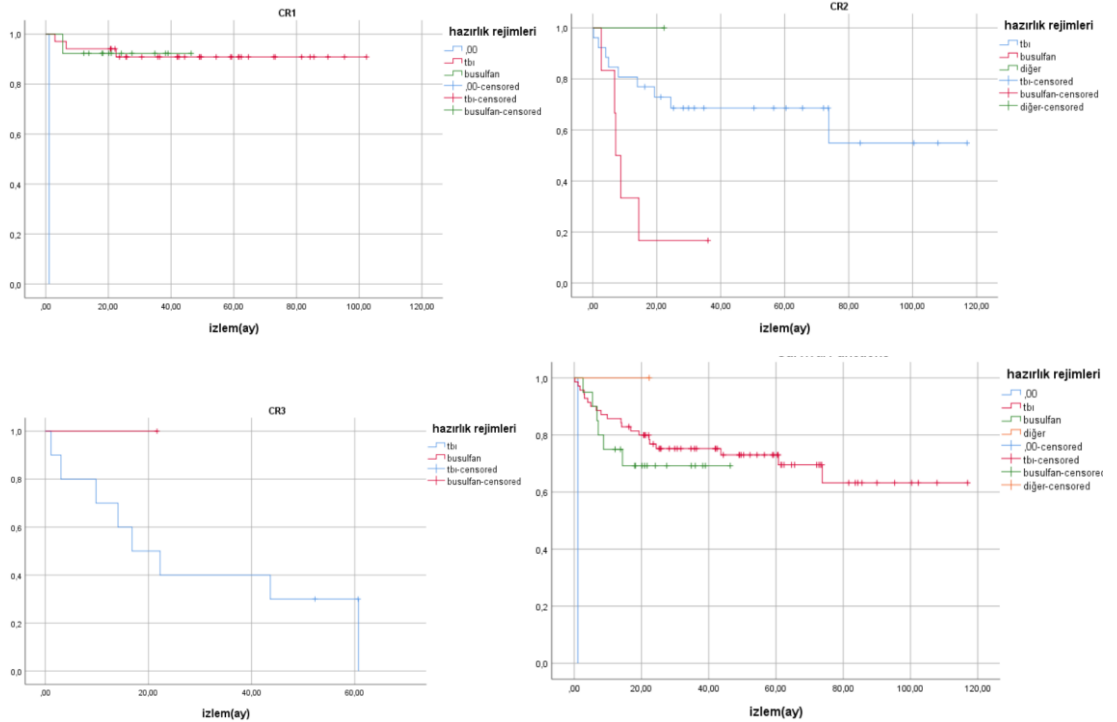
Tablo 17. Komplet remisyona göre hasta sayısı ve mortalite durumu

	N	Yaşayan	Ortalama Yaşam Süresi (ay)	Min-Max
CR1	48	43 (%89,6)	92,07 (\pm 4,35)	83,54-100,61
CR2	33	19 (%57,6)	68,64 (\pm 9,75)	49,52-87,76
CR3 ve refrakter	11	3 (%27,3)	31,15 (\pm 7,74)	15,97-46,33

Hasta grubumuzda değerlendirilen 93 hastanın 48'ine CR1'de nakil yapılmış olup yaşam oranı %89,6 izlenmiştir. CR2'de nakil yapılan 33 hastanın %57,6'sı, CR3 ve refrakter dönemde nakil yapılan 11 hastanın ise %27,3'ü yaşamına devam etmektedir. 2 hastanın remisyon durumu bilinmemektedir. Ortalama yaşam süresi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde CR1'de yüksek olarak saptandı. ($p < 0,05$)

CR1 grubunda 30 hastada yüksek riskli genetik değişiklik mevcuttur, sağkalım açısından anlamlı fark izlenmemiştir. CR2 grubunda 17 hastada, CR3 grubunda 3 hastada genetik değişiklik mevcuttur. ALL hastaları arasında yüksek riskli genetik değişiklik durumu ile yaşam süresi arasında anlamlı fark bulunmamıştır. ($p > 0,05$)

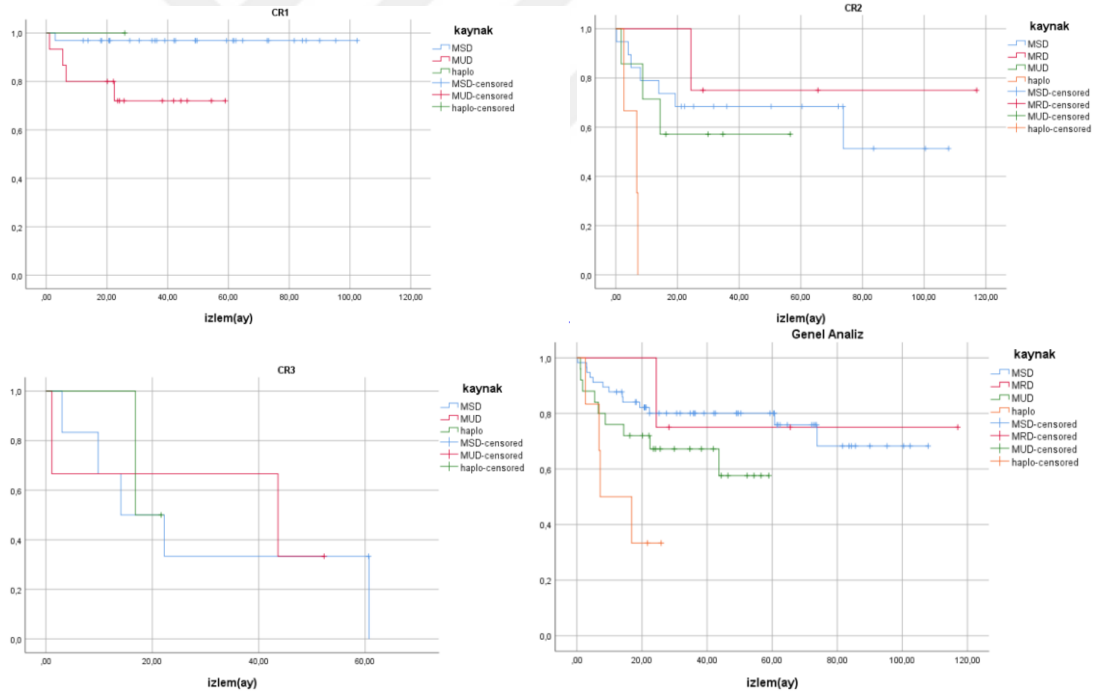
Hastalara verilen hazırlık rejimleri; TVI bazlı ve busulfan bazlı olmak üzere gruplandırılarak karşılaştırıldı. CR gruplarına göre istatistiksel değerlendirme Tablo 18'de verilmiştir. Toplam 70 hastaya TVI, 20 hastaya busulfan bazlı rejim uygulandı ($p < 0,05$) Komplet remisyon 1'de TVI alan hastalarda 1.yıl OS %94,9 ve 3.yıl OS %90,9 olarak hesaplanırken, busulfan bazlı rejim alan hastalarda 1.yıl ve 3.yıl OS %92,3 olarak hesaplandı. Komplet remisyon 2'de TVI alan hastalarda 1.yıl OS %80,8 ve 3.yıl OS %68,6 olarak hesaplanırken Busulfan bazlı rejim alan hastalarda 1.yıl OS %33,3 ve 3.yıl OS %16,7 olarak hesaplandı. Özellikle CR2'de TVI bazlı rejim alan hastaların yaşam süresi busulfan grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu.



Şekil 11. Komplet remisyon gruplarına göre TVI-busulfan bazlı rejimlerin yaşam analizi

Tanı anında ekstrameduller tutulum durumu karşılaştırıldığında; tutulumu olmayan 68 hastanın 49'u hayattayken, tutulumu olan 21 hastanın 14'ü hayattadır (p:0,93) Tanı anında ekstrameduller tutulum olması yaşam süresi açısından anlamlı bulunmamıştır.

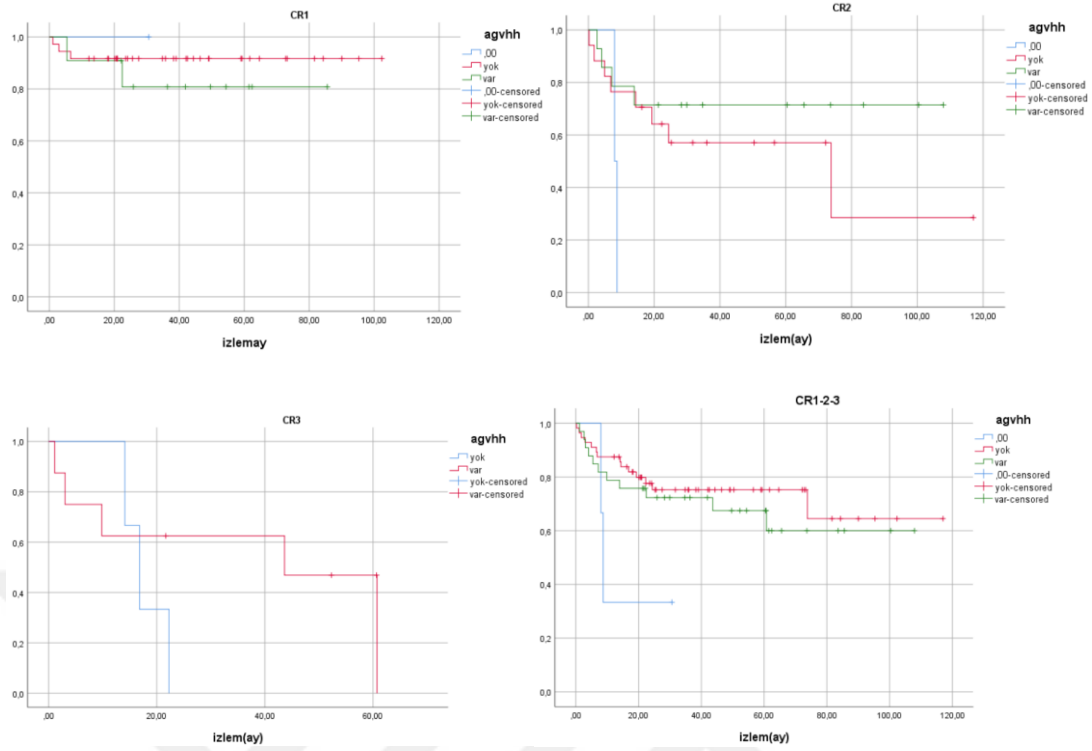
Donör tipinin OS üzerine etkisi değerlendirildiğinde, MSD'den nakil yapılan 57 hastanın 44'ü (%77,2), MRD'den nakil yapılan 4 hastanın 3'ü (%75), MUD'dan nakil yapılan 25 hastanın 16'sı (%64) ve haploidentik nakil yapılan 6 hastanın 2'si (%33,3) hayattadır (p<0,05). MSD nakilde ortalama yaşam süresi $83,72 \pm 5,8$ ay, MRD nakilde $93,84 \pm 20,05$ ay, MUD nakilde $40,79 \pm 4,88$ ay, haploidentik nakilde ise $14,18 \pm 3,79$ ay saptandı. Komplet remisyon durumlarına göre yaşam analizleri ve ortalama yaşam süreleri Şekil 12 ve Tablo 18'de özetlenmiştir.



MSD: matched sibling donör, MRD: matched related donör, MUD: matched unrelated donör

Şekil 12. Donör tipinin genel sağkalım üzerine etkisi

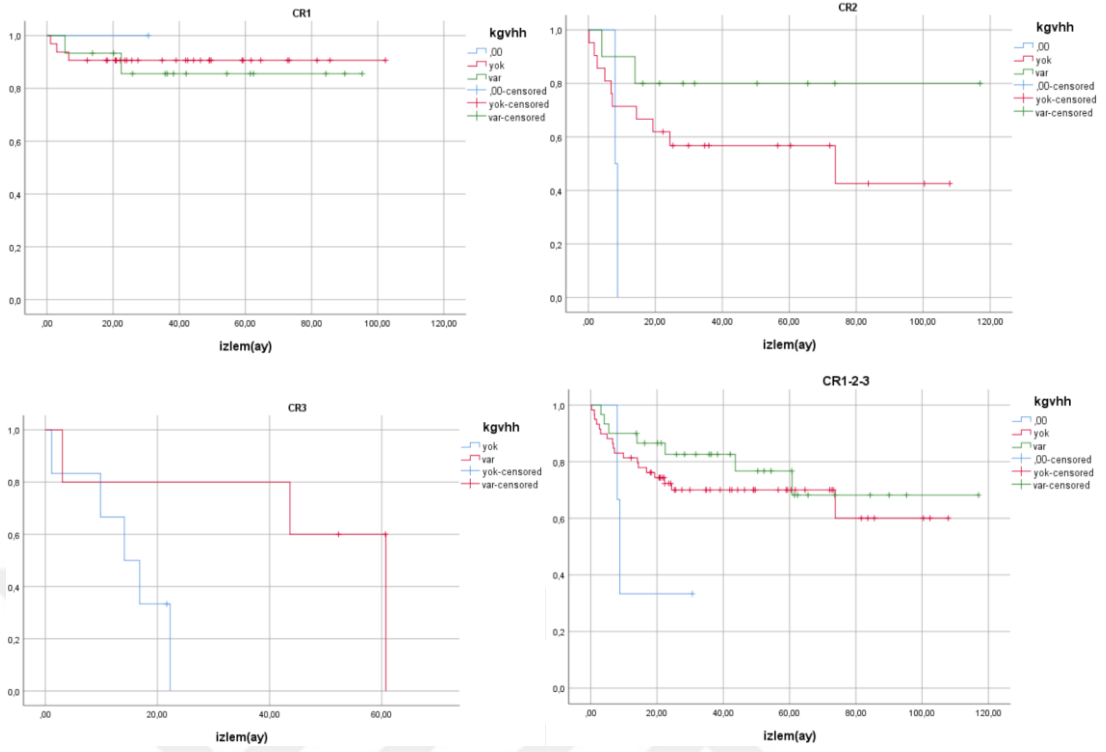
Hastaların nakil sırasında hastalık durumunun akut ve kronik GVHH gelişimindeki etkisi Tablo 18'de sunulmuştur.



Şekil 13. Akut GVHH gelişiminin yaşam analizine etkisi

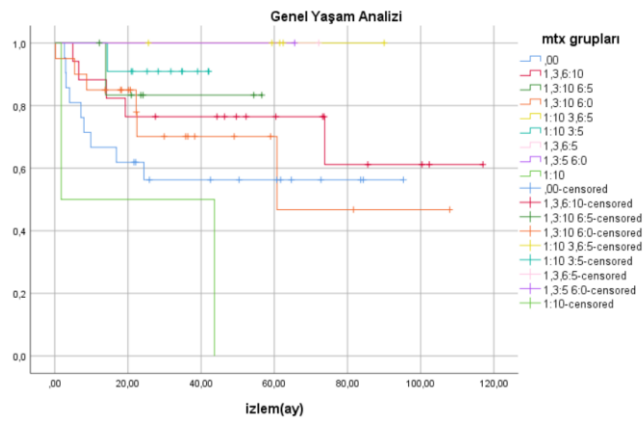
Akut GVHH'nın mortalite üzerine etkisi incelendiğinde, aGVHH gelişmeyen 56 hastanın 42'si (%75) hayattayken, gelişen 33 hastanın 22'si (%66,7) hayattadır. Akut GVHH görülmeyen hasta grubunda ortalama yaşam süresi $86,13 \pm 7,37$ ay (%95 CI: 71,68-100,58); GVHH görülen hasta grubunda ise $73,59 \pm 8,35$ ay (%95 CI: 57,21-89,97) izlenmiştir (p:0,189). CR1, CR2 ve CR3 gruplarında akut GVHH gelişmesinin yaşam süresi üzerine anlamlı etkisi saptanmamıştır. Grup analizleri Tablo 18'de belirtilmiştir.

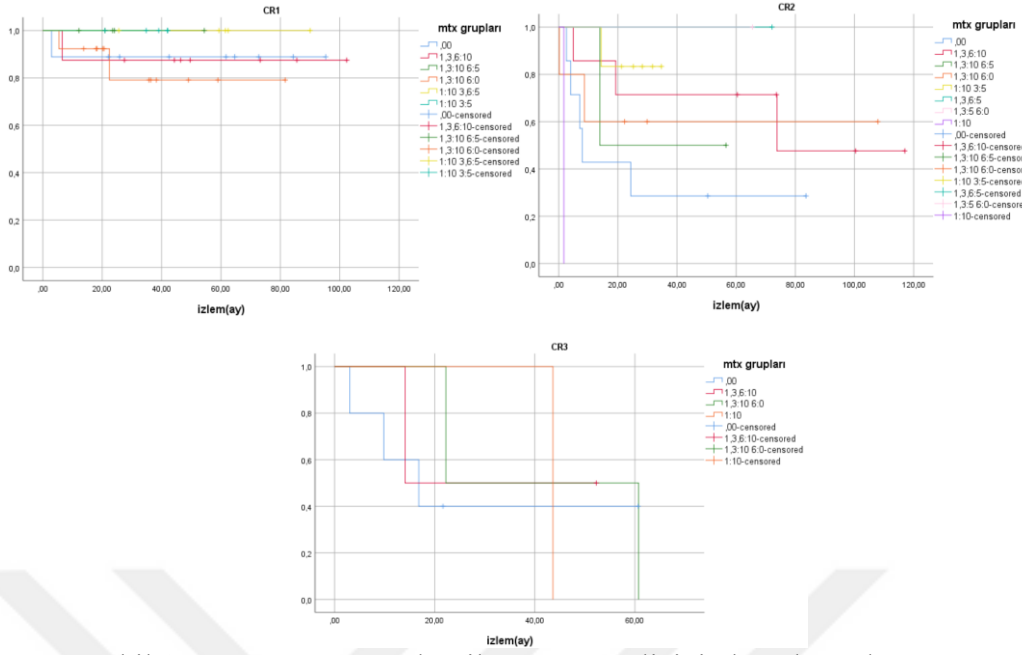
Kronik GVHH açısından değerlendirildiğinde; 92 hastanın 59'unda kronik GVHH izlenmemiştir, bu grubun 41'i (%69,5) hayattadır. 33 tanesinde kGVHH izlenmiş olup 23'ü (%76,7) hayattadır. 3 hastanın kGVHH verisine ulaşamamıştır. Kronik GVHH görülmeyen hasta grubunda ortalama yaşam süresi $75,05 \pm 6,53$ ay (%95 CI: 62,24-87,86); GVHH görülen hasta grubunda ise $89,3 \pm 9$ ay (%95 CI: 71,65-106,95) izlenmiştir (p:0,171). CR1, CR2 ve CR3 gruplarında kronik GVHH gelişmesinin yaşam süresi üzerine anlamlı etkisi saptanmamıştır. Grup analizleri Tablo 18 ve Şekil 14'te belirtilmiştir.



Şekil 14. Kronik GVHH gelişiminin yaşam analizine etkisi

Bu çalışmadaki temel amaçlarımızdan biri, hastalara verilen GVHH profilaksilerinin mortaliteye etkisini değerlendirmektir. Profilaksi amacıyla en çok kullanılan ajan metotreksat, çeşitli yan etkileri ve toksisite sebebiyle hasta bazında değerlendirilerek verilmektedir. Hastaların metotreksat dozuna göre yaşam analizleri Tablo 18 ve Şekil 15'te sunulmuştur.





Şekil 15. Metotreksat dozları ile yaşam analizinin karşılaştırılması

Doksan üç ALL hastasının 85 tanesinin profilaksi verilerine ulaşıldı. Yirmi bir hasta profilaksi olarak metotreksat almadı, metotreksat profilaksi dozlarının CR1-2-3 gruplarına göre karşılaştırılması Tablo 18’de verilmiştir. Verilen metotreksat dozlarının yaşam süresi üzerine anlamlı etkisi saptanmamıştır (p:0,064).

Tablo 18. ALL hastalarının yaşam analizlerinin değişkenlere göre değerlendirilmesi

		N	Yaşayan	Ortalama yaşam (ay) (%95 GA)	Kümülatif Yaşam Yüzdeleri			P değeri
					12.ay (%)	36.ay (%)	60.ay (%)	
CR1 (n:48)	Hazırlık Rejimi							
	TV1 bazı	34	31	94,03 ±4,59 (85,01-103)	94,09 ±4	90,9 ±5	90,9 ±5	
	Busulfan bazı	13	12	43,24 ±3,02 (37,31-49,18)	92,3 ±7,4	92,3 ±7,4		p<0,05
Metotreksat Dozu	MTX almayan	9	8		88,9 ±10,5	88,9 ±10,5	88,9 ±10,5	
	1,3,6.gün 10 mg/m ²	8	7		87,5 ±11,7	87,5 ±11,7	87,5 ±11,7	
	1,3.gün 10, 6.gün 5mg/m ²	5	5					p>0,803
	1,3.gün 10, 6.gün yok	13	11		92,3 ±7,4	79,1 ±8,7	79,1 ±8,7	
	1.gün 10, 3,6.gün 5mg/m ²	5	5					
	1.gün 10, 3.gün 5mg/m ²	5	5					
Donör tipi	MSD	32	31		96,9 ±3,1	96,9 ±3,1	96,9 ±3,1	
	MUD	15	11		80 ±10,3	72 ±12	72 ±12	p<0,05
	Haplo	1	1					
aGVHH	Yok	36	33		91,7 ±4,6			
	Var	11	9		90,9 ±8,7	80,8 ±12,2		p>0,665
kGVHH	Yok	32	29		90,6 ±5,2			
	Var	15	13		93,3 ±6,4	85,6 ±9,5		p>0,891

CR2 (n:33)								
Hazırlık Rejimi	TVI bazlı	26	17		80,8 ±7,7	68,6 ±8,2	68,6 ±8,2	
	Busulfan bazlı	6	1		33,3 ±19,2	16,7 ±15,2	16,7 ±15,2	p<0,05
Metotreksat Dozu	MTX almayan	7	2		42,9 ±18,7	28,6 ±17,1		
	1,3,6.gün 10 mg/m2	7	4		85,7 ±13,2	71,4 ±17,1	71,4 ±17,1	
	1,3.gün 10, 6.gün 5mg/m2	2	1		100	50 ±37,5		
	1,3.gün 10, 6.gün yok	5	3		60 ±21,9			p<0,05
	1.gün 10, 3.gün 5mg/m2	6	5		100	83,3 ±17,2		
	1,3,6.gün 5 mg/m2	1	1					
	1,3.gün 5 mg/m2	1	1					
	1.gün 10 mg/m2	1	0					
Donör tipi	MSD	19	12	70,6 ±10,97 (49,1-92,1)	78,9 ±9,4	68,4 ±10,7	68,4 ±10,7	
	MRD	4	3	93,84 ±20,05 (54,53-133,1)	100	75 ±21,7	75 ±21,7	p<0,05
	MUD	7	4	35,87 ±9,12 (18-53,75)	71,4 ±17,1	57,1 ±18,7		
	Haplo	3	0	5,52 ±1,44 (2,68-8,36)	0	0	0	
aGVHH	Yok	17	9	59,04 ±13,65 (32,27-85,81)	76,5 ±10,3	57 ±12,4	57 ±12,4	
	Var	14	10	79,05 ±12,2 (55,1-102,9)	78,6 ±11	71,4 ±12,1	71,4 ±12,1	p<0,103
ıGVHH	Yok	21	11	60,36 ±10,72 (39,35-81,38)	71,4 ±9,9	56,7 ±10,9	56,7 ±10,9	
	Var	10	8	95,39 ±13,68 (68,58-122,21)	90 ±9,5	80 ±12,6	80 ±12,6	p<0,08
CR3 (n:11)								
Hazırlık Rejimi	TVI bazlı	10	2		70 ±14,5	40 ±15,5	30 ±14,5	
	Busulfan bazlı	1	1				100	p<0,42
Metotreksat Dozu	MTX almayan	5	2	30,2 ±11,29 (8,07-52,34)	60 ±21,9	40 ±21,9		
	1,3,6.gün 10 mg/m2	2	1	33,2 ±13,50 (6,72-59,67)		50 ±35,4		p<0,895
	1,3.gün 10, 6.gün yok	2	0	41,5 ±19,23 (3,80-79,19)		50 ±35,4		
	1.gün 10 mg/m2	1	0	43,63	0	0		
Donör tipi	MSD	6	1	28,45 ±10,73 (7,40-49,49)	66,7 ±19,2	33,3 ±19,2	0	
	MUD	3	1	32,35 ±12,90 (7,05-57,65)	66,7 ±27,2	66,7 ±27,2	33,3 ±27,2	p<0,97
	Haplo	2	1	19,25 ±1,70 (15,90-22,59)	50 ±35,4	50 ±35,4		
aGVHH	Yok	3	0	17,73 ±2,4 (13,02-22,43)	100	0		
	Var	8	3	37,03 ±10,28 (16,88-57,19)	62,5 ±17,1	46,9 ±18,7	46,9 ±18,7	p<0,266
ıGVHH	Yok	6	1	14,4 ±3,36 (7,80-21)	66,7 ±19,2	0	0	
	Var	5	2	45,7 ±12,25 (21,75-69,79)	80 ±17,9	80 ±17,9	60 ±21,9	p<0,55

MSD: uyumlu kardeş donör, MRD: uyumlu akraba donör, MUD: uyumlu akraba dışı donör, GVHH: graft versus host hastalığı, CR: komplet remisyon

Bu hasta grubu ölüm sebeplerine göre değerlendirildiğinde komplet remisyon 1’de; 6 hastanın 3’ü hastalık nüksünden, birer hasta enfeksiyon, GVHH ve VOD nedeniyle kaybedildi. Komplet remisyon 2’de; 14 hastanın 7’si hastalık nüksünden, 2 hasta enfeksiyon ve 2 hasta 2. nakildeki GVHH ve birer hasta GVHH, VOD ve kalp

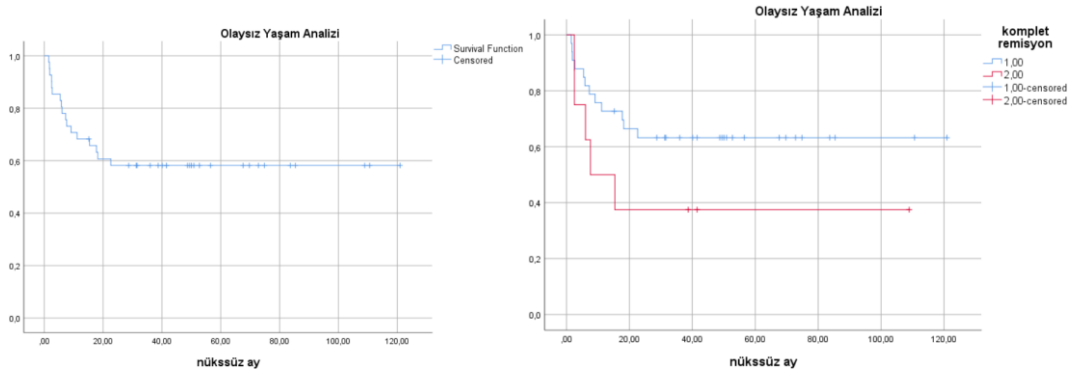
yetmezliği nedeniyle kaybedildi. Komplet remisyona 3’de; 8 hastanın 5’i hastalık nüksünden, 2 hasta enfeksiyon ve bir hasta GVHH nedeniyle kaybedildi.

4.2 AML Hasta Grubuna Ait Bulgular

AML hasta grubu da ALL grubu gibi nakil sırasında hastalık durumuna göre gruplandırılarak, bu gruplarda donör tipi, verilen hazırlık rejimi, akut ve kronik GVHH gelişme durumu, hastalara verilen metotreksat tedavi dozlarının mortaliteye etkisi karşılaştırıldı. Olay olarak nüks ve ölüm kabul edildi. Nakil yapılan 40 AML hastasının 27 tanesi (%67,5) hayattadır, 24’ünde (%58,5) olay gelişmemiştir. Ortalama yaşam süresi $84,59 \pm 8,28$ ay (%95 CI: 68,35-100,83); olaysız sağkalım süresi $73,81 \pm 8,74$ ay (%95 CI: 56,66-90,96) saptandı. Hastalar CR1 ; CR2 ve üzeri olarak gruplandırıldı.

4.2.1 Olaysız Sağkalım Süresi (EFS)

AML hasta grubunun olaysız sağkalım süresi $73,81 \pm 8,74$ ay (%95 CI: 56,66-90,96) saptanmış olup, kümülatif olaysız yaşam süresi 1.yılda %68,3-+7,3, 3. ve 5. yılda %58,2-+7,8 izlendi. CR1 ve 2 üzeri olarak gruplandırıldı. CR1’de nakil yapılan 32 hastanın 21’inde (%65,6), CR2 ve üzerinde nakil yapılan 8 hastanın 3’ünde (%37,5) olay gelişmemiştir. Sırasıyla olaysız yaşam süreleri $79,74 \pm 9,49$; $45,11 \pm 17,52$ ay bulundu (p:0,147). Erken hastalık döneminde nakil yapılması olaysız sağkalım üzerinde istatistiksel anlamlı saptanmadı.

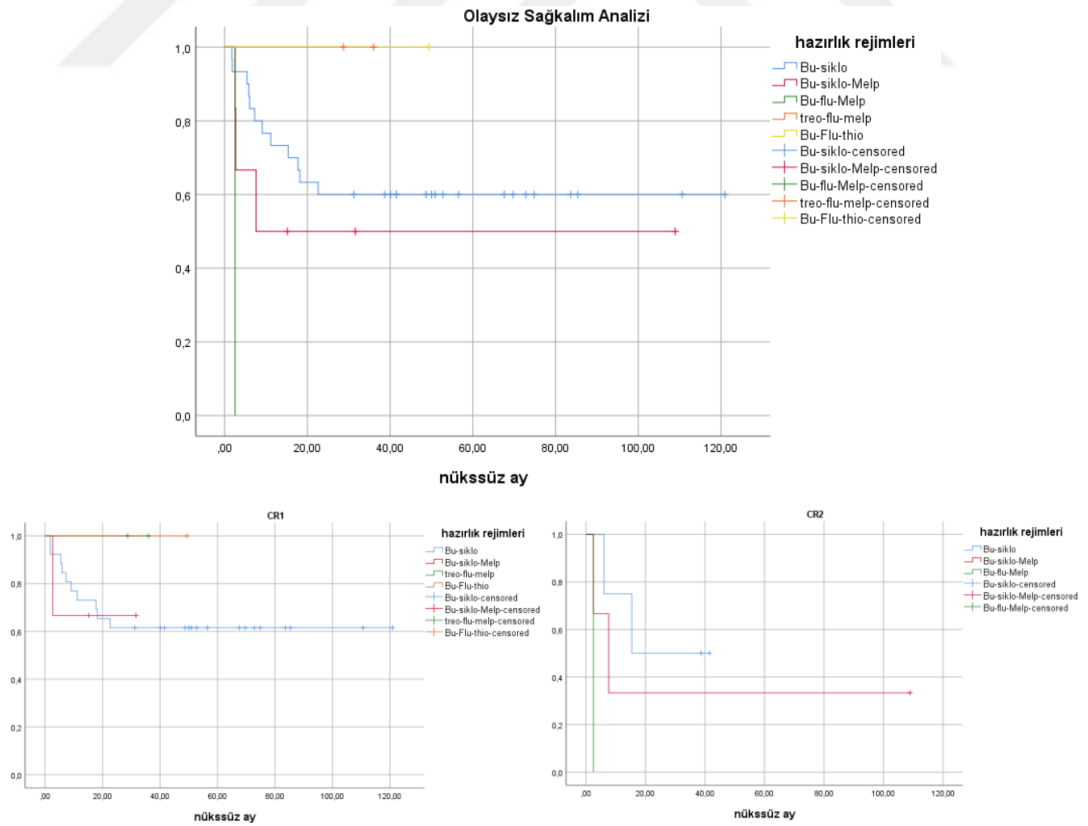


Şekil 16. AML’de genel ve CR gruplarına göre olaysız yaşam analizi

Tanı anında yüksek riskli genetik değişiklik mevcut olan 24 hastanın 15'inde (%62,5) ve genetik değişiklik olmayan 16 hastanın 8'inde (%50) olay meydana gelmemiştir (p:0,479). Tanı anında yüksek riskli genetik değişiklik görülen hastalarda yaşam süresinde anlamlı fark saptanmamıştır. CR1'deki 32 hastanın 17'sinde, CR2'deki 8 hastanın 7'sinde genetik değişiklik mevcuttu. P değerleri sırasıyla 0,360-0,892 olup anlamlı değildir.

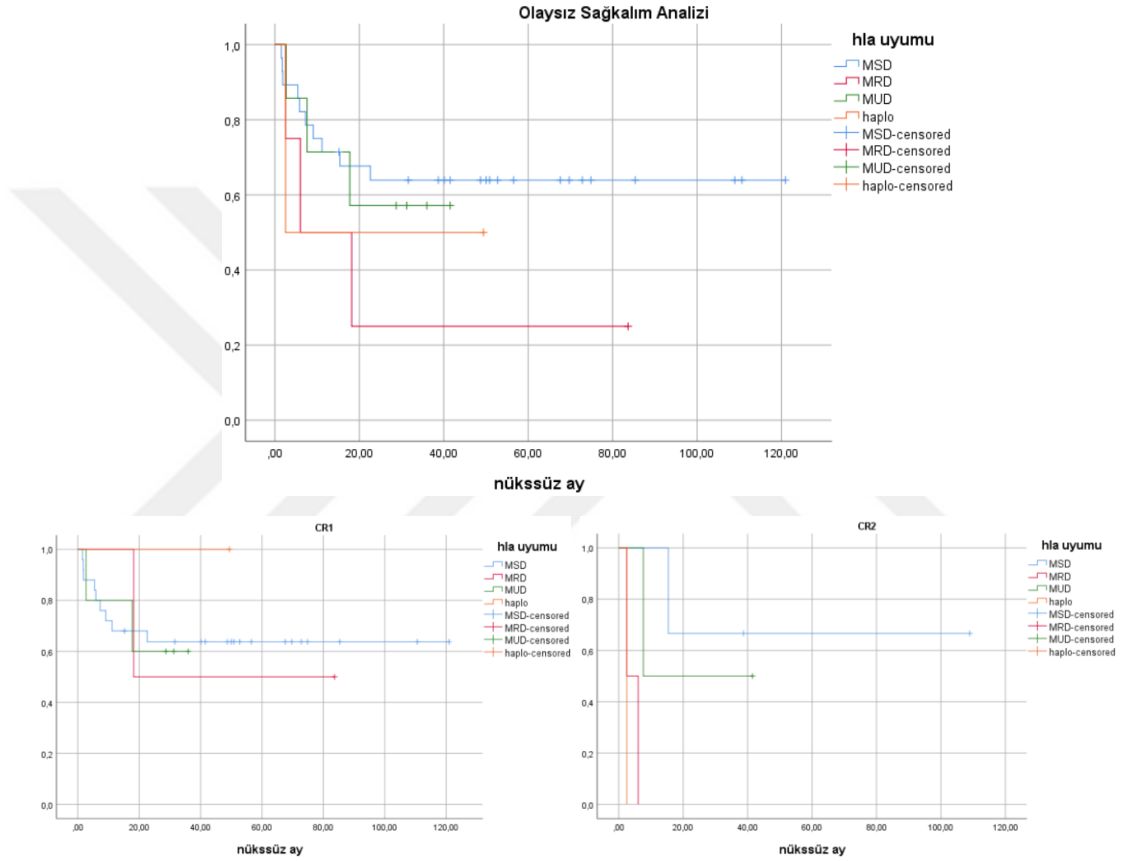
Tanı anında ekstrameduller tutulum 40 hastadan sadece 4'ünde mevcut olup olaysız sağkalıma anlamlı etkisi bulunmamıştır (p:0,805).

AML grubunda 40 hastadan 30 tanesi busulfan-siklofosfamid rejimi almış, 18'inde olay gelişmemiştir (p: 0,037). 6 hasta busulfan-siklofosfamid-melfalan, 1 hasta busulfan-fludarabin-melfalan, 2 hasta treosulfan-fludarabin-melfalan ve 1 hasta da busulfan-fludarabin-thiotepa almıştır. CR gruplarına göre veriler Tablo 19'da özetlenmiştir. Verilen hazırlık rejimi, yaşam süreleri üzerine anlamlı düzeyde etkilidir. Fakat CR1 ve CR2 olarak gruplandırıldığında, her iki grup için de istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. (p:0,697-0,260)



Şekil 17. Hazırlık rejimlerinin olaysız sağkalım üzerine etkisi

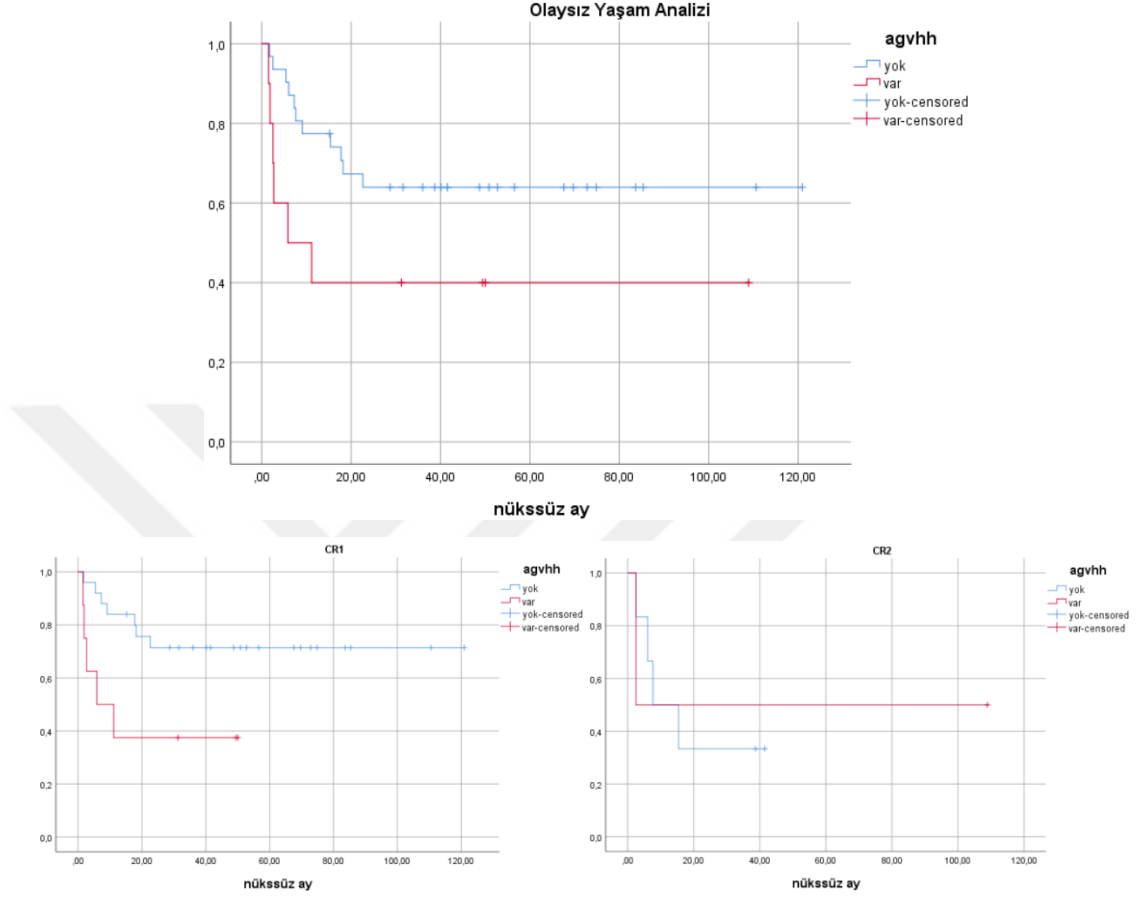
Donör tipine göre değerlendirildiğinde 40 hastanın 27'sine MSD, 4'üne MRD, 7'sine MUD ve 2'sine haploidentik nakil yapıldı. Olaysız yaşam süreleri MSD için $80,28 \pm 10,31$ ay, MRD için $27,60 \pm 16,44$ ay, MUD için $27,74 \pm 6,21$ ay ve haploidentik nakil için $25,96 \pm 16,57$ ay bulundu ($p:0,487$). CR gruplarına göre istatistik verileri Tablo 19'da belirtilmiştir. Donör tipinin olaysız sağkalım üzerine anlamlı etkisi saptanmamıştır. CR2 analizinde kardeş donörden nakil anlamlı ölçüde olaysız sağkalımı arttırmıştır ($p<0,05$).



Şekil 18. Donör tipinin olaysız sağkalım üzerine etkisi

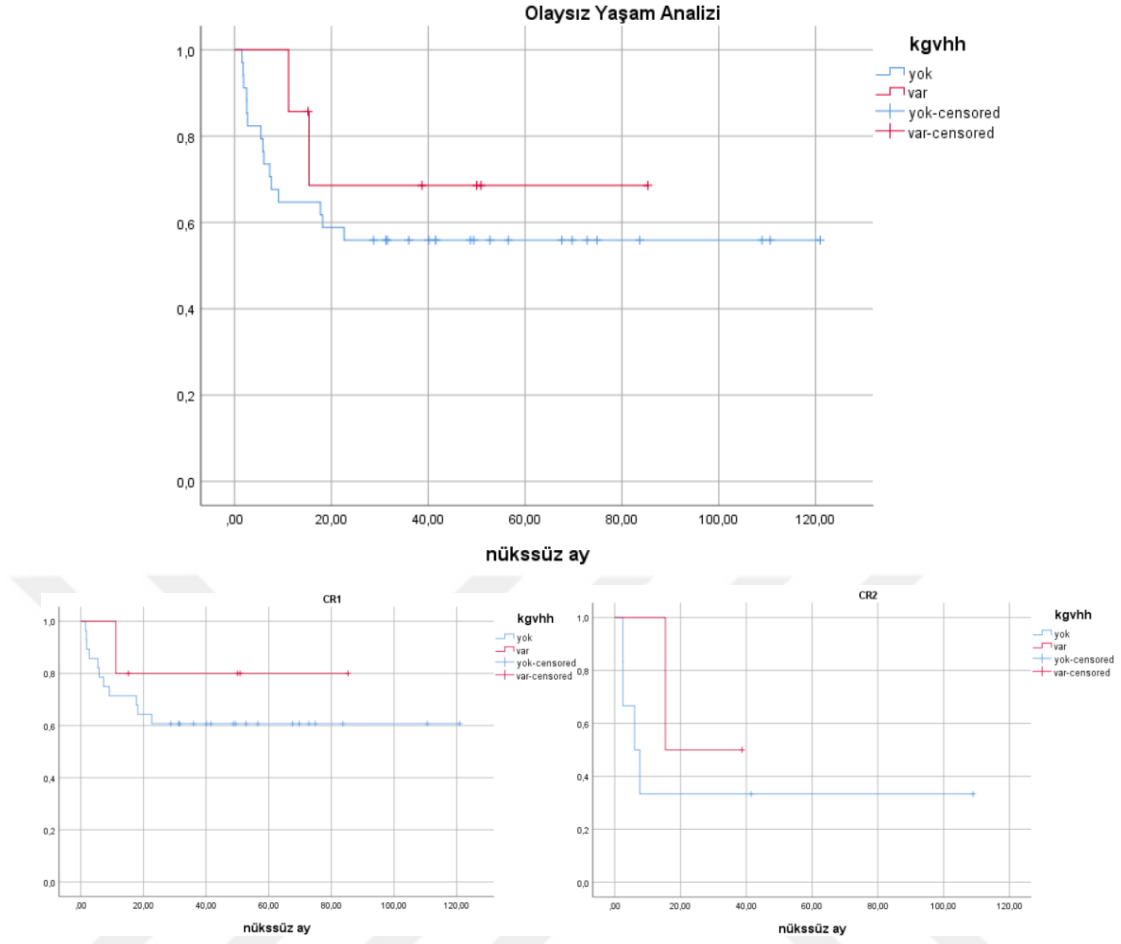
Akut GVHH gelişmeyen 30 hastanın 20'sinde (%66,7) olay gelişmemiş iken, aGVHH gelişen 10 hastanın olup 4'ünde (%40) olay gelişmemiştir. Akut GVHH görülmeyen hasta grubunda olaysız yaşam süresi $81,11 \pm 9,63$ ay (%95 CI: 62,22-100); aGVHH görülen hasta grubunda ise $46,13 \pm 16,23$ ay (%95 CI: 14,32-77,95) izlenmiştir ($p:0,068$). CR1 ve CR2 gruplarına göre akut GVHH gelişmesinin olaysız yaşam süresi üzerine etkisi Tablo 19 ve Şekil 19'da belirtilmiştir. Genel analizde anlamlı fark

saptanmazken, CR1’de aGVHH gelişmemesi, olaysız yaşam süresini anlamlı ölçüde uzatmıştır (p:0,028).



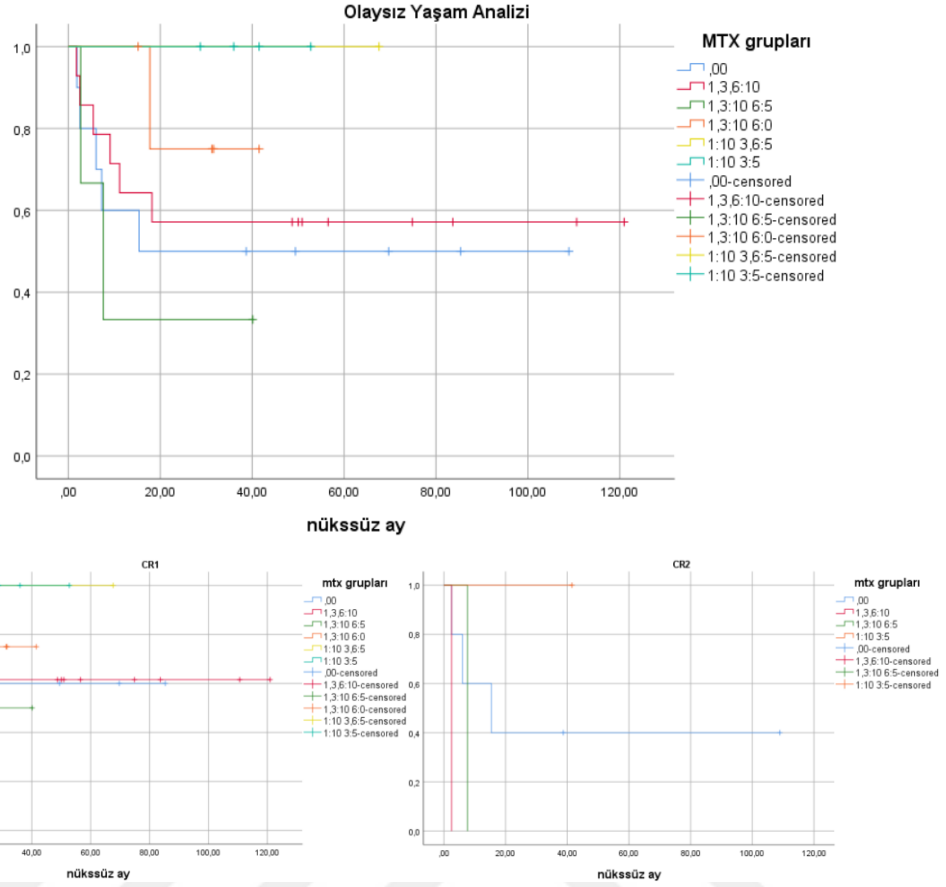
Şekil 19. Akut GVHH gelişim durumunun olaysız yaşam süresine etkisi

Kronik GVHH gelişmeyen 33 hastanın 19’unda (%57,5) olay gelişmemişken, kGVHH gelişen 7 hastanın 5’inde (%71,9) olay gelişmemiştir. Kronik GVHH görülmeyen hasta grubunda olaysız yaşam süresi $70,89 \pm 9,68$ ay (%95 CI: 51,91-89,88); GVHH görülen hasta grubunda ise $62,84 \pm 13,35$ ay (%95 CI: 36,57-88,92) izlenmiştir (p:0,426). CR1 ve CR2 gruplarında kronik GVHH gelişmesinin yaşam süresi üzerine anlamlı etkisi saptanmamıştır. Grup analizleri Şekil 20 ve Tablo 19’da belirtilmiştir.



Şekil 20. Kronik GVHH gelişim durumunun olaysız yaşam süresine etkisi

Profilaksi rejimleri karşılaştırıldığında MTX almayan 10 hastanın 5'inde, 1,3,6.gün 10mg/m² MTX alan 14 hastanın 8'inde, 1,3.gün 10, 6.gün 5mg/m² alan 3 hastadan 1'inde, 1,3.gün 10mg/m² alan 5 hastadan 4'ünde, 1.gün 10, 3,6.gün 5mg/m² alan 1 hastada ve 1.gün 10, 3.gün 5 mg/m² alan 4 hastada herhangi bir olay gelişmemiştir (p:0,372). Metotreksat profilaksisinin olaysız yaşam süresi üzerine anlamlı etkisi saptanmadı. CR2 grubunda düşük doz metotreksat verilmesinin olaysız yaşam süresi üzerinde anlamlı etkisi izlendi (p<0,05).



Şekil 21. MTX dozları ile olaysız yaşam süresinin karşılaştırılması

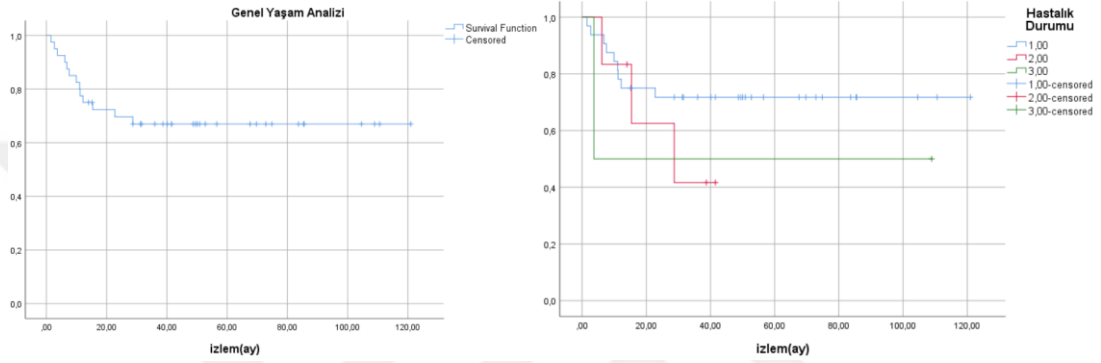
Tablo 19. AML hasta grubunun CR1-2 durumuna göre olaysız yaşam sürelerinin istatistiksel verileri

CR1 (n:32)	N	OLAYSIZ	OLAYSIZ YAŞAM SÜRESİ (AY) (%95 GA)	KÜMÜLATİF OLAYSIZ YAŞAM YÜZDELERİ			P DEĞERİ
				12.ay (%)	36.ay (%)	60.ay (%)	
Hazırlık Rejimi	Busulfan-Siklofosfamid	25	16		73,1±8,7	61,5±9,5	61,5±9,5
	Busulfan- Siklofosfamid-Melfalan	3	2		66,7±27,2		p:0,697
	Treosulfan- Fludarabin-Melfalan	2	2				
	Busulfan- Fludarabin-Thiotepa	1	1				
Metotreksat Dozu	MTX almayan	5	3		60±21,9	60±21,9	60±21,9
	1,3,6.gün 10 mg/m2	13	8		69,2±12,8	61,5±12,5	61,5±12,5
	1,3. 10. 6.gün 5mg/m2	2	1		50±35,4		p:0,715
	1,3.gün 10. 6.gün yok	5	4		100	75±21,7	
	1..10. 3,6.gün 5mg/m2	1	1				
	1.gün 10. 3.gün 5mg/m2	3	3		100	100	100
Donör tipi	MSD	24	16		68±9,3	63,7±9,7	63,7±9,7
	MRD	2	1		100	50±35,4	p:0,920
	MUD	5	3		80±17,9	60±21,9	
	Haplo	1	1				
aGVHH	Yok	24	18	89,74±9,99 (70,15-109,33)	84±7,3	71,4±9,2	71,4±9,2
	Var	8	3	21,65±7,83 (6,29-37,01)	37,5±17,1		p:0,028
kGVHH	Yok	27	17	76,78±10,40 (56,38-97,18)	71,4±8,5	60,7±9,2	60,7±9,2
	Var	5	4	70,49±13,26 (44,49-96,50)	80±17,9	80±17,9	80±17,9
CR2 (n:8)							
Hazırlık Rejimi	Busulfan- Siklofosfamid	4	2	26,1±7,87 (10,68-41,56)	75±21,7	50±25	
	Busulfan- Siklofosfamid-Melfalan	3	1	39,68±28,29 (0-95,1)	33,3±27,2		p:0,260
	Busulfan- Fludarabin-Melfalan	1	0	2,53	0	0	0
Metotreksat Dozu	MTX almayan	5	2		60±21,9	40±21,9	
	1,3,6.gün 10 mg/m2	1	0		0	0	0
	1,3..10. 6.gün 5mg/m2	1	0				p:0,044
	1.gün 10. 3.gün 5mg/m2	1	1				
Donör tipi	MSD	3	2	77,75±25,45 (27,86-127,64)	100	66,7±22,7	
	MRD	2	0	4,26±1,76 (0,80-7,72)	0	0	0
	MUD	2	2	24,58±11,98 (1,09-48,07)	50±35,4		
	Haplo	1	0	2,53	0	0	0
aGVHH	Yok	6	2	19,10±6,66 (6,04-32,16)	50±20,4	33,3±19,2	
	Var	2	1	55,73±37,61 (0-129,46)	50±35,4		p:0,871
kGVHH	Yok	6	2	39,42±20,07 (0,07-78,77)	33,3±19,2	33,3±19,2	33,3±19,2
	VAR	2	1	27,05±8,23 (10,90-43,19)	50±35,4	50±35,4	p:0,434

MSD: uyumlu kardeş donör, MRD: uyumlu akraba donör, MUD: uyumlu akraba dışı donör, GVHH: graft versus host hastalığı, CR: komplet remisyon

4.2.2 Genel Sağkalım Süresi (OS)

AML grubunda ortalama yaşam süresi $84,59 \pm 8,28$ ay (%95 CI: 68,35-100,83); kümülatif yaşam yüzdeleri ise 1.yılda $75 \pm 6,8$, 3. Ve 5. yılda $67 \pm 7,5$ izlendi. Genel yaşam analiz grafiği ve CR durumuna göre değerlendirilmesi Şekil 22 ve Tablo 20’de verilmiştir.



Şekil 22. AML’de genel sağkalım ve CR1-2-3 durumuna göre sağkalım grafikleri

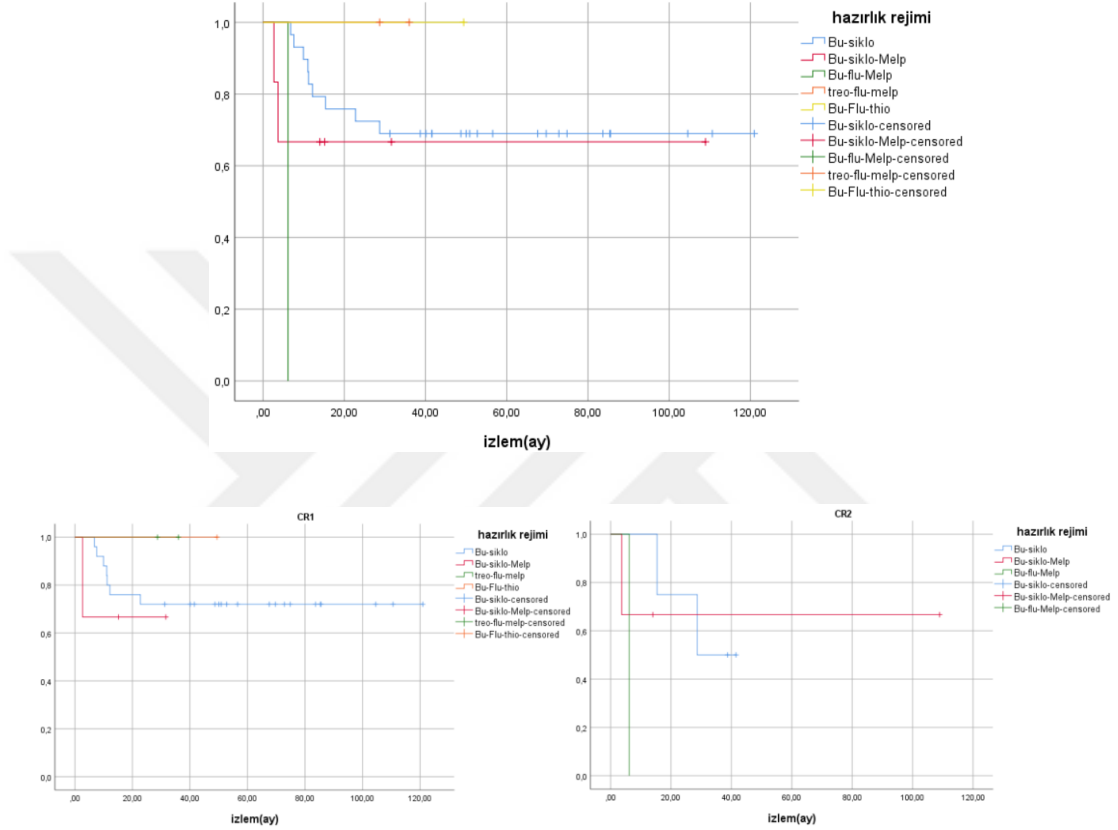
Tablo 20. AML’de hastalık gruplarına göre hasta sayısı ve mortalite durumu

	N	Yaşayan	%	Ortalama sağkalım süresi (ay)
CR1	32	23	71,8	$89,46 \pm 8,9$ (72,01-106,91)
CR2	6	3	50	$27,52 \pm 5,95$ (15,84-39,20)
CR3 ve refrakter	2	1	50	$56,31 \pm 37,2$ (0-129,24)

Tanı anında yüksek riskli genetik değişiklik mevcut olan 24 hastanın 18’i (%75), genetik değişiklik olmayan 15 hastanın 8’i (%53,3) hayattadır (p:0,283). AML’de tanı anında genetik değişiklik görülen hastalarda yaşam süresinde anlamlı fark saptanmamıştır. CR1’deki 32 hastanın 17’sinde, CR2’deki 8 hastanın 7’sinde genetik değişiklik mevcuttu. P değerleri sırasıyla 0,223-0,395 olup anlamlı değildir.

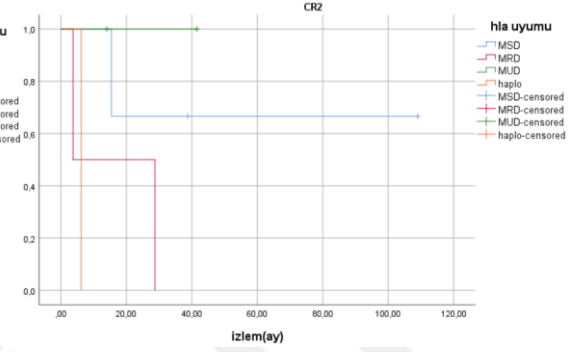
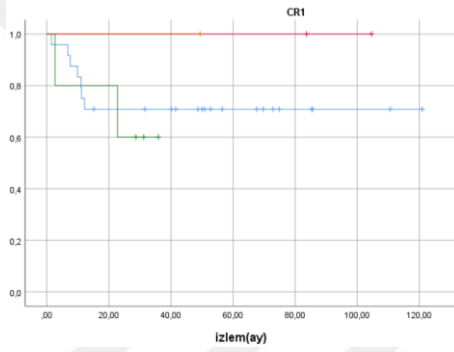
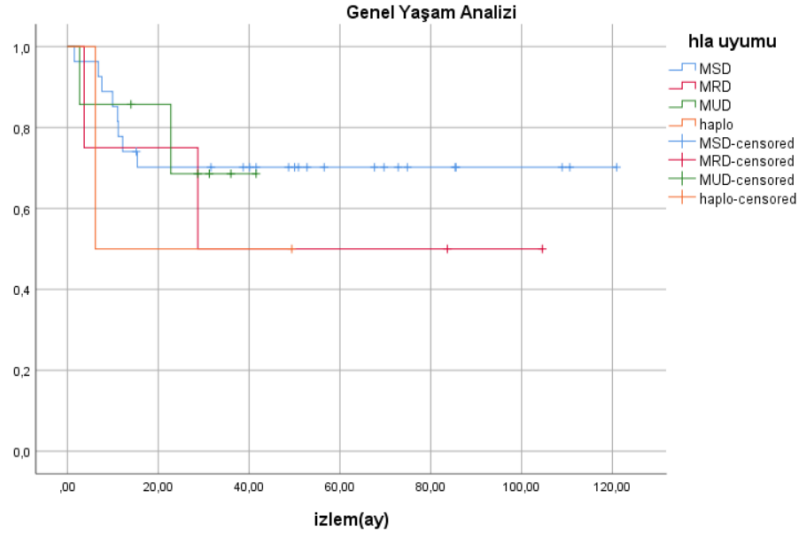
Tanı anında ekstrameduller tutulum 40 hastadan sadece 4’ünde mevcuttu. Bu hastaların tamamı hayattadır (p:0,198). Ekstrameduller tutulum görülmesi AML’de yaşam süresinde anlamlı fark yaratmamaktadır.

AML’de hazırlık rejimlerinde TVI tercih edilmemektedir. Kemoterapi bazı rejimler karşılaştırılmıştır. Kırk hastadan 30 tanesi busulfan-siklofosfamid rejimi almış, 20 tanesi halen hayattadır (p: 0,014). Verilen hazırlık rejimi, yaşam süreleri üzerine anlamlı düzeyde etkilidir. Fakat CR1 ve CR2 olarak gruplandırıldığında, her iki grup için de istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.



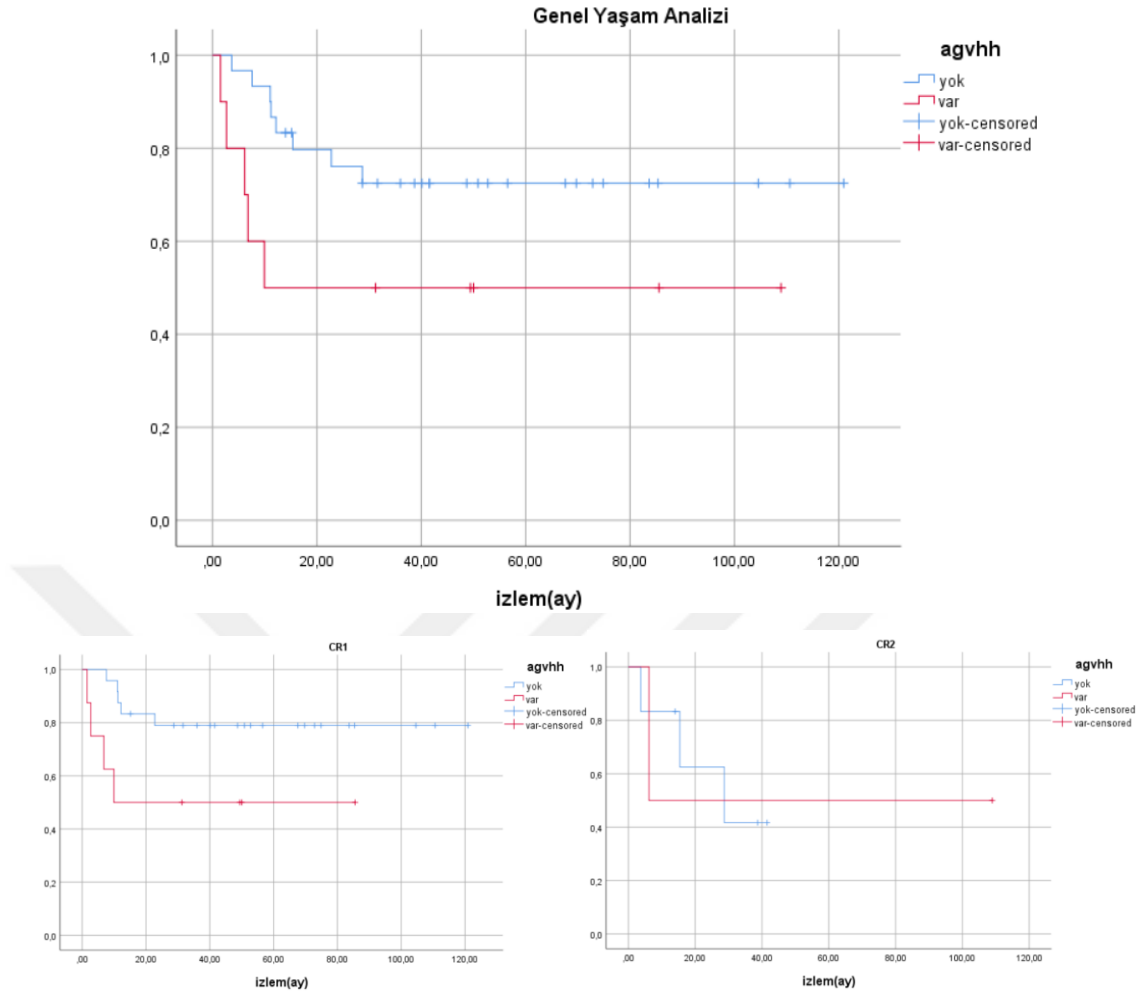
Şekil 23. Hazırlık rejimlerinin genel sağkalıma etkisi

Donör tipine göre MSD, MRD, MUD ve haploidentik olarak gruplandırıldı. Toplam 40 hastanın 27’sine MSD, 4’üne MRD, 7’sine MUD ve 2’sine haploidentik nakil yapıldı. Ortalama yaşam süreleri sırasıyla $87,69 \pm 9,86$, $60,38 \pm 22,52$, $32,76 \pm 5,46$, $27,7 \pm 15,28$ saptandı (p:0,783). Donör uyum durumu AML’de ALL’nin aksine anlamlı değişikliğe sebep olmamaktadır.



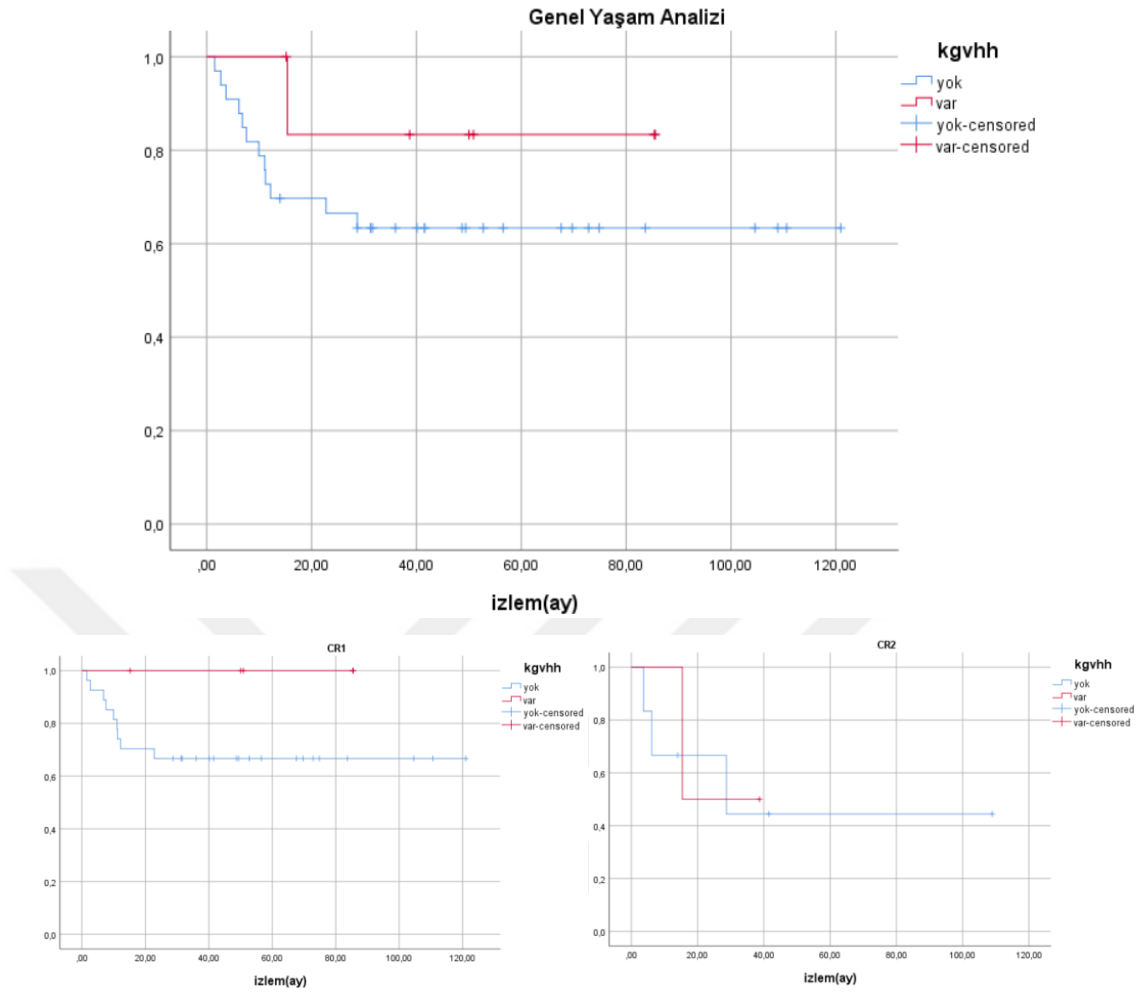
Şekil 24. Donör tipinin genel sağkalıma etkisi

Akut GVHH ait yaşam grafikleri ele alındığında, 40 hastanın 30'unda akut GVHH izlenmemiştir, bu grubun 22'si (%73,3) hayattadır. On hastada aGVHH izlenmiş olup 5'i (%50) hayattadır. Akut GVHH görülmeyen hasta grubunda ortalama yaşam süresi $91,50 \pm 8,87$ ay (%95 CI: 74,18-108,98); aGVHH görülen hasta grubunda ise $57,1 \pm 16,38$ ay (%95 CI: 25,07-89,28) izlenmiştir (p:0,074). CR1 ve CR2 gruplarına göre akut GVHH gelişmesinin yaşam süresi üzerine etkisi Tablo 21'de detaylandırılmış olup, genel analizde anlamlı fark saptanmazken, CR1'de aGVHH gelişmemesi, yaşam süresini anlamlı ölçüde uzatmıştır.



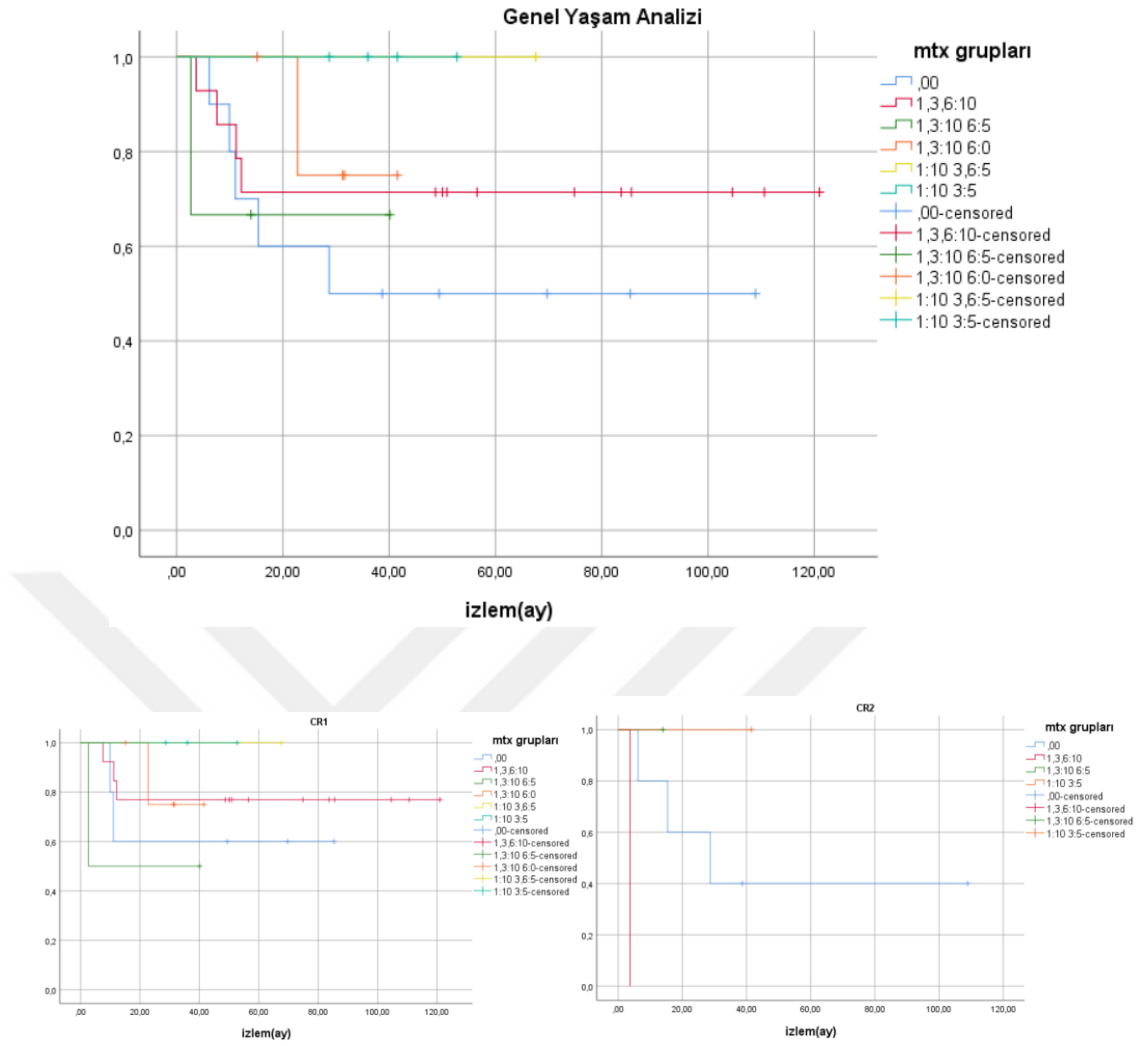
Şekil 25. Akut GVHH gelişiminin genel sağkalıma etkisi

Kronik GVHH açısından değerlendirildiğinde; 40 hastanın 33'ünde kronik GVHH izlenmemiştir, bu grubun 21'i (%63,6) hayattadır. Yedi hastada kGVHH izlenmiş olup 6'sı (%85,7) hayattadır. Kronik GVHH görülmeyen hasta grubunda ortalama yaşam süresi $80,46 \pm 9,33$ ay (%95 CI: 62,15-98,76); kGVHH görülen hasta grubunda ise $73,87 \pm 10,67$ ay (%95 CI: 52,94-94,79) izlenmiştir (p:0,272). CR1, CR2 ve CR3 gruplarında kronik GVHH gelişmesinin yaşam süresi üzerine anlamlı etkisi saptanmamıştır. Grup analizleri Şekil 26 ve Tablo 21'de belirtilmiştir.



Şekil 26. Kronik GVHH gelişiminin genel sağkalıma etkisi

AML sebebiyle HKHN yapılan 40 hastanın 10'unda metotreksat profilaksisi verilmemiştir, 5'i (%50) hala hayattadır. On dört hastaya tam doz (1,3,6.gün 10mg/m²) metotreksat verilmiş olup 10'u (%71,4) hayattadır. 1,3.gün 10, 6.gün 5mg/m² alan 3 hastadan 2'si (%66,7), 1,3.gün 10mg/m² alan 5 hastadan 4'ü (%80), 1.gün 10, 3,6.gün 5mg/m² alan 1 hasta, 1.gün 10, 3.gün 5 mg/m² alan 4 hasta halen hayattadır (p:0,553). Üç hastanın profilaksi dozu verisine ulaşılammıştır. CR1-2 grubuna göre dağılımı Tablo 21'de verilmiştir. Metotreksat profilaksisinin ortalama yaşam süresi üzerine anlamlı etkisi saptanmadı.



Şekil 27. Verilen GVHH profilaksi rejimlerinin genel sağkalıma etkisi

Tablo 21. AML hastalarının yaşam analizlerinin değişkenlere göre değerlendirilmesi

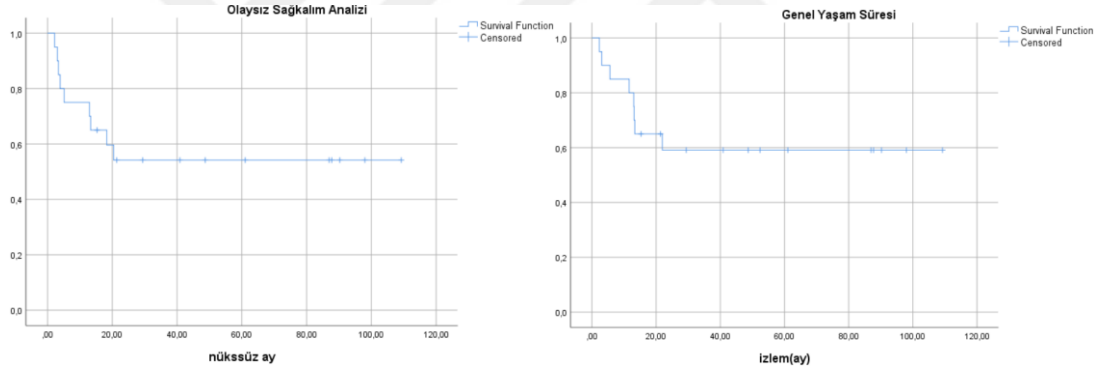
CRI (n:32)	N	YAŞAYAN	ORTALAMA YAŞAM (AV) (%95 GA)	KÜMÜLATİF YAŞAM YÜZDELERİ			P DEĞERİ
				12.ay (%)	36.ay (%)	60.ay (%)	
Hazırlık Rejimi	Busulfan-Siklofosamid	25	18	76±8,5	72±9	72±9	
	Busulfan- Siklofosamid- Melfalan	3	2	66,7±27,2			p:0,746
	Treosulfan- Fludarabin- Melfalan	2	2				
	Busulfan- Fludarabin- Thiotepa	1	1				
Metotreksat Dozu	MTX almayan	5	3	60±21,9	60±21,9	60±21,9	
	1,3,6.gün 10 mg/m2	13	10	76,9±11,7	76,9±11,7	76,9±11,7	
	1,3.gün 10, 6.gün 5mg/m2	2	1	50±35,4			p:0,803
	1,3.gün 10, 6.gün yok	5	4	100	75±21,7		
	1.gün 10, 3,6.gün 5mg/m2	1	1				
	1.gün 10, 3.gün 5mg/m2	3	3				
Donör tipi	MSD	24	17	75±8,8	70,8±9,3	70,8±9,3	
	MRD	2	2				p:0,732
	MUD	5	3	80±17,9	60±21,9		
	Haplo	1	1				
aGVHH	Yok	24	19	98,2±9,03 (80,50-115,94)	83,3±7,6	78,9±8,4	78,9±8,4
	Var	8	4	45,40±14,22 (17,52-73,28)	50±17,6		p:0,044
kGVHH	Yok	27	18		70,4±8,8	66,7±9,1	
	Var	5	5		100	100	100
							p:0,165
CR2 (n:8)							
Hazırlık Rejimi	Busulfan- Siklofosamid	4	2	31,79±5,4 (21,19-42,39)	100	50±25	
	Busulfan- Siklofosamid- Melfalan	3	2	73,8±28,6 (17,71-129,99)	66,7±27,2	66,7±27,2	66,7±27,2
	Busulfan- Fludarabin- Melfalan	1	0	6,16			
Metotreksat Dozu	MTX almayan	5	2		80±17,9	40±21,9	
	1,3,6.gün 10 mg/m2	1	0		0	0	0
	1,3.gün 10, 6.gün 5mg/m2	1	1				p:0,051
	1.gün 10, 3.gün 5mg/m2	1	1				
Donör tipi	MSD	3	2		100	66,7±22,7	
	MRD	2	0		50±35,9	0	0
	MUD	2	2				p:0,161
	Haplo	1	0		0	0	0
aGVHH	Yok	6	3	27,11±6,21 (14,93-39,28)	83,3±15,2	41,7±22,2	
	Var	2	1	57,55±36,33 (0-128,76)	50±35,4		p:0,987
kGVHH	Yok	6	3	56,43±20,81 (15,64-97,22)	66,7±19,2	44,4±22,2	44,4±22,2
	VAR	2	1	27,02±8,23 (10,94-43,19)	100	50±35,4	p:0,837

MSD: uyumlu kardeş donör, MRD: uyumlu akraba donör, MUD: uyumlu akraba dışı donör, GVHH: graft versus host hastalığı, CR: komplet remisyon

Hasta grubu ölüm sebeplerine göre değerlendirildiğinde 13 hastanın 11'inin hastalık nüksü, 2'sinin enfeksiyon sebebiyle kaybedildiği saptandı.

4.3 Diğer Hasta Grubuna Ait Bulgular

Diğer grupta değerlendirilen 20 hasta JMML, MDS, KML gibi çocukluk çağında nadir görülen lösemi tipleri sebebiyle nakil yapılan hastalardır. Bu 20 hastanın 12'si (%60) hayattadır. On bir hastada olay gelişmemiştir. Olaysız yaşam süresi $63,45 \pm 11,7$ ay (%95 CI: 41,29-85,62) saptandı. Ortalama yaşam süresi $68,94 \pm 11,03$ (%95 CI: 47,31-90,57) saptanmıştır. CR1'de nakil yapılan 17 hastanın 10'u (%58,8), CR2'de nakil yapılan 3 hastanın 2'si (%66,6) hayattadır. Ortalama yaşam süreleri sırasıyla $68,54 \pm 11,79$, $44,63 \pm 29,93$ izlendi.



Şekil 28. Diğer lösemiler grubunda olaysız ve genel sağkalım grafikleri

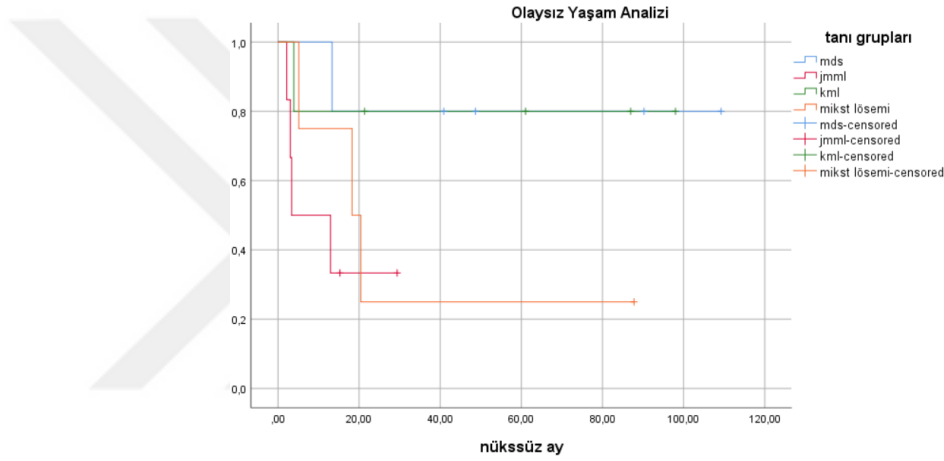
4.3.1 Olaysız Sağkalım Süresi (EFS)

Hastalarda olay olarak hastalık nüksü ve ölüm kabul edildi. Tanı, genetik değişiklik, donör uyumu, hazırlık rejimleri, akut ve kronik GVHH durumu ve GVHH profilaksi dozlarına göre olaysız sağkalım değerlendirildi.

Tablo 22. Diğer lösemiler grubu tanı ve olaysız yaşam süresi değerlendirmesi

	N	Olaysız	%	Ortalama Olaysız Yaşam Süresi (ay)
JMML	6	2	33,3	3,36±6,05 (0-15,29)
MDS	5	4	80	90,05±17,15 (56,42-123,67)
KML	5	4	80	79,18±16,83 (46,18-112,17)
Mikst lösemi	4	1	25	18,26±7,65 (3,27-33,26)

Tanılarına göre yapılan değerlendirmede olaysız yaşam süresinde anlamlı değişiklik izlenmedi (p:0,107).



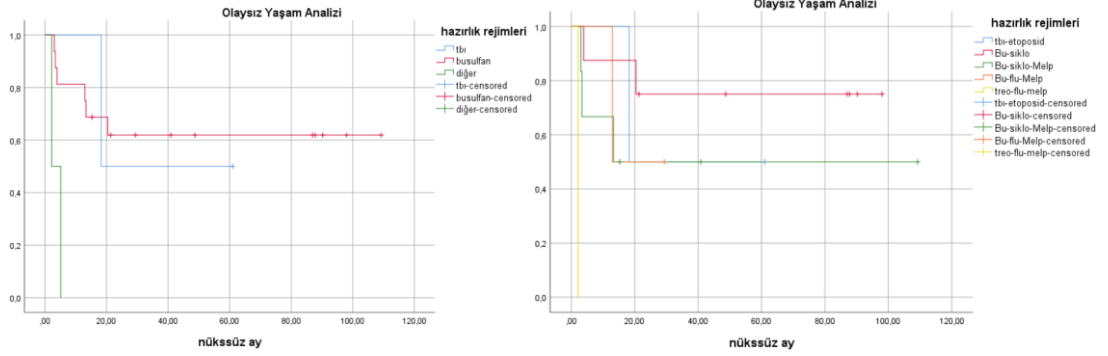
Şekil 29. Tanı gruplarına göre olaysız yaşam analizi

Tanı anındaki genetik değişiklik bulunmayan 4 hastanın hiçbirinde, değişiklik bulunan 14 hastanın 6'sında olay gelişmedi (p:0,192). İki hastanın genetik bilgisine ulaşamamıştır. Nadir lösemiler grubunda genetik değişiklik durumunun olaysız yaşam süresinde anlamlı etkisi yoktur.

Hasta grubunun hiçbirinde ekstremiteler tutulum saptanmadığından olaysız yaşam süresi üzerine etkisi karşılaştırılamamıştır.

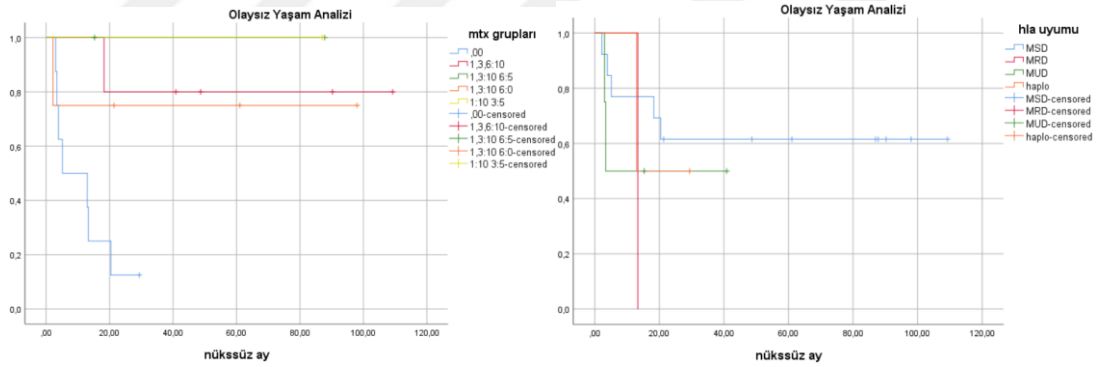
Hazırlık rejimi olarak 20 hastanın 2'si TVI-etoposid almış olup olaysız izlenmektedir. On altı hasta busulfan bazlı rejim almıştır, 10'unda olay gelişmemiştir (%62,5). Bir hasta treosulfan-fludarabin-thiotepa, 1 hasta da fludarabin-siklofosfamid-ATG rejimi almıştır (p<0,05). Busulfan ile birlikte verilen kemoteraplere göre değerlendirildiğinde 8 kişi siklofosfamid, 6 kişi siklofosfamid-melfalan, 2 kişi de

fludarabin melfalan almıştır. Grafiklerde belirtildiği gibi busulfan bazlı rejim olaysız yaşam süresini anlamlı olarak uzatmaktadır ($p<0,05$).



Şekil 30. Hazırlık rejimlerine göre olaysız yaşam analizi

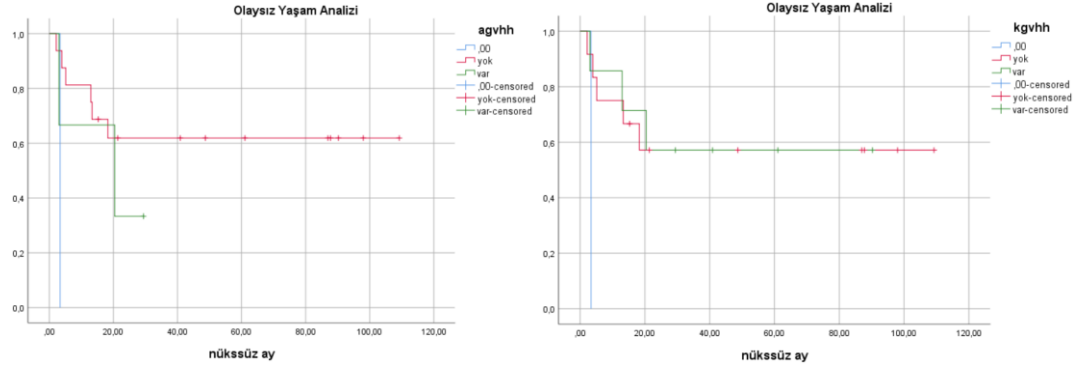
Bu grupta 13 hastaya MSD, 1 hastaya MRD, 4 hastaya MUD ve 2 hastaya haploidentik nakil yapılmıştır. Hastaların olaysız yaşam süreleri Tablo 23'te belirtilmiştir ($p:0,803$). Donör tipinin olaysız yaşam süresi üzerine anlamlı etkisi saptanmamıştır.



Şekil 31. Donör tipinin ve profilaksi rejimlerinin olaysız yaşam analizi

Metotreksat profilaksi rejimlerine göre karşılaştırıldığında, MTX verilen hastaların verilmeyen hastalara göre olaysız yaşam süresi anlamlı düzeyde uzamıştır (Tablo 23)($p<0,05$).

Akut GVHH gelişme durumu değerlendirildiğinde, aGVHH gelişmeyen 16 hastanın 10'unda (%62,5), gelişen 3 hastanın 1'inde (%33,3) takipte olay gelişmemiştir. Olaysız yaşam süreleri Tablo 23'te belirtilmiştir ($p:0,068$). İki grup arasında olaysız yaşam süreleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır.



Şekil 32. Akut ve kronik GVHH gelişimine göre olaysız yaşam analizi

Tablo 23. Diğer lösemiler grubunun olaysız sağkalım istatistikleri

		N	YAŞAYAN	ORTALAMA YAŞAM (AY) (%95 GA)	KÜMÜLATİF YAŞAM YÜZDELERİ			P DEĞERİ
					12.ay (%)	36.ay (%)	60.ay (%)	
Hazırlık Rejimi	TVI-etoposid	2	1	39,64±15,11 (10,01-69,28)	100	50±35,4	50±35,4	
	Busulfan-Siklofosfamid	8	6	76,54±13,22 (50,62-102,45)	87,5±11,7	75±17,3	75±17,3	p<0,05
	Busulfan- Siklofosfamid- Melfalan	6	3	57,90±21 (16,74-99,06)	66,7±19,2	50±20,4	50±20,4	
	Busulfan- Fludarabin- Melfalan	2	1	21,16±5,79 (9,80-32,53)	100	50±35,4		
	Treosulfan- Fludarabin- Melfalan	1	0	2,16	0	0	0	
Metotreksat Dozu	MTX almayan	8	1		50±17,7	12,5±11,7		
	1,3,6.gün 10 mg/m2	5	4		100	80±17,9	80±17,9	
	1,3. 10, 6.gün 5mg/m2	2	2		100	100	100	p<0,05
	1,3.gün 10, 6.gün yok	4	3		75±21,7	75±21,7	75±21,7	
	1.gün 10, 3.gün 5mg/m2	1	1					
Donör tipi	MSD	13	8	71,05±13,45 (44,67-97,43)	76,9±11,2	61,5±13,5	61,5±13,5	
	MRD	1	0	13,33	100	0	0	p>0,665
	MUD	4	2	22,03±9,41 (3,57-40,49)	50±25	50±25		
	Haplo	2	1	21,16±5,79 (9,80-32,53)	100	50±35,4		
aGVHH	Yok	16	10	71,18±12,28 (47,11-95,25)	81,3±9,8	68,8±11,6	68,8±11,6	
	Var	3	1	17,61±6,31 (5,23-29,98)	66,7±27,2	33,3±27,2	33,3±27,2	p>0,068
kgVHH	Yok	12	7	66,20±14,66 (37,45-94,95)	75±12,5	57,1±4,6	57,1±14,6	
	VAR	7	4	56,76±14,71 (27,92-85,59)	71,4±17,1	57,1±18,7	57,1±18,7	p>0,094

MSD: uyumlu kardeş donör, MRD: uyumlu akraba donör, MUD: uyumlu akraba dışı donör, GVHH: graft versus host hastalığı, CR: komplet remisyon

4.3.2 Genel Sağkalım Süresi (OS)

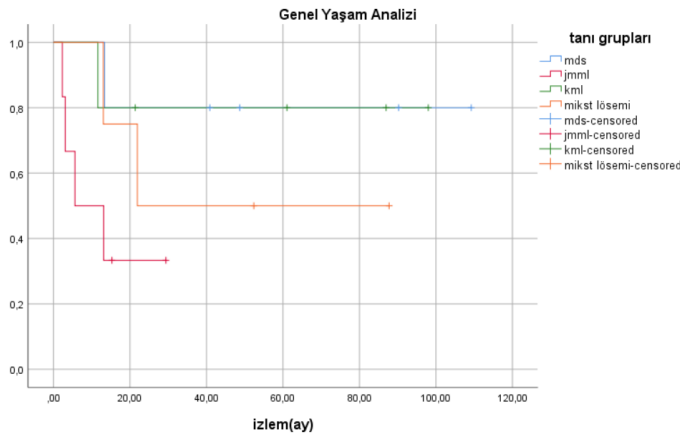
Hastaların tanılara göre değerlendirmesi ve ortalama yaşam süreleri Tablo 24’te belirtilmiştir. Tanılar arasında yaşam süresi açısından anlamlı fark bulunmamıştır (p:0,151).

Tablo 24. Diğer lösemiler grubunun genel sağkalım istatistikleri

	N	Yaşayan	%	Ortalama Yaşam Süresi (ay)
JMML	6	2	33,3	13,79±4,71 (4,55-23,03)
MDS	5	4	80	90,05±17,15 (56,42-123,67)
KML	5	4	80	80,72±15,45 (50,42-111,01)
Mikst lösemi	4	2	50	52,62±17,64 (18,04-87,02)

Tanı anında genetik değişiklik açısından değerlendirildiğinde, değişiklik bulunmayan 4 hastanın tamamı, değişiklik bulunan 14 hastanın 7’si hayattadır (p:0,250). 2 hastanın genetik bilgisine ulaşılamamıştır. Nadir lösemiler grubunda genetik değişiklik durumunun genel yaşam süresinde anlamlı etkisi yoktur.

Şekil 33. Tanı gruplarına göre sağkalım analizi

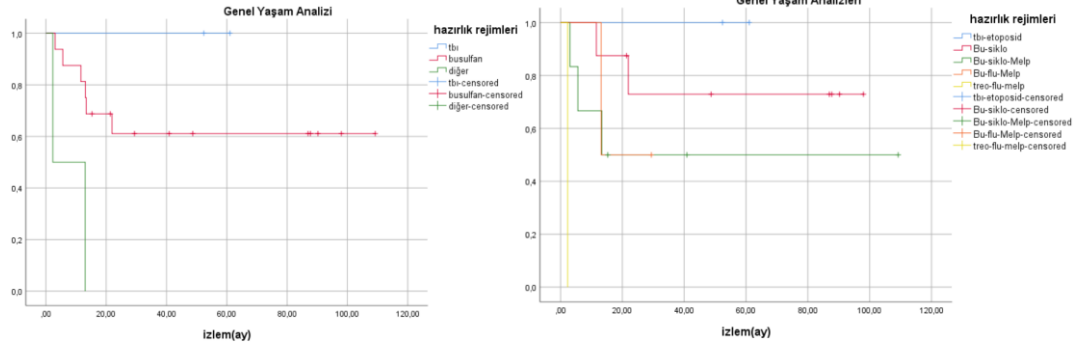


Hasta grubunun hiçbirinde ekstremiteler tutulum saptanmadığından yaşam süresi üzerine etkisi karşılaştırılamamıştır.

Hazırlık rejimi olarak 20 hastanın 2’si TVI-etoposid almış olup tamamı hayattadır. On altı hasta busulfan bazlı rejim almıştır, 10’u hayattadır (%62,5). Bir hasta

treosulfan-fludarabin-thiotepa, bir hasta da fludarabin-siklofosfamid-ATG rejimi almıştır ($p<0,05$).

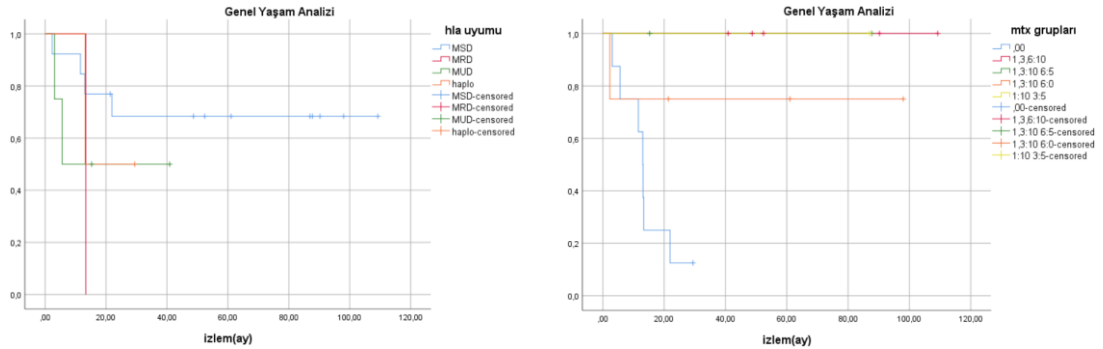
Şekil 34. Hazırlık rejimlerine göre sağkalım analizi



Busulfan bazlı rejim alanlardan 8 kişi siklofosfamid, 6 kişi siklofosfamid-melfalan, 2 kişi de fludarabin melfalan almıştır. Şekil 34'te görüldüğü gibi busulfan bazlı rejim bu hasta grubunda da yaşam süresini anlamlı olarak uzatmaktadır ($p<0,05$).

Bu grupta 13 hastaya MSD, 1 hastaya MRD, 4 hastaya MUD ve 2 hastaya haploidentik nakil yapılmıştır. Hastaların ortalama yaşam süreleri aşağıdaki tabloda belirtilmiştir ($p:0,803$). Donör tipinin yaşam süresi üzerine anlamlı etkisi saptanmamıştır.

Şekil 35. Donör tipine ve profilaksi rejimlerine göre sağkalım analizi

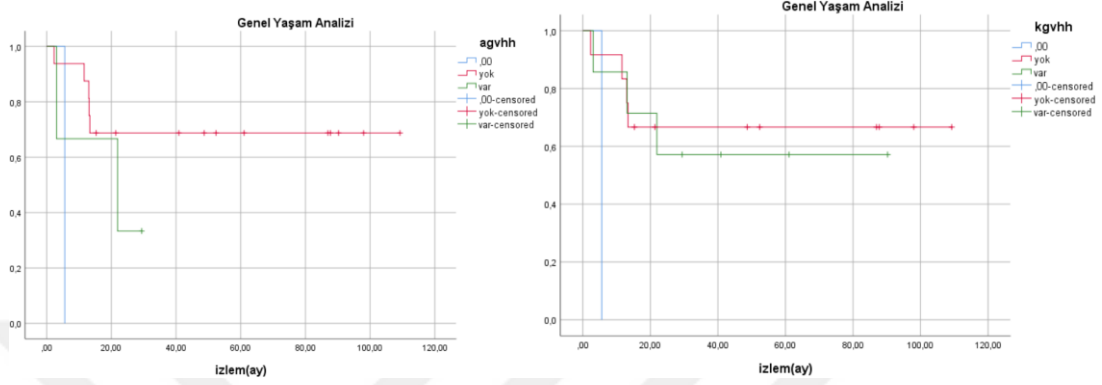


GVHH profilaksisi olarak verilen metotreksat dozları karşılaştırıldığında, MTX verilen hastaların verilmeyen hastalara göre yaşam süresi anlamlı düzeyde uzamış bulundu ($p<0,05$). İstatistiksel veriler Tablo 25'te özetlenmiştir.

Akut GVHH gelişme durumu değerlendirildiğinde, GVHH gelişmeyen 16

hastanın 11'i (%68,8), gelişen 3 hastanın 1'i (%33,3) hayattadır. Ortalama yaşam süreleri Tablo 25'te belirtilmiştir (p:0,055). İki grup arasında ortalama yaşam süreleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Şekil 36. Akut ve kronik GVHH gelişimine göre sağkalım analizi



Kronik GVHH gelişme durumu için, GVHH gelişmeyen 12 hastanın 8'i (%66,7), gelişen 7 hastanın 4'ü (%57,1) hayattadır. Ortalama yaşam süreleri Tablo 25'te belirtilmiştir (p:0,091). İki grup arasında ortalama yaşam süreleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 25. Diğer lösemiler grubunun OS istatistikleri

	N	YAŞAYAN	ORTALAMA YAŞAM (AY) (%95 GA)	KÜMÜLATİF YAŞAM YÜZDELERİ			P DEĞERİ	
				12.ay (%)	36.ay (%)	60.ay (%)		
Hazırlık Rejimi	TVI-etoposid	2	2	100	100	100		
	Busulfan-Siklofosfamid	8	6	87,5±11,7	72,9±16,5	72,9±16,5	p<0,05	
	Busulfan- Siklofosfamid-Melfalan	6	3	66,7±19,2	50±20,4	50±20,4		
	Busulfan- Fludarabin-Melfalan	2	1	100	50±35,4			
	Treosulfan- Fludarabin-Melfalan	1	0	0	0	0		
Metotreksat Dozu	MTX almayan	8	1	62,5±17,1	12,5±11,7			
	1,3,6.gün 10 mg/m ²	5	5	100	100	100		
	1,3, 10, 6.gün 5mg/m ²	2	2	100	100	100	p<0,05	
	1,3.gün 10, 6.gün yok	4	3	75±21,7	75±21,7	75±21,7		
	1.gün 10, 3.gün 5mg/m ²	1	1					
Donör tipi	MSD	13	9	78,63±12,7 (53,7-103,57)	84,6±10	68,4±13,1	68,4±13,1	
	MRD	1	0	13,33	100	0	0	p:0,604
	MUD	4	2	22,5±9,14 (4,66-40,52)	50±25	50±25		
	Haplo	2	1	21,23±5,75 (9,96-32,50)	100	50±35,4		
aGVHH	Yok	16	11	78,43±11,43 (56,01-100,84)	87,5±8,3	68,8±11,6	68,8±11,6	
	Var	3	1	18,11±6,4 (5,56-30,65)	66,7±27,2	33,3±27,2	33,3±27,2	p:0,055
kGVHH	Yok	12	8	76,17±13,51 (49,68-102,66)	83,3±10,8	57,1±18,7	57,1±18,7	
	Var	7	4	57±14,63 (28,32-85,67)	85,7±13,2	57,1±18,7	57,1±18,7	p:0,091

MSD: uyumlu kardeş donör, MRD: uyumlu akraba donör, MUD: uyumlu akraba dışı donör, GVHH: graft versus host hastalığı, CR: komplet remisyon

Hastaların ölüm sebepleri değerlendirildiğinde 8 hastanın 6'sının hastalık nüksü, 2'sinin ise GVHH sebebiyle kaybedildiği saptandı.

5. TARTIŞMA

Hematopoetik kök hücre nakli, 1940'lı yıllardan başlayıp günümüze kadar oldukça önemli gelişmeler kaydedilen bir tedavi şeklidir. En önemli kök hücre nakil endikasyonlarından biri olan lösemiler, çocukluk çağının en sık malign hastalığıdır (20). Graft versus host hastalığı ise kök hücre naklinin en ölümcül komplikasyonlarından biridir. HKHN konusunda oldukça fazla çalışma olmakla birlikte, GVHH profilaksi rejimleri ile mortalite karşılaştırması yapan çalışma literatürde oldukça azdır. Bu tez çalışmasında, nakil sonrası akut ve kronik GVHH gelişme durumunun, verilen GVHH profilaksi rejimlerinin nüks ve mortalite ile ilişkisini saptamayı amaçladık. Mortalite üzerine etkili olabilecek olan hastalık grubu, nakil sırasında remisyon durumu, genetik mutasyon varlığı, tanı anında ekstramedüller tutulum, nakil öncesi uygulanan hazırlık rejimleri, donör tipi, verilen profilaksi rejimleri gibi etkenlerin mortalite ve olaysız sağkalım üzerine etkilerini değerlendirdik.

2020 yılında Hazar ve arkadaşları tarafından ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada Ocak 2008-Aralık 2017 arasında birinci nakilden sonra relaps olan 51 hastanın 2.nakil sonrası relaps ve ölüm oranları, birinci nakil sonrası relaps süresi, EFS ve OS değerlendirilmiştir. EFS 100.gün, 1.yıl ve 3.yıl sırasıyla 63.7% (%95 CI: 12.4–38.6), 36.9% (%95 CI: 22.8–51.0) ve 26.6% (%95 CI: 13.2–40.1) ; OS 100.gün, 1.yıl ve 3.yıl sırasıyla 72.4% (%95 CI: 60.1–84.7), 42.0% (%95 CI: 28.3–55.8) ve 25.5% (%95 CI: 12.4–38.6) bulunmuştur. ALL ve AML grubu ayrı ayrı değerlendirildiğinde ve hazırlık rejimi ve donör tipi değerlendirildiğinde anlamlı fark bulunmamıştır. İlk HKHN sonrası remisyon süresi, ikinci HKHN sonrası remisyon süresinden anlamlı derecede uzun bulunmuştur. (medyan remisyon süresi 215 gün ve 169 gün, p:0,046) (45). Bizim çalışmamız sadece birinci nakilleri değerlendirmektedir. Bu çalışmanın EFS ve OS verileri ile karşılaştırıldığında ALL grubu için 1.yılda kümülatif olaysız yaşam durumu %74,2-+4,9, 3.yılda %67,5±4,5, 5.yılda %63,4±5,4 ; kümülatif yaşam yüzdeleri 1.yılda %82,6±4, 3.yılda %73±4,8 ve 5.yılda %67,5±5,8 saptandı. AML için kümülatif olaysız yaşam süresi 1.yılda %68,3±7,3, 3. ve 5. yılda %58,2±7,8 ; kümülatif yaşam yüzdeleri ise 1.yılda %75±6,8, 3. ve 5. yılda %67±7,5 izlendi. Çalışmamızda ALL ve AML gruplarının ayrı ayrı birinci nakildeki 1.ve 3.yıl EFS ve OS değerleri,

mevcut çalışmanın ikinci nakil EFS ve OS değerlerinden yüksektir, bu durum mevcut çalışmayı desteklemektedir. Çalışmamızda nüks olan hastaların ikinci nakil durumu için başka bir çalışma gereklidir.

Soo-Kyung-Yum ve arkadaşları tarafından yapılan bir metotreksat dozu çalışmasında, Ocak 2010-Aralık 2011 arası HKHN yapılan 103 hasta değerlendirilmiş, metotreksat 5mg/m²/gün 4 doz (n:76) ya da 0-3 doz (n:27) olmak üzere gruplandırılmıştır. Akut GVHD, kronik GVHD ve hastaliksız sağkalım açısından MTX(4) ve MTX (0-3) grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır (46). Çalışmamızın ALL grubunda profilaksi olarak daha düşük doz MTX alan gruplarda olaysız sağkalım süresi anlamlı düzeyde yüksekken (p<0,05) genel sağkalım üzerine anlamlı etki saptamadık (p:0,064). AML grubunda olaysız ve ortalama yaşam süresi üzerine anlamlı etkisini saptamadık (p:0,372-0,552). Söz konusu çalışmanın hasta grubu sadece lösemiler değildir, HLH, orak hücreli anemi, aplastik anemi dahil edilmiştir. Hem tanılara göre hasta sayısının bizim çalışmamızdan az olması, hem de söz konusu tanılarının seyirlerinin birbirinden farklı olması, hem de metotreksat doz gruplarının çalışmamızdan farklı olması sebebiyle bizim sonuçlarımızdan farklı olduğu düşünülmüştür.

Perkins ve arkadaşlarının 2010 yılında takrolimus ile MMF (n:42) ve standart doz MTX (n:47) kullanımını karşılaştırdıkları tek merkezli bir çalışmada MMF grubunda daha erken platelet engraftmanı ve mukozit riskinde azalma söz konusu iken, MTX kolunda ağır GVHH gelişme riski daha düşük bulunmuştur. Hafif GVHH riski, kronik GVHH, olaysız ve genel sağkalımda anlamlı fark görülmemiştir (43). Ayrıca Hamilton ve arkadaşları tarafından 2013 yılında 40 hastayla yapılmış bir çalışmada siklosporin ile MMF (n:21) veya MTX alan (n:19) hastalar karşılaştırılmış, akut ve kronik GVHH açısından anlamlı fark izlenmemiştir. 6.ay, 1.yıl ve 5.yıl sağkalımlarında da anlamlı fark görülmemiştir. Bu çalışmada mini doz (1,3,6,11.gün 5mg/m²) metotreksatın standart doz olan 1.gün 15, 3,6,11.gün 10 mg/m² metotreksat ile direkt karşılaştırıldığı bir çalışma olmamasına değinilmiştir (47). Bizim çalışmamızın hasta sayısı mevcut çalışmadan çok daha geniş olması sebebiyle bulgularımız önem taşımaktadır. Chen ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptığı erişkin profilaksi çalışmasında takrolimus+MMF (n:32), takrolimus+MMF+mini doz MTX (n:78) ve takrolimus+MTX (n:22) grupları karşılaştırılmış, akut ve kronik GVHH gelişme riski takrolimus+MMF kolunda artmış,

olaysız ve genel sağkalım anlamlı ölçüde azalmıştır. Sözkonusu çalışma da profilaksi rejiminde MTX'in üstünlüğünü ortaya koymaktadır (48). Sakai ve arkadaşlarının 2016 yılında geniş bir kohortta yaptığı bir çalışmada ise takrolimus-MTX ve siklosporin-MTX karşılaştırılmış, aile içi (n:1524) ve umbilikal korddan (n:1466) nakil yapılanlar halinde gruplandırılmıştır. Bu çalışmada da takrolimus ile profilaksinin aile içi nakil grubunda ağır GVHH riskini anlamlı olarak azalttığını, umbilikal kord grubunda ise aGVHH durumunu etkilemeksizin kronik GVHH ve relaps dışı mortalite riskini azalttığı belirtilmiştir (49). Chhabra ve arkadaşlarının 2019 yılında RIC hazırlık rejimi verilen, siklosporin veya takrolimus; MMF veya MTX seçenekleriyle yaptığı bir erişkin çalışmasında siklosporin+MMF rejiminde takrolimus+MTX'e göre aGVHH riskinin arttığı, kGVHH, olaysız ve genel sağkalım riskinde anlamlı etkili olmadığı bulunmuştur (50). GVHH profilaksileri hakkında net bir görüş olmamakla birlikte çalışmalar devam etmektedir.

Willasch ve arkadaşları tarafından 2020 yılında yapılan çok merkezli bir çalışmada ALL sebebiyle HKHN yapılan 3054 hasta hazırlık rejimi olarak TVI ya da kemoterapi seçimine göre değerlendirilmiştir. CR1 ve CR2 olarak gruplandırılmış, CR1'de olaysız ve genel sağkalım etkilenmediği, CR2'de TVI olaysız ve genel sağkalımı anlamlı şekilde uzattığı bulunmuştur (51). Bizim çalışmamızda da komplet remisyona göre ayrı ayrı değerlendirdik ve TVI bazlı rejim alan hastaların olaysız sağkalım ve ortalama yaşam süresini anlamlı derecede yüksek bulduk ($p<0,05$). CR1'de TVI bazlı rejimlerin olaysız yaşam üzerine anlamlı etkisi mevcut iken, CR2 ve CR3'te anlamlı fark saptamadık. Hazırlık rejimlerini kendi içerisinde de alt gruplara ayırarak incelediğimizde, diğer kemoterapötik ajanlar incelemeye dahil edildiğinde olaysız sağkalım analizinde anlamlı fark saptamadık ($p:0,665$). Çalışmamızın hasta sayısı sözkonusu çalışmaya göre oldukça az olmasına rağmen benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Nagler ve arkadaşları tarafından 2021 yılında yapılan bir erişkin çalışmasında komplet remiyon 1 ve 2'de ilk hematopoetik kök hücre nakli yapılan 2304 ALL hastası değerlendirilmiş, kardeş (n:1891) ve haploidentik (n:413) nakil olmak üzere gruplandırılmıştır. Haploidentik nakil yapılan hasta grubunda ürün genellikle kemik iliği seçilip öncelikle nakil sonrası siklofosfamid profilaksisi verilirken, MSD nakillerde ürün genellikle periferik kök hücre seçilip siklosporin A ve metotreksat

verilmiştir. CR1’de nakil yapılan hastalar için her iki grupta da olaysız ve genel yaşam süresi CR2’ye göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Altmışıncı günde engraftman durumu, akut ve kronik ağır GVHH insidansları haploidentik nakil yapılan grupta anlamlı düzeyde kötü iken, olaysız ve genel sağkalımda anlamlı etkilenme görülmemiştir (52). Chang ve arkadaşları tarafından 2020 yılında yapılan bir erişkin çalışmasında MRD pozitif ALL hastalarında MSD (n:39) ve haploidentik (n:169) nakil karşılaştırılmış, bir önceki çalışmayla benzer şekilde MSD grubunda daha erken engraftman görülmekle beraber akut ve kronik GVHH açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Fakat haploidentik nakil grubunda 3 yıllık lösemisiz ve genel sağkalım MSD grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (53). Buna sebep olarak ön planda graft versus lösemi etkisi düşünülse de, ilerleyen dönemde daha geniş gruplarla çalışılması şarttır. Bizim çalışmamızda da ALL hasta grubunda aile içi donörden nakil yapılmasının olaysız sağkalım üzerinde anlamlı etkisi olduğunu bulduk. Ortalama yaşam süresini MSD nakilde $83,72 \pm 5,8$ ay, MRD nakilde $93,84 \pm 20,05$ ay, MUD nakilde $40,79 \pm 4,88$ ay, haploidentik nakilde ise $14,18 \pm 3,79$ ay saptadık. Aile içi donörün yaşam süresini anlamlı şekilde uzattığını bulduk ($p < 0,05$). Aile içi donördeki hasta sayımız çok az olduğu için istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış olabileceğini düşündük.

Kato ve arkadaşları tarafından 2017 yılında yapılan bir çalışmada lösemi için HKHN yapılan 1526 çocuk retrospektif değerlendirilmiş ve nakilden 3 yıl sonra nüks oranları derece 0–I akut GVHH için %25.4, II, III veya IV derece akut GVHH için sırasıyla %18.9, %21.2 ve %2.6 bulunarak GVHH şiddeti hafif olan hastalar yüksek bir nüks oranı ile, ancak aynı zamanda artan NRM riski ile ilişkilendirilmiştir. Buna karşılık, genel sağkalım durumu GVHH derecesi arttıkça azalmıştır. Kronik GVHH olan hastalar, kGVHH olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük nüks oranı ile ilişkilendirilmiştir ($p : 0,03$). Kronik GVHD de nüks riskini azaltmasına rağmen hayatta kalma avantajı sağlamamıştır (5). Bizim çalışmamızda ALL hasta grubunda aGVHH gelişmemesi olaysız sağkalım süresini anlamlı şekilde uzatırken, genel sağkalım üzerine anlamlı etki saptamadık ($p:0,189$). Kronik GVHH için de olaysız ve genel sağkalım üzerine anlamlı etki saptamadık. AML grubunda CR1’de nakil yapılan hastalarda aGVHH gelişmemesi, olaysız yaşam süresini anlamlı ölçüde uzattığını bulduk. Bu çalışmanın hasta sayısının oldukça yüksek olması, bizim

çalışmamıza benzer şekilde ALL-AML grupları halinde değerlendirme yapılmış olması karşılaştırmamız açısından önemlidir. GVHH gelişmemesinin sağkalım süresini uzattığı sonucu da her iki çalışmada benzerdir.

Yoshitaka Adachi ve arkadaşları tarafından 2019 yılında yapılan bir erişkin klinik çalışmasında umblikal korddan yapılan nakillerde metotreksat dozlarının GVHH gelişimi üzerine etkisi değerlendirilmiştir. Bu çalışmaya 70 hasta dahil edilmiş, takrolimusa ek olarak 37'si 1. günde 10 mg/m² ve 3. ve 6. günlerde 7 mg/m² (düşük doz) ve 33'ü 1. günde 15 mg/m² ve 3. ve 6. günlerde 10 mg/m² (standart doz) metotreksat almıştır. Derece 3-4 akut GVHH riskinin standart doz grubunda düşük doz MTX grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır (P = 0.013). Takrolimus ile kombinasyon halinde standart dozun umblikal kord naklinde GVHH profilaksisi için optimal olduğu sonucuna varılmıştır (54). Shiratori ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir retrospektif erişkin çalışmasında ise profilaksi rejiminde standart doz (1.gün 15, 3,6.gün 10mg/m²) MTX alan 32 hasta ile mini doz (1,3,6.gün 5mg/m²) MTX alan 26 hasta karşılaştırılmış, mini doz MTX alan grupta engraftmanda iyileşme, relaps dışı mortalitede azalma saptanmıştır. Olaysız sağkalım ve mortalitede anlamlı fark izlenmemiştir (55). Bizim çalışmamızda umblikal korddan nakil yapılan hasta sayısı yetersizdir, fakat diğer kök hücre kaynaklarıyla ilgili metotreksat doz çalışması oldukça azdır. Çalışmaya dahil edilen 94 ALL, 40 AML hastasının profilaksi dozlarını değerlendirdik. Çalışmamızda genellikle siklosporin ile profilaksi verilmektedir. ALL grubu için 1,3,6.günlerde 10 mg/m² alanlara göre daha düşük doz mtx alan gruplarda olaysız sağkalım süresini anlamlı düzeyde yüksek bulduk (p<0,05). Genel sağkalım üzerine anlamlı etki saptamadık (p:0,064). AML grubunda ise olaysız ve genel sağkalımda anlamlı etkisi olmadığını bulduk. Bu durum umblikal kord nakilleri ve kemik iliği/periferik kök hücre arasındaki nakil koşullarının farklı olmasıyla ya da mevcut çalışmalarda ALL ve AML hastalarının birlikte değerlendirilmiş olmasıyla ilişkili olabilir. Ayrıca çalışmalarımızın sonuçları arasındaki farklar, daha geniş hasta gruplarıyla çalışma yapılmasını zorunlu kılmaktadır. Sözkonusu çalışmalar erişkin hasta grubunda yapılmıştır, pediatrik grupta da çalışma yapılması gereklidir.

2018 yılında Eneida R. Nemecek ve arkadaşlarının, MDS ve AML hastaları ile yaptığı bir çalışmada treosülfan-fludarabin ve düşük doz TVI hazırlık rejimleri

prospektif olarak karşılaştırılmıştır, ortalama yaşı 11 olan 40 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu metrekare bazlı treosulfan rejimi, AML ve MDS'li çocuklarda ve genç erişkinlerde mükemmel engraftman ve hastaliksız sağkalım, minimum toksisite ve transplantla ilişkili mortalite (%3) ile sonuçlanmıştır (56). Tez çalışmamıza dahil edilen 156 hastanın 40 tanesi AML grubunda değerlendirildi. 2 hastaya treosulfan bazlı, kalan 38 hastaya busulfan bazlı hazırlık rejimi uygulandı. TVI ile hazırlık rejimi, AML sebebiyle nakil yapılan hastalarda uygulanmamaktadır. Treosulfan uygulanan 2 hasta da halen hayattadır, fakat hasta sayısı bu kıyaslama için yetersizdir.

2020 yılında Sagar S. Patel ve arkadaşlarının 126 AML ve 84 MDS hastasında yaptığı erişkin çalışmasında, Busulfan-Siklofosfamid ve Busulfan-Fludarabin rejimleri kıyaslanmıştır. AML hastaları arasında Bu/Flu uygulananlarda daha hızlı nötrofil ve trombosit iyileşmesi ve daha kısa hastanede kalış süresi izlenmekle birlikte diğer nakil sonrası sonuçlarda fark izlenmemiştir. Benzer şekilde, MDS hastaları arasında, Bu/Flu alan hastalarda daha hızlı trombosit iyileşmesi, daha kısa hastane yatışı ve daha fazla CMV enfeksiyonu görülmüş, diğer sonuçlarda fark izlenmemiştir (57). Harris ve arkadaşlarının 2018'de yaptığı busulfan-siklofosfamid ve busulfan-fludarabinin etkinliğini karşılaştırmak için 2008'den 2014'e kadar HKHN yapılan 1781 çocuğu geriye dönük olarak analiz edilmiştir. Malign ve benign hastalıklara ait nakiller ayrı ayrı değerlendirilmiş, 978 hasta malignite sebebiyle takip edilmiştir. Bu iki rejim arasında EFS ve OS açısından anlamlı fark bulunmamıştır, ancak busulfan fludarabin alan grubun nüks geliştiği takdirde sağkalım süresinin daha kısa olduğu bulunmuştur (58). Hastanemizde AML sebebiyle nakil yapılan 40 hasta değerlendirildiğinde, 40 hastadan 30 tanesi busulfan-siklofosfamid rejimi almış, 18'inde olay gelişmemiştir (p: 0,037). Altı hasta busulfan-siklofosfamid-melfalan, 1 hasta busulfan-fludarabin-melfalan, 2 hasta treosulfan-fludarabin-melfalan ve 1 hasta da busulfan-fludarabin-thiotepa almıştır. Diğer iki çalışmanın aksine busulfan-siklofosfamid rejiminin, olaysız ve genel sağkalım üzerine anlamlı düzeyde etkili olduğunu bulduk. Çalışmamızın kısıtlılığı, busulfan fludarabin rejimi alan hasta sayısının yetersiz olmasıdır. Daha geniş hasta sayısı ile çalışma yapılması gereklidir.

Dalle ve arkadaşlarının yüksek riskli pediatrik akut lenfoblastik lösemi için allojenik kök hücre naklinin genel sonuçları üzerinde donör tipinin etkisini araştırdıkları, iki ardışık başarılı prospektif çalışmanın (BFM ALL-SCT 2003 ve BFM

ALL-SCT 2007) hasta grubunu birlikte değerlendirdikleri çok merkezli bir çalışmada; 1115 hasta çalışmaya dahil edilmiş; standart, yüksek ve çok yüksek nüks riski olarak gruplandırılmıştır. Bu hastalar uyumlu kardeş, uyumlu donör ve uyumsuz donör olmak üzere gruplandırılmıştır. Çok yüksek riskli gruptaki hastalar için uyumlu kardeş ya da diğer donörler ile uyumsuz nakil yapılan donörler karşılaştırıldığında, hasta yaşı, donör ve alıcı arasındaki cinsiyet uyumu, ALL fenotipi (T-hücre ve B-hücre) ve CMV durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Kronik GvHD için değerlendirilen 476 hasta arasında, uyumlu nakil yapılanlardan 58'i, uyumsuz nakillerden 66'sında kronik GvHH (kGvHH) görölmüş, bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Uyumlu donörden nakil yapılan hastaların sağkalımı uyumsuz nakil yapılanlara göre istatistiksel olarak daha iyi saptanmıştır. ($p < 0.0001$) Dört yıllık relaps dışı mortalite, uyumlu donörden (kardeş/diğer) nakil yapılan hastalarda uyumsuz donörden yapılan nakillere göre daha düşük saptanmıştır. Verici tipi, nakildeki hastalık durumu, donör alıcı CMV uyumsuzluğu, hastanın yaşı, hazırlık rejimi ve ALL fenotipi değerlendirildiğinde uyumsuz donörden yapılan nakil istatistiksel olarak anlamlı derecede daha kötü bir OS ile ilişkilendirilmiştir. ($p = 0.01$) (59). Bizim alışmamızda, hasta grubu bu çalışmaya göre oldukça kısıtlıdır. ALL grubunda yer alan 94 hasta; uyumlu kardeş, akraba, akraba dışı ve haploidentik donör olarak gruplandırdık. ALL grubunda MSD, MRD, MUD ve haploidentik nakillerin olaysız yaşam sürelerini sırasıyla $74,87 \pm 5,8$, $73,99 \pm 23,57$, $37,64 \pm 5,22$, $13,07 \pm 3,45$ ay bulduk ($p:0,027$). ALL hasta grubunda aile içi donörden nakil yapılmasının olaysız sağkalım üzerinde anlamlı etkisi olduğunu saptadık. Ortalama yaşam süresi ise MSD nakilde $83,72 \pm 5,8$ ay, MRD nakilde $93,84 \pm 20,05$ ay, MUD nakilde $40,79 \pm 4,88$ ay, haploidentik nakilde ise $14,18 \pm 3,79$ ay saptadık, aile içi donörün yaşam süresini anlamlı şekilde arttırdığını saptadık ($p < 0,05$). Çalışmamızın verileri mevcut çalışma ile aynı doğrultudadır, AML hasta grubunu ayrıca değerlendirmemiz bir avantajdır. Fakat bu grupta donör türünün olaysız ve ortalama sağkalımı üzerine anlamlı etkisi saptanmadı. Sadece CR2 analizinde kardeş donörden nakil anlamlı ölçüde olaysız sağkalımı arttırdığını gördük ($p < 0,05$), fakat CR2 nakil sayımız bu kıyaslamayı yapmak için yetersizdir.

Kuhlen ve arkadaşları tarafından yapılan çok merkezli bir çalışmada, bir önceki makalede söz edilen ALL-SCT-BFM 2003 ve ALL-SCT-BFM uluslararası 2007

çalışmalarına dahil edilen ilk HKHN'den sonra nüks izlenen 242 çocuk analiz edilmiştir. Nükse kadar geçen ortalama süre 77 ay; HKHN sonrası nüksten son takibe kadar ortalama takip süresi 3,4 yıl; 3 yıllık olaysız sağkalım (EFS) %15 ve genel sağkalım (OS) %20 olarak saptanmıştır. Başlıca ölüm nedeni hastalık progresyonu veya relaps (%86,5) olarak değerlendirilmiştir. Yaş grupları, ilk nakildeki hastalık durumu, kök hücre kaynakları ve hazırlık rejimi arasında EFS'de hiçbir fark gözlenmedi. Haploidentik nakil olan hastalar, MUD veya uyumlu kardeş donör transplantasyonu olanlara kıyasla daha kötüydü (3 yıllık EFS %8 - %16- %17; P = 0.018) (60). Bizim çalışmamızda hasta grubu bu çalışmaya göre kısıtlı olmakla birlikte daha önce belirtildiği gibi birinci nakilleri değerlendirdik. ALL'de birinci nakilde kümülatif olaysız yaşam durumunu 3.yılda %67,5±4,5, genel sağkalımı 3.yılda %73±4,8 saptadık. Verilerimiz mevcut çalışmanın nüks sonrası EFS ve OS yüzdelerinden oldukça yüksektir. Mevcut çalışmayla benzer olarak aile içi donörün yaşam süresini anlamlı şekilde uzattığını saptadık (p<0,05).

Çalışmamızın bazı yetersizlikleri mevcuttur. Bunlardan en önemlisi hasta sayısının çoğu çalışmadan daha az olmasıdır. Daha geniş hasta grupları ile çalışma yapılması elzemdir. Fakat ALL ve AML grubunun ayrı ayrı değerlendirilmesi, hatta komplet remisyon durumuna göre gruplandırılması verilerimizi daha spesifik ve güvenilir kılmaktadır. Öte yandan çalışmamızın retrospektif olması, bilgilere ulaşımında zorluk bir diğer kısıtlılıktır. Türkiye'de daha önce yapılmış çalışmalara bakıldığında ilk nakillerde bu kapsamda bir çalışma literatürde saptamadık. Dünya geneline baktığımızda da metotreksat dozuna ait çalışmaların halen devam etmesi, ortak bir kanıya varılamamış olması sebebiyle tez çalışmamız bir noktada literatüre katkı sağlayacaktır.

6. SONUÇLAR

1. ALL grubu için olaysız izlem %64,5, ortalama olaysız yaşam süresi 75,6±5,86 (%95 CI: 64,1-87,18) olarak saptandı. 1.yılda kümülatif olaysız yaşam durumu %74,2-+4,9, 3.yılda %67,5±4,5, 5.yılda %63,4±5,4 saptandı. Genel sağkalım zamanı 81,8±5,77 ay (%95 CI: 70,58-93,2) olarak saptandı. 27 hasta kaybedildi, yaşam oranı %70,7 saptandı. Kümülatif yaşam yüzdeleri 1.yılda %82,6±4, 3.yılda %73±4,8 ve 5.yılda %67,5±5,8 saptandı.
2. ALL'de donör tipinin olaysız sağkalım süresine etkisi değerlendirildiğinde, aile içi donörden nakil yapılmasının olaysız sağkalım üzerinde anlamlı etkisi saptandı. Genel sağkalımda da aile içi donörün yaşam süresini anlamlı şekilde uzattığı bulundu ($p<0,05$).
3. Tamı anında yüksek riskli genetik değişiklik bulunmasının ve ekstrameduller tutulum olmasının olaysız ve genel sağkalıma anlamlı etkisi izlenmedi.
4. ALL grubunda TVI bazlı rejim alan hastaların olaysız sağkalım ve genel sağkalım süresi anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0,05$). CR1'de TVI bazlı rejimlerin olaysız yaşam üzerine anlamlı etkisi mevcut iken, CR2 ve CR3'te anlamlı etkisi saptanmadı. Hazırlık rejimleri kendi içerisinde de alt gruplara ayrılarak incelendi. TVI bazlı rejim alan grubun busulfana göre üstünlüğü mevcut iken, verilen diğer kemoterapötik ajanlar incelemeye dahil edildiğinde olaysız sağkalım analizinde anlamlı fark saptanmadı ($p:0,665$).
5. ALL hasta grubunda aGVHH gelişmemesi olaysız sağkalım süresini anlamlı şekilde uzattığı saptandı. Fakat genel sağkalım üzerine anlamlı etki görülmedi ($p:0,189$).
6. ALL hasta grubunda kGVHH gelişme durumunun olaysız sağkalım süresinde anlamlı etkisi yoktur ($p:0,060$). CR gruplarına göre değerlendirildiğinde CR1-3 gruplarında anlamlı fark izlenmezken, CR2'de kronik GVHH gelişmesi olaysız sağkalım süresini anlamlı şekilde uzatmıştır. Genel sağkalım üzerine anlamlı etki izlenmedi ($p:0,171$).
7. ALL grubunda profilaksi olarak daha düşük doz mtx alan gruplarda olaysız sağkalım süresi anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0,05$). Genel sağkalım üzerine anlamlı etki görülmedi ($p:0,064$).

8. ALL grubunda ortalama yaşam süreleri CR1-2-3'te nakil durumuna göre değerlendirildiğinde ilk remisyonda (CR1) nakil yapılması relaps sonrası nakillere göre yaşam süresini anlamlı ölçüde uzattığı bulundu ($p<0,05$)
9. AML grubunda ortalama yaşam süresi $84,59\pm 8,28$ ay (%95 CI: 68,35-100,83); olaysız sağkalım süresi $73,81\pm 8,74$ ay (%95 CI: 56,66-90,96) saptandı. CR1 ve 2'nin olaysız yaşam süresi değerlendirildiğinde ilk remisyonda nakil ALL'nin tersine AML'de anlamlı saptanmadı ($p:0,147$)
10. Tanı anında yüksek riskli genetik değişiklik bulunmasının ($p:0,479-0,283$) ve ekstrameduller tutulum olmasının ($p:0,805-0,198$) olaysız ve genel sağkalıma anlamlı etkisi izlenmedi.
11. AML grubunda donör tipinin olaysız ve genel sağkalım üzerine anlamlı etkisi saptanmadı. CR2 analizinde kardeş donörden nakil anlamlı ölçüde olaysız sağkalımı arttırdığı görüldü ($p<0,05$).
12. AML grubunda verilen hazırlık rejimi, olaysız ve genel sağkalım üzerine anlamlı düzeyde etkilidir ($p<0,05$). Fakat CR1 ve CR2 olarak gruplandırıldığında, her iki grup için de istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.
13. Akut GVHH durumu için tüm AML hastalarının olaysız ve genel sağkalım analizinde anlamlı fark saptanmazken ($p:0,068-0,074$), CR1'de aGVHH gelişmemesi, olaysız yaşam süresini anlamlı ölçüde uzattığı saptandı ($p:0,028$).
14. Kronik GVHH gelişim durumunun olaysız ve genel sağkalım üzerine anlamlı etkisi saptanmadı ($p:0,426-0,272$)
15. Metotreksat profilaksisinin olaysız ve ortalama yaşam süresi üzerine anlamlı etkisi saptanmadı ($p:0,372-0,552$). CR2 grubunda düşük doz metotreksat verilmesinin olaysız yaşam süresi üzerinde anlamlı etkisi izlendi ($p<0,05$), genel sağkalım etkilenmedi.
16. Diğer lösemiler grubunda olaysız yaşam süresi $63,45\pm 11,7$ ay (%95 CI: 41,29-85,62) saptandı. Ortalama yaşam süresi $68,94\pm 11,03$ (%95 CI: 47,31-90,57) saptandı.
17. Tanı anında yüksek riskli genetik değişiklik bulunmasının ($p:0,192-0,250$) ve donör tipinin ($p:0,803$) olaysız ve genel sağkalıma anlamlı etkisi izlenmedi.
18. Diğer lösemiler grubunda busulfan bazlı rejim olaysız ve genel yaşam süresini anlamlı olarak uzattığı saptandı ($p<0,05$).

19. Metotreksat profilaksi rejimlerine göre karşılaştırıldığında, MTX verilen hastaların verilmeyen hastalara göre olaysız ve genel yaşam süresi anlamlı düzeyde uzadığı saptandı ($p < 0,05$).
20. Akut ve kronik GVHH durumunun olaysız ($p:0,068-0,094$) ve genel ($0,055-0,091$) sağkalım üzerine anlamlı etkisi saptanmadı.



7. KAYNAKLAR

1. Uzunhan TA, Karakaş Z. Çocukluk Çağı Akut Lenfoblastik Lösemisi. 2012;12(1):6–15.
2. Vural S, Karaman S. Signs and Symptoms Accompanying Childhood Cancers. J Child. 2014;14(1):16–21.
3. Onciu M. Acute Lymphoblastic Leukemia. Hematol Oncol Clin North Am [Internet]. 2009;23(4):655–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hoc.2009.04.009>
4. Yeşilipek MA. Hematopoetic stem cell transplantation in children. 2014;(6):91–8.
5. Kato M, Kurata M, Kanda J, Kato K, Tomizawa D, Kudo K, et al. Impact of graft-versus-host disease on relapse and survival after allogeneic stem cell transplantation for pediatric leukemia. Bone Marrow Transplant [Internet]. 2019;54(1):68–75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41409-018-0221-6>
6. Apak H. Çocukluk çağı lösemileri, Childhood Leukemias. 2006;(0212):189–96.
7. Anak S, Uysalol E. Akut Miyeloid Lösemi (AML). Vol. 12. 2012. 153–158 p.
8. Elli M, Anak S. Pediatrik Akut Miyeloblastik Lösemide Hematopoietik Kök Hücre Nakli. Çocuklarda Kök Hücre Nakli. 2020;5–9.
9. Tubergen D, Bleyer A, Ritchey A, Friehling E. The Leukemias. In: Kliegman R, editor. Nelson Textbook of Pediatrics. 20th ed. 2016. p. 2437–45.
10. Ören H. Akut Lenfoblastik Lösemi. In: Yurdakök M, editor. Yurdakök Pediatri. 1st ed. 2017. p. 3364–70.
11. Gutierrez A, Silverman L. Acute Lymphoblastic Leukemia. In: Orkin S, Fisher D, Ginsburg D, Look T, Lux S, editors. Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood. 8th ed. 2015. p. 1527–54.
12. Ören H. Akut Myeloid Lösemi. In: Yurdakök M, editor. Yurdakök Pediatri. 1st ed. 2017. p. 3370–6.
13. Juskevicius R, Thompson M, Shaver A, Head D. Clinical Presentation, Diagnosis, and Classification of Acute Myeloid Leukemia. In: Faderl S, Kantarjian H, Estey E, editors. Acute Leukemias. 2nd ed. 2021. p. 24.

14. Pillai P, Bhatla T. Acute Lymphoblastic Leukemia, Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology. In: Lanzkowsky P, Fish J, Lipton J, editors. 6th ed. 2016. p. 367–89.
15. Davis JC, Wistinghausen B. Acute lymphoblastic leukemia. *Oncology*. 2019;319–31.
16. Smith OP, Hann IM. Clinical Features and Therapy of Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Hematol* Third Ed. 2007;450–81.
17. Redner A, Kessel R. Acute Myeloid Leukemia. In: Lanzkowsky P, Lipton J, Fish J, editors. *Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. 6th ed. 2016. p. 390–406.
18. Karakaş Z, Fışgın T. Hematopoetic Stem Cell Transplantation in Childhood. 2019;(1):273–9.
19. Karasu GT. Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu. In: Yurdakök M, editor. *Yurdakök Pediatri*. 1st ed. 2017. p. 3453–61.
20. Majhail NS, Farnia SH, Carpenter PA, Champlin RE, Crawford S, Marks DI, et al. Indications for Autologous and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2015;21(11):1863–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.07.032>
21. Storb R, Gyurkocza B, Storer BE, Sorrow ML, Blume K, Niederwieser D, et al. Graft-versus-host disease and graft-versus-tumor effects after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2013;31(12):1530–8.
22. Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N. The EBMT Handbook: Hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies. *EBMT Handb Hematop Stem Cell Transplant Cell Ther*. 2018;1–702.
23. Öztürk G, Atay D, Akçay A. Akut lenfoblastik lösemi. Çocuklarda Kök Hücre Nakli. 2020;1:64–72.
24. Tavit B. Allojenik Hematopoietik Kök Hücre Transplantasyonunda Hazırlık Rejimleri Conditioning Regimens in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Arch Med Rev J*. 23(1):32–41.
25. Sorrow ML, Maris MB, Storer B, Sandmaier BM, Diaconescu R, Flowers C, et al. Comparing morbidity and mortality of HLA-matched unrelated donor

- hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative and myeloablative conditioning: Influence of pretransplantation comorbidities. *Blood*. 2004;104(4):961–8.
26. Cutler C, Li S, Kim HT, Laglenne P, Szeto KC, Hoffmeister L, et al. Mucositis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A cohort study of methotrexate- and non-methotrexate-containing graft-versus-host disease prophylaxis regimens. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005;11(5):383–8.
 27. Haining W, Duncan C, El-haddad A, Lehmann L. Principles of Bone Marrow and Stem Cell Transplantation. In: Orkin S, Fisher D, Ginsburg D, editors. *Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood*. 8th ed. 2015. p. 254–90.
 28. Bayram İ. Kök Hücre Nakli Sonrası Erken Komplikasyonlar. *Çocuklarda Kök Hücre Nakli*. 2020;129–37.
 29. Ozdemir ZN, Civriz Bozdağ S. Graft failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transfus Apher Sci*. 2018;57(2):163–7.
 30. Sahdev I, Abdel-Azim H. Hematopoietic Stem Cell Transplantation. In: Lanzkowsky P, Lipton J, Fish J, editors. *Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. 6th ed. 2016. p. 577–604.
 31. Corbacioglu S, Carreras E, Ansari M, Balduzzi A, Cesaro S, Dalle JH, et al. Diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in pediatric patients: A new classification from the European society for blood and marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2018;53(2):138–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/bmt.2017.161>
 32. Baker CC, Butzner JD, Anderson RA, Brant R, Sauve RS. Incidence, survival and risk factors for the development of veno-occlusive disease in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2003;32(1):79–87.
 33. Schoemans HM, Lee SJ, Ferrara JL, Wolff D, Levine JE, Schultz KR, et al. EBMT–NIH–CIBMTR Task Force position statement on standardized terminology & guidance for graft-versus-host disease assessment. *Bone*

- Marrow Transplant [Internet]. 2018;53(11):1401–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41409-018-0204-7>
34. Kıvanç D, Oğuz FS. GvHH Patogenezi ve Biyolojisi Pathogenesis and Biology of Graft-Versus-Host Disease. 2020;20(3):115–9.
 35. Karasu GT. Graft versus Host Hastalığı. In: Yurdakök M, editor. Yurdakök Pediatri. 1st ed. 2017. p. 3461–74.
 36. Ferrara JLM, Reddy P. Pathophysiology of Graft-Versus-Host Disease. *Semin Hematol.* 2006 Jan 1;43(1):3–10.
 37. Goker H, Haznedaroglu IC, Chao NJ. Acute graft-vs-host disease: Pathobiology and management. *Exp Hematol.* 2001;29(3):259–77.
 38. Ghimire S, Weber D, Mavin E, Wang XN, Dickinson AM, Holler E. Pathophysiology of GvHD and other HSCT-related major complications. *Front Immunol.* 2017;8(MAR).
 39. Andolina J, Wang Y-C, Ji L, Freyer D, Levine JE, Pulsipher MA. Adolescent and young adult (AYA) versus pediatric patients with acute leukemia have a significantly increased risk of acute GVHD following unrelated donor (URD) stem cell transplantation (SCT): the Children’s Oncology Group experience. *Bone Marrow Transplant.* 2022;
 40. Harris AC, Young R, Devine S, Hogan WJ, Ayuk F, Bunworasate U, et al. International, Multicenter Standardization of Acute Graft-versus-Host Disease Clinical Data Collection: A Report from the Mount Sinai Acute GVHD International Consortium. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22(1):4–10.
 41. Vogelsang GB, Lee L, Bensen-Kennedy DM. Pathogenesis and Treatment of Graft-Versus-Host Disease After Bone Marrow Transplant. *Annu Rev Med.* 2003;54:29–52.
 42. Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease. *The Lancet.* 2009.
 43. Perkins J, Field T, Kim J, Kharfan-dabaja MA, Fernandez H, Ayala E, et al. A Randomized Phase II Trial Comparing Tacrolimus and Mycophenolate Mofetil to Tacrolimus and Methotrexate for Acute Graft-versus-Host Disease Prophylaxis. *Biol Blood Marrow Transplant [Internet].* 16(7):937–47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2010.01.010>

44. AlJohani N. Role of folinic acid in methotrexate-based prophylaxis of graft-versus-host disease following hematopoietic stem cell transplantation. *Hematology*. 2021;1:620–7.
45. Hazar V, Karasu GT, Uygun V, Özbek N, Öztürk G, Daloğlu H, et al. Role of a second transplantation for children with acute leukemia following posttransplantation relapse : a study by the Turkish Bone Marrow Transplantation Study Group. 2020;8194.
46. Yum SK, Choi HY, Lee JW, Jang PS, Chung NG, Jeong DC, et al. Evaluation of risk for graft-versus-host disease in children who receive less than the full doses of mini-dose methotrexate for graft-versus-host disease prophylaxis in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Korean J Pediatr*. 2013;56(11).
47. Hamilton BK, Bolwell B, Kalaycio M, Rybicki L, Hanna R, Sobecks R, et al. Long-term follow-up of a prospective randomized trial comparing CYA and MTX with CYA and mycophenolate mofetil for GVHD prophylaxis in myeloablative sibling donor hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2013;48(12):1578–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/bmt.2013.89>
48. Chen G, Y Z, T H. Acute GVHD prophylaxis with standard-dose, micro-dose or no MTX after fludarabine/melphalan conditioning. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49(2):248–53.
49. Sakai R, Taguri M, Oshima K, Mori T, Ago H, Adachi S, et al. A comparison of tacrolimus and cyclosporine combined with methotrexate for graft-versus-host disease prophylaxis, stratified by stem cell source: a retrospective nationwide survey. *Int J Hematol*. 2016;103(3):322–33.
50. Chhabra S, Liu Y, Hemmer MT, Costa L, Pidala JA, Couriel DR, et al. Comparative analysis of calcineurin-inhibitor-based methotrexate and mycophenolate mofetil-containing regimens for prevention of Graft-versus-Host Disease after reduced intensity conditioning allogeneic transplantation. *Biol Blood Marrow Transpl*. 2020;25(1):612–25.
51. Willasch AM, Peters C, Sedláček P, Dalle JH, Kitra-Roussou V, Yesilipek A, et al. Myeloablative conditioning for allo-HSCT in pediatric ALL: FTBI or

- chemotherapy?—A multicenter EBMT-PDWP study. *Bone Marrow Transplant*. 2020;55(8):1540–51.
52. Nagler A, Labopin M, Houhou M, Aljurf M, Mousavi A, Hamladji RM, et al. Outcome of haploidentical versus matched sibling donors in hematopoietic stem cell transplantation for adult patients with acute lymphoblastic leukemia: a study from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *J Hematol Oncol* [Internet]. 2021;14(1):1–12. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01065-7>
53. Chang YJ, Wang Y, Xu LP, Zhang XH, Chen H, Chen YH, et al. Haploidentical donor is preferred over matched sibling donor for pre-transplantation MRD positive ALL: A phase 3 genetically randomized study. *J Hematol Oncol*. 2020;13(1):1–13.
54. Adachi Y, Ozeki K, Ukai S, Sagou K, Fukushima N, Kohno A. Optimal dosage of methotrexate for GVHD prophylaxis in umbilical cord blood transplantation. *Int J Hematol* [Internet]. 2019;109(4):440–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12185-019-02598-x>
55. Shiratori S, Ohigashi H, Takahashi S, Ara T, Goto H, Nakagawa M, et al. Reduced dose of MTX for GVHD prophylaxis promotes engraftment and decreases non-relapse mortality in umbilical cord blood transplantation. *Ann Hematol*. 2020;99(3):591–8.
56. Lakhani CM, Tierney BT, Jian AK, Pate M, J YPMV and C. 乳鼠心肌提取 HHS Public Access. *Physiol Behav*. 2019;176(3):139–48.
57. Patel SS, Rybicki L, Pohlman B, Bolwell B, Gerds AT, Hamilton BK, et al. Comparative effectiveness of busulfan/cyclophosphamide versus busulfan/fludarabine myeloablative conditioning for allogeneic hematopoietic cell transplantation in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* [Internet]. 2020;13(3):160–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.hemonc.2019.09.002>
58. Harris AC, Boelens JJ, Ahn KW, Fei M, Abraham A, Artz A, et al. Comparison of pediatric allogeneic transplant outcomes using myeloablative busulfan with cyclophosphamide or fludarabine. *Blood Adv*. 2018;2(11):1198–206.

59. Adriana JD, Peter B, Anna B, Isaac P, Arjan Y. The impact of donor type on the outcome of pediatric patients with very high risk acute lymphoblastic leukemia . A study of the ALL SCT 2003 BFM-SG and 2007-BFM-International SG. Bone Marrow Transplant [Internet]. 2021;257–66. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41409-020-01014-x>
60. Kuhlen M, Willasch AM, Dalle JH, Wachowiak J, Yaniv I, Ifversen M, et al. Outcome of relapse after allogeneic HSCT in children with ALL enrolled in the ALL-SCT 2003/2007 trial. Br J Haematol. 2018;180(1):82–9.



EKLER

EK-1 HASTA TAKİP FORMU



EK-2. KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL ONAM FORMU



ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Özge Aylin Geyik

Doğum yeri ve tarihi: .

Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti

Medeni durumu: Bekar

İletişim adresi ve telefonu: .

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi

Ankara Şehir Hastanesi (2019-Halen devam etmekte)

Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi SUAM (2018-2019)

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi (2011-2017)

Bursa Nilüfer Milli Piyango Anadolu Lisesi (2007-2011)

Özel Tan İlköğretim Okulu (2005-2007)

Davutkadı İlköğretim Okulu (2001-2005)

Emek İlköğretim Okulu (1999-2001)

III- Unvanları

Doktor – 2017

IV- Mesleki deneyim

Ankara Şehir Hastanesi (2019-Halen devam etmekte)

Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi SUAM (2018-2019)

Borçka Devlet Hastanesi / Pratisyen Hekim (2017-2018)

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

VI- Bilimsel İlgi Alanları

VII- Bilimsel Etkinlikler

1. **Nisan 2019** Ankara, NRP (Neonatal Resusitasyon Programı) Kursu,
Katılımcı
2. **Kasım 2020** Ankara, Ankara Şehir Hastanesi-Çocuk Acil ve Yoğun
Bakım Derneği, “Ankara Çocuk İleri Yaşam Desteği Eğitimleri”
Katılımcı