

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN
HASTALARDA DEMİR YÜKLENMESİ, TEDAVİ YANITI VE
SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr.Aydın AYTEKİN

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.**

ANKARA

2012

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN
HASTALARDA DEMİR YÜKLENMESİ, TEDAVİ YANITI VE
SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr.Aydın AYTEKİN

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr.Hakan GÖKER**

**ANKARA
2012**

TEŞEKKÜR

Başta tez danıŐmanım Prof. Dr. Hakan Gökler olmak üzere bu çalışmanın yapılması sırasında desteklerini esirgemeyen Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Hematoloji Bilim Dalı Kemik İliği Nakli Ünitesi çalıŐanlarına, Hacettepe Üniversitesi ArŐiv çalıŐanlarına, istatiksel verilerin oluŐturulmasında desteklerini esirgemeyen Hacettepe Üniversitesi AraŐtırma Destek Birimine ve bugünlere ulaŐmamızda emeği geçen tüm hocalarıma teŐekkürlerimi sunarım. Zorlu geçen bu çalışma sürecinde her zaman en büyük destekçim olan sevgili eŐime ve gücümü kaybettiğim anlarda en büyük enerji kaynağım olan sevgili kızıma ve bugünlere ulaŐmamda büyük fedakarlıkları ve katkısı olan sevgili aileme sonsuz teŐekkürlerimi sunarım.

ÖZET

HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN HASTALARDA DEMİR YÜKLENMESİ, TEDAVİ YANITI VE SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ

Hematopöietik kök hücre nakli (HKHN) hematolojik ve immün birçok hastalıkta giderek artan oranlarda küratif tedavi olarak kullanılmaktadır. Buna karşın HKHN önemli oranda morbidite ve mortaliteye sahiptir ve bunların bazıları demir yüklenmesi ile ilişkilidir. HKHN'de demir yüklenmesinin komplikasyonları; enfeksiyonlar (bakteriyemi ve kateter enfeksiyonları ve fungal), mukozit, graft versus host hastalığı (GVHH), Sinuzoidal obstruksiyon sendromu ve pnömoniyi içerir. Demir yüklenmesi HKHN'ne giden hastalarda sağ kalımı olumsuz etkiler. Bu çalışmada transplantasyon öncesi ferritin düzeylerinin HKHN sonrası komplikasyonlar ve sağ kalımla ilişkisi ve demir şelasyon tedavisinin sağ kalım üzerindeki etkisi araştırıldı. Haziran 2001 ile Mart 2012 arasında HKHN yapılan 142 hastanın (81 erkek ve 61 kadın, median yaş 43[17 –69]) kayıtları geriye dönük olarak incelendi. HKHN alıcılarının 56'sı otolog ve 86'sı allojenik grupta idi. Ortalama izlen süresi 732(14-3782) gün idi. Ortalama (SS) HKHN öncesi ferritin konsantrasyonu tüm grupta 1306,6 (1763,1) ng/ml, otolog grupta 624,3 (787,7) ve allojenik grupta 1750,9 (2061,2) idi. 21 otolog HKHN alıcısı (%37,5) ve 63 allojenik HKHN alıcısının (%73,3) serum ferritin konsantrasyonu ≥ 500 ng/ml idi ve yüksek ferritin grubu olarak sınıflandırıldı. Yüksek ferritin konsantrasyonları HKHN sonrası mukozit, fungal enfeksiyon, kan dolaşımı enfeksiyonları ve kronik GVHH gibi enfeksiyöz ve toksik komplikasyonlarla istatistiksel olarak ilişkili idi. HKHN öncesi ferritin konsantrasyonlarının ortalama sağ kalım ve transplant ilişkili mortalite üzerinde olumsuz etkisi yoktu. Şelasyon tedavisi sağ kalımla ilişkili değildi. Demir yüklenmesinin doğal seyrini ve onun transplant alıcılarında morbidite ve mortalite üzerindeki etkisini daha iyi tanımlamak için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Demir yüklenmesi, serum ferritin, hematopöietik hücre nakli.

ABSTRACT

EFFECT OF IRON OVERLOAD AND ITS RESPONSE TO TREATMENT ON COMPLICATIONS AND SURVIVAL UNDERGOING HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is increasingly used as curative therapy for a variety of disorders of the hematopoietic and immune systems. However, HSCT is also associated with considerable morbidity and mortality, some of which may be related to iron overload. The complications of iron overload in HSCT patients include infections (bacteremia and catheter-related bloodstream infections and fungal), mucositis, Graft Versus Host Disease (GVHD), sinusoidal obstruction syndrome and pneumonia. Iron overload has an adverse impact on survival in patients undergoing HSCT. We investigated the association of pretransplant ferritin level with complications and survival after allogeneic HSCT, and evaluated the efficacy of iron-chelating therapy on survival after HSCT. We retrospectively reviewed the medical records for 142 adult patients (81 men and 61 women; median [range] age, 43 [17–69] years) who underwent HSCT between June 2001 and March 2012. The HSCT grafts were autologous in 56 patients, and allogeneic in 86. The follow-up period was 732 (14–3782) days. Mean (SD) pre-HSCT serum ferritin concentration was 1306.6 (1763,1) ng/mL in the entire group, 624,3 (787,7) ng/mL in autologous recipients, and 1750,9 (2061,2) ng/mL in allogeneic recipients. 21 autologous graft recipients (37,5%) and 63 allogeneic recipients (73,3%) had serum ferritin concentrations of 500 ng/mL or greater, and were classified as the high-ferritin group. High ferritin concentrations were significantly associated with toxic or infectious complications including mucositis, fungal infections, bloodstream infections, and chronic GVHD post-HSCT setting. There was no significant effect of pre-HSCT ferritin concentration on overall survival and transplant-related mortality. Chelation therapy had no effect on overall survival. More studies are needed to better define the natural history of iron overload and its impact on morbidity and mortality in transplant recipients.

Key Words: Iron overload, serum ferritin, hematopoietic cell transplantation

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTIMA LİSTESİ	xi
ŞEKİLLER.....	xiv
TABLULAR	xv
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kök Hücre	3
2.1.1. Erişkin Kök Hücreleri	3
2.2. Kök Hücre Kaynakları	4
2.2.1. Kemik İliği	4
2.2.2. Periferik Kan	5
2.2.3. Kordon Kanı	5
2.3. Kök Hücre Nakli	5
2.3.1. Allojenik Kök Hücre Nakli	6
2.3.2. Otolog Kök Hücre Nakli	7
2.3.3. Sinjeneik Kök Hücre Nakli	7
2.3.4. Kordon Kanı Nakli	7
2.4.Demir Metabolizması	7
2.4.1.Demir Emilimi	8
2.4.2.Demirin Hücreler Tarafından Alınması	9
2.4.3.Demir Dengesi	10
2.4.3.1 Sistemik Demir Dengesi	11

2.4.4.Hiperferritinemi	12
2.4.5.Demir Yüklenmesi	15
2.4.6.Vücut Demir Depolarının Ölçümü	18
2.4.7.Tedavi Seçenekleri	19
2.4.7.1.Flebotomi	19
2.4.7.2.Deferoksamin(Desferrioksamin)	20
2.4.7.3.Defepiron	20
2.4.7.4.Deferasiroks	21
2.5. Kök Hücre Nakli Sonrası Görülen Komplikasyonlar	22
2.5.1. Erken Komplikasyonlar	23
2.5.2. Geç Komplikasyonlar	23
2.6. Greft Versus Host Hastalığı	26
2.6.1. Greft Versus Host Hastalığı Risk Faktörleri	27
2.6.2. Patogenez	28
2.6.2.1. 3 Faz Modeli	28
2.6.3. Klinik Bulgular	29
2.6.3.1. Akut GVHH Derecelendirmesi.....	30
2.6.4. Akut GVHH Profilaksisi	31
2.6.5. Akut GVHH Tedavisi	32
2.6.5.1. Akut GVHH Primer Tedavisi	32
2.6.5.2. Steroide Refrakter Akut GVHH'nın Tedavisi	33
2.6.5.3. Akut GVHH'da Destekleyici Tedavi	33
2.6.6.Kronik GVHH	34
2.6.6.1. Kronik GVHH Tanısı ve Klinik Bulguları	35
2.6.6.2. Klinik Derecelendirilme ve Sınıflandırma	36
2.6.6.3.kGVHH Profilaksisi	36
2.6.6.4.kGVHH Tedavisi	36
2.6.6.5.kGVHH'nın Skorlaması	38
2.7. Sinüzoidal Obstrüksiyon Sendromu(Veno Okluzif Hastalık)	39
2.7.1. Patogenez	40
2.7.2. Klinik Bulgular ve Tanı	41
2.7.3. Proflaksi ve Tedavi.....	42

2.8.HKHN Sonrası Pulmoner Komplikasyonlar	43
2.8.1. Hematopoietik Kök Hücre Transplantasyonunun Enfeksiyon	
Dışı Akciğer Komplikasyonları	44
2.8.1.1 Akciğer Ödemi	44
2.8.1.2.İdiyopatik Pnömoni Sendromu	44
2.8.1.3 Diffüz Alveolar Hemoraji(DAH).....	45
2.8.1.4. Engraftman sendromu-Periengraftman solunum sıkıntısı	
sendromu	46
2.8.1.5. Mediastinal Amfizem	47
2.8.1.6 .Pulmoner Sitolitik Trombüs	47
2.8.1.7.Veno-Oklusif Hastalık.....	47
2.8.1.8.Solunum Fonksiyon Testlerinde Bozulmalar	48
2.8.1.9. Bronşiyolitis Obliterans ve Obstrüktif Hava Yolu	
Hastalığı	48
2.8.1.10. Bronşiyolitis Obliterans Organize Pnömoni (BOOP)	49
2.8.1.11.Sekonder Maligniteler	49
2.8.1.12.Sekonder Pulmoner Alveolar Proteinozis	49
2.8.1.13.Plevra Patolojileri	50
2.8.2.HKHN'nin Enfeksiyöz Akciğer Komplikasyonları	50
2.8.2.1.Fungal Enfeksiyonlar	50
2.8.2.2.Viral Enfeksiyonlar	51
2.8.2.3.Pnömosistis Jiroveci Pnömonisi(PCP)	51
2.8.2.4.Bakteriyel Enfeksiyonlar	51
2.8.2.5.Tuberküloz	52
2.8.3.KHN Yapılan Hastalarda Solunum Yetmezliği	52
2.8.4.Tanısal Yaklaşım	52
2.9.HKHN'de Enfeksiyonlar.....	53
2.9.1.Preengraftman Dönem	55
2.9.1.1.Bakteriyel Enfeksiyonlar	55
2.9.1.2.Fungal Enfeksiyonlar.....	55
2.9.1.3.Viral Enfeksiyonlar	56
2.9.2.Erken Postengraftman Dönem.....	56

2.9.2.1.Bakteriyel Enfeksiyonlar	56
2.9.2.2.Fungal Enfeksiyonlar.....	57
2.9.2.3.Pneumocystis carini(jirovecii) pnömonisi.....	57
2.9.2.4.Viral Enfeksiyonlar	57
2.9.2.5.Parazitik Enfeksiyonlar	58
2.9.2.6. Mikobakteriyel Enfeksiyonlar	58
2.9.3.Geç Postengraftman Dönem	58
2.9.3.1.Bakteriyel Enfeksiyonlar	59
2.9.3.2.Viral Enfeksiyonlar	59
2.10.HKHN'de Viral Hepatitlere Yaklaşım	59
2.11.HKHN'de Mukozit	61
2.11.1.Mukozitin Değerlendirilmesi	61
2.11.2.Risk Faktörleri	61
2.11.3.Mukozit Patogenezi	62
2.11.4.Korunma ve Tedavi Önerileri	62
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	63
3.1. Çalışma Grubu.....	63
3.2. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	63
3.3. Çalışmanın Dizaynı	64
3.3.1. Geriye Yönelik Olarak Araştırılan Veriler ve Olası Risk Faktörleri	65
3.3.2.Tanıılarda Kullanılan Kriterler	66
3.3.2.1. Mukozit Tanısında Kullanılan Kriterler	66
3.3.2.2. Fungal Enfeksiyon Tanısında Kullanılan Kriterler	67
3.3.2.3. Kan Dolaşımı Enfeksiyonları	68
3.3.2.4.Sinuzoidal Obstriksiyon Sendromu(SOS/VOD)	68
3.3.2.5.GVHH.....	68
3.3.2.6.Hepatitler.....	68
3.3.2.7. Tüberküloz ve HIV durumu	69
3.3.2.8. Şelasyon Tedavileri.....	69
3.3.2.9. Sağkalım ve Mortaliteler.....	69
3.3.2.10.Komorbidite İndeksi	69

3.4. İstatistiksel Değerlendirme	70
4.BULGULAR	71
4.1.Hasta, Donör ve Transplantasyona Ait Özellikler	71
4.2.Transplantasyon Sonuçları	72
4.2.1.Mukozit	72
4.2.2.Fungal Enfeksiyonlar	74
4.2.3. Kan Dolaşımı Enfeksiyonları	75
4.2.4.Pnömoni.....	76
4.2.5.GVHH	77
4.2.6.Sinüzoidal Obstruksiyon Sendromu	78
4.2.7.HBV, HCV, TBC Durumu	79
4.2.8.Transplant ve Relaps İlişkili Mortalite Durumları	79
4.2.8.Ferritin Konsantrasyonunun Sağkalıma Etkisi.....	80
4.2.9.Şelasyon Tedavisi ve Sağ Kalım.....	83
4.2.10. HCT-CI Skorları	85
5.TARTIŞMA	86
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	94
7.KAYNAKLAR	95

KISALTMA LİSTESİ

ALT	:	Alanin Aminotransferaz
AST	:	Aspartat aminotransferaz
aGVHH	:	Akut Graft Versus Host Hastalığı
ATG	:	Anti-timosit globulin
BO	:	Bronşiolitis Obliterans
BOOP	:	Bronşiolitis Obliterans Organize Pnömoni
BT	:	Bilgisayarlı Tomografi
COP	:	Kriptojenik Organize Pnömoni
CRP	:	C-reaktif Protein
Cs-A	:	Siklosporin A
CMV	:	Sitomegalovirüs
DAH	:	Diffüz Alveolar Hemoraji
DMSO	:	Dimetil sülfoksit
DMT1	:	Divalan Metal Transporter 1
EBV	:	Ebstein Barr Virüs
GİS	:	Gastrointestinal Sistem
GVHH	:	Graft Versus Host Hastalığı
GVL	:	Graft Versus Lösemi
G-CSF	:	Granulosit-Koloni Stimüle edici Faktör
GM-CSF	:	Granulosit-Makrofaj Koloni Stimüle edici Faktör

HBV	:	Hepatit B Virüsü
HCV	:	Hepatit C virüsü
HES	:	Hidroksietil Starch
HIV	:	İnsan İmmun yetmezlik Virüsü
HLA	:	İnsan Lökosit Antijenleri
HKHN	:	Hematopoitik Kök Hücre Nakli
İFE	:	İnvazif Fungal Enfeksiyonlar
İPA	:	İnvasif Pulmoner Aspergillozis
İPS	:	İdiyopatik Pulmoner/Pnömoni Sendrom
IRE	:	Demir (Iron) Responsive Elementler
IRP	:	Demir (Iron) Regulator Protein
KC	:	Karaciğer
KCFT	:	Karaciğer Fonksiyon Testleri
KDE	:	Kan Dolaşımı Enfeksiyonu
KGVHH	:	Kronik Graft Versus Host Hastalığı
KHN	:	Kök Hücre Nakli
KT	:	Kemoterapi
LPD	:	Labil Plazma Demiri
MCG	:	Mikrogram
MDS	:	Myelodisplastik Sendrom
MHC	:	Major Histokompatibilite Antijenleri
Mtx	:	Metotresat

NCI/CTC	:	National Cancer Institute/Common Toxicity Criteria
NK	:	Natural Killer (Doğal öldürücü)
NTBD	:	Non-Transferrin Bağlı Demir
PCP	:	Pnömosistis Jiroveci(Carini) Pnömonisi
PLD	:	Plazma Labil Demir
PLT	:	Platelet
RBC	:	Kırmızı Kan Hücreleri
RT	:	Radyoterapi
SOS	:	Sinüzoidal Obstruksiyon Sendromu
SPSS	:	Statistical Package for Social Sciences
TBC	:	Tüberküloz
TfR 1	:	Transferrin Reseptör 1
TfR 2	:	Transferrin Reseptör 2
Th1	:	T helper 1
Th 2	:	T helper 2
TRM	:	Transplant İlişkili Mortalite
VOD	:	Veno Oklusif Hastalık
VZV	:	Varisella Zoster Virüs

ŞEKİLLER

Şekil No.	Sayfa No
Şekil 2.1. HKHN alıcılarında hiperferritineminin temel sebepleri.....	13
Şekil 2.2. HKHN'ne giden hastalarda demir yüklenmesi	16
Şekil 2.3. Hiperferritinemiye yaklaşım	22
Şekil 2.4. Allojenik KHN hastalarında enfeksiyonların süreye göre dağılımı	54
Şekil 2.5. Antibiyotik profilaksisi alan Otolog KHN alıcılarında enfeksiyonların zamanlaması	54
Şekil 3.1. HCT-CI skorları ile hiperferritinemi ilişkisi	70
Şekil 4.1. Otolog ve Allojenik KHN'de ferritin ortalamalarının Box-plot grafiği	72
Şekil 4.2. Otolog KHN yapılan grupta düşük ve yüksek ferritin grubunda sağkalım eğrisi	81
Şekil 4.3. Allojenik KHN yapılan grupta düşük ve yüksek ferritin grubunda sağ kalım eğrisi	82
Şekil 4.4. Tüm grupta düşük ve yüksek ferritin grubunda sağkalım eğrisi....	83
Şekil 4.5. HKHN' de şelasyon tedavisi uygulanması ile sağkalım arasındaki ilişki	85

TABLOLAR

Tablo No	Sayfa No
Tablo 2.1. KHN endikasyonları	6
Tablo 2.2. Demir yüklenmesine bağlı erken ve geç dönem Komplikasyonlar.....	23
Tablo 2.3. aGVHH ve kGVHH tanımı	27
Tablo 2.4. aGVHH Evrelendirme ve derecelendirmesi	30
Tablo 2.5. HKHN yapılan hastalarda pulmoner komplikasyonlar	43
Tablo 3.1. Çalışmaya katılan hastaların demografik özellikleri	64
Tablo 4.1. Hastaların KHN öncesi ferritin ortalamalarının dağılımı	71
Tablo 4.2. HKHN' de hastaların mukozit durumuna göre dağılımı	72
Tablo 4.3. HKHN yapılan hastalarda mukozit durumlarının düşük ve yüksek ferritin grubuna göre dağılımı	73
Tablo 4.4. HKHN yapılan hastalarda fungal enfeksiyonların düşük ve yüksek ferritin grubuna göre dağılımı	74
Tablo 4.5. HKHN yapılan hastalarda kan dolaşımı enfeksiyonlarının düşük ve yüksek ferritin grubuna göre dağılımı	75
Tablo 4.6. HKHN yapılan hastalarda pnömoni durumunun düşük ve yüksek ferritin grubuna göre dağılımı	77
Tablo 4.7. HKHN yapılan hastalarda SOS' unun düşük ve yüksek ferritin grubuna göre dağılımı	78
Tablo 4.8. Otolog ve Allojenik KHN'de şelasyon tedavisi durumları	84

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Hematopoietik kök hücre nakli (HKHN), hematopoietik öncül hücrelerin herhangi bir kaynaktan (kemik iliği, periferik kan, umbilikal kord kanı gibi) veya vericiden (allojenik,otolog) alınarak kemik iliğini yeniden oluşturmak üzere verilmesidir. Otolog HKHN'de hasta kişiden alınan öncül hematopoietik hücreler kullanır. Allojenik kök hücre naklinde ise hasta kişiden bağımsız olarak diğer kişilerden alınan öncül hücreler kullanılır. Otolog ve Allojenik kök hücre nakilleri, hematolojik malignitelerin, malign olmayan kemik iliği hastalıklarının ve doğumsal metabolik hastalıkların tedavisinde giderek artan oranlarda kullanılmaktadır. Dünya çapında her yıl 40.000'den fazla kök hücre nakli uygulanmaktadır. İlk kayıtlı insan kemik iliği nakli deneyimi 1939 yılında altına bağlı aplazisi olan hastaya, aynı kan grubundan olan erkek kardeşinden yapılmıştır.Transplantasyon başarılı olmamış ve hasta beş gün sonra ölmüştür.İlk dökümante edilmiş başarılı kemik iliği nakli, 1965 yılında bir akut lenfoblastik lösemi hastasına radyasyon tedavisi ve kemoterapiyi takiben altı ayı kardeşten yapılmıştır.Hasta ilik transplantasyonundan 20 ay sonra relaps ALL nedeniyle kaybedilmiştir.İnsan lökosit antijenlerinin (HLA)1960'larda keşfedilmesi ile kemik iliği nakli yeni bir safhaya girmiş sonraki çalışmalar, immünkompetan hastalarda engraftmanı sağlamak için, ilik infüzyonu öncesinde immün süpresif tedavi vermek gerektiğini göstermiştir. Daha yakın tarihlerde başlayıp, giderek artan sayıda uygulanmaya başlayan, periferik kök hücre ile yapılan nakiller ile ve transplantasyon biyolojisi ve destek tedavisi uygulamalarındaki hızlı gelişmelerle transplantasyona bağlı mortalite ve morbidite oranı çokdaha az olmaya başlamıştır.(1)

İlik nakli sonrasında pek çok komplikasyon gözlenebilmektedir.Transplantasyon teknikleri ve destek tedavilerindeki ilerlemelere rağmen HKHN, hala kısa ve uzun dönemde morbidite ve mortalite ile ilişkilidir.Son yıllarda özellikle demir yüklenmesinin HKHN alıcılarında nakil sonrası morbidite ve mortaliteyi arttırdığına dair bir çok çalışma yayınlanmıştır.Demir yüklenmesi temel olarak kırmızı kan hücre transfüzyonlarına bağlı olup göreceli olarak yaygındır, fakat sıklıkla transplant ilişkili komplikasyonların gelişiminde

dikkate alınmaz. Demir yüklenmesi transplantasyon sonrası enfeksiyöz ve toksik komplikasyonların riskinde artışa ve relaps ilişkili ve relaps ilişkisiz mortalitelerde artışa neden olabilir. Transplant hastalarında demir yüklenmesinin doğası, gelişimi ve tedavisi yeterince araştırılmamış olup kısa ve uzun süreli morbidite ve mortalite üzerindeki etkilerini araştırmak için daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır(2).

Bir çok çalışmada demir yüklenmesinin bir göstergesi olarak kullanılan kök hücre nakli (KHN) öncesi ferritin değerlerinin, KHN sonrası olumsuz sonuçlar ile ilişkili olduğu(3,4) gösterilmiştir. Bunlar arasında enfeksiyon riskinde artış (4-12) ve non-relaps mortalite artışı, hatta bazı çalışmalarda akut Graft Versus Host hastalığı(3,7,13) ve karaciğer veno-oklusif hastalık(VOD) (4, 14-17) gelişiminde artış sayılabilir.

Yakın zamanda yapılmış çalışmalarda transplantasyon öncesi hastalarda demir durumunun belirlenmesinin önemli prognostik sonuçların gelişmesi açısından önemli olduğu belirtilmiştir(14,18).

Bu çalışmada geriye dönük olarak Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Hematoloji bilim dalında kök hücre nakli yapılan hastalarda;transplantasyon öncesi ferritin yüksekliğinin transplantasyon sonrası hepatit B ve C, Tüberküloz seyri ile transplantasyon sonrası mukozit gelişimi, fungal enfeksiyon gelişimi, kan dolaşımı enfeksiyonlarının gelişimi, pnömoni gelişimi, akut ve kronik Graft versus host hastalığı (GVHH) gelişimi,veno-oklusif hastalık (VOD) gelişimi, transplant ilişkili mortalite (TRM) gelişimi ve sağkalım üzerindeki etkisi araştırıldı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Kök Hücre

Kök hücreler; bölünerek sayılarını devamlı sabit tutan, kan, karaciğer ve kas gibi özelleşmiş görev yapan organları oluşturabilen ve farklılaşma yeteneğinde olan primitif nitelikte hücrelerdir. İnsan vücudundaki birçok hücrenin fonksiyonları belirlenmiştir ancak kök hücreler uyarı aldığı anda farklılaşarak diğer hücrelerin gelişimini, olgunlaşmasını ve çoğalmasını sağlayabilirler.

Kök hücre türleri;

a. Totipotent kök hücreler: Sınırsız farklılaşma ve farklı yönlere gidebilme özelliğinde olan kök hücrelerdir. Bu hücreler embriyo, embriyo sonrası tüm doku ve organlar ile embriyo dışı membranların ve organların kaynağını oluşturan kök hücre türleri olup, embriyonik kök hücre olarak da tanımlanırlar.

b. Pluripotent kök hücreler: Organizmada birçok dokunun oluşmasına kaynak oluşturan kök hücrelerdir.

c. Unipotent kök hücreler: Multi-potansiyel kök hücresi ve bu hücrelerin bölünmeleri sonucu oluşan ve tek bir yönde farklılaşmak üzere programlanmış hücrelerdir (19,20). Önce gelişen embriyoda “sarı kese=yolk sac” adı verilen primitif dokuda embriyonel kök hücreleri, daha sonra bebeğin doğum anında göbek kordonundaki kordon kanı hücreleri ve doğum sonrası dönemde erişkin kök hücreleri olmak üzere yaşamın belirli dönemlerinde değişik kök hücreleri bulunmaktadır. Erişkin kök hücreleri, erişkin dokularda bulunan ve birçok hücreye dönüşebilen kök hücrelerdir (21).

2.1.1. Erişkin Kök Hücreleri

- Kemik iliği kaynaklı kök hücreler

a. Mezoderme diferansiye olanlar :Osteoblast, kondroblast, adipoz doku iskelet kası, Kardiyomiyositler , Endotel hücreleri

b. Nöroektoderme diferansiye olanlar

c. Endoderme diferansiye olanlar :

- Nöral kök hücreler
- Epidermal kök hücreler
- Kas kök hücreleri olarak sınıflandırılır.

Hematopietik kök hücreler, kemik iliğinde, bebek göbek kordon kanında ve periferik kanda bulunan, erişkinde özel yöntemlerle, büyüme faktörlerinin yardımı ile üretilebilen ve kan hücrelerine dönüşebilen kök hücrelerdir. Kemik iliğinde 10000-15000 kemik iliği hücresinden biri hematopietik kök hücredir. Dolaşan kanda bu oran 1:1000000' dir. Hematopietik kök hücreler, lineage belirteçlerinin yokluğu ile birlikte bazı belirteçlerle tanımlanırlar. Bu belirteçlerin en önemlisi CD34 olup, insan kemik iliği hücrelerinin %0,5-5'inde ekspresyon olur. CD34 erken progenitorlarda bulunurken daha olgun hücrelerde bulunmaz(22,23).

Transplantasyon amacıyla hematopoetik kök hücre kaynağı olarak; kemik iliği, periferik kan ve kordon kanı kullanılmaktadır (24,25).

2.2. Kök Hücre Kaynakları

2.2.1. Kemik İliği :

Kemik iliği, heterojen yapıdadır ve hematopietik kök hücre, stroma hücreleri, kan progenitör hücreleri, eritrosit ve lökosit grubundan oluşur ve vasküler yapısı gelişmiştir. Kemik iliğinden kök hücre toplanması işlemi ilk olarak 1970 yılında Donnall Thomas tarafından tanımlanmıştır. Günümüzde kemik iliğinden kök hücre toplanması ameliyathane ortamında ve genel anestezi uygulanarak yapılmaktadır. Kök hücre toplanması sırasında donör yüzüstü yatar pozisyona getirilmekte ve posterior iliak çıkıntından özel iğnelerle, çok sayıda yapılan aspirasyonlar ile kök hücre elde edilmektedir (24-26).

2.2.2. Periferik Kan

1980 yılında hastaya kemoterapi verilerek periferik kanda kök hücrelerin mobilize edilebildiği ve bu kök hücrelerin, yeniden hemotopoiezi oluşturma yeteneğine sahip oldukları saptanmıştır. Daha sonra Granulosit Koloni Stimüle edici faktör(G-CSF) ve Granulosit-Makrofaj Koloni Stimüle edici Faktör(GM-CSF) gibi hematopoietik büyüme faktörlerinin kullanılmaya başlanmasıyla daha fazla sayıda periferik kandan kök hücre toplanabilmiştir(24-26). Periferik kanda sitokinle mobilize edilmiş hematopoietik kök hücreler kemik iliğindeki kilerden iki kat daha fazla olup, kemik iliği yapılanması (engrafman) daha çabuk gerçekleşmektedir (24-27).

2.2.3. Kordon Kanı

Kordon kanı hematopoietik kök hücrelerden zengin bir yapıya sahiptir. Erişkin periferik kanı ile karşılaştırıldığında ise kordon kanı daha fazla progenitör hücre içerir. Ancak kordon kanı hücreleri immatürdür ve sitokin yapımı erişkin kök hücrelerinden daha düşüktür. Kordon kanının dondurulması işlemleri nedeniyle kök hücrelerin miktarı azalır. Bu nedenle nakil daha çok çocuklarda tercih edilir. Kordon kanı nakli yapıldığında uyum daha kolay gerçekleşir ve rejeksiyon, graft versus host hastalığı gibi sorunlar daha az görülür (24,26).

2.3. Kök Hücre Nakli

Hastanın kendisinden ya da doku grubu uyumlu kişiden kök hücrelerin toplanıp, hazırlama rejiminden sonra hastaya verilmesine Kök Hücre Nakli(KHN) denir. Kemik iliği ya da hematopoietik kök hücre nakli, kemik iliğinin benign, malign hastalıklarının, solid tümörlerin, genetik bozuklukların ve immunolojik hastalıkların tedavisinde tercih edilmektedir. Dünyada ilk KHN, Osgood ve arkadaşları tarafından 1939 yılında aplastik anemisi olan bir hastaya yapılmış, ancak başarısız olunmuştur (27). Dünyada ilk başarılı allojenik KHN 1968'de Gatti ve arkadaşları tarafından (28), otolog KHN ise, Appel-

boum ve arkadaşları tarafından 1978'de yapılmıştır (29). Türkiye'de ilk allojenik KHN 1985'de, otolog KHN ise 1984'de yapılmıştır (30,31). Erişkilere KHN'nin endikasyonlarından bazıları tablo 2.1' de verilmiştir.

Malign	Non-Malign
-AML -ALL -Multipl Myeloma -KML -KLL -MDS -Relaps Non-Hodgkin Lenfoma -Relaps Hodgkin Lenfoma -Solid Tümörler: Nöroblastoma, Wilm tümörü, Ewing Sarkom, Germ hücreli tümör, rabdomyo- sarkom, beyin tümörleri	-Aplastik Anemiler: Fankoni ve akkiz aplastik anemi -İmmun yetmezlikler ve Fagositer sistem hastalıkları: Ağır kombine immün yetmezlik(SCID), Wiskott- Aldrich Sendromu, MHC klas 2 eksikliği (Bare lenfosit sendromu), Hiper Ig M sendromu, Kronik gra- nulomatöz hastalık, Lökosit adez- yon defekti, Chediak Higashi sendromu, Metabolik Hastalıklar: Hurler sendromu, Osteopetrozis, Gauc- her hastalığı, Metakromatik löko- distrofi, Adrenolökodistrofi Diğer: Talesemi, Otoimmün ağır sJRA, Sistemik sklerozis, Lupus

Tablo 2.1.KHN endikasyonları.

Kök hücre nakil tipleri dört grup altında toplanabilir. Bunlar;

1. Allojenik kök hücre nakli,
2. Otolog kök hücre nakli,
3. Singeneik kök hücre nakli,
4. Kordon kanı naklidir.

2.3.1. Allojenik Kök Hücre Nakli

Allojenik KHN; sağlıklı vericiden alınan hematopoyetik kök hücrelerin, alıcıya yüksek doz kemoterapi sonrası verilmesine denir. Vericinin kemik iliğinden ya da periferik kanından toplanan kök hücreler kan bankasında iş-

lemeden geçtikten sonra hastaya aynı gün içinde ve dondurulmadan kateter yoluyla infüze edilir.

2.3.2. Otolog Kök Hücre Nakli

Otolog KHN; kişinin kendisinden alınan kemik iliği/periferik kök hücrenin, Dimetil Sulfoksit(DMSO) ya da Hidroksietil Starch(HES) ile dondurularak -135 °C mekanik dondurucu, -156 °C buhar ya da -196 °C nitrojen tanklarında saklanıp, yüksek doz kemoterapi sonrasında kişiye verilmesine denir.

2.3.3. Sinjeneik Kök Hücre Nakli

kiz kardeten kök hücre toplanarak yapılan allojenik kök hücre naklidir.

2.3.4. Kordon Kanı Nakli

Allojeneik kök hücre nakli gibidir. Ancak burada kullanılan kök hücreler doku grubu uyumlu kardeşin doğumu sırasında toplanan kordon kanı kök hücreleri veya akraba dışı vericiden toplanan kordon kanı kök hücreleridir.

2.4.Demir Metabolizması:

Demir pek çok canlı için esansiyel bir elementtir ve yaşamsal öneme sahiptir. Elektron alıp verme özelliği nedeniyle oksijen taşınması, enerji yapımı, DNA, RNA ve protein sentezinde yer alır. Pek çok enzimin yapı ve fonksiyonu için gereklidir. Demir fonksiyonları, taşınması ve depolanması sırasında hücrelerde ve vücut sıvılarında daima iki oksidasyon durumu olan ferrik (Fe^{+3}) veya ferröz (Fe^{+2}) ŗekilde bulunur. Demirin bu elektron değişimi, redoks aktivitesi, bir taraftan gerekli ve yararlı olurken, diğer taraftan, demir fazlalığı durumlarında oluşan serbest demir, prooksidan olarak serbest oksijen radikallerinin yapılmasına yol açar. Antioksidanlar tarafından yeteri kadar

detoksifiye edilemeyen serbest oksijen radikalleri özellikle de hidroksil radikal, hücresel elemanlar için ileri derecede zararlı ve toksiktir (Fenton ve Haber-Weis reaksiyonları). Bu nedenle demir hiçbir zaman serbest bırakılmaya çalışılır. Transferinle taşınır, ferritinde depolanır ve organizmada demir konsantrasyonu da çok sıkı bir denetim altındadır. Organizmada bulunan demirin % 60-70'i hemoglobinde ve dolaşan eritrositlerde, % 10'u miyoglobinin ve sitokromlarda ve demir içeren enzimlerde bulunur. Kalan %20-30'u gerektiğinde kullanılmak üzere başlıca karaciğer ve retiküloendotelial sistem makrofajlarında olmak üzere depolanır. Organizma demiri yararları nedeniyle sıkı bir şekilde korumaya programlanmıştır. Organizmadan demir atan normal fizyolojik bir mekanizma yoktur. Gastrointestinal sistemden dökülen epitelial hücrelerle az miktarda ve kanamalar dışında demir kaybı olmaz. Fazlası toksik olan bu elementin sistemik dengesi tamamen emilimin kontrolü ile sağlanmaktadır. Organizmada da çok ciddi bir demir ekonomisi vardır. Diyet demirinin %10'u duodenumdan olmak üzere günde 1- 2 mg demir emilir, yine 1- 2 mg demir dışkı ile atılır. Demir emilimi ve organizmada demir dengesinin sağlanması özellikle son yıllarda çok fazla araştırılan konulardır (32).

2.4.1. Demir Emilimi:

Duodenal enterositlerden yaklaşık olarak 1-2 mg/gün demir alınır ve enterositlerden dökülme ile de yine bu oranda demir kaybedilir. Et yemekle alınan (hemoglobin ve miyoglobinden kaynaklanan) hem demiri ve et dışı kaynaklardan alınan inorganik demirin emilim yolları birbirinden oldukça farklıdır. Hem, duodenal enterosite eskiden hem vesikulu denilen şimdi ise yeni tanımlanan hem taşıyıcı protein 1 denilen özel bir taşıyıcı ile girer. Mukozal hücre içinde hemin proporfirin halkası hem oksijenaz enzimi aracılığıyla açılır, demir açığa çıktıktan sonra birleşerek inorganik demirle aynı şekilde devam eder. Enterositte plazmaya çıkarken inorganik demirle aynı yolu kullanır. İnorganik demirin emilimi çok kompleks ve moleküler olarak çok sıkı kontrol gerektiren bir sistem içinde düzenlenmektedir. Hem dışı demirin çoğu ferrik (Fe^{+3}) demir şeklinde olup, solubilitesi ve lümenin duodenal villusta ente-

rosite alımı için lümen içi pH'yı düşüren mide asiditesine gereksinimi vardır. Emilimde ilk basamak bu ferrik demirin membrana bağlı bir reduktaz olan ve askorbat bağımlı duodenal sitokrom b (DCYTB) (ferrireduktaz olarak fonksiyon gören bir enzimdir) tarafından ferröz (Fe^{+2}) şekle redükte edilmesidir. Fe^{+2} olgun enterositin lümene bakan yüzeyinde bulunan divalan metal transporter 1 (DMT1) ile luminal yüzeyden enterosit içine alınır. DMT1 nonhem demir alımını sağlayan en önemli proteindir. Enterosite alınan demirin bir kısmı ferritin şeklinde depolanır ve duodenal eksfoliasyon ile atılır. Organizmada demir ihtiyacı varsa, emilimden sonra enterositin bazolateral tarafına taşınır ve oradan insanda bilinen tek demir atıcısı olan ferroportin ile plazmadaki transferrine yüklenir. Fakat önce seruloplazmin homoloğu ve bir transmembran proteini olan hefaestin ile Fe^{+2} , Fe^{+3} haline okside edilmelidir. Ferroportin aracılığıyla demirin hücreden çıkışı önemli bir sınırlayıcı basamak olarak kabul edilmektedir. Hepsidin özellikle duodenal enterositlerde ve makrofajlarda ferroportinin aktivitesini azaltmaktadır (ikinci basamak) (33).

2.4.2. Demirin Hücreler Tarafından Alınması:

Ferroportin ile enterosit dışına alınan ve hefaestin ile okside edilerek Fe^{+3} forma dönüştürülen demir, transferrine yüklendikten sonra ağırlıklı olarak eritrosit öncülleri olmak üzere hücrelere taşınır. Her transferrin molekülü iki tane ferrik demiri güçlü bir şekilde bağlar. Hefaestin eksikliğinde duodenal enterositlerde demir fazlalığı ve demir emilim bozukluğuna bağlı hipokrom mikrositer anemi olduğu gösterilmiştir. Hücreler çeşitli şekillerde demiri alırlar. Makrofajlar önce fagosite ettikleri sirküle eden yaşlı eritrositlerdeki hemoglobinden demir alırlar. Makrofajların vakuolar membranlarından demir transportu yine DMT1 ile olmaktadır. Makrofajlarda açığa çıkan demir ya makrofaj ferroportini ile plazmaya verilmekte ya da makrofaj içinde ferritin şeklinde depolanmaktadır. Ferroportin enterositte olduğu gibi hücrenin tek demir atıcısıdır. Makrofajdan demir plazmaya verilirken transferrine yüklenebilmesi için yine ferrik forma dönüştürülmeli ve okside edilmelidir. Bu oksidasyon ve transferrine yüklenme işinde plazmada bakıra bağlı ferriksidaz olan ve karaciğer-

de sentezlenen seruloplazmin rol almaktadır. Hepatositlerin demir alımı transferrin reseptörleri (TfR1, TfR2) aracılığı ile olur. Hepatositler portal dolaşımdan aldıkları demiri depolarlar ve gerektiğinde ferroportin yolu ile tekrar dolaşıma verirler. Transferrinin demir bağlama kapasitesi tamamen dolduğunda plazmada serbest transferrine bağlı olmayan demir oluşur. Bu demir özellikle karaciğer, kalp hücrelerine ve endokrin organlara kolaylıkla girebilir ve hücresele düzeyde hasar oluşturabilir.

İki ayrı genle kodlanan TfR1 ve TfR2 şeklinde, iki farklı transferin reseptörü vardır. TfR1 enterosit kript bazolateral kısımda ve demiri transferinden alan tüm hücrelerde, milyonlarcası da kemik iliği eritrosit öncüllerinde bulunur. TfR2, TfR1'in homoloğu olup bu reseptöre diferrik transferin bağlanır, TfR1'in tersine tüm hücrelerde değil en çok karaciğerde, kan hücrelerinde, duodenal kript hücrelerinde bulunur. TfR2 demir depoları sinyallerini karaciğere iletmede önemlidir. TfR2 gen mutasyonunun herediter hemakromatose yol açması ve hepsidin ile ilişkisi ortaya konulmuştur (33).

2.4.3. Demir Dengesi:

Hücresele düzeyde demir regülasyonunun moleküler kontrolü; demirin taşınması, depolanması, kullanımı ile ilgili tüm ana proteinlerin sentezi posttranskripsiyonal düzeyde hücre içi demirle düzenlenmektedir. Bu düzenlenme sitoplazmada bulunan ve hücre içinde demiri hisseden, hücresele demir sensör proteinleri olan demir(iron) regülatuar proteinler (IRP) ile demir proteinlerinin mRNA'ları üzerinde 30 nukleotidlik bölgeyi içeren ve demir responsive elementler (IRE) arasındaki ilişkiye bağlıdır. Ferritin, ferroportin ve delta aminolevulinik asit sentetazdaki (eALA-S) IRE motifleri 5' non coding bölgesindedir. Transferin reseptör 1 ve DMT1 gibi demir transportunda yer alan proteinlerin IRE bölgeleri, onları kodlayan mRNA'ların 3' bölgesinde bulunur. Bu iki farklı yerden bağlanma tamamen farklı etkilere neden olur. Hücre içinde demir eksikliği olduğunda IRP'lerle IRE'ler bağlanırlar. Bu bağlanma transferin reseptörü (TfR) ve DMT1'in degradasyonunu azaltıp, translasyonunu artırır-

ken, ferritin ferroportin ve eALA-S'ın sentezlerini durdurur. Hücre dışı demir konsantrasyonu normal sınırlarda iken hücrel demir dengesi IRP/IRE sistemi ile düzeyleri ayarlanan proteinlerle düzenlenmekte, stoplazmik demir miktarına göre gereğinde demir alımı gereğinde depolama yapılmaktadır. Hücrel demir fazlalığında ise IRP yapısal olarak değişip IRE'lere bağlanmayacağı için TfR mRNA stabilizasyonu bozulup degradasyonu artıp hücre demir alımı dururken, ferritin sentezi artarak ortalıkta bulunan demir de depolanır (33).

2.4.3.1. Sistemik Demir Dengesi:

Hepsidin keşfinden sonra demir metabolizması daha iyi anlaşılma-ya başlanmıştır. Organizmada demir dengesinin karaciğerde hepatositlerde sentezlenen bir antimikrobiyal protein olan hepsidin aracılığıyla düzenlendiği anlaşılmıştır. Hepsidin, demir metabolizmasını düzenleyen bir hormondur. Duodenal demir emilimini ve makrofaj demirinin salınımını engelleyerek organizmada demiri azaltarak demir dengesini düzenlemektedir. Hepsidin, vücudun demir dengesinin düzenlenmesinde santral rol oynamaktadır. Hepsidin, esas olarak karaciğerden sentezlenen, dolaşımda bulunan idrarla atılan bir peptid hormon olup sistemik demir dengesinin ana düzenleyicisidir. Son olarak bakteriyel patojenlere karşı miyeloid hücrelerde de sentezlendiği gösterilmiş olup bu durum enfeksiyonlarda ve kronik hastalıklarda görülen anemilerin anlaşılmasında aşama olmuştur. Geni 19. kromozomda HAMP genidir. Hepsidin fazla yapımı olan canlılarda ve hepsidin yapan tümörlerde demir kullanımı bozulduğu için ciddi demir eksikliği ortaya çıkar. HAMP geni mutasyonu ile hepsidin eksikliği olduğunda da ağır demir birikimi olur. Hepsidin demir regülasyonunu, demirin kullanımı ve depolanmasını koordine ederek, demirin plazmaya çıkışını engelleyerek yapmaktadır. Hepsidin ince barsaktan demir emilimini azaltır, makrofajlar tarafından yaşlı eritrositlerden çıkarılan ve tekrar plazmaya verilen demirin makrofajlardan çıkışını ve plazmaya verilmesini ve hepatic depolardan mobilizasyonunu engeller. Eritropoetik aktivite artışı, hipoksi, organizma demir depolarının azalması durumlarında

hepatik hepsidin sentezi azalır. Organizmada demir yüklenmesi, inflamasyon olması ise hepsidin sentezini artırır. İnflamasyon ister akut isterse kronik olsun hipoferritinemi ile sonuçlanır. Buna neden olan faktörlerden en önemlisi de akut faz proteini olarak artan hepsidindir. Demir aşırı birikiminde ve IL-1 ve 6 uyarımı ile hepsidinin mRNA'sı upregule olur. Down regulasyonu ise hipokside görülür. Hepsidinin hipoksi ve sitokin aracılı regülasyonu hepatositlerde meydana gelir ancak demir aşırı birikiminin nasıl olup da hepatositlerde hepsidin üretimini arttırdığı gizemini korumaktadır. Ancak demir metabolizmasında görev alan yapılardan transferin reseptör 2'nin olasılıkla hepsidin transkripsiyonunu uyardığı düşünülmektedir (34,35).

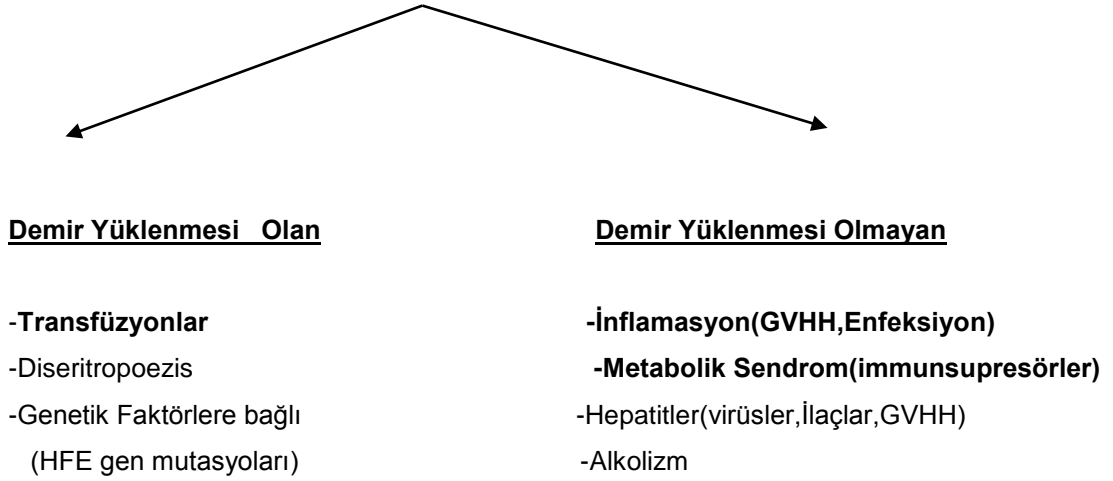
2.4.4.Hiperferritinemi:

Hiperferritinemi çoğu zaman demir yüklenmesi durumlarının göstergesi olarak kullanılır.KHN yapılan hastalarda serum ferritin yüksekliğinin demir yüklenmesine mi yoksa demir yüklenmesi dışı sebeblere(örneğin inflamasyon,metabolik sendrom,hepatit gibi) bağlı olduğunun belirlenmesi önem arz etmektedir.Serum ferritininin referans konsantrasyonları laboratuvarların analitik tekniklerine ve toplumların özelliklerine(ırk,yaş gibi) değişiklik gösterebilir. Genel olarak erkeklerde 300 mikrogram(mcg)/L,kadınlarda 200 mcg/L üzeri ferritin değerleri artmış değerlere tekabül etmektedir (36). Artmış serum ferritinin sorumlu mekanizmaları genellikle yükselmiş ferritin sentezi(demir yüklenmesi ile birlikte olan veya olmayan kazanılmış ve genetik durumlar) ve hasarlı dokulardan ferritin salınımına bağlıdır (37).

Tanı ve Yaklaşım:

Serum ferritin yüksekliğini belirlerken yüksek ferritin değerlerinin sistematik olarak demir yüklenmesinden etkilenmediğini ve HKHN hastalarında tanısız yaklaşımın multipl potensiyel sebepleri nedeniyle kompleks olduğunu akılda tutmak önemlidir. Şekil 2.1'de KHN yapılan hastalarda hiperferritineminin sebepleri gösterilmektedir.

Hiperferritinemi



Şekil 2.1.HKHN Alıcılarında Hiperferritineminin Temel Sebepleri (36)

İlk tanısal ipucu transferin konsantrasyonunun üzerindeki plazma demir konsantrasyonunu veren transferin saturasyonunun değerlendirilmesidir. Transferrin bir protein olup dolaşımdaki demirin transportundan sorumludur ve normal transferin konsantrasyonu % 45'in altında olmalıdır. Normal veya düşük transferin saturasyonu (<%45) ile ilişkili hiperferritinemi şu durumlarla ilişkili olabilir:

İnflamasyon:

Akut veya kronik inflamasyon sebebi ne olursa olsun 1000 mcg/L kadar serum ferritin yükselmelerine sebep olabilir. Proinflamatuvar sitokinler serum ferritinde iki mekanizma ile yükselme yapabilir; direkt olarak ferritin sentezini artırarak veya indirekt yolla hepsidini yükselterek. Hiperhepsidinemi ise şu durumu açıklar: İnflamatuvar sendrom durumunda yükselmiş serum ferritini, düşük serum demir seviyeleri ve uzun süreçte gelişen anemi(kronik hastalık anemisi) ile ilişkilidir. Bundan dolayı serum c-reaktif protein(CRP) hiperferritinemi anlamada bir ipucu olabilir. HKHN hastaları immunolojik ve/veya enfeksiyöz faktörler nedeniyle inflamatuvar sendrom açısından yüksek risk taşırlar (36).

Metabolik Sendrom:

Metabolik sendrom bir grup kardiyovaskuler risk faktörü olup abdominal obezite, aterojenik dislipidemi, artmış kan basıncı ve insulin direnci ile ilişkilidir (38,39). Günümüzde metabolik sendrom hiperferritineminin en sık sebeplerinden biri olarak ortaya çıkmaktadır (40). HKHN sonrası yaşayan hastalar göz önüne alındığında bu hastalar potansiyel yüksek kardiyovaskuler risk artışına neden olan hipertansiyon ve diyabet açısından yüksek risk altındadırlar (41).Değişik çalışmalar HKHN hastalarının erken arteriyel vaskuler hastalıklar geliştirmeye eğilimli olduğunu göstermişlerdir (42,43).

Alkolizm:

Yükselmiş plazma ferritin seviyeleri alkolün ferritin sentezini indüklemesine bağlı olabilir (44). Hiperferritinemi genellikle alkol kesilmesinden 3 ay sonra normale döner.Bu nedenle HKHN hastalarında kronik aşırı alkol kullanımı göz önünde bulundurulmalı ve hiperferritinemi ayırıcı tanısında gamma glutamil transpeptidaz ve makrositoz varlığına bakılmalıdır.

Diğer Sebebler:

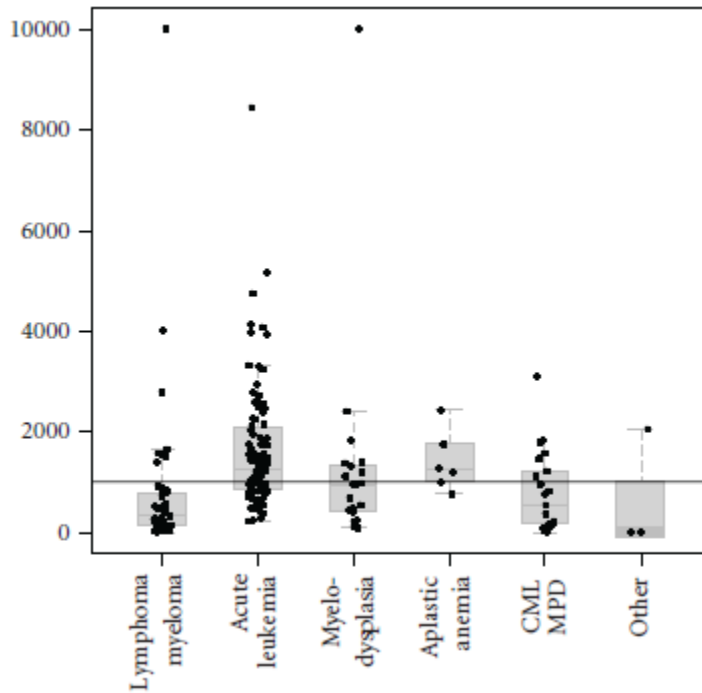
Transferrin saturasyonunda yükselme olmadan hiperferritinemi yapan diğer nadir sebebler de dışlanmalıdır. Bunlardan bazıları herediter aseruloplazminemi ya da ferroportin gen mutasyonuna bağlı non-HFE ilişkili hemokromatozis gibi belirgin demir yüklenmesi ile ilişkili sebeblerdir (45). Diğer sebebler; demir artışı ile ilişkili olmayan ferritin-katarakt sendromu, Gaucher hastalığı, makrofaj aktivasyon sendromu gibi spesifik durumlardır. Yüksek transferin saturasyonu (>%45 fakat sıklıkla >%60) ilişkili hiperferritinemi şu durumlarla ilişkili olabilir:

Akut ve Kronik Hepatitler:

Her ne kadar hepatik sitoliz olsa da hücre içi ferritin kan dolaşımına gerçek membran hasarı veya tek başına membran geçirgenliğinin artışı sonucu geçebilir. Hepatosellüler yetmezlik durumunda transferin sentezi azalsa da transferrin saturasyonu artar. Belirgin hiperferritinemi olması için sitoliz şiddetli olmalıdır. Transaminazların (AST:Aspartat aminotransferaz, ALT:Alanin aminotransferaz) ölçülmesi bu durumlarda artan serum ferritin seviyelerini açıklamakta önemli bir tanısal parametredir. HKHN hastalarında çeşitli hepatik hastalıklar hiperferritinemiden sorumlu olabilir. Serum ALT'de belirgin yükselmeler stabil HKHN alıcılarında varisella zoster virüs ya da herpes simpleks virüs enfeksiyonu, ya da ilaç ilişkili hepatik hasarlanma (46),GVHH'na bağlı hepatit, immun supresif tedaviler sonucu kronik hepatit B ve C alevlenmeleri gibi durumlara bağlı olabilir (47,48).

2.4.5.Demir Yüklenmesi:

Demir birikimi allojenik HKHN hastalarında %30-%60 oranında meydana gelir (2). Demir yüklenmesi HKHN yapılan hastalarda sık olup özellikle hemoglobinopatiler, akut lösemi ve MDS hastalarında sıktır (7). Şekil 2.2'de demir yüklenmesinin hastalıklara göre dağılımı görülmektedir.



Şekil 2.2. HKHN'e giden hastalarda demir yüklenmesi. Noktalar hasta dağılımını göstermektedir.Çizgiler median,kutular interquartile range'i göstermektedir. Horizontal siyah çizgi serum ferritini 1000 ng/ml olan düzeyleri göstermektedir. CML:Kronik myeloid lösemi.MPD: Myelo- proliferatif hastalık (7).

Posttransplant dönemde demir yükünün artışının birçok sebebi vardır. Kronik anemiye bağlı kırmızı kan hücresi transfüzyonu bu hastalarda demir yükselmesinin temel sebebidir.Bir ünite kırmızı kan hücre transfüzyonu 200 mg hem demiri içermekte olup, diyetle absorbe edilen demire göre 100 kat daha etkin demir niteliği taşır (49). Klinik çalışmalarda, insan vücudunda aşırı demir yükünü azaltan fizyolojik mekanizmalar olmadığından dolayı, yaklaşık 20 ünite kırmızı kan hücre transfüzyonundan sonra demir yüklenmesinin meydana geldiği gösterilmiştir (49).

Kemoterapi ve kemo-radyoterapi de demir durumunda değişikliğe neden olur. Beta talesemi major ve rekrakter anemi ile giden ring sideroblastlı miyelodisplastik sendrom(MDS) gibi altta yatan hastalığa bağlı olarak da demir dağılımında değişiklikler oluşabilir.Yapılan çalışmalarda beta-talesemi hastaları ve MDS'li hastalarda yoğun tedavilerin sonucu olarak inefektif eritropoez olduğu,bunun sonucu olarak olasılıkla growth faktör 15 (50)

salınımına bağlı hepsidin inhibisyonu meydana geldiği ve demir absorpsiyonu ve makrofajlardan demir salınımı meydana geldiği gösterilmiştir.

Transfüzyon ilişkili demir yüklenmesinde demir, ilk olarak makrofajlarda biriken transfüze kırmızı kan hücrelerinin eritrofagositozundan gelmektedir. Daha sonra demir plazmaya salınmakta, ardından transferinin aşırı doygunluğa ulaşması sonrasında non-transferrin bağlı demir(NTBD) denilen kendine has dolaşan demir türlerini oluşturmaktadır. NTBD iki sebepten dolayı özellikle önemlidir:

1-Bu demir karaciğer parankimal hücreleri, kalp, pankreas ve endokrin dokularda hızlı depolanma özelliğine sahiptir.

2-Plazma labil demir(PLD) denilen potansiyel toksik komponentinden dolayı reaktif oksijen türlerinde değişikliğe yol açar. PLD, transferin saturasyonu $\geq 75\%$ olduğunda ortaya çıkar (51,52). Bundan dolayı demir yüklenmesinin toksik etkileri hedef organ dokularında demir birikiminin ve de plazmada NTBD ve PLD seviyelerinin artışına bağlıdır. Parankimal dokularda ve makrofajik hücrelerde (retiküloendotelial sistem) demir dağılımının farklı olması değişik organları hedef alma ve demir birikiminin patofizyolojik mekanizmalarının farklı olduğuna işaret eder. Gerçekten karaciğer parankiminde demir birikimi genellikle anemilerde görülen inefektif eritropoezde olduğu gibi barsaklardan demir absorpsiyonunun artışına bağlıdır, fakat ileri evre demir yüklenmelerinde olduğu gibi makrofajlar içindeki transfüze eritrositlerin yeniden dağılımı sonucu da meydana gelebilir (53). Demir yüklenmesi total bilirubin ve ALT artışına yol açabilir (54), bu nedenle demir yüklenmesi GVHH alevlenmelerini taklit edebilir, bu durum gereksiz yere immunsupresif tedavi başlanmasına veya mevcut tedaviye devam edilmesine neden olabilir.

Flebotomi yapılması, karaciğer fonksiyonlarının normale dönmesi ile sonuçlanır (55). HKHN sonrası karaciğer enzimlerinde yükselme olan hastaların %75' inde histolojik olarak demir birikimi vardır ve aşırı demir birikimi vakaların % 33'ünde tek histolojik anormalliktir (56). Eşlik eden genetik demir yüklenmesi, özellikle HFE ilişkili (tip 1) hemokromatozis, artmış transferin satu-

rasyonu ile birlikte olan hiperferritinemi durumlarında her zaman düşünülmemelidir.

2.4.6.Vücut Demir Depolarının Ölçümü:

Makrofajlar (kupfer hücreleri) ve hepatositlerdeki hepatik demir konsantrasyonunun talesemi major hastalarında vücut demir depolarını göstermede uygun bir indikatör olduğu gösterilmiş (57). Karaciğer biyopsisi en yüksek doğruluk oranına sahip test olup, hepatik demir konsantrasyonunu ölçen biyokimsyal veya semikantitatif histolojik yöntemlere göre karaciğer demir konsantrasyonunu ölçmede altın standarttır. Ayrıca biyopsi ile eşlik eden steatohepatit, alkolik karaciğer hastalığı ya da viral hepatit gibi non-invasif tetkiklerle tanı konulamayan karaciğer hastalıklarına da değerlendirme yapılabilir (37,58). Buna karşın karaciğer biyopsisi invazif bir tetkik olduğundan dolayı ,MRG gibi noninvasif tetkikler gittikçe daha çok kullanılmaktadır (59,60). T2'de sinyal düşüklüğü demir birikimine spesifik olup, düşük sinyal derecesi ile karaciğer demir birikimi koreledir. Kalp biyopsisi myokardiyal demir birikimini histolojik olarak ölçebilir. Fakat ciddi komplikasyonlara yol açabilecek invazif bir yöntem olduğundan çok nadiren uygulanır. Noninvazif MRG T2, kalpteki düşük ve yüksek demir depolarını göstermede kardiyak biyopsiye göre yakın sonuçlar verir (61,62). Rose ve arkadaşlarının allojenik KHN alıcılarında yaptığı bir çalışmada (63), kırmızı kan hücreleri transfüzyonuna bağlı ferritin değerleri ile kırmızı kan hücre transfüzyonuna bağlı MRG ile ölçülen karaciğer demir konsantrasyonunun ölçümlerinin korele olduğu gösterilmiştir. Majhail ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (64), 56 allojenik KHN alıcısının 19'unda ferritin değerleri >1000 mcg/L idi ve bunlardan 18'inde MRG'de karaciğer demir konsantrasyonu artmıştı. Böylece ferritin değerlerinin karaciğer demir konsantrasyonu ile ılımlı olarak korele olduğunu göstermişlerdir.

Sonuç olarak serum ferritin değeri transplant alıcılarında erken dönemde demir yüklenmesini göstermede kullanışlı olsa da total vücut demir yüklenmesini göstermede çok güvenilir bir indikatör olmamalıdır. Enfeksiyonlar, inflamasyon ve GVHH sıklıkla KHN alıcılarında görülebilir, bundan dolayı demir yüklenmesini ölçmede ferritin değerinin sensitivite ve spesifitesi azalmaktadır (65).

2.4.7.Tedavi Seçenekleri:

Uzun dönem HKHN alıcılarında hiperferritineminin tedavi yaklaşımı sebebe bağlıdır. Erişkin allojenik KHN alıcılarında demir yüklenmesinin oluşması ve etkileri ile ilgili yeterli veri yoktur. Talesemi hastası olan ve HKHN ile tedavi edilen hastalarda nakil sonrası 1 yıllık izlemde serum ferritin ve karaciğer demir konsantrasyonlarında spontan yavaş bir düşüş gözlenmiştir(66,67). MDS veya akut lösemisi olup myeloablatif allojenik HKHN yapılan hastalarda transplantasyon öncesi transfüzyon öyküsü ve yüksek ferritin değerlerinin, ortalama sağkalımda azalma ve non-relaps mortalitede artma gibi olumsuz prognostik sonuçlarla belirgin ilişkisi olduğu gösterilmiştir (3,14).

2.4.7.1.Flebotomi:

Flebotomi dokulardan aşırı demir yükünü kaldırmak için kullanılacak basit ve etkili bir yaklaşımdır. Sonuçları oldukça iyidir ve uygulanması oldukça kolay ve ucuz bir yöntemdir. Demir yüklenmesi olan erişkin HKHN hastalarında eritrosit stimüle edici ajanlarla veya tek başına uygulanmıştır(55,63,68,69). HKHN alıcılarında flebotominin serum ferritin seviyeleri ve karaciğer demir konsantrasyonlarını azaltabileceği gösterilmiştir (55,63,70-72).Yine de bir kısım HKHN alıcılarında eşlik eden anemi nedeniyle flebotomi uygun bir seçenek olmayabilir.

2.4.7.2. Deferoksamin (Desferrioksamin):

Şelasyon tedavisinde yıllardır kullanılan standart bir tedavi ajanıdır. Birkaç çalışmada HKHN alıcılarında demir yüklenmesinin tedavisinde deferoxamin kullanımının etkinliği gösterilmiştir (73,74). Buna karşın bu bileşik özellikle oral formunun olmayışı ve parenteral verildiğinde çok kısa bir yarı ömrünün olması gibi bazı kısıtlamalara sahiptir. Bu sorunlar subkutan verilmeyi gerektirir, fakat portatif pompa cihazına ihtiyaç duyulması, haftada 5 gün, günde 12 saat gibi uygulama gerekliliği özellikle genç kullanıcılarda sıkıntılı sorunlara yol açabilir. Bunun dışında deferoxamin solid tümörler ve lösemi hücrelerine karşı antikanser aktiviteleri destekler (75,76). Kaloyannidis ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 143 HKHN alıcısında deferoxamin verilmesinin relapsı azaltarak hastalık bağımsız sağ kalımı arttırabileceği gösterilmiştir (74). Buna karşın demir yükünün azaltılmasının relaps üzerindeki etkisi açıklanmayı beklemektedir. Bu nedenlerden dolayı hastalar oral demir şelatörleri ile tedavi edilmelidir.

2.4.7.3. Defepiron:

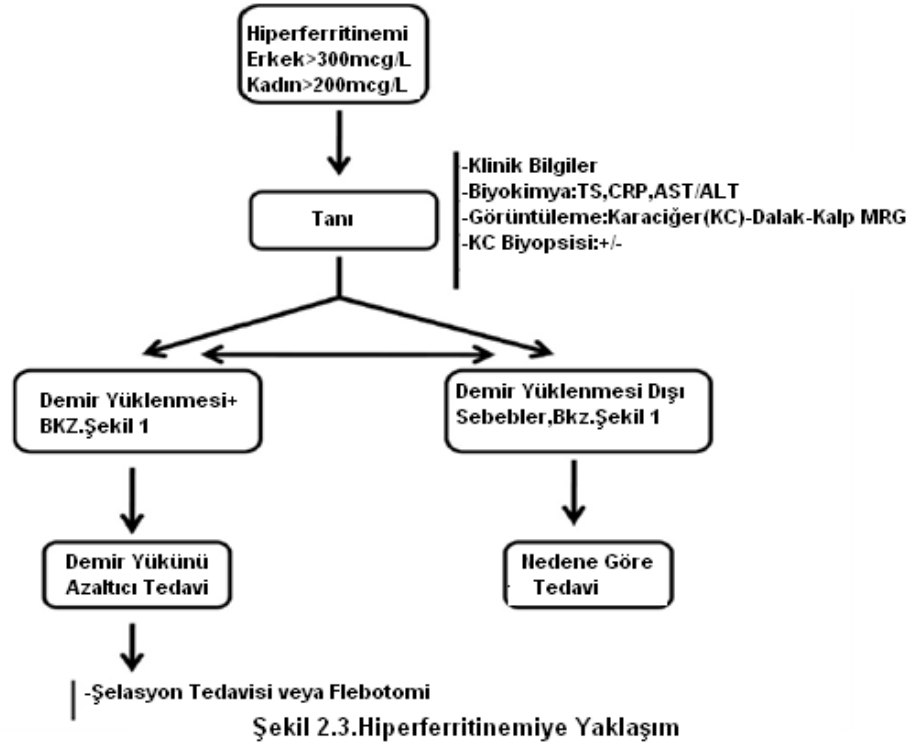
Defepironun miyokardiyal demir birikimi olan talesemi major hastalarında deferoxamine göre daha etkili olduğu gösterilmiştir (77,78). Buna rağmen HKHN alıcılarında etkisi araştırılmamıştır. Bazı vakalarda nötropeni yapması, allograft hastalarında kullanımını zorlaştırmaktadır (36). Dozu 75 mg/kg/gün (100 mg/kg/gün'e çıkılabilir) dür ve ilacın yarılanma ömrü 53-156 dakika olduğundan günde üç kez verilir. En önemli avantajı hastanın uyumu ve kalp demiri üzerine etkinliğidir. Defepiron kullanımına bağlı olarak agranulosis, nötropeni, artropati, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, mide-barsak şikayetleri ve çinko eksikliği gibi yan etkiler görülebilir. Ayrıca ilaç Avrupa dışında bir çok yerde ruhsatlı değildir (79).

2.4.7.4.Deferasiroks:

Demir için yüksek ölçüde spesifiktir, şelatlanmış demir özellikle feçesle atılır (idrarla atılım <%10). Deferasiroks vücut demirinin azaltılmasında deferoksamın kadar etkilidir. Karaciğer demir konsantrasyonunda ve serum ferritininde istatistiksel olarak anlamlı ve klinik açıdan olumlu düşüşler sağlamıştır. Karaciğer demir konsantrasyonundaki ve serum ferritinindeki değişiklikler AST/ALT değerlerindeki doza bağlı değişikliklere de yansımıştır. Preklinik ve klinik veriler, kardiyak demirde de azalma yaptığını göstermiştir (79).Deferasiroks'un en yaygın yan etkileri gastrointestinal olaylar ve ılımlı serum kreatinin düzey artışıdır. Kalsinörin inhibitörleri gibi HKHN alıcılarında sıklıkla kullanılan nefrotoksik ajanlarla deferasiroks kullanımının sonuçlarını değerlendirmek için yeni çalışmalarla gereksinim vardır (36).

Sonuç olarak HKHN alıcılarında yüksek serum ferritin seviyelerini uygun şekilde değerlendirmek için serum ferritin seviyelerinin demir yükselmesine mi yoksa demir yüklenmesi dışı inflamasyon, metabolik sendrom, hepatit, alkol gibi nedenlere mi bağlı olduğunu ortaya çıkaracak, hiperferritinemi gelişiminin patofizyolojik mekanizmalarını anlayabilecek değerlendirmeler yapılmalıdır. Hiperferritinemiye yaklaşım şekil 2.3 'de verilmiştir.

Allojenik KHN uygulanmadan önce demir yüklenmesini önlemek gerekli bir tedavi yaklaşımıdır (3,4,14,80).



2.5. Kök Hücre Nakli Sonrası Görülen Komplikasyonlar :

Kök hücre naklinde görülen komplikasyonlar, hastanın yaşına, organ fonksiyonlarına, hastalık derecesine, kök hücre kaynağına, alıcı ve verici arasındaki doku uyumuna ve hazırlık rejimine göre değişir. Hazırlama rejimine bağlı hemotopoetik sistemle birlikte organ ve dokular da etkilenir. İmmunosupresif tedavi kullanımı ise fırsatçı enfeksiyonların ortaya çıkışına neden olabilir. Ayrıca geçmiş yıllarda hiperferritinemi de bir takım toksik ve enfeksiyöz komplikasyonlarla ilişkilendirilmiştir. Geçmiş yıllarda talesemi olmayan hastalarda transplantasyon öncesi ferritin yüksekliğinin HKHN sonrası etkileri ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Artmış demir yükünün HKHN sonrası özellikle MDS ve akut lösemi hastalarında komplikasyon oranlarının artışı ve ortalama sağ kalımda azalma ile ilişkili olduğu görülmüştür (5,6,7,13,14,81-84). HKHN hastalarında komplikasyonlar oluşma zamanına göre ikiye ayrılır. Kök hücre nakli sonrası ilk 100 gün içerisinde görülen komplikasyonlar “erken komplikasyonlar”, 100 günden sonra görülen komplikasyonlar ise “geç komplikasyonlar” olarak adlandırılırlar (Tablo 2.2).

Komplikasyon	Açıklama
Erken (<1 yıl) Komplikasyonlar	
Enfeksiyonlar	Mukormukozis, İnvazif aspergillozis, L.monocytogenes ve diğer enfeksiyonlar.
Akut GVHH	Açık kanıt yok, artmış ferritin riski arttırabilir.
Hepatik SOS(Sinuzoidal Obstrüksiyon Send.)	Demir yüklenmesi riski arttırabilir.
Nonrelaps Mortalite	Artmış ferritin otolog ve allojenik KHN'de risk artışı ile ilişkilidir.
Geç (>1 yıl) Komplikasyonlar	
Enfeksiyonlar	Mukormukozis, invazif aspergillozisve diğer enfeksiyonlar.
Kronik GVHH	Açık kanıt yok, artmış ferritinle azalmış risk rapor edilmiş.
KCFT(Karaciğer Fonk. Testi) Bozuklukları	Demir Yüklenmesi riski arttırabilir.
Nonrelaps Mortalite	Açık kanıt yok.

Tablo 2.2. Demir yüklenmesine bağlı erken ve geç dönem komplikasyonlar (2).

2.5.1. Erken Komplikasyonlar:

Bu dönemde enfeksiyonlar, GVHH, engraftman yetersizliği gibi durumların yanında ; mukozit, bulantı-kusma, sıvı-elektrolit dengesizliği veya beslenme bozuklukları gibi çoğunlukla destek bakımını ilgilendiren, kalıcı olmayan ve mortalite olasılığı düşük transplantasyon problemleri ayrıca hemorajik sistit, sinüzoidal obstrüksiyon sendromu, engraftman sendromu, diffüz alveoler kanama, idiyopatik pnömoni, trombotik mikroanjyopati gibi nakil prognozunu doğrudan etkileyebilecek, kendine has etyopatogenetik ve klinik özellikleri olan tablolar ortaya çıkabilir (85).

2.5.2. Geç Komplikasyonlar :

Geç komplikasyonlar; kök hücre naklinden 100 gün sonra görülen komplikasyonlardır. Günümüzde, myeloablatif olmayan transplant rejimleriyle kök hücre nakli, kord kanı nakli gibi yeni transplant metodlarının kullanıma girmesi, daha az toksik hazırlayıcı ajanların kullanıma sunulması, daha iyi

enfeksiyon kontrolü ve destek tedavilerdeki gelişmelerle, daha çok sayıda hasta allojeneik veya otolog kök hücre nakil şansını yakalamaktadır. Bu yollarla primer hastalığın giderek artan oranlarda kontrol altına alınabildiği hastalarda, artan yaşam oranları ile birlikte, transplanta bağlı geç yan etkiler daha sıklıkla görülmeye başlanmıştır.

Kronik graft versus host hastalığı (kGVHH) ve immün yetmezlik en sık görülen geç komplikasyonlar olup, direkt olarak nakile bağlı olarak gelişir. kGVHH tedavisinde kullanılan kortikosteroid ve diğer immunosupresif ajanların geç dönemdeki immün yetmezliği derinleştirdiği ve fırsatçı enfeksiyonlara neden olduğu bilinmektedir. Bakteriyel, fungal ve viral etkenlere bağlı geç enfeksiyonlar en sık kGVHH hastalarında görülmektedir.

En sık görülen geç enfeksiyon nedenleri; CMV, Pnömosistis karini (PCP), Varisella zoster, mukokütanöz kandidiazis, invaziv aspergillozis ve kapsüllü bakterilerdir.

Kronik pulmoner komplikasyonlar, kök hücre nakli sonrası hastaların en az %15-20'sinde ortaya çıkmakta ve pulmoner disfonksiyon bu hastalarda uzun süreli yaşamı etkileyen önemli bir morbidite oluşturmaktadır. Pulmoner geç komplikasyonların en önemli sebepleri hazırlayıcı rejimler, özellikle tüm vücut ışınlanması ve dozu, kronik GVHH ve fırsatçı enfeksiyonlardır.

Başlıca geç hematolojik problemler, otoimmün olarak ortaya çıktıkları düşünülen, immün trombositopeni, anemi ve nötropenidir. Kemik iliği de GVHH hedefi olabilmekte ve özellikle kalıcı trombositopeni kGVHH için kötü bir prognoz göstergesi olmaktadır.

Transplant öncesi sitotoksik tedaviler, kranial radyoterapi (RT), baş-boyun RT, yüksek doz kemoterapi ve tüm vücut ışınlanması, endokrin yetmezliklere neden olabilirler. Başlıca geç endokrin komplikasyonlar; hipotiroidi, hipoadrenalizm, büyüme-gelişme geriliği, gonadal yetmezlik ve infertilitedir.

Yoğun sitotoksik tedavinin, özellikle yüksek doz antrasiklin ve mediastinal RT'nin komplikasyonları olarak kardiyak yetmezlik ve koroner arter hastalığı ortaya çıkabilmektedir.

Kök hücre nakli sonrası en sık görülen göz komplikasyonları katarakt ve oküler sikka'dır.

Kök hücre nakli sonrası osteoporoz/osteopeni; tüm vücut ışınlaması, kortikosteroid tedavisi, inaktivite ve iatrojenik hipogonadizm gibi faktörler nedeniyle gelişebilir. Allojenik kök hücre nakli uygulanan ve kortikosteroid kullanan hastaların %5-10'nunda, ortalama 1 yıl içinde avasküler nekroz gelişebilmektedir. En sık tutulan eklem kalça eklemi (femur başı)'dir.

Gastrointestinal sistemde özellikle kGVHH ve geç CMV ösefajiti veya enteriti görülebilir. Karaciğer; kGVHH, Hepatit B ve C enfeksiyonları ile demir birikimine bağlı olarak hasarlanabilir.

Ağır bir nörolojik tablo olan lökoensefalopati, beyin beyaz cevherinin yoğun intratekal metotraxate tedavisi (genç hastada >6 doz ile risk artar), kranial RT ve tüm vücut ışınlaması nedeniyle hasarlanması sonucu ortaya çıkar ve özellikle de çocuklarda görülür.

İnfertilite ve katarakt gelişimi gibi komplikasyonlar uygulanan hazırlık rejimleri ile yakından ilişkilidir.

İmmün yetmezlik, geç enfeksiyonlar, osteopeni gibi geç yan etkiler çoğunlukla uzun süreli kortikosteroid ve diğer immünosupresif ajanların kullanımına bağlı olarak gelişir. Uzun süreli kortikosteroid kullanımı, geç osteopeni ve avasküler nekroz gelişiminin en önemli nedenlerindedir.

Büyüme geriliği, mesane disfonksiyonu gibi geç komplikasyonlar uygulanan hazırlık rejimine bağlı olarak ortaya çıkan travma ve skar oluşumu nedeniyle meydana gelebilir. Transplant sonrası gelişen kronik pulmoner hastalık, sekonder maligniteler gibi bir çok geç komplikasyonun multifaktöriyel nedenlerle ortaya çıktığı bilinmektedir (86).

Bu bölümde hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalarda en sık karşılaşılan erken komplikasyonlar ile geç dönem komplikasyonlardan biri olan kronik graft-versus host hastalığından bahsedilecektir. Bu komplikasyonların demir yüklenmesi ile ilişkisi ise tablo 2.2'de verilmiştir.

2.6. Greft Versus Host Hastalığı :

Bu hastalık kök hücrelerin yanısıra donörden alınıp hastaya verilen sağlıklı T lenfositlerin aracılık ettiği aşırı immünolojik reaksiyon sonucu, hasta dokularında gelişen hasar ve bunun neticesinde de organ fonksiyon bozukluğu ile giden kompleks bir klinik sendromdur. GVHH'nın önlenmesinde son 20 yılda önemli gelişmeler kaydedilmesine rağmen, bu komplikasyonun tedavisi konusunda aynı ilerleme henüz sağlanamamıştır.

GVHH, KHN'den sonra erken (akut) ve/veya geç (kronik) dönemde ortaya çıkabilir. Akut GVHH(aGVHH), HLA uyumlu çoğunlukla birinci derece kardeşten yapılan nakillerin % 50-60'ında, HLA uyumlu akraba dışı donörlerden yapılan nakillerin de % 70-80'inde görülür. En hafif formu ciltte kızarıklık ve döküntüdür. Hastalık ilerledikçe yanıklardakine benzer şekilde ciltte şiddetli kızarıklık, soyulma veya bül oluşumu, şiddetli ishal, karın ağrısı, bulantı-kusma ve belirgin sarılık (hiperbilirubinemi) ile giden karaciğer fonksiyon bozukluğu ortaya çıkar. GVHH gelişen hastalarda ölüm oranı yaklaşık % 20 civarında olmakla birlikte evre 3 ve 4 gibi ileri klinik evrelerde bu oran % 80-90'ı bulur.

Kronik GVHH ise kemik iliği naklinden sonraki geç dönemde (genelde nakilden sonraki 3. aydan sonra) ortaya çıkar ve KHN'nin uzun dönem sonuçlarını ve yaşam kalitesini belirleyen tek ana etkidir. Allojenik KHN'ini takiben geç

dönem relaps haricinde mortalitenin en önemli nedenidir. Transplantasyonu takip eden 2 yıl içinde kGVHH gelişme riski % 50-60 olup en büyük risk faktörü hikayede daha önce aGVHH'nın olmasıdır. kGVHH olan hastalarda sıklıkla likenoid döküntü şeklinde pembe gümüş renğinde, parlak, deriden kabarık cilt lezyonları görülür. Göz ve ağız kuruluğu da sıktır. kGVHH tanısı genellikle klinik parametrelere göre konulur ancak cilt biyopsisi ile tanının doğrulanması oldukça önemlidir. Tablo 2.3'de aAGVHH ve kGVHH karşılaştırılması gösterilmiştir (87).

GVHH tipi	Ortaya-Çıkma Zamanı	aGVHH Belirtileri	KGVHH Belirtileri
aGVHH			
Klasik(alışıl gelmiş)	≤100.gün	evet	hayır
İsrarlı,tekrarlayan,geç başlangıçlı	>100.gün	evet	hayır
kGVHH			
Klasik(alışıl gelmiş)	Zaman sınırı yok	hayır	evet
Örtüşme(overloop) sendromu	Zaman sınırı yok	evet	evet

Tablo 2.3.Akut ve Kronik GVHH tanımı

2.6.1. Greft Versus Host Hastalığı Risk Faktörleri :

- 1- Hasta/donör arasında HLA uyumsuzluğu,
- 2- Hasta/donör arasındaki cinsiyet farkı ,
- 3- Hasta/donör yaşının büyük olması ,
- 4- Donörün allosensitize olması (hamilelik, kan transfüzyonu gibi nedenlerle),
- 5- Kök hücre kaynağının tipi (kordon kanı nakillerinde GVHH riski daha azdır)
- 6- Hazırlama rejiminin yoğun olması ,
- 7- Hasta ve donör enfeksiyon durumu (CMV pozitifliği) ,

- 8- Nakil tipi (akraba dışı vericilerle yapılan nakillerde risk yüksektir) ,
- 9- GVHH profilaksisinin yetersiz olması ,
- 10- Genetik yatkınlık bulunması (TNF- α , IL-10 polimorfizmi) .

2.6.2. Patogenez :

GVHH donörde olmayıp alıcıda bulunan major ve/veya minor doku antijenlerini tanıyan donör T hücreleri tarafından başlatılır (88). Bu doku antijenleri hastanın dendritik hücreleri (antijeni T hücrelerine tanıtan monosit/ makrofaj benzeri hücreler) tarafından donör T hücrelerine takdim edilir ve bu olay T hücre aktivasyonu ve sitolitik T hücreleri gibi farklı T hücre şekillerinin ortaya çıkmasıyla sonuçlanır. Bu inflamasyon ortamında ilave T hücrelerin de akını neticesinde hem T hücrelerinin hem de ortamdaki inflamasyonu yaratan hücrelerden salınan sitokinlerin aracılığı ile şiddetli doku zedelenmesi ve GVHH'nın klinik belirtileri ortaya çıkar (89).

2.6.2.1. 3 Faz Modeli :

Akut GVHH patogenezinde genelde kabul gören model, 3 aşamalı bir inflamatuvar cevap modelidir. Çalışılan fare modellerinde intestinal mukoza, KHN'ne hazırlık rejimi (radyasyon, kemoterapi) suretiyle zedelenir. Bu dokulardan salınan lipopolisakkarit endotoksini dolaşıma geçer ve tümör nekroz faktör- α 'nın (TNF- α) KHN alıcısının makrofajlarından salınımını stimule eder. Major ve minor histokompatibilite (MHC-doku uyumluluk) antijenlerinin donör T hücreleri tarafından tanınmasını kolaylaştıracak şekilde alıcının dokularında bu MHC antijenlerinin ekspresyonunu artırır (**Faz I**). Bu tanışmadan sonra aktif donör T hücreleri çoğalmaya başlar ve ortama interleokin 2 (IL-2) ve interferon-gamma (IFN- γ) salgırlar. Bunun neticesinde bu donör T hücreleri alıcının doku antijenlerine karşı reaksiyon verecek allo-reaktif T hücre popülasyonu dediğimiz Th1(T helper 1) fenotipi haline dönüşür (**Faz II**). Ortamdaki sitokinler (IL-2, IFN- γ , IL-12) bu Th1 fenotipli T hücrelerin ekspansiyonunu

daha da hızlandırıp, ortama sitotoksik T ve doğal öldürücü (naturel killer - NK) hücrelerinin çekilmesini ve sonunda da mononükleer fagositlerin aktive olup etraf dokuya hasar vermelerini kolaylaştırır (**Faz III**). Hücrenel (sitolitik T hücreleri) etkiler ve ortama salınan sitokinlerin doğrudan etkisi ve en nihayetinde mevcut inflamasyona granülosit ve monosit gibi sekonder efektörlerin katılımıyla, hazırlama rejimi ya da enfeksiyona bağlı oluşan başlangıçtaki doku hasarında belirgin bir artış gözlenir. Bu hücrenel ve sitokin kaynaklı doku hasarı Fas-Fas ligand ve granzyme-B apoptotik yolların aktive olması sonucunda meydana gelir. Sitotoksik T lenfositler ve NK hücreleri barsak, karaciğer ve cilt gibi primer hedef organlara Fas ligand ve TNF- α salarak zarar verir (90,91). Kök hücrelerden T hücrelerinin uzaklaştırılmasının GVHH insidans ve ağırlığını azaltıyor olması, donör T hücrelerinin GVHH patogeneğinde önemli bir rolü olduğu hipotezini destekler (92,93).

2.6.3. Klinik Bulgular :

Akut GVHH esas olarak cilt, karaciğer ve barsakları tutan klinikopatolojik bir sendromdur. Etkilenen organın biyopsisi tanı için gereklidir ancak GVHH'nın histolojik özellikleri spesifik olmayıp özellikle nakil sonrası ilk 3 haftalık dönem içerisinde, hazırlayıcı kemoradyoterapinin etkileri ile karışır. Bu nedenle nakil sonrası erken dönemde histolojik bulgularla tanı koymak güç olabilir (94). Tanı genellikle klinik bulgular ve tutulan organdan alınan biyopsi ile konur. Cilt bulguları genellikle kulaklar, avuç içleri ve ayak tabanlarından, kaşıntılı, makülopapüler döküntü şeklinde başlar. Lezyonlar gövde ve ekstremitelere yayılarak, eritrodermiye ilerler. Sonuçta ekfoliyasyon ve büllöz lezyonlar gelişir. Diyare aGVHH'nda en sık görülen klinik semptomların ikincisidir. Ancak GİS tutulumu yalnızca bulantı ve kusma ile de ortaya çıkabilir (95). Üst GİS biyopsisi, rektal yada kolon biyopsileriyle tanı kesinleştirilir. Karaciğer tutulumu GVHH'da kendini daha ziyade halsizlik ve bilirubin seviyesinde artış (sarılık) ile gösterir. Erken dönemde transaminaz yüksekliği de gözlenebilir ancak bu GVHH dışında başka sebeplere (ilaç yan etkisi, veno-oklüzif hastalık vs.) de bağlı olabilir. Akut karaciğer GVHH'da histolojik bulgu-

lar evreye göre değişiklik gösterir. Akut ve kronik karaciğer GVHH arasında ayırım yapmak güç olabilir. Yoğun portal fibrozis ve safra kanalcıklarında immünolojik hasara bağlı sayısal azalma kGVHH ile daha uyumlu bulgulardır. aGVHD'da daha ziyade portal alanda ve safra kanalcıkları etrafında lenfosit infiltrasyonu ile safra kanal hasarı (apoptozis) gözlenir (96).

2.6.3.1. Akut GVHH Derecelendirmesi :

Akut GVHH derecelendirmesi genelde modifiye Keystone kriterlerine göre yapılır (Tablo 2.4). Bu derecelendirme göz önüne alınarak tedavi prensipleri belirlenir.

Tablo 2.4. Akut GVHH'da Evrelendirme ve Derecelendirme

EVRELEME			
Evre	Cilt*	KC (total Bilirubin mg/dl)	Barsak(Diyare ml/kg/gün)
0	0	<2	<10
1	<%25	2-3	10-15
2	%25-50	3.1-6	16-20
3	>%50	6.1-15	21-25
4	Yara bül oluşumu	>15	>26

*Döküntünün yaygınlığını hesaplamak için dokuzlar kuralı ya da yanık kartı kullanılabilir.

GENEL DERECELENDİRME			
Derece	Cilt	KC	Barsak
0	Yok	Yok	Yok
1	Evre 1-2	Yok	Yok
2	Evre 3 veya	Evre 1 veya	Evre 1
3	Evre 2-3 veya	Evre 2-4
4**	Evre 4 veya	Evre 4

**Derece 4,daha az organ tutulumuna rağmen çok kötü performans durumunu da kapsayabilir.

2.6.4. Akut GVHH Profilaksisi :

KHN sonrasında GVHH oluşumunu önlemek amacıyla hastalara nakilden üç gün önce immünsüpresif tedavi başlanır. 1980'nin ilk yıllarında siklosporinin bu amaçla kullanılmaya başlanmasından sonra GVHH görülme insidansında önemli düşüş gözlenmiştir. Kalsinorin inhibitörleri olan siklosporin ve takrolimus (FK506), T-lenfositlerin IL-2 tarafından stimüle edilip çoğalmasını bloke etmek suretiyle GVHH oluşumunu önler ve şu anda GVHH profilaksi rejimlerinin bel kemiğini oluştururlar. Allojenik KHN yapılan hastalarda 6 ay süre ile verilen siklosporin ve kısa dönem Metotreksat(Mtx), GVHH profilaksisi için hali hazırda altın standart olarak kabul edilmektedir (97).

Siklosporin KHN'den önce 3 mg/kg veya 5 mg/kg dozunda intra venöz olarak başlanır ve hasta oral alımı tolere edinceye kadar devam edilir. Sabit kan düzeyine yaklaşık 48-72 saatte ulaşılır ve gerekli doz ayarlaması ile kan seviyesi 200 ile 400 ng/ml arasında tutulmaya çalışılır. Rifampin, fenobarbütal, dilantin, karbamazepin gibi ilaçlar siklosporin düzeyini azaltırken vorikonazol bu düzeyi artırabilir. Doz azaltımı sadece santral sinir sistemi ya da renal toksite görülen hastalarda kan düzeyi 200-400 ng/ml arasında tutulacak şekilde yapılır. Toksikite şüphesi, emilimle ilgili sorunlar, yeni başlayan GVHH ya da hasta ile ilgili uyum sorunları olmadığı sürece rutin ilaç düzeyine bakmak gerekmez (98).

Mtx; 1, 3, 6 ve 11. günlerde verilir. Standart dozlar 1. günde 15 mg/m², diğerlerinde 10 mg/m² şeklindedir (97,99).Çoğu merkez mukozit yan etkisi nedeniyle daha düşük dozları (5 mg/m²) tercih etmektedir.Takrolimus(FK506) , siklosporin yerine kullanılabilir. İki faz-III çalışmada FK506/Mtx grubunda siklosporin/Mtx grubuna göre II-IV. derece aGVHH'da anlamlı düzeyde azalma görülürken, bunlardan randomize olanda kGVHH insidansında ve sağ kalımda fark gösterilememiştir (99,100). Yapılan bazı çalışmalarda, nakil öncesi verilen ATG'nin III ve IV. derece aGVHH'nı azalttığı ancak sağ kalımda bir fark yaratmadığı rapor edilmiştir (101). GVHH profilaksisinde son zamanlarda mikofenolat mofetil, sirolimus, CAMPATH-1H, keratinosit büyüme faktörü ve süberoylanilid hidroksamik asit gibi ajanlar da kullanılmaya başlanmıştır-

tır. Hastaya verilecek kök hücre ürünüde ex-vivo (vücut dışında) veya in-vivo (vücut içinde) yöntemlerle yapılan T hücre depleasyonu işlemi ile aGVHH insidans ve şiddeti azalmaktadır. Ancak hastanın grefti reddetme ve altta yatan hematolojik malignitenin tekrarlama riski daha yüksek olmaktadır (102).

2.6.5. Akut GVHH Tedavisi :

Evre I-II cilt GVHH olanlarda (tutulan vücut yüzey alanı < % 50) topikal steroidler kullanılabilir. HLA tam uyumu olmayan ya da akraba dışı donörlerden nakil yapılmış bazı vakalarda yaygın GVHH'na ilerleme riskinin yüksek olması sebebiyle sistemik steroid verilebilir (103).

Akut GVHH tedavisi sadece evre ve dereceye bakarak planlanmamalıdır. GVHH ile genelde birlikte gözlenen yararlı GVL(Graft Versus Lösemi) etkisinin (donör T hücrelerinin hasta dokularında olduğu gibi kanser hücrelerinde de tahribat yapması ve hastalığın eradike edilmesi durumu) gerekli olmadığı aplastik anemili hastalarda yoğun immünsupresif ve GVHH tedavisi gerekirken GVHH ve GVL etkisinin saldırgan malign hastalığı kontrol etmede ya da iyileştirmede tek ümit olduğu hastalara daha düşük yoğunluklu tedavi yaklaşımı uygulanabilir.

2.6.5.1. Akut GVHH Primer Tedavisi :

Yüksek doz kortikosteroid, aGVHH tedavisinde ilk basamak tedavidir. 2 mg/kg/gün üzerindeki dozlar tedaviye yanıt oranını artırmaz ancak infeksiyöz komplikasyonların artmasına sebep olabilir (104,105). Orta-ağır (II. derece ya da üzeri) GVHH olanlarda tedaviye genellikle 2mg/kg/gün, bölünmüş iki eşit dozda, intravenöz metilprednizolon ile başlanır ve cevap görülen hastalarda her 4 günde bir, bir doz azaltılarak iki ya da üç hafta içinde kesilir (106,107). Sadece cilt tutulumu olan hafif-orta aGVHH olanlarda oral steroid 1 mg/kg olarak başlanabilir. GİS ve karaciğer tutulumu olan hastalarda tedavi başlangıcında parenteral steroid verilmesi önerilir (103). Bu arada orijinal immünsupresiflere devam edilir. Steroid ilk doza alınacak yanıtı bağlı olarak

azaltılabilir. Cevap alındıktan sonra doz her 4 günde bir % 25 oranında azaltılır. Metilprednizolon 1 mg/kg/güne indikten sonra azaltma hızı yavaşlatılır ve her hafta % 25 doz azaltılır. Doz azaltımı esnasında intra venöz metilprednizolon yerine oral prednizona (4 mg metilprednizolon 5 mg prednizona denk gelir) geçilebilir (98).Dozun daha yavaş azaltılması GVHH ataklarında, kGVHH insidansında ya da erken dönem mortalite de azalma yapmaz.

2.6.5.2. Steroide Refrakter Akut GVHH'nın Tedavisi :

Steroid ile kontrol altına alınamayan aGVHH'nın prognozu kötüdür. Steroide refrakter GVHH'nın tedavisinde etkinliği kanıtlanmış bir ikinci basamak tedavi yöntemi yoktur. ATG(anti-timosit globulin) bu hastalarda kullanılmış ancak belirgin bir fayda gösterilememiştir. Steroide dirençli aGVHH da kullanılan diğer tedavi yaklaşımları şu şekildedir:

1. Antijen proses ve sunum inhibitörleri (talidomid, hidroksiklorokin)
2. Erken T hücre aktivasyon inhibitörleri (sirolimus)
3. Antimetabolitler (MMF)
4. Antilenfosit antikorlar (ATG, Campath-1 H)
5. Anti-T hücre reseptör antikorları (OKT3, antiCD3)
6. Anti-T hücre aktivasyon antijenlerine karşı antikorlar (anti-IL-2 reseptör antikorları)
7. T hücre ko-stimulatör ve adezyon moleküllerine karşı antikorlar (anti CD-4, anti- α -1, anti-CD5 immüntoksin, anti-CD2)
8. Sitokin antagonistleri (anti-TNF- α , rekombinant IL-1 reseptör antagonisti)
9. Fototerapi

2.6.5.3. Akut GVHH'da Destekleyici Tedavi :

Destekleyici tedavi ile aGVHH olan hastaların yaşam kalitesini çok ciddi olarak artırabilir.

Cilt bakımı:

Evre IV cilt GVHH olanlarda optimum cilt bakımı sağkalımı artırır. Bu hastalara verilen cilt bakımı yanık hastalarınıninkine benzerdir. Bül ve veziküller patlatılmamalı, açık alanlar salinle temizlenmeli ve gümüş sulfadiyazın gibi topikal antibiyotikler uygulanmalıdır. Yara iyileşmesini hızlandırmak amacıyla bu hastalar için havalı yataklar kullanılmalıdır.

Karın ağrısı/kramplar:

Laksatifler eşliğinde sistemik narkotikler gerekebilir. Çok ağır hastalar total parenteral nutrisyon ile beslenir. Ağır sekretuar diyareli hastalarda oktreotid kullanılabilir.

Enfeksiyon profilaksisi:

Yoğun immünsüpresif tedavi verilen hastaların hepsinde endikedir. Bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyonlar ile, Pnömosistis Carini ve CMV profilaksisi mutlaka yapılmalıdır. İmmünglobulin replasmanı tartışmalıdır. Eğer IgG düzeyi 500 mg/dl'nin altındaysa nakil sonrası 90. güne kadar 3-4 haftada bir replasman yapılabilir.

2.6.6.Kronik GVHH:

Kronik GVHH, allojeneik kök hücre naklini takiben geç dönem mortalitenin en önemli nedenlerinden biridir. Genelde KHN'den 3-12 ay sonra ortaya çıkar ve hastaların uzun dönem sonuçlarını ve yaşam kalitelerini belirleyen ana etkidir. Transplantasyonu takip eden ilk 2 yıl içinde kGVHH gelişme riski %60 civarında olup en büyük risk faktörü hikayede daha önce akut GVHH'nin olmasıdır. kGVHH olan hastalarda başlangıçta sıklıkla likenoid döküntü dediğimiz kırmızı, pembe ve gümüş renkleri karışımında, parlak, deriden kabarık cilt lezyonları görülür. İlerlemiş vakalarda cilt ve cilt altında fib-

rozis, eklem hareketlerinde buna bağlı kısıtlılık, göz ve ağız kuruluğu tabloya eşlik eder (108). Patogenezinde T hücreleri başlıca efektör hücrelerdir. Zira ex-vivo T-depleasyonu ile yapılan transplant sonrasında hem akut hem de kronik GVHH insidansında bariz azalma gözlenmiştir.Yapılan çalışmalarda görülmüştür ki alıcı doku (cilt,mukozalar, karaciğer, barsak vs) hücrelerindeki allojenik MHC Class II moleküllerine karşı donör CD4+T hücre aktivasyonu ve akabinde IL-2, IL-4 ve IL-10 salınımı başlıca rol oynar (109,110).Akut GVHH ve kronik GVHH'nın en önemli farkı CD8+T hücre aktivasyonunun ve IFN- γ salınımının kGVHH'da belirgin olmayışıdır (111-113). Kronik GVHH'nın klinik belirtilerinin otoimmün hastalıklara benzemesi, bazı hastalarda otoimmün antikörelere rastlanması, kGVHH'nın patogenezinde alloreaktivite dışında otoreaktivite ve timusun da önemli olduğunu akla getirir. Nakil öncesi tedaviler, radyasyon içeren hazırlama rejimleri ve akut GVHH sebebiyle timus hasar gördüğünden KHN'den sonra aberan timik eğitimden geçemeyen,yani normal timik delesyona uğramayan T hücre öncülleri otoreaktif hale gelirler (114,115). Bu otoreaktif T lenfositler salgıladıkları IL-10 ve IL-4 gibi sitokinler ile GVHH'nın histopatolojisinde görülen artmış kollajen birikimine neden olur (107).

2.6.6.1. Kronik GVHH Tanısı ve Klinik Bulguları:

Hastalık genelde uzun süre ve yüksek dozda sistemik immunsupresif tedavi gerektirdiğinden tanının biyopsi ile teyit edilmesi ve diğer sebepler ekarte edildikten sonra tedaviye başlanması önerilir. IBMTR/NMDP verilerine göre kGVHH için ortanca süre HLA-tam uyumlu kardeş nakillerinden sonra 4,5 ay, akraba dışı donör nakilleri için 4 aydır. %5'inde 1 yıl sonra tanı konur(105). Hastalık daha ziyade cilt, ağız, karaciğer ve gözü tutar. Daha az olarak gastrointestinal sistem,akciğer, genital sistem ve eklemler etkilenirler. kGVHH sistemik immunosupresyon (97,116) ile birlikte olduğundan dolayı kGVHH'na bağlı ölümlerin çoğu infeksiyonlara sekonderdir. Mukozal bariyerlerin bozulması, timik zedelenme, hipogamaglobulinemi, kalitatif B ve T hücre anomalileri bozulmuş immünitenin temel nedenlerini oluşturur

(117,118).Fonksiyonel aspleni sonucu kapsüllü bakterilerle enfeksiyona yakınlık artar.Bütün hastalar bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyonlar açısından dikkatli monitörize edilmelidirler. İmmüsupresif tedaviler kesilene kadar hastaların antibiyotik profilaksisi almaya devam etmeleri tavsiye edilir (119).

2.6.6.2. Klinik Derecelendirilme ve Sınıflandırma:

Günümüzde en çok kullanılan Seattle klinik derecelendirme sistemi kGVHH'nı sınırlı ve yaygın diye iki gruba ayırır (120). Ancak bu sistem özellikle yaygın prognoz hakkında çok az bilgi verir. Başka bir modele göre trombositopeni, yaygın cilt tutulumu (>50% vücut yüzeyi) ve akut GVHH'nı takiben gelişen kGVHH (progresif tipte başlangıç) sağ kalımı olumsuz etkileyen birbirinden bağımsız risk faktörleridir (121).

2.6.6.3.kGVHH Profilaksisi:

Akut GVHH'nın önlenmesindeki ilerlemeler kronik GVHH oluşumunda da bir ölçüde etkili olmuştur.T hücre depleksyonu kronik GVHH'nı önler. Ex vivo veya alemtuzumab ya da anti-timosit globulin kullanarak yapılan in vivo T hücre depleksyonu neticesinde düşük oranlarda kGVHH rapor edilmiştir (122,123). Fakat akraba dışı donörlerden yapılan transplant hastalarını kapsayan büyük bir randomizeçalışmada T-hücre depleksyonu ve siklosporin kombinasyonunu siklosporin ve metotreksat kombinasyonuna göre akut GVHH insidansında belirgin ölçüde düşmeye sebep olurken, kronik GVHH oluşumunda benzer ölçüde bir azalma gösterilememiştir (124).

2.6.6.4.kGVHH Tedavisi:

Tedavi her şeyden önce multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Tedavi prensipleri hastalığın kontrolü ve gerilemesine yönelik immüsupresif tedavi, cilt bütünlüğünün bozulmasına karşı topikal önlemler ve sistemik antibiyotiklerle enfeksiyon profilaksisi esasına dayanır.

Primer immunsupresif tedavi (119) : Standart sistemik immunsupresif tedavi steroid ve siklosporindir(Cs-A). Takrolimus (1-2 mg/kg/gün) da siklosporin yerine kullanılabilir. Tedaviye önce 1mg/kg/gün dozunda ağızdan prednizon ve 10 mg/kg/gün (günde iki eşit dozda) CsA başlanır. Eğer 2-4 hafta içinde stabilleşir ya da iyileşme gözlenirse steroid dozu her hafta %25 azaltılmak suretiyle (bir gün tam doz ertesi gün azaltılmış doz şeklinde) 1 mg/kg gūnaşırı dozuna kadar inilir. Steroid doz azaltımı tamamlandıktan sonra CsA dozu da benzer şekilde her hafta %25 azaltılarak steroid ile gūnaşırı alterne olacak şekilde verilir. Bu alterne tedaviye başlandıktan sonra 2-3 ayda bir hastanın tedaviye yanıtı değerlendirilerek doz azaltımına devam edilir. İlk 3 aylık sürede yanıtı olmayanlarla hastalığı alevlenenlerde alternatif sekonder (salvage) tedaviler gündeme gelir (119).

Kombinasyon yerine tek başına steroid ile tedavi de etkili olabilir (125,126). Steroid yan etkileri açısından hastalar yakından takip edilmeli ve buna yönelik gerekli tedavilere başlanmalıdır.

Sekonder (salvage) immūnosupresif tedaviler: Hastaların yaklaşık 1/3'ü bu ilk tedaviye yanıtveremeyebilir. Refrakter likenoid GVHH'lı hastalar PUVA'dan fayda görebilirler (119).

Ekstrakorporeal fotoferez de yine bazı seçilmiş hastalarda yararlı olabilir (127,128). Çeşitli immunomodülatör ilaçlar da deneme aşamasındadır. Yüksek doz metilprednizolon (10 mg/kg/gün x 4 gün) tedavisine cevap veren hastalarda, daha sonra eklenen ikincil tedavilerle hastalık tekrar kontrol altına alınabilir (129). Diğer etkili ajanlar arasında, sirolimus, mikofenolatmofetil, talidomid, pentostatin faz II çalışmalarda cevap oluşturmuştur ancak bunlardan hiç birinin randomize çalışmalarda tek başına steroid'e üstün olduğu gösterilememiştir (130,131).

Sistemik tedavi için endikasyonlar ; semptomatik hafif kronik GVHH lokal tedavilerle çoğu zaman tedavi edilir (örneğin, cilt tutulumu için topikal ste-

roidler, göz kuruluğu için topikal siklosporin). Global hastalık şiddeti değerlendirilmesinde orta ve ağır sınıfta olan hastalarda (3 veya daha fazla organ tutulumu veya herhangi bir organ da skor 2 veya daha yüksek bir tutulumun saptanması veya akciğer tutulumu olması) sistemik tedavi gereklidir. Bazı klinisyenler, sistemik tedavi kriterleri içinde bilinen yüksek risk kriterlerini de (>%50 vücut yüzeyini içeren cilt tutulumu, progressif başlangıç, trombositopeni) göz önünde bulundurlar. Altta yatan hematolojik hastalığın durumu (malign veya non-malign), başta infeksiyon olmak üzere mevcut komorbid hastalıklar da kronik GVHH'nın sistemik tedavi edilmesi kararında rol oynar. Zamanında özellikle likenoid tutulum aşamasında etkin tedavi kronik GVHH'nın ilerlemesini durdurabilir ve belirgin bir gerileme sağlanabilir.

2.6.6.5.kGVHH'nın Skorlaması:

Kronik GVHH'nın skorlaması; her tutulan organ ve sistemde meydana gelen hasarın şiddetini tanımlayan, 0'dan 3'e kadar olan klinik derecelendirme ile yapılır. Buna göre;

Skor 0 = Kronik GVHH ile ilgili hiçbir semptom veya bulgunun olmaması.

Skor 1 = Günlük yaşamla ilgili fonksiyonlarda ve aktivitede önemli bir gerileme olmaması.

Skor 2 = Günlük yaşamla ilgili fonksiyonlarda ve aktivitede ciddi bir gerileme görülmekle birlikte, büyük bir sakatlık durumunun olmaması.

Skor 3 = Günlük yaşamla ilgili fonksiyonlarda ve aktivitede ciddi bir gerileme ile birlikte büyük bir sakatlık durumunun var olması.

Kronik GVHH skorlaması klinikte kolaylıkla yapılabilir. Tek istenecek tetkik karaciğer fonksiyon testleridir. Akciğer fonksiyon testleri önerilir ancak skorlama sistemi için nefes darlığının ve hastanın oksijen ihtiyacının olup olmadığını değerlendirmek yeterlidir.

Cilt skorlaması biraz farklılık gösterir:

Skor 1= %18 ve daha düşük vücut yüzey alanı tutulumu, hiç sklerotik bulgu yok

Skor 2= 19-50% tutulum, yüzeysel siklerotik değişiklikler (cilt elastikiyeti büyük ölçüde mevcut).

Skor 3= %50 den fazla cilt tutulum veya derin sklerotik özellikler (cildin hareket ettirilememesi).

Hastalığın şiddetinin global değerlendirmesi (hafif, orta, şiddetli); organ/sistem skorlarının kombinasyonu neticesi olarak ortaya çıkar ve prospektif validasyondan sonra bu global değerlendirmenin şimdiki "sınırlı" ve "yaygın" kronik GVHH sınıflamasının yerini alması beklenmektedir (132).

Sonuç olarak kGVHH ni önlemeye ve tedavi etmeye yönelik arayışlar devam ederken unutulmaması gereken bir nokta da bu hastalık ile nüks olmadan geçen yaşam süresi (graft-versus-tumor effect) arasındaki güçlü ilişkidir. kGVHH'ını tamamen önlediğimiz zaman, yararlı olduğunu bildiğimiz graft-versus-tümör etkisini de ortadan kaldıracığımızı bilmeliyiz. Bu husus özellikle graft-versus tümör etkisi'nin primer tedavi olduğu non-myeloablative transplant hastalarında önem arzeder. Bazı çalışmalarda sınırlı ölçüde kGVHH gelişmesi yaşam süresini uzatan optimum durum olarak rapor edilmiştir (105,133).

2.7. Sinüzoidal Obstrüksiyon Sendromu(Veno Oklüzif Hastalık):

Veno oklüziv hastalık(VOD), HKHN sonrasında sık görülen ve öldürücü olabilen bir komplikasyondur (134,135). Hepatik venüllerin her zaman olaya iştirak etmesinin gerekmediği, esas itibarı ile sinüzoid endotelinin zedelenmesi ile hastalığın başladığının anlaşılması ile sinüzoidal obstrüksiyon sendromu(SOS) olarak yeniden adlandırılmıştır (134,136). Ancak burada daha çok hepatik SOS'dan bahsedilecektir. Hepatik SOS, bitki toksinlerinin, parazitik ve viral enfeksiyonların, konvansiyonel ya da özellikle yüksek dozlarda uygulanan kemoterapi ve radyoterapinin, olog veya allojenik HKHN öncesi

kullanılan hazırlama rejimlerinin karaciğere toksisitesi sonucunda ortaya çıkar (137). Hepatik SOS, karaciğerde konnektif dokunun bozulmasına bağlı olarak küçük hepatik venlerde görülen non-trombotik obliterasyon tablosudur. Venöz oklüzyon progressif olabilir ve masif hepatoselüler nekroza ilerleyebilir (138).

Otolog kök hücre nakli veya malign hastalığı olmayan hastalara uygulanan HKHN sonrasında SOS sıklığı düşük oranlarda, maligniteli hastalarda allojeneik HKHN sonrasında yüksek oranlarda bildirilmiştir. Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan yüksek hasta sayılı iki büyük çalışmada HKHN sonrası SOS görülme sıklığı sırası ile % 23 , 54 ve % 22 olarak bildirilmektedir (136,137). Avrupada yapılan çok merkezli bir çalışmada SOS görülme sıklığı % 5,3 olarak bildirilmiştir (139). Ancak literatür incelendiğinde SOS görülme sıklığı % 1 ile % 54 arasında çok geniş bir aralıkta verilmektedir. Çalışmalar arasındaki bu büyük farklılığın nedeni halen tam anlaşılabilmiş değildir.

2.7.1. Patogenez:

Hepatik SOS patolojik olarak karaciğerde sentrilobüler bölgedeki hepatositlerin nekrozu ile birlikte konnektif dokunun hasarı sonucunda, küçük intrahepatik venlerin lümenlerinde progressif ve konsantrik non-trombotik tıkanma olarak tanımlanır (138). Hastalığın karakteristik histopatolojik bulguları, terminal hepatik venüllerde ve küçük lobüler venlerde fibröz doku obliterasyonudur (140). Karaciğer asinüslerinin zon 3 olarak adlandırılan sentrilobüler bölgesindeki sinüzoidal endotel hücreleri ve hepatositlerde zedelenme, hepatik venüllerde subendotelial ödem, endotel hasarı sonucunda gelişen lokal bir hiperkoagülabilitate ve buna bağlı olarak gelişen fibrin mikrotrombüsleri, venüllerde daralma, venöz akım tıkanması, intrahepatik postsinüzoidal portal basınç artışı, fibrozis ve hepatosit nekrozu söz konusudur. Karaciğer stellat hücrelerinin aktive olması sonucu PAI-1 ve vazoaktif bir madde olan endotelin salgılanır. Lokal düzeyde devam eden koagülasyon, FVII, Protein C ve Antitrombin III'ün kullanımına bağlı azalmasına neden olur, büyük von Willebrand multimerlerinin, trombomodulinin, P-E selektin, doku faktör yolağı

inhibitörü 1 ve PAI-1 artışı ile trombosit transfüzyonlarına direnç, endotel zedelenmesi sonrasındaki aktivasyona ve artmış portal basınç ile ortaya çıkan hipersplenizme bağlıdır. PAI-1 artışının tanısallık ve prognostik bir belirteç olduğu bilinmektedir (141).

2.7.2. Klinik Bulgular ve Tanı :

Hepatik SOS primer olarak klinik bir tanıdır. Hastalığın klasik triadı, kemoterapi uygulamasından itibaren 30 gün içerisinde sarılık, hepatomegali ve/veya sağ üst kadranda ağrısı, asit veya açıklanamayan kilo alımının ortaya çıkmasıdır (136,142). Genellikle HKHN sonrası birinci haftada karaciğer fonksiyonları bozulmaya başlar, yaklaşık on gün sonra maksimum bilirubin değerleri saptanır. Birçok hastada diğer organ ve sistemlerde de yetmezlikler görülebilir. Vakaların % 50-80'inde 2-4 hafta içinde klinik durumda iyileşme gözlenir. Genel olarak hastaların yaklaşık % 30'u ise kaybedilmektedir (143,144).

Hepatik SOS tanısını koymak için farklı iki merkez tanı kriterleri geliştirmiştir.

Seattle (McDonald) Kriterleri(136)

HKHN sonrası ilk 30 günde aşağıdaki bulgulardan en az ikisinin olması;

1. Sarılık (total bilirubin > 2 mg/dl)
2. Ağrılı hepatomegali ve/veya sağ hipokondriyumda ağrı
3. Asit ve/veya açıklanamayan bazal değere göre % 2,5 ağırlık artışı.

McDonald'a göre yukarıdaki kriterler hepatik SOS tanısını koymakta % 88 sensitiftir.

Baltimore (Jones) Kriterleri(137):

HKHN sonrası ilk 21 gün içerisinde hiperbilirubinemi (total bilirubin > 2 mg/dl) ile birlikte aşağıdakilerden ikisinin eşlik etmesi:

1. Hepatomegali (genellikle ağrılı)
2. Asit
3. Ağırlık artımı (vücut bazal ağırlığından % 5 daha fazlası)

Hepatik SOS tablonun şiddetine göre hafif, orta ve ağır olarak tanımlanır. Hafif SOS, tedavi uygulanmadan kendiliğinden düzelir. Orta SOS, tedavi ile düzelir. Ağır SOS, yüz gün içerisinde düzelmez veya SOS'e bağlı hasta ölür (136).

2.7.3. Profilaksi ve Tedavi :

Profilaksi amacıyla heparin, düşük moleküler ağırlıklı heparin, prostoglandin E1, glutamin, pentoksifilin, safra tuzları ve defibrotid verilebilir. Tedavi birkaç kısımdan oluşur. Destek tedavisi adı altında, intravasküler volümün idamesi ile birlikte sodyum kısıtlaması, diüretikler, plazma genişleticiler ile onkotik basıncın idamesi, diğer organ ve sistemlere ait yetmezliklerin desteklenmesi, ağrı için sedatif ya da opiatların kullanılması yer alır. Ağır SOS hastalarında renal diyaliz, hemoperfüzyon, mekanik ventilasyon gerekebilir. Defibrotid, trombomodülin sentezini tetikleyen, endojen t-PA'yı artıran ve PAI-1'i azaltan bir nükleotiddir. Hepatik SOS tedavisinde kullanımı kesinleşmiştir (145,146).

2.8.HKHN Sonrası Pulmoner Komplikasyonlar:

HKHN sonrası olguların %50-60'ında akciğer komplikasyonları gelişmekte (Tablo 2.5) ve bu komplikasyonlar ciddi morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır.

Tablo 2.5. HKHN Yapılan Hastalarda Görülen Pulmoner Komplikasyonlar	
Erken Komplikasyonlar(100.günden önce)	Geç Komplikasyonlar(100.günden sonra)
Bakteriyel Enfeksiyonlar(1-30 gün)	Bakteriyel Enfeksiyonlar
Fungal Enfeksiyonlar(1-30 gün)	Kronik GVHH
PCP (31-100 gün)	İdiopatik Pnömoni Sendromu
Herpes virüs pnömonisi(1-30 gün)	Bronşiolitis Obliterans
CMV pnömonisi (31-100 gün)	Sekonder Alveolar Proteinoz
Akciğer Ödemi	Sekonder Maligniteler
İdiopatik Pnömoni Sendromu	Radyasyon Fibrozisi
Diffüz Alveolar Hemoraji	Veno-oklusif Hastalık
Engraftman Sendromu	
Radyasyon Pnömonisi	
Plevra Sıvısı	
Sitolitik Trombüs	
Mediastinal Amfizem	

HKHN sonrası hem akciğer enfeksiyonları hem de enfeksiyon dışı akciğer komplikasyonları gelişebilmektedir. Bağışıklık baskılanmasının düzeyine göre posttransplant dönem; engraftman öncesi (0-30 gün), erken posttransplant dönem (30-100 gün) ve geç posttransplant (100 günden sonrası) dönem olarak sınıflandırılmaktadır. Her dönemde belirli akciğer komplikasyonları daha sık görülmektedir. Engraftman öncesi dönemde bakteriler ve mantarlarla enfeksiyonlar sorun oluşturur; nötropenik dönem boyunca olası enfeksiyon etkenleri açısından allogeneik ve otolog nakil alıcıları arasında fark yoktur. Hücrel immünitinin baskılandığı erken posttransplant dönemde sitomegalovirus (CMV), Pneumocystis jiroveci(PCP) ve Aspergillus sorun olur. Geç dönemde ise CMV ve varisella zoster (VZV) enfeksiyonları, Epstein-Barr ile ilişkili posttransplant lenfoproliferatif hastalık, toplum kökenli vi-

ruslar, kapsüllü bakteriler önemlidir. Ülkemiz gibi tüberkülozun sık görüldüğü toplumlarda bu dönemde tüberküloz da gelişebilir. Enfeksiyon dışı komplikasyonlar da belirli dönemlerde görülür.Örneğin akciğer ödemi, diffüz alveoller kanama ve engraftman sendromu-periengraftman solunum sıkıntısı sendromu ilk 30 günde sık görülürken idiyopatik pnömoni sendromu erken ya da geç dönemde ortaya çıkabilir (147).

2.8.1. Hematopoietik Kök Hücre Transplantasyonunun Enfeksiyon Dışı Akciğer Komplikasyonları:

2.8.1.1 Akciğer Ödemi: HKHN sonrası ikinci-üçüncü hafta içinde ortaya çıkar. Genellikle dispne, takipne olur. Kilo artışı ve dinlemekle tabanlarda raller saptanır. Hipoksemi, akciğer grafisinde diffüz interstisyel infiltratlar bulunur; interstisyel infiltratlara plevra sıvısı eşlik edebilir. Sıvı kısıtlaması ve diüretik tedavi ile düzelme sağlanabilir. Diüretik tedaviye radyolojik yanıt diğer kardiyojenik ödem olgularına göre daha yavaştır (8-17 gün). Bazı olgularda solunum yetmezliği gelişebilir ve mekanik ventilasyon gerekebilir. Hepatik veno-okluzif hastalık geliştiğinde sıvı retansiyonuna bağlı olarak akciğer ödemi, plevra sıvısı görülebilir (147).

2.8.1.2. İdiyopatik Pnömoni Sendromu:

İdiyopatik pnömoni sendromu(İPS), enfeksiyon olmaksızın ortaya çıkan, klinik olarak pnömoni tablosu ile uyumlu diffüz akciğer zedelenmesidir. İPS tanısı için aktif alt solunum yolu enfeksiyonu olmadan yaygın alveoler zedelenmenin olması gerekir.

İPS sıklığı ortalama %10 civarındadır; %2-%17 arasında değişen oranlar bildirilmiştir. Tablonun ortaya çıkış zamanı için ortanca 21-87. günler arasında değişmektedir; ancak 14. gün gibi erken bir dönemde çıkabileceği gibi geç komplikasyon olarak da çıktığı bildirilmiştir.

Klinik tablo nonspesifiktir; genellikle ateş, dispne, kuru öksürük, takipne bulunur. Hipoksemi ve hiperventilasyon sıktır. Başlangıç sıklıkla hızlıdır, tablo günler içinde gelişir; ama idyopatik pulmoner fibrozisli olgulardaki gibi sinsi bir başlangıç da olabilir. Akciğer grafisinde difüz, lobar olmayan alveoler ve/veya interstisyel infiltratlar görülür. İPS tanılı hastaların radyolojik bulguları olarak ince retiküler opasiteler, interlobuler septalarda kalınlaşma, mikronodüller, küçük ya da büyük nodüller; bilateral diffüz alveoler opasiteler; barotravma komplikasyonu olan pnömomediastinum, pnömotoraks bildirilmiştir.

İPS'nin kanıtlanmış özgül bir tedavisi yoktur. Genellikle yüksek doz kortikosteroidler (1-16 g/kg/gün metilprednizolon) kullanılmıştır. Başarılı sonuç bildiren anekdotal yayınlar olmasına karşın kortikosteroidlerin tedavi ya da profilaksiste etkinliği kanıtlanamamıştır. Destek tedavi ve enfeksiyonların önlenmesi, enfeksiyon geliştiğinde uygun tedavisi önemlidir. Etanercept ile solunum fonksiyonlarında düzelme sağlanan İPS olguları bildirilmiştir; ancak bu konuda daha fazla desteğe gerek vardır. Ortalama mortalite %74 civarındadır (%60-90). Bir yıllık sağ kalım oranı %15'in altındadır. Mekanik ventilatör desteği gereken İPS'li olgularda ölüm oranı %100'e yakındır (147).

2.8.1.3 Diffüz Alveolar Hemoraji(DAH):

Hem allogenik hem de otolog HKHN sonrası görülebilen ciddi bir komplikasyondur. DAH sıklığı %2-21 (yaklaşık %5) arasında bildirilmiştir. Trombositopeni bir risk faktörü olarak belirtilse de trombosit sayıları DAH'ın ortaya çıkışında ya da tablonun ağırlığında belirleyici olarak bulunmamıştır. DAH ile protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı ve trombositopeni düzeyinin ilişkisi yoktur, trombosit transfüzyonu ile DAH düzeltilemez. Klinikte ani başlangıçlı dispne, kuru öksürük, ateş ve hipoksemi vardır. Hemoptizi olguların %20'den azında görülür, bu da hemorajinin gözden kaçırılmasına neden olabilir. Genellikle post tansplant 2.-3.hafta içinde (5-40. günler arasında) görülür. Radyolojik anormallikler spesifik değildir, başka nedenlere

bağlı alveoler hemorajinin radyolojisinden farklı değildir. Tanıda fiberoptik bronkoskopi ve Bronkoalveolar lavaj (BAL) değerlidir.

Tanı kriterleri:

- Pnömoni belirti ve bulgularının olmaması,
- Enfeksiyonun ekarte edilmesi,
- Farklı subsegmental bronşlardan giderek daha kanlı görünümde BAL'ın alınması ve BAL'ın sitolojik incelenmesinde %20 veya daha fazla oranda hemosiderin yüklü makrofaj görülmesi olarak sayılabilir. Mortalite çok yüksektir, %80 civarındadır (%44-%100). Başlangıç tablosunda solunum yetmezliği önemli görünürse de takipte en önemli 2 ölüm nedeni multiple organ yetmezliği ve sepsistir. Erken tanı ve erken dönemde yüksek doz steroid başlanması prognozu bir miktar düzeltmektedir. Steroid uygulanmasında 5 gün 4-5 doza bölerek 1 gram metilprednizolon vermek, sonra 3 gün 1mg/kg uygulamak ve 2-4 haftada azaltarak kesmek şeklinde şemalar önerilmektedir. Bir çalışmada steroide aminokaproik asit eklenmesinin mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (147).

2.8.1.4. Engraftman sendromu-Periengraftman solunum sıkıntısı sendromu:

Otolog HKHN sonrası nötropeniden çıkış döneminde görülen bir komplikasyondur. %5-11 gibi bir insidans bildirilmiştir. Allojenik transplantasyon sonrası benzer bir tablo tanımlandıysa da bunun akut GVHH' dan ayrılması gereklidir. Patogeneizde engraftman sırasında salınan proinflamatuvar sitokinlerin rolü olduğu düşünülmektedir. Granülosit koloni stimule edici faktör kullanılması bu sendromun görülme sıklığını ve tablo geliştiğinde tablonun ağırlığını artırabilir. Görülme zamanı ortancası 11 gündür (4-25gün). Nötrofil engraftmanından (mutlak nötrofil sayısı $0.5 \times 10^9/L$ olduktan) sonraki 5 gün içinde tablo ortaya çıkar. Enfeksiyon veya kalp yetmezliği olmaksızın ateş, deride raş, akciğer grafisinde infiltratlar ve hipoksemi olur. Destek tedavi uy-

gulanır. Akciğer tutulumunun belirgin olduğu olgularda yüksek doz steroid tedavisi ile hızla düzelme sağlanabilir. İPS ve DAH'e göre daha iyi prognoz-
ludur. Olguların sadece 1/3'ü yoğun bakım desteğine ihtiyaç duyar, %26 gibi
mortalite oranı bildirilmiştir (147).

2.8.1.5. Mediastinal Amfizem:

HKHN alıcılarında interstisyel pnömonitisin komplikasyonu olarak me-
diastinal amfizem bildirilmiştir; bazen de interstisyel pnömoni ortaya çıkma-
dan mediastinal amfizem gelişebilmektedir. Nadir bir komplikasyondur.

2.8.1.6 .Pulmoner Sitolitik Trombüs:

Ateş ve toraks BT de multiple periferik nodüllerle seyreden bir kompli-
kasyondur. Allojenik HKHN alıcılarında, GVHH varlığında ortaya çıkar.Ateşin
ortaya çıkış zamanının ortancası 72 gündür (8-343 gün); ardından toraks
BT'de pulmoner nodül gelişir. Bilinen bir tedavisi yoktur. Bu komplikasyona
bağlı ölüm bildirilmemiştir (147).

2.8.1.7.Veno-Oklusif Hastalık:

Transplantasyondan aylar sonra çıkabilen nadir bir pulmoner vasküler
komplikasyondur. Progresif dispne, pulmoner hipertansiyon bulguları ve hi-
poksemi olur. Klinik tablo ve hemodinamik parametreler venookluzif hastalığı
düşündürse de kesin tanı için açık akciğer biyopsisi gerekir. Yüksek doz kor-
tikosteroid tedavisinin etkin olduğuna dair yayınlar vardır (147).

2.8.1.8.Solunum Fonksiyon Testlerinde Bozulmalar:

HKHN sonrası solunum fonksiyon testlerinin izlendiği çok fazla çalışma yapılmıştır. Çalışmalarda difüzyon kapasitesinde düşme, restriktif defekt ve obstrüktif defekt gelişebildiği gösterilmiştir (147).

2.8.1.9. Bronşiyolitis Obliterans ve Obstrüktif Hava Yolu Hastalığı:

Bronşiyolitis obliterans (BO) başlıca küçük iletili hava yollarını etkileyen fibrotik bir akciğer hastalığıdır. Bu tablo için daha tanımlayıcı olan 'konstriktif bronşiyolit' terimi de kullanılabilir. Konstriktif bronşiyolitte patolojik olarak peribronşiyoler inflamasyondan peribronşiyoler fibrozis ve submukozal skarlaşma ile bronşiyol lumenin tümüyle tıkanmasına kadar değişen bulgular saptanır. Çok değişik nedenlerle bronşiyolitis obliterans oluşabilir. Bu nedenlerden biri de kemik iliği transplantasyonudur. BO gelişen olguların büyük çoğunluğu kronik GVHH'ı olan allojenik HKHN alıcılarıdır. Ancak literatürde otolog HKHN sonrası da BO gelişen az sayıda olgu bildirilmiştir. Klinik olarak hastalar genellikle öksürük, progresif efor dispnesi, hışıltı, üst solunum yolu enfeksiyonu düşündürülen yakınmalarla başvurur. Fizik incelemede raller, ronküsler ve tiz, gıcırta benzeri sesler duyulabilir. Akciğer grafisi normal olabileceği gibi hiperinflasyon bulguları da izlenebilir.

Tanı için altın standart akciğer biyopsisi ise de uyumlu klinik tablo ve solunum fonksiyon testi bozuklukları tanı için yeterli kabul edilmektedir. BO insidansı değişik serilerde allogeneik HKHN sonrası %2-20 oranında bildirilmektedir. İleri yaş, kGVHH, GVHH profilaksisi için metotreksat kullanımı, serum Ig düzeylerinde düşüklük risk faktörleri arasında sayılmaktadır. Prognoz kötüdür, 3 yıllık mortalite %65 olarak bildirilmektedir. Genel olarak kabul gören bir tedavi yoktur. Enfeksiyöz alevlenmelerin tedavisi, bronkodilatörler ve immünsüpresif tedavinin artırılması en çok uygulanan yaklaşımlardır. Solu-

num fonksiyon testlerinde düzelmenin tedavinin ilk aylarında beklenmesi gerektiğini, SFT’de hiç düzelme sağlanamıyorsa immünsüpresif tedaviyi uzatmanın anlamlı olmadığını bildiren çalışmalar vardır (147).

2.8.1.10. Bronşiyolitis Obliterans Organize Pnömoni (BOOP):

Daha çok allojenik transplantasyon sonrası bildirilmiştir; ancak otolog nakil sonrası gelişen olgular da vardır. Geç dönemde gelişen komplikasyonlardandır. Ateş, öksürük, dispne ile başlar. Akciğer grafisi ve toraks BT de yamalı infiltratlar, buzlu cam alanları ve nodüller izlenir. Radyolojik infiltratlar sıklıkla bilateral, nadiren tek taraflıdır. Solunum fonksiyon testlerinde restriktif defekt, difüzyon kapasitesinde düşme izlenir. Olguların çoğunda hipoksemi gelişir. Kesin tanı histopatolojik inceleme ile konur. Bazen transbronşiyal biyopsi yeterse de sıklıkla açık biyopsi gerekir. BO’dan farklı bir tablodur. İsim karışıklığını engellemek için organize pnömoni-kriptojenik organize pnömoni (COP) teriminin kullanılması önerilmektedir. Tedavide steroid kullanılır. Tedavi yanıtı oldukça iyidir. Makrolid tedavisi ile de olumlu sonuçlar bildirilmiştir (147).

2.8.1.11. Sekonder Maligniteler:

Akciğerde lösemik infiltratlar gelişebileceği gibi, akciğer sekonder malignitenin başlangıç yeri ya da metastaz bölgesi olabilir. Posttransplant lenfoproliferatif hastalık nadir de olsa akciğeri tutabilir (147).

2.8.1.12. Sekonder Pulmoner Alveolar Proteinozis:

Alveol boşluklarının PAS pozitif, proteinöz bir materyalle dolumu ile seyreden pulmoner alveolar proteinozis, HKHN uygulanmış az sayıda olguda reversible bir solunum yetmezliği nedeni olarak bildirilmiştir. Tanı bronkoalveolar lavaj sıvısının karakteristik ultrasrütürel bulgularının gösterilmesi ile konur (147).

2.8.1.13.Plevra Patolojileri:

HKHN sonrası sıvı yüklenmesi, enfeksiyonlar,yüksek doz kemoterapi, iyatrojenik, malignite nüksü, plevra tutulumu ile giden sekonder maligniteler ya da posttransplant lenfoproliferatif hastalık gibi nedenlerle plevra sıvısı toplanabilir. BO gelişen hastalarda komplikasyon olarak pnömotoraks gelişebilmektedir (147).

2.8.2.HKHN'nin Enfeksiyöz Akciğer Komplikasyonları:

HKHN uygulanan hastalarda uygulamanın evresine, sonuçta bağışıklık baskılanmasının türü ve yoğunluğuna göre değişen enfeksiyöz akciğer komplikasyonları görülür.Hastanın nötropenik olduğu preengraftman döneminde nötropenik hastada sorun olan etkenlerle pnömoniler görülür (147).

2.8.2.1.Fungal Enfeksiyonlar:

Uzamış nötropeni nedeniyle aspergillus başta olmak üzere funguslarla akciğer enfeksiyonları oluşabilir. İnvazif pulmoner aspergillozisin (İPA) HKHN alıcılarının %3.6-28'inde geliştiği bildirilmektedir ve mortalitesi %30-90 arasındadır. Genellikle KHN sonrası ilk birkaç haftadan sonra engraftmanın gecikmesi ile oluşur, kortikosteroid kullanımı ve GVHH varlığında daha sıktır. Genel olarak İPA için riskfaktörlerine bakıldığında HKHN en önemli risk faktörlerindedir. İPA olasılığını akla getiren iki belirti plöretik göğüs ağrısı ve hemoptizidir. Plöretik göğüs ağrısı vasküler invazyona bağlı küçük pulmoner infarktüsler nedeniyle oluşur. Hemoptizi genellikle hafiftir, ama masif de olabilir. Nötropenik hastada hemoptizinin en sık nedenlerinden biri İPA'dır; nötrofillerin çıkışı ile oluşan kavitasyona bağlı olduğu düşünülmektedir. Akciğer grafisinde kaviteli ya da kavitesiz nodüller, alveoler konsolidasyon alanları, plevra tabanlı kama şeklinde gölgeler izlenir.Yüksek rezolüsyonlu BT'nin yaygın kullanımı İPA'nın erken tanısını artırmıştır. Çevresinde halo bulunan

nodüller ve hava-hilal belirtisi gösteren nodül varlığı İPA tanısı için patognomonik olmasa da çok değerlidir. Serumda galaktomannan ve beta-glukan bakılması tanıda değerlidir. Erken postengraftman döneminde hücresel ve humoral immün yetmezlik vardır. Bu dönemde fungal ve viral enfeksiyonlar sorun oluşturur. Bakteriyel enfeksiyonlar daha seyrek; ama kateteri çıkarılmayan hastalarda gram pozitif ajanlarla pulmoner enfeksiyonlar gelişebilir (147).

2.8.2.2.Viral Enfeksiyonlar:

HKHN alıcısında en sık viral pnömoni nedeni sitomegalovirusdur (CMV). En sık posttransplant 6-12 haftalar arasında görülür; ancak yaygın profilaksi uygulamaları ile erken dönemde CMV pnömonisi azalmış ve 100 günden sonraki geç dönemlerde sorun olmaya başlamıştır. Akciğer grafisinde difüz retiküler,nodüler patern, alveoler gölgeler; BT'de buzlu cam opasitelerin eşlik ettiği küçük nodüler gölgeler izlenir. Tedavide gansiklovir kullanılır (147).

2.8.2.3.Pnömosistis Jiroveci Pnömonisi(PCP):

PCP; erken postengraftman döneminde en sık sorun oluşturursa da her dönemde görülebilir. Trimetoprim/sulfametoksazol profilaksisi nedeniyle PCP, HKHN alıcılarında çok azalmıştır. Profilaksi uygulanmadığında gelişebilir. Akciğer grafisinde diffüz retiküler gölgeler yaygın konsolidasyona ilerleyebilir. BT'de buzlu cam alanları izlenir. LDH yüksekliği belirgindir. Tanıda indüklenmiş balgam ve BAL değerlidir (147).

2.8.2.4.Bakteriyel Enfeksiyonlar:

Geç postengraftman döneminde kapsüllü bakteriler sorun olur. HKHN geçirmiş bir hasta geç dönemde toplum kökenli pnömoni ile başvurduğunda etken olarak öncelikle S.pneumoniae, H.influenzae ve atipikler akla gelmelidir. (147).

2.8.2.5. Tüberküloz:

HKHN geçirmiş hastalarda tüberküloz riski yüksektir . Bu hasta grubunda tüberküloz kemoprofilaksisi konusu tartışmalıdır. Hastalarda sıklıkla yaşanan karaciğer fonksiyon testi bozuklukları INH profilaksisi konusunda çekince yaratmaktadır. Tüberküloz gelişen olgularda standart dördü tüberküloz tedavinin sonuçları başarılıdır (147).

2.8.3.KHN Yapılan Hastalarda Solunum Yetmezliği:

HKHN'e bağlı akciğer komplikasyonları gelişen olguların yaklaşık yarısında yoğun bakım ünitesinde izlem gerekmektedir. KHN uygulanan olguların %10-21'inde mekanik ventilasyon desteği gerektiği bildirilmektedir. Solunum yetmezliği gelişmesi ve mekanik ventilasyon gereksinimi açısından risk faktörleri arasında hasta yaşı (>21), malignitenin relapsı, alıcı-verici arasında HLA uygunsuzluğu sayılmaktadır. HKHN sonrası solunum yetmezliği gelişip mekanik ventilatöre bağlanan hastaların gerek kısa dönem gerekse uzun dönem sağkalım oranları çok düşüktür. Kısa dönem sağkalım oranı %0-17 arasında, 6 ay sağkalım ise %5'in altında olarak bildirilmektedir. Çalışmalarda yaşın >40 olması, transplantasyondan sonra ilk 90 gün içinde solunum yetmezliği gelişmesi, yüksek APACHE II skoru, vazopressör kullanımı, karaciğer ve böbrek yetmezliği kötü prognoz kriteri olarak tartışılmıştır (147).

2.8.4.Tanısal Yaklaşım:

HKHN sonrası solunum sistemi belirtileri veya radyolojik infiltratları çıkan hastalarda tablonun ortaya çıkış zamanı ve olgunun risk faktörlerine göre ampirik antibiyotik başlanmalıdır. Mantar enfeksiyonu için yüksek risk taşıyan olgularda fokal infiltrat varlığında veya radyolojik görünüm kuvvetle mantar enfeksiyonu düşündürdüğünde ya da galaktomannan pozitifliği ile desteklendiğinde ampirik antifungal eklenmesi düşünülmelidir. PCP için profilaksi al-

mayan, difüz infiltratları olan, hipoksemik, LDH'sı yüksek hastalarda PCP akla gelmelidir. Difüz infiltratlı olgularda CMV olasılığı da tartışılmalıdır. Ampirik tedavi başlanan hastada tanıya yönelik olarak BT ve bronkoskopik incelemeler planlanmalıdır. Genel olarak HKHN sonrası gelişen pulmoner komplikasyonların çoğunun tanısında BAL yararlıdır. Enfeksiyonlar ve DAH, BAL'ın tanıda en değerli olduğu sorunlardır. Solunum yetmezliği gelişen ve difüz infiltratları olan hastada da en önemli tanısal yaklaşım fiberoptik bronkoskopi ve BAL'dır .

Posttransplant enfeksiyon dışı komplikasyonların tanısında SFT değerlidir. Solunum semptomu olan, radyolojisi normal ve enfeksiyonu olmayan olguda SFT de obstrüksiyonun saptanması daha ileri incelemeler olmadan BO tanısı koydurabilir (147).

2.9.HKHN'de Enfeksiyonlar:

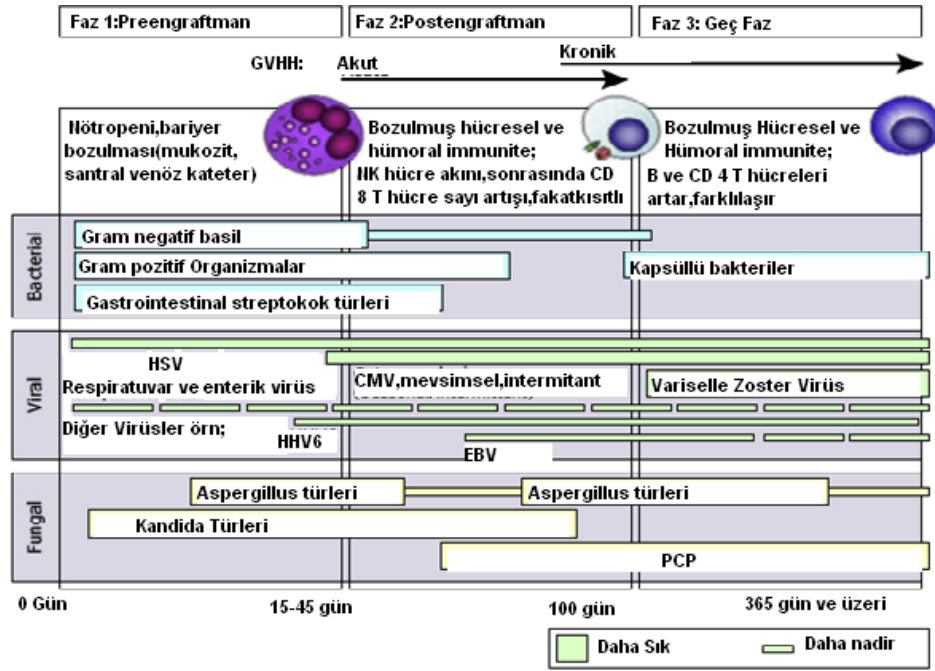
Allojenik KHN alıcıları aldıkları immunsupresyon ve tedavilere bağlı olarak çeşitli enfeksiyonlar açısından yüksek risk altındadırlar.Çoğunlukla konak savunmasının yetersiz olmasına bağlı gelişen enfeksiyonlar transplantasyon sonrası geçen süreye göre gruplara ayrılır. Bu periyodlar:

Engraftman öncesi dönem:<3 haftalık dönem

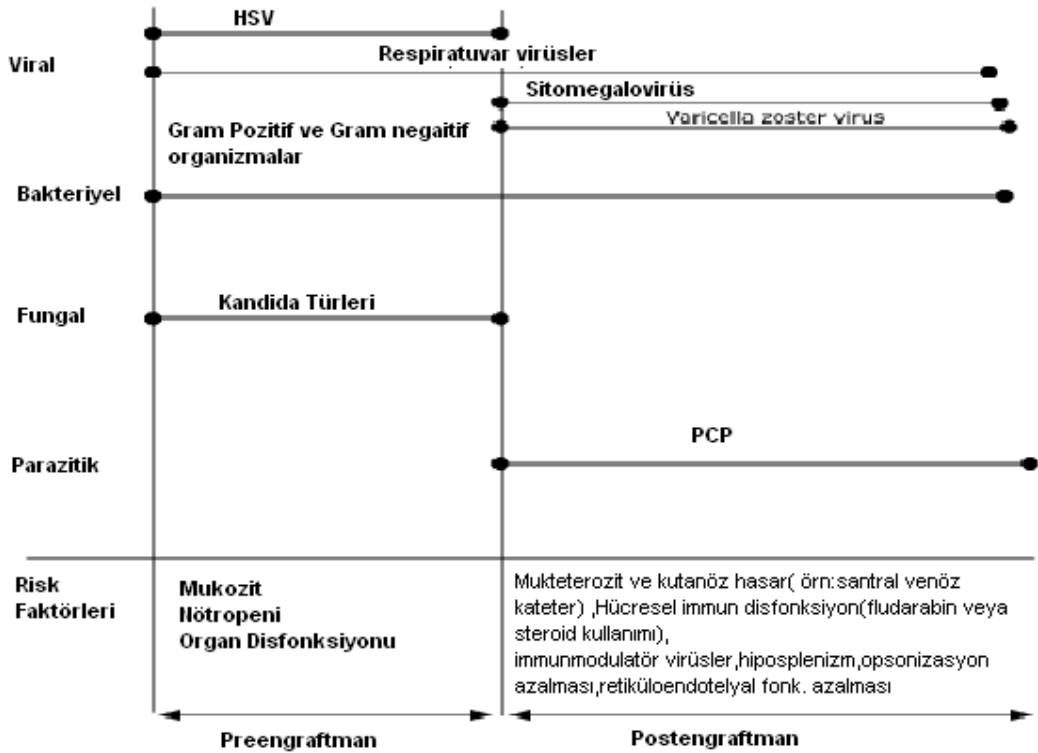
Erken postengraftman dönem:3 hafta-3 ay arası

Geç engraftman dönem:>3 ay

Bu gruplandırma zamanları basit ve sanal olup transplant alıcılarının enfeksiyon riski açısından değerlendirilmesine kolaylık sağlar. Aksine otolog KHN alıcıları sadece preengraftman ve erken engraftman dönemlerinde enfeksiyonlara karşı savunmasızdır. Şekil 2.4'te Allojenik şekil 2.5'te otolog HKHN yapılan hastalarda fırsatçı enfeksiyonların fazlara göre dağılımı gösterilmiştir (149).



Şekil 2.4. Allojenik KHN hastalarında enfeksiyonların süreye göre dağılımı. EBV: Epstein-Barr virus; HHV6: human herpesvirus 6; PCP: pnömocystis carini; HSV: herpes simplex virus; CMV: Cytomegalovirus (148).



Şekil 2.5 (Antibiyotik profilaksisi alan Otolog KHN alıcılarında enfeksiyonların zamanlaması) (149).

Her ne kadar belirli periyotlarda belirli patojenler etken olma eğiliminde olsa da her dönemde bakteriler, mantarlar, virüsler ya da parazitler enfeksiyon etkeni olabilir.

2.9.1.Preengraftman Dönem:

HKHN sonrası ilk 3 haftalık preengraftman döneminde enfeksiyon gelişimindeki ana risk faktörleri; deri ve mukoz membranlardaki doğal bariyerlerin bozulması, nötropeni sonucu fagositoz yeteneğinin kaybı ve organ disfonksiyonuna bağlı olarak mukozit ve deri hasarı gelişmesidir (150).

2.9.1.1.Bakteriyel Enfeksiyonlar:

Aerobik gram pozitif ve gram negatif bakteriler bu granulositik periyotta en sık enfeksiyon etkenleridir (151).

Gram pozitifler; koagülaz negatif stafilokoklar, staf.aureus, viridans streptokoklar ve diğerleridir (152). Bakteriyel enfeksiyonlar için en önemli risk faktörleri nötropeni ve mukokutanöz hasardır (151). Diyare HKHN yapılan hastalarda enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz nedenlere bağlı olarak sıklıkla görülür. En sık enfeksiyöz etken C.difficile'dir. Gram negatif enfeksiyonlar legionella türleri, pseudomonas aeruginosa, enterobakteriler, stenotrofomonas maltofila ve diğerleri ile olabilir (153).

2.9.1.2.Fungal Enfeksiyonlar:

Allojenik KHN alıcıları otolog alıcılara göre fungal enfeksiyonlar açısından daha yüksek risk altındadırlar (149).

Candida:

Triazol antimikrobiyallerin(özellikle flukonazol) kullanılması ile invazif kandidiyazise bağlı morbidite ve mortalite belirgin olarak azalmıştır (154,155).

Buna karşın C.krusei ve C.glabrata gibi triazol dirençli enfeksiyonlar antifungal profilaksi kullanımına bağlı olarak giderek artmaktadır (156,157).

Küf Mantarları:

Küf mantarları da(aspergillus,fusarium,zigomiçetes,hiyalohifomikoz ve phaeohifomikoz'lar) bu dönemde enfeksiyon etkeni olabilirler (158,159). Kandida dışı fungal enfeksiyonlar için risk faktörleri; allojenik KHN, transplantasyon öncesi CMV seroloji pozitifliği bulunması ve geçikmiş engraftman durumlarıdır. Küf mantarlarıyla en sık klinik tablo akciğer enfeksiyonudur. Buna karşın sinüsler, SSS ve deri de tutulabilir (149).

2.9.1.3.Viral Enfeksiyonlar:

Erken posttransplant dönemde en sık viral etkenler herpes simpleks virüsler ve respiratuvar virüstür (149).

2.9.2.Erken Postengraftman Dönem:

HKHN sonrası 3 hafta-3 ay arası olan bu dönemde en önemli risk faktörleri preengraftman dönemde olduğu gibi mukozit ve kutanöz hasarla birlikte hücrel immun fonksiyon bozukluğu, immun sistemi etkileyen virüsler, hiposp-lenizm, opsonizasyonda azalma,retikuloendotelial fonksiyonun bozulmasıdır. Ayrıca allojenik KHN alıcılarında GVHH ve tedavisi de risk faktörlerine eklenir (149).

2.9.2.1.Bakteriyel Enfeksiyonlar:

Bu dönemde dikkate alınması gereken özel bakteriyel patojenler listeria monositogenes ve legionella pneumophila'dır (160,161).

2.9.2.2.Fungal Enfeksiyonlar:

İnvasif aspergillozis hem allojenik hem otolog KHN alıcılarında bir önceki döneme göre daha az olmasına rağmen meydana gelebilir(%5-30'a karşın %1-5) (162,163). Aspergillozisin ortaya çıktığı ortalama süre, transplant sonrası 100.gündür (164). Aspergillozis için risk faktörleri; ileri yaş, GVHH olması ve ileri derece olması, kortikosteroid tedavisi, graft yetmezliği, KML tanısı olması, transplantasyon sırasında ileri evre kanser olması, sitopeniler (nötropeni, lenfopeni, monositopeni) ve demir yüklenmesidir (165,166). Fusarium türleri, zigomiçetler, dirençli kandida türleri gibi daha nadir öldürücü fırsatçı mantarlar transplant hastalarında giderek artan sıklıkta tanı almaktadır (159,163,167,168).

2.9.2.3.Pneumocystis carini (jirovecii) pnömonisi:

PCP başlangıcı için ortalama süre HKHN sonrası 9.haftadır. Buna karşın bu patojen ilaç profilaksisi kullanılması nedeniyle %1-2'den daha az sıklıkta görülmektedir (169).

2.9.2.4.Viral Enfeksiyonlar:

İmmunmodülatör virüsler toplum kökenli virüsler kadar bu dönemde rol oynar (149).

Sitomegalovirüs (CMV):

Rutin profilaktik tedaviler çıkmadan önce bu virüs; CMV seropozitif allojenik KHN alıcılarında %70-80 oranında yeniden aktive olurken, hastaların 1/3'ünde ise yeni enfeksiyona yol açmaktaydı (170). Otolog ve singeneik KHN alıcılarında ise yeniden aktivasyon %40 oranında görülmekte idi. Semptomatik CMV hastalığı için risk faktörleri; CMV seropozitif alıcılar, virüs titresinin yüksek olması, allojenik HKHN alıcısı olması, ileri yaş, tüm vücuda

radyasyon öyküsü olması, akut GVHH ve CD 34 pozitif seçilmiş allojenik KHN alıcısı olmasıdır (171,172). Bu dönemde etken olabilecek diğer viral ajanlar HHV 6, 7 ve 8, EBV, adenovirüs, enterik virüsler, respiratuvar virüslerdir.

2.9.2.5.Parazitik Enfeksiyonlar:

HKHN sonrası parazitik enfeksiyonlar toksoplazma hariç çok nadir görülmektedir (149).

Toksoplazmozis:

Toksoplazma;T hücre azalması veya immunsupresyonu olan allojenik KHN alıcılarında % 5-15 oranında görülmektedir. Diğer transplant alıcılarında bu oran % 1'in altındadır. Enfeksiyon KHN öncesi seropozitif hastalarda tipik olarak transplantasyon sonrası 2.ayda görülür (173,174).

2.9.2.6.Mikobakteriyel Enfeksiyonlar:

Mikobakteriyel enfeksiyonlar nadir olup allojenik KHN alıcılarında %1-3, otoplog KHN alıcılarında % 0,2 oranında görülmektedir. En sık enfeksiyon şekli akciğer enfeksiyonu olup, ilk 3 ayda ortaya çıkma eğilimindedir. Akciğer dışı enfeksiyonlar atipiklerle yaygın olup kan dolaşımı, kateter, yumuşak doku, kemik ve eklemlerde olabilir (175,176).

2.9.3.Geç Postengraftman Dönem:

Geç enfeksiyöz komplikasyonlar tipik olarak allojenik KHN alıcılarında görülür. Bu dönemdeki en büyük risk faktörü kronik GVHH ve onun tedavisi olup mukokutanöz hasar ve immundefektlere(örneğin;hücrel ve humoral immun fonksiyon bozukluğu, hiposplenizm, opsonizasyon azalması, retikülo-endotelial fonksiyon azalması) neden olur (149).

2.9.3.1.Bakteriyel Enfeksiyonlar:

Geç bakteriyemi allojenik KHN sonrası nadir olmayıp tipik olarak kapsüllü bakteriler (strep.pneumoniae, H.influenzae, N.meningitidis), stafilokoklar ve psödomonas gibi gram negatif bakteriler sebep olur. Pnömoni ve menenjit yaygın komplikasyonlardır (177-180).

2.9.3.2.Viral Enfeksiyonlar:

Varisella zoster virüs(VZV), EBV ve diğer viral etkenler bu dönemde görülebilir. VZV enfeksiyonu yeniden aktivasyon oranı otolog ve allojenik KHN alıcılarında yaklaşık olarak eşit olup (%20-40), daha çok çocuklarda görülme eğilimindedir ve genellikle transplantasyon sonrası erken dönemde (ort. 100.gün) görülür (181). Enfeksiyonu tipik olarak ilk 6-9 ayda ortaya çıkar. EBV enfeksiyonu ise nadir olup ortalama başlangıç zamanı 3.-5. aylardır (182,183).

2.10.HKHN'de Viral Hepatitlere Yaklaşım:

Ülkemizde bölgelere göre değişkenlik göstermekle birlikte HBs-Ag pozitifliği %5-12 arasında değişmektedir, HBV ile karşılaşma ise yaklaşık %30 civarındadır. Ülkemizde anti-HCV pozitifliği ise %1 civarındadır. Bu oranlar hemato-onkolojik malignitesi olanlarda daha yüksektir (184). HKHN sonrası her ne kadar benign olsalarda HBV ve HCV enfeksiyonlarının yeniden aktive olma oranı yaygındır(%50-70).Buna karşın bu virüslerle primer enfeksiyon nadirdir (%2-9). KHN'ne giden hastalarda bu virüslerin uzun dönem patolojik etkileri sınırlı kalmaktadır (185,186). Karaciğer fonksiyon testlerinin yüksekliğinin, viral hepatit varlığı gibi kemik iliği transplantasyon öncesi risk faktörlerinin varlığının, transplantasyon sonrası dönemde karaciğer ilişkili morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde arttırdığı bir çok araştırmacı tarafından gösterilmiştir.

Kemik iliği transplantasyonu öncesi dönemde viral serolojik belirteçlerinde değerlendirilmesi gereklidir. Bu nedenle HBV için, yüzey antijen (HBs-

Ag), antikor (anti-HBs), e-antijen ve antikor, "core" antikorlar (anti-HBc IgG) bakılması gereklidir. İzole anti-HBc Ig G pozitif olanlarda PCR yöntemi ile HBV-DNA bakılması gerekmektedir. HBs-Ag pozitif alıcılarda kemik iliği nakli öncesi karaciğerdeki hasarın derecesinin belirlenmesi amacıyla, kontrendikasyon yoksa karaciğer biyopsi yapılması önerilmektedir. Alıcıda aktif HBV enfeksiyonu saptanırsa kemik iliği transplantasyonu öncesi anti-viral tedavi başlanmalıdır. Ülkemizde bulunan bir çok anti-viral ajan (Lamivudin, Adefovir, Entekavir gibi) HBV replikasyonunu etkin düzeyde baskılamaktadır. Antiviral ajanlar arasında, lamivudinin bu hastalarda kullanımı ile ilgili deneyimler oldukça fazladır. Lamivudin etkin, güvenilir bir ajandır, ancak uzun süre kullanımına bağlı ilaca karşı direnç sorunu bulunmaktadır. Alıcının HBV replikasyonu baskılandıktan sonra, eğer hastada ileri dönem karaciğer hasarı yoksa, anti-viral tedavi ile birlikte kemik iliği nakli uygulaması önerilmektedir. Alıcı inaktif HBV taşıyıcısı ise kemik iliği transplantasyonu sonrası kemoimmünsüpresif tedaviye bağlı HBV reaktivasyonunu önlemek amacıyla anti-viral (lamivudin) profilaksi önerilmektedir.

HBV enfeksiyonunun vericiden alıcıya geçebildiği gösterilmiştir. Bu risk alıcının ve vericinin HBV durumu ile ilişkilidir. Eğer verici HBV DNA pozitif ise HBV pozitif alıcı gibi yaklaşımda bulunulmalıdır. Verici inaktif HBV taşıyıcısı ise alıcının HBV'ye karşı doğal veya aşı ile immün olması ve birlikte anti-viral profilaksi de önerilmektedir.

HCV enfeksiyonunun kronikleşme potansiyeli yüksektir. Kemik iliği transplantasyonu öncesi HCV enfeksiyonunun saptanması, transplantasyon sonrası gelişebilecek HCV-ilişkili morbidite ve mortaliteyi önlenmesi açısından önemlidir. Genellikle anti-HCV negatifliği HCV enfeksiyonu varlığını ekarte etmektedir ancak bununla birlikte HCV RNA (PCR) bakılması bazı transplantasyon merkezlerince önerilmektedir.

Tüm HCV pozitif alıcılara, eğer kontrendikasyon yoksa karaciğer biyopsisi mutlaka yapılmalıdır. Konsensus olmamakla birlikte replikatif HCV pozitif alıcılar, primer hastalık için kontrendikasyon yoksa kemik iliği nakli ön-

cesi anti-viral ajanlar (peg-interferon +ribavirin) ile tedavi edilmelidir. Replikatif HCV pozitif vericiden HCV negatif alıcıya HCV bulaşı kaçınılmazdır. Bu nedenle vericinin anti-viral tedavi ile non-replikatif faza girinceye kadar transplantasyonun bekletilmesi önerilmektedir. Anti-viral tedavi sonrası yeterli kök hücre toplanabilmesi için en az 1 hafta süre beklenilmesi önerilmektedir (184).

2.11.HKHN'de Mukozit:

Mukozit, kemoterapi (KT) ve radyoterapiyi (RT) takiben gastrointestinal sistemde (GİS) ortaya çıkan mukoza hasarıdır. Ağrı bütün bölümlerdeki mukozitte görülürken , GİS'in distal kısmında ilave olarak diyare, abdominal şişkinlik ve rektal kanama komplikasyonları da görülür. Mukozit en sık olarak yüksek doz tedavide ve baş-boyna uygulanan RT'de ortaya çıkar(% 50-90). Konvansiyonel doz KT ise %10-30 oranında mukozite neden olur (187).

2.11.1.Mukozitin Değerlendirilmesi:

Oral mukozitin değerlendirilmesinde birçok ölçüt olmasına rağmen GİS'in diğer kısımlarındaki mukoziti değerlendirmede kullanılan sadece birkaç ölçek vardır. Oral mukozit için Dünya Sağlık Örgütü'nün(WHO) ölçeği,GİS'in diğer bölümlerindeki mukozit için Ulusal Kanser Enstitüsü Sık Görülen Toksikite Kriterleri(NCI/CTC: National Cancer Institute/Common Toxicity Criteria) en çok kullanılan pratik ölçütlerdir (187).

2.11.2.Risk Faktörleri:

Mukozit risk faktörleri tedaviye ve hastaya bağlı faktörler olarak ayrılabilir.Tedaviye bağlı olanlar içinde KT tipi, RT lokalizasyonu ve özellikle kemoradyoterapi sayılabilir. Hastaya bağlı faktörleri belirlemek daha zordur. Cinsiyet, obezite, genetik özellikler ve ağız hijyeni hastaya bağlı risklere örnektir. Risk faktörlerinin tanımlanması halen yeterli değildir (188,189).

2.11.3.Mukozit Patogenezi:

KT veya RT'nin uygulanması ile bütün epitelyum ve subepitel dokuları içeren kompleks bir hasar başlar. Oksijen radikallerinin oluşumu hücre, doku ve damar hasarında anahtar rol oynamaktadır. Direkt hücre hasarı mukoza lezyonunun şiddetini belirlemede yeterli değildir. Oksijen radikalleri çeşitli transkripsiyon faktörlerini (nükleer faktör kapa,tümör nekrotizan faktör,proinflamatuvar sitokinler,interlökin 1 ve 6) uyarır (190). Siklooksijenaz-2 yolu da aktive olur ve sonuçta angiogenez gelişir. Bu yolların aktivasyonu belirgin bir hasar oluşumundan günler önce gelişir.Ancak bu hasar bütün mukoza yüzeylerinde aynı şekilde değildir. Bir hastada sadece lokal mukoza hasarı gelişirken, başka bir hastada neden yaygın mukoza hasarı geliştiği belli değildir. Ülseratif safhada bakteri kolonizasyonu da başlar, bu sistemik enfeksiyona da neden olabilir. Sonuçta ekstrasellüler matrikse sinyalin ulaşması epitel proliferasyonuna ve iyileşmeye neden olur (187).

2.11.4.Korunma ve Tedavi Önerileri:

2004 yılından önce mukozit tedavisinde analjezik, gargara, KT dozlarının azaltılması gibi palyatif yaklaşımlar uygulanırken bu tarihte FDA mukozit tedavisi için palifermin'in kullanımını onayladı (191,192). Palifermin bir keratinosit büyüme faktörüdür, epitelyum hücre proliferasyonunu uyararak hücrelerin yaşam süresini uzatır, desmosom bağlantılarını ve epitelyum bariyer bütünlüğünü korur (192). Yeterli hidrasyon uygulanması ve geçici laktoz intoleransı yönüyle dikkat edilmesi kolon mukoziti için önemlidir. RT'ye bağlı enteropatide oral sulfasalazin önerilmektedir. GIS mukozitinde oral sukralfat, sistemik glutamin 5-amino salisilik asit ve mesalazin önerilmektedir. RT'ye bağlı proktit nedeniyle rektal kanaması olan hastalarda sukralfat enamları faydalı olabilir. Loperamid yüksek doz tedaviye bağlı diyareyi düzeltmede yeterli olmazsa oktreatid önerilmektedir (187).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Hematoloji Ünitesinde gerçekleştirilmiştir. Bu çalışma için Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alınmıştır. Çalışma yapılırken Helsinki Bildirgesi temel ilkelerine bağlı kalınmış, hasta bilgilerinin gizliliğine önem verilmiştir.

3.1. Çalışma Grubu:

Haziran 2001 – Mart 2012 tarihleri arasında HÜTF İç Hastalıkları Hematoloji Ünitesinde, HKHN (otolog ve allojenik) yapılan toplam 193 hasta çalışmaya uygunluk açısından değerlendirildi.

3.2. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:

Çalışmaya dahil edilmek istenen 193 KHN yapılan olgu (129 allojenik ve 64'ü otolog) değerlendirilerek, transplant öncesi ferritin yüksekliğinin transplant sonrası sağkalım ve komplikasyonlarla ilişkisini saptamak üzere hastaların nakil öncesi ferritin düzeylerine bakılmış olması ve takipten çıkmamış olmaları şartıyla çalışmaya dahil edildi. Çalışmanın başında 3 olgu takipten çıktığı için, 1'i de iki kez yapılan KHN'nin sonuncusu çalışmaya alınmak şartıyla çalışmadan çıkartıldı. Geriye kalan 189 olgunun verileri gözden geçirildi. Veriler tamamlandıktan sonra 189 olgudan 7 'si nakil öncesi ve sonrası dahil hiç ferritin değeri bulunmadığı için, 40'ı nakil sonrası ferritin bakılıp nakil öncesi hiç bakılmadığı için çalışmadan çıkartıldı. Geriye kalan 142 hasta (56 otolog KHN ve 86 Allojenik KHN) üzerinden KHN öncesi ferritin ortalamasının sağ kalım ve diğer komplikasyonlar üzerindeki etkisi incelendi.142 hastanın yaş ortalaması 43(17-69) olup bu hastaların 81'i(%57) erkek ve 61'i (%43) kadın idi. Hastaların karakteristik özellikleri ve transplantasyonla ilgili bulgular tablo 3.1'de verilmiştir.

Değişken	Otolog HKHN(n=56)	Allojenik HKHN(n=86)	Total(n=142)
Yaş,dağılım	51(19-69)	33(17-58)	43(17-69)
Cinsiyet,sayı(%)			
Erkek	33(%58.9)	48(%55.8)	81(57)
Kadın	23(%41.1)	38(%44.2)	61(%43)
Tanı,sayı(%)			
AA	Uygulanmadı	14(%16.3)	14(9.9)
ALL	Uygulanmadı	25(%29.1)	25(%17.6)
AML	Uygulanmadı	30(%34.9)	30(%21.1)
HD	1(%1.8)	4(%4.7)	5(%3.5)
NHL	5(%8.9)	4(%4.7)	9(%6.3)
KML	Uygulanmadı	7(%8.1)	7(%4.9)
MDS	Uygulanmadı	1(%1.2)	1(%0.7)
MM	50(%89.3)	Uygulanmadı	50(%35.2)
PNH	Uygulanmadı	1(%1.2)	1(%0.7)
CD 34 inf. 10 ⁶ /kg	6.12(1-32)	5.78(1.4-30)	6.05(1-32)
Nötrofil Eng. gün	10(8-12)	11(3-30)	11(3-30)
Platelet Eng. gün	10(7-19)	12(0-40)	11(0-40)
RBC transfüzyon sayısı			
HKHN öncesi	0(0-23)	8.5(0-51)	2(0-51)
HKHN sonrası	1(0-39)	3(0-47)	2(0-47)
PLT transfüzyon sayısı			
HKHN öncesi	0(0-23)	15.5(0-278)	4(0-278)
HKHN sonrası	12(0-143)	17(0-396)	1(0-4)
HCT-CI Skor	0(0-4)	1(0-3)	1(0-4)

Tablo 3.1.Hastaların Özellikleri

Hastaların median ve range değerleri verilmiştir.AA:Aplastik anemi,ALL:Akut Lenfoblastik Lösemi,AML:Akut Myeloblastik Lösemi,HD:Hodgkin Hastalığı,NHL:Non-Hodgkin Lenfoma,KML:Kronik Myeloid Lösemi,MDS:Myelodisplastik Sendrom,MM:Multipl Myeloma,PNH:Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinüri,PLT:Platelet,RBC:Kırmızı kan Hücresi,HCT-CI

3.3. Çalışmanın Dizayını:

Hastaların nakil öncesi ferritin ortalamaları ile nakil sonrası mukozit, kan dolaşımı enfeksiyonu (KDE) (kan ve kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonları), fungal enfeksiyon ve pnömoni gelişimi, hepatit B ve C aktivasyonu veya ortaya çıkması, GVHH, SOS(VOD) durumları, 100 günlük transplant ilişkili mortaliteleri, toplam sağkalım ve mortaliteleri, demografik özellikleri, HCT-CI skorları, toplam transfüzyon miktarları (nakil öncesi ve sonrası), son durumları gibi bilgiler geriye dönük olarak hasta dosyaları incelenerek kayıt edildi. İncelemeler hastane arşivinde bulunan dosyalar ve elektronik ortamda bilgisayar kayıtları incelenerek yapıldı.Veriler SPSS(Statistical Package for Social Sciences) 18 veri tabanına (SPSS version 18:SPSS inc. Chicago,Illinois) kayıt edildi. Çalışma kohortu KHN öncesi ferritin ortalaması 500 ng/ml eşik değer kabul edilerek düşük ferritin grubu (ferritin<500 ng/ml) ve yüksek ferritin grubu (ferritin≥500 ng/ml) olarak 2 gruba ayrılarak incelendi.

Mukozit durumu NCI/CTC kriterlerine göre 4 grupta incelendi. Fungal enfeksiyonlar EORTC/MSG kriterlerine göre tanımlandı. Kan dolaşımı enfeksiyonları aynı mikroorganizma ile pozitif 2 kan ve/veya kateter kültür örneğinin bulunması şartı ile anlamlı kabul edildi. SOS/VOD tanımlanmasında Seattle kriterleri kullanıldı. GVHH akut ve kronik olarak ayrı ayrı gözden geçirildi. aGVHH tutulum derecesine göre(derece 0-4), kGVHH yaygınlık durumuna göre(sınırlı,yaygın) sınıflandırıldı. Hastaların hepatit B ve C durumları elisa yöntemi ve varsa virüs yüklerine bakılarak değerlendirildi. Hepatit virüslerinde KHN öncesi pozitif olanlarda viral enfeksiyonda alevlenme olup olmadığı (KCFT yüksekliği ve viral yükte artış), KHN sonrası pozitif olanlarda yine KCFT yükselmesi ve viral yükte artış olup olmadığına göre değerlendirme yapıldı.

Hastaların almış olduğu şelasyon tedavileri gözden geçirilerek aldıkları şelasyon tedavilerinin tipi belirtildi.

3.3.1. Geriye Yönelik Olarak Araştırılan Veriler ve Olası Risk Faktörleri:

Tüm olguların dosyaları aşağıda belirtilen bilgilerin sağlanması için incelendi.

A. Hasta özellikler:

1. Hastanın yaşı, cinsiyeti,
2. Hastalık Tanısı,
3. Performans Durumu.
4. HCT-CI Skorları

B. Transplant özellikleri:

1. Transplantasyonun tarihi,

2. Transplantasyon tipi (allojenik/otolog),
3. Donör Yakınlığı,Cinsiyeti,yaşı,
4. Kök hücre kaynağı (kemik iliği, periferik kan, kordon kanı),
5. Hazırlama rejimleri ,

C. Transplant sonuçları :

1. Miyeloid engrafman durumu,
2. Trombosit engrafman durumu,
3. GVHH görülme sıklığı (akut/kronik),
4. Hepatik SOS görülme sıklığı ,
- 5.Mukozit Sıklığı ,
- 6.Fungal Enfeksiyon sıklığı ,
- 7.Kan Dolaşımı Enfeksiyonlarının Sıklığı ,
- 8.Pnömoni Sıklığı ,
- 9.Hepatit B ve C sıklığı, seyri, ortaya çıkma durumu ,
10. 30 ve 100 günlük relaps ilişkili ve transplant ilişkili mortalite sıklığı ,
- 11.Toplam relaps ilişkili ve relaps ilişkilisiz mortalite sıklığı ,
- 12.Toplam sağkalım oranı ,
- 13.Şelasyon Tedavisi alma durumu ve alınan tedavi ajanı,

3.3.2.Tanımlarda Kullanılan Kriterler:

3.3.2.1. Mukozit Tanısında Kullanılan Kriterler:

Mukozit tanısında NCI-CTC(National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria) versiyon 2 kriterleri kullanıldı (193).

Mukozit Derecelendirmesi:

Evre 0:Mukozit yok,

Evre 1(hafif):Ağrısız ülserler,eritem,hafif hassasiyet,

Evre 2(orta): Ağrılı eritem,ödem,ülserler var ama yeme ve yutkunma var,

Evre 3(Şiddetli): Ağrılı eritem,ödem,ülserler,i.v hidrasyon ihtiyacı,

Evre 4(hayati tehlike):Şiddetli ülserasyon,parenteral ve enteral beslenme desteği,proflaktik entübasyon.

3.3.2.2.Fungal Enfeksiyon Tanısında Kullanılan Kriterler:

Fungal enfeksiyonları tanımlarken EORTC/MSG(Invasive Fungal Infections Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer; Mycoses Study Group of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases) kriterleri kullanılmıştır (194,195).

Klinik araştırmalarda invazif fungal enfeksiyonlar(İFE) 3 grupta tanımlanmaktadır:Kanıtlanmış, olası ve şüpheli.

Bu tanımların gerçekleşebilmesi için 3 grup faktör kullanılmakta: Host (konakçı), klinik ve mikrobiyolojik faktörler ya da bulgular.

Kanıtlanmış İFE:Host(Konakçı) faktörü(kök hücre alıcısı,10 gün ve üzeri nötropeni olması,3 hafta ve üzeri 0.3 mg/kg metilprednizolon tedavisi,son 90 günde T hücre baskılayıcı ajan kullanımı olması) ve buna ek olarak klinik özelliklerle birlikte histopatolojik, sitopatolojik veya doğrudan mikroskopik inceleme ile iğne aspirasyonunda veya biyopsi örneğinde hifa oluşumuna eşlik eden doku hasarı(mikroskopik ya da görüntüleme ile infiltrat ya da lezyon) ve pozitif kültür bulunması.

Olası İFE:Bu tanımda konakçı faktörü, klinik faktör ve ayrıca doku faktörü içermeyen mikolojik faktör(balgam,bronkoalveolar lavaj,sinüs aspiratında kültür pozitifliği)birlikte olmalıdır.

Şüpheli İFE: Bu tanımda konak faktörüne eşlikeden ya klinik bulgular ya da mikoloji vardır. Nötropenik, akciğer lezyonlu bir hasta veya uzun süredir kortikosteroid alan ve galaktomannan pozitif olan hasta bu gruba girer.

3.3.2.3. Kan Dolaşımı Enfeksiyonları (KDE) :

KDE; aynı ajanla en az iki kan ve/veya kateter kültür pozitifliğinin saptanması olarak tanımlandı. Hem kan hem de kateter enfeksiyonları KDE grubunda toplandı.

3.3.2.4. Sinuzoidal Obstriksiyon Sendromu(SOS/VOD):

SOS tanısında McDonald ve arkadaşları tarafından tanımlanan Seattle kriterleri kullanıldı (134). Buna göre SOS tanısı için HKHN sonrası ilk 30 günde aşağıdaki bulgulardan en az ikisinin olması yeterlidir:

- 1-Sarılık(total bilirubin>2 mg/dl),
- 2-Ağrılı hepatomegali ve/veya sağ hipokondriumda ağrı,
- 3-Asit ve/veya açıklanamayan bazal değerlere göre %2-5 ağırlık artışı.

3.3.2.5.GVHH:

GVHH akut ve kronik olarak ayrı ayrı gözden geçirildi. aGVHH tutulum derecesine göre (derece 0-4), kGVHH yaygınlık durumuna göre (sınırlı,yaygın) sınıflandırıldı (120,132).

3.3.2.6.Hepatitler:

Hastaların hepatit B ve C durumlarını saptamak için hastaların nakil öncesi ve sonrası Elisa'ları gözden geçirildi.KHN öncesi pozitif olanların nakil sonrası KCFT ve virüs yüklerinde artış olmasına, nakil sonrası pozitif olanların yine KCFT ve virüs yüklerinde artış olmasına göre değerlendirme yapıldı.

3.3.2.7. Tüberküloz Durumu:

Tüberküloz için vücut sıvılarından alınan örneklerde üreme olması, ARB pozitifliği ile birlikte klinik bulguların uyumlu olması kriterleri gözden geçirildi.

3.3.2.8.Şelasyon Tedavileri:

Hastalar şelasyon tedavisi almışsa şelasyon tedavisinde aldıkları ilaç ismi belirtildi. Şelasyon tedavisi almayanlar ve flebotomi uygulananlar ise ayrıca kaydedildi.

3.3.2.9.Sağkalım ve Mortaliter:

Hastaların nakil tarihinden itibaren 04.03.2012'ye kadar olan sağkalım süreleri gün olarak hesaplandı. Ölen hastaların mortaliteleri 30.gün,100. Gün ve tüm grupta relaps ilişkili ve relaps ilişkisiz mortalite olarak hesaplandı.

3.3.2.10.Komorbidite İndeksi:

Hastaların KHN öncesi risk durumlarını değerlendirmek için HCT-CI (Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index) hesaplandı (196).

HCT-CI puanlamasına göre:

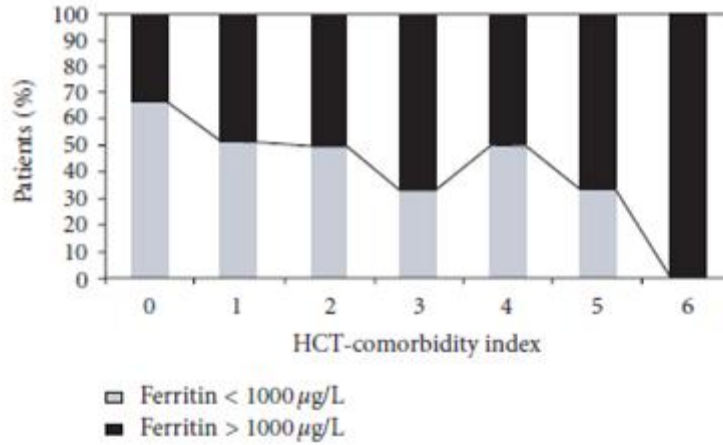
0 puan:Düşük risk

1-2 puan:Orta risk

≥3 yüksek risk

olarak tanımlandı. Serum ferritin ve HSCT-CI skorlarının korelasyonunu ölçen değerlendirmelerde demir yüklenmesinin HCT-CI indeksi yüksekliği ile korele olduğu daha önceki çalışmalarda gösterildiğinden HCT-CI ile ferritin yüksekliği arasındaki ilişkinin saptanması amaçlandı (13).

Şekilde daha önce yapılan bir çalışmada bu ilişki gösterilmektedir (13).



Şekil 3.1 Association of pre-transplantation serum ferritin levels and morbidity . Comorbidity index: 0 = low risk, 1 to 2 = intermediate risk, 3 or more = high risk.

3.4. İstatistiksel Değerlendirme:

Verilerin analizinde SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 18.0 paket programı kullanıldı (SPSS version 18; SPSS Inc, Chiago, Illinois). 2 gruptaki kategorik değişkenler χ^2 test ve yerine göre Fisher testleri kullanılarak karşılaştırıldı. Veriler ortalama-SS (standart sapma), median-range ve % (yüzde) olarak gösterildi. Ortalama sağkalım ve transplant ilişkili mortalite (TRM) Kaplan-Meier metodu ile değerlendirildi. Log-Rank testi ile karşılaştırma yapıldı. $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

4.1.Hasta, Donör ve Transplantasyona Ait Özellikler:

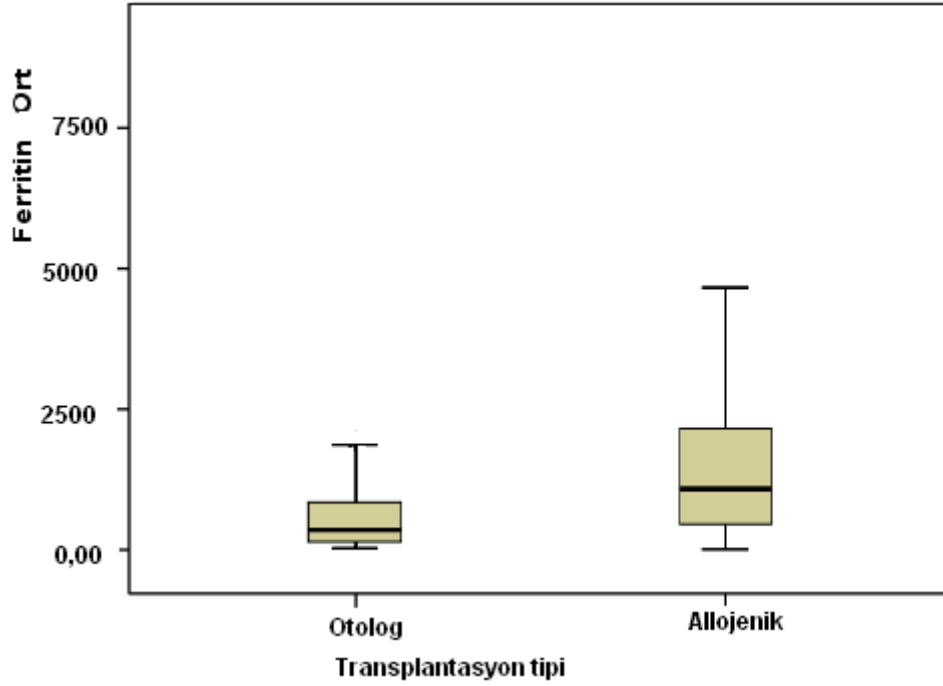
Çalışmaya 86'sı allojenik,56'sı otolog KHN olmak üzere toplam 142 HKHN hastası dahil edildi.Bu hastaların 81(%57)'i erkek, 61(%43)'i ise kadın idi. Hastaların yaş ortancası 43 (17-69) olup bu oran otolog KHN yapılan grupta 51(19-69), allojenik KHN yapılan grupta 33(17-58) idi. Ortalama izlem süresi 732 (14-3782) gün idi. Nötrofil engraftmanı oluşma ortancası otolog KHN yapılan grupta 10(8-12) gün, allojenik KHN yapılan grupta 11(3-30) gün idi. Platelet engraftmanı ise otolog KHN yapılan grupta ortanca 10. (7-19) gün,allojenik KHN yapılan grupta ortanca 12. (0-40) günlerde oldu.

Hastaların HKHN öncesi ortalama ferritin konsantrasyonları tüm grupta 1306.6 ng/ml(\pm 1763.1),otolog KHN yapılan grupta 624.3 ng/ml (\pm 787.7),allojenik KHN yapılan grupta ise 1750.9(\pm 2061.2) ng/ml idi (Tablo 4.1).Otolog grupta 21 hasta (%37,5) ve allojenik grupta 63 hasta (%73,3)yüksek ferritin değerlerine(ferritin >500 ng/ml) sahipti.HCT-CI(Hematopoietic Cell Transplantation-spesific Comorbidity Index) komorbidite indeksi 86 allojenik KHN yapılan hastada hesaplandı. 19 hastada (%22,1) skor 0, 56 hastada (%65,1) skor 1, 6 hastada (%7) skor 2, 5 hastada (%5,8) skor 3 olarak hesaplandı. Buna göre hastaların %22,1'i düşük risk, %72,1'i orta risk ve%5,8'i yüksek riskli idi.Allojenik grupta KHN öncesi ferritin değeri ile Komorbidite skorları arasında istatistiksel anlamda ilişki mevcuttu.

Transplantasyon tipi	KHN öncesi Ortalama ferritin Düzeyleri (ng/ml)			
	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	IQR(%25-75)
Otolog	624,3	787,7	351	143,5-840
Allojenik	1750,9	2061,2	1081	457-2155
Tüm Grup	1306,6	1763,1	690,5	237-1756

Tablo 4.1.Hastaların KHN öncesi ferritin Ortalamalarının dağılımı.IQR:Çeyrekler arası aralık

Şekil 4.1’de ise transplantasyon tipine göre ferritin değerlerinin dağılımı Boxplot grafiği ile gösterilmiştir.



Şekil 4.1.Otolog ve Allojenik KHN’de ferritin ortalamalarının dağılımı.

4.2.Transplantasyon Sonuçları:

4.2.1.Mukozit:

Mukozit ,otolog KHN yapılan 56 hastanın 49’unda (%87,5) ve allojenik KHN yapılan 86 hastanın 77’sinde (%89,5) saptandı (Tablo 4.2).

	Transplantasyon Tipi			
	Otolog(N,%)		Allojenik(N,%)	
Mukozit(Toplam) yok	7	%12,5	9	%10,5
Var	49	%87,5	77	%89,5
Toplam	56	%100	86	%100
Mukozit (Evre 3,4) yok	41	%73,5	69	%80,2
Var	15	%26,8	17	%19,8
Toplam	56	%100	86	%100

Tablo 4.2.HKHN yapılan hastalarda mukozit durumu.N:Sayı

Otolog KHN yapılan grupta mukoziti olan 21 hasta ile allojenik KHN yapılan ve mukoziti olan 62 hasta KHN öncesi ferritin konsantrasyonlarına göre yüksek ferritin grubundaydı. Her iki grupta mukozit gelişimi ile yüksek ferritin konsantrasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı. (Otolog KHN grubunda $p=0,038$ ve allojenik grupta $p<0,001$) (Tablo 4.3).

Transplantasyon Tipi				Mukozit Durumu		Toplam	P Değeri
				yok	Var		
Otolog	Ferritin grup	Düşük	N(Sayı)	7	28	35	P=0,038
		%		%100,0	%57,1	%62,5	
	Yüksek	N	0	21	21		
%		%0,0	%42,9	%37,5			
Toplam		N		7	49	56	
		%		%100,0	%100,0	%100,0	
Allojenik	Ferritin grup	Düşük	N	8	15	23	P<0,001
		%		%88,9	%19,5	%26,7	
	Yüksek	N	1	62	63		
%		%11,1	%80,5	%73,3			
Toplam		N		9	77	86	
		%		%100,0	%100,0	%100,0	

Tablo 4.3.HKHN yapılan hastaların mukozit durumunun Yüksek ve Düşük Ferritin Gruplarına Göre dağılımı.

Evre 3 ve Evre 4 mukozit ise otolog grupta 15 (%26,8), allojenik grupta 17(%17,8) hastada saptandı. Otolog KHN yapılan grupta 15 hastanın 7'si yüksek ferritin grubunda iken, allojenik KHN yapılan grupta 17 hastanın 13'ü yüksek ferritin grubundaydı. Her iki grupta da yüksek ferritin değerleri ile evre 3 ve evre 4 mukozit gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu (sırasıyla $p=0,39$ ve $p=1$).

4.2.2.Fungal Enfeksiyonlar:

Fungal enfeksiyonlar otolog KHN yapılan 56 hastanın 12'sinde (%21.4) ve allojenik KHN yapılan 86 hastanın 35'inde (%40.7) saptandı. Tüm grupta fungal enfeksiyon saptanan 47 hastanın 35'i yüksek ferritin grubundaydı ve tüm grupta fungal enfeksiyon gelişimi ile yüksek ferritin değerleri (ferritin \geq 500 ng/ml) arasında anlamlı bir ilişki vardı (p=0.009). Fakat otolog KHN grubu ve allojenik KHN grubunda yüksek ferritin değerleri ile fungal enfeksiyon gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu (Otolog KHN grubunda p=0.33, allojenik KHN grubunda p=0.1) (Tablo 4.4)

Transplantasyon Tipi				Fungal Enfeksiyon		Toplam	P değeri
				yok	var		
otolog	Ferritin grup	Düşük	N	29	6	35	P=0,33
			%	%65,9	%50,0	%62,5	
	Yüksek	N	15	6	21		
		%	%34,1	%50,0	%37,5		
	Toplam		N	44	12	56	
			%	%100,0	%100,0	%100,0	
Allojenik	Ferritin grup	Düşük	N	17	6	23	P=0,1
			%	%33,3	%17,1	%26,7	
	Yüksek	N	34	29	63		
		%	%66,7	%82,9	%73,3		
	Toplam		N	51	35	86	
			%	%100,0	%100,0	%100,0	

Tablo 4.4.HKHN yapılan hastalarda fungal enfeksiyonların düşük ve yüksek ferritin değerlerine göre dağılımı.

4.2.3. Kan Dolaşımı Enfeksiyonları :

Tüm grupta 66 hastada (%46,5) KDE saptandı. Bu hastaların 48'i (%72,7) yüksek ferritin ,18'i(%27,3) düşük ferritin grubundaydı. Tüm grupta yüksek ferritin değerleri ile KDE (kan ve kateter enfeksiyonu) gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı ($p<0,001$). Otolog KHN hastalarında KDE saptanan 21 (%37,5) hastanın 14'ü (%66,7) yüksek ferritin, 7'si (%33,3) ise düşük ferritin grubundaydı. Otolog KHN'de yüksek ferritin değerleri ile KDE gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($p<0,001$). Allojenik KHN hastalarında KDE saptanan 45 (%52) hastanın 34'ü (%75,6) yüksek ferritin, 11'i (%24,4) ise düşük ferritin grubundaydı. Allojenik KHN'de otolog KHN'nin aksine yüksek ferritin değerleri ile KDE gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı($p=0,61$) (Tablo 4.5).

Transplantasyon Tipi				KDE		Toplam	P değeri
				yok	var		
otolog	Ferritin grup	Düşük	N	28	7	35	P<0,001
			%	%80,0	%33,3	%62,5	
	Yüksek	N	7	14	21		
		%	%20,0	%66,7	%37,5		
Toplam		N	35	21	56		
		%	%100,0	%100,0	%100,0		
Allojenik	Ferritin grup	Düşük	N	12	11	23	P=0,61
			%	%29,3	%24,4	%26,7	
	Yüksek	N	29	34	63		
		%	%70,7	%75,6	%73,3		
Toplam		N	41	45	86		
		%	%100,0	%100,0	%100,0		

Tablo 4.5.HKHN yapılan hastalarda kan dolaşımı enfeksiyonlarının düşük ve yüksek ferritin değerlerine göre dağılımı.

Septik şoka bağlı mortalite değerlendirildiğinde; tüm grupta 14 hasta (%10) septik şok nedeniyle ölmüştü. Bu hastaların 8'i (%57.1) yüksek ferritin ,6'sı (%42.9) düşük ferritin grubundaydı. Tüm grupta yüksek ferritin değerleri ile septik şoka bağlı mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,87$). Otolog KHN hastalarında septik şoka bağlı mortalite saptanan 5 (%9) hastanın 2'si yüksek ferritin grubundaydı ve Otolog KHN'de yüksek ferritin değerleri ile septik şoka bağlı mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu($p=1$). Allojenik KHN hastalarında septik şoka bağlı mortalite saptanan 9 (%10.5) hastanın 6'sı yüksek ferritin grubundaydı. Allojenik KHN'de de yüksek ferritin değerleri ile septik şoka bağlı mortalite gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı($p=0,69$).

4.2.4.Pnömoni:

Tüm grupta 51 hastada (%36) pnömoni saptandı. Bu hastaların 35'i (%68,6) yüksek ferritin ,16'sı (%31,4) düşük ferritin grubundaydı. Tüm grupta yüksek ferritin değerleri ile pnömoni gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmamakla birlikte, bu ilişkinin istatistiksel anlamlılık sınırına yakın olduğu görüldü ($p=0,09$). Otolog KHN hastalarında pnömoni saptanan 16 (%28,6) hastanın 9'u (%56,3) yüksek ferritin, 7'si (%43,8) ise düşük ferritin grubundaydı.

Otolog KHN'de yüksek ferritin değerleri ile pnömoni gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu, fakat istatistiksel anlamlılık sınırına yakın bir ilişki vardı ($p=0,07$).

Allojenik KHN hastalarında pnömoni saptanan 35 (%68,6) hastanın 26'sı (%74,3) yüksek ferritin, 9'u (%25,7) ise düşük ferritin grubundaydı. Allojenik KHN'de yüksek ferritin değerleri ile pnömoni gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı($p=0,86$) (Tablo 4.6).

Transplantasyon Tipi				Pnömoni		Toplam	P değeri
				yok	var		
Ototolog	Ferritin grup	Düşük	N	28	7	35	P=0,07
			%	%70,0	%43,8	%62,5	
	Yüksek	N	12	9	21		
		%	%30,0	%56,3	%37,5		
	Total		N	40	16	56	
			%	%100,0	%100,0	%100,0	
Allojenik	Ferritin grup	Düşük	N	14	9	23	P=0,87
			%	%27,5	%25,7	%26,7	
	Yüksek	N	37	26	63		
		%	%72,5	%74,3	%73,3		
	Total		N	51	35	86	
			%	%100,0	%100,0	%100,0	

Tablo 4.6.HKHN yapılan hastalarda pnömoni durumunun düşük ve yüksek ferritin değerlerine göre dağılımı.

4.2.5.GVHH:

Akut GVHH KHN alıcılarının %7'sinde ve allojenik KHN alıcılarının %12'sinde(10 hastada) görüldü. Ototolog KHN alıcılarında aGVHH saptanmadı. Allojenik KHN hastalarında aGVHH saptanan 10 hastanın 7'si yüksek ferritin grubundaydı, fakat yüksek ferritin değerleri ile aGVHH gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu ($p=1$). Kronik GVHH KHN alıcılarının %17'sinde ve allojenik KHN alıcılarının %28'inde görüldü. Ototolog KHN alıcılarında kGVHH saptanmadığı için istatistiksel değerlendirme yapılmadı. kGVHH saptanan 24 allojenik KHN alıcısının 19'u (%79,1) yüksek ferritin, 5'i (%20,9) ise düşük ferritin grubundaydı. İstatistiksel olarak tüm grupta yüksek ferritin değerleri ile kGVHH arasında anlamlı bir ilişki varken ($p=0,029$), allojenik KHN alıcılarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu ($p=0,44$). GVHH'nın cilt tutulumu ile ferritin yüksekliği arasında istatistiksel anlamda bir ilişki yoktu ($p=0,83$). Tüm grupta GVHH'nın karaciğer tutulumu ile yüksek ferritin değerleri arasında istatistiksel anlamlılık sınırına yakın bir ilişki vardı ($p=0,059$).

4.2.6.Sinüzoidal Obstruksiyon Sendromu:

Tüm grupta 10 hastada (%7) SOS(=VOD) saptandı. Bu hastaların 7'si (%70) yüksek ferritin ,3'ü(%30) düşük ferritin grubundaydı. Tüm grupta yüksek ferritin değerleri ile SOS gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ($p=0,53$).Otolog KHN hastalarında SOS saptanan 2 hastanın ikisi de düşük ferritin grubundaydı. Otolog KHN'de yüksek ferritin değerleri ile SOS gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ($p=0,53$). Allojenik KHN hastalarında SOS saptanan 8 (%9) hastanın 7'si (%87,5) yüksek ferritin, 1'i (%12,5) ise düşük ferritin grubundaydı. Allojenik KHN'de yüksek ferritin değerleri ile SOS gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı($p=0,67$) (Tablo 4.7).

Transplantasyon Tipi				SOS		Toplam	P değeri
				Hayır	Evet		
otolog	Ferritin grup	Düşük	N	33	2	35	P=0,53
		%		%61,1	%100,0	%62,5	
	Yüksek	N	21	0	21		
	%		%38,9	%0,0	%37,5		
Toplam			N	54	2	56	
			%	%100,0	%100,0	%100,0	
Allojenik	Ferritin grup	Düşük	N	22	1	23	P=0,67
		%		%28,2	%12,5	%26,7	
	Yüksek	N	56	7	63		
	%		%71,8	%87,5	%73,3		
Toplam			N	78	8	86	
			%	%100,0	%100,0	%100,0	

Tablo 4.7.HKHN yapılan hastalarda SOS durumunun düşük ve yüksek ferritin değerlerine göre dağılımı.

4.2.7.HBV,HCV, TBC Durumu:

HCV pozitifliği 2 hastada (%1,4) saptandı. Bu hastalardan birinde HCV pozitifliği KHN öncesi vardı ve nakil sonrası alevlenme olmadı. Bu hastaya otolog KHN yapılmıştı ve düşük ferritin grubunda yer alıyordu.Diğeri ise KHN sonrası saptandı, allojenik KHN yapılmıştı ve yüksek ferritin grubunda yer alıyordu. TBC ise 2 hastada (%1,4) saptandı. Bunlardan biri KHN öncesi diğeri ise KHN sonrası saptandı. Her iki hastaya da allojenik KHN yapılmıştı ve yüksek ferritin grubunda yer alıyorlardı. Tüm grupta ve otolog-allojenik grupta HCV ve TBC vaka sayıları yeterli olmadığı için istatistiksel değerlendirme yapılmadı.

HBV enfeksiyonu ise 11 hastada (%7,7) saptandı. Bu hastalardan 2'si KHN sonrası tespit edildi. KHN öncesi HBV pozitifliği olan 9 hastadan 3'ünde nakil sonrası alevlenme görüldü. HBV aktivasyonu saptanan bu 5 hastadan 2'sine otolog KHN yapılmıştı ve düşük ferritin grubunda yer alıyorlardı ve istatistiksel anlamda HBV aktivasyonu ile yüksek ferritin değerleri arasında ilişki yoktu ($P=0,52$). 3 hastaya ise allojenik KHN yapılmıştı, bunlardan ikisi yüksek ferritin birisi düşük ferritin grubunda yer alıyordu, bu grupta da yüksek ferritin değerleri ve HBV arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=1$).

4.2.8.Transplant ve Relaps İlişkili Mortalite Durumları:

İlk 100 günde otolog KHN yapılan 2 (%3,5) ve allojenik KHN yapılan 3 (%3,5) hastada transplant ilişkili mortalite (TRM) saptandı. Otolog KHN grubundaki TRM'lerin 1'i yüksek, diğeri düşük ferritin grubundaydı ve yüksek ferritin değerleri ile TRM gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu ($p=1$). Allojenik KHN'de ise 2 hasta düşük, 1 hasta ise yüksek ferritin grubundaydı ve yüksek ferritin değerleri ile TRM arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,17$).

Tüm grupta toplam çalışma süresi içinde 142 hastadan 36'sı ölmüştü (%25,3). Bu hastalarda mortalite relaps dışı ve relaps ilişkili olmak üzere iki gruba ayrıldı. Relaps dışı mortalite otolog KHN yapılan 2 hastada (%3,5) ve allojenik KHN yapılan 6 hastada (%9,3) saptandı. Otolog KHN grubundaki 2 hastadan biri düşük diğeri yüksek ferritin grubunda iken allojenik KHN grubundaki hastalarda 4'ü düşük, 2'si yüksek ferritin grubundaydı. Yüksek ferritin (≥ 500 ng/ml) değerleri ile otolog ve allojenik grupta relaps dışı mortalite arasında istatistiksel anlamda ilişki saptanmadı (sırasıyla $p=1$ ve $p=0,17$).

Relaps ilişkili mortalite otolog KHN yapılan 7 hastada (%12,5) ve allojenik KHN yapılan 21 hastada (%24,4) saptandı. Otolog KHN grubunda 7 hastadan 5'i düşük, 2'si yüksek ferritin grubundaydı. Allojenik KHN grubunda ise 21 hastanın 15'i yüksek, 6'sı düşük ferritin grubundaydı. Otolog ve allojenik grupta yüksek ferritin değerleri ile relaps ilişkili mortalite arasında ilişki saptanmadı (sırasıyla $p=0,7$ ve $p=0,7$).

4.2.8.Ferritin Konsantrasyonunun Sağkalıma Etkisi:

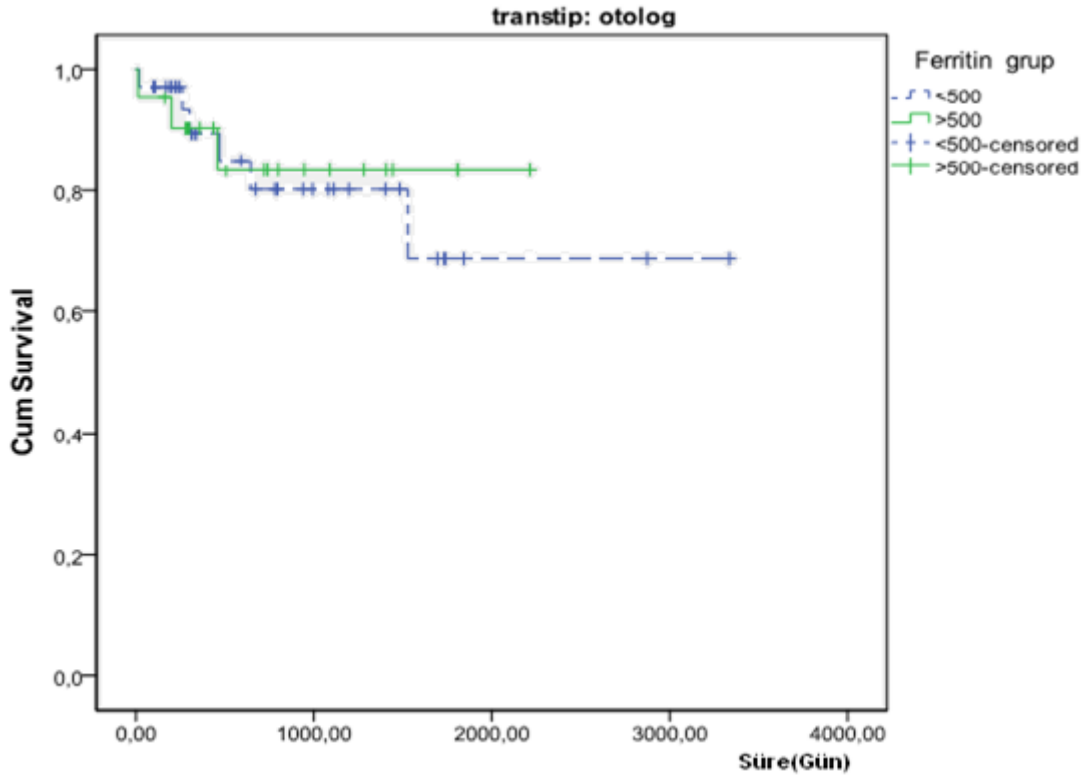
Otolog KHN yapılan grupta tahmini sağ kalım süresi 2000 gün üzerinde iken, allojenik KHN yapılan grupta 3000 gün üzerinde idi. Sağ kalım hızları Kaplan-Meier sağkalım analizi kullanılarak hesaplandı. Otolog KHN'de düşük ferritin grubunda (ferritin <500 ng/ml) 35 hasta vardı ve bu 35 hastadan toplam takip süresi içinde 6 mortalite varken 29 hasta yaşıyordu (%82,9). Yüksek ferritin grubunda (ferritin ≥ 500 ng/ml) ise toplam 21 hasta vardı ve 3 mortalite varken, 18 hasta yaşıyordu (%85,7). Tüm grupta sağ kalım %83,9 idi.

Allojenik KHN yapılan grupta düşük ferritin grubunda 23 hasta vardı, 10 hasta ölmüştü, 13 hasta yaşıyordu (%56,5). Yüksek ferritin grubunda ise 63 hasta vardı, bunlardan 17'si ölmüştü, 46 hasta yaşıyordu (%73). Tüm grupta sağ kalım %68,6 idi.

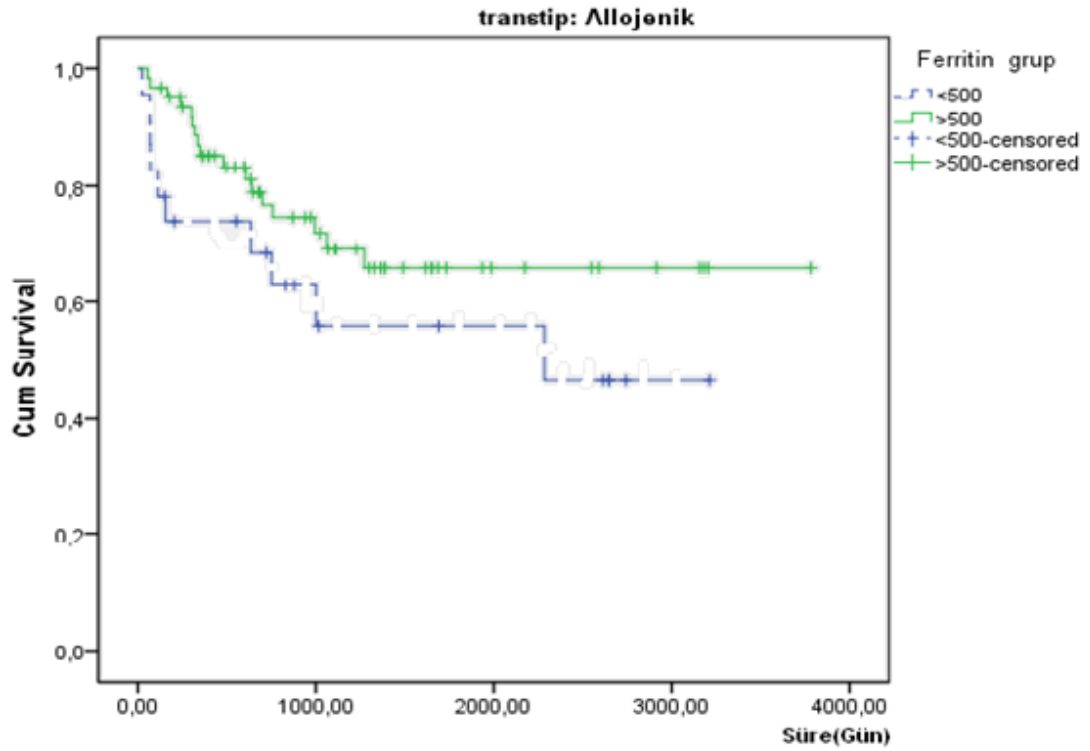
İlk 100 günde otolog KHN yapılan grupta düşük ferritin grubunda 1 ve yüksek ferritin grubunda 1 mortalite varken ; allojenik KHN grubunda düşük ferritin grubunda 4 ve yüksek ferritin grubunda 2 mortalite vardı.

1, 3 ve 5 yıllık mortalite sayıları sırasıyla; otolog KHN düşük ferritin grubunda 3 (%5,3), 5 (%8,9) ve 6 (%10,7) iken yüksek ferritin grubunda 2 (%3,5), 3 (%5,3) ve 3 (%5,3) idi. Allojenik KHN grubunda ise sırasıyla düşük ferritin grubunda 6 (%6,9), 9 (%10,5) ve 9 (%10,5) iken yüksek ferritin grubunda 9 (%10,5), 16 (%18,6) ve 17 (%19,7) idi.

Log rank testine göre otolog KHN ve allojenik KHN'de yüksek ferritin değerleri ile sağ kalım arasında istatistiksel anlamda ilişki saptanmadı (sırasıyla $p=0,78$ ve $0,14$) (Şekil 4.2 ve şekil 4.3).

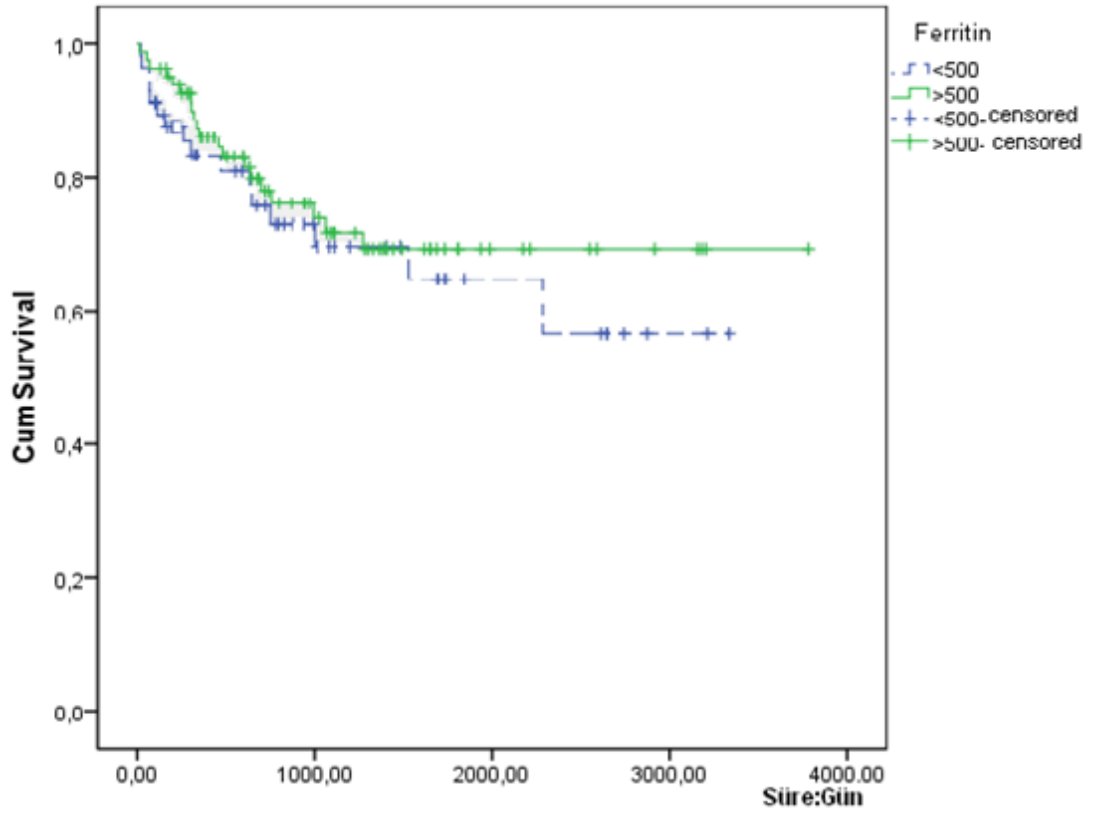


Şekil 4.2: Otolog KHN yapılan grupta düşük ve yüksek ferritin grubunda sağ kalım eğrisi.



Şekil 4.3: Allojenik KHN yapılan grupta düşük ve yüksek ferritin grubunda sağkalım eğrisi.

Tüm grupta (otolog ve allojenik) düşük ferritin grubunda hastaların %72,4'ü (N=42) ve yüksek ferritin grubunda % 76,2'si (N=64) yaşıyordu. İstatiksel olarak tüm grupta sağkalımla yüksek ferritin değerleri arasında ilişki yoktu ($p=0,46$) (Şekil 4.4).



Şekil 4.4:Tüm grupta düşük ve yüksek ferritin değerlerine (ferritin \geq 500 ng/ml) göre sağkalım eğrisi

4.2.9.Şelasyon Tedavisi ve Sağ Kalım:

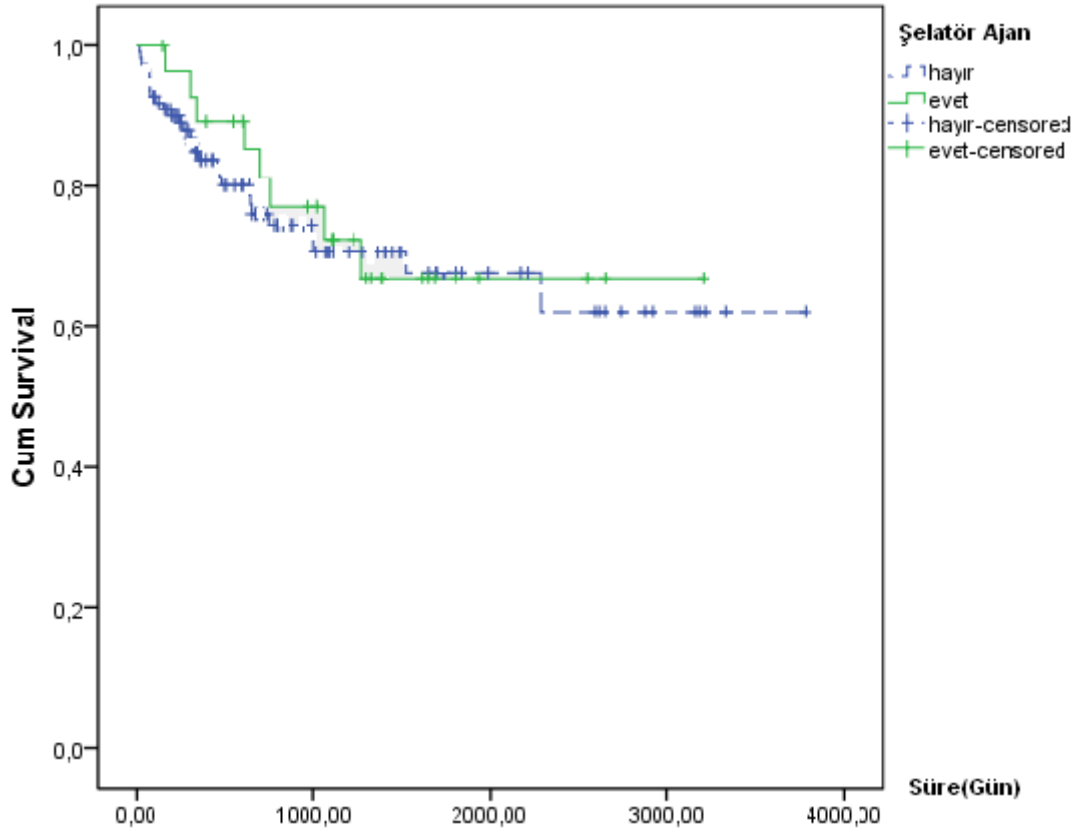
Otolog KHN yapılan grupta sadece 1 hastada (%1,8) şelatör ajan (defepiron) kullanılırken, allojenik KHN yapılan grupta 28 hastada (%32,6) şelasyon için medikal tedavi uygulanmıştı. Otolog KHN grubunda flebotomi uygulanan hasta sayısı 19 (%33,9) iken, alojenik KHN grubunda bu sayı 42 (%48,8) idi (Tablo 4.8).

Transplantasyon Tipi/Tedavi durumu			Sayı	Yüzde
Ototolog	Sayı	hayır	36	%64,3
		defepiron	1	%1,8
		flebotomi	19	%33,9
		Toplam	56	%100,0
Allojenik	Sayı	hayır	16	%18,6
		desferroksamin	5	%5,8
		deferasiroks	21	%24,4
		defepiron	2	%2,3
		flebotomi	42	%48,8
		Toplam	86	%100,0

Tablo 4.8.Otolog Ve Allojenik KHN grubunda Şelasyon tedavisi durumları.

Şelasyon tedavisi almayan grupta çalışma süresi içindeki son ferritin ortanca değeri 58,5(range:27,5-119) iken desferroksamin alan grupta ortanca 754 (IQR:483-3635), deferasiroks grubunda 496(IQR:361-1776), defepiron grubunda 313 (IQR:62-734), flebotomi uygulanan grupta ise 466.7 (IQR:262-1410) idi. Son ferritin değerinin 500 ng/ml altında olması kriter olarak ele alındığında etkinlik bakımından şelasyon tedavisi olarak flebotomi uygulanması veya medikal tedavi verilmesi istatistiksel olarak anlamlı idi. (sırasıyla $p=0,005$ ve $p=0,005$).

Şelasyon tedavisinde otolog ve allojenik KHN grubunda bilinen 3 ajandan (deferasiroks,desferroksamin ve defepiron) birinin uygulanmasının hastaların sağ kalımı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi saptanmadı (deferasiroks için $p=0,57$ ve desferroksamin için $p=0,40$) (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. HKHN'de şelasyon tedavisi uygulanması ile sağ kalım arasındaki ilişki.

4.2.10. HCT-CI Skorları:

HCT-CI skoru hesaplanan otolog KHN grubunda 31 hasta (%55,3) düşük risk, 23 hasta (%41) orta risk ve 2 hasta (%4) yüksek risk grubundaydı. Allojenik KHN grubunda ise 19 hasta (%22) düşük, 62 hasta (%72) orta risk ve 5 hasta (%6) yüksek risk grubundaydı. Mann-Whitney U testine göre HCT-CI skorları ile ferritin yüksekliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı ($p=0,04$).

5.TARTIŞMA

Bu çalışmadaki amaç, KHN öncesi ferritin yüksekliğinin, nakil sonrası transplant ilişkili komplikasyonlar ve sağ kalım üzerindeki etkisini belirlemek idi. Ayrıca şelasyon tedavisinin sağkalıma etkisi de incelendi. Bu çalışmada KHN öncesi yüksek ferritin konsantrasyonlarının transplantasyon sonrası mukozit, fungal enfeksiyon, KDE, kGVHH gibi toksik ve enfeksiyöz komplikasyonların gelişimi ile ilişkili olduğu gözlemlendi. Fakat KHN öncesi ferritin yüksekliğinin ortalama sağkalım ve transplant ilişkili mortalite üzerinde kayda değer bir etkisi olmadığı görüldü. Bunlara ek olarak şelatör ajan kullanımının da sağkalım üzerinde etkili olmadığı görüldü.

Geçmiş yıllarda talesemi olmayan hastalarda transplantasyon öncesi ferritin yüksekliğinin HKHN sonrası etkileri ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır ve KHN öncesi artmış demir yükünün HKHN sonrası özellikle MDS ve akut lösemi hastalarında komplikasyon oranlarının artışı ve ortalama sağkalımda azalma ile ilişkili olduğu görülmüştür (5-7,13,81-84).

500 ng/ml ferritin eşik değeri daha önce yapılan bir çok çalışmadaki eşik değere göre daha düşük bir değerdir (8,14,18,71,81,84,197). Bu çalışmada daha önce yapılan bir çalışmada olduğu gibi ferritin eşik değeri 500 ng/ml alındı (4). Böylece düşük miktarda demir yüklenmelerinde bile HKHN'de toksik ve enfeksiyöz komplikasyonlarda artış olabileceği gösterildi. Demir yüklenmesi primer olarak RBC transfüzyonlarına bağlı olup, HKHN hastalarında yaygındır, fakat transplant ilişkili komplikasyonların gelişiminde uzun yıllardır göz ardı edilmiştir. Demir yüklenmesinin olumsuz etkileri ile ilgili ilk tanımlamalar KHN öncesi multipl transfüzyonlar alan beta-talesemi major hastaları ile ilgili geniş çalışma gruplarında gösterilmiştir (198,199). Günümüzde demir yüklenmesi HKHN'ne giden talesemi hastalarında iyi bilinen bir risk faktörüdür (200,201). Buna karşın kan transfüzyonları, HKHN gerektiren benign ve malign hematolojik hastalıklarda demir yüklenmesinin tek nedeni değildir. Demir yüklenmesi multipl transfüzyonlara bağlı demir yüklenmesi eğilimi olan hastalarda; inefektif eritropoez, primer hastalık veya KT'ye bağlı

hepsidin düzeylerinin azalması, büyüme faktörü (growth factor) 15'in aşırı salınımı ve KT ilişkili mukozit gibi durumlar ile demir emiliminin ve toksisitesinin artması gibi durumlara bağlı olabilir.

Ferritin konsantrasyonu total vücut depo demirinin doğrudan bir göstergesi olmasa da demir yüklenmesinin ölçümünde en pratik ve ekonomik değerlendirme metodu olarak geçerliliğini sürdürmektedir. HKHN yapılan hastalarda demir yüklenmesinin göstergesi olarak kullanılmaya devam etmektedir (202). Ayrıca demir yüklenmesi, tedavi ilişkili mortlitede artışa yol açmasının yanında altta yatan hastalığın relaps oranını da artırır (81,200,202).

Demir fizyolojik olarak gerekli bir element olup elektron alıp verme özelliği (Fe^{+2} ve Fe^{+3} formları arasında) sayesinde oksijen transportu ve elektron transferini içeren önemli olaylarda anahtar rol oynar (203,204). Vücuttaki olumlu rollerine rağmen serbest demir ve transferrin bağlı olmayan demir (NTBD), demir yüklenmesi durumlarında serbest radikal oluşumu sırasında katalizör gibi rol oynar. Demir yüklenmesinin yakın zamanda HKHN hastalarında toksik etkileri arttırdığı gösterilmiştir. NTBD'in artışı ile reaktif oksijen türlerinin oluşması doku hasarının oluşmasına ve sonuçta demir yüklenmesi olan hastalarda transplant ilişkili komplikasyonların oluşmasına katkıda bulunabilir (197,205-207). Benzer şekilde NTBD seviyeleri, HKHN hastalarının tedavileri sırasındaki koşullara bağlı olarak da belirgin olarak yükselir (208).

Geçmiş çalışmalarda allojenik KHN alıcılarında HKHN sonrası ilk 3 ayda demir yüklenmesinin etkisine işaret eden mukozit, ateş, bakteriyemi gibi toksik ve enfeksiyöz komplikasyonlarla demir yüklenmesi arasında doğrudan bir ilişki olduğu gösterilmiştir (197). Daha önceki çalışmalarla uyumlu olarak bu çalışmada otolog ve allojenik KHN alıcılarında KHN öncesi ferritin yüksekliliği ile mukozit arasında anlamlı bir ilişki gözlemlendi, fakat evre 3 ve 4 mu-

kozit gelişimi ile yüksek ferritin değerleri arasında hem otolog KHN hem de allojenik KHN alıcılarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Bu çalışmada daha önceki bazı çalışmalarda olduğunun aksine tüm grupta ve otolog KHN yapılan grupta KDE ile KHN öncesi yüksek ferritin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu gösterildi. Fakat allojenik KHN yapılan grupta KHN öncesi yüksek ferritin değerleri ile KDE gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Otolog KHN alıcılarında allojenik KHN alıcılarına göre daha net bir ilişki saptanmasının nedeni allojenik KHN alıcılarında hastalık ilişkili faktörler, immunsupresyon, yoğun tedavi rejimleri, GVHH ve steroid tedavisi gibi daha önemli değişkenlerin bu hastalarda demir yüklenmesinin potansiyel etkilerini maskeleymesi ile açıklanabilir (7,197).

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada retrospektif olarak karaciğer biyopsi sonuçlarında demir yüklenmesi saptanan hastalarda kan dolaşımı enfeksiyonlarının sık olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir (209).

NTBD'in prooksidant etkisinin bakteriyel, fungal ve diğer fırsatçı enfeksiyonların gelişimine zemin hazırladığı düşünülür (210). Pnömoni gelişimi ile KHN öncesi yüksek ferritin değerleri arasında tüm grupta ve otolog KHN grubunda istatistiksel anlamlılık sınırına yakın bir ilişki varken, allojenik KHN grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu .

KHN öncesi yüksek ferritin konsantrasyonları ile fungal enfeksiyon gelişimi arasında tüm grupta (N=142) istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. Bu ilişki allojenik KHN alıcılarında istatistiksel anlamlılık sınırına yakın iken otolog KHN alıcılarında istatistiksel olarak anlamlı değildi. Allojenik KHN alıcılarında fungal enfeksiyonlarla demir yüklenmesi arasında benzer bir ilişki daha önce gösterilmiştir (206,211).

Serbest demirin düşük olduğu ortamlarda enfeksiyonlara karşı doğal bir direnç vardır. Demir yüklenmesine bağlı serbest demir şiddetli hasar oluşturur veya bakterisidal mekanizmaları ortadan kaldırarak bakterilerin ve mantarla-

rın çoğalmasına neden olur (212). Demir sadece nötrofil ve monositlerin fagositik, kemotaktik ve bakterisidal kapasitelerini olumsuz etkilemez ayrıca doğal öldürücü hücreler (NK:Natural Killer) ve makrofajların aktivitelerini de inhibe eder. Bundan dolayı NTBD'in prooksidant etkisinin bakteriyel, fungal ve diğer fırsatçı enfeksiyonların gelişimine katkıda bulunduğu varsayılır (210,211,213,214). Demirin bir çok patojenik mantar için zorunlu büyüme faktörü olmasından dolayı demir varlığının azaltılması hastalıklara sebep olan virulan özelliklerinin kaybına neden olabilir (215). Demir yüklenmesi ayrıca hemodiyalize giren multipl myelomlu otolog KHN yapılan hastalarda şiddetli enfeksiyon gelişimi açısından önemli bir risk faktörüdür (213,216).

Yapılan bir çalışmada karaciğer demir yüklenmesinin karaciğer nakli sonrası sağ kalım oranınının düşüklüğü ile ilişkili olduğu ve bu hastalarda invazif fungal enfeksiyonların oranlarının yüksek olduğu gösterilmiştir (217,218).İnvazif aspergillozis ve mukormukozis gibi fungal enfeksiyonların HKHN alıcılarında relaps ilişkisiz mortaliteye yol açtığı düşünülür. Uzamış nötropeni, aktif malignite, uzun süre kortikosteroid kullanımı, CMV enfeksiyonu, GVHH gibi daha önce tanımlanmış risk faktörlerine ek olarak demir yüklenmesi de KHN sonrası mukormukozis ve invazif aspergillozis gibi fırsatçı fungal enfeksiyonların oluşmasında bir risk faktörü olarak göz önünde bulundurulmalıdır (206,211,214,219). Demir yüklenmesinin sağ kalım üzerindeki olumsuz etkileri invazif fungal enfeksiyonların artışına bağlı yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkili olabilir. Fungal enfeksiyon gelişimine zemin hazırlayan nedenlerin belirlenmesi olasılıkla KHN hastalarında transplant sonuçlarında iyileşmeye yol açacaktır.

KHN öncesi ferritin yüksekliği akut GVHH gelişimi açısından da risk faktörüdür (7,13). Buna ek olarak organ disfonksiyonu üzerindeki olumsuz etkileri nedeniyle demir yüklenmesi viral hepatitlerde ve hepatik GVHH'da kötüleşmeye neden olabilir. HKHN sonrası her ne kadar benign olsalar da HBV ve HCV enfeksiyonlarının yeniden aktive olma oranı yaygındır(%50-70). Buna karşın bu virüslerle primer enfeksiyon nadirdir (%2-9). KHN'ne giden hastalarda bu virüslerin uzun dönem patolojik etkileri sınırlı kalmaktadır

(185,220). Demir yüklenmesi olan HCV pozitif hastalarda antiviral tedaviye yanıtın düşük olduğu bilinmektedir (15).

Bu çalışmada da hasta sayısı kısıtlı olduğundan dolayı daha önce viral hepatiti olan hastalarda hastalık aktivasyonundaki artışla yüksek ferritin konsantrasyonları arasındaki ilişki istatistiksel olarak gösterilemedi. Yine bu çalışmaya alınan hastalarda TBC seyri de incelenmek istendi, fakat yeterli vaka olmadığı için ilişki incelenemedi.

Bu çalışmada aGVHH ile yüksek ferritin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Yine allojenik KHN grubunda yüksek ferritin değerleri ile kGVHH gelişimi arasında ilişki yoktu. Fakat tüm grupta kGVHH ile yüksek ferritin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki mevcuttu. GVHH'nın karaciğer tutulumu ile yüksek ferritin değerleri arasında istatistiksel anlamlılık sınırına yakın bir ilişki vardı. Buna karşın klinik anlamlılığın yetersiz olmasından dolayı demir yüklenmesinin GVHH, hepatik GVHH, viral hepatitler ve TBC üzerindeki etkilerini daha iyi anlamak için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Sinüzoidal obstruksiyon sendromu (SOS) (hepatik veno-oklusif hastalık) belirgin mortalitesi olan ve HKHN olan hastalarda yaklaşık %1-%54 oranında meydana gelen bir durumdur (200). SOS'unun patogenezinde demir yüklenmesinin katkısı olduğu ve KHN öncesi ferritin yüksekliğinin SOS gelişmesi riskini arttırdığı değişik çalışmalarda rapor edilmiştir (2,14,15,200,221). Fakat bizim çalışmamızda SOS olan vaka sayısı sınırlı olduğundan dolayı istatistiksel olarak bu ilişki gösterilemedi.

Bu çalışmada otolog ve allojenik KHN yapılan hastalarda KHN öncesi yüksek ferritin konsantrasyonları ile ortalama sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilemedi

Bir çalışmada KHN öncesi ferritin konsantrasyonunun 685 ng/ml üzerinde olmasının, ortalama sağkalım ve relaps ilişkisiz sağkalımı azalttığı, ayrıca relaps artışına ve relaps ilişkili mortalite artışına yol açtığı gösterilmiştir (81). Fakat bizim çalışmamızda KHN öncesi ferritin yüksekliği ile transplant ilişkili mortalite ve relaps ilişkili mortaliteler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilemedi. Majhail ve arkadaşları yaptıkları çalışmada KHN öncesi ferritin yüksekliğinin otolog ve allojenik KHN sonrası erken dönem relaps ilişkisiz mortalite riskini belirgin olarak arttırdığını göstermişlerdir (2). Benzer şekilde Sucak ve arkadaşları da allojenik KHN alıcılarında, KHN öncesi ferritin yüksekliğinin nakil sonrası 30 gün ve 100 günlük mortalite ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (4).

Çok geniş retrospektif bir çalışmada myeloablative HKHN'e giden akut lösemi ve MDS hastalarında artmış pretransplant serum ferritin düzeylerinin KHN sonrası düşük ortalama sağkalım ve hastaliksiz sağkalımla belirgin ilişkili olduğu gösterilmiştir (14). Bu bulgular hematolojik malignitesi olan prospektif bir çalışmada artmış ferritin düzeylerinin düşük ortalama sağkalım ve artmış transplant ilişkili mortalite ile ilişkili olduğunu gösteren başka bir çalışma ile desteklenmiştir (18). Bizim çalışmamızda ise yukarıda bahsedilen çalışmaların aksine ilk 100 günlük mortalitenin 5 hasta ile sınırlı kalması nedeniyle bu ilişkiler gösterilemedi. Pullarkat ve arkadaşlarının yaptığı prospektif bir çalışmada (7) bizim çalışmamızda gösterilememiş olsa da allojenik KHN hastalarında, KHN öncesi ferritin konsantrasyonu ölçülerek yapılan demir yüklenmesinin 100 günlük mortalite ve ortalama sağ kalımda güçlü bir belirleyici olduğu gösterilmiştir. Geçmiş çalışmalarda özellikle akut lösemi ve MDS olan hastalarda ferritin yüksekliğinin düşük ortalama sağkalım ve hastalık ilişkisiz sağkalımla korele olduğu bildirilmiştir (14,222). Bundan dolayı akut lösemi ve MDS nedeniyle allojenik KHN yapılan hastalarda KHN öncesi ferritin konsantrasyonunun yeni bir prognostik skorlama sistemi oluşturulması için kullanılması önerilmiştir (223).

Demir yüklenmesi, erken transplant komplikasyonlar ve sağkalım azalması için risk faktörü olmasının yanında değişik transplantasyon sonrası

komplikasyonları presipite ederek, maskeleyerek veya taklit ederek klinik bulguları karıştırabilir (55,56).

Yakın zamanda Armand ve arkadaşlarının yaptığı prospektif bir çalışmada (224) hastaların karaciğer demir içeriğinin KHN öncesi ferritin değerleri ile karşılaştırıldığında nakil sonrası bir yıl içinde çok değişmediği, fakat ferritin yüksekliği ile korele olduğu, demir yüklenmesinin parametresi olarak karaciğer demir içeriği kullanıldığında KHN sonrası mortalite, relaps, GVHH ya da VOD gelişimi üzerinde olumsuz etkisi ile ilgili bulgu saptanmadığı belirtilmiştir. Bu da bizim çalışmamız ve önceki bir çok çalışmanın aleyhinedir. Buna benzer olarak Ali ve arkadaşlarının yayınladığı retrospektif bir çalışmada da (209) karaciğer biyopsisi yapılan KHN hastalarında karaciğer demir yüklenmesi ile ilgili skorlama sistemi oluşturulmuştur. Karaciğer demir yükü ile hastalara yapılan transfüzyon sayısı, posttransplant ferritin düzeyleri, LDH ve kan dolaşımı enfeksiyonu gelişimi arasında belirgin korelasyon saptanmıştır. Karaciğer demir yükü ile non-relaps mortalite, tedavi ilişkili mortalite arasında ilişki saptanmamıştır. Bu iki çalışma daha önceki bir çok çalışmaya göre vücut demir yükünün daha iyi bir göstergesi olan karaciğer demir yükünün MRG veya biyopsi ile değerlendirilmesi sonucuna göre düzenlenmiştir. Her iki çalışmada da karaciğer demir yükü ile ferritin yüksekliği arasında korelasyon mevcuttu, fakat doğru orantılı değildi. Ayrıca komplikasyonlar ve mortalite üzerindeki etkileri de istatistiksel olarak orantılı değildi. Ferritin karaciğer demir yüklenmesi olmadan da bir çok durumda yükselebiliyordu. Fakat bu yüksek durumlarla komplikasyonlar arasında yine ilişki mevcuttu. Bu durum HKHN hastalarının KHN sonrası mortalite ve komplikasyonlarını değerlendirmede yeni parametrelere ve yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu açıkça göstermektedir.

Demir yüklenmesinin tedavisinde flebotomi basit, kolay ve ucuz bir yöntem olarak tercih edilir. HKHN hastalarında datalar sınırlı olmakla birlikte flebotomi tek başına veya eritropoietin desteği ile birlikte verildiğinde serum ferritin düzeylerini etkili bir şekilde azaltır (55,63,72,225). Bu çalışmada da

flebotomi sık olarak tercih edilmişti ve ferritin düzeylerini düşürmede etkindi. Yakın zamanda pediatrik hastalarla yapılan bir çalışmada HKHN öncesi şelasyon tedavisi (desferroksamin veya deferasiroks) uygulanarak ferritin düzeyleri 1000 ng/ml altına düşürülenlerle, şelasyon tedavisi almadan ferritin düzeyleri 1000 ng/ml'nin altında olan hastalar karşılaştırılmış ve komplikasyonlar ve sağkalım açısından aralarında fark olmadığı görülmüştür (84). Yapılan başka bir çalışmada KHN öncesi düzenli şelasyon tedavisi alan beta-talesemi major hastalarında KHN sonrası sonuçların daha iyi olduğu gösterilmiştir (226). Yine bazı retrospektif çalışmalarda MDS hastalarında demir şelasyon tedavisinin morbiditeyi azalttığı (227) ve sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir (228,229). Bu çalışmada demir yüklenmesi tedavisinde şelatör ajan kullanımı ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilemedi. Bu durum vaka sayısının yetersiz olması nedeniyle ortaya çıkartılamamış olabilir. Bu nedenle daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada KHN öncesi yüksek ferritin değerleri ile mukozit, KDE, fungal enfeksiyon, kGVHH gelişimi açısından istatistiksel olarak ilişki varken pnömoni gelişimi açısından istatistiksel anlamlılık sınırına yakın bir ilişki vardı. Ayrıca KHN öncesi yüksek ferritin değerleri ile TRM ve sağkalım arasında ilişki olmadığı görüldü. Yine şelasyon tedavisi verilmesinin sağkalım üzerinde olumlu etkisi yoktu. Bu çalışma demir yüklenmesinin HKHN hastalarında transplantasyon sonrası toksik ve enfeksiyöz komplikasyonlar gelişmesindeki rolüne ışık tutmayı amaçlamıştır. Yüksek ferritin yükünün direkt olarak mı hastalarda olumsuz sonuçlara yol açtığı yoksa hastaların prognozunda serum ferritin seviyelerinin bilinmeyen faktörlerin yerine kullanılmasının mı olumsuz etkilerle ilişkili olduğu progresif çok merkezli çalışmalarla değerlendirilmelidir. HKHN alıcılarında sağkalım ve prognoz üzerine demir yüklenmesinin olumsuz etkilerinin anlaşılması klinisyenler açısından çok önemlidir. Transplantasyon sonuçları üzerine demir yüklenmesinin olumsuz etkilerinin daha iyi anlaşılması için prospektif çalışmalara gereksinim vardır. Soru şu olmalıdır: demir yüklenmesi ilişkili toksisiteyi önlemek için ne yapılabilir? Bundan sonraki aşama HKHN adayları ve hastalarında demir yükünün ve olumsuz etkilerinin azaltılması için transplant öncesi ve sonrası stratejiler geliştirilmesini içermelidir.

7.KAYNAKLAR

- 1)Aksu S,Göker H,Haznedaroğlu İ.C et al.Erişkinlerde Kök Hücre Transplantasyonu:Hacettepe Hematoloji Deneyimi:2001-2004.UHOD 2005;4/15:175-177.
- 2)NS Majhail,HM Lazarus and LJ Burns.Iron overload in hematopoietic cell transplantation.Bone Marrow Transplantation(2008)41,997-1003.
- 3) Alessandrino EP, Della Porta MG, Bacigalupo A, et al. Prognostic impact of pre-transplantation transfusion history and secondary iron overload in patients with myelodysplastic syndrome undergoing allogeneic stem cell transplantation:A GITMO study. Haematologica 2010;95:476–484.
- 4) Sucak GT, Yegin ZA, Ozkurt ZN, Aki SZ, Yagci M. Iron overload: predictor of adverse outcome in hematopoietic stem cell transplantation. Transplant Proc 2010;42:1841–1848.
- 5)Kataoka K, Nannya Y, Hangaishi A, et al. Influence of pretransplantation serumferritin on nonrelapse mortality after myeloablative and nonmyeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant2009;15:195–204.
- 6)Mahindra A, Bolwell B, Sobecks R, et al. Elevated pretransplant ferritin is associated with a lower incidence of chronic graft-versus-host disease and inferior survival after myeloablative allogeneic haematopoietic stem cell transplantation.Br J Haematol 2009;146:310–316.
- 7) Pullarkat V, Blanchard S, Tegtmeier B, et al. Iron overload adversely affects outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transplant.2008;42:799–805.
- 8) Storey JA, Connor RF, Lewis ZT, et al. The transplant iron score as a predictor of stem cell transplant survival. J Hematol Oncol 2009;2:44–52.

- 9) Chow JK, Werner BG, Ruthazer R, Snyderman DR. Increased serum iron levels and infectious complications after liver transplantation. *Clin Infect Dis* 2010;51:e16–e23.
- 10) Kontoyiannis DP, Chamilos G, Lewis RE, et al. Increased bone marrow iron stores is an independent risk factor for invasive aspergillosis in patients with high-risk hematologic malignancies and recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer* 2007;110:1303–1306.
- 11) Ozyilmaz E, Aydogdu M, Sucak G, et al. Risk factors for fungal pulmonary infections in hematopoietic stem cell transplantation recipients: The role of iron overload. *Bone Marrow Transplant* 2010;45:1528–1533.
- 12) Tachibana T, Tanaka M, Takasaki H, et al. Pretransplant serum ferritin is associated with bloodstream infections within 100 days of allogeneic stem cell transplantation for myeloid malignancies. *Int J Hematol* 2011;93: 368–374.
- 13) Platzbecker U, Bornhauser M, Germing U, et al. Red blood cell transfusion dependence and outcome after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation in patients with de novo myelodysplastic syndrome (MDS). *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:1217–1225.
- 14) Armand P, Kim HT, Cutler CS, et al. Prognostic impact of elevated pretransplantation serum ferritin in patients undergoing myeloablative stem cell transplantation. *Blood* 2007;109:4586–4588.
- 15) Morado M, Ojeda E, Garcia-Bustos J, et al. BMT: Serum ferritin as risk factor for veno-occlusive disease of the liver. Prospective Cohort Study. *Hematology* 2000;4:505–512.

- 16) Maradei SC, Maiolino A, de Azevedo AM, Colares M, Bouzas LF, Nucci M. Serum ferritin as risk factor for sinusoidal obstruction syndrome of the liver in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2009;114:1270–1275.
- 17) Lee SH, Yoo KH, Sung KW, et al. Hepatic veno-occlusive disease in children after hematopoietic stem cell transplantation: Incidence, risk factors, and outcome. *Bone Marrow Transplant* 2010;45:1287–1293.
- 18) Altes A, Remacha AF, Sureda A, Martino R, Briones J, Canals C, et al.: Iron overload might increase transplant-related mortality in haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2002, 29(12):987-9.
- 19) Kansu E. Kök hücre biyolojisi ve plastisitesinde güncel kavramlar. 4. Ulusal Kemik İliği Transplantasyonu ve Kök Hücre Tedavileri Kongresi. Bursa-Türkiye, 1-4 Mart 2007: 1-7.
- 20) Martin-Rendon E, Watt SM. Stem cell plasticity. *Br J Haematol* 2003; 122(6):877-891.
- 21) Avcu F. Kök hücre biyolojisi. 2. Ulusal kök hücre kongresi. Trabzon-Türkiye, 6-9 Eylül 2006: 45-47.
- 22) Ural AU. Hematopietik kök hücre. 2. Ulusal kök hücre kongresi. Trabzon-Türkiye, 6-9 Eylül 2006: 49-54.
- 23) Civin CI, Strauss LC, Fackler MJ, Trischnamm TM, Wiley JM, Loken MR. Positive stem cell selection-Basic science. *Progress in Clinical Biological Research* 1990; 333:387-401.
- 24) Ünal A, Sarı İ. Kök hücre kaynağı ve seçimi. Kan ve kemik iliği transplantasyonu kursu. İzmir-Türkiye, 17-18 Ocak 2004: 37-41.
- 25) Ural AU. Kemik iliği toplanması. Kan ve Kemik iliği transplantasyonu kursu. İzmir-Türkiye, 17-18 Ocak 2004: 50-53.

- 26) Sargın D. Kök hücre ve kök hücre tedavisi. XXX ulusal hematoloji kongresi, VII. Mezuniyet sonrası eğitim kursu. İstanbul-Türkiye, 12 Ekim 2003: 49-61.
- 27) Osgood EE, Riddle MC, Mathews TJ. Aplastic anemia treated with daily transfusions and intravenous marrow: case report. *Ann. Intern. Med* 1939; 13:357-367.
- 28) Gatti RA, Meuwissen HJ, Allen HD, Hong R, Good RA. Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. *Lancet* 1968; 2:1366-1369.
- 29) Appelbaum FR, Herzig GP, Ziegler JL, Graw RG, Levine AS, Deisseroth AB. Successful engraftment of cryopreserved autologous bone marrow in patients with malignant lymphoma. *Blood* 1978; 52:85-95.
- 30) Arpacı F. Türkiye kök hücre nakli verileri ve Türkiye de kök hücre transplantasyonunun tarihçesi. 2. Ulusal kök hücre kongresi. Trabzon-Türkiye, 6-9 Eylül 2006: 95-96.
- 31) Berk Ö, Uskent N, Yalçın A. ALL'li bir olguda HLA ve MLR kısmi uygunluk gösteren akrabasından allojeneik KİT. *Doğa Tr.Tıp ve Ecz. D.C* 1986; 10:237-246.
- 32) Uysal Z. Hepsidin ve demir metabolizması. 6. Hematoloji İlk Basamak Kursu Eğitim Kitabı;14-20; 33. Ulusal Hematoloji Kongresi; 16-19 Ekim 2007, Ankara.
- 33) Tüzün Y, Yakut M. Demir metabolizması ve Herediter Hemokromatozis. *Güncel Gastroenteroloji*. Haziran 2009. 13/2.94-101.
- 34) Beutler E. Hemochromatosis: genetics and pathophysiology. *Annu Rev Med* 2006;57:331-47.
- 35) Ganz T. Hepsidin and its role in regulating systemic iron metabolism. *Hematology/Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006;507:29-35.

36) Eolia Brissot, Bipin N. Savani, and Mohamad Mohtya. Management of High Ferritin in Long-Term Survivors After Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Seminars in Hematology*, Vol 49, No 1, January 2012, pp 35–42.

37) Adams PC, Barton JC. A diagnostic approach to hyperferritinemia with a non-elevated transferrin saturation. *J Hepatol*. 2011;55:453–8.

38) Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 2004;109:433–8.

39) Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106:3143_421.

40) Mendler MH, Turlin B, Moirand R, et al. Insulin resistance-associated hepatic iron overload. *Gastroenteroloji*. 1999; 117:1155–63.

41) Baker KS, Ness KK, Steinberger J, et al. Diabetes, hypertension, and cardiovascular events in survivors of hematopoietic cell transplantation: a report from the bone marrow transplantation survivor study. *Blood*. 2007;109:1765–72.)

42) Tichelli A, Bhatia S, Socie G. Cardiac and cardiovascular consequences after haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol*. 2008;142:11–26.

- 43) Tichelli A, Bucher C, Rovo A, et al. Premature cardiovascular disease after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Blood*. 2007;110:3463–71.
- 44) Moirand R, Kerdauid F, Loreal O, et al. Regulation of ferritin expression by alcohol in a human hepatoblastoma cell line and in rat hepatocyte cultures. *J Hepatol*.1995;23:431–9.
- 45) Aguilar-Martinez P, Schved JF, Brissot P. The evaluation of hyperferritinemia: an updated strategy based on advances in detecting genetic abnormalities. *Am J Gastroenterol*.2005;100:1185–94.
- 46) McDonald GB. Hepatobiliary complications of hematopoietic cell transplantation, 40 years on. *Hepatology*.2010;51:1450–60.
- 47) Strasser SI, Myerson D, Spurgeon CL, et al. Hepatitis C virus infection and bone marrow transplantation: a cohort study with 10-year follow-up. *Hepatology*. 1999;29:1893–9.
- 48) Strasser SI, Shulman HM, Flowers ME, et al. Chronic graft-versus-host disease of the liver: presentation as an acute hepatitis. *Hepatology*. 2000;32:1265–71.
- 49) Porter JB. Practical management of iron overload. *Br J Haematol*. 2001;115:239–52.
- 50) Tanno T, Bhanu NV, Oneal PA, et al. High levels of GDF15 in thalassemia suppress expression of the iron regulatory protein hepcidin. *Nat Med*. 2007;13:1096–101.)
- 51) Le Lan C, Loreal O, Cohen T, et al. Redox active plasma iron in C282Y/C282Y hemochromatosis. *Blood*. 2005;105:4527–31.

- 52) Pootrakul P, Breuer W, Sametband M, Sirankapracha P, Hershko C, Cabantchik ZI. Labile plasma iron (LPI) as an indicator of chelatable plasma redox activity in ironoverloaded beta-thalassemia/HbE patients treated with an oral chelator. *Blood*. 2004;104:1504–10.
- 53) Piperno A. Classification and diagnosis of iron overload. *Haematologica*. 1998;83:447–55.
- 54) Chotsampancharoen T, Gan K, Kasow KA, Barfield RC, Hale GA, Leung W. Iron overload in survivors of childhood leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Transplant*. 2009;13:348–52.
- 55) Kamble RT, Selby GB, Mims M, Kharfan-Dabaja MA, Ozer H, George JN. Iron overload manifesting as apparent exacerbation of hepatic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006;12:506–10.
- 56) Sucak GT, Yegin ZA, Ozkurt ZN, Aki SZ, Karakan T, Akyol G. The role of liver biopsy in the workup of liver dysfunction late after SCT: is the role of iron overload underestimated? *Bone Marrow Transplant*. 2008;42:461–7.
- 57) Angelucci E, Brittenham GM, McLaren CE, et al. Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassemia major. *N Engl J Med*. 2000;343:327–31.
- 58) Oshrine B, Lehmann LE, Duncan CN. Safety and utility of liver biopsy after pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2011;33:e92–7.
- 59) Wood JC, Enriquez C, Ghugre N, et al. MRI R2 and R2* mapping accurately estimates hepatic iron concentration in transfusion-dependent thalassemia and sickle cell disease patients. *Blood*. 2005;106:1460–5.
- 60) Hankins JS, McCarville MB, Loeffler RB, et al. R2* magnetic resonance imaging of the liver in patients with iron overload. *Blood*. 2009;113:4853–5.

- 61) Mavrogeni SI, Markussis V, Kaklamanis L, et al. A comparison of magnetic resonance imaging and cardiac biopsy in the evaluation of heart iron overload in patients with beta-thalassemia major. *Eur J Haematol.* 2005;75:241–7.
- 62) Carpenter JP, He T, Kirk P, et al. On T2* magnetic resonance and cardiac iron. *Circulation.* xx;123:1519_28.
- 63) Rose C, Ernst O, Hecquet B, et al. Quantification by magnetic resonance imaging and liver consequences of post-transfusional iron overload alone in long term survivors after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). *Haematologica.* 2007;92:850-3.
- 64) Majhail NS, DeFor T, Lazarus HM, Burns LJ. High prevalence of iron overload in adult allogeneic hematopoietic cell transplant survivors. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008;14:790–4.
- 65) Tomas JF, Pinilla I, Garcia-Buey ML, et al. Long-term liver dysfunction after allogeneic bone marrow transplantation: clinical features and course in 61 patients. *Bone Marrow Transplant.* 2000;26:649–55
- 66) Lucarelli G, Angelucci E, Giardini C, et al. Fate of iron stores in thalassemia after bone-marrow transplantation. *Lancet.* 1993;342:1388–91.
- 67) Muretto P, Del Fiasco S, Angelucci E, De Rosa F, Lucarelli G. Bone marrow transplantation in thalassemia: modifications of hepatic iron overload and associated lesions after long-term engrafting. *Liver.* 1994;14:14 –24.
- 68) McKay PJ, Murphy JA, Cameron S, et al. Iron overload and liver dysfunction after allogeneic or autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1996;17:63–6.
- 69) Angelucci E, Muretto P, Lucarelli G, et al. Phlebotomy to reduce iron overload in patients cured of thalassemia by bone marrow transplantation.

Italian Cooperative Group for Phlebotomy Treatment of Transplanted Thalassemia Patients. *Blood*. 1997;90:994–8.

70) Majhail NS, Lazarus HM, Burns LJ. A prospective study of iron overload management in allogeneic hematopoietic cell transplantation survivors. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16:832–7.

71) Busca A, Falda M, Manzini P, et al. Iron overload in patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: quantification of iron burden by a superconducting quantum interference device (SQUID) and therapeutic effectiveness of phlebotomy. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16:115–22.

72) Li CK, Lai DH, Shing MM, Chik KW, Lee V, Yuen PM. Early iron reduction programme for thalassaemia patients after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2000;25:653–6.

73) Giardini C, Galimberti M, Lucarelli G, et al. Desferrioxamine therapy accelerates clearance of iron deposits after bone marrow transplantation for thalassaemia. *Br J Haematol*. 1995;89:868–73.

74) Kaloyannidis P, Yannaki E, Sakellari I, et al. The impact of desferrioxamine postallogeneic hematopoietic cell transplantation in relapse incidence and disease-free survival: a retrospective analysis. *Transplantation*. 2010;89:472–9.

75) Hoke EM, Maylock CA, Shacter E. Desferal inhibits breast tumor growth and does not interfere with the tumoricidal activity of doxorubicin. *Free Radic Biol Med*. 2005;39:403–11.

76) Richardson DR. Iron chelators as therapeutic agents for the treatment of cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2002;42:267–81.

77) Pennell DJ, Berdoukas V, Karagiorga M, et al. Randomized controlled trial of deferiprone or deferoxamine in beta-thalassemia major patients with asymptomatic myocardial siderosis. *Blood*. 2006;107:3738–44.

78) Smith GC, Alpendurada F, Carpenter JP, et al. Effect of deferiprone or deferoxamine on right ventricular function in thalassemia major patients with myocardial iron overload. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2011;13:34.

79) Ağaoğlu L. Demir Yüklenmesi ve Oral Demir Şelatörleri. *Türk Hematoloji Derneği, Hematolojide destek tedavileri ve Enfeksiyonlar kursu*. 2007:61-62.

80) Alessandrino EP, Della Porta MG, Bacigalupo A, et al. WHO classification and WPSS predict posttransplantation outcome in patients with myelodysplastic syndrome: a study from the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO). *Blood*. 2008;112:895–902.

81) A. Mahindra, B. Bolwell, R. Sobecks et al., “Elevated ferritin is associated with relapse after autologous hematopoietic stem cell transplantation for lymphoma,” *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, vol. 14, no. 11, pp. 1239–1244, 2008.

82) Y. R. Kim, J. S. Kim, J.-W. Cheong, J. W. Song, and Y. H. Min, “Transfusion-associated iron overload as an adverse risk factor for transplantation outcome in patients undergoing reduced intensity stem cell transplantation for myeloid malignancies,” *Acta Haematologica*, vol. 120, no. 3, pp. 182–189, 2009

83) A. Mahindra, R. Sobecks, L. Rybicki et al., “Elevated pretransplant serum ferritin is associated with inferior survival following nonmyeloablative allogeneic transplantation,” *Bone Marrow Transplantation*, vol. 44, no. 11, pp. 767–768, 2009.

84) J. W. Lee, H. J. Kang, E. K. Kim, H. Kim, H. Y. Shin, and H. S. Ahn, "Effect of iron overload and iron-chelating therapy on allogeneic hematopoietic SCT in children," *Bone Marrow Transplantation*, vol. 44, no. 12, pp. 793–797, 2009.

85) Sosyal T.Hematopietik Kök Hücre Nakli Erken Dönem komplikasyonları. 6. Ulusal Kök Hücre Kongresi. Antalya-Türkiye,4-6 Mart 2010: 30-35.

86) Özdemir E.Hematopietik Kök Hücre Nakli Sonrası Geç Dönem Komplikasyonlar. 6. Ulusal Kök Hücre Kongresi. Antalya-Türkiye,4-6 Mart 2010: 36-37.

87) Arat M.Akut Graft Versus Host Hastalığı:Tanı ve Tedavi.6.Ulusal Kemik İliği Transplantasyonu ve Kök Hücre Tedavileri Kongresi.4-6 Mart 2010,Antalya:16-19.

88) Thomas ED. Bone marrow transplantation: A review. *Semin Hematol* 1999; 36:95-103.

89) Vogelsang GB, Hess AD. Graft-versus-host disease: New directions for a persistent problem. *Blood* 1994; 84:2061-2067.

90) Hill GR, Krenger W, Ferrara JL. The role of cytokines in acute graft-versus-host disease. *Cytokines Cell Mol Ther* 1997; 3:257-265.

91) Hill GR, Ferrara JL. The primacy of the gastrointestinal tract as a target organ of acute graft-versus-host disease:Rationale for the use of cytokine shields in allogeneic bone marrow transplantation.*Blood* 2000; 95:2754-2759.

92) Marmont AM, Horowitz MM, Gale RP, Sobocinski K, Ash RC, van Bekkum DW, Champlin RE, Dicke KA, Goldman JM, Good RA. T-cell depletion of HLA-identical transplants in leukemia. *Blood* 1991; 78:2120-2130.

93) Champlin RE, Passweg JR, Zhang MJ, Rowlings PA, Pelz CJ, Atkinson KA, Barrett AJ, Cahn JY, Drobyski WR, Gale RP, Goldman JM, Gratwohl A, Gordon-Smith EC, Henslee-Downey PJ, Herzig RH, Klein JP, Marmont AM, O'Reilly RJ, Ringdén O, Slavin S, Sobocinski KA, Speck B, Weiner RS, Horowitz MM. T-cell depletion of bone marrow transplants for leukemia from donors other than HLA-identical siblings: advantage of T-cell antibodies with narrow specificities. *Blood* 2000; 95:3996-4003.

94) Sale GE, Lerner KG, Barker EA, Shulman HM, Thomas ED. The skin biopsy in the diagnosis of acute GVHD in man. *Am J Pathology* 1977; 89:621-635.

95) Spencer GD, Hackman RC, McDonald GB, Amos DE, Cunningham BA, Meyers JD, Thomas ED. A prospective study of unexplained nausea and vomiting after marrow transplantation. *Transplantation* 1986; 42:602-607.

96) Shulman HM, Sharma P, Amos D, Fenster LF, McDonald GB. A coded histological study of hepatic graft-versus-host disease after human transplantation. *Hepatology* 1988; 8:463-470.

97) Storb R, Deeg HJ, Whitehead J, Appelbaum F, Beatty P, Bensinger W, Buckner CD, Clift R, Doney K, Farewell V. Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after marrow transplantation for leukemia. *N Engl J Med* 1986; 314:729-735.)

98) Vogelsang GB. Cyclosporine administration guidelines. Johns Hopkins University BMT Clinical Practice and Procedures Manual 2001.

99) Nash RA, Pepe MS, Storb R, Longton G, Pettinger M, Anasetti C, Appelbaum FR, Bowden RA, Deeg HJ, Doney K. Acute graft-versus-host disease:

Analysis of risk factors after allogeneic marrow transplantation and prophylaxis with cyclosporine and methotrexate. *Blood* 1992; 80:1838-1845.

100) Nash RA, Antin JH, Karanes C, Fay JW, Avalos BR, Yeager AM, Przepiorka D, Davies S, Petersen FB, Bartels P, Buell D, Fitzsimmons W, Anasetti C, Storb R, Ratanatharathorn V. Phase 3 study comparing methotrexate and tacrolimus with methotrexate and cyclosporine for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after marrow transplantation from unrelated donors. *Blood* 2000; 96:2062-2068.

101) Bacigalupo A, Lamparelli T, Bruzzi P, Guidi S, Alessandrino PE, di Bartolomeo P, Oneto R, Bruno B, Barbanti M, Sacchi N, Van Lint MT, Bosi A. Antithymocyte globulin for graft-versus-host disease prophylaxis in transplants from unrelated donors: 2 randomized studies from Gruppo Italiano Trapianti Midollo Osseo (GITMO). *Blood* 2001; 98:2942-2947.

102) Gilman AL, Chan KW, Mogul A, Morris C, Goldman FD, Boyer M, Cirenza E, Mazumder A, Gehan E, Cahill R, Frankel S, Schultz K. Hydroxychloroquine for the treatment of chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2000; 6:327-334.

103) Przepiorka D, Cleary K. Therapy of acute graft-versus-host disease in Hematopoietic Stem Cell Therapy, Eds ED Ball, J Lister, P Law. Philadelphia PA: Churchill Livingstone; 2000: 531-540.

104) Tutchka PJ, Farmer E, Beschorner WE. Therapy of acute graft-versus-host disease (GVHD)-Baltimore experience. *Exp Hematol* 1981; 9:26.

105) Lee SJ, Klein JP, Barrett AJ, Ringden O, Antin JH, Cahn JY, Carabasi MH, Gale RP, Giralt S, Hale GA, Ilhan O, McCarthy PL, Socie G, Verdonck LF, Weisdorf DJ, Horowitz MM. Severity of chronic graft-versus-host disease: As-

sociation with treatment-related mortality and relapse. *Blood* 2002;100:406-414.

106) Ferrara JL, Krenger W. Graft-versus-host disease: The influence of type 1 and type 2 T cell cytokines. *Transfus Med Rev* 1998; 12:1- 17.

107) Parkman R. Chronic graft-versus-host disease. *Curr Opin Hematol* 1998; 5:22-25.

108) Akpek G. Graft Versus Host Hastalığı Tanı ve Tedavisindeki Son Gelişmeler. 6. Ulusal Kök Hücre Kongresi. Antalya-Türkiye, 4-6 Mart 2010: 20-29.

109) Via CS. Kinetics of T cell activation in acute and chronic forms of murine graft-versus-host disease. *J Immunol* 1991;146:2603-2609.

110) Allen RD, Staley TA, Sidman CL. Differential cytokine expression in acute and chronic murine graft-versus-host-disease. *Eur J Immunol* 1993;23:333-337.

111) Rus V, Svetic A, Nguyen P, et al. Kinetics of Th1 and Th2 cytokine production during the early course of acute and chronic murine graft-versus-host disease. Regulatory role of donor CD8+ T cells. *J Immunol* 1995; 155:2396-2406.

112) Doutrelepont JM, Moser M, Leo O, et al. Hyper IgE in stimulatory graft-versus-host disease: role of interleukin-4. *Clin Exp Immunol* 1991;83:133-136.

113) Morris SC, Cheek RL, Cohen PL et al. Autoantibodies in chronic graft versus host result from cognate T-B interactions. *J Exp Med* 1990; 71:503-517.

114) Parkman R. Clonal analysis of murine graft-versus-host disease. I. Phenotypic and functional analysis of T lymphocyte clones. *J Immunol* 1986; 36:3543-3548.

115) Ferrara JL, Antin JH. The pathophysiology of graft-versus-host disease. In: ED Thomas, KG Blume, SJ Forman, eds. *Hematopoietic Cell Transplantation*. Massachusetts: Blackwell Science, 1999; pp 305-315.

116) Storb R, Deeg HJ, Pepe M, et al. Methotrexate and cyclosporine versus cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft-versus-host disease in patients given HLA-identical marrow grafts for leukemia: Long-term follow-up of a controlled trial. *Blood* 1989;73:1729-1734.

117) K Atkinson, V Farewell, R Storb, et al. Analysis of the infections after human bone marrow transplantation: role of genotypic nonidentity between marrow donor and recipient and of nonspecific suppressor cells in patients with chronic graft-versus-host disease. *Blood* 60:714-720, 1982.

118) WS Lapp, T Ghayur, M Mendes, et al. The functional and histological basis for graft-versus-host-induced immunosuppression. *Immunol Rev* 88:107-133, 1985.

119) GB Vogelsang. How I treat chronic graft-versus-host disease. *Blood* 97: 1196-1201, 2001.

120) HM Shulman, KM Sullivan, PL Weiden, GB McDonald, GE Striker, GE Sale, R Hackman, MS Tsoi, R Storb, ED Thomas. Chronic graft-versus-host syndrome in man. A long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients. *Am. J Med* 69:204-217, 1980.

- 121) Akpek G, Zahurak ML, Piantadosi S., et al. Development of a prognostic model for grading chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2001; 97:1219-1226.
- 122) Perez-Simon JA, Kottaridis PD, Martino R et al. Nonmyeloablative transplantation with or without alemtuzumab: comparison between 2 prospective studies in patients with lymphoproliferative disorders. *Blood* 2002; 100: 3121–3127.
- 123) Basara N, Baumann H, Kolbe K et al. Antithymocyte globulin for the prevention of graft-versus-host disease after unrelated hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia: results from the multicenter German cooperative study group. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35: 1011–1018.
- 124) Pavletic SZ, Carter SL, Kernan NA et al. Influence of T-cell depletion on chronic graft-versus-host disease: results of a multicenter randomized trial in unrelated marrow donor transplantation. *Blood* 2005; 106: 3308–3313.
- 125) MED Flowers. Traditional treatment of chronic graft-versus-host disease. *Blood and Marrow Transplantation Reviews* 12:5-8, 2002.
- 126) S Koc, W Leisenring, ME Flowers, C Anasetti, HJ Deeg, RA Nash, JE Sanders, RP Witherspoon, R Storb, FR Appelbaum, PJ Martin. Therapy for chronic graft-versus-host disease: a randomized trial comparing cyclosporine plus prednisone versus prednisone alone. *Blood* 100:48-51, 2002.
- 127) Couriel DR, Hosing C, Saliba R et al. Extracorporeal photochemotherapy for the treatment of steroid-resistant chronic GVHD. *Blood* 2006; 107: 3074–3080.

128) Greinix HT, Volc-Platzer B, Rabitsch W et al. Successful use of extra-corporeal photochemotherapy in the treatment of severe acute and chronic graft-versus-host disease. *Blood* 1998; 92: 3098–3104.

129) Akpek G, Lee SM, Anders V, Vogelsang GB. A highdose pulse steroid regimen for controlling active chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2001;7(9):495-502.

130) Arora M, Wagner JE, Davies S Met al. Randomized clinical trial of thalidomide, cyclosporine, and prednisone versus cyclosporine and prednisone as initial therapy for chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2001; 7: 265–273.

131) Johnston LJ, Brown J, Shizuru JA et al. Rapamycin (sirolimus) for treatment of chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005; 11: 47–55.

132) Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005 Dec;11(12):945-56.

133) Akpek G. Titrating Graft-Versus-Host Disease: Is It Worth a Try? *Bone Marrow Transplantation*,38(10):653-656, 2006.

134) McDonald GB, Hinds MS, Fischer LD, Schoch HG, Wolford JL, Banaji M, Hardin BJ, Shulman HM, Clift RA. Veno-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: A cohort study of 355 patients. *Ann Intern Med* 1993; 118:255-267.

135) Sucak GT. Sinüzoidal obstrüksiyon sendromu. 5. Ulusal Kemik iliği Transplantasyonu ve Kök Hücre Tedavileri Kongresi. Antalya-Türkiye, 6-9 Mart 2008: 80-86.

136) McDonald GB. Sinusoidal Obstruction Syndrome (Formerly known as veno-occlusive disease) of the liver: Etiology, diagnosis, prevention and treatment. American Society of Hematology, Education Book 2004: 380-389.

137) Jones RJ, Lee KS, Beschorner WE, Vogel VG, Grochow LB, Braine HG, Vogelsang GB, Sensenbrenner LL, Santos GW, Saral R. Veno-occlusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Transplantation* 1987; 44:778-783.

138) Rollins BJ. Hepatic Veno-occlusive disease. *Am J Med* 1986; 81:297-306.

139) Carreras E, Bertz H, Arcese W, Vernant JP, Tomás JF, Hagglund H et al. Incidence and outcome of hepatic veno-occlusive disease after blood or marrow transplantation: a prospective cohort study of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. European Group for Blood and Marrow Transplantation Chronic Leukemia Working Party. *Blood* 1998; 92:3599-3604.

140) Baron F, Deprez M, Beguin Y. The veno-occlusive disease of the liver. *Haematologica* 1997; 82:718-725.

141) Ho VT, Linden E, Revta C, Richardson PG. Hepatic veno-occlusive disease (VOD) after hematopoietic stem cell transplantation: Review and update on the use of Defibrotide. *Semin Thromb Hemost* 2007; 33:373-388.

142) Papadakis V. Veno-occlusive disease of the liver. *Haema* 2004; 7:435-447.

143) Kami M, Mori S, Tanikawa S, Akiyama H, Onozawa Y, Tanaka T, Okamoto R, Maeda Y, Sasaki T, Kaku H, Matsuura Y, Hiruma K, Sakamaki H. Risk factors for hepatic veno-occlusive disease after bone marrow transplantation: retrospective analysis of 137 cases at a single institution. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20:397-402.

144) Hasegawa S, Horibe K, Kawabe T, Kato K, Kojima S, Matsuyama T, Hirabayashi N. Veno-occlusive disease of the liver after allogeneic bone marrow transplantation in children with hematologic malignancies: incidence, onset time and risk factors. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22:1191-1197.

145) Krishnan A, Wheeler C. The use of defibrotide in BMT-associated veno-occlusive disease. *Blood* 1995; 86(suppl 1):221a.

146) Chopra R, Eaton JD, Grassi A, Potter M, Shaw B, Salat C, Neumeister P, Finazzi G, Iacobelli M, Bowyer K, Prentice HG, Barbui T. Defibrotide for the treatment of hepatic veno-occlusive disease: results of the European compassionate-use study. *Br J Haematol* 2000; 111:1122-1129.

147) Kumbasar ÖÖ. HKHN Sonrası Pulmoner Komplikasyonlar. 5. Ulusal kök hücre kongresi. Antalya-Türkiye, 6-9 Mart 2008: 90-98.

148) Tomblyn M, Chiller T, Hermann E, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: A global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15:1143.

149) Overview of infections following hematopoietic cell transplantation. <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-infections-following-hematopoietic-cell-transplantation>. Literature review current through: Mar 2012. | This topic last updated: Haz 17, 2010.

- 150) Wingard JR. Advances in the management of infectious complications after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1990; 6:371.
- 151) Wingard, JR. Prevention and treatment of bacterial and fungal infections. In: *Hospital Infections*, Forman, SJ, Blume, KG, Thomas, ED (Eds). Blackwell Scientific, Boston 1994. p.363.
- 152) Conterno LO, Wey SB, Castelo A. Risk factors for mortality in *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998; 19:32.
- 153) Papadakis KA, Vartivarian SE, Vassilaki ME, Anaissie EJ. *Stenotrophomonas maltophilia* meningitis. Report of two cases and review of the literature. *J Neurosurg* 1997; 87:106.
- 154) Slavin MA, Osborne B, Adams R, et al. Efficacy and safety of fluconazole prophylaxis for fungal infections after marrow transplantation--a prospective, randomized, double-blind study. *J Infect Dis* 1995; 171:1545.
- 155) Goodman JL, Winston DJ, Greenfield RA, et al. A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1992; 326:845.
- 156) Wingard JR, Merz WG, Rinaldi MG, et al. Association of *Torulopsis glabrata* infections with fluconazole prophylaxis in neutropenic bone marrow transplant patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37:1847.
- 157) Bodey GP, Mardani M, Hanna HA, et al. The epidemiology of *Candida glabrata* and *Candida albicans* fungemia in immunocompromised patients with cancer. *Am J Med* 2002; 112:380.
- 158) Anaissie E, Bodey GP, Kantarjian H, et al. Fluconazole therapy for chronic disseminated candidiasis in patients with leukemia and prior amphotericin B therapy. *Am J Med* 1991; 91:142.

159) Boutati EI, Anaissie EJ. Fusarium, a significant emerging pathogen in patients with hematologic malignancy: ten years' experience at a cancer center and implications for management. *Blood* 1997; 90:999.

160) Chang J, Powles R, Mehta J, et al. Listeriosis in bone marrow transplant recipients: incidence, clinical features, and treatment. *Clin Infect Dis* 1995; 21:1289.

161) Harrington RD, Woolfrey AE, Bowden R, et al. Legionellosis in a bone marrow transplant center. *Bone Marrow Transplant* 1996; 18:361.

162) Jantunen E, Ruutu P, Piilonen A, et al. Treatment and outcome of invasive Aspergillus infections in allogeneic BMT recipients. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26:759.

163) Neofytos D, Horn D, Anaissie E, et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal infection in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: analysis of Multicenter Prospective Antifungal Therapy (PATH) Alliance registry. *Clin Infect Dis* 2009; 48:265.

164) Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ, et al. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001-2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. *Clin Infect Dis* 2010; 50:1091.

165) Wald A, Leisenring W, van Burik JA, Bowden RA. Epidemiology of Aspergillus infections in a large cohort of patients undergoing bone marrow transplantation. *J Infect Dis* 1997; 175:1459.

166) Garcia-Vidal C, Upton A, Kirby KA, Marr KA. Epidemiology of invasive mold infections in allogeneic stem cell transplant recipients: biological risk factors for infection according to time after transplantation. *Clin Infect Dis* 2008; 47:1041.

- 167) Anaissie E. Opportunistic mycoses in the immunocompromised host: experience at a cancer center and review. *Clin Infect Dis* 1992; 14 Suppl 1:S43.
- 168) Morrison VA, Haake RJ, Weisdorf DJ. The spectrum of non-Candida fungal infections following bone marrow transplantation. *Medicine (Baltimore)* 1993; 72:78.
- 169) Cordonnier, C, Einsele, H, Beaume, J, et al. Management and incidence of *Pneumocystis carinii* pneumonia after stem cell transplant: A survey in the EBMT centers. In: 25th annual meeting European group for blood and marrow transplantation and 15th meeting of the nurses group; 1999 March 21-25; Hamburg, Germany.
- 170) Gluckman E, Traineau R, Devergie A, et al. Prevention and treatment of CMV infection after allogeneic bone marrow transplant. *Ann Hematol* 1992; 64 Suppl:A158.
- 171) Enright H, Haake R, Weisdorf D, et al. Cytomegalovirus pneumonia after bone marrow transplantation. Risk factors and response to therapy. *Transplantation* 1993; 55:1339.
- 172) Limaye AP, Huang ML, Leisenring W, et al. Cytomegalovirus (CMV) DNA load in plasma for the diagnosis of CMV disease before engraftment in hematopoietic stem-cell transplant recipients. *J Infect Dis* 2001; 183:377.
- 173) Hirsch R, Burke BA, Kersey JH. Toxoplasmosis in bone marrow transplant recipients. *J Pediatr* 1984; 105:426.
- 174) Shepp DH, Hackman RC, Conley FK, et al. *Toxoplasma gondii* reactivation identified by detection of parasitemia in tissue culture. *Ann Intern Med* 1985; 103:218.
- 175) Roy V, Weisdorf D. Mycobacterial infections following bone marrow transplantation: a 20 year retrospective review. *Bone Marrow Transplant* 1997; 19:467.

- 176) Kurzrock R, Zander A, Vellekoop L, et al. Mycobacterial pulmonary infections after allogeneic bone marrow transplantation. *Am J Med* 1984; 77:35.
- 177) Denier C, Bourhis JH, Lacroix C, et al. Spectrum and prognosis of neurologic complications after hematopoietic transplantation. *Neurology* 2006; 67:1990.
- 178) Ochs L, Shu XO, Miller J, et al. Late infections after allogeneic bone marrow transplantations: comparison of incidence in related and unrelated donor transplant recipients. *Blood* 1995; 86:3979.
- 179) Youssef S, Rodriguez G, Rolston KV, et al. Streptococcus pneumoniae infections in 47 hematopoietic stem cell transplantation recipients: clinical characteristics of infections and vaccine-breakthrough infections, 1989-2005. *Medicine (Baltimore)* 2007; 86:69.
- 180) Sullivan KM, Agura E, Anasetti C, et al. Chronic graft-versus-host disease and other late complications of bone marrow transplantation. *Semin Hematol* 1991; 28:250.
- 181) Kawasaki H, Takayama J, Ohira M. Herpes zoster infection after bone marrow transplantation in children. *J Pediatr* 1996; 128:353.
- 182) Nalesnik MA, Starzl TE. Epstein-Barr virus, infectious mononucleosis, and posttransplant lymphoproliferative disorders. *Transplant Sci* 1994; 4:61.
- 183) Rooney CM, Smith CA, Ng CY, et al. Use of gene-modified virus-specific T lymphocytes to control Epstein-Barr-virus-related lymphoproliferation. *Lancet* 1995; 345:9.
- 184) İdilman R. Viral Hepatitli Alıcı ve Vericide Yaklaşım. 5. Ulusal kök hücre kongresi. Antalya-Türkiye, 6-9 Mart 2008: 41-42.
- 185) Locasciulli A, Ljungman P, Cordonnier C. hepatitis viruses infection complicating the management of stem cell transplantation. In: 25th annual

meeting European group for blood and marrow transplantation and 15th meeting of the nurses group; 1999 March 21-25; Hamburg, Germany.

186) Peffault de Latour R, Lévy V, Asselah T, et al. Long-term outcome of hepatitis C infection after bone marrow transplantation. *Blood* 2004; 103:1618.

187) Kömürcü Ş. Mukozit Korunma ve Tedavisinde gelişmeler. 4. Ulusal kök hücre kongresi. Bursa-Türkiye, 1-4 Mart 2007:164-165.

188) Peterson DE, Keefe DM, Hutchins RD, Schubert MM. Alimentary tract mucositis in cancer patients: impact of terminology and assessment on research and clinical practice. *Support Care Cancer*. 2006 JUN; 14(6):499-504. Epub 2006 Apr 26.

189) Stiff PJ. The challenges of oral mucositis and its therapy. *J Support Oncol*. 2004 Mar-Apr; 2(2 Suppl 2):70-2.

190) Yeoh A, Gibson R, Yeoh E, Bowen J, Stringer A, Giam K, Logan R, Keefe D. Radiation therapy-induced mucositis: relationships between fractionated radiation, NF-kappaB, COX-1, and COX-2. *Cancer Treat. Rev.* 2006 Dec; 32(8):645-51.

191) Keefe D, Lees J, Horvath N. Palifermin for oral mucositis in the high-dose chemotherapy and stem cell transplant setting: the Royal Adelaide Hospital Cancer Centre experience. *Support Care Cancer*. 2006. May 3.

192) Beaven AW, Shea TC. Palifermin: a keratinocyte growth factor that reduces oral mucositis after stem cell transplant for haematological malignancies. *Expert Opin Pharmacother*. 2006 Nov; 7(16):2287-2299.

193) Cancer Therapy Evaluation Program 12 Revised March 23, 1998. Common Toxicity Criteria, Version 2.0. DCTD, NCI, NIH, DHHS March 1998.

194) Ascoglu S, Rex JH, de Pauw B, et al. Invasive Fungal Infections Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer; Mycoses Study Group of the National Institute of Allergy and

Infectious Diseases. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis* 2002; 34 : 7 – 14.

195) De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al . European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008; 46 : 1813 – 1821.

196) Sorrow ML, Maris MB, Storb R, et al. Hematopoietic Cell Transplantation(HCT)-specific Comorbidity Index:a new tool for risk assessment before allojenik HCT. *Blood* 2005.106:2912-2919.

197) Altes A, Remacha AF, Sadra P, et al: Early clinical impact of iron overload in stem cell transplantation: a prospective study. *Ann Hematol* 86:443, 2007.

198)Gaziev J, Sodani P, Polchi P, et al: Bone marrow transplantation in adults with thalassemia. *Ann N Y Acad Sci* 1054:196, 2005.

199) Bhatia M, Walters MC: Hematopoietic cell transplantation for thalassemia and sickle cell disease: past, present and future. *Bone Marrow Transplant* 41:109, 2008.

200) Witte T: The role of iron in patients after bone marrow transplantation. *Blood Rev* 22(suppl 2):S22, 2008.

201) Rizzo JD, Wingard JR, Tichelli A, et al: Recommended screening and preventive practices for long term survivors after hematopoietic cell transplantation: Joint recommendations of the European group for Blood and Marrow Transplantation, the Center for International Blood and Marrow Transp-

lant Research, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 12:138, 2006.

202) Knovich MA, Storey JA, Coffman LG, et al: Ferritin for the clinician. *Blood Rev* 23:95, 2008.

203) Hentze MW, Muckenthaler MU, Andrews NC. Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism. *Cell* 2004; 117:285–297.

204) Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med* 1999; 341:1986–1995.

205) Sahlstedt L, Ebeling F, Bonsdorff LV, et al: Non-transferrinbound iron during allogeneic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 113:836, 2001.

206) Altes A, Remacha AF, Sarda P et al: Frequent severe liver iron overload after stem cell transplantation and its possible association with invasive aspergillosis. *Bone Marrow Transplant* 34:505, 2004.

207) Dürken M, Herrnring C, Finckh B, et al: Impaired plasma antioxidative defense and increased non-transferrin-bound iron during high dose chemotherapy and radiochemotherapy preceding bone marrow transplantation. *Free Rad Biol Med* 28:887, 2000.

208) Dürken M, Nielsen P, Knobel S, et al: Non-transferrin-bound iron in serum of patients receiving bone marrow transplants. *Free Rad Biol Med* 22:1159, 1997.

209) Sharif Ali, Jason D, Javier Munoz, Veena Shah, Rick McKinnon, MT, George Divine, Nalini Janakiraman. Iron Overload in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Arch Pathol Lab Med*—Vol 136, May 2012:532-538.

210) Evens AM, Mehta J, Gordon LI: Rust and corrosion in hematopoietic stem cell transplantation: the problem of iron and oxidative stress. *Bone Marrow Transplant* 34:561, 2004.

211) Maertens J, Demuyneck H, Verbeken EK, et al: Mucormycosis in allogeneic bone marrow transplant recipients: report of five cases and review of the role of iron overload in the pathogenesis. *Bone Marrow Transplant* 24:307, 1999.

212) Bullen JJ, Rogers HJ, Spalding PB, et al: Natural resistance, iron and infection: a challenge for clinical medicine. *J Med Microbiol* 55:251, 2006 .

213) Marx JJM: Iron and infection: competition between host and microbes for a precious element. *Best Pract Res Clin Haematol* 15:411, 2002.

214) Reyes HM, Tingle EJ, Fenves AZ, et al: Pulmonary invasive mucormycosis in a patient with secondary iron overload following deferoxamine therapy. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 21:378, 2008.

215) Weinberg ED: Iron loading and disease surveillance. *Emerg Infect Dis* 5:346, 1999.

216) Miceli MH, Dong L, Graziutti ML, et al: Iron overload is a major risk factor for severe infection after autologous stem cell transplantation: a study of 367 myeloma patients. *Bone Marrow Transplant* 37:857, 2006.

217) Alexander J, Limaye AP, Ko CW, et al: Association of hepatic iron overload with invasive fungal infection in liver transplant recipients. *Liver Transplant* 12:1799, 2006.

218) Brandhagen DJ, Alvarez W, Therneau TM, et al: Iron overload in cirrhosis-HFE genotypes and outcome after liver transplantation. *Hepatology* 31:456, 2000.

- 219) Kontoyiannis DP, Chamilos G, Lewis RE, et al: Increased bone marrow iron stores is an independent risk factor for invasive aspergillosis in patients with high risk hematologic malignancies and recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer* 110:1303, 2007.
- 220) Peffault de Latour R, Lévy V, Asselah T, et al. Long-term outcome of hepatitis C infection after bone marrow transplantation. *Blood* 2004; 103:1618.
- 221) Sucak GT, Aki ZS, Yag˘ci M, et al: Treatment of sinusoidal obstruction syndrome with defibrotide: a single-center experience. *Transplant Proc* 39:1558, 2007.
- 222) Malcovati L: Impact of transfusion dependency and secondary iron overload on the survival of patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 31(suppl 3):S2, 2007.
- 223) Armand P, Kim HT, Cutler CS, et al: A prognostic score for patients with acute leukemia or myelodysplastic syndromes undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 14:28, 2008.
- 224) Philippe Armand, Marie-Michele Sainvil, Haesook T. Kim, Joanna Rhodes, Corey Cutler, Vincent T. Ho, et al. Does iron overload really matter in stem cell transplantation? *Am. J. Hematol.*: Subat 2012. DOI: 10.1002/ajh.23188.
- 225) J. de la Serna, R. Bornstein, M.-J. Garc´ıa-Bueno, and J.-J. Lahuerta-Palacios, "Iron depletion by phlebotomy with recombinant erythropoietin prior to allogeneic transplantation to prevent liver toxicity," *Bone Marrow Transplantation*, vol. 23, no. 1, pp. 95–97, 1999.
- 226) Lucarelli G, Gaziev J. Advances in the allogeneic transplantation for thalassemia. *Blood Rev* 2008;22:53-63.

227) Takatoku M, Uchiyama T, Okamoto S et al. Retrospective nationwide survey of Japanese patients with transfusion-dependent MDS and aplastic anaemia highlights the negative impact of iron overload on morbidity/mortality. *Eur J Haematol* 2007;78:487-494.

228) Leitch HA. Improving clinical outcome in patients with myelodysplastic syndrome and iron overload using iron chelation therapy. *Leuk Res* 2007;31(Suppl 3):S7-9.

229) Rose C, Brechignac S, Vassilief D et al. Positive impact of iron chelation therapy (CT) on survival in regularly transfused MDS patients. A prospective analysis by the GFM. *Blood* 2007;110: abstract 249.