

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ ÖNCESİ KOMORBİDİTE
SKORLARININ VE GERİATRİK TESTLERİN NAKİL
SONUÇLARINA ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. MERVE KESTANE

TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr. ZÜBEYDE NUR ÖZKURT

ANKARA
MAYIS 2019

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ ÖNCESİ KOMORBİDİTE
SKORLARININ VE GERİATRİK TESTLERİN NAKİL
SONUÇLARINA ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. MERVE KESTANE

TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr. ZÜBEYDE NUR ÖZKURT

ANKARA
MAYIS 2019

**Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tez Sınav Tutanağı**

Adı ve Soyadı	Merve KESTANE
Baba Adı	Süleyman
Doğum Yeri/Tarihi	Trabzon / 28.01.1990
Diploma Tarihi / Diploma No	29.06.2012 / 2012/2956
Mezun Olduğu Fakülte	Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	İç Hastalıkları Anabilim Dalı
İhtisas Süresi	Yıl: 4
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI: Otolog kök hücre nakli öncesi komorbidite skorlarının ve geriatrik testlerin nakil sonuçlarına etkisi

JÜRİ KARARI: İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi doktor olarak çalışmakta olan Merve KESTANE'nin 'Otolog kök hücre nakli öncesi komorbidite skorlarının ve geriatrik testlerin nakil sonuçlarına etkisi' isimli uzmanlık tezi başarılı bulunmuş ve kabul edilmiştir. Merve KESTANE uzmanlık sınavına girmeye hak kazanmıştır.

JÜRİ ÜYELERİ

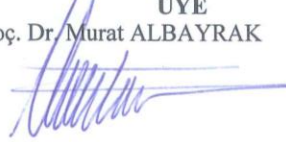
TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Zübeyde Nur ÖZKURT



ÜYE
Prof. Dr. Zeynep Arzu YEĞİN



ÜYE
Doç. Dr. Murat ALBAYRAK



TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bilgi, birikim, sabır ve özenleriyle yeterli donanımda yetişmem için desteklerini esirgemeyen İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Turgay Arınsoy başta olmak üzere tüm saygıdeğer hocalarıma,

Gerek tez çalışmam gerekse uzmanlık eğitimim sürecinde bilgi, birikimi, destekleyici tavrı ile her zaman yol gösterici olan tez danışmanım Prof. Dr. Zübeyde Nur Özkurt'a,

Uzmanlık eğitimim süresince beraber çalışma şansına sahip olduğum, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma,

Yaşamım boyunca varlıklarının yanımda hissettiğim, sevgi ve desteklerini benden hiç esirgemeyen sevgili anne ve babama, sevgilerini her zaman yanımda hissettiğim kardeşlerime, varlığıyla bana her daim güç veren, yoluma ışık tutan eşim Recep Kestane'ye, varlığıyla bana sonsuz motivasyon kaynağı olan kızım Güzide Bahar Kestane'ye teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR	v
TABLolar.....	vii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Kök Hücreler	4
2.1.1. Kök Hücre Çeşitleri.....	5
2.1.2. Hematopoetik kök hücreler (HKH) ve mikro çevresi	6
2.1.3. Hematopoetik kök hücre kaynakları.....	7
2.2. Hematopoetik Kök Hücre Nakli.....	9
2.2.1 Hematopoetik kök hücre nakli çeşitleri.....	9
2.3 OKHN Süreci Basamakları	10
2.3.1 OKHN Endikasyonları	10
2.3.2 OKHN'ye uygunluğun belirlenmesi	11
2.3.3 Kök hücre mobilizasyonu ve aferezi	12
2.3.4. Kök hücre ürünü işlenmesi ve saklanması	15
2.3.5 Hazırlıma rejimi ve profilaksiler	16
2.3.6 Kök hücre infüzyonu	17
2.3.7 Engrafman	18
2.3.8 İmmun sistemin yeniden yapılanması ve aşılama	18
2.3.9 Birincil hastalığın izlemi ve nakil yanıtının değerlendirilmesi	20
2.3.10 OKHN sonrası erken ve geç dönem komplikasyonların izlemi	21
2.4 Erken Dönem Komplikasyonlar	21
2.4.1 Mukozit ve beslenme bozukluğu.....	21
2.4.2 Sitopeni.....	23
2.4.3 Hepatik sinüzoidal obstrüksiyon sendromu (SOS)	23
2.4.4 Transplantasyon ilişkili trombotik mikroanjyopati	24
2.4.5 Graft yetmezliği/ Graft disfonksiyonu	25

2.4.6 Engrafman sendromu	25
2.4.7 Hemorajik sistit	26
2.4.8 Pulmoner komplikasyonlar.....	27
2.4.9 Enfeksiyonlar.....	28
2.5 Geç Dönem Komplikasyonlar	29
2.6 OKHN Öncesinde Standart Yöntemlere Eklenebilecek Diğ <er </er Değerlendirmeler.....	29
2.6.1 Komorbid durumların değerlendirilmesi.....	29
2.6.2 Kapsamlı geriatrik değerlendirme	30
2.6.3 Kırılganlık sendromu ve sarkopeni	35
3.GEREÇLER VE YÖNTEM.....	38
3.1. Hasta Populasyonu	38
3.2. Performans Skorları, Komorbidite Skorları, Geriatrik Değerlendirme Değişkenleri.....	39
3.3 Toksikite değerlendirmesi.....	48
3.4. İstatistik	49
3.5. Etik Kurul Onayı ve Bütçe	50
4.BULGULAR	51
4.1. OKHN Öncesi Değerlendirmede Demografik Özellikler, Performans Skorları, Komorbidite İndeksleri ve Geriatrik Değerlendirme Sonuçları	51
4.2 Geriatrik Testlere Etkisi Olabilecek Faktörler	57
4.2.1 Cinsiyet.....	57
4.2.2 Yaş.....	59
4.2.3 Tedavi öyküsü	60
4.2.4 Birincil hastalık tanısı.....	61
4.2.5 Yanıt durumu.....	62
4.3 Yaş, Komorbidite Skorları ve Geriatrik Testlerin OKHN Toksikite ve Erken Dönem Komplikasyonları İle İlişkisi.....	63
4.3.1 Yaş.....	63
4.3.2 CIRS-G.....	65
4.3.3 Sorrow.....	66

4.3.4 Kırılganlık	69
4.3.5 Sarkopeni.....	69
4.3.6 Katz GYA.....	71
4.3.7 Lawton-Brady EGYA.....	72
4.3.8 Mini mental durum testi	73
4.3.9 Depresyon.....	73
4.3.10 Mini n�trisy�n değerlendirme testi	75
4.4 Sağ Kalım Analizleri	76
5.TARTIŞMA.....	77
5.2 OKHN Toksikite ve Komplikasyonları	79
5.3 Komorbidite skorları ve Geriatrik testlerin OKHN toksisiteleri ve erken dönem komplikasyonları ile ilişkisi	82
5.3.1 Komorbidite skorları	82
5.3.2 Kapsamlı geriatrik değerlendirme	84
6. SONUÇ	90
7. ÖZET.....	92
8. SUMMARY	94
9. KAYNAKLAR.....	96

KISALTMALAR

ACD-A: Antikoagulan sitrat dekstroz -A	GDS: Geriatrik depresyon skalsı
ACE: Anjiotensin dönüştüren enzim	GVHH: Graft versus host hastalığı
AKHN: Allojenik kök hücre nakli	GYA: Günlük temel yaşam aktivitesi
AML: Akut myeloblastik lösemi	HBV: Hepatit B virüs
BIA: Biyoimpedans analizi	HCV: Hepatit C virüs
HCG: Human koriyonik gonodotropin	HCT-CI: hematopoetik hücre nakli-spesifik komorbidite indeksi
BEAC: Karmustin, etopozid, sitozin arabinozid, siklofosamid	HIV: Human Immundeficiency virüs
BEAM: Karmustin, etopozid, sitozin arabinozid, melfalan	HKHN: Hematopoetik kök hücre nakli
CIBMTR: Center for International Blood and Marrow Transplant Research	HKH: Hematopoetik kök hücre
CIRS-G: Cumulative Illness Rating, Scale—Geriatric	HL: Hodgkin lenfoma
CMV: Sitomegalovirüs	HSV: Herpes simpleks virüs
DAH: Diffüz alveoler hemoraji	HTLV: Human T Lenfoblastik Virus
DLCO: Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi	IL8: İnterlökin 8
DMSO: Dimetil sülfoksit	IPS: İdiopatik pulmoner sendrom
DNA: Deoksiribonükleikasit	KHN: Kök hücre nakli
DTaP: Difteri tetanoz asellüler boğmaca	LDH: Laktat dehidrogenaz
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group	MDS: Myelodisplastik sendrom
EBMT: European Group for Blood and Marrow Transplantation	MKH: Mezenkimal kök hücre
EBV: Epstein Barr Virüs	MM: Multiple myelom
EGYA: Enstrumetal günlük yaşam aktivitesi	MMSE: Mini mental durum değerlendirme
EKO: Ekokardiyografi	MNA: Mini nütrisyon değerlendirme
EWGSOP: European Working Group on Sarcopenia in Older People	MRG: Manyetik rezonans görüntüleme
FEV1: Zorlu ekspiratuar volüm 1.saniye	NHL: Nonhodgkin lenfoma
G-CSF: Granülosit koloni stimüle edici faktör	NK: Natürel killer
	OKHN: Otolog kök hücre nakli
	PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu
	PCV13: Konjuge pnömokok
	PET-BT: Pozitron emisyon tomografi

PSK: Progresyonsuz sağkalım

PML-RAR α : Promyelositik lösemi-retinoik asit reseptör alfa

PPSV23: Polisakkarid pnömokok

PS: Performans skoru

PTT: Parsiyel tromboplastin zamanı

RDHAP: Rituksimab, dekzametazon, sitozin arabinozid, sisplatin

RIC: Yoğunluğu azaltılmış tedavi

RICE: Rituximab, ifosfamid, karboplatin, etoposide

RT: Radyoterapi

SOS: Sinüzoidal obstrüksiyon sendromu

TEAM: Tioptepa, etapozid, siklofosfamid, melfalan

TECAM: Tiotepa, etopozid, siklofosfamid, sitozin arabinozid, melfalan

TMA: Trombotik mikroanjiyopati

TRM: Transplant related mortality

TY: Toplam yanıt

VKİ: Vücut kitle indeksi

VLA4: Very late antijen 4

VZV: Varisella Zoster Virüs

WHO: World Health Organisation

TABLULAR

Tablo 1. OKHN sonrası önerilen aşı takvimi	19
Tablo 2. ECOG performans skalası.....	39
Tablo 3. Karnofsky performans skalası.....	39
Tablo 4. CIRS-G komorbidite indeksi	40
Tablo 5. Sorrow komorbidite indeksi	41
Tablo 6. Katz günlük temel yaşam aktivite testi	42
Tablo 7. Lawton-Brody enstrumental günlük yaşam aktivite testi	43
Tablo 8. Fried kırılgnalık indeksi	44
Tablo 9. Mini mental durum değerlendirme testi.....	45
Tablo 10. Yesavage geriatrik depresyon skalası	46
Tablo 11. Mini nütrisyon değerlendirme testi (kısa).....	47
Tablo 12. Sarkopeni tanı kriterleri, ölçüm yöntemleri ve cinsiyet göre değerler..	48
Tablo 13. NCI'a göre toksisite skorlaması.....	49
Tablo 14. Hastaların demografik özellikleri.....	52
Tablo 15. Hastaların OKHN öncesi geriatrik değerlendirme sonuçları	53
Tablo 16. Yaş gruplarına göre demografik özellikler	54
Tablo 17. Yaş gruplarına göre OKHN öncesi geriatrik değerlendirme sonuçları.	55
Tablo 18. OKHN sonrası görülen toksisiteler	56
Tablo 19. OKHN sonrası görülen komplikasyonlar.....	57
Tablo 20. Cinsiyete göre OKHN öncesi geriatrik değerlendirme sonuçları	58
Tablo 21. 65 yaş altı ve üstü hastaların OKHN öncesi geriatrik değerlendirme sonuçları	59
Tablo 22. RT öyküsüne göre OKHN öncesi geriatrik değerlendirme sonuçları ...	60
Tablo 23. Birincil tanıya göre OKHN öncesi geriatrik değerlendirme sonuçları .	61
Tablo 24. Yanıt durumuna göre OKHN öncesi geriatrik değerlendirme sonuçları	62
Tablo 25. 65 yaş altı ve üstünde toksisite ve komplikasyonlar	64
Tablo 26. CIRS-G komorbidite indeksinin toksisite ve komplikasyonlar ile ilişkisi	65
Tablo 27. Sorrow komorbidite indeksinin toksisite ve komplikasyonlar ile ilişkisi	67
Tablo 28. Kırılgnlığın OKHN sonrası toksisite ve komplikasyonlar ile ilişkisi .	68
Tablo 29. Sarkopenin OKHN sonrası toksisite ve komplikasyonlar ile ilişkisi....	70
Tablo 30. Katz GYA'nın OKHN sonrası toksisite ve komplikasyonlar ile ilişkisi	71
Tablo 31. Lawton-Brady EGYA'nın OKHN sonrası toksisite ve komplikasyonlar ile ilişkisi	72
Tablo 32. Yesavage depresyon skorunun OKHN sonrası toksisite ve komplikasyonlar ile ilişkisi	74
Tablo 33. Mini nütrisyon değerlendirme sonuçlarının OKHN sonrası toksisite ve komplikasyonlar ile ilişkisi	75

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Otolog hematopoetik kök hücre nakli (OKHN), malign ve benign çok sayıda hematolojik ve hematolojik olmayan hastalıkta etkin bir tedavi şeklidir. Hematolojik malignitelerin insidansı yaşla birlikte artmaktadır. (1-5). Tüm dünyada yaşlı nüfus giderek artmakta, toplumların yaşlanması ile sağlık hizmetlerinin yaşlı nüfus tarafından kullanımı da artmaktadır. Bununla paralel olarak ulusal ve uluslararası verilere göre yaşlı hastalarda kök hücre nakli tedavilerinin sayısı giderek artmaktadır. Güncel literatüre göre yaşlı hastalarda yapılan hematopoetik kök hücre nakli (HKHN)'nin uzun dönem sonuçlarının aynı yaş grubu nakil yapılmayan hastalara göre daha iyi olduğu ve transplant sonrası sağ kalımın gençler ile benzer olduğu görülmüştür (6-8) Kronolojik yaş, tedavi toksisitesi ve tedaviye yanıtızsızlık açısından yol gösterici olarak kabul edilmiş, HKHN tedavisinin yoğun bir tedavi modeli olması yaşlı hastaların bu tedaviye uygun olup olmadığının seçiminde tartışmalara neden olmaktadır (6-10).

Otolog kök hücre naklinde nakil ilişkili mortalite son yıllarda gelişen destek tedavileri, önleyici tedaviler ve erken tanı ile birlikte %5'in altında kalsa da birçok komplikasyon ile birlikte karşımıza çıkmaktadır. Otolog KHN yapılan hastalar, immün mekanizmalar, hazırlık rejimlerinde kullanılan ilaçlara bağlı toksisite ve uzun hastanede kalış sürelerine bağlı olarak ortaya çıkan nakil ilişkili mortalite ve morbidite açısından yüksek risk taşımaktadır.

Yaşlı hastanın sağlık durumunun bir bütün olarak değerlendirilmesi, geriatric değerlendirme ile mümkün olmaktadır. Kapsamlı geriatric

değerlendirme, yaşlıların çoklu problemlerinin ortaya konduğu, tanımlanarak açıklandığı, kapasitelerinin ve uzun dönem gereksinimlerinin saptandığı, tedavileri için gerekli servislerin belirlendiği, koordine bir tedavi planının geliştirildiği, çok yönlü medikal, fonksiyonel, psikososyal ve çevresel değerlendirmelerin yapıldığı disiplinler arası bir değerlendirmedir (11). Yaşlı nüfusun artışı ile birlikte geriatri özellikle “kırılgan yaşlı” üzerine yoğunlaşmıştır. Kırılganlık ilerleyen yaş ile birlikte artar ve bu hastalar mortalite, düşme, hastaneye yatış açısından yüksek risklidir. “Kırılgan” terimi genellikle artmış komorbidite ve fonksiyonel bağımlılığa yol açan, açıklanamayan kilo kaybı, güçsüzlük, yürüme hızında yavaşlama ve azalmış fiziksel aktiviteyi içerir (12). Kas kütlelerinde ve fonksiyonunda azalma olarak tanımlanan sarkopeni önemli bir geriatrik sendromdur. Yaşlılarda prevalansı yüksek olmakla birlikte birçok faktör (yaşlanma, optimal diyetle azalma, sedanter yaşam, kronik hastalık, polifarmasi gibi) sarkopeni gelişimine katkı sağlamaktadır. Sarkopeninin ilerlemesi ile kırılganlık, düşme, güç kaybı, immünitede zayıflama ve ölüm ortaya çıkmaktadır (13).

Günümüz tedavi yaklaşımlarında, hastanın biyolojik yaşının doğru değerlendirilmesinin kronolojik yaşa göre daha fazla önem kazanmıştır. Hematolojik maligniteli hastalarda, hastalığın psiko-sosyal etkileri ve OKHN öncesi kemoterapi ve radyoterapi yükü nedenleri ile biyolojik yaşın kronolojik yaşa göre daha ileri olma olasılığı da mevcuttur.

Kök hücre nakli alıcılarında günümüze kadar rutinde kullanılan skalalar ECOG ve Karnofsky skorlamaları olagelmıştır. Bu çalışmada 50 yaş üstü OKHN

alıcılarına, standart değerlendirmelere ek olarak nakil öncesinde yapılan kapsamlı geriatric değerlendirmenin komorbidite skorlamalarının kök hücre nakli toksisiteleri, erken dönem komplikasyonları ve erken dönem mortaliteyi öngörmeye etkili olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kök Hücreler

Kök hücreler kendini yenileyebilen, gerekli koşullarda diğer doku hücrelerine farklılaşabilen, uzun süre bölünebilen, özelleşmemiş hücrelerdir (14).

Kök hücreler, organizmanın kendini yenilemesi ve onarımı görevini üstlenir. En uzun süre yaşayan hücrelerdir. Organizmanın yaşamı boyunca varlıklarını sürdürürler, ancak yaşla birlikte sayıları bir miktar azalmaktadır. Yaşam boyu sınırsız olarak bölünürler ve bölündükçe de sayılarını korurlar. Bölündüklerinde ortaya çıkan iki hücreden en az biri kök hücre havuzuna geri dönerken, birçoğu bölünerek geçici hücreleri oluşturur, ki bu hücreler kısa süre sonra bir farklılaşma yoluna girerek dokuya özgü hücreleri oluştururlar. Bölünme hızları genelde yavaştır; ancak doku yaralanması, kaybı gibi durumlar sonrasında hızla bölünmeye başlarlar (15, 16).

Kök hücrelerinin, uygun uyarı ve ortam şartlarında farklı doku hücrelerine dönüşebilme yeteneklerine *plastisite (diferansiasyon)* adı verilir. Bir hücrenin farklılaşma yolunda ileri gitmesi daha olağan olsa da gerektiğinde farklılaşmaya başladığı noktaya kısmen veya tamamen dönmesi mümkün olabilmektedir. Bu durum *geriye farklılaşma (dediferansiyasyon)* olarak tanımlanır. Günümüzde deneysel olarak elde edilen uyarılmış pluripotent kök hücreler, bu mekanizmanın gerçekleştiği tipik örneklerden biridir (15, 17-20).

2.1.1. Kök Hücre Çeşitleri

Kök hücreler farklılaşma yeteneklerine göre totipotent, pluripotent, multipotent, oligopotent ve unipotent olarak sınıflandırılır (17, 21). Totipotent kök hücreler, zigot oluştuktan sonra 5. güne kadar olan blastomer hücreleridir. Embriyonik ve ekstraembriyonik dokuları da içeren eksiksiz olarak bir canlıyı oluşturabilecek tüm hücre tiplerine farklılaşabilirler (17, 21). Pluripotent kök hücreler, blastokist aşamasındaki iç hücre kitlesinden (endoderm, ektoderm, mezoderm) elde edilirler. Embriyonik zar dışında germ hücreleri dahil tüm hücre tiplerine farklılaşabilirler. Fakat tam bir organizma oluşturamazlar (17, 21). Multipotent kök hücreler, sadece köken aldıkları germ tabakasındaki hücrelere farklılaşabilirler. Kan hücrelerini yenileyen hematopoetik kök hücreler, derideki epidermisi yenileyen kök hücreler en tipik örnekleridir (17, 21). Oligopotent kök hücreler birkaç hücre tipine farklılaşabilen hücreler iken, sadece tek bir hücre tipine farklılaşabilen hücreler unipotent hücrelerdir (17).

Erişkin kök hücreler, yaşamı boyunca daha sınırlı olmakla birlikte kendini yenileyebilir, erişkin dokularda öncü ve özelleşmiş hücrelere farklılaşabilirler. Daha çok elde edildikleri dokuya dönüşme potansiyelleri vardır ve *multipotent kök hücrelerdir*. Bu hücrelerin, vücut dışında embriyonik kök hücreler kadar uzun süre özelliklerini koruyarak çoğalma yetenekleri yoktur. Hüresel fenotipik özellikleri yüzey belirteçleri ile ayırt edilebilmektedir (22, 23).

2.1.2. Hematopoetik kök hücreler (HKH) ve mikro çevresi

Hematopoetik kök hücreler, yaşam boyu hematopoezin devamını sağlayan ve aynı zamanda non-hematopoetik doku hasarlarının onarımında da rol alan multipotent kök hücrelerdir. Hematopoetik kök hücreler, hematopoetik kök hücre naklinde, kanserlerin graft versus tümör ile tedavisinde, immun tolerans indüksiyonunda, gen tedavisinde ve rejeneratif tıpta kullanılır (24).

Hematopoetik kök hücrelerin yaşam boyunca fonksiyonlarını devam ettirebilmeleri, zararlı etkilerden kaçmaları kemik iliğinde 'niş' adı verilen özellikli bir mikro çevrede yerleşmeleri ile mümkün olmaktadır. Hematopoetik kök hücre nişi; mezankimal kök hücrelerden kaynaklanan osteoblast, endotel hücreleri, fibroblast, yağ hücreleri, ekstrasellüler matriks proteinleri ve stromal hücrelerden oluşur (25-28). Kemik iliğinde hematopoezin farklı mikro çevreler tarafından düzenlendiği düşünülmektedir. HKH nişi endosteal ve perivasküler olmak üzere iki ayrı yerleşkeden oluşur (29). *Endosteal niş*, osteoblasttan zengin olup trabeküler kemik yüzeyindedir. HKH rezervini sağlayan esas hematopoetik niş bölgesi olduğu, kalsiyumdan zengin ve hipoksik bu bölgede kök hücrelerin döngüye girmeyip istirahatte kaldığı, zararlı dış etkenlerden korunduğu, regülatör T lenfositler tarafından immün dokunulmazlıklı bir alan oluşturulduğu ileri sürülmektedir. *Perivasküler niş*, endotel hücreleri ile matriks sinuzoidlerini çevreleyen diğer stromal hücrelerden oluşur ve kemik iliği kavitesine yakın yerleşim gösterir. HKH'leri, stres veya hematopoez gereksinimi halinde çeşitli sinyaller ile endosteal nişten çıkarak sinuzoitte zengin perivasküler nişte farklılaştığı ileri sürülmektedir (29-32).

Kemik iliğinden kök hücre mobilizasyonu için HKH-osteoblast, HKH-MKH CXCL12 – CXCR4 arası bağlantıların ve adezyon ilişkisinin baskılanması, hücrenin migrasyon için serbest kalması gerekmektedir. Osteoklast ve makrofajlar kemik iliğinden mobilizasyonda önemli role sahip hücrelerdir. G-CSF ve Plerixafor (AMD3100); transplantasyon pratiğinde mobilizasyon amaçlı kullanılan, CXCL12 – CXCR4 bağlantısının kuvvetli inhibitörleridir. VLA4 inhibisyonu da kemik iliğinden mobilizasyonu sağlar. Bu süreçte osteoklastlar aktive olmakta, matriks metalloproteinazlar ve IL8 düzeylerinde artışla birlikte ekstrasellüler matriks ve mikro çevre mobilizasyona hazır hale getirilir (33, 34).

2.1.3. Hematopoetik kök hücre kaynakları

Hematopoetik kök hücre, kemik iliği, çevre kanı, umbilikal kord kanı, fetal hematopoetik sistem ve embriyodan elde edilebilir.

Kemik iliği, kök hücre naklinde ilk kullanılmış olan kök hücre kaynağıdır. Ameliyathane şartlarında, genel veya lokal anestezi altında, özel aspirasyon iğneleri ile posterior iliak kemikten çok sayıda aspirasyon yapılarak toplanır. Toplanan ürünün içinde HKH yanı sıra stroma hücreleri, öncül kan hücreleri, olgun lökositler ve eritrositler de bulunur (35, 36). Kemik iliğinden örnek alınırken toplamda 10-15 ml/kg (alıcının ağırlığı) olacak şekilde her aspirasyon bölgesinden yaklaşık 5-10 ml aspirasyon yapılır. Bu işlem yetişkin bir alıcı için ortalama 700-1500 ml olana kadar tekrar edilir. Hematopoetik kök hücre nakli için hastanın kilosu başına en az 2×10^8 mononükleer hücre gereklidir. Ulusal

Kemik İliği Verici Programı (NMDP)'nin yayınladığı klavuzlarda vericiden alınan kemik iliği miktarını 20 ml/kg (verici ağırlığı) olarak sınırlandırmıştır (37).

Çevre kanı; hematopoetik kök hücrelerin çevre kanında da dolaştığı bilinmektedir. Sağlıklı vericilerde durağan koşullarda dolaşımdaki çekirdekli hücrelerin %0.06'sı HKH olup hücre yüzeylerinde CD34 bulundurmaktadırlar, kemik iliğinde ise bu oran %1,1'dir (38). Güncel uygulamalarda HKH kaynağı olarak çevre kanı, kemik iliğine göre daha sık tercih edilmektedir. EBMT 2009 yılında çoğu merkezde çevre kanının hem allojeneik hem de otolog kök hücre naklinde ilk seçenek kök hücre kaynağı haline geldiğini bildirmiştir. HKH kaynağı olarak çevre kanı kullanılanlarda nakil sonrası nötrofil ve trombosit engrafmanının daha hızlı olduğu bilinmektedir (39).

Çevre kanından kök hücrelerin toplanması, G-CSF ve/veya Plerixafor (AMD3100) etkisi ile kemik iliğinden çevre kanına mobilizasyonu sonrası aferez işlemi ile yapılır. Toplanan hücrelerin sadece %5-20'si gerçek HKH'dir. G-CSF ve Plerixafor, HKH'ler ile stromal hücreler arasındaki hücre adezyon moleküllerinin etkileşimini bozarak HKH'lerin perivasküler nişe migrasyona sebep olur. Sonrasında HKH'lerin çevre kanına mobilizasyonu gerçekleşir (33, 34).

Umbilikal kord kanı; kordon kanı çok çeşitli kök hücre ve öncül hücre içerir. Yapılan çalışmalar kordon kanında erişkin çevre kanından 10 kat daha fazla farklı tipte hematopoetik öncül hücrenin olduğunu göstermiştir (37). Her kordon

kanı ünitesinin içerdığı çekirdekli hücre sayısı, tipik kemik iliği ürünüde olan hücre sayısının onda biri, çevre kanı ürününün de yüzde biri kadardır (40).

Fetal hematopoetik sistem ve embriyonik hematopoetik kök hücreler; HKH laboratuvar çalışmaları için önemli bir kaynaktır, ancak klinik çalışmalarda kullanılmaz. Belli koşullarda kültüre edilmiş insan embriyonik germ hücrelerinden kaynaklanan hücre serilerinden HKH elde edilebilir (41).

2.2. Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Hematopoetik kök hücre nakli, HKH'lerin herhangi bir kaynaktan veya donörden alınarak kemik iliğinin yeniden yapılanmasını sağlamak amacı ile uygun şartlarda alıcıya nakledilmesidir (36). Hematopoetik kök hücre nakli malign ve benign hematolojik hastalıkların, kalıtsal metabolik hastalıkların tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır (42).

2.2.1 Hematopoetik kök hücre nakli çeşitleri

Singeneik KHN, genetik olarak aynı bireyler arasında yapılan nakil şeklidir. Alıcının ve vericinin tüm genetik özellikleri ve HLA antijenleri aynıdır. Tek yumurta ikizleri buna örnektir. Tüm nakillerin yaklaşık %1'ini oluşturur (43).

Allojenik KHN, HLA uyumlu vericiden alıcıya kök hücrelerin transfer edilmesidir. Uyumda en önemli gen çiftleri HLA-A, HLA-B, HLA-C ve HLA-DR içeren lokuslardır. Allojeneik HKHN yapılırken tam uyumlu kardeş, akraba ya da akraba-dışı verici aranır. Ancak tam uyumlu verici bulunmaması durumunda

kısmen uyumlu akraba verici, diğer özellikler de göz önünde bulundurularak seçilebilir ve haploidentik nakil belirli endikasyonlarda yapılabilir (43).

Otolog KHN, hastanın kendinden toplanan HKH'lerin yüksek doz kemoterapi ve/veya radyoterapi sonrası hastaya geri verilmesi esasına dayanır. Asıl amaç yüksek doz kemoterapi ve/veya radyoterapi verebilmek ve bu arada oluşacak kemik iliği hasarının OKHN ile geri döndürülmesidir. Özellikle kemoterapiye yanıt veren malignitelerde kullanılmaktadır (43, 44).

2.3 OKHN Süreci Basamakları

Otolog KHN basamakları; endikasyonun belirlenmesi, OKHN için uygunluğun belirlenmesi, kök hücre mobilizasyonu ve aferez, hazırlama rejimi uygulanması, HKH infüzyonu, HKH fonksiyonlarının başlaması (engrafman) ve bağışıklık sistemin yeniden yapılanması, birincil hastalığın izlemi ve KHN'ye yanıtın değerlendirilmesi, erken ve geç dönem komplikasyonlarının izlemini içermektedir (36).

2.3.1 OKHN Endikasyonları

European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) tarafından önerilen OKHN endikasyonları (35, 45, 46):

1. sıra tedaviye yanıt alınan akut myeloblastik lösemi, mantle hücreli lenfoma, lenfoblastik lenfoma, burkit lenfoma, T hücreli lenfoma, multipl myelom, primer amiloidozda pekiştirme amaçlı;

2. Sıra tedavi sonunda hodgkin lenfoma ve kemoduyarlı ise hodgkin dışı lenfomalarda;

germ hücreli tümörlerde kemoduyarlı nüks hastalarda;

sistemik lupus eritematozus, skleroderma, multipl skleroz, romatoid artrit, crohn hastalığında medikal tedavilere dirençli hastalık durumu olarak belirlenmiştir.

2.3.2 OKHN'ye uygunluğun belirlenmesi

Nakil sürecinin güvenli şekilde sürdürülebilmesi için hastaların nakil kararı aşamasında kapsamlı olarak değerlendirilmesi gerekmektedir. Nakil için kesin endikasyonu olan hastalar; yaşam beklentisi, yaşı, performans durumu, kısıtlayıcı komorbiditeleri, birincil hastalık tedavi yanıtı, graft kaynağı gibi birçok konuda gözden geçirilir (47). Bunun için hemen her merkezde ve her hastaya uygulanan OKHN öncesi standart değerlendirme yöntemleri mevcuttur.

2.3.2.1 OKHN öncesi standart değerlendirmeler

1. Öykü ve fizik muayene
2. Histolojik olarak tanının doğrulanması
3. Remisyon değerlendirilmesi (hastalığa özgü değerlendirmeler)
4. Performans durumu (Karnofsky skor, ECOG)
5. ABO kan grubu tayini

6. Tam kan sayımı ve metabolik profil, premenapozal kadınlarda beta HCG
7. Elektrokardiyogram, akciğer grafisi
8. Sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu (EKO)
9. Solunum fonksiyon testi
10. Lumbal ponksiyon (santral sistemi tutulumu açısından yüksek riskli olanlara)
11. HSV, VZV, EBV, CMV, HTLV tip I/II, HBV, HCV serolojisi
12. HIV testi
13. Diş muayenesi

2.3.2.2 OKHN'ye uygun hasta

Standart değerlendirmeler sonucunda 65 yaşta veya daha genç olan ve ECOG PS \leq 2, Karnofsky PS \geq %80, HKHN'yi kısıtlayan komorbiditesi olmayan hastalar OKHN için uygundur (47, 48).

2.3.3 Kök hücre mobilizasyonu ve aferezi

OKHN'nin temel prensibi yüksek doz kemoterapi sonrasında kemik iliği hasarını düzeltmek için kendi kök hücrelerinin hastaya infüzyonudur. Ciddi enfeksiyon ve uzun süreli aplazinin önlenmesi için kemoterapi öncesinde yeterli kök hücrenin toplaması gerekmektedir. HKH, posterior iliak kemikten tekrarlayan kemik iliği aspirasyonu veya HKH'lerin periferik kana mobilizasyonu sonrasında

aferez işlemi ile toplanır. Periferik kandan mobilizasyon sonrası aferez son yıllara standart yöntem olarak kabul edilmiştir (35, 36).

2.3.3.1. Mobilizasyon yöntemleri

Mobilizasyon kemoterapisiz veya kemomobilizasyon olarak iki şekilde yapılmaktadır.

Kemoterapisiz mobilizasyon: kemoterapi ihtiyacı olmayan birincil hastalığı remisyonda olan hastalar için uygun olup, HKH'lerin perifere mobilizasyonu sadece sitokin kullanımı ile sağlanmaktadır. Sitokin olarak G-CSF kullanılmaktadır. G-CSF miyeloid serini çoğalmasını, adhezyon moleküllerinin parçalanmasını sağlayarak CD34+ HKH'lerin kemik iliğinden perifere mobilizasyonunu sağlamaktadır. Kullanılan G-CSF preparatları filgrastim (10 µgr/kg/gün subkutan 5-7 gün süresince), lenograstim (10µgr/kg/gün subkutan 4-6 gün süresince)'dir. Kullanılan preparattan bağımsız olarak genellikle G-CSF'nin 4. veya 5.gününde aferez işlemi gerçekleştirilir. Aferez öncesi perifer CD34 ölçümü zorunlu değildir. Toplanan hücre sayısı yetersiz ise 1-2 gün daha G-CSF tedavisine devam edilir. Üçüncü aferez sonrasında toplama hedefine ulaşılamazsa, başarılı mobilizasyon olasılığı düşüktür (35, 37).

Kemomobilizasyon: tümör yükünün daha da azaltılması gereken ve/veya fazla miktarda HKH toplanması gereken tüm hastalar için tercih edilen kemoterapinin G-CSF ile birlikte kullanıldığı yöntemdir. Birincil hastalığın özelliği ve nakil merkezinin uygulama kılavuzuna göre karar verilmektedir. Yaygın olarak siklofosamid 2-4gr/m² kullanılmaktadır. Aynı zamanda hastalığa

ait kemoterapinin bir parçası olarak da mobilizasyon sağlanabilmektedir (lenfomalı hastaların kurtarma tedavisinde RDHAP veya RICE kullanımı gibi). Kemoterapi bitiminden sonraki 5 gün içinde G-CSF tedavisinin başlanması önerilir. Myelosüpresyon sonrası mobilizasyon için önerilen G-CSF dozları filgrastim 5-10 µgr/kg/gün, lenograstim 150 µgr/m²/gün'dür (35, 37).

Plerixafor kullanımı: hastaların çoğunda tek seferlik OKHN için yeterli HKH mobilizasyonu sağlansa da yaklaşık %15 hastada mobilizasyon başarısızlığı saptanmaktadır. 2 x10⁶ /kg'dan az CD34+ hücre toplanması veya perifer CD34 sayısının 10-20/µl' den az olması mobilizasyon başarısızlığı olarak tanımlanır. CD34 sayısı 10-20/µl gri zon olarak kabul edilir. Plerixafor kullanım kararı hastalık özelliklerine, tedavi geçmişine dayanarak karar verilir. Hedeflenen hücre miktarının en az üçte birinin ilk aferezde toplanamaması halinde yüksek mobilizasyon başarısızlığı riski nedeni ile plerixafor kullanımı önerilmektedir. CD34 sayısı <10/µl olanlarda mobilizasyon başarısızlığını önlemek açısından plerixafor önerilmektedir. 60 yaş üstü hasta, ileri evre hastalık, çok sayıda tedavi rejimi almış olması, aferez öncesi düşük CD34 hücre sayımı, mobilizasyon öncesi düşük trombosit sayısı, fludarabin, melfalan, lenalidomid ile tedavi öyküsü gibi durumlardan bir veya birkaçının olması halinde preemtif plerixafor kullanımı önerilmektedir (35, 37).

2.3.3.2. CD34+ hücre sayımı ve aferez

CD34+ hücre sayımı kemoterapisiz mobilizasyonda isteğe bağlı olup, kemomobilizasyonun önemli bir parçasıdır. Kemoterapi sonrası günlük lökosit ve

trombosit ölçümü önerilir. Aplaziden iyileşme sırasında lökositler 1000/ μ l olursa CD34+ hücre sayımına başlanmalıdır. CD34+ hücre sayısı $\geq 20/\mu$ l olunca aferez başlanmalıdır (35). Toplanacak hücre sayısı eşlik eden hastalığa bağlı olmakla birlikte en az $2 \times 10^6/\text{kg}$ CD34+ hücre toplanmalıdır. Engrafmanın hızlı olması, hastanede yatışın azalması, kan transfüzyon ve antibiyoterapi ihtiyacının azalması ile ilişkili olması nedeni ile çoğu merkezde $4-5 \times 10^6/\text{kg}$ CD34+ hücre toplanması hedeflenmektedir (35, 49).

Aferez işleminin optimal düzeyde gerçekleştirilebilmesi için uygun bir venöz yolun sağlanması gerekmektedir. Otolog periferik kök hücre aferezi yapılacak olan hastaların öncesinde almış oldukları tedaviler nedeni ile sıklıkla santral venöz katetere ihtiyaç duyulmaktadır. Toplam aferez seans sayısı dördü, bir aferez seansı 5 saati geçmemelidir. Ortalama işlenen kan hacmi bir seansta 2.7-3.5 tam kan hacmi (10-12 litre) kadardır. Yüksek volümlü aferezde ise 6-8 saatlik sürede 15-40 litre kan işlenebilir. Daha az sitokin kullanarak az sayıda aferez yapılmasına olanak sağlar. İşlem başına düşen aferez süresinin uzaması, kullanılan sitrat veya diğer antikoagülanların dozlarında artış nedeni ile yan etki olasılığının artması, özellikle trombosit sayılarında belirgin düşüş, PTT uzaması ve elektrolit imbalansları olası dezavantajlarıdır (49).

2.3.4. Kök hücre ürünü işlenmesi ve saklanması

Hücrelerin optimal canlılığını korumak için 48 saat veya daha kısa sürede dondurularak saklanması tavsiye edilir. Gereklik halinde kriyoprezervasyondan önce $2-6^\circ\text{C}$ ' de en fazla 72 saate kadar saklanabilir. *Kriyoprezervasyon:*

tanımlanan çekirdekli hücre konsantrasyonu $\leq 4 \times 10^8$ /ml olmalıdır. Gerekirse periferik kök hücre ürünü hastanın plazması veya ticari süspansiyonlar ile seyreltilmelidir. Nihai ürün krioprotektan olarak %5-10 DMSO (dimetil sülfoksit) içerir. Her ml'lik transplant için stabilizer olarak 0.05–0.25 ml ACD-A içermektedir. Ürünün kontrollü olarak dakikada 1-2°C oranında dondurularak, -140°C de buhar halindeki azot içinde saklanması tavsiye edilmektedir. Ürünler hazırlanırken ve depolanırken çapraz kontaminasyonun engellenmesi için gerekli önlemler alınmalıdır. OKHN sırasında donmuş ürünler nakil alanında en fazla 10-20 dk sürede eritilmelidir (35).

2.3.5 Hazırlama rejimi ve profilaksiler

Hazırlama rejimleri, engrafmana izin vermesi ve antitümör etkinliği ile OKHN sürecinin önemli ve temel parçasıdır. Hazırlama rejimleri kemoterapi, total vücut ışınlanması, hedefe yönelik tedavileri içermektedir. Hastanın yaşı, komorbidite durumu, hastalık durumu göz önüne alınarak seçim yapılmalıdır (35, 50).

OKHN hazırlık rejimleri yüksek doz myeloablatif rejimlerdir. En sık kullanılan hazırlama rejimleri nakil merkezlerince farklılık göstermekle birlikte; lenfomalar için kullanılan protokoller busulfan+melfalan, BEAM, BEAC'dır. Bazı merkezlerde özellikle busulfan ilişkili pulmoner toksisiteyi önlemek amacıyla TEAM, TECAM kullanılmaktadır. Multipl myelom da sık kullanılan rejim yüksek doz melfalan ($200\text{mg}/\text{m}^2$)'dir. Rejimi güçlendirmek amaçlı bortezomib ve busulfan da tedaviye eklenebilmektedir. AML için kullanılan sık

kullanılan hazırlama rejimi busulfan+siklofosamid ve busulfan+melfalan kombinasyonlarıdır (35, 50).

Hazırlık rejimi ile bağışıklık sistemi baskılanan hastalara çeşitli antibakterial, antifungal ve antiviral profilaksi tedavileri başlanmaktadır. Nötropeni süresince flurokinolon ve flukonazol (400mg/gün 200 mg/gün) profilaksisi önerilir. Pneumocystis jiroveci için primer profilakside trimetopirim-sülfometaksazol tedavisi haftada 2 veya 3 gün olacak şekilde başlanır ve engrafman sonrası 6.aya kadar devam edilir. Varicella zoster virüs pozitif olan hastalarda 12 ay süresince asiklovir 2x800mg olarak önerilmektedir (35, 51).

2.3.6 Kök hücre infüzyonu

Kök hücrelerin infüzyonu, yatak başında gerçekleştirilen bir işlemdir. Dondurulmuş olan ürün çözdürüldükten sonra santral venöz kateter yoluyla infüze edilir. Hipotansiyon, kardiyak aritmi ve elektrolit bozuklukları gibi önemli infüzyon toksisitesi nadirdir. Dondurulmuş periferel kan kök hücrelerinin infüzyonu ile ateş, öksürük, bulantı, kusma, kızarma, baş ağrısı ve ara sıra bronkospazm gibi toksisiteler nispeten yaygın olsa da kendi kendini sınırlamaktadır. Bu tür reaksiyonlar genellikle aferez ürünündeki granüositlerin veya mononükleer olmayan hücrelerin miktarı ve kriyoprotektan olarak kullanılan DMSO ile ilişkilidir. İnfüzyonun tamamlanmasının ardından çoğu reaksiyon hızla kaybolur (35, 37).

2.3.7 Engrafman

Hazırlık rejimini takip eden aplazi sonrasında, infüze edilen kök hücrelerin alıcıda kemik iliğine yerleşmesi ile hücre serilerinin tekrar ortaya çıkması sonucu kan tablosunun düzelmesine verilen isimdir. Nötrofil engrafmanı, mutlak nötrofil sayısının ardışık 3 gün boyunca $0.5 \times 10^9/L$ veya $1 \times 10^9/L$ olduğu ilk gün, trombosit sayısının ardışık 3 gün boyunca desteksiz $>20 \times 10^9/L$ veya $50 \times 10^9/L$ olduğu ilk gün olarak tanımlanır. Hazırlık rejimleri, kök hücre kaynağı, antimikrobiyal profilaksi, infüze edilen CD34+ hücre sayısı, nakil sonrası G-CSF kullanımı gibi engrafman süresini etkileyen birçok faktör vardır (35, 36).

2.3.8 İmmün sistemin yeniden yapılanması ve aşılama

Kök hücre naklinde kullanılan kemoradyoterapi sonucunda immün sistemin değişik bileşenleri değişik düzeyde etkilenmektedir. İnfüze edilen kök hücreler ile bağışıklık sistemi yeniden yapılandırılmaktadır. Bu yapılanma süreci değişik bileşenler farklı zaman dilimlerine yayılmakta ve çeşitli faktörlerden (hastanın yaşı, CMV, EBV gibi geçirilmiş enfeksiyonlar, kök hücre kaynağı ve kullanılan hazırlama rejimleri gibi) etkilenmektedir (35, 52).

Hazırlama rejimlerinin hem mukozayı hem de koruyucu salgıları olumsuz etkilemesi nedeni ile erken dönemde doğal immünitelerde ciddi bozukluklar saptanmaktadır. Fagositer sistem ve nötrofiller erken dönemde etkilenen bileşenler olup ilk 1 ayda normal düzeylere gelmektedir. En belirgin etkilenim kazanılmış immünitelerde olmaktadır, yapılanma süreci OKHN'de daha kısa olmakla birlikte yaklaşık 1-2 yılı almaktadır. T lenfositlerde en çok etkilenen

CD4+ T lenfositler olup ilk 3 ay çok düşük sayıdadır. İlk aylarda B lenfositler çok düşük olup normal düzeye gelmeleri 1-2 yılı bulmaktadır. İki yıla kadar immunglobulin üretiminde de anormallikler olabilmektedir (35, 52).

Nakil öncesi aşılama, nakil sonrası uzun süreli bağışıklama için etkili değildir. Aşılama geçmişine bakılmaksızın alıcıların hepsi aşısız olarak kabul edilerek nakil sonrası aşılanması gerekmektedir. Aşılama sonrası spesifik antikor yanıtının oluşması için humoral immün sistem fonksiyonun yeterli olması gerekmektedir. Bu nedenle aşı zamanlaması ile ilgili kural aşı ne kadar geç olursa cevap o kadar iyi olmaktadır. Genellikle en iyi yanıt 12 ay sonrasında gerçekleşmektedir. Önerilen aşı takvimi tabloda verilmiştir (35, 53).

Tablo 1. OKHN sonrası önerilen aşı takvimi

AŞI	Nakil sonrası zaman	Doz
Pnömonokok	PCV13 (konjuge): 3.aydan sonra önerilir.	1 ay ara ile 3 doz
	PPSV23 (polisakkarid): 12.ayda	Tek doz
H.influenza	3-6.ayda önerilir.	1 ay ara ile 3 doz
Meingokok	6.ay	Tek doz
İnfluenza (inaktif)	4-6 ay	Yıllık tek doz
İnaktif polio	6-12 ay	3 doz
Hepatit B	6-12 ay	3 doz
Hepatit A	6 ay	2 doz
DTaP	6 ay	1 ay ara ile 3 doz
Kızamık, kabakulak, kızamıkçık	24 ay	Tek doz
Su çiçeği	24 ay	2 doz
Basillus-Calmette-Guerin, canlı oral polio, intranasal canlı influenza, kolera, oral ve intramuskuler tifo, rotavirüs, canlı zoster aşıları önerilmemektedir. Kısaltmalar: DTaP; difteri tetanoz asellüler boğmaca		

2.3.9 Birincil hastalığın izlemi ve nakil yanıtının değerlendirilmesi

Birincil hastalığın tedaviye yanıtını belirlemek için nakil sonrası hastalığa özgü değerlendirme yapılmalıdır. Multiple myelom hastaları için tercih edilen yöntem idrar veya serumda monoklonal (M) protein ölçülmesidir. Tam yanıtın veya ilerlemenin gösterilmesinde ek olarak kemik iliği histopatolojisinin yapılmasıdır. Kemik lezyonlarının ve plazmasitomların değerlendirmesinde pozitron emisyon tomografi (PET), MRG, direkt kemik grafileri kullanılabilir. Genellikle nakli takip eden 100. günde ilk değerlendirme yapılmakta ve uygun değerlendirme yapılmış ise sonraki değerlendirmeler OKHN sonrası pekiştirme ve idame tedavileri ile de denkleştirilerek 3-4 ayda bir yapılmaktadır (54). Lenfoma değerlendirmesinde ise fizik muayene ve gerektiğinde ultrasonografik görüntüleme ve nakili takip eden ikinci ayda yapılmaktadır. Pozitif bulgu olmaması halinde sonraki takiplerde görüntüleme yapılmamaktadır. Klinik belirti, bulgu ve fizik muayene ile takip edilmektedir (55). Akut myeloid lösemi tanılı hastaların değerlendirilmesi, hematolojik toparlanma sağlandıktan sonra kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi ile yapılmaktadır. Devam eden tam yanıtın gösterildiği hastalarda izlem fizik muayene ve kan sayımı ile devam ettirilir. Moleküler/ sitogenetik belirleyicisi olan hastalarda belli aralıklarla bu testler tekrar edilmelidir. Akut promyelositik lösemi tanısı olan hastalarda izlemde periferik kandan PCR ile 3 ayda bir 2 yıl süre ile PML-RAR α takip edilmesi önerilmektedir (56).

2.3.10 OKHN sonrası erken ve geç dönem komplikasyonların izlemi

OKHN sonrası yaşamı tehdit edici komplikasyonlar gelişebilir. Komplikasyonların gelişiminde hem kullanılan hazırlık rejimlerinin hem de immüsupresif ajanların büyük rolü bulunmaktadır. Gelişen komplikasyonların erken tanısı ve etkili tedavisi, naklin erken dönem mortalitesinin azaltılmasında büyük önem taşımaktadır. Erken dönem (ilk 100 gün) ve geç dönem komplikasyonlar olarak sınıflandırılmıştır (35, 57).

2.4 Erken Dönem Komplikasyonlar

Otolog KHN'ni izleyen ilk 100 gün içinde hazırlık rejimi ilişkili mukozit, bulantı-kusma, sıvı-elektrolit dengesizliği veya beslenme bozuklukları gibi çoğunlukla destek ve bakımı ilgilendiren, kalıcı olmayan, mortalite olasılığı düşük, kemoterapi toksisitesi ilişkili komplikasyonlar ve hepatik sinüzoidal obstrüksiyon sendromu (SOS), hemorajik sistit, engrafman sendromu, nakil ilişkili trombotik mikroanjiyopati, diffüz alveolar hemoraji ve idiyopatik pnömoni sendromu, infeksiyonlar (bakteriyal, viral, fungal) gibi mortalitesi yüksek komplikasyonlar sayılabilir (35, 57).

2.4.1 Mukozit ve beslenme bozukluğu

Oral mukozit birçok kanser tedavisinin en sık ve en önemli yan etkilerinden biridir ve tedavi altındaki hasta için önemli bir fiziksel ve psikolojik etkiye sahiptir. Mukozitin en önemli sonuçları ağrı, disfaji, parenteral nütrisyon gereksinimi, artan mukozal ve sistemik enfeksiyon riski, yaşam kalitesinin

düşmesi, hastanede kalış süresinin uzamasıdır. Çoklu kemoterapi standart dozlarla tedavi edilen hematolojik hastaların yaklaşık %5-15'inde mukozit ile ilişkilidir. Timidilat sentaz inhibitörleri (metotreksat), topoizomeraz II inhibitörleri (etoposid, irinotekan), pirimidin analogları (sitarabin), purin analogları (6-merkaptopürin ve 6-tioguanin), alkilleyici ajanlar (busulfan ve siklofamid) gibi ajanlarda yüksek mukozit insidansı beklenebilir (35, 58).

Kemoradyoterapiden kaynaklanan mukozite; doğrudan DNA ve mukozal hasar, reaktif oksijen türlerinin üretimindeki artış, transkripsiyon faktörlerinin üretimindeki artış, proinflamatuar sitokinlerin üretimi gibi çeşitli yolların neden olduğu görülmektedir. Bunun sonucu olarak, epitelyal bütünlüğün kaybı ve artmış apoptoz ve mukozal hücrelerin nekrozu, ardından çeşitli derecelerde kanama, ülserasyon, bakteriyel kolonizasyon ve sistemik enfeksiyon riski artar (58). Mukozit değerlendirme skalası olarak dünya sağlık örgütü (DSÖ) toksisite skalası kullanılmaktadır. Bu sadece eritem ve ülserasyon varlığını değil aynı zamanda hastanın yeme kapasitesini de değerlendirir ve 0-4 arası derecelendirilir. 0.derecede mukozit belirti ve bulgusu yoktur; 1.derece, ağrı ve eritem dışında bulgu yoktur; 2.derece, ülser mevcut, ancak katı beslenme devam edebiliyor; 3. derece, sadece sıvılar yutulabilir; 4.derecede, oral beslenme imkansızdır, ağrı tedavisi narkotik analjezi gerektirir (58, 59).

Mukozite klinik yaklaşım belirtilerin hem önlenmesini hem de tedavisini içermelidir. Önleme, topikal antimikrobiyaller, bariyer koruyucuları, buz ve yeterli ağız hijyeni gibi çeşitli tedbirleri içerebilir. Tedavisi için kriyoterapi, epitel

hücre rejenerasyonunu arttırmaya ve proinflamatuvar sitokin üretimini azaltmaya yönelik tedbirler gibi çeşitli maddeler önerilmiş ve kullanılmıştır (58).

Miyeloablatif bir hazırlık rejimi ile otolog veya allojeneik HKHN uygulanan hastaların çoğunluğu, değişen derecelerde mukozit geliştirir ve yeterli sayıda kalori alımını sürdürmekte güçlük çekerler (57). Allojeneik HKHN'nin ve hazırlama rejimlerinde total vücut ışınlaması kullanımının mukozit ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Ciddi mukozit, bakteriyemi ve mortalite insidansını artırmaktadır (35, 59).

2.4.2 Sitopeni

Otolog KHN peritransplant döneminde nötropeni, anemi ve trombositopeni sıklığıdır. Myelosupresyonun derecesi ve hematopoetik iyileşme süresi, hazırlık rejimi ve graft kaynağı dahil olmak üzere birçok faktöre göre sitopeni derecesi ve süresi farklılık gösterir. Kan ürünü transfüzyonları ve hematopoetik büyüme faktörleri OKHN destek tedavilerinin temel bileşenlerindedir (57).

2.4.3 Hepatik sinüzoidal obstrüksiyon sendromu (SOS)

Allojeneik HKHN sonrası genellikle 10-20. günlerde diğer olası sebeplerin dışlandığı hiperbilirubinemi, ağrılı hepatomegali, sıvı tutulumunda artış ve asitin sebep olduğu kilo artışı temel bileşenleridir. Sıklığı azalsa da erken dönem komplikasyonlar arasında ciddi mortalite ve morbidite sebebidir (60, 61). Otolog KHN'de SOS sıklığı, nakil yapılan merkeze, nakil yaşı, kullanılan tanı kriterlerine

göre %3,1 ile %8,7 arasında değişmektedir (35). En önemli tedavi şekli sıvı kısıtlaması ve destekleyici tedavi olup defibrotid, transjuguler intrahepatik portosistemik şant gibi tedavi seçenekleri de mevcuttur (60).

2.4.4 Transplantasyon ilişkili trombotik mikroanjyopati

Transplantasyon ilişkili trombotik mikroanjyopati (TMA), özellikle böbreklerde, mikrovasküler endotel hasarı ile ilişkili potansiyel olarak hayati tehlike arzeden bir durumdur. TMA daha çok allojenik KHN sonrası olmak üzere, OKHN'ni takiben oluşabilir. Tanımlanan laboratuvar ve klinik parametrelerin net olmaması, diğer komplikasyonlar ile karışabilmesi nedeni ile görülme sıklığı %0,5-64 ve mortalite %0-100 arasında değişmektedir (57, 62). Radyasyon, sitotoksik kemoterapi, yaygın enfeksiyon, kalsinörin inhibitör kullanımı, kadın cinsiyet, akut GVHH gibi birçok risk faktörü suçlanmaktadır (57). TMA, trombositopeni, ateş (enfeksiyon dışı), renal ve/veya nörolojik değişiklikleri içeren klinik tablo 60. gün civarında meydana gelse de ilk haftadan iki yıla kadar geniş bir sürede de gelişebilir. Tanı sırasında bulgular; pıhtılaşma bozukluğunun olmaması, periferik kan yaymasında her alanda 2'den fazla şistosit olması, yüksek laktat dehidrogenaz (LDH) seviyesi, ilerleyici trombositopeni, hemoglobin düzeyinde azalma, negatif direkt coombs testi, düşük serum haptoglobn seviyelerinin mevcut olup renal ve/veya açıklanamayan nörolojik bozukluğun eşlik etmesidir (57, 62, 63).

Transplant ilişkili TMA'nın tedavisi genel olarak destek tedavisidir. İlk olarak TMA gelişimine sebep olacak kalsinörin inhibitör kullanımı mevcut ise kesilmelidir. Plazma değişim tedavisinin kullanımını destekleyen kanıt yoktur.

Rituksimab, eculizumab, defibrotid, anjiotensin dönüştüren enzim (ACE) inhibitör kullanımı diğer tedavi yaklaşımları arasındadır. KHN ilişkili TMA prognozu genellikle kötüdür (57, 63, 64).

2.4.5 Graft yetmezliği/ Graft disfonksiyonu

Kemik iliği HKHN sonrası 28 gün veya perifer kan HKHN sonrası 21 günden daha uzun süren pansitopeni ve ciddi hiposellüler kemik iliği graft yetmezliği olarak tanımlanır. Otolog ve allojeneik HKHN'nin ciddi komplikasyonları arasındadır, ciddi enfeksiyon ve artan mortalite riski ile ilişkilidir (35, 65). OKHN sonrası graft yetmezliği ve graft disfonksiyonu %3-5 sıklığında görülmektedir (35). Daha sık görülen nakil sonrası 21 günde engrafmanın gerçekleşmediği primer graft yetmezliğidir. Yeterli engrafmandan sonra gelişen mutlak nötrofil sayısının $<0,5 \times 10^9/L$ olması sekonder graft yetmezliği olarak adlandırılır. En sık nedeni alıcının bağışıklık sistemi tarafından graftın reddidir (35, 66). Risk faktörleri arasında yetersiz hematopoetik kök hücre infüzyonu, kemik iliği infiltrasyonunu içeren aktif hastalık, graft kaynağı, nakil sonrası kullanılan ilaçlar (gansiklovir, trimetoprim-sülfametaksazol gibi), CMV, herpes simpleks virüs-6 (HSV-6), mantar enfeksiyonları sayılabilir (35, 65, 66).

2.4.6 Engrafman sendromu

Otolog veya allojeneik HKHN sonrası hızlı engrafman ile birlikte ortaya çıkan, non-infeksiyöz ateş, cilt döküntüsü, nonkardiyojenik pulmoner ödem, konvülsiyon, böbrek yetmezliği gibi multi organ yetmezliği ile seyredabilen fatal seyirli bir sendromdur. Genellikle nötrofil engrafmanının başladığı ilk 72-96 saat

içerisinde proinflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimi sonucu ortaya çıkar (67, 68). OKHN'de engrafman sendromu sıklığı popülasyona ve kullanılan tanı kriterine göre %5 ile %59 arasında değişmektedir (35, 68).

Engrafman sendromu için majör ölçütler; tanımlanmış enfeksiyon etyolojisi olmadan ateşin 38,3 derece ve üzerinde olması, vücut yüzey alanının %25 ve fazlasında tedavi ile ilişkisiz eritrodermik döküntü, diffüz pulmoner infiltrasyon ve hipoksik nonkardiyojenik pulmoner ödemdir. Minör kriterler ise; total bilirübinin 2 mg/dL'den veya transaminaz seviyelerinin iki katından yüksek olması, serum kreatinin seviyesinin bazal değerlere göre iki katından fazla artması, bazal vücut ağırlığının %2,5'una varan kilo artışı ve diğer nedenlerle açıklanamayan geçici ensefalopatidir. Engrafman sendromu tanısı üç majör kriter ya da iki majöre ek bir ya da daha fazla minör kriter varlığında konulur. Diürez ve steroidler temel tedavi seçenekleridir (67).

2.4.7 Hemorajik sistit

Nakil sonrası hematüri, dizüri, pollaküri, suprapubik ağrının eşlik ettiği bir komplikasyondur. Erken dönemde ortaya çıkan hemorajik sistit daha çok hazırlama rejiminde kullanılan siklofosfamid ve ifosfamide sekonder gelişmektedir. Allojeneik HKHN, ileri nakil yaşı, trombositopeni, koagülopati, GVHH, enfeksiyonlar kolaylaştırıcı risk faktörleridir. Naklin geç döneminde ortaya çıkan hemorajik sistit BK virüs reaktivasyonu, CMV ve adenovirüs enfeksiyonları ile ilişkilidir (69, 70). Erken dönemde hemorajik sistitin sıklığı profilaksi tedavileri ile nadir olup geç dönem hemorajik sistit sıklığı %7 ile %25

arasında değişmektedir (35). Hemorajik sistit sıklığı profilaksi verilip verilmeme durumuna göre %5-70 arasında değişir (71).

2.4.8 Pulmoner komplikasyonlar

İdiopatik pulmoner sendrom (IPS): Nakil sonrası yaygın akciğer hasarıyla seyreden noninfeksiyöz mortalitesi yüksek pulmoner komplikasyondur. Tanısı aktif alt solunum yolu enfeksiyonu olmaksızın, pnömoni belirtilerinin yaygın akciğer hasarı ile birlikte olması ile konulur. GVHH, ileri yaş, nakil öncesi yoğun kemoterapi, yüksek doz siklofosamid, kan transfüzyonu, metotreksat kullanımı, tüm vücut ışınlama öyküsü başlıca risk faktörleridir. OKHN sonrasında %1 ile %5 arasında IPS görülmektedir. (57, 72).

Standart tedavi, sürekli oksijen, enfeksiyondan kaçınma, beslenme desteği gibi destek tedavisidir. Steroid tedavide kullanılsa da yüksek dozun düşük doza karşı etkinliği gösterilememiştir. IPS'li 15 hastanın dahil edildiği bir çalışmada TNF inhibitörü etanercept sonrasında hastaların oksijen ihtiyacı azalmış ve sağ kalımda önemli ölçüde düzelmeye saptanmıştır (73, 74).

Diffüz alveoler hemoraji (DAH): HKHN sonrası erken dönemde nefes darlığı, öksürük, hipokseminin ilerleyici olduğu, akut pulmoner infiltraların geliştiği, enfeksiyon dışı nedenlerden kaynaklı mortalitesi yüksek pulmoner komplikasyondur. Gerçek hemoptizi nadir olup, bronkoskopide progresif olarak kanlı bronkoalveoler lavaj sık görülmektedir. Önerilen asıl tedavi koagülopatinin düzeltilmesi ve uygun ventilatör desteğidir. Tedavide yüksek doz steroid ve

aminokaproik asit kullanımının mortalite üzerine olumlu etkisi gösterilmiştir (73). OKHN sonrası DAH sıklığı %2 ile %14 arasında değişmektedir (35).

2.4.9 Enfeksiyonlar

Enfeksiyonlar HKHN sonrası sık karşılaşılan, morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni olan komplikasyonlardır. Hasta için enfeksiyon riskini belirleyen en önemli faktör immüsupresyon derecesidir (75). Santral venöz kateter uygulanması, mukokutanöz bariyerin bozulması (mukozit), uzamış nütropeni, GVHH profilaksisi için verilen immüsupresif tedaviler enfeksiyon gelişmesi için risk faktörleridir (76).

Nakil sonrası olası enfeksiyöz tablonun kolay yönetilmesi açısından bu süreç üç faza ayrılmıştır: engrafman öncesi (0-30 gün), erken nakil sonrası (30-100), geç nakil sonrası (100 günden sonrası). Engrafman öncesi dönemde etkenler bakteriler ve Candida türleri olup, nütropenin uzun sürmesi halinde Aspergillus türleri de görülebilmektedir. Erken nakil sonrası dönemde CMV, BK virüs, HSV, varicella zoster virüs (VZV), P. jirovecii, aspergillus türlerinden kaynaklı; geç nakil sonrası dönemde ise CMV, VZV, respiratuar virüsler, kapsülsüz bakterilerden kaynaklı enfeksiyonlar açısından risk altındadır. Her dönemdeki olası patojenlerin bilinmesi, antimikrobiyal profilaksinin gerekliliğine ilişkin karar verilmesinde, erken teşhis ile tedavinin hızla başlanması için klinisyenlere kolaylık sağlamaktadır (51, 76).

2.5 Geç Dönem Kompllkasyonlar

Hipotiroidi, adrenal yetmezlik, gonadal yetmezlik (sterilite, erken menopoz), ağız ve göz kuruluğu, katarakt, osteopeni/osteoporoz, sekonder maligniteler, avasküler nekroz, hipertansiyon, diabetes mellitus, ateroskleroz, depresyon, kronik böbrek yetmezliği, metabolik sendrom, kalp yetmezliği, pulmoner disfonksiyon, nötrofil disfonksiyonu, uzun süreli immun yetmezlik, primer hastalık nüksü, çoklu kan transfüzyonuna bağlı demir birikimi, mortalite HKHN sonrası uzun dönemde karşılaşılabilecek kompllkasyonlardır (35, 57). OKHN sonrası hastalar belirli periyotlarda geç dönem kompllkasyonların tanı ve tedavisi için de izlenmelidir.

2.6 OKHN ncesinde Standart Yöntemlere Eklenebilecek Diğer Değerlendirmeler

2.6.1 Komorbid durumların değerlendirilmesi

Komorbid tıbbi durumların görülme sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. Kardiyovasküler hastalık, diyabet ve kronik böbrek yetmezliği gibi yaşlı kişilerde görülen yaygın komorbiditeler, kanser tedavisi ile ilgili kompllkasyon riskini arttırabilir. Kanser tedavisinin etkinliğinin ve tamamlanmasının, belirgin komorbiditesi olan yaşlı insanlar arasında tehlikeye girebileceğini göstermiştir (77). HKHN sonuçlarını tahmin etmek için sınırlı sayıda skorlama sistemi (Charlson Komorbidite İndeksi, Multidimensional Assessment for Cancer in the Elderly Score, Cumulative Illness Rating, Scale—Geriatric, sorrar komorbidite indeksi) kullanılmıştır.

2.6.1.1 Geriatrik kümülatif hastalık değerlendirme ölçeği (Cumulative Illness Rating, Scale—Geriatric) (CIRS-G)

Linn ve Gurel tarafından geliştirilen kümülatif hastalık değerlendirme ölçeği (CIR), yaşlıların sık görülen sorunlarını yansıtmak üzere, belirli örnekler kullanılarak morbidite üzerinde durularak revize edilmiş ve geriatri için kümülatif hastalık değerlendirme ölçeği (CIRS-G) olarak değiştirilmiştir (78).

2.6.1.2 Sorrow komorbidite indeksi

2005 yılında allojenik HKHN alıcıları için tanımlanan hematopoetik hücre nakli-spesifik komorbidite indeksi (HCT-CI) veya Sorrow komorbidite indeksi olarak isimlendirilen ve Charlson komorbidite indeksinden geliştirilen skor, transplant topluluğunda hızla kabul görmüştür. HKHN'den önce çeşitli organ disfonksiyonlarını ve şiddetini duyarlı bir şekilde saptadığı ve HKHN'den sonrası için anlamlı prognostik bilgi sağladığı gösterilmiştir. Bu modeli kullanarak, düşük HCT-CI (0-2) ile myeloablative HKHN geçiren hastalarda, 3 veya daha fazla HCT-CI'ye kıyasla düşük relaps dışı mortalite saptanmıştır (%14-19, %40-41). Otolog HKHN uygulanan HCT-CI>2 olan hastalarda toksisitenin arttığı, ancak düşük sağ kalımı öngörmediği gösterilmiştir (47, 79). OKHN öncesi değerlendirmede standart olarak kullanılmamaktadır.

2.6.2 Kapsamlı geriatrik değerlendirme

Kapsamlı geriatrik değerlendirme, yaşlıların çoklu sorunlarını ortaya koyar, sorunları tanımlayarak açıklar, hastaların kapasitelerini ve uzun dönem

gereksinimlerini saptar, multidisipliner koordine bir tedavi planının geliştirilebilmesine olanak sağlar. Değerlendirmeler çok yönlüdür ve medikal, fonksiyonel, psikososyal ve çevresel durum değerlendirmesi yapar. Geriatrik değerlendirmenin bileşenleri; bilişsel fonksiyonlar, duygu durum, fonksiyonel durum, beslenme, mobilite, inkontinans, görme, işitme, komorbidite, polifarmasi sosyal destek ve fiziksel çevredir. Bilişsel fonksiyonları değerlendirmek için minimal mental durum değerlendirme testi (MMSE), saat çizme ile 3 kelime hatırlama testi; duygu durum değerlendirme için yesavage geriatrik depresyon skalası (GDS), beslenmenin değerlendirilmesi için mini nutrisyonel değerlendirme (MNA), vücut kitle indeksi (VKİ) ve antropometrik ölçümler, fonksiyonel durumu değerlendirmek için Katz temel günlük yaşam aktiviteleri (GYA) ile Lawton-Brody enstrumental günlük yaşam aktivitesi (EGYA) gibi standardize edilmiş testler uygulanmaktadır (11).

2.6.2.1 Kognitif değerlendirme

Hafif bilişsel bozulma, demans ve deliryum riski yaşla birlikte artar. Bozulmuş biliş, hastanın karmaşık tedavi planını anlama becerisini ve karar verme sürecini etkileyebilir. Kognitif bozulmanın belirlenmesi önemlidir. Çünkü kemoterapi toksisitesinin artması ve hastaneye başvuran kanserli hastalarda deliryum gelişmesi için potansiyel bir risk faktörüdür (80). Semptomsuz hastaların demans açısından taranmasının etkinliği tartışmalıdır. Demans için yüksek riski olan (80 yaş üzeri hastalar gibi) veya bellek sorunları olan kişilerde standardize ve geçerliliği kanıtlanmış tarama testlerinin uygulanması önerilmektedir. Uygulaması

kolay olan demans varlığını tespit etmek için uygulanan kısa tarama testleri ve geniş kapsamlı test grupları kullanılabilir (81).

Mini Mental Durum Değerlendirme Testi (MMSE): 1975 yılında Folstein ve arkadaşları tarafından geliştirilen bu kısa tarama testi demans taraması için en sık kullanılan testtir. MMSE on bir sorudan oluşur ve 30 puan üzerinden değerlendirilir. 24-30 puan arası normal, 18-23 puan arası hafif demans, 17 puan ve altı ciddi demans ile uyumludur. Oryantasyon, hafıza, dikkat, hesaplama, hatırlama, lisan, motor fonksiyon ve algılama, vizyospasiyal yetenekleri test eder, kolay ve uygulanabilir oluşu en büyük avantajıdır. Türk toplumunda MMSE, hafif demans tanısında 23/24 eşik değeri ile geçerli ve güvenilir bulunmuştur (81-83).

2.6.2.2 Duygu-durum değerlendirilmesi

Depresyon, yaşlıları en sık etkileyen psikiyatrik sorunlardandır. Morbidite ve mortalite ile anlamlı olarak ilişkilidir. Yaşlı popülasyonda daha genç popülasyona göre depresif semptomlar daha sıktır (81). Psikolojik durum tedavi sürecini etkilemektedir. Depresyonda olan yaşlı hastaların kanser tedavisi alma eğilimleri azdır. Bu durum sağ kalımı olumsuz etkilemektedir (77). Kısa bir yaklaşımla “Hiç kendinizi üzgün veya kederli hisseder misiniz?” gibi basit bir soru taraması önerilmektedir. Olumlu olarak cevap verildiğinde “Geriatrik depresyon skalası (GDS)” uygulanmalıdır. “Yesavage geriatrik depresyon skalası” yaşlı hastalar için geliştirilmiştir. Kullanım kolaylığı açısından geliştirilmiş olan 15 soruluk kısa formunun geçerliliği ve güvenilirliği kanıtlanmıştır. Beş puan

üzeri depresyonla uyumlu olabilir, hastanın kliniği ile değerlendirilmesi gerekir. Demanslı hastalara da uygulanabilir olması bir avantajdır (81, 82).

2.6.2.3 Beslenmenin değerlendirilmesi

Kilo kaybı veya kötü beslenme durumu; fonksiyonel bozukluk, demans veya medikal hastalıkların belirtisi olabilir. Son 6 ay içindeki %10 ve daha fazla istemsiz kilo kaybı, artmış morbidite ve mortalite ile birlikte, malnutrisyon açısından daha ileri değerlendirme gerektirir. Malnutrisyonu değerlendirmede antropometrik ölçümler kullanılmaktadır. Yaşlılarda vücut kitle indeksinin (VKİ) 22'nin altında olması beslenme bozukluğunu gösterebilir (81, 82).

Mini nutrisyonel değerlendirme (MNA, mini nutritional assessment); antropometrik ölçümler, genel değerlendirme, diyetel faktörler ve hastanın kendi beyanlarından yola çıkarak oluşturulmuştur. 30 puan üzerinden değerlendirilir. 17 puanın altı malnutrisyonu gösterir. İlk bölüm riskli (≤ 11 malnutrisyon olabilir) ise ikinci bölüme geçilir (81).

Malnutrisyon kanserli hastalarda yaygındır ve tedavi planı yapılırken klinisyenler tarafından dikkate alınan faktörlerden biridir. Kilo kaybı, kötü beslenme kanser hastaları için tedavi komplikasyonları ve artmış mortalite ile ilişkilidir. MNA ile saptanan yetersiz beslenme, kemoterapi alan yaşlı hastalar arasında hematolojik olmayan toksisitelerin bağımsız belirleyicisidir. Bu nedenle hastaların tedavi öncesi, tedavi süresince ve sonrası değerlendirilmelerine eklenmelidir (77). Obezite tek başına HKHN'ne engel değildir. Aksine kilolu, obez hastaların mortalitesi kaşektik hastalara göre daha az saptanmıştır (47).

2.6.2.4 Fonksiyonel durum değerlendirmesi

Fiziksel fonksiyon değerlendirmesi, kapsamlı geriatrik değerlendirmenin merkezi olarak kabul edilmektedir. Fonksiyonel durum: “bir kişinin görevlerini yerine getirebilmesi ve günlük yaşam aktivitelerinin (GYA) gerektirdiği karmaşık sosyal rollerini karşılayabilmesi” olarak tanımlanmaktadır. Fonksiyonel yetersizlik yaşlı hastalarda yaşa bağlı değişiklikler, sosyal faktörler, hastalıklar gibi pek çok potansiyel sebebe bağlı olarak sıktır. Fonksiyonel durum değerlendirmesi 3 seviyede yapılır: GYA, EGYA ve ileri GYA (İGYA). Katz GYA; evde bağımsız yaşamı sağlamak için gerekli, ama tamamen yeterli olmayan fonksiyonları tanımlar. Temel fonksiyonlar; beslenme, kontinans, transfer, tuvalet kullanma, giyinme ve yıkanma olarak tanımlanmıştır. Ne kadar az puan alırsa temel aktivitelerde o kadar bağımlıdır. Lawton-Brody EGYA; ev hayatını devam ettirebilmek için gerekli daha karmaşık aktiviteleri kapsar. Toplumda bağımsız olarak yaşayabilmek için gerekli. Bunlar; faturaları ödemek, ilaçlarını almak, alışveriş yapmak, yemek hazırlamak, ev korunması, transport, telefon kullanma gibi aktivitelerdir. 0-8 arası puanlama yapılır. 8 puan herhangi bir yardım gerekmediği anlamına gelir. İGYA; aktivitenin en üst seviyesini temsil eder. Bunlar; çalışma, gönüllülük, hobileri devam ettirme gibi aktiviteleri kapsar (11, 81, 82).

Yaygın olarak kullanılan ECOG ve Karnofsky performans skorlarına ek olarak yaşlılarda temel günlük yaşam ve enstrümantal günlük yaşam aktiviteleri de performans hakkında ek bilgi sağlar. GYA ve EGYA'ya ek olarak, yürüme hızı, kavrama kuvveti, denge ve bacak kuvveti gibi fiziksel fonksiyonun objektif

ölçümleri de yaşlılarda genel sağ kalım, mortalite ve komplikasyonlar ile ilişkilidir (77).

Mobitite ve düşmenin değerlendirilmesi: Düşme öyküsü, yaşlı bir bireyde genel fonksiyonel durumun da önemli bir göstergesidir. 65 yaş ve üstü yaşlıların üçte birinden fazlası her yıl düşer ve bu düşüşlerin yaklaşık yarısı tekrarlar. Kanserli yaşlı bireylerde düşme ve bağımlılık öyküsünü içeren düşme risk faktörleri tanımlanmıştır (GYA'ya göre). Yaşlı insanlarda düşme nedenleri, içsel özellikler (azalmış kas kuvveti, görme bozukluğu ve yetersiz denge), dışsal nedenler (ilacın yan etkileri) veya çevresel nedenlerden dolayıdır. Düşme, kanserli yaşlı hastalarda ciddi kemoterapi yan etkisidir (47, 48, 77). Son bir yıl içerisinde düşme tespit edilen hastalara yürüyüş ve denge testleri yapılmalıdır. Bu testler 'kalk ve yürü testi (hasta kollarını kullanmadan kalkar, 3 metre yürür, döner, tekrar oturur.)' ile 'zamanlı kalk ve yürü testidir (zaman tutularak yapılır). 15 saniye ve üzerinde süren GYA'da bozulma ve düşmeler ile ilişkili bulunmuştur. Testlerdeki kötü performans artmış düşme riski ile birliktedir ve daha ileri değerlendirme gerekmektedir (81).

2.6.3 Kırılgnlık sendromu ve sarkopeni

Kırılgnlık fizyolojik rezerv, güç ve fonksiyon kaybı ile strese karşı adaptasyonun azaldığı, olumsuz şartlara karşı savunmanın azaldığı geriatric sendromdur. Kırılgn hastalar düşme, sakatlık, hastaneye yatma ve ölüm açısından artmış risk altındadır. Tek başına yaşlanma kırılgnlığı karşılamaz. İleri yaşlara rağmen dinç olan hastalar vardır. Bu nedenle yaşlanma ve eşlik eden kronik

hastalıklar ile ilişkilendirilmiştir. Kırılgnalık sendromunu oluşturan unsurlar arasında kilo kaybı, yorgunluk, halsizlik, yavaş yürüme hızı ve azalmış fiziksel aktivite bulunur (12, 84). Fried skalası; Fried ve ark. tarafından tanımlanmıştır. Beş parametre değerlendirilmiştir; güçsüzlük, yürüme hızında yavaşlama, azalmış fiziksel aktivite, tükenmişlik ve kilo kaybı. Üç ve üzeri ölçütü sağlayan hastalar frajil ‘kırılgn’, 1-2 ölçütü sağlayan pre-frail, hiçbir kriteri karşılamayan dinç olarak sınıflanır. Dinç, kırılgn ve pre-frail hastaların 5 yıllık mortalite oranları, 7 yılda fonksiyonel bağımlılık geliştirme oranları farklıdır (84, 85).

Yaşlanmaya bağıli ciddi bir değışim de iskelet kas kütesindeki ilerleyici azalma ile birlikte kuvvet ve işlevselliğın azalmasıdır. 1989'da Irwin Rosenberg, yaşa bağıli kas kütesindeki bu azalmayı tanımlamak için “sarkopeni” terimini önerdi. Sarkopeni o zamandan beri, ilerleyen yaşta meydana gelen iskelet kası kütesi ve kuvvet kaybı olarak tanımlanmaktadır (13). Sarkopeni gelişimine çeşitli risk faktörleri katkıda bulunabilir. Kas aktivitesinin azalması ile ilgili tüm koşullar sarkopeni (örneğin, hareketsiz yaşam tarzı, hastaneye yatış, uzun süreli yatak istirahati), bazı hastalıklar, endokrin bozukluklar, maligniteler, kronik enflamatuar hastalıklar ve ileri organ yetmezlikleri (kalp, akciğer, karaciğer, böbrek veya beyin) kronik enflamasyon ve metabolik düzensizlikler yoluyla; emilim bozukluğu, gastrointestinal bozukluklar veya anoreksijenik ilaçların kullanımına bağıli olarak yetersiz enerji ve/veya protein alımı sarkopeni gelişimine neden olabilir (86).

Sarkopeni yaşlı popülasyonda yaygındır ve deliryum, düşme, inkontinans gibi geriatrik sendromlardan biri olarak kabul edilir. İtalya'da 70 yaş ve üstü yaşlı

populasyonda yapılan gözlemsel bir çalışma, sarkopeninin bakım evi sakinleri arasında oldukça yaygın olduğu ve önemli ölçüde artmış mortalite ile ilişkili olduğunu göstermiştir (86). Sarkopeni yaşlılarda sık görülmekle birlikte çeşitli nedenlere bağlı olarak genç popülasyonda da görülmektedir ve sadece yaşlanmaya bağlı ise birincil, bir veya daha fazla sebebe bağlı gelişmiş ise ikincil olarak sınıflandırılır. Sarkopeni tanı kriterleri; düşük kas kütlesi, düşük kas gücü veya düşük performans durumudur. *EWGSOP (European Working Group on Sarcopenia in Older People)* sarkopeni tanısı için hem düşük kas kütlesi hem de düşük kas fonksiyonu (güç veya performans) kullanılmasını önerir. EWGSOP durumun ciddiyetini ortaya koymak ve klinik yönetimi kolaylaştırmak amacı ile ‘presarkopeni’, ‘sarkopeni’ ve ‘ağır sarkopeni’ olarak evreleme yapmıştır (13).

'Presarkopeni' evresi kas kuvveti veya fiziksel performans üzerinde bir etkisi olmayan düşük kas kütlesidir. 'Sarkopeni' evresi düşük kas kütlesine eşlik eden düşük kas kuvveti veya düşük fiziksel performansı kapsar. Şiddetli sarkopeni, düşük kas kütlesi, düşük kas kuvveti ve düşük fiziksel performans ölçütlerinin üçünü de karşılar. (13).

3. GEREÇLER VE YÖNTEM

Bu çalışma Ocak 2018- Nisan 2019 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji bilim Dalı Kök Hücre Nakil Ünitesi'nde ileriye dönük olarak yapılmıştır.

3.1. Hasta Populasyonu

Hastalık ayrımı yapılmaksızın Hematoloji Bilim Dalı konseyinde otolog hematopoetik kök hücre nakli endikasyonu konan, 50 yaş ve üzeri, çalışma sürecine uyum sağlayabilecek ve testlerin yapılmasını kabul eden hastalar ardışık olarak çalışmaya dahil edildi. Hastalara anlaşılır bir dil ile yapılacak tetkikler anlatıldı, onayları alındı. Test uyumsuzluğuna neden olacak fiziki engeli olan, yapılacak işlemlere onay vermeyen hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Her hastanın yaş, cinsiyet, eğitim durumu, hematolojik hastalık tanısı, aldığı kemoradyoterapi öyküsü, hazırlama rejimi, mobilizasyon rejimi, nakil öncesi hastalık durumu, tanı ile nakil arasında geçen zaman, kök hücre kaynağı, komorbiditeleri not edildi. Hastalara nakil öncesinde sarkopeni değerlendirmesi ve kapsamlı geriatrik değerlendirme yapıldı. Testler anlaşılır bir dil kullanılarak ve hastanın anladığından emin olunarak uygulandı. Hastaların tanı ve tedavi yaklaşımlarında herhangi bir müdahalede bulunulmadı. Nakil öncesi bazal değerlendirmeler yapıp, nakil sonrasında erken dönem komplikasyonlarına ait veriler kayıt edildi. Hastalara ait ziyaret kayıtları çalışmanın izlem süresi sonuna kadar kaydedildi. Bu süreçte çalışma ile ilgili bir parametreye dayanarak tedaviye ait herhangi bir etkiye neden olunmadı.

3.2. Performans Skorları, Komorbidite Skorları, Geriatrik Değerlendirme Değişkenleri

Otolog KHN öncesi ECOG ve Karnofsky performans skalaları, CIRS-G ve Sorrow komorbidite değerlendirmeleri, Katz GYA testi, Lawton-Brody EGYA testi kullanıldı. Testler için kullanılan formlar Tablo 2-12.'de verilmiştir.

Tablo 2. ECOG performans skalası

Grade	Performans durumu
0	Asemptomatik (Tam aktif, tüm hastalık öncesi aktivitelerini kısıtlama olmaksızın yapabilir)
1	Semptomatik fakat tamamen ayakta (Zorlu fizik aktivitede kısıtlama var, ancak ayakta ve hafif işleri yapabilir)
2	Semptomatik, %50'den daha az yatakta (Ayakta ve kendi bakımını yapabilir, ancak herhangi bir işte çalışamaz ve gündüz saatlerinin %50'sinden fazlasını ayakta geçirebilir)
3	Semptomatik, %50'den daha fazla yatakta (Kendi bakımını yapmada zorlanıyor, gündüz saatlerinin %50'sinden fazlasında yatakta)
4	Yatalak (Kendi bakımını yapamıyor, tam olarak sandalye veya yatağa bağımlı)
5	Ölüm

ECOG skoru; Eastern cooperative oncology group tarafından geliştirilen performans skorudur. ECOG performans skalası 0'dan 5'e kadar puan verir. 0 çok iyi sağlık durumuna, 5 ise ölümü ifade eder

Tablo 3. Karnofsky performans skalası

Skor	Performans durumu
100	Normal, yakınması ve semptomu yok
90	Normal aktivitesini sürdürebilir, hastalığın birkaç semptom veya bulgusu olabilir.
80	Bazı zorluklarla beraber normal aktivitesini sürdürür, hastalığın minör bulgu ve belirtisi var.
70	Kendine bakabilir, normal aktivite ve işini yapamaz.
60	Gereksinimlerini karşılayabilir, nadiren yardıma ihtiyaç duyar.
50	Sıkça yardım ve tıbbi bakım gerekir.
40	Özel bakım ve yardım gerekir.
30	Hastane bakımı gerektirecek kadar sakat, fakat ölüm riski yok.
20	Çok hasta, hastanede aktif destek tedavisi gereksinimi var.
10	Ölmek üzere
0	Ölüm

Karnofsky performans skoru; 1949 yılında Dr. Joseph H. Burchenal ve Dr. David A. Karnofsky tarafından tanımlanmıştır. Karnofsky performans skalası'nda 0'dan 100'e kadar puan verilir, 100 çok iyi sağlığı, 0 ise ölümü belirtir

Tablo 4. CIRS-G komorbidite indeksi

SİSTEMLER	Puan (0-4)
Kardiyak skor	
Vaküler skor	
Solunum skoru	
Hematolojik skor	
Solunum skoru	
Kulak, burun, boğaz, göz skoru	
Üst gastrointestinal skor	
Alt gastrointestinal skor	
Karaciğer ve pankreas skoru	
Böbrek skoru	
Genitoüriner skor	
Kas-iskelet	
Nörolojik skor	
Psikiyatrik/davranışsal skor	
Endokrin-metabolik- meme skoru	
Puanlamada genel kurallar: ‘0’ sisteme ait problem yok, ‘1’ mevcut hafif problem veya geçmiş önemli problem. ‘2’ orta düzeyde sakatlık veya morbidite ve / veya birinci basamak tedavi gerektirir. ‘3’ şiddetli sorun ve / veya sürekli ve önemli sakatlık ve / veya kronik sorunları kontrol etmek zor. ‘4’ son derece ağır problem ve / veya acil tedavi gerekli ve / veya organ yetmezliği ve / veya ciddi fonksiyonel bozukluk. Her sistem için tek puan kullanılır.	

CIRS-G puanlama sistemi; 14 maddede tüm sistemlere ait kronik hastalıkların ciddiyetini göz önüne alarak bireyin kronik hastalık yükünü değerlendirir. Toplam puan 0 ile 56 arasındadır. Çalışmamızda kesim noktası 5 olarak alınmıştır.

Tablo 5. Sorrow komorbidite indeksi

	Tanım	Skor
Aritmi	Tıbbi öyküde herhangi bir zamanda antiaritmik tedavi gerektiren her tür aritmi; atrial fibrilasyon, atrial flutter, supraventriküler taşikardi, ventriküler aritmi, hasta sinüs sendromu, kalp bloğu, diğer (tanımlayınız)...	1
Kardiyovasküler	Koroner arter hastalığı (tanı konulmuş kronik efor anjinası, unistabile anjina, miyokard enfarktüsü, Konjestif kalp yetmezliği (belirti/bulguların eşlik ettiği tedavi gerektiren durumlar), Ejeksiyon fraksiyonu < %50 (başlangıç tarihine en yakın değeri alınması)	1
İnflamatuvar bağırsak hastalığı	Endoskopik inceleme +/- patolojik ve radyolojik bulgular ile tanı konulmuş, tedavi gerektiren Crohn hastalığı veya ülseratif kolit skorlanır. *tedavi olmamış hastalar skorlanmaz	1
Diyabet	Başlangıç tarihinden önce 4 hafta içerisinde insülin veya oral hipoglisemik ilaçlar ile tedavi edilmesi gereken diyabet veya steroid ilişkili hiperglisemi varlığı skorlanır. *kan şekeri diyetle kontrol edilen veya başlangıç tarihinden 4 hafta öncesinde tedavisi sonlandırılan hastalar skorlanmaz.	1
Serebrovasküler hastalık	Tıbbi öyküde herhangi bir zamanda geçirilmiş olan geçici iskemik atak, subaraknoid kanama veya serebral tromboz, emboli veya kanama varlığı	1
Psikiyatrik bozukluklar	Başlangıç tarihi öncesi 4 haftadan itibaren devamlı tedavi gerektiren duygudurum değişikliği, anksiyete veya diğer psikolojik bozukluklar skorlanır. *sadece gerektiğinde ilaç kullanan hastalar skorlanmaz	1
Hepatik (AST, ALT, total bilirubin)	Yüksek AST/ALT $\leq 2,5 \times$ ULN veya yüksek total bilirubin $\leq 1,5 \times$ ULN veya hepatit B, C öyküsü	1
	AST/ALT $\geq 2,5 \times$ ULN veya total bilirubin $\geq 1,5 \times$ ULN veya tanı konulmuş siroz varlığı	3
Obezite	VKI $> 35 \text{ kg/m}^2$ (> 18 yaş hastalar için) *başlangıç tarihine en yakın değerler kullanılır	1
Enfeksiyon	Kültür veya biyopsi ile tanı konulmuş enfeksiyon ve/veya sebebi bilinmeyen ateş ve/veya fungal pnömoni şüphesiz taşıyan pulmoner nodüller ve/veya tüberküloz profilaksisi yapılması gereken pozitif PPD testi varlığı skorlama için kullanılır *hastaları başlangıç tarihinden önce antimikrobiyal tedavi başlanmış olmalı, hazırlama rejimi süresince ve infüzyondan sonra bu tedavi devam etmeli	1
Romatolojik hastalıklar	Tıbbi öyküde yer alan, hastalığa özgül tedavi verilmesini gerektiren tanı konulmuş romatolojik hastalıkları kapsar. Kesin tanı konulamamış ama özgül tedaviye cevap vermiş durumlar da skorlanır. *tanı konulmamış poliartrit, dejeneratif eklem hastalığı veya osteoartrit skorlanmaz	2
Peptik ülser	Tıbbi öyküde yer alan endoskopik veya radyolojik görüntüleme yöntemleri ile tanı konulmuş gastrik veya duodenal ülser (başlangıç tarihinden hemen önce tedavi almıyor olsalar bile) skorlanır.	2
Renal komorbidite	İki farklı günde yapılmış en az iki ölçümde serum kreatinin $> 2 \text{ mg/dl}$ veya başlangıç tarihinden 4 hafta öncesini	2

	İçeren sürede haftalık dializ gerektiren kronik böbrek hastalığı öyküsü veya böbrek nakli öyküsünün olması	
Pulmoner komorbidite (FEV1, DLCO)	DLCO %66-80 arasında veya FEV1 %66-80 arasında veya başlangıç tarihi öncesi iki hafta içerisinde pulmoner hastalığa bağlı haff aktivitede nefes darlığı olması	2
	DLCO ≤ %65 veya FEV1 ≤ %65 veya başlangıç tarihi öncesi iki hafta içerisinde pulmoner hastalığa bağlı istirahatte nefes darlığı olması veya başlangıç tarihi öncesi 4 hafta içerisinde aralıklı veya sürekli oksijen desteğine ihtiyaç olması	3
Malignite öyküsü	Tıbbi öyküde herhangi bir zamanda tedavi gerektiren malignite olması. *aynı hücre serisinden meydana gelen farklı maligniteler skorlanmaz (ör; MDS sonrası AML)	3
Kalp kapak hastalığı	Orta/ şiddetli dereceden kapak darlığı veya yetmezliği veya mitral /aort kapak protezi veya semptomatik mitral kapak prolapsusu	3
Toplam skor		

Sorrow komorbidite indeksi klinik, laboratuvar ve final değerlendirme olmak üzere üç adımdan oluşur. 1; düşük risk, 1-2; orta risk, 3 ve üzeri yüksek risk olarak alındı.

Tablo 6. Katz günlük temel yaşam aktivite testi

	Bağımsız (1 puan)	Bağımlı (0 puan)
BANYO	Tamamen kendi başına yıkanabilir veya vücudun tek bir parçasının yıkanması için yardım alıyor	Kendi başına yıkanamıyor veya vücudun birden çok parçasının yıkanmasında yardım alıyor
GIYİNME	Kendi başına dolaptan kıyafet alıp giyinebilir. Ayakkabısını bağlarken yardım alabilir.	Giyinirken yardım alıyor veya tamamen başkası tarafından giydiriliyor
TUVALET	Tuvalete gitme, temizlenme, kıyafetlerini düzeltmeyi kendi yapabiliyor.	Tuvalete giderken ve temizlenme gibi etkinlikleri yaparken yardım alıyor.
TRANSFER	Yataktan sandalyeye veya tersi etkinliği tek başına veya baston, walker gibi cihazlar ile yapabiliyor.	Yataktan sandalyeye veya tersi etkinliği başkası olmadan yapamıyor veya tamamen bağımlı.
KONTİNANS	Defekasyon ve mesane üzerine tam kontrolü mevcut	Kısmi veya tam mesane veya bağırsak inkontinansı mevcut
BESLENME	Yemeği tabaktan ağzına kendisi götürebiliyor.	Bir başkası tarafından yediriliyor veya parenteral beslenmeye muhtaç

Katz GYA; herhangi bir işlevde eksiklik durumunda test anormal olarak kabul edildi.

Tablo 7. Lawton-Brody enstrumental günlük yaşam aktivite testi

TELEFONU KULLANABİLME	Puan
Rahatlıkla kullanabilir	1
Birkaç iyi bilinen numarayı çevirebilir.	1
Telefona cevap verir, ancak arayamaz	1
Telefon kullanamaz	0
ALİŞVERİŞ	
Tüm alışverişini bağımsız olarak yapar	1
Küçük alışverişini kendisi yapar	0
Tüm alışverişinde yardıma ihtiyaç duyar	0
Alışveriş yapamaz	0
YEMEK HAZIRLAMA	
Yeteri kadar yemeği planlar, hazırlar, servis edebilir	1
Kullanılacak malzeme sağlanırsa yeteri kadar yemek hazırlayabilir	0
Hazır yemeği ısıtır ve sunar	0
Yemeklerin hazırlanması ve servis edilmesine ihtiyacı vardır	0
EV TEMİZLİĞİ	
Yalnız başına veya nadir destekle evin üstesinden gelir	1
Bulaşık yıkama, yatak yapma gibi günlük hafif işleri yapabilir	1
Günlük hafif işleri yapar ancak yeterli temizliği sağlayamaz	1
Tüm ev idare işlerinde yardıma ihtiyaç gösterir	1
Hiçbir ev temizliği işine katılamaz	0
ÇAMAŞIR	
Kişisel çamaşırını tamamen kendisi yıkar	1
Çorap, mendil gibi küçük malzemeleri yıkayabilir	1
Tüm çamaşır işi başkaları tarafından halledilmek zorundadır	0
YOLCULUK	
Toplu taşıma araçlarından bağımsız olarak faydalanabilir veya kendi arabasını kullanabilir	1
Taksiye biner, toplu taşıma araçlarını kullanamaz	1
Başkalarının yardımı ile taksi veya otomobil ile sınırlı yolculuk	0
Yolculuk yapamaz	0
İLAÇLARINI KULLANABİLME	
İlaçları zamanında ve belirtilen dozda alabilir	1
İlaçları önceden farklı dozlarda hazırlanırsa düzenli kullanabilir	0
İlaçları kendi başına düzenli kullanamaz	0
MALİ İŞLER	
Bağımsız olarak tüm mali işlerin üstesinden gelebilir	1
Günlük mali işlerini halleder ancak büyük mali işlerde ve banka işlerinde yardım alır	1
Mali işlerini takip edemez	0

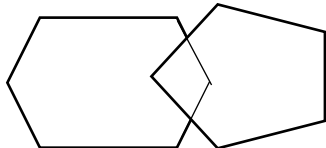
Lawton-Brody EGYA; herhangi bir işlevde eksiklik durumunda test anormal olarak kabul edildi.

Tablo 8. Fried kırılgnlık indeksi

Kilo kaybı	Son bir yılda 4,5 kg'dan fazla istemsiz kayıp
Tükenmişlik	Haftanın 3-4 günü kendini yorgun, bitkin hissetme
Düşük enerji kullanımı	Erkeklerde <383 kcal/hafta, kadında <270 kcal/hafta enerji kullanımı
Yavaşlık	4,6 metre yürüme süresi (sn) Erkek Boy ≤ 173 cm ≥ 7sn Boy > 173 cm ≥ 6sn Kadın Boy ≤ 159 cm ≥ 7 sn Boy > 159 cm ≥ 6 sn
Güçsüzlük VKI (vücut kitle indeksi)	Kavrama kuvveti (kg) Erkek VKI ≤ 24 kg/m ² ≤ 29 kg VKI 24,1-28 kg/m ² ≤ 30 kg VKI >28 kg/m ² ≤ 32 kg Kadın VKI ≤ 23 kg/m ² ≤ 17 kg VKI 23,1-26 kg/m ² ≤ 17,3 kg VKI 26,1-29 kg/m ² ≤ 18kg VKI >29 kg/m ² ≤ 21kg

3 kriter ve üzeri kırılgn, 1-2 kriter kırılgnlık öncesi, hiçbir kriteri karşılamayan dinç hasta olarak değerlendirilir. Dinç olmayan hasta (kırılgn veya pre-frail)

Tablo 9. Mini mental durum değerlendirme testi

YÖNELİM (10 puan)	
İçinde bulunduğumuz yıl	1
Mevsim	1
Ay	1
Gün	1
Tarih	1
Şu anda bulunduğunuz yerin adı	1
Kaçınıcı kattayız	1
Bulduğumuz şehrin adı	1
Ülkenin adı	1
Cumhurbaşkanımızın adı	1
KAYIT HAFIZASI (3 puan)	
Şu kelimeleri tekrarlayın: mavi, şahin, lale.	
Hemen hatırlama	(111)
DİKKAT ve HESAP YAPMA (5 puan)	
100'den geriye doğru 7 çıkararak say 100 93	
Veya 'dünya' kelimesini tersten hecele	
Eğitimsiz ise haftanın günlerini tersten sayar	
Doğru cevaplar	(11111)
HATIRLAMA (3 puan)	
Daha önce verilen üç kelimeyi hatırla	(111)
LİSAN (3 puan)	
Gösterilen cisimlerin adları: KALEM	1
SAAT	1
Şu cümleyi tekrarlamasını iste: "Sen gidersen, ben de giderim."	1
MOTOR FONKSİYON ve ALGILAMA (6 puan)	
Verilen direktifleri izleme	
Kağıdı sağ eline al	1
İkiye katla	1
Masaya koy	1
Alttaki cümleyi okuyup söyleneni yapmasını iste	
GÖZLERİNİ KAPA	1
Alttaki bölüme bir cümle yazmasını iste (eğitimsizse anlamlı cümle söyler)	
.....	1
Alttaki şekli kopya etmesini iste	1
	

MMSE 11 sorudan oluşur ve 30 puan üzerinden değerlendirilir, 24 puan ve üzeri normal olarak değerlendirilir.

Tablo 10. Yesavage geriatrik depresyon skalası

Aşağıdaki sorulara, geçen hafta süresince hissettiklerinizi belirtir EVET veya HAYIR şeklinde yanıt veriniz	
1. Temel olarak yaşamdan zevk alıyor musunuz? 1puan	HAYIR
2. Aktivitelerinizin ve ilgilerinizin çoğundan uzaklaştınız mı? 1puan	EVET
3. Hayatınızın boş olduğunu düşünüyor musunuz? 1puan	EVET
4. Çoğunlukla canınız sıkılır mı? 1puan	EVET
5. Çoğu zaman moraliniz iyi midir? 1puan	HAYIR
6. Kendinize kötü bir şeyler olacağını düşünerek korkar mısınız? 1puan	EVET
7. Çoğunlukla kendinizi mutlu hisseder misiniz? 1puan	HAYIR
8. Sıklıkla kendinizi yardıma muhtaç hisseder misiniz? 1puan	EVET
9. Dışarı çıkmak veya yeni şeyler yapmak yerine evde mi oturmayı tercih edersiniz? 1puan	EVET
10. Hafızanızla ilgili olarak, çoğu kişiden daha fazla mı probleme sahip olduğunuzu düşünüyorsunuz? 1puan	EVET
11. Şu an hayatta olduğunuz için mutlu musunuz? 1puan	HAYIR
12. Son zamanlarda kendinizi değersiz olarak hissediyor musunuz? 1puan	EVET
13. Enerji dolu musunuz? 1puan	HAYIR
14. Durumunuzun ümitsiz olduğunu mu düşünüyorsunuz? 1puan	EVET
15. Çoğu kişinin sizden daha iyi durumda mı olduğunu düşünüyorsunuz? 1puan	EVET

5 ve üzeri puanlarda depresyon açısından riskli kabul edildi.

Tablo 11. Mini nütrisyon değerlendirme testi (kısa)

A. Son 3 ayda, iştah kaybı, sindirim sorunları, çiğneme veya yutma g�l�ğune bağlı gıda alımında azalma var mı? 0 = Ciddi iştah kaybı var 1 = Orta derecede iştah kaybı var 2 = İştah iyi
B. Son 3 aydaki kilo kaybı 0 = >3 kg 1 = Bilmiyor 2 = 1-3 kg arası 3 = kilo kaybı yok
C. Mobilite 0 = Yatak veya tekerlekli sandalye bağımlı 1 = Ev dışına ıkılmıyor 2 = Düzenli olarak dışarı çıkıyor
D. Son 3 ayda psikososyal bir stres veya akut bir hastalık geçirdiniz mi? 0 = Evet 2 = Hayır
E. Nöropsikolojik problemler 0 = Ciddi demans veya depresyon 1 = Hafif demans 2 = Problem yok
F. BMI (kg/m ²) 0 = <19 1 = 19-21 arası 2 = 21-23 arası 3 = ≥ 23

8-11 arası malnütrisyon riski, ≤ 7 malnütrisyon olarak kabul edildi.11 ve altı beslenme bozukluğu olarak kabul edildi.

Sarkopeni tanı kriterlerinden kas gücü tespiti hand grip ile kavrama kuvveti ölçümü, fiziksel performans 4.6 metre yürüme testi, kas kitlesi tayini için biyoimpedans analizi (BIA) kullanıldı. BIA vücuda verilen zararsız seviyede farklı elektriksel akımlara karşı dokularda meydana gelen direnci belirleyerek, yağ ve yağsız vücut kütlesinin hacmini ölçmektedir. Testin kendisi hem ucuz hem kullanımı kolay, hem ayaktan hem de yatalak hastalar için kullanımı mümkündür. Biospace inbody S20 cihazı ile BIA analizi yapıldı. Sarkopeni tanı kriterleri, ölçüm yöntemleri ve cinsiyete göre değerler Tablo 12' de verildi.

Tablo 12. Sarkopeni tanı kriterleri, ölçüm yöntemleri ve cinsiyet göre değerler

Kriter	Yöntem	Cinsiyete göre değerler
Kas kitlesi	BIA	İskelet kas kitle indeksi (SMI) Kadın $\leq 6,76 \text{ kg/m}^2$ Erkek $\leq 10,76 \text{ kg/m}^2$
Kas gücü	Hand grip ile kavrama kuvveti	Erkek $V_{k1} \leq 24 \text{ kg/m}^2 \leq 29 \text{ kg}$ $V_{k1} 24,1-28 \text{ kg/m}^2 \leq 30 \text{ kg}$ $V_{k1} > 28 \text{ kg/m}^2 \leq 32 \text{ kg}$ Kadın $V_{k1} \leq 23 \text{ kg/m}^2 \leq 17 \text{ kg}$ $V_{k1} 23,1-26 \text{ kg/m}^2 \leq 17,3 \text{ kg}$ $V_{k1} 26,1-29 \text{ kg/m}^2 \leq 18 \text{ kg}$ $V_{k1} > 29 \text{ kg/m}^2 \leq 21 \text{ kg}$
Fiziksel performans	4,6 m yürüme testi	4,6 metre yürüme süresi (sn) Erkek Boy $\leq 173 \text{ cm} \geq 7 \text{ sn}$ Boy $> 173 \text{ cm} \geq 6 \text{ sn}$ Kadın Boy $\leq 159 \text{ cm} \geq 7 \text{ sn}$ Boy $> 159 \text{ cm} \geq 6 \text{ sn}$

Presarkopeni; sadece düşük kas kitlesi, sarkopeni; düşük kas kitlesi ile birlikte düşük fiziksel performans veya düşük kas kuvveti, şiddetli sarkopeni; düşük kas kitlesi ile birlikte düşük fiziksel performans ve düşük kas kuvveti

3.3 Toksikite değerlendirilmesi

Toksikite skorlaması NCI'a göre yapılmıştır (Tablo 13). Değerlendirmeye alınan kök hücre komplikasyonlarına ait erken komplikasyonlarına ait ölçütler genel bilgilerde (bölüm 2.4) verilmiştir.

Tablo 13. NCI'a göre toksisite skorlaması

	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Enfeksiyon	Yok	Hafif	Orta	Ciddi	Hayatı tehdit edici
Febril nötropeni	Yok	37.1-38°C	38.1-40	>40 24 saatten kısa sürede	>40 24 saatten uzun süredir veya eşlik eden hipotansiyon varlığı
Bulantı	Yok	Oral alımı iyi	Oral alımı ciddi azalmış fakat yiyebiliyor	Oral alımı yok	-
Kusma	Yok	Günde bir kez	2-5 kez/gün	6-10 kez/gün	>10kez/gün veya paranteral destek ihtiyacı
İshal	Yok	Nakil öncesine göre 2-3 dışkı/gün artışı	4-6 dışkı/gün veya gece dışkılama veya orta kramp	7-9 dışkı/gün veya inkontinans veya ciddi kramp	10 dışkı/gün veya kanlı ishal veya paranteral destek
Mukozit	Yok	Ağrılı ülser, eritem veya hafif ağrı	Ağrılı eritem, ödem veya ülser, yemek yiyebiliyor	Ağrılı eritem, ödem veya ülser, yemek yiyemiyor	Paranteral veya enteral destek gerekinimi

3.4. İstatistik

Çalışmadan elde edilen verilerin istatistiksel analizinde SPSS22.0 (Statistical Package for Social Sciences) programı kullanılmıştır. Kök hücre nakli komplikasyonları ile komobidite skorları ve geriatrik skorlar arasında ilişki olup olmadığı ki-kare testi ve Mann whitney-u testi ile analiz edilmiştir. Sağkalım analizi için Kaplan Meier analizi ve log rank testi kullanılmıştır. p <0.05 anlamlılık düzeyi alınmıştır.

3.5. Etik Kurul Onayı ve Bütçe

Bu çalışmaya başlamadan önce Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 08.01.2018 tarih ve 14 karar numarası ile onay alınmıştır. Çalışmada herhangi bir bütçe kullanımı gerekmemiştir.



4. BULGULAR

4.1. OKHN Öncesi Değerlendirmede Demografik Özellikler, Performans Skorları, Komorbidite İndeksleri ve Geriatrik Değerlendirme Sonuçları

Çalışmaya alınan 50 yaş ve üzeri 38 hastaya (22 erkek, 16 kadın) ait demografik özellikler Tablo 14' de verilmiştir. Hastaların ortanca yaşı 59.5 (dağılımı 51-74 arasında) idi. Hastaların 7'si (%18.4) 50-54 yaş, 12'si (%31.6) 55-59 yaş, 8'i (%21.1) 60-64 yaş, 8'i (%21.1) 65-69 yaş, 3'ü (%7.9) 70-75 yaş arasında idi. Hastaların eğitim durumu 4'ü (%10.5) okur yazar değil, 9'u (%23.7) ilkokul mezunu, 10'u (%26.3) ortaokul mezunu, 14'ü (%36.8) lise mezunu, 1'i (%2.6) üniversite mezunu olarak saptandı. Hastaların 35'inin (%92.1) ilk nakli, 3'ünün (%7.9) ise ikinci nakli idi. Tanı dağılımında 26'sı (%68.4) MM, 3'ü (%7.9) AML, 8'i (%21.1) NHL, 1'i (%2.6) HL olarak saptandı. Nakil öncesinde 31 (%81.6) hastada tam yanıt veya kısmi yanıt izlenirken, 7 (%18.4) hasta yanıtızdı (minör yanıt, dirençli hastalık, ilerleyici hastalık veya nüks). Radyoterapi alan hasta sayısı 6 (%15.8) idi. Nakil öncesi almış oldukları tedavi sırası ortanca 2 sıra (1-6 sıra) idi. Hastaların çalışmada izlem süresi 116-661 gün arasında (ortanca 337.5) idi.

Tablo 14. Hastaların demografik özellikleri

		n :38
Yaş, ortanca yıl (en az-en çok)		59.5 (51-74)
Yaş grup, n (%)		
50-54, n (%)		7 (18.4)
55-59, n (%)		12 (31.6)
60-64, n (%)		8 (21.1)
65-69, n (%)		8 (21.1)
70-75, n (%)		3 (7.9)
Cinsiyet		
Erkek, n (%)		22 (57.9)
Kadın, n (%)		16 (42.1)
Eğitim Durumu		
Okuryazar olmayan, n (%)		4 (10.5)
İlkokul, n (%)		9 (23.7)
Ortaokul, n (%)		10 (26.3)
Lise, n (%)		14 (36.8)
Üniversite, n (%)		1 (2.6)
Tedavi sırası, ortanca (en az-en çok)		2 (1-6)
Nakil sayısı		
1.nakil, n (%)		35(92.1)
2.nakil, n (%)		3(7.9)
RT öyküsü, n (%)		6 (15.8)
Tedavi yanıtı		
TY, n (%)		31 (81.6)
Yanıtız, n (%)		7 (18.4)
Hematolojik hastalık		
MM, n (%)		26 (68.4)
AML, n (%)		3 (7.9)
NHL, n (%)		8 (21.1)
HL, n (%)		1 (2.6)
Tanı- Nakil geçen süre, ortanca gün (en az-en çok)		241 (83-3770)
İzlem süresi, ortanca gün (en az-en çok)		337.5 (116-661)
<i>TY: Ttoplam yanıt (tam yanıt, kısmi yanıt, çok iyi kısmi yanıt), Yanıtız: dirençli hastalık, ilerleyici hastalık, nüks</i>		

Hastaların 4'ünün (%10.5) ECOG =2 ve Karnofsky skoru 80; 34'ünün (%89.5) ECOG<2 ve Karnofsky skoru 90-100; Katz GYA testinde 34 (%89.5) hasta tam bağımsız, 4'ü (%10.5) en az bir fonksiyonda bağımlı; Lawton_Brady EGYA testinde hastaların 9'u (%23.7) en az bir fonksiyonda bağımlı, 29'u (%76.3) tam bağımsız bulundu. 36 (%94.7) hastada HCT-CI<3, 2 (%5.7) hastada HCT-CI≥3; hastaların 12'sinde (%31.6) CIRS-G<5, 26'sında (%68.4) CIRS-G≥5

saptandı. Hastaların 17'si (%44.7) dinç, 21'i (%55.3) dinç olmayan (%5.3'ü kırılğan ve %50'si kırılğanlık öncesi durumda) olarak değerlendirildi. 34 hasta sarkopeni açısından değerlendirildi. 24 (%63.2) hasta normal, 10 (%26.3) hastada ise düşük kas kütlesi (%13.2 sarkopeni, %13.1 presarkopeni) saptandı. Hastaların 8'inde (%21.1) depresif bulgular, 2'sinde (%5.3) bilişsel durum bozukluğu, 14 (%36.8) hastada malnütrisyon saptandı (Tablo 15).

Tablo 15. Hastaların OKHN öncesi geriatrik değerlendirme sonuçları

Geriatrik ölçümler		n	%
Performans durumu			
ECOG	0-1	34	89.5
	2	4	10.5
Karnofsky skoru	90-100	34	89.5
	80	4	10.5
Katz GYA	6	34	89.5
	<6	4	10.5
Lawton_bradys EGYA	8	29	76.3
	<8	9	23.7
Komorbidite			
Sorrow	0-2	36	94.7
	≥3	2	5.3
CIRS-G	<5	12	31.6
	≥5	26	68.4
Kırılğanlık			
	Dinç	17	44.7
	Dinç olmayan	21	55.3
Sarkopeni			
	Normal	24	63.2
	Sarkopeni	10	26.3
Duygu-durum			
	Normal	30	78.9
	Depresif duygu-durum	8	21.1
Bilişsel durum			
	Normal	36	94.7
	Bilişsel bozukluk	2	5.3
Beslenme			
	Normal, n (%)	24	63.2
	Malnütrisyon, n (%)	14	36.8

Yaş gruplarına göre demografik veriler Tablo 16’da, nakil öncesi geriatrik değerlendirmelerin sonuçları Tablo 17’de verilmiştir.

Tablo 16. Yaş gruplarına göre demografik özellikler

	50-54 yaş	55-69 yaş	60-64 yaş	65-69 yaş	70-75 yaş
n (%)	7 (18.4)	12 (31.6)	8 (21.1)	8 (21.1)	3 (7.9)
Cinsiyet					
Kadın, n (%)	6 (85.7)	3 (25)	2 (25)	3 (37.5)	2 (66.7)
Erkek, n (%)	1 (14.3)	9(75)	6 (75)	5 (62.5)	1 (33.3)
Eğitim durumu					
Okuryazar olmayan, n (%)	1 (14.3)	1 (8.3)	0	1 (12.5)	1 (33.3)
İlkokul, n (%)	2 (28.6)	3(25)	1 (12,5)	3 (37.5)	0
Ortaokul, n (%)	3(42.9)	2 (16.7)	2 (25)	1 (12.5)	2 (66.7)
Lise, n (%)	1 (14.3)	6 (50)	4 (50)	3 (37.5)	0
Üniversite, n (%)	0	0	1 (12,5)	0	0
Tanı					
MM, n (%)	5 (71.4)	8 (66.7)	5 (62.5)	6 (75)	2 (66.7)
AML, n (%)	0	3 (25)	0	0	0
Lenfoma, n (%)	2 (28.6)	1 (8.3)	3 (37.5)	2 (25)	1 (33.3)
Tedavi sırası, ortanca (en az-en çok)	1 (1-3)	2(1-6)	3 (1-6)	1(1-6)	1 (1-2)
Tedavi yanıtı					
TY	7 (100)	10 (83.3)	4 (50)	7(87.5)	3 (100)
Yanıtsız	0	2 (16.7)	4 (50)	1 (12.5)	0

Tablo 17. Yaş gruplarına göre OKHN öncesi geriatrik değerlendirme sonuçları

	50-54 yaş n (%)	55-59 yaş n (%)	60-64 yaş n (%)	65-69 yaş n (%)	70-75 yaş n (%)
n	7	12	8	8	3
ECOG					
0-1	7 (100)	12 (100)	8 (100)	5 (62.5)	2 (66.7)
2	0	0	0	3 (37.5)	1 (33.3)
Karnofsky skoru					
90-100	7 (100)	12 (100)	8 (100)	5 (62.5)	2 (66.7)
80	0	0	0	3 (37.5)	1 (33.3)
Katz GYA					
6	7 (100)	11 (91.7)	7 (87.5)	6 (75)	3 (100)
<6	0	1 (8.3)	1 (12.5)	2 (25)	0
Lawton_bradly EGYA					
8	6 (85.7)	11 (91.7)	7 (87.5)	4 (50)	1 (33.3)
<8	1 (14.3)	1 (8.3)	1 (12.5)	4 (50)	2 (66.7)
Sorrör					
0-2	7 (100)	12 (100)	8 (100)	6 (75)	3 (100)
≥3	0	0	0	2 (25)	0
CIRS-G					
<5	2 (28.5)	4 (33.3)	4 (50)	1 (12.5)	1 (33.3)
≥5	5 (71.5)	8 (66.7)	4 (50)	7 (87.5)	2 (66.7)
Kırılgnlık					
Diñ	2 (28.6)	6 (50)	6 (75)	3 (37.5)	0
Diñ olmayan	5 (71.4)	6 (50)	2 (25)	5 (62.5)	3 (100)
Sarkopeni					
Normal	6 (85.7)	5 (41.7)	5 (62.5)	5 (62.5)	3 (100)
sarkopeni	1 (13.4)	7 (58.3)	1 (12.5)	1 (12.5)	0
Duygudurum					
Normal	6 (85.7)	10 (83.3)	6 (75)	5 (62.5)	3 (100)
Depresif duygudurum	1 (13.4)	2 (16.7)	2 (25)	3 (37.5)	0
Bilişsel durum					
Normal	6 (85.7)	11 (91.7)	8 (100)	8 (100)	3 (100)
Bilişsel bozukluk	1 (13.4)	1 (8.3)	0	0	0
Beslenme					
Normal	6 (85.7)	5 (41.7)	7 (87.5)	4 (50)	2 (66.7)
Malnütrisyon	1 (13.4)	7 (58.3)	1 (12.5)	4 (50)	1 (33.3)

Otolog KHN sonrası görülen toksisitelerin sıklık ve dağılımı Tablo 18 ve Tablo 19’da verilmiştir. Hastaların 22’sinde (%57.9) enfeksiyon, 23’ünde (%60.6) mukozit, 29’unda (%76.3) bulantı, 27’sinde (%71.1) kusma, 31’inde (%81.6) ishal, 25’inde (%65.8) febril nötropeni ve 24’ünde (%63.2) hiperglisemi saptanarak sık toksisiteler arasında sıralandı.

Tablo 18. OKHN sonrası görülen toksisiteler

n:38	Toksosite	
	Var	Yok
İshal, n (%)	31(81.6)	7(18.4)
Bulantı, n (%)	29(76.3)	9(23.7)
Kusma, n (%)	27(71.1)	11(28.9)
Febril nötropeni, n (%)	25(65.8)	13(34.2)
Hiperglisemi, n (%)	24(63.2)	14(36.8)
Mukozit, n (%)	23(60.6)	15(39.4)
Enfeksiyon, n (%)	22(57.9)	16(42.1)
Hipertansiyon, n (%)	9(23.7)	29(76.3)
Hipotansiyon, n (%)	9(23.7)	29(76.3)
Kabızlık, n (%)	6(15.8)	32(84.2)
Aritmi, n (%)	5(13.2)	33(84.8)
Cilt toksisitesi, n (%)	4(10.5)	34(89.5)
Kreatin yüksekliği, n (%)	4(10.5)	34(89.5)
Bilirubin yüksekliği, n (%)	3(7.9)	35(92.1)
Pulmoner toksisite, n (%)	3(7.9)	35(92.1)
Kanama, n (%)	3(7.9)	35(92.1)
Baş ağrısı, n (%)	2(5.3)	36(94.7)
Psikolojik bozukluk, n (%)	2(5.3)	36(94.7)
Hematüri, n (%)	1(2.6)	37(97.6)
Kardiyak fonksiyon bozukluğu, n (%)	1(2.6)	37(97.4)

Kök hücre nakli sonrası saptanan komplikasyonlar: Engrafman sendromu 7 (%18.4), graft disfonksiyonu 4 (%10.5), CMV reaktivasyonu 6 (%15.8) ve taburculuk sonrası enfeksiyon 26 (%68.4) hastada saptandı. Hastaların 9'unda (%23.7) taburculuk sonrası tekrar hastaneye yatış gereksinimi kaydedildi (Tablo 19). Sinuzoidal obstrüksiyon sendromu, TMA, hemorajik sistit, idiyomatik pulmoner sendrom, diffüz alveoler hemoraji hiçbir hastada saptanmadı.

Tablo 19. OKHN sonrası görülen komplikasyonlar

	n	%
Engrafman sendromu	7	18.4
Graft disfonksiyonu	4	10.5
CMV reaktivasyonu	6	15.8
Tekrar hastaneye yatış gereksinimi	9	23.7
Taburculuk sonrası enfeksiyon	26	68.4

Hastaların hastanede yatış süresi ortanca 24 gün (16-67 gün), trombosit engrafmanı ortanca 14 gün (11-523 gün), nötrofil engrafmanı ortanca 12 gün (10-27 gün), infüze edilen trombosit süspansiyon sayısı ortanca 1 ünite (0-8 ünite), eritrosit süspansiyon sayısı ortanca 1 ünite (0-17ünite) olarak saptandı.

4.2 Geriatrik Testlere Etkisi Olabilecek Faktörler

4.2.1 Cinsiyet

Cinsiyete göre geriatrik değerlendirme sonuçları Tablo 20'de verilmiştir. ECOG, GYA, EGYA, HCT-CI, CIRS-G, kırılgnlık ve malnütrisyon gelişimi her iki cinsiyette istatistiksel olarak benzerdi ($p>0.05$). Kadın hastalarda depresyon

daha sık (%37.5 ve 9.1, p=0.003), bilişsel bozukluk daha sık (%12.5 ve %0, p=0.05) bulunurken, sarkopeni, erkek hastalarda daha sık (%45.4 ve %0, p<0.0001) saptandı.

Tablo 20. Cinsiyete göre OKHN öncesi geriatrik değerlendirme sonuçları

	Kadın n (%)	Erkek n (%)	p
n	16	22	
ECOG			
0-1	14(87.5)	20(90.9)	A.D
2	2(12.5)	2(9.1)	
Katz GYA			
6	13(81.2)	21(95.4)	A.D
<6	3(18.8)	1(4.6)	
Lawton_brady EGYA			
8	10(62.5)	19(86.3)	0.08
<8	6(37.5)	3(13.7)	
Sorrör			
0-2	15(93.7)	21(95.4)	A.D
≥3	1(6.3)	1(4.6)	
CIRS-G			
<5	4(25)	8(36.3)	A.D
≥5	12(75)	14(67.3)	
Kırılgnlık			
Diñ	6(37.5)	11(50)	A.D
Diñ olmayan	10(62.5)	11(50)	
Sarkopeni			
Normal	16(100)	8(36.3)	0.000
Sarkopeni	0	10(45.4)	
Duygudurum			
Normal	10(62.5)	20(90.9)	0.03
Depresif duygudurum	6(37.5)	2(9.1)	
Bilişsel durum			
Normal	14(87.5)	22(100)	0.05
Bilişsel bozukluk	2(12.5)	0	
Beslenme			
Normal	11(68.7)	13(59)	A.D
Malnütrisyon	5(31.3)	9(41)	

4.2.2 Yaş

65 yaşından büyük hastalarda ECOG ve Karnofsky skoru daha kötü ($p=0.004$), EGYA testinde bozukluk daha sık ($p=0.009$) ve Sorrow Komorbidite skoru anlamlılık düzeyine yakın bir şekilde daha yüksek ($p=0.07$) saptandı. 65 yaş üstünde ve altında olan hastalar arasında GYA, HCT-CI, CIRS-G, kırılgnlık, sarkopeni, duygu-durum bozukluğu, bilişsel durum bozukluğu, malnütrisyon istatistiksel olarak benzer bulundu ($p>0.05$) (Tablo 21).

Tablo 21. 65 yaş altı ve üstü hastaların OKHN öncesi geriatrik değerlendirme sonuçları

	Yaş <65 n(%)	Yaş ≥65 n(%)	p
n	27	11	
ECOG			
0-1	27 (100)	7 (63.6)	0.004
2	0	4(36.4)	
Karnofsky skoru			
90-100	27 (100)	7 (63.6)	0.004
70-80	0	4 (36.4)	
Katz GYA			
6	25 (92.6)	9 (81.8)	A.D
<6	2 (7.4)	2 (18.2)	
Lawton brady EGYA			
8	24 (88.9)	5 (45.5)	0.009
<8	3 (11.1)	6 (54.5)	
Sorrow			
0-2	27 (100)	9 (81.8)	0.07
≥3	0	2 (18.2)	
CIRS-G			
<5	10 (37)	2 (18.1)	A.D
≥5	17 (63)	9 (81.9)	
Kırılgnlık			
Dinç	14 (51.9)	3 (27.3)	A.D
Dinç olmayan	13 (48.1)	8 (72.7)	
Sarkopeni			
Normal	16 (59.2)	8 (72.7)	A.D
sarkopeni	9 (33.3)	1 (9.1)	
Duygudurum			
Normal	22 (81.5)	8(72.7)	A.D
Depresif duygudurum	5 (18.5)	3 (27.3)	
Bilişsel durum			
Normal	25 (92.6)	11 (100)	A.D
Bilişsel bozukluk	2 (7.4)	0	
Beslenme			
Normal	18 (66.7)	6 (54.5)	A.D
Malnütrisyon	9 (33.3)	5 (45.5)	

4.2.3 Tedavi öyküsü

Otolog KHN öncesinde radyoterapi öyküsü olan ve olmayan hastalar arasında geriatrik değerlendirmeler, performans ve komorbidite skorları benzer bulundu ($p>0.05$). Kemoterapi rejimlerinin ve yoğunluğunun heterojen olması nedeni ile istatistik analiz yapılamadı.

Tablo 22. RT öyküsüne göre OKHN öncesi geriatrik değerlendirme sonuçları

	RT öyküsü yok n (%)	RT öyküsü var n (%)	p
n	32	6	
ECOG			
0-1	28(87.5)	6(100)	A.D
2	4(12.5)	0	
Katz GYA			
6	29(90.6)	5(83.3)	A.D
<6	3(9.4)	1(16.4)	
Lawton_bradly EGYA			
8	24(75)	5(83.3)	A.D
<8	8(25)	1(16.4)	
Sorrör			
0-2	31(96.8)	5(83.3)	A.D
≥ 3	1(3.2)	1(16.4)	
CIRS-G			
<5	10(31.2)	2(33.3)	A.D
≥ 5	22(68.8)	4(66.7)	
Kırılganlık			
Diñ	16(50)	1(16.4)	A.D
Diñ olmayan	16(50)	5(83.3)	
Sarkopeni			
Normal	21(65.6)	3(50)	A.D
Sarkopeni	7(21.8)	3(50)	
Duygudurum			
Normal	25(78.1)	5(83.3)	A.D
Depresif duygudurum	7(21.9)	1(16.4)	
Bilişsel durum			
Normal	30(93.7)	6(100)	A.D
Bilişsel bozukluk	2(6.3)	0	
Beslenme			
Normal	21(65.6)	3(50)	A.D
Malnütrisyon	11(34.4)	3(50)	

4.2.4 Birincil hastalık tanısı

Tanı dağılımına göre geriatrik değerlendirmeler Tablo 23'de verilmiştir. Buna göre MM hastalarının 12'si (%46.2), AML hastalarının 3'ü (%100), lenfoma hastalarının 6'sının (%66.6) dinç olmadığı saptandı (p=0.08). MM hastalarının 7'sinde (%27), AML hastalarının 3'ünde (%100), lenfoma hastalarının 4'ünde (%44.6) malnütrisyon saptandı (p 0.02). ECOG, GYA, EGYA, HCT-CI, CIRS-G, sarkopeni, duygu-durum bozukluğu, bilişsel durum bozukluğu her üç grupta istatistiksel olarak benzer bulundu (p>0.05).

Tablo 23. Birincil tanıya göre OKHN öncesi geriatrik değerlendirme sonuçları

n	MM n (%)	AML n (%)	Lenfoma n (%)	p
ECOG	26	3	9	
0-1	22(84.6)	3(100)	9(100)	A.D
2	4(15.4)	0	0	
Katz GYA				
6	22(84.6)	3(100)	9(100)	A.D
<6	4(15.4)	0	0	
Lawton_bradly EGYA				
8	18(69.2)	3(100)	8(88.8)	A.D
<8	8(30.8)	0	1(11.2)	
Sorrer				
0-2	25(96.1)	3(100)	8(88.8)	A.D
≥3	1(3.9)	0	1(11.2)	
CIRS-G				
<5	9(34.6)	1(33.3)	2(22.2)	A.D
≥5	17(65.4)	2(66.7)	7(77.8)	
Kırılgnlık				
Dinç	14(53.8)	0	3(33.4)	0.08
Dinç olmayan	12(46.2)	3(100)	6(66.6)	
Sarkopeni				
Normal	16(61.5)	2(66.7)	6(66.6)	A.D
Sarkopeni	7(26.9)	1(33.3)	2(22.2)	
Duygudurum				
Normal	22(84.6)	1(33.3)	7(77.8)	A.D
Depresif duygudurum	4(15.4)	2(66.7)	2(22.2)	
Bilişsel durum				
Normal	24(92.3)	3(100)	9(100)	A.D
Bilişsel bozukluk	2(7.7)	0	0	
Beslenme				
Normal	19(73)	0	5(55.5)	0.02
Malnütrisyon	7(27)	3(100)	4(44.6)	

4.2.5 Yanıt durumu

Nakil öncesi hastalık en az kısmi yanıtı olan ve olmayan hastalar arasında geriatrik değerlendirmeler, performans ve komorbidite skorları benzer bulundu ($p>0.05$).

Tablo 24. Yanıt durumuna göre OKHN öncesi geriatrik değerlendirme sonuçları

	≥Kısmi yanıt n (%)	<Kısmi yanıt n (%)	p
n	31	7	
ECOG			
0-1	28(90.3)	6(85.7)	A.D
2	3(9.7)	1(14.3)	
Katz GYA			
6	28(90.3)	6(85.7)	A.D
<6	3(9.7)	1(14.3)	
Lawton_brady EGYA			
8	23(74.1)	6(85.7)	A.D
<8	8(25.9)	1(14.3)	
Sorrör			
0-2	29(93.5)	7(100)	A.D
≥3	2(6.5)	0	
CIRS-G			
<5	10(32.2)	2(28.5)	A.D
≥5	21(67.8)	5(71.5)	
Kırılgnlık			
Dinç	11(35.4)	6(85.7)	A.D
Dinç olmayan	20(64.6)	1(14.3)	
Sarkopeni			
Normal	19(61.2)	5(71.4)	A.D
Sarkopeni	9(29)	1(14.3)	
Duygudurum			
Normal	24(77.4)	6(85.7)	A.D
Depresif duygudurum	7(22.6)	1(14.3)	
Bilişsel durum			
Normal	29(93.5)	7(100)	A.D
Bilişsel bozukluk	2(6.5)	0	
Beslenme			
Normal	18(58)	6(85.7)	A.D
Malnütrisyon	13(42)	1(14.3)	

4.3 Yaş, Komorbidite Skorları ve Geriatrik Testlerin OKHN Toksikite ve Erken Dönem Komplikeyonları İle İlişkisi

4.3.1 Yaş

65 yaş altı ve üstü hastalarda görülen toksisite ve komplikeyonlar Tablo 25’de verilmiştir. 65 yaş ve üzeri hastalarda enfeksiyon daha sık (%81.9 ve %48.1, $p=0.04$) ve mukozit anlamlılık düzeyine yakın bir şekilde sık (%81.9 ve %51.9, $p=0.07$) saptandı. Bulantı 65 yaş altı hastalarda sık (%85.2 ve %54.6, $p=0.04$) saptandı. Febril nötropeni, ishal, kusma, graft disfonksiyonu, engrafman sendromu, CMV reaktivasyonu, taburculuk sonrası enfeksiyon sıklığı ve tekrar hastaneye yatış gereksinimi her iki yaş grubunda istatistiksel olarak benzerdi. Hastanede yatış süresi, nötrofil ve trombosit engrafman süresi, eritrosit ve trombosit süspansiyon ihtiyacı her iki grupta istatistiksel olarak benzer bulundu ($p>0.05$).

Tablo 25. 65 yaş altı ve üstünde toksisite ve komplikasyonlar

	<65 yaş n:27	≥65 yaş n:11	p
Febril nötropeni			
Yok, n (%)	11(40.7)	2(18.1)	A.D
Var, n (%)	16(59.3)	9(81.9)	
İshal			
Yok, n (%)	5(18.5)	2(18.1)	A.D
Var, n (%)	22(81.5)	9(81.9)	
Kusma			
Yok, n (%)	6(22.2)	5(45.4)	A.D
Var, n (%)	21(77.8)	6(54.6)	
Bulantı			
Yok, n (%)	4(14.8)	5(45.4)	0.04
Var, n (%)	23(85.2)	6(54.6)	
Mukozit			
Yok, n (%)	13(48.1)	2(18.1)	0.07
Var, n (%)	14(51.9)	9(81.9)	
Enfeksiyon			
Yok, n (%)	14(51.9)	2(18.1)	0.04
Var, n (%)	13(48.1)	9(81.9)	
Graft disfonksiyonu			
Yok, n (%)	25(92.5)	9(81.9)	A.D
Var, n (%)	2(7.5)	2(18.1)	
Taburculuk sonrası enfeksiyon			
Yok, n (%)	9(33.3)	3(27.3)	A.D
Var, n (%)	18(66.7)	8(72.7)	
Tekrar hastaneye yatış gereksinimi			
Yok, n (%)	20(54)	9(81.9)	A.D
Var, n (%)	7(46)	2(18.1)	
CMV reaktivasyonu			
Yok, n (%)	22(81.4)	10(90.9)	A.D
Var, n (%)	5(18.6)	1(9.1)	
Engrafman sendromu			
Yok, n (%)	23(85.1)	8(72.7)	A.D
Var, n (%)	4(14.9)	3(27.3)	
Hastanede yatış süresi (gün), ortalanca (en az-en çok)	23(16-67)	24(20-32)	A.D
Trombosit engrafman süresi (gün), ortalanca (en az-en çok)	14(11-523)	15(12-20)	A.D
Nötrofil engrafman süresi (gün), ortalanca (en az-en çok)	12(10-27)	12(10-15)	A.D
Trombosit süspansiyon sayısı (ünite), ortalanca (en az-en çok)	1(0-8)	1(0-3)	A.D
Eritrosit süspansiyon sayısı (ünite), ortalanca (en az-en çok)	1(0-17)	2(0-13)	A.D

4.3.2 CIRS-G

CIRS \geq 5 olan hastalarda anlamlılık düzeyine yakın bir şekilde graft disfonksiyonu (p=0.07) ve taburculuk sonrası enfeksiyon (p=0.09) daha sık, hastanede yatış süresi daha uzun bulundu. (p=0.08), CIRS-G \geq 5 olan hastalarda trombosit engraftmanı daha geç (p=0.01) ve verilen trombosit (p=0.04) ve eritrosit süspansiyonu (p=0.008) daha fazla idi. Bunların dışında kalan toksisite ve erken dönem komplikasyonlar her iki CIRS-G kategorisinde benzer bulundu (p>0.05) (Tablo 26).

Tablo 26. CIRS-G komorbidite indeksinin toksisite ve komplikasyonlar ile ilişkisi

		CIRS-G <5 (n:12)	CIRS-G \geq 5 (n:26)	p
Febril nötropeni				
	Yok, n (%)	5(41.6)	8(30.7)	A.D
	Var, n (%)	7(68.4)	18(69.3)	
İshal				
	Yok, n (%)	4(33.4)	3(11.5)	A.D
	Var, n (%)	8(66.6)	23(88.5)	
Kusma				
	Yok, n (%)	6(50)	5(19.3)	0.05
	Var, n (%)	6(50)	21(80.7)	
Bulantı				
	Yok, n (%)	4(33.4)	5(19.3)	A.D
	Var, n (%)	8(66.6)	21(80.7)	
Mukozit				
	Yok, n (%)	5(41.6)	10(38.4)	A.D
	Var, n (%)	7(68.4)	16(61.6)	
Enfeksiyon				
	Yok, n (%)	5(41.6)	11(42.3)	A.D
	Var, n (%)	7(68.4)	15(57.7)	
Graft disfonksiyonu				
	Yok, n (%)	12(100)	22(84.6)	0.07
	Var, n (%)	0	4(15.4)	
Taburculuk sonrası enfeksiyon				

	Yok, n (%)	6(50)	6(23)	0.09
	Var, n (%)	6(50)	20(77)	
Tekrar hastaneye yatış gereksinimi				
	Yok, n (%)	10(83.3)	19(73)	A.D
	Var, n (%)	2(6.7)	7(27)	
CMV reaktivasyonu				
	Yok, n (%)	10(83.3)	22(84.6)	A.D
	Var, n (%)	2(6.7)	4(15.4)	
Engrafman sendromu				
	Yok, n (%)	10(83.3)	21(80.7)	A.D
	Var, n (%)	2(6.7)	5(19.3)	
	Hastanede yatış süresi (gün), ortanca (en az-en çok)	21.5(16-32)	24.5 (20-67)	0.08
	Trombosit engrafman süresi (gün), ortanca (en az-en çok)	13 (11-16)	15 (11-523)	0.01
	Nötrofil engrafman süresi (gün), ortanca (en az-en çok)	12 (10-13)	11,5 (10-27)	A.D
	Trombosit süspansiyon sayısı (ünite), ortanca (en az-en çok)	0 (0-1)	1 (0-8)	0.04
	Eritrosit süspansiyon sayısı (ünite), ortanca (en az-en çok)	0(0-4)	2(0-17)	0.008
	İzlem süresi (gün), ortanca (en az-en çok)	344(116-661)	322(137-654)	A.D

4.3.3 Sorrow

HCT-CI \geq 3 olan hastalarda trombosit engrafmanı anlamlılık düzeyine yakın olarak daha geç saptandı (p=0.09). Bunların dışında kalan toksisite ve erken dönem komplikasyonlar her iki Sorrow Kİ kategorisinde benzer bulundu (p>0.05) (Tablo 27).

Tablo 27. Sorrow komorbidite indeksinin toksisite ve komplikasyonlar ile ilişkisi

	Sorrow<3 (n:36)	Sorrow ≥3 (n:2)	p
Febril nötropeni			
Yok, n (%)	13(36.1)	0	A.D
Var, n (%)	23(63.9)	2(100)	
İshal			
Yok, n (%)	7(19.4)	0	A.D
Var, n (%)	29(80.6)	2(100)	
Kusma			
Yok, n (%)	10(27.7)	1(50)	A.D
Var, n (%)	26(72.3)	1(50)	
Bulantı			
Yok, n (%)	8(22.2)	1(50)	A.D
Var, n (%)	28(77.8)	1(50)	
Mukozit			
Yok, n (%)	14(38.8)	1(50)	A.D.
Var, n (%)	22(61.2)	1(50)	
Enfeksiyon			
Yok, n (%)	16(44.4)	0	A.D.
Var, n (%)	20(55.6)	2(100)	
Graft disfonksiyonu			
Yok, n (%)	33(91.6)	1(50)	A.D
Var, n (%)	3(8.4)	1(50)	
Taburculuk sonrası enfeksiyon			
Yok, n (%)	11(30.5)	1(50)	A.D
Var, n (%)	25(69.5)	1(50)	
Tekrar hastaneye yatış gereksinimi			
Yok, n (%)	27(75)	2(100)	A.D
Var, n (%)	9(25)	0	
CMV reaktivasyonu			
Yok, n (%)	30(83.3)	2(100)	A.D
Var, n (%)	6(16.7)	0	
Engrafman sendromu			
Yok, n (%)	29(80.6)	2(100)	A.D
Var, n (%)	7(19.4)	0	
Hastanede yatış süresi (gün), ortanca (en az-en çok)			
	24(16-67)	23(22-24)	A.D
Trombosit engrafman süresi (gün), ortanca (en az-en çok)			
	14(11-523)	18.8(17-20)	0.09
Nötrofil engrafman süresi (gün), ortanca (en az-en çok)			
	12(10-27)	-	A.D
Trombosit süspansiyon sayısı (ünite), ortanca (en az-en çok)			
	1(0-8)	-	A.D
Eritrosit süspansiyon sayısı (ünite), ortanca (en az-en çok)			
	1(0-17)	-	A.D
İzlem süresi (gün), ortanca (en az-en çok)			
	332(116-661)	401(345-458)	A.D

Tablo 28. Kırılğanlığın OKHN sonrası toksisite ve komplikasyonlar ile ilişkisi

		<i>Dinç</i> (n:17)	<i>Dinç</i> <i>olmayan</i> (n:21)	<i>p</i>
<i>Febril nötropeni</i>				
	<i>Yok, n (%)</i>	5(29.4)	8(38)	<i>A.D</i>
	<i>Var, n (%)</i>	12(70.6)	13(62)	
<i>İshal</i>				
	<i>Yok, n (%)</i>	2(11.7)	5(23.8)	<i>A.D</i>
	<i>Var, n (%)</i>	15(88.3)	16(76.2)	
<i>Kusma</i>				
	<i>Yok, n (%)</i>	5(29.4)	6(28.5)	<i>A.D</i>
	<i>Var, n (%)</i>	12(70.6)	15(71.5)	
<i>Bulantı</i>				
	<i>Yok, n (%)</i>	5(29.4)	4(19)	<i>A.D</i>
	<i>Var, n (%)</i>	12(70.6)	17(81)	
<i>Mukozit</i>				
	<i>Yok, n (%)</i>	5(29.4)	10(47.6)	<i>A.D</i>
	<i>Var, n (%)</i>	12(70.6)	11(52.4)	
<i>Enfeksiyon</i>				
	<i>Yok, n (%)</i>	9(52.9)	7(33.3)	<i>A.D</i>
	<i>Var, n (%)</i>	8(47.1)	14(66.7)	
<i>Graft disfonksiyonu</i>				
	<i>Yok, n (%)</i>	17(100)	17(81)	0.05
	<i>Var, n (%)</i>	0	4(19)	
<i>Taburculuk sonrası enfeksiyon</i>				
	<i>Yok, n (%)</i>	4(23.5)	8(38)	<i>A.D</i>
	<i>Var, n (%)</i>	13(76.5)	13(62)	
<i>Tekrar hastaneye yatış gereksinimi</i>				
	<i>Yok, n (%)</i>	13(76.5)	16(76.2)	<i>A.D</i>
	<i>Var, n (%)</i>	4(23.5)	5(23.8)	
<i>CMV reaktivasyonu</i>				
	<i>Yok, n (%)</i>	15(88.3)	17(81)	<i>A.D</i>
	<i>Var, n (%)</i>	22(11.7)	4(19)	
<i>Engrafman sendromu</i>				
	<i>Yok, n (%)</i>	13(76.5)	18(85.7)	<i>A.D</i>
	<i>Var, n (%)</i>	44(23.5)	3(14.3)	
<i>Hastanede yatış süresi (gün), ortalanca (en az-en çok)</i>		24(16-30)	24(20-67)	<i>A.D</i>
<i>Trombosit engrafman süresi (gün), ortalanca (en az-en çok)</i>		13(11-36)	15(11-523)	<i>A.D</i>
<i>Nötrofil engrafman süresi (gün), ortalanca (en az-en çok)</i>		11(10-21)	12(10-27)	<i>A.D</i>
<i>Trombosit süspansiyon sayısı (ünite), ortalanca (en az-en çok)</i>		1(0-3)	1(0-8)	<i>A.D</i>
<i>Eritrosit süspansiyon sayısı (ünite), ortalanca (en az-en çok)</i>		1(0-13)	2(0-17)	<i>A.D</i>
<i>İzlem süresi (gün), ortalanca (en az-en çok)</i>		325(116-661)	365(117-654)	0.08

4.3.4 Kırılgnlık

Dinç olmayan hastalarda graft disfonksiyonu daha sık saptandı ($p=0.05$). Bunların dışında kalan toksisite ve erken dönem komplikasyonlar dinç olan ve olmayan hastalar arasında benzer bulundu ($p>0.05$) (Tablo 28).

4.3.5 Sarkopeni

Sarkopeni değerlendirmesi anormal olan hastalarda febril nötropeni daha sık saptandı ($p=0.03$). Bunun dışında değerlendirmeye alınan diğer tüm toksisite ve erken dönem komplikasyonlar sarkopeni değerlendirmesi normal ve anormal olan hastalar arasında benzer bulundu ($p>0.05$) (Tablo 29).

Tablo 29. Sarkopenin OKHN sonrası toksisite ve komplikasyonlar ile ilişkisi

		Normal (n:24)	Anormal (n:10)	p
Febril nötropeni				
	Yok, n (%)	11(45.8)	1(10)	0.03
	Var, n (%)	13(54.2)	9(90)	
İshal				
	Yok, n (%)	5(20.9)	1(10)	A.D
	Var, n (%)	19(79.1)	9(90)	
Kusma				
	Yok, n (%)	8(33.3)	2(20)	A.D
	Var, n (%)	16(66.7)	8(80)	
Bulanti				
	Yok, n (%)	7(29.1)	1(10)	A.D
	Var, n (%)	17(70.9)	9(90)	
Mukozit				
	Yok, n (%)	7(29.1)	5(50)	A.D
	Var, n (%)	17(70.9)	5(50)	
Enfeksiyon				
	Yok, n (%)	10(41.6)	5(50)	A.D
	Var, n (%)	14(58.4)	5(50)	
Graft disfonksiyonu				
	Yok, n (%)	21(87.5)	9(90)	A.D
	Var, n (%)	3(12.5)	1(10)	
Taburculuk sonrası enfeksiyon				
	Yok, n (%)	7(29.1)	3(30)	A.D
	Var, n (%)	17(70.9)	7(70)	
Tekrar hastaneye yatış gereksinimi				
	Yok, n (%)	19(79.1)	8(80)	A.D
	Var, n (%)	5(20.9)	2(20)	
CMV reaktivasyonu				
	Yok, n (%)	19(79.1)	10(100)	A.D
	Var, n (%)	5(20.9)	0	
Engrafman sendromu				
	Yok, n (%)	19(79.1)	8(80)	A.D
	Var, n (%)	5(20.9)	2(20)	
Hastanede yatış süresi (gün), ortanca (en az-en çok)		24(16-67)	22.5(18-34)	A.D
Trombosit engrafman süresi (gün), ortanca (en az-en çok)		15(11-214)	13.5(12-523)	A.D
Nötrofil engrafman süresi (gün), ortanca (en az-en çok)		11(10-21)	12(10-27)	A.D
Trombosit süspansiyon sayısı (ünite), ortanca (en az-en çok)		1(0-3)	0.5(0-8)	A.D
Eritrosit süspansiyon sayısı (ünite), ortanca (en az-en çok)		2(0-13)	1(0-17)	A.D
İzlem süresi (gün), ortanca (en az-en çok)		316(117-523)	354(116-610)	A.D

(Anormal: Sarkopenik veya pre-sarkopenik)

4.3.6 Katz GYA

GYA<6 olan hastalarda kusma anlamlılık düzeyine yakın olarak daha sık saptanırken (p=0.08), mukozit anlamlı olarak daha sık bulundu (p=0.03). Bunların dışında kalan toksisite ve erken dönem komplikasyonlar her iki GYA kategorisinde benzer bulundu (p>0.05) (Tablo 30).

Tablo 30. Katz GYA'nın OKHN sonrası toksisite ve komplikasyonlar ile ilişkisi

		6(n:34)	<6(n:4)	p
Febril nötropeni				
	Yok, n (%)	11(32.3)	2(50)	A.D
	Var, n (%)	23(67.7)	2(50)	
İshal				
	Yok, n (%)	7(20.5)	0	A.D
	Var, n (%)	27(79.5)	4(100)	
Kusma				
	Yok, n (%)	11(32.3)	0	0.08
	Var, n (%)	23(67.7)	4(100)	
Bulantı				
	Yok, n (%)	8(23.6)	1(25)	A.D
	Var, n (%)	26(76.4)	3(75)	
Mukozit				
	Yok, n (%)	15(44.1)	0	0.03
	Var, n (%)	19(55.9)	4(100)	
Enfeksiyon				
	Yok, n (%)	14(41.1)	2(50)	A.D
	Var, n (%)	20(58.9)	2(50)	
Graft disfonksiyonu				
	Yok, n (%)	30(88.2)	4(100)	A.D
	Var, n (%)	4(11.8)	0	
Taburculuk sonrası enfeksiyon				
	Yok, n (%)	10(29.4)	2(50)	A.D
	Var, n (%)	24(70.6)	2(50)	
Tekrar hastaneye yatış gereksinimi				
	Yok, n (%)	27(79.5)	2(50)	A.D
	Var, n (%)	7(20.5)	2(50)	
CMV reaktivasyonu				
	Yok, n (%)	29(85.2)	3(75)	A.D
	Var, n (%)	5(14.8)	1(25)	
Engrafman sendromu				
	Yok, n (%)	27(79.5)	4(100)	A.D
	Var, n (%)	7(20.5)	0	
Hastanede yatış süresi (gün), ortanca (en az-en çok)		24(16-67)	23(21-28)	A.D
Trombosit engrafman süresi (gün), ortanca (en az-en çok)		14(11-523)	15(11-20)	A.D
Nötrofil engrafman süresi (gün), ortanca (en az-en çok)		12(10-27)	11,5(10-12)	A.D
Trombosit süspansiyon sayısı (ünite), ortanca (en az-en çok)		1(0-8)	1(1-3)	A.D
Eritrosit süspansiyon sayısı (ünite), ortanca (en az-en çok)		1(0-17)	2,5(0-4)	A.D
İzlem süresi (gün), ortanca (en az-en çok)		337(116-661)	317(215-654)	A.D

4.3.7 Lawton-Brady EGYA

EGYA<8 olan hastalarda nötrofil engrafman süresi anlamlılık düzeyine yakın olarak daha geç ($p=0.08$) ve mukozit daha sık kaydedildi ($p=0.03$). Bunların dışında kalan toksisite ve erken dönem komplikasyonlar her iki Lawton-Brady EGYA kategorisinde benzer bulundu ($p>0.05$) (Tablo 31).

Tablo 31. Lawton-Brady EGYA'nın OKHN sonrası toksisite ve komplikasyonlar ile ilişkisi

		8 (n:29)	<8 (n:9)	p
Febril nötropeni				
	Yok, n (%)	10(34.4)	3(33.4)	A.D
	Var, n (%)	19(65.6)	6(66.6)	
İshal				
	Yok, n (%)	5(17.3)	2(22.2)	A.D
	Var, n (%)	24(82.7)	7(77.8)	
Kusma				
	Yok, n (%)	7(24.2)	4(44.5)	A.D
	Var, n (%)	22(75.8)	5(55.5)	
Bulantı				
	Yok, n (%)	7(24.2)	2(22.2)	A.D
	Var, n (%)	22(75.8)	7(77.8)	
Mukozit				
	Yok, n (%)	14(48.2)	1(11.1)	0.03
	Var, n (%)	15(51.8)	8(88.9)	
Enfeksiyon				
	Yok, n (%)	13(44.8)	3(33.4)	A.D
	Var, n (%)	16(55.2)	6(66.6)	
Graft disfonksiyonu				
	Yok, n (%)	26(89.6)	8(88.9)	A.D
	Var, n (%)	3(10.4)	1(11.1)	
Taburculuk sonrası enfeksiyon				
	Yok, n (%)	10(34.4)	2(22.2)	A.D
	Var, n (%)	19(65.6)	7(77.8)	
Tekrar hastaneye yatış gereksinimi				
	Yok, n (%)	22(7.8)	7(77.8)	A.D
	Var, n (%)	7(24.2)	2(22.2)	
CMV reaktivasyonu				
	Yok, n (%)	24(82.7)	8(88.9)	A.D

	Var, n (%)	5(17.3)	1(11.1)	
Engrafman sendromu				
	Yok, n (%)	24(82.7)	7(77.8)	A.D
	Var, n (%)	5(17.3)	2(22.2)	
Hastanede yatış süresi (gün), ortanca (en az-en çok)		24(16-67)	27(10-30)	A.D
Trombosit engrafman süresi (gün), ortanca (en az-en çok)		14(11-523)	15(11-26)	A.D
Nötrofil engrafman süresi (gün), ortanca (en az-en çok)		11(10-27)	12(11-21)	0.08
Trombosit süspansiyon sayısı (ünite), ortanca (en az-en çok)		1(0-8)	1(0-3)	A.D
Eritrosit süspansiyon sayısı (ünite), ortanca (en az-en çok)		1(0-17)	3(0-13)	A.D
İzlem süresi (gün), ortanca (en az-en çok)		335(116-661)	344(137-654)	A.D

4.3.8 Mini mental durum testi

Minimental testi anormal olan hasta sayısı yeterli olmadığından analiz yapılamadı.

4.3.9 Depresyon

Depresyonu olan hastalarda bulantı daha sık ($p=0,02$), trombosit engrafmanı daha geç ($p=0.03$), verilen trombosit süspansiyonu daha fazla bulundu ($p=0,005$). Bunların dışında kalan toksisite ve erken dönem komplikasyonlar her iki Lawton-Brady EGYA kategorisinde benzer bulundu ($p>0.05$) (Tablo 32).

Tablo 32. Yesavage depresyon skorunun OKHN sonrası toksisite ve komplikasyonlar ile ilişkisi

		<5 (n:30)	≥5 (n:8)	p
Febril nötropeni				
	Yok, n (%)	10(33.3)	3(37.5)	A.D
	Var, n (%)	20(66.7)	5(62.5)	
İshal				
	Yok, n (%)	6(20)	1(12.5)	A.D
	Var, n (%)	24(80)	7(87.5)	
Kusma				
	Yok, n (%)	8(26.6)	3(37.5)	A.D
	Var, n (%)	22(73.4)	5(62.5)	
Bulantı				
	Yok, n (%)	9(30)	0	0.02
	Var, n (%)	21(70)	8(100)	
Mukozit				
	Yok, n (%)	12(40)	3(37.5)	A.D
	Var, n (%)	18(60)	5(62.5)	
Enfeksiyon				
	Yok, n (%)	13(43.3)	3(37.5)	A.D
	Var, n (%)	17(56.7)	5(62.5)	
Graft disfonksiyonu				
	Yok, n (%)	28(93.3)	6(75)	A.D
	Var, n (%)	2(6.9)	2(25)	
Taburculuk sonrası enfeksiyon				
	Yok, n (%)	11(36.6)	1(12.5)	A.D
	Var, n (%)	19(63.4)	7(87.5)	
Tekrar hastaneye yatış gereksinimi				
	Yok, n (%)	24(80)	5(62.5)	A.D
	Var, n (%)	6(20)	3(37.5)	
CMV reaktivasyonu				
	Yok, n (%)	24(80)	6(75)	A.D
	Var, n (%)	6(20)	2(25)	
Engrafman sendromu				
	Yok, n (%)	24(80)	7(87.5)	A.D
	Var, n (%)	6(20)	1(12.5)	
Hastanede yatış süresi (gün), ortanca (en az-en çok)				
Trombosit engrafman süresi (gün), ortanca (en az-en çok)		13.5(11-36)	15(13-523)	0.03
Nötrofil engrafman süresi (gün), ortanca (en az-en çok)				
Trombosit süspansiyon sayısı (ünite), ortanca (en az-en çok)		0.5(0-3)	1(1-8)	0.005
Eritrosit süspansiyon sayısı (ünite), ortanca (en az-en çok)				
İzlem süresi (gün), ortanca (en az-en çok)		337(116-661)	323(214-654)	A.D

4.3.10 Mini nütrisyon değerlendirme testi

Malnütrisyonu olan ve olmayan hastalar OKHN sonrası toksisite ve komplikasyon gelişimi açısından farklı değildi ($p>0.05$) (Tablo 33).

Tablo 33. Mini nütrisyon değerlendirme sonuçlarının OKHN sonrası toksisite ve komplikasyonlar ile ilişkisi

		>11 (n:24)	≤11(n:14)	
Febril nötropeni				
	Yok, n (%)	7(29.1)	6(42.8)	.D
	Var, n (%)	17(70.9)	8(57.2)	
İshal				
	Yok, n (%)	4(16.6)	3(3.1)	.D
	Var, n (%)	20(83.4)	11(96.9)	
Kusma				
	Yok, n (%)	7(29.1)	4(28.6)	.D
	Var, n (%)	17(70.9)	10(71.4)	
Bulantı				
	Yok, n (%)	68(25)	3(3.1)	.D
	Var, n (%)	18(75)	11(96.9)	
Mukozit				
	Yok, n (%)	7(29.1)	8(57.2)	.D
	Var, n (%)	17(70.9)	6(42.8)	
Enfeksiyon				
	Yok, n (%)	9(37.5)	7(50)	.D
	Var, n (%)	15(62.5)	7(50)	
Graft disfonksiyonu				
	Yok, n (%)	23(95.8)	11(96.9)	.D
	Var, n (%)	1(4.2)	3(3.1)	
Taburculuk sonrası enfeksiyon				
	Yok, n (%)	7(29.1)	5(35.7)	A.D
	Var, n (%)	17(70.9)	9(64.3)	
Tekrar hastaneye yatış gereksinimi				
	Yok, n (%)	18(75)	11(96.9)	A.D
	Var, n (%)	6(25)	3(3.1)	
CMV reaktivasyonu				
	Yok, n (%)	20(83.4)	12(85.7)	A.D
	Var, n (%)	4(16.6)	2(14.3)	
Engrafman sendromu				
	Yok, n (%)	20(83.4)	11(96.9)	A.D
	Var, n (%)	4(16.6)	3(3.1)	
Hastanede yatış süresi (gün), ortalanca (en az-en çok)		24(16-67)	22(20-34)	.D
Trombosit engrafman süresi (gün), ortalanca (en az-en çok)		14(11-214)	15(11-523)	.D
Nötrofil engrafman süresi (gün), ortalanca (en az-en çok)		12(10-21)	12(10-27)	.D
Trombosit süspansiyon sayısı (ünite), ortalanca (en az-en çok)		1(0-3)	1(0-8)	.D
Eritrosit süspansiyon sayısı (ünite), ortalanca (en az-en çok)		1(0-13)	2(0-17)	.D
İzlem süresi (gün), ortalanca (en az-en çok)		327(116-661)	448(215-654)	.03

4.4 Sağ Kalım Analizleri

İlk 100 günde ve izlem süresi boyunca nakil ilişkili mortalite hiçbir hastada kaydedilmedi. Birincil hastalık nüksü ilişkili mortalite 2 hastada izlenirken toplam sağkalım olasılığı %94.1 hesaplandı. Nakil ilişkili mortalite hiçbir hastada olmadığından komorbidite skorları ve geriatik testlerin prognostik değerine yönelik sağ kalım analizlerine devam edilemedi.

Progresyonsuz sağ kalım (PSK) ilk 1 yılda %75.1, izlem süresi sonunda %68.8 hesaplandı. PSK nakil öncesinde tam yanıt ve kısmi yanıt olan hastalarda, kısmi yanıtta daha az yanıt düzeyi olan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksekti (%79.5 ve %38.1; $p=0.01$). Komorbidite skorlarının ve geriatik test skorlarının PSK üzerine etkisi saptanmadı ($p>0.05$).

5.TARTIŞMA

Birçok hastalık gibi hematolojik malignitelerin de insidansı yaş ile birlikte artmaktadır. Nüfusun yaşlanması da tanı konulan hasta sayısına katkıda bulunmaktadır (1-4). Otolog KHN, gençlerde olduğu gibi yaşlı hastalarda da, malign ve benign çok sayıda hematolojik ve hematolojik olmayan hastalıkta etkin bir tedavi şeklidir (7, 8, 48). OKHN'nin yüksek dozlarda kemoterapi gerektirmesi ve toksisite riskinde artış olasılığı, yaşlı hastaların bu tedavi modeline dahil edilmesinde tartışmalara neden olmaktadır. Yaşlı hastaya OKHN önerilmeden önce organ fonksiyonları, komorbid durumları, psikososyal-mental durumları, fonksiyonel kapasitelerinin iyi irdelenmesi önerilmektedir (48, 87, 88).

Bu çalışmada 50 yaş üzeri OKHN yapılan hastalara nakil öncesi standart değerlendirmelere ek olarak Sorrow ve CIRS-G komorbidite skorları ile kapsamlı geriatric değerlendirme de yapıldı. Bu değerlendirmeler ile OKHN toksisite ve komplikasyonlarının ilişkileri araştırıldı.

5.1 Komorbidite skorları ve geriatric testlerin sonuçları

Çalışmaya ardışık olarak alınan 50 yaş ve üzerindeki 38 hastanın tamamında performans skoru 80 ve üzerindeydi. Hastaların 11'i (%29) ise 65 yaş ve üzerindeydi. Standart yaklaşımda kronolojik yaş, tedavi toksisitesi ve tedaviye yanıtızsızlık açısından yol gösterici olarak kabul edilmiş ve yaşın kesim değeri 65 kabul edilmiştir (8, 87). Buna karşın performans skoru iyi olan yaşlı hastalarda da OKHN'nin tedavi seçeneği olabileceğini gösteren güncel bilgiler giderek artmaktadır (6-8). *Center for International Blood and Marrow Transplant*

Research (CIBMTR), HKHN geçiren yaşlı yetişkinlerin sayısında önemli bir artış kaydetmiştir. 1994-1995'te, OKHN yapılan hastaların %1'inden azı 70 yaş ve üstüdür; 2004–2005'te bu oran %5'e yükselmiştir. 60 ila 69 yaşları arasındaki hastalarda yapılan OKHN yüzdesi, %6'dan %25'e kadar artış göstermiştir (48). Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kök Hücre Nakil Ünitesi'nde de bu değişikliklere paralel olarak OKHN'den faydalanan yaşlı hasta sayısı literatür ile uyumludur.

Yaşlıların fizyolojik ve fonksiyonel özellikleri ile yaşam beklentisiyle strese dayanıklılığı, aynı kronolojik yaştaki bireyler arasında büyük farklılıklar gösterir. Fonksiyonel durumun ölçümü, tedavi toleransı ve sağ kalımı öngörmede daha iyi olabilir. Kronolojik yaş sadece zamana dayanıyor olsa da fizyolojik yaş, tıbbi ve psikososyal stres tetikleyicilerin yaşam süresini etkileyebilecek yaşlanma sürecindeki kümülatif etkisini yansıtmaktadır (11, 77). OKHN için uygunluğu standart performans skorları ile değerlendirilerek OKHN yapılmış hasta serimizde 65 yaş ve üzeri hastalarda ECOG ve Karnofsky performans skoru daha kötü, EGYA daha sık anormal ve Sorrow skoru daha kötüydü. Yaşlı popülasyona OKHN etkinliği sunulurken, toksisite ve şiddetli komplikasyonların sıklığında artıştan da bahsetmek gereklidir, ancak biyolojik yaşın tahmin edilmesinde performans skorlamaları öznel değerlendirmeler sayılabilir. Daha nesnel değerlendirmeler OKHN öncesi standart hal almasa da hematolojik malignitelerde tedavi seçeneği belirlenirken de kullanılan kapsamlı geriatrik değerlendirmeler ve komorbidite skorlamaları yüksek doz tedavi planlanmasında yol gösterici olabilir. Hematolojik maligniteli hastalarda indüksiyon ve kurtarma tedavilerin biriken toksisite, hastalığın psiko-sosyal etkileri nedeniyle yaşlılık sendromları daha erken ortaya

çıkabilir. Muffly ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 50-59 yaş ile 60 yaş üzeri hastalarda performans durumu, komorbidite sayısı ve HCT-CI skorunu benzer bulmuşlardır. Ayrıca her iki grup arasında kırılabilirlik, EGYA yetersizliği, düşük fiziksel fonksiyon, yeterli beslenme, bilişsel bozukluk benzer olarak bulunmuştur (89). Sorror ve arkadaşları da 60-64 yaş, 65-69 yaş veya ≥ 70 yaş hastalar için komorbite yükünde anlamlı bir fark olmadığını rapor etmiştir (90). Bizim çalışmamızda da 50-65 yaş arası hastalarda da dinç olmayan hasta oranı %48.1, kas kütlesi normal olmayan %33.3, CIRS-G skoru %63 hastada kesim değeri olan 5 ve üzerindedir. AML'li hastaların tamamında malnutrisyon belirtileri mevcuttur ve dolayısıyla dinç olarak değerlendirilemediler. Akut myeloid lösemi'li hastalar MM'lu hastalara göre daha genç olmalarına karşın OKHN öncesinde yoğun indüksiyon tedavisi almaları bu sonuca etkili olmuş olabilir.

Literatürde 50 yaş üzeri hastaların %25'inin kırılabilir olduğu bahsedilmektedir. Yüksek doz hazırlık rejimi, kapalı alanda uzun yatış süresi ve enfeksiyonlar var olan silik geriatrik sendromları kötüleştirilmektedir (91). Bu sonuçlar komorbidite ve geriatrik değerlendirmelerin 65 yaş öncesinde de kullanışlı olduğuna işaret edebilir. Kapsamlı geriatrik değerlendirme, 50 ile 79 yaş arasında olan kök hücre nakli öncesi değerlendirmede fizyolojik yaş rezervinin daha eksiksiz bir şekilde tanımlanmasını sağlayabilir (48).

5.2 OKHN Toksikite ve Komplikasyonları

Otolog KHN kullanımının genç yetişkinlere sınırlanması, hiç şüphesiz yaşlı hastalar için artan toksisite riski konusundaki endişelerden

kaynaklanmaktadır (87). Çalışmamızda OKHN sonrası görülen en sık toksisiteler; enfeksiyon (%57.9), mukozit (%60.6), bulantı (%76.3), kusma (%71.1), ishal (%81.6), febril nötropeni (%65.8) ve hiperglisemi (%63.2) olarak saptandı. Aritmi (%13.2), kardiyak toksisite (%2.6), ve pulmoner toksisite (%7.9) daha az sıklıkta kaydedildi. Çalışmamızda 18-50 yaş arası hastalar yer almadığından genç ve yaşlı hastalar arasında toksisite sıklığı karşılaştırılamamıştır, ancak literatürde OKHN uygulanan yaşlı yetişkinler arasında kök hücre mobilizasyonu, engrafman süresi, tolere edilebilirlik ve etkinlik, genel olarak gençlere benzer olarak rapor edilmiştir (8). Çalışmamızda da 50-64 yaş arası ve 65 yaş üzeri hastalar karşılaştırıldığında bulantı, mukozit, febril nötropeni daha sık olmasına karşın bu toksisitelerin hastanede yatış süresi ve engrafman süresine etkisi olmadığı, graft disfonksiyonu ve engrafman sendromu gibi komplikasyonlarda artış olmadığı gösterildi. İyi seçilmiş yaşlı yetişkinlerin, daha genç hastalar gibi nötrofil veya trombosit engrafmanı elde edebildikleri ve önemli ölçüde artan toksisite riski olmadan OKHN'ni tolere edebildiklerini literatür de desteklemektedir (8, 92). Yine de OKHN geçiren miyelomlu yaşlı hastalarda kardiyak olaylar, aritmi ve gastrointestinal yan etkiler gibi bazı spesifik toksisitelerin daha fazla sıklıkta görülebildiği de bilinmektedir (93, 94). Benzer şekilde, OKHN uygulanan lenfomalı yaşlı erişkinlerde, bulantı, mukozit, kardiyovasküler olaylar (örneğin, atriyal fibrilasyon) ve nörolojik komplikasyonlar gibi bazı komplikasyonlar daha sık olsa da, yönetilebilir yan etkiler olması nedeniyle OKHN'nin toplam sonuçlarında etkisi saptanmamıştır (93, 94). Yaşlı veya kırılğan hastaların deneyimli merkezlerde tedavi edilmesi yarar sağlayabilir.

Çalışmamızda nakil sonrası saptanan komplikasyonlar; engrafman sendromu (%18.4), graft disfonksiyonu (%10.5), CMV reaktivasyonu (%15.8), taburculuk sonrası enfeksiyon (%68.4) idi. Hastaların %23.7'sinin tekrar hastaneye yatış gereksinimi kaydedildi. Sinuzoidal obstrüksiyon sendromu, TMA, hemorajik sistit, idiopatik pulmoner sendrom ve diffüz alveoler hemoraji hiçbir hastada saptanmadı.

Engrafman sendromu, graft disfonksiyonu, CMV reaktivasyonu, SOS, TMA; hastanede yatış süresini uzatan, tedavi maliyetini arttıran ve relaps dışı mortalite artışına yol açan önemli komplikasyonlardır. 50 yaş üzeri hastaları kapsayan çalışmamızda engrafman sendromu sıklığı %18.4 olarak bulundu. Literatürde de benzer şekilde, erişkin yaş otolog KHN'de engrafman sendromu sıklığı farklı serilerde %5 ile %59 arasında değişmektedir (67, 68). Sıklığı MM için OKHN yapılan hastalarda daha yüksek bildirilmiş, ancak yaşlı hastalarda risk artışı olup olmadığı konusunda bilgi mevcut değildir. Engrafman sendromu, periengrafman süreçte enfeksiyon olmaksızın ateş, kilo artımı, döküntü ve ishal gibi bulgularla kendini gösterir ve erken dönemde yüksek doz kortikosteroide iyi yanıt vermektedir (68, 95).

Çalışmamızda OKHN sonrası CMV reaktivasyonu sıklığı %15.8 olup literatür ile benzerdir. Massoud ve arkadaşları; OKHN sonrası CMV reaktivasyonunu %16 olarak raporlamıştır (23). Hodgkin lenfomaya göre multipl myelom ve NHL'da daha fazla reaktivasyon saptanmıştır. Aynı çalışmada 50 yaş üzeri hastalarda CMV reaktivasyonu daha fazla olarak raporlanmıştır (%24'e karşı %10). CMV reaktivasyonunun genel sağkalımı kötü etkilediği, relaps dışı

mortaliteyi %13 arttırdığı raporlanmıştır (96). Bir başka çalışmada CMV reaktivasyonu %11 saptanmış ve relaps dışı mortaliteyi %8,4 arttırdığı raporlanmıştır (97).

Çalışmamızda graft rejeksiyonu olan hasta kaydedilmedi. Graft rejeksiyonunun prognozu genel olarak kötü olup, çoğu hasta enfeksiyon ve kanama nedeni ile kaybedilmektedir. Graft rejeksiyonu tanısı olanların 3-5 yıllık genel sağ kalımı %20'den az olarak raporlanmıştır (35, 66). Hasta serimizde graft disfonksiyonu sıklığı ise %10,5 olarak saptandı. OKHN sonrası graft disfonksiyonu gelişimine viral ve bakteriyel enfeksiyonlar, antimikrobiyal tedaviler, transplantasyon sonrasında da devam eden pekiştirme ve idame tedavileri ve yaşlı hastalarda hematopoetik kök hücre ve kök hücre nişi fonksiyonlarında azalma sebep olabilir (35, 66). Graft disfonksiyonu riski yüksek hastalar için yedek CD34⁺ hücre içeren ürünlerin saklanması ve gerektiğinde kullanılması çözüm olabilir. Graft disfonksiyonu için risk faktörü olduğu bilinen enfeksiyonlar ve antimikrobiyal tedavilerin yönetimi deneyimli merkezlerce yapılmalıdır.

5.3 Komorbidite skorları ve Geriatrik testlerin OKHN toksisiteleri ve erken dönem komplikasyonları ile ilişkisi

5.3.1 Komorbidite skorları

Komorbidite skorları fizyolojik yaşın en önemli bileşenidir. Komorbiditenin nakil ilişkili mortalitesi önemli ölçüde arttırdığı ve OKHN uygulanan yaşlılarda genel sağkalımı doğrudan etkilediği rapor edilmiştir (87).

Çalışmamızda CIRS-G \geq 5 olan hastalarda, CIRS-G $<$ 5 olan hastalara göre anlamlılık düzeyine yakın bir şekilde graft disfonksiyonu (p=0.07) ve taburculuk sonrası enfeksiyon (p=0.09) daha sık, hastanede yatış süresi daha uzun bulundu (p=0.08). CIRS-G \geq 5 olan hastalarda trombosit engrafmanı daha geç (p=0.01) ve verilen trombosit (p=0.04) ve eritrosit süspansiyonu (p=0.008) daha fazla idi. Muffly ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 2 yıllık sağ kalım ve nüks dışı mortalite ile CIRS-G'nin ilişkisi saptanamamıştır (7). Bir başka çalışmada Muffly ve arkadaşları, HCT-CI ve CIRS-G skorlarının çok yakın ilişkili olduğunu göstermiş ve yüksek komorbidite skorunun mortalite riskinde artışla ilişkili olduğunu vurgulamıştır (89). Literatürde HKHN öncesi komorbidite değerlendirmesinde CCI (Charlson komorbidite indeksi) kullanılmış (8) olup CIRS-G skoru kullanımı ile ilgili fazla çalışma bulunmamaktadır. Daha fazla hasta içeren çalışmalara gereksinim vardır.

Çalışmamızda HCT-CI \geq 3 olan hastalarda trombosit engrafmanı anlamlılık düzeyine yakın olarak daha geç saptandı (p=0.09), diğer toksisite ve komplikasyonlar ile ilişkisi saptanmadı. Yüksek HCT-CI'nin toksisite ve komplikasyonlar ile ilişkili saptanmamasının nedeni çalışmamıza dahil edilen hastalarda yüksek HCT-CI olan sadece 2 hasta olması olabilir. Nawas ve arkadaşları, OKHN uygulanan 50 yaş ve üzeri hastalarda yüksek HCT-CI'nin (\geq 3) uzamış hastanede yatış süresi ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (98). Wildes ve arkadaşları, relaps hodgkin dışı lenfoma nedeni ile OKHN uygulanan 60 yaş altı hastalarda CCI skorunun sağkalımı doğrudan etkilediği ve nakil ilişkili mortalite ile korele olduğunu bildirmiştir (87). Allojeneik KHN uygulanan hastalar arasında

doğrulan HCT-CI, nakil öncesi komorbiditeleri yakalar ve nakil ilişkili mortalite riski yüksek olan hastaları tanımlar. Sorror ve arkadaşları, allojeneik KHN uygulanan tüm yaş gruplarında 1 yıllık nakil ilişkili mortalite sonuçlarını HCT-CI 0 için %17, 1-2 için %21, ≥ 3 için %26 olarak bildirmiştir. Ve yüksek HCT-CI daha kısa sağ kalım ile ilişkili bulmuştur (8, 99). Otolog KHN için, olan HCT-CI ≥ 3 , nakil ilişkili mortalitede %50 artış ve daha kötü sağ kalım ile ilişkili olarak bildirilmiştir (100). Otolog KHN uygulanan HCT-CI ≥ 3 olan MM hastalarında 100 günlük mortalite %3 saptanmıştır (7, 48). Allojeneik KHN değerlendirmesinde olduğu gibi OKHN değerlendirmesinde de HCT-CI'nın standart olarak kullanılması yarar sağlayabilir.

5.3.2 Kapsamlı geriatrik değerlendirme

Hematolog ve onkologlar performans durumu değerlendirmek için yaygın olarak ECOG ve Karnofsky performans skorlarını kullanmaktadır. Ancak bu skorlar yaşlı hastalarda fonksiyonel durumu değerlendirmede yeterli olmayabilir (47, 77). Karnofsky performans skoru < 80 olması halinde relaps dışı mortalite ve toksisite riski yüksek saptanmıştır. Karnofsky performans skoru nakil adaylarının dışlanması veya dahil edilmesi için %100 güvenilir olmayabilir (47). Performans değerlendirmeleri bazen hastalar, bazen de hekimlerin öznel değerlendirmelerinden etkilenebilir. Henüz kolay ölçülebilir ve kesin biyolojik yaşı gösteren bir belirteç olmasa da yapılan çalışmalar kapsamlı geriatrik değerlendirmenin yaşlı bireylerin fonksiyonel ve fizyolojik durumunu tespit etmede altın standart olduğunu göstermiştir (77). Tedavi kararlarının

yönlendirilmesine yardımcı olması amacı ile kapsamlı geriatrik değerlendirme ve kırılabilirlik tespiti geriatrik malign hastalarda kullanılmaya başlamıştır (101).

Kapsamlı geriatrik değerlendirme, performans durumu ve komorbiditenin geleneksel sağlık değerlendirmeleri ile yakalanamayan çok sayıda güvenlik açığı tespit etmiştir (89). Çalışmamızda, ECOG performans durumu tüm hastalarda 0-2 olmasına rağmen; Katz GYA'da, %10.5'inde yetersizlik; Lawton_Brady EGYA'da %23.7'sinde yetersizlik, %55.3'ü dinç olmayan (%5.3'ü kırılabilir ve %50'si kırılabilirlik öncesi durumda), %26.3'ünde düşük kas kütlesi (%13.2 sarkopeni, %13.1 presarkopeni), %21.1'inde depresif bulgular, %5.3'ünde bilişsel durum bozukluğu, %36.8'inde malnütrisyon saptandı. Literatürde de allojeneik KHN uygulanan 50 yaş üzeri 166 hasta arasında (%16, yaş > 65 yaş), Zubrod performans durumu 0-1 (Karnofsky 70-100'e eşdeğer) olmasına rağmen; %40'ının günlük yaşamın enstrümantal aktivitelerinde yardıma ihtiyaç duyduğu, %45'inde düşük fiziksel fonksiyon olduğu, Fried kırılabilirlik kriterlerine göre %51'i "kırılabilirlik öncesi durum" ve %25'i kırılabilir, %59'unda bilişsel bozukluk olduğu bildirmiştir (89). Nawas ve arkadaşları, OKHN uygulanan 50 yaş ve üzeri hastalarda EGYA'da yetersizliği %36, duygu-durum bozukluğunu %35 olarak raporlamıştır (98). Olin ve arkadaşları, 50 üstü hastalarda OKHN veya AKHN öncesi geriatrik değerlendirmede EGYA'da yetersizlik oranını % 42 bildirmişlerdir (48). Hem Chicago hem de MDACC çalışmaları hekim tarafından derecelendirilmiş performans durumunun (ECOG, Karnofsky), hastaların geriatrik değerlendirme tarafından kırılabilirliğe sahip olacağı konusunda çok az fikir verdiğini rapor etmiştir (102). Hastaların nakil için uygunluğunun

değerlendirilmesinin yanısıra, nakilden önce zayıf noktalarının belirlenmesi, önlem alınması konusunda da kapsamlı geriatrik testler kullanışlı olabilir.

Çalışmamızda graft disfonksiyonu sıklığı 65 yaş üstü ve altı hasalarda farklı değilken, dinç olmayan hastalarda daha sık saptandı. Literatürde 50 yaş ve üzeri nakil HKHN uygulanan hastalarda, nakil öncesi kırılabilirlik varlığı kötü sağkalım ve relaps dışı mortalite ile ilişkili saptanmıştır (7, 91). Çeşitli hazırlama rejimlerinin toksisiteleri göz önüne alındığında kırılabilirlik önemli bir risk faktörüdür. Nakil sonrası kırılabilirliğin görülme sıklığı ve yaygınlığı incelenmiş ve hastaların %22'sinde nakil sonrası 3 yılda büyük oranda devam eden fiziksel kısıtlamalar olduğu bildirilmiştir (103).

Çalışmamızda GYA'da yetersizliği olan hastalarda kusma anlamlılık düzeyine yakın olarak daha sık saptanırken ($p=0.08$), mukozit anlamlı olarak daha sık bulundu ($p=0.03$). EGYA'da yetersizlik olan hastalarda nötrofil engrafman süresi anlamlılık düzeyine yakın olarak daha geç ($p=0.08$) ve mukozit daha sık kaydedildi ($p=0.03$). Nawas ve arkadaşları, OKHN uygulanan 50 yaş ve üzeri hastalarda EGYA'da yetersizliğin kötü genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkili olduğunu raporlamıştır (98). Elli yaş üstü AKHN uygulanan 203 hastanın nakil öncesi geriatrik değerlendirildiği bir çalışmada 60 yaş üstü, yüksek HCT-CI ve myeloablatif rejim, artmış mortalite ile ilişkili saptanmıştır. Düşük GYA ve EGYA, yürüme hızında yavaşlama, duygu-durum bozukluğu kötü sağkalım ile ilişkili saptanmıştır (7). Muffly ve arkadaşları, kapsamlı geriatrik değerlendirmenin mümkün olmadığı durumlarda kullanılması için HCT-CI'yi en iyi fonksiyonel durum ölçüsü olan EGYA ile birleştirerek komorbiditenin

prognostik değerini 3 puanlık basit bir risk belirlemeyi (yüksek HCT-CI için 1 puan ve EGYA'da bağımlılık için 1 puan) planlamıştır. Herhangi bir EGYA'da bağımlılığı ve yüksek komorbiditesi olan hastalar, özellikle 60 yaş ve üstü hastalarda sonuçlar daha kötü saptanmıştır. Düşük veya orta komorbidite skoru, EGYA'da bağımlılığı olmayan 60 yaş ve üzeri olanlar 2 yıllık sağkalımı %63'tür (7).

Çalışmamızda depresyonu olan hastalarda bulantı daha sık ($p=0.02$), trombosit engrafmanı daha geç ($p=0.03$), ve buna paralel olarak verilen trombosit süspansiyonu daha fazla bulundu ($p=0.005$). Depresif duygu durumu birçok komorbid duruma eşlik edebilmesinin yanında, tedaviye uyumsuzluğu, hareketsizliği ve kullanılan ilaç sayısında artışı da beraberinde getirmektedir. Depresif hastaların önceden fark edilerek OKHN öncesi tedavilerinin sağlanması gerekmektedir.

Birçok eski retrospektif çalışmada, yaşlı hastalar (≥ 55 yaş) için 1 yıllık nakil ilişkili mortaliteyi %25-%38 olarak bildirilmekteydi (8, 104). Bu endişe verici sonuçlardan sonra güncel literatür, destek tedavilerinde iyileşme ve tüm vücut ışınlama bazlı hazırlık rejimlerinin kullanımında azalma sonucunda yaşlı hastalarda OKHN'nin nakil ilişkili mortalite olasılığının önemli ölçüde iyileştiğini ortaya koymuştur (8, 87). Son araştırmalar, yaşlı hastalarda (≥ 55 yaş) %4-12 arasında 1 yıllık nakil ilişkili mortalite oranı bildirmiştir, ki bunlar genç hastalar için bildirilenlere benzer veya hafif yüksektir (94, 105). Nakil ilişkili mortalite lenfomalarda %4-12, multipl myelomda %1-3 olarak bildirilmiştir (1, 2, 27). Çalışmamızda nakil ilişkili mortalite izlem süresi sonunda hiçbir hastada

kaydedilmemiştir. 38 hastanın 2'si birincil hastalık nüksü nedeniyle kaybedilmiş ve toplam sağ kalım %94.1 olarak hesaplanmıştır.

Çalışmamızda progresyonsuz sağkalım ilk 1 yılda %75.1, izlem süresi sonunda %68.8 hesaplandı. Nüksüz sağkalım nakil öncesinde tam yanıt ve kısmi yanıt olan hastalarda, kısmi yanıtta daha az yanıt düzeyi olan hastalara göre beklendiği gibi daha yüksekti (%79.5 ve %38.1). Komorbidite skorlarının ve geriatrik test skorlarının PSK üzerine etkisi saptanmadı. Otolog KHN uygulanan myelomlu genç ve yaşlı hastalar için klinik sonuçların karşılaştırıldığı birçok çalışmada her iki grupta benzer yanıt oranları, nüksüz sağ kalım ve genel sağkalım saptanmış olup; OKHN'nin seçilen yaşlılar için makul bir seçenek olabileceğini düşündürmüştür (8).

Sonuç olarak, bu çalışmada 50 yaş üstü OKHN alıcılarına nakil öncesinde yapılan kapsamlı geriatrik değerlendirmenin komorbidite skorlamalarının kök hücre nakli toksisite, erken dönem komplikasyonları ve erken dönem mortaliteyi öngörmede etkili olup olmadığı araştırıldı. EGYA'da yetersizliğin, yüksek komorbidite indeksinin, duygu-durum bozukluğunun, kırılganlığın kök hücre nakli toksisite ve komplikasyonları ile ilişkili olabileceği gösterildi. Komorbidite skorları ve kapsamlı geriatrik değerlendirmeler OKHN öncesinde destek tedavi gereksinimlerinin ortaya konması ve OKHN'ne uygun hastaların daha nesnel bir şekilde seçilmesi için kullanışlı olabilir. Fizik tedavi, beslenme, psikososyal destek gibi destekleyici önlemler nakil sonrası toksisite ve komplikasyonları, gelişebilecek geriatrik sendromları iyileştirme hedefli kullanılabilir.

Çalışmamızda hasta sayısının nispeten az olması, geriatrik değerlendirmenin çok sayıda bileşeni içermesi, birincil hastalık tanısı yönünden heterojen bir çalışma grubu oluşu nedenleriyle bazı istatistik analizlerin yapılamaması çalışmamızın kısıtlayıcı yönlerini oluşturmaktadır. Bu çalışma, OKHN öncesi geriatrik sendromları belirleyen ve nakil sonuçları üzerine etkilerini araştıran az sayıda ileriye dönük çalışmadan biridir. Kapsamlı geriatrik testlerin hematolojik maligniteli ve OKHN planlanan hastalara uygun hale getirilerek rutinde kullanılabilir hale getirilmesi hastaların ve nakil merkezlerinin yararına olacaktır. Bu konuda çalışmalar kısıtlı olup daha çok sayıda hastayı içeren prospektif çalışmalara gereksinim vardır.

6. SONUÇ

Bu çalışmada saptanan sonuçlar;

1. Otolog KHN uygunluğu standart performans skorları ile belirlenerek nakil yapılan 65 yaş ve üzeri grupta ECOG ve Karnofsky performans skoru daha kötü, EGYA yetersizliği daha sık ve Sorrow skoru daha yüksekti.

2. 50-65 yaş arası hastalarda dinç olmayan hasta oranı %48.1, azalmış kas kütlesi olan %33.3, CIRS-G skoru kesim değeri 5 ve üzerinde olan %63 hasta mevcuttu.

3. Otolog KHN sonrası %57.9 hastada enfeksiyon, %60.6 hastada mukozit, %76.3 hastada bulantı, %71.1 hastada kusma, %81.6 hastada ishal, %65.8 hastada febril nötropeni ve %63.2 hastada hiperglisemi sık görülen toksisite olarak saptandı.

4. Nakil sonrası saptanan komplikasyonlar; engrafman sendromu (%18.4), graft disfonksiyonu (%10.5), CMV reaktivasyonu (%15.8), taburculuk sonrası enfeksiyon (%68.4) idi. Hastaların %23.7'sinin tekrar hastaneye yatış gereksinimi kaydedildi. Sinusoidal obstrüksiyon sendromu, trombotik mikroanjiopati, hemorajik sistit, idyopatik pulmoner sendrom ve diffüz alveoler hemoraji hiçbir hastada saptanmadı.

5. Çalışmamızda CIRS-G \geq 5 olan hastalarda graft disfonksiyonu ve taburculuk sonrası enfeksiyon daha sık olabileceği, hastanede yatış süresi daha uzun olabileceği gösterildi. CIRS-G \geq 5 olan hastalarda trombosit engrafmanı daha geç ve verilen trombosit ve eritrosit süspansiyonu daha fazla idi.

6. HCT-CI \geq 3 olan hastalarda trombosit engrafmanının daha geç olabileceği gösterildi.

7. ECOG PS 0-2 olmasına rağmen; Katz GYA'da, %10.5'inde yetersizlik; Lawton_Brady EGYA'da %23.7'sinde yetersizlik, %55.3'ü dinç olmayan (%5.3'ü kırılğan ve %50'si kırılğanlık öncesi durumda), %26.3'ünde düşük kas kütlesi (%13.2 sarkopeni, %13.1 presarkopeni), %21.1'inde depresif bulgular, %5.3'ünde bilişsel bozukluk, %36.8'inde malnütrisyon saptandı.

8. Dinç olmayan hastalarda graft disfonksiyonu daha sık saptandı.

9. GYA'da yetersizliği olanlarda kusma daha fazla olabileceği gösterilirken, mukozit daha sık bulundu. EGYA'da yetersizlik olanlarda nötrofil engrafman süresinin daha geç olabileceği gösterilirken, mukozit daha sık kaydedildi.

10. Depresyonu olan hastalarda bulantı daha sık, trombosit engrafmanı daha geç, ve buna paralel olarak verilen trombosit süspansiyonu daha fazla bulundu.

11. Nakil ilişkili mortalite hiçbir hastada kaydedilmedi. 2 hasta birincil hastalık nüksü nedeniyle kaybedildi. Toplam sağ kalım %94.1 hesaplandı.

12. Progresyonsuz sağ kalım ilk 1 yılda %75.1, izlem süresi sonunda %68.8 hesaplandı. nüksüz sağ kalım nakil öncesinde tam yanıt ve kısmi yanıt olan hastalarda, kısmi yanıtta daha az yanıt düzeyi olan hastalara göre daha yüksekti (%79.5 ve %38.1). Komorbidite skorlarının ve geriatrik test skorlarının PSK üzerine etkisi saptanmadı.

7. ÖZET

Kestane Merve, Otolog Kök Hücre Nakli Öncesi Komorbidite Skorlarının ve Geriatrik Testlerin Sonuçlara Etkisi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara, 2019 Bu çalışmada elli yaş üstü OKHN alıcılarında nakil öncesi kapsamlı geriatrik değerlendirme ve komorbidite skorlamalarının KHN toksisiteleri, erken dönem komplikasyonları ve mortaliteyi öngörmeye etkili olup olmadığının ileriye dönük araştırılması amaçlandı. Nakil öncesi Sorrow ve CIRS-G komorbidite skorları ile kapsamlı geriatrik değerlendirmeler (bilişsel, beslenme, fonksiyonel, duygu-durum kırılganlık ve sarkopeni değerlendirmesi) 38 hastada yapıldı. Hastalar OKHN sonrasında ortalama 337.5 gün (116-661 gün) izlendi. ≥ 65 yaş hastalarda ECOG ve Sorrow skoru daha kötü, EGYA yetersizliği daha sık saptandı. 50-65 yaş grubunda da %48.1 dinç olmayan, %33.3 kas kütlesi azalmış, %63 CIRS-G ≥ 5 hastalar saptandı. Otolog KHN sonrası enfeksiyon (%57.9), mukozit (%60.6), bulantı (%76.3), kusma (%71.6), ishal (%81.6), febril nötropeni (%68.8) sık saptanırken, aritmi (%13.2), kardiyak (%2.6) ve pulmoner (%7.9) toksisite daha az sıklıkta kaydedildi. Nakil sonrası komplikasyonlar engrafman sendromu (%18.4), graft disfonksiyonu (%10.5), CMV reaktivasyonu (%15.8), taburculuk sonrası enfeksiyon (%68.4) idi. Hastaların %23.7'sinin tekrar hastaneye yatış gereksinimi kaydedildi. CIRS-G ≥ 5 olan hastalarda trombosit engrafmanı daha geç ($p=0.01$) ve verilen trombosit ve eritrosit süspansiyonu daha fazla ($p=0.04$ ve $p=0.008$) idi. Dinç olmayanlarda graft disfonksiyonu, GYA ve EGYA'da yetersizliği olanlarda mukozit ($p=0.03$) daha sık bulundu. Depresyonu olanlarda bulantı daha sık

(p=0.02), trombosit engrafmanı daha geç (p=0.03) ve verilen trombosit süspansiyonu daha fazla (p=0.005) bulundu. Toplam sağ kalım %94.1 iken nakil ilişkili mortalite saptanmadı. Komorbidite ve geriatrik test skorlarının PSK üzerine etkisi saptanmadı. EGYA'da yetersizliğin, yüksek komorbidite indeksinin, duygu-durum bozukluğunun, kırılabilirliğin KHN toksisite ve komplikasyonları ile ilişkili olabileceği gösterildi. Kapsamlı geriatrik testlerin hematolojik maligniteli ve OKHN planlanan hastalarda rutinde kullanılması faydalı olabilir.

Anahtar kelimeler: otolog kök hücre nakli, kapsamlı geriatrik değerlendirme, yaşlı hasta

8. SUMMARY

Kestane Merve, The effect of comorbidity scores and geriatric tests on the results of autologous stem cell transplantation recipients, Gazi University Faculty of Medicine, thesis on internal medicine, Ankara,2019 The aim of the study was to investigate if pretransplant comprehensive geriatric assessments (CGA) and comorbidity scores can predict the HSCT toxicity, early complications and TRM (transplant related mortality) in ≥ 50 years AHST recipients. AHST indicated ≥ 50 years 38 patients were examined prospectively. CGA (domains physiological, mental, nutrition, functional status, frailty and sarcopenia), Sorrow and CIRS-G comorbidity score was performed prior to transplant. ECOG and Karnofsky PS, Sorrow scores were worse, IADL limitations were more frequent in ≥ 65 years patients. In 50- 65 years patients low muscle mass, frailty, CIRS-G ≥ 5 patients were determined as well. After the AHST infection (57.9%), mucositis (60.6%), nausea (76.3%), vomiting (71.1%), diarrhea (81.6%), febrile neutropenia (68.8%) were frequently, arrhythmia (13.2%), cardiac (2.6%) and pulmonary (7.9%) toxicity were less frequent. Engraftment syndrome (18.4%), graft dysfunction (10.5%), CMV reactivation (15.8%), infection after discharge from hospital (68.4%) were determined among the post-transplant complications. Thrombocyte engraftment was later ($p=0.01$), infusion of thrombocyte and erythrocyte suspension were more frequent ($p=0.04$, $p=0.008$) in patients with CIRS-G ≥ 5 . Graft dysfunction was more frequent in frailty patients. Mucositis was more frequent who had ADL and IADL limitations ($p=0.03$). Nausea was more frequent

($p=0.02$), thrombocyte engraftment was later ($p=0.03$) and given thrombocyte suspension was more ($p=0.005$) who had depression. TRM was not determined and OS rate was 94.1%. Any effect of comorbidity scores and CGA on PFS was not determined. The study showed that IADL limitation, high comorbidity, depression, frailty may be related with HSCT toxicity and complications. It would be useful to transform CGA into a routinely for the patients having hematologic malignancy and planning AHSCT.

Keywords: autologous stem cell transplantation, comprehensive geriatric evaluation, elderly

9. KAYNAKLAR

1. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood*. 2006;107(1):265-76.
2. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Melton LJ, 3rd. Incidence of multiple myeloma in Olmsted County, Minnesota: Trend over 6 decades. *Cancer*. 2004;101(11):2667-74.
3. Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, Lehmann S, Mollgard L, Stockelberg D, et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood*. 2009;113(18):4179-87.
4. Smith BD, Smith GL, Hurria A, Hortobagyi GN, Buchholz TA. Future of cancer incidence in the United States: burdens upon an aging, changing nation. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(17):2758-65.
5. Kantarjian H, Ravandi F, O'Brien S, Cortes J, Faderl S, Garcia-Manero G, et al. Intensive chemotherapy does not benefit most older patients (age 70 years or older) with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2010;116(22):4422-9.
6. Hahn T, McCarthy PL, Jr., Hassebroek A, Bredeson C, Gajewski JL, Hale GA, et al. Significant improvement in survival after allogeneic hematopoietic cell transplantation during a period of significantly increased use, older recipient age, and use of unrelated donors. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(19):2437-49.
7. Muffly LS, Kocherginsky M, Stock W, Chu Q, Bishop MR, Godley LA, et al. Geriatric assessment to predict survival in older allogeneic hematopoietic cell transplantation recipients. *Haematologica*. 2014;99(8):1373-9.
8. Wildes TM, Stirewalt DL, Medeiros B, Hurria A. Hematopoietic stem cell transplantation for hematologic malignancies in older adults: geriatric principles in the transplant clinic. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2014;12(1):128-36.
9. Klepin HD, Geiger AM, Tooze JA, Kritchevsky SB, Williamson JD, Pardee TS, et al. Geriatric assessment predicts survival for older adults receiving induction chemotherapy for acute myelogenous leukemia. *Blood*. 2013;121(21):4287-94.
10. Klepin HD, Rao AV, Pardee TS. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in older adults. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(24):2541-52.
11. Solomon DH. Geriatric assessment: methods for clinical decision making. *Jama*. 1988;259(16):2450-2.
12. Xue QL. The frailty syndrome: definition and natural history. *Clinics in geriatric medicine*. 2011;27(1):1-15.
13. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the

- European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age and ageing*. 2010;39(4):412-23.
14. Weissman IL. Translating stem and progenitor cell biology to the clinic: barriers and opportunities. *Science*. 2000;287(5457):1442-6.
 15. can a. Kök Hücre. *Biyolojisi, Türleri ve Klinik Kullanımları*. ankar: akademisyen 2014.
 16. Watt FM, Lo Celso C, Silva-Vargas V. Epidermal stem cells: an update. *Current opinion in genetics & development*. 2006;16(5):518-24.
 17. Overview of stem cells [Internet]. 2019. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-stem-cells>.
 18. Morrison SJ, Kimble J. Asymmetric and symmetric stem-cell divisions in development and cancer. *Nature*. 2006;441(7097):1068-74.
 19. Tajbakhsh S, Rocheteau P, Le Roux I. Asymmetric cell divisions and asymmetric cell fates. *Annual review of cell and developmental biology*. 2009;25:671-99.
 20. Vescovi A, Gritti A, Cossu G, Galli R. Neural stem cells: plasticity and their transdifferentiation potential. *Cells, tissues, organs*. 2002;171(1):64-76.
 21. Weissman IL. Stem cells: units of development, units of regeneration, and units in evolution. *Cell*. 2000;100(1):157-68.
 22. Pansky A, Roitzheim B, Tobiasch E. Differentiation potential of adult human mesenchymal stem cells. *Clinical laboratory*. 2007;53(1-2):81-4.
 23. Ross J, Li L. Recent advances in understanding extrinsic control of hematopoietic stem cell fate. *Current opinion in hematology*. 2006;13(4):237-42.
 24. Mosaad YM. Hematopoietic stem cells: an overview. *Transfusion and apheresis science : official journal of the World Apheresis Association : official journal of the European Society for Haemapheresis*. 2014;51(3):68-82.
 25. Haylock DN, Nilsson SK. Stem cell regulation by the hematopoietic stem cell niche. *Cell cycle*. 2005;4(10):1353-5.
 26. Heazlewood SY, Oteiza A, Cao H, Nilsson SK. Analyzing hematopoietic stem cell homing, lodgment, and engraftment to better understand the bone marrow niche. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2014;1310:119-28.
 27. Nilsson SK, Simmons PJ. Transplantable stem cells: home to specific niches. *Current opinion in hematology*. 2004;11(2):102-6.
 28. Wilson A, Trumpp A. Bone-marrow haematopoietic-stem-cell niches. *Nature reviews Immunology*. 2006;6(2):93-106.
 29. Motabi IH, DiPersio JF. Advances in stem cell mobilization. *Blood reviews*. 2012;26(6):267-78.
 30. Kirstetter P, Anderson K, Porse BT, Jacobsen SE, Nerlov C. Activation of the canonical Wnt pathway leads to loss of hematopoietic stem cell repopulation and multilineage differentiation block. *Nature immunology*. 2006;7(10):1048-56.
 31. Oh IH, Humphries RK. Concise review: Multidimensional regulation of the hematopoietic stem cell state. *Stem cells*. 2012;30(1):82-8.
 32. Takubo K, Goda N, Yamada W, Iriuchishima H, Ikeda E, Kubota Y, et al. Regulation of the HIF-1alpha level is essential for hematopoietic stem cells. *Cell stem cell*. 2010;7(3):391-402.

33. Asada N, Katayama Y. Regulation of hematopoiesis in endosteal microenvironments. *International journal of hematology*. 2014;99(6):679-84.
34. Lapidot T, Kollet O. The brain-bone-blood triad: traffic lights for stem-cell homing and mobilization. *Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2010;2010:1-6.
35. *The EBMT Handbook Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. Gewerbestrasse Springer Nature Switzerland AG; 2019.
36. Leger CS, Nevill TJ. Hematopoietic stem cell transplantation: a primer for the primary care physician. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2004;170(10):1569-77.
37. Sources of hematopoietic stem cells [Internet]. 2019. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/sources-of-hematopoietic-stem-cells>.
38. Korbling M, Anderlini P. Peripheral blood stem cell versus bone marrow allotransplantation: does the source of hematopoietic stem cells matter? *Blood*. 2001;98(10):2900-8.
39. Baldomero H, Gratwohl M, Gratwohl A, Tichelli A, Niederwieser D, Madrigal A, et al. The EBMT activity survey 2009: trends over the past 5 years. *Bone Marrow Transplant*. 2011;46(4):485-501.
40. Shambloott MJ, Axelman J, Littlefield JW, Blumenthal PD, Huggins GR, Cui Y, et al. Human embryonic germ cell derivatives express a broad range of developmentally distinct markers and proliferate extensively in vitro. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2001;98(1):113-8.
41. N Z. Adult stem cell manipulation and possible clinical perspectives. *J Reproduktions med Endokrinology*. 2004;1:91-7.
42. Majhail NS, Farnia SH, Carpenter PA, Champlin RE, Crawford S, Marks DI, et al. Indications for Autologous and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2015;21(11):1863-9.
43. Arend WP. A.J. CD, Drazen JM, Griggs RC, Larusso N. . *goldman's cecil medicine*. 25 ed: elsevier; 2016. 1328-32 p.
44. Appelbaum FR. *harrison's principles of internal medicine 20th ed* 2018.
45. Ljungman P, Bregni M, Brune M, Cornelissen J, de Witte T, Dini G, et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45(2):219-34.
46. Sureda A, Bader P, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Dufour C, et al. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50(8):1037-56.

47. Hamadani M, Craig M, Awan FT, Devine SM. How we approach patient evaluation for hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2010;45(8):1259-68.
48. Artz AS. Biologic vs physiologic age in the transplant candidate. *Hematology American Society of Hematology Education Program.* 2016;2016(1):99-105.
49. Duong HK, Savani BN, Copelan E, Devine S, Costa LJ, Wingard JR, et al. Peripheral blood progenitor cell mobilization for autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation: guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation.* 2014;20(9):1262-73.
50. Preparative regimens for hematopoietic cell transplantation [Internet]. 2019. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/preparative-regimens-for-hematopoietic-cell-transplantation>.
51. Overview of infections following hematopoietic cell transplantation [Internet]. 2019. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-infections-following-hematopoietic-cell-transplantation>.
52. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation.* 2009;15(10):1143-238.
53. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2014;58(3):309-18.
54. Autologous hematopoietic cell transplantation in multiple myeloma [Internet]. 2019 [cited mart 2019]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/autologous-hematopoietic-cell-transplantation-in-multiple-myeloma>.
55. Lenfoma tanı ve tedavi kılavuzu ; Türk Hematoloji Derneği; 2018.
56. Akut lösemiler tanı ve tedavi kılavuzu: Türk Hematoloji Derneği; 2018.
57. Early and late complications of hematopoietic cell transplantation [Internet]. 2019. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/early-and-late-complications-of-hematopoietic-cell-transplantation>.
58. Carulli G, Rocco M, Panichi A, Chios CF, Ciurli E, Mannucci C, et al. Treatment of oral mucositis in hematologic patients undergoing autologous or allogeneic transplantation of peripheral blood stem cells: a prospective, randomized study with a mouthwash containing camelia sinensis leaf extract. *Hematology reports.* 2013;5(1):21-5.
59. Stiff P. Mucositis associated with stem cell transplantation: current status and innovative approaches to management. *Bone Marrow Transplant.* 2001;27 Suppl 2:S3-S11.

60. Treatment and prevention of hepatic sinusoidal obstruction syndrome following hematopoietic cell transplantation [Internet]. 2019. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prevention-of-hepatic-sinusoidal-obstruction-syndrome-following-hematopoietic-cell-transplantation>.
61. Kumar S, DeLeve LD, Kamath PS, Tefferi A. Hepatic veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) after hematopoietic stem cell transplantation. *Mayo Clinic proceedings*. 2003;78(5):589-98.
62. Ruutu T, Barosi G, Benjamin RJ, Clark RE, George JN, Gratwohl A, et al. Diagnostic criteria for hematopoietic stem cell transplant-associated microangiopathy: results of a consensus process by an International Working Group. *Haematologica*. 2007;92(1):95-100.
63. Choi CM, Schmaier AH, Snell MR, Lazarus HM. Thrombotic microangiopathy in haematopoietic stem cell transplantation: diagnosis and treatment. *Drugs*. 2009;69(2):183-98.
64. Carella AM, D'Arena G, Greco MM, Nobile M, Cascavilla N. Rituximab for allo-SCT-associated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Bone Marrow Transplant*. 2008;41(12):1063-5.
65. Mattsson J, Ringden O, Storb R. Graft failure after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2008;14(1 Suppl 1):165-70.
66. Olsson R, Remberger M, Schaffer M, Berggren DM, Svahn BM, Mattsson J, et al. Graft failure in the modern era of allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48(4):537-43.
67. Cornell RF, Hari P, Drobyski WR. Engraftment Syndrome after Autologous Stem Cell Transplantation: An Update Unifying the Definition and Management Approach. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2015;21(12):2061-8.
68. Spitzer TR. Engraftment syndrome following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2001;27(9):893-8.
69. Silva Lde P, Patah PA, Saliba RM, Szewczyk NA, Gilman L, Neumann J, et al. Hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplants is the complex result of BK virus infection, preparative regimen intensity and donor type. *Haematologica*. 2010;95(7):1183-90.
70. Lunde LE, Dasaraju S, Cao Q, Cohn CS, Reding M, Bejanyan N, et al. Hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation: risk factors, graft source and survival. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50(11):1432-7.
71. Yaghobi R, Ramzi M, Dehghani S. The role of different risk factors in clinical presentation of hemorrhagic cystitis in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transplantation proceedings*. 2009;41(7):2900-2.
72. Afessa B, Abdulai RM, Kremers WK, Hogan WJ, Litzow MR, Peters SG. Risk factors and outcome of pulmonary complications after autologous hematopoietic stem cell transplant. *Chest*. 2012;141(2):442-50.

73. Panoskaltsis-Mortari A, Griese M, Madtes DK, Belperio JA, Haddad IY, Folz RJ, et al. An official American Thoracic Society research statement: noninfectious lung injury after hematopoietic stem cell transplantation: idiopathic pneumonia syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011;183(9):1262-79.
74. Seo S, Renaud C, Kuypers JM, Chiu CY, Huang ML, Samayoa E, et al. Idiopathic pneumonia syndrome after hematopoietic cell transplantation: evidence of occult infectious etiologies. *Blood*. 2015;125(24):3789-97.
75. Kontoyiannis DP. Infections following allogeneic stem cell transplantation: New concepts, improved insights, and renewed hope for better outcomes. *Virulence*. 2016;7(8):898-900.
76. Cho SY, Lee HJ, Lee DG. Infectious complications after hematopoietic stem cell transplantation: current status and future perspectives in Korea. *The Korean journal of internal medicine*. 2018;33(2):256-76.
77. Soto-Perez-de-Celis E, Li D, Yuan Y, Lau YM, Hurria A. Functional versus chronological age: geriatric assessments to guide decision making in older patients with cancer. *The Lancet Oncology*. 2018;19(6):e305-e16.
78. Miller MD, Paradis CF, Houck PR, Mazumdar S, Stack JA, Rifai AH, et al. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry research*. 1992;41(3):237-48.
79. Berro M, Arbelbide JA, Rivas MM, Basquiera AL, Ferini G, Vitriu A, et al. Hematopoietic Cell Transplantation-Specific Comorbidity Index Predicts Morbidity and Mortality in Autologous Stem Cell Transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2017;23(10):1646-50.
80. Korc-Grodzicki B, Downey RJ, Shahrokni A, Kingham TP, Patel SG, Audisio RA. Surgical considerations in older adults with cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(24):2647-53.
81. Savaş S AF. Kapsamlı geriatrik değerlendirme Comprehensive geriatric assessment *Ege Tıp Dergisi / Ege Journal of Medicine* 2010;49:19-30.
82. BB Y. Geriatrik değerlendirme ve testler. *İç Hastalıkları Dergisi* 2007;14:5-17.
83. Güngen C ET, Eker E, Yaşar R ve ark. Standardize Mini Mental Test'in Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2002;13:273-81.
84. Frailty [Internet]. 2019. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/frailty>.
85. Arti Hurria MISB, MD; Harvey Jay C., MD; Crystal S. Denlinger, MD; Mollie deShazo, MD; Martine Extermann, MD, et.al NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology for Senior Adult Oncology

JNCCN.10:162-209.

86. Marzetti E, Calvani R, Tosato M, Cesari M, Di Bari M, Cherubini A, et al. Sarcopenia: an overview. *Aging clinical and experimental research*. 2017;29(1):11-7.

87. Al-Mansour Z, Ramanathan M, Cerny J. Hematopoietic Cell Transplant (HCT) in the Elderly: Myths, Controversies and Unknowns. *Drugs & aging*. 2018;35(12):1055-64.
88. Lin RJ, Shahrokni A, Dahi PB, Jakubowski AA, Devlin SM, Maloy MA, et al. Pretransplant comprehensive geriatric assessment in hematopoietic cell transplantation: a single center experience. *Bone Marrow Transplant*. 2018;53(9):1184-7.
89. Muffly LS, Boulukos M, Swanson K, Kocherginsky M, Cerro PD, Schroeder L, et al. Pilot study of comprehensive geriatric assessment (CGA) in allogeneic transplant: CGA captures a high prevalence of vulnerabilities in older transplant recipients. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2013;19(3):429-34.
90. Sorror ML, Sandmaier BM, Storer BE, Franke GN, Laport GG, Chauncey TR, et al. Long-term outcomes among older patients following nonmyeloablative conditioning and allogeneic hematopoietic cell transplantation for advanced hematologic malignancies. *Jama*. 2011;306(17):1874-83.
91. Hegde A, Murthy HS. Frailty: the missing piece of the pre- hematopoietic cell transplantation assessment? *Bone Marrow Transplant*. 2018;53(1):3-10.
92. Jantunen E, Kuittinen T, Penttila K, Lehtonen P, Mahlamaki E, Nousiainen T. High-dose melphalan (200 mg/m²) supported by autologous stem cell transplantation is safe and effective in elderly (>or=65 years) myeloma patients: comparison with younger patients treated on the same protocol. *Bone Marrow Transplant*. 2006;37(10):917-22.
93. Puig N, Pintilie M, Seshadri T, al-Farsi K, Franke N, Keating A, et al. High-dose chemotherapy and auto-SCT in elderly patients with Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. 2011;46(10):1339-44.
94. Jantunen E, Itala M, Juvonen E, Leppa S, Keskinen L, Vasala K, et al. Autologous stem cell transplantation in elderly (>60 years) patients with non-Hodgkin's lymphoma: a nation-wide analysis. *Bone Marrow Transplant*. 2006;37(4):367-72.
95. Sheth V, Jain R, Gore A, Ghanekar A, Saikia T. Engraftment Syndrome: Clinical Features and Predictive Factors in Autologous Stem Cell Transplant. *Indian journal of hematology & blood transfusion : an official journal of Indian Society of Hematology and Blood Transfusion*. 2018;34(3):448-53.
96. Massoud R, Assi R, Fares E, Haffar B, Charafeddine M, Kreidieh N, et al. Cytomegalovirus reactivation in lymphoma and myeloma patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2017;95:36-41.
97. Marchesi F, Pimpinelli F, Gumenyuk S, Renzi D, Palombi F, Pisani F, et al. Cytomegalovirus reactivation after autologous stem cell transplantation in myeloma and lymphoma patients: A single-center study. *World journal of transplantation*. 2015;5(3):129-36.
98. Nawas MT, Andreadis C, Martin TG, Wolf JL, Ai WZ, Kaplan LD, et al. Limitation in Patient-Reported Function Is Associated with Inferior Survival in

- Older Adults Undergoing Autologous Hematopoietic Cell Transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2019.
99. Sorrow ML, Logan BR, Zhu X, Rizzo JD, Cooke KR, McCarthy PL, et al. Prospective Validation of the Predictive Power of the Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research Study. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2015;21(8):1479-87.
 100. Sorrow ML, Storb RF, Sandmaier BM, Maziarz RT, Pulsipher MA, Maris MB, et al. Comorbidity-age index: a clinical measure of biologic age before allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(29):3249-56.
 101. Hamaker ME, Jonker JM, de Rooij SE, Vos AG, Smorenburg CH, van Munster BC. Frailty screening methods for predicting outcome of a comprehensive geriatric assessment in elderly patients with cancer: a systematic review. *The Lancet Oncology*. 2012;13(10):e437-44.
 102. Holmes HM, Des Bordes JK, Kebriaei P, Yennu S, Champlin RE, Giralt S, et al. Optimal screening for geriatric assessment in older allogeneic hematopoietic cell transplantation candidates. *Journal of geriatric oncology*. 2014;5(4):422-30.
 103. Wood WA, Abernethy AP, Giralt SA. Pretransplantation assessments and symptom profiles: predicting transplantation-related toxicity and improving patient-centered outcomes. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2012;18(4):497-504.
 104. Miller CB, Piantadosi S, Vogelsang GB, Marcellus DC, Grochow L, Kennedy MJ, et al. Impact of age on outcome of patients with cancer undergoing autologous bone marrow transplant. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1996;14(4):1327-32.
 105. Wildes TM, Augustin KM, Sempek D, Zhang QJ, Vij R, Dipersio JF, et al. Comorbidities, not age, impact outcomes in autologous stem cell transplant for relapsed non-Hodgkin lymphoma. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2008;14(7):840-6.

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU**

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası 06500 Beşevler/Ankara
	TELEFON	0312 202 69 58
	FAKS	0312 202 46 73
	E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Hematopoetik Kök Hücre Nakli Alıcılarında, Nakil Öncesi Yapılan Kapsamlı Geriatrik Değerlendirmenin Erken Dönem Komplikasyonları İle İlişkisi		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Zübeyde Nur ÖZKURT		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI /UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	İç Hastalıkları AD. /G.Ü.T.F.		
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)			
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Antropometrik ölçümlere dayalı olarak yapılan araştırmalar - Diğer:bioelektrik impedans ölçümü- Uzmanlık Tezi		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Ver.No	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	18.12.2017	1	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU	18.12.2017	1	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ		<input type="checkbox"/>	
	BIYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU		<input type="checkbox"/>	
	DİĞER		<input type="checkbox"/>	

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 16	Toplantı tarihi: 08.01.2018
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, araştırma dosyasında belirtilen merkez/merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına, G.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU									
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu							
BAŞKANIN ÜNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. Canan ULUOĞLU							
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr.Canan ULUOĞLU BAŞKAN	Tıbbi Farmakoloji A.D	G.Ü.T.F	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Birol DEMİREL BAŞKAN YARD.	Adli Tıp AD.	G.Ü.T.F	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Gonca AKBULUT RAPORTÖR	Fizyoloji AD.	G.Ü.T.F.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

Prof. Dr. Bülent BOYACI ÜYE	Kardiyoloji AD.	G.Ü.T.F	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Öznur L.BOYUNAĞA ÜYE	Radyoloji AD.	G.Ü.T.F	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mustafa KAVUTÇU ÜYE	Tıbbi Biyokimya A.D	G.Ü.T.F	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Tarihi ve Etik AD.	G.Ü.T.F	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Aşlı KURUOĞLU ÜYE	Psikiyatri AD.	G.Ü.T.F.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Hakan KAYIR ÜYE	Tıbbi Farmakoloji	COMMAT Ltd.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Mutlu DOĞAN ÜYE	İç Hast. AD. Tıbbi Onkoloji BD.	Ank.Numune Eğt. ve Araşt.Hast.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. N.Arda DEMİRKAN ÜYE	Genel Cerrahi AD.	A.Ü.T.F.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Doç. Dr. Anıl TAPISIZ UYE	Çocuk Sağlığı ve Hast.AD.Ç.Nör. BD.	G.Ü.T.F	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Pınar ÖZDEMİR ÜYE	Biyostatistik AD.	H.Ü.T.F.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Mustafa GÖKSU UYE	Hukukçu	G.Ü. Hukuk Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Aysel ÖZER UYE	Sivil Temsilci	Emekli Öğr. Üyesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

* :Araştırma ile İlişki
** :Toplantıda Bulunma