



T.C.

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**OTOLOG PERİFERİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI
ENGRAFMANI ETKİLEYEN FAKTÖRLER**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Fatma DOĞRUEL

KAYSERİ-2011



T.C.

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**OTOLOG PERİFERİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI
ENGRAFMANI ETKİLEYEN FAKTÖRLER**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Fatma DOĞRUEL

Danışman

Prof.Dr. Mustafa ÇETİN

KAYSERİ-2011

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamda bana danışmanlık yapan ve çalışma sürecinde, planlanması, yürütülmesi ve yazım aşamasında büyük emeği olan Sayın Prof. Dr. Mustafa Çetin'e

Sayın Yard. Doç.Dr. Leylagül Kaynar'a,

Öğrencilik ve asistanlık eğitimi süresinde bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım İç

Hastalıklarının ve rotasyon yaptığım bölümlerdeki öğretim üyelerine,

Birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım canım arkadaşlarıma, asistan arkadaşlarıma ve hastane personeline,

Hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan, desteğini ve manevi yardımlarını eksik etmeyen aileme sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
KISALTMALAR	v
TABLO LİSTESİ	vii
ŞEKİL LİSTESİ	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. KÖK HÜCRE VE GELİŞİMİ	3
2.2. KÖK HÜCRE KAYNAĞI VE SEÇİMİ	5
2. 3. KÖK HÜCRE KAYNAKLARI	7
2.3.1. Kemik iliği	7
2.3.2. Periferik Kan	7
2.3.3. Kordon Kanı	8
2.3.4. Diğerleri	8
2.4. HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ	9
2.5. OTOLOG HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ	10
2.6. OTOLOG HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ ENDİKASYONLARI	13
2.6.1. Lenfomalar	13
2.6.2. Multiple Myelom	15
2.6.3. Akut Lösemiler	16
2.6.4. Diğer Kök Hücre Nakli Yapılan Hastalıklar	16
2.7. KÖK HÜCRELERİN MOBİLİZASYON TEKNİKLERİ	17

2.7.1.Kemoterapi ile mobilizasyon	17
2.7.2.Hematopoetik büyüme faktörleri ile mobilizasyon.....	17
2.7.3.Büyüme faktörü ve kemoterapi ile mobilizasyon	17
2.8. NAKİL ÖNCESİ DEĞERLENDİRME.....	18
2.8.1. Yaş ve Genel Durum.....	18
2.8.2. Kemoterapi Yanıtı.....	18
2.8.3. Organ ve Sistem Değerlendirmesi	18
2.8.4.Bilgilendirme Onam Formu	19
2.9. TÜMÖR HÜCRE AYIKLANMASI.....	20
2.10. ENGRAFMAN	20
2.10.1Engrafman kriterleri	21
2.10.2. Engrafmana Etki eden faktörler	21
2.10.3.Engrafman yetersizliğinde tedavi yaklaşımları.....	22
3. HASTALAR VE YÖNTEM.....	23
3.1. HASTALAR	23
3.1.1.Nakil öncesi tıbbi öykü	24
3.2. YÖNTEM.....	26
3.2.1.Hazırlama Rejimleri.....	26
3.2.2. Antimikrobiyal Profilaksi	28
3.2.3. Kök Hücre Nakli ve G-CSF Uygulaması.....	28
3.2.4. Hastalara verilen CD34 HKH sayısı	28
3.2.5.Engrafman Gelişme Süresine Etkileri Araştırılan Parametreler	29
3.2.6. Engrafman Süreleri	29
3.2.7. İstatistik.....	30
4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA	38

6. SONUÇLAR	44
7. KAYNAKLAR	46
TEZ ONAY SAYFASI.....	57

KISALTMALAR

AML	: Akut Myeloid Lösemi
BEAM	: Karmustin, Etoposid, Arabinozid-C, Melfalan
BuCy	: Busulfan, Siklofosfamid
CD	: Clusters of Differentiation
Epo	: Eritropoietin
G-CSF	:Granülosit Koloni Stimüle Edici Faktör
GM-CFU	: Granülosit-Makrofaj Koloni Oluşturan Unit
GM-CSF	: Granülosit-Monosit Koloni Stimüle Edici Faktör
GVHH	: Graft Versus Host Hastalığı
HDL	: Hodgkin dışı lenfoma
HKH	: Hematopoetik Kök Hücre
HKHN	:Hematopoetik Kök Hücre Nakli
HL	: Hodgkin Lenfoma
HLA	: Human Lökosit Antijen
ICE	: İfosfamid, Karboplatin, Etoposid
Kİ	: Kemik İliği
KT	: Kemoterapi
ME	: Melfalan, Etoposid
MKH	: Mezenkimal Kök Hücre
MM	: Multiple Myelom
MNH	: Mononükleer Hücre

NHL	: Nonhodgkin Lenfoma
OKHN	: Otolog Kök Hücre Nakli
OPHKN	: Otolog Periferik Kök Hücre Nakli
PKH	: Periferik Kök Hücre
RT	: Işın Tedavisi
YDK	: Yüksek Doz Kemoterapi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Hematopoetik Kök Hücre Naklinin Uygulandığı Hastalıklar.....	9
Tablo 2. ECOG skarlama sistemi.....	25
Tablo 3. Uygulanan hazırlık rejim protokolleri.....	27
Tablo 4. Kullanılan G-CSF ajanları	28
Tablo 5. Engrafmana etkisi araştırılan parametreler	29
Tablo 6. Değerlendirilen engrafman süreleri	30
Tablo 7. Tanılara göre ortalama trombosit engrafman zamanları	31
Tablo 8. Tanılara göre ortalama lökosit engrafman zamanları	32
Tablo 9. CD34+ hücre sayılarının gruplandırılması	33
Tablo 10. CD34+ hücre grupları ile ortalama trombosit engrafman günleri.....	33
Tablo 11. CD34+ hücre grupları ile ortalama lökosit engrafman günleri	34

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. İmmün yanıt gelişimde görev alan hücrelerin orjinleri	5
Şekil 2. Otolog ve allojenik nakillerin dünyada yıllara göre dağılımı	11
Şekil 3. Otolog nakil Türkiye Deneyimi.....	12
Şekil 4. Ülkemizde yıllara göre nakil sayıları.....	13
Şekil 5. Türkiye’de HL’de OKHN dağılımı	14
Şekil 6. Türkiye’de NHL’de OKHN dağılımı	15
Şekil 7. Türkiye’de MM’de OKHN dağılımı	16
Şekil 8. Kök hücre nakli yapılan hastalıklar	24
Şekil 9. Kök hücre naklinde kullanılan hazırlama rejimleri	26
Şekil 10. Yaş gruplarının dağılımı	34
Şekil 11. Cinsiyete göre trombosit engrafman zaman (gün) eğrisi.....	35
Şekil 12. Cinsiyete göre lökosit engrafman zaman (gün) eğrisi	35
Şekil 13. Nakil KT’e göre engrafman günleri	36
Şekil 14. G-CSF ajanları ile trombosit engrafman günleri	36
Şekil 15. G-CSF ajanları ile lökosit engrafman günleri.....	37

OTOLOG PERİFERİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI ENGRAFMANI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

ÖZET

Amaç: Otolog kök hücre nakli (OKHN) ve yüksek doz kemoterapi (YDK) lenfoma ve lösemilerde uzamış hastalıksız sağkalım ve bazı solid tümörlerde daha uzun süren tam cevap sağlar. YDK'yı takiben OKHN sonrası engrafman yani tutunma sağlanıncaya kadar sürecekle aplazi dönemindeki enfeksiyöz ve kanama komplikasyonları en belirgin morbitide ve mortalite nedenidir. Bu nedenle sağlam ve hızlı nötrofil ve trombosit engrafman zamanı çok önemlidir. Bu çalışmada miyeloablasyondan sonra periferik kök hücrelerin infüzyonunu takiben engrafman zamanını etkileyebilecek faktörleri belirlemek amaçlanmıştır.

Gereç Ve Yöntem: Çalışmaya Ocak 2005 ile Ocak 2010 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Erciyes Transplant Merkezi Ünitesi'nde otolog hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) yapılan 121 hasta alındı. Nakil yapılan hastaların 39'u (%32) Multiple Myelom (MM), 34'ü (%28) Nonhodgkin Lenfoma (NHL), 33'ü (%27) Hodgkin Lenfoma (HL), 9'u (%8) akut lösemi, 6'sı (%5) solid tümörlü hasta idi. Hazırlama rejimlerinden BEAM (Karmustin, Etoposid, Arabinozid-C, Melfalan), yüksek doz ICE (İfosfamid, Karboplatin, Etoposid), ME (Melfalan+etoposid), BuCy (Busulfan+Siklofosfamid) tedavi şemaları kullanıldı. Hastaların yaş ortalaması $43\pm14,5$ idi. Yaş, cinsiyet, tanı, nakil öncesi uygulanan ışın tedavisi (RT), nakil sırasında kullanılan hazırlama rejimi, infüzyondan sonra uygulanan büyüme faktör tipi, infüze edilen toplam CD34+ hücre sayısı, nakilden sonra nötropenik ateş gelişiminin engrafman süresi üzerine etkili olup olmadığı değerlendirildi.

Bulgular : Nötrofil ($500/\text{mm}^3$) ve trombosit ($20000/\text{mm}^3$) tutunmasına sırasıyla ortalama $10,1\pm2,3$ ve $11,5\pm3,9$ günde ulaşıldı. Hastaların tanı, cinsiyet, nakil öncesi alınan RT ve kullanılan büyüme faktörünün engrafman zamanı üzerine anlamlı etkisi bulunmadı ($p>0,05$). Hasta yaşı onarlı artan şekilde gruplandırıldığında yaş grupları

arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). CD34+ hücre sayısı (dozu) kademeli olarak arttıkça engrafmanın daha hızlı olduğu gözlemlendi ($p<0,05$). Hazırlama rejimlerinden ICE kullanılan hastalarda BEAM kullanılan hastalara göre platelet engrafmasının daha hızlı olduğu ayrıca nötrofil engrafmasının ICE kullanılan hastalarda Melfalan kullananlara göre daha hızlı olduğu saptanmıştır.

Sonuç: Bu çalışmadan elde edilen sonuçlara göre hematolojik malin hastalıklar ve bazı solid organ tümörlerinin etkili tedavi modalitesi olan OKHN tedavisinde kullanılan CD34 sayısı sağlam ve hızlı tutunmayı etkileyen en önemli faktörlerden biri olarak gözükmemektedir. Hazırlama tedavileri şemasına giren ilaçlar gibi tutunmayı etkileyecek ve OHKN tedavisinin etkinliği artıracak ileriye dönük randomize çalışmalar ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Otolog hematopoetik kök hücre nakli, engrafman (tutunma), CD34+ hücre sayısı

.

FACTORS AFFECTING ENGRAFTMENT AFTER AUTOLOGOUS PERIPHERAL STEM CELL TRANSPLANTATION

ABSTRACT

Aim: Autologous peripheral stem cell transplantation (PSCT) and high dose chemotherapy provides longer disease-free survival in lymphomas and leukemias also longer complete response in some solid tumors. Infectious and bleeding complications are the most important reasons for morbidity and mortality until the engraftment period after high dose chemotherapy. So, neutrophil and thrombocyte engraftment time and velocity is very important. In this study, it was aimed to determine the probable factors for engraftment after SCT infusion following myeloablation.

Materials and Method: A total of 121 patients underwent autologous hematopoietic stem cell transplantation (AHSCT) in Erciyes Transplant Center, Department of Hematology, Faculty of Medicine, Erciyes University between January 2005 and January 2010 were included in the study. Of the patients, 39 was MM (32%), 34 was (28 %) NHL, 33 (27 %) HL, 9 (8%) acute leukemia, 6 was (5 %) solid tumor. The preparation regimens; BEAM (Carmustine, Etoposide, Arabinoside-C, Melphalan), high-dose ICE (Ifosfamide, Carboplatin, Etoposide), ME (Melphalan+etoposide), BuCy (Busulfan+Cyclophosphamide) were administered. Mean age was found $43 \pm 14,5$. For factors affecting the engraftment period; age, gender, diagnosis, radiotherapy before transplantation, conditioning regimen, G-CSF administration after infusion, number of CD34 and neutropenic fever were evaluated.

Results: Neutrophil ($500/ \text{mm}^3$) and thrombocyte ($20000/ \text{mm}^3$) engraftment days were $10,1 \pm 2,3$ $11,5 \pm 3,9$ respectively. The factors; diagnosis, gender, pre-transplant radiotherapy and administered G-CSF agents, were not found statistically significant on engraftment ($p > 0,05$). The age was classified as decade periods and was not found statistically significant ($p > 0,05$). It was determined that number of CD34 + was positively correlated with engraftment ($p < 0,05$). The platelet engraftment was faster in patients given ICE than patients given BEAM regimen; also neutrophil engraftment was faster than patients given Melphalan.

Conclusion: CD 34 number used in autologous SCT –which is an effective treatment modality in hematological malignancies and some solid tumors- seems to be the most important factor affecting the engraftment status. Prospective and randomised studies are required to determine new treatment and preparation regimens affecting the engraftment and AHSCT.

Key Words: Autologous peripheral stem cell transplantation, engraftment, number of CD34 + cell

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Otolog periferik kök hücre nakli (OPKHN) hematolojik hastalıklar Multiple Myelom (MM), nüks Hodgkin dışı lenfoma (HDL) ve Hodgkin Lenfoma (HL), akut myeloid lösemiler (AML) ve solid organ tümörlerinin tedavisinde kullanılan, daha önceden hastadan elde edilen ve yüksek doz kemoterapi sonrası aynı hastaya geri verilen kök hücreleri tanımlar. Hastanın kendi hematopoetik kök hücrelerinin ağır kemik iliği (Kİ) hasarından hastayı kurtarmak için intravenöz infüzyonunu içerir. Kemik iliği hasarı genellikle kanser tedavisinin bir parçası olarak YDK ve/veya RT nedeniyle oluşur (1). Bunu önlemek için hastanın hematopoetik kök hücreleri toplanır ve uygun şartlarda dondurulur, daha sonra hastaya YDK verilir. Dondurulan kök hücreler eritilerek katater aracılığı ile hastaya geri verilir. Otolog PKHN kemosensitif malignitelerde YDK verilmek için yapılan işlemdir. Otolog PKHN aşamaları; hasta seçimi, mobilizasyon rejimi ve kök hücre aferezi, kök hücrelerin dondurulması, YDK, dondurulan hücrelerin eritilerek hastaya verilmesi şeklinde olmaktadır.

Otolog PKHN'de başarı kriterlerinden birisi de verilen hematopoetik ana hücrelerin hastanın kemik iliğine yeniden tutunarak yaşam için gerekli olan kan elemanlarını dışarıdan yardım gerekmeyecek şekilde üretmeye başlaması ve devam ettirmesidir. Kök hücre infüzyonundan sonraki haftalar içinde gerçekleşen bu sürece engrafman (tutunma) adı verilmektedir. Engrafman kinetiği mutlak nötrofil sayısı ardışık 3 gün 500 /mm³ geçtiği ilk gün nötrofil engrafmanı ve trombosit transfüzyonu ihtiyacı

olmaksızın trombosit sayısının ardışık 3 gün 20000 /mm³ geçtiği ilk gün trombosit engraftmanı olarak kabul edilmiştir (2,3).

Otolog PHKN sonrasında hematopoetik engraftmanın hızı ve uzun dönem kalıcılığını belirlemek son derece önemlidir. Çünkü nakil sonrası dönemde morbidite ve mortalite riskleri, transfüzyon ve antibiyotik gereksinimi, hastanede kalış süresi ve sonuç ekonomik tablosu engraftmana bağlıdır ve bu da naklin başarısını belirlemede çok önemli bir faktördür.

Birçok araştırmacı nakil sonrası nötrofil ve trombosit engraftman hızını belirlemedeki en uygun kriterin graftın CD34+ hücre içeriği olduğunu belirtmiş ve bunun üzerinde çalışmışlardır (4,5,6). Ancak infüze edilen CD34+ hücre sayısı ile nötrofil engraftmanı arasında doğrusal ilişki nadiren rapor edilebilmiş; bunun yerine hızlı engraftmanın olduğu CD34+ hücre eşik değerleri tanımlanmıştır. Hızlı nötrofil ve trombosit engraftmanı için otolog nakillerde eşik değer 2×10^6 CD34+ hücre/kg en sık kabul edilen değerdir (6). Hematopoetik engraftmanın tek göstergesi olarak CD34+ hücre sayısının değeri sınırlıdır, çünkü birçok çalışmada hastaların önemli bir kısmında düşük CD34+ hücre dozlarına rağmen hızlı ve sürekli engraftman gelişmiş, bir kısmında da yüksek dozda CD34+ hücreye rağmen gecikmiş engraftman veya engraftman yetmezliği görülmüştür. Nötrofil ve trombosit engraftman süresi, alt hastalık, hasta yaşı, nakil öncesi aldığı RT ve nakilde kullanılan G-CSF ajanı gibi birçok etkene bağlı olarak değişebilmektedir (7).

Bu çalışmada Ocak 2005- Ocak 2010 tarihleri arasında otolog PKHN yapılan 121 hastanın geriye dönük dosya ve hastane elektronik veri sisteminden elde edilen bilgilerin yardımı ile hastalarımızda engraftman kinetiği üzerine etkili faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. KÖK HÜCRE VE GELİŞİMİ

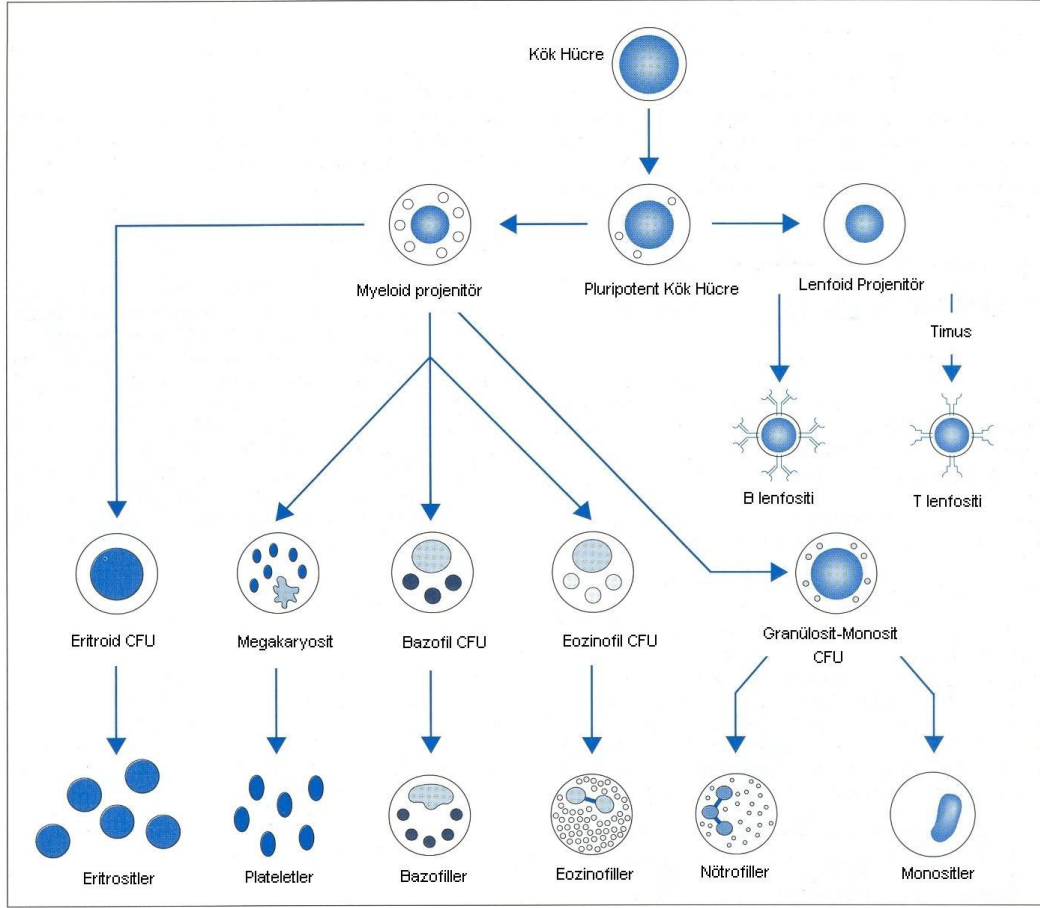
Kök hücreler embriyonik dönemden başlayarak fetal ve doğum sonrası yaşamda doku ve organların gelişmeleri ve idamelerinde çok önemli rol oynarlar. Kök hücrelerin kendilerini yenileme, farklılaşma ve canlı kaldıkça yaşamlarını sürdürebilme özellikleri, organizmada başka hiçbir hücrede bulunmayan özelliklerdir. Elli yıl kadar önce başlatılan çalışmalarla, erişkin kök hücre grubunun ilk üyesi hematopoetik kök hücre (HKH) tanımlanmış ve akut lösemiler ile aplastik anemi gibi daha önceki dönemlerde ağır prognozu olan ve fatal seyredebilen hastalıkların, HKH'lerin nakli ile tedavi edilebilecekleri, hatta kür sağlanabileceği gösterilmiştir (8).

HKH'ler (Şekil 1), aşağıdaki özellikleri gösteren farklılaşmamış hücrelerdir:

- 1) Uygun büyüme ortamına yerleşebilen
- 2) Çoğalma yeteneği olan
- 3) Çok sayıda farklılaşmış devamı niteliğinde türler üretebilen
- 4) Kendini yenileyebilen veya kendi popülasyonunun devamını sağlayabilen
- 5) Zedelenmeyi izleyerek işlevsel dokuyu rejenere edebilen hücrelerdir (8)

Kök hücresinin tanımında da yer alan kendini yenileme özelliği, organizmanın yaşamı boyunca bir hücrenin kendi kopyasını alacak şekilde çoğalması ve gerektiğinde organ ve dokuya özgü öncü hücrelere dönüşebilmesi anlamına gelir.

Birçok dokunun bu tanımlamalara uyan kök hücresi vardır. Bu hücrelerden en bilinen ve tedavide en çok kullanılanı hematopoetik kök hücrelerdir. HKH kemik iliği ve çevre kanının hücresel elemanlarını oluşturur (9). HKH, en fazla Kİ, daha az olarak çevre kanı veya kordon kanı hatta fetal döneme ait karaciğer, dalak gibi dokularda bulunmaktadır. Büyüme faktörleri ile uyarılmış bireylerde kemik iliğinde çoğalan HKH'ler çevre kanına geçmekte ve myeloablasyonu takiben yeniden hematopoezi oluşturabilecek miktarda kök hücre eldesi mümkün olabilmektedir. Son yıllarda bu hücrelerin endotel oluşumu ve hematolojik olmayan başka dokulara dönüşme kapasitesi de gösterilmiştir. Kemik iliğinden daha erken aşamaya ait mezenkimal kök hücreler de elde edilmektedir (10,11,12). Kan dokusundaki tüm hücrelerin tek bir kök hücreden geliştiği düşünülmektedir. Bu hücreler pluripotent kök hücreler olarakta isimlendirilirler. Bu hücrelerin çoğalmasıyla, tek tip kan hücrelerini verebilecek ana hücreler oluşur. Bunlar myeloid multipotent kök hücreler (myeloid hücre serisine farklılaşırlar) ve lenfoid multipotent kök hücrelerdir (lenfoid hücre serisine farklılaşırlar). Multipotent kök hücreler, çoğalır ve progenitör hücrelere, progenitör hücreler de prekürsör (öncü) hücrelere dönüşürler (13). (Şekil 1)



Şekil 1: İmmün yanıt gelişimde görev alan hücrelerin orjinleri (14)

Kök hücre belirteçlerini kullanarak kök tipini belirlemek, günümüzde en yaygın kullanılan yöntemlerden birisidir. Hücrelerin yüzeyinde yer alan, hücrede sinyal yolları üzerinde veya hücre-hücre yapışma molekülleri olarak rol oynayan bu belirteçlerden birçoğu kısaca “CD” (Farklanma kümeleri=Clusters of Differentiation) olarak bir başlık altında toplanmış olup, hücre türüne göre çok özgün veya çok yaygın olarak bulunurlar. Örneğin; hematopoetik kök hücreler için en yaygın kabul gören CD belirteçleri, CD33 ve CD45’tir (15).

2.2. KÖK HÜCRE KAYNAĞI VE SEÇİMİ

Hem allojenik hem de otolog nakli yakın zamana kadar en önemli hücre kaynağı olarak Kİ kaynaklı HKH ‘ler kabul edilmiş ve son yıllara kadar nakillerde öncelikli olarak kullanılmıştır. Erişkin kök hücreler kemik iliğinde, periferik kanda, kan damarlarında, iskelet kasında, diş dokusunda, miyokardium içinde, karaciğerde,

gastrointestinal sistemde, over epitelinde, testislerde, akciğerlerde, meme dokusunda, deride, beyinde, medulla spinaliste, tükürük bezlerinde ve paratiroid bezlerde gösterilmiştir. Hematopoez, organizmanın embriyonik ve yetişkin düzeyde kan hücresi oluşturmalarını tanımlayan bir terimdir. Hematopoez, yetişkin kök hücre tiplerinden biri olan ve bütün kan hücre serilerine dönüşme yeteneğindeki hematopoetik kök hücrenin gelişim, kendini yenileme ve farklılaşma süreçlerini kapsamaktadır. Hematopoezda primitif HKH olarak tanımladığımız hücreler üzerinde CD34 antijeni vardır. Hematopoetik kök hücreleri ve progenitörleri hematopoetik büyüme faktörlerinin kontrolü altındadır. Her faktörün genelde birden fazla görevi vardır. Hematopoezde rolü olan Eritropoietin (Epo) ilk tanımlanan humoral düzenleyicidir. İlk büyük OKHN serisi 1978'de yayınlanmış (16). OKHN özellikle relaps lenfoma tedavisinde artarak kullanılmaya başlanmıştır. Bununla birlikte, otolog ilik graftindeki düşük hematopoetik kapasite ve nakil sonrası sitopeninin uzaması nedeniyle araştırmacılar, alternatif kök hücre kaynakları aramaya yönelmiştir. 1980'lerde kemoterapi (KT) ile mobilize edilen periferik kan kök hücrelerinin hematopoezi yeniden oluşturma yeteneği gösterilmiştir. Ancak bu işlemin otolog Kİ hücreleri ile yapılan nakillerle karşılaştırıldığında engrafman süresi açısından belirgin bir avantaja sahip olmadığı görülmüştür. Takip eden yıllarda, hematopoetik büyüme faktörlerinin kullanılmaya başlanması ve bu sayede daha fazla sayıda periferik kan kök hücrelerinin toplanması ile otolog nakil sonrası hızlı engrafman (Kİ yapılanması) mümkün hale gelmiştir. Ayrıca, nakil sonrası bakımdaki gelişmeler ve periferik kan kök hücrelerinin kullanımı, nakil ilişkili toksisite ve mortalitenin azalmasını sağlamıştır. Periferik kök hücrelerinin (PKH) kemik iliği kök hücrelerine karşı diğer bir avantajı da nakil işleminin daha kolay hale gelmesini sağlayan büyük miktarlarda hücrenin toplanması, arıtılması ve hücrelerin belirli kısımlarının çoğaltılabilmesidir. Sonuç olarak otolog periferik kan kök hücre nakli, otolog kemik iliği naklinin yerini almıştır.

Otolog nakillerdeki başarılı sonuçlar görüldükten sonra, PKH'leri, allojenik nakilde de kullanılmaya başlanmıştır. Kök hücre kaynağı olarak otolog nakillerde Kİ ve PKH, allojenik nakillerde ise Kİ, PKH ve kordon kanı kullanılabilir. Alternatif kaynaklar olan sitokinlerle stimule edilerek çoğaltılan Kİ veya otolog kordon kanı kullanımı halihazırda araştırma safhasındadır.

2.3. KÖK HÜCRE KAYNAKLARI

2.3.1. Kemik iliği

Standart olarak, kök hücre nakli, herhangi bir işleme tabi tutulmamış (diğer hücrelerle karışık halde bulunan) kemik iliği hücrelerinin verilmesi ile gerçekleştirilmektedir. Allojenik nakilde, donör ve alıcı arasındaki uyumsuzluk arttıkça graft versus host hastalığı (GVHH) gibi ciddi yan etkilerin ortaya çıktığı bilinmektedir. T hücre sayısını azaltma girişimleri ise GVHH şiddetini ve sıklığını azaltmakla birlikte, engrafman yetersizliğine neden olabilmektedir (17,18). Başarılı Kİ nakli için yeterli sayıda hücrenin elde edilmesi ve büyük miktarlarda ($>2 \times 10^8$ mononukleer hücre (MNH)/kg) hücre verilmesi gerekmektedir (19).

Relaps oranını azaltmak için, lösemik veya diğer malign hücrelerden arındırma (purging) yöntemleri uygulanmaktadır. Purging işlemi, pozitif seleksiyon (CD34 seçimi) veya negatif seleksiyon (tümör hücresinin arındırılması) gibi farklı metodlarla yapılmaktadır. NHL’de B hücrelere karşı kullanılan anti CD20 antikoru ile invivo ve invitro arındırma yapılabilmektedir (20).

2.3.2.Periferik Kan

HKHN naklinde periferik kan, giderek daha fazla kullanılmaya başlanmıştır. CD34+ hematopoetik kök hücreler, kemoterapi ve/veya büyüme faktörü ile mobilize edildikten sonra periferik kandan toplanabilirler. Kök hücre başarılı sonuçlar görüldükten sonra, PKH’leri, allojenik nakilde de kullanılmaya başlanmıştır. PKH’lerinin içeriğinin kemik iliğine göre yaklaşık on kat daha fazla T lenfosit içeriyor olması nedeniyle, GVHH şiddetini ve insidansını artıracak düşünölmüş ancak yapılan araştırmalarda akut GVHH oluşması üzerinde Kİ’den yapılan nakillere göre anlamlı bir farklılık olmadığı gösterilmiştir. Bununla birlikte kronik GVHH insidansını artırabileceği korkusuyla periferik kan kök hücrelerinin kullanımı, özellikle akraba olmayan nakil alanında, iyi planlanmış çalışmalarla sınırlandırılmıştır.

Kök hücre mobilizasyonu yapılmamış hastalarda periferik kan çok az miktarda CD34+ MNH içerir. Bununla beraber, kısa süreli büyüme faktörü veya KT ile birlikte büyüme faktörü kombinasyonu ya da tek başına KT verilerek CD34+ hücrelerin periferik kandaki yüzdesi artırılabilir (19,21).

PKH mobilizasyonu, Kİ ve periferik kandaki çoğalma yeteneğine sahip kök hücrelerin varlığına bağlıdır. Periferik kandaki MNH'lerin az bir kısmını kök hücreler oluşturmaktadır. Hem mobilize edilmiş olan CD34+ hücreler, hem de Granülosit-makrofaj koloni oluşturan ünit (GM-CFU) içeren MNH'ler, lökoferez ile toplanabilir. PKH, alıcıya nakledilmeden önce nakil için yeterli sayıyı elde etmek amacıyla in vitro yöntemler kullanılarak çoğaltılabilir. Ancak bu yöntemin etkinliği ve bu şekilde yapılan nakillerin başarısı halen tartışmalıdır. PKH kullanımının bir avantajı da özellikle lenfomalarda, solid tümörlerde ve remisyonadaki lösemik hastalarda, kemik iliğine göre daha az oranda malign hücre içermesidir (22,23).

2.3.3. Kordon Kanı

Bazı araştırmacıların yaptıkları çalışmalarda, hem term hem de preterm göbek kordon kanının erişkin periferik kanı ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha fazla sayıda kök hücre içerdiği gösterilmiştir (24). İlk kordon kanı nakli, 1988 yılında Fanconi aplastik anemili bir hastaya yapılmıştır. Yeterli HKH'e sahip kordon kanı toplanarak, human lökosit antijen (HLA) uyumlu kordon kanından hastaya nakil yapılmış ve kür elde edilmiştir. Bu olgu sonrasında kordon kanı toplama, kordon kanı bankacılığı ve kordon kanından nakil sayısı hızla artmıştır.

2.3.4. Diğerleri

Fetüs gelişimi sırasında, fizyolojik olarak hematopoietik dokunun bir parçası olan karaciğer, gebeliğin ikinci ayından yedinci ayına kadar olan süre içerisinde ve ideal olarak lenfopoezin başlangıcından önce nakil için kullanılabilir. Konjenital immun yetmezliği olan çocuklarda görüldüğü gibi fetal karaciğer hem lenfopoetik, hem de hematopoetik sistemin yeniden yapılandırılmasında oldukça başarılıdır (25). Bu yöntem henüz insanda uygulanmamaktadır.

Kemik iliği stromasının yeniden yapılandırılması ve dolaşıma kök hücrelerin salınmasını sağlayan ve "Mezankimal kök hücre (MKH)" olarak adlandırılan bir progenitor hücre grubunun varlığı bilinmektedir (26). MKH'ler aynı zamanda kondrosit, osteoblast ve myeloblast gibi diğer mezenkimal organ sistemlerinin öncül hücreleridir (27). MKH nakli bazı hastalıklarda (diabetes mellitus, osteogenesis imperfekta gibi) uygulanabilmektedir.

2.4.HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ

Hastalıklı kemik iliğinin KT veya radyoterapi veya her iki tedavi yöntemi aracılığı ile yok edilmesi ve yerine önceden dondurularak saklanmış sağlıklı bireyin kök hücrelerinin verilmesidir. HKHN, pekçok hematolojik, immünolojik ve metabolik hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır (28). (Tablo 1)

Tablo 1: .Hematopoetik Kök Hücre Naklinin Uygulandığı Hastalıklar

Hastalık	Allojenik	Otolog
Akut Lösemi (de novo/ sekonder)	+	+
Kronik Lösemi (KML/KLL)	+	-
Myeodisplastik Sendrom(MDS)	+	-
Myeloproliferatif sendromlar (MPS)	+	-
Lenfoma (Hodgkin-dışı (HDL)/Hodgkin Lenfoma (HL)	+	+
Multipl Myelom (MM)	+	+
Aplastik Anemi (AA)/Fanconi Anemisi	+	-
Talasemi	+	-
Orak Hücreli Anemi	+	-
Konjenital Saf Eritroid Hücre Aplazisi	+	-
Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinüri	+	-
Şiddetli Kombine İmmün Yetmezlik	+	-
Wiskott-Aldrich Sendromu	+	-
Chediak-Higashi Sendromu	+	-
Konjenital Lökosit Disfonksiyon Sendromu	+	-
İnfanıl Habis Osteopetrozis	+	-
Kaıtsal Metabolik Depo Hastalıkları	+	-
Radyasyon ile Oluşan Kemik İliğı Yetersizliğı	+	-
Meme Kanseri	-	+
Germ Hücreli Tümörler	-	+
Renal Hücreli Kanseri	-	+
Bazı Otoimmün Hastalıklar	-	+

HKHN'in amacı kötü huylu hastalığın yok edilmesi ve graft rejeksiyonu azaltabilmek için immün sistemin baskılanmasıdır (28). Özellikle kemoterapi ve/veya radyoterapinin başarısız olduğı durumlarda HKHN hayat kurtarıcı olabilmektedir. HKHN uygulamasını ilk kez kemik iliğı yetersizliğı olan bir hastaya 1891 yılında oral yolla verilerek yapılmıştır (28,29,30,31). Hematopoetik kök hücre kaynakları "kemik iliğı", "periferik kan" veya "kordon kanı" olabilmektedir.

Hematopoetik kök hücre üzerinde bulunan CD34 antijeni glikoprotein yapıda olup erken yönlenmiş progenitördür. HKHN’de indikatör olarak kabul edilir (32). Otolog HKHN’inde hastanın kendi kemik iliği hücrelerinden, allojeneik HKHN’inde, HLA’sı uygun kardeş verici, akraba verici ya da akraba olmayan verici (Matched Unrelated Donor=MUD)’den, sinjeneik HKHN ise, monozigotik ikiz kardeşten yapılan kök hücre naklidir. Kordon kanı nakli ise anne ve bebek arasındaki kordon bağından toplanan kök hücrelerce gerçekleştirilen nakildir (30,33).

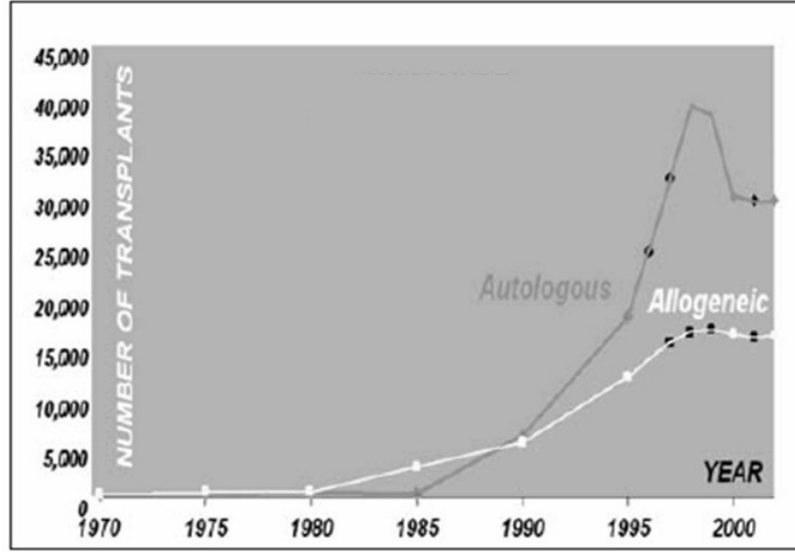
2.5. OTOLOG HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ

Otolog kök hücre nakli hematolojik hastalıklar (multiple myelom, nüks lenfoma akut myeloid lösemi) ve solid organ tümörlerinin tedavisinde kullanılan, daha önceden hastadan elde edilen ve yüksek doz kemoterapi sonrası aynı hastaya geri verilen kök hücreleri tanımlar (1).

Hastadan remisyon sırasında kendi hematopoetik kök hücreleri toplanır ve dondurulur. Daha sonra toplanan kök hücrelere yüksek doz kemoterapi (sitotoksik ilaçlar, monoklonal antikorlar) veya radyoterapi uygulanır. Hastaya yoğun kemoterapi uygulandıktan sonra bu kök hücreler hastaya damar yoluyla verilmektedir.

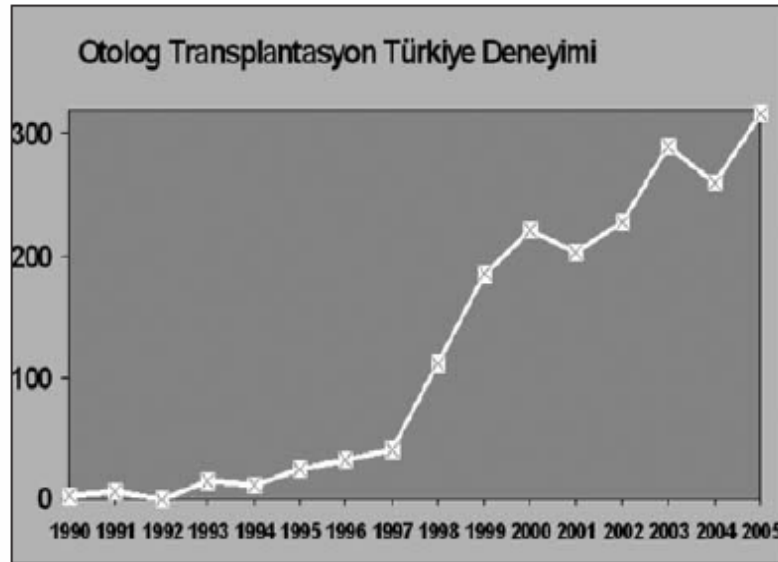
Otolog HKHN’da, avantaj olarak verici gerekmemesi, GVHH olmaması, ileri yaşlarda dahi uygulanabilirliği ve CMV riskinin az olması gösterilebilir. Tüm bu uygulanan işlemlerden sonra bile hastalık, hastaların çoğunda nüks edebilmektedir (34,35).

İlk başarılı hematopoetik kök hücre nakli 1959’da rapor edilmiştir. Remisyonunda iken elde edilen kemik iliği nüks bir çocuk ALL vakasına total vücut ışınlamasından sonra verilmiştir. Bu yaklaşım hematolojik malignesilerde ve seçilmiş solid tümörlerin tedavisinde artan bir oranda kullanılmaktadır. 1990’lardan bu yana otolog nakillerin sayısı allojenik nakillerin sayısını aşmıştır (Şekil 2).



Şekil 2:Otolog ve allojenik nakillerin dünyada yıllara göre dağılımı (36)

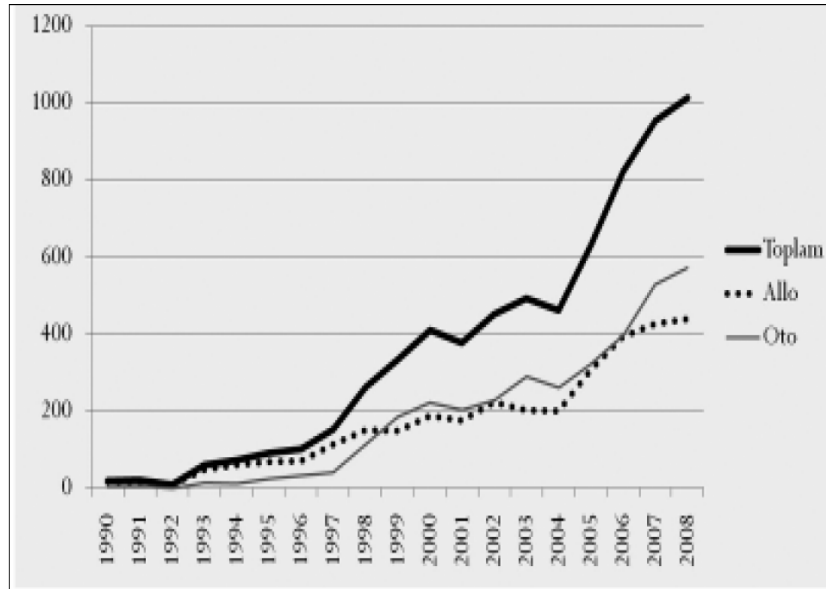
Ülkemizde ilk otolog kemik iliği nakli 1984 yılında, ilk otolog periferik kan hematopoetik hücre nakli ise 1994 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bölümünde uygulanmıştır. 1998 yılında Erciyes Üniversitesinde ilk defa nonfrozen otolog kök hücre nakli non-hodgkin lenfomalı 5 hastaya uygulanmıştır (Şekil 3).



Şekil 3:Otolog nakil Türkiye Deneyimi

Dünyada iki önemli uluslararası kayıt sistemi Kuzey Amerika’da CIBMTR (Uluslararası Kan ve Kemik İliği Araştırma Merkezi) ve Avrupa’da EBMT (Avrupa Kan ve Kemik İliği Çalışma Grubu) her yıl artan sayıda yapılan nakilleri kayıt altına almaktadır. Günümüzde 60 ülkeden 500’den fazla merkez EBMT’ye kayıtlıdır.

Ülkemizde resmi kayıtlı nakil aktivitesi 1980’lerde başlamış ve 1990’ı takiben hız kazanmıştır. 2008 yılından ülkemizde EBMT’ye kayıtlı merkez sayısı toplam 30’dur (Şekil 4).



Şekil 4:Ülkemizde yıllara göre nakil sayıları (37)

2.6 . OTOLOG HEMATOPOETİK KÖK HÜRE NAKLİ ENDİKASYONLARI

2.6.1.Lenfomalar

YDK sonrası otolog nakil lenfomalı hastalarda standart endikasyon veya kurtarma tedavilerinde sıklıkla uygulanmaktadır. Birçok alt grup için tedavinin sırası ve yeri konusunda güvenilebilir randomize prospektif çalışma yoktur. En fazla deneyim, relaps intermediate grade lenfomalarla ilgilidir. Pek çok faz II çalışma, kemosensitif relaps olan hastalarda hastalıksız sağkalım oranının %20-60 civarında olduğunu göstermektedir (39,40). Düşük gradeli lenfomalarda, kontrollü geniş çalışma serileri henüz olmamakla beraber, genç ve kötü riskli vakalarda yüksek doz kemoterapi ve OKHN bir seçenek olabilir (41). Agresif lenfomalarda, relaps ve kemosensitif vakalarda OKHN standart iken, primer refrakter olgularda cevap olmakla beraber, kötü performans ileri yaş, üçten fazla kemoterapi ve radyoterapi almış olmak kötü cevap kriterleri olarak sayılabilir (42). Diğer bir problem de lenfomanın gittikçe heterojen bir hastalık grubu oluşturması nedeniyle son 10 yılda sınıflandırma sisteminde sürekli değişiklik olması ve bu yüzden otolog nakil kararı veya yeni bir tedaviye karar vermede zorlanılmasıdır.

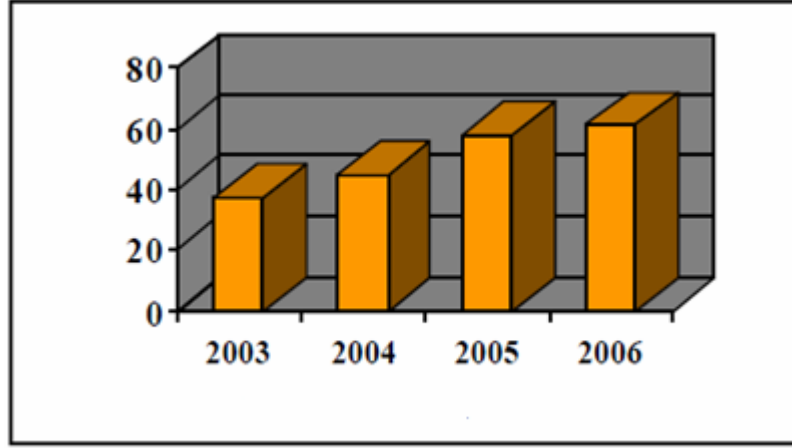
Hodgkin hastaları için kemosensitif olanlarda ilk relaps sonrası OKHN standart yaklaşımıdır. İndolent veya agresif B hücreli lenfomalı hastalar ilk sıra kemoterapinin parçası olarak veya relaps anında uygulandığında OKHN'den fayda görmektedir. Mantle hücreli lenfoma, T-hücreli lenfoma, Burkitt lenfoma ve lenfoblastik lenfoma gibi nadir antitelere ait veriler yetersizdir, OKHN nin rolü için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Tüm dünyada en sık otolog nakil yapılan hastalık lenfomadır. EBMT'ye göre 2005 yılında 12300 hastaya yüksek doz kemoterapi sonrası sonrası otolog nakil yapılmıştır (43).

2.6.1.1.Hodgkin Hastalığı

Otolog naklin standart başlangıç kemoterapisi ile başarısız olunan veya tedaviyi takiben erken dönemde relaps olan hodgkin hastalığının tedavisinde üstünlüğü gösterilmiştir Başlangıç tedavi başarısında (primer refrakter) en önemli başarı göstergesi kurtarma tedavisine cevap olduğu bilinmektedir. Relaps vakalarda Linch ve Schmitz çalışmaları sonucunda tam doz kurtarma protokolleri OKHN ile karşılaştırıldığında; OKHN lehine anlamlı hastalıksız yaşam ve progresyonsuz yaşam

elde edilmiş iken grafik eğrilerde toplam sağkalım avantajı istatistiksel düzeye ulaşmamıştır (44, 45,46). Şekil 5’de HL Türkiye OKHN deneyimi gösterilmiştir.

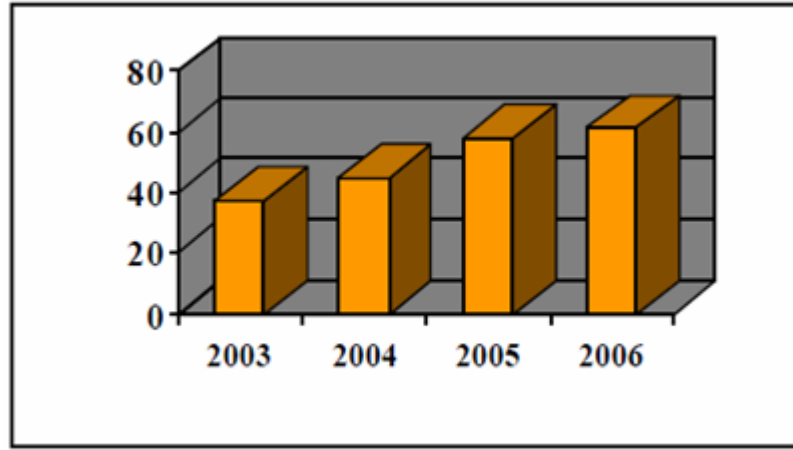


Şekil 5:Türkiye’de HL’de OKHN dağılımı

2.6.1.2.Non Hogkin’s Lenfoma

Başlangıç tedavisine dirençli yada nüks olmuş hastalarda en iyi yanıt alınan tedavinin yüksek doz kemoterapi ve otolog kök hücre transplantasyonu olduğu gösterilmiştir. Bu tedavi yalnızca kemosensitif hastalığı olanlarda başarı sağladığı için hasta seçimi iyi yapılmak zorundadır (47).

Yeni tanı yüksek riskli agresif lenfomalarda OKHN tedavisi ile yapılan çalışmalarda rapor edilen sonuçlar olumlu sonuçlar çıkarmamıştır. Şekil 6’da NHL Türkiye OKHN deneyimi gösterilmiştir. Türkiye’de lenfoma prevelansı ve insidansı göz önüne alındığında her yıl OHKN yapılması gereken binlerce hastanın bu tedavi modalitesinden yararlanamadığı gözükmemektedir.

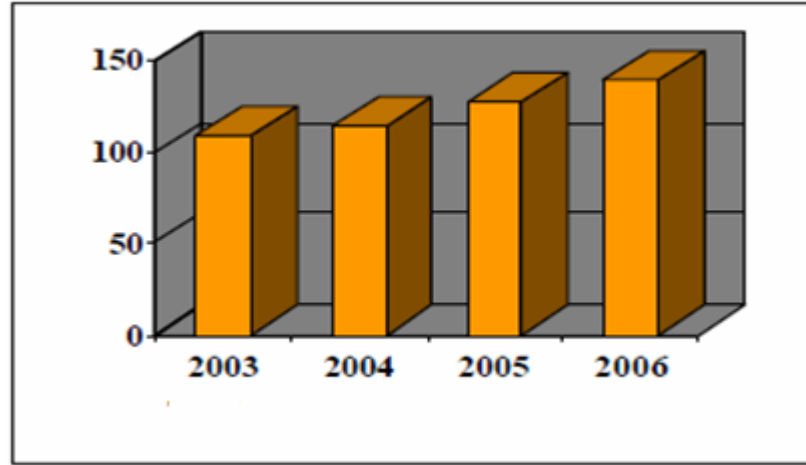


Şekil 6:Türkiye’de NHL’de OHKN dağılımı

2.6.2. Multiple Myelom

Multiple myeloma inkürabl bir hastalıktır. Bu hastalar yıllarca palyatif şekilde tedavi edilmiştir. Melfalan, prednizolon ve vinkristin, adriamisin ve deksametazon (VAD) MM’da standart tedaviler olmakla beraber, komplet remisyon oranı çok düşük (%5-10) ve relapslar sıktır. Bu sebeple hastalarda denenmeye başlayan yüksek doz tedavi ve otolog kök hücre nakli ile düşük mortalite oranları ve başarılı sonuçlar, yeni tanı konmuş hastalarda da bu tedavi seçeneklerinin uygulanmasına sebep olmuştur (48,49).

1990’li yıllarda rutin kemoterapi ve yüksek doz kemoterapi arasında randomize yapılan bir çalışmada Attal ve arkadaşları yüksek doz kemoterapi ve otolog transplantasyonun hastalıksız sağkalım ve tüm sağkalıma olan katkıları gösterilmiştir. Bu çalışma multiple myelomalı hastalarda kök hücre transplantasyonu ve yüksek doz kemoterapi kullanımı ile ilgili yol gösterici olmuştur. Otolog nakilin mortalite ve morbiditesi düşük olmakla birlikte 65 yaş üzeri hastalarda otolog transplantasyon öncesi tıbbi bakım yapılarak desteklenmelidir. Ülkemizde grafikte de görüldüğü gibi en çok OKHN yapılan endikasyon olmasına rağmen diğer endikasyon gruplarında olduğu gibi oldukça yetersiz düzeydedir (50,51).



Şekil 7:Türkiye’de MM’de OKHN dağılımı

2.6.3.Akut Lösemiler

Mayer ve arkadaşları tarafından 1994 yılında NEJM’de rapor edilen çalışmalarında “Erişkin AML’de yoğun postremisyon kemoterapisi” sonrasında farklı doz sitozin arabinozid ile konsolide edilen vakalarda doz artırımıyla sağkalım avantajı gösterilmiştir.

Ülkemizde HLA uygun vericisi bulunmayan vakalarda OKHN uygulanabilir bir tedavi yöntemi olarak gözükmektedir. Akut lenfositik lösemi hastalarının tedavisinde transplantasyon halen araştırılmaktadır. Sadece indüksiyon ve konsolidasyon tedavileriyle başarısız sonuçların alındığı yüksek risk gruplarda (özellikle: Ph kromozomu pozitif) HLA uygun verici yoksa OKHN mutlaka denenmelidir. Ancak bu yaklaşımın avantajı konusunda henüz yeterli bilgi yoktur, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.6.4.Diğer Kök Hücre Nakli Yapılan Hastalıklar

Solid tümörlerde otolog ve allojeneik kök hücre nakli yapılan hastalıklar vardır. Meme kanseri hastalarında otolog kök hücre nakli ve yüksek doz tedavi ile toplam sağkalımda uzama olduğunu gösteren çalışmalar vardır (52). Over kanseri ve germ hücreli tümörlerle ilgili de küçük çaplı olumlu sonuçlar vardır (53).

2006 yılında EBMT tarafından yayınlanan guideline a göre solid tümörlerde yüksek doz kemoterapi ve OPKHN’nin standart yaklaşım olduğu hastalıklar: Neuroblastoma, Ewing sarkomu ve kemosensitif germ hücreli tümörlerdir.

2.7. KÖK HÜCRELERİN MOBİLİZASYON TEKNİKLERİ

2.7.1.Kemoterapi ile mobilizasyon

Klinik uygulamaya ilk giren yöntemdir. Kemoterapi ile mobilizasyonun amacı antitümör etkiye ilave olarak yüksek sayıda progenitor hücrenin perifer kana geçmesini sağlamaktır. Myelosüpresif kemoterapinin iyileşme döneminde periferik kanda granülosit ve GM-CFU sayısında 50 kata varan bir artış gözlenir. Yüksek dozlarda verildiğinde siklofosamid ve etoposid, kök hücre toksisitesine neden olmadan etkili mobilizasyon yapan ajanlardandır. Optimal progenitör hücre mobilizasyonu için uygun kemoterapi rejim planı henüz tam olarak belirlenmemiştir.

2.7.2.Hematopoetik büyüme faktörleri ile mobilizasyon

Birçok faz II çalışmada, myelosüpresif kemoterapiye granülosit koloni stümüle edici faktör (G-CSF) ve granülosit-monosit koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) eklemenin miyelotoksik etkiyi azalttığı ve kök hücrelerin periferik kana geçişini artırdığı gösterilmiştir. Kemoterapiden sonra birinci veya beşinci günde başlamak ve aferez gününe kadar sürmek üzere G-CSF 3-6 µg/kg/gün (54) ve GM-CSF, 5µg/kg/gün dozunda subkutan uygulanır. GM-CSF, mobilizasyon amacıyla kullanılan ilk sitokin olmasına karşın günümüzde G-CSF daha sık kullanılmaktadır. Önceleri birden fazla aferez gerekirken, artık G-CSF ile mobilizasyon ardından bir aferezle yeterli sayıda CD34+ hücre (2×10^6 /kg üzerinde) toplanabildiği bildirilmektedir (55).

2.7.3.Büyüme faktörü ve kemoterapi ile mobilizasyon

Kemoterapi ve büyüme faktörleri birlikte kullanıldığında hem daha çok sayıda mononükleer hücre toplanabilmekte hem de kemoterapiye bağlı nötropenik komplikasyonlar daha az olmaktadır.

2.8. NAKİL ÖNCESİ DEĞERLENDİRME

HKHN ve YDK'nin, hastaların hemen tüm organ sistemlerinde ve ruh sağlığında, ağır hasarlar oluşturma potansiyeli vardır. Bu nedenle KHN planlanan bir hasta, bu tedavi planı kendisine teklif edilirken KHN'in ilkeleri, mantığı olası fayda ve zararları, riskleri ve alternatif tedavi seçenekleri hakkında çok ayrıntılı bir şekilde

bilgilendirilmeli (56) ve bu bilgiler hastaya verildikten sonra hastanın kararını kendisinin vermesi ve kendisine sunulacak tedavi onay formlarını imzalaması gerekmektedir. Hastalığın tanısı ile kök hücre nakli kararı arasındaki süreç, özellikle hastanın daha önce aldığı tedaviler ve bu tedavilere verdiği yanıt ve hastalığın o anki durumunun bilinmesi açısından çok önemlidir. Tümörün KT'ye duyarlı olması, hastalığın remisyonda olması ve/veya tümör yükünün az olması kök hücre naklinin sonuçları açısından olumlu faktörlerdir.

2.8.1.Yaş ve Genel Durum

Otolog KHN; birkaç aylıktan 70 yaşına kadar hastalarda uygulanabilecek bir tedavi yöntemi olup kesin bir üst yaş sınırı vermek mümkün değildir. Bu noktada hastanın kronolojik yaşı kadar biyolojik yaşı, performans durumu ve genel sağlık durumu da önem taşımaktadır (57).

KHN yapılacak hastaların performans durumu iyi ve ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) kriterlerine göre 2 ve altında olmalıdır (58).

2.8.2. Kemoterapi Yanıtı

Solid tümör ya da hematolojik malignitelerde kemoterapi ya da radyoterapiye en azından kısmen yanıt verenlere KHN yapılabilir.

2.8.3.Organ ve Sistem Değerlendirmesi

Transplantasyon öncesinde böbrek fonksiyonları mutlak değerlendirilmeli, serum kreatinini 1,4 mg/dl'in altında, kreatinin klirensi ise 50 ml/dk'nın üzerinde (multiple myelom hariç) olmalıdır (59). Transplant öncesi transaminaz değerleri ise normalin üst sınırının 2-4 katını geçmemelidir (60).

Ejeksiyon fraksiyonu %45'in altında olan hastalar KHN sonrası kardiyak toksisite açısından artmış risk taşımaktadırlar (61). Hastaların değerlendirilmesi sırasında KHN'nin kardiyak komplikasyonlarını önceden kestirmek açısından daha önce aldıkları kümülatif antrasiklin dozunun bilinmesi de çok önemlidir. Ayrıca KHN adaylarının EKG'lerinde yaşamsal risk oluşturabilecek bir ritm sorunu ve/veya iskemi bulunmaması gerekir.

KHN öncesi hastaların aktif bir enfeksiyonu (sinüzit, pnömoni gibi) olmamalıdır. Aktif fungal enfeksiyonu ve özellikle akciğerde aspergillus enfeksiyonu olan hastalar, aktif hepatit B, C ve CMV enfeksiyonu olan hastalar çok yüksek mortalite

riski taşıyıcıları nedeniyle YDT ve KHN için uygun aday olarak kabul edilmezler (62). Hepatit B ve C taşıyıcıları, aktif karaciğer hasarı yok ise KHN protokollerine dahil edilebilirler. Ancak hepatit taşıyıcılığının ülkemizdeki yüksek oranları göz önünde bulundurulursa; hepatit B ve C taşıyıcısı olan hastaların yüksek doz tedaviler sonrasında artmış virüs reaktivasyonu potansiyelini taşıdığı bilinmelidir (63,64)

KHN öncesi hastalar ağız ve diş sağlığı açısından değerlendirilmeli ve YDT sonrası gelişmesi muhtemel mukozit ile ilgili önlemler alınmalı hasta bu konuda bilgilendirilmeli ve fokal enfeksiyon odağı oluşturabilecek diş ve dişeti sorunları ortadan kaldırılmalıdır (64,65). Bu değerlendirme sırasında panoramik diş filmleri, diş, dişeti/diş taşı temizliği yapılmalı çürük dişler var ise çekilmeli veya uygun tedaviler yapılmalıdır. Bu işlemler yüksek doz tedavi verilmeden en az bir hafta önce tamamlanmış olmalıdır.

Otolog kemik iliği nakli planlanan hastalarda (multiple myeloma ve kronik myeloid lösemi gibi hastalıklar bunun dışında tutulmaktadır) kemik iliği tutulumu olmaması, ve selülaritenin %20'nin üzerinde olması gereklidir. Son yıllarda kemik iliği nakilleri yerini büyük oranda periferik kök hücre nakillerine bırakmaktadır. Otolog KHN adayları hastaların daha önce almış oldukları tedaviler sonucunda klonal sitogenetik bozukluklar ve displazi bulguları gösterme riski olması nedeniyle pek çok merkezde otolog KHN öncesi sitogenetik inceleme yapılmaktadır.

2.8.4.Bilgilendirme Onam Formu

Kök hücre toplama sırasında uygulanacak tüm işlemler ve genel anestezi ile ilgili riskler detayları ile açıklanmalıdır. Uygulamaların %30'unda aspirasyon bölgesinde ve sırtın alt kısımlarında ağrı tanımlanmıştır. Toplama işlemi sonrası kanama ve enfeksiyon komplikasyonu çok az sayıda bildirilmiştir. Diğer taraftan toplama işlemine ve toplanan kemik iliği miktarına bağlı olarak önemli miktarda kan kaybı olmakta, işlem sonrası 12 ünite eritrosit transfüzyonu gerekebilmektedir. Bu amaçla allojenik donör, kök hücre toplama işlemi öncesinde otolog transfüzyon programına alınarak 2 ünite otolog kan hazırlanması uygun yaklaşımdır. Diğer bir yaklaşım ise toplanan kök hücreden eritrositlerin ayrılıp donöre geri verilmesidir.

2.9. TÜMÖR HÜCRE AYIKLANMASI

Otolog nakil yapılan hastalarda en önemli sorunlardan birisi kök hücrelerin arasına tümör hücrelerinin karışmasıdır. Uygun hazırlama rejimi kullanılan hastalarda tümör hücrelerinin ayıklanması zor olmakla beraber teknik olarak mümkün olabilmektedir. Yapılan pek çok retrospektif çalışmada, tümör hücreleriyle kontamine ürün verilen hastalarda relaps riski daha yüksek olmaktadır. Akut lösemili hastalarda, siklofosfamidin aktif formuyla (4-hidroperoksi siklofosfamid) ya da ifosfamidle ex vivo muamele edilen kök hücreleri alan akut lösemi hastalarında relaps riski daha az olmaktadır. Ancak bu yöntem kullanıldığında kök hücre kaybına ikincil engrafman sorunları yaşanabilmektedir (66).

CD34+ hücre seçimi için kullanılan özel kolonlarla yapılan ayıklamada malign hücre kontaminasyonu 2 ila 4 log azalmaktadır. Ancak literatürde bu işlemin faydasını gösteren prospektif randomize çalışma yoktur. Alternatif bir yöntemle ise monoklonal antikorlar ve kompleman yardımı ile tümör hücresi ayıklanmakta ve sonrasında CD34+ hücreler seçilerek bu hücreler in vitro olarak zenginleştirilmektedir. Bu yöntemin tümör hücre yükünün azaltılmasında etkin olduğu bilinmekle beraber (67) hastalıksız yaşam s resinin uzamasına katkıda bulunup bulunmadıkları tartışmalıdır.

2.10. ENGRAFMAN

Hazırlama rejimine bağlı gelişen aplazi sonrasında, hematopoetik ana hücrelerin hastanın kemik iliğine yerleşerek yaşam için gerekli olan kan elemanların dışarıdan yardım gerekmeyecek şekilde üretmeye başlaması ve devam ettirmesine engrafman adı verilmektedir. Engrafman myeloid seri, lenfoid seri ve trombosit engrafmanı olarak alt gruplara ayrılabilir. Engrafman yetersizliği günümüzde %5'in altında bir oranda görülmektedir (68).

Engrafmanın kolaylaşması için aferez ürününde CD34+ hücre sayısı 2×10^6 /kg hücre verilmesi yaygın olarak kabul edilmektedir (69).

2.10.1. Engrafman kriterleri

3 gün süre Nötrofil $> 0.5 \times 10^9$ / L seyreder ise myeloid engrafmanın bu 3 günün 1. gününde olduğu rapor edilir. 3 gün süre Trombosit $> 20 \times 10^9$ / L seyreder ve 7 gün

boyunca trombosit transfüzyonuna gerek olmamışsa trombosit (megakaryositik) engrafmanın bu 7 günün 1. gününde olduğu rapor edilir (2,3).

Nonmyeloablatif ilik nakillerinde nötrofil ve trombosit sayıları belirtilen değerlerin altına düşmeyebilir. Genellikle nakil sonrası +8 ve +21 günler arasında hastaların %85'inde engrafman sağlanmış olur. Bu sürenin üzerine çıkılmış ve nötrofil sayısı $< 0.5 \times 10^9 / L$ seyrediyor ise gecikmiş engrafman sözkonusudur. +42. günden sonra hala nötrofil sayısı $< 0.5 \times 10^9 / L$ seyrediyor ise engrafmanın olmadığına karar verilir. Engrafman olduktan sonra graftın kaybedilmesine ikincil graft yetersizliği (secondary/late graft failure) adı verilir.

2.10.2. Engrafmana Etki Eden Faktörler

Otolog ve allojenik kök hücre naklinde engrafman etki eden faktörler:

1. Hazırlık rejimi: Ablatif olan rejimlerde olmayanlara ve indirgenmiş dozda olanlara göre belirgin olarak engrafman süresi uzamaktadır.
2. Antimikrobiyal profilaksi: Kinolon profilaksisi altında engrafman, olası anti-TNF etkisinden hızlanırken, TMP-SMX altında uzama göstermektedir
3. Kemik iliği stromal yapısı: Fibrozisli olgularda teorik olarak uzamış engrafman beklenirken yapılan çalışmalarda bu durum kanıtlanmamıştır (70).
4. Kök hücre kaynağı: PKH ile Kİ göre belirgin olarak daha hızlı nötrofil (Nötrofil>500 2-6 gün daha kısa) ve trombosit engrafmanı (Trombosit>20 5-8 gün daha erken) izlenmektedir (71).
5. Kök hücre içeriği, CD34 miktarı: CD34 miktarı arttıkça nötrofil ve trombosit toparlanma süreleri kısalmaktadır (72).
6. Nakil sonrası büyüme faktörü (G-CSF) kullanımı: Nakil sonrası büyüme faktörü ile hematopoetik toparlanma hızlanmaktadır (73).
7. Hipersplenizm: KML ve miyelofibrozisi olan masif splenomegali olgularında önceleri önerildiyse de sonrasında yapılan çalışmalarda splenektomi ile sağ kalım arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış hatta negatif etkisi olduğu izlenmiştir. Engrafman uzamakla birlikte rutin splenektomi önerilmemektedir (70).

2.10.3. Engrafman yetersizliğinde tedavi yaklaşımları

Tedavi yaklaşımlarının temel prensiplerinin belirlenmesine rağmen, engrafman yetersizliğine seyrek rastlandığı için ve çeşitli tedaviler randomize olmayan çalışmalar veya denemeler şeklinde verildiğinden bu konuda standart bir yaklaşım belirlenmemiştir (74).

Otolog ve allojenik nakilde temel yaklaşımlar aşağıdaki listede özetlenmiştir:

- 1. İkinci kez stem hücre infüzyonu**
 - a. Aynı vericiden
 - b. Farklı vericiden
- 2. Donör lenfosit infüzyonu (DLI)**
- 3. Otolog kök hücre infüzyonu**
- 4. Koloni uyarıcı faktör (CSF) kullanımı**
- 5. İmmüsupresyonun artırılması**
- 6. Relapsın tedavi edilmesi**
- 7. Enfeksiyonların kontrol altında tutulması**

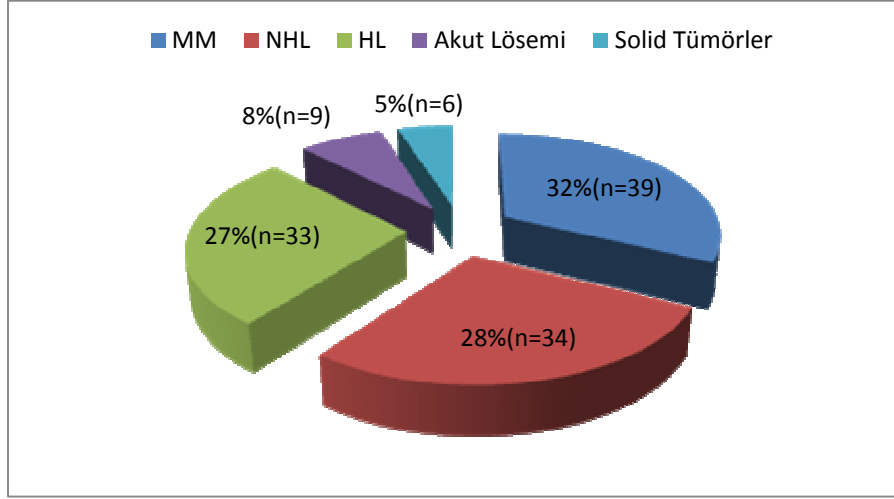
3.HASTALAR VE YÖNTEM

3.1.HASTALAR

Bu çalışma Ocak 2005-Ocak 2010 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bölümü, Erciyes Transplant Merkezi'nde 19.11.2009 tarihli etik kurul kararıyla OKHN yapılan 121 hastanın sonuçları geriye dönük değerlendirilerek yapıldı. Veriler hasta dosyalarından ve hastanenin elektronik arşivinden elde edildi.

Tanı ve tedavi takipleri merkezimizde yürütülen hastalar yanında dış merkezde tanı alıp tedavi verilen ve nakilleri merkezimizde yapılan olgular çalışmaya dahil edildi. Hastaların tanı, cinsiyet, yaş, nakil öncesi radyoterapi uygulanıp uygulanmadığı, nakilde kullanılan hazırlık rejimi, nakil sırasında verilen CD34+ hücre sayısı, nakil sonrası kullanılan G-CSF ajanı ve enfeksiyon varlığı kaydedildi.

Otolog nakil yapılan hastaların 80'i erkek (%66,1), 41'i (%33,9) kadın idi. Yaş ortalaması 41,3±14,3 ve ortalama 43 yıl (en küçük 16, en büyük 71 yaş) idi. Nakil yapılan hastaların 39'u (%32) MM, 34'ü (%28) NHL, 33'ü (%27) HL, 9'u (%8) akut lösemi, 6'sı (%5) solid tümörü idi. Akut lösemi hastalarının 8'i AML ve 1'ide bifenotipik lösemi idi. Solid tümörlü 2 hasta Ewing Sarkom, birer hasta koryokarsinom, osteosarkom, primitif nöroektodermal tümör (PNET) ve testis tümörü idi (Şekil 8).



Şekil 8. Kök hücre nakli yapılan hastalıklar (MM: Multiple myelom, NHL: Nonhodgkin Lenfoma, HL: Hodgkin Lenfoma)

3.1.1.Nakil Öncesi Tıbbi Öykü

Her hastanın nakil öncesi dönemde yüksek doz kemoterapi ile ilişkili organ hasarını tolere edebilirliği araştırıldı. Hastalar sistemik sorunlar ve yandaş hastalıklar açısından ayrıntılı bir şekilde sorgulandı. Bu amaçla aşağıdaki incelemeleri uygun bulunan hastalar üniteye alındı.

Kan biyokimyası ve enfeksiyon parametreleri incelendi. Kan biyokimya parametreleri (glukoz, BUN , kreatinin, sodyum, potasyum, klorür, kalsiyum, fosfor , AST, ALT, ALP, GGT, bilirubinleri) ile diabet, böbrek ve karaciğer hastalığı, sıvı-elektrolit balansı test edildi. Böbrek fonksiyonları ek olarak tam idrar tahlili, kreatin klirensi ile değerlendirildi. Böbrek yetmezliği (multiple myelom hariç) ve karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalara nakil yapılmadı.

Bulaşıcı hastalık taraması (HBV, HCV, HIV, CMV, EBV, sifiliz, toksoplazma gondii) yapıldı. Akut Hepatit A, HBV, HCV ve CMV enfeksiyonu varlığında nakil ertelendi. İnaktif hepatit B taşıyıcıları, yüksek doz tedaviler sonrasında artmış virüs reaktivasyon potansiyeli taşımaları nedeniyle antiviral profilaksi ile OHKHN protokollerine dahil edildi. CMV negatif hastalarda enfeksiyon riskini azaltmak amacıyla kan bankası ile işbirliği yapılmak suretiyle CMV negatif kan ürünü transfüzyonu için hazırlıklar ve tüm kan ürünlerinin ısıtılmasına dair planlar önceden yapıldı.

Kalp ve akciğer fonksiyonları nakil öncesi değerlendirildi. Kardiyak performans fizik muayene bulgularına ek olarak, ekokardiyografi (EKO) ve 12 derivasyonlu elektrokardiyogram (EKG) ile izlendi. EKO'da ejeksiyon fraksiyonunun % 45'in altında olmamasına, EKG'de yaşamsal risk oluşturabilecek bir ritim sorunu ve/veya iskemi bulgularının olmamasına dikkat edildi.

Solunum fonksiyonlarının değerlendirilmesi PA akciğer grafisi, PPD testi ve solunum fonksiyon testleri ile araştırıldı.

Tüm hastalar gizli kalmış enfeksiyon odağı araştırılması için nakil öncesi dönemde ağız ve diş sağlığı açısından da ayrıntılı bir şekilde değerlendirildi. Nakil sonrası dönemde gelişmesi muhtemel mukozit gibi problemler hakkında hastalar bilgilendirildi. Fokal enfeksiyon odağı oluşturabilecek diş ve dişeti sorunlarının ortadan kaldırılması için ortodontik muayene ve gerekli durumlarda görüntüleme yöntemlerini takiben verilen uygun tedavi sonrasında hastalara nakil işlemi uygulandı.

Nakil öncesi hastaların genel performans durumları ECOG skarlama sistemleri kullanılarak değerlendirildi (Tablo 2). Buna göre ECOG performans skoru 0-2 arasında olan hastalar nakle alındı.

Tablo 2. ECOG skarlama sistemi

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

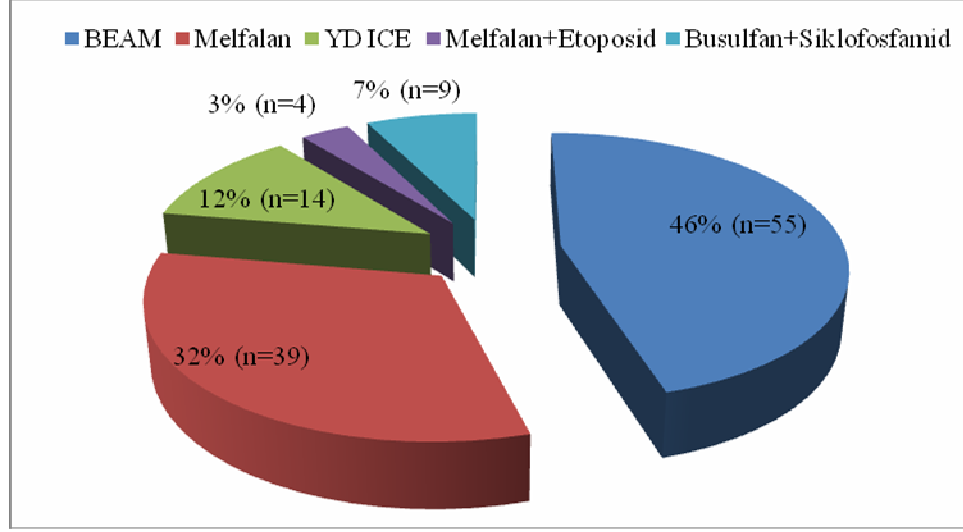
Nakil öncesi dönemde hastalara nakile bağlı gelişebilecek erken ve geç dönem komplikasyonlar hakkında bilgi verildikten sonra tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam belgesi alındı.

3.2.YÖNTEM

3.2.1.Hazırlama Rejimleri

Hazırlık rejimi olarak Melfalan, BEAM, YD ICE, Siklofosfamid+Busulfan, Melfalan+Etoposid kemoterapileri kullanıldı (75).

Nakil yapılan hastalarda kullanılan hazırlama rejimleri şekil 9’de görülmektedir.



Şekil 9: Kök hücre naklinde kullanılan hazırlama rejimleri (BEAM: Karmustin, Etoposid, Arabinozid-C, Melfalan, ICE: İfosfamid, Karboplatin Etoposid)

MM’li hastaların hepsine melfalan, NHL’li 28 hastaya BEAM, 6 hastaya YD ICE, HL’ li 26 hastaya BEAM, 7 hastaya YD ICE, akut lösemili 8 hastaya busulfan+siklofosfamid, 1 hastaya BEAM, solid tümörlü 4 hastaya melfalan+etoposid, 1 hastaya YD ICE ve bir hastaya da busulfan+siklofosfamid verilmiştir.

Tablo 3: Uygulanan hazırlık rejim protokolleri

Olgu sayısı	Tanı	Protokol
26	HL	BEAM
28	NHL	BEAM
1	Akut Lösemi	BEAM
39	MM	Melfalan
7	HL	YD ICE
6	NHL	YD ICE
1	Testis Tümörü	YD ICE
8	Akut Lösemi	Bus+Siklo
1	Koryokarsinom	Bus+Siklo
1	Osteosarkom	Melfalan+Etoposid
2	Ewing Sarkom	Melfalan+Etoposid
1	PNET	Melfalan+Etoposid

BEAM: Karmustin 300 mg/m² -8.gün, Etoposid 200 mg/m² -7.,6.,5.,4. gün, Arabinozin-C 2x100mg/m² -7.,6.,5.,4 gün, Melfalan 140 mg/m² -3. Gün ,

ICE:İfosamid 2,5 gr/m² -8.,7.,6.,5.,4.,3. gün, Karboplatin 250 mg/m² -8.,7.,6.,5.,4.,3. Gün, Etoposid 250 mg/m² -8.,7.,6.,5.,4.,3 gün,

Busulfan+Siklofosamid: Busulfan 3,2 mg/kg/gün -7.,6.,5.,4. gün, Siklofosamid 60 mg/kg/gün -3.,2. gün, Mesna 120 mg/kg/gün -3.,2.,1. Gün,

Melfalan + Etoposid: Melfalan 60 mg/m² -5.,4.,3. gün, Etoposid 100 mg/m² -5.,4.,3. gün, Melfalan 140-200 mg/m² -3. Gün

3.2.2. Antimikrobiyal Profilaksi

Hastalarda antibakteriyel profilaksi levofloksasin veya siprofloksasin ile antifungal profilaksi ise flukonazol ile yapıldı (76,77). Profilaksiye hazırlama rejiminin uygulanmasını takiben başlanıp engrafmana kadar devam edildi. Herpes simpleks virüs profilaksisi asiklovir ya da valasiklovir ile yapıldı ve mukozit düzelene kadar ortalama 30 gün süreyle profilaksiye devam edildi (78).

3.2.3. Kök Hücre Nakli ve G-CSF Uygulaması

Bu çalışmada OHKHN yapılan tüm hastalarda kök hücre kaynağı olarak periferik kök hücreler kullanıldı. Kök hücre naklinden sonra +1.günden itibaren G-CSF (lenograstim, filgrastim) ajanı yapılmaya başlandı ve engrafmana kadar devam edildi (79,80). Tablo 4’de kullanılan G-CSF ajanları gösterildi.

Tablo 4. Kullanılan G-CSF ajanları

G-CSF	Ticari Adı	Firma adı	Kullanım dozu
Filgrastim	Neupogen 30 MU (300 µg) 48MU(480 µg) enjeksiyona hazır şırınga	Roche	5 µg/kg/gün
Lenograstim	Granocyte 34 (263 µg) liyofilize flakon	Eczacıbaşı	5 µg/kg/gün

3.2.4 Hastalara verilen CD34 HKH sayısı

Hastalara verilen CD 34+ hematopoetik kök hücre miktarı ortalama $5,98 \times 10^6/\text{kg} \pm 3,98$ ortanca $5,2 \times 10^6/\text{kg}$ idi (en düşük $0,6 \times 10^6/\text{kg}$ en yüksek $19,57 \times 10^6/\text{kg}$). Yine verilen mononükleer hücre miktarı, ortalama $3,97 \times 10^8/\text{kg} \pm 3,89$ ortanca $3,7 \times 10^8/\text{kg}$ idi (en düşük $0,71 \times 10^8/\text{kg}$ en yüksek $28,5 \times 10^8/\text{kg}$).

3.2.5. Engrafman Gelişme Süresine Etkileri Araştırılan Parametreler

Nakil sonrası takipte nötrofil engrafmanı birbirini takip eden 3 gün boyunca nötrofil sayısının $500/\text{mm}^3$ 'nin üzerinde olduğu ilk gün, trombosit engrafmanı ise birbirini takip eden 3 gün boyunca trombosit sayısının $20.000/\text{mm}^3$ 'nin üzerinde olduğu ilk gün olarak kabul edildi (2,3). Aşağıdaki verilerin engrafman süresini etkileyip etkilemediği değerlendirildi;

Tablo 5. Engrafmana etkisi araştırılan parametreler

Tanı: Multiple myeloma, hodgkin lenfoma, hodgkin dışı lenfoma, Akut myelod lösemi (AML), bifenotipik lösemi, solid tümörler olarak kaydedildi
Cinsiyeti
Yaş (yıl)
Nakil öncesi radyoterapi uygulanıp uygulanmadığı
Hazırlık rejimi
CD34+ kök hücre sayısı ($\times 10^6/\text{kg}$)
Büyüme faktörü ajanı
Enfeksiyon varlığı

3.2.6. Engrafman Süreleri

Nakil sonrasında beyaz kan hücrelerinin ve pıhtılaşma elemanı olan trombositlerin ortaya çıkış zamanları gün olarak değerlendirildi.

Tablo 6. Değerlendirilen engrafman süreleri

Beyaz küre sayısının 500/ mm³ ulaşması için geçen süre (gün)
Beyaz küre sayısının 1500/ mm³'e ulaşması için geçen süre (gün)
Beyaz küre sayısının 2500/ mm³ 'e ulaşması için geçen süre (gün)
Trombosit sayısının 20000/ mm³ 'e ulaşması için geçen süre (gün)
Trombosit sayısının 50000/ mm³ 'e ulaşması için geçen süre (gün)
Trombosit sayısının 100000/ mm³'e ulaşması için geçen süre (gün)

Tanı, cinsiyet, yaş, nakil öncesi radyoterapi uygulamasının, nakilde kullanılan hazırlık rejimi, nakil sırasında verilen CD34+ hücre sayısı, nakil sonrası kullanılan G-CSF ajanı, enfeksiyon varlığının bu parametreler üzerine etkisi değerlendirildi (Tablo 6).

3.2.7.İstatistik

Çalışmaya alınan sayısal verilerin ortalamaları, standart sapmaları belirlendi. Engraftmanı etki eden faktörlerin belirlenmesinde istatistik yöntemlerinden Mann-Whitney U testi ile Kruskal-Wallis analizi kullanıldı. P değeri < 0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Veriler SPSS software 15 istatistik programı kullanılarak değerlendirildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmada Ocak 2005 ile Ocak 2010 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı Erciyes Transplant Merkezi'nde OHKHN yapılan 121 hastanın sonuçları geriye dönük olarak değerlendirildi.

Nakil yapılan hastalarda nötrofil engrafmanı (>500 /mm³) ortalama $10,1 \pm 2,3$ gün ve ortanca 10 (en kısa 7, en uzun 26) günde olmuştur. Trombosit engrafmanı (>20000 /mm³) ise ortalama $11,5 \pm 3,9$ ortanca 11 (en kısa 6, en uzun 33) gün de olmuştur.

Tablo 7: Tanılara göre ortalama trombosit engrafman zamanları

	Plt20 (gün)	Plt50 (gün)	Plt100 (gün)
MM	11,4 $\pm$ 2,9	17,9 $\pm$ 12,9	24,6 $\pm$ 11,6
NHL	12,1 $\pm$ 5,1	21,8 $\pm$ 14,2	25,6 $\pm$ 13,4
HL	11 $\pm$ 3,8	11,1 $\pm$ 4,3	19,2 $\pm$ 8,4
Akut lösemi	12 $\pm$ 3,2	48 $\pm$ 60,4	97 $\pm$ 116,9
Solid tm	11,8 $\pm$ 3,1	14,3 $\pm$ 5,8	

Plt20; trombosit sayısının 20000 /mm³'e ulaşması için geçen süre/gün, Plt50; trombosit sayısının 50000 /mm³'e ulaşması için geçen süre/gün, Plt100; trombosit sayısının 100000 /mm³'e ulaşması için geçen süre/gün

Tanırlar arasında trombosit engrafman süreleri açıısından anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$).

Tablo 8. Tanılara göre ortalama lökosit engrafman zamanları

	Lök500 (gün)	Lök1500 (gün)	Lök2500 (gün)
MM	10,5±2,1	10,6±1,9	11,3±2,3
NHL	9,5±1,6	10,1±2,2	10,3±1,7
HL	10,1±3,3	10,6±3,7	10,5±2,1
Akut lösemi	10,6±1,8	11,4±2,3	12,2±2,6
Solid tm	9,5±1,3	9,8±1,6	10,3±1,5

Lök500; beyaz küre sayısının 500/ mm³'e ulaşması için geçen süre/gün, Lök1500; beyaz küre sayısının 1500/ mm³'e ulaşması için geçen süre/gün, Lök2500; beyaz küre sayısının 2500/ mm³'e ulaşması için geçen süre/gün

Nakil sonrası tüm hastalarda nötrofil engrafmanı olmuştur. Sadece bir Hodgkin lenfomalı hastada ise trombosit engrafmanı sağlanamadı. Tanılar arasında lökosit engrafmanı açıısından anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$).

CD34+ hücre sayıları (doz) bakımından hastalar dört gruba ayrıldı (Tablo 9). Hastaların nötrofil lök500, lök1500 ve lök2500 engrafmanı ve trombosit plt20, plt50 ve plt100 engrafman zamanlarına verilen CD34+ hücre sayısının etkisi CD34+ hücre sayıları gruplara ayrılarak değerlendirildi (Tablo 10-11).

Grupların değerlendirilmesinde engrafman zamanı üzerine herhangi bir grupta anlamlı fark tespit edilmedi. Gruplar kendi arasında değerlendirildiğinde Lök 1500, 2500 engraftmanın D grubunda B grubuna göre anlamlı olarak daha erken olduğu görüldü ($p<0.05$). Ayrıca Plt 20000, Lök 1500 engraftmanı D grubunda A grubuna göre anlamlı olarak engrafman daha erken gözlemlendi ($p<0,05$). Kruskal-Wallis varyant analizi ve Mann-Whitney U testleri ile trombosit ve lökosit engrafmanında yaş, cinsiyet ve tanırlar arası fark izlenmedi ($p>0,05$).

Tablo 9. CD34+ hücre sayılarının gruplandırılması

Gruplar	CD34+ (10 ⁶ /kg)	Hasta sayısı (n)
A	0,6-2,5	13
B	2,5-4,9	38
C	4,9-7,8	32
D	>7,8	30

Engrafman zamanları her grupta ayrı ayrı değerlendirildi.

Tablo 10. CD34+ hücre grupları ile ortalama trombosit engrafman günleri

CD34 sayısı (10 ⁶ /kg)	PLT20 (gün)	PLT50 (gün)
A(0,6-2,5)	10,4±4,3 ^a	31,1±56,4 ^{ab}
B(2,5-4,9)	12,5±4,6 ^{ab}	25,9±18,6 ^{ab}
C(5-7,8)	11,2±4,3 ^{ab}	18,5±8,4 ^{ab}
D(>7,8)	10,3±1,7 ^b	12,3±5,1 ^{ab}

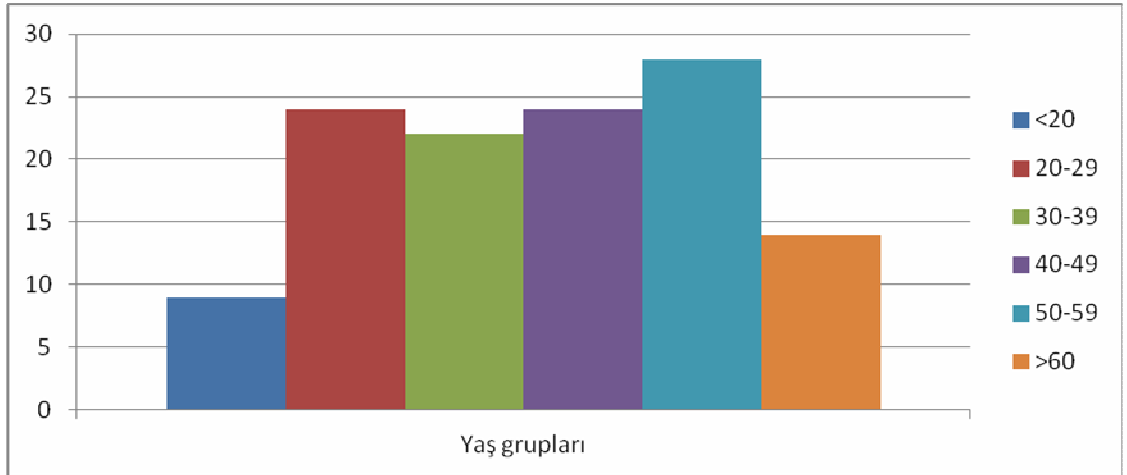
b ve a aralarında istatistiksel olarak anlamlı grupları p<0,05, ab ise diğer gruplar ile anlamlı olmayan durumu göstermekte p>0,05. Plt20; trombosit sayısının 20000 /mm³'e ulaşması için geçen süre/gün, Plt50; trombosit sayısının 50000 /mm³'e ulaşması için geçen süre/gün.

Tablo 11. CD34+ hücre grupları ile ortalama lökosit engrafman günleri

CD34 sayısı (10 ⁶ /kg)	Lök500 (gün)	Lök1500 (gün)	Lök2500 (gün)
A(0,6-2,5)	9,9±1,8 ^{ab}	10,6±2,1 ^a	11,4±2,5 ^{ab}
B(2,5-4,9)	10,1±1,3 ^{ab}	10,7±1,5 ^a	11,3±1,7 ^a
C(5-7,8)	10,4±3,4 ^{ab}	10,8±3,6 ^{ab}	10,8±2,6 ^{ab}
D(>7,8)	9,4±1,6 ^{ab}	9,5±1,5 ^b	10,1±1,7 ^b

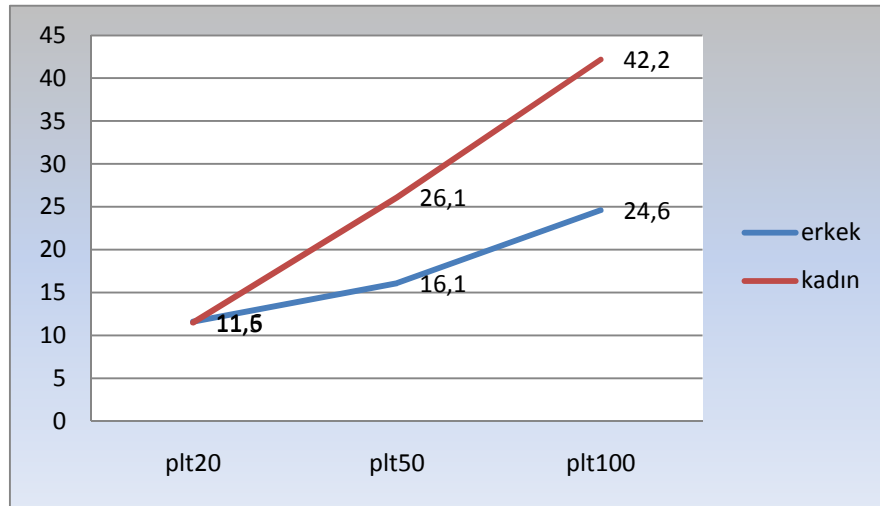
b ve a kendi aralarında istatistiksel olarak anlamlı grupları $p < 0,05$ ab ise diğer gruplar ile anlamlı olmayan durumu göstermekte $p > 0,05$. Lök500; beyaz küre sayısının 500 /mm³'e ulaşması için geçen süre/gün, Lök1500; beyaz küre sayısının 1500 /mm³'e ulaşması için geçen süre/gün, Lök2500; beyaz küre sayısının 2500 /mm³'e ulaşması için geçen süre/gün.

Yaş ayrıca onarlı gruplara ayrılarak da incelendi. Ancak gruplar arasında da lökosit ve trombosit engrafmanı açısından anlamlı fark izlenmedi.

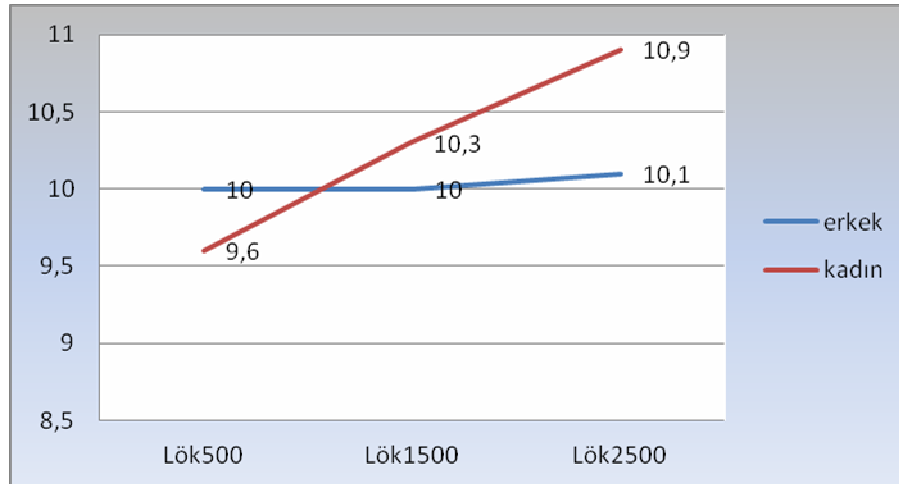


Şekil 10. Yaş gruplarının dağılımı

Cinsiyete göre engrafman zaman eğrisi şekilde gösterilmiştir (Şekil 11-12).

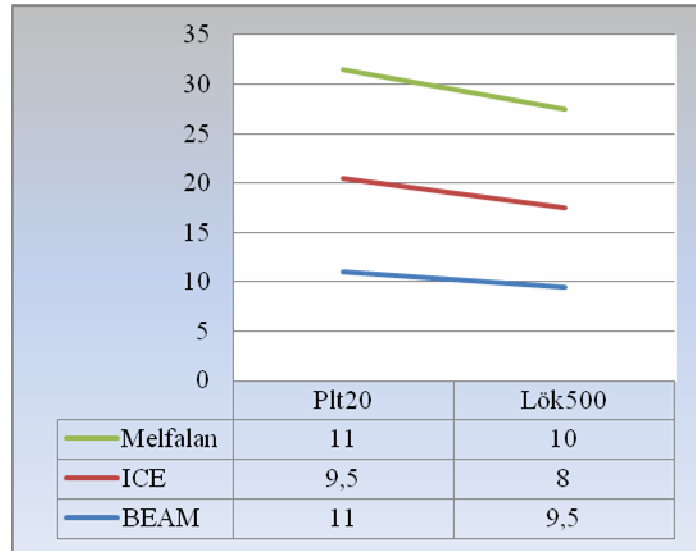


Şekil 11. Cinsiyete göre trombosit engrafman zaman (gün) eğrisi



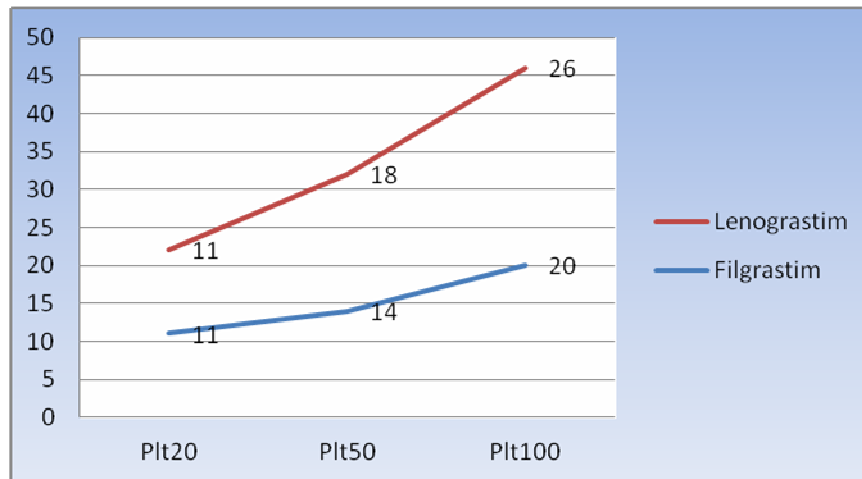
Şekil 12. Cinsiyete göre lökosit engrafman zaman (gün) eğrisi

Cinsiyetler arasında platelet ve lökosit engrafmanı açısından anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$).

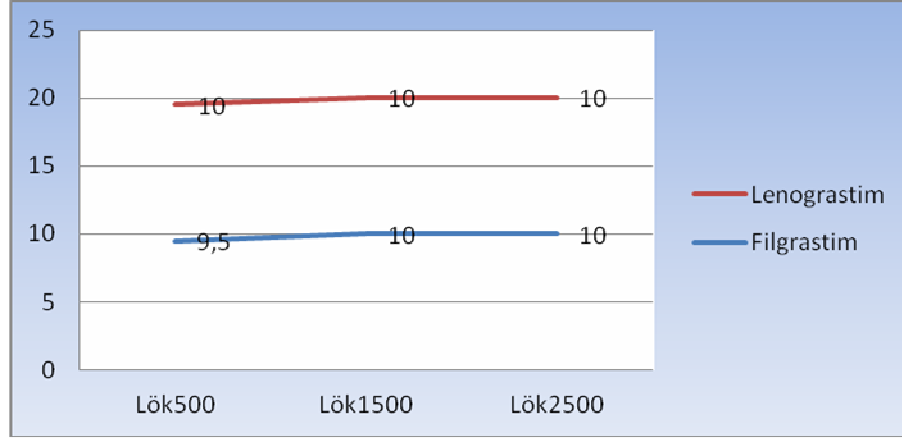


Şekil 13. Nakil KT'e göre engrafman günleri

Hazırlama rejimlerinin engrafman üzerine etkisine karşılaştırıldığında ICE kullanılan hastalarda BEAM kullanılan hastalara göre trombosit engrafmanının daha hızlı olduğu ayrıca nötrofil engrafmanının ICE kullanılan hastalarda Melfalan kullananlara göre daha hızlı olduğu gözlemlendi ($p<0,05$). Nakil sırasında kullanılan G-CSF ajanları filgrastim ve lenograstim arasındada trombosit ve lökosit engrafmanı üzerine anlamlı bir fark görülmedi ($p>0,05$).



Şekil 14. G-CSF ajanları ile trombosit engrafman günleri



Şekil 15. G-CSF ajanları ile lökosit engrafman günleri

Nakil sırasında kullanılan G-CSF ajanları filgrastim ve lenograstim arasındada trombosit ve lökosit engrafmanı üzerine anlamlı bir fark görülmedi ($p>0,05$).

Nakil sonrası dönemde hastaların %72,7'sinde nötropenik ateş gelişti. %74,1'i gram negatif mikroorganizmalara yönelik, %30,2'u gram pozitif mikroorganizmalara yönelik, %23,3'ü antifungal, %6'sı antiparaziter ve %2,6'sı antiviral tedavi aldı. Nakil sonrası 27 (%27,8) hastada nüks gelişirken 70 (%72,2) hastada nüks görülmedi. Nüks gelişen hastaların 13'ü ex oldu. İlk yüz gün içerisinde gerçekleşen mortalite 4 ölüm ile %3,7 idi. Ayrıca nakil sonrası 30.güne kadar olan ölümleri içeren peritransplant mortalite 1 ölüm ile % 0,9 idi. Bu hasta ciddi solunum yetmezliği ve enfeksiyona bağlı olarak kaybedildi.

5.TARTIŞMA

Otolog kök hücre ile yüksek doz kemoterapi malign hastalıkların büyük bir bölümüne karşı etkilidir. Bu yaklaşım hematolojik malignesilerde ve seçilmiş solid tümörlerin tedavisinde artan bir oranda kullanılmaktadır.

Hematopoetik yenilenmenin mekanizması tam olarak bilinmemesine karşın, kemik iliği engrafmanının çeşitli fazlarının olduğu görüşü yaygındır. Jones ve arkadaşları engrafmanın ilk fazını yönlenmiş progenitör hücrelerin, engrafmanın devamını sağlayan ikinci fazı ise pluripotent kök hücrelerin oluşturduğunu göstermişlerdir. Hematopoetik büyüme faktörleri özellikle yönlenmiş progenitör hücrelerin periferdeki sayısını artırdıkları için, bu faktörlerle mobilize edilerek yapılan PHKHN' de engrafmanın ilk fazı hızlıdır (74,81) . Ojeda ve arkadaşları ileri evre meme kanseri, lenfoma ve akut miyeloid lösemi tanıları olan 62 olguyu nakil sonrasında +5. günden itibaren 5µg/kg/gün dozunda G-CSF alan ve almayan gruplara randomize etmişler ve G-CSF alan grupta nötrofil engrafmanının daha hızlı olduğunu (nötrofil sayısının 500 /mm³ üzerine çıkma süreleri ortalamaları, 10 ve 12 gün; (p=0,008), platelet engrafmanının değişmediğini (platelet sayısının 20000 /mm³ üzerine çıkma süresi ortalamaları, 15 ve 12 gün; p=0,11) saptamışlar (82).

Schriber ve arkadaşları büyüme faktörü ile mobilize edilmiş ve büyüme faktörü verilmeden periferik progenitör hücre toplanarak yapılan nakillerin lökosit ve trombosit engrafman hızını çalışmışlar. Bolwell ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma ile uyumlu olarak mobilize edilmiş grupta daha hızlı bir engrafman bulduklarını rapor etmişlerdir (68,83).

Nakillerin yapıldığı ilk dönemlerde MNH kullanılmaktaydı. Ancak MNH sayısının engraftmanı yeterli oranda öngörmediği gösterildikten sonra kültür ortamlarında GM-CFU sayıları progenitör hücre miktarını belirlemede kullanılmıştır. Bu yöntemin zaman alıcı olması nedeni ile günümüzde kök hücre belirleyici ve bir yüzey antijeni olan, ayrıca akım sitometri yöntemi ile aynı günde tayin edilebilen, CD34+ hücre sayısı kullanılmaktadır (84). Lökosit ve trombosit engraftman gelişme süresi birçok etkene bağlı olarak değişebilmektedir. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hemotoji Bilim Dalı tarafından Ocak 2005–Ocak 2010 tarihleri arasında Otolog periferik HKHN yapılan 121 hasta çalışmaya alındı. Geriye dönük olarak yürütülen bu çalışmada OPHKHN yapılan hastalarda, engraftman gelişme hızı üzerine etkili faktörlerin araştırılması amaçlandı.

EBMT ve birçok çalışmada lökosit engraftmanı olarak nötrofil sayısının $>500 /\text{mm}^3$ ve trombosit engraftman gelişim sınırı olarak $20000 /\text{mm}^3$ kabul edilmiştir. Bizim çalışmamızda da aynı kriterler üzerinden engraftman süreleri değerlendirilmiş olup ayrıca lökosit $1500, 2500/\text{mm}^3$ ve trombosit $50000, 10000/\text{mm}^3$ engraftmanlarında değerlendirildi.

Hematolojik toparlanmanın zamanında olması için gerekli eşik CD34+ miktarı $2-2,5 \times 10^6/\text{kg}$ olmalıdır (83,85) ve $>10 \times 10^6/\text{kg}$ (86) ve $>15 \times 10^6/\text{kg}$ (87) CD34+ hücre sayılarında engraftmanı hızlandırmaktadır. Engraftman kinetikleri ve CD34+ hücre miktarı arasında pozitif yönde bir ilişki olduğu bilinmektedir. İlhan ve arkadaşlarının allojenik periferik kök hücre nakli yapılan hastalarda hematolojik iyileşme ile CD34+ hücre sayısı arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmalarına 45 hasta dahil edilmiş ve hastalar 3 gruba ayrılmış. Birinci gruptaki donörlere ($n=3$) $5 \mu\text{g/kg/ gün}$ G-CSF, ikinci gruba ($n=37$) $10 \mu\text{g/kg}$ ve üçüncü gruba $15 \mu\text{g/kg}$ G-CSF uygulanmış. Tüm gruplardan ortalama $5,82 \times 10^6/\text{kg}$ CD34+ hücre toplanmış. Ortalama granülosit engraftmanı 14 gün ve trombosit engraftmanı 17 günde sağlanmış. Sonuç olarak bütün gruplarda CD34+ hücre dozuyla daha hızlı hematolojik iyileşme arasında bir korelasyon olduğu gösterilmiş (71). Çalışmamızda CD34+ hücre sayısı direk olarak ele alındığında ile platelet ve nötrofil engraftmanı arasında anlamlı fark gözlenmedi. Ancak CD34+ hücre sayısı dört gruba ayrılarak değerlendirildiğinde CD34+ hücre sayısı $>7,8 \times 10^6 /\text{kg}$ olan grupta diğer gruplara göre engraftmanın daha hızlı olduğu gözlemlendi. Gerek lökosit gerekse de trombosit engraftmanı gelişme süresini ‘CD34+ hücre sayısı’ parametresinin direk olarak fazla

etkilememesinin nedeninin, olgulara gereksinim duyulandan daha çok miktarlarda CD34+ hücre içeren aferez ürünü infüze edilmesi (ortalama $5,98 \times 10^6/\text{kg} \pm 3,98$) olabileceği düşünüldü.

Gorin ve arkadaşları düşük hücre sayıları ile nakil yapılan olgularda engrafmanın olmadığını yada yavaş olduğunu bulmuşlar ve $0,3 \times 10^6/\text{kg}$ CD34+ hücre infüze edilen bir hastada, megakaryositer serinin hiç gelişmediğini saptamışlardır (88). Bizim yaptığımız çalışmada sadece 1 hasta $0,6 \times 10^6/\text{kg}$ CD34+ hücre almış olup bu hastada da beklenen günler içinde (lökosit 11., trombosit 12. gün) engrafman olmuştur. CD34+ hücre sayısı en düşük grup olan $0,6-2,5 \times 10^6/\text{kg}$ grubunda da platelet 10,4. gün, lökosit 9,9. günde engrafman gelişmiştir. Engrafman süresi açısından daha yüksek gruplarla arada istatistiksel fark tespit edilmemiştir. Daha yüksek düzeylerde özellikle $>7,8 \times 10^6/\text{kg}$ 'da engrafman sonrası kan değerlerinde daha hızlı yükselme olsada daha düşük değerlerde nakil yapılmasından kaçınılmamalıdır.

Hematopoetik büyüme faktörleri, kemik iliğindeki progenitör hücrelerin proliferasyonunu ve onlardan oluşan tamamıyla farklılaşmış kan hücrelerinin fonksiyonlarını uyaran doğal glikoproteinlerdir. G-CSF, nötrofillerin kemik iliğinde üretimini ve vücuttaki fonksiyonlarını uyarır. Rekombinat G-CSF'in glikozillenmemiş biçimine filgrastim, glikozillenmiş biçimine lenograstim adı verilir. 2003 yılında Kim ve arkadaşlarının retrospektif vaka kontrollü yaptıkları bir çalışmaya 17 ve 63 yaş arası 85 hasta alınmış. Hastalardan 31'i hodgkin dışı lenfoma, 35'i meme kanseri, 9'u multiple myelom, 5'i lösemi, 1'i Ewing sarkom ve 1'i de over kanseri imiş. 49 hastaya filgrastim, 36 hastaya lenograstim PHKHN'den 1 gün sonra başlanıp engrafmana kadar devam edilmiş (89). Filgrastim alan grupta lenograstime göre platelet ($19,5 \pm 11,6$ ve $27,2 \pm 10,8$ gün $p=0,006$) ve lökosit ($13,2 \pm 8$ ve 19 ± 10 gün $p=0,004$) engrafmanı daha hızlı gelişmiş ve buda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş.

Bonig ve arkadaşlarının (90) 2001 yılında yaptığı bir çalışmaya 11 hasta dahil edilmiş. Hastalara kemoterapi bitiminden bir gün sonra G-CSF yapılamaya başlanmış. Hastalara toplam 33 siklus ortalama hasta başına 3 siklus G-CSF yapılmış. Birinci siklusta lenograstim yapılan hastaya ikinci siklusta filgrastim ve üçüncü siklusunda yine lenograstim yapılmış. Sikluslar iki grup olarak birleştirilerek

toplam 22 grup elde edilmiş. Grupların nötropeniden çıkış süreleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiki olarak anlam bulunamamış.

Bizim çalışmamızda tüm hastaların nakil sonrası engrafmanını hızlandırmak, böylece hastaların nötropenik dönemde infeksiyöz komplikasyonlardan korunmasını ve hastanede kalış sürelerinin kısaltılması amacıyla her iki G-CSF ajanı kullanılmıştır. Çalışmamızda nakil sonrası engrafmana etkisi bakımından iki G-CSF ajanı lenograstim ve filgrastim karşılaştırıldığında G-CSF ajanları arasında istatistiki olarak engrafman gelişimi üzerine anlamlı fark saptanmadı. Bizim bulgumuzla uyumlu olarak Saccardi ve arkadaşlarının (91) yaptığı bir çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiş olup literatürde filgrastimin daha etkili olduğunu gösteren (92) ve aynı zamanda lenograstimin avantajlı olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (8,93). Nakil sonrasında kullanılan büyüme faktörleri arasındaki farklar kesin olarak ortaya konulmamış olması nedeniyle seçilecek ajan tercih edilirken hekim tercihinde maliyeti ve kullanım kolaylığı gibi diğer faktörler gözönüne alınabilir.

Yaşla ilişkili olarak kemik iliği rezervinde bazı değişikliklerin olabileceği düşüncesi ile, olguların yaşlarının hematopoetik engrafman gelişme süresine olan etkisi de değerlendirilmeye alındı.

Goncalves ve arkadaşlarının (8) 2009 yılında yaptıkları bir çalışmada 25'i otolog PKHN ve 40'ı allojenik PKHN hastası toplam 65 hasta çalışmaya alınmış. Engrafmanı etkileyen majör faktörlerin değerlendirildiği bu çalışmada hastalar 20 ve 60 yaş arası 6 gruba ayrılmış. 50-59 arası yaş grubunda engrafmanın daha hızlı olduğu gösterilmiş.

Bizim çalışmamızda PKHN uygulanan olguların yaşı gruplandırıldığında ve direk olarak değerlendirildiğinde lökosit ve trombosit engrafman gelişme süresi arasında istatistiki olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bu bulgulara göre 20 yaş altı ile 60 yaş üstü gruplar arasında bile fark olmaması nakle alınacak hastalarda engrafman göz önüne alındığında sadece yaşın nakil açısından kısıtlayıcı bir faktör olmadığı söylenebilir.

Bazı araştırmacıların sonuçlarında PKHN'ye hazırlık öncesi dönemde radyoterapi uygulanan ve özellikle pelvik bölgeye radyoterapi verilen olgularda kemik iliği yenilenmesinde gecikme olduğu rapor edilmiş (94). Bu nedenle daha önce özellikle pelvik bölgeye veya daha geniş bir alana radyoterapi uygulanıp PKHN programına

alınacak olgularda daha fazla aferez işlemi yapmak gerekebileceği yorumu getirilmiştir (74,81). Bizim olgularımızda lökosit ve trombosit engrafman gelişme süreleri, radyoterapi almayan olgularda tespit edilen engrafman sürelerinden anlamlı olarak farklı değildi. Bizim bulgularımızla uyumlu olan ve özellikle trombosit engrafman gelişme süresi ile ilişkisiz olduğunu vurgulayan Kessinger ve arkadaşlarının ayrıca Bolwell ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalar mevcuttur (81,95). Nakil öncesi fazla kemoterapi almış olgularda hematopoetik yenilenmenin daha geç olduğu bilindiğinden nakil planlanan hastalarda radyoterapi bazlı tedavilerin ön planda düşünülmesinin daha iyi sonuçlar vereceği söylenebilir.

Kemik iliği nakli yapılan hastalarda infeksiyonlar önemli bir morbidite ve mortalite sebebi olmaya devam etmektedir. Bu grup hastalarda görülen infeksiyonlara neden olan mikroorganizmaların sıklığı uygulanan tedavi yaklaşımlarına göre ve nakilden sonra geçen süreye bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Hematopoetik kök hücre nakli sonrasında infeksiyon sıklığının %5 ile %20 arasında olduğu bildirilmiştir. Nakil sonrası nötropenik dönemde bakteriyel ve fungal infeksiyonlar ön sırada gelmektedir. Otolog nakil yapılan hastalarda nötrofil engrafmanından sonra infeksiyon sıklığı çok azalırken, allojenik nakil yapılan hastalarda GVHH gelişimine bağlı olarak değişen sıklıklarda görülmektedir.

Nötropenik dönemde ateş kemik iliği nakil alıcılarında sık karşımıza çıkan bir durumdur. Nötropenik hastalarda ateş pek çok sebepten (ilaç, infart; kan ürünü nakli, vb.) kaynaklanabilirse de aksi kanıtlanıncaya kadar ateşin sebebi infeksiyon olarak kabul edilmelidir. Otolog HKHN’de nötropenik dönem periferik kök hücre kaynağı kullanılması durumunda kemik iliği kaynaklı kök hücre kullanılmasına göre daha kısa sürelidir. Genel seyir nötropeninin kısa sürmesi ve ateşin sıklıkla nötropeninin düzelmesi ile düşmesidir. Ancak otolog transplantasyon öncesi hastanın altta yatan hastalığı, bu nedenle gördüğü tedavi tipi/tipleri ve kullanılan KT/veya RT’nin yol açtığı infeksiyon etkenlerinin giriş kapısı olan mukoza bütünlüğü bozulmasının derecesi infeksiyona eğilimi etkileyen diğer faktörlerdir. Otolog HKHN sonrası gelişen in vitro T hücre işlev bozukluğu, neredeyse allogeneik HKHN’de ki kadar ağır olmakla birlikte otolog transplant alıcılarında infeksiyöz komplikasyonlar daha hafif seyrlidir. Otolog yada allojenik HKHN alıcılarında nötropenik dönemde infeksiyöz komplikasyon gelişme sıklığı benzerdir.

Offidani ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmaya OHKHN yapılan 150 hasta dahil edilmiş. Bütün hastalarda nötropeni gelişmiş ve ayrıca da 115 (%76,6) hastada da nötropenik ateş gelişmiş. 20 (%55,5) hastada gram pozitif bakteriyemi ve 13 (%36,2) hastada gram negatif bakteriyemi gelişmiş. Hiçbir hastada mantar enfeksiyonu gelişmediği bildirilmiştir (96).

Reich ve arkadaşlarının 66' sını solid tümör, 36' sını lenfoma ve 14'ü multiple myelomlu 178 otolog kök hücre nakli yapılan hastaları retrospektif olarak değerlendirdikleri çalışmalarında en fazla gram pozitif kok patojen olarak tesbit edilmiş ve % 63'üne antimikrobiyal tedavi uygulanmış (97).

Bizim çalışmamızda nakil sonrası dönemde hastaların % 72,7'sinde nötropenik ateş gelişti. % 74,1'i gram negatif , %30,2'u gram pozitif, % 23,3'ü antifungal, % 6'sı antiparaziter ve % 2,6'sı antiviral tedavi aldı. Ayrıca nakil sonrası nötropenik ateş gelişen ve nötropenik ateş görülmeyen gruplar arasında da engrafman üzerine istatistiki olarak anlamlı bir fark izlenmedi. PKHN sonrası olgularda erken hematopoetik engrafmanın ortaya çıkması nakle bağlı morbidite ve mortalite insidansının azalmasında ve naklin başarısını belirlemede çok önemli bir faktördür.

Çalışmamızda nakil öncesi alınan radyoterapinin ve yaşın engrafman üzerinde anlamlı etkisinin olmaması nedeniyle nakil planlanan hastalarda radyoterapi bazlı tedavilere ağırlık verilmesine ve yaşın engrafman açısından kısıtlayıcı bir faktör olmadığı sonucuna varabiliriz. Ayrıca kemik iliği yenilenmesini artırmada optimal periferik kök hücre nakil protokolünü belirlemek, miyeloablatif tedaviden sonra hematopoetik yenilenmeyi hızlandırmak ve engrafmanı etkileyen diğer faktörleri belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

1. Bu çalışmada Ocak 2005 ile Ocak 2010 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı Erciyes Transplant Merkezi Ünitesi'nde OHKHN yapılan 121 hastanın sonuçları geriye dönük olarak değerlendirildi.
2. Nakil yapılan hastaların 80'i erkek (%66,1), 41'i (%33,9) kadın idi. Yaş ortalaması $43 \pm 14,5$ ortanca 43 yıl (en küçük hasta 16 en büyük hasta 71 yaşında) idi
3. Hastaların 39'u (%32) MM, 34'ü (%28) NHL, 33'ü (%27) HL, 9'u (%8) akut lösemi, 6'sı (%5) solid tümörlü hasta idi. Akut lösemi hastalarının 8'i AML ve 1'ide bifenotipik lösemi idi. Solid tümörlü 2 hasta Ewing Sarkom, birer hasta koryokarsinom, osteosarkom, PNET ve testis tümörü idi.
4. Trombosit ve lökosit engrafmanı üzerine cinsiyetin ve tanının etkisi tespit edilmedi. Ayrıca yaş gruplandırıldığında ve direk olarak değerlendirildiğinde de anlamlı fark tespit edilmedi.
5. Nakil öncesi dönemde radyoterapi uygulanan ile radyoterapi almayan hastalar arasında engrafman açısından anlamlı fark tespit edilmedi.
6. Yapılan çalışmada nötrofil engrafmanı ortalama $10,1 \pm 2,3$ trombosit engrafmanı $11,5 \pm 3,9$ günde gerçekleşmişti.

7. Hastalara verilen CD 34+ hematopoetik kök hücre miktarı ortalama $5,98 \times 10^6/\text{kg} \pm 3,98$ ortanca $5,2 \times 10^6/\text{kg}$ idi (en düşük $0,6 \times 10^6/\text{kg}$ en yüksek $19,57 \times 10^6/\text{kg}$).
8. CD34+hücre sayısı ile engrafman üzerine anlamlı etki tespit edilemezken CD34+ sayıları gruplandırılarak değerlendirildiğinde yüksek CD34+ hücre sayılarında engrafmanının hızlı olduğu tespit edildi.
9. Hazırlama rejimlerinden ICE kullanılan hastalarda BEAM kullanılan hastalara göre platelet engrafmanının daha hızlı olduğu ayrıca nötrofil engrafmanının ICE kullanılan hastalarda Melfalan kullananlara göre daha hızlı olduğu tespit edildi.
10. Nakil sırasında kullanılan G-CSF ajanları filgrastim ve lenograstim arasındada platelet ve lökosit engrafmanı üzerine anlamlı bir fark tespit edilmedi.
11. Nakil sonrası dönemde hastaların %72,7'sinde nötropenik ateş gelişti. %74,1'i gram negatif , %30,2'u gram pozitif, %23,3'ü antifungal, %6'sı antiparaziter ve %2,6'sı antiviral tedavi aldı.
12. Nakil sonrası nötropenik ateş gelişen ve nötropenik ateş görülmeyen gruplar arasında da engrafman üzerine anlamlı bir fark izlenmedi.

KAYNAKLAR

1. Armitage JO. The History of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation. In: Appelbaum FR, Forman SJ, Negrin KG, editors. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation .United Kingdom: Wiley-Blackwell ; 2009. p. 8-14.
2. Davies SM, Ramsay NK, Haake RJ, et al. Comparison of engraftment in recipients of matched sibling of unrelated donor marrow allografts. Bone Marrow Transplant. 1994; 13: 51-7.
3. EBMT criteria, form MED-A, 2007.
4. Schwartzberg L, Birch R, Blanco R, Wittlin F, Muscato J, Tauer K, Hazelton B, West W: Rapid and sustained hematopoietic reconstitution by peripheral blood stem cell infusion alone following high-dose Chemotherapy. Bone Marrow Transplant.1993; 11: 369-374.
5. Weaver CH, Hazelton B, Birch R, Palmer P, Allen C, Schwartzberg L, West W. An analysis of engraftment kinetics as a function of the CD34 content of peripheral blood progenitor cell collections in 692 patients after the administration of myeloablative chemotherapy. Blood. 1995 ;86 : 3961-9.
6. Bender JG, To LB, Williams S et al. Defining a therapeutic dose of peripheral blood stem cells. J Hematotherapy. 1992; 1: 329-341.
7. Goncalves TL, Benvenuto DM, Bonfanti G. Specific Factors Influence the Success of Autologous and Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Oxid Med Cell Longev. 2009 ;2(2):82-7.
8. Kansu E, Kök hücre biyolojisi ve plasmasitesinde güncel kavramlar, Hacettepe Tıp Dergisi 2005; 36:191-197.
9. Kuby Cells and organs of immun system, Immunology, 1997, (3): 47-83.

10. Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik M. Part I. An Introduction to Immunobiology and Innate Immunity. 5th edition New York and London. Immunobiology, 2001.
11. Aydın F, Gürtekin M, (Edit: Çarın MN), İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları, Nobel Tıp Kitapevi. Tıbbi Biyoloji, 2002; 300-304.
12. Kufe DW, Pollock, RE, Weichselbaum RR, Bast RC, Ted S, Holland JF, (Edit:Frei III Emil). Hematopoietic System ed. Hamilton (Canada). Cancer Medicine. 2003, (6):34.
13. Dyer P, Middleton D. Madison, WI, U.S.A. Histocompatibility testing a practical Approach. 1992, 3-8.
14. Bapat S. Similarities and Variations in the Theme of Normal Stem Cells. Cancer Stem Cells: Identification and Targets U.S.A.; Wiley& Sons Inc ;2009. p. 1-26.
15. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Immune responses to tissue transplants, Second edition. By WB. Saunders Company. Cellular and Molecular Immunology, 1994, (2): 339-343.
16. Appelbaum FR, Herzig GP, Ziegler JL, et al. Successful engraftment of cryopreserved autologous bone marrow in patients with malignant lymphoma. Blood 1978; 52: 85-95.
17. Kernan NA, Flomenberg N, Dupont B, et al. Graft rejection in recipients of T-cell-depleted HLA-nonidentical marrow transplants for leukemia. Transplantation 1987; 43: 842-847.
18. Sandell L, Johnson G, Przepiorka D, et al. Phenotype and function of Tcells associated with marrow graft failure and rejection. In: Martelli MF, Grignani F, Reisner Y, eds. T Cell Depletion in Allogeneic Bone Marrow Transplantation. Sereno Symposia Review No. 13, New York: Raven Press 1988; 49-56.
19. Areman EM, Deeg HJ, Sacher RA. Bone Marrow and Stem Cell Processing: A Manual of Current Techniques. Philadelphia: F.A. Davis & Co., 1992.

20. Momin F, Chandrasekar PH. Antimicrobial prophylaxis in bone marrow transplantation. *Ann Intern Med.* 1995 1;123: 205-15.
21. Siena S, Bregni M, Brando B et al. Circulation of CD34+ hematopoietic stem cells in the peripheral blood of highdose cyclophosphamide treated patients: enhancement by intravenous recombinant human granulocyte macrophage colony stimulating factor. *Blood* 1989; 74: 1905-1914.
22. Korbling M, Burke P, Braine H et al. Successful engraftment of blood derived normal hematopoietic stem cells in chronic myelogenous leukemia. *Exp Hematol* 1981; 9: 684-690.
23. Sharp JG, Arnitage J, Crouse D et al. Are occult tümör cells present in peripheral stem cell harvests of candidates for autologous transplantation? In: Dicke KA, Spitzer G, Jagannath S et al., eds. *Autologous Bone Marrow Transplantation: Proceedings of the Fourth International Symposium*, 1989; 693-696.
24. Broxmeyer HE, Gluckman E, Auerbach AD, et al. Human Umbilical cord blood: A clinically useful source of transplantable hematopoietic stem/progenitor cells. *Int J Cell Cloning.* 1990; 1:76-89.
25. Touraine JL. Transplantation of both fetal liver and thymus in severe combined immunodeficiencies: Interaction between donör's and recipient's cells. In: Lucarelli G, Fliedner TM, Gale RP, eds. *Fetal Liver Transplantation.* Amsterdam: Excerpta Medica, 1980; 276-283
26. Sandmaier BM, Storb R, Kinley J, et al. Evidence of allogeneic stromal engraftment in the bone marrow using canine mesenchymal stem cells. *Blood.* 1998; 92:116a.
27. Strasser SI, McDonald GB. Hepatitis viruses and hematopoietic cell transplantation: A guide to patient and donor management *Blood.* 1999; 93:1127-36.
28. Tabbara IA. Allogeneic Bone Marrow Transplantation. *Southern Med. J.* 1996; 89 (9): 857-868.
29. Ikehara S. New strategies for allogeneic BMT. *Bone Marrow Transplantation,* 2003; 1 : 73-5.

30. Roitt I. The recognition of antigens. Roitt's Essentials Immunology, 1997(9); 370-371.
31. Peakman M, Vergani D. Basic and Clinical Immunology. Transplantation, 1997,160
32. Douglas CD, Barbara KO, Mang X. Analysis of Primitive CD34– and CD34+Hematopoietic Cells from Adults: Gain and Loss of CD34 Antigen by Undifferentiated Cells Are Closely Linked to Proliferative Status in Culture Stem Cells 2004, 22: 556-569.
33. Kirkpatrick C, JAMA. Transplantation Immunology, 1987, 258: 2993-3000.
34. Atamer T. Kemik İligi Transplantasyonu ve Sonuçları, Aktüel Tıp dergisi, 1996,1:79.
35. Demirer T, Buckner CD, Bensinger WI. Optimization of peripheral blood stemcell mobilization. Stem Cells, 1996, 14:106-116.
36. Schmit-Pokorny K. Blood and Marrow Transplantation: Indications, Procedure, Process. In: Ezzone S, Schmit-Pokorny K, editors. Blood And Marrow Stem Cell Transplantation. USA: Jones and Bartlett; 2007. p.75-108
37. Arat M, Arpacı F, Ertem M, Gürman G; Turkish Transplant Registry. Turkish Transplant Registry: A Comparative Analysis Of National Activity With The EBMT European Activity Survey. Bone Marrow Transplant. 2008; 42: 142-145.
38. Philip T, Armitage JO, Spitzer G, et al. Highdose therapy and autologous bone marrow transplantation after failure of conventional chemotherapy in adults with intermediate grade or high grade nonHodgkin's lymphoma. N Engl J Med,1987 316 (24):1493-8.
39. Gulati S, Yahalom J, Acaba L, et al. Treatment of patients with relapsed and resistant nonHodgkin's lymphoma using total body irradiation, etoposide and cyclophosphamide and autologous bone marrow transplantation. J Clin Oncol. 1992; 10: 936-43.
40. Verdonck LF, Dekker AW, Lokhorst HM, Petersen EJ, Nieuwenhuis HK: Allogeneic versus autologous bone marrow transplantation for refractory and recurrent lowgrade nonHodgkin's lymphoma. Blood. 1997; 90: 420-1.

41. Shipp MA, Harrington DP, et al: A predictive model for aggressive nonHodgkin's lymphoma: The International NonHodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med.* 1993; 329: 987-94
42. Gratwohl A, Baldomero H, Frauendorfer K, Urbano-Ispizua A, Niederwieser D, Joint Accreditation Committee of the International Society for Cellular Therapy ISCT, et al: Results of the EBMT activity survey 2005 on haematopoietic stem cell transplantation: Focus on increasing use of unrelated donors. *Bone Marrow Transplant* 2007; 39:71-87.
43. Scmitz N, Pfistner B, Sextro M, et al: Aggressive conventional chemotherapy compared with high dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin disease: A randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2065-2071.
44. Linch D, Winfield D, Goldstone A, et al: Dose intensification with autologous bone marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin disease: Results of a BLNI randomised trial. *Lancet* 1993; 341:1051-1054.
45. Yuen AR, et al. Comparison between conventional salvage therapy and high-dose therapy with autografting for recurrent or refractory Hodgkin's disease. *Blood* 1997, 89: 814-822
46. Vose JM, Zhang MJ, Rowlings PA, et al: Autologous transplantation for diffuse aggressive non-Hodgkin lymphoma in patients never achieving remission: A report from the Autologous blood and Marrow Transplant Registry. *J Clin Oncol* 2001; 19: 406-413.
47. Provan D, Bartlett P, Pandite L, Zwicky C, et al: Eradication of polymerase chain reaction detectable chronic lymphocytic leukemia cells is associated with improved outcome after bone marrow transplantation. *Blood.* 1996; 88: 2228-41.
48. Jagannath S, Barlogie B. Autologous bone marrow transplantation for multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1992; 6: 437-62.
49. Barlogie B, Hall R, Zander A, et al: High dose melphalan with autologous bone marrow transplantation for multiple myeloma. *Blood* 1986; 67:1298-1301.

50. Attal M, Harousseau J, Facon T, et al: Double autologous transplantation improves survival of multiple myeloma patients: Final analysis of a prospective randomized study of the “Intergroupe Francophone du Myelome”(IFM94). *Blood* 2002;100:5a.
51. Badros A, Barlogie B, Siegel E, et al. Results of autologous stem cell transplant in multiple myeloma patients with renal failure. *Br J Haematol* 2001; 114:822-9.
52. Eibl B, Schwaighofer H, Nachbaur D, et al. Evidence for a graft versus tumor effect in a patient treated with marrow ablative chemotherapy and allogeneic bone marrow transplantation for breast cancer. *Blood*. 1996; 88:1501-12.
53. Schwartzberg LS, Birch R, Hazelton B, et al. Peripheral Blood Stem Cell Mobilization by Chemotherapy with and without Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor. *J. Hamatoher*. 1992; 1: 317-320.
54. Arpacı, F, Kömürcü Ş, Öztürk B, et al. A Successful and Simplified Filgrastim Primed Single Apheresis Method Without Large Volume Apheresis for Peripheral Blood Stem Cell Collection. *J. Clin Oncol*. 2000; 30: 159-164.
55. Blume KG, Amylon MD. The evaluation counseling of candidates for hematopoietic stem cell transplantation in: Thomas DE, Blume KG, Forman SJ, Appelbaum FR eds. *Thomas' Hemotopoietic Cell Transplantation* 3rd edn. Blackwell Science, Malden MA: 2004: pp. 449-461
56. Villela L, Süreda A, Canals C, et al. Low transplant related mortality in older patients with hematologic malignancies undergoing autologous stem cell transplantation. *Haematologica*. 2003 ;88: 300-5.
57. Goldberg SL, Klumpp TR, Magdalinski AJ, Mangan KF. Value of the pretransplant evaluation in predicting toxic day 100 mortality among blood stemcell and bone marrow transplant recipients. *J Clin Oncol*. 1998 ; 16: 3796-3802.
58. Parikh CR, McSweeney PA, Korular D, et al. Renal dysfunction in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Kidney Int*. 2002; 62: 566-73.

- 59.** Robinson SP, Goldstone AH, Mackinnon Q, et al. Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation. Chemoresistant or aggressive lymphoma predicts for a poor outcome following reduced intensity allogeneic progenitor cell transplantation: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation. *Blood*. 2002 Dec 15;100:4310-6.
- 60.** Hematopoietic cell transplantation Blackwell Science 2nd edition, 1998; 371-381
- 61.** Goldberg SL, Klumpp TR, Magdalinski AJ, Mangan KF. Value of the pretransplant evaluation in predicting toxic day 100 mortality among blood stem cell and bone marrow transplant recipients. *J Clin Oncol*. 1998 ;16:3796-802.
- 62.** Strasser SI, McDonald GB. Hepatitis viruses and hematopoietic cell transplantation: A guide to patient and donor management *Blood*. 1999; 15;93:1127-36.
- 63.** Sucak GT. Hematopoietik kök hücre nakil adayının nakil öncesi değerlendirilmesi. *Türkiye klin. Hematol*. 2003;1:16
- 64.** Hematopoietic cell transplantation Blackwell Science 2nd edition, 1998; 371-381 Williams LA, McCarthy PL patient and donor evaluation in: Burt RK, Deeg JD, Lothian TS, Santos GW, Bone marrow aspiration Landes Bioscienceist edition. 199-14-21.
- 65.** Gorin NC, Aegerter P, Auvert B. et al. Autologous bone marrow transplantation for acute myelocytic leukemia in first remission: a European survey of the role of marrow purging. *Blood*. 1990 15:75: 1606-14.
- 66.** Gazitt Y, Reading CC, Hoffman R, et al. Purified CD34+ Lin- Thy+ stem cells do not contain clonal myeloma cells. *Blood*. 1995 1; 86: 381-9.
- 67.** Donohue J, Homge M, Kernan NA. Characterization of cells emerging at the time of graft failure after bone marrow transplantation from an unrelated marrow donor. *Blood* 1993; 82: 1023-29.

68. Bolwell BJ, Goormastic M, Yanisens T. et al. Comparasion of G-CSF with GM-CSF for Mobilizing Peripheral Blood progenitor Cells and for Enhancing Marrow Recovery After Autologous Bone Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplant. 1994; 14: 913-8.
69. Atkinson K. Hematopoietic reconstruction posttransplant. In: Clinical bone marrow and blood stem cell transplantation. Ed. K. Atkinson. 2nd edition, Cambridge Un. Press, UK. Pp.74-98
70. Bensinger WI, Martin PJ, Storer B, et al. Transplantation of bone marrow as compared with peripheral blood cells from HLA-identical relatives in patients with hematologic cancers. New Engl J Med. 2001; 344: 175-181.
71. İlhan O, Arslan Ö, Arat M, et al. The impact of CD34 (+) cell dose on engraftment in allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. Transfusion Science. 1999; 20: 69-71.
72. Bishop MR, Tarantolo SR, Geller RB. et al. A randomized double blind tiral of filgrastim versus placebo following allogeneic blood stem cell transplantation. Blood 2000; 96: 80-85.
73. SN Wolff : Second hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of graft failure, graft rejection or relapse after allogeneic transplantation. Bone Marrow Transplantation 2002; 29: 545–552.
74. Morse EM, Tuck D, Ascensao J, Sorba S, Dainiak N. Factors Affecting Recovery After Blood Stem Cell Transplantation. Annals of Clinical and Laboratory Science. 1993;23(2): 89-96.
75. Bensinger WI. High-dose Preparatory Regimens. In: Appelbaum FR, Forman SJ, Negrin KG, editors. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation .United Kingdom: Wiley-Blackwell ; 2009. p. 316-332.
76. Leather HL, Wingard JR. Bacterial Infections. In: Appelbaum FR, Forman SJ, Negrin KG, editors. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation .United Kingdom: Wiley-Blackwell ; 2009. p. 1325-1345.
77. Brown MY. Fungal Infections after Hematopoietic Cell Transplantation. In: Appelbaum FR, Forman SJ, Negrin KG, editors. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation .United Kingdom: Wiley-Blackwell ; 2009. p. 1346-1366.

78. Ito JI. Herpes Simplex Virus Infections. In: Appelbaum FR, Forman SJ, Negrin KG, editors. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation .United Kingdom: Wiley-Blackwell ; 2009. p. 1382-1387.
79. KlumppTR, Mangon KF, Goldberg SL et al. Granulocyte Colony-stimulating Factor Accelerates Neutrophil Engraftment Following Peripheral-blood Stem-cell transplantations. J Clin Oncol. 1995; 13: 1323-7.
80. Piccirilla N, Sica S, Lourenti L et al. Optimal Timing of G-CSF Administration afte CD34+Immunoselected Peripheral Blood Progebitor Cell Transplantation. Bone Marrow Transplant. 1999; 23: 1245-50.
81. Bolwell BJ, Fishleder SW, Andresen AE. et al. G-CSF Primed Peripheral Blood Progenitor Cells in Autologous Bone Marrow Transplantation: Parameters Affecting Bone Marrow Engraftment. Bone Marrow Transplantation. 1993; 12: 609-614.
82. Ojeda E, Garcia-Bustos J, Aquado M. et al. A Prospective Randomized Trial of Granulocyte Colony Stimulating Factor Therapy after Autologous Blood Stem Cell Transplantation in Adults. Bone Marrow Transplant.1999; 24: 601-607.
83. Schriber JR, Chao NJ, Long GD, Negrin RS, Blume KG. Accelerated Platelet Recovery with G-CSF-Primed PBPCs Following Autologous Bone Marrow Transplantation for Patients With Hodgkin's Disease. Compress Abstract Review: American Society of Hematology, 34th Annual Meeting 1063,1992.
84. Sutherland DR, Anderson L, Keeney M et al. The ISHAGE guidelines for CD34+ cell determination by flow cytometry. J Hematotherapy.1996 ; 5: 213-226
85. To LB, Haylock DN, Simmons PJ, Juttner CA. The Biology and Clinical Uses of Blood Stem Cells. Blood 1997; 89: 2233–2258.
86. Weaver CH, Hazelton B, Birch R et al. An analysis of engraftment kinetics as a function of the CD34 content of peripheral blood progenitor cell collections in 692 patients afterthe administration of myeloablative chemotherapy. Blood.1995; 86: 3961–3969.

87. Ketterer N, Salles G, Raba M, et al. High CD34 cell counts decrease hematologic toxicity of autologous peripheral blood progenitor cell transplantation. *Blood*. 1998; 91: 3148–3155.
88. Gorin NC, Lopez M, Laporta P. Preperation and Successful Engraftment of Purified CD34+ Bone Marrow Progenitor Cells in Patients With Non-Hogkin's Lymphoma. *Blood*. 1995; 85(6): 1647-1654.
89. Kim IH, Park SK, Suh OK, Oh JM.: Comparison of Lenograstim and Filgrastim on Haematological Effects After Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation with High-dose Chemotherapy. *Curr Med Res Opin*. 2003; 19 : 753-759.
90. Bonig H, Silbermann S, Weller S, et al. Glycosylated vs non-glycosylated granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) results of a prospective randomised monocentre study. *Bone Marrow Transplant*. 2001 ; 28 : 259-64.
91. Saccardi R, Avanzi G, Bezzini R. Mobilization of PBSC for hematological rescue: comparison between glycosylated and non-glycosylated G-CSF. *Bone Marrow Transplant* 1997; 19; S11 (Suppl 11; Abstr 43)
92. Watts MJ, Addison I, Long SG, et al. Crossover study of the haematological effects and pharmacokinetics of glycosylated and non-glycosylated G-CSF in healthy volunteers. *Br J Haematol*. 1997; 98: 474-9.
93. Rebischung JN, Deletie E, Larrourou P, et al. Comparison of Lenograstim and Filgrastim. Clinical and economic studies. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994; 14: 260 (Abstr 713).
94. Champagne M, Piantodosi S, Fresia A, Davis J, Wiley JS. Identification of Risk Factors for Delayed Bone Marrow Engraftment by Multivariate Analysis in Patients With Solid Tumors After Unpurged Autologous Bone Marrow Transplant (ABMT). *Proc. Annu. Meet. Am. Soc. Clin. Oncol*. 1993; 12: 1474.
95. Kessinger A, Anderson J, Vose J, Bierman P, Armitage J. O.: Lymphoma Patients Who Require Platelet Transfusions During Blood Stem Cell Collection Have Slower Platelet Recovery After High-Dose Therapy And Autotransplant. *Blood*. 1995; 86 (10) Suppl. 1: 397.

96. Offidani M, Corvatta L, Olivieri A et al. Infectious complications after autologous peripheral blood progenitor cell transplantation followed by G-CSF Bone Marrow Transplant. 1999 ;24 (10) :1079-87.
97. Reich G, Mapara MY, Reichardt P, Dörken B, Maschmeyer G. Infectious complications after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation: comparison between patients with lymphoma or multiple myeloma and patients with solid tumors. Bone Marrow Transplant. 2001; 27(5): 525-9.

T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Arş. Gör. Dr. Fatma DOĞRUEL'e ait, 'Otolog Periferik Kök Hücre Nakli Sonrası Engrafmanı Etkileyen Faktörler' adlı çalışma, jürimiz tarafından, Erciyes Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

..../..../

İmza :

Başkan Mustafa Cebeci İmza

Üye Burak Tazın İmza

Üye Sebnem Gürsoy İmza

Üye Gökhan Metan İmza

Üye Leylagül KAYNAR İmza