



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ALLOGENEİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ
SONRASI NÜKS EDEN VAKALARDA
DONÖR LENFOSİT İNFÜZYONU SONUÇLARI**

İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi

Dr. Fatma Nihan AKKOÇ MUSTAFAYEV

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Teoman SOYSAL**

İSTANBUL - 2017

ÖNSÖZ

Uzmanlık tezimi sunarken;

*İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr.Fuat Hulusi Demirelli'ye,
Tez çalışmamın ve uzmanlık eğitimim süresince her konuda bilgisini ve deneyimlerini benimle paylaşan, bana önderlik etmiş olan tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Teoman Soysal'a,*

Birlikte çalışmaktan büyük zevk aldığım mutluluk duyduğum çalışmanın farklı aşamalarında destek sunmuş olan Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı öğretim üyeleri, uzmanları ve çalışanlarına,

Eğitim hayatım süresince büyümem ve yetişmemde katkısı olan tüm hocalarıma, Aralarında olmaktan mutlu olduğum tüm asistan arkadaşlarıma ve uzmanlarıma, Bugünlere gelmemde hiç şüphesiz en büyük paya sahip , her zaman yanımda olan aileme,

Yanımda olmasından ötürü kendimi şanslı hissettiğim, en büyük destekçim değerli eşime,

Yeni aramıza katılan hayatımızı güzelleştiren minik oğluma,

Bugün yanımızda olamayan sevdiklerimi de anarak

Teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla.

Dr. Fatma Nihan AKKOÇ MUSTAFAYEV
İSTANBUL-2017

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ	III
ŞEKİL LİSTESİ.....	IV
KISALTMALAR	V
ÖZET.....	VI
ABSTRACT	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ.....	4
2.2. KÖK HÜCRE NAKİLLERİNİN SINIFLANDIRILMASI	5
2.3. NAKİL ÖNCESİ HAZIRLIK REJİMLERİ.....	7
2.4. UYGUN HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE KAYNAĞININ SEÇİMİ.....	7
2.5. KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI GÖRÜLEN KOMPLİKASYONLAR	8
2.6. GREFT VERSUS HOST HASTALIĞI.....	9
2.7. KİMERİZM.....	9
2.8. DONÖR LENFOSİT İNFÜZYONU	10
3. HASTALAR VE YÖNTEM.....	12
4. BULGULAR	16
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇ.....	41
7. KAYNAKLAR.....	42

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1: Hematopoetik kök hücrelerin klinik uygulanma alanları	5
Tablo 2: Kök hücre kaynaklarının özellikleri	6
Tablo 3: GVT etkisine yol açan T hücreler ve hedef aldıkları yapılar.....	10
Tablo 4: Akut GVHH Modifiye Glucksberg Evrelemesi-1	13
Tablo 5: Akut GVHH Modifiye Glucksberg Evrelemesi-2	14
Tablo 6: Hastaların genel demografik ve klinik özellikleri.....	17
Tablo 7: DLİ verilen ve verilmeyen hastaların tanı dağılımı	19
Tablo 8: DLİ verilen ve verilmeyen hastaların karşılaştırması	20
Tablo 9: DLİ uygulama sayısı	22
Tablo 10: DLİ verilen hastalarda tanılara göre remisyon oranları	23
Tablo 11: Remisyon yanıtına göre toplam CD3 dozu.....	23
Tablo 12: Toplam CD3+ hücre dozu medyan değerine göre remisyon yanıtı karşılaştırması	24
Tablo 13: DLİ uygulama sayıları ile toplam CD3+ hücre dozu ve remisyon tipi karşılaştırması	24
Tablo 14: G-CSF'li veya G-CSF'siz elde edilen DLİ verilen grupların DLİ sonrası komplikasyonlar açısından karşılaştırılması	25
Tablo 15: DLİ verilen hastalarda CD3+ hücre dozu ile komplikasyon ilişkisi.....	26
Tablo 16: DLİ verilen hastalarda; sadece DLİ verilen ile DLİ + Kemoterapi verilenlerin remisyon yanıtı karşılaştırılması	26
Tablo 17: DLİ alan hastalarda remisyon oranlarını etkileyebilecek faktörler ile remisyon ilişkisi	34
Tablo 18: DLİ verilen hastalarda nüks sonrası progresyonsuz sağkalıma etki eden faktörler.....	35

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1: CD3+ hücre dozu ile yanıt ilişkisi.....	25
Şekil 2: HKHN sonrası hastaların progresyonsuz sağ kalım süresi	28
Şekil 3: Hastaların nüks sonrası progresyonsuz sağkalım süresi.....	28
Şekil 4: Hastaların genel sağkalım süresi	29
Şekil 5: HKHN nüks sonrası DLİ verilen ve verilmeyen hastaların nüks sonrası progresyonsuz sağkalım süresi	30
Şekil 6: DLİ verilen ve DLİ+ kemoterapi verilen hastaların nüks sonrası progresyonsuz sağkalım süresi.....	31
Şekil 7: DLİ verilen hastalarda tanılara göre genel sağkalım süreleri.....	31
Şekil 8: DLİ verilen hastalarda tanılara göre nakil sonrası progresyonsuz sağkalım süreleri.....	32
Şekil 9: DLİ verilen hastalarda tanılara göre nüks sonrası progresyonsuz sağkalım süreleri.....	32

KISALTMALAR

ALL	: Akut lenfoblastik lösemi
AML	: Akut miyeloid lösemi
CMV	: Sitomegalovirüs
DLİ	: Donör lenfosit infüzyonu
EBV	: Epstein-Barr virüs
GİS	: Gastrointestinal sistem
GVHH	: Graft versus host hastalığı
G-CSF	: Granülosit koloni stimüle edici faktörler
GVT	: Greft versus tümör
HKHN	: Hematopoetik kök hücre nakli
HL	: Hodgkin Lenfoma
HLA	: İnsan lökosit antijenleri
HSV	: Herpes Simpleks Virüs
KK	: Karışık kimerizm
KLL	: Kronik lenfositik Lösemi
KS	: Kortikosteroidler
KML	: Kronik miyeloid lösemi
MAC	: Miyeloablatif (myeloablative conditioning)
MDS	: Miyelodisplastik sendromlar
MM	: Multipl myelom
MMF	: Mikofenolat mofetil
NHL	: Hodgkin dışı lenfoma
NMA	: Non-miyeloablatif
RIC	: Düşük yoğunluklu hazırlık (reduced-intensity conditioning)
TK	: Tam kimerizm
TKİ	: Tirozin kinaz inhibitörü
VCA	: Viral kapsid antijeni
VZV	: Varisella Zoster Virüs

ÖZET

AMAÇ: Çalışmamızın amacı allogeneik hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) sonrası nüks saptanan vakalarımızda donör lenfosit infüzyonu (DLİ) sonuçlarını ve bu sonuçlara etkili olabilecek faktörleri değerlendirmektir.

HASTALAR VE YÖNTEM: Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı Kök Hücre Nakil Ünitesi'nde 1993-2017 yılları arasında HKHN yapılan ve dış merkezde allogeneik HKHN yapılmış olup nüks saptanan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya 57 hasta alındı. Hastaların demografik özellikleri, birincil tanıları, nüks tipi, nüks sonrası tercih edilen tedavi yöntemi, DLİ yapılan hastalarda CD3+ hücre dozu, zamanı, DLİ sonrası komplikasyonlar ile hasta ve donör arasındaki insan lökosit antijenleri (HLA), ABO uyumu, yakınlık derecesi kaydedilmiştir. Hastalar DLİ alan ve almayanlar olarak 2 grupta karşılaştırıldı. DLİ alanlar da kendi arasında verilen hücre sayısına göre karşılaştırıldı.

BULGULAR: 30 hastaya (%52,6) DLİ verildiği saptandı. DLİ ardından remisyona giren ve girmeyen hastaların toplam CD3 hücre dozu açısından anlamlı farkları yoktu(ki-kare: 0,16 $p=0,553>0,05$). Tek seans veya 1'den fazla DLİ uygulaması alanlar arasında tedavi yanıtı açısından anlamlı fark yoktu(ki-kare:0,001 $p=0,671>0,05$). DLİ verilenlerin 5'inde (%17,9) remisyon yanıtı alındı. Remisyon oranlarını ve nüks sonrası sağkalımı etkileyen faktörlere bakıldığında hastalık tipi, greft-versus-host-hastalığı (GVHH) gelişimi, hastanın ve donörün viral seroloji durumu, hastanın donör ile HLA ve ABO uyumu, yakınlık derecesi, verilen T hücre dozu ve seansı arasında anlamlı ilişki görülmedi ($p>0,05$).

SONUÇ: Şimdiye kadar yapılan çalışmalar sonucunda DLİ tedavisi elimizdeki en güçlü silahtır, fakat ideal zamanlama ve dozu bilinmemekte, standart bir klinik uygulama bulunmamaktadır. DLİ mekanizmasının net anlaşılabilmesi ve standart bir klinik uygulama belirlenebilmesi için daha geniş hasta gruplarında çalışma yapılması gerekmektedir.

ANAHTAR KELİMELEER: Allogeneik hematopoietik kök hücre nakli, donör lenfosit infüzyonu

ABSTRACT

OBJECTIVES: The aim of our study is to evaluate the outcomes of our donor lymphocyte infusions (DLIs) and the factors that are likely to be effective on these outcomes in cases of relaps after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT).

PATIENTS AND METHOD: Files of 621 patients who were recipients of HSCT from 1993 to 2017 in Cerrahpaşa Medical Faculty Internal Medicine Department Hematology Section Stem Cell Transplantation Unit and patients who had undergone HSCT in the external center with relaps were also retrospectively examined. 57 patients were included in the study. Demographic characteristics of patients, primary diagnoses, treatments before transplantation, HSCT time, complications after HSCT, relapse type, preferred treatment method after relapse, CD3 + cell dose in patients with DLI, complications after DLI, human leukocyte antigen (HLA) and ABO compatibility between patient and donor, the donor type was recorded. Patients were compared in two groups as given DLI patients and not given DLI patients. DLI receivers were also compared according to the number of cells given between them.

RESULTS: DLI was given to 30 patients (52.6%). There was no significant difference in the total CD3 + cell dose of the responder and non-responders (chi-square: 0,16 p = 0,553 > 0,05). There was no significant difference in treatment response between patients who receive DLI one session or more than one. (chi-square: 0,001 p = 0,671 > 0,05). Five of the DLI recipients (17.9%) entered the remission. When we examined the factors affecting the remission rates and survival after relaps in patients with DLI there was no significant relationship between the type of disease, graft-versus-host-disease (GVHD) progression after DLI, viral serology status of the patient and donor, HLA and ABO compliance, donor type, T cell dose and the sessions given to patients receiving DLI in our study (p>0.05).

CONCLUSIONS: As a result of studies up to now, DLI therapy is the most powerful weapon available, but the ideal timing and the dose are unknown, there is no standard clinical practice. It is necessary to study in larger patient groups in order to be able to understand the DLI mechanism clearly and to determine a standard clinical practise.

KEYWORDS: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, donor lymphocyte infusion

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) hematopoetik kök hücrelerin kemik iliği (kemik iliği nakli) ya da çevre kanından (çevre kanı kök hücre nakli) toplanması sonrasında infüzyonunu içeren bir süreçtir. Yüksek doz kemoterapiyi takiben uygulanan kemik iliği ya da çevre kanı kök hücre nakli hematolojik, immünolojik ve neoplastik bir çok hastalığın tedavisinde kullanılan bir tedavi yöntemidir (1).

Allogeneik kemik iliği ya da çevresel kan HKHN donörden alınan kök hücrelerin bir başka kişiye nakledilmesi olarak bilinirken, otolog kemik iliği naklinde ise hastanın kendi hematopoetik kök hücreleri nakledilir.

Allogeneik HKHN' nin en sık kullanım alanı 1.tam remisyonda akut lösemilerdir, bu hastalık grubunu diğer hastalık safhasında akut lösemiler ve miyelodisplastik sendromlar (MDS), lenfoproliferatif hastalıklar takip etmektedir. 2000'li yıllara kadar sıra başı endikasyonlardan olan kronik miyeloid lösemide (KML) tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ) ile sağlanan başarı ile transplantasyon ilk sıra tedavi seçeneği olmaktan çıkmıştır, ancak yine de uygun hastalarda bir tedavi alternatifi olarak yerini halen korumaktadır. Kalıtsal ve edinsel kemik iliği yetmezliği olanlar, hemoglobopatiler ve kalıtsal metabolik hastalıklar diğer endikasyonları oluşturmaktadır. Otolog HKHN öncelikle multipl myelom (MM) olgularında, takiben Hodgkin dışı lenfoma (NHL) ve Hodgkin lenfomalarında (HL) kullanılmaktadır (2).

Allogeneik HKHN' nin gerçekleşebilmesi için ilk şart uygun bir donörün varlığıdır. Uygunluk ise hasta ve donör arasında insan lökosit antijenleri (HLA) uyumu olarak tanımlanır. Genellikle, hastanın varsa kardeşleri başta olmak üzere aile içi bireyler veya akrabaları arasında HLA uygun donörler tercih edilir. Aile içi bireylerde HLA uygun donörü bulunmayan hastalar için diğer seçenek akraba olmayan fakat HLA uygun olan donörlerden yararlanmaktır. HLA uygun vericisi olmayan hastalar için diğer seçenekler, kabul edilebilir oranda HLA uyumsuz nakiller, kordon kanı nakli veya son yıllarda giderek artan oranda başvurulan bir yöntem olan “haplo özdeş” HLA antijenlerinin en az yarısının

eşleştigi donörlerden (kardeş, çocuk, anne veya baba) yapılan transplantasyondur.

Allogeneik HKHN' nin en önemli komplikasyonlarından birisi olan Graft Versus Host Hastalığı (GVHH) donör kaynaklı immün sistem hücrelerinin hastada bulunan farklı HLA antijenleri nedeniyle uyarılarak konağa hasar vermesi ile sonlanan bir tablodur. Greftin kabulünün sağlanması ve GVHH profilaksisinde hastaya immüsupresif tedavi verilmektedir.

Allogeneik HKHN' lerinde kimerizm, nakilden sonra donör kaynaklı lenfohematopoetik hücrelerin alıcıda bulunması şeklinde tanımlanmaktadır ve nakil sonrası greftin kabulü ya da reddinin takibinde kimerizm tayini yol gösterici olmaktadır. Nakil sonrası gelişen kimerizm tamamen dinamik bir olaydır. Nakil sonrası kimerizm tayini ile kimerizm kaybı saptandığı zaman immüsupresif tedavi sonlandırılarak donör lenfosit infüzyonuna (DLİ) başvurulabilmektedir.

Allogeneik HKHN sonrası nüks eden olguların tedavisinde immüsupresif tedavinin kesilmesi sonrası kemoterapi ile birlikte ya da tek başına DLİ kullanılabilir. Tek başına immüsupresyonun hızlı azaltılması ile yanıt alınan olgular olsa da takibinde DLİ yapılmadan alınan yanıtlar nadir görülmektedir (3).

DLİ ideal dozu ve zamanlaması tam bilinmemektedir ve klinik uygulama değişmektedir. Donör mononükleer hücreleri orjinal hematopoetik kök hücre grefti sağlayan akraba ya da akraba dışı donörden aferez ile toplanır. Lenfositler genellikle granülosit koloni stimüle edici faktörler (G-CSF) stimülasyonu olmadan toplanmaktadır.

Hematolojik malignite kontrolünde graft-versus-tümör (GVT) reaksiyonlarının rolünü göstermede DLİ etkinliği esas alınmıştır. 1980'lerde yapılan ilk çalışmalardan bu zamana yapılan bir dizi çalışmada nüks eden olgularda, özellikle KML'de, lökosit infüzyonu ile anlamlı klinik yanıt elde edildiği belgelenmiştir (4). Aynı zamanda lenfoma, akut miyeloid lösemi (AML) , MDS (5) ve MM'de yanıt alınmıştır, fakat akut lenfoblastik lösemide (ALL) diğer hematolojik malignitelere göre yanıt azdır (6). Bir literatür derlemesinde kronik lenfositik lösemide (KLL) MM'ye göre daha iyi yanıt alındığı belirtilmektedir (7).

DLİ uygulaması sonrası görülebilen önemli komplikasyonlar GVHH ve miyelosupresyondur. DLİ yapılan yaklaşık %60-70 hastada GVHH gelişmektedir (8). Aktif GVHH bulunan veya kimerizmi kaybolan olgularda DLİ uygulanmasından

kaçınılmalıdır. Nadiren aplazi görülebilir. Aplazi öncelikle DLİ uygulaması sırasında donör hematopoezisinin olmadığı ya da az olduğu hastalarda gözlenmiştir (9).

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı tarafından izlenen ve allogeneik hematopoetik kök hücre nakli sonrası nüks eden vakalarda gerçekleştirilmiş donör lenfosit infüzyonu sonuçlarını ve bu sonuçlara etkili olma olasılığı olan faktörleri değerlendirmeyi amaçlamaktadır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ

Hematopoez bir tip kök hücreden tüm farklı kan hücrelerinin geliştiği dinamik bir süreçtir. Kemik iliği muazzam üretim kapasitesine sahiptir ve kararlı durumda saat başına 10^{10} eritrosit ve 10^8 - 10^9 lökosit üretildiği tahmin edilmektedir. Periferik kanda sayıları gerekli sınırlarda tutulmaktadır ve ihtiyaç halinde üretim arttırılarak sayıları arttırılabilir. Hematopoetik kök hücre kendi kendini yenileyebilen, tüm kan dokusunu farklılaşarak oluşturabilen multipotent hücrelerdir (10).

HKHN hematopoetik kök hücrelerin kemik iliği (kemik iliği nakli), çevre kanından (çevre kanı kök hücre nakli) veya umbilikal kord kanı toplanması sonrasında infüzyonunu içeren bir süreçtir. Yüksek doz kemoterapiyi takiben uygulanan kemik iliği ya da çevre kanı kök hücre nakli hematolojik, immünolojik ve neoplastik bir çok hastalığın tedavisinde kullanılan bir tedavi yöntemidir (1). Hematopoetik kök hücreleri ilk defa lösemili bir hastada başarı ile uygulanmıştır (11). Hematopoetik kök hücrelerin klinikte uygulanma alanları Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1: Hematopoetik kök hücrelerin klinik uygulanma alanları

Otolog HKHN	<p>Hematolojik Maligniteler</p> <ul style="list-style-type: none">• MM• NHL• HL• AML <p>Non-hematolojik Maligniteler</p> <ul style="list-style-type: none">• Nöroblastoma• Over kanseri• Germ hücreli tümörler <p>Diğer hastalıklar</p> <ul style="list-style-type: none">• Otoimmün hastalıklar• Amiloidozis
Allogeneik HKHN	<p>Hematolojik maligniteler</p> <ul style="list-style-type: none">• AML• ALL• KML• MDS• Myeloproliferatif hastalıklar• NHL• HL• KLL• MM <p>Diğer hastalıklar</p> <ul style="list-style-type: none">• Aplastik anemi• Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri• Fankoni anemisi• Blackfan Diamonda Anemisi• Talasemi majör• Orak hücreli anemi• Ciddi kombine immün yetmezlik• Wiskott Aldrich sendromu• Doğumsal metabolizma hastalıkları

2.2. KÖK HÜCRE NAKİLLERİNİN SINIFLANDIRILMASI

HKHN kök hücrenin temin edildiği vericiye göre 3 çeşide ayrılmaktadır:

- 1- Allogeneik HKHN: Vericiden alınan kök hücrelerin genetik olarak kendisinden farklı olan başka bir kişiye nakledilmesidir.

- 2- Otolog HKHN: Kişinin kendisinden alınan kök hücrelerin tekrar kendine nakledilmesidir.
- 3- Singeneik HKHN: Özel bir nakil türüdür, çünkü verici doku tipi alıcıyla aynı olduğu tek yumurta ikizidir.

Hematopoetik kök hücreler verici genel anestezi altındayken pelvik kemiklerden çoklu sayıda aspirasyon (harvest yöntemi) ile elde edilebilir. Alternatif olarak hematopoetik kök hücre G-CSF uygulamasından sonra yapılan lökoferez ile çevre kanından elde edilebilir (1). Pediatrik olgularda daha ağırlıklı olmak üzere kordon kanı da hematopoetik kök hücre kaynağı olarak kullanılmaktadır. Her 3 kaynak da farklı özelliklere sahiptir. Bunlar Tablo 2’de özetlenmiştir (12).

Tablo 2:Kök hücre kaynaklarının özellikleri

Kök Hücre Kaynağı	Özellikler
Kemik iliği	Genel anestezi altında toplanır. Sınırlı sayıda hematopoetik kök hücre içerir. Ortanca çekirdekli hücre: 2×10^8 /kg Ortanca CD34+ hücre : $2,8 \times 10^6$ /kg Ortanca T-lenfosit: $2,2 \times 10^7$ /kg
G-CSF mobilize periferik kan	Kolay toplanır. Genel anestezi gereği yoktur. G-CSF ye bağlı yan etkiler görülebilir. Yüksek hücre sayısı vardır. Ortanca çekirdekli hücre: 9×10^8 /kg Ortanca CD34+ hücre: 7×10^6 /kg Ortanca T-lenfosit: 27×10^7 /kg
Kordon kanı	Toplanması kolay ve zararsızdır. Dondurulmuş ünitelere kolayca ulaşılabilir. Bulaşabilen hastalık riski düşüktür. Parsiyel HLA uyumu kabul edilebilir. Hücre sayısı sınırlayıcı unsurdur. Ortanca çekirdekli hücre: $0,3 \times 10^8$ /kg Ortanca CD34+ hücre : $0,2 \times 10^6$ /kg Ortanca T-lenfosit: $0,4 \times 10^7$ /kg

2.3. NAKİL ÖNCESİ HAZIRLIK REJİMLERİ

HKHN öncesi kemoterapi, radyoterapi ve biyolojik tedavi kombinasyonlarının antineoplastik veya immünsupresif amaçlı kullanımı hazırlama rejimi olarak adlandırılır. HKHN için hazırlık rejimleri yoğunluk açısından çeşitlilik göstermekte ve sitopeni süresine göre kategorize edilmektedir ve kök hücre desteği için gereklidir. Üç seviye yoğunluk bulunmaktadır: non-miyeloablatif (NMA, mini allo-HKHN), düşük yoğunluklu hazırlık (reduced-intensity conditioning/RIC) ve yüksek yoğunluklu ya da miyeloablatif (myeloablative conditioning/MAC) hazırlık. MAC hazırlık rejimleri geri dönüşümsüz sitopeniye sebep olur ve kök hücre desteğine ihtiyaç duyulur. NMA rejimi ise minimal düzeylerde sitopeni oluşturmakta ve gerekirse kök hücre desteği olmadan da uygulanabilmektedir. RIC rejimi MAC ve NMA rejimlerinin orta noktasında bulunmakta, süresi değişen sitopeni oluşturmakta ve kök hücre desteği ile birlikte uygulanmalıdır (13).

2.4. UYGUN HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE KAYNAĞININ SEÇİMİ

Allogeneik HKHN için öncelikle uygun bir donörün bulunması gerekmektedir. Uygunluk ise hasta ve donör arasında HLA uyumu olarak tanımlanır. Hematopoietik kök hücre nakillerinin başarılı bir engraftman ve posttransplantasyon immün yapılanma ile sonuçlanabilmesi için HLA uyumu olmazsa olmaz koşuldur. Donör seçiminde karar vermek için HLA lokuslarında Sınıf I HLA-A,-B ve -C ile Sınıf II HLA-DRB1 ve HLA-DQB1 incelenmektedir (14).

Donör seçimi için, sınıf I HLA-A, -B, -C ve sınıf II HLA-DRB1 ve -DQB1 alellerin eşleşmesi, dünya çapında altın standart olup, 10/10 eşleşme olarak tanınmaktadır (15,16). Alıcı ile hematopoietik kök hücre donörü arasında yüksek çözünürlük HLA-A, -B, -C, -DRB1 ve -DQB1 eşleşmesi, en iyi netice verirken; düşük çözünürlük HLA tiplene akraba dışı verici seçimi için yeterli bilgi sağlamamaktadır. Donör ve alıcı arasında tespit edilen tek bir eksik eşleşme, tam eşleşen vericilerden nakil yapılan hastalar karşısında, genel sağ kalım oranını %10'a kadar azalttığı gösterilmiştir (16).

Genellikle, hastanın varsa kardeşleri başta olmak üzere aile içi bireyler veya akrabaları arasında HLA uygun donörler tercih edilir. Aile içi bireylerde HLA uygun donörü bulunmayan hastalar için diğer seçenek akraba olmayan fakat HLA uygun olan donörlerden yararlanmaktır. HLA uygun vericisi olmayan hastalar için diğer seçenekler, kabul edilebilir oranda HLA uyumsuz nakiller, kordon kanı nakli veya son yıllarda giderek artan oranda başvurulan bir yöntem olan “haplo özdeş” HLA antijenlerinin en az yarısının eşleştiği donörlerden (kardeş, çocuk, anne veya baba) yapılan transplantasyondur.

2.5. KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI GÖRÜLEN KOMPLİKASYONLAR

Özellikle allogeneik HKHN'den sonra gelişebilecek komplikasyonların sıkça görülenleri geliştiği günlere göre şu şekilde özetlenebilir (17) :

- İlaçlara bağlı toksisiteler:
 - ✓ Mukozit (ilk 1 ay)
 - ✓ Hemorajik sistit (ilaca bağlı:ilk 1 ay, viral nedenlerle daha geç dönemde)
 - ✓ Venokluzif Hastalık (ilk 45 gün)
 - ✓ idiyopatik pnömoni (15.gün - 2 ay,bazen daha geç)
- Graft -Versus -Host Hastalığı (GVHH)
 - ✓ Akut: İlk 100 gün içerisinde gelişmektedir.
 - ✓ Kronik: Nakli izleyen 100. günden sonra görülür
- Enfeksiyonlar (18):
 - ✓ Bakteriler: 90. Güne kadar gram pozitif ve negatif enfeksiyonlar, 90. günden sonra kapsüllü bakteriler
 - ✓ Mantarlar: Kandidalar (ilk 45 gün), Aspergillus (1-6 ay arası)
 - ✓ Viral: Herpes Simpleks Virus (HSV) (ilk 1 ay), sitomegalovirus (CMV) ve Adenovirus (1-4 ay), Varisella Zoster Virus (VZV) (3-12 ay)

Geç dönemdeki komplikasyonlar kronik GVHH, enfeksiyon dışı akciğer komplikasyonları, enfeksiyonlar, infertilite, hipotiroidi, büyüme gelişme bozuklukları (ve diğer endokrin sorunlar), katarakt, avasküler nekroz ve sekonder malignitelerdir (19).

2.6. GREFT VERSUS HOST HASTALIĞI

Allogeneik HKHN' nin en önemli komplikasyonlarından birisi olan GVHH donör kaynaklı immün sistem hücrelerinin hastada bulunan farklı HLA antijenleri nedeniyle uyarılarak konağa hasar vermesi ile sonlanan bir tablodur. HLA tam uyumlu nakillerden sonra bile görülebiliyor olması minör HLA antijenleri ve konak antijenlerinin de olayı tetikleyebileceğini düşündürür.

Allogeneik HKHN' de akut GVHH sıklıkla deri, gastrointestinal sistem ve karaciğerde gelişen ve nakilden sonraki ilk 100 gün içerisinde gerçekleşen bir komplikasyondur. HLA uyumsuzluğu yanında akraba dışı vericilerden yapılan nakillerde olasılığı daha fazladır ve GVHH' nin insidans ve yaygınlığı yaş ile artar. Diğer risk faktörleri kadın donör donör, ileri yaş ve hasta/donörün CMV seropozitifliğidir. Siklosporin, takrolimus± metotreksat, kortikosteroidler (KS) veya mikofenolat mofetil (MMF) insidans ve şiddetini azaltabilir. Akut GVHH' nin tedavisi yüksek doz KS, antitimosit globulin ya da çeşitli monoklonal antikorlarla yapılır. Kronik GVHH nakil sonrası 100. günden sonra gözlenir ve yaşlı ve ayrıca akut GVHH' ı bulunan hastalarda gelişir. Semptomlar arasında sicca sendromu, kronik sinüzit, raşlar, diare, skleroderma benzeri deri kalınlaşması, karaciğer anormallikleri ve tükenmişlik sendromu yer almaktadır. Kronik GVHH' nin tedavisi KS, siklosporin, takrolimus, MMF, ultraviyole ışın, ekstrakorpüsküler fotoferez ve diğer immüsupresif ajanlar veya uygulamaları kapsar (1).

2.7. KİMERİZM

Allogeneik HKHN' lerinde kimerizm, nakilden sonra donör kaynaklı lenfohematopoetik hücrelerin alıcıda bulunması şeklinde tanımlanmaktadır. Kimerizm takibinin yapılması nakil sonrası dönemde alıcı ve donör arasındaki immünolojik etkileşimlerin değerlendirilmesine olanak sağlar. Engraftman başarısının değerlendirilmesini sağlamasının yanı sıra, kimerizm analizi greft reddi riskinin erken göstergesi olabilir (20-22) ve nakil yapılan bireylerde yaklaşan nüksün önceden tahmin edilmesini sağlar (23-25).

Tam kimerizm (TK) alıcının hematopoetik dokularında donör kaynaklı hücrelerin >%95 bulunması iken, %5-95 arasında bulunması ise karışık kimerizm (KK) olarak ifade

edilir. Nakil sonrası gelişen kimerizm dinamik bir olaydır ve TK bir olgu KK haline gelebilir ya da tamamen kimerizm kaybı olabilir. Kimerizm düzeyinde azalma saptandığı zaman immünsupresif tedavi sonlandırılarak DLİ' na başvurulabilmektedir.

2.8. DONÖR LENFOSİT İNFÜZYONU

Nakil sonrası rezidü hastalık veya rekürren malignitenin önlenmesinde ve tedavisinde seçilmemiş olgun donör T hücrelerinin verilmesi yaygın olarak kullanılmıştır (26).

DLİ' nin 2 klinik uygulaması mevcuttur:

1-Nüks ve progresyon saptanan hastalarda terapötik DLİ

2-Nüks ihtimalinin yüksek olduğu hastalarda (örnek:HKHN sonrası kimerizm tayini ile KK saptanan hastalar gibi) profilaktik/önleyici DLİ

Allogeneik HKHN sonrasında alıcının hücrelerini tanıyan donör T hücrelerinin hedefinde minor histokompatibilite antijenleri (MiHA) adı verilen yapılar yer almaktadır. İmmün yanıtın hastanın hematopoetik hücreleri üzerinde eksprese edilen MiHA' ya karşı yönelmesi GVHH' nin eşlik etmediği GVT yanıtının oluşmasına neden olabilir. Hematopoetik hücrelere ilaveten hematopoetik sistem dışı hücreler üzerinde eksprese edilmesi durumunda MiHA' ya gelişen immün yanıt GVT yanıtına GVHH' nin eşlik etmesine yol açabilir (27). GVT etkisine yol açan T hücrelerinin hedef aldığı yapılar Tablo 3'te gösterilmiştir (4).

Tablo 3: GVT etkisine yol açan T hücreler ve hedef aldıkları yapılar

CD4+ T hücreleri	HLA sınıf 2
CD8+ T hücreleri	HLA sınıf 1 Lösemi spesifik antijenler MiHA
NK hücreleri	Alloreaktif grup
Dendritik hücreler, makrofajlar, sitokinler	

Klinik yanıt ile sonuçlanan DLİ uygulamasının mekanizması tam bilinmemekle birlikte T hücre aracılı bir süreç ile ilişkili olduğu kabul edilmektedir. Bu yanıtta rol oynayan mekanizmaları anlamak için daha geniş hasta sayıları ile yapılmış analizler çok önemlidir. DLİ etkinliği altta yatan malignite, infuze edilen lenfositlerin dozu ve lenfodeplezyon derecesi ile değişebilir. DLİ uygulanan hastalarda klinik yanıt iki ya da üç ay içerisinde görülmeye başlar fakat tam bir yanıt görülmesi bir yıl ya da daha uzun sürede olabilir (28).

Hematolojik malignite kontrolünde graft-versus-tümör (GVT) reaksiyonlarının rolünü göstermede DLİ etkinliği esas alınmıştır. 1980'lerde yapılan ilk çalışmalardan bu zamana yapılan bir dizi çalışmada nüks eden olgularda özellikle KML' de lökosit infüzyonunun anlamlı klinik yanıt elde edildiği belgelenmiştir (4). Aynı zamanda lenfoma, AML, MDS (5) ve MM' de yanıt alınmıştır, fakat ALL' de diğer hematolojik malignitelere göre yanıt azdır (6). Bir literatür derlemesinde KLL' de MM' ye göre daha iyi yanıt olduğu ifade edilmektedir (7).

DLİ uygulaması sonrası görülebilen önemli komplikasyonlar GVHH ve miyelosupresyondur. DLİ yapılan yaklaşık %60-70 hastada GVHH gelişmektedir (8). Aktif GVHH sahip olgularda ve kimerizm kaybı gelişen olgularda DLİ uygulanmasından kaçınılmalıdır. Nadiren aplazi görülebilir. Aplazi öncelikle DLİ uygulaması sırasında donör hematopoezisinin olmadığı ya da az olduğu hastalarda gözlenmiştir (9).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışma Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı Kök Hücre Nakil Ünitesi'nde 1993-2017 yılları arasında HKHN yapılmış olan hastaların yatış dosyası, poliklinik takip dosyaları ve hastaların otomasyon sistemlerindeki elektronik kayıtları retrospektif olarak incelenerek yapılmıştır. Otolog HKHN yapılan hastalar, allogeneik HKHN sonrası remisyonda izlenen hastalar ile allogeneik HKHN sonrası nüks saptanan fakat çalışma için gerekli yeterli veriye ulaşılamayan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Bu dönemde Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı Kök Hücre Nakil Ünitesi'nde toplam 621 nakil yapılmış olup, bu hastaların 234'üne allogeneik HKHN, 387'sine otolog HKHN yapıldığı tespit edilmiştir. Bu hastalar arasında allogeneik HKHN sonrası nüks eden hastalar değerlendirmeye alınmıştır. Ek olarak dış merkezde allogeneik HKHN yapılmış olup nakil sonrası İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı tarafından izlenen ve izlem sırasında nüks saptanan hastaların dosyaları da incelenmiştir.

Değerlendirmeye alınan hastaların demografik özellikleri, kemik iliği biyopsi sonuçlarına göre birincil tanıları, hastalık risk durumu, hastaların CMV ve EBV serolojisi, HKHN öncesi uygulanan kemoterapi rejimleri, HKHN anında hastalık durumu, nakil zamanı, tanı ile nakil arasında geçen süre , seçilen HKHN öncesi hazırlık rejimi, tedavi ve hastalık ilişkili toksisite ve komplikasyonlar, HKHN sonrası hastalık yanıtı, HKHN sonrası uygulanan immüsupresif tedavi şekli, dozu ve süresi, HKHN sonrası nüks saptandığı zamanki kimerizm tayini ve tercih edilen tedavi yöntemi, verilen DLİ hücre dozu ve zamanı, HKHN ile DLİ arasında geçen süre, DLİ sonrası kimerizm tayini, DLİ sonrası gelişen komplikasyonlar, tedavi yanıtı, DLİ ile eş zamanlı verilen immüsupresif tedavi yöntemi, ikinci HKHN tarihleri, son ziyaret tarihi, hastaların son durumu, exitus nedenleri kaydedilmiştir. Bunlara ek olarak alıcı ve donör arasındaki cinsiyet uyumu, ABO kan grubu ve cross-match uyumu, akrabalık derecesi, HLA uyumu, donör CMV ve EBV serolojisi ile DLİ verilmiş hastaların donörlerine G-CSF uygulaması kaydedilmiştir.

Hastaların tanı sırasındaki sitogenetik, biyolojik ve klinik özelliklerine göre yapılmış risk tanımları (düşük-standart ve yüksek riskli) kaydedildi. Ayrıca nakil sırasındaki hastalık durumu kendi içinde 1. tam remisyon, 2. ve sonraki remisyon, aktif hastalık, kısmi yanıt olarak gruplandırıldı. KML kronik fazdaki olgular karşılaştırmada kolaylık sağlamak amacıyla 1. tam remisyon grubuna dahil edilmiştir. Sitogenetik ve/veya moleküler belirteci olan hastalarda (KML, akut lösemiler ya da MDS) kemik iliği yayma ve biyopsi ile değerlendirilirken ayrıca karyogram ve PCR ile çalışma yapıldı ve hastalarda relaps varlığı değerlendirildi. Akut lösemilerde rejenere olan kemik iliğinde % 5'ten fazla blastik hücre saptanması ve/veya biyopsi ile kanıtlanmış ekstramedüller lösemi varlığı nüks olarak kabul edildi. Moleküler yanıt için KML ve ALL tanılı hastalarda Polimeraz Zincir Reaksiyonu yöntemi ile bcr/abl düzeyine bakıldı.

Nakil öncesinde HKHN adaylarının HLA tiplendirmesi yapıldı. HLA A, B, C tayin edildikten sonra DR, DQ tayini yapılmıştır. Çalışmamızda vericilerin çoğunluğunu HLA tam uyumlu kardeşler oluşturmaktaydı. Bir hastaya tek yumurta ikizi kardeşinden allogeneik nakil (singeneik nakil), bir diğer hastada haplo uyumlu nakil yapılmıştır.

Akut GVHH tanısı ve evrelemesi, klinik veya biyopsi ile tespit edilenlerde modifiye Glucksberg sınıflamasına göre yapıldı (Tablo 4-5). Akut GVHH'nın şiddetine göre en hafifi evre 1 kabul edilirken en ağır akut GVHH evresi 4 idi. Kronik GVHH tanısı hastaların izlem sırasında saptanan klinik bulgulara göre kaydedilmiştir.

Tablo 4: Akut GVHH Modifiye Glucksberg Evrelemesi-1

EVRE	Deri (%vücut yüzey alanı)- Döküntü	Karaciğer Bilirubin(mg/dl)	Gastrointestinal sistem-Diare(ml)
0	-	<2	<30ml/kg veya <500ml/gün
1	<%25	2.1-3	>30ml/kg veya >500ml/gün
2	%25-50	3.1-6	>60ml/kg veya >1000ml/gün
3	>%50 , yaygın eritrodermi	6.1-15	>90ml/kg veya >1500ml/gün
4	Yaygın eritrodermiye ek olarak bülloz lezyonlar ve deskuamasyon	>15	>90ml/kg veya >2000ml/gün veya şiddetli karın ağrısı veya ileus

Tablo 5:Akut GVHH Modifiye Glucksberg Evrelemesi-2

TOPLAM GRADE/DERECE

Grade	Deri	Karaciğer	Bağırsak
I	1-2	0	0
II	1-3	1	1
III	2-3	2-3	2-3
IV	2-4	2-4	2-4

Hastada nakil sonrasında nüks saptandığı sırada ve DLİ yapıldıktan sonra kendisine ait hücrelerin saptanmadığı durum TK , hem kendine hem de vericiye ait hücrelerin saptandığı durum KK olarak kabul edildi. Kimerizm tayini sonucunda hastanın klinik durumu da göz önüne alınarak tedavi yöntemine karar verildi.

DLİ hastaların orijinal donörlerinden aferez yöntemi ile hücreler toplanarak verilmiştir. DLİ ardından gelişebilecek kemik iliği aplazisi olasılığının azaltılması amacıyla son dönem donörlere G-CSF stimülasyonu yapılarak hücre toplama işlemi uygulanmıştır.

Allogeneik HKHN sonrası nüks saptanan hastalar DLİ alan ve almayanlar olarak 2 gruba ayrıldı ve karşılaştırması yapıldı. Takibinde DLİ alan hastalar ise kendi arasında verilen hücre sayısına göre karşılaştırması yapıldı.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 22.0 İstatistik paket programı kullanıldı. Bazı hastaların verileri eksik olduğu için değerlendirme verileri olan hastalar üzerinde yapılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Frekans, Yüzde, Ortalama, Standart sapma) yanı sıra normal dağılımın incelenmesi için Kolmogorov - Smirnov dağılım testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi ve Fisher Exact test kullanıldı. Parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Yanıt veren ve vermeyen hastalarda doz açısından cut off belirlemek için Roc Curve (ROC Eğrisi) analizi kullanıldı. Çeşitli risk faktörlerinin sağkalıma etkisini incelemek için Kaplan Meier analizi kullanıldı. Hastaların sağkalım sürelerinin hesaplanmasında HKHN yapıldığı tarih başlangıç olarak alındı. Hastaların nüks ettiği tarih,

nüks sonrası ölüm tarihi ve son izlem tarihi sonlanım noktaları olarak kabul edildi. Sonuçlar % 95 güven aralığında, $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

Çalışma başlangıcında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Akademik Kurulu'ndan ve Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etki Kurulu'ndan gerekli onaylar alınmıştır.



4. BULGULAR

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı Kök Hücre Nakil Ünitesi'nde 1993-2017 yılları arasında allogeneik HKHN yapılmış olan hastalar ve dış merkezde allogeneik HKHN yapılmış olup nakil sonrası İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı tarafından izlenen ve izlem sırasında nüks saptanan hastaların yatış dosyası, poliklinik takip dosyaları ve hastaların otomasyon sistemlerindeki elektronik kayıtları retrospektif olarak incelendikten sonra toplamda 73 hastada nüks saptanmıştır. Yapılan değerlendirme sonucu çalışma için gerekli yeterli veriye sahip olmayan hastalar istatistiksel sonuçları değiştireceğinden toplamda 16 hasta çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışmaya alınan toplam 57 hastanın 53'üne (%93) Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı Kök Hücre Nakil Ünitesi'nde, 4'üne (%7) dış merkezde HKHN yapılmıştır. 1 hastaya tek yumurta ikizinden singeneik HKHN, 1 hastaya haploidentik HKHN yapılmıştır.

Çalışmaya alınan 57 hastanın 27'si kadın (%47,4), 30'u erkek (%52,6)' ti. Hastaların yaş ortalaması 37,25±13,18 (aralık:17-66) idi. Hastaların 8'i ALL (%14), 29'u AML (%50,9), 2'si bifenotipik lösemi (%3,5), 3'ü HL (%5,3), 1'i KLL (%1,8), 9'u KML (%15,8), 2'si MDS (%3,5), 1'i MM (%1,8), 2'si NHL (%3,5) tanısı ile izlenmekteydi. Bu hastalardan 4'ü (%7) standart riskli olgular iken, 53'ü (%93) yüksek riskli olması nedeniyle HKHN yapılmasına karar verilmiş olguları. Hastalar indüksiyon kemoterapilerinden sonra HKHN öncesi alınan kemik iliği biyopsi sonucuna göre 14'ü aktif (%25,9), 3'ü ilk remisyonda (%5,6), 33'ü 2.ve daha sonraki remisyonda (%61,1), 4'ü parsiyel remisyonda (%7,4) HKHN' e alınmışlardı. Hastaların donör ile uyumuna bakıldığında 52' si HLA tam uyumlu (%94,6), 2' si HLA uyumsuz (%3,6), 1' i HLA haplo-özdeş (%1,8) olduğu görüldü. Yapılan nakillerin 32' si akrabadan (%97), 1' i akraba dışı (%3) donörden yapılmıştı. ABO kan grubu uyumuna bakıldığında 33 hasta (%62,3) uyumlu , 20 hasta (%37,7) ABO uyumsuz dönörden nakil yapılmıştı. HKHN hazırlık rejimi olarak

45 hastada MAC (%81,8), 7 hastada RIC (%12,7), 3 hastada ise NMA (%5,5) rejim tercih edilmişti. HKHN sonrası 54 hastaya (%96,4) immünsupresif tedavi verilmişken, 2 hastaya (%3,6) verilmemişti. HKHN sonrası uygulanan immünsupresif tedavi süresi ortalama $200,870 \pm 130,217$ gün saptandı. HKHN sırasında ve sonrasındaki izlemde 23 hastada (%45,1) GVHH saptanmışken, 28 hastada (%54,9) GVHH saptanmamıştır. 5 hastada (%9,8) akut GVHH saptanırken, 20 hastada (%39,2) kronik GVHH saptanmıştır. HKHN sonrası yapılan kemik iliği biyopsisi sonucunda hastaların 41'inde (%89,1) remisyon saptanmışken, 5' inde (%10,9) ise remisyon saptanmamıştır. Genel demografik ve klinik özellikleri Tablo 6' da belirtilmiştir.

Tablo 6: Hastaların genel demografik ve klinik özellikleri

		Frekans(n)	Yüzde(%)
Cinsiyet	Kadın	27	47,4
	Erkek	30	52,6
	Toplam	57	100
Tanı	ALL	8	14,0
	AML	29	50,9
	Bifenotipik Lösemi	2	3,5
	HL	3	5,3
	KLL	1	1,8
	KML	9	15,8
	MDS	2	3,5
	MM	1	1,8
	NHL	2	3,5
	Toplam	57	100
	Tanı anındaki risk durumu	Standart	4
Yüksek		53	93
Toplam		57	100
HKHN anında hastalık durumu	Aktif hastalık	14	25,9
	1. Tam remisyon	3	5,6
	2. ve daha sonraki remisyon	33	61,1
	Parsiyel remisyon	4	7,4
	Toplam	54	100
ABO uyumu	Uyumsuz	20	37,7
	Uyumlu	33	62,3
	Toplam	53	100
HLA uyumu	Haplo-özdeş	1	1,8
	Missmatch	2	3,6
	Tam uyumlu	52	94,6
	Toplam	54	100
Nakil hazırlık rejimi	NMA	3	5,5
	RIC	7	12,7
	MAC	45	81,8
	Toplam	55	100
Donör yakınlık derecesi	Akraba	52	96,3
	Akraba dışı	2	3,7
	Toplam	54	100

Tablo 6: Hastaların genel demografik ve klinik özellikleri devamı

		Frekans(n)	Yüzde(%)
HKHN sonrası remisyon	Yok	5	10,9
	Var	41	89,1
	Toplam	46	100
İmmüsupresif tedavi	Almamış	2	3,6
	Almış	54	96,4
	Toplam	56	100
HKHN sonrası CMV reaktivasyonu	Gelişmeyen	27	50,9
	Gelişen	26	49,1
	Toplam	53	100
GVHH	Gelişmeyen	28	54,9
	Gelişen	23	45,1
	Toplam	51	100
Akut GVHH	Gelişmeyen	46	90,2
	Gelişen	5	9,8
	Toplam	51	100
Kronik GVHH	Gelişmeyen	31	60,8
	Gelişen	20	39,2
	Toplam	51	100
HKHN sonrası medüller nüks	Yok	16	28,1
	Var	41	71,9
	Toplam	57	100
HKHN sonrası ekstramedüller nüks	Yok	45	78,9
	Var	12	21,1
	Toplam	57	100
HKHN sonrası moleküler nüks	Yok	49	86
	Var	8	14
	Toplam	57	100
Nüks saptandığı sırada kimerizm durumu	Tam	17	51,5
	Mikst	13	39,4
	Kimerizm kaybı	3	9,1
	Toplam	33	100
Nüks sonrası tedavi	Almamış	1	1,8
	Almış	56	98,2
	Toplam	57	100
Nüks sonra verilen tedavi sonucundaki remisyon yanıtı	Yok	44	81,5
	Hematolojik	5	9,3
	Moleküler	5	9,3
	Toplam	54	100
İkinci HKHN	Yok	53	96,4
	Var	2	3,6
	Toplam	55	100
Son durum	Exitus	43	75,4
	Yaşıyor	14	24,6
	Toplam	57	100
Exitus nedeni	Progresyon	13	39,4
	Sepsis	19	57,6
	İntrakraniyal kanama	1	3
	Toplam	33	100

Hastaların HKHN sonrası progresyonsuz sağkalım süresi ortalama $570,045 \pm 129,8$ gün, medyan 274 gün (aralık: 53-494) olarak saptandı. HKHN sonrası nüks saptandığı sırada hastaların 38'inde (%66,7) medüller hematolojik nüks, 8'sinde (%14) ekstramedüller nüks, 7'sinde (%12,3) moleküler nüks, 3'ünde (%5,3) medüller ve ekstramedüller nüks, 1'inde (%1,7) önce moleküler, ardından hematolojik nüks saptanmıştır. Nüks saptandıktan sonra hastaların kimerizm tayini ve klinik durumlarına göre tedavi verilmesine karar verilmiştir. İmmüsupresif tedavi almakta olan 32 hastanın (%57,1) immüsupresif tedavisi kesilmiştir. Tedavi öncesi 1 hasta (%1,8) tedavi alamadan sepsis nedeniyle kaybedilmiştir.

Kimerizm tayini sonuçları bulunan hastaların 17'sinde TK (%51,5), 13'ünde KK (%39,4), 3'ünde kimerizm kaybı (%9,1) saptanmıştır. 16 hastaya kemoterapi(%28), 8 hastaya DLİ (%14), 7 hastaya sadece TKİ (%12,3) , 1 hastaya radyoterapi (%1,8), 20 hastaya kemoterapi+DLİ (%35), 1 hastaya kemoterapi+DLİ+ TKİ (%1,8), 1 hastaya kemoterapi+TKİ (%1,8), 1 hastaya kemoterapi+radyoterapi(%1,8), 1 hastaya DLİ+TKİ (%1,8) verilmiştir.

DLİ verilemeyen hastaların 12'si (%44,4) kadın, 15'i (%55,6) erkekti. DLİ verilmeyen ve verilen hastaların tanı dağılımı Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7: DLİ verilen ve verilmeyen hastaların tanı dağılımı

		DLİ verilmeyen		DLİ verilen		P
		N	%	N	%	
Tanı	ALL	4	%14,8	4	%13,3	$X^2=6,661$ $p=0,574$
	AML	11	%40,7	18	%60,0	
	Bifenotipik lösemi	1	%3,7	1	%3,3	
	HL	1	%3,7	2	%6,7	
	KLL	0	%0,0	1	%3,3	
	KML	7	%25,9	2	%6,7	
	MDS	1	%3,7	1	%3,3	
	MM	1	%3,7	0	%0,0	
	NHL	1	%3,7	1	%3,3	

Farklı tanı alt gruplarında DLİ verilen ve verilmeyen hasta oranlarının her tanı için birbirine yakın oranlarda oldukları saptanmıştır ($X^2=6,661$; $p=0,574 > 0,05$).

DLİ verilen ve verilmeyen hastaların diğer özellikleri ve karşılaştırması Tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8: DLİ verilen ve verilmeyen hastaların karşılaştırması

		DLİ verilmeyen		DLİ verilen		P
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Kadın	12	44,4	15	50	$X^2=0,176$ P=0,675
	Erkek	15	55,6	15	50	
Tanı anındaki risk durumu	Düşük	2	7,4	2	6,7	$X^2=0,012$ P=0,913
	Yüksek	25	92,6	28	93,3	
HKHN anında hastalık durumu	Aktif hastalık	8	30,8	6	21,4	$X^2=3,246$ P=0,355
	1. Tam remisyon	0	0	3	10,7	
	2. ve daha sonraki remisyon	16	61,5	17	60,7	
	Parsiyel remisyon	2	7,7	2	7,1	
Anti CMV İgG	Negatif	1	3,8	2	8	$X^2=0,397$ P=0,529
	Pozitif	25	96,2	23	92	
Anti EBV VCA İgG	Negatif	1	4,5	1	4,3	$X^2=0,001$ P=0,974
	Pozitif	21	95,5	22	95,7	
ABO uyumu	Uyumsuz	7	25,9	13	50	$X^2=3,267$ P=0,071
	Uyumlu	20	74,1	13	50	
HLA uyumu	Missmatch	2	7,4	0	0	$X^2=2,077$ P=0,150
	Tam uyumlu	25	92,6	27	96,4	
	Haplo-özdeş	0	0	1	3,6	
Nakil hazırlık rejimi	NMA	0	0	3	10,7	$X^2=3,326$ P=0,190
	RIC	3	11,1	4	14,3	
	MAC	24	88,9	21	75	
HKHN sonrası remisyon	Yok	1	4,8	4	16	$X^2=1,488$ P=0,223
	Var	20	95,2	21	84	
İmmünespresif tedavi	Almamış	1	3,7	1	3,4	$X^2=0,003$ P=0,959
	Almış	26	96,3	28	96,6	
HKHN sonrası CMV reaktivasyonu	Yok	12	50	15	51,7	$X^2=0,016$ P=0,901
	Var	12	50	14	48,3	
GVHH	Yok	10	45,5	18	62,1	$X^2=1,395$ P=0,238
	Var	12	54,5	11	37,9	
Akut GVHH	Yok	20	90,9	26	89,7	$X^2=0,022$ P=0,881
	Var	2	9,1	3	10,3	
Kronik GVHH	Yok	11	50	20	69	$X^2=1,888$ P=0,169
	Var	11	50	9	9	
HKHN sonrası medüller nüks	Yok	12	44,4	4	13,3	$X^2=6,812$ P=0,009
	Var	15	55,6	26	86,7	
HKHN sonrası ekstramedüller nüks	Yok	20	74,1	25	83,3	$X^2=0,733$ P=0,392
	Var	7	25,9	5	16,7	
HKHN sonrası moleküler nüks	Yok	20	74,1	29	96,7	$X^2=6,012$ P=0,014
	Var	7	25,9	1	3,3	
Nüks saptandığı sırada kurtarma tedavisi olarak immünespresif tedavi kesilmesi	Yok	14	51,9	10	34,5	$X^2=1,722$ P=0,189
	Var	13	48,1	19	65,5	
Nüks saptandığı sırada kimerizm durumu	Tam	10	71,4	7	36,8	$X^2=6,485$ P=0,039
	Mikst	2	14,3	11	57,9	
	Kimerizm kaybı	2	14,3	1	5,3	
Nüks sonrası belirlenen tedavi	Almamış	1	3,7	0	0	$X^2=1,131$ P=0,288
	Almış	26	96,3	30	100	
Nüks sonrası kemoterapi verilmesi	Almamış	9	33,3	9	30	$X^2=0,073$ P=0,787
	Almış	18	66,7	21	70	
Nüks sonrası TKİ	Almamış	19	70,4	28	93,3	$X^2=5,180$ P=0,023
	Almış	8	29,6	2	6,7	
Nüks sonrası radyoterapi	Almamış	25	92,6	30	100	$X^2=2,303$ P=0,129
	Almış	2	7,4	0	0	

Tablo 8: DLİ verilen ve verilmeyen hastaların karşılaştırması devamı

		DLİ verilmeyen		DLİ verilen		P
		n	%	n	%	
Nüks sonra verilen tedavi sonucundaki remisyon yanıtı	Yok	21	80,8	23	82,1	$X^2=3,622$ P=0,164
	Hematolojik	1	3,8	4	14,3	
	Moleküler	4	15,4	1	3,6	
İkinci HKHN	Yok	24	92,3	29	100	$X^2=2,315$ P=0,219
	Var	2	7,7	0	0	
Son durum	Exitus	20	74,1	23	76,7	$X^2=0,052$ P=0,820
	Yaşıyor	7	25,9	7	23,3	
Exitus nedeni	Progresyon	6	46,2	7	35	$X^2=0,951$ P=0,622
	Sepsis	7	53,8	12	60	
	İntrakraniyal kanama	0	0	1	5	
Donör cinsiyeti	Kadın	5	38,5	8	34,8	$X^2=0,049$ P=0,825
	Erkek	8	61,5	15	65,2	
Donör yakınlık derecesi	Akraba	11	91,7	21	100	$X^2=1,805$ P=0,179
	Akraba dışı	1	8,3	0	0	
Donör anti CMV İgG	Negatif	2	18,2	1	5,6	$X^2=1,174$ P=0,279
	Pozitif	9	81,8	17	94,4	
Donör anti EBV VCA İgG	Negatif	2	20	2	14,3	$X^2=0,137$ P=0,711
	Pozitif	8	80	12	85,7	
DLİ elde edilme yöntemi	G-CSF var	27	100	19	63,3	$X^2=10,915$ P=0,001
	G-CSF yok	0	0	11	36,7	

Hematojen (medüller) nüks olgularında DLİ kullanımı anlamlı olarak yüksekti ($p=0,009<0,05$). Mikst kimerizm olan olgularda DLİ sıklığı yüksekti ($p=0,039<0,05$). Sadece moleküler nüks olan olgularda DLİ kullanımı sıklığı anlamlı olarak düşüktü ($p=0,014<0,05$). Benzer şekilde TKİ kullanılan olgularda DLİ kullanım sıklığı düşüktü ($p=0,023<0,05$).

DLİ verilen hastalar incelendiğinde toplam 30 hastaya (%52,6) DLİ verildiği saptandı. DLİ verilen hastaların 15'i (%50) kadın, 15'i (%50) erkekti. Yaş ortalaması $41,26 \pm 14,6$ (aralık:18-68) idi. Verilen DLİ uygulama sayıları incelendiğinde hastalara toplamda 63 seans DLİ verildiği ve 13 hasta (%43,3) 1 seans, 7 hasta (%23,3) 2 seans, 5 hasta (%16,7) 3 seans, 4 hasta (%13,3) 4 seans ve 1 hasta (%3,3) 5 seans aldığı saptanmıştır (Tablo 9). DLİ beraberinde 7 hastaya (%23,3) immünsupresif tedavi verilmiştir.

Tablo 9: DLİ uygulama sayısı

		Hasta sayısı (n)	Hasta yüzdesi(%)
DLİ uygulama sayısı	1	13	43,3
	2	7	23,3
	3	5	16,7
	4	4	13,3
	5	1	3,3
	Toplam	30	100,0

DLİ verilen hastaların 15'inde (%50) komplikasyon gelişmişken, 15 hastada (%50) komplikasyon gelişmemiştir. Hastaların 3'ünde (%10) miyelosupresyon, 9'unda (%30) GVHH, 2'sinde (%6,7) miyelosupresyon+ GVHH gelişmiştir. Sadece 1 hastada(%3,3) sepsis gelişmiştir.

DLİ sonrası GVHH gelişen vakalar incelendiğinde akut deri GVHH 30 hastadan 2'sinde (%6,7) görülmüştür. Kronik karaciğer GVHH 6 hastada (%20,0) görülmüştür. Kronik GİS GVHH hastaların 4'ünde (%13,3) görülmüştür. Kronik göz GVHH hastaların sadece 1'inde (%3,3) görülmüştür. Kronik deri GVHH hastaların 6'sında (%20,0) görülmüştür.

DLİ verilen hastaların 23'ünde (%82,1) remisyon yanıtı alınamamışken, 5 hastada (%17,9) remisyon yanıtı alınmıştır. Remisyon yanıtı alan 5 hasta incelendiğinde 4 hastada (%14,3) hematolojik, 1 hastada(%3,6) moleküler remisyon saptanmıştır.

DLİ verilen hastalarda tanılara göre remisyon oranları Tablo 10' da verilmiştir

Tablo 10: DLİ verilen hastalarda tanılara göre remisyon oranları

Remisyon yanıtı	Tanı															
	ALL		AML		Bifenotipik lösemi		HL		KLL		KML		MDS		NHL	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Yok	4	%17,4	12	%52,2	0	%0,0	2	%8,7	1	%4,3	2	%8,7	1	%4,3	1	%4,3
Hematolojik veya Moleküler	0	%0,0	4	%80,0	1	%20,0	0	%0,0	0	%0,0	0	%0,0	0	%0,0	0	%0,0
Toplam	4	%14,3	16	%57,1	1	%3,6	2	%7,1	1	%3,6	2	%7,1	1	%3,6	1	%3,6

DLİ yapılan hastalarda DLİ sonrası tedavi verilir vermediği incelenecek olursa, hastaların 10'unun (%34,5) tedavi almadığı, 15'inin (%51,7) kemoterapi aldığı, 1'inin (%3,4) immünespresif tedavisinin kesildiği, 3'ünün ise (%10,3) TKİ aldığı görülmüştür.

DLİ verilen hastalarda verilen toplam CD3+ hücre dozunun medyan değeri $5,3 \times 10^7$ hücre/kg (aralık: $0,9 \times 10^7$ - 14×10^7 hücre/kg) idi.

Tablo 11: Remisyon yanıtına göre toplam CD3 dozu

	Remisyon	Hasta sayısı (n)	Ortalama	Standart sapma	Mann Whitney U	p
Toplam CD3+ hücre dozu (hücre/kg)	Yok	22	6×10^7	$3,6 \times 10^7$	45,500	0,553
	Hematolojik ya da moleküler	5	$5,3 \times 10^7$	$4,3 \times 10^7$		

Tablo11' de gösterildiği gibi DLİ verilme sonrası remisyona giren ve girmeyen hastalar arasında toplam CD3+ hücre dozu açısından anlamlı fark yoktu ($p=0,553 > 0,05$).

Tablo 12: Toplam CD3+ hücre dozu medyan değerine göre remisyon yanıtı karşılaştırması

		Toplam CD3+ hücre dozu (hücre/kg) $\leq 5,3 \times 10^7$		Toplam CD3+ hücre dozu (hücre/kg) $> 5,3 \times 10^7$		p
		n	%	n	%	
Remisyon yanıtı	Yok	11	%78,6	11	%84,6	$X^2=0,163$ $p=0,538$
	Hematolojik ya da moleküler	3	%21,4	2	%15,4	

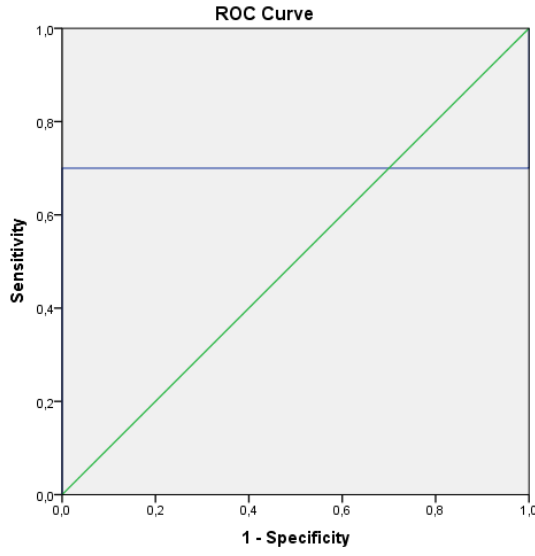
Tablo 12’de gösterildiği gibi DLİ verilen hastalarda; Medyana göre toplam CD3+ hücre dozu ile yanıt ilişkisine bakıldığında; medyan altı veya üzerinde T lenfosit verilen hasta gruplarının yanıt oranları arasında anlamlı fark yoktu (ki-kare=0,163 $p=0,538 > 0,05$).

DLİ verilen hastalarda; verilen T hücre dozu 1’den fazla alanlarda medyana göre toplam CD3+ hücre dozu anlamlı olarak yüksekti (ki-kare:4,44 $p=0,041 < 0,05$). DLİ seans sayısı 1 defa olanlar ile 1’den fazla alanlar arasında tedavi yanıtı açısından anlamlı fark yoktu (ki-kare:0,001 $p=0,671 > 0,05$). Tablo 13’ te gösterilmiştir.

Tablo 13: DLİ uygulama sayıları ile toplam CD3+ hücre dozu ve remisyon tipi karşılaştırması

		DLİ uygulama sayısı 1 defa alanlar		DLİ uygulama sayısı 1’den fazla alanlar		p
		n	%	n	%	
Medyana göre toplam CD3+ hücre dozu (hücre/kg)	$\leq 5,3 \times 10^7$	9	%75,0	6	%35,3	$X^2=4,441$ $p=0,041$
	$> 5,3 \times 10^7$	3	%25,0	11	%64,7	
Remisyon yanıtı	Yok	9	%81,8	14	%82,4	$X^2=0,001$ $p=0,671$
	Hematolojik ya da moleküler	2	%18,2	3	%17,6	

Doz yanıt ilişkisini incelemek amacıyla eşik doz değeri saptamak için Roc eğrisi denendi (Şekil 1).



Ancak eğri altında kalan alan istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,390>0,05$).

Şekil 1: CD3+ hücre dozu ile yanıt ilişkisi

DLİ verilen hastalar kendi arasında incelendiğinde T hücre temini için dönörlerin 11'ine (%36,6) G-CSF yapılmış, 19' una (%63,3) G-CSF yapılmamıştır. CD34+ hücre içeriği artırılmış (G-CSF ile toplanmış) DLİ verilen hastalarda komplikasyon sıklığı diğer olgulardan daha düşük değildi ($p>0,05$). Tablo 14' te gösterilmiştir.

Tablo 14: G-CSF'li veya G-CSF'siz elde edilen DLİ verilen grupların DLİ sonrası komplikasyonlar açısından karşılaştırılması

		CD34+ hücre verilmeyen		CD34+ hücre verilen		P
		n	%	n	%	
Miyelosupresyon	Yok	12	% 75,0	10	% 90,9	$X^2=1,093$ $p=0,296$
	Var	4	% 25,0	1	% 9,1	
GVHH	Yok	11	% 68,8	6	% 54,5	$X^2=0,564$ $p=0,453$
	Var	5	% 31,3	5	% 45,5	
Sepsis	Yok	16	% 100,0	10	% 90,9	$X^2=1,510$ $p=0,219$
	Var	0	% 0,0	1	% 9,1	

DLİ sonrası komplikasyon görülen ve görülmeyen hastalar arasında CD3+ hücre dozu açısından anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 15).

Tablo 15: DLİ verilen hastalarda CD3+ hücre dozu ile komplikasyon ilişkisi

		CD3+ hücre dozu				Mann Whitney U testi	P
		n	Ortalama	Standart Sapma			
DLİ sonrası komplikasyon	Yok	14	$6,5 \times 10^7$	$4,3 \times 10^7$	89	0,485	
	Var	15	$5,6 \times 10^7$	$3,7 \times 10^7$			
Miyelosupresyon	Yok	24	$6,1 \times 10^7$	$3,7 \times 10^7$	51	0,603	
	Var	5	$5,7 \times 10^7$	$5,3 \times 10^7$			
DLİ sonrası GVHH	Yok	18	$6,5 \times 10^7$	$4,5 \times 10^7$	84	0,500	
	Var	11	$5,3 \times 10^7$	$2,9 \times 10^7$			
Akut deri GVHH	Yok	27	$6,0 \times 10^7$	$4,0 \times 10^7$	26	0,931	
	Var	2	$6,1 \times 10^7$	$4,5 \times 10^7$			
Kronik karaciğer GVHH	Yok	23	$6,3 \times 10^7$	$4,2 \times 10^7$	58	0,554	
	Var	6	$5,0 \times 10^7$	$2,7 \times 10^7$			
Kronik GİS GVHH	Yok	25	$6,3 \times 10^7$	$4,0 \times 10^7$	34	0,312	
	Var	4	$4,2 \times 10^7$	$3,5 \times 10^7$			
Kronik deri GVHH	Yok	23	$6,4 \times 10^7$	$4,2 \times 10^7$	54	0,419	
	Var	6	$4,7 \times 10^7$	$2,9 \times 10^7$			

DLİ verilen hastalarda; sadece DLİ verilenler ile DLİ + kemoterapi verilenler arasında remisyon yanıtı açısından fark yoktu. ($p=0,533>0,05$) (Tablo 16).

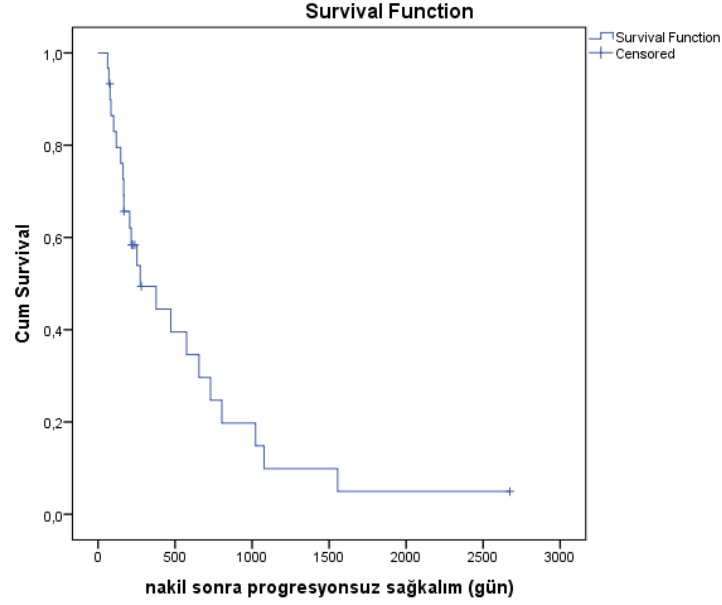
Tablo 16: DLİ verilen hastalarda; sadece DLİ verilen ile DLİ + Kemoterapi verilenlerin remisyon yanıtı karşılaştırılması

		Sadece DLİ verilenler		DLİ + Kemoterapi verilenler		P
		N	%	N	%	
		Remisyon yanıtı	Yok	6	% 75,0	
Hematolojik ya da moleküler	2		% 25,0	3	% 15,0	

DLİ verilen hastalarda remisyon yanıtı alınmayan hastalarda ikinci kez HKHN yapılmadığı, DLİ verilmeyen hastalarda ise 2 hastaya (%7,7) ikinci kez HKHN yapıldığı görüldü. DLİ verilen hastaların son takiplerinde 7'sinin (%23,3) yaşıyor olduğu, 23'ünün (%76,7) öldüğü saptanmıştır. Ölen hastaların 7'si (%35) hastalık progresyonu, 12'si (%60) sepsis, 1'i(%5) intrakraniyal kanama nedeni ile öldüğü saptanmış olup 3 hastanın ölüm sebebi bilinmemektedir. Yaşayan hastaların 4'ü (%57,1) AML, 1'i(%14,3) bifenotipik lösemi, 1'i(%14,3) HL, 1'i (%14,3) KLL tanısı ile takiptedir. AML tanısı ile izlenen 2 hastaya kemoterapi verilmiş olup, 2 hasta tedavisiz izlenmektedir. Bifenotipik lösemi ile izlenen hasta TKİ tedavisi altında, KLL tanısı ile izlenen hasta tedavisiz izlenmektedir. HL tanısı ile izlenen hastaya ise kemoterapi verilmiştir.

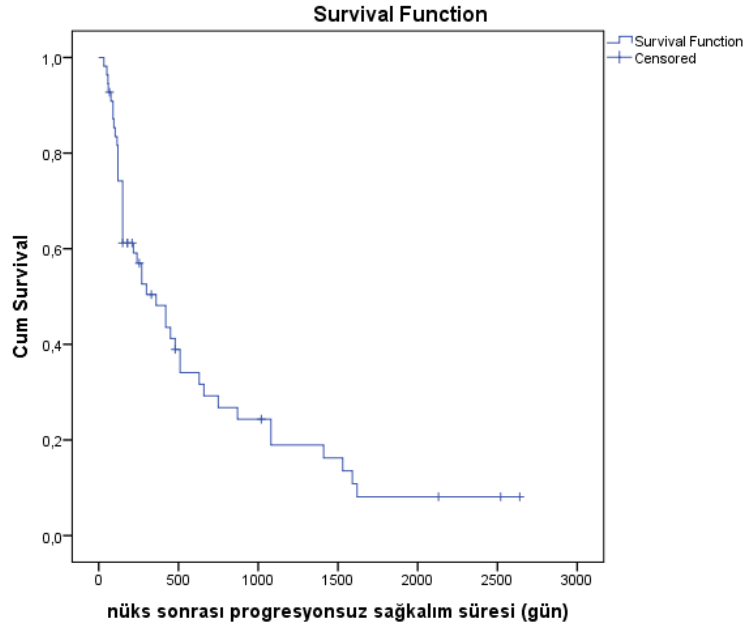
Çalışmamızdan veri eksikliği nedeniyle çıkarılan hastalarımızdan AML tanısı ile izlenen bir hastamız yüksek riskli hastalık nedeniyle HLA tam uyumlu akrabasından tam remisyon altında allogeneik HKHN yapılmıştır. HKHN' den 6 ay sonra hematolojik nüks saptanması üzerine hastaya DLİ verilmesi planlandı. 6 seans DLİ ve kemoterapi verilmesine rağmen remisyon yanıtı alınamadı ve hastaya 2. kez HLA tam uyumlu akrabasından allogeneik HKHN yapılmıştır. Hasta 2. HKHN sonrası GVHH nedeniyle kaybedilmiştir. Aynı şekilde AML nedeniyle izlenen 2 hastamız yüksek riskli hastalık nedeniyle HLA tam uyumlu akrabasından tam remisyon altında allogeneik HKHN yapılmış olgulardır. Bu olgulara hematolojik nüks saptanması üzerine tek seans DLİ verildikten sonra hastalarda tam remisyon elde edilmiştir.

Çalışmaya alınan hastaların HKHN sonrası progresyonsuz sağkalım süresi ortalama $570,045 \pm 129,8$ gün, medyan 274 gün (aralık: 53-494) olarak saptandı (Şekil 2). Hastaların 1 yıllık nakil sonrası progresyonsuz sağkalım oranı %44,5; 2 yıllık nakil sonrası progresyonsuz sağkalım oranı %24,7; 3 yıllık nakil sonrası progresyonsuz sağkalım oranı %4,9 olarak bulunmuştur.



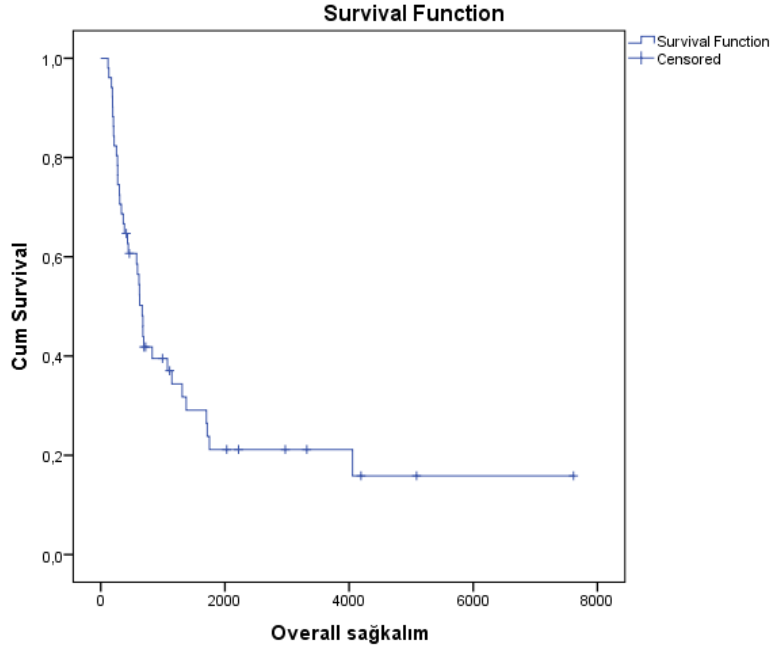
Şekil 2: HKHN sonrası hastaların progresyonsuz sağ kalım süresi

Hastaların nüks sonrası progresyonsuz sağkalım süresi ortalama $654,151 \pm 111,221$ gün; nüks sonrası medyan progresyonsuz sağkalım süresi ise 360 gün (aralık:175-544) saptandı (Şekil 3). Hastaların 1 yıllık nüks sonrası progresyonsuz sağkalım oranı %43,5; 2 yıllık nüks sonrası progresyonsuz sağkalım oranı %26,8; 3 yıllık nüks sonrası progresyonsuz sağkalım oranı %16,2 olarak bulunmuştur.



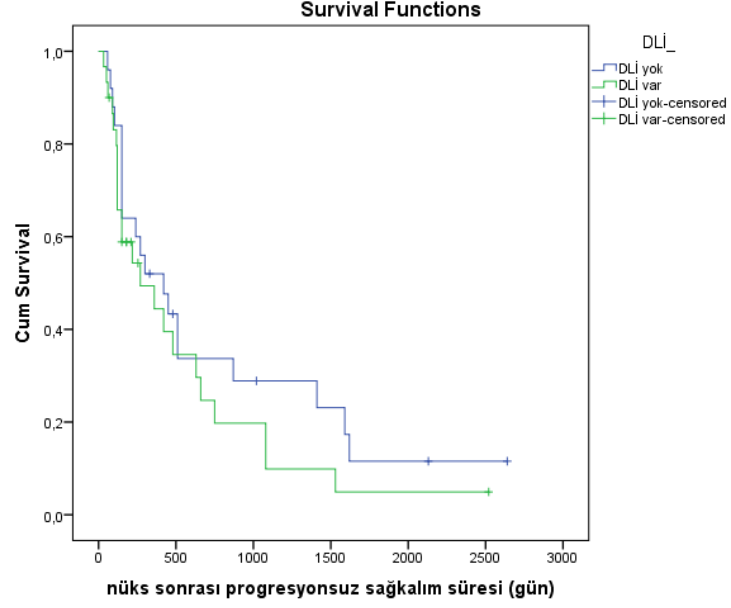
Şekil 3: Hastaların nüks sonrası progresyonsuz sağkalım süresi

Hastaların genel sağkalım ortalaması $1930,994 \pm 415,78$ gün ; medyan sağkalım süresi ise 669 gün (aralık:570-767,67) saptandı (Şekil 4). Hastaların 1 yıllık genel sağkalım oranı %66,7; 2 yıllık genel sağkalım oranı %39,5; 3 yıllık genel sağkalım oranı %37 olarak bulunmuştur.



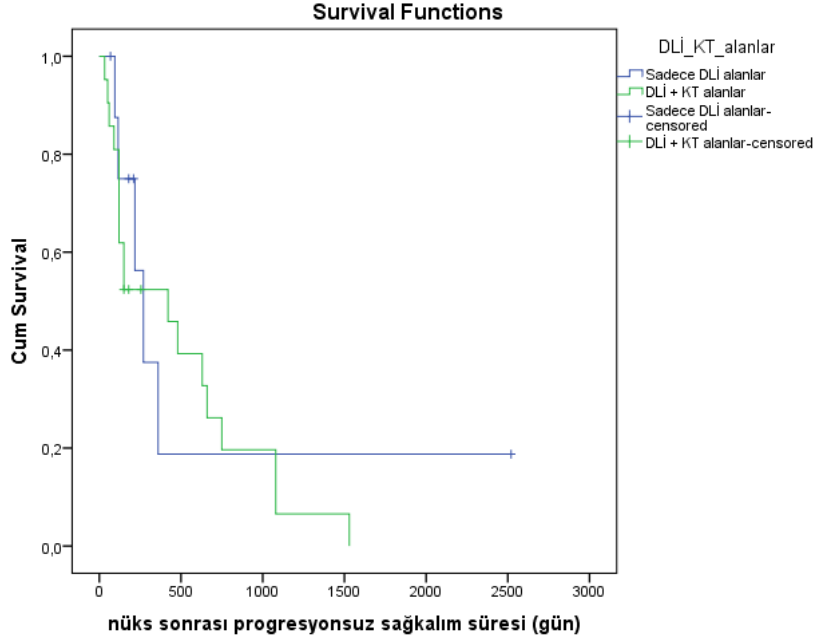
Şekil 4: Hastaların genel sağkalım süresi

DLİ verilmeyen hastaların nüks sonrası progresyonsuz sağ kalım süresi ortalama $776,22 \pm 177,71$ gün, medyan progresyonsuz sağ kalım süresi 420 (aralık:139,9-700) gün saptanmıştır. DLİ verilen hastaların nüks sonrası progresyonsuz sağ kalım süresi ise ortalama $535 \pm 126,2$ gün, medyan progresyonsuz sağ kalım süresi 270 (aralık: 0-550,7) gün saptanmıştır (Şekil 5). DLİ verilen ve verilmeyen hastalar arasında nüks sonrası progresyonsuz sağkalım açısından anlamlı fark yoktu (ki-kare: 1,14 $p=0,284 > 0,05$).



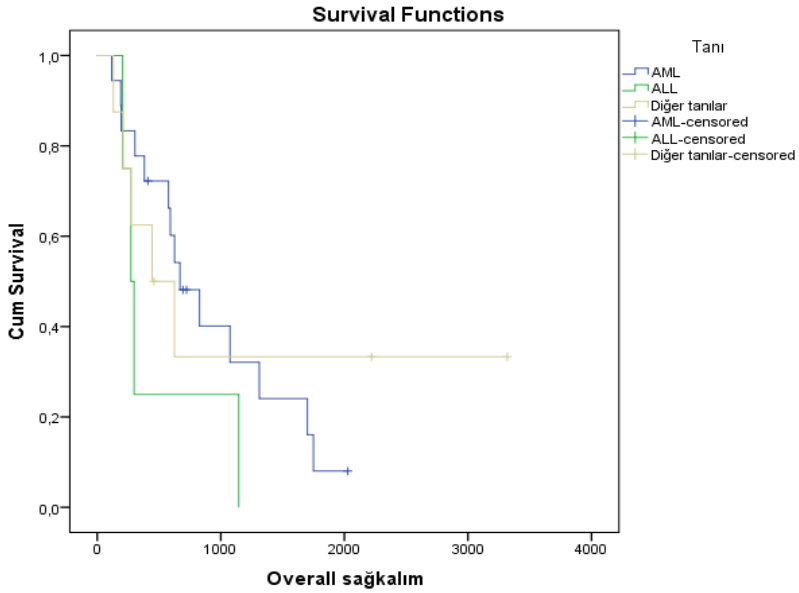
Şekil 5: HKHN nüks sonrası DLİ verilen ve verilmeyen hastaların nüks sonrası progresyonsuz sağkalım süresi

DLİ verilen hastalar ayrıca incelendiğinde sadece DLİ verilen hastaların nüks sonrası progresyonsuz sağ kalım süresi ortalama $657,75 \pm 380,8$ gün, medyan progresyonsuz sağ kalım süresi 270 (aralık:159,9-380) gün saptanmıştır. DLİ+ kemoterapi verilen hastaların nüks sonrası progresyonsuz sağ kalım süresi ortalama $482,3 \pm 105,55$ gün, medyan progresyonsuz sağ kalım süresi 420 (aralık: 66-773) gün saptanmıştır. DLİ verilen hastalarda; sadece DLİ alanlar ile DLİ + kemoterapi alan hastalar arasında nüks sonrası progresyonsuz sağkalım açısından anlamlı fark yoktu (ki-kare: 0,273 p=0,601>0,05) (Şekil 6).



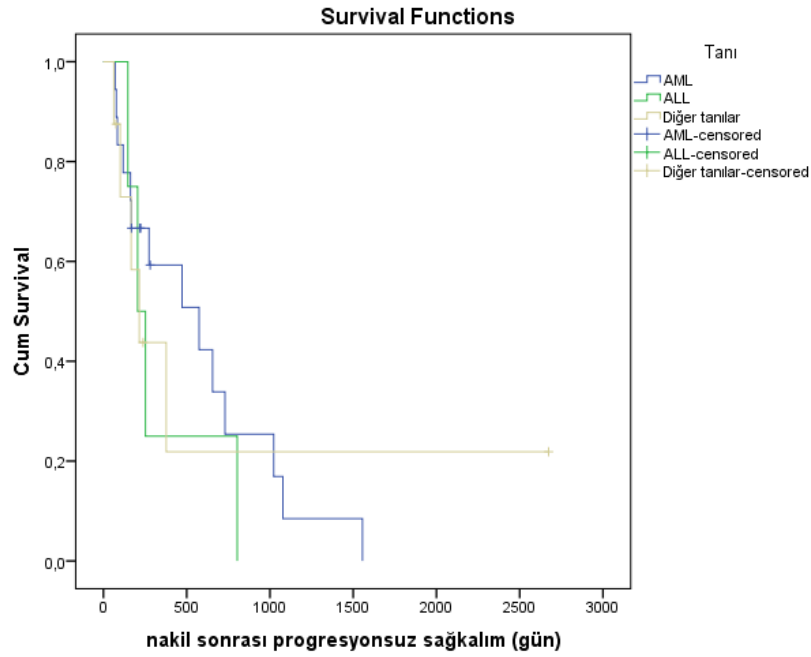
Şekil 6: DLİ verilen ve DLİ+ kemoterapi verilen hastaların nüks sonrası progresyonsuz sağkalım süresi

DLİ verilen hastalarda tanılarına göre genel sağkalım açısından incelendiğinde anlamlı fark saptanmadı (ki-kare: 2,066, $p:0,356 > 0,05$) (Şekil 7).



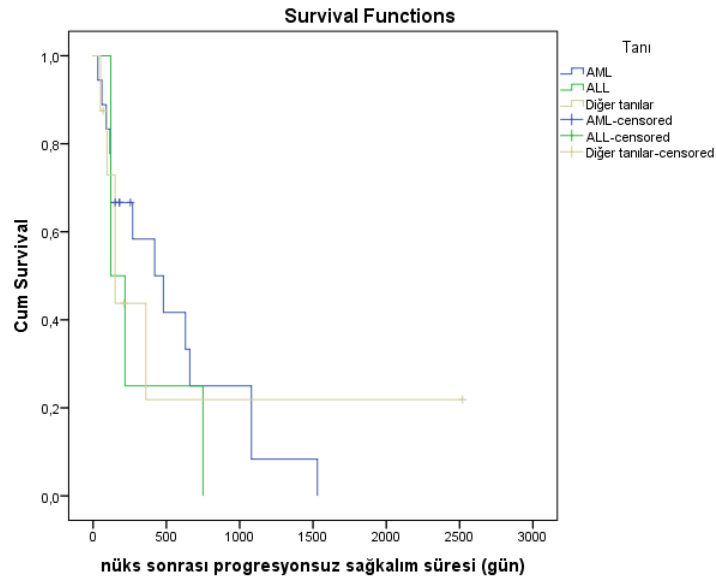
Şekil 7: DLİ verilen hastalarda tanılarına göre genel sağkalım süreleri

DLİ verilen hastalarda; farklı tanı alan hastalar arasında nakil sonrası progresyonsuz sağkalım açısından anlamlı fark yoktu (ki-kare: 0,53, $p=0,767>0,05$) (Şekil 8).



Şekil 8: DLİ verilen hastalarda tanılarına göre nakil sonrası progresyonsuz sağkalım süreleri

DLİ verilen hastalarda; farklı tanı alan hastalar arasında nüks sonrası progresyonsuz sağkalım açısından anlamlı fark yoktu (ki-kare: 0,52, $p=0,770>0,05$) (Şekil 9).



Şekil 9: DLİ verilen hastalarda tanılarına göre nüks sonrası progresyonsuz sağkalım süreleri

AML tanısı alan hastaların 1 yıllık genel sağkalım oranı %72,2; 2 yıllık genel sağkalım oranı %40,1; 3 yıllık genel sağkalım oranı %24,1 olarak bulunmuştur. ALL tanısı alan hastaların 1 yıllık genel sağkalım oranı %50; 2 ve 3 yıllık genel sağkalım oranı %0 olarak bulunmuştur. Diğer tanıları alan hastaların 1 yıllık genel sağkalım oranı %50; 2 yıllık genel sağkalım oranı %33 olarak bulunmuştur.

DLİ alan hastalarda remisyon oranlarını etkileyen faktörlere bakıldığında primer tanı, DLİ sonrası GVHH, hastanın ve donörün viral seroloji durumu, hastanın donör ile HLA ve ABO uyumu, donörle yakınlık derecesi, verilen T hücre dozu ve seansı arasında anlamlı ilişki görülmemiştir ($p>0.05$) (Tablo 17).



Tablo 17:DLİ alan hastalarda remisyon oranlarını etkileyebilecek faktörler ile remisyon ilişkisi

		Remisyon yok		Hematolojik ya da moleküler remisyon		P
		n	%	n	%	
Tanı	AML	12	% 75,0	4	% 25,0	X ² =1,583 p=0,453
	ALL	4	% 100,0	0	% 0,0	
	Diğer tanıları	7	% 87,5	1	% 12,5	
DLİ sonrası GVHH	Yok	16	% 94,1	1	% 5,9	X ² =4,230 p=0,062
	Var	7	% 63,6	4	% 36,4	
Anti CMV İgG	Negatif	1	% 50,0	1	% 50,0	X ² =1,223 p=0,367
	Pozitif	19	% 82,6	4	% 17,4	
Anti EBV VCA İgG	Negatif	1	% 100,0	0	% 0,0	X ² =0,290 p=0,783
	Pozitif	17	% 77,3	5	% 22,7	
ABO uyumu	Uyumsuz	9	% 75,0	3	% 25,0	X ² =1,200 p=0,295
	Uyumlu	11	% 91,7	1	% 8,3	
HLA uyum durumu	Tam uyumlu	20	% 80,0	5	% 20,0	-
Donör anti CMV İgG	Negatif	1	% 100,0	0	% 0,0	X ² =0,327 p=0,765
	Pozitif	12	% 75,0	4	% 25,0	
Donör anti EBV VCA İgG	Negatif	1	% 50,0	1	% 50,0	X ² =0,410 p=0,538
	Pozitif	8	% 72,7	3	% 27,3	
Donör ile yakınlık derecesi	Akraba	16	% 80,0	4	% 20,0	-
Medyana göre toplam CD3+ hücre dozu (hücre/kg)	≤5,3*10 ⁷	11	% 78,6	3	% 21,4	X ² =0,163 p=0,538
	>5,3*10 ⁷	11	% 84,6	2	% 15,4	
DLİ uygulama sayısı	1 defa alanlar	9	% 81,8	2	% 18,2	X ² =0,001 p=0,671
	1'den fazla alanlar	14	% 82,4	3	% 17,6	

Tablo 18: DLİ verilen hastalarda nüks sonrası progresyonsuz sağkalıma etki eden faktörler

						Ortalama				Ortanca				p
		Toplam n	Olay sayısı n	Yaşayan hasta		Tahmini	Standart hata	95% Güven aralığı		Tahmini	Standart hata	95% Güven aralığı		
				Sayı n	Yüzde %			Alt sınıır	Üst sınıır			Alt sınıır	Üst sınıır	
DLİ veya DLİ+kemoterapi alanlar	Sadece DLİ alanlar	9	5	4	44,4%	657,8	380,9	0,0	1404,3	270	56,2	159,9	380,1	0,601
	DLİ + kemoterapi alanlar	21	18	3	14,3%	482,4	105,6	275,5	689,3	420	180,4	66,4	773,6	
Tanı	AML	18	14	4	22,2%	542,4	124,7	297,9	786,9	420	166,0	94,6	745,4	0,770
	ALL	4	4	0	0,0%	302,0	151,1	5,8	598,2	120				
	Diğer tanıları	8	5	3	37,5%	694,0	416,7	0,0	1510,8	150	35,4	80,5	219,5	
Cinsiyet	Kadın	15	12	3	20,0%	388,5	93,3	205,6	571,5	270	209,2	0,0	680,0	0,324
	Erkek	15	11	4	26,7%	682,7	223,0	245,6	1119,8	218	158,6	0,0	528,8	
Verilen T hücre dozu	1 defa alanlar	13	11	2	15,4%	334,2	142,3	55,2	613,1	150	29,3	92,6	207,4	0,064
	1'den fazla alanlar	17	12	5	29,4%	692,4	188,2	323,5	1061,3	630	318,4	6,0	1254,0	
DLİ sonrası GVHH	Yok	19	16	3	15,8%	520,8	147,5	231,7	809,8	270	139,1	0,0	542,7	0,958
	Var	11	7	4	36,4%	639,6	243,5	162,4	1116,8	660	248,1	173,7	1146,3	
ABO uyumu	Uyumsuz	13	10	3	23,1%	498,2	192,7	120,5	875,8	150	52,4	47,2	252,8	0,477
	Uyumlu	13	9	4	30,8%	677,7	227,1	232,5	1122,9	480	191,6	104,4	855,6	
Anti CMV İgG	Negatif	2	1	1	50,0%	135,0	31,8	72,6	197,4	90				0,758
	Pozitif	23	17	6	26,1%	618,0	165,3	294,1	941,9	218	148,9	0,0	509,9	
Anti EBV VCA İgG	Negatif	1	1	0	0,0%	750,0	0,0	750,0	750,0	750				0,770
	Pozitif	22	15	7	31,8%	623,9	198,7	234,4	1013,4	218	133,5	0,0	479,7	
Donör anti CMV İgG	Negatif	1	1	0	0,0%	120,0	0,0	120,0	120,0	120				0,299
	Pozitif	17	11	6	35,3%	754,5	217,9	327,4	1181,6	630	295,4	51,0	1209,0	
Donör anti EBV VCA İgG	Negatif	2	2	0	0,0%	795,0	735,0	0,0	2235,6	60				0,884
	Pozitif	12	7	5	41,7%	772,3	292,4	199,2	1345,4	480	240,0	9,7	950,3	
Medyana göre toplam CD3 dozu (T hücre/kg)	$\leq 5,3 \cdot 10^7$	15	12	3	20,0%	426,5	93,8	242,6	610,4	360	195,7	0,0	743,5	0,389
	$> 5,3 \cdot 10^7$	14	10	4	28,6%	716,6	250,2	226,2	1207,0	270	173,8	0,0	610,6	

Risk faktörlerinin nüks sonrası sağkalıma etkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi.
($p > 0,05$) (Tablo 18).

5. TARTIŞMA

Allogeneik HKHN çeşitli habis ve habis olmayan hematolojik hastalıkların tedavisinde artan temel tedaviler arasında yerini almıştır. Allogeneik HKHN sayısı giderek artmaktadır (29). Türkiye’de de son yıllarda HKHN’ de dikkat çekici artış saptanmıştır. 2014 yılında ülkemizde 696 pediatrik ve 2631 erişkin (toplam 3327) HKHN yapılmıştır (30). Fakat HKHN işleminde karşımıza iki önemli nokta çıkmaktadır (31):

1-Çoğunlukla enfeksiyonlar ile akut veya kronik GVHH’ e bağlı gelişen toksisite

2-Altta yatan hastalığın nüksetmesi

Allogeneik HKHN sonrası hastalığın nüksetmesi halen en önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Nüks saptanması durumunda kemoterapi, immünsupresif tedavisinin kesilmesi ve DLİ tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır (32). Bu çalışmada amacımız bugüne kadar yapılan çalışmalardan da yola çıkarak allogeneik HKHN sonrası nüks saptanan vakalarımızda DLİ uygulamalarımızın sonuçlarını ve bu sonuçlara etkili olma olasılığı olan faktörleri değerlendirmektir.

Bu çalışmada Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı Kök Hücre Nakil Ünitesi’nde 1993-2017 yılları arasında allogeneik HKHN yapılmış olan hastalar ve dış merkezde allogeneik HKHN yapılmış olup nakil sonrası İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı tarafından izlenen ve izlem sırasında nüks saptanan hastaların yatış dosyası, poliklinik takip dosyaları ve hastaların otomasyon sistemlerindeki elektronik kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir. Toplamda 57 hasta çalışmaya alınmıştır.

Çalışmaya alınan 57 hastanın 27’si kadın (%47,4), 30’u erkek (%52,6)’ ti. Hastaların yaş ortalaması $37,25 \pm 13,18$ (aralık:17-66) idi. Hastaların 8’i ALL (%14), 29’u AML (%50,9), 2’si bifenotipik lösemi (%3,5), 3’ü HL (%5,3), 1’i KLL (%1,8), 9’u KML (%15,8), 2’si MDS (%3,5), 1’i MM (%1,8), 2’si NHL (%3,5) tanısı ile izlenmekteydi.

Hastaların HKHN sonrası progresyonsuz sağkalım süresi ortalama $570,045 \pm 129,8$ gün, medyan 274 gün (aralık: 53-494) olarak saptandı. HKHN sonrası nüks saptandığı sırada hastaların 38'inde (%66,7) medüller nüks, 8'sinde (%14) ekstramedüller nüks, 7'sinde (%12,3) moleküler nüks, 3'ünde (%5,3) medüller ve ekstramedüller nüks, 1'inde (%1,7) moleküler ve ardından hematolojik nüks saptanmıştır. Nüks saptandıktan sonra hastaların kimerizm tayini ve klinik durumlarına göre tedavi verilmesine karar verilmiştir. İmmüsupresif tedavi almakta olan 32 hastanın(%57,1) immüsupresif tedavisi kesilmiştir. Tedavi öncesi 1 hasta(%1,8) tedavi alamadan sepsis nedeniyle kaybedilmiştir. 16 hastaya kemoterapi (%28), 8 hastaya DLİ (%14), 7 hastaya sadece TKİ (%12,3) , 1 hastaya radyoterapi (%1,8), 20 hastaya kemoterapi+DLİ (%35), 1 hastaya kemoterapi+DLİ+ TKİ (%1,8), 1 hastaya kemoterapi+TKİ (%1,8), 1 hastaya kemoterapi+radyoterapi(%1,8), 1 hastaya DLİ+TKİ (%1,8) uygulanmıştır.

DLİ alan hastaların 15'i (%50) kadın, 15'i (%50) erkekti. Yaş ortalaması $41,26 \pm 14,6$ (aralık:18-68) idi. DLİ verilen hastaların tanılarına bakıldığında 4 hasta (%13,3) ALL, 18 hasta (%60) AML, 1 hasta (%3,3) bifenotipik lösemi, 2 hasta (%6,7) HL, 1 hasta (%3,3) KLL, 2 hasta (%6,7) KML, 1 hasta (%3,3) MDS, 1 hasta (%3,3) NHL olduğu görüldü.

DLİ verilen hastalarda; toplam verilen CD3+ hücre dozunun medyan değeri $5,3 \times 10^7$ hücre/kg (aralık: $0,9 \times 10^7$ - 14×10^7 hücre/kg)idi. DLİ ardından remisyona giren ve girmeyen hastaların toplam CD3 dozu açısından anlamlı farkları yoktu (ki-kare: 0,16 p=0,553>0,05). Bizim çalışmamıza benzer şekilde Deol A. ve Lum L.G'nin makalesinde uygulanan T lenfosit dozlarındaki artışın AML'de remisyon oranlarını arttırmadığı, aksine komplikasyonların arttığı ve zararlı olabileceğini belirtilmiştir (33). Aynı zamanda ALL üzerinde yapılmış çalışmalar da değerlendirildiğinde aynı sonuç elde edilmiştir. Bizim çalışmamızdan farklı olarak sadece Choi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yüksek T hücre dozlarında remisyon oranlarının daha iyi olduğu görülmüştür (34). Fakat bu çalışmada tüm hastalara DLİ öncesi tümör yükünü azaltmak için kemoterapi verilmiş olup bizim çalışmamızda tüm hastalara kemoterapi verilmemişti. Verilen T hücre sayısı arttıkça remisyon oranlarının azalmasının muhtemel sebebi, doz arttıkça GVHH komplikasyonunun artması sonucu DLİ etkinliğinin azalması olabilir. Çalışmalardan elde edilen verilerde regülatuar T hücrelerin sayısının artması ile GVT etkisinin azalmasının da remisyon oranlarının azalmasına neden olabileceği varsayımından da söz edilmektedir (33).

Bizim çalışmamızda DLİ ile yanıt elde edilmeyen olgulara ilk uygulamada yanıt elde edilememesi nedeniyle zorunlu olarak tekrarlar halinde DLİ uygulandığı izlenmektedir. Bu durum hastalığın doğrudan DLİ'ne yanıtızsızlığı şeklinde algılanabilir. DLİ verilen hastalarda; 1'den fazla seansa DLİ alanlarda medyana göre toplam CD3+ hücre dozu anlamlı olarak yüksekti (ki-kare:4,44 p=0,041<0,05). Tek seans veya 1'den fazla DLİ uygulaması alanlar arasında tedavi yanıtı açısından anlamlı fark yoktu (ki-kare:0,001 p=0,671>0,05). Literatürlere bakıldığında çalışmamızla benzer şekilde Krishnamurthy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ardışık DLİ uygulamasının sağkalım üzerine etkili olmadığı gösterilmiştir (35).

Çalışmamızda yer alan hastalardan DLİ verilenlerin 5'inde (%17,9) remisyon yanıtı alınmıştır. Remisyon yanıtı olan 5 hasta incelendiğinde 4 hastada (%14,3) hematolojik remisyon, 1 hastada(%3,6) moleküler remisyon yanıtı saptanmıştır.

Olgularımızı tanılara göre alt gruplara ayırdığımızda olgu sayılarının azlığı nedeniyle birbirleri arasında veya literatür verileri ile karşılaştırmalı analizlerden çok güvenilir sonuçlar elde etme şansımızın azaldığı görülmektedir. Buna koşullarda tanıya göre remisyon oranlarına bakılacak olursa AML'de %47,8, bifenotipik lösemide %100 remisyon yanıtı alınmışken, diğer tanılarda remisyon elde edilemediği görülmüştür. AML tanısı alan hastaların 1 yıllık genel sağkalım oranı %72,2; 2 yıllık genel sağkalım oranı %40,1; 3 yıllık genel sağkalım oranı %24,1 olarak bulunmuştur. ALL tanısı alan hastaların 1 yıllık genel sağkalım oranı %50; 2 ve 3 yıllık genel sağkalım oranı %0 olarak bulunmuştur. Diğer tanıları alan hastaların 1 yıllık genel sağkalım oranı %50; 2 yıllık genel sağkalım oranı %33 olarak bulunmuştur. AML/MDS tanısı ile izlenen hastalar üzerinde yapılan çalışmalara baktığımızda Choi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada remisyon oranı %63, 2 yıllık genel sağkalım oranı %31, Krishnamurthy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada remisyon oranı %66, 5 yıllık genel sağkalım oranı %40 , Schmid ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise remisyon oranı %35, 3 yıllık genel sağkalım oranı %20 olarak bulunmuştur (34-36). Bu veriler doğrultusunda değerlendirildiğinde lokal olgu serilerinde, bizim çalışmamızdan elde edilenler de dahil olmak üzere, yakın sonuçlar elde edildiği gözlenmektedir. Ancak hastaların nakil öncesi ve nüks sırasındaki risk grupları veya hastalık aktivitelerini de dahil edebileceğimiz ölçüde karşılaştırma yapabilmek zordur.

ALL tanısı ile izlenen hastalar üzerinde yapılmış çalışmalara bakıldığında Collins ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 3 yıllık genel sağkalım oranı %13, Sciobara ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise remisyon oranı %25, 2 yıllık genel sağkalım oranı %5 olarak bulunmuştur (37,38). Diğer hematolojik malignitelere göre ALL'de DLİ sonuçlarının pek de sevindirici olmadığı bizim çalışmamızda da gösterilmiştir.

Literatürlere bakıldığında DLİ etkinliği ilk Kolb ve arkadaşlarının KML tanısı ile izlenen hastalar üzerinde yaptığı çalışma üzerinde gösterilmiştir ve %100 remisyon yanıtı alınmıştır (39). Bu çalışmadan elde edilen veri farklı çalışmalarda da onaylanmıştır (40-42).

KLL üzerinde yapılan çalışmalara bakıldığında Richardson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada remisyon oranı %68 bulunmuştur (43). HL üzerinde yapılan çalışmalara bakıldığında Sureda ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada remisyon oranı %40, Anderlini ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise remisyon oranı %43 bulunmuştur (44,45). NHL' de Russel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada remisyon oranı %64, genel sağkalım oranı %58 bulunmuştur (46). MM' de ise van de Donk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada remisyon oranı %38 olup, 2 yıllık genel sağkalım oranı %50 verilmiştir (47). Bizim çalışmamızda DLİ verilen grupta KML, HL, KLL, MDS, NHL tanısı ile hastaların sayılarının az olması nedeniyle bu olgular birlikte değerlendirilerek genel sağkalım ve remisyon oranları verilmiştir. Bu konuda yorum yapabilmek için daha geniş hasta grupları ile çalışma yapmak gerekmektedir. Ancak tek merkez verisi olarak olgu sayımız böyle bir hedef için yetersizdir.

Çalışmamızda DLİ alan hastalarda remisyon oranlarını etkileyen faktörlere bakıldığında hastalık tipi, DLİ sonrası GVHH gelişimi, hastanın ve donörün viral seroloji durumu, hastanın donör ile HLA ve ABO uyumu, yakınlık derecesi, verilen T hücre dozu ve seansı arasında anlamlı ilişki görülmemiştir. ($p>0.05$) Aynı faktörler nüks sonrası sağkalıma etkisi açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Warlick ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da bizim çalışmamızla benzer olarak hastalık tipi, verilen T hücre dozu, remisyon oranlarını etkilemediği fakat bizim çalışmamızdan farklı olarak DLİ sonrası GVHH gelişiminin remisyon oranlarını arttırdığı gösterilmiştir (48).

DLİ uygulaması sonrası görülebilen önemli komplikasyonlar GVHH ve miyelosupresyondur. DLİ yapılan olguların yaklaşık %60-70'inde GVHH gelişmektedir (8). DLİ takibinde aplazi %20-40 hastada gelişmektedir ve genel mortalite üzerinde etkilidir (33). Bizim çalışmamızda DLİ verilen hastalarda 15'inde (%50) komplikasyon görülmüştür. Hastaların 5'inde (%16,7) miyelosupresyon, 11'inde (%36,7) GVHH görülmüştür. Sadece 1 hastada(%3,3) sepsis gelişmiştir. Deol A. ve Lum L.G' nin makalesinde belirtilenden farklı olarak bizim çalışmamızda GVHH oranı düşük, buna karşılık miyelosupresyon benzer oranda saptanmıştır (33). Çalışmamızda DLİ verilen hastalar kendi arasında incelendiğinde aferez öncesinde donörlerin 11'ine (%36,6) G-CSF yapılmış, 19'una (%63,3) G-CSF yapılmamış olup bu uygulama açısından farklı hastalar arasında komplikasyonlar yönünden anlamlı fark görülmedi (ki-kare, $p>0,05$). Pan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada G-CSF uygulaması ile toplanan DLİ de akut GVHH' de azalma olduğu gösterilmiştir (49). Çalışmamızda DLİ sonrası komplikasyon görülen ve görülmeyen hastalar arasında verilen CD3+ hücre dozu açısından anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Deol ve arkadaşları 1×10^7 hücre/kg'den daha az CD3+ hücre verildiği zaman %10'dan daha az GVHH görüldüğünü, 1×10^8 hücre/kg veya üzerindeki dozlarda GVHH oranının %50 ve daha fazla görüldüğüne işaret etmektedir (33).

6. SONUÇ

Çalışmamızda allogeneik HKHN sonrasında nüks eden olguların geriye dönük incelemesinde DLİ uygulanan hastaların çoğunlukla AML tanısı ile izlendiği ve medüller nüks oranının yüksek olduğu görüldü. DLİ verilme sonrası remisyona giren ve girmeyen hastalar arasında toplam CD3+ hücre dozu , DLİ uygulama sayısı değerlendirildiğinde anlamlı fark saptanmadı. DLİ verilen hastalarda remisyon oranlarına altta yatan hastalık, DLİ sonrası GVHH gelişimi, hastanın ve donörün viral seroloji durumu, hastanın donör ile HLA ve ABO uyumu, yakınlık derecesi, verilen T hücre dozu ve seansının istatistiksel düzeyde anlamlı etkisi olmadığı saptandı. Benzer şekilde aynı faktörlerin nüks sonrası progresyonsuz sağkalım süresi üzerinde anlamlı etkisi olmadığı saptandı. DLİ uygulanan ve DLİ dışı tedaviler alan hastalar arasında remisyon oranı ile nüks sonrası progresyonsuz sağkalım açısından anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç olarak allogeneik HKHN özellikle hematolojik hastalıklar için önemli bir tedavi yöntemi olsa da tüm gelişmelere rağmen hastalığın nüksü halen en önemli mortalite ve morbidite sebebi olarak karşımıza çıkmaktadır. Hastalığın nüksü çözümü zor olan bir problemdir ve halen çözüm beklemektedir. Bu noktada altta yatan hastalığın gelişim mekanizmasının çözülmesi ve immün sistem devreye girmektedir. Şu zamana kadar yapılan çalışmalar sonucunda DLİ tedavisi elimizdeki en güçlü silahtır, fakat ideal zamanlama ve dozu bilinmemekte, standart bir klinik uygulama bulunmamaktadır. DLİ mekanizmasının net anlaşılabilmesi ve standart bir klinik uygulama belirlenebilmesi için daha geniş hasta gruplarında çalışma yapılması gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Vose JM, Hematopoetic stem cell transplantation, in Cecil textbook of Medicine, Goldman L., Schafer AI, (Çev.Ed. Serhat Ünal) 24.baskı,Elsevier,2015, sayfa 1158-1162.
2. Ljungman P.,Gratwohl A. Indications and current practise for allogeneic and autologous HSCT for hematological disorders, solid tumors and immune disorders. The EBMT Handbook 5th edition, Hematopoetic Stem Cell Transplantation, 2008. Ed.s J.Apperley, E.Carreras, E.Gluckman, A.Gratwohl, T.Masszi. 113-127.
3. Elmaagacli AH, Beelen DW, Trenn G, et al. Induction of a graft-versus-leukemia reaction by cyclosporin A withdrawal as immunotherapy for leukemia relapsing after allogeneic bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 1999; 23:771.
4. Kolb HJ, Schmid C, Barrett AJ, Schendel DJ. Graft-versus-leukemia reactions in allogeneic chimeras. Blood 2004; 103:767.
5. Depil S, Deconinck E, Milpied N, et al. Donor lymphocyte infusion to treat relapse after allogeneic bone marrow transplantation for myelodysplastic syndrome. Bone Marrow Transplant 2004; 33:531.
6. MacKinnon S. Who may benefit from donor leucocyte infusions after allogeneic stem cell transplantation? Br J Haematol 2000; 110:12.
7. El-Jurdi N, Reljic T, Kumar A, Pidala J, Bazarbachi A, Djulbegovic B, Kharfan-Dabaja MA. Efficacy of adoptive immunotherapy with donor lymphocyte infusion in relapsed lymphoid malignancies. Immunotherapy. 2013 May;5(5):457-66. doi: 10.2217/imt.13.31. Review.
8. Scarisbrick JJ, Dignan FL, Tulpule S, et al. A multicentre UK study of GVHH following DLI: rates of GVHH are high but mortality from GVHH is infrequent. Bone Marrow Transplant 2015; 50:62.
9. Keil F, Haas OA, Fritsch G, et al. Donor leukocyte infusion for leukemic relapse after allogeneic marrow transplantation: lack of residual donor hematopoiesis predicts aplasia. Blood 1997; 89:3113.
10. Colin A Sieff, MB, BCh, FRCPath (Şubat 2017) Overview of hematopoietic stem cells.https://www.uptodate.com/contents/overview-of-hematopoietic-stem-cells?source=search_result&search=hematopoiesis&selectedTitle=1~150 (07 Mart 2017).

11. Thomas ED, Lochte HL, Lu WC, Ferrebee JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N. Engl. J. Med.* 1957; 257: 491.
12. Larghero J, Garcia J, Gluckman E.) Sources and procurement of stem cells. *The EBMT Handbook 5th Edition, Hematopoietic Stem Cell Transplantation*, 2008. Ed.s J. Apperley, E. Carreras, E. Gluckman, A. Gratwohl, T. Masszi. 113-127.
13. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, et al. Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15:1628.
14. Beksaç, M. "HLA doku gruplarının değerlendirilmesindeki ana özellikler, akraba dışı verici taraması ve uygun verici seçiminde uyulması gereken hususlar." *Türk Hematoloji Derneği Dergisi* (2011): 22-33.
15. Ottinger HD, Ferencik S, Beelen DW, Lindemann M, Peceny R, Elmaagacli AH, et al. Hematopoietic stem cell transplantation: Contrasting the outcome of transplantations from HLA-identical sblings, partially HLA-mismatched related donors, and HLA-matched unrelated donors. *Blood* 2003; 102: 1131-1137.
16. Lee SJ, Klein J, Haagenson M, Baxter-Lowe LA, Confer DL, Eapen M, et al. Highresolution donor-recipient HLA matching contributed to the success of unrelated donor marrow transplantation. *Blood* 2007; 110:4576-4583.
17. Carreras E: Early complications after HSCT. in *The EBMT handbook on haematopoietic stem cell transplantation* Forum Service, Genova2012.
18. Sahin U, Toprak SK, Atilla PA, Atilla E, Demirer T. An overview of infectious complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Journal of Infection and Chemotherapy.* 2016;22:505-514.
19. Tichelli A, Rovó A, Passweg J, Schwarze CP, Van Lint MT, Arat M, Socié G. Late complications after hematopoietic stem cell transplantation. *Expert review of hematology.* 2009;2:583-601.
20. Matthes-Martin S, Lion T, Haas OA et al. Lineage-specific chimaerism after stem cell transplantation in children following reduced intensity conditioning: potential predictive value of NK cell chimaerism for late graft rejection. *Leukemia*2003; 17:1934-1942.
21. Liesveld JL, Rothberg PG. Mixed chimerism in SCT: conflict or peaceful coexistence? *Bone Marrow Transplant.* 2008 Sep;42(5):297-310.
22. Lawler M, McCann SR, Marsh JC et al. Serial chimerism analyses indicate that mixed haemopoietic chimerism influences the probability of graft rejection and disease recurrence following allogeneic stem cell transplantation (SCT) for severe aplastic anaemia (SAA): indication for routine assessment of chimerism post SCT for SAA. *Br J Haematol.* 2009 Mar;144(6):933-945

23. Lion T, Daxberger H, Dubovsky J. et al. Analysis of chimerism within specific leukocyte subsets for detection of residual or recurrent leukemia in pediatric patients after allogeneic stem cell transplantation. *Leukemia*. 2001 Feb;15(2):307-310.
24. Bader P, Kreyenberg H, Hoelle W et al. Increasing mixed chimerism defines a high-risk group of childhood acute myelogenous leukemia patients after allogeneic stem cell transplantation where pre-emptive immunotherapy may be effective. *Bone Marrow Transplant*. 2004 Apr;33(8):815-821.
25. Bader P, Kreyenberg H, Hoelle W et al. Increasing mixed chimerism is an important prognostic factor for unfavorable outcome in children with acute lymphoblastic leukemia after allogeneic stem-cell transplantation: possible role for pre-emptive immunotherapy? *J Clin Oncol*. 2004 May 1;22(9):1696-1705.
26. Kolb HJ. Graft-versus-leukemia effects of transplantation and donor lymphocytes. *Blood*. 2008 Dec 1;112(12):4371-4383
27. Falkenburg JH, van de Corput L, Marijt EW, Willemze R. Minor histocompatibility antigens in human stem cell transplantation. *Exp Hematol* 2003; 31: 743–751.
28. Deol A, Lum LG. Role of donor lymphocyte infusions in relapsed hematological malignancies after stem cell transplantation revisited. *Cancer Treat Rev* 2010; 36:528.
29. Appelbaum FR. Hematopoietic-cell transplantation at 50. *N Engl J Med* 2007;357:1472–1475.
30. Tekgündüz, Emre, et al. "Hematopoietic cell transplantation activity of Turkey in 2014: Ongoing increase in HCT rates." *Transfusion and Apheresis Science* 54.1 (2016): 53-59.
31. Castagna, Luca, et al. "Donor lymphocyte infusion after allogeneic stem cell transplantation." *Transfusion and Apheresis Science* 54.3 (2016): 345-355.
32. Göksoy HS, Arat M. The use of second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematologic malignancies relapsed after the first: Does it worth to do?. *Transfusion and Apheresis Science*. 2016 Feb 29;54(1):91-8.
33. Deol, Abhinav, and Lawrence G. Lum. "Role of donor lymphocyte infusions in relapsed hematological malignancies after stem cell transplantation revisited." *Cancer treatment reviews* 36.7 (2010): 528-538.
34. Choi, S. J., et al. "Treatment of relapsed acute myeloid leukemia after allogeneic bone marrow transplantation with chemotherapy followed by G-CSF-primed donor leukocyte infusion: a high incidence of isolated extramedullary relapse." *Leukemia* 18.11 (2004): 1789-1797.

35. Krishnamurthy, P., Potter, V. T., Barber, L. D., Kulasekararaj, A. G., Lim, Z. Y., Pearce, R. M., ... & Devereux, S. (2013). Outcome of donor lymphocyte infusion after T cell-depleted allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndromes. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 19(4), 562-568.
36. Schmid, C., Labopin, M., Nagler, A., Bornhäuser, M., Finke, J., Fassas, A., ... & Holler, E. (2007). Donor lymphocyte infusion in the treatment of first hematological relapse after allogeneic stem-cell transplantation in adults with acute myeloid leukemia: a retrospective risk factors analysis and comparison with other strategies by the EBMT Acute Leukemia Working Party. *Journal of Clinical Oncology*, 25(31), 4938-4945.
37. Collins Jr, R. H., et al. "Donor leukocyte infusions in acute lymphocytic leukemia." *Bone marrow transplantation* 26.5 (2000): 511-6.
38. Shiobara, S., Nakao, S., Ueda, M., Yamazaki, H., Takahashi, S., Asano, S., ... & Yoshida, T. (2000). Donor leukocyte infusion for Japanese patients with relapsed leukemia after allogeneic bone marrow transplantation: lower incidence of acute graft-versus-host disease and improved outcome. *Bone marrow transplantation*, 26(7), 769.
39. Kolb, H. J., et al. "Donor leukocyte transfusions for treatment of recurrent chronic myelogenous leukemia in marrow transplant patients." *Blood* 76.12 (1990): 2462-2465.
40. Drobyski, William R., et al. "Salvage immunotherapy using donor leukocyte infusions as treatment for relapsed chronic myelogenous leukemia after allogeneic bone marrow transplantation: efficacy and toxicity of a defined T-cell dose." *Blood* 82.8 (1993): 2310-2318.
41. Bär, B. M., et al. "Donor leukocyte infusions for chronic myeloid leukemia relapsed after allogeneic bone marrow transplantation." *Journal of Clinical Oncology* 11.3 (1993): 513-519.
42. Mackinnon, Stephen, et al. "Adoptive immunotherapy evaluating escalating doses of donor leukocytes for relapse of chronic myeloid leukemia after bone marrow transplantation: separation of graft-versus-leukemia responses from graft-versus-host disease." *Blood* 86.4 (1995): 1261-1268.
43. Richardson SE, Khan I, Rawstron A, Sudak J, Edwards N, Verfuert S, et al. Risk-stratified adoptive cellular therapy following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for advanced chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2013;160:640–8.

44. Sureda A, Canals C, Arranz R, Caballero D, Ribera JM, Brune M, et al. Allogeneic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning in patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. Results of the HDR-ALLO study – a prospective clinical trial by the Grupo Español de Linfomas/Trasplante de Médula Osea (GEL/TAMO) and the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* 2012;97:310–7.
45. Anderlini P, Saliba R, Acholonu S, Giralt SA, Andersson B, Ueno NT, et al. Fludarabine-melphalan as a preparative regimen for reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation in relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: the updated M.D. Anderson Cancer Center experience. *Haematologica* 2008;93:257–64.
46. Russell NH, Byrne JL, Faulkner RD, Gilyead M, Das-Gupta EP, Haynes AP. Donor lymphocyte infusions can result in sustained remissions in patients with residual or relapsed lymphoid malignancy following allogeneic haemopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2005;36:437–41.
47. van de Donk NW, Kröger N, Hegenbart U, Corradini P, San Miguel JF, Goldschmidt H, et al. Prognostic factors for donor lymphocyte infusions following non-myeloablative allogeneic stem cell transplantation in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2006;37:1135–41.
48. Warlick, E. D., DeFor, T., Blazar, B. R., Burns, L., Verneris, M. R., Ustun, C., ... & Miller, J. S. (2012). Successful remission rates and survival after lymphodepleting chemotherapy and donor lymphocyte infusion for relapsed hematologic malignancies postallogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 18(3), 480-486.
49. Pan L, Teshime T, Hill GR, Bungard D, Brinson YS, Reddy VS, Cooke KR, Ferrara JLM: Granulocyte colony-stimulating-factor-mobilized allogeneic stem cell transplantation maintains graft-versus-leukemia effects through a perforin-dependent pathway while preventing graft-versus-host disease. *Blood* 1999;93(12):4071-8.