



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ÖMRANİYE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ
YAPILAN ÇOCUKLARDA NAKİL SONRASI ERİTROSİT
VE TROMBOSİT TRANSFÜZYONLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Naz Güçlü

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL -2023



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL
ÜMRANİYE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ÜMRANİYE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ
YAPILAN ÇOCUKLARDA NAKİL SONRASI ERİTROSİT
VE TROMBOSİT TRANSFÜZYONLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Naz Güçlü

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Suar Çakı Kılıç

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL -2023

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasında sabırla ve anlayışla bana destek veren, bilgi ve tecrübelerini paylaşan, özverisi ve çalışkanlığı ile hekimliğini örnek aldığım değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Suar ÇAKI KILIÇ 'a,

Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pediatri Kliniğinde; gecesini gündüzüne katarak hepimizin daha iyi koşullarda çalışması için mücadele eden, özverili hekimliğini ve bilime olan katkılarını her zaman örnek alacağım saygıdeğer anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Betül Sözeri'ye,

Asistanlık eğitimime her yönüyle katkı sağlayan, yenidoğanı çok sevdiren, her türlü derdimde kapısını çalabildiğim, onunla tanıştığım için kendimi çok şanslı hissettiğim ve hayatımda her zaman olmasını istediğim çok sevgili hocam, ablam Prof. Dr. İlke Mungan Akın'a,

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen tüm hocalarıma, uzman ağabey ve ablalarıma,

4 yıllık asistanlığım süresince bazen zorlu bazen güzel günleri birlikte geçirdiğimiz, güzel anılar biriktirdiğimiz canım eşkıdemlerime ve tüm asistan arkadaşlarıma,

Bana iş arkadaşından öte dost olan, varlıklarıyla her zaman beni rahatlatan, hayatımın devamında da hep arkamda olacaklarından emin olduğum can arkadaşlarım Dr. Göksu, Dr. Abdurrahim, Dr.Büşra, Dr.Ulaş ve Dr. Meryem 'e,

Hayatımda oldukları için çok şanslı olduğum, en güzel dostlarım, 2. ailem olan Hazal, Gizem, Berfu, Seçkin ve Aydın'a,

Varlığıyla hayatımı güzelleştirip içimi ısıtan, hep yanımda olup bana destek veren, çok sevdiğim canım Halil'e,

Bugünlere gelmemi sağlayan, beni sevgiyle büyüten ve her zaman destekleyen canım annem, canım babam ve canım kardeşime

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Naz Güçlü

İstanbul- 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
KISALTMALAR	iv
TABLolar	v
ŞEKİLLER.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. KÖK HÜCRE	2
2.1.1. Hematopoietik kök hücre ve hematopoez	2
2.1.2. Hematopoietik Kök Hücre Kaynakları.....	3
2.1.2.1. Kemik iliği	3
2.1.2.2. Periferik Kan.....	3
2.1.2.3. Umbilikal kord kanı	4
2.1.3. Hematopoietik Kök Hücre Nakli.....	4
2.1.3.1. Singeneik Kök Hücre Nakli.....	5
2.1.3.2. Otolog Kök Hücre Nakli.....	5
2.1.3.3. Allojenik Kök Hücre Nakli	5
2.2. HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ HAZIRLAMA REJİMLERİ..	6
2.2.1. Myeloablatif hazırlama rejimleri	7
2.2.2. Miyeloablatif olmayan rejimler	8
2.3. DONÖR SEÇİMİ	8
2.4. KİMERİZM.....	9
2.5. ENGRAFMAN.....	10
2.6. HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASINDA	
GÖRÜLEN KOMPLİKASYONLAR	10
2. 6.1. Graft Versus Host Hastalığı (GVHH)	11
2.6.2. Greft Yetmezliği	13
2.6.3. Engrafman Sendromu	14
2.6.4. Hemorajik Sistit	14

2.6.5. Endokrin Komplikasyonlar	15
2.6.6. Kardiyovasküler komplikasyonlar	15
2.6.7. Renal Komplikasyonlar	15
2.6.8. İkincil maligniteler	15
2.7. KAN TRANSFÜZYONUN TANIMI VE ÖNEMİ	16
2.7.1. Kan Transfüzyonunun Tarihçesi	16
2.8. KAN GRUBU ANTİJENLERİ VE ANTİKORLARI	16
2.8.1. ABO kan grubu antijenleri ve antikorları.....	16
2.8.2. RhD eritrosit antijenleri ve antikorları	17
2.8.3. Diğer eritrosit antijen ve antikorları	18
2.9. KAN ÜRÜNLERİ	18
2.9.1. Tam Kan	18
2.9.2. Eritrosit süspansiyonu	19
2.9.3. Trombosit Süspansiyonu	20
2.9.4. Taze Donmuş Plazma.....	21
2.9.5. Kriyopresipitat	22
2.10. KAN ÜRÜNLERİNE UYGULANAN İŞLEMLER VE UYGUNLUK TESTLERİ	22
2.10.1. Kan Grubunun Belirlenmesi	22
2.10.2. Kan Ürünlerine Yapılan İşlemler	22
2.11. Pediatrik Hastalarda Transfüzyon Endikasyonları	23
2.11.1. Pediatrik Hastada Eritrosit Transfüzyonu Endikasyonları	23
2.11.2. Pediatrik Hastada Trombosit Transfüzyonu Endikasyonları.....	25
2.11.3. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Alıcılarında Transfüzyon	25
2.12. ABO UYUMSUZ ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU	26
2.12.1. Majör ABO Uyumsuzluğu	26
2.12.2. Minör ABO Uyumsuzluğu	27
2.12.3. İki Yönlü Uyumsuzluk	28
3.1. GEREÇLER VE YÖNTEM.....	29
3.1. HASTA SEÇİMİ	29
3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	29

4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇLAR	63
7. KAYNAKLAR	65



KISALTMALAR

aGVHH	: Akut Graft Versus Host hastalığı
ALL	: Akut Lenfoblastik Lösemi
Allo-HKHN	: Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Nakli.
AA	: Aplastik Anemi
AML	: Akut Myeloid Lösemi
ATG	: Anti Timosit Globulin
BU	: Busulfan
CY	: Siklofosfamid
ES	: Eritrosit süspansiyonu
FLU	: Fludarabin
GVHH	: Graft Versus Host hastalığı
GİS	: Gastrointestinal Sistem
G-CSF	: Granülosit Stimule Edici Faktör
HKH	: Hematopoetik kök hücre
HLA	: Human leukocyte antigen
HKHN	: Hematopoetik kök hücre nakli
KH	: Kök hücre
Kİ	: Kemik iliği
KİA	: Kemik iliği aspirasyonu
KK	: Kordon kanı
KLL	: Kronik Lenfoblastik Lösemi
KML	: Kronik Myeloid Lösemi
KT	: Kemoterapi
MA	: Miyeloablatif
MK	: Mikst Kimerizm
MHC	: Majör Histokompatibilite Kompleksi
MRD	: Matched related donor
MSD	: Matched Sibling Donor
NMA	: Miyeloablatif olmayan
PKH	: Periferik kök hücre

RBC	: Red blood cell
RT	: Radyoterapi
TDP	: Taze Donmuş Plazma
TNC	: Total Çekirdekli Hücre
TS	: Trombosit süspansiyonu
TVI	: Total Vücut Işınlaması



TABLÖLAR

Tablo 1: Akut ve kronik graft-versus-host hastalığı sınıflaması	11
Tablo 2: Akut greft versus host hastalığında derecelendirme ve evrelendirme	12
Tablo 3: ABO düz ve ters gruplaması	22
Tablo 4: Pediatrik hastalarda eritrosit transfüzyon endikasyonları	24
Tablo 5: Pediatrik hastalarda trombosit transfüzyonu için eşik değerler	25
Tablo 6: Kan grubu uyumsuz nakillerde majör, minör, iki yönlü uyumsuzluk tipleri, ve transfüzyonda kan grubu seçimi	27
Tablo 7: Hastaların demografik ve klinik verileri	31
Tablo 8: Yaş, cinsiyet ve tanı ile nakil öncesi ES ve TS transfüzyon ilişkisi	34
Tablo 9: Yaş, nakil öncesi transfüzyon sayısı, cinsiyet ve prognozun ,nakil sonrası 0-30.gün ve 31-100. Günler aralığındaki ES transfüzyonu ile ilişkisi	35
Tablo 10: ABO uyumsuzluğu ve Nakil sonrası 0-30. Gün ve 30-100. Gün arasındaki ES transfüzyonu ilişkisi	36
Tablo 11: Nötrofil engraftmanı, PLT engraftmanı ve kimerizm ile Nakil sonrası 0-30. Gün ve 31-100. Gün arasındaki ES transfüzyonu ilişkisi	36
Tablo 12: Donör kaynağı ve nakil sonrası 0-30. gün ve 31-100. gün arasındaki ES transfüzyonu ilişkisi	37
Tablo 13: Nakil öncesi uygulanan hazırlık rejimi ve nakil sonrası 0-30. gün ve 31-100. gün arasındaki ES transfüzyonu ilişkisi	37
Tablo 14: CD34+ hücre dozu ve TNC dozu ile nakil sonrası 0-30. gün ve 31-100. gün arasındaki ES transfüzyonu ilişkisi	38
Tablo 15: GVHH varlığı ve nakil sonrası 0-30. gün ve 31-100. gün arasındaki ES transfüzyonu ilişkisi	38
Tablo 16 : Nakil öncesi ferritin değeri ile nakil sonrası 0-30. gün ve 31-100. gün arasındaki ES transfüzyonu ilişkisi	39
Tablo 17: İmmünesupresif kullanımı ile nakil sonrası 0-30. gün ve 31-100. gün arasındaki ES transfüzyonu ilişkisi	40
Tablo 18: Kök hücre kaynağı ile nakil sonrası 0-30. gün ve 31-100. Gün arasındaki ES transfüzyonu ilişkisi	40

Tablo 19: Hastalık tanısı ile nakil sonrası 0-30. gün ve 31-100. gün arasındaki ES transfüzyonu ilişkisi	41
Tablo 20: Yaş,nakil öncesi transfüzyon sayısı,cinsiyet ve prognozun ,nakil sonrası 0-30.gün ve 31-100. Günler aralığındaki TS transfüzyonu ile ilişkisi	42
Tablo 21: ABO uygunsuzluğu ve Nakil sonrası 0-30. Gün ve 31-100. Gün arasındaki TS transfüzyonu ilişkisi	43
Tablo 22: Nötrofil engrafmanı, trombosit engrafmanı ve kimerizm ile Nakil sonrası 0-30. Gün ve 31-100. Gün arasındaki TS transfüzyonu ilişkisi	43
Tablo 23: Donör kaynağı ve nakil sonrası 0-30. gün ve 31-100. gün arasındaki TS transfüzyonu ilişkisi	44
Tablo 24: Nakil öncesi uygulanan hazırlık rejimi ve nakil sonrası 0-30. Gün ve 31-100. gün arasındaki TS transfüzyonu ilişkisi	44
Tablo 25: CD34+ hücre dozu ve TNC dozu ile nakil sonrası 0-30. gün ve 31-100. gün arasındaki TS transfüzyonu ilişkisi	45
Tablo 26: GVHH varlığı ve nakil sonrası 0-30. gün ve 31-100. gün arasındaki TS transfüzyonu ilişkisi	46
Tablo 27: Hastaların nakil öncesi ferritin değeri ile nakil sonrası 0-30. gün ve 31-100. gün arasındaki TS transfüzyonu ilişkisi.....	46
Tablo 28: İmmüsupresif kullanımı ile nakil sonrası 0-30. gün ve 31-100. gün arasındaki TS transfüzyonu ilişkisi	47
Tablo 29: Kök hücre kaynağı ile nakil sonrası 0-30. gün ve 31-100. gün arasındaki TS transfüzyonu ilişkisi	47
Tablo 30: Hastalık tanısı ile nakil sonrası 0-30. gün ve 31-100. gün arasındaki TS transfüzyonu ilişkisi	48

ŞEKİLLER

Şekil 1: Greft yetersizliği ile ilişkili durumlar	14
Şekil 2: Kanın bileşenlerine ayrılması	19
Şekil 3: Tanı Grupları	49
Şekil 4: Kök Hücre Kaynağı Dağılımı.....	49
Şekil 5: Donör Kaynağı Dağılımı	50
Şekil 6: Nakil Sonrası 0-30 Gün Arasındaki Transfüzyonların Dağılımı.....	50
Şekil 7: Nakil Sonrası 31-100 Gün Arasındaki Transfüzyonların Dağılımı.....	51
Şekil 8: Nakil sonrası ilk otuz gün ve 30-100. Gün arası verilen eritrosit ve trombosit süspansiyon miktarlarının dağılımı.....	52

ÖZET

Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Nakli Yapılan Çocuklarda Nakil Sonrası Eritrosit ve Trombosit Transfüzyonlarının Değerlendirilmesi

Giriş ve Amaç: Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN), çocuklarda malign ve malign olmayan hematolojik hastalıklar (kemik iliği yetersizliği, hemoglobinopati gibi), genetik ve metabolik hastalıklar, immün yetmezlikler, otoimmün hastalıklarda bazen tek tedavi seçeneği bazen de tedavi protokolünün parçası olarak kullanılmaktadır. Allojenik HKHN hastalarının transfüzyon ihtiyaçlarına dair veriler kısıtlıdır ve bu veriler transfüzyon destek ihtiyacının arttığı ve uzadığı durumlar hakkındaki bilgiler, hasta yönetimi ve transfüzyon politikalarının geliştirilmesi açısından değerlidir. Çalışmamızın amacı pediatrik allo-HKHN alıcılarında transfüzyon desteği hakkında niceliksel veri sağlamak ve artan transfüzyon yükü ve uzamış transfüzyon bağımlılığı ile ilişkilendirilen hasta veya transplantasyonla ilgili faktörleri belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Kemik İliği Nakli Merkezinde, Mart 2019 ile Aralık 2022 tarihleri arasında allojenik HKHN yapılan 0- 18 yaş aralığında 60 hasta dahil edildi. Veriler retrospektik olarak değerlendirildi. Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı.

Bulgular: Bu çalışma Mart 2019-Aralık 2022 tarihleri arasında HKHN yapılan 21(%35)'i kız 39(%65)'u erkek olmak üzere 60 hasta üzerinden oluşturuldu. Hastaların yaşları, 2 ila 206 ay arasında değişmekte olup ortalama değer 75,5 ay olarak görüldü. Yapılan analizlerde nakil öncesi ES transfüzyon sayısı ile yaş arasında anlamlı bir ilişki olduğu görüldü ($p=.001$). Benzer şekilde nakil öncesi transfüze edilen TS sayısı ile yaş arasında da anlamlı bir ilişki olduğu saptandı ($p<.05$). Buna göre yaş arttıkça nakil öncesi yapılan transfüzyon sayısı da artmaktadır. Malign hastalık tanısı olan hastaların, non-malign tanısı olan hastalara göre, nakil öncesinde transfüze edilen

ES ($p=.05$) ve TS ($p<.001$) miktarının daha yüksek olduğu görüldü. Nakil sonrası 0-30. günler arasındaki ES ve TS transfüzyonunun, hastanın yaşı ile pozitif bir ilişkide olduğu ($p<.05$), 31-100. Günler aralığında bu pozitif ilişkinin ES transfüzyonu için kaybolduğu ancak TS transfüzyonu için devam ettiği görüldü. ($p<.05$) Non-malign hastalık tiplerine göre nakil sonrası 0-30.günler arasında transfüze edilen ES ve TS miktarında farklılıklar olduğu saptandı ($p<.05$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; immun yetmezlik tanısı olan hastalara hemoglobinopati tanılı hastalara göre nakil sonrası 0-30. Günler arasında daha az TS transfüzyonu yapıldığı ($p=.028$) ve hemoglobinopati tanılı hastalara nakil sonrası 0-30.gün arasında transfüze edilen ES miktarının immun yetmezliği olan hastalara kıyasla daha fazla olduğu saptandı ($p=.032$). Uygulanan hazırlık rejimleri incelendiğinde 49 (%81,7) hastaya MA, 6 (%10) hastaya NMA hazırlık rejimi uygulandığı görüldü. Geriye kalan 5 (%8,3) hastaya ise hiçbir hazırlık rejimi uygulanmadığı belirlendi. Yapılan istatistiksel analizler ile hazırlık rejimi uygulanma durumu ile nakil sonrası 0-30. gün aralığında hastalara transfüze edilen TS miktarı arasında anlamlı bir farklılık bulundu. ($p<.05$) Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalarda MA hazırlık rejimi verilen hastaların hazırlık rejimi uygulanmayan ve NMA hazırlık rejimi uygulanan hastalara kıyasla nakil sonrası 0-30. günde daha fazla TS transfüzyonu aldığı görüldü. Benzer şekilde NMA hazırlık rejimi uygulanan hastaların nakil sonrası 0-30.günler arasında aldığı TS transfüzyonunun hazırlık rejimi uygulanmayan hastalara göre daha fazla olduğu görüldü. Nakil sonrası 31-100. Günler arası TS transfüzyonunun miktarının ise hazırlık rejimine göre değişkenlik göstermediği belirlendi . Nakil sonrası transfüze edilen ES miktarının ise uygulanan hazırlık rejiminden etkilenmediği görüldü. İmmünespresif tedavi kullanımı ile transfüzyon ilişkisi incelendiğinde; nakil sonrası 0-30.gün ve 31-100. gün arasında transfüze edilen ES miktarının, immünespresif verilip verilmeme durumundan bağımsız olduğu gösterildi. Nakil sonrası 0-30. Günler arasında transfüze edilen TS miktarının ise immünespresif kullanılan hastalarda daha fazla olduğu gösterildi. ($p=.001$) Nakil sonrası 31-100 gün arasında TS transfüzyonu ile immünespresif kullanımı arasında istatistiksel ilişki saptanmadı. Trombosit engraftman zamanı 21 günden fazla olan hastaların, engraftman zamanı 21 günden kısa olan hastalara kıyasla nakil sonrası 0-30.günde daha fazla TS transfüzyonu aldığı ($p<.001$) ancak bu durumun 30-100. gün arasındaki TS

transfüzyon miktarına yansımadağı görüldü. Ayrıca hastalar arasında trombosit engraftmanı 21 günden önce ve sonra olanlar karşılaştırıldığında nakil sonrasındaki 0-30. Günde transfüze edilen ES miktarı arasında anlamlı bir farklılık olduğı bulundu. ($p=.001$) Buna göre trombosit engraftman süresi 21 günden fazla olan hastalara diğerlerine oranla nakil sonrası 0-30. günde daha fazla ES transfüze edildiğı anlaşıldı. Nakil sonrası 30-100. gün arası transfüze edilen ES miktarı ile trombosit engraftman zamanı arasında ise anlamlı bir ilişki görülmedi. Tam kimerik olan 46 (%82,1) hasta, karışık kimerik olan 10(%17,9) hasta olduğı belirlendi. İstatistiksel çalışmalar sonucunda hastalara nakil sonrası 0-30. gün ve 31-100. gün arasında transfüze edilen ES miktarının kimerizme göre değışkenlik göstermediğı belirlendi. Karışık kimerik hastalara, tam kimerik hastalara kıyasla nakil sonrası 0-30. günler içerisinde daha az TS transfüzyonu yapıldığı belirlendi. ($p<.05$) Nakil sonrası 31-100. gün arası TS transfüzyon miktarlarına bakıldığında ise karışık kimerik ve tam kimerik hastalar arasında farklılık olmadığı görüldü.

Sonuç: Çalışmamızda allojenik hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) yapılmış çocuk hastalarda nakil sonrası transfüzyon ihtiyacını belirlemek için incelenen faktörler arasından yaş, prognoz, nakil öncesi transfüzyonlar, trombosit engraftman zamanı, kimerizm durumu, hazırlık rejimi uygulanma durumu ve hastalık tanısının literatüre uyumlu olarak transfüzyon ihtiyacına etkisi olduğu belirlenmiştir.

Anahtar kelimeler: ‘‘Hematopoetik kök hücre (HKHN) nakli’’, ‘‘Eritrosit süspansiyonu’’, ‘‘Trombosit süspansiyonu’’

ABSTRACT

Evaluation of Post-transplant Erythrocyte and Platelet Transfusions in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplanted Children

Introduction and Purpose: Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is used in children for malignant and non-malignant hematologic diseases (such as bone marrow failure, hemoglobinopathy), genetic and metabolic diseases, immunodeficiencies, and autoimmune diseases, sometimes as the only treatment option and sometimes as part of the treatment protocol. Data on the transfusion needs of allogeneic HSCT patients are limited, and this data on situations where transfusion support needs increase and prolong are valuable for patient management and the development of transfusion policies. The aim of our study is to provide quantitative data on transfusion support in pediatric allo-HSCT recipients and to identify patient or transplantation-related factors associated with increased transfusion burden and prolonged transfusion dependency.

Materials and Methods: In this study, 60 patients aged 0-18 who underwent allogeneic HSCT at Ümraniye Training and Research Hospital, Health Sciences University, between March 2019 and December 2022 were included. The data were retrospectively evaluated. IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Turkey) was used for statistical analysis of the findings obtained in the study.

Findings: This study was conducted on 60 patients, 21 (35%) females and 39 (65%) males, who underwent HSCT between March 2019 and December 2022. The age of the patients varied from 2 to 206 months, with an average of 75.5 months. Analyses showed a significant relationship between the number of pre-transplant RBC transfusions and age ($p=.001$). Similarly, a significant relationship was found between the number of pre-transplant platelet transfusions and age ($p<.05$). Accordingly, the number of transfusions before transplantation increases with age. Patients with a malignant disease diagnosis had higher amounts of pre-transplant RBCs ($p=.05$) and platelets ($p<.001$) compared to patients with non-malignant diagnoses. A positive

correlation was observed between the age of the patients and RBC and platelet transfusions in the first 0-30 days post-transplant ($p<.05$), but this positive correlation was lost for RBC transfusions in the 31-100 day period, while it continued for platelet transfusions ($p<.05$). Differences were found in the amounts of RBC and platelet transfusions in the first 0-30 days post-transplant according to non-malignant disease types ($p<.05$). In pairwise comparisons, it was found that patients with immunodeficiency were transfused with fewer platelets in the first 0-30 days post-transplant compared to patients with hemoglobinopathy ($p=.028$) and that patients with hemoglobinopathy were transfused with more RBCs in the same period compared to patients with immunodeficiency ($p=.032$). When the conditioning regimens were examined, it was seen that 49 (81.7%) patients received myeloablative (MA), 6 (10%) patients received non-myeloablative (NMA) conditioning, and 5 (8.3%) patients did not receive any conditioning regimen. Statistical analyses showed a significant difference in the amount of platelet transfusions in the first 0-30 days post-transplant according to the conditioning regimen applied ($p<.05$). In pairwise comparisons, it was observed that patients who received MA conditioning received more platelet transfusions in the first 0-30 days post-transplant compared to patients who did not receive conditioning and those who received NMA conditioning. Similarly, patients who received NMA conditioning were transfused with more platelets in the first 0-30 days compared to those who did not receive any conditioning. The amount of platelet transfusions in the 31-100 day period post-transplant did not vary according to the conditioning regimen. The amount of RBC transfusions post-transplant was not affected by the conditioning regimen applied. When the relationship between immunosuppressive therapy and transfusion was examined, it was shown that the amount of RBC transfusions in the first 0-30 and 31-100 days post-transplant was independent of whether immunosuppressive therapy was given or not. It was shown that the amount of platelet transfusions in the first 0-30 days post-transplant was higher in patients who received immunosuppressive therapy ($p=.001$). No statistical relationship was found between platelet transfusions in the 31-100 days post-transplant and the use of immunosuppressive therapy. Patients with a platelet engraftment time of more than 21 days received more platelet transfusions in the first 0-30 days post-transplant compared to those with a platelet engraftment time of less than 21 days.

($p < .001$), but this did not reflect in the amount of platelet transfusions in the 30-100 day period. It was also found that there was a significant difference in the amount of RBC transfusions in the first 0-30 days post-transplant between patients with platelet engraftment before and after 21 days ($p = .001$). Accordingly, patients with a platelet engraftment time of more than 21 days received more RBC transfusions in the first 0-30 days post-transplant. There was no significant relationship between the amount of RBC transfusions in the 30-100 day period and platelet engraftment time. There were 46 (82.1%) full chimeric patients and 10 (17.9%) mixed chimeric patients. Statistical studies determined that the amount of RBC transfusions in the first 0-30 and 31-100 days post-transplant did not vary according to chimerism. It was determined that mixed chimeric patients received fewer platelet transfusions in the first 0-30 days compared to full chimeric patients ($p < .05$). When looking at the amount of platelet transfusions in the 31-100 days post-transplant, there was no difference between mixed chimeric and full chimeric patients.

Conclusion: Our study has determined that among the factors examined to determine the need for transfusion post-allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in pediatric patients, age, prognosis, pre-transplant transfusions, platelet engraftment time, chimerism status, conditioning regimen applied, and disease diagnosis are consistent with the literature in terms of their effect on transfusion needs.

Keywords: Hematopoietic stem cell (HSCT) transplantation, Erythrocyte suspension, Platelet suspension

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN), çocuklarda malign ve malign olmayan hematolojik hastalıklar (kemik iliği yetersizliği, hemoglobinopati gibi), genetik ve metabolik hastalıklar, immün yetmezlikler, otoimmün hastalıklarda uygulama sıklığı artan başarılı bir tedavi yöntemidir.^{1,2} Bu hastalıkların bazılarında tedavi protokolünün parçası, bazılarında ise tek iyileştirici tedavidir³ Allojenik hematopoetik kök hücre nakli'nin (allo-HKHN) başarısı büyük ölçüde alıcı ve donör arasındaki insan lökosit antijeninin (HLA) eşleşme derecesine bağlıdır. Allo-HKHN için ideal donör tam HLA doku uyumlu bir kardeş donörüdür, ancak her ailede bir kardeş donörü bulma şansı son derece azdır.⁴

Allo-HKHN yapılan çocuk hastalar, engraftman öncesinde ve transplantla ilişkili komplikasyonlar nedeniyle eritrosit süspansiyonu (ES) ve trombosit süspansiyonu (TS) transfüzyonuna ihtiyaç duyabilir. Allo-HKHN hastalarının transfüzyon ihtiyaçlarına dair veriler kısıtlıdır ve transfüzyon uygulamalarındaki değişiklikler, allo-HKHN de kullanılan hazırlık rejimlerinin artan kullanımı, Graft-Versus-Host hastalığı (GVHH) varlığında transfüzyon verilerini tam olarak yansıtmamaktadır.⁵⁻⁷ Bu hasta popülasyonu için transfüzyon verileri ve transfüzyon destek ihtiyacının arttığı ve uzadığı durumlar hakkındaki bilgiler, hasta yönetimi ve transfüzyon politikalarının geliştirilmesi açısından değerlidir.⁸ Ayrıca, allo-HKHN için kök hücre kaynağının ve donör tipinin de kan transfüzyon ihtiyacı üzerine önemli bir etkisi olduğu görülmüştür.²

Çalışmamız tek merkezli ve retrospektif olarak yapılmış olup amaç, pediatrik allo-HKHN alıcılarında transfüzyon desteği hakkında niceliksel veri sağlamak ve artan transfüzyon yükü ve uzamış transfüzyon bağımlılığı ile ilişkilendirilen hasta veya transplantasyonla ilgili faktörleri belirlemektir. İncelenen faktörler arasında hasta yaşı, cinsiyeti, tanısı, hastalık durumu, transplant öncesi aldığı ES ve TS transfüzyonları, kök hücre kaynağı, verilen CD34+ hücre dozu, Total Çekirdekli Hücre (TNC) dozu, hazırlık rejimi, ABO uyumsuzluğunun varlığı, akut graft-versus-host hastalığı (aGVHH) etkisi, engraftman zamanı, nakil öncesi ferritin değeri gibi faktörler bulunmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KÖK HÜCRE

Kök hücreler (KH), kendilerini yenileyebilen ve farklı hücrelere dönüşebilen bir grup öncü hücreler olarak tanımlanır ve iç ve dış birçok faktörün rol oynadığı çok sayıda düzenleyici mekanizmalarla kontrol edilir.⁹ Kendini yenileme özelliğine sahip olmaları sayesinde, farklılaşmadan ve biyolojik olarak yaşlanmadan çoğalabilirler. Kök hücrelerin aynı hücreye bölünme ve dönüşme özelliğine ek olarak; uygun koşullar sağlandığı takdirde kendinden çok farklı hücrelere de dönüşebilme özellikleri vardır. Bu özellik plastisite (transdiferansiyasyon) olarak tanımlanmıştır.^{10,11} KH 'ler; oluşturdukları hücre tiplerine göre totipotent, pluripotent, multipotent ya da unipotent KH olarak ayrılır.¹² Totipotent KH, organizmalardaki tüm hücre çeşitlerini ve tam ve işlevsel bir canlı oluşturmak için embriyonik-ekstraembriyonik dokuları da oluşturabilirler. Pluripotent KH, embriyonal hücrelerdir ve embriyonun bütün hücrelerine dönüşebilme özelliğine sahiptirler, ancak işlevli canlı bir organizmayı oluşturamazlar. Multipotent KH, belirli bir germ tabakasındaki hücreleri oluştururlar. Hematopoetik multipotent KH, çeşitli görevlerde özelleşmiş kan hücrelerine dönüşme yeteneğine sahiptir. Multipotent KH, kordon kanında ve özellikle kemik iliğinde ve yağ dokusunda bulunurlar. Unipotent KH, tek bir hücre tipine farklılaşabilen kök hücrelerdir, örnek olarak kas lifi içerisindeki satellit hücreler ve epidermisi yenileyen kök hücreler verilebilir.¹³

2.1.1. Hematopoietik Kök Hücre ve Hematopoez

Kemik iliği dokusu eritrosit, lökosit ve trombositlerden oluşur. Aynı zamanda bu doku farklılaşarak kan hücrelerinin üretimini de yapabilmektedir. Bütün kan hücreleri, kemik iliğinden köken alan hematopoietik kök hücre (HKH) olarak isimlendirilmiş öncül bir hücreden oluşur.¹⁴ HKH'yi tanımlarken kullanılan en iyi belirleyici, hücre yüzey antijeni olarak tanımlanan CD34'dür.¹⁵ Hematopoietik büyüme faktörlerinin kontrolüyle HKH'lerden olgun kan hücrelerinin oluşması hematopoez olarak tanımlanır.

Hematopoez; embriyonik dönemde vitellüs kesesinde başlar ve sonrasında fetal karaciğer, gonad, mezonefroz bölgesi, dalak, ve kemik iliğinde devam eder.

HKH'lerin farklılaşma ile olgun hücrelere dönüşümü ilk olarak fetal karaciğerde görülür. Doğumdan hemen sonra HKH'ler kemik iliğine yerleşir ve görevlerine burada hayat boyu devam eder.^{16,17} HKH'ler dokuya özgün hücrelerdir. HKH'ler malign ve malign olmayan hematolojik hastalıklar, malign tümörler, kronik hastalıklar ve immun sistem bozuklukları, hemoglobinopatiler gibi bir çok hastalığın tedavisinde, yaygın olarak kullanılır.¹⁸

2.1.2. Hematopoetik Kök Hücre Kaynakları

2.1.2.1. Kemik iliği

HKHN için ilk kullanılan ve klasik olarak kabul edilen kök hücre kaynağı kemik iliğidir (Kİ) ¹⁹. HKH'ler uygun aspirasyon iğneleri ile posterior iliak kemikten aspirasyon yapılarak ameliyathanede genel veya spinal anestezi altında toplanır. Toplanan kemik iliğinin yeterliliğinin değerlendirilmesinde belirleyici olan faktör çekirdekli hücre sayısıdır. Genellikle vericiden, alıcının ağırlığına göre 15-20 ml/kg Kİ toplanması hedeflenir.²⁰ Kemik iliğindeki kök hücre miktarını arttırmak için uygulanan granülosit koloni stimülan faktörün (GCSF) etkinlik, yan etki gibi konularla ilgili erişkin vericilerde bir çok veri bildirilirken; çocuk vericiler ile ilgili veri kısıtlıdır.

3

2.1.2.2. Periferik Kan

Periferik kandan elde edilen kök hücre allojeneik ve otolog HKHN için önemli bir kaynaktır. ³ Periferik kök hücre (PKH) toplama işleminin yeterli sayıda CD34(+) hücrenin kolayca toplanabileceği ve güvenli bir işlem olduğu bilinmektedir. PKH kullanımının diğer kaynaklara göre en büyük üstünlüğü, engraftman sürelerinin daha kısa olması ve nakil sonrasında enfeksiyöz sorunların, hastane kalım süresinin ve transfüzyon gereksiniminin daha az olması ve bunun sonucunda tedavi maliyetinin düşmesidir. Ancak toplama işleminde uygun venöz yol sağlama ile ilgili sorunlar, kök hücre mobilizasyonu için kullanılan hematopoietik büyüme faktörleri ve/veya kemoterapötik ajanların olası kısa ve uzun vadeli yan etkileri ve artmış GVHH riski, periferik kök hücre kullanımında dikkat edilmesi gereken unsurlardır.^{21,22}

2.1.2.3. Umbilikal kord kanı

Yenidoğanların umbilikal kord kanında HKH'lerin olduğu fark edilmiş ve umbilikal kord kanı ilk kez 1988 yılında tedavi için kullanılmış ve gittikçe kullanımı artarak kök hücre kaynağı için bir alternatif olmuştur.²³ HKH'ler doğumda umbilikal kord ve plasentadan elde edilip, donmuş şekilde uzun yıllar saklanabilir. Yapılan çalışmalarda görülmüştür ki; umbilikal kord kanında erişkin periferik kanda bulunan HKH ye göre 10 kat daha fazla farklı çeşit bulunmaktadır.²⁴ Kolay elde edilebilir olması, tarama süresinin kısa olması, enfeksiyon ve GVHH riskinin daha az olması avantajlıdır ancak içeriğindeki düşük HKH dozu ile ilişkili olarak gecikmiş engraftman ve graft kaybına neden olabilir .Bu nedenle nakil sonrasında mortalite oranının yükseldiği görülmektedir. İnsan lökosit antijeni (HLA) uyumlu verici bulunamadığı zaman ,GVHH riskinin düşük olması nedeniyle umbilikal kord kanından elde edilen HKH alternatif olarak değerlendirilir.²⁵

2.1.3. Hematopoetik Kök Hücre Nakli

HKHN; vericinin herhangi bir kök hücre kaynağından (kemik iliği, periferik kan ya da kordon kanı) HKH toplanması ve bu kök hücrelerin intravenöz infüzyon yoluyla alıcıya verilmesidir.²⁶ Bu işlem kişinin kendisinden veya HLA uyumu olan vericisinden yapılabilir. İmmün sistemin dokuları tanıması için gerekli olan doku antijenlerini kodlayan gen bölgesi, MHC (Major Histocompatibility Complex: Büyük Doku Uygunluk Kompleksi) olarak isimlendirilir. Bu genler ilk olarak lökositlerde gösterilmiştir ve insan lökosit antijenleri (HLA) bölgesi olarak da isimlendirilir. MHC molekülleri yabancı antijenleri tanır ve immün yanıtın başlamasında anahtar rol oynar. MHC antijenlerinin üzerlerinde yerleştikleri hücre tipleri ve immün işlevleri açısından 3 farklı gruba ayrılır. Bunlar sınıf I, II ve III MHC antijenleridir. Sınıf I ve II antijenleri hücre membranı üzerine yerleşmiş transmembran proteinlerdir. Sınıf III antijenler HLA gen bölgesinde ifade edilen antijenlerdir. MHC antijenleri 6. kromozomun kısa kolu üzerinde sentromere yakın bir bölgede kodlanır. Bu genler immün yanıtta önemli bir rol oynar ve transplantasyon reddinden sorumlu olan antijenlerdir. Tüm T hücreleri yanıtları için bir MHC ile bağlanması gerekir. Transplantasyon için en önemli antijenler sınıf I (HLA-A, HLA-B, HLA-Cw) ve sınıf II (HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP) bölgelerinde yer alır.²⁷ Kemik iliği aspirasyonu veya aferez yöntemi ile toplanan

kök hücreler, primer hastalık tedavisi veya hazırlayıcı rejimler ile kemik iliği baskılandıktan sonra hastaya verilir.²⁸ HKHN'nin tarihçesine bakıldığında ilk olarak Donnall Thomas ve ark. tarafından 1957 yılında uygulandığı görülmektedir. Günümüzde birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır.²⁹

HKHN; malign ve malign olmayan hematolojik hastalıklarda, kemik iliği yetmezliklerinde, konjenital hastalıklarda, solid tümörlerde, immun yetmezliklerde ve bazı metabolik hastalıklarda etkili bir tedavi yöntemidir.²⁸ HKHN kaynakları üç gruba ayrılır :

1. Singeneik kök hücre nakli
2. Otolog kök hücre nakli
2. Allojenik kök hücre nakli

2.1.3.1. Singeneik Kök Hücre Nakli:

Singeneik HKHN; genetik olarak tamamen uyumlu kişiler arasında (tek yumurta ikizleri) arasında yapılan nakil olarak tanımlanır. Bu nakil türünde tüm genetik özellikler aynıdır.³⁰ Singeneik donörler, ile yapılan nakillerde GVHH riskinin düşük olması avantaj sağlamaktadır.³¹

2.1.3.2. Otolog Kök Hücre Nakli:

Otolog HKHN' nde, kullanılan kök hücreler hastanın kendi kök hücreleridir. İşlemden hastaya hazırlık rejimi olarak yüksek doz kemo/radyoterapi uygulanmakta ve bu sayede tümör eradikasyonu hedeflenmektedir. Kök hücreler hazırlık rejimi öncesinde hastadan toplanır ve donma hasarını önlemek amacıyla koruyucu maddeler ile (örn: DMSO; dimetil sulfoksit) -80°C buzdolabı veya sıvı azotta dondurularak saklanıp, yüksek doz kemoterapi sonrası hastaya verilir.³² Otolog HKHN' de başka bir verici olmadığından GVHH görülme olasılığı, enfeksiyon olasılığı düşüktür. Bu nakil yönteminde hastalığın nüks etme olasılığı daha yüksektir.³³

2.1.3.3. Allojenik Kök Hücre Nakli

Allo-HKHN; akraba donör (HLA özdeş, haploidentik ya da uyumsuz) veya akraba dışı donörden (gönüllü ya da umbilikal kord donörü) , Kİ veya periferik kandan toplanan hematopoetik kök hücrelerin, nakil öncesinde hazırlık rejimi uygulanmış olan

hastaya, damar yoluyla infüzyon şeklinde verilmesidir.³⁴ Donör seçimi ve HLA doku uyum oranı allo-HKHN tedavisindeki başarı oranını etkileyen en önemli faktörlerdir. Donör ile alıcının HLA antijenleri arasındaki uyumun yüksek olması nakil başarı olasılığını arttırmaktadır.¹⁷ Allojenik HKHN 'de HLA doku uyumu açısından en uygun donör tek yumurta ikizleridir ancak tek yumurta ikizi olan hasta oranı çok düşüktür. Genellikle HLA doku grubu uygun akraba ya da akraba olmayan donörler kullanılmaktadır.³⁵

2.2. HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ HAZIRLAMA REJİMLERİ

HKHN'de transplantasyon sırasında uygulanan birincil hastalık tedavileri ve nakil işleminin yapılabilmesini sağlayan ve/veya kolaylaştıran, nakledilen greft rejeksiyonunu önlemek için immunsupresyonu sağlamayı hedefleyen uygulamaların hepsine birden “hazırlama rejimleri” adı verilir. Bu hazırlık rejimi tedavilerinde birçok farklı kemoterapi (KT) ajanları ve/veya tolere edilebilecek yüksek dozda radyoterapi (RT) verilebilmektedir. Hazırlık rejiminin kabaca 3 bileşeni vardır: Kemik iliğinde yer açmak, greft reddini engellemek için alıcıda immunsupresyon oluşturmak ve malign hastalığın tedavisini ve kür devamlılığını sağlamak.³ Hazırlama rejimini belirleyen başlıca unsurlar; hastaların özellikleri ve hematopoetik hücre kaynağının seçimidir. Uygulanan hazırlık rejimi ile kemik iliğinde yeni hücrelerin yerleşebilmesi için yeterli alan oluşturulabilir ve alıcının immun sistemi engraftmana uygun hale gelirse engraftman başarılı olur. Hazırlık rejimi ile yüksek doz sitoredüksiyon sağlanarak vericinin immun sisteminin alıcı hücreleri üzerinde sunulan antijenlerine karşı oluşturduğu immunolojik reaksiyon ile birlikte hastalıkta kür sağlamaktadır. Hazırlık rejimi alıcının immun sistemini baskılamalı, bu sayede engraftmanı kolaylaştırmalıdır. Hazırlık rejimi ile mielosupresyon ve immunsupresyon tam sağlanamaz ise nakilde primer ve sekonder başarısızlık görülebilir, bu durumda transplantasyondan hemen önce ve sonrasında başarısızlığı önlemek için immunsupresyon dozu arttırılabilir.³⁶ Daha yoğun olan hazırlık rejimlerinde; nakil sonrasında relaps riski daha düşüktür. Ancak yoğun rejimlerin uygulandığı nakillerde de mortalitede artış görülmektedir bu yüzden sağ kalımda belirgin bir fark görülmemektedir. Hazırlık rejimi seçilirken minumum toksisite hedeflenmelidir.

Çocuk hastaların erişkinlerle karşılaştırıldığında hazırlama rejimlerini daha iyi tolere ettiği görülmüştür. Bu durum çocuklarda yüksek doz immunsupresyon kullanılmasına da imkan sağlar.³⁷

Hazırlık rejimleri iki gruba ayrılır:

1. Miyeloablatif rejimler;
2. Miyeloablatif olmayan rejimler;

2.2.1. Myeloablatif Hazırlama Rejimleri

Myeloablatif hazırlama rejimlerinde; yüksek doz sitotoksik KT ve/veya RT ile kemik iliği baskılanmaktadır, bu işlem myeloablasyon olarak tanımlanır. Myeloablasyondaki asıl amaç konak immun sistemini (özellikle T lenfositler) ortadan kaldırarak immun sistemini baskılamak, dolayısıyla immun başarısızlığı azaltmaktır. Ayrıca miyeloablasyon ile altta yatan malign hastalığa ait rezidü hücreler de olabildiğince temizlenir. Miyeloablatif rejim, tek ya da kombine ajanlardan oluşur. Miyeloablatif hazırlama rejiminin en klasik örneği; siklofosfamid (Cy)(120mg/kg) ve tüm vücut ışınlamasıdır (TVI)(10 Gy). Bu rejim uygulandığında maksimum miyelo-immun supresyon görülür.³⁸ En çok kullanılan miyeloablatif ajanlar: busulfan, melfalan, nitrozüreler (BCNU) ve tiyotepadır.³⁹ Hematolojik malign hastalıklarda birçok farklı miyeloablatif hazırlama rejimi kullanılabilir, fakat yüksek doz TVI veya kemoterapi doku ve organlarda hasar bırakmaktadır. Organlarda hasar ve sitokin fırtınası sonucunda GVHH görülme sıklığı artmıştır.

İdeal bir miyeloablatif hazırlama rejimi şu özelliklere sahip olmalıdır:

- Tümör yükünü azaltmalı
- Alıcının immun sistemini graft rejeksiyonunu önlemek için baskılamalı
- Hematopoetik sistem dışındaki toksisitesi tolere edilir olmalıdır.⁴⁰

Tüm vücut ışınlaması (TVI) çocuklarda geç yan etki olarak büyüme -gelişme ve pubertede gecikmeye neden olabilir. TVI içeren hazırlık rejimleri ve KT içeren rejimler karşılaştırıldığında birçok çalışmada benzer sonuçlar bulunmuştur. Bu yüzden özellikle 2 yaş altı çocuklarda mümkün olduğu kadar TVI 'dan kaçınılmadılır. ALL tanılı HKHN uygulanması planlanan 2 yaşından büyük çocuklarda günde iki doz TVI ile siklofosfamid ve/veya VP16 kombinasyonu yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu

hastaların çoğunda yarar sağlayan ilaçlar tedavide önceden kullanmıştır ve TVI'nın ALL'de yarar sağlayan bir antilösemik etkisi olduğu düşünülmektedir. En sık kullanılan hazırlanma rejimi busulfan ve siklofosfamid kombinasyonudur.⁴¹ Primer hastalığın özelliklerine göre başka ilaçlar da hazırlama rejimine ilave edilebilir.

2.2.2. Miyeloablatif Olmayan Rejimler

Miyeloablatif olmayan hazırlık rejimlerinin, miyeloablatif hazırlık rejimlerinin aksine erken toksisite oranı daha düşüktür ve daha az sitopeni ve dolayısıyla daha az TS ve ES transfüzyon ihtiyacı sağlar. Miyeloablatif olmayan hazırlık rejimleri yaşlı, ciddi komorbiditesi olan hastalar ve yoğun sitotoksik rejimlerin kontrendike olduğu hastalar için kullanılabilir.⁴² Bu rejimde, alıcının malign hücreleri tamamen temizlenmez, hastalığı tedavi etmek için allojenik graft versus tümör etkisini kullanılır. Miyeloid baskılanma hafif ve geçicidir. Allojenik engrafman, nakil öncesi ve sonrası uygulanan kombine immunsupresyon ile oluşur.⁴³ Miyeloablatif olmayan rejimler alıcı organ ve dokularına daha az hasar verdiği için sitokin fırtınası ve aGVHD görülme sıklığı ve ciddiyeti daha azdır. Bu rejimde fertilitite korunur. Bir çok hazırlama rejimi aslında gerçek non-miyeloablatif rejim (NMA) değil, indirgenmiş yoğunlukta rejimlerdir. İmmunsupresif ve miyelosupresif özelliklerine göre, indirgenmiş yoğunluklu hazırlama rejimleri, MA ve NMA rejimlerin ara formu gibidir. İndirgenmiş yoğunlukta rejimler alıcıya daha az toksiktir ve dolayısıyla daha az destek tedavisi gerektirir.³⁶

2.3. DONÖR SEÇİMİ

HKHN uzun süren ve aynı zamanda morbidite ve mortalitesi yüksek bir tedavi seçeneğidir. HKHN'nin başarısı, bir çok etkene bağlı olduğu gibi; en çok donör ve alıcı arasında HLA' nin eşleşmesine bağlıdır. HLA, insan genomunda bilinen en polimorfik genetik bölgedir. Her ebeveynden bir dizi HLA gen alleli alınır. Bu nedenle, bir çocuğun tüm HLA yapılarını bir kardeşi ile paylaşma olasılığı %25' tir. Bu tür eşleşen kardeşler ideal donör olarak kabul edilir. Transplantasyon için en önemli antijenler sınıf I (HLA-A, HLA-B, HLA-Cw) ve sınıf II'de (HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP) yer alır.²⁷ Donörler, tam uyumlu kardeş (MSD), aile içi tam uyumlu bireyler (MRD), akrabalar ya da akraba dışındaki kişilerden seçilebilir. Alıcı ve verici

arasındaki uyuma HLA tiplendirme analizi ile bakılır. HLA uyumluluğu genellikle yüksek çözünürlükteki on allel için tanımlanır. Doku uyumu olan birden fazla verici var ise; donör seçimi yapılırken vericinin genel sağlık durumu, yaşı, sitomegalovirüs serolojisi, gönüllüğü, ABO kan grubu uyumu dikkate alınır.⁴⁴ Eğer tam uyumlu bir donör yok ise aile bireylerinden haploidentik nakil yapılabilir. Alıcı ve verici arasında en az 2 HLA doku bölgesinde uygunsuzluk olan duruma haploidentik nakil denir. Haploidentik nakillerde risk diğer nakillere göre daha yüksektir. Daha çok GVHH ve şiddetli greft rejeksiyonu görülmektedir.⁴⁵

2.4. KİMERİZM

HKHN'den sonra yeni hematopoezinin donör veya alıcı kaynaklı olup olmadığını belirlemek önemlidir. Transplant sonrası hematopoezinin genotip kökeninin araştırılmasına "kimerizm analizi" denir.⁴⁶ "Kimerizm" terimi ilk olarak 1951'de tıp literatürüne girmiştir. Kimer, hücreleri iki veya daha fazla farklı zigot soyundan gelen bir organizma anlamına gelir. Bu terim, Yunan mitolojisindeki, aslan başı, yılan kuyruğu ve keçi bedeni olan bir canavarı tanımlamak için kullanılmıştır.⁴⁷ Uzun bir süre, allo-HKHN' den sonra naklin başarılı şekilde sürdürülmesi için tam donör hematopoezinin gerekli olduğuna inanılmıştır. Ancak son yıllarda, donör ve alıcının hematopoezinin bir arada var olabileceği ortaya çıkmıştır. Hematopoietik hücrelerin bir arada var olma durumu "mikst kimerizm" (MC) olarak adlandırılır. Eğer tüm hücreler donör kökenliyse, hasta "tam kimerik" olarak adlandırılır. Hematopoietik kimerizmin durumunun belirli bir dinamik altında olabileceğini belirtmek önemlidir. Tam bir kimerizme sahip hastalar, daha sonraki bir zaman diliminde "mikst-karışık kimerizm" geliştirebilir ya da tam tersi olabilir.⁴⁶ Günümüzde, hematopoietik kimerizmi tek hücre alt popülasyonlarında da analiz etmek mümkün hale gelmiştir. Bir hücre tipinde (örn; T-hücreleri) donör tipi tam kimerizm görülürken diğer hücrelerde alıcı tipi kimerizm olması "split-bölünmüş kimerizm" olarak adlandırılır.⁴⁸ Kimerizm analizi için kullanılan yöntem, kimerizmin derecesi üzerinde etkili olabilir. Bir hasta, %1 otolog hücre tespit edebilen bir yöntemle tam kimerik olarak tanımlanırken, daha hassas bir teknikle alıcı hücreler de tespit edilebilir ve kimerizm oranı düşebilir.⁴⁹

2.5. ENGRAFMAN

Hazırlık rejimi uygulanması ile hastanın kemik iliğinde aplazi gelişir. Sonrasında verici hematopoetik hücrelerinin hastanın kemik iliğine yerleşmesiyle kan hücrelerini kendiliğinden desteksiz şekilde üretmeye başlaması ve bunu devam ettirmesi engraftman olarak tanımlanır. Nötrofil engraftmanı; periferik kandaki nötrofil sayısının üç ardışık gün boyunca $>500 \times 10^6/L$ değerinin üstünde bulunduğu ilk gün olarak tanımlanır.⁵⁰ Trombosit engraftmanı; trombosit transfüzyonundan bağımsız şekilde, trombosit sayısının en az 5-7 gün $>20 \times 10^9/L$ 'nin üzerinde olduğu gün olarak tanımlanır.⁵¹ Engraftmanı etkileyen iki ana faktör greft kaynağı ve HKHN hazırlık rejimidir. HKHN greftlerinin üç yaygın kaynağı vardır: Kİ, PKH ve umbilikal kord kanı. Kök hücre kaynağı olarak PKH ve Kİ kullanılan nakillerin sonuçlarını karşılaştıran çalışmalarda, PKH verilen hastaların nötrofil ve trombosit engraftmanının, Kİ verilen hastalara göre çok daha hızlı olduğu gösterilmiştir. PKH ile nötrofiller, kemik iliğinden 2 ila 6 gün daha erken $500 \times 10^6/L$ değeri üzerine çıkmıştır. Trombosit engraftmanının da yaklaşık 6 gün daha erken olduğu göstermiştir. Umbilikal kordan kanından yapılan nakilde engraftman süresi daha geç bulunmuştur.⁵² Engraftman süresi; nakil sonrasında 7- 21 gün arasında olabilir. Eğer bu süre 21 günü aşarsa “engraftman gecikmesi”, 40 günü aşar ise “engraftman başarısızlığı” olarak olarak adlandırılır.⁵³

2.6. HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASINDA GÖRÜLEN KOMPLİKASYONLAR

HKHN ile ilişkili olan mortalite, destek tedavileri, önleyici tedaviler ve erken tanı ile son yıllarda giderek azalmıştır. HKHN'nin tedavi edici özelliğinin yanı sıra hazırlayıcı rejimlerde kullanılan yüksek doz RT ve/veya KT'nin alıcının tüm organlarını etkileyebilmesi sonucunda birçok komplikasyon görülebilmektedir. Bunlar hem enfeksiyöz hem de non- enfeksiyöz komplikasyonlar olarak görülebilir ve her ikisi de en çok allojenik nakillerden sonra ortaya çıkmaktadır.⁵⁴ Nakil sonrası ilk 100 gün içinde gelişen komplikasyonlar erken dönem komplikasyonları, 100. Günden sonra gelişen komplikasyonlar geç dönem komplikasyonları olarak tanımlanır.

2. 6.1. Graft Versus Host Hastalığı (GVHH)

Graft versus host hastalığı (GVHH), HKHN'nin önemli derecede morbidite ve mortaliteye neden olan multisitemik bir komplikasyonudur. aGVHH, nakil sonrasında alıcının dokularının vericinin immunsistem hücreleri tarafından tanınmaması sonucunda ortaya çıkan bir reaksiyondur. Vericinin aktif T hücreleri, hazırlama rejiminin neden olduğu inflamatuvar hasardan sonra alıcının epitelyal hücrelerine zarar verir. HKHN yapılan hastalarıda aGVHH görülme sıklığı yaklaşık olarak %35-50 olarak raporlanmıştır. aGVHH gelişimi; hazırlık rejimine, hastanın yaşına, kök hücre kaynağına, ve GVHH profilaksine bağlıdır.^{55,56} GVHH, belirtilerin görülme zamanı ve klinik tabloya göre akut veya kronik olarak sınıflandırılır.(Tablo-1)⁵⁷

Tablo 1: Akut ve kronik graft-versus-host hastalığı sınıflaması²⁸

	Zaman	Akut GVHH bulguları	Kronik GVHH bulguları
Akut GVHH			
Klasik akut	≤100 gün	Var	Yok
Persistan, tekrarlayıcı, geç başlangıçlı	>100 gün	Var	Yok
Kronik GVHH			
Klasik kronik	Limit yok	Yok	Var
Overlap sendromu	Limit yok	var	Var

GVHH: Graft-versus-host hastalığı.

Akut GVHH en sık cilt, karaciğer ve gastrointestinal sistem organlarında görülür. Tipik olarak yaygın eritematöz makülopapüler deri döküntüleri, büller, karın ağrısı, bazen kanlı olabilen ishal bulantı, kusma ve hiperbillirubinemi şeklinde görülebilir. Kronik GVHH sıklıkla cilt, ağız, karaciğer ve göz gibi organlarda ortaya çıkar, gastrointestinal sistem, akciğer ve eklemler kronik GVHH 'de daha az etkilenir. Cilt lezyonları tipik olarak sklerotik özelliktedir. Bazı hastalarda ise hem akut hem kronik GVHH semptomları birlikte görülebilir, buna overlap sendromu denilmektedir.^{28,58} Akut GVHH'da deri, karaciğer ve bağırsaklarda izlenen klinik bulguların derecelendirilmesi prognozda etkilidir, bu yüzden bu derecelendirme erken dönemde yapılmalıdır. (Tablo-2) ⁵⁹ Grade II ile Grade III-IV akut GVHH geliştiren hastalarda mortalite riski daha yüksektir.

Tablo 2: Akut greft versus host hastalığında derecelendirme ve evrelendirme ⁵⁹

EVRE	CİLT	KARACİĞER (Bilirubin)	BAĞIRSAK(Gaita çıkışı/gün)
1	Vücut yüzey alanının <%25’inde makulopapüler döküntü	2-3 mg/dl	500-999 ml/gün
2	Vücut yüzey alanının %25-%50 ’sinde makulopapüler döküntü	3.1-6 mg/dl	1000-1500 ml/gün
3	>%50 makulopapüler döküntü	6.1-15 mg/dl	>1500 ml/gün
4	Jeneralize eritrodermi+bülloz formasyon	>15 mg/dl	Şiddetli karın ağrısı ± ileus

DERECE (GRADE)	CİLT	KARACİĞER	BAĞIRSAK
1	EVRE 1-2	-	-
2	EVRE 3 veya	EVRE 1 veya	EVRE 1
3	-	EVRE 2-3 veya	EVRE 2-4
4	EVRE 4 veya	EVRE 4	-

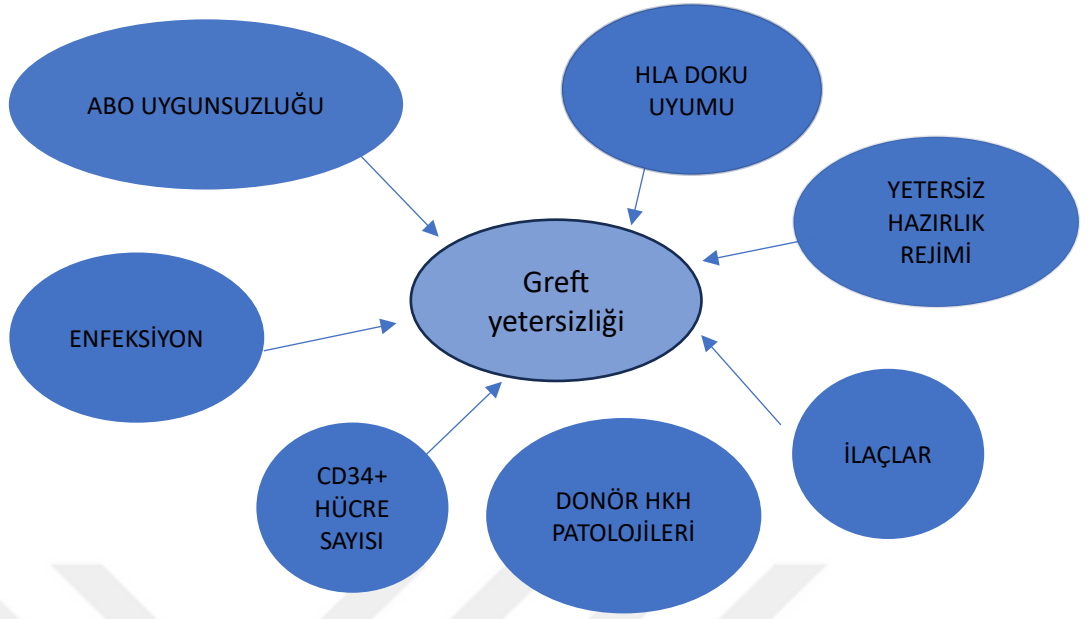
Sadece cilt tutulumu ile seyreden grade I aGVHH topikal steroidlerle tedavi edilebilir. Hastalığın derecesi arttıkça topikal steroidler yetersiz kalmakta, sistemik tedavi gerekir. Sistemik tedavi temeli, genellikle 2mg/kg/gün başlanarak 7-14 gün süreyle devam eden, ardından tedricen doz azaltılan yüksek doz metilprednizolon (veya eşdeğeri) dur. GVHH’da birincil tedaviye alınan yanıt mortalite üzerinde önemli derecede etkilidir. Yüksek dereceli GVHH ‘nda tedaviye yanıt oranı azalmıştır, buna rağmen hastaların yaklaşık %40-50’si uygulanan tedaviye cevap vermektedir. Bazı durumlarda ikinci basamak tedavi gereksinimi doğar, bu durumlar; standart steroid dozlarına rağmen, tedavi başladıktan sonraki 3-5 gün içinde hastalığın ilerlemesi veya 7-14 gün içinde tam yanıt alınamaması ve prednol dozunun ilk kez azaltılmasından sonra nüks görülmesidir.⁶⁰ Bu yüzden ,tedavide etkinlik sağlamak için birçok farklı tedavi seçeneği tek başına veya kortikosteroid ile kombine edilir. Ancak hiçbirinde istenen kalıcı etkinlik gösterilememiştir. İkinci basamak tedavi seçenekleri içinde en sık kullanılanlar; T hücrelerini tanıyan monoklonal antikorlar veya ATG’dir. Bu tedavi seçenekleri genellikle kalıcı etki göstermemekte, kısa süreli kontrol sağlamaktadır. Alt

gastrointestinal sistem tutulumunun görüldüğü aGVHH'da prognoz kötü ve mortalite oranı yaklaşık %80'dir ⁵⁹

GVHH, HKHN den 100 gün sonra görüldüğü durumda kronik GVHH olarak tanımlanır. Nakilden 2 yıl sonra kronik GVHH gelişme oranı %40-50'dir. Daha önce aGVHH gelişen hastalarda kronik GVHH gelişme olasılığı yüksektir. Kronik GVHH için en büyük risk faktörü daha öncesinde hastada aGVHH görülmesidir. Kronik GVHH tanısı temel olarak klinik parametrelerle konur; öncesinde uzun süreli yüksek doz immünsüpresif ilaçlar kullanıldığından tanının doğrulanması için biyopsi yapılması gerekir. Kronik GVHH hastalarında mortalitenin en sık sebebi enfeksiyonlardır. Bu yüzden immünsüpresif ilaçlar, profilaktik antimikrobiyal ilaçlar ile birlikte verilmelidir. ⁶⁰

2.6.2. Greft Yetmezliği

Greft, bir organizmanın vücudundan alınan canlı doku veya organın, aynı organizmada (otogreft) veya farklı bir organizmada (alogreft) hasarlı veya eksik bir doku veya organı onarmak, değiştirmek veya desteklemek amacıyla kullanılmasıdır. Greftler, doku uyumluluğu, reddetme riski ve immunosupresif tedavi gereksinimleri gibi faktörler açısından karmaşık bir biyolojik ve immunolojik süreci içerir. Başarılı bir greftleme, alıcı organizmanın grefti kabul etmesi ve greftin yeni ortamında işlev göstermesi ile karakterize edilir. Greft reddi, alıcı bağışıklık sisteminin grefti yabancı bir cisim olarak algılayıp saldırması durumunda meydana gelir. Greft yetmezliği, ağır enfeksiyonlara neden olabilen ve sonucunda mortalite ile sonuçlanan ciddi bir komplikasyondur. Nakil sonrasında erken evrede hematopoetik sistemde düzelmenin görülememesi, geç evrelerde ise engraftmandan sonra hastalığa ait hücrelerin tekrar görülmesi durumunda greft yetmezliği akla gelmelidir. Greft yetmezliği yaklaşık %4 hastada raporlanmıştır. ⁶¹Primer greft yetmezliği; nakil sonrasında ilk 21 gün içerisinde mutlak nötrofil sayısının $0.2 \times 10^9/L$ değerine ulaşamamasıdır. Sekonder greft yetmezliği; başlangıçta engraftmanın görülmesi fakat sonrasında periferik kan sayımında azalma görülmesidir. Greft yetmezliğinin temel nedenleri arasında ,yetersiz kök hücre infüzyonu ,Majör ABO uyumsuzluğu, donör ve alıcı arasındaki HLA uyumunun düşük olması sayılabilir.(Şekil-1) ⁶²



Şekil 1: Graft yetersizliği ile ilişkili durumlar ⁶²

2.6.3. Engrafman Sendromu

Engrafman sendromu, allojenik HKHN sonrası non-enfeksiyöz ateş, deri döküntüsü, diyare, kilo artışı, ödem, hepatik disfonksiyon, renal disfonksiyon, geçici ensefalopati ve nonkardiyak pulmoner ödem, plevral efüzyon, hipoksi ile ortaya çıkabilen, çoklu organ disfonksiyonu ile mortalitesi yüksek olan bir sendromdur.⁶³ Güncel literatüre bakıldığında engrafman sendromunun görülme sıklığının %10 civarında olduğu görülmektedir.⁶⁴

2.6.4. Hemorajik Sistit

Hemorajik sistit; mesanede mukozal hasar, enflamasyon ve kanama ile birlikte görülen bir hastalıktır. Hastalık, hematüri, dizüri, suprapubik ağrı, az ve sık idrara çıkma belirtileri gösterir. Hemorajik sistik, profilaktik tedavilerle büyük oranda önlenabilir. Erken ve geç başlangıçlı formları vardır. Siklofosfomid ve ifosfamid tedavilerinden dolayı oluşan toksik metabolitlerin üriner sisteme etki etmesiyle erken başlangıçlı hemorajik sistit görülür. Geç başlangıçlı hemorajik sistit oluşumunda ise GVHH, virüsler (BK virüs) ve daha önceden geçirilen hemorajik sistitler sebep olarak sayılabilir.⁶⁵

2.6.5. Endokrin Komplikasyonlar

HKHN sonrası hastalarda osteopeni, hipotiroidi, hipogonadizm, metabolik sendrom ve tip 2 diyabetes mellitus görülme sıklığı artmıştır. Tüm vücut ışınlaması yapılan hastalarda hipotiroidi sıklığında artış görülmüştür. Genç yaşta nakil yapılacak hastalar için; hipogonadizm ve infertilite durumu mutlaka akla getirilmeli ve bu açıdan dikkatli olunması gereklidir.⁶⁶

2.6.6. Kardiyovasküler Komplikasyonlar

Kardiyovasküler hastalık gelişme riski, HKHN yapılan hastalarda, sağlıklı kardeşlerine oranla daha yüksek bulunmuştur. Tedavide kullanılan kardiyotoksik kemoterapötikler (antrasiklinler gibi.) ve GVVH da profilaksi amaçlı kullanılan steroidler kardiyovasküler komplikasyonlara neden olarak gösterilmiştir. Kullanılan steroidlerin neden olduğu hiperlipidemi ve hipertansiyonun kardiyak komplikasyonların gelişmesine neden olduğu bildirilmiştir.⁶⁷

2.6.7. Renal Komplikasyonlar

HKHN yapılan hastaların yaklaşık %30'unda nakil sonrasında renal komplikasyon bildirilmiştir. %5 oranında hastada nakilden sonraki ilk 100 gün içerisinde diyaliz ihtiyacı olduğu, %15 oranında hastada, nakilden sonraki ilk 1 yılda kronik böbrek hastalığı görüldüğü bildirilmiştir.⁶⁵ Renal komplikasyonların sebepleri arasında kalsinörin inhibitörlerinin kullanımı, KT ve RT 'nin toksik etkileri, steroid kullanımına bağlı ortaya çıkan hipertansiyon sayılabilir. Son yıllarda yapılan çalışmalar ile düşük yoğunluklu hazırlık rejimlerinin , renal toksisiteye daha az etki ettiği görüşü ortadan kalkmıştır. Non-miyeloablatif hazırlık rejiminde de artmış renal komplikasyon riski bildirilmiştir.⁶⁸

2.6.8. İkincil Maligniteler

HKHN'de uygulanan hastalarda ikincil maligniteler açısından risk oluşturan durumlar; radyoterapi, TVI, kemoterapötik ajanların kullanımı, kronik GVHH, nakil anında hastanın yaşının küçük olması ve genetik yatkınlık olarak sıralanabilir. HKHN yapılan hastalarda ilk 3 yıl sonrasında en sık görülen maliniteler, cilt, orofarenks, meme,tiroid kanserleridir.⁶⁹

2.7. KAN TRANSFÜZYONUN TANIMI VE ÖNEMİ

Kan; vücutta besin maddelerini, hormonları, vitaminleri, oksijen (O₂) ve antikorları dokulara ulaştıran, oluşan karbondioksit ve toksik maddelerin vücuttan atılmasını sağlayan, hücrel ve humoral bağışıklıkta görev alan yaşamsal sıvıdır. Kan transfüzyonu, ihtiyaç halinde kan veya kan ürünlerinin direkt olarak hastanın dolaşım sistemine nakledilme işlemidir. Kan transfüzyonu, özel bir doku transplantasyonu olarak tanımlanabilir . Kan transfüzyonu; kan grubu antijenlerinin tiplendirme yöntemlerinin ve alıcı/verici karşılaştırma testlerinin bulunması ile 20 yüzyılın başında tıptaki uygulama alanına girmiştir .⁷⁰ Kan transfüzyonu gerekliliğine karar verilirken; hastanın transfüzyon ihtiyacının olup olmadığı, eğer transfüzyon gerçekten gerekli ise hangi bileşenlerin kullanılacağı, ne miktarda kan ürünü transfüze edileceği ve yarar, zararlarının neler olduğu dikkate alınmalıdır .⁷¹

2.7.1. Kan Transfüzyonunun Tarihçesi

Kan transfüzyonu fikri ilk olarak 17. yüzyılda Denys tarafından ortaya çıkmıştır. İlk transfüzyon insanlara hayvan kanı vermek şeklinde başlamıştır . İnsandan insana ilk başarılı kan transfüzyonu,1818 yılında James Blundell tarafından doğum sonrası kanaması olan bir hastaya eşinin kanı transfüze edilerek yapılmıştır. İnsanda ABO kan grupları sisteminin, 1901 yılında Landsteiner tarafından keşfi ile transfüzyonla ilgili çalışmaların önü açılmıştır.⁷² Türkiye’de kan transfüzyonu ile ilgili çalışmalar 1921 yılında Prof.Dr. Burhanettin Toker tarafından başlatılmıştır.1938 yılında Türkiye’de ilk kan transfüzyonu Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde yapılmıştır. 1940-1945 yılları arasında Türkiye’de kan bankacılığıyla ilk gelişmeler İstanbul Üniversitesi’nde başlatılmış sonrasında hem üniversite hem de bazı devlet hastanelerinde kan merkezleri kurulmuştur.1957’de Türk Kızılay Derneği kan bankacılığı için merkez kurum olarak belirlenmiştir.⁷³

2.8. KAN GRUBU ANTİJENLERİ VE ANTİKORLARI

2.8.1. ABO Kan Grubu Antijenleri ve Antikorları:

Kan grupları, eritrosit membran yüzeyinde bulunan antijenlere ve plazmada bulunan antikorlara göre belirlenir. ABO kan gruplarını ilk olarak 1901 yılında

Karl Landsteiner tanımlamıştır.⁷⁴ ABO sistemi eritrosit membranı üzerinde temel yapı olarak bulunan H ve buna bağlı terminal şekerler ile tanımlanır. A ve B antijenleri, immünodominant şeker molekülleri tarafından belirlenir ve A antijeni için bu şeker molekülü N-asetilgalaktozamin, B antijeni için ise D-galaktozdur. Bu moleküller 'H antijeni' olarak adlandırılır ve karbonhidrat yapıtaşlarıdır. Bu şekerlerin eklenmesinden sorumlu olan glikoziltransferaz enzimleri ABO geni tarafından kodlanmaktadır.⁷⁵ ABO kan grupları, kan transfüzyon uygulamalarında klinik olarak en önemli olan kan grubudur. ABO sisteminde 4 temel eritrosit tipi vardır: O, A, B, AB. Eğer eritrositte sadece H varsa kan grubu O'dır. H yapısına bağlanan şeker grubunun tipine göre A, B ve AB grubu olarak tanımlanır.⁷⁶ Kan grubu kalıtsal olarak anne ve babadan çocuğa aktarılır. A, B ve O grubu olan bireylerin plazmasında sahip olmadığı diğer kan gruplarına karşı eritrosit antikorları bulunur.⁷⁶

- A kan grubu kişilerde B kan grubuna karşı antikor bulunur.
- B kan grubu kişilerde A kan grubuna karşı antikor bulunur.
- O kan grubu kişilerde hem A hem B kan grubuna karşı antikor bulunur.
- AB kan grubu kişilerde ise antikor bulunmaz.

Bu antikorlar genelde IgG ve IgM yapısındadır ve transfüze edilen eritrositlerde hemolize neden olabilirler.

2.8.2. RhD Eritrosit Antijenleri ve Antikorları:

ABO kan grubu sistemi dışında en önemli antijen RhD'dir. Rhesus (Rh) antijenleri, eritrosit membranı üzerindeki non-glikozile transmembran proteinleri üzerinde bulunur. Rh sistemi içinde serolojik olarak 45'ten fazla antijen bulunmaktadır. En yaygın olan antijenler D, C, c, E ve e'dir.⁷⁷ Sağlıklı bireyler bu antijenle karşılaşmadıkları sürece antikor üretmezler ancak RhD negatif bir kişiye RhD pozitif bir ünite kan transfüzyonu yapılması anti RhD antikorunun oluşması için yeterlidir. Doğum, gebelik durumlarında da anne Rh D pozitif antijen ile karşılaşılır ise antikor üretimi gerçekleşir. Bu durum takip eden gebeliklerde yenidoğanın hemolitik anemisine tekrar eden RhD pozitif transfüzyonlarda ise hızlı bir hemolize yol açabilir.⁷⁶ ABO uygunluğu, eritrosit transfüzyonlarında gereklidir ancak trombosit

transfüzyonu için gerekli değildir. Rh antijeni uygunluğu da trombosit transfüzyonu için gerekli değildir.

2.8.3. Diğer Eritrosit Antijen ve Antikorları:

İnsan eritrositleri yüzeyinde transfüzyon sonrasında alıcıda antikor oluşumuna neden olan bir çok farklı antijen tanımlanmıştır. Bunlar arasında: Lewis, P1P(K), GLOB, I, Kell, MNS, Duffy, Kidd yer alır. Transfüzyonlar sonucunda oluşan bu antikorlar da ciddi hemolitik reaksiyonlara yol açabilir.⁷⁶

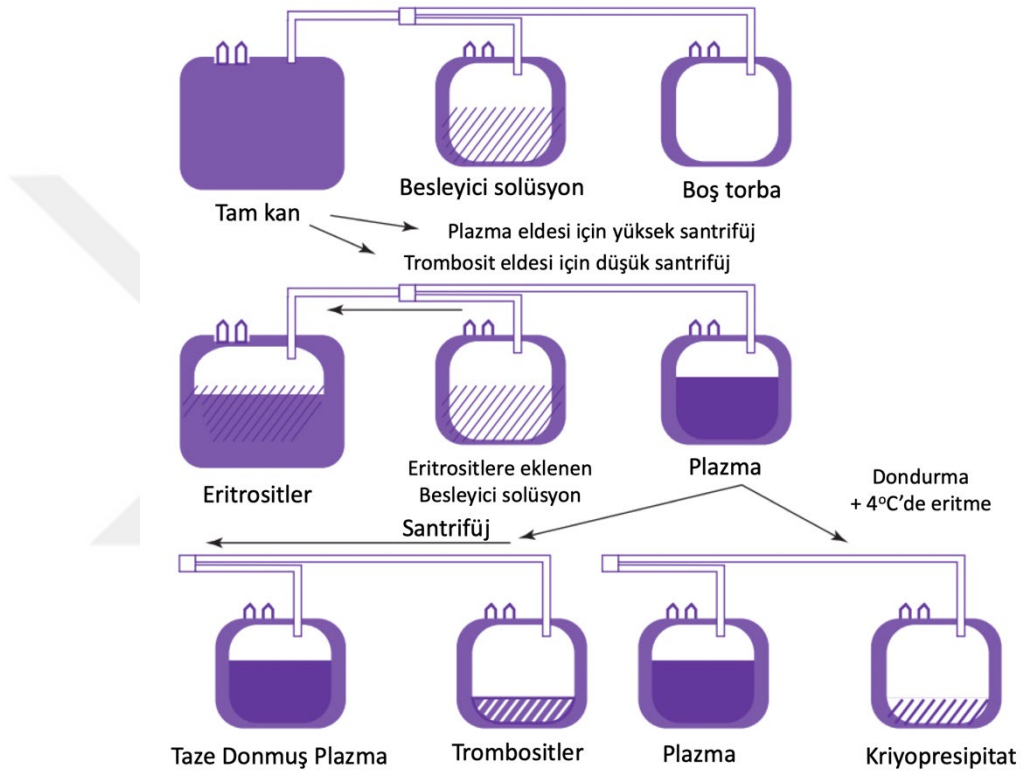
2.9. KAN ÜRÜNLERİ

Transfüzyonların amacı, hasta için gerekli olan kan ürününü yerine koymaktır. Kan ürünlerinin içerisinde hem kan bileşenleri hem de plazma türevli ürünler yer alır. Kan bileşenlerinde ise kırmızı kan hücreleri, beyaz kan hücreleri, trombosit süspansiyonları, taze donmuş plazma ve kriyopresipitat gibi diğer ürünler bulunur. Bir ünite tam kandan, kan bankasında santrifugasyon işlemleri uygulanarak eritrosit süspansiyonu, trombosit süspansiyonu, lökosit süspansiyonu, taze donmuş plazma ve kriyopresipitat elde edilebilmektedir. Ayrıca plazmadan da koagulasyon faktör konsantreleri , immunglobulin ve plazma volüm genişleticileri gibi birçok kan ürünü elde edilebilmektedir. Tam kan yerine kan ürünlerinin kullanımı birçok açıdan daha yararlıdır. Hastanın ihtiyacı olmayan kan komponentlerinin oluşturabileceği yan etkileri önlenir, uygun tedaviyi sağlar ve kan ürünlerinin gereksiz kullanımının önüne geçilmiş olur. Ayrıca kan ürünlerinin raf ömrü tam kanın raf ömründen daha uzundur.⁷⁸

2.9.1. Tam Kan:

Kan bağışçısından alındıktan sonra, ayırım işlemi görmeksizin, antikoagulan ve koruyucu solüsyonlarla karıştırılarak hemen kullanılabilir. +2 ve +6°C aralığında saklanmalıdır. Raf ömrü kullanılan koruyucu ve antikoagulan özelliğine göre değişebilmektedir. CPD (sitrat-fosfat-dekstrozu) ile 21 gün, CPDA-1 (sitrat-fosfat-dekstrozu -adenin) ile 35 gün, SAG-M (Salin-adenin-glukoz-mannitol) ile 42 gün saklanabilmektedir. Tam kan ,eritrositler , trombositler, plazma ve pıhtılaşma faktörlerini içerir. Ortalama hacmi 450 ml'dir.⁷⁹ Tam kan transfüzyonunda ABO ve

Rh kan grubu uyumu gerekmektedir. Günümüzde çocuklarda tam kan transfüzyonu kullanımı nadirdir, asıl olarak diğer bileşenlerin hazırlanmasında kaynak olarak kullanılmaktadır. Tam kan transfüzyonunun günümüzde kullanım endikasyonları, yenidoğan hasta grubunda kan değişimi işlemi, majör açık kardiyovasküler cerrahi işlemleri ve masif transfüzyon ,ECMO (Ekstrakorporal membran oksijenizasyonu) ihtiyacı gibi durumlardır.



Şekil 2: Kanın bileşenlerine ayrılması ⁸⁰

2.9.2. Eritrosit Süspansiyonu:

Eritrosit süspansiyonları ; tam kandan santrifüj yoluyla trombositten zengin plazmanın ayrıştırılması ya da aferez sistemiyle elde edilir. Günümüzde en çok kullanılan kan ürünü eritrosit süspansiyonudur. ⁸¹Antikoagulan/koruyucu solüsyonlar ile karıştırılarak + 1 + 6°C'de saklanmalıdır. Bu solüsyonlar çeşitli türde ve miktarda koruyucu ajan içerir. Sonuçta elde edilen eritrosit süspansiyonlarının hematokrit değerleri ve raf ömürleri bu koruyucu solüsyon ve antikoagulanların tipine göre

değişiklik gösterebilir. Örneğin, antikoagülan olarak sitrat+fosfat+dekstroz+adenin-1 (CPDA-1) içeren eritrosit süspansiyonunun hacmi yaklaşık 250 mL'dir ve hct değeri % 70-80 arasındadır. Saklama ömrü 35 gündür. Bunlardan sitrat+fosfat+dekstroz (CPD) ile saklananların hematokritleri CPDA-1'de saklananlarla benzerdir, ancak bu ürünlerin raf ömürleri 21 gündür. Eritrosit süspansiyonuna ilave koruyucu solüsyonlar (SAG-M, Adsol, Nutricell veya Optisol vs.) eklenir ise hacmi yaklaşık 350 mL'ye yükseltilir ve hct değeri % 50-60'a düşürülür. Bu ürünlerin saklanma ömrü 42 gündür. Eritrosit süspansiyonu kullanımının faydaları arasında hacim yüklenmesi olmaksızın hemoglobin değerini arttırması, sitrat maruziyeti ve hiperamonyemi riskini azaltması, alloimmunizasyonu azaltması, kan kaybı esnasında oksijen (O₂) bağlama kapasitesini hızla arttırması sayılabilir.⁸¹Yıkanmış eritrosit süspansiyonu, lökosit azaltılmış eritrosit süspansiyonu, dondurulmuş eritrosit süspansiyonu gibi farklı türlerde de hazırlanabilir.

2.9.3. Trombosit Süspansiyonu

Trombosit süspansiyonları 2 yöntemle hazırlanabilir. Donörden alınan tam kandan santrifüj yöntemi ile ayrıştırılabilir (random trombosit) ya da doğrudan donörden aferez yöntemi ile ayrıştırılabilir (aferez trombosit). Bir ünite tam kandan santrifüj yöntemi ile ayrıştırılarak elde edilen trombosit konsantrisine random trombosit denilir. Tek random donör trombosit süspansiyonu yaklaşık 50-70 ml'dir ve yaklaşık olarak $5,5 \times 10^{10}$ trombosit içerir. Tam kanın içerdiği trombosit miktarının yaklaşık %70'ini içerir. Bu ürünlerin 4 ile 6'lı olarak birleştirilmesiyle havuzlanmış trombosit süspansiyonları hazırlanır. Kan bankalarındaki aferez cihazlarıyla tam kandan trombositlerin ayrıştırılmasıyla aferez trombosit süspansiyonu elde edilir. Aferez işlemi ile toplanan trombosit miktarı, tek bir donörden santrifüj ile toplanan trombosit sayısından 4-6 kat daha fazladır. Donörden aferez yöntemiyle 3×10^{11} veya daha fazla trombosit içeren ürün toplanır. Eğer donörün trombosit sayısı uygun ise, bir seferde 3 üniteye kadar trombosit toplanabilmektedir. Bu durum, donör maruziyetinde azalma, HLA, kan grubu uygunluğunun sağlanması ve transfüzyonlarla bulaşan enfeksiyonlarda azalma ile aferez trombositin diğer trombosit ürünlerine karşı avantajlı olmasını sağlar. Trombosit süspansiyonları oda sıcaklığında (+ 20–24°C'de) ve uygun koşullarda 5 güne kadar muhafaza edilebilir. Daha uzun saklanması

durumunda bakteri üremesi ve sepsis riski oluşur. Trombosit süspansiyonu canlılığı 5. günde %20-24 oranında azalmaktadır. FV ve FVIII miktarları orta derecede azalır, diğer pıhtılaşma faktörlerinin ise aktivitesi korunur.⁸² Trombositler ABO antijenleri içerir ancak Rh antijeni içermez. Bu nedenle trombosit süspansiyonu transfüzyonlarında ABO uyumlu ürün kullanılmaktadır. Trombosit süspansiyonları Rh antijeni içermese de az sayıda Rh antijeni sunan eritrosit içerebilir. Bu durum genelde alloimmünizasyona sebep olmaz, fakat yine de potansiyel riskten dolayı Rh (+) donörden Rh (-) bir alıcıya trombosit transfüzyonu yapılmasından kaçınılmalıdır.⁸³

2.9.4. Taze Donmuş Plazma

Donörden alınan taze tam kanın +2-6°C'de santrifüj edilmesi ve -18°C' de 6 saat dondurulmasıyla elde edilen ürüne taze donmuş plazma (TDP) denir. Bu yöntemle yapılan ayrışmada kan ürünü içerisindeki stabil ve labil (FV ve FVIII) tüm pıhtılaşma faktörleri normal konsantrasyonlarında korunurlar. TDP içerisinde tüm pıhtılaşma faktörleri, immünoglobulinler ve albümin bulunur. Bir ünite taze donmuş plazma 200-300 ml hacminde ve ürün -24°C'nin altında 24 ay, -18 °C ile -24 °C arasında 3 ay saklanabilmektedir. TDP transfüzyonunda A ve anti-B antikor transfüzyonunu önlemek amacıyla ABO uyumlu aranırken, Rh uyumu aranmaz. Işınlama ve filtrasyon önerilmez. Acil cerrahi müdahale gerektiren durumlarda ve izole konjenital faktör eksikliklerine bağlı kanama durumunda eğer spesifik faktör konsantrasyonu (faktör I, II, V, VII, X, XI veya XIII) bulunamazsa TDP verilebilir.⁸²

2.9.5. Kriyopresipitat

Tam kandan son 8 saat içinde elde edilmiş olan TDP'nin 4°C'de (1 ile 6° C arasında) eritilmesi ile elde edilen, özellikle fibrinojen olmak üzere Faktör VIII, Faktör XIII, vWF gibi plazma proteinlerinden zengin bir kan ürünüdür. Elde edildikten sonra hemen dondurulur ve TDP gibi muhafaza edilir. TDP ile aynı içeriğe sahip olmasına rağmen küçük hacmi nedeniyle TDP'den daha avantajlıdır. Transfüzyonda ABO uygunluğu aranmakta, Rh uyumluluğu ve transfüzyon öncesi çapraz uyumluluk aranmamaktadır. Işınlama veya filtrasyon önerilmez . Bir ünite kriyopresipitat fibrinojen değerini 10 mg/dL artırır.⁸²

2.10. KAN ÜRÜNLERİNE UYGULANAN İŞLEMLER VE UYGUNLUK TESTLERİ

2.10.1. Kan Grubunun Belirlenmesi

Transfüze edilmek üzere hazırlanan her kan ürününe ABO ve RhD grup tiplendirmesi yapılmalıdır. Transfüzyonda en önemli aşama ABO ve RhD tiplendirmesinin doğru yapılmasıdır. Tiplendirme yapılırken iki farklı kişi tarafından çalışılır, eğer her iki sonuç uyumlu ise kayıt altına alınır. ABO gruplaması 2 şekilde yapılır; düz gruplama ve ters gruplama. Verici eritrositlerin anti-A anti-B ve anti-AB antikorları ile karşılaştırılması düz gruplama olarak tanımlanır. (direkt, ‘forward’, gruplama) Verici plazma veya serumunun A₁ ve B eritrositleri ile test edilmesi ters gruplandırma olarak adlandırılır. (karşıt, ‘reverse’, gruplama). RhD tiplendirmesi; verici eritrositlerinin anti-D serumu ile test edilmesi sonucu belirlenir.⁷⁶ (Tablo 3)

Tablo 3: ABO düz ve ters gruplaması ⁷⁶

	DÜZ GRUPLAMA		TERS GRUPLAMA	
	HASTA ERİTROSİTİ		HASTA PLAZMASI	
	ANTI-A SERUM	ANTI-B SERUM	A1 TEST ERİTROSİTİ	B TEST ERİTROSİTİ
A	+	-	-	+
B	-	+	+	-
AB	+	+	-	-
0	-	-	+	+

2.10.2. Kan Ürünlerine Yapılan İşlemler

Lökositlerin yüksek duyarlı filtreler aracılığı ile kan ürünlerinden uzaklaştırılması işlemine lökofiltrasyon denir. Toplam lökosit sayısının %99,9 unu azaltabilmektedir. Lökofiltrasyon, HLA alloimmunizasyonun ve trombosit refrakterliğinin önlenmesinde etkindir. Transfüzyon ilişkili immunmodilasyon riskini de azalttığı gösterilmiştir.⁷⁶

Verici lenfositlerinin alıcıya yerleşmesi, çoğalması ve doku hasarına yol açması sonucu oluşan transfüzyon ilişkii GVHH ölümcül bir transfüzyon komplikasyonudur. Bu komplikasyonu önlemek amacı ile transfüze edilen bileşenin

içindeki immünolojik yönden aktif hücrelerin çoğalmasını önlemek gerekmektedir. Işınlama işleminde üründeki T lenfositler gama ve X ışınları kullanılarak inaktive edilir. Eritrosit süspansiyonları ilk 14 günde ışınlanabilir ve ışınlama işleminden sonra en fazla 14 gün saklanmaları önerilmektedir. Işınlama sonrası plazmadaki potasyum düzeyi normal banka kanına göre iki kat fazla olacağından potasyum artışı tolere edemeyecek hastalarda ilk 24 saat içinde kullanılması gerekir. Trombosit süspansiyonunun raf ömrü ışınlama ile değişmez. Granülositler hazırlandıktan sonra en kısa sürede ışınlanıp transfüze edilmelidirler. TDP ve kriyopresipitat için dondurma-eritme işlemi yapıldığında lenfositler parçalandığından bu ürünlerin ışınlanmasına gerek yoktur.⁷⁶

Eritrosit ve trombosit süspansiyonları içinde plazma olduğu için plazma proteini aracılı alerjik/anaflaktik reaksiyonların gelişimine neden olabilmektedir. Yıkama işlemi ile bu rezidüel plazma uzaklaştırılarak bu durum önlenabilir. Yıkanmış TS 4 saat içinde , yıkanmış ES ise 24 saat içinde kullanılmalıdır.⁷⁶

2.11. Pediatrik Hastalarda Transfüzyon Endikasyonları

Yapılan çalışmalarda Amerika’da toplam plazma transfüzyonlarının %1,1’ini, eritrosit süspansiyonu transfüzyonlarının %2,1’ini ve trombosit transfüzyonlarının %4,8’ini pediatrik hasta grubunun oluşturduğu gösterilmiştir.⁸⁴ Pediatrik yaş grubunda en sık transfüze edilen kan ürünleri eritrosit ve trombosit süspansiyonlarıdır. Bu grup içinde yenidoğanların oranı %17.5 ‘dur. Tek merkezli retrospektif bir kohort çalışmasında en sık transfüze edilen pediatrik hasta kardiyak cerrahi hastaları olduğu, bunu prematüre yenidoğanlar ve malignensi hastalarının izlediği göstermiştir.⁸⁵ Pediatrik yaş grubu hastalarda transfüzyon kararı verilirken, çocuklarda transfüzyonun ciddi yan etkilerinin görülme sıklığı yüksek olduğundan potansiyel kar/zarar dengesi gözetilmelidir.⁷⁶

2.11.1. Pediatrik Hastada Eritrosit Transfüzyonu Endikasyonları

Eritrosit transfüzyonu yapılmasının amacı, dokuların oksijenasyonunun yeterliliğini sağlayan bir hemoglobin seviyesi sağlamaktır. Bu hemoglobin seviyesi hastadan hastaya değişmekle birlikte; hastanın yaşı ve eşlik eden hastalıklar belirleyici faktörler arasındadır. Transfüzyon endikasyonunun asıl belirleyicisi, hastadaki

anemiye bağı olarak kardiyopulmoner kompensatuar mekanizmaların yetersiz kalması ve dolayısıyla hastada semptomlar oluşmasıdır. Bu semptomlar yorgunluk, taşipne, taşikardi, serebral hipoksiye bağı semptomlar, emme güçlüğü, aktivitede azalma, göğüs ağrısı olarak sıralanabilir.⁸⁶ Pediatrik hastalarda anemi tanısı konulurken yaş grubuna uygun hemoglobin değerine göre bakılmalıdır. Transfüzyonla verilecek olan kan hacmi ,hedef hematokrit değerine ulaşmayı hedefleyerek hesaplanır. Ortalama 1 ml/kg eritrosit süspansiyonu transfüzyonunda hematokrit değerinde yaklaşık %1.5 oranında artış görülür.⁸⁷ Pediatrik hastalarda hemoglobin ve hematokrit eşik değerleri hastanın yaşına, tanısına, oksijen desteği ihtiyacına, perioperatif -postoperatif süreç gibi durumlara bağı olarak değişmektedir. Eritrosit süspansiyonu transfüzyonu için pediatrik hastalarda belirtilen endikasyonlar tablo-4 da göstermiştir.^{88,89}

Tablo 4: Pediatrik hastalarda eritrosit transfüzyon endikasyonları^{88,89}

0-4.AY ARASINDA ERİTROSİT TRANSFÜZYON ENDİKASYONLARI	
Ciddi akciğer ve kalp hastalığı	Hemoglobin<13 g/dL veya hematokrit<%40
Orta derecede nefes darlığı	Hemoglobin<10 g/dL veya hematokrit<%30
Major cerrahi ve yoğun bakım	Hemoglobin<10 g/dL veya hematokrit<%30
Semptomatik anemi	Hemoglobin<8 g/dL veya hematokrit<%24
ÇOCUKLUK VE ADOLESAN DÖNEMİNDE ERİTROSİT TRANSFÜZYON ENDİKASYONLARI	
Akut kan volümü kayıpları	>%25 Volüm
Perioperatif dönem	Hemoglobin<8 g/dL veya hematokrit<%24
Ciddi akciğer ve kalp hastalığı	Hemoglobin<10 g/dL veya hematokrit<%30
Semptomatik kronik anemi	Hemoglobin<8 g/dL veya hematokrit<%24
Kemik iliği yetersizliği	Hemoglobin<8 g/dL veya hematokrit<%24

YIKANMIŞ ERİTROSİT SÜSPANSİYONU ENDİKASYONLARI
Neonatal ve intrauterin transfüzyon
Eritrosit süspansiyonu transfüzyonu sonrası allerjik reaksiyon öyküsü
IgA eksikliği
Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinüri (PNH)
LÖKOSİTİ AZALTILMIŞ ERİTROSİT SÜSPANSİYONU ENDİKASYONLARI
Eritrosit ya da trombosit süspansiyonu transfüzyonuna bağı tekrarlayan febril reaksiyon öyküsü
Uzun süreli kemoterapi alacak hastalarda (alloimmünizasyonu önlemek için)

2.11.2. Pediatrik Hastada Trombosit Transfüzyonu Endikasyonları

Trombosit süspansiyonu transfüzyonu için eşik değerler hastanın tanısına göre değişiklik göstermektedir (Tablo 5). Random trombosit (1 ünite ~50-60 mL); her 10 kg için 1 ünite olarak 30 dk'da infüze edilir ve 6×10^{10} trombosit sağlamaktadır. Aferez trombosit (~ 250 ml); 10-20 ml/kg dozda maximum 1 ünite olacak şekilde 45 dk-1 saatlik sürede uygulanır.⁹⁰

Tablo 5: Pediatrik hastalarda trombosit transfüzyonu için eşik değerler ⁹⁰

Kanama olmaksızın tüm hastalara (ITP, TTP/HÜS, HİT hariç), Kemik İliği Yetersizliği ile kanamaya ait risk faktörü varlığında	<10.000/mm ³
Ağır mukozit, DİK, Antikoagulan tedavi, lokal tümör infiltrasyonu, tünelsiz svk öncesi	<20.000 /mm ³
Lomber ponksiyon öncesi	<40.000/mm ³
Orta derece kanama, invazif işlem öncesi, kanamalı DİK	<50.000/mm ³
Majör kanama SSS ve göz ameliyatları	75-100.000/mm ³
Trombosit fonksiyon bozukluğu	Trombosit sayısından bağımsız

TP:İmmün trombositopeni, TTP:Trombotik trombositopenik purpura, HÜS:Hemolitik üremik sendrom,

HİT:Heparin ilişkili trombositopeni SVK:Santral venöz kateter, DİK:Dissemine intravasküler koagülasyon

2.11.3. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Alıcılarında Transfüzyon

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) hastaları nakil döneminde olduğu kadar primer hastalık nedenli nakil öncesi veya nakil sonrasındaki süreçte yoğun kan ürünü desteğine ihtiyaç duyarlar. Nakil hastaları için transfüzyon ihtiyacı değerlendirilirken primer hastalığı, kök hücre kaynağı, hazırlık rejiminin özelliği ve hasta ilişkili faktörler göz önünde bulundurulmalıdır. Nakil hastalarına nakil öncesinde ve sonrasında verilen transfüzyonlarda bütün eritrosit ve trombosit süspansiyonları CMV bulaş riskini azaltmak için lökofiltrasyon uygulanarak verilmelidir. Transfüzyon ilişkili GVHH'yi önlemek için plazma harici verilen tüm kan ürünleri ışınlanmalıdır. Trombosit transfüzyonu için trombosit değerinin eşik değeri $10 \times 10^9/L$ olarak kabul edilmektedir ancak mukozit, hemorajik sistit, GVHH varlığı gibi bir çok faktör transfüzyon kararında etkili olmaktadır. Eritrosit süspansiyonu transfüzyonu için eşik hemoglobin değeri 8g/dL 'dir, ancak komorbidite yaratan durumlar göz önünde bulundurulmalıdır.⁹¹

2.12. ABO UYUMSUZ ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU

Allojenik kök hücre nakli için HLA doku uyumu mutlak öneme sahipken ABO uyumsuzluğu nakil başarısı için kontrendikasyon oluşturmamaktadır. Çünkü ABO kan grup antijenleri HLA antijenlerinin aksine pluripotent veya erken hematopoetik progenitör hücrelerde eksprese edilmezler. Bu sayede HKHN'nin %40-50'si ABO uygunsuz olarak gerçekleştirilebilmektedir.⁹² ABO uyumsuzluğu HKHN'de çeşitli sorunlar yaratmaktadır ancak miyeloid ve megakaryositik serilerin engrafmanına engel olmadığı gibi GVHH sıklığını da etkilemez.⁹³

ABO uyumsuzluğu üç gruba ayrılır.(Tablo 6)^{93,94}

1. **Major Uyumsuzluk** (transplantların %20-25'i): Alıcının plazması, donör eritrosit antijenlerine karşı izohemaglutininler içerir (örneğin donör A grubu, alıcı O grubu). Bu antikorlar dolaşımda olduğu sürece kök hücre transfüzyonunda ve sonrasında hemoliz devam etmektedir.
2. **Minör Uyumsuzluk** (transplantların %20-25'i): Donör B lenfositlerinin, alıcının eritrositlerine karşı oluşturduğu izohemaglutininler (örneğin donör O grubu, alıcı A grubu) nedeniyle transplanttan 2-4 hafta sonra gecikmiş hemoliz görülür.
3. **İki yönlü Uyumsuzluk** (transplantların %5'i): hem donör hem de alıcı birbirlerine karşı izoaglutininler geliştirir (örneğin donör A grubu, verici B grubu).

2.12.1. Majör ABO Uyumsuzluğu

Major ABO uyumsuz nakillerde oluşabilecek komplikasyonlar; greft infüzyonu sırasında eritrositlerde hemoliz, gecikmiş eritrosit engraftmanı ve saf eritrosit hücre aplazisi (SEHA) olarak sıralanabilir. Hemolizin başlangıç zamanı ve süresi, alıcının plazmasındaki izohemaglutininin titresine ve izohemaglutininlerin plazmadan kaybolma hızına, hazırlık rejimine, kök hücre kaynağına ve hedef antijenin miktarına bağlıdır. Alıcı plazmasında yüksek titrede ABO antikorları olduğu durumda greft ile birlikte verilen eritrositler akut intravasküler hemolize uğrayabilir. Hemoliz, kök hücre kaynağının kemik iliği olduğu transfüzyonlarda, periferik kaynaklı kök

hücre transplantasyonuna göre akut ve hızlı olur. Bunun sebebi kemik iliği kök hücrelerinin hedef antijen olan eritrositlerden yana zengin olmasıdır.⁹⁵

Tablo 6: Kan grubu uyumsuz nakillerde majör, minör, iki yönlü uyumsuzluk tipleri, ve transfüzyonda kan grubu seçimi ^{93,94}

	Donör	Alıcı	FAZ 1:Tüm kan komponentleri	Faz 2 ve Faz 3				
				ERİTROSİT	TROMBOSİT		TAZE DONMUŞ PLAZMA	
					İLK TERCİH	İKİNCİ TERCİH	İLK TERCİH	İKİNCİ TERCİH
Majör ABO uyumsuzluğu	A	O	Alıcı	O	A	AB*, B, O	A	AB
	B	O	Alıcı	O	B	AB*, A, O	B	AB
	AB	O	Alıcı	O	AB*	A, B, O	AB	-
	AB	A	Alıcı	A, O	AB*	A, B, O	AB	-
	AB	B	Alıcı	B, O	AB*	B, A, O	AB	-
Minör ABO uyumsuzluğu	O	A	Alıcı	O	A	AB*, B, O	A	AB
	O	B	Alıcı	O	B	AB*, A, O	B	AB
	O	AB	Alıcı	O	A	A, B, O	AB	-
	A	AB	Alıcı	A, O	A	A, B, O	AB	-
	B	AB	Alıcı	B, O	B	B, A, O	AB	-
İki Yönlü ABO uyumsuzluğu	A	B	Alıcı	O	B	B, A, O	AB	-
	B	A	Alıcı	O	A	A, B, O	AB	-

2.12.2. Minör ABO Uyumsuzluğu

Minör ABO uyumsuzluğunda kök hücreleri kontamine eden canlı B lenfositleri tarafından üretilen yeni izohemaglutininler aracılığı ile hemoliz olur (yolcu lenfosit sendromu/YLS). YLS, anti-A ve anti-B salgılayan plazma hücreleri ile olur. Hemoliz transplantasyondan 7-15 gün sonra başlar, başlangıç anidir, destek tedavi uygulanır. Hemoliz insidansı, greftin B hücre içeriğine, SEHA için belirtilen non-miyeloablatif hazırlık rejimlerine, GVHH için verilen anti-B hücre tedavisinin yetersiz kalması gibi risk faktörlerine bağlı olarak artabilir. Majör ABO uyumsuzluğunda olduğu gibi minör uyumsuzlukta da kök hücre kaynağı periferik kan olan nakillerde hemoliz daha sık beklenmektedir. Kordon kanı naklinde, ABO antijenlerine maruz kalmamış saf umbilikal kord kanı B lenfositlerinin izohemaglutinin geliştirmedeği bildirilmiştir ⁹⁶

2.12.3. İki Yönlü Uyumsuzluk

İki yönlü uyumsuzluklarda, hem major hem minör uyumsuzluklar bağımsız olarak bir arada bulunurlar. Örnek olarak B grubu alıcıya A grubu donörden transplantasyon yapılırsa, alıcıdaki Anti-A'lar donör hücrelerindeki A antijenlerine bağlanacaklardır (majör uyumsuzluk), ve donör plazmasındaki Anti- B'ler alıcı hücrelerindeki B antijenlerine bağlanacaktır (minör uyumsuzluk). Böyle bir durumda her iki uyumsuzlukta da görülebilecek komplikasyonlar görülebilir.⁹³



3. GEREÇLER VE YÖNTEM

Çalışmamızda HKHN yapılan 60 çocuk hastanın demografik özellikleri, nakil öncesi ve sonrası almış oldukları eritrosit ve trombosit süspansiyonu transfüzyon miktarı, transfüzyon için risk faktörleri araştırılmıştır.

3.1. HASTA SEÇİMİ

Çalışmamıza Mart 2019 ile Aralık 2022 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Kemik İliği Nakil Ünitesinde allojenik HKHN yapılan 0- 18 yaş aralığında 60 hasta dahil edildi. Çalışmamız için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Etik Kurulu 02/11/2023 tarih ve B.10.1.TKH.4.34.H.GP.0.01/437 sayı numaralı onay alındı. Otolog HKHN yapılan çocuk hastalar çalışma dışında tutuldu. Hastaların tıbbi değerlendirme ve izlem amaçlı yapılmış olan laboratuvar sonuçları, patoloji ve epikriz raporları hastane otomasyon sisteminden ve hastanede kayıtlı dosyalarından elde edildi. Hastaların; yaş, cinsiyet, kan grubu, tanı, nakil yaşı, nakil öncesi ferritin değerleri, nakil öncesi ve sonrasında almış oldukları kan transfüzyon verileri, vericilerin; kan grubu, nakilde kullanılan kök hücre kaynağı, nakledilen CD 34 + hücre sayısı, nakledilen çekirdekli hücre sayısı, nakil hazırlık rejiminde kullanılan kemoterapötikler, nakil tipi, nakil özellikleri,immunsüpresif tedavi kullanım durumu , GVHH varlığı, nakil sonrası 14. Günde kimerizm oranı, nötrofil ve trombosit engrafman günü , nakil sonrası hastaların sağkalım durumu retrospektif olarak incelendi. Hastaların kan transfüzyon ihtiyacı belirlenirken, hemogloblin değeri için eşik değer 7.5gr/dl, trombosit için değer $20 \times 10^9 /L$ olarak kabul edildi.⁹⁷

3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışmadaki parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirildi. Veriler incelenirken tanımlayıcı istatistiksel metodları olarak ortalama, standart sapma, medyan, çeyrekler, minimum, maksimum değerleri kullanıldı. Bunun yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılması da yapıldı. Çalışmanın ana parametrelerinden olan

nakil öncesi ve sonrası eritrosit ve trombosit süspansiyon değerleri normal dağılım göstermediği belirlendiği için çalışma boyunca parametrik olmayan testler kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Dunn's testi kullanıldı. İki grup arası karşılaştırmalarda ise Mann Whitney U test kullanıldı. Bununla beraber devamlı değişkenler arasındaki ilişki Sperman Korelasyon testi kullanılarak ortaya çıkarıldı. Anlamlılık düzeyi olarak $p < .05$ değerlendirmeye alındı.



4. BULGULAR

Bu çalışma Mart 2019-Aralık 2022 tarihleri arasında HKHN yapılan 21(%35)'i kız 39(%65)'u erkek olmak üzere 60 hasta üzerinden oluşturuldu. Hastaların yaşları, 2 ila 206 ay arasında değişmekte olup ortalama değer 75,5 ay olarak görüldü.

Tablo 7: Hastaların demografik ve klinik verileri

		Ort-SS	Min.-Maks.
Yaş (Ay)		75,5-60,482	2-206
		Medyan	IQR
Nakil Öncesi ES Transfüzyonu (ünite)		3	(1-24,75)
Nakil Sonrası 0-30 Gün Arasında ES Transfüzyonu(ünite)		2,5	(2-4)
Nakil Sonrası 31-100. Gün ES Transfüzyonu (ünite)		0	(0-2)
Nakil Öncesi TS Transfüzyonu		0	(0-4,5)
Nakil Sonrası 0-30 Gün Arasında TS Transfüzyonu(ünite)		3,5	(2-6)
Nakil Sonrası 31-100. Gün TS Transfüzyonu (ünite)		0	(0-1)
		n	%
Cinsiyet	Kız	21	35
	Erkek	39	65
Prognoz	Exitus	8	13,3
	Sağ Kalan	52	86,7
Nakil Öncesi Ferritin Değeri	Düşük(<1000mg/dl)	37	63,8
	Yüksek(>1000 mg/dl)	21	36,2
Tanı	Non-Malign Hastalık	44	73,3
	Malign Hastalık	16	26,7
Non-Malign Hastalıklar	İmmun Yetmezlik	17	38,6
	Hemoglobinopatiler	14	31,8

	Kemik İliği Yetmezlikleri	11	25
	Metabolik Hastalıklar	2	4,5
Donör Kaynağı	MSD	46	76,7
	MRD	10	16,7
	MUD	1	1,7
	HAPLO	3	5
ABO Uyumsuzluğu	Yok	39	65
	Majör	7	11,7
	Minör	12	20
	İki Yönlü	2	3,3
Kök Hücre Kaynağı	KI (Kemik İliği)	48	76,19
	KK (Kordon Kanı)	1	1,58
	PKH(Periferik Kan)	14	22,23
İnfüze Edilen TNC Dozu($\times 10^6/\text{kg}$)	Orta (2-6 $\times 10^6/\text{kg}$)	35	60,3
	Yüksek (>6 $\times 10^6/\text{kg}$)	23	39,7
İnfüze Edilen CD34 Hücre Dozu($\times 10^6/\text{kg}$)	Düşük (<2 $\times 10^6/\text{kg}$)	1	1,7
	Orta (2-6 $\times 10^6/\text{kg}$)	21	35
	Yüksek (>6 $\times 10^6/\text{kg}$)	38	63,3
Hazırlık Rejimi	Yok	5	8,3
	Miyeloablatif Rejim	49	81,7
	Non-Miyeloablatif Rejim	6	10
İmmüsupresif ilaç kullanımı	Yok	4	6,7
	Var	56	93,3
Nötrofil Engrafman Günü	<21.gün(erken)	45	84,9
	>21.gün(geç)	8	15,1

Trombosit Engrafman Günü	<21.gün(erken)	32	62,7
	>21.gün(geç)	19	37,3
Kimerizim yüzdesi	<%95 (Mikst Kimerik)	10	17,9
	>%95 (Tam Kimerik)	46	82,1
GVHH varlığı	Yok	45	75
	Var	15	25

Hastalara ait klinik ve demografik verilerin özeti tablo 9’da sunuldu. Hastalara nakil öncesi ve sonrasındaki 0-30. ve 31-100. gün içinde transfüze edilen eritrosit ve trombosit süspansiyon ünite miktarının medyan ve çeyrekler aralığı değerleri tabloda sunuldu. Hasta popülasyonun 52(%86,7)’sinin sağ olduğu, 8(%13,3)’ünün ise exitus olduğu saptandı. Hastaların nakil öncesi ferritin değerlerine bakıldığında, 37(%63,8) hastanın ferritin değeri <1000 mg/dl, 21(%36,2) hastanın ferritin değeri ise >1000 mg /dl olduğu saptandı. Donör kaynağına bakıldığında; 46(%76,7) MSD, 10(%16,7) MRD, 3(%5) Haplo, 1(%1,7) MUD donör olduğu saptandı. Hastaların tanıları incelendiğinde non-malign hastalık tanısı olan 44(%73,3) hasta, malign hastalık tanısı olan 16(%26,7) hasta olduğu belirlendi. Non-malign hastalığı olan 44 hastanın tanıları incelendiğinde 17(%38,6)’sinde immün yetmezlik, 14(%31,8)’ünde hemoglobinopati, 11(%25)’inde kemik iliği yetmezliği ve 2(%4,5)’sinde metabolik hastalık olduğu görüldü. Hasta popülasyonunda ABO uyumsuzluğuna bakıldığında 39(%65) hastada ABO uyumsuzluğu olmadığı, 12(%20) hastada minör, 7(%11,7) hastada majör, 2(%3,3) hastada ise mikst ABO uyumsuzluğu olduğu saptandı. Nakilde kullanılan kök hücre kaynağına bakıldığında 48(%76,19) hastada kemik iliği, 14(%22,23) hastada periferik kan hücresi, 1(%1,58) hastada ise kordon kanı kullanıldığı görüldü. Hastalara infüze edilen TNC dozu($\times 10^6$ /kg) 2-6 arasında olan 35(%60,3), 6’dan fazla olan 23(%38,7) hasta bulundu. İnfüze edilen CD34 hücre dozları ($\times 10^6$ /kg) incelendiğinde 2’den az infüze edilen hücre dozuna sahip 1(%1,7) hasta, 2-6 arası 21(%35) hasta, 6’dan fazla ise 38(%63,3) hasta olduğu saptandı. Hazırlık rejimine göre inceleme yapıldığında; 49(%81,7) hastaya miyeloablatif, 6(%10) hastaya non-miyeloablatif hazırlık rejimi uygulandığı görüldü. Geriye kalan 5(%8,3) hastaya ise hiçbir hazırlık

rejimi uygulanmadığı belirlendi. Hastaların immunsupresif kullanımına bakıldığında; 56(%93,3)'sına immunsupresif tedavi uygulandığı, 4 (%6,7)'üne ise uygulanmadığı görüldü. Nötrofil engraftman süresi 21 günden az olan 45 (%84,9), 21 günden fazla olan 8 (%15,1) hasta olduğu belirlendi. Bununla beraber trombosit engraftman zamanı 21 günden az olan 32 (%62,7), 21 günden fazla 19(%37,3) hasta olduğu belirlendi. Kimerizm yüzdesine göre sınıflandırıldığında; Tam kimerik olan 46(%82,1) hasta, karışık kimerik olan 10 (%17,9) hastanın olduğu belirlendi. Nakil sonrası 15 (%75) hastada GVHH görüldüğü, 45 (%25) hastada ise GVHH görülmediği saptandı.

Tablo 8: Yaş, cinsiyet ve tanı ile nakil öncesi ES ve TS transfüzyon ilişkisi

	Nakil Öncesi ES Transfüzyon		Nakil Öncesi TS Transfüzyonu	
	Sayısı(ünite)		Sayısı (ünite)	
	Korelasyon Katsayısı	P	Korelasyon Katsayısı	P
Yaş	,517	.000¹	,386	.006¹
	Medyan(Çeyrekler)	P	Medyan(Çeyrekler)	P
Cinsiyet				
Kız	4(2-25,75)	.653 ²	0(0-3,75)	.575 ²
Erkek	3(1-25,5)		0(0-6,25)	
Tanı				
Non-Malign	2(1-27,75)	.050²	0(0-0,75)	.000²
Malign	12,5(7,5-19,75)		15(6-27,5)	

¹Sperman Korelasyon, ²Mann-Whitney U Testi

Yapılan analizlerde nakil öncesi transfüze edilen ES sayısı ile yaş arasında anlamlı bir ilişki olduğu görüldü ($p=.001$). Benzer şekilde nakil öncesi transfüze edilen TS sayısı ile yaş arasında da anlamlı bir ilişki olduğu saptandı ($p<.05$). Buna göre yaş arttıkça nakil öncesi yapılan transfüzyon sayısı da artmaktadır. Cinsiyet ile nakil öncesi ES ve TS transfüzyonu sayıları arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p>.05$). Malign hastalık tanısı olan hastaların, non-malign tanısı olan hastalara göre, nakil öncesinde transfüze edilen ES ($p=.05$) ve TS ($p<.001$) sayısının daha yüksek olduğu görüldü.

Tablo 9: Yaş, nakil öncesi transfüzyon sayısı, cinsiyet ve prognozun nakil sonrası 0-30.gün ve 31-100. Günler aralığındaki ES transfüzyonu ile ilişkisi

	Nakil sonrası 0-30. Gün arasında ES transfüzyonu (ünite)		Nakil sonrası 31-100. Gün arasında ES transfüzyonu (ünite)	
	Korelasyon Katsayısı	P	Korelasyon Katsayısı	P
Yaş	,388	.002¹	,067	.609 ¹
Nakil Öncesi ES transfüzyonu sayısı	,331	.019¹	-,132	.363 ¹
Nakil Öncesi TS Transfüzyonu Sayısı	-,044	.760 ¹	-,094	.516 ¹
	Medyan(Çeyrekler)		Medyan(Çeyrekler)	
		P		P
Cinsiyet				
Kız	3(2-4)	.572 ²	0(0-1)	.080 ²
Erkek	2(2-4)		0(0-4)	
Prognoz				
Exitus	4(2-7)	.092 ²	3(0-7,75)	.074 ²
Sağ Kalan	2(2-3)		0(0-1)	

¹Sperman Korelasyon, ²Mann Whitney U Testi

Hastaların yaşları arttıkça nakil sonrasında 0-30. Gün arasında transfüze edilen ES sayısının da arttığı görüldü.(p<.05). 31-100. gün arasındaki ES transfüzyon sayısı incelendiğinde ise bu ilişkinin ortadan kaybolduğu görüldü. Nakil öncesi ES transfüzyon sayısı ile nakil sonrası 0-30.gün arasında verilen ES transfüzyon sayısı arasında olumlu bir ilişki olduğu belirlendi (p<.05). Nakil öncesi transfüze edilen TS sayısının ise nakil sonrası herhangi bir süre aralığında transfüze edilen ES miktarı ile anlamlı bir bağa sahip olmadığı görüldü (p>.05).Hastaların cinsiyet ve prognozu değerlendirildiğinde ise nakil sonrası 0-30. gün ve 31-100. gün arası ES transfüzyonun değişkenlik göstermedikleri anlaşıldı (p>.05).

Tablo 10: ABO uygunsuzluğu ve nakil sonrası 0-30. Gün ve 30-100. Gün arasındaki ES transfüzyonu ilişkisi

	Nakil sonrası 0-30. Gün arasında ES transfüzyonu (ünite)		Nakil sonrası 31-100. Gün arasında ES transfüzyonu (ünite)	
	Medyan(Çeyrekler)	P	Medyan(Çeyrekler)	P
ABO Uygunsuzluğu				
Yok	3(1-4)	.647 ¹	0(0-3)	.5
Majör	3(2-4)		1(0-1)	93
Minör	2(2-3,75)		1(0-1,75)	1
Mikst	2(2-2)		0(0-0)	

¹Kruskal Wallis Testi

ABO uygunsuzluğu ile nakil sonrası 0-30. Gün ve 31-100.gün arasında transfüze edilen ES miktarı arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı (p>.05).

Tablo 11: Nötrofil engrafmanı, PLT engrafmanı ve kimerizm ile nakil sonrası 0-30. Gün ve 31-100. Gün arasındaki ES transfüzyonu ilişkisi

	Nakil sonrası 0-30. Gün arasında ES transfüzyonu (ünite)		Nakil sonrası 31-100. Gün arasında ES transfüzyonu (ünite)	
	Medyan(Çeyrekler)	P	Medyan(Çeyrekler)	P
Nötrofil Engrafman Zamanı				
<21.gün	2(2-3)	.652 ¹	0(0-2)	.687 ¹
>21.gün	3(1,25-4)		0,5(0-3,25)	
Trombosit Engrafman Zamanı				
<21.gün	2(1,25-3)	.001¹	0(0-1,75)	.550 ¹
>21.gün	3(2-4)		0(0-2)	
Kimerizm				
<%95 (Karışık Kimerik)	2(1-3,25)	.480 ¹	1(0-4,25)	.206 ¹
>%95 (Tam Kimerik)	2,5(2-3,25)		0(0-1,25)	

¹Mann Whitney U Testi

Hastalar arasında trombosit engrafmanı 21 günden önce ve sonra olanlar karşılaştırıldığında nakil sonrasındaki 0-30. Günde transfüze edilen ES miktarı

arasında anlamlı bir farklılık olduğu bulundu ($p=.001$). Buna göre trombosit engrafman süresi 21 günden fazla olan hastalara diğerlerine oranla nakil sonrası 0-30. günde daha fazla ES transfüze edildiği anlaşıldı. Nakil sonrası 31-100. gün arası transfüze edilen ES miktarı ile trombosit engrafman zamanı arasında ise anlamlı bir ilişki görülmedi ($p>.05$). Hastalara nakil sonrası 0-30. gün ve 31-100. gün arasında transfüze edilen ES miktarının nötrofil engrafman zamanı ve kimerizme göre değişkenlik göstermediği belirlendi ($p>.05$).

Tablo 12: Donör kaynağı ve nakil sonrası 0-30. gün ve 31-100. gün arasındaki ES transfüzyonu ilişkisi

	Nakil sonrası 0-30. Gün arasında ES transfüzyonu (ünite)		Nakil sonrası 31-100. Gün arasında ES transfüzyonu (ünite)	
	Medyan(Çeyrekler)	P	Medyan(Çeyrekler)	P
Donör Kaynağı				
MSD	2(2-3)	.176 ¹	0(0-1)	.128 ¹
MRD	3(1,75-7,5)		5,5(0-8,25)	
MUD	2(2-2)		0(0-0)	
HAPLO	4(3)		0(0)	

¹Kruskal Wallis Testi

Donör kaynağına göre nakil sonrası herhangi bir sürede transfüze edilen ES miktarının farklılık göstermediği saptandı ($p>.05$)

Tablo 13: Nakil öncesi uygulanan hazırlık rejimi ve nakil sonrası 0-30. gün ve 31-100. gün arasındaki ES transfüzyonu ilişkisi

	Nakil sonrası 0-30. Gün arasında ES transfüzyonu (ünite)		Nakil sonrası 31-100. Gün arasında ES transfüzyonu (ünite)	
	Medyan(Çeyrekler)	P	Medyan(Çeyrekler)	P
Hazırlık Rejimi				
Yok	1(1-3)	.216 ¹	1(0-3)	.710 ¹
Non-Miyeloablative	3(1,75-4)		1(0-5,5)	
Miyeloablative	3(2-4)		0(0-1,5)	

¹Kruskal Wallis Testi

Çalışmadaki hastalara uygulanan hazırlık rejimi ile nakil sonrası 0-30. ve 31-100. gün arasında transfüze edilen ES miktarları arasında anlamlı bir ilişki olmadığı belirlendi ($p>.05$).

Tablo 14: CD34+ hücre dozu ve TNC dozu ile nakil sonrası 0-30. gün ve 31-100. gün arasındaki ES transfüzyonu ilişkisi

	Nakil sonrası 0-30. Gün arasında ES transfüzyonu (ünite)		Nakil sonrası 31-100. Gün arasında ES transfüzyonu (ünite)	
	Medyan (Çeyrekler)	P	Medyan (Çeyrekler)	P
CD34+ Hücre Dozu($\times 10^6/\text{kg}$)				
<2 Düşük	2(2-2)		0(0-0)	
2-6 Orta	3(2-4)	.419 ¹	0(0-2,5)	.419 ¹
>6 Yüksek	2(2-3,25)		0(0-1)	
TNC Dozu ($\times 10^6/\text{kg}$)				
2-6 Orta	3(2-4)	.212 ²	0(0-1)	.201 ²
>6 Yüksek	2(1-3)		1(0-4)	

¹Kruskal Wallis Testi, ²Mann Whitney U Testi

Çalışmadaki hastalara uygulanan CD34+ hücre dozu ve TNC dozları ile nakil sonrası 0-30. ve 31-100. gün arasında transfüze edilen ES miktarları arasında anlamlı bir ilişki olmadığı belirlendi ($p>.05$).

Tablo 15: GVHH varlığı ve nakil sonrası 0-30. gün ve 31-100. gün arasındaki ES transfüzyonu ilişkisi

	Nakil sonrası 0-30. Gün arasında ES transfüzyonu (ünite)		Nakil sonrası 31-100. Gün arasında ES transfüzyonu (ünite)	
	Medyan(Çeyrekler)	P	Medyan(Çeyrekler)	P
GVHH varlığı				
Yok	2(2-3)	.169 ¹	0(0-1)	.395 ¹
Var	3(2-4)		0(0-5)	

¹Mann Whitney U Testi

GVHH varlığı ile nakil sonrası 0-30. ve 31-100. gün arasında transfüze edilen ES miktarları arasında anlamlı bir ilişki olmadığı belirlendi ($p>.05$).

Tablo 16: Nakil öncesi ferritin değeri ile nakil sonrası 0-30. gün ve 31-100. gün arasındaki ES transfüzyonu ilişkisi

	Nakil sonrası 0-30. Gün arasında ES transfüzyonu (ünite)		Nakil sonrası 31-100. Gün arasında ES transfüzyonu (ünite)	
	Medyan (Çeyrekler)	P	Medyan (Çeyrekler)	P
Nakil Öncesi Ferritin				
<1000mg/dl	2(2-3,5)	.159	1(0-3)	.027
>1000mg/dl	3(2-4)		0(0-0)	

¹Kruskal Wallis Testi

Hastaların nakil öncesi ferritin düzeyleri ile nakil sonrası 0-30. Gün arasındaki ES transfüzyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü. ($p>.05$). Nakil öncesi ferritin düzeyleri ile nakil sonrası 31-100. Gün arasındaki ES transfüzyonu arasında anlamlı bir ilişkili olduğu görüldü ($p<.05$). Buna göre nakil öncesinde ferritin değeri <1000 mg/dl olan hastaların, ferritin değeri >1000mg/dl olan hastalara göre nakil sonrası 31-100.günler arasında daha fazla ES tranfüzyonu aldıkları saptandı.

Tablo 17: İmmüsupresif kullanımı ile nakil sonrası 0-30. gün ve 31-100. gün arasındaki ES transfüzyonu ilişkisi

	Nakil Sonrası 0-30. Gün arasında ES transfüzyonu (ünite)		Nakil Sonrası 31-100. Gün arasında ES transfüzyonu (ünite)	
	Medyan(Çeyrekler)	P	Medyan(Çeyrekler)	P
İmmüsupresif Kullanımı				
Yok	1,5(1-3,5)	.265 ¹	0,5(0-4)	.875 ¹
Var	3(2-4)		0(0-2)	

¹Mann Whitney U Testi

Nakil sonrası 0-30.gün ve 31-100. gün arasında transfüze edilen ES miktarı incelendiğinde immüsupresif verilen ve verilmeyen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı belirlendi ($p>.05$)

Tablo 18: Kök hücre kaynağı ile nakil sonrası 0-30. gün ve 31-100. gün arasındaki ES transfüzyonu ilişkisi

	Nakil Sonrası 0-30. Gün arasında ES transfüzyonu (ünite)		Nakil Sonrası 31-100. Gün arasında ES transfüzyonu (ünite)	
	Medyan (Çeyrekler)	P	Medyan (Çeyrekler)	P
Kök Hücre Kaynağı				
KK	3(2-4)	.984 ¹	0(0-2)	.509 ¹
PKH	2(2-3,75)		0(0-2,5)	
KK+KI	3(3-3)		0(0-0)	
PKH+KI	3(2)		0(0-0)	

¹Kruskal Wallis Testi

Kök hücre kaynağının; nakil sonrası 0-100. gün arasında transfüze edilen ES miktarı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etki oluşturduğu saptanmadı ($p>.05$).

Tablo 19: Hastalık tanısı ile nakil sonrası 0-30. gün ve 31-100. gün arasındaki ES transfüzyonu ilişkisi

	Nakil Sonrası 0-30. Gün arasında ES transfüzyonu (ünite)		Nakil Sonrası 31-100. Gün arasında ES transfüzyonu (ünite)	
	Medyan(Çeyrekler)	P	Medyan(Çeyrekler)	P
Tanı				
Non-Malign	3(2-4)	.135 ¹	0(0-2,75)	.213 ¹
Malign	2(2-2,75)		0(0-1)	
Non-Malign Hastalıklar				
İmmun Yetmezlikler	2(1-3)		1(0-4,5)	
Hemoglobinopatiler	3(3-4,25)	.049 ²	0(0-2,25)	.595 ²
Kemik İliği Yetmezliği	3(2-4)		0(0-2)	
Metabolik Hastalıklar	3,5(0-)		1,5(1-.)	

¹Mann Whitney U Testi, ²Kruskal Wallis Testi

Tanısı non-malign veya malign olan hastaların nakil sonrası 0-30.gün ve 31-100. gün arasında transfüze edilen ES sayıları kıyaslandığında anlamlı bir farklılık olmadığı saptandı ($p>.05$). Non-malign hastalık gruplarına göre hastaların nakil sonrası 0-30.gündeki ES transfüzyon miktarında anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p<.05$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalarda hemoglobinopati tanısı alan hastaların 0-30.günde transfüze edilen ES miktarının immün yetmezliği olan hastalara kıyasla daha fazla olduğu saptandı ($p=.032$). Diğer gruplar arasında nakil sonrası 0-30.günde ES transfüzyon sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>.05$). Non-malign hastalık tanısı olanlar arasında nakil sonrası 31-100. gün arası ES transfüzyonu miktarı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı saptandı ($p>.05$).

Tablo 20: Yaş, nakil öncesi transfüzyon sayısı, cinsiyet ve prognozun, nakil sonrası 0-30.gün ve 31-100. Günler aralığındaki TS transfüzyonu ile ilişkisi

	Nakil Sonrası 0-30. Gün arasında TS transfüzyonu (ünite)		Nakil Sonrası 31-100. Gün arasında TS transfüzyonu (ünite)	
	Korelasyon Katsayısı	P	Korelasyon Katsayısı	P
Yaş	,509	.000¹	,297	.021¹
Nakil Öncesi ES transfüzyonu sayısı (ünite)	,353	.012¹	,057	.693 ¹
Nakil Öncesi TS Transfüzyonu Sayısı (ünite)	,168	.245 ¹	,029	.841 ¹
	Medyan(Çeyrekler)	P	Medyan(Çeyrekler)	P
Cinsiyet				
Kız	4(3-8)	.287 ²	0(0-3)	.524 ²
Erkek	3(2-5)		0(0-0)	
Prognoz				
Exitus	10,5(3-18)	.046²	5,5(0,75-13,75)	.001²
Sağ Kalan	3(2-5)		0(0-0)	

¹Sperman Korelasyon, ²Mann Whitney U Testi

Hastaların yaşları ile nakil sonrası 0-30. günde transfüze edilen TS sayısı ($p<.001$) ve nakil sonrası 31-100. gün arası transfüze edilen TS sayısı ($p<.05$) arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir ilişki olduğu saptandı. Buna göre hastaların yaşı arttıkça aldıkları transfüzyon miktarı da artmaktadır. Nakil öncesi transfüze edilen ES miktarı ile nakil sonrası 0-30.gün içinde transfüze edilen TS miktarı arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu ($p<.05$). Nakil öncesi TS transfüzyonu ile nakil sonrası TS transfüzyonu miktarları arasında anlamlı istatistiksel bir ilişki bulunmadı ($p>.05$). Sağ kalan ve exitus olan hastalar arasında nakil sonrası 0-30.gün arasında TS transfüzyon miktarı arasında anlamlı bir farklılık görüldü ($p<.05$). Exitus olan hastaların sağ kalanlara kıyasla nakil sonrası 0-30.günde daha fazla TS transfüzyonu aldığı belirlendi. Benzer şekilde exitus olan hastaların nakil sonrası 31-100 gün arasında TS transfüzyon miktarının sağ kalan hastalara kıyasla daha fazla olduğu saptandı ($p=.001$). Hastaların cinsiyetlerine göre nakil sonrası 0-100.gün arasında TS transfüzyon miktarının değişkenlik göstermediği görüldü ($p>.05$).

Tablo 21: ABO uygunsuzluğu ve nakil sonrası 0-30. Gün ve 31-100. Gün arasındaki TS transfüzyonu ilişkisi

	Nakil Sonrası 0-30. Gün arasında TS transfüzyonu (ünite)		Nakil Sonrası 31-100. Gün arasında TS transfüzyonu (ünite)	
	Medyan(Çeyrekler)	P	Medyan(Çeyrekler)	P
ABO Uygunluğu				
Yok	3(2-6)		0(0-1)	
Majör	4(3-8)	.791 ¹	0(0-0)	.700 ¹
Minör	4(4-4)		0(0-0)	
İki yönlü	3,5(2-4,75)		0(0-3)	

¹Kruskal Wallis Testi

ABO uygunsuzluğu ile nakil sonrası 0-100.gün arasında yapılan TS transfüzyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (p>.05).

Tablo 22: Nötrofil engrafmanı, trombosit engrafmanı ve kimerizm ile Nakil sonrası 0-30. Gün ve 31-100. Gün arasındaki TS transfüzyonu ilişkisi

	Nakil Sonrası 0-30. Gün arasında TS transfüzyonu (ünite)		Nakil Sonrası 31-100. Gün arasında TS transfüzyonu (ünite)	
	Medyan (Çeyrekler)	P	Medyan (Çeyrekler)	P
Nötrofil Engrafman Zamanı				
<21.gün	4(2,5-5,5)	.427 ¹	0(0-1)	.687 ¹
>21.gün	4(3-9,5)		0(0-3,75)	
Trombosit Engrafman Zamanı				
<21.gün	3(2-4)	.000 ¹	0(0-0,75)	.638 ¹
>21.gün	6(4-10)		0(0-3)	
Kimerizm				
<%95 (Mikst Kimerik)	2(0-3,25)	.019 ¹	0(0-2)	.736 ¹
>%95 (Tam Kimerik)	4(2-6)		0(0-0,25)	

¹Mann Whitney U Testi

Nötrofil engrafmanı 21 günden önce ve 21 günden sonra olan hastalar arasında nakil sonrası 0-30. gün ve 31-100. gün arası TS transfüzyonu miktarı açısından anlamlı bir farklılık olmadığı belirlendi (p>.05). Trombosit engrafman zamanı 21 günden fazla

olan hastaların, engrafman zamanı 21 günden kısa olan hastalara kıyasla nakil sonrası 0-30. günde daha fazla TS transfüzyonu aldığı ($p<.001$), ancak bu durumun 31-100. gün arasındaki TS transfüzyon miktarına yansımadağı görüldü ($p>.05$). Mikst kimerik hastalara, tam kimerik hastalara kıyasla nakil sonrası 0-30. günler içerisinde daha az TS transfüzyonu yapıldığı belirlendi ($p<.05$). Nakil sonrası 31-100. gün arası TS transfüzyon miktarlarına bakıldığında ise mikst kimerik ve tam kimerik hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü ($p>.05$).

Tablo 23: Donör kaynağı ve nakil sonrası 0-30. gün ve 31-100. gün arasındaki TS transfüzyonu ilişkisi

	Nakil sonrası 0-30. Gün arasında TS transfüzyonu (ünite)		Nakil sonrası 31-100. Gün arasında TS transfüzyonu (ünite)	
	Medyan(Çeyrekler)	P	Medyan(Çeyrekler)	P
Donör Kaynağı				
MSD	3(2-5)	.068 ¹	0(0-0)	.057 ¹
MRD	3,5(2-14,5)		1(0-8,5)	
MUD	2(2-2)		0(0-0)	
HAPLO	10(8)		3(0)	

¹Kruskal Wallis Testi

Nakil yapılan hastalarda donör kaynağı ve transfüzyon ilişkisi incelendiğinde, nakil sonrası 0-30.gün ve 31-100. gün arası transfüze edilen TS miktarları ile donör kaynağı arasında anlamlı bir istatistiksel ilişki saptanmadı. ($p>.05$)

Tablo 24: Nakil öncesi uygulanan hazırlık rejimi ve nakil sonrası 0-30. gün ve 31-100. gün arasındaki TS transfüzyonu ilişkisi

	Nakil sonrası 0-30. Gün arasında TS transfüzyonu (ünite)		Nakil sonrası 31-100. Gün arasında TS transfüzyonu(ünite)	
	Medyan(Çeyrekler)	P	Medyan(Çeyrekler)	P
Hazırlık Rejimi				
Yok	0(0-0)	.001 ¹	0(0-0)	.356 ¹
Non-Miyeloablative	4(2,75-11,25)		0(0-9,5)	
Miyeloablative	4(3-6)		0(0-1)	

¹Kruskal Wallis Testi

Nakil öncesi hazırlık rejimi uygulanma durumu ile nakil sonrası 0-30. gün aralığında hastalara transfüze edilen TS miktarı arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık bulundu ($p=.001$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalarda miyeloablatif hazırlık rejimi verilen hastaların hazırlık rejimi uygulanmayan ve non-miyeloablatif hazırlık rejimi uygulanan hastalara kıyasla nakil sonrası 0-30. günde daha fazla TS transfüzyonu aldığı görüldü. ($p=.001$). Benzer şekilde non-miyeloablatif hazırlık rejimi uygulanan hastaların nakil sonrası 0-30.günler arasında aldığı TS transfüzyonunun hazırlık rejimi uygulanmayan hastalara göre daha fazla olduğu görüldü. ($p=.005$). Nakil sonrası 31-100. Günler arası yapılan TS transfüzyon miktarının ise nakil öncesi uygulanan hazırlık rejimine göre değişkenlik göstermediği belirlendi ($p>.05$).

Tablo 25: CD34+ hücre dozu ve TNC dozu ile nakil sonrası 0-30. gün ve 31-100. gün arasındaki TS transfüzyonu ilişkisi

	Nakil sonrası 0-30. Gün arasında TS transfüzyonu (ünite)		Nakil sonrası 31-100. Gün arasında TS transfüzyonu (ünite)	
	Medyan(Çeyrekler)	P	Medyan(Çeyrekler)	P
CD34+ Hücre Dozu($\times 10^6/\text{kg}$)				
<2 Düşük	4(4-4)		0(0-0)	
2-6 Orta	4(3-8)	.389 ¹	0(0-6,5)	.120 ¹
>6 Yüksek	3(2-5)		0(0-0)	
TNC Dozu($\times 10^6/\text{kg}$)				
2-6 Orta	4(2-6)	.930 ²	0(0-1)	.635 ²
>6 Yüksek	3(2-6)		0(0-1)	

¹Kruskal Wallis Testi, ²Mann Whitney U Testi

Hastalara verilen CD34+ hücre dozu ve TNC dozu ile nakil sonrası 0-100. gün arası transfüze edilen TS miktarı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü ($p>.05$).

Tablo 26: GVHH varlığı ve nakil sonrası 0-30. gün ve 31-100. gün arasındaki TS transfüzyonu ilişkisi

	Nakil Sonrası 0-30. Gün arasında TS transfüzyonu (ünite)		Nakil Sonrası 31-100. Gün arasında TS transfüzyonu (ünite)	
	Medyan(Çeyrekler)	P	Medyan(Çeyrekler)	P
GVHH				
Yok	4(2-5,5)	.931 ¹	0(0-0)	.002¹
Var	3(2-8)		1(0-8)	

¹Mann Whitney U Testi

Nakil sonrasında aGVHH gelişen hastalarda aGVHH gelişmeyen hastalara kıyasla nakil sonrası 31-100. gün arasında daha fazla TS transfüzyonu yapıldığı görüldü. ($p<.05$). Nakil sonrası 0-30.güne bakıldığında ise bu şekilde istatistiksel anlamlı bir farklılık görülmedi ($p>.05$).

Tablo 27: Hastaların nakil öncesi ferritin değeri ile nakil sonrası 0-30. gün ve 31-100. gün arasındaki TS transfüzyonu ilişkisi

	Nakil Sonrası 0-30. Gün arasında TS transfüzyonu (ünite)		Nakil Sonrası 31-100. Gün arasında TS transfüzyonu (ünite)	
	Medyan (Çeyrekler)	P	Medyan (Çeyrekler)	P
Nakil Öncesi Ferritin				
<1000	3(2-5,5)	.071	0(0-1)	.456
>1000	4(3-7)		0(0-0)	

¹Kruskal Wallis Testi

Çalışmadaki hastaların nakil öncesi ferritin düzeyleri ile nakil sonrası 0-100.günler arasında transfüze edilen TS miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı. ($p>.05$)

Tablo 28: İmmüsupresif kullanımı ile nakil sonrası 0-30. gün ve 31-100. gün arasındaki TS transfüzyonu ilişkisi

	Nakil Sonrası 0-30. Gün arasında TS transfüzyonu (ünite)		Nakil Sonrası 31-100. Gün arasında TS transfüzyonu (ünite)	
	Medyan(Çeyrekler)	P	Medyan(Çeyrekler)	P
İmmüsupresif Kullanımı				
Yok	0(0-0)	.000¹	0(0-0)	.365¹
Var	4(3-6)		0(0-1)	

¹Mann Whitney U Testi

Hastalar arasında immüsupresif tedavi kullananların, nakil sonrası 0-30. Günler arasında TS transfüzyonunun ,immüsupresif kullanmayanlara göre daha fazla olduğu belirlendi (p=.001). Nakil sonrası 31-100 gün arasında TS transfüzyonu ile immüsupresif kullanımı arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı (p>.05).

Tablo 29: Kök hücre kaynağı ile nakil sonrası 0-30. gün ve 31-100. gün arasındaki TS transfüzyonu ilişkisi

	Nakil Sonrası 0-30. Gün arasında TS transfüzyonu (ünite)		Nakil Sonrası 31-100. Gün arasında TS transfüzyonu (ünite)	
	Medyan(Çeyrekler)	P	Medyan(Çeyrekler)	P
Kök Hücre Kaynağı				
KK	3(2-6)	.870¹	0(0-0)	.226¹
PKH	3(3-7,5)		0,5(0-5,25)	
KK+KI	4(4-4)		0(0-0)	
PKH+KI	4(4-4)		0(0-0)	

¹Kruskal Wallis Testi

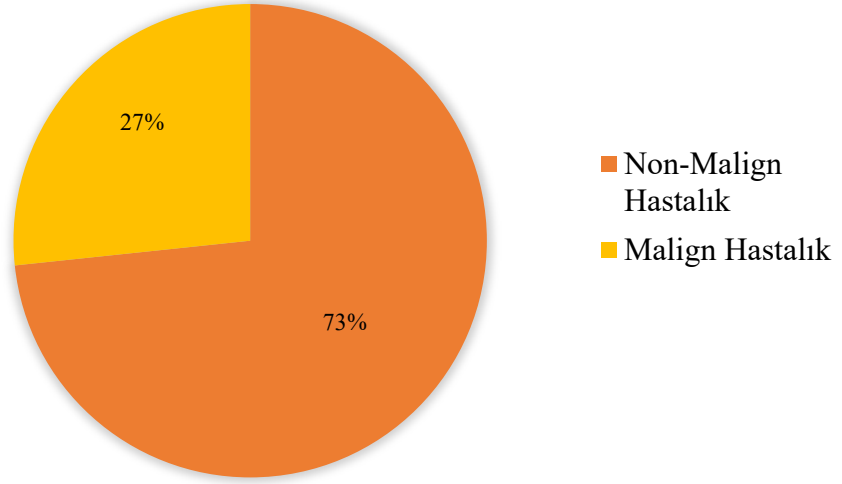
Kök hücre kaynakları ile nakil sonrası 0-100. gün arası transfüze edilen TS miktarı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.(p>.05).

Tablo 30: Hastalık tanısı ile nakil sonrası 0-30. gün ve 31-100. gün arasındaki TS transfüzyonu ilişkisi

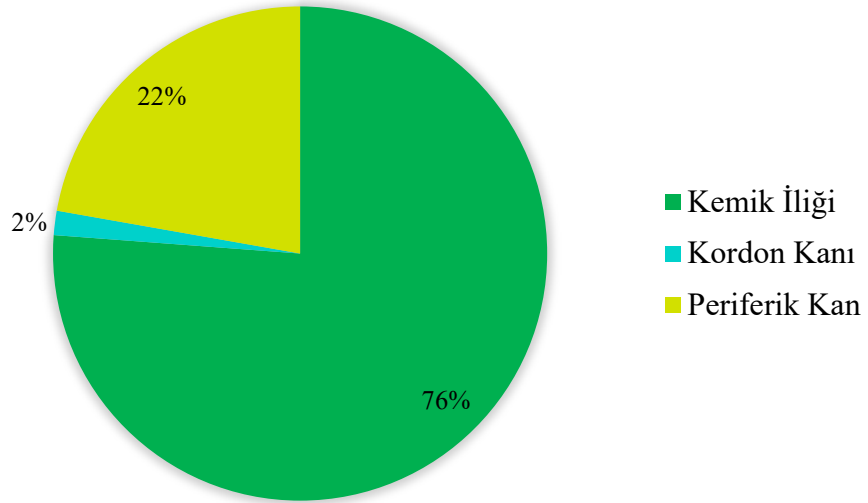
	Nakil sonrası 0-30. Gün arasında TS transfüzyonu (ünite)		Nakil sonrası 31-100. Gün arasında TS transfüzyonu (ünite)	
	Medyan(Çeyrekler)	P	Medyan(Çeyrekler)	P
Tanı				
Non-Malign	3,5(2-6)	.538 ¹	0(0-0)	.246 ¹
Malign	3,5(3-5,75)		0(0-5,25)	
Non-Malign Hastalıklar				
İmmun Yezmezlikler	2(0-3,5)		0(0-2)	
Hemoglobinopatiler	4,5(2,75-11,5)	.017 ²	0(0-0)	.660 ²
Kemik İliği Yetmezliği	4(3-10)		0(0-5)	
Metabolik Hastalıklar	3,5(2-.)		0(0-0)	

¹Mann Whitney U Testi, ²Kruskal Wallis Testi

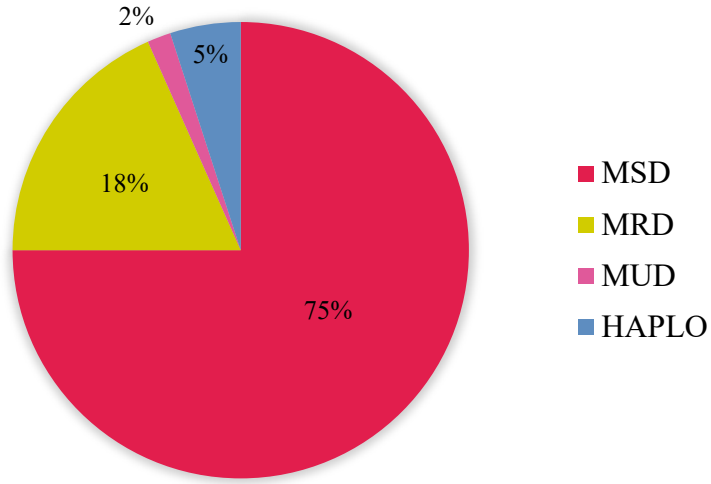
Hastaların tanı dağılımlarına (malign ve non -malign) göre nakil sonrası 0-30.günler ve 31-100.günler arası transfüze edilen TS miktarlarının değişip değişmediği değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>.05$). Non-malign hastalık alt tiplerine göre nakil sonrası 0-30.günler arasında transfüze edilen TS miktarında farklılıklar olduğu saptandı ($p<.05$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonrasında immün yetmezlik tanısı olan hastalara, hemoglobinopati tanılı hastalara göre nakil sonrası daha az TS transfüzyonu yapıldığı saptandı. ($p=.028$). Bunun dışındaki ikili karşılaştırmalarda anlamlı farklılık oluşturan başka bir grup bulunmadı. Non-malign hastalıklar arasında nakil sonrası 31-100. gün arası transfüze edilen TS miktarında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı bulundu ($p>.05$).



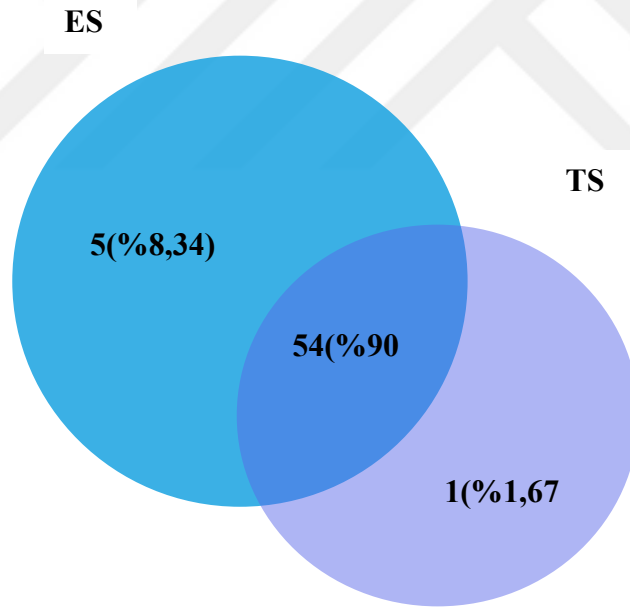
Şekil 3: Tanı Grupları



Şekil 4: Kök Hücre Kaynağı Dağılımı

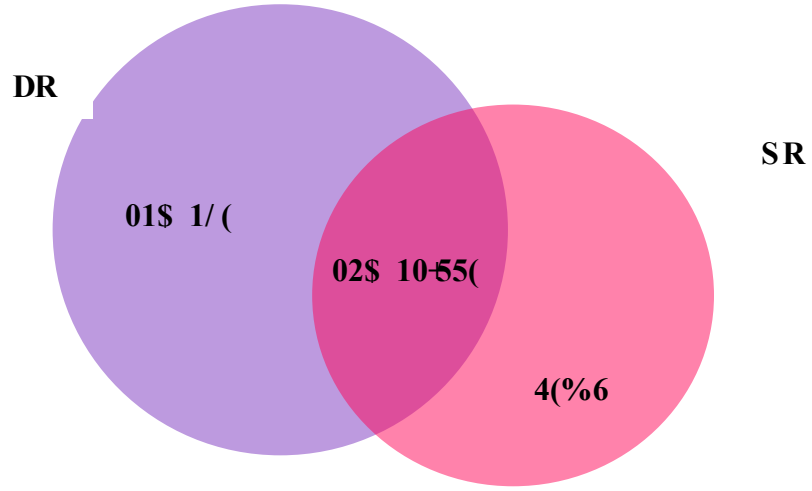


Şekil 5: Donör kaynağı dağılımı



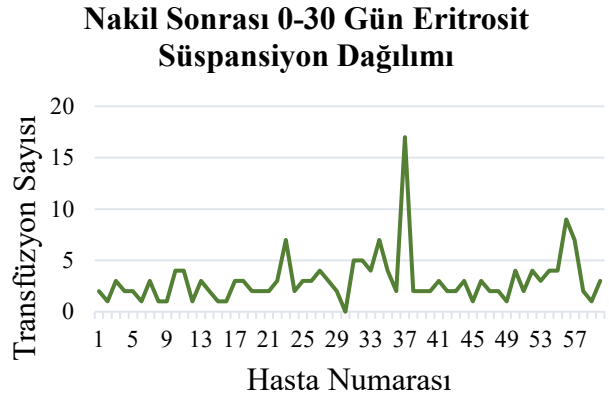
Şekil 6: Nakil Sonrası 0-30 Gün Arasındaki Transfüzyonların Dağılımı

Nakil sonrası 0-30.gün arasında eritrosit süspansiyon verilen 59 (%98,34) hastanın olduğu ve aynı zaman aralıklarında trombosit süspansiyon verilen hasta sayının 55(91,67) olduğu belirlendi. Nakil sonrası ilk otuz günde hem eritrosit hem de trombosit süspansiyon verilen hasta sayının ise 54 (%90) olduğu saptandı.



Şekil 7: Nakil Sonrası 31-100 Gün Arasındaki Transfüzyonların Dağılımı

Nakil sonrası 30-100 gün arasında eritrosit süspansiyon verilen 25 (%41,66) hasta varken, nakil sonrası 30-100 gün arasında trombosit süspansiyon verilen hasta sayının 17 (%27,66) olduğu saptandı. Bununla beraber, nakil sonrasındaki 30-100 gün arasında hem eritrosit hem de trombosit süspansiyon verilen 13(%21,66) hastanın olduğu tespit edildi.



Şekil 8: Nakil sonrası ilk otuz gün ve 30-100. Gün arası verilen eritrosit ve trombosit süspansiyon miktarlarının dağılımı

5. TARTIŞMA

Allo-HKHN solid organ maligniteleri, hematolojik maligniteler, kemik iliği yetmezlikleri, immün yetmezlikler, metabolik hastalıklar, hemoglobinopatiler ve diğer birçok hastalıkta tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır. HKHN sonrasında ciddi mortalite ve morbiditeye sebep olan komplikasyonlar da görülebilmektedir. Bu tek merkezli, retrospektif çalışmanın amacı, pediatrik allo-HKHN alıcılarında transfüzyon desteği hakkında niceliksel veri sağlamak ve artan transfüzyon yükü ve uzamış transfüzyon bağımlılığı ile ilişkilendirilen hasta veya transplantasyonla ilgili faktörleri belirlemektir. İncelenen ek faktörler arasında hasta yaşı, cinsiyeti, tanısı, hastalık durumu, transplant öncesi aldığı ES ve TS transfüzyonları, kök hücre kaynağı, CD34+ hücre dozu, total çekirdekli hücre (TNC) dozu, hazırlık rejimi, ABO uyumsuzluğunun varlığı, akut graft-versus-host hastalığı (aGVHH) etkisi, engrafman zamanı, nakil öncesi ferritin değeri gibi faktörler bulunmaktadır.

Çalışmamızda Mart 2019-Aralık 2022 tarihleri arasında Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pediatrik KİT ünitesinde HKHN yapılan çocuk hastalarda, nakil sonrası ilk 30 gün ve 31-100 gün arasında verilen eritrosit ve trombosit süspansiyonları retrospektif olarak değerlendirmiştir. Çalışmaya verilerine ulaşılabilen 60 hasta dahil edilmiştir. Özellikle Türkiye’de çocuk hastalarda yapılmış benzer çalışmalar göz önüne alındığında; hasta sayımız yapılan çalışmalar içinde yeterli sayıya sahiptir. Çalışmaya katılan 60 hastanın 21(%35)’i kız, 39(%65)’u erkekti. Hastaların yaşları, 2 ila 206 ay arasında değişmekte olup ortalama değer 75,5 ay olarak görüldü.

Çalışmamızda allo-HKHN’nin en yaygın malign hastalık endikasyonu, yetişkin hastalarda olduğu gibi akut lösemilerdi.² Malign olmayan hastalıklarda da HKHN yaygın bir tedavi seçeneği olarak kullanılmakta olup, çalışmamıza alınan hasta grubunun 44 (%73.3) ‘üne non malign hastalık tanısı ile HKHN yapıldı. Non-malign hastalıklar arasında en sık immün yetmezlikler (%38), sonrasında hemoglobinopatilerde (%31.8) nakil yapılmıştır. Zecca.M. ve arkadaşlarının 696 çocuk hasta ile yaptığı retrospektif çalışmada lösemiler en sık nakil endikasyonu olup, AML tanısı ile nakil yapılan hastalar çoğunlukta idi.⁹⁸ A. Le Viellez ve arkadaşlarının 169 hasta ile yaptığı retrospektif çalışmada, en sık nakil endikasyonu AML olarak gösterilmiştir.⁸

Çalışmamız, allo-HKHN hastalarının, özellikle nakilden sonraki *ilk 30 gün* boyunca, %98 'ine ES ve %91.6'sına TS transfüzyon desteği verildiğini gösterdi. Nakil sonrası 0-30. Günler arasında transfüze edilen ES ünite sayılarının medyan değeri 2.5 ve TS ünite sayılarının medyan değeri 3.5 olarak bulundu. En sık ve en az transfüzyon yapılan hastalar (ilk %25 ve son %25'lik dilime girenler haricinde) dışlandığında ES transfüzyon sayıları 2-4 ünite, TS transfüzyon sayıları 2-6 ünite olarak bulundu. Bu durum en çok transfüzyonun nakil sonrası ilk 30 gün içerisinde yapıldığını göstermiştir. Nakil sonrası ilk 30 günde 59 hasta (%98.3) ES transfüzyonu, 55 hasta (%91.6) TS transfüzyonu, bunların da 54 'ünün (%90) hem ES hem TS transfüzyonu aldığı görüldü. (Şekil 6) HKHN sonrası *31. ve 100. günler arasında* 25 hastanın (%41.6) ES, 17 hastanın (%27.6) TS, bunların da 13 'ünün (%21.6) hem ES hem TS transfüzyonu aldığı görüldü. (Şekil 7) Bu değerler nakil sonrası ilk 30 göre belirgin olarak düşüktür. A. Le Vellez ve ark. yaptığı benzer bir çalışmada nakil sonrası ilk 30 günde tüm hastaların ES ya da TS transfüzyon desteğine ihtiyaçları olduğu göstermiştir. ⁸Yuan ve ark. yaptığı çalışmada bizim bulgularımıza benzer şekilde, özellikle nakilden sonraki ilk 30 gün boyunca, neredeyse tüm alıcıların ES ya da TS aldığı gösterilmiştir. Transfüze edilen ES ve TS ünitelerinin medyan değerleri her ikisi için de 3 olarak bulunmuş, en sık ve en az transfüzyon yapılan hastalar (ilk %25 ve son %25'lik dilime girenler haricinde) dışlandığında ES transfüzyon sayısı için 2 - 6 ünite ve TS transfüzyon sayısı 3 -12 ünite olarak bizim çalışmamızdakine benzer şekilde yüksek bulunmuştur ⁹⁹ Çalışmamızda nakil sonrası ilk 100 gün içerisinde sonrası ES ve TS transfüzyon desteği miktarı literatürle uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamızda hastalar arasında nakil öncesi ve sonrası transfüze edilen ES ve TS ünitelerinin sayısı incelendiğinde bazı hastaların çok daha yoğun transfüzyona ihtiyacı olduğu görüldü. Bu durumla ilgili olabilecek faktörler ayrı ayrı değerlendirildi.

Nakil öncesi transfüzyona etki eden faktörler aşağıda sıralanmıştır:

- *Yaş:* Nakil öncesi ES transfüzyon sayısı ile yaş arasında anlamlı bir ilişki olduğu görüldü ($p=.001$) Nakil öncesi TS transfüzyon sayısı ile yaş arasında da anlamlı bir ilişki olduğu saptandı. ($p<.05$) Buna göre yaş arttıkça nakil öncesi yapılan transfüzyon sayısı da artmaktadır.

- *Cinsiyet:* Hastaların cinsiyetleri ve nakil öncesi ES ve TS transfüzyonu sayıları arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.
- *Tanı:* Hastaların tanı grupları ve nakil öncesi transfüzyon ilişkisine bakıldığında, malign hastalık tanısı olanların, non-malign hastalık tanısı olan hastalara göre daha fazla ES ve TS transfüzyonu aldığı görüldü.

Nakil sonrası transfüzyona etki eden faktörler incelendiğinde;

- *Nakil öncesi transfüzyon:* Nakil öncesi transfüzyon ve nakil sonrası transfüzyon arasındaki ilişki incelendiğinde nakil öncesi transfüze edilen ES miktarı ile nakil sonrası 0-30.gün içinde transfüze edilen ES ve TS miktarı arasında da anlamlı bir ilişki bulundu. ($p<.05$) Nakil öncesi transfüze edilen TS miktarının ise nakil sonrası herhangi bir süre aralığında transfüze edilen ES ve TS miktarı ile anlamlı bir ilişkiye sahip olmadığı görüldü .Yuan ve ark. yapmış olduğu çalışmada, nakil öncesi transfüzyona etki eden faktörler ve nakil öncesi 10 gün içindeki transfüzyonların nakil sonrası transfüzyonlara etkisi araştırılmış ve bizim çalışmamız ile benzer sonuç bulunmuştur. Nakil öncesi ilk 10 gündeki ES transfüzyonlarının, nakil sonrası 0-30 ve 31-100. Günler aralığındaki ES ve TS tranfüzyonlarını arttırdığını gösterilmiştir. Nakil öncesi TS transfüzyonunun ise nakil sonrası transfüzyonlara etkisi olmadığı gösterilmiştir.⁹⁹
- *Cinsiyet:* Cinsiyet faktörünün diğer çalışmalara benzer olarak transfüzyon ihtiyacına herhangi bir etkisi olmadığı gösterilmiştir.⁸
- *Yaş:* Nakil sonrası 0-30. günler arasındaki ES ve TS transfüzyonunun, hastanın yaşı ile pozitif bir ilişkide olduğu ($p<.05$), 31-100. Günler aralığında bu pozitif ilişkinin ES transfüzyonu için kaybolduğu ancak TS transfüzyonu için devam ettiği görüldü. ($p<.05$) Yuan ve ark. yaptığı yetişkin hasta gruplu benzer bir çalışmada bizim çalışmamızın aksine yaştan transfüzyon üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir.⁹⁹ Bu farklılığın sebebi, çalışmamızın pediatrik yaş grubunda yapılması olabilir.

- *Tanı:* Hastanın tanısı ile nakil sonrası transfüzyon ilişki incelendiğinde malign ve non-malign hastalık tanıları arasında nakil sonrası 0-30.günler ve 31-100.günler arası transfüze edilen ES ve TS miktarları arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı. Non-malign hastalık tiplerine göre nakil sonrası 0-30. günler arasında transfüze edilen ES ve TS miktarında farklılıklar olduğu saptandı ($p<.05$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; immun yetmezlik tanısı olan hastalara hemoglobinopati tanılı hastalara göre nakil sonrası 0-30. Günler arasında daha az TS transfüzyonu yapıldığı ($p=.028$) ve hemoglobinopati tanılı hastalara nakil sonrası 0-30.gün arasında transfüze edilen ES miktarının immun yetmezliği olan hastalara kıyasla daha fazla olduğu saptandı ($p=.032$). Bunun dışındaki ikili karşılaştırmalarda ES ve TS transfüzyonu açısından anlamlı farklılık oluşturan başka bir grup bulunmadı. ($p>.05$). Non-malign hastalıklar arasında nakil sonrası 31-100. gün arası transfüze edilen ES ve TS miktarında ise anlamlı bir farklılık olmadığı bulundu ($p>.05$). Ayrıca,nakil öncesi transfüzyonlar incelendiğinde malign hastalık tanısı olan hastalara, non-malign tanısı olan hastalara göre daha fazla ES ($p=.05$) ve TS ($p<.001$) transfüze edildiği görüldü. Yuan ve ark. yaptığı benzer konulu bir çalışmada, non malign tanısı olan ve malign hastalık grubundan da lenfoma tanısı almış olan hastaların, akut lösemiler ve diğer miyeloid bozuklukları olan hastalara kıyasla nakil sonrası ilk 30 gün içinde daha az ES ve TS transfüzyon desteğine ihtiyaç duyduklarını göstermiştir.⁹⁹ Bizim çalışmamızda malign ve non-malign hastalık grubu içinde transfüzyon ihtiyacı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamasının sebebi, örneklem sayımızın kısıtlılığı ve tanı grubumuzun heterojenitesi olabilir.
- *Donör kaynağı:* Donör kaynağının, 46 hastada (%76.7) MSD, 10 hastada (%16,7) MRD, 3 hastada (%5) Haplo, 1 hastada (%1,7) MUD olduğu saptandı. Çalışmamızda donör kaynağının transplantasyon sonrası 0-30. ve 31-100. Günler arasında ES ve TS transplantasyonuna istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmadığı gösterildi. Wang. Z. ve ark. yaptığı 1353 hastanın dahil olduğu benzer bir çalışmada, akraba ve akraba dışı donörler ile transfüzyon ilişkisi bakıldığında, bizim çalışmamıza benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. ¹⁰⁰ Yuan ve ark. yaptığı

benzer bir çalışmada donör kaynağının, transplantasyon sonrası 0-30.ve 31-100. Günler arasında yapılan ES ve TS transfüzyonlarına etki ettiği ve haploidentik nakillerde önemli ölçüde fazla transfüzyon desteği ihtiyacını gösterilmiştir.⁹⁹ Bu haploidentik nakillerde GVHH riskinin yüksek olmasından kaynaklı olabilir. ⁴⁵Çalışmalar arasındaki bu farklılığın nedeni, bizim hasta grubumuzda haploidentik nakil yapılan hasta sayısının çok az olması ve bu nedenle istatistiksel olarak farklılık oluşması olabilir.

- *ABO uyumsuzluğu:* Kan grubu ABO kan grup antijenleri HLA antijenlerinin aksine pluripotent veya erken hematopoetik progenitör hücrelerde eksprese edilmediklerinden, ABO uyumsuzluğu nakil için kontrendikasyon oluşturmaz. HKHN'nin %40-50'si ABO uyumsuz olarak gerçekleştirilebilmektedir.⁹² Çalışmamızdaki hasta popülasyonunda ABO uyumsuzluğuna bakıldığında 39(%65) hastada ABO uyumsuzluğu olmadığı, 12(%20) hastada minör, 7(%11,7) hastada majör, 2(%3,3) hastada ise iki yönlü ABO uyumsuzluğu olduğu saptandı. ABO uyumsuzluğu ile, nakil sonrasındaki ES ve TS transfüzyonları arasındaki ilişki incelendiğinde hem ES hem de TS transfüzyonu için istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı. Sherrill J. Slichter ve ark. yapmış olduğu 20 hastanın dahil olduğu bir çalışmada majör ABO uyumsuzluğu olan hastalarda nakil sonrasında ES transfüzyon ihtiyacının artmış olduğu gösterilmiştir. ¹⁰¹ Weissinger ve ark. 107 hasta ile yaptığı çalışmada, nakil sonrası ilk 60 günde TS transfüzyonları değerlendirilmiş ve ABO uyumsuzluğunun transfüzyon üzerine etkisi olmadığı göstermiştir. ¹⁰²
- *Kök hücre kaynağı:* Güncel verilere göre çocuklarda yapılan HKHN'nin %64'ü kemik iliğinden, %30'u periferik kandan, %6'sı kord kanından yapılmaktadır. Son yıllarda yapılan nakillerde periferik kan kaynaklı kök hücre kullanımı sıklığı giderek artmaktadır. Erişkinlerde allojenik nakillerin %80'ini periferik kök hücreler oluşturmaktadır. Her ne kadar çocuk yaş grubundaki vericilerle ilgili çekinceler olsada, literatürdeki birçok yayın periferik kan kaynaklı kök hücre naklinin güvenli olduğunu ve yeterli sayıda CD34(+) hücre toplanabileceğini göstermiştir.^{103,104} Çalışmamızda; nakilde kullanılan kök hücre kaynağına bakıldığında 48 (%76,19) hastada kemik iliği,

14(%22,23) hastada periferik kök hücre, 1(%1,58) hastada ise kordon kanı kullanıldığı görüldü. Yapılan istatistiksel analizler sonucunda, kök hücre kaynağı tipinin nakil sonrası ES ve TS transfüzyonları üzerine etkisi olmadığı sonucuna ulaşıldı. Le Viellez ve ark. 169 hasta ile yaptıkları benzer bir çalışmada; %88 hastada periferik kök hücre, %8 kemik iliği, %4 hastada ise kordon kanı kullanıldığı ve kök hücre kaynağı olarak kordon kanı kullanılan hastalarda nakil sonrası ilk 30 günde TS transfüzyon desteğinin diğer nakillere göre daha fazla olduğu gösterilmiştir. ⁸ Yuan ve ark. 1762 hasta ile yaptıkları benzer bir diğer çalışmada ise kök hücre kaynağı olarak, %88 hastada periferik kök hücre, %7 hastada kemik iliği, %4 hastada kordon kanı kullanıldığı gösterilmiş ve kök hücre kaynağı olarak kordon kanı kullanılan nakillerde nakil sonrası ilk 30 günde daha fazla ES ve TS transfüzyon desteğine ihtiyaç duyulduğu gösterilmiştir. ⁹⁹ Bu durum kordon kanında engraftmanın daha geç olması ile açıklanabilir.

- *Kök hücre sayısı:* CD34+ hücre dozu ve TNC dozu ile transfüzyon ilişkisi incelendiğinde, nakil sonrası dönemde ES ve TS transfüzyonları ile anlamlı bir ilişki saptanamadı. Yuan ve ark. yapmış oldukları çalışmada, infüze edilen CD34+ hücre dozunun nakil sonrası dönemde TS ihtiyacı üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı, ancak düşük doz CD34+ ($\leq 2.0 \times 10^6/\text{kg}$) infüze edilen hastaların nakil sonrası ilk 30 günde daha fazla ES ihtiyacı olduğu gösterilmiştir.⁹⁹
- *Hazırlık rejimi tipi:* HKHN’de transplantasyon sırasında, greft rejeksiyonunu önlemek için immunsupresyonu sağlamayı hedefleyen, nakil işleminin yapılabilmesini sağlayan ve/veya kolaylaştıran, uygulamaların hepsine birden “hazırlama rejimleri” adı verilir. Hazırlama rejimleri MA ve NMA olarak 2 gruba ayrılır. Bizim çalışmamızda, uygulanan hazırlık rejimleri incelendiğinde 49 (%81,7) hastaya MA, 6(%10) hastaya NMA hazırlık rejimi uygulandığı görüldü. Geriye kalan 5(%8,3) hastaya ise hiçbir hazırlık rejimi uygulanmadığı belirlendi. Yapılan istatistiksel analizler ile hazırlık rejimi uygulanma durumu ile nakil sonrası 0-30. gün aralığında hastalara transfüze edilen TS miktarı arasında anlamlı bir farklılık bulundu.($p<.05$) Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalarda MA hazırlık rejimi verilen

hastaların hazırlık rejimi uygulanmayan ve NMA hazırlık rejimi uygulanan hastalara kıyasla nakil sonrası 0-30. günde daha fazla TS transfüzyonu aldığı görüldü. Benzer şekilde NMA hazırlık rejimi uygulanan hastaların nakil sonrası 0-30.günler arasında aldığı TS transfüzyonunun hazırlık rejimi uygulanmayan hastalara göre daha fazla olduğu görüldü. Nakil sonrası 31-100. Günler arası TS transfüzyonunun miktarının ise hazırlık rejimine göre değişkenlik göstermediği belirlendi. Nakil sonrası transfüze edilen ES miktarının ise uygulanan hazırlık rejiminden etkilenmediği görüldü. Ivanov V. ve ark.'larının 110 HKHN hastasında yaptıkları çalışmada allo-HKHN sonrasında ES ihtiyacı, MA ve NMA hazırlık rejimi uygulanan hastalarda incelenmiş, NMA hazırlık rejimi uygulanan hastaların, MA hazırlık rejimi uygulanan hastalara kıyasla daha az ES transfüzyon ihtiyacı olduğu gösterilmiştir.¹⁰⁵ Weissinger F. ve ark. yaptığı başka bir çalışmada MA hazırlık rejimi uygulanan hastalarda periferik kan granülosit sayıları ve trombosit sayılarının düşük olduğu, kırmızı kan hücresi oluşumunun uzun sürdüğü gösterilmiş, bu nedenle bu hastaların transplantasyon sonrası dönemde NMA hazırlık rejimi uygulanan hastalara göre daha fazla ES ve TS transfüzyonuna ihtiyacı olduğu bulunmuştur.¹⁰² Sonuç olarak çalışmamızda literatür ile benzer sonuçlar elde edilmiştir.

- *İmmüsupresif kullanımı:* Hastaların 56(%93,3)'sına immüsupresif tedavi verildiği, 4(%6,7)'üne ise verilmediği görüldü. İmmüsupresif tedavi kullanımı ile transfüzyon ilişkisi incelendiğinde; nakil sonrası 0-30.gün ve 31-100. gün arasında transfüze edilen ES miktarının, immüsupresif verilir verilmeme durumundan bağımsız olduğu gösterildi. Nakil sonrası 0-30. Günler arasında transfüze edilen TS miktarının ise immüsupresif kullanılan hastalarda daha fazla olduğu gösterildi.(p=.001) Nakil sonrası 31-100 gün arasında TS transfüzyonu ile immüsupresif kullanımı arasında istatistiksel ilişki saptanmadı. Benito AI. ve ark. HKHN olan 25 çocuk hastada yaptıkları bir çalışmada GVHH profilaksisi için 15 hastaya siklosporin ve metotreksat , 8 hastaya sadece siklosporin, 1 hastaya sikloproin ve prednol verildiği, 1 hastaya da immüsupresif tedavi verilmediği bildirilmiştir.¹⁰³ Hasta grubumuzda 4 hastaya immüsupresif tedavi uygulanmamış, geri kalan

hastaların hepsine 2'li immünsüpresif tedavi uygulandığı göstermiştir.

- *GVHH*: HKHN sonrası gelişen GVHH hastalarda morbidite ve mortaliteye sebep olan komplikasyonlardan biridir. GVHH görülme sıklığı birçok faktörden etkilenebilir. Yetişkinlerde yapılan çalışmalarda akut GVHH sıklığı %40, kronik GVHH sıklığı %50-70 oranında bildirilmiştir.¹⁰⁶ Pediatrik hastalarda GVHH yetişkin hastalara göre daha az sıklıkla görülmektedir. Bu çocuklarda immün yapılanma farklılıklarının olması (örn. timik fonksiyon, T hücre olgunluğu, T hücre çeşitliliği), altta yatan malign ve çeşitli malign olmayan hastalıkların heterojenliğine bağlanabilir. Eisner, M. D ve ark. HLA uyumlu allojenik HKHN yapılan 100 pediatrik hastada yaptıkları çalışmada hastaların %32'sinde akut GVHH ve %29'unda kronik GVHH geliştiğini göstermişlerdir.¹⁰⁷ Martin, P. ve ark. yaptığı çalışmada pediatrik nakil hastalarının %46'sında akut GVHH geliştiği, Zecca, M ve ark. yaptığı başka bir çalışmada ise pediatrik olguların %25'inde kronik GVHH geliştiği görüldü.^{98,108} Bizim çalışmamızda çalışmaya dahil edilen 60 hastanın 15(%75)'inde GVHH görüldüğü, 45(%25) 'inde ise GVHH görülmediği saptandı. GVHH ile nakil sonrası ES ve TS transfüzyonu ilişkisi incelendiğinde ,GVHH varlığı ile nakil sonrası 0-30. ve 31-100. gün arasında transfüze edilen ES miktarları arasında anlamlı bir ilişki olmadığı belirlendi. Nakil sonrasında GVHH görülen hastalarda GVHH gelişmeyen hastalara kıyasla nakil sonrası 31-100. gün arasında daha fazla TS transfüzyonu yapıldığı görüldü. Nakil sonrası 0-30.güne bakıldığında ise bu de anlamlı bir farklılık görülmedi. Yuan ve ark. yaptığı benzer bir çalışmada aGVHH olan hastalarda nakil sonrası 31-100. Günler arasında ES (%96 daha fazla)ve TS (%55 daha fazla) transfüzyon ihtiyacının önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir.⁹⁹
- *Engraftman süresi*: Engraftman nakil sonrasında 7- 21 gün arasında olabilir. Eğer bu süre 21 günü aşarsa “engraftman gecikmesi” olarak adlandırılır. 40 günü aşar ise “engraftman başarısızlığı” olarak değerlendirilir. ⁵³ Bizim çalışmamızda nötrofil engraftman süresi 21 günden az olan 45(%84,9), 21 günden fazla olan 8(%15,1) hasta olduğu belirlendi. Bununla beraber trombosit engraftman zamanı 21 günden az olan 32(%62,7), 21 günden fazla

19(%37,3) hasta olduğu belirlendi. Yapılan istatistiksel analizler sonucunda nötrofil engraftmanı 21 günden önce ve 21 günden sonra olan hastalar arasında nakil sonrası 0-30. gün ve 30-100. gün arası TS ve ES transfüzyonu miktarı arasında anlamlı bir farklılık olmadığı belirlendi. Trombosit engraftman zamanı 21 günden fazla olan hastaların, engraftman zamanı 21 günden kısa olan hastalara kıyasla nakil sonrası 0-30. günde daha fazla TS transfüzyonu aldığı ($p<.001$) ancak bu durumun 30-100. gün arasındaki TS transfüzyon miktarına yansımadağı görüldü. Ayrıca hastalar arasında trombosit engraftmanı 21 günden önce ve sonra olanlar karşılaştırıldığında nakil sonrasındaki 0-30. Günde transfüze edilen ES miktarı arasında anlamlı bir farklılık olduğu bulundu. ($p=.001$) Buna göre trombosit engraftman süresi 21 günden fazla olan hastalara diğerlerine oranla nakil sonrası 0-30. günde daha fazla ES transfüze edildiğı anlaşıldı. Nakil sonrası 30-100. gün arası transfüze edilen ES miktarı ile trombosit engraftman zamanı arasında ise anlamlı bir ilişki görölmedi. Weissinger F. Ve ark. yaptıkları bir çalışmada miyeloablatif hazırlık rejiminin, non -miyeloablatif hazırlık rejimine göre hematopoetik olarak çok daha fazla toksisitesi olduğu ve ve bu hastalarda pansitopeninin daha uzun süre devam ettiğini göstermiştir. Nötrofil ve trombosit engraftman süresi uzayan hastaların ES ve TS transfüzyon ihtiyacı artmıştır. ¹⁰²

- *Kimerizm analizi* :Çalışmamızda HKHN yapılan hastaların nakil sonrası 14. gündeki kimerizm yüzdeleri ve bunun nakil sonrası transfüzyon ihtiyacına etkisine bakıldı. Tam kimerik olan 46(%82,1) hasta, karışık kimerik olan 10(%17,9) hasta olduğu belirlendi. İstatistiksel çalışmalar sonucunda hastalara nakil sonrası 0-30. gün ve 31-100. gün arasında transfüze edilen ES miktarının kimerizme göre değişkenlik göstermediğı belirlendi. Karışık kimerik hastalara, tam kimerik hastalara kıyasla nakil sonrası 0-30. günler içerisinde daha az TS transfüzyonu yapıldığı belirlendi. ($p<.05$) Nakil sonrası 31-100. gün arası TS transfüzyon miktarlarına bakıldığında ise karışık kimerik ve tam kimerik hastalar arasında farklılık olmadığı görüldü. Tam bir kimerizm gelişmesi için alıcının kendi hematopoetik sisteminin tamamen baskılanması gerektiğinden, nakil sonrası ilk 30 günde daha fazla TS transfüzyonu ihtiyacının olması beklenen bir sonuçtur.

- *Ferritin:* Çalışmamızda nakil öncesi ferritin değerleri ile nakil sonrası transfüzyon ilişkisi incelendiğinde, ferritin değeri ile nakil sonrası 31-100. Gün arasındaki ES transfüzyonu arasında anlamlı bir ilişkili olduğu görüldü. Buna göre nakil öncesinde ferritin değeri <1000 mg/dl olan hastaların, ferritin değeri >1000mg/dl olan hastalara göre nakil sonrası 31-100.günler arasında daha fazla ES transfüzyonu aldıkları saptandı. Yan. Z. Ve ark. yapmış oldukları çalışmada , nakil öncesi yüksek ferritin düzeyinin sağ kalım üzerinde belirgin şekilde kötü etkisi olduğu göstermiştir. Ayrıca bu hastalarda cGVHH insidansının daha düşük olduğu ve enfeksiyon insidansında artış görüldüğü saptanmıştır.¹⁰⁹

Sonuç olarak; Bu retrospektif, tek merkezli çalışmada, allo-HKHN alıcılarının transfüzyon ihtiyaçlarını, transfüze edilen ünite sayısı ve transfüzyon bağımsızlığına ulaşma süresi gibi iki tamamlayıcıyı inceleyerek değerlendirdik. Verilerimiz, allo-HKHN alıcılarının, özellikle nakil sonrası ilk 30 gün içinde ve nakilden sonraki ilk 100 gün boyunca önemli transfüzyon desteğine ihtiyaç duyduğunu gösterdi. Ancak transfüzyon gereksinimlerinin oldukça değişken olduğu görüldü. Birçok hasta ve nakil faktörünün artan transfüzyonlarla ilişkili olduğunu gösteren çalışmamızda *yaş, engraftman zamanı , kimerizm durumu , hazırlık rejimi, immunsupresif tedavi kullanım durumunu* transfüzyon desteğini belirleyen en önemli ve tutarlı faktörler olarak belirledik. Ayrıca, HKHN den önce hastaların almış oldukları ES transfüzyonlarının, nakil sonrası ilk 30 gün içindeki ES ve TS transfüzyonları üzerinde arttırıcı etki yaptığını gösterdik. Bazı hastalık tanılarının özellikle nakil sonrası ilk 30 gün içinde, diğerlerinden daha yüksek transfüzyon ihtiyaçları ile ilişkili olduğunu gösterdik.

Bu çalışmanın sınırlamaları, esas olarak retrospektif olmasından kaynaklanmaktadır. Hasta popülasyonu da nispeten heterojendir, bu da örneklem sayımızın yeterli olmasına rağmen, transfüzyonu etkileyen belirli değişkenler arasındaki etkileşimleri incelemeyi zorlaştırmıştır. Bu sınırlamalara rağmen, çalışmamızın sonuçlarının HKHN yapılan hastalarda transfüzyon ihtiyacını arttıran durumların belirlenmesi ve kan bankacılığı açısından ise bu hasta grubunda bilinmesi gereken faktörler konusunda rehberlik etmekte yararlı olmasını umuyoruz.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda yaş ile tranfüzyon ihtiyacı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu. Hastaların yaşı arttıkça hem nakil öncesi, hem de nakil sonrası ES ve TS transfüzyon ihtiyacının arttığı gösterildi. Bu ilişkinin nakil sonrası 31-100.gün arasında ES transfüzyonu için olmadığı görüldü.
2. Hastaların cinsiyetleri ile nakil öncesi ve sonrası ES ve TS transfüzyon miktarı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu. Bulgular literatür ile anlamlı bulundu.
3. Nakil öncesi ES transfüzyon miktarı ile nakil sonrası 0-30.gün arasında verilen ES ve TS transfüzyonu miktarı arasında istatistiksel olarak anlamlı,olumlu bir ilişki olduğu belirlendi. Nakil öncesi transfüze edilen TS miktarının ise nakil sonrası 0-100.günler aralığında transfüze edilen ES ve TS miktarı ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü. Bulgular literatür ile anlamlı bulundu.
4. Prognozu eksitus olan hastaların nakil sonrasında daha fazla TS transfüzyonu aldıkları, nakil sonrası ES transfüzyonunun ise prognoza göre değişkenlik göstermediği görüldü.
5. ABO uygunsuzluğu ile nakil sonrasındaki ES ve TS transfüzyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı.
6. Nötrofil engrafman zamanı ile nakil sonrası ES ve TS transfüzyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı. Trombosit engrafman zamanı 21 günden fazla olan hastaların nakil sonrası 0-30.günde daha fazla ES ve TS transfüzyonu aldıkları gösterildi. Bulgular literatür ile anlamlı bulundu.
7. Mikst kimerik hastaların, tam kimerik hastalara kıyasla nakil sonrası 0-30. Günler arasında daha fazla TS transfüzyonu aldığı gösterildi. ES transfüzyonu ve kimerizm arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı.

8. MA hazırlık rejimi verilen hastaların hazırlık rejimi uygulanmayan ve NMA hazırlık rejimi uygulanan hastalara kıyasla nakil sonrası 0-30. günde daha fazla TS transfüzyonu aldığı görüldü. Benzer şekilde NMA hazırlık rejimi uygulanan hastaların nakil sonrası 0-30.günler arasında aldığı TS transfüzyonunun hazırlık rejimi uygulanmayan hastalara göre daha fazla olduğu görüldü.ES transfüzyonu ve hazırlık rejimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı. Bulgular literatür ile anlamlı bulundu.
9. Nakil sonrasında aGVHH gelişen hastalarda aGVHH gelişmeyen hastalara kıyasla nakil sonrası 31-100. gün arasında daha fazla TS transfüzyonu yapıldığı görüldü. aGVHH ve ES transfüzyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı.
10. Hastaların tanı dağılımlarına (malign ve non -malign) göre nakil sonrası 0-30.günler ve 31-100.günler arası transfüze edilen TS ve ES miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı. Non-malign hastalık alt tiplerine göre nakil sonrası 0-30.günler arasında transfüze edilen ES ve TS miktarında anlamlı farklılıklar olduğu saptandı Yapılan ikili karşılaştırmalar sonrasında hemoglobinopati tanılı hastaların immun yetmezlik tanılı hastalara kıyasla nakil sonrası daha fazla ES ve TS transfüzyon ihtiyacı olduğu görüldü.

7. KAYNAKLAR

1. Sutani A, Miyakawa Y, Tsuji-Hosokawa A, et al. Gonadal failure among female patients after hematopoietic stem cell transplantation for non-malignant diseases. *Clinical Pediatric Endocrinology*. 2019;28(4):105-112.
2. D'Souza A, Lee S, Zhu X, Pasquini M. Current Use and Trends in Hematopoietic Cell Transplantation in the United States. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2017;23(9):1417-1421.
3. Yeşilipek MA. Hematopoietic stem cell transplantation in children. *Turkish Archives of Pediatrics/Türk Pediatri Arşivi*. 2014;49(2):91.
4. Rosenmayr A, Pointner-Prager M, Mitterschiffthaler A, et al. What are a patient's current chances of finding a matched unrelated donor? Twenty years' central search experience in a small country. *Bone Marrow Transplantation* 2012 47:2. 2011;47(2):172-180.
5. Schiffer CA, Bohlke K, Delaney M, et al. Platelet Transfusion for Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2017;36:283-299.
6. Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer T, et al. Platelet Transfusion: A Clinical Practice Guideline From the AABB. <https://doi.org/107326/M14-1589>. 2015;162(3):205-213.
7. Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, et al. Red blood cell transfusion: A Clinical practice guideline from the AABB. *Ann Intern Med*. 2012;157(1):49-58.
8. Le Viellez A, P'Ng S, Buffery S, et al. Red cell and platelet transfusion burden following myeloablative allogeneic haemopoietic stem cell transplantation. *Intern Med J*. 2015;45(12):1286-1292.
9. Cullen, S. M., Mayle, A., Rossi, L., & Goodell, M. A. (2014). Hematopoietic stem cell development: an epigenetic journey. *Current Topics in Developmental Biology*, 107, 39–75.
10. Morrison, S. J. & Kimble, J. Asymmetric and symmetric stem-cell divisions in development and cancer. *Nature* 441, 1068–1074 (2006).
11. Tajbakhsh S, Rocheteau P, Le Roux I. Asymmetric cell divisions and asymmetric cell fates. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2009;25:671-699.
12. Vescovi A, Gritti A, Cossu G, Galli R. Neural stem cells: plasticity and their transdifferentiation potential. *Cells Tissues Organs*. 2002;171:64-76
13. Thomson, J.A. et al. Isolation of a primate embryonic stem cell line. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **92**, 7844– 7844 (1995).2013;282(5391):1145-1147. doi:10.1126/science.282.5391.1145
14. Fortier LA. Stem cells: Classifications, controversies, and clinical applications. *Veterinary Surgery*. 2005;34(5):415-423.
15. Thalia Papayannopoulou, Mechanisms of stem-/progenitor-cell mobilization: The anti-VLA-4 paradigm, *Seminars in Hematology*, Volume 37, Supplement 2,2000; 11-18.
16. Ho MS, Medcalf RL, Livesey SA, Traianedes K. The dynamics of adult haematopoiesis in the bone and bone marrow environment. *Br J Haematol*. 2015; 170(4): 472–86.

17. Durand C, Dzierzak E . 2005. Embryonic beginnings of adult hematopoietic stem cells. *Haematologica* 90: 100–108.
18. Bryder D, Rossi DJ, Weissman IL. 2006. Hematopoietic stem cells: the paradigmatic tissue-specific stem cell. *Am. J. Pathol.* 169:338–46
19. Körbling M, Anderlini P. Peripheral blood stem cell versus bone marrow allotransplantation: does the source of hematopoietic stem cells matter? *Blood*. 2001;98(10):2900–8.
20. Chen SH, Wang TF, Yang KL. Hematopoietic stem cell donation. *Int J Hematol.* 2013;97(4):446–455.
21. Pulsipher, M., Levine, J., Hayashi, R. et al. Safety and efficacy of allogeneic PBSC collection in normal pediatric donors: The Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium Experience (PBMTC) 1996–2003. *Bone Marrow Transplant* 35, 361–367 (2005).
22. Pulsipher MA, Nagler A, Iannone R, Nelson RM. Weighing the risks of G-CSF administration, leukopheresis, and standard marrow harvest: Ethical and safety considerations for normal pediatric hematopoietic cell donors. *Pediatric Blood Cancer*. 2006;46(4):422–433.
23. Panch SR, Szymanski J, Savani BN, Stroncek DF. Sources of Hematopoietic Stem and Progenitor Cells and Methods to Optimize Yields for Clinical Cell Therapy. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23(8):1241–1249.
24. Cohen Y, Nagler A. Umbilical cord blood transplantation—how, when and for whom? *Blood Rev* 2004; 18: 167–179.
25. Kögler G, Critser P, Trapp T, Yoder M. Future of cord blood for non-oncology uses. *Bone Marrow Transplantation*. 2009 Nov;44(10):683–697.
26. Pavletic SZ, Gregory Bociek R, Foran JM, et al. Lymphodepleting effects and safety of pentostatin for nonmyeloablative allogeneic stem-cell transplantation. *Transplantation*. 2003;76(5):877–881.
27. Ayuk F, Balduzzi A. Donor Selection for Adults and Pediatrics. In: *The EBMT Handbook*. Springer International Publishing; 2019:87–97.
28. Martin, P. J., Rizzo, J. D., Wingard, J. R., Ballen, K., Curtin, P. T., Cutler, C., Litzow, M. R., Nieto, Y., Savani, B. N., Schriber, J. R., Shaughnessy, P. J., Wall, D. A., & Carpenter, P. A. (2012). First- and Second-Line Systemic Treatment of Acute Graft-versus-Host Disease: Recommendations of the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 18(8), 1150–1163.
29. Thomas ED, Lochte HL, Lu WC, Ferrebee JW. Intravenous Infusion of Bone Marrow in Patients Receiving Radiation and Chemotherapy. *New England Journal of Medicine*. 1957;257(11):491–496.
30. Vose, J. M. (2011). Hematopoietic Stem Cell Transplantation. In *Goldman s Cecil Medicine: Twenty Fourth Edition* (Vol. 1, pp. 1158–1162). Elsevier Inc.
31. Villa A, Bajonaïd A. Oral Graft-Versus-Host Disease. *Orofacial Supportive Care in Cancer: A Contemporary Oral Oncology Perspective*. Published online January 1, 2022:213–225.

32. Pan J, Ding Q, Lv S, et al. Prognosis after autologous peripheral blood stem cell transplantation for osteonecrosis of the femoral head in the pre-collapse stage: A retrospective cohort study. *Stem Cell Res Ther.* 2020;11(1).
33. Parikh, C. R., McSweeney, P. A., Korular, D., Ecdar, T., Merouani, A., Taylor, J., Slat-Vasquez, V., Shpall, E. J., Jones, R. B., Bearman, S. I., & Schrier, R. W. (2002). Renal dysfunction in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Kidney international*, 62(2), 566-573.
34. Villa A, Bajonaïd A. Oral Graft-Versus-Host Disease. *Orofacial Supportive Care in Cancer: A Contemporary Oral Oncology Perspective*. Published online January 1, 2022:213-225.
35. Richard KB, Joachim D, Scott TL, et. all: *Bone Marrow Transplantation; A Vademecum Series Book*. Landes Bioscience (Chapter5) MHC and Bone Marrow Transplantation. 1998;131-48.
36. Schattenberg AV, Levenga TH. Differences between the different conditioning regimens for allogeneic stem cell transplantation. *Curr Opin Oncol.* 2006 Nov;18(6):667-70.
37. Fadilah, S.A.W., Aqilah, M.P. Promising Role of Reduced-Toxicity Hematopoietic Stem Cell Transplantation (PART-I). *Stem Cell Rev and Rep* 8, 1254–1264 (2012).
38. Thomas ED, Buckner CD, Banaji M, Clift RA, Fefer A, Flournoy N, Goodell BW, Hickman RO, Lerner KG, Neiman PE, Sale GE, Sanders JE, Singer J, Stevens M, Storb R, Weiden PL. One hundred patients with acute leukemia treated by chemotherapy, total body irradiation, and allogeneic marrow transplantation. *Blood.* 1977 Apr;49(4):511-33.
39. Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Gratwohl A, Masszi T. *Hematopoietic Stem Cell Transplantation—The EBMT Handbook*. 5th edn (revised edition), 2008. European School of Haematology: London.
40. Gadi VK NRA. Hematopoietic stem cell transplantation. In: Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, et al., editors. *Wintrobe's Clinical Hematology*.
41. Tavil B, Üniv Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji H, İliği Transplantasyon Ünitesi K. Allojenik Hematopoietik Kök Hücre Transplantasyonunda Hazırlık Rejimleri. *dergipark. org.tr.* 2014;23 (1):32-41. Accessed October 12, 2023.
42. Storb RF, Champlin R, Riddell SR, Murata M, Bryant S, Warren EH. Non-myeloablative transplants for malignant disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. Published online 2001:375-391.
43. Slavin S, Nagler A, Blood EN, Nonmyeloablative Stem Cell Transplantation and Cell Therapy as an Alternative to Conventional Bone Marrow Transplantation With Lethal Cytoreduction for the Treatment of Malignant and Nonmalignant Hematologic Diseases. *Blood* 1998; 91 (3): 756–763.
44. Little, A.-M., Green, A., Harvey, J., Hemmatpour, S., Latham, K., Marsh, S.G.E., Poulton, K. and Sage, D. (2016), BSHI Guideline: HLA matching and donor selection for haematopoietic progenitor cell transplantation. *Int J Immunogenet*, 43: 263-286.
45. Graze PR, Gale RP. Autotransplantation for leukemia and solid tumors. *Transplant Proc.* 1978 Mar;10(1):177-84. PMID: 345559.
46. Bader P. Documentation of Engraftment and Chimerism After HSCT. In: *The EBMT Handbook*. Springer International Publishing; 2019:143-147.

47. FORD, C., HAMERTON, J., BARNES, D. et al. Cytological Identification of Radiation-Chimæras. *Nature* 177, 452–454
48. Antin JH, Childs R, Filipovich AH, et al. Establishment of complete and mixed donor chimerism after allogeneic lymphohematopoietic transplantation: recommendations from a workshop at the 2001 Tandem Meetings of the International Bone Marrow Transplant Registry and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2001;7(9):473-485.
49. Bader, P., Niethammer, D., Willasch, A. et al. How and when should we monitor chimerism after allogeneic stem cell transplantation?. *Bone Marrow Transplant* **35**, 107–119 (2005).
50. Wolff, S. Second hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of graft failure, graft rejection or relapse after allogeneic transplantation. *Bone Marrow Transplant* 29, 545–552 (2002).
51. Teltschik HM, Heinzelmann F, Gruhn B, et al. Treatment of graft failure with TNI-based reconditioning and haploidentical stem cells in paediatric patients. *Br J Haematol*. 2016 Oct;175(1):115-22.
52. Champlin R, Schmitz N, Blood MH, Journal T, for the IBMTR Histocompatibility and Stem Cell Sources Working Committee and the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), Blood stem cells compared with bone marrow as a source of hematopoietic cells for allogeneic transplantation. *Blood* 2000; 95 (12): 3702–3709.
53. D. Sargin. GRAFT FONKSİYONU VE KİMERİZM. In: ” 7. Ulus. Kem. İliği Transplantasyonu ve Kök Hücre Tedavileri Kongresi Konuşma Metinleri. ; 2012:7-12.
54. Majhail, N., Douglas Rizzo, J. Surviving the cure: long term followup of hematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 48, 1145–1151 (2013).
55. Jacobsohn DA, Vogelsang GB. Acute graft versus host disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2007;2(1).
56. Sung AD, Chao NJ. Concise review: acute graft-versus-host disease: immunobiology, prevention, and treatment. *Stem Cells Transl Med*. 2013 Jan;2(1):25-32.
57. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2005;11(12):945-956.
58. Ballester-Sánchez R, Navarro-Mira M, Sanz-Caballer J, Botella-Estrada R. Review of Cutaneous Graft-vs-Host Disease. *Actas Dermosifiliogr*. 2016 Apr;107(3):183-93.
59. Holler E, Greinix H, Zeiser R. Acute Graft-Versus-Host Disease. In: *The EBMT Handbook*. Springer International Publishing; 2019:323-330.
60. Provan D, Singer CRJ, Baglin T, et al. *Oxford Handbook of Haematology* (3rd Ed). Oxford, Oxford University Press, 2009.
61. Davies SM, Ramsay NK, Haake RJ, et al. Comparison of engraftment in recipients of matched sibling of unrelated donor marrow allografts. *Bone Marrow Transplantation*. 1994 Jan;13(1):51-57.
62. Valcárcel D, Sureda A. Graft Failure. In: *The EBMT Handbook*. Springer International Publishing; 2019:307-313.

63. Cornell RF, Hari P, Drobyski WR. Engraftment syndrome after autologous stem cell transplantation: an update unifying the definition and management approach. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21:2061–68.
64. Spitzer, T. Engraftment syndrome: double-edged sword of hematopoietic cell transplants. *Bone Marrow Transplant* **50**, 469–475 (2015).
65. Ellis MJ, Parikh CR, Inrig JK, Kanbay M, Patel UD. Chronic kidney disease after hematopoietic cell transplantation: a systematic review [published correction appears in *Am J Transplant*. 2009 Apr;9(4):865. Kambay, M [corrected to Kanbay, M]]. *Am J Transplant*. 2008;8(11):2378-2390.
66. Baker K, Gurney J, Ness K, Bhatia R, Blood SF; Late effects in survivors of chronic myeloid leukemia treated with hematopoietic cell transplantation: results from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood* 2004; 104 (6): 1898–1906.
67. Majhail NS, Challa TR, Mulrooney DA, Baker KS, Burns LJ. Hypertension and diabetes mellitus in adult and pediatric survivors of allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2009 Sep;15(9):1100-1107.
68. A Al-Hazzouri A, Cao Q, Burns LJ, Weisdorf DJ, Majhail NS. Similar risks for chronic kidney disease in long-term survivors of myeloablative and reduced-intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14(6):658-663.
69. Baker KS, DeFor TE, Burns LJ, Ramsay NKC, Neglia JP, Robison LL. New malignancies after blood or marrow stem-cell transplantation in children and adults: Incidence and risk factors. *Journal of Clinical Oncology*. 2003;21(7):1352-1358.
70. Robert S. Hillman KAA MLHMRinder. *Hematology in Clinical Practice*. 5th ed.; 2002.
71. Vengelen-Tyler V. Noninfectious Complications of Blood Transfusion. In: *Technical Manual*. 12th ed. Bethesda, MD: American Association of Blood Banks 1996: 558-9
72. Atamer T. Kan Transfüzyonlarının Tarihçesi. Published online 2009:148-154.
73. Türkiye Kızılay Derneği. *Ulusal Kan ve Kan Ürünleri Rehberi*.; 2009.
74. Hughes-Jones NC, Gardner B. Red cell agglutination: the first description by Creite (1869) and further observations made by Landois (1875) and Landsteiner (1901). *Br J Haematol*. 2002;119(4):889-893.
75. Daniels G. *Human blood groups: Second edition*. *Human Blood Groups: Second Edition*. Published online October 26, 2007:1-560.
76. Türk Hematoloji Derneği. *Transfüzyon Tıbbı ve Kan Bankacılığı Ulusal Tanı ve Tedavi Kılavuzu*.; 2017.
77. Neil D. Avent, Marion E. Reid; The Rh blood group system: a review. *Blood* 2000; 95 (2): 375–387.
78. A Altıntaş F. Kan ve Kan Bileşenlerinin Genel Özellikleri. *Yoğun Bakım Derneği Dergisi* 2005; 3(2):6-13.

79. Duguid J, Goodnough LT, Desmond MJ, eds. Transfusion Medicine in Practice. Vol 1. CRC Press; 2021.
80. John P. Greer DAABGAFLRTMFPGMR. Transfusion Medicine . In: Wintrobe's Clinical Hematology. 13th ed. ; 2014:549.
81. Fasano R, Luban NLC. Blood Component Therapy. *Pediatr Clin North Am*. 2008;55(2):421-445. doi:10.1016/j.pcl.2008.01.006
82. Altuntas F. İmmün sistemi baskılanmış hastalarda transfüzyon prensipleri. Kan merkezleri ve transfüzyon derneği kongresi, 28 Ekim- 1 Kasım, 2006, Antalya.
83. Flegel WA. Pathogenesis and mechanisms of antibody-mediated hemolysis. *Transfusion (Paris)*. 2015;55(S2):S47-S58.
84. The 2011 National Blood Collection and Utilization Survey Report.
85. Slonim AD, Joseph JG, Turenne WM, Sharangpani A, Luban NL. Blood transfusions in children: a multi-institutional analysis of practices and complications. *Transfusion*. 2008;48(1):73-80.
86. Erkurt MA, Özhan O. Eritrosit Süspansiyonları ve Transfüzyon Endikasyonları. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi* 2007; 3(36):50-53.
87. Hartrey R. Transfusion guidelines in children: I. Anaesthesia & Intensive Care Medicine. 2012;13(1):20-23.
88. Roseff SD. Pediatric transfusion: a physician's handbook, 2nd ed. pp. 179-94, Bethesda (MD), American Association of Blood Banks, 2006.
89. Josephson CD HCD. Handbook of Pediatric Transfusion Medicine. Elsevier; 2004.
90. AYDINOK Y., YARALI H.N. GÖKÇEBAY D. eds. Pediatrik Transfüzyon İlkeleri . PEDIATRİK HEMATOLOJİ DERNEĞİ; 2020.
91. Küpesiz TF. Pediatrik Transfüzyon İlkeleri. (Aydınok Y, Yaralı HN, Gökçebay GD, eds.). Galenos Yayınevi; 2020.
92. Warkentin PI, Kersey JH, Ramsay NKC, McGlave PB, McCullough J. Hemotherapy in patients undergoing blood group incompatible bone marrow transplantation. *Transfusion (Paris)*. 1983;23(4):277-285.
93. Erker CG, Steins MB, Fischer RJ, et al. The influence of blood group differences in allogeneic hematopoietic peripheral blood progenitor cell transplantation. *Transfusion (Paris)*. 2005;45(8):1382-1390.
94. Appelbaum, S. J. Forman, R. S. Negrin and K. G. Blume Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation: Stem Cell Transplantation 4th Edition. Edited by F. R. © 2004 Blackwell Publishing Ltd. ISBN: 978-1-405-15348-5
95. Stroncek DF, Clay ME, Smith J, et al. Composition of peripheral blood progenitor cell components collected from healthy donors. *Transfusion (Paris)*. 1997;37(4):411-417.
96. Bornhäuser, M., Ordemann, R., Paaz, U. et al. Rapid engraftment after allogeneic ABO-incompatible peripheral blood progenitor cell transplantation complicated by severe hemolysis. *Bone Marrow Transplant* 19, 295–297 (1997).

97. Goel R, Nellis M, Karam O, et al. Transfusion Practices for Pediatric Oncology and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Patients: Data from the National Heart Lung and Blood Institute Recipient Epidemiology and Donor Evaluation Study-III (REDS-III).
98. Zecca M, Prete A, Rondelli R, et al. Chronic graft-versus-host disease in children: incidence, risk factors, and impact on outcome. *Blood*. 2002;100(4):1192-1200
99. Yuan S, Yang D, Nakamura R, et al. Red blood cell and platelet transfusion support in the first 30 and 100 days after allogeneic hematopoietic cell transplant. *Transfusion (Paris)*. 2020;60(10):2225-2242.
100. Wang Z, Sorrow ML, Leisenring W, et al. The impact of donor type and ABO incompatibility on transfusion requirements after nonmyeloablative haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol*. 2010;149(1):101-110.
101. Slichter SJ. Transfusion and bone marrow transplantation. *Transfus Med Rev*. 1988;2(1):1-17.
102. Weissinger F, Sandmaier BM, Maloney DG, Bensinger WI, Gooley T, Storb R. Decreased transfusion requirements for patients receiving nonmyeloablative compared with conventional peripheral blood stem cell transplants from HLA-identical siblings. *Blood*. 2001;98(13):3584-3588.
103. Benito AI, Gonzalez-Vicent M, Garcia F, et al. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT) from HLA-identical sibling donors in children with hematological diseases: a single center pilot study. *Bone Marrow Transplant*. 2001;28(6):537-543.
104. Watanabe T, Takaue Y, Kawano Y, et al. HLA-identical sibling peripheral blood stem cell transplantation in children and adolescents. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2002;8(1):26-31.
105. Ivanov V, Faucher C, Mohty M, et al. Decreased RBCs after reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation: predictive value of prior Hb level. *Transfusion (Paris)*. 2004;44(4):501-508.
106. Arora, M., Nagaraj, S., Witte, J. et al. New classification of chronic GVHD: added clarity from the consensus diagnoses. *Bone Marrow Transplant* 43, 149–153 (2009).
107. Eisner MD, August CS. Impact of donor and recipient characteristics on the development of acute and chronic graft-versus-host disease following pediatric bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 1995 May;15(5):663-668.
108. Martin, P., Bleyzac, N., Souillet, G. et al. Clinical and pharmacological risk factors for acute graft-versus-host disease after paediatric bone marrow transplantation from matched-sibling or unrelated donors. *Bone Marrow Transplant* 32, 881–887 (2003).
109. Yan Z, Chen X, Wang H, et al. Effect of pre-transplantation serum ferritin on outcomes in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Medicine*. 2018;97(27):e10310.