



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ**  
**ONDOKUZMAYIS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI**  
**ABD**

**SAAETTİN VASFİ BAYSAL ÇOCUK KÖK HÜCRE NAKİL**  
**ÜNİTESİNDE OCAK 2009-MAYIS 2011 YILLARI ARASINDA KÖK**  
**HÜCRE NAKLİ UYGULANAN HASTALARIN GERİYE DÖNÜK**  
**OLARAK İNCELENMESİ**

**DR.VİLDAN GÜNGÖRER**  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**DOÇ. DR. TUNÇ FIŞGIN**  
**SAMSUN**

**2013**

## **TEŞEKKÜR**

Öncelikle tez çalışmam boyunca en büyük teővik ve desteği yapan, çalışmalarımda bana gönülden destek veren ve bu süreçte anlayışını hiç esirgemeyen sevgili eőim Bülent GÜNGÖRER'e teőekkürü borç bilirim.

Bir bilim adamı olarak kendisini örnek aldığım, asistanlığım boyunca kendimi geliőtirmemde büyük katkısı bulunan çok değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Tunç FIŞGIN'a, ocuk Hematoloji Bilim Dalı'nda görev yapan diğer hocalarıma ve Saadettin Vasfi Baysal ocuk Kök Hücre Nakil Merkezi'ndeki tüm çalışanlara, yardımlarından dolayı ocuk Alerji ve İmmünoloji yan dal uzmanı Dr. Őükrü GÜNER'e ve bu süreçte bana destek olup yol gösteren asistan arkadaşlarıma sonsuz teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	II
İÇİNDEKİLER.....	III
TABLO LİSTESİ.....	VI
ŞEKİL VE GRAFİK LİSTESİ.....	VIII
KISALTMALAR LİSTESİ.....	IX
ÖZET.....	XI
ABSTRACT.....	XIII
1.GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.TARİHÇE.....	2
2.2.KÖK HÜCRE.....	3
2.2.1.Kök Hücre Çeşitleri.....	4
2.3.HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ.....	5
2.3.1.Allogenik Hematopoetik Kök Hücre Nakli.....	5
2.3.2.Otolog Hematopoetik Kök Hücre Nakli.....	6
2.3.3.Singeneik Hematopoetik Kök Hücre Nakli.....	7
2.4.KÖK HÜCRE KAYNAĞI.....	7
2.4.1.Kemik İliği.....	7
2.4.2.Periferik Kan.....	7
2.4.3.Kordon Kanı.....	8
2.4.4.Fetal Karaciğer.....	8
2.5.HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ ENDİKASYONLARI.....	8
2.5.1.AKUT MYELOİD LÖSEMİ.....	11
2.5.2.AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ.....	11
2.5.3.KRONİK MYELOİD LÖSEMİ.....	12
2.5.4.LENFOMALAR.....	12
2.5.4.1.Hodgkin Lenfoma.....	12
2.5.4.2.Non Hodgkin Lenfoma.....	12
2.5.5.SOLİD TÜMÖRLER.....	13
2.5.6.ANEMİLER.....	14
2.5.7.İMMÜN SİSTEM VE FAGOSİTER SİSTEM HASTALIKLARI.....	16

2.6.HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ TEDAVİ EVRELERİ.....	16
2.6.1.HASTA HAZIRLIK AŞAMASI.....	17
2.6.2.DÖNOR HAZIRLIK AŞAMASI.....	18
2.6.3.KATATER TAKILMASI VE NAKİL ÜNİTESİNE GİRİŞ.....	18
2.6.4.HAZIRLIK REJİMİ.....	18
2.6.5.KÖK HÜCRE İNFÜZYONU.....	19
2.6.6. NAKİL SONRASI TEDAVİ.....	20
2.6.7.HEMATOPOETİK YENİDEN YAPILANMANIN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	20
2.6.8.KİMERİZM DEĞERLENDİRİLMESİ.....	21
2.7.KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI GÖRÜLEN KOMPLİKASYONLAR.....	21
2.7.1.HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI ERKEN DÖNEM KOMPLİKASYONLAR.....	21
2.7.1.1.Akut Verici Atak Hastalığı.....	21
2.7.1.2.Enfeksiyonlar.....	21
2.7.1.3.Engrafman Yetmezliği.....	22
2.7.1.4.Sinüzoidal Obstrüksiyon Sendromu.....	22
2.7.1.5.Hematopoetik Kök Hücre Nakline Bağlı Trombotik Mikroanjiopati... ..	24
2.7.1.6.Hemorajik Sistit.....	24
2.7.2.HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI GEÇ DÖNEM KOMPLİKASYONLAR.....	25
2.7.2.1.Kronik Verici Atak Hastalığı.....	25
2.7.2.2.Geç Enfeksiyonlar.....	26
2.7.2.3.Kronik Pulmoner Komplikasyonlar.....	26
2.7.2.4.Endokrin Komplikasyonlar.....	26
2.7.2.5.Kardiyak Komplikasyonlar.....	26
2.7.2.6.Nörolojik Komplikasyonlar.....	26
2.7.2.7.Göz Komplikasyonları.....	26
2.7.2.8.Hematolojik Komplikasyonlar.....	26
2.7.2.9.İkincil Maligniteler.....	27
3.HASTALAR VE METODLAR.....	28
4.İSTATİSTİK.....	31
5.BULGULAR.....	32

6.TARTIŞMA.....	74
7.SONUÇLAR.....	87
8.KAYNAKLAR.....	90
9.TEZ DANIŞMAN NOTU.....	105

## TABLolar LİSTESİ

Tablo 1:EBMT' ye Göre HKHN Endikasyonları.....	10
Tablo 2:SOS Tanı Kriterleri.....	22
Tablo 3:Akut Verici Atak Hastalığı Modifiye Keystone Kriterleri.....	29
Tablo 4:Olguların Yaş Dağılımları.....	32
Tablo 5:Dönorlerin Demografik Verileri.....	34
Tablo 6:Kullanılan Kök Hücre Miktarları.....	35
Tablo 7:Kullanılan Hazırlık Rejimleri Dağılımı.....	35
Tablo 8:Tanılara Göre ve Toplam Engrafman Zamanı.....	36
Tablo 9:Nakil Türüne Göre Engrafman Zamanları.....	37
Tablo 10:Verilen Kök Hücre Miktarına Göre Engrafman Zamanının Değerlendirilmesi.....	37
Tablo 11:Kök Hücre Ürününe Göre Engrafman Zamanı.....	39
Tablo 12:Tanı Gruplarına Göre Kullanılan Kan Ürünü Miktarları.....	40
Tablo 13:Tanılara Göre CMV İnfeksiyonu Sıklığı.....	41
Tablo 14:Mukozit Dağılımı.....	42
Tablo 15:Tanılara Göre Mukozit Süreleri ve Aralarındaki İlişki.....	45
Tablo 16:Tanı Gruplarına Göre Mukozit Süreleri.....	44
Tablo 17:Kullanılan Hazırlık Rejimine Göre Mukozit Süreleri.....	45
Tablo 18:En Sık Kullanılan Hazırlık Rejimlerinin Mukozit Süreleriyle İlişkisi.....	46
Tablo19:Kök Hücre Ürünü İle Mukozit Süreleri Arasındaki İlişki.....	47
Tablo 20:Mukozit Gelişimi İle Verilen Kök Hücre Miktarları Arasındaki İlişki.....	47
Tablo 21:Nakil Hastalarında Komplikasyon Dağılımları.....	48
Tablo 22:Tanılara Göre Komplikasyon Dağılımları.....	49
Tablo 23:SOS İle Verilen Kök Hücre Miktarı Arasındaki İlişki.....	49
Tablo 24:KİT Ünitesinde Kalış Süresi İle Gelişen Komplikasyonlar Arasındaki İlişki.....	50
Tablo 25:Febril Nötropeni.....	50
Tablo 26:Febril Nötropenide Odaklar.....	51
Tablo 27:Tanı Gruplarına Göre Febril Nötropeni.....	52
Tablo 28:Febril Nötropenide Tanılara Göre Odaklar.....	53
Tablo29:Febril Nötropenide Tedavi.....	54
Tablo 30:Febril Nötropenide Kullanılan Diğer İlaçlar.....	55
Tablo 31:Alınan Tedaviye Göre Ateşin Düştüğü Günün Değerlendirilmesi.....	56
Tablo 32:Tanı Gruplarına Göre Ateşi Düştüğü Günün Değerlendirilmesi.....	57
Tablo 33:Kataterde Üreme Sıklığı.....	58

Tablo 34:Kataterde Üreyen Mikroorganizmalar.....	58
Tablo 35:Febril Nötropeni İle Verilen Kök Hücre Miktarı Arasındaki İlişki.....	59
Tablo 36:Tanılara Göre Hemorajik Sistit Dağılımı.....	59
Tablo 37:Hemorajik Sistit İle Verilen Kök Hücre Miktarı Arasındaki İlişki.....	60
Tablo 38:Tanılara Göre VAH Gelişim Sıklığı.....	60
Tablo39:Tanı Gruplarına Göre VAH Gelişim Dağılımı.....	61
Tablo 40:VAH İle Verilen Kök Hücre Miktarı Arasındaki İlişki.....	61
Tablo 41:Mukozit İle VAH Arasındaki İlişki.....	62
Tablo 42:Tanılara Göre TPN İhtiyacı.....	63
Tablo 43:Tanılara Göre Alınan TPN Süreleri.....	64
Tablo 44:Tanılara Göre Kimerizmler.....	66
Tablo 45:Talasemi Majorde Hepatik Fibrozis.....	67
Tablo 46:Talasemi Mutasyonları Dağılımı.....	68
Tablo 47:Kök Hücre Ürününe Göre Sağkalım.....	69
Tablo 48:Prognoz.....	70
Tablo 49:Kullanılan Hazırlık Rejimi İle Prognoz Arasındaki İlişki.....	71
Tablo 50:Prognoz 2.....	72
Tablo 51:Nakil İlişkili Mortalite.....	73
Tablo 52:Kök Hücre Nakli Parasal Veriler.....	74
Tablo53:Kök Hücre Nakli Toplam Gelir.....	74

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1:Kök Hücre Bölünme Aşamaları.....	3
Şekil 2:Kök Hücre Çeşitleri.....	4
Şekil 3:Hematopoezis.....	5
Şekil 4:Hematopoetik Kök Hücre Nakil Evreleri.....	16

## GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1:Cinsiyet Dağılımı.....	30
Grafik 2:Olguların Tanılara Göre Dağılımı.....	31
Grafik 3:Nakil Türleri Dağılımı.....	31
Grafik 4:Kullanılan Kök Hücre Ürünü Dağılımı.....	32
Grafik 5:TNC/kg İle Trombosit Engrafman Zamanı İlişkisi .....	38
Grafik 6:Tanılara Göre Mukozit Süreleri.....	44
Grafik 7:Kullanılan Hazırlık Rejimi İle Mukozit Süreleri Arasındaki İlişki.....	46
Grafik 8:Kullanılan Antibiyotiğe Göre Ateşin Düştüğü Gün.....	56
Grafik 9:Tanılara Göre Ateşin Düştüğü Gün.....	57
Grafik 10:Tanılara Göre TPN Alım Süresi.....	64
Grafik 11:KİT Ünitesinde Ortalama Yatış Süresi.....	68
Grafik 12:Prognoz.....	70
Grafik 13:Nakil İlişkili Mortalite Oranı.....	71
Grafik 14:Sağkalım Analizi.....	72
Grafik 15:Prognoz 2.....	72
Grafik 16:Sağkalım Analizi 2.....	73



## **KISALTMALAR LİSTESİ**

AA: Aplastik Anemi

ADA: Adenozin Deaminaz

AHKHN: Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Nakli

ALL: Akut Lenfoblastik Lösemi

AML: Akut Myeloblastik Lösemi

ATG: Anti Timosit Globulin

AVAH: Akut Verici Atak Hastalığı

AZO: Azotioprin

BCNU: Karmustin

BFM: Berlin Frankfurt Münster

BUS: Busulfan

CCNU: Lomustine

CMV: Sitomegalovirüs

DBA: Diamond Blackfan Anemisi

DEB: Diepoksibütan

EBMT: European Group for Blood and Marrow Transplantation

EBV: Epstein Barr Virüs

ETO: Etoposid

FAA: Fanconi Aplastik Anemisi

FLUD: Fludarabin

G-CSF: Granülosit Stimüle Edici Faktör

GM-CSF: Granülosit Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör

HCV: Hepatit C Virüsü

HHV: Human Herpes Virüs

HIV: Human İmmündeficiency Virüs

HKHN: Hematopoetik Kök Hücre Nakli

HL: Hodgkin Lenfoma

HLA: Human Lökosit Antijen

HS: Hemorajik Sistit

HYDRO: Hidroksiüre

İY: İmmün Yetmezlik

KARBO: Karboplatin

KHT: Kök Hücre Nakli  
Kİ: Kemik İliği  
KK: Kordon Kanı  
KML: Kronik Myelositer Lösemi  
KVAH: Kronik Verici Atak Hastalığı  
MDS: Myelodisplastik Sendrom  
MELF: Melfalan  
MMF: Mikofenolat Mofetil  
MNC: Mononükleer Hücre  
MTX: Metotrexat  
NHL: Non Hodgkin Lenfoma  
OHKHN: Otolog Hematopoetik Kök Hücre Nakli  
PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu  
PK: Periferik Kan  
PTLD: Post Transplant Lenfoproliferatif Disease  
PUVA: Psralen Ultra Viyole A  
RSV: Respiratuar Sinsityal Virüs  
RT: Radyoterapi  
SA: Sideroblastik Anemi  
SCID: Ağır Kombine İmmün Yetmezlik  
SHKHT: Singeneik Hematopoetik Kök Hücre Nakli  
SİKLO. Siklofosamid  
SOS: Sinüzoidal Obstrüksiyon Sendromu  
SSS: Santral Sinir Sistemi  
Std. S.: Standart Sapma  
STR: Short Tandem Repeat  
TNC: Total Nükleuslu Hücre  
TPN: Total Parenteral Nütrisyon  
TR1:1. Tam Remisyon  
TR2:2. Tam Remisyon  
TTP: Trombotik Trombositopenik Purpura  
VAH: Verici Atak Hastalığı  
VZV: Varisella Zoster Virüsü

# SAADETTİN VASFİ BAYSAL ÇOCUK KÖK HÜCRE NAKİL ÜNİTESİNDE ŞUBAT 2009-MAYIS 2011 YILLARI ARASINDA KÖK HÜCRE NAKLİ UYGULANAN HASTALARIN GERİYE DÖNÜK OLARAK İNCELENMESİ

## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada HKHN yapılan hastaların demografik verileri, nakil sırasında verilen CD34+ kök hücre miktarı, uygulanan hazırlık rejimleri, nakil ile ilişkili ve nakilden bağımsız gelişen komplikasyonlar ve bu komplikasyonlarda uygulanan tedaviler gibi nakil başarısını etkileyebilecek faktörler göz önüne alınarak, nakil sonuçlarının kesitsel analizinin yapılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmaya 1 Şubat 2009-31 Mayıs 2011 tarihleri arasında Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Saadettin Vasfi Baysal Çocuk Kök Hücre Nakil Ünitesinde hematopoetik kök hücre nakli uygulanan 44 hasta dahil edildi. Hastalara ait veriler hasta dosyalarından, hemşire gözlemlerinden, bilgisayar bilgi sisteminden geriye dönük olarak toplandı.

**Bulgular:** Olguların yaşları 6 ay ve 18 yaş arasında değişmekte olup ortalama  $9,6 \pm 4,6$  idi. Olguların 15'i (%34,1) Talasemi Major, 6'sı Fankoni Aplastik anemisi (%13,6), 5'i Aplastik anemi (%11,4), 5'i ALL (%11,4), 4'ü AML (%9,1), 2'si Nöroblastom (%4,5), 2'si KML (%4,5), 2'si Diamond Blackfan anemisi (%4,5), 1'i Ağır Kombine İmmün Yetmezlik (%2,3), 1'i Sideroblastik anemi (%2,3), 1'i Nonhodgkin lenfoma (%2,3) hastasıydı. Olgulara verilen ortalama kök hücre volümü ortalama  $376,47 \pm 275$  ml, total çekirdekli hücre sayısı (TNC/kg)  $8,6 \times 10^8 \pm 3,8 \times 10^8$ , mononükleer hücre sayısı (MNC/kg)  $2,79 \times 10^8 \pm 2,08 \times 10^8$ , CD34/kg miktarı ise  $7,99 \times 10^6 \pm 4,61 \times 10^6$  olarak hesaplandı. Nakil yapılan olguların nötrofil engrafman ortalaması  $15,9 \pm 4,99$  gün, trombosit engrafman ortalaması  $22,8 \pm 13,4$  gündü. Nötrofil engrafmanının periferik kök hücre verilen hastalarda kemik iliği+kordon kanı verilen hastalara göre daha kısa sürede geliştiği görüldü ( $p=0,03$ ). Ayrıca TNC/kg miktarı arttıkça trombosit engrafman zamanı azaldığı tespit edildi ( $p=0,047$ ). Kök hücre nakil ünitesinde yatış süresince 4 hastada (%9,1) sinüzoidal obstrüksiyon sendromu, 42 hastada (%95, 5 ) febril nötropeni, 3 hastada (%6,8) hemorajik sistit, 3 hastada (%6,8) konvülzyon, 24 hastada (%54,5) katater enfeksiyonu geliştiği görüldü. Febril nötropeni gelişen olguların 26 'sında (%61,9) odak mevcutken, 16'sında (%38,1) odak tespit edilemedi. Verici atak hastalığı 44 hastanın 6'sında (%13,6) gelişti. Toplamda 44 hastanın 7'sinin (%15,9) eksitus olduğu, eksitus olan hastaların 4'ünün nakil ilişkili (%9,1) sebeplerden, 3'ünün ise (%6,8) hastalık

progresyonu nedeniyle eksitus olduğu görüldü. Olguların 7'sinde (%15,9) nüks gelişirken 30 hastada (%68,2) hastalısız sağkalım sağlandı. Ortanca sağkalım 397,8 gündü. Kemik iliği + kordon kanı alanlarda sadece periferik kan alanlara göre sağ kalımın daha uzun sürdüğü görüldü(P=0,03). Kaplan Meier'e göre toplam sağkalım analizi sonucu %84 olarak bulundu. Kök hücre naklindeki parasal veriler incelendiğinde hasta başına ortalama kazancın 49,045±4,705 lira olduğu görüldü.

**Sonuç:** Hematopoetik kök hücre nakli birçok hastalıkta standart tedavi yöntemi olarak kullanılmaya başlanmıştır. Ancak morbidite ve mortalite oranı yüksektir. Bu yüzden nakil başarısının etkileyebilecek faktörler ayrıntılı incelenmeli, profilaktik ve tedavi amaçlı kullanılan yöntemlerin sonuçları değerlendirilmeli ve nakil sonuçlarının gün geçtikçe iyileştirilmesi hedeflenmelidir. Bizim çalışmamızda febril nötropeni ve katater enfeksiyonu oranı yüksek olarak bulunmuştur buna rağmen enfeksiyona bağlı mortalitenin düşük olması merkezimiz açısından cesaret vericidir. Çalışmamızda kök hücre kaynağı olarak kordon kanı+ kemik iliğinin birlikte kullanılmasının sağkalımı olumlu olarak etkilediği saptanmış olmakla birlikte bu konuda daha geniş serilerin sonuçlarına ihtiyaç vardır. Kök hücre nakli grup çalışması olarak yürütölen oldukça komplike bir hastanın yönetim sürecidir bununla birlikte kuruma ciddi gelir sağlayan bir işlem olarak görölmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Hematopoetik kök hücre nakli, prognoz, nakil ilişkili mortalite, komplikasyon

# **A RETROSPEKTIF STUDY OF HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTED PATIENTS IN SAADETTIN VASFI BAYSAL CHILDREN STEM CELL TRANSPLANTATION UNIT BETWEEN FEBRUARY 2009 AND MAY 2011**

## **ABSTRACT**

**Objective:** In this study, we examined the factors like demographic data, amount of CD34 + stem cells, the preparatory regimens, transplant-related and transplant independent complications, and treatment of these complications which that may affect the success of transplant and aimed cross-sectional analysis of the results of hematopoietic stem cell transplantation.

**Materials and Methods:** This study is included 44 patients who applied hematopoietic stem cell transplant between 1 February 2009 - 31 May 2011 in Saadettin Vasfi Baysal Children Stem Ünit. Data from patient were collected retrospectively files from patients, observation file of nurses and computer information system.

**Results:** The age of the patients ranged between 6 months and 18 years and the mean age was  $9,6 \pm 4,6$ . 15 (34.1%) of the cases were thalassemia major, 6 (13.6%) of the cases were Fanconi aplastic anemia, 5 (11.4%) of the cases were Aplastic anemia, 5 (11,4%) of the cases were ALL, 4 (9.1%) of the cases were AML, 2 (4.5%) of the cases were Neuroblastoma, 2 of the cases were CML , 2 (4.5%) of the cases were Diamond Blackfan anemia, 1 (2.3%) of the cases were severe combined immunodeficiency, 1of the cases were Sideroblastic anemia and 1 (2.3%) of the cases were Nonhodgkin lymphoma (2.3%). The average stem-cell volume was  $376.47 \pm 275$  ml, the average number of total nucleated cell (TNC / kg) were  $8.6 \times 10^8 \pm 3.8 \times 10^8$ , the average number of mononuclear cells (MNC / kg) were  $2.79 \times 10^8 \pm 2.08 \times 10^8$ , and the average number of CD34/kg were  $7.99 \times 10^6 \pm 4.61 \times 10^6$  calculated. The average neutrophil engraftman days were mean  $15.9 \pm 4.99$  and the average platelets engraftman days mean were  $22.8 \pm 13.4$  of transplanted patients. Neutrophil engraftman in patients receiving peripheral blood stem cells were developed in a shorter time ( $p = 0.03$ ). In addition, the TNC / kg was decreased with increase of platelet engraftman time. ( $P = 0.047$ ). Stem cell transplant unit during hospitalization sinusoidal obstruction syndrome developed in 4 patients (9.1%), febrile neutropenia was developed in 42 patients (95%, 5), hemorrhagic cystitis was developed in 3 patients (6.8%), convulsion was developed in 3 patients (6.8%) and catheter infection was developed in 24 patients (% 54.5). 26 (61.9%) patients with febril neutropenia had a source for infection, the other 16 (38.1%) patients' source for infection could not be

determined. Graft versus host disease developed in 6 (13.6%) of 44 patients. In total, 7 (15.9%) patients died, 4 (9.1%) of them the transport associated reasons and 3 patient (6.8%) died due to disease progression. In 7 cases (15.9%) recurrences developed while 30 patients (68.2%) achieved event free survival. The median survival was 397.8 days. Use of cord blood stem cell and bone marrow stem cell together for transplantation showed a longer duration of survival ( $P = 0.03$ ). According to Kaplan Meier analysis of overall survival was 84% as a result. When the financial data analyzed for stem cells transplant, the average earnings were found  $49.045 \pm 4.705$  Turkish liras per patient.

**Conclusion:** Hematopoietic stem cell transplantation has been used as a method of standard treatment for many diseases. However, stem cell transplantation had a high rate of morbidity and mortality. Therefore, factors that may affect the success of transplantation should be examined further, prophylactic and therapeutic treatment results evaluated and the results of transport should be targeted to improve day by day. In our study, febrile neutropenia, and catheter infection rate was still high but infection-related mortality is low and this satisfactory in terms of our center. Stem cell transplantation management is the process of group work carried out in a very complicated process that comes with it is seen as a serious institution.

**Key Words:** Hematopoietic stem cell transplantation, prognosis, transplant related mortality, complication

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Farklı hücre çeşitlerine dönüşebilme ve kendini yenileme potansiyeline sahip hücrelere kök hücre adı verilmektedir (1,2). Kanın hücresel elemanlarını yapılandıran ve şekillendiren hücrelere hematopoetik kök hücre adı verilir. Hematopoetik kök hücreler tüm kan hücrelerinin öncülleridirler (3). 50 yıllık bir çalışmadan sonra hematopoetik kök hücreleri tedavide kullanılabilecek düzeyde bilgiye ulaşılmıştır. Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN), kök hücre kaynağına göre; kemik iliği nakli, periferik kan kök hücre nakli, kordon kanı nakli olarak üçe ayrılır. Ayrıca kök hücre nakli, kök hücrenin temin edildiği donöre göre; Otolog hematopoetik kök hücre nakli (OHKHN), allojenik hematopoetik kök hücre nakli (AHKHN) ve sinjeneik hematopoetik kök hücre nakli olarak üçe ayrılır (4). Günümüzde kök hücreler kan, immün sistemi, kanser ve kronik inflamatuvar hastalıklar olmak üzere birçok hastalığın tedavisinde rutin olarak kullanılmaktadır(5).

Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Saadettin Vasfi Baysal Çocuk Kök Hücre Nakil Ünitesinde 2009 yılından bu yana hematolojik kök hücre (HKHN) nakli uygulanmaktadır. Bu çalışmada merkezimizde 1 Şubat 2009-31 Mayıs 2011 yılları arasında HKHN yapılan hastaların demografik verileri, nakil sırasında verilen CD34+ kök hücre miktarı, uygulanan hazırlık rejimleri, nakil ile ilişkili ve nakilden bağımsız gelişen komplikasyonlar ve bu komplikasyonlarda uygulanan tedaviler gibi nakil başarısını etkileyebilecek faktörler göz önüne alınarak, nakil sonuçlarının kesitsel analizinin yapılması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. TARİHÇE

Tarihte ilk transplantasyon 1455 Papa Innocent VIII 'e uygulanmıştır. On yaşlarındaki 3 çocuktan alınan kan, komaya giren Papa'ya ağız yolu ile verilmiş ancak bunun sonucunda Papa ve üç çocuk ölmüştür. Papa'nın yaşamı için üç çocuğun ölümüne yol açan bu ilk nakil girişimi Papa'nın eleştirilmesi ile Protestanlığın gelişiminde bir dönüm noktası olmuştur.

İlk KHN uygulaması, 1891de Brown-Sequard ve dArsonaval tarafından, kemik iliği yetersizliği olan bir hastaya kemik iliği oral yolla verilerek yapılmıştır(6). Barnes ve arkadaşları, 1956 yılında lösemili farelerin radyasyon ve kemik iliği nakli ile tedavi edilebileceğini göstermiştir. İnsanlardaki uygulamalar ise 1957 yılında Thomas ve Ferrebee tarafından başlatılmış, fakat sonuçlar beklendiği gibi olmamıştır. E. Donald Thomas damardan verilen kemik iliği hücrelerinin kemik iliğinde yerleştiğini ve yeni kan hücrelerini oluşturduğunu göstermiş ve bu konuda yaptığı çalışmalardan dolayı nobel ödülü kazanmıştır(7). İlk başarılı kök hücre nakli ise 1968 yılında Minnesota Üniversitesinde Robert A. Good tarafından immün yetmezliği olan 2 hastada gerçekleştirilmiştir(8,9).Thomas ve arkadaşları 1972 yılında ilk defa ciddi aplastik anemide allojeneik kök hücre naklini uygulamışlardır (7). Akraba dışı vericiden allojenik ilk kök hücre nakli ise 1979 yılında Hansen ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir. Kordon kanı ise ilk kez 1988'de kök hücre nakli amacıyla kullanılmıştır (10).

Çocuklarda ise uzun yıllar KHN uygulamaları istenen düzeye bir türlü ulaşamamıştır (3). 1969'da de Korning Ağır Kombine İmmün Yetmezlik (SCID)'te ilk başarılı pediatrik uygulamayı yapmıştır. (8). 1980- 1990 döneminde AKHN'de doku grubu (HLA) uygun kardeş dışında "Alternatif Donör'lerin kullanımı, verici atak hastalığı (VAH)'da Cyclosporin A'nın (CSA) uygulanması (Powles, 1980) nakildeki başarıyı arttırmıştır (9,11). 1984'de Gluckman, Fanconi anemisinde ilk başarılı KHN'ni bildirmiştir ve hazırlama rejimlerine dikkati çekmiş, alkilleyici ve TVI'ya olan hassasiyeti vurgulamıştır (12).

Ülkemizde kök hücre naklini ilk kez 1978 yılında Hacettepe Üniversitesi uygulamıştır. Nakil merkezlerinin sayısı 1990'lar sonrası artmaya başlamış olup bugün Avrupa'daki Avrupa Kan ve Kemik İliği Çalışma Grubu (EBMT) kayıtlı 30 adet kök hücre nakil ünitesi bulunmaktadır. Akraba dışı vericilerin kullanımı 2000'li yıllarda başlamış olup, ülkemizde halen vericilerin %90'ını akraba vericiler oluşturmaktadır. Pediatrik hastaya kök hücre nakli ise ilk kez 2005 yılında Akdeniz üniversitesi' nde Fanconi aplastik anemili bir hastaya uygulanmıştır (13).



## 2.2. KÖK HÜCRE

Kök hücreler vücudumuzda bütün dokuları ve organları oluşturan ana hücrelerdir. Henüz farklılaşmamış olan bu hücreler sınırsız bölünebilme ve kendini yenileme, farklı hücre türlerine, organ ve dokulara dönüşebilme yeteneğine sahiptir( 14,15).



**Şekil 1: Kök hücre bölünme aşamaları**

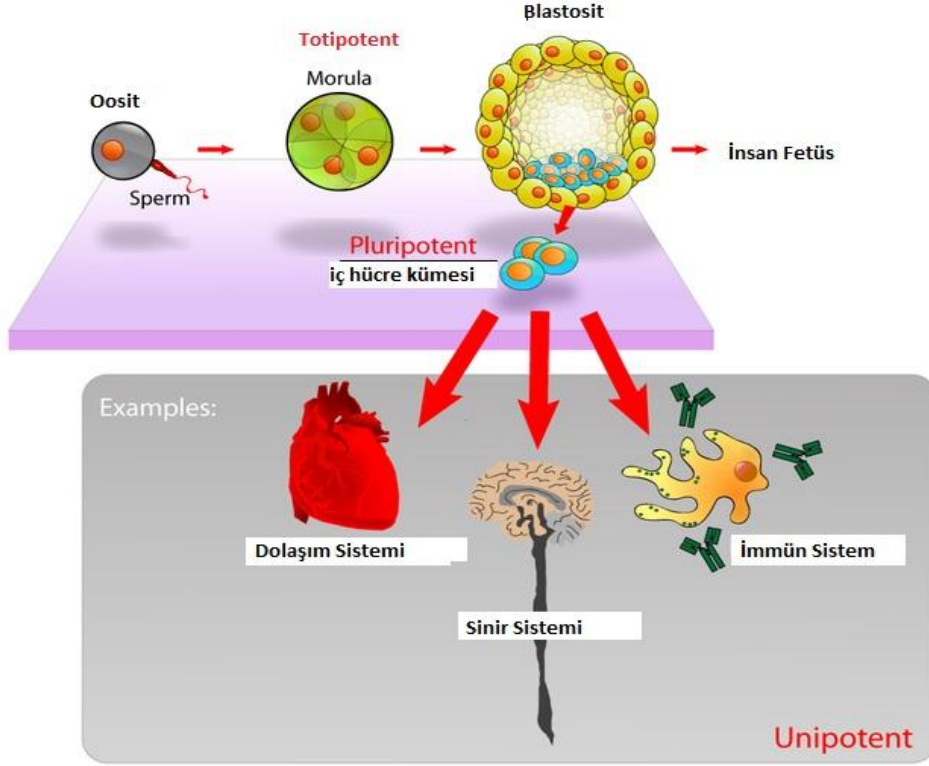
Kök hücrelerin özellikleri;

- Uzun süre bölünebilmeli ve kendini yenileyebilmelidir.
- Farklılaşmamış olmalıdır.
- Özelleşmiş hücelere dönüşebilmelidir.

Kan bileşenlerinin hücre yapısında olanlarının hepsini üretme ve farklılaşma özelliğine sahip olan hücreler “hematopoetik kök hücre” (HKH) olarak tanımlanır (16,17)

### 2.2.1.Kök Hücre Çeşitleri

Kök hücreler farklılaşma kapasitelerine göre totipotent, pluripotent ve multipotent olmak üzere üç sınıf altında toplanırlar.



**Şekil 2: Kök hücre çeşitleri**

Totipotent kök hücreler teorik olarak bir organizmayı oluşturma kapasitesine sahip hücrelerdir, sınırsız farklılaşabilme ve farklı yönlere gidebilme özelliğine sahiptirler (~ 8-30 hücre, ilk 4 gün).

Pluripotent hücreler, organizmada birçok dokunun oluşmasına kaynak oluşturan kök hücrelerdir. Embriyo oluşumu ve 250 çeşit hücreye farklılaşabilen bu hücreler endoderm, ektoderm, mezoderm germ dizilerine ait dokuları oluşturma kapasitesine sahiptirler.

**Ektoderm:** Sinir sistemi, deride epidermis, saç, hipofiz, gözde lens

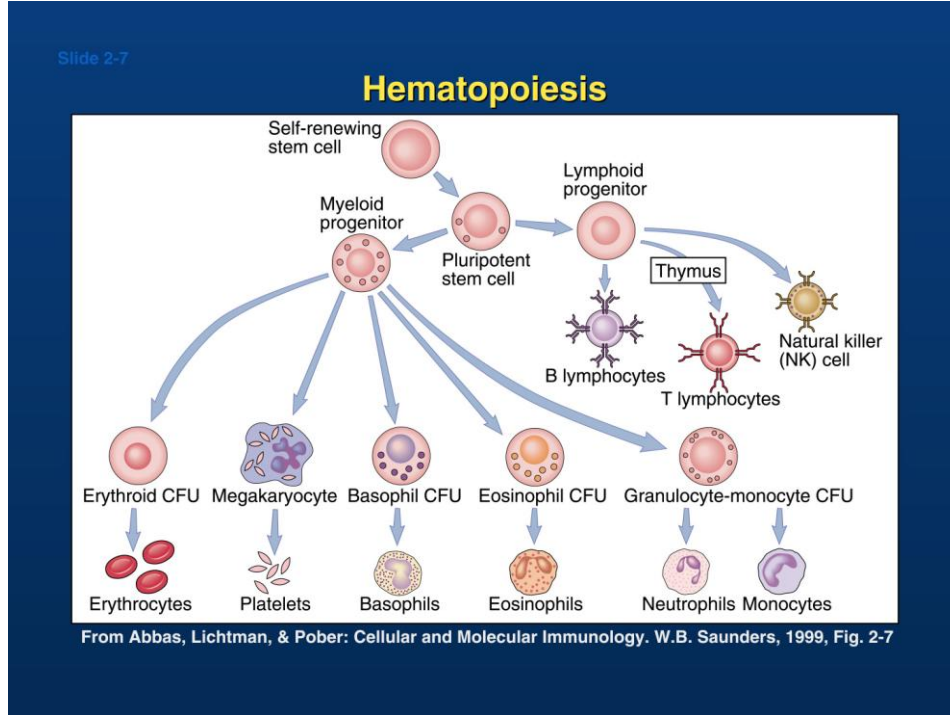
**Mezoderm:** Kaslar, notokord, iskelet, dolaşım sistemi, kan hücreleri, böbrek, üreme sistem

**Endoderm:** Sindirim kanalını döşeyen doku, karaciğer, pankreas, akciğerlerin epitelyal dokusu, birçok endokrin bez

Multipotent (Unipotent) kök hücreler ise tek bir yönde farklılaşmak üzere programlanmış olan kök hücrelerdir (18).

Erişkin kök hücrelerin en iyi bilineni pluripotent özellikteki hematopoetik kök hücrelerdir (HKH). HKH' ler benzerlerini yaparak devamlılığı sürdürürken aynı zamanda diğer hücelere farklılaşmak suretiyle miyeloid -lenfoid serileri oluşturacak olan multipotent

progenitör öncü hücreleri meydana getirirler. HKH bu süreçte çeşitli büyüme faktörlerinin ve sitokinlerin kontrolü altındadır (19). Bu düzenleyicilerin etkisiyle HKH ve progenitör hücrelerden bölünme, farklılaşma ve olgunlaşma yoluyla olgun periferik kan hücreleri meydana gelir (20).



Şekil 3: Hematopoezis

## 2.3. HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) hematopoetik kök hücrelerin hematopoezi oluşturmak üzere santral venöz katater yardımı ile periferik damar yolundan verilmesidir. Allojenik (AHKHN), otolog (OHKHN) ve singenetik ( SHKHN) kök hücre nakli olarak üçe ayrılır (4).

### 2.3.1. Allojenik hematopoetik kök hücre nakli

Allojenik hematopoetik kök hücre nakli kemik iliğinden kaynaklanan kök hücrelerin donörden alınarak alıcıya verilmesi ile gerçekleştirilen bir yöntemdir. Allojenik hematopoetik kök hücre naklinde HLA uyumuna göre verici tipleri:

- 1-HLA tam uyumlu
- 2-HLA uyumsuz
- 3-Haploidentik

Allojenik HKHN’da uygun donör seçimi çok önemlidir. HLA uygunluğu allojenik HKHN tedavisinin başarısını etkileyen önemli etkenlerden biridir. Verici ile hastanın HLA antijenlerinin birbirine uyumu ne kadar yüksek ise transplantasyon başarı olasılığı yüksek, verici atak hastalığı (VAH) gelişme olasılığı düşüktür (21). HLA uyumluluğu ile kast edilen HLA A, B, C, DR, DP ve DQ antijenlerinin tam uygun olmasıdır. Bu antijenlerin tam uygunluğu HLA tiplmesi testi ile tanımlanır. AHKHN dezavantajı uygun verici bulmadaki zorluktur (22).

Allojenik kök hücre naklinin aşamaları şu şekilde sıralanabilir:

- a. hastaya nakil kararı verilmesi
- b. vericinin seçimi,
- c. hasta ve vericinin hazırlanması,
- d. hazırlık rejimi verilmesi,
- e. kök hücre toplanması ve infüzyonu,
- f. verici atak hastalığı (VAH) profilaksisi,
- g. destek tedavisi ve engrafman takibi şeklinde olmaktadır

Allojenik nakilde amaç kusurlu veya malign değişime uğramış olan hematopoetik sistemin sağlam bir sistem ile değiştirilmesidir. AHKHN’de hazırlama rejimi verilmesinin temel amacı alıcının hastalıklı kemik iliğinin temizlenmesi ve donör hücrelerinin kemik iliğine yerleşmesi için yeterli boş alanın sağlanmasıdır (23,24).

### **2.3.2.Otolog hematopoetik kök hücre nakli**

Bu nakil yönteminde kullanılan kök hücreler, hastanın kendi kemik iliği ya da periferik kanından elde edilir. Kemoterapi ve/veya radyoterapi myeloablatif dozlarda verildikten sonra hastalara daha önce toplandıktan sonra dondurulup saklanan HKH’leri santral damar yolundan katater ile verilmektedir (25,26)). Bu işleme otolog hematopoetik kök hücre nakli (OHKHN) adı verilir. Otolog HKHN’da, avantaj olarak verici gerekmemesi, VAH olmaması, ileri yaşlarda dahi uygulanabilirliği ve cytomegalovirüs (CMV) riskinin az olması gösterilebilir. Toplanan kemik iliğinde kanserli hücrelerin olması nüks oranını artırır (27,28)

Otolog kök hücre naklinin aşamaları şu şekilde sıralanabilir:

- a. Kişinin kemik iliği temizse, yani mevcut kanser kemik iliğine yayılmamışsa, kendi kök hücreleri toplanır.
- b. Bu kök hücreler ya doğrudan ilikten, ya da dolaşan kandan toplanır.
- c. Bu hücreler -80 derecede dondurularak saklanır (sıvı azot tankında).

d. Hastadaki kanser için kullanılan ve etkili olduğu bilinen ilaçlar çok yüksek dozda verilir. Bu doz, kanserli hücreleri yok edecek kadar yüksek bir dozdur. Ancak, kalp, karaciğer, akciğer, böbrek gibi organlara zarar vermeyecek dozlar olmasına da özen gösterilir. Yüksek dozdaki ilaç kanserli dokuyu yok eder, bu arada hastanın kemik iliği de yok olur. Bu işlemten sonra kişinin kendi kan yapıcı kök /ana hücreleri kendisine geri verilir. Bunların yerine tekrar yerleşmesi, işe başlaması 10- 20 gün alır.

Otolog kemik iliği naklinde, AHKHN' de yaşanan Akut VAH ve Kronik VAH görülmez. Lökosit ve trombositlerin sayılarının yükselmesi daha hızlı olur (29).

### **2.3.3.Singeneik hematopoetik kök hücre nakli**

Kök hücre nakli hastanın ikiz kardeşinden yapılıyorsa bu nakile singenetik hematopoetik kök hücre nakli adı verilmektedir. Singeneik hematopoetik kök hücre naklinin başarısı allojenik nakile göre daha yüksektir ancak çok az sayıda hastaya uygulanabilmektedir (30).

## **2.4. KÖK HÜCRE KAYNAĞI**

Hematopoetik kök hücreler kemik iliği, periferik kan, kordon kanı, fetal karaciğer ve dalakta bulunmaktadır. Kök hücre kaynağı ve eldesinin dağılımı zaman içinde değişiklik göstermiş olmakla birlikte günümüzde üç olasılık söz konusudur. Bunlar kemik iliği, granulosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) ile uyarılmış çevre kanı ve kordon kanı olarak sınıflandırılır. Fetal karaciğer ve dalak kullanılmayan kök hücre kaynakları olarak bilinmektedir(31,32).

**2.4.1.Kemik iliği:** Kemik iliği, heterojen yapıda hematopoetik hücre grubundan oluşur. Bunların bir kısmını kök hücreler oluşturmaktadır. Standart olarak, kök hücre transplantasyonu, herhangi bir işleme tabi tutulmamış diğer hücrelerle karışık halde bulunan kemik iliği hücrelerinin verilmesi ile gerçekleştirilmektedir. Kemik iliği toplanması ameliyathanede steril şartlarda genel anestezi altında kriza iliacadan yapılır(21,33).

**2.4.2.Periferik kan:** Son zamanlarda klinik nakil için kök hücrelerin dolaşımdaki kandan elde edilmesi artmıştır. Kök hücrelerin kemik iliğinden periferik kana geçmesi mobilizasyon olarak adlandırılır. Bu işlem için donöre kök hücreler elde edilmeden birkaç gün önce yüksek doz siklofosamid, büyüme faktörleri (G-CSF, GMCSF) veya bu ajanların kombinasyonu verilerek HKH'leri kemik iliğinden kan dolaşımına mobilize edilir ve sonra aferez yöntemi ile periferik kandan kolayca toplanır. Periferik kandan kök hücre

toplanmasının avantajları: Toplanmasının kolay olması, genel anestezi gerektirmemesi, yüksek sayıda hücre elde edilmesidir (34).

**2.4.3.Kordon kanı:** 1980'lerin sonu ve 1990'ların başında bilim adamları insan umbilikal kordon kanı ve plasentanın hemotopoetik kök hücreler açısından zengin bir kaynak olduğunu fark ettiler. 1988 yılında Fankoni anemili bir çocuğa yapılan başarılı bir kordon kanı naklinden sonra bu hücrelerin toplanması ve tedavide kullanımı artmıştır. Göbek kordon kanından alınan saflaştırılmış progenitör hücreler, büyüme faktörü verilme bile klonojenik maturasyona uğrarlar. Broxmeyer ve ark. ve diğer bazı araştırmacıların yaptıkları çalışmalarda, hem term hem de preterm göbek kordon kanının erişkin periferik kanı ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha fazla sayıda progenitör hücre içerdiği gösterilmiştir (35).

Bebek doğduktan sonra kordonun bağlanması takiben plasenta ve geri kalan kordon kanı bölümünden kan toplanması ile yapılır. Yaklaşık olarak 40- 60 ml kan toplanır, uygun koşullarda dondurulur ve saklanır. Toplanması kolay ve zararsızdır. HLA uyumlu kordon kanı nakli yapılan hastalarda VAH oranı daha azdır. VAH oranı ve şiddetinin az olması; donör ve alıcının genç yaşta olmasına, donör hücreleri daha önceden infeksiyöz ajanlarla karşılaşmadığı için bu hücrelerin immunizasyon ve aktivasyonunun olmamasına, kordon kanındaki lenfosit sayısının az olmasına, kontamine anne hücrelerinin immunsupresif etkisine ve doğumda immunolojik fonksiyonların immatür olmasına bağlanmaktadır. Hücre sayısı sınırlayıcı unsurdur. Kemik iligi kök hücreleriyle karşılaştırıldığında kordon kanının dezavantajları; bu konuda deneyimin sınırlı olması, engraftmanın geç olması, genetik hastalıkların transmisyonu için potansiyel risk taşıması olarak sıralanabilir (36).

#### **2.4.4.Fetal Karaciğer**

Hamileliğin 2. ve 7. ayları arasında fetüs karaciğeri fizyolojik olarak hematopoetik dokuların bir parçasıdır. Fetal karaciğer hücreleri hem hematopoetik hem de lenfopoetik sistemleri başarıyla yeniden oluşturabilir. Ancak fetal hematopoetik kök hücreleri elde etmek zor olduğu için günümüzde hematopoetik kök hücre kaynağı olarak kullanılmamaktadır (15).

### **2.5. HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKİL ENDİKASYONLARI**

Çocukluk çağında hematolojide KHN endikasyonları, malign olan ve olmayan hastalıklarda geniş bir hasta grubunu ilgilendirmektedir. Pediatrik Hematolojide Kök Hücre Transplantasyonu endikasyonları "European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Registry" grubunun ortak kararlarına göre belirlenmişse de farklı ülkelerde değişik uygulamalar söz konusu olabilmektedir (37,38). Ülkemizde de Türk Pediatrik Hematoloji

Derneği, Pediatrik Kemik İliği Transplantasyon alt komitesi, tüm aktif çalışan pediatrik KHN merkezlerinin katılımı ile bu endikasyonları tekrar gözden geçirerek belirtmiştir.

Herhangi bir hastalık için kök hücre nakli endikasyonu belirlenirken bu tedavi yönteminin bilinen diğer alternatif tedavi yöntemlerine göre avantajları ve dezavantajları çok iyi değerlendirilmelidir. Günümüzde yapılan KHN'ler bu açıdan şu şekilde gruplandırılabilir:

### **1.Standart tedavi yaklaşımı olarak nerilen KHN'ler**

Kök hücre naklinin diğer tedavi yöntemlerine üstünlüğünün kesin olarak gösterildiği ve kabul edildiği durumlardır. Bu hastalıklarda KHN'in öncelikli olarak en uygun zamanda yapılması önerilir.

### **2. Klinik seçenek olarak nerilen KHN'ler**

Bu grupta nakilin diğer tedavi seçeneklerine üstünlüğü kesin olarak gösterilememiştir. Bu nedenle bu tür transplantasyonların hasta çok iyi bilgilendirildikten sonra ve etik komite onayını almış ulusal veya uluslararası araştırma protokollerine dahil edilerek yapılması önerilir.

### **3.Genellikle nerilmeyen KHN'ler**

Bu grupta naklin herhangi bir hastalıktaki olumlu etkisi konusunda ya hiç veri yoktur ya da veriler halen çok yetersizdir. Bu grup içine KHN'in etkinliği gösterilmiş olsa bile KHN'in riskini almayı gereksiz kılan standart tedavi yöntemleri ile prognozu iyi olan hastalıklar ile KHN uygulamasıyla prognozunun değişmeyeceğine inanılan çok ileri evre ve klasik tedaviye dirençli hastalıklar girer (39)

**Tablo 1: EBMT'ye Göre HKHN Endikasyonları (40)**

Hastalık	Hastalık Evresi	Kardeş Dönör	HLA Uyumlu Akraba Dışı Dönör	HLA uyumsuz akraba dışı, >1 Ag uyumsuz akraba	Otolog
<b>AML</b>	TR1(Düşük risk)	0	0	0	0
	TR1(Yüksek risk)	1	2	0	1
	TR1(Çok yüksek risk)	1	1	2	2
	TR2	1	1	1	1
	>TR2	2	3	3	0
<b>ALL</b>	TR1(Düşük risk)	0	0	0	0
	TR1(Yüksek risk)	1	2	2	0
	TR2	1	1	2	2
	>TR2	1	1	2	2
<b>KML</b>	Kronik faz	1	1	3	0
	İleri hastalık	1	1	3	0
<b>NHL</b>	TR1(Düşük risk)	0	0	0	0
	TR1(Yüksek risk)	2	2	0	2
	TR2	1	1	2	2
<b>Primer İmmün Yetmezlikler</b>		1	1	1	4
<b>Beta Talasemi</b>		1	2	0	4
<b>Aplastik Anemi</b>		1	1	2	4
<b>FAA</b>		1	1	2	4
<b>DBA</b>		1	2	0	4
<b>Nöroblastom</b>	Yüksek risk	2	0	0	1
	>TR1	2	3	3	1

0: Genellikle önerilmez, 1: Standart tedavi, 2: Klinik tercih, yarar ve riskleri dikkatlice değerlendirildikten sonra karar verilmeli, 3: Yeterli bilgi yok ileri çalışma gerekli, 4: Uygulanamaz.

TR1: 1. Tam Remisyon, TR2: 2. Tam Remisyon, AML: Akut Myelositik Lösemi, ALL: Akut Lenfoblastik Lösemi, KML: Kronik Myelositik Lösemi, NHL: Non Hodgkin Lenfoma, FAA: Fankoni Aplastik Anemisi, DBA: Diamond Blackfan Anemisi, HLA: Human Lökosit Antijen, EBMT: The European Group for Blood and Marrow Transplantation



### 2.5.1. AKUT MYELOİD LÖSEMİ (AML):

Erken hematopoetik hücrelerde bir dizi genetik değişiklikler sonucunda normal hematopoetik büyüme ve farklılaşmanın bozulup, kemik iliği ve periferik kanda çok sayıda anormal immatür (tam gelişmemiş) miyeloid hücrenin birikimi ile karakterize olan bir hastalıktır.

**AML-TR1(Birinci tam remisyon):** Akut myeloid lösemi olgularında tanıdan sonra tam remisyon sağlanabilirse düşük risk grubu dışındaki tüm hastalara doku tipi tam uygun kardeş varlığında allojenik KHN'nin uygulanması standart tedavi yaklaşımı olarak önerilmektedir. AML'de düşük risk grubunu BFM ve EBMT kriterlerine uygun olarak tüm FAB-M3/t (15,17) veya Down sendromu ile birlikte olan AML olguları ile indüksiyon tedavisinin 15'inci gününde kemik iliği blast sayısı %5'den az olan t (8,21) veya inv (16) sitogenetik bulguları pozitif AML olguları oluşturmaktadır (41). Sitogenetik olarak iyi alt tiplerde birinci tam remisyonda nakil önerilmemektedir. Bu hasta grubunda nüks gelişmesi halinde ikinci tam remisyonda nakil önerilmektedir. Akut promiyelositik lösemide spesifik tedavi ve kemoterapi ile kontrol altına alınamayan, devam eden polimeraz zincir reaksiyon (PCR) pozitifliği veya nüks durumlarında AHKHN önerilmektedir (41).

### 2.5.2. AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ (ALL)

Lenfositik progenitörlerin malign hastalığı olup tek bir B ya da T hücre klonundan köken alır. Blastik hücrelerin kemik iliğinde birikimi ve çoğalması kemik iliği baskılanmasına neden olur.

**ALL-TR1:** Çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemi hastaları için birinci tam remisyonda KHN sadece aşağıda belirtilen çok yüksek risk kriterlerini taşıyorsa ve doku tipi tam uygun kardeş varsa rutin bir uygulama olmasa da kuvvetle önerilmektedir. ALL "çok yüksek risk" grubunu şu özellikteki hastalar oluşturmaktadır:

- 1)t (9, 22)/bcr-abl mutasyon pozitifliği
- 2) t (4, 11)/ MLL-AF4 mutasyon pozitifliği
- 3) Remisyon- indüksiyon sonrası M2 veya M3 kemik iliği
- 4) hipodiploidi (kromozom < 45),
- 5) BFM protokolu uygulayanlarda steroide zayıf yanıt (blast > 1000/mm<sup>3</sup>)
- 6) T-ALL veya WBC >100,000/mm<sup>3</sup>.

Standart risk ALL'de ilk remisyonda iken rölaps olur ve kemoterapi ile ikinci remisyona girerse allojenik KHN önerilir (42)

### 2.5.3.KRONİK MYELOİD LÖSEMİ (KML)

Çogu KML vakası ergin bireylerde görülmekle birlikte ancak % 2'lik bir oranda çocuklarda da görülmektedir. Kemik iliğinde aşırı myeloid hiperplazi (dokuda normal hücre sayısının aşırı artımı ve bu yüzden doku veya organın büyümesi), çevre kanında olgun myeloid hücrelerden oluşan yüksek lökosit sayısı ve splenomegali (dalakta büyüme) mevcuttur. "Philadelphia" pozitif (Ph+)-t(9,22) KML'li çocuklarda da tek ispatlanmış küratif tedavidir. İdeal olan 1. kronik fazda, HLA uygun vericiden ve ilk yılda KHN yapılmasıdır. Uygun kardeş yoksa 1 antijen uygunsuz aile bireyinden veya tam uygun aile dışı bireylerden KHN uygulanması merkeze bağlı olmak üzere yapılabilir (39,43).

### 2.5.4. LENFOMALAR

Lenfomalar lenf sisteminde oluşan kanserlerdir. Çocukluk çağı kanserlerinde ülkemizde en sık görülen tümörler sırası ile, lösemiler, lenfomalar, santral sinir sistemi (SSS) tümörleridir. Bu üç grup kanser çocukluk çağı kanserlerinin yaklaşık %60-70'ini oluşturur Hodgkin ve Non-Hodgkin lenfomalar olmak üzere iki ana gruba ayrılırlar (44).

**2.5.4.1. Hodgkin Lenfoma (HL):**En sık dokuz- oniki yaş grubu arasında görülmekte olup, erkeklerde bayanlara göre daha sık görülmektedir. Buradaki tümör hücreleri, çok çekirdekli, makrofaj-histiosit kökenli dev hücreler (Reed-Sternberg) ve bunların tek çekirdekli şekilleri olan Hodgkin hücreleridir. Bölgesel lenf bezlerinin genellikle ünilateral, ağrısız progresif büyümesi ile belirlenir (45).

#### **Tedaviye dirençli (refrakter) olgular:**

"Tedaviye dirençli (refrakter)" olgular tanımı kullanılan kemoterapi ve radyoterapi ile tam remisyon sağlanamayan hastaları içerir. Tedaviye dirençli hastalarda KHN ile iyi sonuç alınmadığından otolog-KHN uygulaması rutin olarak değil fakat merkezlerin kararına bağlı olarak önerilir. Bu grup içerisinde uygulanan tedaviler ile tümörde kısmi küçülme sağlanan olguların yanı sıra tümörün hiç küçülmediği ve hatta büyüdüğü (progresyon) olgular bulunur. KHN ile en iyi sonuç kısmi yanıt gösterenlerde, en kötü sonuç ise progresyon gösterenlerde elde edilir.

**Erken relaps gelişen olgular:** Erken relaps, tedavi ile sağlanan tam remisyonun 12 aydan daha kısa sürmesi olarak tanımlanır ve bu olgularda otolog-KHN rutin yaklaşım olarak önerilir. Allojenik KHN'in toksitesi fazla olduğundan ve sonuçları otolog-KHN'den daha iyi olmadığından rutin olarak önerilmez. Ancak kemik iliği tutulumu olanlarda veya kök

hücresinin yeterli toplanamadığı durumlarda HLA tam uygun kardeş varsa allojenik KHT uygulanması önerilir.

**Geç relaps gelişen olgular:** Geç relaps, tedavi ile sağlanan tam remisyonun 12 aydan daha uzun sürmesi olarak tanımlanır. Bu grup içindeki hastalarda uygulanan tedavi ile ikinci tam remisyon sağlanırsa KHN önerilmez. Ancak extranodal tutulumu olanlar ile tedavi ile ancak kısmi yanıt elde edilen hastalarda otolog-KHN merkezin kararına bağlı olarak önerilir.

**Birden fazla relaps gelişmiş olgular:** Birden fazla relaps olmuş olan hastaların relaps sayısı, zamanı ve genel durumu göz önüne alınarak merkezlerce değerlendirilip KHN kararı verilmesi önerilir. Otolog-KHN sonrası relaps gelişen olgularda HLA tam uygun kardeş varsa allojenik KHN uygulanabilir (39).

**2.5.4.2. Non Hodgkin Lenfoma (NHL):** Lenfositin proliferatif malign bir hastalıktır. Hodgkin hastalığından farklı olarak NHL’de kemik iliğine metastaz sıktır. Akut lösemiye benzer. Erkeklerde daha sık görülür. NHL çocuklarda pek görülmez.

**Tedaviye dirençli /refrakter olgular:** Uygulanan indüksiyon/intensifikasyon kemoterapisi (6-10 haftalık tedavi) ile tam remisyon sağlanamayan hastalar “dirençli” olarak tanımlanır. Dirençli olgularda kemik iliği tutulumu varsa HLA tam uygun kardeştan allojenik KHN rutin yaklaşım olarak önerilir. Kemik iliği tutulumu olan NHL olguları için otolog transplantasyonda malign hücrelerin kök hücre kaynağından arındırılması (purgıng) çok önemli olduğundan arındırma işlemi etkin olarak yapılmadan otolog KHN kesinlikle önerilmemektedir. Kemik iliği tutulumu olmayan hastalarda ise otolog-KHN rutin tedavi yaklaşımı olarak önerilir. Ancak bu hastaların HLA uygun kardeşi varsa merkezlerin kararına bağlı olarak allojenik KHT de uygulanabilir (39).

**NHL-TR2 (İkinci relaps sonrası tam remisyon):** Relaps gelişen ve sonrasında ikinci tam remisyon sağlanan olgularda kemik iliği tutulumu varsa HLA tam uygun kardeştan allojenik KHN rutin yaklaşım olarak önerilir. Kemik iliği tutulumu olmayan hastalarda ise otolog-KHN rutin tedavi yaklaşımı olarak önerilir. Ancak bu hastaların HLA uygun kardeşi varsa merkezlerin kararına bağlı olarak allojenik KHN de uygulanabilir (39).

## 2.5.5. SOLİD TÜMÖRLER

**Nöroblastoma:** Nöroblastoma, adrenal medulla veya sempatik ganglionlarda normalde bulunan primordial nöral krest hücrelerinden köken alan ve tüm çocukluk çağı kanserlerinin %8-10’unu oluşturan bir tümördür. Tümörün biyolojik davranışındaki değişkenlik nedeniyle, nöroblastoma özellikle 1yaş altındaki olgularda spontan regresyon veya benign transformasyon (ganglionöroma’ya değişim) gösterebilirken, 1 yaş üzerindeki hastalarda daha

agresif seyir gösterebilmekte, bu durum hastalığın prognozunu belirlemede ve tedavisinde sorunlara yol açmaktadır. (37,46).

Bir yaşın üzerindeki ve evre IV( Yaygın hastalık, uzak metastaz, kemik iliği, kemik ,karaciğer, uzak lenf nodu veya diğer organların tutulumu ) veya kötü risk grubunda evre III (Orta hattı aşan tümör veya orta hatta tümör bilateral lenf nodu tutulumu birlikteliği veya unilateral tümör kontralateral lenf nodu tutulumu ile birlikte) hastalarda tam remisyon veya çok iyi parsiyel remisyon sağlanırsa tedavinin bir parçası (konsolidasyon tedavisi) olarak otolog KHN yapılması önerilir(39).

### 2.5.6. ANEMİLER

**Talasemi Major:** Talasemi, hemoglobin yapısındaki globin zincirlerinin yapımında bozukluğa yol açan herediter hastalıklar grubunu betimlemekte kullanılan bir terimdir. Talasemi dünyada en sık görülen tek gen bozukluğudur. Özellikle Akdeniz bölgesi, Ortadoğu ve Asya kıtasında Talasemi'ye çok sık rastlanmaktadır. Çeşitli talasemi tipleri mevcuttur (alfa, beta, gama, delta). Otozomal resesif geçen genetik bozukluğun esas yapısı henüz açıklanamamıştır.  $\beta$  talasemi genellikle yaşamın ikinci altı ayında klinik belirtileri başlayan ağır, ilerleyici hemolitik bir anemidir. Derin anemiye bağlı kalp yetersizliğini önlemek için düzenli aralıklarla kan transfüzyonları gerekir (47). Kan nakli yapılmazsa hasta birkaç senede ölür. Kan nakli yetersiz yapılırsa kemik iliğinin aşırı kan yapması sonucu harap olan kemiklerde kırılmalar olur, Kan nakilleriyle vücutta biriken aşırı demirin yol açtığı kalp problemleri (myokardit, kalp yetmezliği v.b.) ileri yaşlarda çoğunlukla ölüm sebebidir(47). Doku tipi uygun kardeşi olan tüm hastalarda, erken dönemde demir yüküne bağlı doku hasarı ve hepatit komplikasyonları gelişmeden önce allojenik-KHN standart tedavi yöntemidir. HLA tam uygun donörlerden yapılan transplantlarda talasemik hastalarda üç risk faktörünün göz önünde tutulması gerektiği sonucuna varmışlardır:

1. Hepatomegali (Kosta kenarında 2 cm den daha fazla),
2. Hepatik fibrozis (Pre-transplant yapılan biyopsilerde),
3. Demir şelasyonu (İlk transfüzyondan sonraki 18 ay içinde başlanan ve haftada en az 5 gün 8-12 saatlik s.c. infüzyon uygulayan hastalar düzenli demir şelasyonu almış kabul edilir).

Bu kriterlere göre hastalar 3 gruba ayrılmaktadır:

1. Grup Hastalar (Class I) : Risk faktörlerinden hiçbiri yok,
2. Grup Hastalar (Class II) : 1-2 risk faktörü olanlar,
3. Grup Hastalar (Class III): Her 3 risk faktörüne sahip olanlar.

Hastaların transplantasyonu öncesi verilen hazırlık rejiminin yoğunluğu, bu sınıflama göz önünde tutularak belirlenmektedir (39).

### **Aplastik Anemiler:**

Aplastik anemi çevresel kandaki sitopenilere eşlik eden hipo/aselüler kemik iliği ile karakterlenen pluripotent stem hücre bozukluğudur. Aplastik anemide (AA) temel defekt kan hücrelerinin yapım yetersizliğidir. Aplastik anemide kemik iliğinde hematopoetik dokunun yerini yağ dokusu almıştır ve ilik üniform olarak aplaziktir. Doğumsal ve edinsel (fiziksel, kimyasal ve enfeksiyöz ajanlar) olarak karşımıza çıkabilir(48).

#### **1) Akkiz Aplastik Anemi:** Aplastik anemi vakalarının büyük çoğunluğunu

Akkiz aplastik anemiler oluşturur. Sadece üçte birinde kemik iliği yetersizliğine neden olarak suçlanan ilaç, kimyasal maddeler, radyasyon ve virüsler gibi etkenler gösterilmiştir. Bütün ağır akkiz aplastik anemi hastalarında doku tipi uygun kardeş varsa en kısa sürede (transfüzyonlar ile 20'den fazla farklı donörle karşılaşmadan önce) allojenik KHN yapılması önerilir. Ağır aplastik anemi:

1-Beyaz küre <500/mm<sup>3</sup>,

2-Trombosit <20.000/mm<sup>3</sup>,

3-Retikülosit <40.000/mm

Bu üç sitopeninin en az ikisinin olması ve kemik iliği selülaritesinin %25'den az olması olarak tanımlanmaktadır (50). Hematolojik parametreler olarak ağır olmasa da klinik olarak ağır seyreden (sık ciddi kanamalar veya enfeksiyon) veya sık transfüzyon gerektiren aplastik anemi hastalarına da KHN önerilir. Tam uygun kardeşi olmayan olgularda immünosüpresif tedavi önerilir ve iki kür tedaviye de yanıt yoksa bir antijen uygunsuz aile bireyi veya tam uygun aile dışı donörlerden alternatif allojenik KHN rutin olarak olmasa da KHN merkezine bağlı olarak uygulanabilir (39).

**2) Fankoni Aplastik Anemisi:** Fankoni Aplastik anemisi nadir, bir takım doğuştan bozuklukların bulunduğu genetik kökenli bir kemik iliği yetersizlik tablosudur. Çocuk normalden düşük doğum tartısı ile doğar ve deride sütlü kahverenginde lekeler, parmak bozuklukları, boy kısalığı, radius boyunca anomaliler, genitoüriner anomaliler, mikroftalmi, yüzde, gözlerde tipik bir yüz görünümü olur. Otozomal resesif geçiş gösterir. Tamı kromozom kopma kırılma testi ile konur (49). Hematolojik bulgular ortaya çıktıktan sonra transfüzyon ihtiyacı başlamadan veya en kısa sürede (transfüzyonlar ile 20'den fazla farklı donörle karşılaşmadan önce) alojenik KHN uygulanması önerilir. KHN öncesinde donör olan kardeşe kesinlikle DEB testi ile kromozom kırılma incelemesi yapılmalıdır (39).

**Diamond Blackfan Anemisi:** Diamond ve Blackfan tarafından tanımlanan ve kemik

iliğinde kırmızı kan hücrelerinin doğuştan yetersizliği durumudur. Tanı genellikle süt çocukluğu döneminde konur. Hastaların ancak dörtte birinde genetik geçiş (otozomal çekinik ve baskın olarak) gösterilebilir. Vakaların dörtte birinde fiziksel bozukluklar (tipik yüz görünümü, yarık damak ve dudak, küçük çene, boy kısalığı, başparmak ve böbrek bozuklukları) vardır. Kemik iliğinde diğer hücreler normalken kırmızı kan hücreleri yapan ana hücreler azalmış veya yoktur ve belirgin kansızlık gelişir (50). Tedavide steroidler kullanılmaktadır. Steroid cevapsızlığı veya bağımlılığı varsa allojenik HKHN endikasyonu vardır (39).

## **2.5.7. İMMÜN YETMEZLİKLER VE FAGOSİTER SİSTEM HASTALIKLARI**

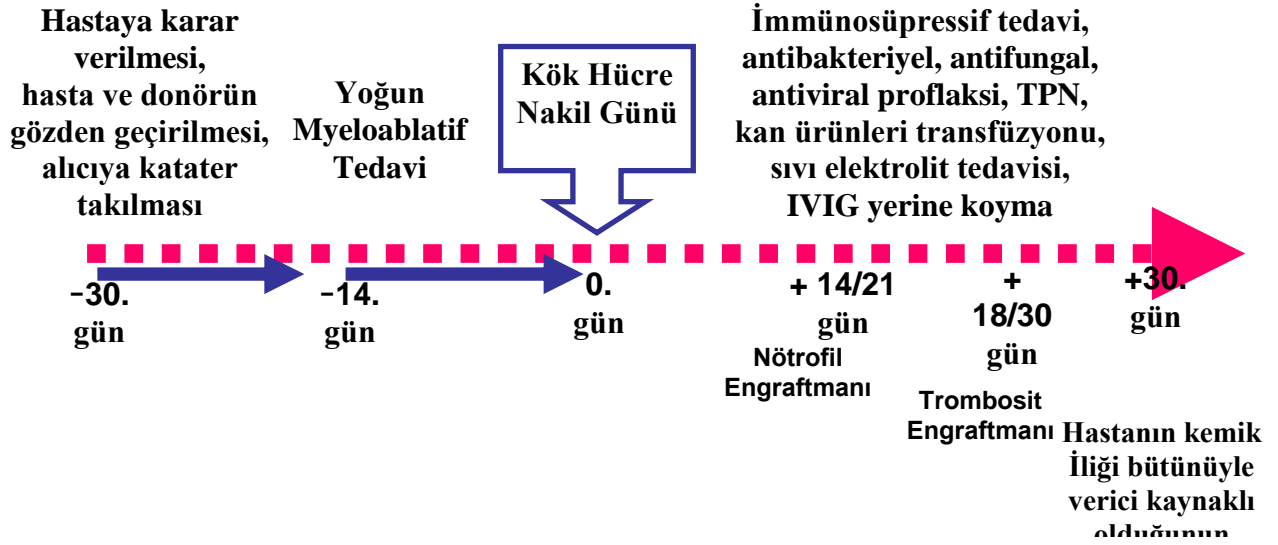
**Ağır Kombine İmmünyetmezlik (SCID):** Ağır Kombine immün Yetmezlik (SCID), hastalarında ya B ya da T hücreleri bulunmamaktadır ya da bu hücreler oldukça zarar görmüştür. Birçok genetik bozukluk SCID' e yol açabilir; bu genetik bozukluklara yeterli ADA (adenozin deaminaz) enzimine sahip olmama ve T hücrelerini şekillendiren genetik bozukluklar dahildir. Tedavi edilmediği takdirde fütal bir hastalık olduğundan HLA uygun donörü olanlarda HKHN uygulanması önerilir (51), olmayanlarda ise tercih sırasına göre 1-2 antijen uygunsuz aile bireyi, tam uygun akraba dışı donör veya haploidentik aile bireyinden HKHN uygulanması önerilir (39).

## **2.6. HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ TEDAVİ EVRELERİ**

Hematopoetik kök hücre nakli çeşitli aşamalardan oluşmaktadır. Bu aşamalar:

- 1-Hastayı kök hücre nakline hazırlama
- 2-Dönörü kök hücre nakline hazırlama
- 3-Katater takılması ve nakile giriş
- 4-Antimikrobiyal koruma
- 5-Hazırlık rejimi uygulanması
- 6-Kök hücre infüzyonu
- 7-Nakil sonrası immün süpresif tedavi
- 8-Nötrofil ve trombosit engrafmanı

olarak sıralanabilir. Nakil öncesi günler “ - ”den başlar (-30. gün b.), nakil yapılan gün sıfırıncı gün ve sonraki günler “ + ” (+30. gün vb.) olarak sayılır.



**Şekil 4: Hematopoetik Kök Hücre Nakil Evreleri**

### 2.6.1. HASTA HAZIRLIK AŞAMASI

European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Registry”ve Pediatrik Hematoloji Derneği’nin “Pediatrik Kemik İliği Transplantasyon” alt komitesi tarafından belirlenen kök hücre nakil endikasyonlarına göre hastalar seçilir.

HKHN uzun süreli sağkalım ve kür şansı sunmakla birlikte ciddi morbidite ve mortalitesi olan bir işlem olduğundan dolayı nakil öncesi hasta ve yakınlarının bilgilendirilmesi; hasta ve vericinin psikososyal durumu dahil tam bir medikal ön araştırmadan geçirilmesi gerekmektedir (52).Tüm hastalar HKHN öncesi ayrıntılı sistemik sorgulama, fizik muayene ve tetkik edilir. Hastalar tam kan sayımı, periferik yayma, total biyokimya, viral panel, hemostaz parametreleri, trombofili testleri, hemoglobin elektroforezi, posteroanterior akciğer grafisi, elektrokardiyografi, ekokardiyografi, solunum fonksiyon testi, üst ekstremitte venöz doppler ultrasonografi, abdominal ultrasonografi, dış konsültasyonu, kulak-burun-boğaz konsültasyonu ile değerlendiriridir. Allojenik hematopoetik kök hücre nakli planlanan hastalardan HLA doku grupları araştırılır.

Aile ile görüşmede mutlaka hastalığın tanısı, hastalığın durumu ve nakil dışındaki tedavilerle olası sonuçlar tartışılmalı, kısa dönemde işleme bağlı ölüm, yoğun bakım veya yaşam destek ünitesine bağlanma gerekliliği gibi ciddi durumlar ve olası tüm nakil komplikasyonları mümkün olduğunca net bir şekilde anlatıldıktan sonra tüm hastaların

ailelerinden bilgilendirilmiş olur formu alınır.

### **2.6.2. DÖNÖR HAZIRLIK AŞAMASI**

Allojenik hematopoetik kök hücre nakli uygulanmadan önce tüm vericiler genel sistemik muayeneden geçirilir. Tam kan sayımı, periferik yayma, total biyokimya, hemostaz parametreleri, trombofili parametreleri, viral panel, HLA doku grupları, posteroanterior akciğer grafisi, elektrokardiyografi, ekokardiyografi testleri yapılarak değerlendirilir. Doku tiplendirmesi ile ilgili bilgi hastanın AHKHN aday olup olamayacağını belirleyen en temel veridir. Doku grubu uyumu için HLA sisteminden yararlanılmaktadır. Aile içi nakillerde anne ve babadan gelen HLA A, B, C, DR, DP ve DQ antijenlerinin alıcı ve verici arasında bire bir uygunluk göstermesi tam uyum (full match, 12/12) olarak ifade edilir. Günümüzdeki AHKHN uygulamaları genellikle doku grubu tam uyumlu kardeşten nakil yapılması şeklindedir. Ünitimizde de bu şekilde tam uyumlu kardeş veya akrabalarından nakil uygulanmıştır. Periferik kandan hematopoetik kök hücre toplanacaksa donöre kök hücreler elde edilmeden birkaç gün önce yüksek doz büyüme faktörleri (G-CSF, GMCSF) verilerek HKH'leri kemik iliğinden kan dolaşımına mobilize edilir.

### **2.6.3. KATATER TAKILMASI VE NAKİL ÜNİTESİNE GİRİŞ**

Kök hücre nakil işlemi öncesinde santral vene takılan çift lümenli katater, periferik otolog kök hücre toplanması, yoğun kemoteröpatik verilmesi, kan ve kan ürünleri transfüzyonları, total parenteral beslenme ve antibiyotikler gibi diğer destekleyici tedavilerin uygulanmasında büyük kolaylık sağlaması nedeni ile takılmaktadır. Uzun süre nötropenik kalması öngörülen hastanın tekrarlayan girişimler ile periferik damar yolu açılması ağrı, enfeksiyon, trombus açısından yüksek risk taşımaktadır. Hastaların günlük katater bakımının yapılması enfeksiyon açısından önem taşımaktadır. Katater takılma işlemi sonrası hasta kemik iliği nakil ünitesine alınır.

### **2.6.4. HAZIRLIK REJİMİ**

Kök hücre nakli sırasında uygulanan tedaviler ve işlemin yapılabilmesini sağlayan ya da kolaylaştıran uygulamaların tümüne hazırlama rejimi denir. Hazırlama rejimi hastalığın uzun süreli kontrolünü ya da kür olmasını sağlar. Diğer yönden ise yarattığı toksik etkilerle organ hasarına ve hastanın ölümüne yol açar. Bu nedenle hasta için donör varlığını araştırmadan da önemlisi hastanın kök hücre nakli için doğru aday olup olmadığının yaşına ve organ fonksiyonlarına, performans durumuna bakarak belirlenmesidir. Hazırlama rejimlerinde iki temel amaç vardır. Birincisi, hastalığın tedavisi (myeloablatif etki) ikincisi ise, allojenik kök hücre nakli yapılan hastalarda, nakledilen hücre reddini önleyecek şekilde yeterli immünsüpresyonu sağlamaktır.



**Miyeloablatif Rejimler:** Miyeloablatif rejimlerle yüksek doz sitotoksik kemoterapi ve/veya tüm beden ışınlanması ile kemik iliğinin ortadan kaldırılması (miyeloablasyon) ve sonrasında immün sistemi baskılanmış alıcıya HLA uyumlu vericiden alınan HKH'lerin verilmesi amaçlanmaktadır. Miyeloablatif ajanlar busulfan, melfalan, nitrozüreler (BCNU, CCNU) ve tiyotepadır. Miyeloablatif rejimler nakil zamanında hastalık remisyonunun tam olarak sağlanamadığı veya klinik ve sitogenetik özellikleri nedeniyle agresif seyreden hastalıklarda tercih edilmelidir. Bunlar arasında akut miyeloid lösemi (AML), myelodisplastik sendrom (MDS), ALL, kronik miyeloid lösemi (KML) akselere veya blastik faz, orta ve yüksek dereceli NHL sayılabilir (53).

**Radyasyon Temelli Rejimler:** HKHN uygulamalarının başlangıcından buyana kullanılmakta olan TVI temelli rejimlerin tercih edilme nedenleri arasında; etkin immünsüpresif özelliği, merkezi sinir sistemi ve testisler gibi bölgelere kemoteropatik ilaçlara göre daha iyi penetre olması ve bu kısımlardan oluşacak nükse karşı daha etkili olması ile ilik dışı toksisitenin nispeten daha az olması sayılabilir. Etkisi hızlı ortaya çıkar, yarı ömrü kısadır ve etkili olması için tümöre iyi kan akımı olmasına gerek yoktur. TVI, tek bir doz ya da fraksiyone veya hiperfraksiyone olarak verilir. Başlangıçta tek dozda verilen TVI protokollerinin hayati tehdit eden multiorgan toksisitesine yol açtığı bilinmektedir. Yapılan çalışmalar fraksiyone dozda günler içinde verilen TVI rejiminin erken ve geç komplikasyonlarını azalttığı gösterilmiştir (54).

## **2.6.5. KÖK HÜCRE İNFÜZYONU**

Kök hücre hazırlık rejimi uygulanmış, kemik iliği myeloablasyona uğratılmış alıcıya en hızlı şekilde infüze edilir. Transfüzyon reaksiyonları, ateş, titreme, bulantı, kusma, karın ağrısı gelişebilir (55). Bir-dört haftalık ağır pansitopeniden sonra lökosit ve trombosit engrafmanı görülür.

## **2.6.6. NAKİL SONRASI TEDAVİ**

### **İmmünsüpresif tedavi**

Nakil sonrası hastalara VAH önlemek amacıyla proflaktik olarak immünosüpresif ajanlar uygulanır. VAH proflaksisinde kullanılan başlıca ilaçlar; metotrexat, siklofosamid, azatiopürin, 6-merkaptopürin, prokarbazin, siklosporin, FK-506 (Takrolimus), Anti timositglobulin(ATG), Thalidomid, Pentoksifilin, Glukokortikoidler, Monoklonal antikorlar, İmmünotoksinler, Fototerapidir (56).

### **Destek tedavisi**

Yüksek doz immünsüpresif tedavi alan ve pansitopenik olan hastalar nakil sonrası enfeksiyon açısından iyi takip edilip tüm hastalara uygun sıvı ve elektrolit tedavisi verilir ve yüksek doz immün süpresif tedavi sonrası mukozit nedeniyle beslenemeyen hastalara total paraneal nutrisyonla destek verilir. Bu dönemde pansitopenisi olan hastalara ihtiyaç durumunda kan ürünü transfüzyonu ile destek verilmesi uygundur. İmmün sistemi desteklemek amacı ile nakil sonrası 3 aylık dönemde hastalara haftalık intravenözimmünglobulin (IVIg) uygulanabilir.

### **2.6.7. HEMATOPOETİK YENİDEN YAPILANMANIN (ENGRAFTMAN) DEĞERLENDİRİLMESİ**

Verilen hematopoetik ana hücrelerin hastanın kemik iliğine yerleşerek yaşam için gerekli olan kan elemanlarını dışarıdan yardım gerekmeyecek şekilde üretmeye başlaması ve devam ettirmesine engraftman denir. Engraftman myeloid seri, lenfoid seri ve trombosit engraftmanı olarak alt gruplara ayrılabilir, her bir serinin yerleşmesi kan sayımları ve nonmyeloablatif transplantlarda kimerizm testleri ile takip edilebilir. Nötrofil engraftmanı mutlak nötrofil sayısının ardışık üç gün  $500/mm^3$ 'ün üstünde olduğu veya  $>1000/mm^3$  olduğu ilk gün olarak tanımlanır. Trombosit engraftmanı, Trombosit transfüzyonu desteği olmaksızın arka arkaya 3 gün boyunca trombosit sayısının  $>20.000/mm^3$  veya  $> 50.000/mm^3$  olduğu ilk gün şeklinde tanımlanır (57). Genellikle transplantasyon sonrası +8 ve +21 günler arasında hastaların %85'inde engraftman sağlanmış olur. Bu sürenin üzerine çıkmış ve nötrofil sayısı  $<500$  'de sebat etmekte ise gecikmiş engraftman söz konusudur. +42. günden sonra hala nötrofil sayısı  $< 500$  seyrediyor ise engraftmanın olmadığına karar verilir.

Başarılı engraftman için gerekli CD34+ hücre sayısı  $6 \times 10^6$  /kg olarak yaygınlıkla kabul edilmesine rağmen engraftman yetersizliği sonrasında yapılan ikinci transplantlarda  $10 \times 10^6$ /kg CD34+ hücre verilmesi tercih edilmektedir (58,59). Allojenik kök hücre transplantasyonu sonrası hematopoetik engraftman bazı yöntemlerle değerlendirilir (60).

1. Alıcı ile verici kan grubu farklı ise transplantasyon sonrası alıcının kan grubu verici tipinde olmalıdır.

2. Alıcı ile verici cinsiyet farklılığı varsa sitogenetik analiz ile alıcının seks kromozomları verici tipinde olmalıdır.

3. Kimerizm analizi hematopoetik kök hücre transplantasyonu sonrası alıcının hematopoetik sistemi tamamen verici orijinli olabilir (donör kimerizm), alıcı ve verici hücreleri karışımıdır (mixed kimerizm) ya da tamamen alıcı orijinlidir (graft rejeksiyonu).

## **2.6.8. KİMERİZM DEĞERLENDİRİLMESİ**

Kimerizm, bir organizmada birden fazla zigottan köken alan hücrenin birlikte bulunması durumunu ifade eder. AHKHN nakli sonrasında verici ve alıcı hücreleri ayrımında, graft kinetiğinin belirlenmesinde ve hastalık nüksünün öngörülmesinde önem taşımaktadır. Her merkez kendi kullandığı hazırlık rejimi, hastalık tipi ve fazına uygun olarak kimerizm takibi yapmak zorundadır.

## **2.7. KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI GÖRÜLEN KOMPLİKASYONLAR**

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.

### **2.7.1. HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI ERKEN DÖNEM KOMPLİKASYONLAR**

#### **2.7.1.1. Akut Verici Atak Hastalığı**

VAH, allojenik hematopoetik kök hücre nakillerinden sonra görülen en sık ve ciddi komplikasyonlardan biridir. VAH profilaksisi için immunosupresif ajanlar; siklosporin veya tacrolimus ile birlikte metotrexat (MTX) uygulanması ve bazende mikofenolat (MMF). İlk 100 günde gelişen VAH akut ve 100 günden sonra farklı pato-biyolojik mekanizmalar neticesinde görülen VAH ise kronik VAH olarak tanımlanır. Donör ve alıcı HLA grupları tam uyumlu olmasına rağmen nakilden sonra, %30 ile %50 arasında AVAH'na rastlanılır. Deride eritematöz döküntü, sarılıkla karakterize hepatit, karın ağrısı ve ishal AVAH'ın en çok rastlanan belirtileridir. Akut VAH'da en sık tutulan organ cilttir. İlk ortaya çıkan klinik bulgu makülopapüller döküntüdür. Daha ağır olgularda büller ve deskuamasyon izlenebilir.

Sıklıkla avuç içi ve ayak tabanından başlar. Lezyonlar tüm vücut yüzeyini tutabilir, kaşıntılı ve ağrı olabilir. Akut VAH'da ciltten sonra ikinci sıklıkla tutulan organ karaciğerdir.

Karaciğer tutulumu kolestatik hepatopati ile sonuçlanır. Kolestatik enzimler yüksekliği ön plandadır (62). Tedavide uygulanan en etkili ajan steroidlerdir. Sıklıkla, metilprednisolon 2 mg/kg uygulanır ve 2. haftanın ardından azaltılarak 8-10 hafta sonra steroidler kesilebilirse de bazı hastalarda daha uzun sürede verilebilir, ama uzun süreli steroid tedavisi ile komplikasyonlar artmaktadır (61).

#### **2.7.1.2. Enfeksiyonlar**

HKHN sonrası görülen enfeksiyonlar nakil başarısını etkileyen önemli faktörlerden biridir. Nakil öncesi verilen hazırlama rejimine bağlı gelişen pansitopeni, mukozit ve immunosupresyon, graft versus host hastalığını önlemeye yönelik verilen immunosupresif

tedaviler, fiziksel bariyeri zedeleyen katater nedenleri ile hastalar enfeksiyona yatkın hale gelmektedir (63,64). Özellikle transplantasyonu takip eden ilk 2–4 haftada bakteriyel enfeksiyonların sıklığı artmaktadır. Fungal enfeksiyonlar mortalitenin en önemli nedenlerindedir. Fungal enfeksiyonların kontrolü için antifungal profilaksi uygulanmaktadır. Candida türleri genelde lokal bir seyir izlerken aspergillus enfeksiyonları çok invazif bir seyir gösterebilirler. Gelişen laboratuvar ve radyolojik yöntemlere rağmen mantar enfeksiyonunun kanıtlanması çok güç olduğundan klinik şüphe varlığında vakit kaybetmeksizin antibakteriyel tedavi yanda antifungal tedaviye de başlanmalıdır. Candidaya bağlı mortalite ve morbiditenin önlenmesinde transplantasyon sonrası 2–3 aylık dönemde flukonazol kullanımının etkinliği gösterilmiştir. Böylece fungal enfeksiyon sıklığı da azalmaktadır. Viral enfeksiyonlara, kök hücre nakli sonrası sık rastlanır ve önemli morbidite sebebidir. Nakil sonrası 35 ile 100'üncü günler arasında sıkça görülen, en tehlikeli viral enfeksiyon CMV enfeksiyonudur. Allojenik nakil yapılan hastalarda CMV ve fungal enfeksiyon oranı olog nakil yapılanlara göre immunosupresif tedavi ve VAH nedeniyle daha fazladır. HKHN'de CMV ile tipik olarak nakilden sonraki 30-100.günlerde karşılaşılır. Nakil hastalarında HSV, VZV, CMV, EBV, adenovirüs, RSV ve HHV-6 virüsleri ile enfeksiyon veya reaktivasyon da çok ciddi problem oluşturmaktadır (65). Nakil sonrası "herpes simplex" virus ve VZV reaktivasyon oranı 80% - 90% civarında olduğu için transplantasyonu takip eden 2–3 ay boyunca asiklovir profilaksisi önerilmektedir (66,67).

### **2.7.1.3. Engrafman Yetmezliği**

Engrafman yetmezliği +42. günden sonra halen nötrofil sayısının <500 /mm<sup>3</sup> olması olarak tanımlanır. Engrafman yetersizliği günümüzde %5'in altında bir oranda görülmektedir (68).

Yetersiz sayıda kök hücre infüzyonu, T-hücre arındırılması işlemleri, ağır enfeksiyonlar, VAH, yetersiz hazırlama rejimi, verici HLA doku grubu uyumsuzluğu ve ilaç toksisitesi gibi nedenler engrafman yetersizliğine zemin hazırlamaktadır (69).

### **2.7.1.4. Sinüzoidal Obstrüksiyon Sendromu (SOS)**

Sinüzoidal obstrüksiyon sendromu (SOS), eski adı ile veno oklüziv hastalık hematopoetik kök hücre naklinin (HKHN) sık görülen, ve öldürücü olabilen bir komplikasyondur. Başlangıçta terminal venüllerin tıkanıklığı nedeniyle veno-oklüziv hastalık (VOH) olarak adlandırılmış ancak daha sonra patogenezindeki esas lezyonun hepatik sinüzoidal alandan kaynaklandığı anlaşıldığından sinüzoidal obstrüksiyon sendromu (SOS) deyiimi tercih edilmiştir. Patolojide ilk lezyon sinüzoidal obstrüksiyondur. İnflamasyon, hepatosit nekrozu ve geç dönemde karaciğer fibrozisi tabloya eklenebilir (70). HKHN 'ni

takip eden 3 haftası içerisinde kilo artışı (%2 ve üzeri), sağ üst kadranda ağrısı, hepatomegali, asit ve hiperbilirubinemi ile seyreder. 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 (71,72).

**Tablo 2. SOS tanı kriterleri**

**Seattle Kriterleri (73)**

İlk 30 günde aşağıdakilerin en az ikisinin

Varlığı

İkter

Hepatomegali ve sağ üst kadranda ağrısı

Asit ve/veya açıklanamayan kilo artışı

**Baltimore Kriterleri (74)**

İlk 21 günde bilirubin  $\geq 2\text{mg/dL}$  ve

aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı

Ağrılı hepatomegali

Asit

Vücut ağırlığının %5'ini aşan kilo artışı

**Modifiye Seattle Kriterleri (75)**

İlk 20 günde aşağıdakilerin en az ikisinin

Varlığı

Bilirubin  $\geq 2\text{mg/dL}$

Hepatomegali veya sağ üst kadranda ağrısı

Vücut ağırlığının %2'sini aşan kilo artışı

Proflaksi 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 yada opiatların kullanılması yer alır. Ağır SOS hastalarında renal diyaliz, hemoperfüzyon, mekanik ventilasyon gerekebilir. Defibrotid, trombomodülün sentezini tetikleyen, endojen t-PA'yı artıran ve PAI-1'i azaltan bir nükleotiddir. Hepatik SOS tedavisinde kullanımı kesinleşmiştir (76,77)

### **2.7.1.5. Hematopoetik Kök Hücre Nakline Bağlı Trombotik Mikroanjyopati**

Kök hücre nakli için hazırlık rejimi uygulanırken, vasküler endotel, toksik ajanlar tarafından hasara uğrar. Küçük arteriol ve kapillerde mikrotrombuslar gelişir ve parsiyel obstrüksiyona yol açar. Eritrositler, bu alanlardan geçerken mekanik travmaya, bunun sonucunda da hemolize ve fragmantasyona uğrarlar. Hastalarda TTP-HÜS' deki beşli bulgular görülür. Bunlar; anemi, trombositopeni, ateş, üremi ve nörolojik disfonksiyondur (77,78). Klinik tablonun ortaya çıkışı genellikle +60. gün civarında olsa da bu süre ilk haftadan ikinci yıla kadar değişebilir (80).

### **2.7.1.6. Hemorajik Sistit (HS)**

Hematüri, dizüri, pollakiüri, suprapubik ağrı gibi semptom veya bulgularla ortaya çıkan bir komplikasyondur. HKHN olgularında profilaksi yokluğunda %70 sıklıkta, profilaksi ardından % 5-35 sıklıkta bildirilmektedir. Erken veya geç başlayan iki farklı tipte hemorajik sistitten (HS) söz edilir. Bu iki tipin etyolojileri birbirinden ayrıdır. Erken başlangıçlı hemorajik sistit siklofosamid veya ifosfamidin toksik metaboliti olan akroleinin üriner sistem toksisitesinden kaynaklanır. Genellikle HKHN'i izleyen haftalar veya aylar sonra ortaya çıkan geç HS etyolojisinde virüsler, VAH ve geçirilmiş eski HS suçlanmaktadır (80). Adı geçen virüsler BK virüs (BKV), adenovirüs ve sitomegalovirüstür. Hemorajik sistitin klinik olarak derecelendirilmesi için ileri sürülen bir sisteme göre;

0: irritasyon semptomlarının olmaması

1: mikroskopik hematüri

2: makroskopik hematüri,

3: makroskopik hematüri ve küçük pıhtılar,

4: masif makroskopik hematüri nedeniyle idrar retansiyonu oluşumu ve/veya pıhtıları uzaklaştırmak için girişim gereksinimi (81,82).

HS profilaksisi amacıyla hidrasyon, mesna ve seyrek olarak da mesane irrigasyonu uygulanır. Hafif seyirli olgular kendiliğinden düzelebilir. Trombositopeni ve varsa kanama eğilimini arttıran diğer faktörler giderilmelidir. Makroskopik hematüri varlığında hiperhidrasyon sürdürülür. Mesane irrigasyonu da tedavi yöntemleri arasında önemli yer tutar. Bazı olgularda pıhtıların temizlenmesi veya kanayan odakların koterizasyonu için sistoskopi gerekebilir (82).

## 2.7.2. HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI GEÇ DÖNEM KOMPLİKASYONLAR

### 2.7.2.1. Kronik Verici Atak Hastalığı

Allojeneik transplantasyon tekniğinde ve destek tedavi alanlarındaki gelişmelere bağlı olarak daha çok hastaya transplantasyon yapılmakta ve transplant sonrası erken dönemde daha çok hasta hayatta kalabilmektedir. Bunun neticesinde kronik VAH riski taşıyan insan sayısında da son yıllarda bariz bir artış gözlemlenmiştir. AHKHN sonrası görülen en sık komplikasyon olan kronik VAH genellikle AHKHN'den 3-12 ay sonra ortaya çıkar. Geç dönem mortalitenin en önemli nedenlerinden biridir. Patogenezinde T hücreleri başlıca efektör hücrelerdir. Transplantasyonu takip eden ilk 2 yıl içinde KVAH gelişme riski %60 civarında olup en büyük risk faktörü hikayede daha önce akut VAH'ın olmasıdır. KVAH 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 fibrozis, eklem hareketlerinde buna bağlı kısıtlılık, göz ve ağız kuruluğu tabloya eşlik eder. Ex-vivo T-depleasyonu ile yapılan transplant sonrasında hem akut hem de kronik VAH insidansında bariz azalma gözlenmiştir. Kronik VAH'ın klinik belirtilerinin otoimmün hastalıklara benzemesi, bazı hastalarda otoimmün antikorlara rastlanması kronik VAH patogenezinde CD4+ T hücre aktivasyonunun yanı sıra otoimmünite ve timüsün katkısını da akla getirmektedir. Hastalık genelde uzun süre ve yüksek dozda sistemik immunosupresif tedavi gerektirdiğinden tanının biyopsi ile teyit edilmesi ve diğer sebepler ekarte edildikten sonra tedaviye başlanması önerilir. Hastalık daha ziyade cilt, ağız, karaciğer ve gözü tutar. Daha az olarak gastrointestinal sistem, akciğer, genital sistem ve eklemler etkilenirler. KVAH sistemik immunosupresyon (83,84) ile birlikte olduğundan dolayı KVAH'a bağlı ölümlerin çoğu infeksiyonlara sekonderdir. Standart sistemik immunosupresif tedavi steroid ve siklosporindir. İlk 3 aylık sürede bu tedaviye yanıt olmayanlarla hastalığı alevlenenlerde alternatif sekonder (salvage) tedaviler gündeme gelir. Sekonder (salvage) immunosupresif tedaviler: Hastaların yaklaşık 1/3'ü bu ilk tedaviye yanıt vermeyebilir. Refrakter likenoid VAH'lı hastalar PUVA'dan fayda görebilirler (85). Ekstrakorporeal fotoferez de yine bazı seçilmiş hastalarda yararlı olabilir (86,87). Çeşitli immunomodülatör ilaçlar da deneme aşamasındadır. Yüksek doz metilprednisolon (10 mg/kg/gün x 4 gün) tedavisine cevap veren hastalarda, daha sonra eklenen ikincil tedavilerle hastalık tekrar kontrol altına alınabilir (90). Diğer etkili ajanlar arasında, sirolimus, mycophenolate mofetil, thalidomide, pentostatin faz II çalışmalarda cevap oluşturmuştur ancak bunlardan hiç birinin randomize çalışmalarda tek

başına steroid'e üstün olduğu gösterilememiştir (88,89).

#### **2.7.2.2. Geç Enfeksiyonlar**

Kronik VAH tedavisinde kullanılan immünsupresif ajanların geç dönemdeki fırsatçı enfeksiyonlara neden olduğu bilinmektedir. AHKHN sonrası sık görülen geç enfeksiyon nedenleri CMV, Pnömosistis carrini, Varisella zoster, Mukokütanöz candidiazis, invaziv aspergillozis ve kapsüllü bakterilerdir (91).

#### **2.7.2.3. Kronik Pulmoner Komplikasyonlar**

Pulmoner disfonksiyon AHKHN sonrası hastaların en az %15-20'sinde ortaya çıkmaktadır. Pulmoner geç komplikasyonların en önemli sebepleri hazırlayıcı rejimler, TVI dozu, kronik VAH ve fırsatçı enfeksiyonlardır (92,93).

#### **2.7.2.4. Endokrin Komplikasyonlar**

Başlıca geç endokrin komplikasyonlar; hipotiroidi, hipoadrenalizm, büyüme-gelişme geriliği, gonadal yetmezlik ve infertilitedir. Osteoporoz ve osteopeni; TVI içeren rejimler, kortikosteroid tedavisi, inaktivite ve iyatrojenik hipogonadizm gibi faktörler nedeniyle gelişebilir. AHKHN sonrası kortikosteroid kullanan hastaların %5-10'nunda, ortalama bir yıl içinde avasküler nekroz gelişebilmektedir. Osteopeni yaklaşık % 50-60 hastada görülürken, osteoporoz ise % 20 gibi önemli bir oranda tespit edilebilir (94).

#### **2.7.2.5. Kardiyak Komplikasyonlar**

Yüksek doz antrasiklin ve mediastinal RT'nin komplikasyonları olarak kardiyak yetmezlik ve koroner arter hastalığı ortaya çıkabilmektedir (95).

#### **2.7.2.6. Nörolojik Komplikasyonlar**

Ağır bir nörolojik tablo olan ve özellikle çocuklarda görülen lökoensefalopati, beyin beyaz cevherinin yoğun intratekal metotreksat tedavisi, kranial RT, TVI gibi nedenlerle hasarlanması sonucunda ortaya çıkabilmektedir (95).

#### **2.7.2.7. Göz Komplikasyonları**

Kök hücre nakli sonrası en sık görülen göz komplikasyonları katarakt ve oküler sikka'dır. Katarakt gelişimi gibi komplikasyonlar uygulanan hazırlık rejimleri ile yakından ilişkilidir (95).

#### **2.7.2.8. Hematolojik Komplikasyonlar**

Kemik iliği de VAH hedefi olabilmekte ve özellikle kalıcı trombositopeni kronik VAH için kötü bir prognoz göstergesi olmaktadır.



### **2.7.2.9.İkincil Malignite**

HKHN sonrası 10 yıldan fazla yaşayan hastalarda yeni solid tümör geliştirme riskinin normale oranla 8.3 katı ve 15 yıllık solid kanser riskinin % 6.7 olduğu belirtilmiştir (96). Risk özellikle yüksek doz fraksiyone olmayan radyasyon alanlarda ve yoğun miyeloablative kemoterapi hazırlama rejimi alanlarda artmaktadır. Ayrıca T-depleasyonu yapılan AHKHN’da EBV enfeksiyonuna bağlı gelişen nakil sonrası lenfoproliferatif hastalık riski yüksektir. Post Transplant Lenfoproliferatif Hastalık (PTLD), genellikle B hücre orjinli olup, sıklıkla allojeneik kök hücre alıcılarında ve çoğunlukla (%82) nakil sonrası ilk 1 yıl içinde görülmektedir. Özellikle allojeneik kök hücre naklinden sonra MDS / AML gelişme sıklığı artmıştır. Sekonder MDS / AML geliştikten sonra tedavi seçenekleri sınırlı olup, kemoterapi genellikle iyi tolere edilemez ve remisyonlar kısa sürelidir. Donörü olan bazı hastalarda allojeneik kök hücre nakli uygulanabilir (97).

### 3. HASTALAR VE METODLAR

Bu çalışmaya 1 Şubat 2009-31 Mayıs 2011 tarihleri arasında Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Saadettin Vasfi Baysal Çocuk Kök Hücre Nakil Ünitesinde hematopoetik kök hücre nakli uygulanan tüm hastalar dahil edildi. Hastalara ait veriler hasta dosyalarından, hemşire gözlemlerinden, bilgisayar bilgi sisteminden geriye dönük olarak toplandı. Hastaların nakilin gerçekleştirildiği tarihten çalışmanın yapıldığı tarihe kadar aşağıdaki verileri incelendi. İncelenen veriler:

- 1-Hastanın ve donörün demografik verileri
- 2-Altta yatan hastalık
- 3-Kullanılan hazırlık rejimi
- 4-Transplantasyon tipi(allojenik-otolog)
- 5-Kök hücre kaynağı(kemik iliği, periferik kan, kordon kanı)
- 6-Uygulanan kök hücre miktarı
- 7-Gelişen komplikasyonlar ve tedavileri
- 8-Aldığı kan ürünü miktarı
- 9-TPN aldığı gün sayısı
- 10-Engrafman zamanları
- 11-Kimerizm analizleri
- 12- Prognoz
- 13-Maliyet, olarak sıralanabilir.

Toplam hasta sayısı 44 idi. Tüm hastalardan ve/veya velilerinden nakil öncesi dönemde nakilde gelişebilecek erken ve geç dönem komplikasyonlar hakkında bilgi verildikten sonra bilgilendirilmiş onam formu alındı. Nakilde kalış süresi boyunca kullanılacak olan çift lümenli hastanın yaşına ve boyuna göre 7F, 9,5F subklavian katater takıldı. Tüm vericilerde HbsAg, antiHBc (IgM ve IgG), antiHCV, antiHIV, sfiliz ve CMV ile ilgili serolojik testler kök hücre toplanmasından önceki 30 gün içinde yapıldı. Vericiler ve/veya aileleri kök hücre toplama işlemleri ve olası riskler yönünden bilgilendirildi. Vericilere santral venöz katater uygulaması, aferez prosedürü ve mobilizasyon için G-CSF kullanılması ve yan etkileri ile ilgili detaylar açıklanarak vericilerden imzalı bilgilendirilmiş onam belgesi alındı.

Allojenik hematopoetik kök hücre nakil uygulanan hastalardan bir tanesinin donörü kısmi uyumlu akraba diğerlerinin tamamının donörleri HLA tam uyumlu akraba idi. HLA tam uyumu demek için HLA A, B, C, DR, DP ve DQ antijenlerine bakıldı.

Kök hücre nakil kararı merkezimizdeki ‘Kök Hücre Nakil Konseyi’ mizde The European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) ve Pediatrik Hematoloji Derneği’nin Ulusal Pediatrik Kemik İliği Transplantasyon endikasyonlarına göre belirlenmişti.

Tanı gruplarına göre talasemi major hastalarına genellikle busulfan+ siklofosfamid+ ATG veya hidroksiüre+ azotioprin+ busulfan+ siklofosfamid+ fludarabin+ ATG hazırlık rejimi, fankoni aplastik anemi hastalarına fludarabin+ siklofosfamid+ ATG, aplastik anemi hastalarına busulfan+ siklofosfamid+ ATG, akut lenfosit lösemi hastalarına busulfan+ siklofosfamid+ etoposid ve bir kısmına total vücut ışınlanması, akut myelositer lösemi hastalarına busulfan+ siklofosfamid, nöroblastom hastalarına melfalan+ etoposid+ carboplatin, KML hastalarına busulfan+ fludarabin+ ATG hazırlık rejimi olarak verildi.

Nötrofil engrafman zamanı nötrofil sayısına göre: Arka arkaya 3 gün boyunca mutlak nötrofil sayısının  $>500/\text{mm}^3$  üstünde olduğu ilk gün veya  $1000/\text{mm}^3$  olduğu ilk gün tanımına uygun olarak belirlendi. Trombosit engrafman zamanı trombosit sayısına göre: Trombosit transfüzyonu desteği olmaksızın arka arkaya 3 gün boyunca trombosit sayısının  $>20.000/\text{mm}^3$  veya  $>50.000/\text{mm}^3$  olduğu ilk gün tanımına uygun olarak belirlendi (57).

VAH tipi (akut/kronik) nakil sonrası ilk 100 gün içinde gerçekleşenler akut VAH olarak, nakil sonrası 100 günden sonra VAH semptomları gelişenler kronik VAH olarak kabul edildi (62). Akut VAH derecelendirmesi ise modifiye Keystone kriterlerine göre yapıldı.

**Tablo 3: Akut Verici Atak Hastalığı Modifiye Keystone Kriterleri**

<b>EVRELEME</b>			
<b>Evre</b>	<b>Cilt</b>	<b>Karaciğer (Total bil. mg/dl)</b>	<b>Bağırsak (Diyare ml/kg/gün)</b>
<b>0</b>	0	<2	<10
<b>1</b>	<%25	2-3	10-15
<b>2</b>	%25-50	3,1-6	16-20
<b>3</b>	>%50	6,1-15	21-25
<b>4</b>	Yara/bül oluşumu	>15	>26

Kimerizm analizi OMÜ. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Genetik Bilim Dalı’nda periferik kandan alıcı verici gruplarında STR bölgelerinin PCR ile belirlenmesi tekniği ile araştırıldı. Tüm hastalardan 1. 3. 6. ve 12. aylarda kimerizm tayini için genetik tetkikleri

gönderildi. Azalan kimerizm yada klinik ve/veya laboratuvar bilgileri eşliğinde bazı hastalarda kimerizm aylık ölçümler ile takip edildi.

Allojenik hematopoetik kök hücre naklindeki kimerizm sonuçları aşağıdaki şekilde tanımlandı.

**1-Tam kimerizm:** Transplantasyonu takiben hücrelerin >%95'inin verici kaynaklı olması

**2-Mix kimerizm:** Transplantasyonu takiben hücrelerin <%95'inin verici kaynaklı olması durumudur.

Geçici: İlk 6-9 aylık dönemde %1-5 oranında alıcıya ait hücrelerin tespit edilmesi ancak zamanla oranın tam kimerizme dönüşmesidir.

Stabil: Transplantasyon sonrası uzun dönem boyunca %1-20 oranında alıcıya ait hücrelerin saptanması durumudur.

Progresif: Transplantasyon sonrasında %10'dan daha fazla saptanan alıcıya ait hücre oranının giderek düzeyinin artmasıdır.

Nakil süresince tüm hastalardan haftada iki kez CMV PCR gönderildi. CMV PCR titresi haftada iki ölçümde katlanarak artıyor ise veya klinik ve laboratuvar verileri CMV aktivasyonunu düşündürüyor ise gansiklovir tedavisi verildi

Febril nötropeni: Pediatrik febril nötropeni klavuzundaki kriterlere uygun olarak; nötrofil sayısının <500/mm<sup>3</sup> olması veya nötrofil 500-1000/mm<sup>3</sup> arasında olup, ancak 24-48 saat içinde nötrofilin 500/mm<sup>3</sup>'ün altına düşmesi beklenen hastalarda; ateşin aksiller yoldan bir kez >38°C veya en az bir saat süreyle >37.5°C olması olarak kabul edildi.(19).

Sinüzoidal obstrüksiyon sendromu Modifiye Seattle Kriterlerine göre tanımlandı. Bu kriterler aşağıda özetlenmiştir.

#### **Modifiye Seattle Kriterleri (75)**

İlk 20 günde aşağıdakilerin en az ikisinin

Varlığı

Bilirubin  $\geq$ 2mg/dL

Hepatomegali veya sağ üst kadranda ağrısı

Vücut ağırlığının %2'sini aşan kilo artışı

Hemorajik sistit tanısı klinik ve tam idrar tetkikinde hematüri saptanması ile koyuldu. BK virüs çalışması teknik nedenler ile hemorajik sistiti tanımlanan bazı olgularda araştırılabildi.

#### 4. İSTATİSTİK

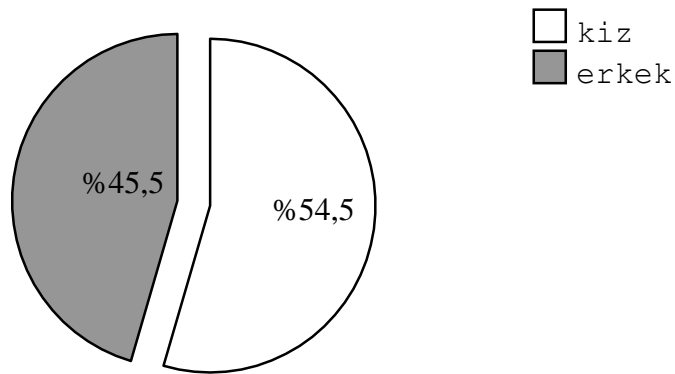
İstatistiksel değerlendirmeler, Biyoistatistik Anabilim Dalı'nın olanakları kullanılarak yapılmıştır. Değerlendirmeler için veriler Microsoft Excel programına ve SPSS (Statistical Package for Social Sciences) software 15.0 programı kullanılarak değerlendirildi. Sayısal değişkenler ortanca, ortalama ve dağılım olarak belirtildi. Kategorial değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki Kare testi ve Fisher kesin Ki Kare testi kullanıldı. Korelasyon analizleri için sperman analiz testi, pearson analiz testi ve two proportion testi kullanıldı. Non parametrik verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U ve Kruskal Wallis testi kullanıldı. P değeri < 0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Hastaların yaşam analizleri Kaplan-Meier survival analiz yöntemiyle yapıldı. Sağkalım sürelerinin hesaplanmasında kök hücre infüzyonu yapılan ilk gün başlangıç 1 Ocak 2012 bitiş olarak alındı.

## 5. BULGULAR

Bu çalışmada Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Saadettin Vasfi Baysal Çocuk Kök Hücre Nakil Ünitesinde Şubat 2009- Mayıs 2011 Tarihleri arasında hematopoetik kök hücre nakli uygulanan 44 hasta geriye dönük olarak incelendi.

Olguların 24'ü (%54,5) kadın cinsiyette, 20'si (%45,5) erkek cinsiyette idi.

**Grafik 1: Cinsiyet Dağılımı**



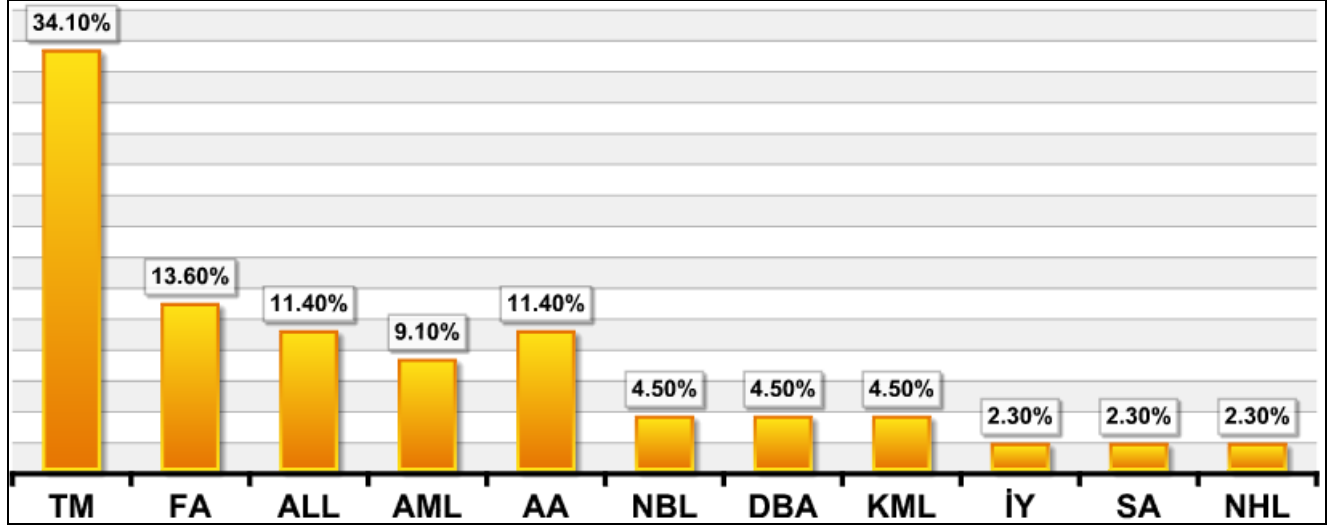
Olguların yaşları 6 ay ve 18 yaş arasında değişmekte olup yaş ortalaması  $9,6 \pm 4,63$  idi.

**Tablo 4: Olguların Yaş Dağılımları**

Olguların Yaş Dağılımları				
	En Düşük	En Yüksek	Ortalama	$\pm$ Std. Sapma
Nakil Yaşı	0,5	18	9,6	4,63

Hastaların 15'i (%34,1) Talasemi Major, 6'sı Fankoni Aplastik anemisi (%13,6), 5'i Aplastik anemi (%11,4), 5'i ALL (%14), 4'ü AML (%9,1), 2'si Nöroblastom (%4,5), 2'si KML (%4,5), 2'si Diamond Blackfan anemisi (%4,5), 1'i Ağır Kombine İmmün Yetmezlik (%2,3), 1'i Sideroblastik anemi (%2,3), 1'i Nonhodgkin lenfoma (%2,3) hastasıydı

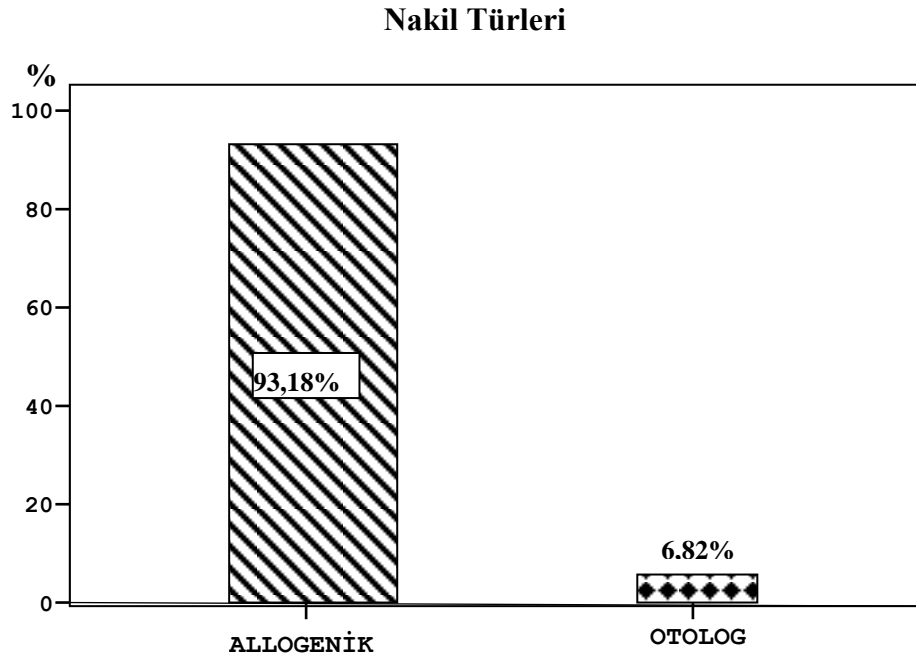
**Grafik 2:Olguların Tanılara Göre Dağılımı**



TM:Talasemi Major, FA: Fankoni Aplastik Anemisi, ALL: Akut Lenfoblastik Lösemi, AML: Akut Myeloid Lösemi, AA: Aplastik Anemi, NBL: Nöroblastom, DBA: Diamond Blackfan Anemisi, KML: Kronik Myelositik Lösemi, İY: İmmün Yetmezlik, SA: Sideroblastik Anemi, NHL: Non Hodgkin Lenfoma

Hastaların 41'ine (%93,2) allojenik, 3'üne (%6,8) otolog kemik iliği nakli uygulandı.

**Grafik 3: Nakil Türleri Dağılımı**



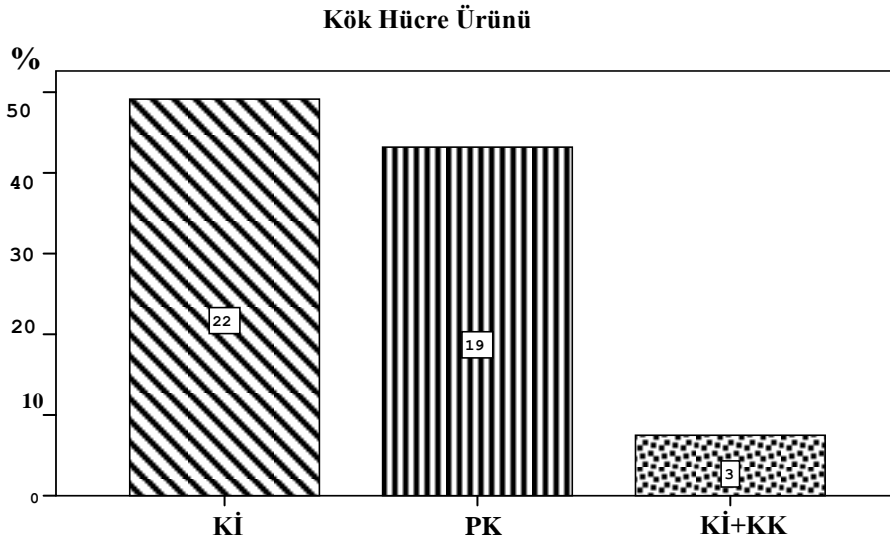
Allojenik hematopoetik kemik iliği nakli uygulanan 41 olgunun 35'ünün donoru kardeşi (%85,4), 2'sinin ikiz kardeşi (%4,8), 2'sinin babası (%4,8), 1'inin annesi (%2,4) ve 1'nin teyzesi (%2,4) idi. Kardeşten hematopoetik kök hücre nakli uygulananların 14'ü (%44) kız kardeşten, 21'i (%60) erkek kardeşten alınan kök hücrelerle nakil işlemi uygulanmıştı.

**Tablo 5: Donörlerin Demografik Verileri**

Akrahlık Derecesi	Donör Cinsiyetleri		Toplam
	Kız (n=16)	Erkek (n=25)	
Kardes (n)	14	21	35 (85,3)
İkiz kardeş (n)	0	2	2 (4,8)
Baba(n)	0	2	2 (4,8)
Teyze (n)	1	0	1 (2,4)
Anne (n)	1	0	1 (2,4)
<b>Toplam (%)</b>	<b>39</b>	<b>61</b>	<b>41(100)</b>

Olguların 22'sine (%50) kemik iliğinden, 19'una (%43,2) periferik kandan, 3'üne (%6,8) kordon kanı+ kemik iliğinden kök hücre nakli uygulandı.

**Grafik 4: Kullanılan Kök Hücre Ürünü Dağılımı**





Olgulara verilen ortalama kök hücre volümü ise  $15,4 \pm 10,4$  ml/kg ( en düşük kök hücre volümü 1,8 ml/kg, en yüksek kök hücre volümü 33 ml/kg) olarak hesaplandı. Olgulara uygulanan ortalama total çekirdekli hücre sayısı (TNC/kg)  $8,6 \times 10^8$ , (en düşük  $1,83 \times 10^8$ , en yüksek  $19,8 \times 10^8$ , std. sapma  $\pm 3,8 \times 10^8$ ), ortalama mononükleer hücre sayısı (MNC/kg)  $2,79 \times 10^8$  (en düşük 0,52, en yüksek  $9,78 \times 10^8$ , std. sapma  $\pm 2,08 \times 10^8$ ), ortalama CD34/kg miktarı ise  $7,99 \times 10^6$  (en düşük  $2,09 \times 10^6$ , en yüksek  $22 \times 10^6$ , std. sapma  $\pm 4,61 \times 10^6$ ) idi.

**Tablo 6: Kullanılan Kök Hücre Miktarları**

	En Düşük	En Yüksek	Ortalama	$\pm$ Std. Sapma
<b>Volüm (ml/kg)</b>	<b>1,8</b>	<b>33</b>	<b>15,4</b>	<b>10,4</b>
<b>TNC/kg (<math>10^8</math>/kg)</b>	<b>1,83</b>	<b>19,8</b>	<b>8,6</b>	<b>3,8</b>
<b>MNC/kg (<math>10^8</math>/kg)</b>	<b>0,52</b>	<b>9,78</b>	<b>2,79</b>	<b>2,08</b>
<b>CD34/kg (<math>10^6</math>/kg)</b>	<b>2,09</b>	<b>22</b>	<b>7,99</b>	<b>4,61</b>

TNC: Total Nükleer Cell, MNC: Mono Nükleer Cell

Olguların 17'sine (%38,6) busulfan+ siklofosfamid+ ATG (anti timosit globulin), 6 olguya (%13,6) fludarabin+ siklofosfamid+ ATG, 5 olguya (%11,4) hydroxyüre+ azotioprin+ busulfan+ fludarabin+ siklofosfamid+ ATG, 4 (%9,1) olguya busulfan+ siklofosfamid, 3 (%6,8) olguya TBI+ etoposid+ siklofosfamid, 3 (%6,8) olguya busulfan+ siklofosfamid+ etoposid, 2 (%4,5) olguya busulfan+ fludarabin+ ATG, 2 (%4,5) olguya melfalan+ etoposid+ karboplatin, 4 (%2,3) fludarabin+ busulfan+ siklofosfamid+ ATG, hazırlık rejimleri uygulandı, 1 (%2,3) olguya ise immün yetmezlik tanısı olduğu için hazırlık rejimi uygulanmadı. Aşağıdaki tabloda hasta sayılarına göre verilen hazırlık rejimleri gösterilmiştir.

**Tablo 7: Kullanılan Hazırlık Rejimlerinin Dağılımı**

Hazırlık Rejimleri	Dağılım	% Oran
bus+siklo+ATG	17	38,6
flud+siklo+ATG	6	13,6
hydro+azo+bus+flud+siklo+ATG	5	11,4
bus+siklo	4	9,1
TVI+eto+siklo	3	6,8
bus+siklo+eto	3	6,8
bus+flud+ATG	2	4,5
melf+eto+karbo	2	4,5
flud+bus+siklo+ATG	1	2,3
yok	1	2,3
<b>Total</b>	<b>44</b>	<b>100,0</b>

Nakil yapılan olguların nötrofil engraftman ortalaması 15,9 gün (en düşük 7 gün, en yüksek 40 gün, std. sapma  $\pm 4,99$ ), trombosit engraftman ortalaması 22,8 gündü (en düşük 11- en yüksek 90 gün, std. sapma  $\pm 13,4$ ), 4 hastada trombosit engraftmanı gelişmedi.

Hastalar tanılarına göre talasemi major (n=15), AML+ALL(n=9), Fanconi aplastik anemisi (n=6) ve aplastik anemi (n=5) olarak dört ana gruba ayrıldığında nötrofil ve trombosit engraftman zamanları bu dört gruba göre kıyaslandığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 8: Tanılara Göre ve Tün Olguların Engraftman Zamanları**

Tanılar (n=Olgu Sayısı)	Nötrofil Engraftmanı Gün (Ortalama $\pm$ Std. S)	Nötrofil Engraftmanı Gün (En düşük – En yüksek)	Trombosit Engraftmanı Gün (Ortalama $\pm$ Std. S)	Trombosit Engraftmanı Gün (En düşük – En yüksek)
Talasemi Major (n=15)	16,4 $\pm$ 0,735	11-24	27,7 $\pm$ 5,19	13-90
Akut Lösemiler (n=9)	15,22 $\pm$ 1,22	10-22	17,7 $\pm$ 2,77	11-31
Fankoni Aplastik Anemisi (n=6)	13,6 $\pm$ 1,14	11-17	23,5 $\pm$ 2,97	17-33
Akkiz Aplastik Anemi (n=15)	16,8 $\pm$ 0,96	15-20	24 $\pm$ 2	22-26
Tüm Olgular (n=44)	15,9 $\pm$ 4,99	7-40	22,8 $\pm$ 13,4	11-90
p	0,286*		0,467*	

P>0,05 (Anlamlı değil)

Allojenik ve otolog kök hücre nakilleri nötrofil ve trombosit engrafman zamanları açısından karşılaştırıldığında; allojenik nakillerde nötrofil engrafmanı ortalama 15,5 gün (en düşük 7- en yüksek 24, standart sapma  $\pm$  0,532), otolog nakillerde 21,6 gün ( en düşük 12- en yüksek 40, standart sapma  $\pm$  9,17) olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ( $p=0,888$ ), aynı şekilde trombosit engrafmanı allojenik nakilde ortalama 23,3 gün (minimum 11- maksimum 90, standart sapma  $\pm$  2,33 ), otolog nakilde 16,6 (minimum 11- maksimum 25, standart sapma  $\pm$  4,25 ) gündü. Trombosit engrafman zamanı açısından gruplar arasında fark bulunamadı ( $P=0,294$ ).

**Tablo 9: Nakil Türüne Göre Engrafman Zamanları**

<b>Nakil Türü</b>	<b>Trombosit Engrafmanı Gün Ortalama<math>\pm</math>Std. Sapma</b>	<b>Trombosit Engrafmanı Gün En düşük-En yüksek</b>	<b>Nötrofil Engrafmanı Gün Ortalama<math>\pm</math>Std. Sapma</b>	<b>Nötrofil Engrafmanı Gün En düşük-En yüksek</b>
<b>Allojenik (n=41)</b>	<b>23,3 <math>\pm</math> 2,33</b>	<b>11-90</b>	<b>15,5 <math>\pm</math> 0,532</b>	<b>7-24</b>
<b>Otolog (n=3)</b>	<b>16,6 <math>\pm</math> 4,25</b>	<b>11-25</b>	<b>21,6 <math>\pm</math> 9,17</b>	<b>12-40</b>
<b>P Değeri</b>	<b>0,294</b>		<b>0,888</b>	

**$P>0,05$  (Anlamlı değil)**

Kullanılan kök hücre miktarına göre engrafman değerlendirildiğinde TNC/kg ile Trombosit engrafman zamanı arasında anlamlı ilişki bulunmuş olup TNC/kg miktarı arttıkça trombosit engrafman zamanı azalıyordu (p=0,047). Ancak istatistiksel olarak bu veri için bir cut off değeri çalışılmadı.

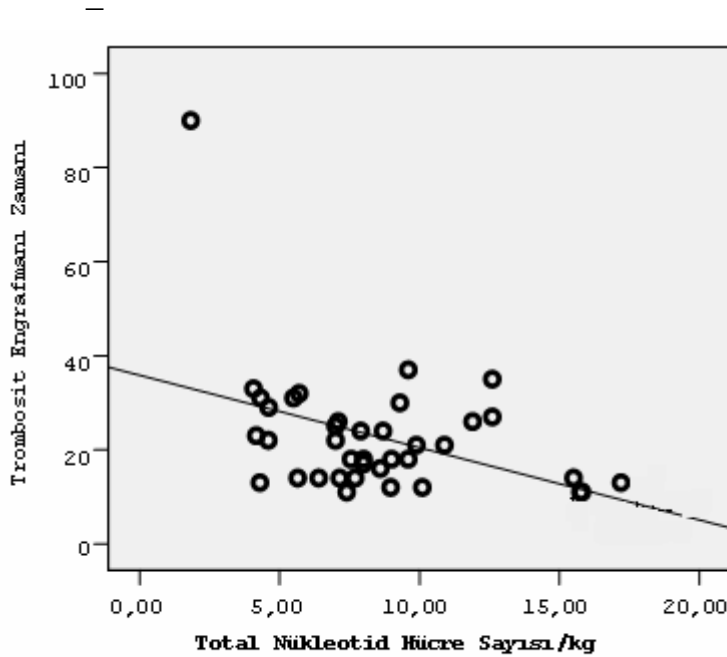
**Tablo 10: Verilen Kök Hücre Miktarına Göre Engrafman Zamanının Değerlendirilmesi**

	<b>Nötrofil Engrafman Zamanı R değeri</b>	<b>Nötrofil Engrafman Zamanı P değeri</b>	<b>Trombosit Engrafman Zamanı R değeri</b>	<b>Trombosit Engrafman Zamanı P değeri</b>
<b>TNC/kg</b>	<b>-0,151</b>	<b>0,327</b>	<b>-0,325</b>	<b>0,047*</b>
<b>MNC/ kg</b>	<b>-0,156</b>	<b>0,312</b>	<b>-0,134</b>	<b>0,423</b>
<b>CD34/kg</b>	<b>-0,045</b>	<b>0,771</b>	<b>-0,050</b>	<b>0,766</b>

TNC:Total Nükleer Cell, MNC: Mono Nükleer Cell,

**P < 0,05 (İstatistiksel olarak anlamlı)**

**Grafik 5: TNC/kg ile Trombosit Engrafman Zamanı İlişkisi**



Kullanılan kök hücre kaynağına göre engrafman değerlendirildiğinde kemik iliği ve periferik kök hücre verilen hastalar karşılaştırıldığında aralarında fark bulunamazken, periferik kök hücre ile kemik iliği+kordon kanı karşılaştırıldığında nötrofil engrafmanının periferik kök hücre verilen hastalarda daha kısa sürede geliştiği görüldü ve bu oran istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,03).

**Tablo 11: Kök Hücre Ürününe Göre Engrafman Zamanı**

<b>Kök Hücre Kaynağı</b>	<b>Nötrofil Engrafmanı Gün Ortalama± Std. Sapma</b>	<b>Trombosit Engrafmanı Gün Ortalama± Std. Sapma</b>	<b>Nötrofil Engrafmanı Gün En düşük-En yüksek</b>	<b>Trombosit Engrafmanı Gün En düşük-En yüksek</b>
<b>Periferik kök hücre</b>	<b>14,5± 2,7*</b>	<b>18,5± 7,84</b>	<b>10-21</b>	<b>11-35</b>
<b>Kemik iliği</b>	<b>16,8± 6,4</b>	<b>26,3± 17,4</b>	<b>7-40</b>	<b>11-90</b>
<b>Kemik iliği +kordon kanı</b>	<b>18± 1,73*</b>	<b>26,0± 4,35</b>	<b>17-20</b>	<b>23-31</b>
<b>P değeri</b>	<b>0,03*</b>	<b>0,073</b>		

\* Periferik kök hücre ile kemik iliği+kordon kanı karşılaştırıldığında P=0,03\* çıkmış olup istatistiksel olarak anlamlıdır.

Nakil ünitesinde alınan kan ürünü miktarlarına bakılacak olursa aferez trombosit süspansiyonu ortalama 16,22±20,7 ünite (en düşük 2-en yüksek 104), eritrosit süspansiyonu ortalama 8,9±9,5 ünite (en düşük 0-en yüksek 53), random trombosit miktarı ise ortalama 1,54±3,3 ünite (en düşük 0-en yüksek 14) idi. Hastalar nakil ünitesinde yattığı süre boyunca aldığı kan ürünleri açısından karşılaştırıldığında talasemi major hastaları ortalama 15,9±6,5 ünite (en düşük 2-en yüksek 104), fankoni aplastik anemi hastaları ortalama 17±5,2 (en düşük 7-en yüksek 40), akut lenfosit lösemi hastaları ortalama 10,6±4,57 (en düşük 2-en yüksek 27) , akut myelositer lösemi hastaları ortalama 5,5± 1,5 (en düşük 3-en yüksek 10) , aplastik anemi hastaları ortalama 23,8± 11,6 (en düşük 2-en yüksek 68) , nöroblastom ortalama 13,5± 5,5 (en düşük 8-en yüksek 19) , diamond blackfan anemisi hastaları ortalama 19,5± 5,5 (en düşük 14-en yüksek 25) , kronik myelositer lösemi ortalama 6± 3 (en düşük 3-en yüksek 9) ünite aferez trombosit süspansiyonu almıştı.Yine aynı şekilde eritrosit süspansiyonu transfüzyonu açısından karşılaştırıldığında talasemi major hastaları ortalama 10,2± 2(en düşük 2- en yüksek 29) ünite, fankoni aplastik anemisi hastaları ortalama 10,4± 4,1 (en düşük 0- en

yüksek 28) ünite, akut lenfosit lösemi hastaları ortalama  $6,4 \pm 1,93$  (en düşük 2- en yüksek 12) ünite, akut myelositer lösemi hastaları ortalama  $2 \pm 0,7$  (en düşük 1- en yüksek 4) ünite, aplastik anemi hastaları ortalama  $15,6 \pm 9,5$  (en düşük 2-en yüksek 53) ünite, nöroblastom hastaları ortalama  $5 \pm 1$  (en düşük 4-en yüksek 6) ünite, diamond blackfan hastaları ortalama  $7,5 \pm 1,5$  (en düşük 6-en yüksek 9) ünite ve kronik myelositer lösemi hastaları ortalama  $5 \pm 1$  (en düşük 4-en yüksek 6) ünite eritrosit süspansiyonu almıştı. Hastaları dört ana gruba ayırarak aldıkları kan ürünleri açısından karşılaştırdığımızda aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.

**Tablo 12: Tanı Gruplarına Göre Kullanılan Kan Ürünü Miktarları**

<b>Kan Ürünü</b>	<b>Talasemi Major Ünite Ort.±St.Sapma (En düşük-En yüksek)</b>	<b>FAA Ünite Ort.±St.Sapma (En düşük-En yüksek)</b>	<b>Lösemi Ünite Ort.±St.Sapma (En düşük-En yüksek)</b>	<b>Aplastik Anemi Ünite Ort.±St.Sapma (En düşük-En yüksek)</b>	<b>P Değeri</b>	<b>Toplam Tüm Hastalar</b>
<b>Aferez Trombosit</b>	<b>15,9±6,5 (0-104)</b>	<b>17±5,2 (7-40)</b>	<b>8,3±2,6 (2-27)</b>	<b>23,8±11,6 (2-68)</b>	<b>0,313</b>	<b>16,2±20,7 (0-104)</b>
<b>Eritrosit</b>	<b>10,2±2 (0-28)</b>	<b>10,4±4,1 (2-28)</b>	<b>4,4±1,3 (1-12)</b>	<b>15,6±9,5 (2-53)</b>	<b>0,204</b>	<b>8,9±9,5 (0-53)</b>
<b>Random Trombosit</b>	<b>0,6±0,43 (0-6)</b>	<b>1,6±0,98 (0-6)</b>	<b>2,1±1,5 (0-14)</b>	<b>4±2,6 (0-14)</b>	<b>0,199</b>	<b>1,5±3,2 (0-14)</b>

FAA: Fankoni Aplastik Anemisi

**P>0,05 (Anlamlı değil)**

Hastaların 9'unda (%20,4) CMV reaktive oldu. Bunlardan 4'ü talasemi major,1 fankoni aplastik anemisi, 1'i AML, 1'i diamond blackfan anemisi, 1'i immün yetmezlik ve 1'i nonhodgkin lenfoma hastasıydı.

**Tablo 13: Tanılara Göre CMV Reaktivasyon Sıklığı**

<b>Tanımlar</b>	<b>CMV (+)</b>	<b>CMV (-)</b>	<b>Toplam</b>
<b>Talasemi Major n=15</b>	<b>4</b>	<b>11</b>	<b>15</b>
<b>(%)</b>	<b>(26,7)</b>	<b>(73,3)</b>	<b>(100)</b>
<b>FAA n=6</b>	<b>1</b>	<b>5</b>	<b>6</b>
<b>(%)</b>	<b>(16,7)</b>	<b>(83,3)</b>	<b>(100)</b>
<b>AML n=4</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>(%)</b>	<b>(25)</b>	<b>(75)</b>	<b>(100)</b>
<b>DBA n=2</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>(%)</b>	<b>(50)</b>	<b>(50)</b>	<b>(100)</b>
<b>KML n=2</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>(%)</b>	<b>(50)</b>	<b>(50)</b>	<b>(100)</b>
<b>Sideroblastik Anemi n=1</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>
<b>(%)</b>	<b>(100)</b>	<b>(0)</b>	<b>(100)</b>
<b>ALL n=5</b>	<b>0</b>	<b>5</b>	<b>5</b>
<b>(%)</b>	<b>(0)</b>	<b>(100)</b>	<b>(100)</b>
<b>Aplastik Anemi n=5</b>	<b>0</b>	<b>5</b>	<b>5</b>
<b>(%)</b>	<b>(0)</b>	<b>(100)</b>	<b>(100)</b>
<b>Nöroblastom n=2</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>2</b>
<b>(%)</b>	<b>(0)</b>	<b>(100)</b>	<b>(100)</b>
<b>SCID n=1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
<b>(%)</b>	<b>(0)</b>	<b>(100)</b>	<b>(100)</b>
<b>NHL n=1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
<b>(%)</b>	<b>(0)</b>	<b>(100)</b>	<b>(100)</b>
<b>Toplam n=44</b>	<b>9</b>	<b>35</b>	<b>44</b>
<b>(%)</b>	<b>(20,4)</b>	<b>(79,6)</b>	<b>(100)</b>

CMV: Sitomegalo virüs, FAA:Fankoni Aplastik Anemisi, AML: Akut Myeloid Lösemi, DBA: Diamond Blackfan Anemisi, KML: Kronik Myeloid Lösemi, ALL: Akut Lenfoblastik Lösemi, SCID: Severe Combined İmmüno Deficiency

Tanılara göre CMV reaktivasyonu arasındaki ilişki incelenecek olursa CMV reaktivasyon sıklığı açısından tanılar arasında anlamlı fark bulunamadı.

CMV reaktivasyonu başlama açısından tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde ortalama CMV reaktivasyonu başlama zamanı  $19,7 \pm 3,01$  gün olarak bulundu. Tanı grupları karşılaştırıldığında, Talasemi Major hastalarında ortalama 5,4. günde, Fankoni aplastik anemisinde ortalama 2,8. günde, AML hastalarında ortalama 5. günde, Diamond Blackfan anemili hastalarda ortalama 9. günde, KML' li hastalarda ise ortalama 10,5. günde başlamıştı. Hasta sayısı az olduğu için gruplar arasında karşılaştırma yapılamadı.

Kullanılan hazırlık rejimi protokolü ile CMV reaktivasyonu arasındaki ilişki incelendiğinde ise seriler az olduğu için varyans analizi yapılamadı.

Hastalar mukozit gelişimi açısından incelendiğinde 44 hastanın 39'unda (%88,6) mukozit geliştiği, 5'inde ise (%11,4) mukozit gelişmediği görüldü.

**Tablo 14: Mukozit Dağılımı**

	<b>VAR</b> <b>n(%)</b>	<b>YOK</b> <b>n (%)</b>	<b>Toplam</b> <b>n(%)</b>
<b>Mukozit</b>	<b>39 (%88,6)</b>	<b>5 (%11,4)</b>	<b>44 (%100)</b>



Talasemi major hastalarında ortalama mukozit süresi 7,89 ortanca 10 gündü, fankoni aplastik anemi hastalarında ortalama 14,8 ortanca 12,5 gündü, ALL hastalarında ortalama 23,6 ortanca 22, AML hastalarında ortalama 10,5 ortanca 8 gündü, aplastik anemi hastalarında ortalama 11,2 ortanca 13 gündü, nöroblastom hastalarında ortalama ve ortanca 17 gündü, KML hastalarında ortalama ve ortanca 9 gündü. Diğer hasta gruplarında mukozit gelişmemiştir. Tanılara göre mukozit süresi karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark bulunamadı (P=0,135).

**Tablo 15: Tanılara Göre Mukozit Süreleri ve Aralarındaki İlişki**

<b>Mukozit Süresi</b>					
<b>Tanımlar</b>	<b>Ortalama Gün</b>	<b>St. Sapma ±Gün</b>	<b>Ortanca Gün</b>	<b>En düşük Gün</b>	<b>En Yüksek Gün</b>
<b>Talasemi Major</b>	<b>7,89</b>	<b>1,69</b>	<b>10</b>	<b>0</b>	<b>18</b>
<b>FAA</b>	<b>14,8</b>	<b>2,24</b>	<b>12,5</b>	<b>10</b>	<b>24</b>
<b>ALL</b>	<b>23,6</b>	<b>4,76</b>	<b>13</b>	<b>12</b>	<b>36</b>
<b>AML</b>	<b>10,5</b>	<b>3,2</b>	<b>8</b>	<b>6</b>	<b>20</b>
<b>Aplastik Anemi</b>	<b>11,2</b>	<b>3,51</b>	<b>13</b>	<b>0</b>	<b>20</b>
<b>Nöroblastom</b>	<b>17</b>	<b>5</b>	<b>17</b>	<b>12</b>	<b>22</b>
<b>KML</b>	<b>9</b>	<b>1</b>	<b>9</b>	<b>8</b>	<b>10</b>
<b>P değeri</b>			<b>0,135*</b>		

**P>0,05 (Anlamlı değil)**

FAA:Fankoni Aplastik Anemisi, ALL: Akut Lenfoblastik Lösemi, AML: Akut Myeloid Lösemi, KML: Kronik Myeloid Lösemi

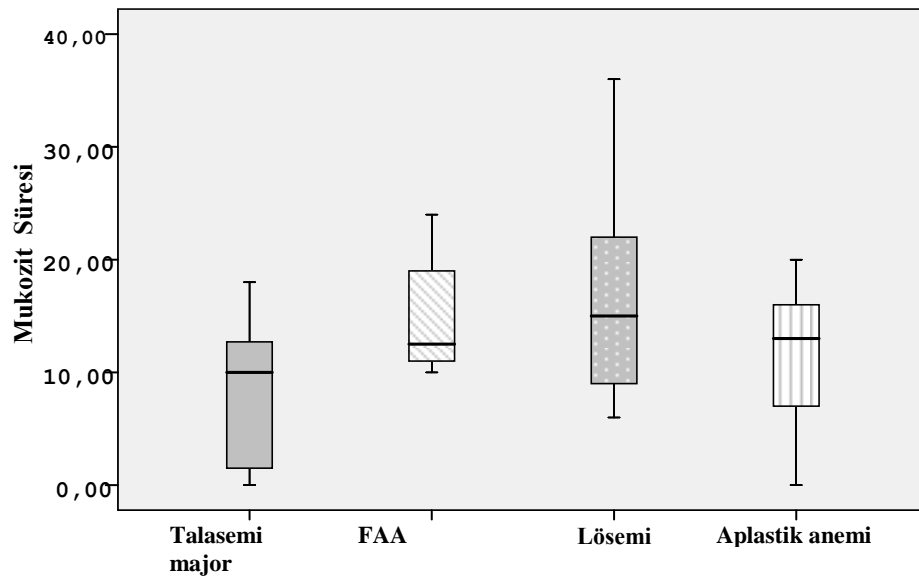
Hastalar talasemi major(n=15), lösemi (AML+ALL, n=9), fankoni aplastik anemisi (n=6) ve aplastik anemi (n=5) olarak 4 ana gruba ayrılıp mukozit süreleri açısından aralarında fark varmı diye bakıldığında aralarında anlamlı fark bulunamadı (P=0,1).

**Tablo 16: Tanı Gruplarına Göre Mukozit Süreleri**

Tanımlar	Ortalama ±Std. Sapma Gün	Ortanca Gün	En düşük Gün	En yüksek Gün
Talasemi Major	7,89	10	0	18
Fankoni Aplastik Anemisi	14,8	12,5	10	24
Aplastik Anemi	11,2	13	0	20
Lösemi (AML+ALL)	17,7	15	6	36
Pdeğeri	0,1			

**P>0,05 (Anlamlı değil), AML: Akut Myeloid Lösemi, ALL: Akut Lenfoblastik Lösemi**

**Grafik 6: Tanılara Göre Mukozit Süreleri**



Uygulanan hazırlık rejimine göre mukozit gelişimi ve süreleri incelendiğinde busulfan+ siklofosfamid+ ATG hazırlık rejimini alan hastalarda mukozit süresi ortalama 18,06, busulfan+ fludarabin+ ATG alanlarda ortalama 16 gün, fludarabin+siklofosfamid+ ATG alanlarda ortalama 6 gün, hidroksiüre+ azotioprin+ busulfan+ fludarabin+ siklofosfamid+ ATG alanlarda ortalama 5 gün, TVI+ etoposid+ siklofosfamid alanlarda ortalama 3 gün, busulfan+ siklofosfamid+ etoposid alanlarda ortalama 3 gün, busulfan+ siklofosfamid alanlarda ortalama 4 gün, fludarabin+ busulfan+ siklofosfamid+ ATG alanlarda ortalama 1 gün, melfalan+ etoposid+ karboplatin alanlarda ortalama 2 gündü. Kullanılan hazırlık rejimine göre mukozit süreleri karşılaştırıldığında aralarında  $p>0,05$ 'e göre anlamlı fark bulunamadı ( $P=0,075$ ).

**Tablo 17:Kullanılan Hazırlık Rejimlerine Göre Mukozit Süreleri**

<b>Hazırlık Rejimleri</b>	<b>Hasta Sayısı (n=43)</b>	<b>Mukozit Süresi Ortanca Gün</b>
<b>Busulfan+Siklofosfamid+ATG</b>	<b>17</b>	<b>18,06</b>
<b>Busulfan+Fludarabin+ATG</b>	<b>2</b>	<b>16</b>
<b>Fludarabin+Siklofosfamid+ATG</b>	<b>6</b>	<b>27,83</b>
<b>Hydroksiüre+Azotioprin+Busulfan +Siklofosfamid+Fludarabin+ATG</b>	<b>5</b>	<b>13,8</b>
<b>TVI+Etoposid+Siklofosfamid</b>	<b>3</b>	<b>33,33</b>
<b>Busulfan+Siklofosfamid+Etoposid</b>	<b>3</b>	<b>37,67</b>
<b>Busulfan+Siklofosfamid</b>	<b>4</b>	<b>19,13</b>
<b>Fludarabin+Busulfan+Siklofosfamid +ATG</b>	<b>1</b>	<b>18</b>
<b>Melfalan+Etoposid+Karboplatin</b>	<b>2</b>	<b>31,75</b>
<b>Toplam</b>	<b>43</b>	
<b>P Değeri</b>		<b>0,075</b>

**$P>0,05$  (Anlamlı değil)**

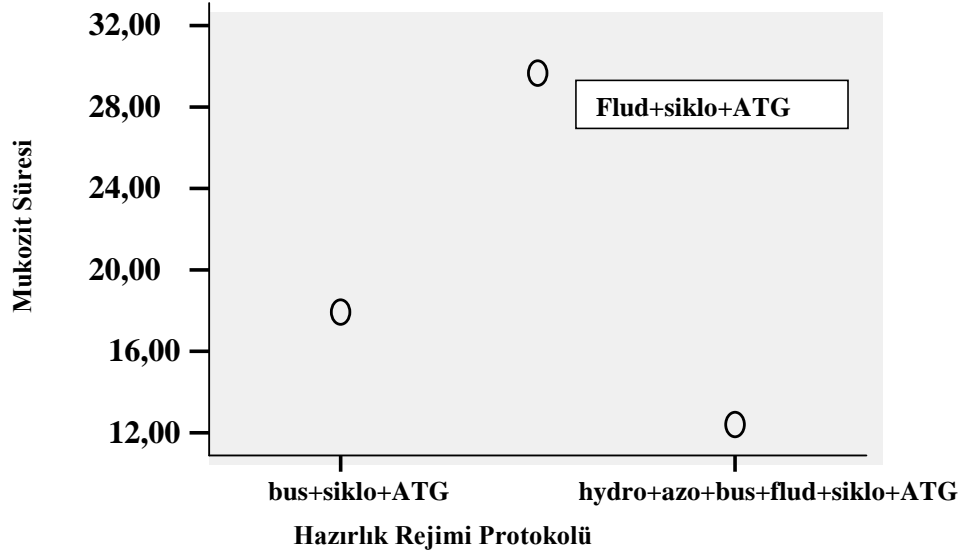
Busulfan+ siklofosfamid+ATG, fludarabin+siklofosfamid+ATG ve hydroxiüre+ azotioprin+ busulfan+ fludarabin+ siklofosfamid+ATG mukozit süreleri açısından çoklu karşılaştırma testi ile karşılaştırıldığında fludarabin+siklofosfamid+ATG alanlarda mukozit süresinin daha uzun süre devam ettiği görüldü. Ancak istatistiksel olarak anlam bulunamadı.

**Tablo 18: En Sık Kullanılan Hazırlık Rejimlerinin Mukozit Süreleriyle İlişkisi**

Hazırlık Rejimleri	Hasta Sayısı (n=28)	Mukozit Süresi Ortanca Gün
Bus+ Siklo+ ATG	17	18,06
Flud+ Siklo+ ATG	6	27,83
Hydrox+Azo+Bus+ +Flud+Siklo+ATG	5	13,8
<b>Total</b>	<b>28</b>	
<b>P Değeri</b>		<b>0,162</b>

P >0,05 (Anlamli değil)

**Grafik 7: Hazırlık Rejimleriyle Mukozit Sürelerinin İlişkisi**



Nakilde kullanılan kök hücre ürününe göre mukozit süreleri karşılaştırıldığında kök hücre ürünü olarak kemik iliği kullanılan hastalarda ortalama mukozit süresi 10,7 ortalama 10,5 gündü, periferik kan kullanılan hastalarda ortalama 13,7 gün, ortalama 13 gündü, kemik iliği ve kordon kanı birlikte kullanılanlarda ortalama 8 ve ortalama 9 gündü. Kullanılan kök hücre ürününe göre mukozit süreleri arasında anlamlı fark bulunamadı (p=0,291).

**Tablo 19: Kök Hücre Ürünü İle Mukozit Süreleri Arasındaki İlişki**

Kök Hücre Kaynağı	Hasta Sayısı (n)	Mukozit Süresi	Mukozit Süresi
		Ortanca Gün	Ortalama Gün
Kİ	22	10,5	10,74
PK	19	13,0	13,7
Kİ+KK	3	9,0	8
<b>P Değeri</b>		<b>0,291</b>	

Kİ: Kemik İliği, PK: Periferik Kan, KK: Kordon Kanı

**P>0,05 (Anlamlı değil)**

Verilen kök hücre miktarı ile mukozit gelişimi arasındaki ilişki incelendiğinde ise aralarında anlamlı fark bulunamadı. Aşağıdaki tabloda verilen kök hücre miktarı ile mukozit gelişimi arasındaki ilişki gösterilmiştir.

**Tablo 20: Mukozit Süresi İle Verilen Kök Hücre Miktarı Arasındaki Korelasyon**

Mukozit Süresi İle Verilen Kök Hücre Miktarı Arasındaki Korelasyon			
r değeri	TNC/kg	MNC/kg	CD34/kg
<b>p değeri</b>	<b>r :-0,13 p:0,82</b>	<b>r:-0,15 p:0,739</b>	<b>r: 0,17p:0,61</b>

**P>0,05 (Anlamlı değil)**

Kök hücre nakil ünitesinde yatış süresince hastalarda sinüzoidal obstrüksiyon sendromu, febril nötropeni, hemorajik sistit, konvülzyon, katater enfeksiyonu komplikasyonlarının sıklıkları incelendiğinde 4 hastada (%9,1) sinüzoidal obstrüksiyon sendromu, 42 hastada (%95, 5 ) febril nötropeni, 3 hastada (%6,8) hemorajik sistit, 3 hastada (%6,8) konvülzyon, 24 hastada (%54,5) katater enfeksiyonu geliştiği görüldü. Hastaların nakil ünitesinde kalış süresi boyunca gelişen komplikasyonlar ve sıklıkları aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

**Tablo 21: Nakil Hastalarında Komplikasyon Dağılımları**

<b>Komplikasyonlar</b>	<b>Sayı (n=76)</b>	<b>%</b>
<b>Febril Nötropeni</b>	<b>42</b>	<b>55,3</b>
<b>Katater Enfeksiyonu</b>	<b>24</b>	<b>31,6</b>
<b>SOS</b>	<b>4</b>	<b>4,3</b>
<b>Hemorajik Sistit</b>	<b>3</b>	<b>3,9</b>
<b>Konvülzyon</b>	<b>3</b>	<b>3,9</b>
<b>Toplam</b>	<b>76</b>	<b>100</b>

SOS:Sinüzoidal Obstrüksiyon Sendromu

Hastalar talasemi major, lösemi (ALL+AML), Fankoni aplastik anemisi, Aplastik anemi olarak 4 ana gruba ayrılarak incelendiğinde SOS sadece Talasemi Major (n=15) hastalarında gelişmiş olup 4 hastada SOS gözlendi (%26,7), Febril nötropeni toplamda 42 hastada gelişmiş olup Talasemi Major hastalarının 13'ünde (%86,7), Fankoni aplastik anemisi (n=6), aplastik anemi (n=5) ve lösemi (n=9) hastalarının hepsinde, diğer hastalarda ise 9 hastada görüldü. Hemorajik sistit toplamda 3 hastada görülmüş olup bunlardan 1'i Talasemi Major (%6,7), 1'i Fankoni aplastik anemisi (% 16,7), diğeri ise aplastik anemi (%20) hastasıydı. Konvülzyon 3 hastada gelişmiş olup 1'i Talasemi Major (%6,7), 1'i aplastik anemi (%20) diğeri ise 4 ana grup dışındaki hastalıklara sahipti. Katater enfeksiyonu açısından incelendiğinde Talasemi Major hastalarının 8'inde (%53,3), Fankoni aplastik anemili hastaların 4'ünde (%66,7), lösemi hastalarının 7'sinde (%77,8), aplastik anemili hastaların 1'inde (%20) diğeri hastalık gruplarının ise 4' ünde toplam 24 hastada geliştiği görüldü.

**Tablo 22: Tanılara Göre Komplikasyon Dağılımları**

Komplikasyonlar	T.Major	FAA	Lösemi	Aplastik Anemi	Toplam
Febril Nötropeni (n=33)	13	6	9	5	33
%	39,4	18,2	27,3	15,2	100
SOS (n=4)	4*	0	0	0	4
%	100	0	0	0	100
Hemorajik Sistit (n=3)	1	1	0	1	3
%	33,3	33,3	0	33,3	100
Konvülzyon (n=2)	1	0	0	1	2
%	50	0	0	50	100
KataterEnfeksiyonu(n=20)	8	4	7	1	20
%	40	20	35	5	100
Toplam (n)	27	11	16	8	62
P Değeri	0,020*				

FAA: Fankoni Aplastik Anemisi, SOS: Sinüzoidal Obstrüksiyon Sendromu

**P<0,05 \*(İstatistiksel anlamlı)**

Two proportion testi ile tüm tanılar 2'li gruplar halinde komplikasyon açısından birbirleri ile karşılaştırıldığında Talasemi major ile diğer tanılar arasında sinüzoidal obstrüksiyon gelişim sıklığı açısından aralarında anlamlı fark olup P=0,020' di. SOS'un hdrox+azot+flud+bus+siklo+ATG alan grupta diğer gruplara göre daha yüksek olduğu gözlemlendi (P=0,05). Diğer komplikasyonlar için tanılar karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark bulunamadı.

Hastalara verilen toplam CD 34, TNC/kg ve MNC/kg miktarları ile SOS arasında ilişki olup olmadığı incelendiğinde aralarında anlamlı ilişki bulunamadı.

**Tablo 23: SOS Sıklığı İle Verilen Kök Hücre Miktarı Arasındaki Korelasyon**

SOS Sıklığı İle Verilen Kök Hücre Miktarı Arasındaki Korelasyon			
r değeri	TNC/kg	MNC/kg	CD34/kg
p değeri	r: -0,15 p:0,43	r:-0,12 p:0,228	r:-0,11p:0,21

SOS: Sinüzoidal Obstrüksiyon Sendromu, TNC: Total Nükleer Cell, MNC: Mono Nükleer Cell

**P>0,05 (Anlamlı değil)**

KİT ünitesinde kalış sürelerine göre komplikasyon sıklıkları değerlendirildiğinde, hemorajik sistit ile hastanede kalış süresi arasında anlamlı ilişki olup hemorajik sistit gelişen hastaların hastanede daha uzun süre yattıkları gözlemlendi,  $p=0,047$  olarak ölçüldü. Febril nötropeni ( $p=0,205$ ) ve S.O.S ( $p=0,391$ ) için KİT ünitesinde kalış süresi arasında bağlantı kurulamadı.

**Tablo 24: KİT Ünitesinde Kalış Süresi İle Hemorajik Sistit Arasındaki İlişki**

<b>Hemorajik Sistit*</b>	<b>Hasta Sayısı</b> <b>n=44</b> <b>(%)</b>	<b>Yatış Süresi</b> <b>Ortalama</b> <b>Gün</b>
<b>Var</b>	<b>3</b> <b>%6,8</b>	<b>36,5</b>
<b>Yok</b>	<b>41</b> <b>%93,2</b>	<b>21,4</b>
<b>Toplam</b>	<b>44</b> <b>%100</b>	
<b>P Değeri</b>		<b>0,047*</b>

**P<0,05 (İstatistiksel anlamlı)**

Febril nötropeni gelişimi açısından hastalar değerlendirildiğinde toplamda 44 hastanın 42 'sinde (%95,5) febril nötropeni gelişmiş olup bunların 26 'sında (%61,9) odak mevcutken, 16 'sında (%38,1) odak tespit edilemedi, 2 hastada febril nötropeni gelişmedi (%4,5).

**Tablo 25: Febril Nötropeni**

<b>Febril Nötropeni</b>	<b>Febril Odak</b>		<b>Toplam</b>
	<b>Var</b>	<b>Yok</b>	<b>n=44</b>
	<b>(%)</b>	<b>(%)</b>	<b>(%)</b>
<b>Var (n=42) (%)</b>	<b>26 (61,9)</b> <b>(100)</b>	<b>16 (38,1)</b> <b>(88,9)</b>	<b>42 (100)</b> <b>(95,5)</b>
<b>Yok (n=2) (%)</b>	<b>0 (0)</b> <b>(0)</b>	<b>2 (100)</b> <b>(11,1)</b>	<b>2 (100)</b> <b>(4,5)</b>
<b>Toplam (n=44)</b>	<b>26</b> <b>(100)</b>	<b>18</b> <b>(100)</b>	<b>44</b> <b>(100)</b>



Febril nötropeni gelişen 42 hastadan 16 'sının (%61,5) odağı katateri iken 10'u (%38,5) farklı odaklara sahipti. Altı hasta (%14,2) birden fazla odağa sahipti. Odak yerlerine göre febril nötropeniye incelersek odağı belli olan 26 hastanın 16'sında (%61,5) katater enfeksiyonu, 2' sinde (% 7,6) periferik kan kültüründe üreme, 6 'sında (%23) kemik iliği ürününden üreme, 2'sinde ( %7,6) idrar yolu enfeksiyonu, 1'inde (%3,8) dış kulak yolu enfeksiyonu, 1'inde (% 3,8) yara yeri enfeksiyonu, 2'sinde (%7,6) gastroenterit, 1'inde (% 3,8) akciğer enfeksiyonu ve 1' inde (%3,8) tüberküloz aktivasyonu olduğu görüldü.

**Tablo 26: Febril Nötropenide Odaklar**

<b>Odak Yeri</b>	<b>Hasta Sayısı (n=32)</b>	<b>Hasta Yüzdesi (%)</b>	<b>Vaka Yüzdesi (%)</b>
<b>Katater Kültürü</b>	<b>16</b>	<b>50</b>	<b>61,5</b>
<b>Kİ Ürününden Üreme</b>	<b>6</b>	<b>18,8</b>	<b>23</b>
<b>Periferik Kan Kültürü</b>	<b>2</b>	<b>6,3</b>	<b>7,6</b>
<b>Gastrointestinal Sistem</b>	<b>2</b>	<b>6,3</b>	<b>7,6</b>
<b>İdrar Yolu Enfeksiyonu</b>	<b>2</b>	<b>6,3</b>	<b>7,6</b>
<b>Dış Kulak Yolu</b>	<b>1</b>	<b>3,1</b>	<b>3,8</b>
<b>Yara Yeri</b>	<b>1</b>	<b>3,1</b>	<b>3,8</b>
<b>Akciğer</b>	<b>1</b>	<b>3,1</b>	<b>3,8</b>
<b>Tüberküloz Aktivasyonu</b>	<b>1</b>	<b>3,1</b>	<b>3,8</b>
<b>Toplam</b>	<b>32</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

Hastalar 4 ana gruba ayrılarak febril nötropeni açısından incelendiğinde Talasemi major'lü 15 hastadan 13'ünde (%86,7), Fankoni aplastik anemili 6 hastanın tamamında , lösemili (ALL+AML) 9 hastanın tamamında, aplastik anemili 5 hastanın tamamında febril nötropeni geliştiği gözlemlendi. Febril nötropeni gelişimi açısından tanıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (P=0,152).

**Tablo 27: Tanı Gruplarına Göre Febril Nötropeni**

Tanılar	Febril Nötropeni		Toplam (n=35)	P Değeri
	Var (n=33)	Yok (n=2)		
Talasemi Major(%)	13 (86,7)	2 (13,3)	15 (100)	
FAA (%)	6 (100)	0 (0)	6 (100)	
Lösemi (%)	9 (100)	0 (0)	9 (100)	
Aplastik Anemi(%)	5 (100)	0 (0)	5 (100)	
<b>Toplam (%)</b>	<b>33 (94,3)</b>	<b>2 (4,7)</b>	<b>35 (100)</b>	<b>0,152</b>

FAA: Fankoni Aplastik Anemisi

**P>0,05 (Anlamlı değil)**

Dört ana tanı grubumuza göre odakları inceleyecek olursak Talasemi Major ‘lü febril nütropeni gelişmiş 13 hastadan 8 ‘inin (%61,5) odağı belli olup bu 8 hastanın 4’ünde (%50) birden fazla odak mevcuttu, Fankoni aplastik anemili 6 hastanın hepsinde febril nütropeni gelişmiş olup 4’ünün (%66) odağı belliydi ve 1 hastada (%16,6) multibl odak mevcuttu, lösemili 9 hastadan hepsinde febril nütropeni gelişmiş olup 5’inin (%55,5) odağı belli, 4 hastanın (%44,5) odağı bilinmiyordu, aplastik anemisi olan 5 hastanın tamamında febril nütropeni gelişmiş olup 4 ‘ünün (%80) odağı belli ve 1 ‘inin odağı (%20) bilinmiyordu. Aşağıdaki tabloda dört ana tanı grubuna göre odaklar özetlenmiştir.

**Tablo 28: Febril Nütropenide Tanılara Göre Odaklar**

<b>Odaklar</b>	<b>T.Major (n=15)</b>	<b>FAA (n=6)</b>	<b>Lösemi (n=9)</b>	<b>Aplastik Anemi (n=5)</b>	<b>Total (n=44)</b>
<b>Kataterik kan kültürü</b>	<b>6</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>13</b>
<b>(%)</b>	<b>46,2</b>	<b>15,4</b>	<b>30,8</b>	<b>7,7</b>	<b>100</b>
<b>Periferik kan kültürü</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2</b>
<b>(%)</b>	<b>50</b>	<b>50</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>100</b>
<b>Kİ ürünü</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>4</b>
<b>(%)</b>	<b>25</b>	<b>25</b>	<b>0</b>	<b>50</b>	<b>100</b>
<b>Dış kulak yolu</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>
<b>(%)</b>	<b>100</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>100</b>
<b>İdrar yolu enfeksiyonu</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2</b>
<b>(%)</b>	<b>100</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>100</b>
<b>Gastrointestinal sistem</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>(%)</b>	<b>50</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>50</b>	<b>100</b>
<b>Akciğer</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>
<b>(%)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>100</b>	<b>0</b>	<b>100</b>
<b>Toplam</b>	<b>8</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>20</b>

FAA: Fankoni Aplastik Anemisi, Kİ: Kemik İliği

Buna göre: Talasemi Majör hastalarının 6'sında katater kültüründe üreme, 1'inde periferik kan kültüründe üreme, 1'inde kemik iliği ürününde üreme, 2'sinde idrar yolu enfeksiyonu, 1'inde dış kulak yolu enfeksiyonu, 1'inde gastroenterit geliştiği görüldü. Fankoni aplastik anemisi olan hastaların 2'sinde kataterde, 1'inde periferik kan kültüründe, 1'inde kemik iliği ürününde üreme gözlemlendi. Lösemi hastalarının 4'ünde kataterde üreme ve 1'inde akciğer enfeksiyonu gelişmişti. Aplastik anemili hastaların 1'inde kataterde üreme, 2'sinde kemik iliği ürününde üreme ve 1'inde gastroenterit gelişti.

Febril nötropeni geçiren hastalar atak sayısı açısından incelendiğinde 27 hastanın (%65,1) 1 atak, 11 hastanın (%27) 2 atak, 3 hastanın (%7,9) 3 atak geçirdiği görüldü. Febril nötropenili 42 hastanın 37'si (%88) piperasilintazobactam+ amikasin tedavisi almıştı. Bunlardan 6'sı (%16,2) yalnızca piperasilintazobactam+ amikasin, 31'i (%83,7) piperasilintazobactam+ amikasin yanında ek antibiyotikler almıştı. Beş hasta ise (%12) piperasilintazobactam+ amikasin tedavisi almadan diğer antibiyotiklerden almıştı. Aşağıda tabloda febril nötropenide piperasilin tazobactam+amikasin ve diğer antibiyotiklerin kullanım sıklığı özetlenmektedir.

**Tablo 29: Febril Nötropenide Tedavi**

<b>Tedavi</b>	<b>Hasta Sayısı (n=42)</b>	<b>Oran %</b>
<b>Piperasilintazobactam+ Amikasin</b>	<b>6</b>	<b>14,2</b>
<b>Piperasilintazobactam+Amikasin+</b>	<b>31</b>	<b>73,8</b>
<b>Diğer Antibiyotikler</b>		
<b>Bunların Dışında Geniş Spektrumlu Antibiyotik Alanlar</b>	<b>5</b>	<b>12</b>
<b>Toplam</b>	<b>42</b>	<b>100</b>

Piperasilin tazobactam+amikasin dışında en sık kullanılan tedavi teikoplanindi. Teikoplanin 32 hastada ( %37,6 ) kullanılmıştı. İmipenem (n=16) ikinci sıklıkta kullanılmıştı (%18,8). Sonrasında sıklık sırasına göre ambizom (n=13, %15,2), metronidazol (n=9, %10,5), vankomisin (n=4 , %4,7), meropenem (n=3, %3,5), ciprofloksasin (n=2, %2,35), fungizon (n=2, %2,35), bactrim (n=2, %2,35), caspofungin (n=1, %1,17), klindamisin (n=1, %1,17), gansiklovir (n=1, %1,17) geliyordu.

**Tablo 30:Febril Nötropenide Kullanılan Diğer İlaçlar**

<b>İlaçlar</b>	<b>Hasta Sayısı (n=85)</b>	<b>Yüzde (%)</b>
<b>Teikoplanin</b>	<b>32</b>	<b>37,6</b>
<b>İmipenem</b>	<b>16</b>	<b>18,8</b>
<b>Lipozomal Amphoteresin B</b>	<b>13</b>	<b>15,2</b>
<b>Metronidazol</b>	<b>9</b>	<b>10,5</b>
<b>Vankomisin</b>	<b>4</b>	<b>4,7</b>
<b>Meropenem</b>	<b>3</b>	<b>3,52</b>
<b>Konvansiyonel Amphoterisin B</b>	<b>2</b>	<b>2,35</b>
<b>Ciprofloksasin</b>	<b>2</b>	<b>2,35</b>
<b>TMP-SMX</b>	<b>2</b>	<b>2,35</b>
<b>Klindamisin</b>	<b>1</b>	<b>1,17</b>
<b>Caspofungin</b>	<b>1</b>	<b>1,17</b>
<b>Toplam</b>	<b>85</b>	<b>100</b>

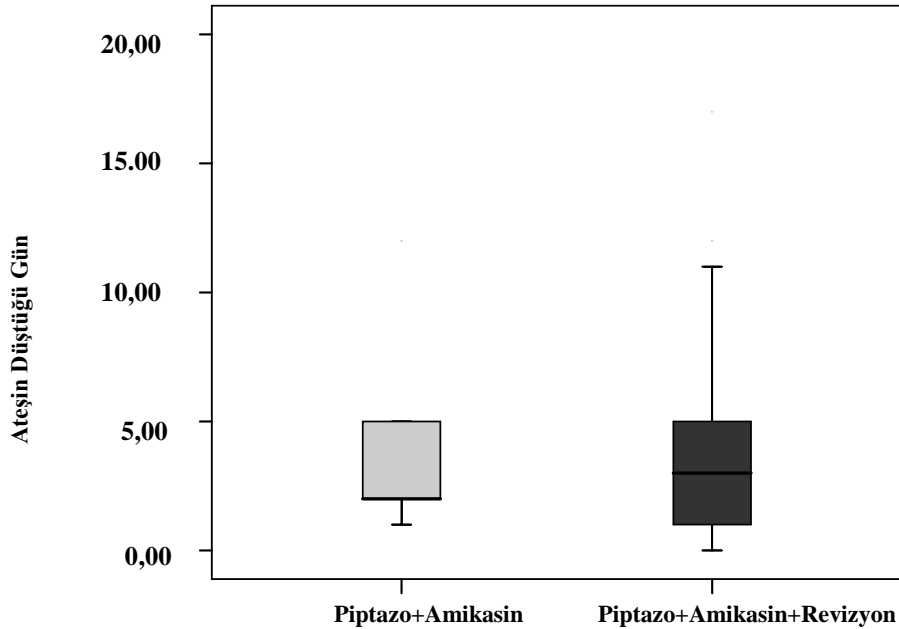
Piperasilin tazobactam+amikasin ile ek tedavi alanları ateşin düştüğü gün açısından karşılaştırdığımızda sadece piperasilin+tazobactam alanlarda ortalama 4. , ortanca 2. günde (minimum 1-maksimum 12), piperasilin tazobactam+ amikasin+ diğer antibiyotiklerden alan hastalarda ateşin düştüğü gün ortalama 4 , ortanca 3. gün (minimum 1-maksimum 17 ) dü. Ateşin düştüğü gün açısından iki grup karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark bulunamadı (p=0,934).

**Tablo 31: Alınan Tedaviye Göre Ateşin Düştüğü Günün Değerlendirilmesi**

Tedavi	Alınan Tedavi Süresi			
	Ortalama ±Std.Sapma (Gün)	Ortanca (Gün)	En Düşük (Gün)	En Yüksek (Gün)
Piptazo+Amikasin	4±1,69	2	1	12
Piptazo+Amikasin+Revizasyon	4±0,69	3	1	17
P değeri	0,934			

P>0,05 (Anlamlı değil)

**Grafik 8: Kullanılan Antibiyotiğe Göre Ateşin Düştüğü Gün**



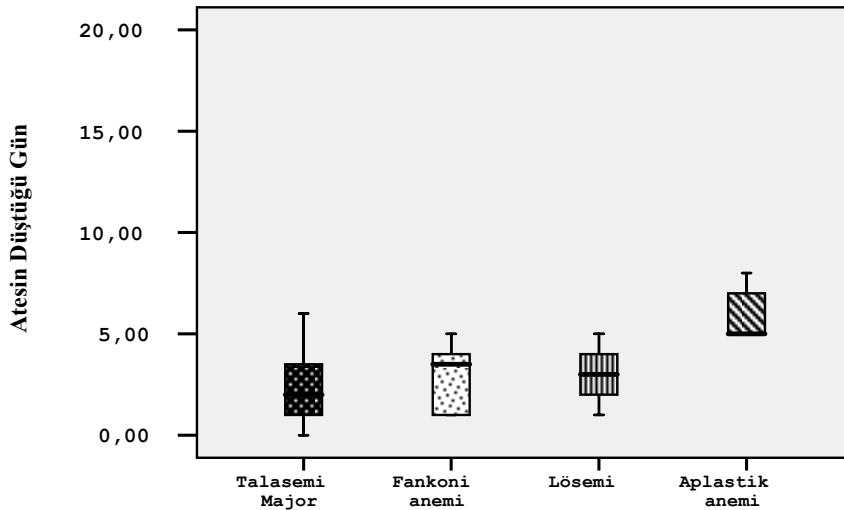
Dört ana tanı grubumuza göre febril nötropenide ateşin düştüğü gün değerlendirildiğinde Talasemi Major'de ortalama 2,4 günde, Fankoni aplastik anemisinde ortalama 3 günde, aplastik anemide ortalama 5 günde ve lösemide ortalama 4,2 günde ateş düşmüştü. Ateşin düştüğü gün açısından gruplar karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ( $p=0,274$ ).

**Tablo 32: Tanı Gruplarına Göre Ateşin Düştüğü Günün Değerlendirilmesi**

Tanımlar	Ortalama±Std.Sapma Gün	Ortanca Gün	En Düşük Gün	En Yüksek Gün
Talasemi Major	2,4±0,61	2	0	8
Fankoni Aplastik Anemisi	3±0,68	3,5	1	5
Aplastik Anemi	5±1,37	5	0	8
Lösemi	4,2±1,65	3	1	17
P Değeri	0,274			

$P>0,274$  (Anlamlı değil)

**Grafik 9: Tanılara Göre Ateşin Düştüğü Gün**



Katater enfeksiyonu açısından hastalar değerlendirildiğinde 24 hastada (%54,5) kataterde üreme saptanırken, 20 hastanın (%45,5) kataterinde üreme tespit edilmedi.

**Tablo 33: Kataterde Üreme Sıklığı**

Kataterde Üreme	Hasta Sayısı (n=44)	Yüzde (%)
Var	24	54,5
Yok	20	45,5
Total	44	100

Kataterde üreyen mikroorganizmalar içinde en sık üreyen %52 ile koagülaz (-) stafilokokustu. Bunu %12 ile Stafilokokus hominis takip ediyordu.4 hastada birden fazla üreme tespit edilmişti. Ki kare testiyle üreyen mikroorganizmalar birbirlerine göre karşılaştırıldığında koagülaz (-) stafilokok üremesi diğer bakterilere göre anlamlı olarak fazlaydı (P=0,04). Two proportion testi ile Koagülaz (-) stafilokok stafilokokus hominisle karşılaştırıldığında P=0,01, psodomonas auroginosa ile karşılaştırıldığında p=0,00, olarak bulundu.

**Tablo 34: Kataterde Üreyen Mikroorganizmalar**

Üreyen Mikroorganizmalar	Üreme Sayısı	%Oran	P Değeri
Koagülaz (-) stafilokok	13	52	
Stafilokokus hominis*	3	12	0,01*
Corynobakterium	2	8	
Psodomonas Aureginosa*	2	8	0,00*
E.coli	2	8	
Gram (-) basil	1	4	
Stafilokokus Warnerii	1	4	
Enterobacter	1	4	
Candida Parapsilosis	1	4	
Stenotrophomonas Malthofilia	1	4	
Stafilokokus Heamolitycus	1	4	

P<0,05 (İstatistiksel olarak anlamlı)



Verilen kök hücre miktarı ile febril nötropeni arasında ilişki açısından incelediğimizde aralarında anlamlı ilişki bulunamadı.

**Tablo 35: Febril Nötropeni Sıklığı İle Verilen Kök Hücre Miktarı Arasındaki Korelasyon**

<b>Febril Nötropeni Sıklığı İle Verilen Kök Hücre Miktarı Arasındaki Korelasyon</b>			
<b>r değeri</b>	<b>TNC/kg</b>	<b>MNC/kg</b>	<b>CD34/kg</b>
<b>p değeri</b>	<b>r:0,33 p:0,82</b>	<b>r: 0,77 p:0,24</b>	<b>r:0,56 p:0,57</b>

**p>0,05 (anlamlı değil)**

Hemorajik sistit gelişimi tanılara göre incelendiğinde: Talasemi Major hastası olan 15 hastanın 1'inde (%6,7), Fankoni aplastik anemili 6 hastanın 1'inde (%16,7), aplastik anemili 5 hastanın 1'inde (%20), olmak üzere toplam 44 hastadan 3 'ünde (%6,8) hemorajik sistit geliştiği görüldü. Konvülzyon 44 hastanın 3'ünde (%6,8) gelişmiş olup , hastalardan 1'i Talasemi Major (%6,7), 1'i aplastik anemi (%20), diğeri ise KML (%50) hastasıydı. İstatistiksel analizlerde tanı gruplarına göre gelişen hemorajik sistit arasında anlamlı ilişki bulunamadı (p=0,578).

**Tablo 36: Tanılara Göre Hemorajik Sistit Dağılımı**

<b>Tanılar</b>	<b>Hemorajik Sistit</b>		<b>Toplam</b>
	<b>Var</b> <b>(n=3)</b>	<b>Yok</b> <b>(n=41)</b>	
<b>Talasemi Major(%)</b>	<b>1 (6,7)</b>	<b>14 (93,3)</b>	<b>15 (100)</b>
<b>FAA(%)</b>	<b>1 (16,7)</b>	<b>5 (83,3)</b>	<b>6 (100)</b>
<b>ALL</b>	<b>0</b>	<b>5</b>	<b>5</b>
<b>AML</b>	<b>0</b>	<b>4</b>	<b>4</b>
<b>DBA</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>2</b>
<b>Aplastik Anemi(%)</b>	<b>1 (20)</b>	<b>4 (80)</b>	<b>5 (100)</b>
<b>Nöroblastom</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>2</b>
<b>KML</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>2</b>
<b>İmmün Yetmezlik</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
<b>SA</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
<b>NHL</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
<b>Toplam (%)</b>	<b>3 (6,8)</b>	<b>41(93,2)</b>	<b>44 (100)</b>
<b>P Değeri</b>	<b>0,578</b>		

FAA:Fankoni Aplastik Anemisi, ALL:Akut Lenfoblastik Lösemi, AML:Akut Myeloid Lösemi, DBA:Diamond Blackfan Anemisi  
KML:Kronik Myeloid Lösemi, SA:Sideroblastik Anemi, NHL: Non Hodgkin Lenfoma

**P >0,05 (Anlamlı değil)**

Verilen kök hücre miktarı ile hemorajik sistit arasındaki ilişki incelendiğinde aralarında anlamlı ilişki bulunamadı.

**Tablo 37: Hemorajik Sistit Sıklığı İle Verilen Kök Hücre Miktarı Arasındaki Korelasyon**

<b>Hemorajik Sistit Sıklığı İle Verilen Kök Hücre Miktarı Arasındaki Korelasyon</b>			
<b>r değeri</b>	<b>TNC/kg</b>	<b>MNC/kg</b>	<b>CD34/kg</b>
<b>p değeri</b>	<b>r :-0,28 p:0,11</b>	<b>r:-0,26 p :0,53</b>	<b>r :-0,25 p:0,54</b>

**P>0,05 (Anlamlı değil)**

Verici atak hastalığı 44 hastanın 6'sında (%13,6) gelişmiş olup 38'inde (%86,4) görülmemiştir. Bu hastalardan 1'i Talasemi Major (%16,7), 3'ü ALL (%50), 1'i AML (%25), 1'i Ağır Kombine İmmün Yetmezlik (%16,7) hastasıydı. Tanılara göre hasta sıklığına bakıldığında Talasemi Major'lu 15 hastadan 1'inde (%6,7), ALL'li 5 hastadan 3'ünde (%60), AML'li 4 hastadan 1'inde (%25), Ağır Kombine İmmün Yetmezlikli 1 hastada (%100) VAH görüldü. Fisher kesin Chi-Square Testiyle tanılara göre VAH gelişim sıklığı karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark bulunamadı (p=0,767).

**Tablo 38: Tanılara Göre VAH Gelişim Sıklığı**

<b>Tanımlar</b>	<b>Verici Atak Hastalığı</b>		<b>Toplam</b>
	<b>Var</b>	<b>Yok</b>	
	<b>(n=6)</b>	<b>(n=38)</b>	<b>(n=44)</b>
<b>Talasemi Major(%)</b>	<b>1 (6,7)</b>	<b>14 (93,3)</b>	<b>15 (100)</b>
<b>FAA</b>	<b>0</b>	<b>6</b>	<b>6</b>
<b>ALL(%)</b>	<b>3 (60)</b>	<b>2 (40)</b>	<b>5 (100)</b>
<b>AML(%)</b>	<b>1 (25)</b>	<b>3 (75)</b>	<b>4 (100)</b>
<b>Aplastik Anemi</b>	<b>0</b>	<b>5</b>	<b>5</b>
<b>Nöroblastom</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>2</b>
<b>DBA</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>2</b>
<b>KML</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>2</b>
<b>İmmün Yetmezlik(%)</b>	<b>1 (100)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>1 (100)</b>
<b>Sideroblastik Anemi</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
<b>NHL</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
<b>Toplam(%)</b>	<b>6 (13,6)</b>	<b>38 (86,4)</b>	<b>44 (100)</b>
<b>P Değeri</b>	<b>0,767</b>		

FAA:Fankoni Aplastik Anemisi, ALL: Akut Lenfoblastik Lösemi, AML: Akut Myeloid Lösemi, DBA: Diamond Blackfan Anemisi, KML: Kronik Myeloid Lösemi, NHL: Non Hodgkin Lenfoma

**P>0,05 (Anlamlı değil)**

Dört ana tanı grubuna göre VAH gelişim sıklığı karşılaştırıldığında toplamda 35 hastanın 5'inde %14,3 VAH geliştiği görüldü. Talasemi Major'lü 15 hastanın 1'inde (% 6,7), lösemili 9 hastanın 4'ünde (%44,4) VAH geliştiği, Aplastik anemili ve Fankoni Aplastik anemili hastalarda VAH gelişmediği görüldü.

**Tablo 39: Tanı Gruplarına Göre VAH Gelişim Dağılımı**

Tanılar	Verici Atak Hastalığı		Toplam
	Var (%)	Yok	
Lösemi (n=9)	4 (80)	5	9
TalasemiMajor(n=15)	1 (20)	14	15
FAA (n=6)	0	6	6
Aplastik Anemi (n=5)	0	5	5
Toplam(n=35)	5 (100)	30	35
<b>P Değeri</b>	<b>0,300</b>		

FAA:Fankoni Aplastik Anemisi

**P>0,05 (Anlamlı değil)**

Verilen kök hücre miktarı ile VAH karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark bulunamadı.

**Tablo 40: VAH Sıklığı İle Verilen Kök Hücre Miktarı Arasındaki Korelasyon**

Verici Atak Hastalığı Sıklığı İle Verilen Kök Hücre Miktarı Arasındaki Korelasyon			
r değeri	TNC/kg	MNC/kg	CD34/kg
p değeri	r:0,62 p:0,10	r:0,28 p:0,95	r:0,44p:0,26

TNC:Total nükleer cell, MNC:Mononükleer cell

**P>0,05 (Anlamlı değil)**

Mukozit 44 hastanın 39'unda (%88,6) gelişmiş olup, mukozit gelişen 6 hastada (%15,4) aynı zamanda VAH'da gelişti. Mukozit ile VAH arasındaki ilişki incelendiğinde aralarında anlamlı ilişki bulunamadı (p=0,801).

**Tablo 41: Mukozit İle VAH Arasındaki İlişki**

Mukozit	Verici Atak Hastalığı		Toplam (n=44)
	Var (n=6)	Yok (n=38)	
<b>Var (n=39)</b>	<b>6</b>	<b>33</b>	<b>39</b>
<b>%mukozit</b>	<b>15,4</b>	<b>84,6</b>	<b>100</b>
<b>%VAH</b>	<b>100</b>	<b>86,8</b>	<b>88,6</b>
<b>Yok (n=5)</b>	<b>0</b>	<b>5</b>	<b>5</b>
<b>%mukozit</b>	<b>0</b>	<b>100</b>	<b>100</b>
<b>%VAH</b>	<b>0</b>	<b>13,2</b>	<b>11,4</b>
<b>Toplam (n=44)</b>	<b>6</b>	<b>38</b>	<b>44</b>
<b>%mukozit</b>	<b>13,6</b>	<b>86,4</b>	<b>100</b>
<b>%VAH</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>
<b>P Değeri</b>	<b>0,801</b>		

**P>0,05 (Anlamlı değil)**

VAH ile kullanılan hazırlık rejimleri arasındaki ilişkiyi en çok kullanılan üç hazırlık rejimine (Busulfan+ Siklofosfamid+ ATG, Fludarabin+ Siklofosfamid+ ATG, Hydroxiüre+ Azotioprin+ Busulfan+ Fludarabin+ Siklofosfamid+ ATG) göre incelediğimizde kullanılan hazırlık rejimi ile VAH arasında anlamlı ilişki bulunamadı (P=0,1).

CMV reaktivasyonu ile VAH arasındaki ilişki incelendiğinde ise CMV reaktivasyonu geçiren hiçbir hastada VAH gelişmediği görüldü.

Nakile giren 44 hastanın 40'ı (%90,9) total parenteral nütrisyon desteğinde ihtiyaç duymuştu. Bunlardan 12' si Talasemi Major (%30), 6'sı Fankoni aplastik anemisi (%15), 5'i ALL (%12,5), 4'  AML (%10), 5'i Aplastik anemi (%12,5), 2'si Nöroblastom (%5), 2'si Diamond Blackfan anemisi (%5), 2' si KML (%5), 1'i Ağır Kombine İmmün Yetmezlik (%2,5), 1'i Nonhodgkin Lenfoma (%2,5) tanılarıyla izlenmekteydi. Buna göre Sideroblastik anemili 1 hasta TPN'ye ihtiyaç duymazken, Talasemi hastalarının %80'i, diğer tanı gruplarının ise tamamı TPN 'ye ihtiyaç duydu. Tanılara göre TPN alımında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

**Tablo 42: Tanılara Göre TPN İhtiyacı**

Tanılar	Total Parenteral Nutrisyon		Toplam (n=44)
	Var(n=40)	Yok(n=4)	
<b>T.Major (%)</b>	<b>12 (80)</b>	<b>3 (20)</b>	<b>15 (100)</b>
<b>ALL (%)</b>	<b>5 (100)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>5 (100)</b>
<b>AML (%)</b>	<b>4 (100)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>4 (100)</b>
<b>FAA (%)</b>	<b>6 (100)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>6 (100)</b>
<b>Aplastik Anemi (%)</b>	<b>5 (100)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>5 (100)</b>
<b>N�roblastom (%)</b>	<b>2 (100)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>2 (100)</b>
<b>DBA (%)</b>	<b>2 (100)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>2 (100)</b>
<b>KML (%)</b>	<b>2 (100)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>2(100)</b>
<b>NHL (%)</b>	<b>1 (100)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>1 (100)</b>
<b>İmm�n Yetmezlik (%)</b>	<b>1 (100)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>1 (100)</b>
<b>Sideroblastik Anemi (%)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>1 (100)</b>	<b>1 (100)</b>
<b>Toplam (%)</b>	<b>40 (90,9)</b>	<b>4 (9,1)</b>	<b>44 (100)</b>
<b>P Değeri</b>	<b>0,838</b>		

ALL: Akut lenfoblastik lösemi, AML: Akut myeloid lösemi, FAA: Fankoni aplastik Anemisi, DBA: Diamond Blackfan Anemisi, KML: Kronik myeloid lösemi, NHL: Nonhodgkin lenfoma

**P >0,05 (Anlamlı değil)**

Dört ana tanı grubu TPN alışı sürelerine göre karşılaştırıldığında Talasemi Major hastalarının ortalama 8,2 ( minimum 0- maksimum 25 ), lösemi hastalarının ortalama 21,3 (minimum 8- maksimum 40), Fankoni aplastik anemili hastaların ortalama 19,1 (minimum 15- maksimum 23) ve aplastik anemili hastaların ortalama 24 ( minimum 13- maksimum 33) gün TPN aldığı görüldü. Talasemi Major hastaları diğer gruplara göre daha kısa süre TPN' ye ihtiyaç göstermiş olup bu durum istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,001).

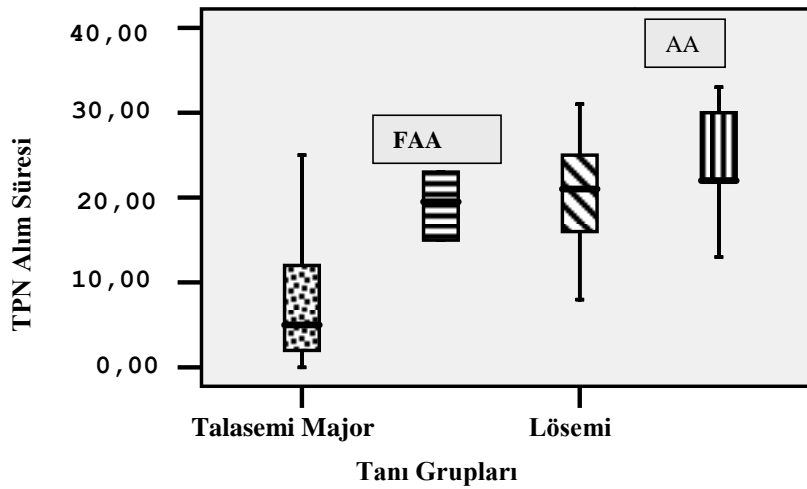
**Tablo 43: Tanılara Göre Alınan TPN Süreleri**

Tanımlar	Ortalama± Std.Sapma Gün	Ortanca Gün	En Düşük Gün	En Yüksek Gün
Talasemi Major	8,2*±2,15	5	0	25
FAA	19,1±1,6	19,5	15	23
Aplastik Anemi	24±3,5	22	13	33
Lösemi(ALL+AML)	21,3±3,26	21	8	40
P Değeri	0,001*			

FAA:Fankoni Aplastik Anemisi, ALL:Akut Lenfoblastik Lösemi, AML:Akut Myeloid Lösemi

P<0,05\* (İstatistiksel anlamlı)

**Grafik 10: Tanılara Göre TPN Alım Süresi**



Bu dört grup TPN başlama zamanı açısından değerlendirildiğinde en erken TPN başlama zamanı -15 (%3,1) olup aplastik anemili bir hastaya aitti, en geç TPN başlama süresi ise +15 (%3,1) olup bu da Talasemi Majorlü bir hastaya aitti. En sık TPN başlanan gün +1. ve -2. gün olup 5 hastaya (%16) +1. günde, 5 hastaya (%16) ise -2. günde TPN başlanmıştı. TPN başlama günleri açısından tanı grupları Ki-kare testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ( $P=0,155$ ).

TPN alım süresi ile mukozit süresi arası ilişki incelendiğinde aralarında pozitif yönde bir korelasyon olduğu görüldü, buna göre mukozit süresi arttıkça TPN alım süresi artmaktaydı ( $p=0, r=0,637$ ).

Kimerizm açısından hastalar karşılaştırıldığında Talasemi Major'lü 15 hastanın 14'ünde 1. ay kimerizm sonuçları, 13 'ünde 3. ay kimerizm sonuçları, 12'sinde 6. ay kimerizm sonuçları, 4'ünde 1. yıl kimerizm sonuçları mevcuttu. Buna göre Talasemi Major hastalarının 1. ay ortalama kimerizmi %91,5, 3. ay ortalama kimerizmi %92,1, 6. ay ortalama kimerizm sonuçları 86,5, 1. yıl kimerizm ortalaması ise %76,2 idi. Fankoni aplastik anemili 6 hastanın 5 'inde 1. ay kimerizm sonuçları, 4'ünde 3. ay kimerizm sonuçları, 4'ünde 6. ay kimerizm sonuçları ve 3'ünde 1. yıl kimerizm sonuçları mevcuttu. Fankoni aplastik anemili hastaların 1. ay kimerizm ortalaması %99,6, 3. ay kimerizm ortalaması %99,5, 6. ay kimerizm ortalaması %98,7, 1. yıl kimerizm ortalaması ise %100 olarak hesaplandı. Lösemili 9 hastanın 7'sinin 1. ay kimerizmi, 5'inin 3.ay kimerizmi, 5'inin 6. ay kimerizmi, 4'ünün 1. yıl kimerizmi mevcuttu. Lösemili hastalarda 1. ay kimerizm ortalaması %95, 3. ay kimerizm ortalaması %99,6, 6. ay kimerizm ortalaması %100, 1. yıl kimerizm ortalaması ise %97,5 du. Yine aynı şekilde Aplastik anemili hastaları inceleyecek olursak aplastik anemili 5 hastanın 4'ünün 1. ay kimerizmi, 3'ünün 3. ay kimerizmi, 2'sinin 6. ay kimerizmi ve 3'ünün 1. yıl kimerizm sonuçları mevcuttu. Buna göre aplastik anemide 1. ay kimerizm ortalaması %100, 3. ay kimerizm ortalaması %100, 6. ay kimerizm ortalaması %99,6 ve 1. yıl kimerizm ortalaması %100 olarak hesaplandı. Buna göre Talasemi major hastalarında 1. yıl kimerizm sonuçları diğer tanı gruplarına göre daha düşüktü. Bu oran istatistiksel olarak anlamlıydı (P=0,007).

**Tablo 44: Tanılara Göre Kimerizmler**

Tanılar	1. ay kimerizm	3. ay kimerizm	6. ay kimerizm	1. yıl kimerizm
	Ort. ±Std.Sapma (%)	Ort. ±Std.Sapma (%)	Ort. ±Std.Sapma (%)	Ort. ±Std./Sapma (%)
<b>T.Major</b>	<b>91,5±2,97</b>	<b>92,1±3,38</b>	<b>86,5±6,68</b>	<b>76,2±23,7*</b>
<b>Lösemi</b>	<b>100±0,1</b>	<b>99,6±0,4</b>	<b>100±0,2</b>	<b>97,5±2,5</b>
<b>Aplastik Anemi</b>	<b>100±0,1</b>	<b>100±0,1</b>	<b>99,6±0,4</b>	<b>100±0,2</b>
<b>FAA</b>	<b>99,6±0,4</b>	<b>99,5±0,5</b>	<b>98,7±0,75</b>	<b>100±0,2</b>
<b>P Değeri</b>	<b>0,652</b>	<b>0,097</b>	<b>0,098</b>	<b>0,007*</b>

FAA:Fankoni Aplastik Anemisi

**P<0,05\*(İstatistiksel anlamlı)**



Talasemi major'lü 15 hastanın 6'sında (%40)'ında hepatik fibrozis mevcutken, 9 hastada (%60) hepatik fibrozis yoktu. Hastaların hepsinde hemosiderozis olup 3 hastada (%2) grade 2, 5 hastada (%33,3) grade 3, 5 hastada (%33,3) grade 4 ve 2 hastada (%13,3) grade 3-4 hemosiderozis mevcuttu.

**Tablo 45: Talasemi Major'de Hepatik Fibrozis**

<b>Hepatik Fibrozis</b>	<b>Hasta Sayısı (n=15)</b>	<b>Oran (%)</b>
<b>Var</b>	<b>6</b>	<b>40</b>
<b>Yok</b>	<b>9</b>	<b>60</b>
<b>Toplam</b>	<b>15</b>	<b>100</b>

Talasemi Major hastalarından hiç birinde mortalite gelişmemiş olduğu için hepatik fibrozisin sağkalım üzerine etkisi incelenemedi.

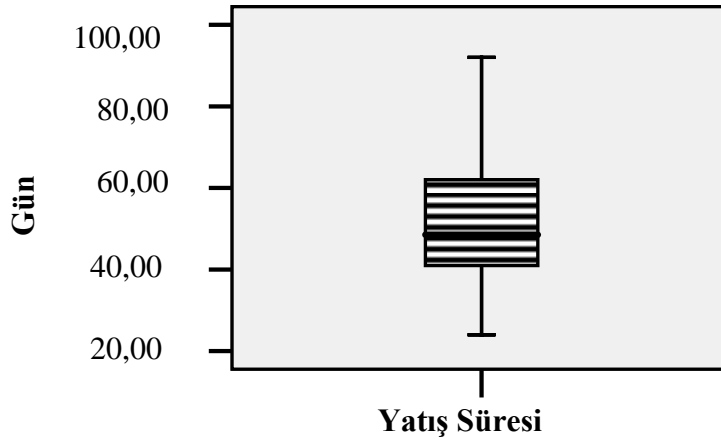
Talasemi Major hastalarında hastalarımızda görülen mutasyonlara bakıldığında çalışmamızdaki 15 hastanın 8'inde (%53,3) IVS 1-110 homozigot mutasyonu, 2'sinde (%13,3) IVS 1-6 homozigot mutasyonu, 2'sinde (%13,3) codon 39 mutasyonu, 1'inde (%6,6) FSC-8 gen mutasyonu, 1'inde (%6,6) IVS 2-1 mutasyonu ve 1'inde (% 6,6) IVS 1-5-IVS 1-110 compound heterozigot gen mutasyonu mevcuttu. Hasta sayısı az olduğu için nonparametrik testlerle varyans analizinde mutasyon sıklıkları arasında fark bulunamadı.

**Tablo 46: Talasemi Mutasyonları Dağılımı**

Talasemi Mutasyonları	Hasta Sayısı (n=15)	Oran (%)
IVS 1-110 homozigot	8	53,3
IVS 1-6 homozigot	2	13,3
Codon 39	2	13,3
FSC-8	1	6,6
IVS 2-1 homozigot	1	6,6
IVS 1-5 , IVS 1-110 compound heterozigot	1	6,6
<b>Toplam</b>	<b>15</b>	<b>100</b>

Hastaların ortalama KİT ünitesinde yatış süreleri açısından değerlendirildiğinde en düşük yatış süresi 24 gün, en yüksek yatış süresi 92 gün, ortanca 48 ve ortalama  $51,7 \pm 2,28$  gündü.

**Grafik 11: KİT Ünitesinde Ortalama Yatış Süresi**



Kullanılan kök hücre ürününe göre sağkalım değerlendirildiğinde kök hücre ürünü ile sağkalım arasında ilişki olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Buna göre periferik kan ile kemik iliği ürünü arasında sağkalım açısından fark bulunamadı. Kemik iliği ile kemik iliği+ kordon kanı alanlar sağkalım açısından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark bulunamadı. Periferik kan ile kemik iliği+kordon kanı sağkalım açısından karşılaştırıldığında ise aralarında anlamlı fark görülmüş olup (P=0,03) kemik iliği + kordon kanı alanlarda sağkalımın daha uzun sürdüğü görüldü.

**Tablo 47: Kök Hücre Ürününe Göre Sağkalım**

<b>Kök Hücre Kaynağı</b>	<b>Hasta Sayısı (n=44)</b>	<b>Ortanca Sağ Kalım (gün)</b>
<b>Kemik İliği</b>	<b>22</b>	<b>430</b>
<b>Periferik Kan</b>	<b>19</b>	<b>331*</b>
<b>Kemik İliği+Kordon Kanı</b>	<b>3</b>	<b>652*</b>
<b>Toplam</b>	<b>44</b>	<b>397,8</b>
<b>P Değeri</b>		<b>0,037*</b>

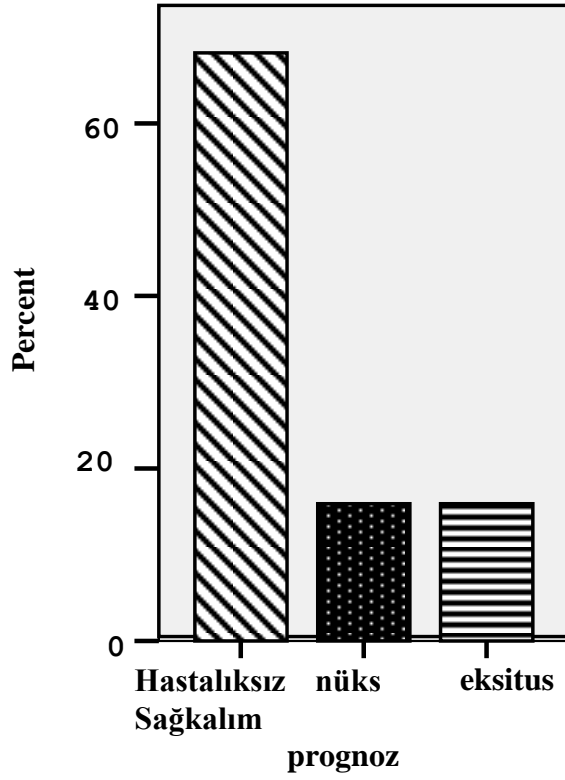
**P<0,05 (İstatistiksel anlamlı)**

Hastalar prognoz açısından incelendiğinde 44 hastanın 7'sinin (%15,9) eksitus olduğu, eksitus olan hastaların 4'ünün (%9,1) nakil ilişkili sebeplerden, 3'ünün (%6,8) ise hastalık progresyonu nedeniyle eksitus olduğu görüldü. Toplam 44 hastanın 7'sinde (%15,9) nüks gelişirken, 30 hastada (%68,2) hastaliksız sağkalım sağlandığı gözlemlendi.

**Tablo 48: Prognoz**

<b>Prognoz</b>	<b>Hasta Sayısı (n=44)</b>	<b>Oran (%)</b>
<b>Hastaliksız Sağkalım</b>	<b>30</b>	<b>68,2</b>
<b>Nüks</b>	<b>7</b>	<b>15,9</b>
<b>Eksitus</b>	<b>7</b>	<b>15,9</b>
<b>Toplam</b>	<b>44</b>	<b>100</b>

**Grafik 12: Prognoz**



**Grafik 13: Nakil İlişkili Mortalite Oranı**



En sık kullanılan hazırlık rejimlerini prognoz açısından incelediğimizde busulfan+ siklofosfamid+ ATG hazırlık rejimini alan 17 hastanın 13'ünde hastalıksız sağkalım sağlandığı, 3'ünde nüks geliştiği ve 1'inin eksitus olduğu görüldü. Fludarabin+ siklofosfamid+ ATG hazırlık rejimini alan 6 hastanın 5'inin hastalıksız sağkalım, 1'inin eksitus olduğu, hydroxyüre+ azotioprin+ busulfan+ fludarabin+ siklofosfamid+ ATG hazırlık rejimini alan 5 hastanın ise 2'sinin hastalıksız sağkalım, 3'ünün ise nüks olduğu gözlemlendi. Kullanılan hazırlık rejimi ile prognoz arasında anlamlı ilişki bulunamadı (P=0,410).

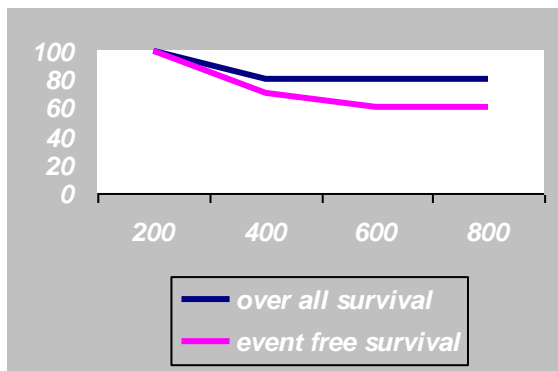
**Tablo 49: Kullanılan Hazırlık Rejimi İle Prognoz Arasındaki İlişki**

Hazırlık Rejimi	Prognoz			Toplam (n=28)	P Değeri
	Hastalıksız Sağkalım (n=20)	Nüks (n=6)	Eks (n=2)		
<b>Bus+Siklo+ATG</b> (%)	13 (%76,5)	3 (%17,6)	1 (%5,9)	17 (%100)	
<b>Flud+Siklo+ATG</b> (%)	5 (%83,3)	0 (%0)	1 (%16,7)	6 (%100)	
<b>Hydro+Azo+Bus+Flud+ Siklo+ATG</b> (%)	2 (%40)	3 (%60)	0 (%0)	5 (%100)	
<b>Toplam</b>	20	6	2	28	0,410*

P>0,05 (Anlamlı değil)

Aşağıdaki tabloda kök hücre nakli yapılan hastaların Kaplan Meier analizine göre sağkalım eğrisini görmekteyiz, buna göre 1 Ocak 2012' ye kadar olan değerlendirmeye göre toplamda hastaların %84'ünün yaşadığı tespit edildi.

**Grafik 14: Sağkalım Analizi**

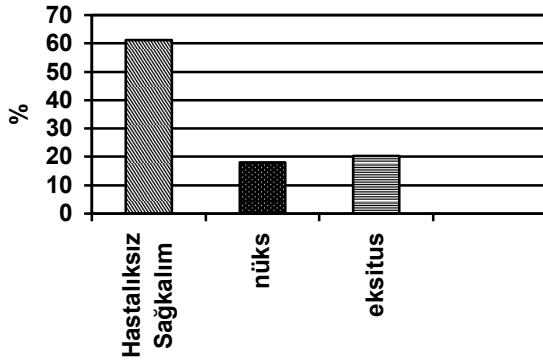


Hastaların 1 yıl sonraki survilerine bakıldığında 44 hastanın 9'ünün %20,4 eksitus olduğu, bunların 5'inin (%11,3) nakil ilişkili nedenlerden 4'ünün (%9) ise hastalık progresyonu nedeniyle exitus olduğu gözlemlendi. Toplam 44 hastanın 8'inde (%18,1) nüks görülürken, 27 hastada (%61,3) hastaliksız sağkalım sağlandığı gözlemlendi. Hastaların %79'u yaşıyor.

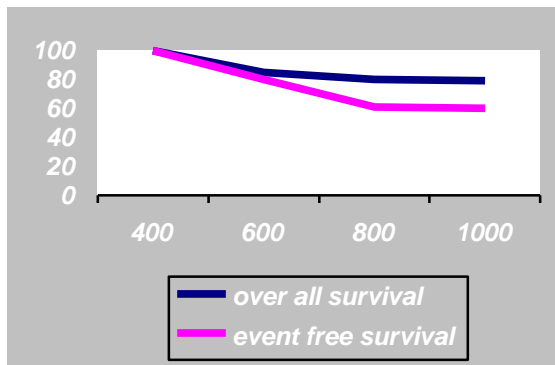
**Tablo 50: Prognoz 2**

Prognoz	Hasta Sayısı (n=44)	Oran (%)
Hastaliksız Sağkalım	27	61,3
Nüks	8	18,1
Eksitus	9	20,4
Toplam	44	100

**Grafik 15:Prognoz 2**



**Grafik 16:Sağkalım Analizi 2**



**Tablo 51:Nakil İlişkili Mortalite**

Hastalar	Tanımlar	KİT Tarihi	Eksitus Tarihi	Eksitus Nedeni
S.A.	AML	6/1/2010	26/5/2012	KVAH
B.A.	KML	7/7/2010	18/5/2011	KVAH, Enfeksiyon
C.Ö.	AA	14/4/2010	15/6/2010	Sepsis, Hemotorax
F.D.	SCID	28/10/2010	13/5/2011	Sepsis
M.K.	FAA	1/6/2009	12/10/2010	Geç Dönem Karaciğer Yetmezliği

Kök hücre naklindeki ekonomik veriler incelendiğinde hasta başına hastanenin kazandığı net gelir 49.045±4.705 lira, ortanca net gelir 57.967 lira, en fazla zararın 90.570 lira, en fazla net gelirin 80.276 lira olduğu görüldü. Toplam gelir 2.157.980 lira olarak bulundu.

**Tablo 52: Kök Hücre Nakli Hasta Başı Ekonomik Veriler**

Gelir	
Ortalama±Std. Sapma	49.045±4.705
Ortanca	57.435
En Düşük	-90.570
En Yüksek	80.276

**Tablo 53:Kök Hücre Nakli Toplam Gelir**

	Türk Lirası
Hasta Başı Ödenen	110.000
Hasta Başı Hizmet	50.950
Hasta Başı Karlılık	49.045
Toplam Ödenen	4.400.000
Toplam Hizmet	2.242.020
Toplam Karlılık	2.157.980

## 6. TARTIŞMA

Hematopoetik kök hücre nakli son yıllarda hematolojik maligniteler, solid tümörler, immün yetmezlik ve fagositer sistem hastalıkları,ve metabolik hastalıklar gibi birçok malign ve malign olmayan hastalıkların tedavisinde standart tedavi yöntemi olarak kullanılmaya başlanmıştır. Ancak kök hücre nakil işlemi ciddi morbidite ve mortalite riskine sahiptir. Çocuk hastalarda hematopoetik kök hücre nakline ülkemizde 1988 yılında başlanmış olup Saadettin Vasfi Baysal Çocuk Kök Hücre Nakil Ünitesi ancak Şubat 2009 yılında hematopoetik kök hücre nakline başlamıştır. İlk kök hücre nakli Talasemi majorlü bir hastaya uygulanmıştır. Biz çalışmamızda Şubat 2009 ile Mayıs 2011 yılları arasında Sadettin Vasfi Baysal Çocuk Kök Hücre Nakil Ünitesi'nde hematopoetik kök hücre nakli uygulanan 44 hastayı geriye dönük olarak inceledik. Hastaların tanıları, demografik özellikleri, uygulanan kök hücre miktarları, dönore ait demografik veriler, uygulanan hazırlık rejimleri, gelişen komplikasyonlar, komplikasyonlara verilen tedaviler, nötrofil ve trombosit engraftman zamanları, uygulanan kan ürünü miktarı, nakil sonrası kimerizm, prognoz açısından değerlendirilerek bu faktörlerin birbirleri ve mortalite ile ilişkisi araştırıldı. Bu açıdan değerlendirildiğinde çalışmamız pediatrik hematopoetik kök hücre nakli ile ilgili yapılan çalışmalar arasında çok yönlü bir çalışma olması nedeniyle önemlidir. Ancak tek merkezli bir çalışma olması ve hasta sayısının tanı gruplarına göre ayrıldığında olgu sayısının azlığı çalışmayı sınırlandıran en önemli faktörlerdir.

Bizim çalışmamızda 3 hastaya otolog (%6,8), geri kalan 41 hastaya (%93,1) ise allojenik hematopoetik kök hücre nakli uyguladık. Miano ve arkadaşlarının 31713 hastayla 450 hematopoetik kök hücre nakil merkezinin katılımıyla 2008 yılında yaptığı Avrupa'daki çocuk hematopoetik kök hücre nakillerinin analizini içeren çalışmasında hastaların %59,2'sine AHKHN, %40,8'ine ise OHKHN uygulanmıştı (98). Ülkemizde ise Kansoy ve arkadaşlarının 900 hasta ile 2008 yılında ülkemizde çocuk hastalara yapılan hematopoetik kök hücre nakillerini derlediği çok merkezli bir çalışmada AHKHN oranı %80,8, OHKHN oranı ise %19,2 olarak bulunmuştu(126). Son yıllarda Türkiye'de ve dünyada kök hücre nakli sayısı hızla artmaktadır ve nakil türüne göre endikasyonlarda değişiklikler olmuştur. Buna göre Avrupa'da yapılan çok merkezli çalışmalarda özellikle solid tümörlerde (%98) ve lenfoproliferatif hastalıklarda (%92,6) OHKHN giderek artarken, bu hastalıklarda AHKHN neredeyse kullanılmamaktadır. Diğer taraftan aplastik anemi, hemoglobino patiler, immün yetmezlikler ve malign olmayan hastalıklarda da AHKHN uygulanma oranı %98-100'ü bulmuştur. Lösemilerde ise AHKHN uygulanma oranı sabit olarak kalmıştır ve oranı %69



olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise tanı gruplarına göre incelediğimizde hastaların %40,9'ü hemoglobinopati, %25'i aplastik anemi, %25'i lösemi idi ve bu hastaların hepsine AHKHN uygulandı. Otolog kök hücre nakli uygulanan 3 hastadan 2'si Nöroblastom, 1'i Nonhodgkin lenfoma ile takipli idi . Bizim çalışmamızda otolog kök hücre nakil oranının Türkiye'deki ve dünyadaki diğer çalışmalara göre az olmasının nedeni ünitemizin yeni açılmış olup hasta sayısının az olması, ünitemizin hematologlar tarafından açılmış olup onkolojik hastalarda nakile yeni başlanmasıdır. Bundan sonrası için otolog nakillerde de hasta sayısının artması ve ulusal ve uluslar arası oranlara ulaşması hedeflenmektedir.

Kök hücre kaynağı olarak önceden kemik iliği kullanılırken 1996' dan sonra kök hücre kaynağı olarak periferik kanın kullanılması giderek artmıştır. Miano ve arkadaşlarının 31713 hastayla 2008 yılında yaptığı Avrupa'da çocuk hastalara uygulanan hematopoetik kök hücre nakillerini derlediği çok merkezli çalışmada AHKHN'nde periferik kök hücre %30 oranında kullanılırken OHKHN'de %85 oranında kullanılmıştır (98). Ülkemizde ise Kansoy ve arkadaşlarının 2008 yılında ülkemizdeki çocuk hastalara yapılan hematopoetik kök hücre nakillerini derlediği çok merkezli çalışmada kemik iliği %52,3, periferik kök hücre %40,8, kordon kanı %2,5 ve ürün kombinasyonları ise %3,6 oranında kullanılmıştır (126). Bizim çalışmamızda %50 hastaya kemik iliği kök hücre nakli uygulanırken, %43,2'sine periferik kan ve %6,8'ine kordon kanı +kemik iliği kullanıldı. Hiçbir hastaya tek başına kordon kanı kullanılmadı. Çünkü kordon kanındaki kök hücre oranı düşüktür. Kordon kanında ortalama çekirdekli hücre sayısı/kg  $0,3 \times 10^8$  ve ortalama CD34/kg sayısı  $0,2 \times 10^6$ 'dır. Bu nedenle engrafman gecikmesi ve yetersizliği sık görülen problemlerdir. Bu bakımlardan bizim çalışmamızda tek başına kordon kanı tercih edilmemiştir. Kök hücre kaynağı açısından çalışmamız diğer çalışmalar ile karşılaştırıldığında benzer veriler elde edilmiştir.

AHKHN'de 2008 yılına ait Türkiye verilerine göre %75 identik kardeşler donor olarak kullanılırken, %25 oranında ise anne, baba, akraba ve akraba dışı vericiler kullanılmıştır(126). Haploidentik kök hücre nakli oranı ise %4,7 olarak bildirilmiştir. Miano'nun Avrupa'da 2008 yılına kadar olan çocuk HKH nakillerini topladığı çok merkezli çalışmada ise hastaların %7'sine haploidentik kök hücre nakli uygulanmıştır(98). Bizim çalışmamızda hiçbir hastaya haploidentik nakil uygulanmamıştır. AHKHN uygulanan hastalardan biri hariç tümünün vericileri HLA tam uyumluydu, bir hastada HLA kısmi uyumlu donörden nakil yapıldı. Donörlerin %90,4' ünü tam uyumlu kardeşler oluşturmaktaydı. Geriye kalan donörler ise tam uyumlu akrabaları (%9,6). Son 10 yılda Türkiye'de ve dünyada çocukluk çağı kök hücre nakillerinde HLA uyumlu gönüllü akraba dışı donör ve kısmi HLA uyumlu akraba donörü kullanılma oranı giderek artmaktadır. Bu

durum tam uyumlu akraba donoru olmayan hastalar için yeni bir umut kapısı açmıştır. Ülkemizde de haploidentik ve akraba dışı nakil uygulamalarının arttırılması için ulusal HLA doku bankası oluşturulması ve uluslar arası donör bankaları ile ilişkilerin geliştirilmesi ülkemizdeki hematopoetik kök hücre uygulama sayısının hızla artışına yol açacaktır.

Hematopoetik kök hücre naklinde hazırlık rejimi anahtar bir role sahiptir. Hazırlık rejimi hastalığın uzun süreli kontrolünü ya da kür olmasını sağlar. Diğer yönden ise yarattığı toksik etkilerle organ hasarına ve hastanın ölümüne dahi yol açabilmektedir. Bu nedenle hastalara göre hazırlık rejimi seçimi çok önemlidir. Kök hücre nakillerinde uygulanan hazırlık rejimleri uluslar arası literatüre, ülkelere ve kök hücre ünitelerine göre değişiklik gösterebilmektedir. Merkezimizde kullandığımız hazırlık rejimleri, EBMT kriterleri ve ulusal çocuk kök hücre nakil alt komitesi önerileri dikkate alınarak, hasta ve tanıya bağlı gerekli değişiklikler uygulanarak tanımlanmıştır. Bizim çalışmamızda ağır kombine immün yetmezlikle takipli bir hasta haricinde tüm hastalara myeloablatif hazırlık rejimi uygulanarak nakil işlemi gerçekleştirilmiştir. Üç (%6,97) olguya (2 ALL, 1 NHL) ise hazırlık rejimi protokolünde total vücut ışınlaması uygulanmıştır (TVI). TVI içeren hazırlık rejimlerinin çocuklarda sınırlı sayıda hastada kullanılmasının nedeni özellikle <2 yaşta büyümeyi geciktirmesi, endokrin gelişmeyi önlemesi ve ülkemizde TVI uygulayan radyasyon onkolojisi merkezlerinin çok sınırlı sayıda olmasıdır. Özellikle TVI içeren rejimler akut lenfoblastik lösemili hastalarda daha etkilidir ve siklofosfamid ve/veya etoposid ile TVI kombinasyonu kullanılmaktadır. TVI'da organ toksisitesi daha az ve MSS gibi ekstrameduller odaklardan rölaps oranı daha düşüktür ( 54). Nitekim bizim merkezimizde de bu özelliklere dikkat ederek hazırlık rejimi verilmiştir. Ancak biz merkezimizde 6 adet ALL tanılı hastaya nakil uyguladığımız halde yalnızca 2'si hazırlık rejiminde TVI alabilmiştir. Çünkü merkezimizde TVI uygulanamamaktadır ve TVI uygulanabilmesi için de en yakın merkez Ankara'da bulunmaktadır. Bu durum hakkında hastalara ve/veya ailelerine bilgi verilerek uyum gösteren ve kabul eden olgulara Ankara'da TVI uygulanmış olup diğerlerine yalnızca kemoterapi uygulanmıştır.

Kök hücre naklinde başarı kriterlerinden birisi engraftmandır. Genellikle nakil sonrası +8 ve +21 günler arasında hastaların %85'inde nötrofil engraftmanı sağlanmış olur. Bizim hastalarımızda nötrofil engraftmanı ortalama 15,9 gün, trombosit engraftmanı ise ortalama 22,8 günde gelişmişti ve 4 hastada trombosit engraftmanı gelişmemiştir. AHKHN ve OHKHN arasında engraftman açısından fark bulunmazken, TNC/kg arttıkça trombosit engraftman zamanının kısaldığı saptandı ancak istatistiksel olarak bu durum için bir cut-off değeri

belirlenemedi. Yine kök hücre kaynağı olarak periferik kan kullanılan hastaların kemik iliği + kordon kanı kullanılan hastalara göre nötrofil engraftmanı daha kısa zamanda gelişti. Goncalves ve arkadaşlarının 40 hastayı kapsayan tek merkezli allojenik kemik iliği nakli yapılmış olan hastalarda nakil başarısını etkileyen faktörleri incelediği 2009 yılındaki çalışmasında nötrofil ve trombosit engraftman süreleri ortanca 19 ve 21'inci günler olarak saptamıştır (99). Ayrıca Goncalves ve arkadaşlarının çalışmasında kemik iliği kaynaklı allojenik nakil yapılan hastalarda engraftman süresinin allojenik periferik kök hücre nakli yapılan hastalardaki beklenen engraftman süresinden uzun olduğu bulunmuştur. (99,132). Bunun nedeni olarak periferden toplanabilen kök hücre miktarının daha fazla olması kemik iliğinden ise ancak sınırlı sayıda kök hücre toplanabilmesi olabilir. Shamsi T.S. ve arkadaşlarının 1999-2004 yıllarını kapsayan yaşları 8-38 arasında değişen 21 hastayla periferik kök hücre kaynağı kullanılarak AHKHN yapılan hastaları incelediği tek merkezli çalışmasında nötrofil engraftmanı ortanca 10. (8-12. Günler), trombosit engraftmanı ortanca 14. (12-17. günler) günde gerçekleşmişti (100). Bizim çalışmamızda ise periferik kök hücre nakli uygulanan hastalarda nötrofil engraftmanı ortalama  $14,5 \pm 2,7$  günde, trombosit engraftmanı ise ortalama  $18,5 \pm 7,84$  günde gelişmişti. Buna göre engraftman zamanı açısından bizim çalışmamız diğer çalışmalarla benzerlik göstermekteydi.

Kök hücre nakil hastalarında görülen en sık ve en önemli enfeksiyonlardan biride CMV reaktivasyonudur. CMV HKHN'da en sık pnömoni ve gastrointestinal hastalığa neden olmaktadır. OHKHN sonrası CMV pnömonisi AHKHN'den daha azdır (%1-6). Buna karşın CMV reaktivasyonu riski OHKHN uygulanan hastalarda %39-42 arasında değişmektedir (101). Bizim çalışmamızda hastaların tamamına asiklovir profilaksisi verilmesine rağmen %20,9'unda CMV reaktivasyonu görülmüş olup tanı gruplarına göre incelediğimizde tanı gruplarının çoğunda hasta sayısı az ve CMV reaktivasyonu olmadığı için aralarında istatistiksel anlamlı fark tespit edilemedi. Kullanılan hazırlık rejimi ve VAH ile CMV arasında ilişki bulunamadı. Tüm CMV reaktivasyonu görülen hastalara preemtif tedavi uygulandı. Gooley ve arkadaşlarının 1418 erişkin hasta ile AHKHN'de mortaliteyi etkileyen faktörleri incelediği 2007 yılında yaptığı tek merkezli çalışmasında ise CMV reaktivasyonu %48 hastada görülmüş olup bunların %47'sinin myeloablatif hazırlık rejimi aldığını göstermişti ve myeloablatif hazırlık rejimi alanlarda diğer hazırlık rejimlerini alanlara göre CMV reaktivasyonunu daha sık bulmuştu ( $P=0,02$ ) (102). Hambach ve arkadaşlarının 2008 yılında Makati kök hücre nakil merkezindeki 2002-2008 yılları arasında AHKHN uygulanan hastalarla yaptığı tek merkezli çalışmada ise CMV reaktivasyon oranının %50 olduğu myeloablatif hazırlık rejimi alan hastalarda anlamlı olarak arttığı görülmüş görülmüştür.

(103). Yine Saavedra ve arkadaşlarının 2002 yılında yaşları 16-46 arasında değişen 27 hastayla yaptığı tek merkezli çalışmada CMV reaktivasyonu oranı %41 olarak bulunmuştur (107). Burns ve arkadaşlarının 2002 yılında HKHN uygulanan 91 HKHN uygulanan hastayla yaptığı çalışmada CMV reaktivasyonu için profilaktik olarak asiklovir (%17) yerine gansiklovir (%13) verilmesi asiklovire göre CMV reaktivasyon riskini azaltmıştır (104). Daha önceki çalışmalarda tanı gruplarına göre CMV reaktivasyon arasında bir ilişki kurulmamıştır. Bizim çalışmamızda da Talasemi Majorlü grupta CMV reaktivasyonunun sık görülmesinin nedeni Talasemi Majorlü hastaların 5'ine inefektif eritropoez nedeni ile hiperselüler olan kemik iliğini baskılamak için -45. günden itibaren hidroksiüre ve azotioprin ile güçlendirilmiş hazırlık rejimi verilerek daha güçlü kemik iliği baskılanması oluşturulması olabileceğini düşündük ancak bu hazırlık rejimini alanların yalnızca 1'inde CMV reaktivasyonu gelişmişti ve bu sıklığı açıklamıyordu. Bu durumda biz Talasemi Major'da CMV reaktivasyonunun sıklığını bu tanı grubundaki hastaların fazla oluşuna bağladık.

Kök hücre nakil ünitesinde hastalara hazırlık rejimi olarak verilen kemoterapötik ajanlar kemik iliğini baskılayıp pansitopeni tablosuna yol açmaktadır. Bu hastalarda anemi ve trombositopeninin yol açacağı komplikasyonlardan korunmak için engrafman sağlanana kadar transfüzyon desteğinde bulunmak önemlidir. Verilen transfüzyon miktarının hastanın yaşı, altta yatan hastalığı, transplantasyon tipine göre değişiklik gösterdiği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda hastalara verilen ortalama eritrosit süspansiyonu miktarı 8,9 ünite, ortalama aferez trombosit süspansiyonu miktarı 16,2 ünite idi. Talasemi Major'lü bir hasta hariç tüm hastalara aferez trombosit süspansiyonu, yine 2 Talasemi Major'lü hasta dışında tüm hastalara ise eritrosit süspansiyonu verilmişti. Sadece 7 hastaya random trombosit süspansiyonu uygulanmıştı. Aferez trombosit süspansiyonu ve eritrosit süspansiyonu alım miktarları ile VAH arasında anlamlı ilişki saptamadık ( $p=0,158$ ,  $p=0,987$ ). Ayrıca tanı grupları da alınan kan ürünü miktarı açısından değerlendirildiğinde aralarında anlamlı fark gözlemedik. Yine CMV reaktivasyonu ile alınan transfüzyon miktarı karşılaştırıldığında aralarında anlamlı ilişki bulunamadı. Perseghin ve arkadaşlarının 2003 yılında 159 erişkin hasta ile yaptığı tek merkezli çalışmada ortalama olarak 6 ünite eritrosit süspansiyonuna ihtiyaç duyulmuştur (105). Weissinger ve arkadaşlarının ise 125 erişkin hasta ile 2001 yılında yaptığı tek merkezli çalışmada myeloablatif hazırlık rejimi alan olgularda ortalama 6 ünite eritrosit süspansiyonuna ihtiyaç duyulmuşken nonmyeloablatif rejim alanlarda eritrosit süspansiyonu ihtiyacı myeloablatif rejim alanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede az olarak bulunmuştur (106). Xenocostas ve arkadaşlarının 519 erişkin hastayı içeren AHKHN sonrası eritrosit süspansiyonu transfüzyonu ile ilgili yaptığı tek merkezli çalışmada ise

hastalar ortalama 10,4 ünite eritrosit transfüzyonuna ihtiyaç duymuşlar ve yapılan eritrosit transfüzyonu ile VAH arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır (108). Bizim çalışmamızda hastaların ihtiyaç duyduğu ortalama transfüzyon ihtiyacı literatürdeki diğer çalışmalarla uyumluydu. Geçmiş yıllarda artmış transfüzyon sayısı ile CMV reaktivasyonu ve VAH oranları arasındaki ilişki bildirilmiştir (133). Ancak son yıllarda kan ürünlerinin ışınlanarak verilmesi ve yüksek filtrasyon kapasiteli setlerin yaygın olarak kullanılması sonucu bu ilişki geçersiz hale gelmiştir. Merkez verilerimizde bu bilgileri doğrulamaktadır.

Mukozit HKHN hastalarında uygulanan ağır myeloablatif kemoterapiden ötürü gerçekleşen ciddi problemlerden biridir. Hastalarda ciddi ağrı, mukozal bariyeri bozarak enfeksiyona eğilime sebep olmasının yanında beslenmeyi de bozmaktadır. Bizim çalışmamızda 44 hastanın 39'unda (%88,6) mukozit geliştiği, 5'inde ise (%11,4) mukozit gelişmediği görüldü. Uygulanan hazırlık rejimi ile mukozit sıklığı arasında anlamlı bir ilişki bulunamamakla birlikte fludarabin+ siklofosfamid+ ATG alanlarda mukozit süresinin daha uzun olduğu görüldü. Mukozit gelişen tüm hastalara TPN verildi. Yine mukozit süresi arttıkça TPN alım süresi de artmış olarak bulundu ve bu artış istatistiksel olarak anlamlıydı (P=0). Bunun dışında yine bizim çalışmamızda kullanılan kök hücre kaynağı ve kök hücre miktarı ile mukozit arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Sonis ve arkadaşlarının 2001 yılında 92 hastayla yaptığı tekmerkezli çalışmada AHKHN uygulanan 50 hastanın %88'inde, OHKHN uygulanan 42 hastanın ise %83'ünde mukozit geliştiği görülmüştür. Yine aynı çalışmasında mukozit süresi arttıkça TPN süresinde anlamlı olarak artmış bulunmuştur(109). Wardley ve arkadaşlarının 2000 yılında yaşları 14-68 arasında değişen 429 hastayla yaptığı çok merkezli çalışmasında da hastaların %99'unda mukozit gelişmiş olup özellikle hazırlık rejimi protokollerinde yüksek doz melfalan ve busulfan alan hastalarda mukozit süresinin uzadığı bildirmiştir(134). Castagna ve arkadaşlarının 2001 yılında 14 yaş üstü 105 hastayla yaptığı tek merkezli çalışmasında ise TVI ve OHKHN ile mukozit arasında anlamlı ilişki tespit edilmiş(110). Bizim çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak Talasemi Major'lü hasta grubunda TPN alım süresi diğer hastalara göre anlamlı olarak kısa bulunmuş olup (p=0,001) bu durumun sebebi olarak TM'ün benign bir hastalık olduğu için beslenme özelliklerinin malign hastalara göre daha iyi olduğu, kanser hastaları gibi kaşektik olmadıkları ve protein depolarının iyi olduğunu ayrıca önceden kemoterapi almadıkları için hücre rejenerasyonu konusunda daha başarılı olabilecekleri düşünülmüştür. Mukozit gelişimi açısından diğer çalışmalar ile bizim çalışmamız karşılaştırıldığında benzer oranlar tespit edilmiştir.

Enfeksiyöz komplikasyonlar transplant ilişkili morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerindedir. Enfeksiyöz komplikasyonların başında febril nötropeni ve CMV reaktivasyonu gelmektedir. Kök hücre naklinin ilk ayı standart lösemi tedavisi alan hastalara benzer ve bu dönemde bakteriyel enfeksiyonlar sık görülür. Bunun nedeni uzamış nötropeni, immün supresif tedavi alımı, katater varlığı ve mukozittir. Ancak hematolojik malignitelerin aksine gram negatif değil gram pozitif mikroorganizmalara daha sık rastlanır. Bunun nedeninin katater kullanımındaki sıklık ve mukozit varlığı olabileceği düşünülmektedir. Myeloablatif kök hücre nakil hastalarında erken post transplant enfeksiyon geliştirme sıklığı Engels ve Kruger arkadaşlarının 1999 yılında 104 HKHN uygulanmış erişkin hastayla yaptığı tek merkezli çalışmada enfeksiyöz komplikasyon oranı AHKHN hastalarında %55 iken OHKHN hastalarında %30 olarak bildirilmiştir (111,112). Bizim çalışmamızda febril nötropeni 44 hastanın 42'sinde görülmüş olup görülme oranı %95,5' du. Febril nötropeni gelişen hastaların ancak %61,9'unda odak tespit edilebilmişti. Katater enfeksiyonu %50 ile en sık saptanan odak oldu ve en sık üreyen mikroorganizma da koagülaz negatif stafilokoku ve diğer mikroorganizmalarla kıyaslandığında sıklığı istatistiksel olarak anlamlıydı (P= 0,01). Beşşık ve arkadaşlarının İstanbul üniversitesinde 63 adet AHKHN uygulanan erişkin hasta ile yaptığı tek merkezli çalışmada da engraftman öncesi bakılan enfeksiyon sıklığı %60 bulunmuş olup sıklıkla gram pozitif mikroorganizmalarla üreme görülmüştü. Salazar ve arkadaşlarının 1999 yılında 126 otolog kemik iliği transplantasyonu uygulanmış erişkin hastayı retrospektif olarak değerlendirdikleri çalışmada baktereminin %75'inin gram pozitif bakterilerden kaynaklandığını saptamıştır. Gram pozitif bakterilerin 1/3'ünün ise stafilokokus epidermidis olduğunu tespit etmişlerdir ( 105). Bu bakımdan bizim çalışmamızda Türkiye ve dünya verilerine eşdeğer sonuçlar tespit edilmiştir. Ancak bizim çalışmamızda febril nötropeni sıklığı daha fazla olup bunun sebebini tartışmak gerekmektedir. Olgularımızdan sadece bir tanesinde engraftman sendromu tanımlamamıza rağmen literatürde allojenik nakillerde engraftman sendromu oranı %10-20 olarak bildirilmektedir (134). Geriye yönelik düşündüğümüzde engraftman sendromlu olgu sayımızın oldukça düşük olması nedeni ile febril nötropeni olarak değerlendirdiğimiz ve kültüründe üreme olmayan hastaların bir kısmının olasılıkla gerçek tanılarının engraftman sendromu olabileceğini düşünüyoruz. Merkezimiz yeni açılmış ve hasta alımına başlamadan önce katater bakımı açısından tüm ilgili kişilerin hizmet içi eğitimini yoğunlukla gerçekleştirmiştir. Ancak katater enfeksiyon oranlarının yüksek olması kan alımı ve tedavi yapan hemşire, araştırma görevlisi, yan dal asistanı ve öğretim üyelerinin bu açıdan tekrar eğitilmesi gerekliliğini ortaya çıkarmıştır.

Kök hücre nakli sırasında gelişen diğer komplikasyonlar hemorajik sistit, Sinüzoidal obstrüksiyon sendromu ve nörolojik komplikasyonlardır. Bizim çalışmamızda SOS %9,1, hemorajik sistit %6,8 ve konvülzyon %6,8 oranında görüldü .

Sinüzoidal obstrüktif sendrom, karaciğerde endotel hasarı sonucu sinusoidal endotel hücreleri ve hepatositlerde zedelenme, venüllerde ödem ile başlayan bölgesel hiperkoagülabilite, fibrin mikrotrombüsleri, venüllerde daralma ve venöz akım tıkanması sonucu fibrozis ve son olarak hepatosit nekrozu ile sonuçlanan hayati tehdit edici bir komplikasyondur(115). Olgularımızda SOS ile TM hastalığı arasında diğer hastalık gruplarına göre anlamlı ilişki saptadık. Bu ilişkinin kullanılan hazırlık rejimine bağlı olduğunu düşünerek yaptığımız istatistiksel analizlerde busulfan, siklofosfamid içeren hazırlık rejimleri ile aralarında ilişki bulunmazken ( $p>0,05$ ), hidroksiüre-azotioprin- fludarabin-busulfan, siklofosfamid içeren hazırlık rejimini alan grupta ( $P=0,05$ ) anlamlılık saptadık. Bu protokol, nakil öncesi dönemde hepatomegalisi olan, ferritini yüksek ve karaciğerde biyopsi ile fibrozis saptadığımız Class III olarak tanımlanan hastalara -45. günden itibaren kullandığımız rejimdir. Muhtemelen karaciğer demir yükü fazla olan bu hastalar, diğerlerinden daha uzun süreli ve daha fazla sayıda kemoterapötik ilaçları kullanmamız, yaygın endotel hasarı ile SOS gelişimine neden olmuştur. Talasemili hastalara uygulanacak kök hücre nakli, demir yükü gelişmeksizin ve ilk 1-2 yıl civarında önerilmektedir. Bizim Class III olarak nitelendirdiğimiz hastalar ailelerin nakil yapacak merkez bulamamaları ve farklı sebepler ile ileri yaşlara kadar nakil uygulanamayan hastalardır. Bu nedenle bu hastaların kemik iliği incelendiğinde anemiye rağmen ineffectif eritropoez ve şiddetli eritroid hiperaktivitenin olduğu hipersellüler bir görünüm sergilemektedirler. Bu nedenle hazırlık rejimi sırasında diğer tüm hastalardan daha ağır bir kemik iliği baskılanmasına ihtiyaç vardır. Tam olarak baskılanamayan hastalıklı kemik iliği donörden verilen ürün kemik iliğine yerleşmeden hızla çoğalarak nakilin başarısız olmasına yol açabilmektedir. Bizim olgularımızdan birinde de bu şekilde 1 ay gibi erken dönemde kimerizmde %100 kendi hücreleri saptanmıştır. Bu hastalarda endotel hasarını engellemek için son yıllarda nakil öncesi ve sırasında glutamin verilmesi önerilmekte ve bizde hastalarımıza son dönemde bunu uygulamaktayız. Ancak bu gruptaki hastalarda karaciğeri daha az etkileyecek ancak şiddetli kemik iliği baskılanması yapacak alternatif hazırlık rejimlerine ihtiyaç vardır.

Barker ve arkadaşlarının pediatrik hastalarda yaptığı tek merkezli çalışmada SOS gelişim oranı %18,3 olarak bulunmuş olup CMV reaktivasyonu varlığı, TPN alım süresinin 30 günde fazla olması, uygulanan hazırlık rejiminin siklofosfamid+ busulfan içermesi ve nakil tipinin akraba dışı donör olması SOS gelişim riskini anlamlı olarak

arttırmıştır ( $p<0,05$ ) (135). Yine Cesaro ve arkadaşlarının 2005 yılında 220 pediatrik hastayla yaptığı tek merkezli çalışmada SOS isidansı %11 olarak bulunmuş olup transplantasyon tipi ve uygulanan kök hücre miktarı ile aralarında anlamlı ilişki bulunamamıştır(115). Olgularımızda CMV reaktivasyonu ile SOS arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ( $p=0,180$ ) Yine bizim çalışmamızda kullanılan kök hücre miktarı ile SOS gelişimi arasında ilişki bulunamadı. Bu bakımdan bizim çalışmamızda literatürdeki diğer çalışmalarla benzer sonuçlar bulunmuştur.

Hemorajik sistit HKHN olgularında profilaksi yokluğunda %70 sıklıkta, profilaksi ardından % 5-35 sıklıkta bildirilmektedir. Yenerel ve arkadaşlarının 2006 yılında 161 erişkin hastayla yaptığı tek merkezli çalışmada %30,4 hastada hemorajik sistit gelişmişti (128). Leung ve arkadaşlarının 2002 yılında 1160 hastayla yaptığı tek merkezli çalışmada VAH, AHKHN, ve busulfan kullanımı ile hemorajik sistit sıklığının arttığının bulmuş (129). Trotman ve arkadaşlarının 1999 yılında 681 erişkin hastayla yaptığı tek merkezli çalışmada hemorajik sistit sıklığı %18,2 olarak bulunmuştur (116). Bu çalışmalar ile kıyaslandığında bizim çalışmamızda hemorajik sistit gelişimi (%6,8) oldukça sınırlı sayıda bulunmuştur. Burada olgularımıza birgün öncesinden başladığımız ve siklofosfamidten 72 saat sonrasına kadar sürdürdüğümüz yoğun hidrasyonun (oral alımına ek olarak 2500 – 3000 cc/m<sup>2</sup> gün) önemli derecede etkin olduğunu düşünüyoruz. Yine Troman ve arkadaşlarının çalışmasında da VAH, AHKHN ve busulfan içeren hazırlık rejimi ile hemorajik sayısı sistit sıklığı anlamlı yüksek olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda hasta sayısı yetersiz olduğu için hemorajik sistitle VAH ilişkisine bakıldığında VAH olan hastaların hiçbirinde hemorajik sistit gelişmediği için aralarında ilişki bulunmadı, Bizim çalışmamızda yalnızca 3 hastaya OHKHN uygulanmış olup hiçbirinde hemorajik sistit gelişmedi, AHKHN uygulanan 41 hastanın da 3'ünde hemorajik sistit gelişmiş olup bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=1$ ) ve busulfan içeren hazırlık rejimi ( $p=0,558$ ) ile aralarında istatistiksel anlamlılık bulunmadı.

Koh ve arkadaşlarının 2010 yılında 202 pediatrik hasta ile yaptığı tek merkezli çalışmada hastaların %13,5'unda nörolojik komplikasyon geliştiği ve VAH ile nörolojik komplikasyonlar arasında anlamlı ilişki tespit edildiği bildirilmiştir (117). Bu olgularda gelişen nörolojik komplikasyonlar hazırlık rejiminde kullandığımız busulfan gibi kemotörapatiklerin MSS üzerine toksik etkisi başta olmak üzere, tromboembolik komplikasyonlar, kanamalar ve MSS enfeksiyonlarına bağlı gelişebilmektedir (117). Nörolojik komplikasyon olarak hastalarınızda sadece konvülzyon gelişmiş olup insidansı %6,8 idi. Nörolojik komplikasyon geliştiren hastaların oranlarının az olmasını, tüm olgularda korunma amaçlı kullandığımız antikonvülzan ilaçlara (fenitoin veya levatiresetam) bağlı



olduğunu düşünürüz. Bizim çalışmamızda nörolojik komplikasyon gelişen hastaların hiçbirinde VAH gelişmemiş olup aralarında istatistiksel olarak ilişki bulunamadı.

HKHN'deki gelişmelere rağmen mortalite ve morbidite oranının yüksek olması halen sadece yaşam beklentisi sınırlı olan hastalıklarda kullanılmasının nedenidir. VAH AHKHN'nin en önemli ve sık görülen komplikasyonlarından biridir. Yapılan çalışmalarda VAH'ın HLA identik akrabalarından yapılan nakillerde daha az görüldüğü gösterilmiştir. İlk 100 gün içinde gelişen VAH akut olarak adlandırılır ve daha çok cilt, gastrointestinal sistem ve karaciğeri hedef alır. Kronik VAH otoimmün ve skleroderma, Sjögren sendromu, primer bilier siroz, bronşiolitis obliterans, immün sitopeni ve kronik immün yetmezlik gibi diğer immün hastalıkları andıran özelliklere sahiptir. Bulgular tek bir organ veya doku tutulumu ile sınırlı kalabildiği gibi yaygın da olabilir. HLA doku gruplarının uyumluluğu azaldıkça, VAH 'ın şiddetinin de arttığı bilinmektedir(118,119). Bizim çalışmamızda bir hasta hariç tüm hastalara HLA identik akrabalarından nakil uygulanmış olup VAH %13,6 hastada görülmüştür. Akut VAH gelişen hastalarımızın 2 tanesinde ciltte grade 3 derecesinde, diğer hastalarda grade 1 derecesinde tutulum olup 1 hastada karaciğerde görülmüştür. Tanı gruplarıyla VAH ilişkisi araştırıldığında aralarında anlamlı fark bulunamadı ( $p=0,3$ ). VAH gelişimi ile ilişkili tanımlanan faktörler özellikle HLA uygunsuzluğudur. Bir olgu haricinde tüm olgularımızın nakilleri aileden ve tam uyumlu donörlerden yapılmıştır. Burada hasta gruplarının sayılarının kısıtlı olmasının böyle bir sonuca yol açtığını düşünürüz. Verici atak hastalığı ile grafitin lösemik hücreleri yok etme (graft versus leukemia) etkisi birbirine çok yakın kavramlardır. Donör hücrelerinin özellikle malign hastalıklarda uygulanan nakillerde malign hücreleri öldürmeleri istenen ve beklenen bir sonuçtur. Bu nedenle hastada ağır bir verici atak hastalığı geliştirmeksizin bizim hastalarımızda olduğu gibi hafif bir VAH gelişmesi malign hastalığın tekrarını engellemesi açısından olumlu bir sonuçtur. CMV reaktivasyonu, kullanılan kök hücre miktarı ve kullanılan hazırlık rejimi ile VAH arasında anlamlı ilişki bulunamadı. Robert ve arkadaşlarının 2010 Ağustos ayında 262 erişkin hastayla yaptığı tek merkezli çalışmada akut VAH oranı %30 olarak bulunmuştur (121). Gluckman ve arkadaşlarının 2000 yılında 534 hasta ile yaptığı çok merkezli çalışmada VAH oranı %6 olarak bildirilmiştir (123). Bununla birlikte Alicia ve arkadaşlarının 2010 yılında HLA tam uyumlu akrabalarından AHKHN uygulanmış 44 hastada yaptığı çalışmada VAH oranı %59 olarak bulunmuştur (122). Ayrıca Michael ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptığı tek merkezli çalışmada kök hücre ürün miktarı ile VAH oranı arasında ilişki bulunamamıştır(120). Cantoni ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptığı 515 hastayı içeren tek merkezli çalışmada ise CMV replikasyonu sırasında VAH oranının arttığı bulunmuştur (130). Bu bakımdan bizim çalışmamızla bu çalışma arasında fark

bulunmaktadır. Ancak bu çalışmada hasta sayısının fazla olması çalışmanın güvenilirliği açısından avantaj sağlamaktadır.

Kimerizm analizi yapılan HKHN'nin başarısını tespit etmek için kullanılan en duyarlı yöntemdir. Full donör kimerizmi elde edilebilecek en başarılı sonuçtur. Kimerizm analizi yapmak için çeşitli genetik yöntemler geliştirilmiştir. Bizim ünitemizde PCR ile STR 'short tandem repeats' analizi yapılmaktadır. Buna göre hastaların 1. ay kimerizm sonuçları ortalama %93,4, 3. ay kimerizm %95,8, 6. ay kimerizm %90,8 ve 1. yıl kimerizm %93,3'dü. Tanılara göre karşılaştırıldığında Talasemi Major hastalarında diğer tanı gruplarına göre 1. yıl kimerizm anlamlı olarak düşüktü (P=0,007). Bunun sebebi Talasemi Major'lu 3 hastada naklin tutmamış olmasıdır, kalan 12 hastamızda full donör kimerizmi görülmüş ve hastalısız sağlıklı sağlanmıştır. Ünitemizde AHKHN yapılan 41 hastanın 4'ü kimerizm analizi yapılamadan eksitus oldu, 3 hastada hiç donör kimerizmi gelişmedi. Geriye kalan 34 hastanın 6'sında mix kimerizm (%17,6), 28'inde (%82,4) ise full donör kimerizmi gelişmişti. Bader ve arkadaşlarının 1997 yılında yaptığı tek merkezli çalışmada ise AHKHN uygulanan 46 çocuk hastanın 34'ünde (%73,9) full donör kimerizm gelişirken, 12'sinde ise (%26) mix kimerizm elde edilmişti. Mix kimerizmi olan 12 hastanın 8'inde ise sonrasında nüks gelişmişti (124).Bizim çalışmamızda ise mix kimerizmi olan yalnızca 1 hastada nüks gelişti. Her ne kadar biz çalışmamızda mix kimeriz ile nüks arasında ilişki bulamamış olsakta literatürde bir çok çalışmada nüks ile mix kimerizm arasında korelasyon gösterilmiştir. Bizim bu sonucu elde edemeyişimizin nedeni hastalarımızın ortalama kimerizm analizlerinin ilk 6 ay baz alınarak yapılmış olması olabilir.

Talasemi Major dünyada en sık görülen ailevi genetik hastalıklardandır. Bu hastaların tedavisinde uzun süre erirosit süspansiyonu ve buna bağlı demir yükünün ortadan kaldırılması için demir şelatörleri kullanıldı. Ancak bu tedavi yöntemleri ile kür sağlanamayp hastalarda transfüzyona ve vücuttaki demir yüküne bağlı birçok komplikasyon gelişmekteydi. Bugün için Talasemi major'de tek küratif tedavi allogenetik hematopoetik kök hücre naklidir. Bizim çalışmamızda da nakil uyguladığımız hastalıklar içinde en geniş grubu Talasemi Major hastaları oluşturmaktaydı (%34,1). Talasemi Major'lü hastaların %40'ında hepatik fibrozis, hepsinde hemosiderozis mevcuttu. Buna rağmen yalnızca 4 hastada SOS gelişmiş olması bize doğru hazırlık rejimi seçtiğimizi göstermiştir. Talasemi Major hastalarının yalnızca 1'inde (%6,6) VAH gelişmiş olup Talasemi Major ile VAH arasında anlamlı ilişki tespit edilememiştir. Hastaların %80'inde kür sağlanırken %20 sinde nüks görülmüştür. Hiçbir hastada mortalite görülmemiştir. Talasemi Majorlü hastalarda en sık tespit edilen mutasyon

ise %53,3 ile IVS 1-110 mutasyonu olarak saptanmıştır ve prognoz ile arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Hastaların kimerizmleri incelendiğinde ise 3.ay kimerizmlerinin %92,1, 1. yıl kimerizmlerinin %76,2 olduğu görülmüştür. Talasemi Major ile ilgili en geniş çapta araştırmayı Lucarelli ve arkadaşları 1990 yılında yapmış olup 1-16 yaş arası 119 Talasemi Majorlü hastada yaptığı çalışmada 13 yıllık sürvi %93, transplanta bağlı ölümü %7,2, nüks oranı %4-28 , VAH oranı ise %27 olarak saptamıştır (125). Andreani ve arkadaşlarının 2010 yılında 44 hastayla yaptığı tek merkezli çalışmada transplant sonrası ilk iki ayda %25'in üzerinde rezidüel konakçı hücresi tespit edilen hastalarda Talasemi'ye dönüş oranının %96 olduğunu belirtmiştir(127). Nesci ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptığı tek merkezli çalışmada 2. yıl sonunda kimerizm incelendiğinde hastaların üçte birinde Talasemi'ye dönüş olduğu görülmüştür (131). Türkiye'deki çalışmalara bakacak olursak Türk Pediatrik KHT Grubu'nun verilerine göre 1988-2008 yılları arasında 1082 hastaya HKHN uygulanmış olup bunların 222 tanesi (%20,5) Talasemi Major hastası olup bu hastaların 15 yıllık ortalama yaşam oranı %84,2 olarak tespit edilmiştir. Talasemi Major'lü hastalardaki verilerimiz ulusal ve uluslar arası verilerle uyumlu olup bizim çalışmamızdaki nüks oranı yüksek olarak tespit edilmiştir. Bunun sebebinin transplant öncesi aldığı transfüzyon sayısına bağlı olabileceği düşünülmekle birlikte bu konuda daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hematopoetik kök hücre nakli birçok hastalık için tek küratif tedavi yöntemidir. Buna rağmen bazı hastalar VAH, toksisite ve sistemik infeksiyon gibi nedenlerle kaybedilmektedir ve uzun dönem mortalite %10-30 arasında değişmektedir. Sağkalımı etkileyen faktörler üzerine birçok araştırma yapılmıştır. Bizim çalışmamızda Kaplan Meier analizine göre ortalama sağkalım %84 olarak bulundu. Hastalar prognoz açısından incelendiğinde hastaların %15,9'unun eksitus olduğu, eksitus olan hastaların 4'ünün (%57) nakil ilişkili sebeplerden, 3'ünün (%42,8) ise hastalık progresyonu nedeniyle eksitus olduğu görüldü. Toplam %15,9 nüks gelişirken, %68,2 hastada hastalısız sağkalım sağlandığı gözlemlendi. Transplant ilişkili mortalite oranı %9,1 olarak bulundu. Kullanılan hazırlık rejimi ile sağkalım arasında ilişki bulunamadı (p=0,410), ancak kullanılan kök hücre kaynağı açısından hastalar değerlendirildiğinde kemik iliği+ kordon kanı kullanılan hastalarda yalnızca periferik kök hücre kullanılan hastalara göre sağkalımın daha uzun olduğu tespit edildi (P=0,03).Burada kemik iliği +kordon kanı alan hastalarda grupta sadece 3 hasta olmasından dolayı istatistiksel analiz çok güvenilir olmasada ünitemizin klinik tecrübesi olarakta kemik iliği+kordon kanı birlikte kullanılan hastaların prognozunun daha iyi olduğu yönündedir. VAH (P=0,512), nakil türü (P=656), engrafman zamanı (p=0,702), CD34/kg miktarı (p=0,403) ve febril nöropeni

( $p=0,365$ ) ile sağkalım arasında ilişki bulunamadı. Miano ve arkadaşlarının 2007 yılında 420 merkezin katıldığı 31713 hastayla yapılan çalışmada transplanta bağlı mortalite oranının %11,3 olarak bulmuşlardı (98). Kansoy ve arkadaşlarının 2008 yılında ülkemizdeki 1067 HKHN uygulanan çocukta yaptığı çalışmada ise transplant ilişkili mortalite oranı %15 olarak bulunmuştur (126). Michael ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptığı çalışmada ise uygulanan kök hücre kaynağındaki CD34/ kg miktarının mortalite ilişkisi bulunmuş olup CD34/kg arttıkça transplant ilişkili mortalitenin azaldığını bildirmiştir ( $p=0,02$ ). Aynı çalışmada myeloablatif hazırlık rejimi uygulanan hastalarda non myeloablatif hazırlık rejimi uygulananlara göre nakil ilişkili mortalitenin daha fazla olduğu görülmüştür ( $p=0,027$ )(120). Bizim çalışmamızın nakil ilişkili mortalite açısından bu konuda yapılan diğer çalışmalarla benzer oranlar ortaya koyması henüz 3 yıllık deneyimi olan nakil ünitemiz için yüz güldürücü olmuştur. Yaptığımız çalışmada sağkalımı etkileyen herhangi bir faktör bulunamamakla birlikte bu durum hasta sayısının az olmasına bağlanmıştır. Bununla birlikte bizim bu çalışmamızdaki amacımız daha çok bugüne kadar ki nakillerimizin kesitsel analizini yapmak olmuştur. Ünitemizdeki kök hücre nakil sayısı gün geçtikçe artmakta olup bundan sonra yapılacak çalışmalarda yol gösterici olması açısından önemlidir.

Nakil ünitemizde Şubat 2009-Mayıs 2011 yılları arasında sağlanan toplam gelir 2.157.980 lira olup bu rakam oldukça yüksektir. Kök hücre nakil merkezlerinin kurulma maliyetleri yüksek gibi görünsede mevcut geri ödeme sistemleri dahilinde iyi hasta yönetimi ile hasta başı karlılıkları yüksek ve kuruma yüksek gelir getirici merkezlerdir.

## 7. SONUÇLAR

- 1- 1 Şubat 2009- 31 Mayıs 2011 yılları arasında ünitemizde yapılan 44 HKHN retrospektif olarak incelendi.
- 2- AHKHN oranı %93,1, OHKHN oranı %6,8 olarak bulundu.
- 3- Çalışmamızda tanı gruplarına göre incelediğimizde hastaların %40,9'ü hemoglobinopati, %25'i aplastik anemi, %25'i lösemi, %4,5'u Nöroblastom, %2,7'si lenfoproliferatif hastalık ve %2,7'si ağır kombine immün yetmezlik hastasıydı.
- 4- Çalışmamızda kök hücre kaynağı olarak %50 hastaya kemik iliği kök hücre nakli uygulanırken, %43,2'sine periferik kan ve %6,8'ine kordon kanı +kemik iliği kullanıldı.
- 5- Bir hasta hariç tüm hastaların donörleri HLA tam uyumlu idi ve donörlerin %90,1'ini kardeşler, %9,6'sını ise akrabalar oluşturmaktaydı.
- 6- Tüm hastalara myeloablative hazırlık rejimi, 3 hastaya (%6,8) TVI uygulandı.
- 7- Nötrofil engraftmanı ortanca 15,9. günde, trombosit engraftmanı ise ortanca 22,8. günde olmuştu. Dört hastada trombosit engraftmanı gelişmedi. TNC/kg arttıkça trombosit engraftman zamanının kısaldığı yine kök hücre kaynağı olarak periferik kan kullanılan hastaların kemik iliği+ kordon kanı kullanılan hastalara göre nötrofil engraftmanının daha kısa zamanda geliştiği görüldü.
- 8- Çalışmamızda hastaların %20,9'unda CMV reaktivasyonu gelişmiş olup tanı gruplarına göre incelediğimizde aralarında anlamlı fark bulunamadı. Kullanılan hazırlık rejimi ve GVHH ile CMV arasında ilişki bulunamadı.
- 9- Hastalara verilen ortalama eritrosit süspansiyonu miktarı 8,9 ünite, ortalama aferez trombosit süspansiyonu miktarı 16,2 ünite idi. Bir hasta hariç tüm hastalara aferez trombosit süspansiyonu, 2 hasta dışında tüm hastalara ise eritrosit süspansiyonu verilmişti. Aferez trombosit ve eritrosit süspansiyonu alım miktarı ile VAH arasında anlamlı fark bulunamamıştı. Tanı grupları ve CMV reaktivasyonu ile alınan transfüzyon miktarı arasında anlamlı ilişki bulunamadı.
- 10- 44 hastanın 39'unda (%88,6) mukozit geliştiği, 5'inde ise (%11,4) mukozit gelişmediği görüldü. Uygulanan hazırlık rejimi ile mukozit sıklığı arasında anlamlı

bir ilişki bulunamamakla birlikte fludarabin+ siklofosamid+ ATG alanlarda mukozit süresinin daha uzun olduğu görüldü. Mukozit süresi arttıkça TPN alım süresi de artmış olarak bulundu( $p=0$ ). Ayrıca kullanılan kök hücre kaynağı ve kök hücre miktarı ile mukozit arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

- 11- Febril nötropeni görülme oranı %95,5' du. Febril nötropeni gelişen hastaların ancak %61,9'unda odak tespit edilebilmişti. Katater enfeksiyonu %50 ile en sık saptanan odak oldu ve en sık üreyen mikroorganizma da koagülaz negatif stafilokoktu( $P= 0,01$ ).
- 12- Hastaların %9,12inde SOS gelişmişti. SOS ile Talasemi major hastalığı arasında diğer hastalık gruplarına göre anlamlı ilişki bulundu. Hydroxiüre ve azotioprin içeren hazırlık rejimini alan grupta SOS gelişim oranı yüksek ( $P=0,05$ ) bulundu. TPN alım süresi 30 günü geçen hiçbir hastada SOS gelişmedi. CMV reaktivasyonu ve kök hücre miktarı ile SOS arasında ilişki bulunamadı ( $p=0,180$ ).
- 13- Hemorajik sistit %6,8 hastada grade 1-2 gelişmişti. VAH olan hastaların hiç birinde hemorajik sistit gelişmedi, busulfan içeren hazırlık rejimi ile hemorajik sistit arasında ( $p=0,558$ ) istatistiksel anlam bulunamadı.
- 14- Nörolojik komplikasyon olarak hastalarımızda sadece konvülzyon gelişmiş olup insidansı %6,8 idi. Nörolojik komplikasyon gelişen hastaların hiçbirinde VAH gelişmemiş olup aralarında istatistiksel olarak ilişki bulunamadı.
- 15- VAH %13,6 hastada görülmüştür.Tanılara göre VAH gelişimi arasında anlamlı ilişki bulunamadı. CMV reaktivasyonu, kullanılan kök hücre miktarı ve kullanılan hazırlık rejimi ile VAH arasında anlamlı ilişki bulunamadı.
- 16- Ünitemide PCR ile STR 'short tandem repeats' analizi ile kimerizm çalışılmaktadır. Hastaların 1. ay kimerizm sonuçları ortalama %93,4, 3. ay kimerizm %95,8, 6. ay kimerizm %90,8 ve 1. yıl kimerizm %93,3'dü.Hastaların 6'sında mix kimerizm (%17,6), 28'inde (%82,4) ise full dōnor kimerizmi gelişti.
- 17- Talasemi Major hastaları tüm hastaların %34,1'ini oluşturmaktaydı Talasemi Major'lü hastaların %40'ında hepatik fibrozis, hepsinde hemosiderozis mevcuttu. Talasemi Major hastalarının yalnızca 1'inde (%6,6) VAH gelişmiş olup Talasemi Major ile VAH arasında anlamlı ilişki tespit edilemedi. Hastaların %80'inde kür sağlanırken %20 sinde nüks görüldü. Talasemi Majorlü hastalarda en sık tespit

edilen mutasyon ise %53,3 ile IVS 1-110 mutasyonu olarak saptandı ancak prognoz ile arasında anlamlı ilişki bulunamadı.

- 18- Çalışmamızda ortalama sağkalım %84 olarak bulundu. Hastalar prognoz açısından incelendiğinde hastaların %15,9'unun eksitus olduğu, eksitus olan hastaların 4'ünün (%57) nakil ilişkili sebeplerden, 3'ünün (%42,8) ise hastalık progresyonu nedeniyle eksitus olduğu görüldü. Toplam %15,9 nüks gelişirken, %68,2 hastada hastaliksız sağkalım sağlandığı gözlemlendi. Transplant ilişkili mortalite oranı %9,1 olarak bulundu. Kullanılan hazırlık rejimi ile sağkalım arasında ilişki bulunamadı ( $p=0,410$ ), ancak kullanılan kök hücre kaynağı açısından hastalar değerlendirildiğinde kemik iliği+ kordon kanı kullanılan hastalarda yalnızca periferik kök hücre kullanılan hastalara göre sağkalımın daha uzun olduğu tespit edildi ( $P=0,03$ ). VAH ( $P=0,512$ ), nakil türü ( $P=0,656$ ), engrafman zamanı ( $p=0,702$ ), CD34/kg miktarı ( $p=0,403$ ) ve febril nöropeni ( $p=0,365$ ) ile sağkalım arasında ilişki bulunamadı.
- 19- 1 Ocak 2013'e göre sağkalım analizi tekrar yapıldığında hastaliksız sağkalım %61,3 olarak tespit edildi.
- 20- Merkezimizde Şubat 2009-Mayıs 2011 yılları arasında toplam gelir 2.157.480 olarak bulundu.

## 8. KAYNAKLAR

- 1) Queensberry PJ, Dooner G, Colvin G, Abebi M. Stem cell biology and the plasticity polemic. *Exp Hematol* 2005; 33: 389- 94
- 2) Fortier LA. Stem cells: classifications, controversies, and clinical applications. *Vet Surg* 2005; 34: 415- 23.
- 3) Bellantuono I. Hematopoietic stem cells. *Int J Biochem Cell Biol* 2004;36: 607–20.
- 4) Gürman G, Kahveci G, Akan H I, ve ark. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation as a second transplant for severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant* 1995;15: 4850–6
- 5) Gluckman E, Gratwohl A, Apperley J. The EBMT Handbook. In: J Apperley, E Carreras, E Gluckman, A Gratwohl, T Masszi (eds), *Hematopoietic stem cell transplantation for primary amyloidosis in adult* (5th ed), France 2008, pp. 424–3
- 6) Lanzkowsky P. Bone Marrow Transplantation. *Manual Hematology and Oncology* 1995; 557-78.
- 7) Thomas ED. A history of allogeneic hematopoietic cell transplantation. In *Thomas's Hemtopoetic Cell Transplantation*, 4th Edition 2008. (Ed.s Appelbaum FR, Forman SJ, Negrin RS, Blume KG) pp3-7
- 8) Good RA, Verjee T. Historical and current perspectives on bone marrow transplantation for prevention and treatment of immunodeficiencies and autoimmunities. *Biol Bone Marrow Transpl* 2001; 7:123-35
- 9) Atkinson K. *Clinical Bone Marrow and Blood Stem Cell Transplantation*. Cambridge: Cambridge University Press; 2000 p. 1119-47.
- 10) Santos G. Historical Background to Hematopoietic Stem Cell Transplantation. In: Atkinson K. (Ed). *Clinical Bone Marrow and Blood Stem Cell Transplantation*. United States of America: Cambridge University Pres; 2000; 1-6
- 11) Storb R. History of pediatric stem cell transplantation. *Pediatr Transplantation* 2004; 8 (Suppl. 5): 5-11



- 12) Gluckman E, Berger R, Dutreix J. Bone marrow transplantation for Fanconi anemia. *Semin Hematol* 1984; 21 (1): 20-6.
- 13) Topçuoğlu P. Ülkemizde Allojeneik Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyon Deneyimi. 6. Ulu Kök Hüc Ted Kong 2010; 46-48.
- 14) Queensberry PJ, Dooner G, Colvin G, Abebi M. Stem cell biology and the plasticity polemic. *Exp Hematol* 2005; 33:389-94.
- 15) Özmen S, Fındıkçioğlu F, Siemionow M. Kök Hücreler. *Türk Plastik Rekonstrüktif Estetik Cerrahi Dergisi* 2006;14:187–196.
- 16) Jiang Y et al. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. *Nature*. 2002 Jul 4;418(6893):41-9
- 17) Sargın D. Kök Hücre ve Kök Hücre Tedavisi. 2003; 49-61.
- 18) Jacobson LO, Marks EK, Gaston EO, et al. Role of the spleen in radiation injury. *Proc Soc Exp Biol Med* 1949; 35:746-70.
- 19) Ogawa M. Differentiation and Proliferation of Hematopoietic Stem Cells. *Blood* 1993; 81:2844-53.
- 20) Lichtman & Poper. *Cellular and Molecular Immunology*. W. B. Saunders, 1999, Fig 2-7.
- 21) Armitage JO. Bone Marrow transplantation. *N Engl J Med* 330: 827-838,1994.
- 22) Beksac M. Donor Selection and Sources of Hematopoietic Cell Transplantation. *Haematologica*, 1996; 14: 7-14.
- 23) Welniak LA et al. Immunobiology of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Annual Rev Immunology* 25:139-170, 2007.
- 24) Maris M and Storb RF. The transplantation of hematopoietic stem cells after non-myeloablative conditioning : a cellular therapeutic approach to hematologic and genetic diseases. *Immunol Res* 28: 13-24, 2003.
- 25) Alpen EL, Baum SJ. Modification of x-radiation lethality by autologous marrow infusion in dogs. *Blood*. 1958;13:1168–75.

- 26) Smith LH, Popp RA, St. Armand W. Transplantation of leukemoid leukocytes in irradiated mice. *Exp Biol Med* 1960;103:232-4.
- 27) Atamer T. Kemik \_ligi Transplantasyonu ve Sonuçları, *Aktüel Tıp dergisi*, 1996, 1:79.
- 28) Demirer T, Buckner CD, Bensinger WI. Optimization of peripheral blood stem cell mobilization. *Stem Cells*, 1996, 14:106-116.
- 29) To LB, Roberts MM, Haylock DN, Dyson PG, Branford AI, Thorp D. Comparison of hematological recovery times and supportive care requirements of autologous recovery phase peripheral blood stem cell transplants, autologous bone marrow transplants and allogeneic bone marrow transplants. *Bone Marrow Transplant* 1992;9:277-84.
- 30) Deeg HJ, Klingemann HG, Phillips GL: Donor selection. In: Deeg HJ, Klingemann HG, Phillips GL (eds): *A guide to Bone Marrow Transplantation*, 2nd edition. Berlin, Springer-Verlag, 1992, pp 31-42.
- 31) Kuby J. Immunology. In: Freedman WH (ed), *Cells and Organs of the immune system* (3rd edition). New York 1997, pp. 47-83.
- 32) Aydın F, Gürtekin M. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları. In: Çarın MN (editör), *Tıbbi Biyoloji*, Nobel Tıp Kitapevi 2002, pp. 300-4.
- 33) Kessinger A, Armitage JO: Harvesting marrow for autologous transplantation from patients with malignancies. *Bone Marrow Transplant* 2:15-18,1987.
- 34) To LB, Haylock DN, Simmons PJ, Juttner CA: The biology and clinical uses of blood stem cells. *Blood* 89:2233-2258,1997.
- 35) Broxmeyer HE, Gluckman E, Auerbach AD, Douglas GW, Friedman H, Cooper S, Hangoc G, Kurtzberg J, Bard J, Boyse EA. Human Umbilical cord blood: A clinically useful source of transplantable hematopoietic stem/progenitor cells. *Int J Cell Cloning* 1980; 8: 76.
- 36) Mills KC, Gross TG, Varney ML, Heimann DG ve ark., *Blood Stem Cells andm Umbilical Cord Blood, Bone Marrow Transplantation, Immunologic Phenotype and Function in Human Bone Marrow*, 1996, 18(1):53-61.

- 37) Ljungman P, Urbano-Ispizua A, Cavazzana-Calvo M, et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definitions and current practice in Europe. *Bone Marrow Transplantation* 2006; 37: 439–49.
- 38) Velardi A, Locatelli F. Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th Edition. New York : Saunders WB Co; 2007. p. 924-35.
- 39) Anak S, Kansoy S, Ertem M, Çetin M. *Pediatric Hematology Derneği Pediatric KİT Alt Komitesi. Çocukluk çağı hastalıklarında ulusal kemik iliği transplantasyon endikasyonları*
- 40) Peters C, Schrauder A, Schrappe M et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in children with acute lymphoblastic leukaemia: the BFM/IBFM/EBMT concepts. *Bone Marrow Transplantation*; 35;9–11, 2005
- 41) Guidelines on the management of acute myeloid leukemia in adults. British Committee for Standards in Hematology 2005.
- 42) Anak S, Saribeyoglu ET, Bilgen H, et al. Allogeneic versus autologous versus peripheral stem cell transplantation in CR1 pediatric AML patients: a single center experience. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 44: 654-9.
- 43) Breed CD. Diagnosis treatment and nursing care of patients with chronic leukemia. *Seminary Oncology Nurse*, 2003, May 19(2):109-17.
- 44) Özkan A. Çocukluk çağı lenfomaları. *Sempozyum Dizisi No:45 Kasım 2005*; s. 161-170.
- 45) The Merck Manual of Diagnosis and Therapy. *Hematology and Oncology*, 2002, (11) chapter 139.
- 46) Matthay KK, Reynolds CP, Seeger RC et al. Long-term results for children with high-risk neuroblastoma treated on a randomized trial of myeloablative therapy followed by 13-cis-retinoic acid: a children's oncology group study. *J Clin Oncol* 2009; 27:1007-1013.
- 47) Schrier SL, Angelucci E. New strategies in the treatment of the thalasseмии. *Annual Review Medicine*, 2005, 56: 157-71.

- 48) The Merck Manuel of Diagnosis and Theraphy. Hematology and Oncology 2002, (11) chapter 127.
- 49) Hilmi A. Fankoni Aplastik Anemisi. *Turkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2009;5(1):28-35
- 50) Williams DM. Pancytopenia, aplastic anemia and pure red cell aplasia. In: *Wintrobe's Clinical Hematology*. Lee GR, Foerster J, Lukens J, et al, eds. Mass Publishing Co., Egypt, 1999.
- 51) Stephan J, Vlekova M, Le Deist F et al. Severe combined immunodeficiency: a retrospective single-center study of clinical presentation and outcome in 117 cases. *Journal Pediatr*, 1993, 123:921-8.
- 52) Blume KG, Amylon MD: The evaluation and counseling of candidates for hematopoietic cell transplantation. *Hematopoetic Stem Cell Transplant* 1998; 371-80.
- 53) Sorrow ML, Storer BE, Maloney DG et al. Outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation with nonmyeloablative or myeloablative conditioning regimens for treatment of lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2008; 11: 446-52.
- 54) Witherspoon RP, Thomas ED. Cataracts after total body irradiation and marrow transplantation: a sparing effect of dose fractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1984; 10: 957-64.
- 55) Lehmann L, Haining WN, Guinan EC. Principles of bone marrow and stem cell transplantation. 2003; 366-406
- 56) Benesch M, Deeg HJ: Acute graft-versus-host disease. In: Atkinson MK, Fibbe WE, Champlin R, et al ed. *Clinical Bone Marrow and Blood Stem Cell Transplantation: A Reference Book*, 3rd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2004
- 57) EBMT criteria, form MED-A 2007.
- 58) Storb R, Prentice RL, Thomas ED et al. Factors associated with graft rejection after HLA-identical marrow transplantation for aplastic anaemia. *Br J Haematol* 1983; 55: 573–585

- 59) Aversa F, Tabilio A, Velardi A et al. Treatment of high-risk acute leukemia with T-cell-depleted stem cells from related donors with one fully mismatched HLA haplotype. *New Engl J Med.* 1998; 339: 1186– 1193.
- 60) Sullivan KM. Long term follow-up and quality of life after hematopoietic stem cell transplantation. *JRheumatol* 1997; 24: 46-52
- 61) The EBMT Handbook: 5th Edition, ESH&EBMT, 2008. Eds.: Apperley, Carreras, Gluckman, Gratwohl, Masszi. S:222-228
- 62) Allen RD, Staley TA, Sidman CL. Differential cytokine expression in acute and chronic murine graft- versus-host-disease. *Eur J Immunol* 1993; 23: 333-37.
- 63) Sayer HG, Longton G, Bowden R, et al. Increased risk of infection in marrow transplant patients receiving methylprednisolone for graft versus host disease prevention. *Blood* 1994; 84 :1328-1332.
- 64) Engels EA, Ellis CA, Supran SE, et al. Early infection in bone marrow transplantation: quantitative study of clinical factors that affect risk. *Clin Infect Dis* 1999; 28:256-266.
- 65) Matthes –Martin S, Aberle SW, Peters C et al. CMV- viremia during allogeneic bone marrow transplantation in pediatric patients: association with survival and graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant*;21 (Suppl 2): 53-56, 1998
- 66) Holler E, Wodzynski A, Kolb HJ et al. Adenovirus and other respiratory virus infections in patients undergoing autologous or allogeneic stem cell transplantation. Final analysis of a prospective multicentre surveillance study. *Onkologie* 25:130, 2002
- 67) Chakrabarti S, Mautner V, Osman H et al. Adenovirus infections following allogeneic stem cell transplantation: incidence and outcome in relation to graft manipulation, immunosuppression and immune recovery. *Blood* 100; 1619-1627, 2002
- 68) Davies SM, Ramsay NK, Haake RJ, Kersey JH, Weisdorf DJ, Mc. Glave PB, Blazar BR : Comparison of engraftment in recipients of matched sibling of unrelated donor marrow allografts. *Bone Marrow Transplant* 1994; 13:51-7.

- 69) Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation: Outcomes influenced by genetic disparity between the donor and the recipient. Blume, Forman, Appelbaum (Eds.) Blackwell pub 2004; 3:22-28.
- 70) Carreras E, et al. Veno-occlusive disease of the liver after hematopoietic cell transplantation. *Eur J Hematol* 2000; 64:281-91.
- 71) 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.
- 72) 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.
- 73) McDonald GB, Sharma P, Matthews DE, et al. Venooclusive disease of the liver after bone marrow transplantation: diagnosis, incidence and predisposing factors. *Hepatology* 1984; 4:116-22
- 74) Jones RJ, Lee KSK, Beschomer WE, et al. Venooclusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Transplantation* 1987; 44: 778-783
- 75) McDonald GB, Hinds MS, Fisher LD, et al. Venooclusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation a cohort study of 355 patients. *Ann Intern Med* 1993;18: 255-67
- 76) Krishnan A, Wheeler C. The use of defibrotide in BMT-associated veno-occlusive disease. *Blood* 1995; 86(suppl 1):221a.
- 77) 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.
- 78) Sniecinski IJ, O'Donnell MR. Hemolytic complications of hematopoietic cell transplantation. In: Thomas ED, Blume KG, Forman SJ (eds). Hematopoietic cell transplantation 2nd ed. Blackwell Science, USA, 1999, 674-684.

- 79) Juckett M, Perry EH, Daniels BS, Weisdorf DJ. Hemolytic uremic syndrome following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1991;7:405-409.
- 80) Afessa B, Peters S G. Major Complications following Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Semin Critic Care Med* 2006; 27:297-309.
- 81) Bone Marrow Transplantation. Burt KR, Deeg HJ, Lothian ST, Santos WG, Editörler. Landes Bioscience, Austin,1996
- 82) Carreras E.Early complications after HSCT .Chapter 9 (in) Haematopoetik Stem Cell Transplantation- The EBMT Handbook. ESH.Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Gratwohl A, Masszi T. Editörler. Revised Edition, 2008; 180-195
- 83) Storb R, Deeg HJ, Whitehead J, et al. 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.
- 84) 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.
- 85) Vogelsang GB. How I Treat Chronic Graft-Versus-Host Disease. *Blood* 97: 1196-1201, 2001.
- 86) Couriel DR, Hosing C, Saliba R Et Al. Extracorporeal Photochemotherapy For The Treatment Of Steroidresistant Chronic GVHD. *Blood* 2006; 107: 3074– 3080.
- 87) Greinix HT, Volc-Platzer B, Rabitsch W et al. Successful use of extracorporeal photochemotherapy in the treatment of severe acute and chronic graft-versus- host disease. *Blood* 1998; 92: 3098–3104.
- 88) 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.
- 89) 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.

- 90) 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.
- 91) Nucci M, Andrade F, Vigorito A et al. Infectious complications in patients randomized to receive allogeneic bone marrow or peripheral blood transplantation. *Transpl Infect Dis* 2003; 5:167-173.
- 92) Clark JG, Hansen JA, Hertz MI, Parkman R, Jensen L, Peavy HH. NHLBI workshop summary. Idiopathic pneumonia syndrome after bone marrow transplantation. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:1601-6.
- 93) Nishio N, Yagasaki H, Takahashi Y et al. Late-onset non-infectious pulmonary complications following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children. *Bone Marrow Transplant* 2009; 44(5):303-8.
- 94) Cohen A, Békássy AN, Gaiero A, et al. Endocrinological late complications after hematopoietic SCT in children. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41(Suppl 2):S43-8.
- 95) Faraci M, Békássy AN, De Fazio V, Tichelli A, Dini G. EBMT Paediatric and Late Effects Working Parties. Non-endocrine late complications in children after allogeneic haematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2008;41(Suppl2):S49.57.
- 96) Mickelson EM, Petersdorf E, Anasetti C, Martin P, Woolfrey A, Hansen JA, HLA matching in Hematopoietic cell Transplantation. *Human Immunology* 2000; 61 (2):92-100.
- 97) Harris NL et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting, Airlie House, Virginia, *Journal of Clinical Oncology*, 1999,
- 98) Miano M, Labopin M, Hartman O, Angelucci E, Cornish J, Gluckman E, Locatelli F, Fischer A, Egeler R.A, Or R, Peters C, Ortega J, Veys P, Bordigoni P, Lori A.P, Niethammer D, Rocha V, Dini G. Haematopoietic stem cell transplantation trends in children over the last three decades: a survey by the paediatric diseases working party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2007 ;39, 89-99.



- 99) Thissiane L Gonçalves, Dalila M Benvegnú, and Gabriela Bonfanti. Specific factors influence the success of autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Oxid Med Cell Longev*. 2009 Apr-Jun; 2(2): 82-87
- 100) Shamsi T.S, Irfan M, Ansari S.H, Farzana T, Khalid M.Z, Panjwani W.K, Baig M and Shakoor N. Allogeneic peripheral blood stem cell transplanation in patients with haematological malignancies. *J Coll Physicians Surg Pak* 14(9):522-6 (2004) PMID
- 101) Rubin R.H and Young L.S. (editors). *Clinical Approach to Infection in the compromised host*. Kluwer academic/plenum publishers.Newyork, 2002.
- 102) Ted A. Gooley, Ph.D., Jason W. Chien, M.D., Steven A. Pergam, M.D., M.P.H., Sangeeta Hingorani, M.D., M.P.H., Mohamed L. Sorrow, M.D., Michael Boeckh, M.D., Paul J. Martin, M.D., Brenda M. Sandmaier, M.D., Kieren A. Marr, M.D., Frederick R. Appelbaum, M.D., Rainer Storb, M.D., and George B. McDonald, M.D. Reduced Mortality after Allogeneic Hematopoietic-Cell Transplantation. *N Engl J Med* 2010; 363:2091-2101
- 103) Hambach L, Stadler M, Dammann E, Ganser A, Hertenstein. B. Prevalence of Cytomegalovirus Infection in Allogenic Peripheral Blood Stem Cell Transplant. *Philippine Journal of Microbiology and Infectious Diseases* Vol. 39, Issue 1, January-June 2010
- 104) Burns L.J, Miller W, Kandaswamy C, DeFor T.E, MacMillan M.L, Burik J.A and Weisdorf D.J. Randomized clinical trial of ganciclovir vs acyclovir for prevention of cytomegalovirus antigenemia after allogeneic transplantation.*Bone Marrow Transplantation* 2002;30;12;945-912.
- 105) Perseghin P, Balduzzi A, Galimberti S, Dassi M, Baldini V, Valsecchi M.G, Pioltelli P.G, Bonanomi S, Faccini P, Rovelli A, Pogliani E.M, Uderzo C.Red blood cell support and alloimmünization rate against erythrocyte antigens in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation.*Bone Marrow Transplantation* (2003) 32,231-236.
- 106) Weissinger F, Sandmaier B.M, Maloney D.G, et al. Decreased transfusion requirements for patients receiving nonmyeloablative compared with conventional peripheral blood stem cell transplants from HLA identical siblings. *Blood* 2001;98:3584-8.

- 107) Saavedra S, Sanz G.F, Jarque I, Moscardó F, Jiménez C, Lorenzo I, Martín G, Martínez, J De la Rubia, R Andreu, S Mollá, I Llopis, M J Fernández, M Salavert, Acosta J.B, Gobernado M and Sanz M.A. Early infections in adult patients undergoing unrelated donor cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2002; 30:12, 937-943
- 108) Xenocostas A, Yee A, Wong CJ, Sutton DM, Lipton JH, Kiss TL, Messner HA. RBC transfusion requirements after allogeneic marrow transplantation: impact of the before-transplant Hb level on transfusion and early survival. *Transfusion*. 2003 Mar;43(3):373-82.
- 109) Stephen T. S, Gerry O, Hank F, Lisa B, Williamson Z.B, John E, Vanessa H, June E, Joel B.E, Francis G.L, Carole M, Douglas E.P, Mark M.S, Frederik K.L, Spijkervet, Mary H. Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem cell transplantation. *Journal of Clinical Oncology* 2001;19:8,2201-2205
- 110) Castagna L, Benhamou E, Pedraza E, Luboinski M, Forni M, Brandes I, Pico JL, Dietrich PY. Prevention of mucositis in bone marrow transplantation: a double blind randomised controlled trial of sucralfate. *Ann Oncol*. 2001 Jul;12(7):953-5
- 111) Engels E.A, Ellis C.A, Supran S.E, Schmid C.H, Barza M, Schonkain D.P, Koç Y, Millar K.B, Wong J.B. Early Infection in Bone Marrow Transplantation: Quantitative Study of Clinical Factors That Affect Risk. *Clinical Infectious Diseases* (1999) 28 (2): 256- 266.
- 112) Krüger W.H, Boblins J, Kornely O.A, Einsala H, Hobart H, Massonkail G, Schüttrumpf S, Silling G, Ullmann A.J, Waldschmidt D.T, Wolf H. Antimicrobial prophylaxis in allogeneic bone marrow transplantation. Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Haematology and Oncology (2005) 16 (8): 1381-1390.
- 113) Beşışık S.K, Ülkemizde akraba dışı allogenik hematopoetik hücre nakli deneyimi. [www.gata.edu.tr/dahili bilimler/onkoloji/GATA](http://www.gata.edu.tr/dahili_bilimler/onkoloji/GATA) 2005.
- 114) Salazar R, Sola C, Maroto P *et al*. Infectious complications in 126 patients treated with highdose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23: 27–33

- 115) Cesaro S, Pillon M, Talenti E, *et al.* A prospective survey on incidence, risk factors and therapy of hepatic veno-occlusive disease in children after hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* 2005; 90: 1396–1404
- 116) Trotman J, Nivison-Smith I, Dodds A. Hemorrhagic cystitis: Incidence and risk factors in a transplant population using hyperhydration. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23: 797–801.
- 117) Koh K.N, Park M, Kim B.E, In H.J, Seo J.J. Early central nervous system complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children. *The Korean Journal of Hematology* 2010;45;164-70.
- 118) Storb R, Pepe M, Deeg HJ, Anasetti C, Appelbaum FR, Bensinger W, Buckner CD, Clift RA, Doney K, Hansen J, Martin P, Pettinger M, Sanders JE, Singer J, Stewart P, Sulhvan KM, Thomas ED, Witherspoon RP: Long-term follow-up of a controlled trial comparing a combination of methotrexate plus cyclosporine with cyclosporine alone for prophylaxis of graft-versus-host disease in patients administered HLA-identical marrow grafts for leukemia. *Blood*, 1992, 80:560.
- 119) Sullivan KM, Agura E, Anasetti C, Appelbaum FR, Badger C, Bearman S, Erickson K, Flowers M, Hansen JA, Loughran T, Martin P, Matthews D, Petersdorf E, Radich J, Riddell S, Rovira D, Sanders J, Schuening F, Si adak M, Storb R, Witherspoon RP: Chronic graft-versus-host disease and other late complications of bone marrow transplantation. *Seminars Hematology*, 1991, 28:250.
- 120) Michael A.P, Chitphakdithai P, Logan B.R, Leitman S.F, Anderlini P, Klein P.J, Horowitz H.H, Miller P.J, King R.J, Confer D.L. Donor, recipient, and transplant characteristics as risk factors after unrelated donor PBSC transplantation: beneficial effects of higher CD34 cell dose. 2009 114:2606-2616.
- 121) Robert Q.L, Margaret B, Savani B.N, Mitchell S.A, Stringaris K, Koklanaris E, Barrett A.J. Favorable outcomes in patients surviving 5 or more years after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematologic malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16(8):1162-1170.
- 122) Alicia R, Thomas D, Jörg H, Dominik H, Dimitrios A.T, Martin S, Tuomas W, Jan D.S, Alan T, Alois G, Andre T. Late altered organ function in very long-term survivors after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a paired

- comparison with their HLA-identical sibling donor. *Hematologica* 2010; 96(1):150-155.
- 123) Gluckman E. Current status of umbilical cord blood hematopoietic stem cell transplantation. *Experimental Hematology* 28(2000) 1197-1205.
- 124) Bader P, Hölle W, Klingebiel T, Hadgretinger R, Benda N, Schlegel P.G, Niethammer D. Mixed hematopoietic chimerism after allogeneic bone marrow transplantation: the impact of quantitative PCR analysis for prediction of relapse and graft rejection in children. *Bone Marrow Transplantation* (1997) 19,697-702.
- 125) Lucarelli G, Galimberti M, Polchi P, Angelucci E, Baronciani D, Giardini C, Politi P, Durazzi T, Muretto P, Albertini F. Bone marrow transplantation in patients with thalassemia. *The New England Journal of Medicine* 1990; 322: 417-21.
- 126) Kansoy S. Ulusal Pediatrik HKHT Aktivitesinin Değerlendirilmesi. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik KİT Ünitesi, TPHD KİT veritabanı, TPHD KİT Çalışma Gurubu.
- 127) Andreani M, Testi M, Gaziev J, Condello R, Bontadini A, Tazzari P.L, Ricci F, Felice L.D, Agostini F, Fraboni D, Ferrari G, Battarra M, Troiano M, Sodani P, Lucarelli G. Quantitatively different red cell/nucleated cell chimerism in patients with long-term, persistent hematopoietic mixed chimerism after bone marrow transplantation for thalassemia major or sickle cell disease. *Hematologica* 2011; 96(1)128-133.
- 128) Yenerel M.N, Beşışık S.K, Perdeci O, Gürses N, Tunç M, Sargın D. Hyperbaric oxygen: an important treatment modality in severe hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Turk J Hematol* 2009; 26: 176-80
- 129) Leung AY, Mark R, Yuen KY, Cheng VC, Liang V, Kwong YL. Clinicopathological features and risk factors of clinically overt haemorrhagic cystitis complicating bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 2002, 29(6):509-13.
- 130) Cantoni N, Hirsch HH, Khanna N, Gerull S, Buser A, Bucher C, Halter J, Heim D, Tichelli A, Gratwohl A. Evidence for a Bidirectional Relationship between

Cytomegalovirus Replication and acute Graft-versus-Host Disease. 2008;16:9:1309-1314.

- 131) Nesci S, Mana M, Lucarelli G, Tonucci P, Donati T, Buffi O, Agostinelli F, Andreami M. Mixed Chimerism after Bone Marrow Transplantation in Thalassemia. *Newyork Academy of Sciences* 2006;7:1:850.
- 132) Juttner CA, To LB, Ho JQ et al. Early lymphohemopoietic recovery after autografting using peripheral blood stem cells in acute non-lymphoblastic leukemia. *Transplant Proc* 1988; 20: 40-42.
- 133) Lawrence T.G, Mark E.B, Michael H. K, James P.A. *Transfusion Medicine - Blood Transfusion*. *N Engl J Med* 1999; 340:438-447
- 134) Nobuhiro N, Hiroshi Y, Yoshiyuki T, Asahito H, Hideki M , Makito T, Nao Y, Ayami Y, Kazuko K, Masafumi I, Seiji K. Engraftment syndrome following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children. *Pediatric Transplantation*. *Pediatric Transplantation* 2009;13;7:831-837.
- 135) Barker, J. Umbilical Cord Blood (UCB) transplantation: an alternative to the use of unrelated volunteer donors? *Hematology*, 2007(1), 55–61.

## TEZ DANIŞMAN NOTU

Kök hücre nakil üniteleri ölümcül hastalığı olan hastaların son tedavi yöntemlerinin uygulandığı, farklı disiplinlerin sıkı ve hızlı bir işbirliği ile çalıştığı bölümlerdir. Bu nedenle, merkezimizin kurulmasında, açılmasında ve hastalara bu hizmetin kaliteli bir şekilde verilmesinde emeği geçen aşağıdaki kişi, bölüm ve kuruluşlara teşekkürlerimizi sunarız.

Prof. Dr. Ferit BERNAY

Prof. Dr. Şaban SARIKAYA

Prof. Dr. Tayyar CANTÜRK

Prof. Dr. Hüseyin AKAN

Prof. Dr. Haydar ŞAHİNOĞLU

Prof. Dr. Mustafa Bekir SELÇUK

Prof. Dr. Kemal BAYSAL ve Ailesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD Öğretim Üyeleri, Araştırma Görevlileri, Hemşire ve Personelleri

Sadettin Vasfi Baysal Çocuk Kök Hücre Nakil Merkezi Hemşire ve Personelleri

Çocuk Cerrahisi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon, Patoloji ve Radyodiagnostik AD Öğretim Üyeleri başta olmak üzere fakültemizdeki diğer AD Öğretim Üyeleri

Hemşirelik Hizmetleri Müdürlüğüne

Satın Alma Bölümü

Hastane Eczanesi

Dietisyenlerimiz ve TPN Ünitesi

Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti AD'dan Doç Dr. Aysun AVŞAR

13/02/2013

Doç. Dr. Tunç FIŞGIN

Sadettin Vasfi Baysal Çocuk Kök Hücre Nakil Merkezi Sorumlusu