

T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
HEMATOLOJİ ÜNİTESİ

142371

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ İÇ HASTALIKLARI HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE
TRANSPLANTASYONU ÜNİTESİ TRANSPLANT DENEYİMİ 2001-2004

(HEMATOLOJİ UZMANLIK TEZİ)

Dr. Salih Aksu

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Hakan Göker



Tez konumun seçimi ve tezimin oluşturulmasında emeği geçen değerli hocam ve kemik iliği nakli eğitimindeki rehberim Doç. Dr. Hakan Göker'e, tüm çalışma boyunca desteklerini esirgemeyen, başta Ünite başkanım Prof. Dr. Semra V. DüNDAR olmak üzere tüm Hematoloji Ünitesi öğretim üyelerine, eğitimim boyunca katkıda bulunan, başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Serhat Ünal olmak üzere tüm branşlardaki öğretim üyelerine teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Salih Aksu

ÖZET

İlk kayıtlı insan kemik iliği nakli deneyimi 1939 yılında altına bağlı aplazisi olan bayan hastaya, aynı kan grubundan olan erkek kardeşinden, ilk dökümente edilmiş başarılı kemik iliği nakli ise, 1965 yılında bir akut lenfoblastik lösemi hastasına radyasyon tedavisi ve kemoterapiyi takiben kardeşinden yapılmıştır. İnsan lökosit antijenlerinin (HLA) 1960'larda keşfedilmesi ile kemik iliği nakli yeni bir safhaya girmiştir. Tüm dünyada kemik iliği nakli merkezi sayısı 1975 yılı sonrasında hızla artmaya başlamıştır. Daha yakın tarihlerde başlayıp, giderek artan sayıda uygulanmaya başlayan, periferik kök hücre ile yapılan nakiller ile ve transplantasyon biyolojisi ve destek tedavisi uygulamalarındaki hızlı gelişmelerle transplantasyona bağlı mortalite ve morbidite oranı çok daha az olmaya başlamıştır. Türkiye'de 1978 yılından beri kemik iliği nakli yapılmakta olup halen 27 transplantasyon merkezi mevcuttur. Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesinde, İç Hastalıkları Anabilimdalı Hematoloji Ünitesinde allojeneik ve olog periferik kök hücre transplantasyonu yapılan 27 hasta incelendi. Hastaların 10'u erkek, 17'si kadın idi, medyan yaş 38 (18-62) olarak bulundu, 21'ine allojeneik, 6'sına olog kök hücre nakli yapıldı. Tüm hastalarda transplanta bağlı 100 günlük mortalite %7,6 (2/27) iken allojeneik nakil yapılan hastalarda ilk 100 günde mortalite görülmemiştir. Hastaların 8'i (%29,7) ex olmuş, 12'si (%44,4) hastalısız olarak yaşantısını sürdürmekte, 2'si (%7,4) takipten çıkmış ve 5'inde (%18,5) relaps izlenmiştir. Ortanca (medyan) nötrofil engrafman süresi 10 gün (3-15 gün), medyan trombosit engrafman süresi 9 gün (0-17 gün) olarak saptanmıştır. Kök hücre nakli yapılan tüm hastalarda 32 aylık Kaplan-Meier Analizi ile hesaplanan *toplam sağkalım (OS): %61,8, hastalısız sağkalım (DFS): %37, IV busulfex ile hazırlama rejimi uygulanan allojeneik kök hücre nakillerinde ise 32. ayda OS: %85,7, DFS: %48,9 idi.* ALL hastalarında kısa sürede relaps olduğu ve relaps oranının yüksek olduğu dikkate alındığında, istatistiksel analiz yapmak uygun olmamakla beraber, Slavin tarafından uygulanan nonmiyeloablatif transplantasyon yönteminin AML hastalarında daha iyi, bazı özel şartlar dışında, ALL hastalarında ise yeterince uygun bir yöntem olmadığı izlenimi edinilmektedir. G-CSF kullanımıyla hastalardaki nötropeniye bağlı infeksiyöz komplikasyonlar, HEPAfiltre (high efficiency particulate air filter) ile transplant hastalarında nozokomiyal aspergillus infeksiyon sıklığı anlamlı derecede azaltılmıştır, beraberinde en sık nonmiyeloablatif rejimler kullanılması dolayısıyla transplant

hastalarımızda ilk 100 gün mortalitesi düşük bulunmuştur. Bu veriler ünitemiz çalışmalarını göstermesi bakımından değerli olsa da, sonraki aşamada her merkezin sonuçlarını bölgesel-ülkesel ve uluslararası veriler ile karşılaştırarak çok yönlü bir şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir.



ABSTRACT

The first documented human marrow transplant was attempted in 1939, when a woman with gold-induced aplasia was given marrow intravenously from a brother with identical blood group antigens. Sustained engraftment was first documented in 1965 in a patient with ALL from related donor. Discovery of the human leucocyte antigen (HLA) system in the 1960s led to a new phase of marrow transplantation. The number of marrow transplant centers continues to increase throughout the world since 1975. More recently, the introduction of peripheral blood progenitor cells has reduced the mortality and morbidity associated with transplantation. Since 1978, bone marrow transplantation has been performed in Turkey. So far we have performed hematopoietic stem cell transplantation to 27 patients, (10 men and 17 women). Median age of the patients was 38 (range; 18-62) years. The transplant procedure was autologous for 6 (22,2%) patients and allogeneic for 21 (78,8%) patients. Myeloablative conditioning has been made in one patient. Other regimens were reduced intensity conditioning regimen. Median neutrophil engraftment was 10 days (3 - 15 days), median thrombocyte engraftment has 9 days (0-17 days). After 37 months of the follow-up, 8 (29,6%) of 27 patients has died, 5 (%18,5) patients disease has relapsed, 2 patients has lost to the follow up, 11 patient is alive without disease. The time of follow-up is median 14 months (1-37 months). Estimated disease free survival for all patients for 32 months is 37%, and estimated overall survival for 32 months is 61,8%, patient with taking preparative regimen with IV busulphan estimated disease free survival was 85,7% and overall survival was 48,9% with Kaplan-Meier analysis. We couldn't make statistical analysis because of the low number of patient, but Slavin's nonmyeloablative regimen seems not to be the suitable preparative regimen for ALL patients, except in some specific conditions, because of the early relapses of patients. However, it may be suitable for AML patients. Infectious complications were lower than expected in our patient cohort. All of our patients were in rooms with hepafiltered, positive airway pressure and laminar air flow. This probably reduced especially some airborne fungal infections, such as Aspergillosis. That causes our transplant related 100 days mortality low. This data is important for screening our transplant unit's effort, but we must make the analysis with national-international data for multiple ways.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Teşekkür	iv
Özet	v
Absract	vi
İçindekiler	vii
Simgeler ve Kısaltmalar	ix
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kemik İliği (Hematopoietik Kök Hücre) Transplantasyonu	3
2.1.1. Tanım	3
2.2. Kök Hücre Kaynağı Seçimi	3
2.3. Kök Hücre Kaynakları	3
2.3.1. Kemik İliği	3
2.3.2. Perferik Kan	3
2.3.3. Kordon Kanı	4
2.3.4 Diğerleri	5
2.4. Nakil öncesi değerlendirme	5
2.4.1 Yaş ve Genel Durum	6
2.4.2. Kemoterapi Yanıtı	6
2.4.3. Organ ve Sistem değerlendirilmesi	7
2.5. Kök Hücre Transplantasyonu için Donör Seçimi	9
2.5.1. Doku Grubu Uygunluğu	9
2.5.2. Genel özellikler	9
2.5.3. Kordon Kanı Donörü	10
2.5.4. Donörün Değerlendirilmesi	11
2.5.4.1. Sistem Sorgulaması:	11
2.5.4.2. Fizik İnceleme:	11
2.5.4.3. Laboratuar İncelemeleri	12
2.5.4.4. Bilgilendirme Onam Formu	12
2.6. Hazırlama Rejimleri	14
2.6.1. Radyasyon Bazlı rejimler	13

2.6.2.	Radyasyon Bazlı Olmayan Rejimler	14
2.6.3.	Nonmiyeloablatif Hazırlama Rejimleri	14
2.7.	Tümör Hücre Ayıklaması	15
2.8.	Engrafman ve Kimerizm	16
2.9.	Kök Hücre Nakli Hastalarında Destek Tedavisi	17
2.9.1.	Hematopoietik Destek	17
2.9.2.	Mukozit ve Nütrisyonel Destek	18
2.9.3.	Kök Hücre Transplantasyonunda İnfeksiyonlar	18
2.9.4.	Kök Hücre Transplantasyonunda Kan Ürünü Kullanımı	20
2.10.	Kök Hücre Transplantasyonu Endikasyonları	22
2.10.1.	Akut Miyeloblastik Lösemi Ve Kök Hücre Transplantasyonu	23
2.10.2.	Akut Lenfoblastik Lösemi Ve Kök Hücre Transplantasyonu	24
2.10.3.	Kronik Myeloid Lösemi Ve Kök Hücre Transplantasyonu	26
2.10.	Miyelodisplastik Sendrom (MDS) ve Kök Hücre Transplantasyonu	27
2.10.5.	Aplastik Anemi Ve Kök Hücre Transplantasyonu	28
2.10.6.	Lenfoma ve Kök Hücre Transplantasyonu	30
2.10.7.	Multiple myeloma ve kök hücre transplantasyonu	31
2.10.8.	Diğer Kök Hücre Nakli Yapılan Hastalıklar	31
2.11.	Graft Versus Host Hastalığı (GVHD)	32
2.12.	Veno Oklüziv Hastalık (VOD)	34
	HASTALAR ve YÖNTEM	37
	SONUÇLAR	44
	TARTIŞMA	52
	KAYNAKLAR	57
	EK. 1 SCT GÜNLÜK TAKİP FORMU	

SİMGELER ve KISALTMALAR

ALL: Akut lenfoblastik lösemi

SCID: Ağır kombine immün yetmezlik hastalığı

HLA: İnsan lökosit antijenleri

KHT: Hematopietik Kök Hücre Transplantasyonu

EBMT: Avrupa Kemik İliği Nakli Grubu

IBMTR/ABMTR: uluslararası transplantasyon kayıt sistemleri

TTR: *Turkish Transplant Registry*

Oto KHT: Otolog Kemik İliği Transplantasyonu

Kİ: Kemik iliği

GVHD: graft versus host hastalığı

PKKH: Periferik kan kök hücre

MNH: mononükleer hücre

NHL: Non Hodgkin lenfoma

PBMNC: Periferik kandaki MNH

CFU-GM: colony forming unit granülosit-monosit

PMN: nötrofil

MKH Mezenkimal kök hücre

YDT yüksek doz tedavi

CMV: sitomegalovirüs

AKHN: Allojeneik kök hücre nakli

VOD: veno okluziv hastalık

DLCO: düzeltilmiş karbon monoksit diffüzyon testi

MHC: Majör histokompatibilite kompleksi

HIV: Human immün yetmezlik virüsü

PT: protrombin zamanı

aPTT: aktive parsiyel tromboplastin zamanı

TBI: Total vücut ışınlanması

RIC: reduced intensity conditioning

GVT: graft versus tümör

DLI: donör lenfosit infüzyonu

FISH: flöresan in situ hibridizasyon

DNA: deoksiribonükleik asit

G-CSF ve GM-CSF: granülosit (monosit) koloni stimüle edici faktör

FDA Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi

EPO: eritropoetin

TPN: total parenteral nütrisyon

TMP-SMX trimetoprim-sulfametaksazol

IVIg: IV immünoglobulin

HSV: herpes simpleks virüsü

VZV: herpes (varisella) zoster virüsü

AML: Akut miyeloblastik lösemi

DFS: hastalıksız sağkalım

CR: tam remisyon

PR: parsiyel remisyon

KML: kronik miyeloid lösemi

MDS: Miyelodisplastik sendrom

AA: aplastik anemi

ATG: antitimosit globulin

PNH: paroksizmal notürnal hemoglobinüri

KLL: kronik lenfositik lösemi

MM: Multiple miyeloma

TNF: tümör nekrozis faktör

FAB: French-American-British

IDA-ARA/C: idarubicin-cytarabine

IPSS: international prognostic scoring system

OS: toplam sağkalım

DFS: hastalıksız sağkalım

EFS: olaysız sağkalım

GİRİŞ

İlk kayıtlı insan kemik iliği nakli deneyimi 1939 yılında altına bağlı aplazisi olan bayan hastaya, aynı kan grubundan olan erkek kardeşinden yapılmıştır. Transplantasyon başarılı olmadı ve hasta beş gün sonra ölmüştür (1,2). 1950'lerde hayvan modellerinde iliğin intravenöz yolla verilmesi yada splenik korumanın hayvanları letal radyasyondan koruduğunu göstermiştir (3,4). İlk dökümanite edilmiş başarılı kemik iliği nakli, 1965 yılında bir akut lenfoblastik lösemi hastasına radyasyon tedavisi ve kemoterapiyi takiben altı ayı kardeşten yapılmıştır (5). Donörlerin birisinden olan engrafman, kan grubunun alıcı kan grubuna değişmesi, donörden yapılan cilt greftinin tutması ve graft versus host hastalığı gelişmesi ile ispat edilmiştir. Hasta ilik transplantasyonundan 20 ay sonra relaps ALL nedeniyle kaybedilmiştir. Çocukta ilk başarılı kemik iliği nakli 1968 yılına Ağır kombine immün yetmezlik hastalığı (SCID) olan hastaya yapılmış, gene bu tarihte Wiscott-Aldrich sendromu olan başka bir hastaya başarılı transplantasyon yapılmıştır.

İnsan lökosit antijenlerinin (HLA) 1960'larda keşfedilmesi ile kemik iliği nakli yeni bir safhaya girmiştir. Sonraki çalışmalar, immünkompetan hastalarda engrafmanı sağlamak için, ilik infüzyonu öncesinde immün süpresif tedavi vermek gerektiğini göstermiştir.

Tüm dünyada kemik iliği nakli merkezi sayısı 1975 yılı sonrasında hızla artmaya başlamıştır. Hastalığın erken dönemlerinde hastalara uygun donör bulunması için girişimde bulunması önerilmeye başladı. Otolog kök hücre transplantasyonu sayısı tüm dünyada giderek yaygınlaştı ve allojeneik transplantasyona oranla daha fazla hastaya uygulanmaya başlamıştır. Daha yakın tarihlerde başlayıp, giderek artan sayıda uygulanmaya başlayan, periferik kök hücre ile yapılan nakiller ile ve transplantasyon biyolojisi ve destek tedavisi uygulamalarındaki hızlı gelişmelerle transplantasyona bağlı mortalite ve morbidite oranı çok daha az olmaya başlamıştır.

Hematopietik Kök Hücre Transplantasyonları (KHT) Türkiye'de 1978 yılından beri yapılmaktadır. Halen 27 transplantasyon merkezi olup, bunların büyük kısmı Avrupa (EBMT) ve uluslararası transplantasyon kayıt sistemlerine (IBMTR/ABMTR) üyedir. İlk allojeneik KİT 1978'de Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde, ilk otolog KİT 1984 yılında, ilk otolog periferik kan hematopietik hücre transplantasyonu ise 1992 yılında uygulanmıştır. Kordon kanı transplantasyonu ilk kez 1995 yılında talasemili bir hastaya yapılmıştır.

GENEL BİLGİLER

2.1. Kemik İliği (Hematopoietik Kök Hücre) Transplantasyonu

2.1.1. Tanım

Kemik iliği ya da hematopoietik kök hücre transplantasyonu, kemik iliğinin benign veya malign hastalıklarının, kişinin kendisinden ya da sağlıklı ve doku grubu uyumlu kişilerden alınan, kemik iliği veya kök hücreden zengin periferik lökositlerin, tedavi edici ve/veya hazırlayıcı rejimi takiben hastaya verilmesidir.

Kişinin kendisinden alınan kemik iliği veya periferik kök hücrenin, tedavi rejimi sonrasında kendisine verilmesine otolog, başkasından alınan kemik iliği ya da kök hücrelerin tedavi sonrasında hastaya verilmesine allojeneik kemikiliği/kök hücre nakli adı verilir.

2.2. Kök Hücre Kaynağı ve Seçimi

Hem allojenik hem de otolog transplantasyonda yakın zamana kadar en önemli hücre kaynağı olarak kemik iliği (KI) kaynaklı hematopoietik kök hücreler kabul edilmiş ve son yıllara kadar transplantasyonlarda öncelikli olarak kullanılmıştır. İlk büyük otolog kök hücre nakli serisi 1978'de yayınlanmış (9), otolog Kemik İliği Transplantasyonu (Oto KHT) özellikle relaps lenfoma tedavisinde artarak kullanılmaya başlanmıştır. Bununla birlikte, otolog ilik graftındaki düşük hematopoietik kapasite ve post-transplant sitopeninin uzaması nedeniyle araştırmacılar, alternatif kök hücre kaynakları aramaya yönelmiştir.

1980'lerde kemoterapi ile mobilize edilen periferik kan kök hücrelerinin hematopoezi yeniden oluşturma yeteneği gösterilmiştir. Ancak bu işlemin otolog KI hücreleri ile yapılan nakillerle karşılaştırıldığında engraftman süresi açısından belirgin bir avantaja sahip olmadığı görülmüştür. Takip eden yıllarda, hematopoietik büyüme faktörlerinin kullanılmaya başlanması ve bu sayede daha fazla sayıda periferik kan kök hücrelerinin toplanması ile otolog transplantasyon sonrası hızlı engraftman (KI yapılanması) mümkün hale gelmiştir. Ayrıca, post-transplant bakımdaki gelişmeler ve periferik kan kök hücrelerinin kullanımı, transplant ilişkili toksisite ve mortalitenin azalmasını sağlamıştır. periferik kan kök hücrelerinin kemik iliği kök hücrelerine karşı diğer bir avantajı da transplantasyon işleminin daha kolay hale gelmesini sağlayan büyük miktarlarda hücrenin toplanması, arıtılması ve hücrelerin belirli kısımlarının çoğaltılabilmesidir. Sonuç olarak otolog periferik kan kök hücre transplantasyonu, otolog kemik iliği transplantasyonunun yerini almıştır. Otolog transplantasyondaki

başarılı sonuçlar görüldükten sonra, periferik kan kök hücreleri, allojenik transplantasyonda da kullanılmaya başlanmıştır. periferik kan kök hücrelerinin içeriğinin kemik iliğine göre yaklaşık on kat daha fazla T-lenfosit içeriyor olması nedeniyle, graft versus host hastalığının (GVHD) şiddetini ve insidansını artıracığı düşünülmüş ancak yapılan araştırmalarda akut GVHD oluşması üzerinde Kemik iliğinden yapılan nakillere göre anlamlı bir farklılık olmadığı gösterilmiştir. Bununla birlikte kronik GVHD insidansını artırabileceği korkusuyla periferik kan kök hücrelerinin kullanımı, özellikle akraba olmayan transplantasyon alanında, iyi planlanmış çalışmalarla sınırlandırılmıştır.

Kök hücre kaynağı olarak otolog nakillerde KI ve PKKH, allojenik nakillerde ise KI, PKKH ve kordon kanı kullanılabilir. Alternatif kaynaklar olan sitokinlerle stimüle edilerek çoğaltılan KI veya otolog kordon kanı kullanımı halihazırda araştırma safhasındadır.

2.3. Kök Hücre Kaynakları

2.3.1. Kemik iliği

Standart olarak, kök hücre transplantasyonu, herhangi bir işleme tabi tutulmamış (diğer hücrelerle karışık halde bulunan) kemik iliği hücrelerinin verilmesi ile gerçekleştirilmektedir (10-11). Allojenik transplantasyonda, donör ve alıcı arasındaki uyumsuzluk arttıkça Graft-versus-host hastalığı (GVHD) gibi ciddi yan etkilerin ortaya çıktığı bilinmektedir. T hücre sayısını azaltma girişimleri ise GVHD şiddetini ve sıklığını azaltmakla birlikte, engrafman yetersizliğine neden olabilmektedir (12,13). Başarılı kemik iliği nakli için yeterli sayıda hücrenin elde edilmesi ve büyük miktarlarda ($>2 \times 10^8$ mononükleer hücre (MNH)/kg) hücre verilmesi gerekmektedir (14).

Relaps oranını azaltmak için, lösemik veya diğer malign hücrelerden arındırma (purging) yöntemleri uygulanmaktadır. Purging işlemi, pozitif seleksiyon (CD34 seçimi) veya negatif seleksiyon (tümör hücresinin arındırılması) gibi farklı metodlarla yapılmaktadır. Non-Hodgkin lenfomada (NHL) B-hücelere karşı kullanılan anti-CD 20 antikoru ile invivo ve invitro arındırma yapılabilir (7-8).

2.3.2. Periferik Kan

Hematopoietik kök hücre naklinde periferik kan, giderek daha fazla kullanılmaya başlanmıştır. CD34+ hematopoietik kök hücreler, kemoterapi ve/veya büyüme faktörü ile mobilize edildikten sonra periferik kandan toplanabilirler. Kök hücre

mobilizasyonu yapılmamış hastalarda periferik kan çok az miktarda CD34+ mono nükleer hücre (MNH) içerir. Bununla beraber, kısa süreli büyüme faktörü veya kemoterapi + büyüme faktörü kombinasyonu ya da tek başına kemoterapi verilerek CD34+ hücrelerin periferik kandaki yüzdesi artırılabilir (17-22).

Periferik kan kök hücre (PKKH) mobilizasyonu, kemik iliği ve periferik kandaki çoğalma yeteneğine sahip kök hücrelerin varlığına bağlıdır. Periferik kandaki MNH'lerin (PBMNC) az bir kısmını kök hücreler oluşturmaktadır. Hem mobilize edilmiş olan CD34+ hücreler, hem de CFU-GM içeren MNH'ler, lökoferez ile toplanabilir. PKKH, alıcıya nakledilmeden önce transplantasyon için yeterli sayıyı elde etmek amacıyla in vitro yöntemler kullanılarak çoğaltılabilir. Ancak bu yöntemin etkinliği ve bu şekilde yapılan transplantasyonların başarısı halen tartışmalıdır. PKKH kullanımının bir avantajı da: özellikle lenfomalarda, solid tümörlerde ve remisyonadaki lösemik hastalarda, kemik iliğine göre daha az oranda malign hücre içermesidir (23,24).

2.3.3. Kordon Kanı

Bazı araştırmacıların yaptıkları çalışmalarda, hem term hem de preterm göbek kordon kanının erişkin periferik kanı ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha fazla sayıda kök hücre içerdiği gösterilmiştir (25).

İlk kordon kanı transplantasyonu, 1988 yılında Fanconi aplastik anemili bir hastaya yapılmıştır. Yeterli hematopoietik kök hücreye sahip kordon kanı toplanarak, HLA uyumlu kordon kanından hastaya transplant yapılmış ve kür elde edilmiştir. Bu olgu sonrasında kordon kanı toplama, kordon kanı bankacılığı ve kordon kanından transplantasyon sayısı hızla artmıştır. Donörlerin çoğu HLA uyumlu olmakla birlikte 1, 2 veya 3 HLA antijeni farklı donörlerle dahi başarılı transplantlar bildirilmiştir. Kordon kanı bankalarının tüm dünyada hızlıca yayılmasıyla HLA uygun veya kısmi uygun donörlerden 1000'in üzerinde transplantasyon başarıyla gerçekleştirilmiştir. Başlangıç çalışmalarından çıkan ilk sonuçlar, kordon kanı transplantasyonunun kemik iliği transplantasyonuna iyi bir alternatif olduğunu göstermiştir. Bu yöntemin çocuklarda malign ve malign olmayan hastalıklardaki sonuçlar oldukça iyidir. Vakaların %80'inde engrafman gözlenmiş olup ortalama recovery süresi nötrofiller (PMN) için 22 gün, trombositler için ise 48 gündür. Engrafman hızı verilen hücre sayısı ile ilişkilidir. En az 3×10^7 mononükleer hücre/kg alan hastalardaki nötrofil ve trombosit engrafmanı, bu sayıdan daha az hücre alan hastalara göre daha iyidir. Bu nedenle,

toplanan hücre sayısının $1 \times 10^7/\text{kg}$ veya, CD34 (+) hücre sayısının 2×10^5 'den az olduğu durumlarda kordon kanı kullanılmamalıdır.

HLA uyumlu kordon kanı transplantasyonu yapılan hastalarda GVHD oranı daha azdır. GVHD 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 immün-supresif etkisine ve doğumda immünolojik fonksiyonların immatür olmasına bağlanmaktadır.

Akraba ilişkili olmayan veya HLA uygun olmayan akrabalarından yapılan kordon kanı transplantasyonunda, akut GVHD insidansı ve şiddetinin az olduğu gözlenmiştir. Bununla birlikte net sonuçların ortaya çıkması için daha fazla sayıda karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.3.4. Diğerleri

Fetüs gelişimi sırasında, fizyolojik olarak hematopoietik dokunun bir parçası olan karaciğer, gebeliğin ikinci ayından yedinci ayına kadar olan süre içerisinde ve ideal olarak lenfopoezin başlangıcından önce transplantasyon için kullanılabilir. Konjenital immün yetmezliği olan çocuklarda görüldüğü gibi fetal karaciğer hem lenfopoetik, hem de hematopoietik sistemin yeniden yapılandırılmasında oldukça başarılıdır (26). Bu yöntem henüz insanda uygulanmamaktadır.

Kemik iliği stromasının yeniden yapılandırılması ve dolaşıma kök hücrelerin salınmasını sağlayan ve "Mezenkimal kök hücre (MKH)" olarak adlandırılan bir progenitör hücre grubunun varlığı bilinmektedir (27). MKH'ler aynı zamanda kondrosit, osteoblast ve myeloblast gibi diğer mezenkimal organ sistemlerinin prekürsör hücreleridir (38). MKH nakli bazı hastalıklarda (örn. osteogenesis imperfekta gibi) uygulanabilmektedir.

2.4. Nakil Öncesi Değerlendirme

Hematopoietik kök hücre nakli (KHN) ve yüksek doz tedavinin (YDT), hastaların hemen tüm organ sistemlerinde ve ruh sağlığında, ağır hasarlar oluşturma potansiyeli vardır. Bu nedenle KHN planlanan bir hasta, bu tedavi planı kendisine teklif edilirken KHN'in ilkeleri, mantığı olası fayda ve zararları, riskleri ve alternatif tedavi seçenekleri hakkında çok ayrıntılı bir şekilde bilgilendirilmeli (29) ve bu bilgiler hastaya verildikten sonra hastanın kararını kendisinin vermesi ve kendisine sunulacak tedavi onay formlarını imzalaması gerekmektedir.

Hastalığın tanısı ile kök hücre nakli kararı arasındaki süreç, özellikle hastanın daha önce aldığı tedaviler ve bu tedavilere verdiği yanıt ve hastalığın o anki durumunun bilinmesi açısından çok önemlidir. Tümörün kemoterapiye duyarlı olması, hastalığın remisyonda olması ve/veya tümör yükünün az olması kök hücre naklinin sonuçları açısından olumlu faktörlerdir.

KHN öncesinde allojeneik KHN adaylarının HLA tiplendirmesi yapılmalı HLA A, B, DR serolojik olarak tayin edildikten sonra DR, DQ, DP moleküler tiplendirme ile tayin edilmelidir. Özellikle akraba olmayan verici seçeneklerden biri ise rutin olarak moleküler tiplendirme yapılmalıdır. KHN öncesi hastaların ve donörün kan grupları, izoantikorları bakılmalıdır. Donör ve hastanın, CMV serolojisi, tüm kan ürünlerinin ışınlanmasına dair planlar ve CMV negatif hastalarda CMV negatif kan ürünü transfüzyonu için hazırlıklar önceden yapılmalı ve kan bankası ile bu bağlamda işbirliği yapılmalıdır.

2.4.1. Yaş ve Genel Durum

Otolog KHN; birkaç ayıktan 70 yaşına kadar hastalarda uygulanabilecek bir tedavi yöntemi olup kesin bir üst yaş sınırı vermek mümkün değildir. Bu noktada hastanın kronolojik yaşı kadar biyolojik yaşı, performans durumu ve genel sağlık durumu da önem taşımaktadır (30).

Allojeneik kök hücre nakli (AKHN) de yine 60 yaşına kadar uygulanabilecek bir tedavi olmakla beraber; özellikle ileri yaşlarda GVHD görülme sıklığı ve şiddeti arttığı için tam HLA uyumlu olmayan veya akraba olmayan vericilerden yapılacak AKHN için yaş üst sınırı 50 civarında tutulmaktadır. Azaltılmış/mini doz tedavi protokollerinin giderek yaygınlaşması ve daha az sistemik/organ toksisitesi olan bu hazırlık rejimlerinin kullanılması ile yaş sınırı 70'i zorlamaktadır (31). Hastanın biyolojik yaşı ve performans durumu allojeneik KHN yapılacak hastalar için de son derece önemlidir.

KHN yapılacak hastaların performans durumu iyi ve ECOG kriterlerine göre 2 ve altında olmalıdır (32).

2.4.2. Kemoterapi Yanıtı

Solid tümör ya da hematolojik malignitelere kemoterapi ya da radyoterapiye en azından kısmen yanıt verenlere KHT yapılabilir. Graft versus tümör etkisi ön planda olan hastalıklarda tümör yükünün az olmasının özel bir önemi vardır (33).

2.4.3. Organ ve Sistem Değerlendirmesi

Transplantasyon öncesinde böbrek fonksiyonları mutlak değerlendirilmeli, serum kreatinini 2 mg/dl'nin altında, kreatinin klerensi ise 50 ml/dk'nın üzerinde olmalıdır (34). Transplant öncesi transaminaz değerleri ise normalin üst sınırının 2-4 katını geçmemelidir (35).

Ejeksiyon fraksiyonu %45'in altında olan hastalar KHN sonrası kardiyak toksisite açısından artmış risk taşımaktadırlar (36). Hastaların değerlendirilmesi sırasında KHN'nin kardiyak komplikasyonlarını önceden kestirmek açısından daha önce aldıkları kümülatif antrasiklin dozunun bilinmesi de çok önemlidir. Ayrıca KHN adaylarının EKG'lerinde yaşamsal risk oluşturabilecek bir ritm sorunu ve/veya iskemi bulunmaması gerekir.

Zorlu ekspiratuvar volüm (FEV1), zorlu vital kapasite (FVC) ve düzeltilmiş karbon monoksit diffüzyon testi (DLCO) bakılmalı ve FEV1'in beklenen değer %80'inin DLCO ise beklenen değer %50'sinin üzerinde olmalıdır (32).

KHN öncesi hastaların aktif bir enfeksiyonu (sinüzit, pnömoni gibi) olmamalıdır. Aktif fungal enfeksiyonu ve özellikle akciğerde aspergillus enfeksiyonu olan hastalar, aktif hepatit B, C ve CMV enfeksiyonu olan hastalar çok yüksek mortalite riski taşımaları nedeniyle YDT ve KHN için uygun aday olarak kabul edilmezler (32,36). Hepatit B ve C taşıyıcıları, aktif karaciğer hasarı yok ise KHN protokollerine dahil edilebilirler. Ancak hepatit taşıyıcılığının ülkemizdeki yüksek oranları göz önünde bulundurulursa; hepatit B-C taşıyıcısı olan hastaların yüksek doz tedaviler sonrasında artmış virüs reaktivasyonu potansiyelini taşıdığı bilinmelidir (38,39)

KHN öncesi hastalar ağız ve diş sağlığı açısından değerlendirilmeli ve YDT sonrası gelişmesi muhtemel mukozit ile ilgili önlemler alınmalı hasta bu konuda bilgilendirilmeli ve fokal enfeksiyon odağı oluşturabilecek diş ve dişeti sorunları ortadan kaldırılmalıdır (32,36). Bu değerlendirme sırasında panoramik diş filmleri, diş, dişeti/diş taşı temizliği yapılmalı çürük dişler var ise çekilmeli veya uygun tedaviler yapılmalıdır. Bu işlemler yüksek doz tedavi verilmeden en az bir hafta önce tamamlanmış olmalıdır.

Otolog kemik iliği nakli planlanan hastalarda (multiple myeloma ve kronik myeloid lösemi gibi hastalıklar bunun dışında turulmaktadır) kemik iliği tutulumu olmaması, ve sellülaritenin %20'nin üzerinde olması gereklidir. Son yıllarda kemik iliği nakilleri yerini büyük oranda periferik kök hücre nakillerine bırakmaktadır. Otolog KHN adayı hastaların daha önce almış oldukları tedaviler sonucunda klonal sitogenetik

bozukluklar ve displazi bulguları gösterme riski olması nedeniyle pek çok merkezde otolog KHN öncesi sitogenetik inceleme yapılmaktadır.

Allojeneik KHN planlanan hastaların akraba eğer yoksa akraba olmayan bir vericisinin olması gerekmektedir. Donör olmak için bir yaş sınırlaması yoktur. Ancak Donör için kök hücre toplama işleminin ya da bu sırada verilecek büyüme faktörlerinin herhangi bir risk oluşturmaması gerekmektedir (40). Özellikle pediatrik yaş grubundaki donörler için hematopoietik büyüme faktörlerinin (HBF) yan etkileri göz önünde bulundurularak kemik iliğinden kök hücre toplanmasının tercih edildiği merkezler vardır. Örneğin Amerika Birleşik Devletlerinde 12 yaş altındaki donörlere hematopoietik büyüme faktörleri verilmesi yasal değildir. Aşırı obez donörlerde aferez katateri takılması için genel veya epidural anestezi gerekebilir. Donörün KH toplama işlemi sırasında aktif bir enfeksiyonunun bulunmaması gerekir. HTLV-1 ve HIV taşıyan kişiler donör olamazlar. Hepatit B ve C taşıyıcıları ise başka uygun donör yok ise hastanın onayı ile risk/kazanç değerlendirmesi yapıldıktan sonra kök hücre vericisi olabilirler (32). Vericilerin sağlık durumu değerlendirilirken malign bir hastalıkları olmadığından emin olmak gerekir. Lokalize cilt ve serviks tümörleri, tanı ve tedaviden sonra yeterli süre geçmiş ve başka uygun verici yok ise kök hücre vericisi olabilirler. Donörün gebe yada emziriyor olmaması gereklidir. Eğer birden fazla donör alternatifi var ise hiç transfüzyon yapılmamış ve hiç gebe kalmamış donörler tercih edilir. HBF verilmesi gereken PKHN verici adaylarının kardiyolojik bir sorunu olmadığından emin olmak gerekir. Herhangi bir tıbbi veya sosyal neden ile KH bağışı sırasında bir problem yaşanması olasılığı var ise kök hücreler YDT öncesinde toplanmalı ve dondurulmalıdır. KHN öncesi mutlaka düşünülmesi gereken bir nokta da hastanın bakımına yardımcı olacak en az bir refakatçi yakını olması gerektiğidir. Özellikle transplant hastalarının daha erken taburcu edilmeye çalışıldığı yıllarda bu faktör daha da önem kazanmıştır (41).

Donörlerin değerlendirilmesi sırasında HLA testleri test maliyetleri göz önünde bulunarak aşamalı yapılmalıdır. Uygun donör saptandıktan sonra KH toplama işleminden önceki 1 ay içerisinde olmak koşulu ile donörün muayene ve incelemeleri yapılmalıdır. Bu değerlendirme sırasında bazı önemli noktalar vardır; hastanın HIV ve diğer cinsel yolla bulaşan hastalıklar açısından riskli davranışları, dövme, intravenöz ilaç kullanma alışkanlığı gibi risk faktörlerinin bulunup bulunmadığı, yakın zamanda enfeksiyon riski oluşturabilecek bir seyahat öyküsü olup olmadığının sorgulanmalıdır. Donörlerde ayrıca transfüzyon ve gebelik öyküsü, KH bağışı yapmalarını

etkilebileyecek bir sistemik, hastalığı, kanama eğilimi, kanser öyküsü ya da bulgusu olup olmadığı sorgulanmalı ve araştırılmalıdır. Hasta ve donörlerde anestezi gerektirebilecek gelişmeler olabileceği için daha önceki anestezi öyküleri sorgulanmalı, alerji ve kullanmak zorunda oldukları ilaçlar ve bunların KH bağıışı ile ilişkisi açısından da değerlendirilmelidirler.

2.5. Kök Hücre Transplantasyonu İçin Donör Seçimi

2.5.1. Doku grubu uygunluğu :

Majör histokompatibilite kompleksi (MHC) içinde tanımlanan insan lökosit antijenleri (HLA) transplantasyonda donör ve alıcı arasındaki majör veya minör uyum veya farklılığı belirler. HLA sistem antijenleri immün fonksiyon için kritik olan hücre yüzey molekülleridir. Altıncı kromozom genlerinde bulunurlar. Gen kümeleri Class I, II ve III olarak tanımlanmıştır. Organ graflarının başarılı olması için Class I ve Class II gen kümelerinin önemli olduğu gösterilmiştir. Class I ve II HLA molekülleri birbirine benzerlik gösterir ve doğru immün cevabın oluşması için kritik olan peptid bağlayan bölgeler içerirler. Pek çok class I gen ve psödogeni tanımlanmakla beraber HLA-A, -B ve -C antijenleri en önemli olanlardır. onbeşten fazla Class II geni tanımlanmış olmakla beraber, en önemlileri, HLA-D bölgesinde bulunanlardır, bunlar DR, DQ, DO, DN ve DP'dir. Kemik iliği nakli için en önemli olan DR'dir.

Tiplendirme serolojik ve genotipik olarak yapılabilir. Pek çok merkez akraba donörler için serolojik yöntemi tercih etmektedir. Akraba olmayan donörler için genotipik olarak tiplendirme yapılması daha uygun olmaktadır.

Erişkin transplantasyonunda en uygun donör hastanın HLA antijenlerinin tam uyumlu olduğu biyolojik kardeşidir. Pediatrik hastalar bazı HLA uyumsuzluklarını tolere edilebilirler. Akraba olmayan donör seçiminde ise HLA-A, -B, -DR ve -DRB1 allelerinde tam uyum olması istenir. Serolojik uyumun yanı sıra allel uyumsuzluğunu saptamada DNA tiplendirilmesi ve burada seçilen yöntem önemlidir.

2.5.2. Genel Özellikler

Akraba donörler için yaş sınırı tanımlanmamış ancak akraba olmayanlar için yaş sınırı 18-55 olarak belirlenmiştir.

Hematopoietik kök hücre kaynağı ne olursa olsun enfeksiyon ile ilgili testler çok önemlidir. Donörden immün yetmezliği olan alıcıya hastalık bulaşını en aza indirmek

için tarama testleri eksiksiz yapılabilmelidir. Allojeneik veya otolog tüm donörlerde HbsAg, anti-HBc (IgM ve IgG), anti-HCV, anti-HTLV, anti-HIV 1, anti-HIV-2, anti-HIV 1 subtip O ve HIV 1 p24 antijeni, sifiliz ve CMV ile ilgili serolojik testler donasyon öncesi 30 gün içinde yapılmalıdır.

Malignite tanısı veya HIV pozitifliği (anti-HIV 1, anti-HIV-2, anti-HIV 1 subtip O ve HIV 1 p24 antijenin herhangi birinin pozitif bulunması yeterli) donörün kesin red nedenidir. Diğer hastalıklarla ilgili belirleyicilerin herhangi birinin pozitif olması donör ve transplantasyon özelinde kesin red nedeni olmayabilir. Alternatif kök hücre kaynağı araştırılması gerekir. Böyle bir donörün kullanılması mutlak gerekiyor ise alıcının ve klinisyenin yazılı onayı alınmalıdır.

HLA uygun birden fazla kardeş var ise viral seroloji değerlendirmesine bağlı olarak donör belirlenir. İdeal donör; alıcı ile aynı cinsten ve CMV negatif olmalıdır. CMV enfeksiyonu allojeneik transplantasyon sonrası mortaliteyi etkileyen önemli nedenlerden biridir. Bu nedenle transplantasyon öncesi donör ve alıcının CMV enfeksiyonu ile ilgili durumunun doğru olarak belirlenmesi gerekir. CMV negatif alıcıya CMV pozitif donörden kök hücre transplantasyonu sonrası alıcıda primer enfeksiyona neden olur. Alıcının pozitif olduğu durumlarda ise CMV reenfeksiyonu veya reaktivasyonu gözlenebilir. Transplantasyon izleminde CMV ile ilgili yaklaşımın doğru olarak yapılabilmesi transplantasyon öncesi CMV durumunun doğru saptanması ile mümkündür.

2.5.3. Kordon Kanı Donörü

Kordon kanı donasyonunda özellikle herediter hastalıklar yönünden ailenin tıbbi öyküsü detaylı olarak alınmalıdır. Anne donöre yapılacak olan işlem ve yöntem tüm detayları ile açıklanmalı ve herhangi bir baskı altında olmaksızın donasyon için izin alınmalıdır. Anne donörden bilgi-işlem onay formu yazılı olarak alınmalı, donasyonun kullanılma şekli bu formda tanımlanmalıdır. Klasik kordon kanı bankacılığında; anne kordon kanının gelecekte olası herhangi bir alıcı için kullanılacağı, donör veya ailesinden birisi için rezerve edilmeyeceği hakkında bilgilendirilmeli ve onay alınmalıdır. Yönlendirilmiş bir donasyon sözkonusu ise bilgi-onay formunda belirtilmelidir.

Kordon kanı toplanmadan önce gebelik süresinin normal ve sorunsuz olduğu izlenmeli, bilinmeli ve kaydedilmelidir.

Anne donörden doğumda veya doğumdan sonraki 7 gün içinde transfüzyonla bulaşabilir hastalıklar için gerekli tarama testleri çalışılmalıdır. Kordon kanı hücreleri toplandıktan sonra 6 - 12 ay içinde anne kan örneğinden bu tarama testleri tekrarlanmalıdır.

2.5.4. Donörün Değerlendirilmesi

Allojeneik kök hücre donörü olmak için tam kan donörü olabilme koşulları sağlanmalıdır bu kritere uymayan durumlarda klinisyenin önerileri doğrultusunda donör adayından kök hücre toplanıp toplanmayacağı değerlendirilir. Bu durumda standartlardan farklı bir uygulama yapılacağından söz konusu durumun tüm açıklığı ile bilgi onay formunda belirtilmeli, hasta ve donörden ayrı ayrı onay alınmalıdır.

Diğer bir önemli konu; allojeneik kök hücre donörünün toplama işlemleri sırasındaki riskler yönünden hastanın doktorundan farklı bir klinisyen tarafından değerlendirilmesidir. Donör kök hücre toplama işlemi ve olası riskler yönünden bilgilendirilmelidir.

Donörün öz ve soy geçmiş değerlendirmesinde; kronik ya da ciddi bir hastalık öyküsü, hematolojik hastalık öyküsü, kanser öyküsü, daha önce anestezi almışsa yan etki gözlenme öyküsü, ilaç öyküsü, allerji öyküsü, kadın donör için hamilelik öyküsü sorgulanmalıdır.

2.5.4. 1. Sistem Sorgulaması :

1. Önceden aldığı tedaviler ve ilaç kullanımı
2. Psikiyatrik öykü
3. Görme ve duyma problemleri
4. Diş problemleri öyküsü
5. Ağız çevresi ve içinde yara ve enfeksiyon ve blister
6. Kabızlık veya ishal
7. Kas ve iskelet ağrısı
8. Alerjik reaksiyonlar

2.5.4. 2. Fizik İnceleme

1. Vital bulgular, ateş, nabız, vücut ağırlığı ve boy
2. Kooperasyon, zaman, kişi ve yer oryantasyonu
3. Göz, KBB muayenesi
4. KVS muayenesi
5. Solunum sistemi muayenesi

6. Meme muayenesi
7. Batın muayenesi
8. Rektum ve dış genital bölge muayenesi
9. Dermatolojik muayene
10. Nörolojik muayene
11. Gerekirse rektal muayene, kadın donörde jinekolojik muayene
12. Daha önce veya mevcut santral venöz kateterin değerlendirilmesi

2.5.4.3. Laboratuvar İncelemeleri:

1. Tam kan sayımı
2. Sedimantasyon hızı
3. Akciğer grafisi
4. Elektrokardiyografi
5. Tam kan biyokimyasal analizi
6. PT, aPTT
7. Hepatit markerları, HIV
8. Kadın donör için gebelik testi
9. ABO ve Rh kan grubu tiplendirilmesi
10. CMV serolojisi
11. HLA tiplendirilmesi
12. HTLV-1, HSV, EBV, toxoplama ve sifiliz serolojisi

2.5.4.4. Bilgilendirme Onam Formu

Kök hücre toplama sırasında uygulanacak tüm işlemler ve genel anestezi ile ilgili riskler detayları ile açıklanmalıdır. Uygulamaların %30'unda aspirasyon bölgesinde ve sırtın alt kısımlarında ağrı tanımlanmıştır. Toplama işlemi sonrası kanama ve enfeksiyon komplikasyonu çok az sayıda bildirilmiştir. Diğer taraftan toplama işlemine ve toplanan kemik iliği miktarına bağlı olarak önemli miktarda kan kaybı olmakta, işlem sonrası 1-2 ünite eritrosit transfüzyonu gerekebilmektedir. Bu amaçla allojeneik donör, kök hücre toplama işlemi öncesinde otolog transfüzyon programına alınarak 2 ünite otolog kan hazırlanması uygun yaklaşımdır. Diğer bir yaklaşım ise toplanan kök hücreden eritrositlerin ayrılıp donöre geri verilmesidir.

Allojeneik periferik kök hücre donöründe ise anestezi uygulanmaması, en önemli avantaj olup bu donörlere santral venöz kateter uygulaması, aferez prosedürü ve

mobilizasyon için G-CSF kullanılması ile ilgili detaylar açıklanarak imzalı bilgilendirme onam formu alınması gerekir (36, 37).

2.6. Hazırlama Rejimleri

Kök hücre naklinde kullanılan hazırlama rejimlerinde iki temel amaç vardır. Birincisi, altta yatan hastalığın tedavisi, ikincisi ise allojeneik kök hücre nakli yapılan hastalarda, greft reddini önleyecek şekilde yeterli immünsüpresyonu sağlamaktır. Allojeneik transplantasyonda graftın bir başka fonksiyonu da graft versus tümör etkisidir. Bu etkinin transplantasyondaki rolü tam olarak bilinmiyorsa da son zamanlarda kök hücre nakli işleminin küratif olmasında majör rol oynayan etkenlerden birisi olduğu ortaya çıkmaktadır. Otolog kök hücre naklinde ise amaç, hematopoitik kök hücre desteği kullanarak, ilaç rezistansını aşacak şekilde kemoterapi verdikten sonra hematopoitik rekostrüksiyon sağlanmaktadır.

2.6.1. Radyasyon Bazlı Rejimler

Total beden ışınlanması (TBI) transplantasyonun başlangıcından bu yana kullanılmaktadır. Başlangıçta tek dozda verilen TBI'nın hayatı tehdit eden, multi organ toksisitesine yol açtığı bilinmektedir. Daha sonra yapılan çalışmalarda, fraksiyone dozda günler içinde verilen TBI rejiminin, bulantı, kusma ve katarakt oluşumu gibi erken ve geç komplikasyonlarını azalttığı gösterilmiştir (42). Verilen toplam fraksiyone TBI dozu, 1200 ile 1575 cGy arasında değişmektedir. Fraksiyone TBI uygulamalarında en önemli doz kısıtlayan faktörler; mukozit, akciğer toksisitesi ve infertilitedir.

TBI uygulamasının tercih edilme nedenleri arasında; etkin immünsüpresif özelliği, merkezi sinir sistemi ve testisler gibi bölgelere ulaşabilmesi, ilik dışı toksisitesinin nisbeten az olması sayılabilir. Doz arttıkça toksisitedeki artış, uygulama sıklığı ve uygulanan kaynağa göre etkinliğinin değişmesi, TBI ekipmanının zor temin edilmesi ve ikinci kez transplantasyon gerektiğinde TBI kullanılamaması gibi nedenler TBI içermeyen hazırlama rejimlerinin geliştirmesine yol açmıştır.

İki farklı dozda TBI ile yapılan (1575 ve 1200 cGy) randomize çalışmalarda yüksek doz uygulamada, relaps riskinin daha az olmasına karşın radyasyon riskine ikincil, mortalitede görülen artış nedeniyle, yüksek doz TBI uygulamasının survival üzerine olumlu katkısı olmadığı saptanmıştır (43-44). Değişik transplant merkezleri, 1200 ile 1320 cGy arasında fraksiyone dozda TBI kullanmaktadır. En sık kullanılan rejim TBI ile beraber, 120 mg/kg dozda cyclophosphamide kullanılan rejimdir (45). Bu

rejime ilave olarak 60 mg/kg dozunda etoposide kullanan merkezler vardır. Literatürde en iyi sonuçlar bu hazırlama rejimi ile rapor edilmektedir (46-47).

2.6.2. Radyasyon Bazlı Olmayan Rejimler

Hem otolog, hem allojeneik kemik iliği nakli rejimleri için pek çok radyasyon içermeyen rejim geliştirilmiştir. Bunlar içinde en sık kullanılan rejim, oral busulfan 1 mg/kg altı saatte bir, 4 gün ve cyclophosphamide 60 mg/kg, 2 gün şeklindedir (48). Kronik miyeloid lösemi hastalarında, yapılan randomize bir çalışmada, fraksiyone TBI ve cyclophosphamide ile oral busulfan ve cyclophosphamide arasında uzun süreli survival açısından belirgin bir fark bulunamamıştır (49). Busulfan cyclophosphamide rejiminin kullanım kolaylığı, bu rejimin daha sık kullanılmasına neden olmuştur (50). Akut miyeloid lösemi hastalarında, cyclophosphamide'e ek olarak, etoposide kullanılan rejimler ile yapılan otolog transplantasyonlarda iyi sonuçlar alınmıştır. Bunun dışında, cyclophosphamide ve etoposide beraber ile 300-500 mg/m² dozunda carmustine otolog transplantasyonda kullanılmaktadır (51). Ayrıca lenfoma hastalarında, carmustine (BCNU), etoposid, cytosine arabinoside ve melphalandan oluşan BEAM rejimi, yaygın olarak kullanılmaktadır. cysplatin ve carboplatin içeren rejimler meme ve over kanserlerinde denenmektedir (52).

Bu rejimlere ek olarak, radyoaktif monoklonal antikorlarla yapılan tedaviler ile de umut verici sonuçlar elde edilmiştir (53,54).

2.6.3. Nonmiyeloablative Hazırlama Rejimleri

Minimal rezidüel hastalık kontrolünde immün mekanizmaların yararlı olduğu gösterildikten sonra; toksik olan yüksek doz rejimleri tolere edemeyen yaşlı hastalarda, yavaş seyirli malignensilerde, genetik bozukluğu olan hastalarda ve otoimmün hastalıklarda daha az toksik olan bu rejimler giderek artan sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır.

Başlangıçta lökopeni süresinde ve buna bağlı olarak infeksiyon riskinde azalma, daha az trombosit ve eritrosit desteği gereksinimi, mukozit ve benzeri toksik semptomların görülme sıklıklarının düşük olması ve daha az GVHD riski beklentisi nedeniyle ortaya çıkmış olan ve standart rejimlerin uygulanamadığı hastalarda uygulanmaya başlanmış olan bu rejimler, etkinlikleri görüldükten sonra, standart rejimlere alternatif olarak kullanılmaya başlanmıştır (55).

Nonmiyeloablative rejimler olarak adlandırılan rejimler, sadece etkili bir immünsüpresyon sağlayan rejimlerden, kök hücre verilmediği takdirde güçlükle

toparlayabilecek düzeyde, azaltılmış yoğunlukta (RIC= reduced intensity conditioning, azaltılmış yoğunluklu hazırlama rejimi), ancak miyeloablative yakın güçte değişen farklı rejimlerdir. Değişik hazırlama rejimlerinde TBI 200 cGy (56), busulphan 8 mg/kg, melfalan 100-140 mg/kg ve çoğunda ek olarak fludarabin 90-150 mg/m² dozlarında kullanılmaktadır.

Bu rejimlerle, yeterli immünsüpresyon sağlandığında miks kimerizm oluşur. Bu yapı zamanla tam kimerizm veya alıcı orijinine dönebilir. Miks kimerizm belirli bir oranda GVHD toleransını sağlar ve GVT etkisi gerekmeyen genetik kökenli enzim eksiklikleri, immün yetmezlikler, ciddi otomün hastalıklarda immnoljik yan etkilerin azalması amacıyla kullanılır.

GVT etkisi gerekli olan hastalarda, immün süpresyonun erken kesilmesi ya da donör lenfosit infüzyonu (DLI) ile hedeflenen GVT etkisi sağlanabilir.

Nonmiyeloablative rejimlerin standart rejimlerin yerini alabilmesi için, her bir hastalık için karşılaştırmalı çalışmalar yapılması gerekmektedir. En önemli sorunlardan birisi bu rejimlerdeki kemoterapötik ajan kombinasyonları ve doz optimizasyonudur. Bu sağlandığında muhtemelen sınırlı ajanlarla yapılabilen standart miyeloablative rejimler yerini, hastalık ve grafta özel nonmiyeloablative rejimlere bırakabilecektir.

2.7. Tümör Hücre Ayıklanması

Otolog transplantasyon yapılan hastalarda en önemli sorunlardan birisi kök hücrelerin arasına tümör hücrelerinin karışmasıdır. Uygun hazırlama rejimi kullanılan hastalarda tümör hücrelerinin ayıklanması zor olmakla beraber teknik olarak mümkün olabilmektedir.

Yapılan pek çok retrospektif çalışmada, tümör hücreleriyle kontamine ürün verilen hastalarda relaps riski daha yüksek olmaktadır. Akut lösemili hastalarda, cyclophosphamidein aktif formuyla (4-hydroperoksicyclophosphamide) ya da mefosfamidle ex vivo muamele edilen kökhücreleri alan akut lösemi hastalarında relaps riski daha az olmaktadır. Ancak bu yöntem kullanıldığında kök hücre kaybına ikincil engraftman sorunları yaşanabilmektedir (57).

CD 34 + hücre seçimi için kullanılan özel kolonlarla yapılan ayıklamada malign hücre kontaminasyonu 2 ila 4 log azalmaktadır. Ancak literatürde bu işlemin faydasını gösteren prospektif randomize çalışma yoktur. Alternatif bir yöntemle ise monoklonal antikolar ve komplemanla yardımı ile tümör hücresi ayıklanmakta ve sonrasında CD 34 (+) hücreler seçilerek bu hücreler in vitro olarak zenginleştirilmektedir. Bu

yöntemin tümör hücre yükünün azaltılmasında etkin olduğu bilinmekle beraber (58) hastalısız yaşam süresinin uzamasına katkıda bulunup bulunmadıkları tartışmalıdır.

2.8. Engrafman ve Kimerizm

Hazırlama rejimine bağlı gelişen aplazi sonrasında, kan hücre serilerinin normale dönmesi ile kan değerlerinin düzelmesine engrafman adı verilmiştir. Engrafman verilen hücrelerin konakçı iliğinde yerleştiğini gösterir. Engrafman olduğunu gösteren kriterler aşağıda belirtilmiştir.

a. Nötrofil engrafmanı: Birbirini takip eden 3 gün boyunca nötrofil sayısının 500 veya $1000/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde olduğu ilk gün.

b. Trombosit engrafmanı: Birbirini takip eden 3 gün boyunca trombosit sayısının $20,000 / \text{mm}^3$ 'ün üzerinde olduğu ve trombosit transfüzyon ihtiyacının bittiği ilk gün.

Chimera Yunan mitolojisinde üç başlı korkunç bir yaratıktır; bu başlar arkada aslan, ortada keçi ve önde yılan başıdır. Modern tıpta "kimerizm" terimi allojeneik hematopoitik ya da lenfoid hücrelerin alıcıda bulunması anlamını taşır. Kimerizm tayininde eritrosit yüzey antijenleri (ABO, MN, Rh, Kell, Kidd, Lutheran, Duffy, Ss ve P sistemleri) kullanılarak %80'in üzerinde doğrulukla kimerizm tayini yapılabilir (59). Ancak eritrosit ömrünün uzun olması, transfüze edilen eritrositlerin tabloyu karıştırmasına yol açabilir. Ayrıca ABO uyumsuzluğu olan kök hücre transplantasyonlarında eritrositlerin hemolizi de iyi bir engrafmanı olmamış gibi gösterebileceğinden, sadece eritrosit antijenleri ile kimerizm tayininin sağlıklı olmayacağı görüşü kabul görmektedir.

Konvansiyonel sitogenetik yöntemler ve FISH özellikle farklı cinsiyetteki donör ve alıcıda kullanılabilir (60).

Aynı cinsiyetteki donör ve alıcı için VNTR ve STR polimorfizmi yada kimerizm uygun loküslerin DNA amplifikasyonu ile gösterilmesi gibi yöntemler başarıyla ve oldukça düşük hata payı ile kullanılmaktadır (61, 62).

Kimerizmin, komplet kimerizm, mikst kimerizm (artan, azalan, sabit), seri özgü kimerizm, split kimerizm ve mikrokimerizm gibi alt tipleri vardır.

Kimerizm testlerinin klinik kullanım alanları aşağıda maddeler halinde özetlenmiştir (63):

- Donör engrafmanının gösterilmesi
- Vericiye ait hücrelerin gösterilmesi;
 - Yetersiz ilik fonksiyonu olan hastalar
 - Donör lenfosit infüzyonu adayı olan hastalar

- İkinci transplant adayı olan hastalar
- Gizli rejeksiyon riski olan hastalarda uzun dönemli takip
- GVHD, rejeksiyon veya tekrarlayan malignansi riskinin tayini
- Tekrarlayan malignansi veya lenfoproliferatif sendromun donör ya da alıcı kaynaklı olduğunun saptanması
- Şiddetli kombine immün yetmezlik hastalarında pretransplant maternal hücrelerin saptanması
- Şiddetli kombine immün yetmezlik hastalarında transplant sonrası immün yeniden yapılanmanın doğrulanması
- GVHD'ye yol açan hücrelerin transfüzyon donörüne ait olduğunun saptanması
- İkizlerin genetik benzerliklerinin doğrulanmasıdır.

2.9. Kök Hücre Nakli Hastalarında Destek Tedavisi

2.9.1. Hematopoitik Destek

G-CSF ve GM-CSF transplant yapılan hastalarda belirgin klinik fayda sağlar. Konuyla ilgili yapılan ilk çalışmalar otolog kemik iliği nakli sonrası kullanımı ile ilgilidir. Faz I ve faz II çalışmalarda, bu ilaçların engrafman süresini kıstıttığı ve buna bağlı olarak, antibiyotik kullanımını azalttığı, hospitalizasyon süresini azalttığı gösterilmiştir. Yapılan faz III, randomize klinik çalışmalar ile G-CSF ve GM-CSF kullanımının bu klinik faydaları doğrulanmıştır (64-66). Bu sonuçların alınması üzerine Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi (FDA) G-CSF'in otolog kemik iliği nakli yapılan hastalarda klinik kullanımını onaylamıştır. Bununla beraber bu çalışmalardaki pozitif sonuçlar, nötrofil engrafmanı ve nötropeniye bağlı komplikasyonlarla sınırlı kalmış olup trombosit ve eritrosit engrafmanı ve hasta yaşam süresine katkısı netlik kazanmamıştır.

Büyüme faktörleri otolog kök hücre transplantasyonunda periferik kan kök hücre içeriğinde geçici süreyle artış sağlamaktadır. Büyüme faktörleri ile mobilize edilmiş periferik kök hücreler kullanıldığı zaman tüm serilerde hematopoitik engrafman hızlanmaktadır (67).

Relaps Hodgkin hastalığı olan 58 hastada yapılan prospektif çalışmada, G-CSF ile mobilize edilmiş periferik kök hücre transplantasyonu yapılan hastalarda trombosit sayısının 20,000 / μ l'ye ulaşma süresinde kısalma (16 gün ve 23 gün), nötrofil engrafman süresinde kısalma ve buna bağlı olarak hastanede kalma süresi ve

transplant giderinde belirgin azalma sağladığı gösterilmiştir. Erken posttransplant morbidite, mortalite ve yaşam süresi üzerinde ise belirgin fark gözlenmemiştir (68).

Periferik kan progenitör hücre nakli sonrasında G-CSF kullanımının rolü çok belirgin değildir. Nötrofil engraftmanı üzerine hafif bir etkisi olabilir. Pek çok merkezde periferik kök hücre naklini takiben G-CSF kullanılmaktadır (69).

Eritropoietin transplantasyon sonrasında bazen eritrosit engraftmanını hızlandırmak için kullanılmaktadır. Bunun rasyoneli, EPO seviyesinin, anemi ile uyumsuz olarak düşük olmasıdır (70). Otolog nakil yapılan hastalarda yapılan küçük randomize çalışmalar transfüzyon ihtiyacında azalma olmadığını göstermiştir (71). G-CSF ve EPO ile tedavi edilen küçük bir grupta retikülosit seviyesinde hafif artış saptanmıştır. Yapılan değişik çalışmalarda transfüzyon ihtiyacında belirgin bir azalma sağlanamamıştır (72).

2.9.2. Mukozit ve Nütrisyonel Destek

Hematopoitik kök hücre nakli yapılan, özellikle de hazırlama rejiminde total beden ışınlanması kullanılan hastalarda gereken kalori alımını sağlayamayacak düzeyde belirgin mukozit oluşmaktadır. Bu hastalarda yeterli kalori desteğinin sağlanması için, genel olarak oral alım yeterli oluncaya kadar total parenteral nutrisyon kullanılmaktadır(73).

Nutisyon desteği ile ilgili 137 hasta ile yapılan bir randomize çalışmada TPN ile yapılan tedaviye karşılık, %5 dekstroza ile tedavi edilen hastalarda toplam sağkalım süresi daha kısa bulunmuştur. Ancak bu konuda yapılan bir başka çalışma bu bulguları desteklememiştir (74).

Mukozit özellikle hasta açısından önemli bir problem olmaya devam etmektedir. Bu konuda halen kullanılmakta yaklaşımlar; topikal veya intravenöz ağrı kesiciler, asiklovir ve iyi bir oral hijyen sağlanmasıdır. Hematopoitik kök hücre nakli yapılan çoğu hasta narkotik anjeziklere ihtiyaç duymaktadır. Narkotik anjezik ihtiyacı mukozit derecesi açısından da iyi bir göstergedir. Mukozit için verilen ağrı tedavisi hastanede kalma süresini uzatan önemli bir etkidir.

Keratinosit growth faktör gibi, yeni rekombinan büyüme faktörleri ile ilgili yeni klinik çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Bu yeni büyüme faktörünün hayvanlarda yapılan çalışmalarda mukozit derecesini azalttığı gösterilmiştir (76).

2.9.3. Kök Hücre Transplantasyonunda İnfeksiyonlar

Kök hücre nakli yapılan, özellikle allojeneik kök hücre nakli yapılan hastalarda, hem bakteriyel, hem viral ve hem de fungal infeksiyon riskinde bariz artış olur (77).

Özellikle şiddetli nötropeni döneminde bakteriyel infeksiyon sıktır. Hazırlama rejimine bağlı mukozal bariyer hasarı, kateter giriş yerleri ya da graft versus host hastalığında gelişen cilt ve mukoza hasarı, ağızdan başlamak üzere tüm sindirim sistemini, bakterilerin kana karışması için açık hale getirir. Normal kişilerde soruna yol açmayan bakteriler, nakil hastalarında ciddi infeksiyonlara yol açabilmektedir (79). Nötropenik ateşi olan nakil hastalarında geniş spektrumlu antibiyotiklerin en kısa sürede başlanması hayati önem taşımaktadır (78). Tedaviye rağmen 5-7 gün devam eden nötropenik ateş tedavisine ampirik antifungal tedavi eklenmelidir. Şiddetli nötropenik ateş hastalarında G-CSF infüzyonu ve steroidle beraber donörden nötrofil infüzyonu yapılması yararlı olabilir.

1980'lerin sonlarına kadar gram pozitif organizmalar (özellikle *streptokok* ve *enterokok*) kök hücre nakli yapılan nötropenik hastalarda tüm bakteremilerin %60'ını oluşturmaktaydı (80). Ancak son zamanlarda gram negatif infeksiyonlar ağırlık kazanmaya başlamıştır (81). Engrafman sonrasında, GVHD oluşumu tekrarlayan bakteriyel infeksiyonların en önemli sebeplerindendir. Kronik GVHD hastalarında, kapsüllü bakterilerle olan sinopulmoner infeksiyon riski belirgin olarak artmaktadır. Bu hastalarda immünsüpresif tedavi kesilinceye kadar penisilin ya da trimethoprim-sulfamehoxazole (TMP-SMX) ile profilaksi yapılmaktadır. (82)

Çeşitli nakil merkezlerinde, infeksiyon oranını azaltmak amacıyla değişik yöntemler uygulanmaktadır. Bunların arasında, el yıkama, maske kullanımı, steril önlük kullanımı, düşük mikropulu diyetler, siproflaksasin ya da absorbe olmayan antibiyotiklerle sindirim sisteminde bakteri oranını azaltmak gibi yöntemler sayılabilir. IV immünglobulinlerin (IVIg) transplant sonrası uygulanmasının, CMV ve gram negatif bakteri infeksiyonu riskini azalttığını gösteren çalışmalar vardır. Ayrıca IVIg kullanımının yirmi yaş altında hastalarda graft versus host hastalığı görülme sıklığını azalttığı gösterilmiştir (83). Ancak relaps ve sağkalım üzerine etkisi gösterilememiştir. Nakil sonrası ilk doksan günden sonra IVIg verilmesinin septisemi, lokalize infeksiyon, broşiyolitits obliterans ya da GVHD'ye bağlı ölümlerde azalma sağladığı gösterilememiştir. Çoğu merkez transplant hastalarında ilk yüz gün haftada bir 125-500 mg/kg dozunda IVIg uygulanmaktadır.

Fungal infeksiyonlar daha çok kemik iliği ile nakil yapılan hastalarda problemdir ve transplanta bağlı mortalitenin en önemli sebeplerindendir. En sık fungal infeksiyona yol açan mantarlar *candida* ve *aspergillus* suşlarıdır. Ancak *coccidioidomycosis* tipi

nadir mantar suşları ile de infeksiyonlar oluşabilir (84). Fungal infeksiyonların tedavisi çok zor ve pahalı olduğu için, profilaksi şiddetle önerilmektedir.

Fungal infeksiyonların seyrek olması, invaziv infeksiyonların sayısındaki azlık, tanının zor olması gibi sebeplerle, fungal infeksiyon profilaksisi ile ilgili randomize çalışma yapmak zordur. Fungal infeksiyon profilaksisinde, düşük doz Amfoterisin-B ve lipozomal amfoterisin-B kullanmak infeksiyon riskini azaltmaktadır (85,86). Ayrıca flucanazol 400 mg/gün ile yapılan bir çalışmada, flucanazol bir gruba, hazırlama rejimi başladığı andan itibaren verilmiş, bir gruba ise verilmemiş, sonuçta, herhangi bir yerden alınan fungus kültürlerinde ve sistemik fungal infeksiyon sıklığında kontrol grubuna göre azalma sağlanmıştır (88). Flukanazol profilaksisinin candida infeksiyon sıklığı ve sağkalım üzerine olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir (89).

Sistemik candida infeksiyonunda amfoterisin-B kullanılmakla beraber, voricoazole, posaconazole ve caspofungin gibi ajanlar kullanılmaya başlanmıştır (90-91). Nötropenik dönemde antifungal tedavi verilmesi şartıyla, hepatosplenik candidiasis hematopoietik kök hücre nakli için kontrendikasyon değildir (92).

Bazı transplant merkezlerinde, en sık mortalite sebebi invaziv aspergillozistir (93). Aspergillus infeksiyonu gelişmesi için başlıca risk faktörleri arasında, ileri yaş, akut ve kronik GVHD, steroid tedavisi ve sekonder nötropeni sayılabilir. Kemik iliği yerine periferik kök hücre kullanımı, aspergilloz riskini azaltmaktadır (94).

Kesin tanı için dokuda hif invazyonu ve kültürde aspergillus pozitifliği gerekirken, kanda aspergillus antijeni, DNA saptanması gibi yöntemlerle tanı konulabilmektedir. Tedavide, amfoterisin-B deoxycholate, lipozomal formları ile birlikte, voriconazol, posakonazol ve caspofungin kullanılmaktadır (97,98).

Viral infeksiyonlar, transplantasyon sonrasında siktir ve önemli morbidite sebebidir. Son zamanlarda tedavideki gelişmeler, ciddi avantajlar sağlamıştır.

Nakil sonrası 35 ile 100'üncü günler arasında sıkça görülen, en tehlikeli viral infeksiyon CMV infeksiyonudur. Otolog nakil yapılan hastalarda CMV infeksiyon oranı allojeneik nakil yapılanlara göre farklı olmakla beraber, hastalık oranı allojeneik nakil yapılanlarda daha fazladır. CMV (+) kan verilen hastalarda CMV aktivasyon riski artmaktadır (99). CMV negatif hastalara CMV negatif donörden nakil yapılmışsa, CMV seronegatif kan verilmesi CMV riskini belirgin olarak azaltmaktadır (100). CMV infeksiyonu hastalarda asemptomatik seyredebilir, ancak bu hastalarda CMV pnömonisi ya da gastroenteriti riski artmaktadır. CMV pnömonisi tedavisinde gansiklovir ve IVIg beraber kullanılmaktadır (101). Ancak halen CMV pnömonisinde

mortalite riski %50'den fazladır. CMV gastroenteritinde IVIg vermek gerekmez (102). Gansiklovire dirençli ya da derin nütropenisi olan hastalarda alternatif olarak foscarnet kullanılabilir. Cidofovir ve foscarnet ikinci tercih tedavi olarak seçilmelidir (103). Tedavi seçenekleri çok tatmin edici olmadığı için profilaksiye önem verilmektedir (105).

Asiklovir profilaksisi yapılmayan hastalarda HSV infeksiyon sıklığı %80 civarındadır. Oral mukozit, cilt infeksiyonları, özefajit, genital herpes ve pnömoni en sık görülen klinik belirtilerdir. Asiklovir HSV profilaksi ve tedavisinde oldukça etkilidir. Nakilden hemen sonra asiklovir tedavisi iyi tolere edilir, nötrofil engrafmanı üzerine olumsuz etkisi yoktur (93). Asiklovire dirençli hastalarda foscarnet kullanılabilir.

VZV infeksiyonu seropozitif hastalarında, sadece cilt infeksiyonu ile ortaya çıkabileceği gibi organ tutulumuna da yol açabilir (105). 24-48 saat içinde asiklovir tedavisi verilirse, organ tutulumu engellenebilir ve hastalık süresi kısalabilir (105).

EBV infeksiyonu nakil hastalarında özel bir infeksiyon olmamakla beraber, EBV infeksiyonu ve buna bağlı lenfoproliferatif hastalık gelişme riski, akut GVHD şiddeti, GVHD tedavi şekli, donör ve hasta arasındaki HLA uyumsuzluğu ve t hücre azaltması yapılarak nakil yapılması ile artar. Seyrek görülmekle beraber hastalık ve komplikasyonları mortal seyreder (106).

Kök hücre nakli hastalarında profilaksi olmadığı durumda *pneumocystis* pnömonisi görülme riski %68'dir. Nakilden sonraki altı ayda, *pneumocystis* pnömonisi olan hastalarda mortalite riski %89'dur. TMP-SMX ile profilaksi yapılan hastalarda insidans %0.15'e düşmektedir. TMP-SMX 'e karşı alerjisi olan hastalarda ikincil profilaksi için pentamidin aerosol ya da IV formu veya dapson haftada üç kez verilmesi etkili değildir (107). Her gün dapson verilmesi HIV ile infekte olan hastalarda TMP-SMX'e eşdeğer olduğu gösterilmiştir (93,107).

Toxoplazma pozitif seroloji olan hastaların %1-2'sinde reaktif olmaktadır (109, 110).

GVHD olmayan nakil hastalarında nakilden bir yıl sonra, influenza, pnömokok polisakkariti, inaktive polyo, difteri, boğmaca, tetnoz toksoidi, hemofilus influenza tip B ve hepatit B ile aşılama iyi cevap vermektedir (111,112). Kronik GVHD olan hastalara canlı kızamık, kızamıkçık ve kabakulak aşıları pek önerilmemektedir (113).

2.9.4. Kök Hücre Transplantasyonunda Kan Ürünü Kullanımı

HSCT yapılan tüm hastalar engrafman dönemine kadar eritrosit ve trombosit transfüzyonuna ihtiyaç duyar. Kan ürünü ihtiyacı methotraxate, cyclosporine gibi

ilaçların ve GVHD gibi durumların immün süpresif etkisinden dolayı allojeneik nakil yapılan hastalarda, otolog nakil yapılan hastalara göre daha fazladır. Allojeneik hematopoietik kök hücre transplantasyonu yapılan CMV negatif hastalara CMV negatif donörden nakil yapılırsa, CMV seronegatif kan transfüzyonu yapılmalıdır. Ayrıca tüm transplantasyon merkezlerinde transfüzyona bağlı GVHD riskini önlemek amacıyla kan ürünlerini ışınlamalı veya filtre edilmelidir.

Eritrosit süspansiyonu transfüzyonu için değişik endikasyonlar olmakla beraber, genellikle eşik değer olarak hematokritin 30 olması kabul edilebilir

Trombosit ihtiyacı kanayan trombositopenik nakil hastalarında vardır, ancak , kanamayan hastalarda trombosit vermek için alt sınır tartışmalıdır (114). Çünkü trombosit transfüzyonu ile allo immünizasyon riski artmakta, verilen trombositlerin ömrü kısa olmaktadır. Ayrıca, trombosit elde edilmesi pahalıdır.

Her bir kan ürünü ile infeksiyon riski vardır, bu nedenle endikasyon olmayan durumlarda kan ürünü kullanılmamalıdır (115).

2.10. Kök Hücre Transplantasyonu Endikasyonları

2.10.1. Akut Miyeloblastik Lösemi ve Kök Hücre Transplantasyonu

Son otuz yıl içinde, yeni tanı AML hastalarının tedavisinde sağkalım açısından indüksiyon ve konsolidasyon tedavisi, destek tedavisindeki gelişmeler ve giderek artan ilk tam remisyon sonrasındaki allojeneik kök hücre naklinde artış nedeniyle, önemli gelişmeler olmuştur. AML tedavisine yanıt ve prognoz üzerine ciddi etkisinden dolayı ve sitogenetik remisyonu anlamak açısından tanı anında her AML hastasında kemik iliğinden sitogenetik analiz yapılmalıdır. Ayrıca sitogenetik olarak iyi prognozlu olsun olmasın her AML hastası için tanı konduğu anda, hastadan ve yakınlarından HLA doku grubu analizi yapılmalıdır. İyi prognozlu hastalarda da kemoterapiyi takiben relaps olanlarda, allo KHT ile iyi sonuçlar alınabildiği için bu tarama dışında tutulmamalıdır.

Her hasta için transplantasyon hazırlama rejimine özel karar verilmeli, eğer uygun ise miyeloablative, uygun olmayan medikal problemleri varsa azaltılmış yoğunluklu hazırlama rejimi kullanılmalıdır (117).

Çeşitli rejimlerin karşılaştırılması için yapılan araştırmalarda, belirli bir hazırlama rejiminin üstün olduğu gösterilememekle beraber, BU/CY rejimine oranla TBI/CY rejiminin daha iyi olduğunu düşündüren raporlar vardır . TBI dozu arttıkça toksisitenin arttığını gösteren çalışmalar olmakla beraber, çalışmalarda relaps hızı daha düşük bulunmaktadır (118). Bu sonuçlar da, direkt tümöre radyoaktif etki

gösteren radyoimünokonjugatlar ile yapılan çalışmaları desteklemektedir. Ayrıca son çalışmalar, nakil için periferik kök hücre kullanımının, kemik iliği kullanımına oranla, GVHD riskini artırmadan da başarılı sonuçlar sağlayabildiğini göstermektedir (119). Haploidentik graft kullanımı yada umbilikal kord kanı kullanımı ile ilgili araştırmalar devam etmektedir. Bu tür kök hücre nakilleriyle ilgili elimizde yeterli veri bulunmamaktadır, sınırlı sayıdaki çalışmalar organize prospektif klinik çalışmalar kadar bilgi verici değildir.

AML'de optimal tedavinin sağlanması için yapılması gerekenlerle ilgili çalışmalar, karışık sonuçlar vermekle birlikte, kemoterapi ile karşılaştırıldığında, daha az relaps ve uzamış DFS (hastaliksız sağkalım) sağlaması nedeniyle, Allo KHT daha üstün gözükmektedir (120). Tedavinin zamanlaması konusunda, kesin veriler olmamakla beraber, ilk CR'da yapılan Allo KHT'da %45-65 DFS ve <20 relaps oranı sebebiyle erken transplant uygulamasının uygun olacağını göstermektedir. Bununla beraber oldukça yüksek oranda ikinci CR/ilik relaps AML hastası, Allo KHT sonrasında kür sağlandığı için bu konu halen kesin değildir ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

İlerlemiş AML hastalarında, allojeneik KHT ile alınan sonuçlar zayıf olduğu için, kötü prognostik özellikleri olan Allo KHT için uygun olan hastalarda, hastalığın erken döneminde nakil yapılmalıdır (121).

Allojeneik KHT'ni takiben relaps olan hastaların prognozları halen kötüdür. Ek kemoterapi yada ikinci transplantasyon yapılan hastalarda, istisnalar hariç kısa remisyon süresi sağlanabilmektedir (122). Ne yazık ki, AML hastalarında KHT sonrası relaps olanlarda, DLI, KML'de olduğu gibi yüz güldürücü değildir. Azaltılmış yoğunluklu rejimler halen araştırılmakla beraber, özellikle yaşlı veya tıbbi olarak miyeloablatif hazırlama rejimleri için uygun olmayan hastalarda giderek artan oranlarda kullanılacak gibi gözükmektedir.

AML'de ilk ya da takip eden remisyonlarda otolog transplantasyonla ilgili son yıllarda giderek artan gelişmeler olmaktadır. Ayrıca periferik kök hücre toplama ve saklamanın giderek kolaylaşması otolog KHT yapılma sıklığını daha da artırmıştır. Değişik çalışmalarda, akraba donörü olmayan yada 45-50 yaş üzerinde, standart ya da kötü prognozlu, dolayısıyla relaps riski çok yüksek olan hastalarda otolog kök hücre nakli makul bir seçenek gibi gözükmektedir (123). Daha büyük intergrup analizleri ile, sitogenetik risk faktörleri ve diğer risk faktör analizleri yapılması, hangi

hastaya hangi aşamada kök hücre nakli yapılması yada sadece kemoterapi verilmesi gibi seçenekler için kara verilmesi konusunda karar vermek için faydalı olacaktır.

Akraba yada akraba dışı donörü olmayan ve ilk remisyonda kök hücre nakli düşünülmeyen hastalar için, ilk relaps yada ikinci remisyonda kullanılabilecek periferik kök hücre veya kemik iliği toplanarak saklanması düşünülmelidir. Bu sayede relaps olan hastalarda uzun süreli sağkalım sağlama şansı verebilir.

KHT için optimal zamanlama, ideal GVHD rejiminin bulunması, alternatif hematopoietik kök hücre kaynakları ile ilgili prospektif çalışmalar bu sorunların çözümünü sağlayacak gibi gözükmektedir. Bu konuda araştırmacıların önündeki en büyük engellerden birisi, araştırmaların oldukça yüksek maliyeti gibi gözükmektedir.

2.10.2. Akut Lenfoblastik Lösemi ve Kök Hücre Transplantasyonu

Tanı anında lökosit sayısının 25- 30.000/mm³ üzerinde oluşu ve B lenfosit kökenli ALL de lökosit sayısının 100.000/mm³ üzerinde oluşu çok kötü prognostik özellik olarak kabul edilir. T kökenli ALL de ise yüksek lökosit sayısının prognozu olumsuz etkilemediği bilinmektedir. Sitogenetik veriler içinde en sık rastlanan kötü prognostik faktör Philadelphia (Ph) kromozomu (t 9;22) olup bunu takiben daha az görülen anormallikler t(4;11),-7 ve +8 varlığıdır. Yine ilk dört haftada remisyona girmeyen ALL hastalarının yaşam süresi kısalmıştır (126).

Kemik iliği Transplantasyonuna, yüksek doz kemoterapi şansının tanınması amacıyla iliğin supportif amaçlı verilmesi hedeflenerek başlanmıştır. 1970 yılı başarılarında ise allojeneik transplantasyonda donör orijinli immünolojik aktivitenin (Graft Versus Leukemia-GVL) en az kemoterapi kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Nitekim International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR)'nin retrospektif araştırmasında 1. komplet remisyonda Allojeneik kök hücre transplantasyonuna tabi tutulmuş hastalarda akut veya kronik GVHD gelişenlerde nüks olasılığının daha az olduğu gösterilmiştir. ALL'de akut GVHD'nin kronik GVHD'den daha fazla GVL etkisi olduğu gösterilmiştir(127).

ALL'de en sık uygulanan hazırlama rejimi cyclophosphamide + total body irradiation (CY+TBI) rejimidir. Farklı hazırlama rejimlerinin karşılaştırıldığı pek az çalışma olup bunlardan biri IBMTR'in retrospektif analizidir. Bu çalışmada CY/TBI rejiminin TBI içermeyen rejimlere üstün olduğunu ortaya konmuştur (128).

IBMTR tarafından yapılan ilk değerlendirmelerde transplantasyonun kemoterapiye üstünlüğü tespit edilmemiş ise de (129,130) yeni tedavi edilen hasta

gruplarının değerlendirilmesinde 30 yaşından genç olanlarda hastaliksız yaşam açısından transplantasyonun avantajını ortaya koymuştur(131).

LALA grubunun çalışması ALL'de 1. CR elde edilen hastalarda yapılmış pek az prospektif çalışmadan birisidir. Çalışmaya alınan 15-40 yaşlarında 1. remisyona sağlanan hastaların HLA uygun donör varlığında allogeneik transplantasyon (Allo KHT), donörü olmayanların ise Otolog Kemik İliği Transplantasyonu (Oto KHT) veya Kemoterapi ile konsolidasyonu planlanmıştır. Çalışmada Allo KHT olanların hastaliksız yaşam oranı %46 iken diğer seçeneklerle tedavi görenlerin %31 bulunmuştur(132). Attal ve arkadaşlarının ALL hastalarında 1.CR elde edilen HLA uygun donörü olanların AKİT ve diğerlerinin ise Oto KHT'e alındığı çalışmada 3 yıllık hastaliksız yaşam Allo KHT'te %68, Oto KHT te ise %28 ($p<0.001$) bulunmuştur (133).

Sebban ve arkadaşlarının çok merkezli randomize çalışmasında yüksek riskli hastalar dikkate alındığında Allo KHT grubunun avantajı istatistik olarak anlamlı düzeydedir (134). Randomize olmayan tek merkezli çalışma verileri de yüksek riskli erişkin ALL de Allo KHT'in avantajlı olduğunu göstermiştir (135,136).

ALL hastalarında kemoterapi sonrası relaps, kötü prognoza işaret eder ve relaps olan hastalardan kemoterapi ile remisyona genellikle kısa süreli ve remisyona giren hastaların sadece %5-10'lu kemoterapi ile uzun süreli yaşam şansı bulur (132). Relaps olan hastalar hızla Allo KHT açısından değerlendirilmelidir. IBMTR'm 1994-1999 verileri içinde 20 yaşın üstünde olup 2. remisyonda Allo KHT'na alınan 388 hasta verileri yeniyayınlanmış ve 5 yıllık yaşam %30 bulunmuştur. Bu sonuçlar kemoterapi verilerinden daha iyi kabul edilmekte ve 2. komplet remisyonda donörü olan her hastaya Allo KHT önerilmektedir (137).

Primer Refrakter ALL'de, uygun donörü olanların vakit kaybetmeden Allo KHT'na alınması gerekir. İki veya daha çok relaps olan hastalarda Allo KHT ile uzun süreli yaşam şansı %10-%25 arasında bulunmuştur. Burada temel sorun relaps riskidir (125,137).

HLA Uygun Donörü olmayan ve 1. derece yakınlarında HLA klas I'de tek antijen uyumsuz donörü olanlarda GVHD veya graft reddi riski biraz daha fazla olmasına karşın transplant sonuçları hemen hemen aynıdır (138,139).

HLA uygun akraba dışı donör kullanımı ile GVHD riski daha fazla olmasına karşın nüks olasılığının azalmış olması bu alternatif yöntemin HLA uygun 1. derece akraba transplantasyonları ile karşılaştırılabilir sonuçlar elde edilmesini sağlamıştır.

IBMTR'ın 1991-1997 yılları arasında yapılan toplam 4241 ALL olgusunun transplant sonuçları değerlendirildiğinde 1. remisyonda HLA uygun akraba dışı donör ile hastalısız yaşam %44, HLA uygun 1. derece akrabadan yapılan transplantasyonda %55 iken, 2. remisyonda ise uzun süreli hastalısız yaşam %35'e karşı %42 bulunmuştur (137).

Kök hücre transplantasyon toksisitesini azaltmak ve GVL etkisini arttırmak amacıyla miyeloablative kök hücre nakli yapılamayacak hastalarda non-miyeloablative kök hücre transplantasyonu uygulanmaktadır. Ancak bu tekniğin uzun süreli sonuçları henüz mevcut değildir (140).

ALL de otolog transplantasyon yapılması halen oldukça tartışmalıdır (137).

2.10.3. Kronik Myeloid Lösemi ve Kök Hücre Transplantasyonu

Kronik Myeloid lösemi (KML) myeloproliferatif hastalıklar içinde, Philadelphia kromozomu ile beraber oluşan bcr-abl füzyon genini taşıyan hücrelerin görüldüğü hastalıktır. Bcr/abl tyrosine kinase hastalık oluşumunda rol oynamakta ve bir yandan çekirdeğe artmış büyüme sinyali gönderirken, bir yandan da apoptozisle hücre ölümünü önlemektedir.

Tedavinin amacı yalnız hematolojik remisyona sağlamak değil, sitogenetik ya da moleküler düzelmenin elde edilmesidir. Hastalığın tedavisinde çeşitli seçenekler olmasına karşın günümüzde halen moleküler remisyona sağlayabilen yani bcr/abl füzyon genini taşıyan hücreleri yok edebilen tek tedavi seçeneği allojeneik hematopoietik kök hücre transplantasyonudur .

Interferon- α ve interferon- α /ara-C tedavisi ile hematolojik ve kemik iliği sitolojisinde remisyona sağlanmakla beraber, sitogenetik ve moleküler remisyona oranları çok düşük olmaktadır (141). Son yıllarda kullanıma giren ve bcr/abl tyrosine kinase üzerinden etkili olan imatinib mesilat (Glivec) ile hem hematolojik hem de sitogenetik ve moleküler remisyona sağlanmıştır. Ancak halen ilaç ile ilgili takip süresi yetersizdir, bu sebeple uygun donörü olan, genç hastalarda, ve ($\leq 45-50$ yaş) orta yüksek risk faktörü olan yaşlı olmayan hastalarda ilk seçenek Allo KHT gibi görülmektedir (142).

Kronik myeloid lösemi tedavisinde Allo KHT uygulandığında en sık kullanılan hazırlayıcı rejimler Cyclophosphamide / TBI ve Busulphan / Cyclophosphamide kombinasyonlarıdır. Çeşitli çalışmalarda, sonuçlar benzer bulunmuştur. Busulphan /

Cyclophosphamide ile nüks oranında hafif artış, Cyclophosphamide / TBI ile ise işleme bağlı mortalitede hafif artış söz konusudur (143-145).

KML hastalarında, kök hücre nakli için bir başka alternatif de nonmyeloablatif hazırlama rejimleri kullanılarak yapılan nakildir. Nonmyeloablatif rejimler genellikle fludarabin temel alınarak yapılan hazırlama rejimleridir. Bu tedavi ile özellikle kronik faz hastalarda iyi yanıt alınmaktadır (146).

Akraba dışı donörlerle yapılan Allo KHT ile oldukça iyi sonuçlar alınmaktadır. Özellikle, serolojik olarak HLA uygun donörlerin, moleküler olarak da uygun olması halinde akut ve kronik GVHD sıklığı daha az ve başarı şansı da daha yüksek olmaktadır (147).

2.10.4. Miyelodisplastik sendrom (MDS) ve kök hücre transplantasyonu

Miyelodisplastik sendromlar, özellikle ileri yaş erişkinlerde *de novo* veya *sekonder* olarak gelişebilen, inefektif displastik hematopoiezis, periferik sitopenilerle karakterize, ve akut myeloid lösemi'ye de dönüşme eğilimi gösteren klonal hematopoietik kök hücre bozuklukları neticesinde gelişen heterojen hematolojik hastalıklar grubudur.

Prognozda rol oynayan ve istenmeyen faktörler; ileri yaş, anemi derinliği, trombositopeni ve lökopeni varlığı, yüksek oranda blastlar (RAEB ve RAEB-T), dishemato-poietik değişikliklerin şiddeti, fibrozis derecesi, kromozom anomalileri, ve sekonder MDS varlığıdır (148).

Hastalık progresyonu hastadan hastaya değişmekle beraber, IPSS skoru MDS hastalarında prognozu belirlemek için kullanılan iyi bir yöntemdir.

Seçilmiş az sayıdaki hasta için kök hücre transplantasyonu %32-54 oranında uzun süreli hastalıksız yaşam sağlayabilmektedir (149). Her klinisyenin kendi transplantasyon ünitesinde tüm hastaların kök hücre transplantasyonu için uygun olup olmadığını tartışması önerilir. İyi sonuç getirecek faktörler, genç yaş, kısa hastalık süresi, insan lökosit antijeni (HLA) uygunluğu, primer MDS, <%10 blast oranı ve iyi sitogenetiktir. IPSS skoru da 5 yıllık hastalıksız yaşam için güçlü bir göstergedir. 5 yıllık hastalıksız yaşam, düşük/orta-1, orta-2 ve yüksek risk kategorileri için sırasıyla, %60, %36, %28'dir. Ablatif hazırlama rejimlerinde transplanta bağlı mortalite çoğu serilerde %40 civarındadır. Non-ablatif transplant rejimleri bu riski azaltacaktır.

Akraba olmayan donörü olan hastalarda 40-50 yaş altı hastalarda ablatif, 40-50 yaş üstü hastalarda non ablatif kök hücre transplantasyonu önerilir. 65 yaş üzerinde veya 65 yaş altı transplantasyon için uygun olmayan hastalar destek tedavisi ve büyüme faktörü tedavisi açısından değerlendirilmelidir.

2.10.5. Aplastik anemi ve kök hücre transplantasyonu

Aplastik anemi, on dokuzuncu yüzyıl sonu, yirminci yüzyıl başından itibaren bilinen bir hastalıktır. Pansitopeni ve hematopoitik dokunun yağ dokusuyla yer değiştirdiği kemik iliği hiposellülaritesi ile karakterizedir. Yirminci yüzyılın başlarında en sık ölüm sebebi kalp yetmezliği, kanama ya da altta yatan infeksiyon iken, günümüzde trombosit ve eritrosit süspansiyonu transfüzyonunun kolayca yapılabilmesi nedeniyle, ölüm sebebi, daha çok tekrarlayan bakteriyel sepsis ve refrakter granülositopeniye sekonder hayati organlardaki fungal invazyondur (150).

Ailevi ve edinsel AA'nin pek çok nedenleri ve birlikte bulunduğu klinik durumlar vardır. İdiyopatik AA sıklıkla kronik bir hastalıktır ve T-hücre aracılıklı hematopoitik hücre hasarına bağlı olarak gelişmektedir. Aplastik anemi olgularının %75-80'ni bu grupta yer almaktadır. Hepatitle birlikte görülen AA nadir olmayıp, Avrupada AA olgularının %2-5'i, Uzak doğuda %4-10'u hepatite bağlı olarak gelişmektedir.

AA'ye büyük oranda ilik hücrelerinin immün kökenli yıkımının neden olmaktadır. İlik aplazisi periferik kan ve ilikte saptanabilen sitotoksik T lenfositlere bağlı olarak meydana gelmektedir. Aktive olmuş bu T lenfositler TNF- α ve γ -interferon üreterek hematopoitik progenitor hücreleri inhibe edip, yıkımlarına neden olmaktadır. Aplastik anemiyle birlikte görülen birçok klinik durumlarda immün sistem aktive olmakta ve ilik aplazisi gelişmektedir.

Aplastik anemide antilenfosit ve antitimosit globulin (ATG), cyclosporine, kombine immünosupresif tedavi (Cyclosporine ATG ile birlikte), yüksek doz cyclophosphamide, yüksek doz metilprednizolon, anabolik steroidler, hematopoitik büyüme faktörleri gibi değişik tedavi seçenekleri kullanılabilir (151).

Özellikle ağır aplastik anemi hastalarında hematopoitik kök hücre transplantasyonu uygun donörü olan ağır aplastik anemi hastalarında ilk seçenek olarak düşünülmelidir. Kemik iliği ya da periferik kök hücre transplantasyonu (KIT/PKHT), genellikle altta yatan kemik iliği yetersizliğini düzeltir. Bazı çalışmalarda %90'a kadar varan survival hızları olsa da genel olarak literatürde bildirilen oran %75-80 civarındadır. İlk 100 günlük mortalite hızı, daha az graft versus host hastalığı ve daha iyi infeksiyon kontrolü sayesinde daha da azalmıştır. Graft versus host hastalığının

(GVHD) şiddet ve oranı, hastanın yaşı ile koreledir. Bu da özellikle 40 yaş üstündeki hastalarda transplantasyon başarısını sınırlayıcı faktör olmaktadır. Pek çok çalışmada erişkin survival hızı çocuklara göre daha azdır. Bir büyük çalışmada 212 kronik GVHD olan hastanın 2 yıllık yaşam süresi %41'dir ve mortalite hızı bu komplikasyonu olmayan hastalardan üç kat daha fazladır (151-153).

Altta yatan hastalığın doğası nedeniyle allojeneik kök hücre transplantasyonu öncesinde myeloablatif tedaviye gerek yoktur, hazırlama rejimi verici kök hücrelerinin engraftmanı için gerekli olan immüno-supresyonu sağlamaktadır. Hazırlama rejimlerinin temel taşı siklofos-famid (CY), fakat TBI (total vücut ışınlanması), CY+ATG gibi rejimler de kullanılmıştır, daha önce transfüzyon almamış hastalarda HLA uyumlu ilağın %90'ı başarılı bir şekilde graft olmaktadır. Vericinin hücrelerindeki minör HLA antijenlerine transfüzyona bağıli sensitizasyonu olan AA hastalarında sadece cyclophosphamide kullanıldığında graft rejeksiyonu %30-60 oranında olup, yaşam oranları %30-45'dir. Yüksek doz cyclophosphamide ve antitimosit globulin (ATG) ile yapılan hazırlama rejimi kullanıldığında bu yaşam oranları artmaktadır. Seattle grubunun ATG+cyclophosphamide'le hazırlanan AA'li hastalarda sağkalm oranları %88 bulunmuştur.

İlik engraftmanı sonrasında yaklaşık hastaların %60'unda geçici miks kimerizm olmaktadır. Bu hastalarda greft reddi riski daha yüksek la beraber engraftman sonrası methotrexate ve cyclosporine ile GVHD profilaksisi yapıldığında grade-2 ve 4 GVHD riski azalmakta ve yaşam süresi tam donör kimerizmi olanlara göre daha fazla olmaktadır (153).

Artık Fankoni aplastik anemisi, hepatit ilişkili AA ve diskaratozis konjenita dışında idiopatik olanlar haricindeki aplastik anemi hastalarının kök hücre transplantasyonu ile kür olma şansı daha fazladır. Kök hücre transplantasyonu, PNH ve Diamond-Blackfan sendromuna bağıli şiddetli aplastik anemi hastalarında da başarılı sonuçlar vermektedir.

Allojeneik kemik iliğı/kök hücre transplantasyonu, aplastik anemide günümüzde önemli bir tedavi modalitesi olarak yerini korumaktadır. Hastalığın patobiyolojisi üzerine yapılan moleküler çalışmaların ileride yeni tedavi yaklaşımları gelişmesine yardımcı olacağı ümit edilmektedir.

2.10.6. Lenfoma ve kök hücre transplantasyonu

Lenfoma hastalarında hematopoietik kök hücre transplantasyonu, artık tedavi seçenekleri arasında düşünülmesi gereken bir seçenektir. En fazla deneyim, relaps, intermediate grade lenfomalarla ilgilidir. Pek çok faz II çalışma, kemosensitif relaps olan hastalarda hastalıksız sağkalım oranının %20-60 civarında olduğunu göstermektedir (154-159).

PARMA adı verilen çalışmada 215 hastadan kemosensitif 109 tanesi, kemoterapiye devam edilmesi yada otolog kök hücre nakli için randomize edildi. Bu çalışmada 5 yıllık hastalıksız sağkalım, transplant grubunda %46 olurken, ilaç tedavisine devam edilen grupta %12 idi. Toplan sağkalım da, kemoterapi grubunda %32, transplant grubunda %53 olarak bulundu (160). Bu çalışma, kemosensitif relaps lenfomalarda, otolog kök hücre naklinin belirgin üstün olduğunu ortaya koydu. Periferik kök hücre toplanmaya başladıktan sonra, transplanta bağlı mortalite belirgin olarak azaldı. Relaps lenfomalarda ilaç direnci önemli bir problem olduğu için, hastanın yaş, tümör evresi, performans statusu, serum LDH düzeyi, ektranodal tutulum olan bölge sayısına göre skorlanan hastalarda, yüksek riskli olan hastalarda başlangıçta otlog nakil yapılması ile daha iyi sonuç alınabileceği düşünüldü ve bunun için değişik çalışmalar dizayn edildi (162,163).

Düşük gradeli lenfomalarda, kontrollü geniş çalışma serileri henüz olmamakla beraber, genç ve kötü riskli vakalarda yüksek doz kemoterapi ve otolog kök hücre nakli bir seçenek olabilir (164).

Agresif lenfomalarda, relaps ve kemosensitif vakalarda otolog KHN standart iken, primer refrakter olgularda cevap olmakla beraber, kötü performans, ileri yaş, üçten fazla kemoterapi almış olmak ve radyoterapi almış olmak kötü cevap kriterleri olarak sayılabilir (163).

Lenfomalarda allojeneik nakil hakkında henüz yanıt bekleyen pek çok soru vardır. Hangi hastalara hangi zamanda hangi hazırlama rejimi kullanılmalı sorusu öncelikle cevap beklemektedir. DLI gerekli mi sorusu da halen yanıtlanmamıştır.

Burkitt lenfomada, az görülmesi ve standart tedaviye cevap vermesi dolayısıyla otolog KHN deneyimi kısıtlı olmakla beraber, relaps ve kemosensitif vakalarda standart tedaviden iyi olabilir (165).

Hogkin hastalığı kemoterapiye iyi cevap verdiği için, ilk tedavi ile CR olmayan yada relaps hastalarda kullanımı uygun olacaktır (166).

KLL hastaları genellikle yaşlı olması nedeniyle bu hasta grubu genellikle KHT için uygun aday değildir. Multiple miyeloma, lenfoma gibi B hücre kökenli diğer hastalıklarda KHT ile başarılı sonuçlar alınması, ve transplanta bağlı mortalite ve morbiditede azalma sebebiyle, çok sayıda KLL hastası transplantasyon için aday olmaya başlanmıştır. İlk allojeneik KHT denemelerinde başarılı sonuçlar alınmakla beraber (167-169), henüz daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır. Otolog KHT ile ilgili deneyimlerde de pek çok cevaplanması gereken soru işareti mevcuttur.

2.10.7. Multiple myeloma ve kök hücre transplantasyonu

Multiple miyeloma (MM) malign hastalıklar içinde oldukça önemli bir yer tutmaktadır. Yıllık insidansı 3-4/100,000 kadardır. Yaşlı hastalıdır, median yaş 65 civarında olup, 40 yaş altındaki hastalar %5'den azdır. 5 yıllık sağkalım %25 ve 10 yıllık sağkalım %5 kadardır.

Melfalan, prednisolone ve vincristin, adriamisin ve deksametazon (VAD) MM'da standart tedaviler olmakla beraber, CR oranı çok düşük (%5-10) ve relapslar sıktır. Bu sebeple hastalarda denenmeye başlayan yüksek doz tedavi ve otolog kök hücre nakli ile düşük mortalite oranları ve başarılı sonuçlar, yeni tanı konmuş hastalarda da bu tedavi seçeneklerinin uygulanmasına sebep olmuştur (170,171).

Tandem transplantasyon yapılan hastalarda başarının daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Ancak halen devam eden ve uzun dönem çalışma sonuçları çıkmayan vakalar vardır (172).

Allojeneik KHT ile, mortalite daha yüksektir. Ayrıca allojeneik kök hücre nakli sonrası da geç relapslar devam etmektedir. Mini transplantasyon ve DLI ile ilgili ümit verici gelişmeler vardır (173-175).

70 yaşın üzerindeki hastalarda yaş ve renal yetmezlikli hastalarda da otolog KHT ile başarılı sonuçlar alınmıştır (176,177). Talidomid, deksametazon, interferon gibi transplant sonrası remisyonu uzatan tedavi uygulamalarının sonuçları halen tam bilgi verici değildir.

2.10.8. Diğer Kök Hücre Nakli Yapılan Hastalıklar

Solid tümörlerde otolog ve allojeneik kök hücre nakli yapılan hastalıklar vardır. Meme kanseri hastalarında otolog kök hücre nakli ve yüksek doz tedavi ile toplam sağkalımda uzama olduğunu gösteren çalışmalar vardır (178). Allo KHT ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Over kanseri ve germ hücreli tümörlerle ilgili de küçük

çaplı olumlu sonuçlar vardır (179). Pediatrik hasta grubunda nöroblastom hastalarında otolog KHT ile kısmen başarılı sonuçlar alınmıştır (180).

Fankoni anemisinde yüksek doz cyclophosphamide ile yapılan tedavilerde mortalite çok yüksek olduğu için, düşük doz cyclophosphamide ve düşük doz total vücut ışınlaması ile daha iyi sonuçlar bildirilmiştir. Transplant sonrası malignansi riski 79 hasta ile yapılan bir çalışmada 20 yılda %42 olarak bulunmuştur (181-184).

Talasemi hastalarında HLA tam uyumlu akraba donörlerden nakil yapılan hastalarda, 222 hastadan yapılan bir çalışmada hastalısız sağkalım %75 olarak bulunmuştur. Hepatomegali ve portal fibrozis gibi risk faktörleri olan hastalarda bu oran %64'e düşerken, olmayanlarda %94'e kadar çıkmaktadır (185-187).

Orak hücreli anemi ve AML olan bir hastaya 1984 yılında allojeneik KHT yapılması sonrası, hastalığın düzelmesinden sonra, orak hücreli anemi hastalarında Allo KHT ile ilgili değişik seriler bildirilmiştir. Ancak bu sahada daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır (188-191).

İmmün yetmezliği olan hastalarda KHT ilk kez 1968'de başarılı şekilde yapılmıştır. Şiddetli kombine immün yetmezlik (SCID) hastalarında halen %70-80 başarı ile Allo KHT uygulanmaktadır. SCID hastalarında KHT için hazırlama rejimine ihtiyaç yoktur. Ancak T hücre deplesyonu yapılan hastalarda, graft rejeksiyonunu önlemek için immünsüpresif tedaviye ihtiyaç vardır. Akraba olmayan donörlerden Allo KHT ile ilgili umut verici gelişmeler vardır (192-195).

Gaucher hastalığı, mukopolisakkridoz, konjenital eritropoetik porfiri ve benzer hastalıklarda da Allo KHT kullanılmaktadır (196-199).

Otoimmün hastalıklarda KHT ile ilgili net veriler henüz yoktur. Graft kaynağı, hazırlama rejimi, T hücre deplesyonu yapıp yapılmaması gibi konular halen soru işareti olmaya devam etmektedir (200-202).

2.11. Graft Versus Host Hastalığı (GVHD)

GVHD Allo KHT sonrasında en ciddi ve çözümünde en az başarı sağlanan sorun olmuştur. İmmünkompetan donörden alınan T hücrelerinin, hasta dokusu antijenleri ile immün reaksiyon oluşturması ile oluşur. 1968 yılında Billigan GVHD hastalığını formüle etmiştir. Graft immünkompetan hücreler içermelidir; alıcı, donörde olmayan hücre antijenlerini içermelidir; alıcı transplante hücelere karşı yeterli cevap veremeyecek kadar immün süprese olmalıdır (203). GVHD için risk faktörleri, HLA uyumsuzluğu, yaş, cinsiyet uyumsuzluğu, altta yatan hastalığın tip ve evresi ve kullanılan profleksidir.

Tanım olarak akut GVHD, ilk yüz günde, kronik GVHD ise yüz günden sonra olan hastalıktır. GVHD en sık üç organ üzerine etkilidir; cilt, gastrointestinal yol ve karaciğer. Ancak, göz, vulva ve vajen, akciğerler, kas iskelet sistemi gibi diğer etki bölgeleri de vardır. Tutulum şiddetine göre grade I ile grade IV arasında evrelendirilir. Klinik olarak konan hastada GVHD tanısının doku biyopsisi ile doğrulanması kesin tanı konmasını sağlar. Ancak patolojik örnekteki hastalık şiddeti klinikle desteklenmelidir.

HLA uyumlu akraba donörden Allo KHT yapılan hastalarda GVHD oranı %9-%50 oranında görülmektedir. Hastalarda orta (grade II) ve yüksek şiddette akut GVHD görülmesi mortalite riskini belirgin olarak artırmıştır. GVHD saptandığında tedavi edilmesi ve profilaksisi oldukça zor olmaktadır. Tedavide iki ana seçenek vardır, birisi immünsüpresif tedavi, diğeri ise T hücre depleasyonu.

Profilaksi için pek çok ajan kullanılmakta ise de, temel ilaçlar, cyclosporine, methotraxate ve prednizondur (204-205). Çeşitli randomize klinik çalışmalarda, en az altı ay cyclosporine verilmesi ve nakil sonrası 1,3,6 ve 11. günlerde methotraxate tedavisi ile etkili profilaksi yapılabileceğini göstermektedir (238). Bu çalışmaların sonraki değerlendirmelerinde de, profilaksi için kullanılan ajanlarda en çok korkulan, tedavi sonrası relaps riskinde artış olmamıştır (206).

Cyclosporine ve prednizon ile methotraxate ve prednizonu karşılaştıran çalışmada cyclosporine daha üstün bulunmuş, yine iki ilaca karşı üç ilacı karşılaştıran çalışmada üç ilacın daha üstün olduğu ve relaps riskini artırmadığı ortaya çıkmıştır (207-208).

Tacrolimus (FK506) ile yapılan kontrollü, cyclosporine ile akraba donörden Allo KHT yapılan hastalardaki karşılaştırmalı çalışmada, grade II-IV akut GVHD için FK506 daha üstün bulunurken (209), şiddetli akut GVHD (grade III-IV) ve kronik GVHD ve relaps oranı için fark bulunmamıştır. 2 yıllık sağkalım ise cyclosporine kolunda daha yüksektir. Akraba olmayan donörden yapılan Allo KHT hastalarında yapılan randomize çalışmalarda FK506 daha üstün gibi gözükmele beraber, daha geniş gruplarla yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

GVHD profilaksisinde alternatif bir başka yol da infüzyon öncesinde üründe T hücre depleasyonudur. Bunun için, sentrifüj, monoklonal antikor kullanımı ve CD 34 + hücre seleksiyonu gibi teknikler kullanılmaktadır. Bu teknikle GVHD riski belirgin olarak artmakla beraber relape ve graft rejeksiyonu riskinde belirgin artışa yol açmaktadır (210-214).

Akut GVHD tedavisi halen çok önemli bir problem olmaya devam etmektedir. Halen tedavinin başlıca parçası kortikosteroidlerdir. Tedaviye genellikle 1-2 mg/kg prednizon ile başlanır ve tedavi cevabına göre doz azaltılır. İntravenöz 6-Metilprednizon ile 2mg/kg/gün ve 10 mg/kg/gün dozlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada, hem tedaviye cevap, hem de komplikasyonlar açısından anlamlı fark bulunamamıştır (215). Anti T hücre antikoru, direkt CD3 ya da IL-1 reseptörüne karşı monoklonal antikoru ve anti TNF monoklonal antikoru ile ilgili ümit verici sonuçlar vardır ancak çalışmalar halen devam etmektedir. Mikofenolat mofetil gibi yeni ilaçlar ile de umut verici sonuçlar elde edilmiştir (216-220).

Kronik graft versus host hastalığı bir başka önemli komplikasyon olarak, allojeneik kök hücre transplantasyonu sonrasında karşımıza çıkmaktadır. Klinik görünüm olarak daha geniş görünümle ortaya çıkabilmekte ve skleroderma ve dermatomyozit gibi otoimmün tabloları taklit edebilmektedir (221). Özellikle trombosit sayısı < 100,000/ μ l olan, akut GVHD iken kronik GVHD'na ilerleyen, cilt biyopsisinde likenoid değişiklikleri olan ve önemli karaciğer tutulumu olan hastalarda artmış mortalite hızı mevcuttur (222). Kronik GVHD tedavisinde, temel tedavi cyclosporine ve FK506 ile beraber prednizon tedavisidir. Hastalığın kronik olma özelliğinden ötürü, uzun süreli tedaviye ihtiyaç vardır. Günaşırı tedavi ile immünsüpresif tedavilerin yan etkileri bir miktar azalabilmektedir (221-222).

Talidomid, PUVA, sentetik vitamin-A derivativesi olan etretinat ve düşük doz total lenfoid ışınlama gibi alternatif yöntemler de kronik GVHD tedavisinde kullanılmış ve sınırlı sayıda hasta üzerinde de olsa başarılı sonuçlar bildirilmiştir (223-224).

Kronik graft versus host hastalarında özellikle gram pozitif bakterilerle olan infeksiyonlarda artış mevcuttur. Bu hastalarda profilaktik antibiyotik tedavisi, IV immünglobulin uygulanması faydalı olabilmektedir. Kronik GVHD halen önemli ve hastayı zayıf düşüren klinik problemdir. Hastalık tedavisi için yeni yaklaşımlara ihtiyaç vardır.

2.12. Venöz Oklüzyon Hastalığı (VOD)

Karaciğerde venöz oklüzyon hastalığı allojeneik ve olog kök hücre naklinin en korkulan komplikasyonlarından biridir. İnsidansı, merkezden merkeze ve tanı kriterlerine göre değişmektedir. İlk kez 1979 yılında tanımlanmıştır, Tipik VOD bulguları, genellikle nakil sonrasında ilk iki haftada, özellikle 7-14. günlerde açıklanamayan kilo alımı, sağ üst kadranda ağrısı, sarılık ve asittir. Hastalıktan ya doğrudan hazırlık rejimi, ya da dolaylı yoldan sitokinler aracılığı ile damar endotelinde zedelenme sorumlu tutul-

maktadır (225). Birden çok alkilleyici ajan alan hastalarda, daha uzun sürede VOD gelişebilir. Transplantasyon dışında, VOD görülen durumlar arasında konvansiyonel dozda kullanılan actinomycin-D, mitramycin, dacarbazine, cytosine arabinoside ve 6-thioguanin gibi kemoterapötikler, uzun süreli azathioprine kullanımı, kemoterapi ile birlikte karın bölgesine radyoterapi kullanımı (226-229), anti-CD33 antikor gemtuzumab ozogamicin de (Mylotarg) vardır (230). VOD için risk faktörleri, Karaciğer fonksiyon bozukluğu, Hepatik metastazların varlığı, İleri yaş, Karaciğer bölgesine radyoterapi alma öyküsü, Transplantasyon öncesi dönemde vankomisin, asiklovir kullanımı, önceki kök hücre transplantasyonu, yüksek doz hazırlık tedavisi, Busulphan ile hazırlık tedavisi, akraba dışı verici veya akraba HLA-tam uygun olmayan vericiden transplantasyon, GVHD profilaksisinde methotrexate kullanımıdır (229).

Tanı için tipik olan testler olmamakla beraber, klinik olarak kesin tanı konamayan hastalarda karaciğer biyopsisi ve hepatik ven basınç gradiyentinin ölçülmesi (>10 mm Hg) tanıya yardımcı olur. Trombosit transfüzyonuna dirençli hastalarda karaciğerden biyopsi alınması riskli olduğu için, klinik bulgular esas alınarak VOD tanısı konur. VOD tanısı genellikle Seattle ve Baltimore grubunun belirlediği klinik kriterlere göre yapılır. Seattle grubunun modifiye kriterlerinde aşağıdakilerden üç taneden ikisinin pozitif olması ile klinik tanı konur. (1) Serum bilirubin >2 mg/dl, (2) Sağ üst kadranda ağrısı ile birlikte hepatomegali, (3) Sıvı retansiyonuna bağlı bazal vücut ağırlığının >%7 artması (229)

Ayırıcı tanıda hepatik fungal infeksiyon, Budd-Chiari sendromu, konstriktif perikardit, sağ kalp yetmezliği, ilaç toksisitesi, TPN ve akut GVHD vardır (226-228).

Destek tedavisi oldukça önemlidir. Sıvı kısıtlaması, sodyum kısıtlaması ve sodyum atmayı sağlayacak diüretik tedavisi faydalı olabilir. Bu kalp yetmezliğini, dolayısıyla pulmoner konjesyon ve asit birikimini azaltacaktır(232,233).

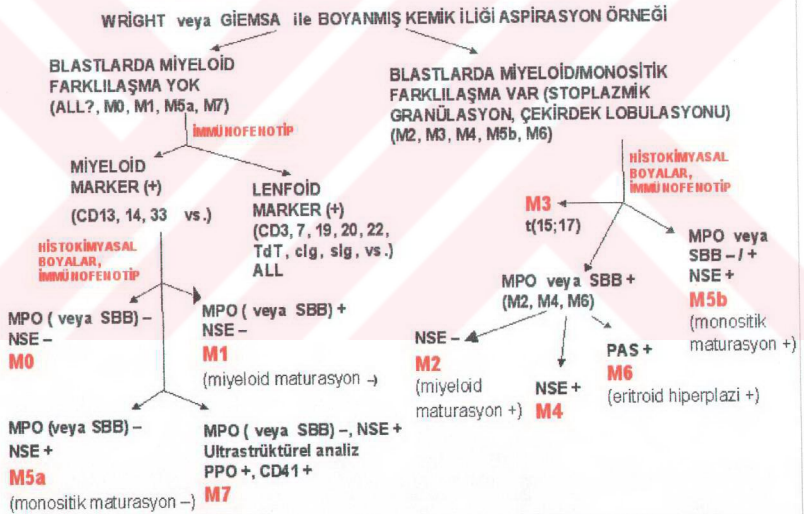
VOD'da tedavinin sınırlı etkinliği vardır, fakat defibrotidlerle %40'a varan yüzgüldürücü sonuçlar alınmaktadır. Defibrotid memeli dokusundan elde edilen multipl antitrombotik ve fibrinolitik aktivitesi olan polideoksiribonükleotid derivativesidir (234). Endotelyal yüzeylerde PGE₂, PGI₂, trombomodulin ve endojen tPA düzeylerini artırmakta, PAI-1 düzeylerini düşürmektedir. Defibrotid, antikoagulan özelliğe sahip olmadığından kanama riskine yol açmaz. Ciddi VOD olan hastalarda anlamlı yanıtlar elde edilmekle beraber, daha geniş çalışmalar devam etmektedir.

HASTALAR VE YÖNTEM

Bu retrospektif çalışmaya 13.06.2001 ile 08.03.2004 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesinde, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Ünitesinde allojeneik ve otolog kök hücre transplantasyonu yapılan 27 hasta alındı. Hastalar nakil öncesi aldıkları tanı ve tedavi, nakile hazırlık rejimi, nakil sırasında infüze edilen CD 34 ve mononükleer hücre düzeyi, nakil sonrasında gelişen enfeksiyonlar ve diğer komplikasyonlar, trombosit, lökosit ve eritrosit engrafman süreleri, erken ve geç dönemde gelişen GVHD yerleri, tedavisi ve tedavi sonuçları açısından değerlendirildiler.

Nakil yapılan AML hastalarının tanı ve sınıflandırılmasında Şekil 1 ve Tablo 1'de bulunan kriterler kullanıldı.

AML'DE PRATİK FAB SINIFLAMASI



** MPO (+) = BLASTLARIN > % 3'ü (+); MİYELOİD MATURASYON (+) = NONERİTROİD HÜCRELERİN > % 10'u PROMİYELOSİT → PMNL; MONOSİTİK MATURASYON (+) = MONOSİTİK HÜCRELERİN ≥ % 20'si PROMONOSİT-MONOSİT, < % 80'i MONOBLAST; ERİTROİD HİPERPLAZİ (+) = BÜTÜN ÇEKİRDEKLİ HÜCRELERİN > % 50'si ERİTROİD PREKÜRSÖR; MPO= MİYELOPEROKSİDAZ; SBB= SUDAN BLACK; NSE= NONSPESİFİK (ALFA NAFTİL) ESTERAZ; PPO= PLATELET PEROKSİDAZ.

NOT: BAZI AML VAKALARI (ÖZELLİKLE SEKONDER OLANLAR) FAB KRİTERLERİNE GÖRE SINIFLANAMAZ

Şekil 1 AML'de pratik FAB sınıflaması

FAB	Fenotip	Yorumlar	Asosiy Genetik Bozukluklar
M0	DR, CD13, CD33, CD34, CD7-/-, TdT-/+	Blast > %90 Lenfoid marker +	Kompleks deęişiklikler, özellikle 5 ve 7 ile ilgili t(9;22) pozitifliği muhtemel
M1	M0 gibi, ayrıca CD15-/+	Blast > %90	Tekrarlayan bozukluk yok
M2	DR, CD13, CD33, M1'den daha fazla CD15, daha az CD34	Blast < %90 Bu alt tipte izole CD19 +	t(8;21) ihtimali daha fazla
M3	DR(-), CD13, CD15, CD33, CD34-/-, CD2 bazen	M3v hariç kuvvetli SSC Maturasyonlu AMLde CD2+, DR(-) ise M3 düşün	t(15;17) ve PML-RARa – ise t(11;17) düşün
M4, 5	DR, CD15, CD14+/-, CD33 > CD13, CD34-/-, CD4 zayıf	CD2 varlığında M4Eo düşün	%35 11q23 yenidizilimi Çoğu M4Eo'da Inv(16) ya da t(16;16)
M6	DR, CD13-/-, CD33+/-, CD34, CD45 zayıf	Matür formlarda glycoporin + Bariz displazi var	Tekrarlayan bozukluk yok -7 veya del(7q) ve/veya -5 veya del(5q)
M7	DR-/-, CD33+/-, CD34, CD41, CD61	İmmünofenotip tanıda kritik Blastlara trombosit adezyonuna	Trizomi21'li çocuklarda en sık FAB alt tipi

İsıltmalar = +/- değişken, sıklıkla pozitif; -/+ değişken, sıklıkla negatif; SSC side scatter; M3v mikrogranüler varyant; → ise kaynak: Blood 1997; 90: 2863-92

Tablo 1 AML'de flow sitometri

Kategori	Sitogenetik Bozukluk
İyi	1) t(8;21) (ek kromozomal bozukluk olsun ya da olmasın) 2) t(15;17) ve BK<10 000/mm ³ (ek kromozomal bozukluk olsun ya da olmasın) 3) Inv (16) (ek kromozomal bozukluk olsun ya da olmasın)
Standart	1) Normal karyotip 2) Diğer iki guruba dahil olmayan herhangi bir bozukluk (diğer 11q23 mutasyonları dahil)
Kötü	1) Kompleks karyotip (>= 3 bozukluk) 2) del(5q), -5, del(7q), -7, 3q-, Ph1, 11q23[t(10;11)], (8. kromozom bozuklukları?)

EK: Kötü Prognosa İşaret Eden Klinik Özellikler :

- 1) >60 Yaş
- 2) > 1 ECOG Performans Durumu
- 3) Sekonder lösemi
- 4) Displazi varlığı
- 5) > 100 000/mm³ Beyaz Küre
- 6) Ekstramedüller Hst.
- 7) Reindüksiyon ihtiyacı
- 8) FAB M0, 5, 6, 7
- 9) Geç sitoreduksiyon
- 10) Pgp ekspresyonu]

* Burnett AK. 15th Meeting of ISTH. 1999; 63-66 ve Greer JP ve ark. Wintobe's Clinical Hematology. 10th Edition. 2272-2319

Tablo 2: AML'de sitogenetik ve diğer risk faktörleri

Donörü olan AML hastalarında tercihan birinci remisyonda iken allojeneik kök hücre transplantasyonu uygulandı. Hastaların risk grubunu belirlemede Tablo 2'de belirlenmiş olan kriterler kullanıldı. Düşük riskli hasta grubunda ise standart kemoterapi protokolleri uygulandı (IDA-ARA/C ile indüksiyon ve yüksek doz ARA/C ile konsolidasyon gibi)

ALL hastalarında tanı ve sınıflandırma Tablo 3'de belirtildiği gibi yapıldı.

Doonorü olan ALL hastalarında orta ve yüksek risk grubunda olan hastalarda allojeneik kök hücre nakli yapılırken, düşük risk grubundaki hastalar için standart kemoterapiler (CALG-B ya da HYPER CVAD gibi) uygulandı.

Grup	Özellikler
İyi Risk (Hepsi Olacak)	Kötü sitogenetik özelliklerin olmaması Yaş < 30 BK < 30 000/mm ³ < 4-6 haftada CR sağlanması
Orta Risk	Diğer iki guruba dahil olamayan hastalar
Kötü Risk (Herhangi Birisi)	Kötü sitogenetik özellikler [t(9;22), t(4;11), trizomi 8] Yaş > 60 > 100 000/mm ³ BK (T ALL için geçerli değil) > 4-6 haftada CR sağlanması > Matür B ALL (Burkitt)

Kaynak: Stock W. 41th ASH Education Program Book. 1999; 87-96

EK: Kötü Prognoza İşaret Eden Klinik Özellikler =

- | | | |
|--------------------------|---|------------------------|
| 1) >60 Yaş | 2) > 1 ECOG Performans Durumu | 3) Sekonder lösemi |
| 4) Displazi varlığı | 5) > 100 000/mm ³ Beyaz Küre | 6) Ekstramedüller Hst. |
| 7) Reindüksiyon ihtiyacı | 8) FAB M0, 5, 6, 7 | 9) Geç sitoredüksiyon |
| 10) Pgp ekspresyonu] | | |

* Burnett AK. 15th Meeting of ISTH. 1999; 63-66 ve Greer JP ve ark. Wintobe's Clinical Hematology. 10th Edition. 2272-2319

Tablo 3. ALL'de risk faktörleri

Sadece bir MDS hastasına kök hücre nakli uygulanmıştır. FAB klasifikasyonuna göre RAEB kabul edilen hasta, IPSS skora göre kötü prognozlu idi.

Yine sadece bir mantle hücreli lenfoma hastasına olog kök hücre nakli uygulanmıştır. Bu hastada olog kök hücre nakli kararı IPSS skora göre verilmiştir.

Kök hücre nakline karar verilirken nakil öncesinde hastalığın tanısı ile kök hücre nakli kararı arasındaki süreç, özellikle hastanın daha önce aldığı tedaviler ve bu tedavilere verdiği yanıt ve hastalığın o anki durumu değerlendirildi. Tümörün kemoterapiye duyarlı olması, hastalığın remisyonda olması ve/veya tümör yükünün az olması halinde kök hücre nakli planlandı.

Nakil öncesinde allojeneik KHN adaylarının HLA tiplendirmesi yapıldı HLA A, B, C serolojik olarak tayin edildikten sonra DR, DQ, DP moleküler tiplendirme ile tayin edildi. Bazı hastalarda HLA A, B, C için de moleküler tiplendirme yapıldı.

Nakil öncesi hastaların ve donörün kan grupları, izoantikörleri bakıldı. Donör ve hastanın, CMV serolojisi, tüm kan ürünlerinin ışınlanmasına dair planlar ve CMV negatif hastalarda CMV negatif kan ürünü transfüzyonu için hazırlıklar önceden yapılarak kan bankası ile bu bağlamda işbirliği yapıldı

Transplant öncesi transaminaz değerleri, BUN ve kreatinin değerleri, ekokardiyografi ile değerlendirme yapıldı. Transaminaz değerleri normalin üst sınırınının 2-4 katını geçmemesine, ejeksiyon fraksiyonununun %45'in altında olmamasına, kreatinin değerinin 1,4'ün altında olmasına, 12 derivasyonlu elektrokardiyogramlarında yaşamsal risk oluşturabilecek bir ritm sorunu ve/veya iskemi bulunmamasına dikkat edildi. Zorlu ekspiratuvar volüm (FEV1), zorlu vital kapasite (FVC) ve düzeltilmiş karbon monoksit diffüzyon testi (DLCO) bakıldı ve FEV1 değerinin, beklenen değer %80'inin üzerinde olması, DLCO değerinin ise beklenen değer % 50'sinin üzerinde olması şartı arandı.

KHN öncesi hastalar ağız ve diş sağlığı açısından değerlendirildi ve YDT sonrası gelişmesi muhtemel mukozit ile ilgili önlemler alınarak hasta bu konuda bilgilendirildi. Fokal enfeksiyon odağı oluşturabilecek diş ve dişeti sorunlarının ortadan kaldırılması için bu değerlendirme sırasında panoramik diş filmleri, diş, dişeti/diş taşı temizliği yaptırıldı, çürük dişler var ise çektilirdi veya uygun tedaviler yaptırıldı.

Uygun donör saptandıktan sonra KH toplama işleminden önce donörün muayene ve incelemeleri yapıldı. Bu değerlendirme sırasında hastanın HIV ve diğer cinsel yolla bulaşan hastalıklar açısından riskli davranışları, dövme, intravenöz ilaç kullanma alışkanlığı gibi risk faktörlerinin bulunup bulunmadığı, yakın zamanda enfeksiyon riski oluşturabilecek bir seyahat öyküsü olup olmadığı sorgulandı. Donörlerde ayrıca transfüzyon ve gebelik öyküsü, KH bağıışı yapmalarını etkilebileyecek bir sistemik, hastalığı, kanama eğilimi, kanser öyküsü ya da bulgusu olup olmadığı araştırıldı. Daha önceki anestezi öyküleri sorgulandı, alerji ve kullanmak zorunda oldukları ilaçlar ve bunların KH bağıışı ile ilişkisi açısından da değerlendirildi. Allojeneik veya otolog tüm donörlerde HbsAg, anti-HBc (IgM ve IgG), anti-HCV, anti-HIV, sifiliz ve CMV ile ilgili serolojik testler donasyon önceki 30 gün içinde yapıldı.

Allojeneik kök hücre donörü toplama işlemleri sırasında oluşabilecek riskler açısından donörler kan bankası hekimi tarafından değerlendirildi. Donör toplama işlemleri ve olası riskler yönünden bilgilendirildi. Bu donörlere santral venöz kateter

uygulaması, aferez prosedürü ve mobilizasyon için G-CSF kullanılması ile ilgili detaylar açıklanarak donörlerden imzalı bilgilendirilmiş onam belgesi alındı.

Aynı şekilde hastalar da verilen ilaç yan etkileri, nötropeni ve trombositopeniye bağlı gelişebilecek komplikasyonlar ve GVHD hakkında bilgilendirildikten sonra, detaylı ve anlaşılır bilgi veren bilgilendirilmiş onam belgesi alındı.

Tüm hastalarda hematopoietik kök hücre kaynağı olarak periferik kök hücre kullanılmıştır. Otolog kök hücre toplanması için, cyclophosphamide ve sonrasında G-CSF ile mobilizasyon kullanılmış, allojeneik kök hücre nakli için donörlere G-CSF 2x8 mcg/kg dozunda 5 gün süreyle verilmiştir.

Akut lenfoblastik ve miyeloblastik lösemi hastalarında, busulphan / cyclophosphamide, busulphan / fludarabin ile hazırlık rejimi uygulandı, tüm KML hastalarına, aplastik anemisi olan bir hastaya, TAR sendromlu AML olan bir hastaya ve miyelodisplastik sendromlu bir hastaya TBI/fludarabin rejimleri uygulanırken, multiple miyeloma hastalarının tümüne 140-180 mg/m² dozunda yüksek doz melfalan ile hazırlık rejimi uygulandı. Mantle cell lenfomalı bir hastaya ise ICE ile hazırlama rejimi verildi (Tablo 4).

Kök hücre infüzyonu sonrasında, hastalarda nötrofil engrafmanını hızlandırmak amacıyla, hasta ağırlığına göre 30-48 MU/gün dozunda G-CSF genellikle +4. günden sonra uygulandı.

Hastalara profilaktik olarak, levofloxacin, trimethoprim/sulfamehoxazole, flukanazole ve asiklovir uygulandı.

Hastalar transplantasyon ünitesinde yattıkları sürece ve transplant sonrası izlemlerinde infeksiyon ve GVHD açısından Ek 1'deki şemaya göre izlendi.

Nötrofil ve trombosit engrafmanı için aşağıda belirtilen kriterler kullanıldı:

1. Nötrofil engrafmanı: Birbirini takip eden 3 gün boyunca nötrofil sayısının 500/mm³'ün üzerinde olduğu ilk gün.

2. Trombosit engrafmanı: Birbirini takip eden 3 gün boyunca trombosit sayısının 20,000 / mm³'ün üzerinde olduğu ve trombosit transfüzyon ihtiyacının bittiği ilk gün.

Bu çalışmada ayrıca, tedavi sonrası hasta takipleri ile yapılan tedavi sonrasındaki, hastalısız sağkalım, toplam sağkalım, hem tüm hastalar, hem de belli hastalık gruplarındaki hastalar için ayrı ayrı değerlendirildi.

Hasta	Tanı	Transplant tipi	Hazırlama Rejimi
RB	AML	miyeloablatif	Bu16/Cy
BŞ	KML	reduced intensity	Flu/TBI200*
FK	MDS	reduced intensity	Flu/TBI200
İY	AA	reduced intensity	Flu/TBI200
NI	KML	reduced intensity	Flu/TBI200
SB	KML	reduced intensity	Flu/TBI200
SE	AML	reduced intensity	Flu/TBI200
AK	bifenotipik L	reduced intensity	Bu8/Flu (oral)**
AK	AML	reduced intensity	Bu8/Flu#
CC	AML	reduced intensity	Bu8/Flu
EE	ALL	reduced intensity	Bu8/Flu
GTK	ALL	reduced intensity	Bu8/Flu
HY	AML	reduced intensity	Bu8/Flu
HAŞ	AML	reduced intensity	Bu8/Flu
HT	AML	reduced intensity	Bu8/Flu
MU	ALL	reduced intensity	Bu8/Flu
MT	ALL	reduced intensity	Bu8/Flu
ÖG	ALL	reduced intensity	Bu8/Flu
SL	ALL	reduced intensity	Bu8/Flu
SG	ALL	reduced intensity	Bu8/Flu
MA	KML	reduced intensity	Bu4/Flu###
EA	Mantle Cell Lenfoma	otolog	ICE
CE	MM	otolog	HD Melph\$
FU	MM	otolog	HD Melph
MM	MM	otolog	HD Melph
Şİ	MM	otolog	HD Melph

* 200 cGy TBI ve fludarabin

** 4 x 1 mg/kg dozunda 2 gün oral busulphan ve fludarabin

4 x 0,8 mg/kg dozunda 2 gün IV busulphan ve fludarabin

4 x 0,8 mg/kg dozunda busulphan 1 gün ve fludarabin

\$ yüksek doz melfalan (180- bazen 140 mg/m²)

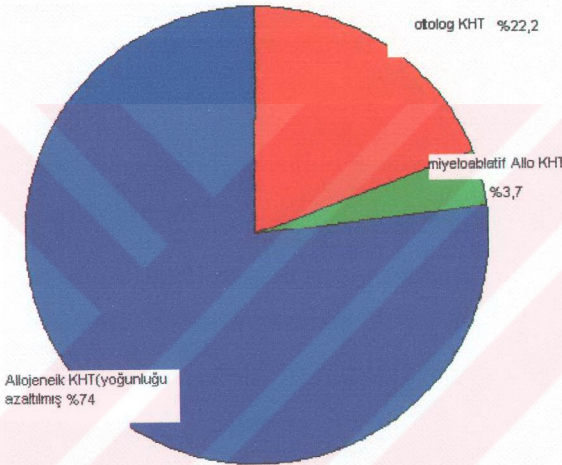
Tablo 4. Hematopoietik kök hücre nakli yapılan hastalarda kullanılan hazırlama rejimleri

Bu çalışma için, hasta dosyaları yanında, hasta kaydı için Hematoloji Ünitesince kullanılmakta olan, Doç. Dr. Yahya Büyükaşık tarafından tasarlanmış hasta kayıt programı kullanıldı. Veriler ayrıca SPSS software 11,5 (SPSS Inc. Chicago, IL., USA) istatistik programında değerlendirildi.

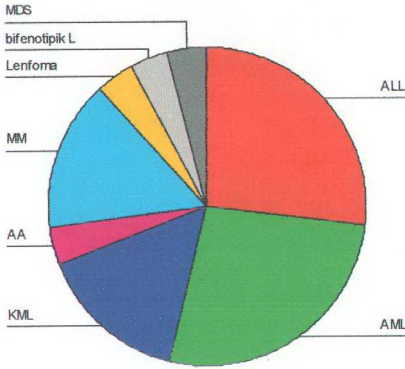
Kök hücre nakli yapılan her hasta, nakil ve taburculuk sonrası ilk yüz gün haftada bir, sonrasında giderek uzayan sürelerle poliklinikte takip edildi. Komplikasyon gelişen hastalar ya daha kısa aralıklarla poliklinikte ya da yatarak takip edildi. Allojeneik kök hücre nakli yapılan hastalar, 30-45 gün arayla kimerizm yönünden takip edildi. Bu takipler kayıt programına kaydedildi.

4. SONUÇLAR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Ünitesi'nce allojeneik ve otolog kök hücre transplantasyonu yapılan 27 hastanın 10'u erkek, 17'si kadın idi. Yaş ortalaması 38, en küçük hasta 18, en büyük hasta 62 yaşında idi. Hastaların 21'ine allojeneik, 6'sına otolog kök hücre nakli yapıldı (Şekil 2). Allojeneik kök hücre nakli yapılan hastaların 7'si (%26,9) ALL, 7'si (%26,9) AML, 4'ü (%15,4) KML, 1'i aplastik anemi, 1'i bifenotipik lösemi, 1'i MDS idi; otolog kök hücre nakli yapılan hastaların 5'i (%18,5) multiple myeloma, 1'i ise mantle hücreli lenfoma idi (Şekil 3).

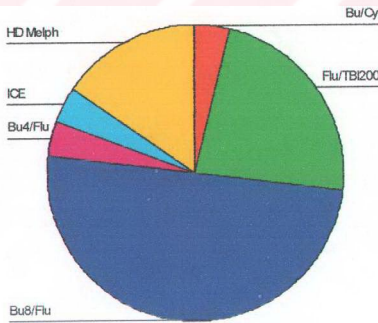


Şekil 2 Kök hücre transplantasyon tipleri



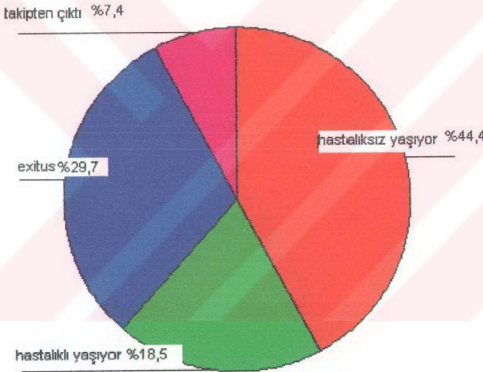
Şekil 3 Kök hücre transplantasyon yapılan hastalıklar

Allojenik kök hücre nakli yapılan hastaların, birinde busulphan / cyclophosphamide, 6'sında (%23,1) 200 cGy TBI ve fludarabin, 13'ünde (%50) 8 doz busulphan ve fludarabin, birisine 4 doz busulphan ve fludarabin ile hazırlama rejimi uygulandı. Otolog kök hücre nakli yapılan 5 hastanın birisine (%3,8) ICE, 4'üne (%15,4) ise yüksek doz melphalan ile hazırlama rejimi uygulandı (Şekil 4).



Şekil 4 Kök hücre naklinde kullanılan hazırlama rejimleri

Hastaların 15 Haziran 2004 tarihi itibarıyla son durumu Şekil 5'teki gibidir. Tüm hastalarda transplanta bağlı 100 günlük mortalite %7,6 (2/27) iken allojeneik nakil yapılan hastalarda ilk 100 günde mortalite görülmemiştir. Hastaların 8'i (%29,7) ex olmuş, 12'si (%44,4) hastaliksız olarak yaşantısını sürdürmekte, 2'si (%7,4) takipten çıkmış ve 5'inde (%18,5) relaps izlenmiştir. Ex olan 8 hastanın 2'sinde (%7,4) olog kök hücre nakli sonrasında nötrofil engrafmanı olduğu dönemde septik tablo gelişmiş, bir hasta kronik izole karaciğer GVHD ile kaybedilmiş, bir hasta CMV enfeksiyon tedavisi sırasında gelişen larinks ödemi ve entübasyon sonrası olan nozokomiyal pnömoni sebebiyle, bir hasta tam remisyonda ve tam donör kimerizmi sağlamışken, gelişen sekonder malignensi (özefagus CA) tedavisi sırasında depresyon ve intihar ile, üç hasta ise hastalık relaps olduktan sonra verilen tedavilerin komplikasyonları nedeniyle kaybedilmiştir.



Şekil 5 Kök hücre yapılan hastaların son durumu.

Allojeneik kök hücre nakli yapılan 21 hastanın sadece üçünde (%14,3) kronik GVHD gelişmiştir. 1 hastada grade 1 akut GVHD gelişmiştir. GVHD bir hastada tamamen, bir hastada kısmen kontrol altına alınırken, 1 hasta (%4,8) karaciğerde izole kronik GVHD nedeniyle kaybedilmiştir. Akut GVHD gelişen hastada hastalık kontrol altına alınmıştır.

Kök hücre nakli yapılan 27 hastanın tümünde nötrofil engrafmanı olmuştur. En kısa engrafman süresi 3 gün, en uzun olan ise 15 gündür, *ortanca (medyan) nötrofil engrafman süresi 10 gün olarak saptanmıştır*. Bir hastada trombosit sayımı hiç 150.000/ μ L'nin altına düşmemiştir. En uzun trombosit engrafman süresi 17 gündür,

medyan trombosit engraftman süresi 9 gündür. Verilen mononükleer hücre miktarı, ortalama $6,07 \times 10^8/\text{kg}$ 'dır (en düşük $2,78 \times 10^8/\text{kg}$, en yüksek $15 \times 10^8/\text{kg}$). Yine verilen CD 34 miktarı ortalama $8,5 \times 10^6/\text{kg}$ 'dır ($2 \times 10^6/\text{kg}$ - $30 \times 10^6/\text{kg}$) (Tablo 5).

	nötrofil engraftmanı	tr. engraftmanı	mnh* $10^8/\text{kg}$	cd34* $10^6/\text{kg}$
Mean	9,69	9,19	6,0704	8,58
Median	10,00	9,00	4,8500	5,75
Minimum	3	0	2,78	2,0
Maximum	15	17	15,00	30,0

Tablo 5. Kök hücre naklinde verilen mononükleer hücre, CD 34 + hücre ile nötrofil ve trombosit engraftmanı

Hastalarda görülen infeksiyonlar Tablo 6'da özetlenmiştir.

Hasta	Tanı	odak1	kaynak1	odak2	kaynak2	odak3	kaynak3
RB	AML	OFN	.	OFN	CMV	.	.
BŞ	KML	OFN	S. hominis
FK	MDS	OFN	S. hominis
İY	AA	OFN	.	OFN	MRSE	.	.
NI	KML
SB	KML	akciğer	E. coli
SE	AML
AK	bifenotipik L	OFN	pseudomonas	akciğer	CMV	akciğer	E. coli
AK	AML	cilt	HSV	OFN	klebsiella	.	.
CC	AML	OFN	.	OFN	aspergillus	.	.
EE	ALL
GTK	ALL	OFN
HY	AML	OFN	.	akciğer	PCP	akciğer	fungus inf
HAŞ	AML
HT	AML	OFN	MRSE	OFN	S. capitis	.	.
MU	ALL	OFN
MT	ALL	OFN
ÖG	ALL	OFN	.	OFN	.	.	.
SL	ALL	OFN	.	kateter	.	.	.
SG	ALL	OFN
MA	KML
EA	Mantle Cell L	OFN	pseudomonas	OFN	fungus inf	.	.
CE	MM	OFN
FU	MM	akciğer	.	akciğer	fungus inf	.	.
MM	MM
Şİ	MM	OFN	.	kateter	.	.	.
SÖ	MM	OFN	.	akciğer	fungus inf	akciğer	PCP

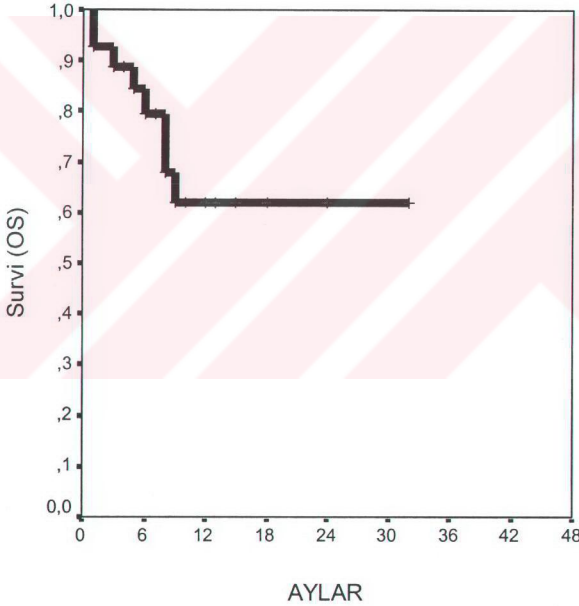
OFN: odaksız febril nötropeni.

MRSA: Metsilin rezistan staph. Aureus, MRSE: Metsilin rezistan staph epidermitis, S. Hominis: Staph hominis, S. Capitis: Staph. Capitis, AA: Aplastik anemi

Tablo 6: Kök hücre nakli yapılan hastalarda nakil sonrası infeksiyonlar.

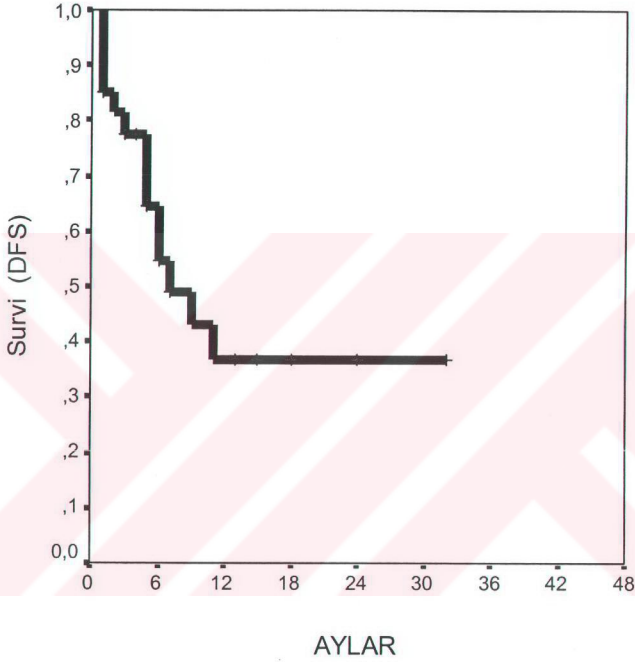
Hastaların toplam sağkalım (OS=overall survival) ve hastalıksız sağkalım (DFS=disease free survival) süreleri Kaplan-Meier analizi ile değerlendirildi. Sağkalım süreleri hastalığın başlangıç süreleri değil, kök hücre infüzyonuna başlanan ilk gün başlangıç olarak alındı. Hastaların takip süreleri medyan 14 ay (1 ile 37 ay) idi. Ayrıca en fazla yapılan işlem olması nedeniyle IV busulphan kullanılarak yapılan azaltılmış yoğunluklu hazırlama rejiminin kullanıldığı kök hücre nakli işlemleri de DFS ve OS açısından Kaplan-Meier analizi ile değerlendirildi. DFS değerlendirilmesinde, sadece hastalık relapsı değil aynı zamanda ölüme yol açabilen diğer herhangi bir sebep de hastalık relapsı gibi kabul edildi.

Kök hücre nakli yapılan tüm hastalarda 32 aylık Kaplan-Meier Analizi ile hesaplanan OS, %61,8 idi (şekil 6).



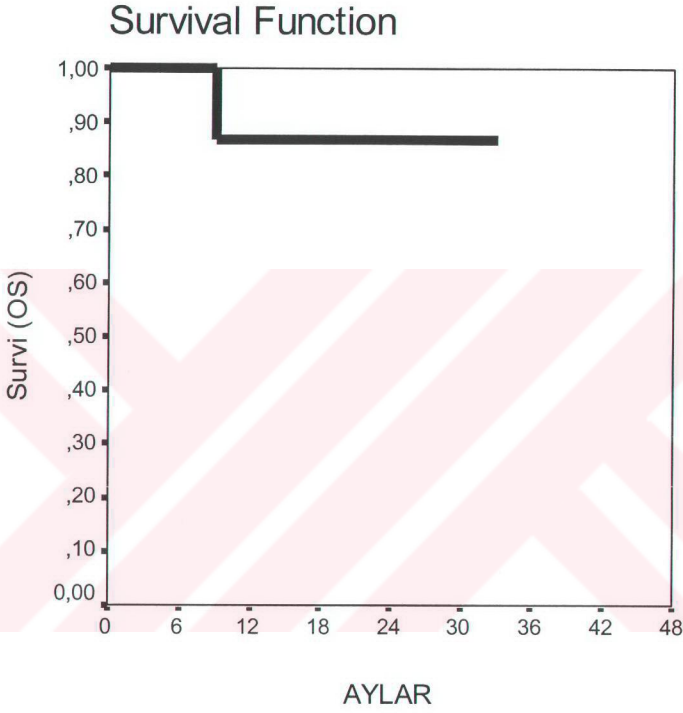
Şekil 6: Kök hücre nakli yapılan tüm hastalarda toplam sağkalım (OS)

Kaplan-Meier Analizi ile hesaplanan kök hücre nakli yapılan tüm hastalarda **32. ayda DFS, %37** idi. Bu hesaplamada en önemli handikapımız, lösemilerle beraber, multiple miyeloma hastalarının da aynı grup içinde değerlendirilmesidir. Bu nokta miyeloma hastaları için hastaliksız sağkalım değil, progresyonsuz sağkalımdan söz etmek daha doğrudur. (Şekil 7)



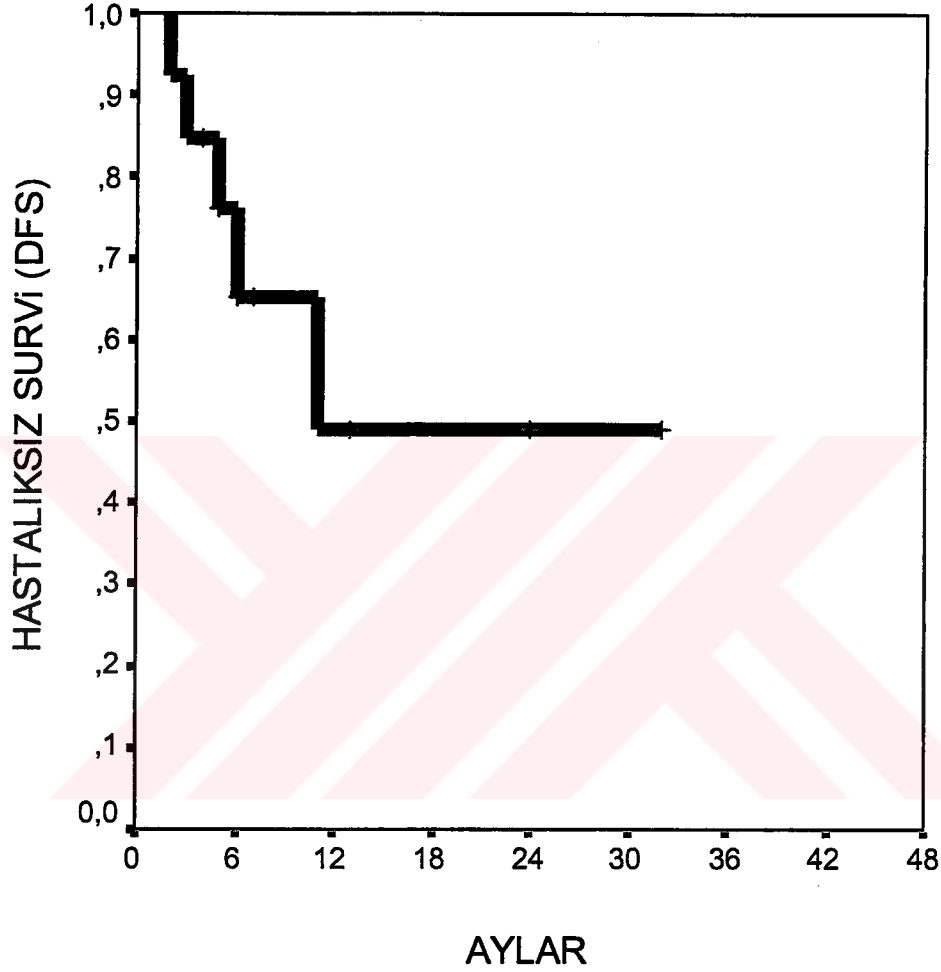
Şekil 7: Kök hücre nakli yapılan **Tüm Hastalarda** hastaliksız sağkalım (DFS)

Kaplan-Meier Analizi ile hesaplanan IV busulfex ile hazırlama rejimi uygulanan allojeneik kök hücre nakillerinde ise 32. ayda OS, %85,7 olarak hesaplanmıştır (Şekil 7)



Şekil 7: IV busulphan ile yapılan allojeneik nakillerde toplam sağkalım (OS)

Allojeneik kök hücre nakli yapılan IV busulphan alan hastalarda 32 aylık tahmin edilen DFS, %48,9 idi (Şekil 8).



Şekil 7: IV busulphan ile yapılan allojeneik nakillerde hastalıksız sağkalım (DFS)

HASTA	TANI	ÖLÜM SEBEBİ
RB	AML	KR. KC. GVHD+ CMV İnf
AK	Bifenotipik L	CMV İnf+vokal kord paralizisi+sepsis
NI	KML	Relaps Refrakter hastalık
SE	AML	İntihar
FK	MDS	Relaps
FU	MM	Sepsis
EA	NHL	Sepsis
HY	AML	Relaps

Tablo 7: Allojeneik kök hücre nakli yapılan hastalarda ölüm nedenleri

TARTIŞMA

Hacettepe Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Ünitesinde kayıtları elimizde olan ilk kemik iliği transplantasyonu 13/6/2001 tarihinde başlamış ve iki yataklı, laminer hava akımı ve hepafiltreli tek odada yapılmıştır. Daha sonra ikinci tek yataklı oda devreye girmiştir. Bu şartlarda Haziran 2004'e kadar 6 otolog ve 21 allojeneik kök hücre nakli yapılmıştır. Tüm hastaların 8'i (%30,8) ex olurken, 18'i (%69,8) halen yaşamaktadır.

Ancak bu sayılar hastaların tüm takibi boyunca olan durumunu doğru olarak ortaya koymamaktadır. Bu sebeple hastaların survi analizleri SPSS ile Kaplan-Meier survival analizi yöntemiyle yapıldı. Tahmin edilen 32 aylık tahmin edilen toplam sağkalım (OS) literatür ile uyumlu idi. Bu hesaplama yöntemine, tüm nakiller dahil edildiği için, belli hastalık ve belli nakil yöntemi hakkında tahmin yürüme şansımız olmadı. IV busulphan kullanılan hasta grubu daha homojen olduğu için bu gruptaki sonuçlar daha anlamlı ve tüm nakiller dikkate alındığında daha olumlu idi.

Tüm hastalara verilen TBI, sadece 200 cGy idi, bu nedenle gerek organ toksisitesi ve gerek TBI ile artan mortalite oranı bu hastalarda fazlaca gözlenmedi. Ancak relaps oranı oldukça yüksek seyretti.

Pek çok merkezde de uygulanan kök hücrelerinin periferik kandan toplanması işlemini ünitemizde de başarı ile uygulamaktayız. Halihazırda allojeneik ve otolog kök hücre nakli yapılan hastaların hepsinde periferik kan kök hücre nakli uygulanmıştır.

Otolog nakil yapılan hastada ilk yüz gün mortalitesi 2 (%7,6) olmuş, allojeneik nakil yapılan hastaların hiçbirinde ilk yüz gün mortalitesi olmamıştır. Bunu etkileyen en önemli faktör, ilk nakil yapılan hasta dışında hiçbir hastaya tam miyeloablatif hazırlama rejimi uygulanmamış olmasıdır.

Miyeloablatif hazırlama rejimi yalnızca bir hastaya, 4x1 mg/kg, 4 gün oral busulphan ve cyclophosphamide 200 mg/kg şeklinde uygulanmıştır. Bu hastada tam donör kimerizmi elde edilmiştir. Ancak hastada gelişen izole karaciğer kronik GVHD sebebiyle hasta 6 ay sonra kaybedilmiştir. Yalnızca bir hastaya uygulanması nedeniyle merkezimizde miyeloabatif rejimlerde gözlenen yan etkiler ve organ toksisistelerinin, diğer merkezlerle karşılaştırma olanağı olmamıştır.

Otolog transplantasyon yapılan hastalarda en önemli sorunlardan birisi kök hücre içine tümör hücrelerinin karışmasıdır. Uygun hazırlama rejimi kullanılan hastalarda tümör hücrelerinin ayıklanması zor olmakla beraber teknik olarak mümkün olabilmektedir.

Yapılan pek çok retrospektif çalışmada, tümör hücreleriyle kontamine ürün verilen hastalarda relaps riski daha yüksek olmaktadır. Akut lösemili hastalarda, cyclophosphamide'in aktif formuyla (4-hydroperoksicyclophosphamide) ya da mephosphamidle ex vivo muamele edilen ürünleri alan akut lösemi hastalarında lösemi riski daha az olmaktadır. Ancak bu yöntemde engrafman sorunları yaşanabilmektedir (57). Hem sebeple, hem de otolog kök hücre yapılan hastalardaki sonuçlar tartışmalı olduğu için merkezimizde, akut lösemi vakalarında otolog kök hücre nakli uygulamalarına sıcak bakılmamaktadır.

Düşük yoğunluklu hazırlama rejimi olarak üç farklı rejim uygulanmıştır. Üç KML hastasına, bir aplastik anemi hastasına ve bir TAR sendromu olan AML hastasına ve bir MDS hastasına Seattle grubu tarafından uygulanan Fludarabin /TBI 200 cGy ile nonmiyeloablatif hazırlama rejimi uygulanmış. Bu hastalardan KML hastalarının tümü ve MDS hastası relaps olmuştur. İki KML hastasında relaps Blastik faza olmuş ve bu hastalardan birisi kemoterapi alırken ex olmuş. Blastik faza relaps olan diğer hasta Idarubicin/ARA-C (3+7) ile remisyona girdikten sonra imatinib tedavisi almaya başlamıştır. Halen başka bir merkezin izleminde olan hasta bu tedaviyi almakta ve remisyonudadır. Kronik faza devam eden diğer KML hastasına da imatinib tedavisi başlanmış ve bu hasta da remisyonudadır. Aplastik anemi hastasında mikst kimerizm vardır ve remisyonudadır. TAR sendromu olan, AML hastası tam donör kimerizmi ile remisyonunda seyrederken özefagus CA gelişmiş ve opere olmuştur. Kök hücre transplantasyonu sonrasında başlayan ağır depresyonu ilaç ile tedavi ederken derinleşmiş, depresyon özefagus kanseri tedavisi sırasında daha derinleşmiş ve hasta intihar etmiştir. Seattle grubu tarafından kullanılan şema yavaş ilerleyen, ya da aplastik anemi gibi host hematopoezinin minimum olduğu durumda daha başarılı olurken, hızlı aktivite gösteren hematopoitik sistemin malign hastalıklarında aynı ölçüde faydalı görünmemektedir. MDS hastalarında ise kök hücre nakli ile sınırlı oranda başarı ve kür şansı vardır.

Diğer uygulanan hazırlama rejimi ise, Dr. Slavin tarafından uygulanan, [4 x 1 mg/kg oral busulphan 2 gün/fludarabin (veya 4 x 0,8 mg/kg IV busulphan/fludarabin 2 gün)] rejimdir (147). 13 hastaya bu rejim benzer şekilde uygulanırken, 1 KML hastasına sadece 1 gün busulphan verilerek uygulanmıştır. Birisi tam miyeloablatif olmak üzere iki hastaya oral busulphan verilmiş, bu hastaların tolerans zorluğu ve kan busulphan düzeyinin hastanemizde bakılamaması sebebiyle diğer hastalara IV busulphan tedavisi verilmiştir. IV busulphan hastalar tarafından daha iyi tolere edilmiş

ve sabit kan düzeyi sağlandığı için, biz hekimler tarafından da kendimizi daha güvende hissetmemize yol açmıştır. Tam miyeloablatif olmakla beraber, yoğunluğu azaltılmış hazırlama rejimi ile yapılan allojeneik nakillerde ilk yüz gün mortalitesi ünitemizde %0 olduğu gibi, tedavi gerektiren VOD gelişen hasta da yoktur.

Slavin rejimi uygulanan, (ya da modifiye edilerek uygulanan) 14 hastanın 1'i KML, biri bifenotipik lösemi, 7'si ALL ve 5'i AML hastası idi. KNL tanısı ile izlenen bir hastaya 9 yıl önce oral busulphan ile tam miyeloablatif hazırlama rejimi uygulanarak kemik iliği nakli yapılmış olduğu için, 4 x 0,8 mg/kg dozundaki IV busulphan 1 gün uygulanmıştır. Transplantasyon sonrası 4. ayında olan hasta remisyondadır. Bifenotipik lösemili bir hastaya oral busulphan ile iki günlük rejim uygulanmış. Hasta, CMV tedavisi sırasında gelişen ve vokal kord paralizisi sebebiyle entübe edilmiş ve entübasyon sonrası gelişen nozokomiyal pnömoniye bağlı kaybedilmiştir.

Son on yılda, AML ile ilgili en önemli gelişme, bazı sitogenetik anomalilerin prognozla ilgisinin gösterilmesidir (116). Hastanın sitogenetik özellikleri, çoğu lösemi uzmanı için transplantasyon zamanının belirlenmesi için en önemli faktördür. İyi sitogenetik prognoz kriteri olan [t(15;17), t(8;21), inv(16), t(16;16), del (16q)] hastalarda, indüksiyon tedavisi sonrası CR gelişenlerde, konsolidasyon sonrası izlem önerilmektedir. İyi prognoz kriteri olanlardan, PR ya da relaps olan hastalarda, orta ve kötü prognozlu hastaların indüksiyon ve konsolidasyon kemoterapileri sonrasında uygun akraba donörü varsa Allo KHT yapılmalı yoksa HLA uyumlu akraba dışı donörü varsa bu kişiden kök hücre nakli yapılmalıdır. Bölümümüzde AML hastalarında rutin sitogenetik analiz, PCR ile mutasyonların taranması, kardeş ve ebeveynlerden HLA grubu tayini yapılmaktadır. Bu şekilde uygun akraba donörü saptanan ve kötü prognoz kriteri saptanan 5 hastaya, birisine annesinden olmak üzere kök hücre nakli yapılmıştır. Eğer hastalarda iyi prognoz kriterlerine sahip ise relaps olmadığı sürece kök hücre nakli yapılmamaktadır.

ALL heterojen bir hastalık olduğundan, çeşitli subtipleri; klinik prezentasyon, tedaviye yanıt, laboratuvar parametreleri, prognoz açısından farklılıklar gösterir. Bu anlamda belirli ALL tiplerinde (matür B, T-ALL) kür şansı %50 oranını aşarken, Philadelphia kromozomu (Ph) veya (BCR-ABL) pozitif ALL de lösemisiz yaşam oranı çok daha azdır. Bu açıdan ALL tanısı almış hastalarda prognostik parametrelerin (immunfenotipleme, sitogenetik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin) başlangıçta doğru değerlendirilmesi tedavi ya da kök hücre transplantasyonu kararını etkileyecek en önemli faktördür (124).

Başlıca prognostik parametreler, tanı anında yüksek lökosit sayısı, ileri yaş, prognozu olumsuz etkileyen sitogenetik değişikliğin varlığı, kemoterapiye yavaş yanıt olarak özetlenebilir.

Bölümümüzde ALL hastalarında risk faktörü olmadığı durumlarda standart tedavi olarak, orta veya yüksek riskli hastalarda nonmiyeloablative allojeneik kök hücre nakli tercih edilmektedir. Bu şekilde 7 hastaya kök hücre nakli yapılmıştır, 7 ALL hastasından 3'ü kısa sürede relaps olmuş, diğer 4'ü ise halen hastalısız olarak takip edilmektedir. Bu sonuçlar ile istatistiksel analiz yapmak uygun olmamakla beraber, bu transplantasyon yönteminin AML hastalarında daha iyi, ALL hastalarında ise yeterince uygun bir yöntem olmadığı izlenimi edinilmektedir. Yine de bazı özel koşullarda (yaş, infeksiyonlar vs.), düşük yoğunluklu rejimler ALL hastalarında kullanılabilir. Ancak bu konuda kesin karar vermek için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır

Transplant hastalarının tedavisinde G-CSF, GM-CSF, eritropoietin (EPO), TPO ve megakaryosit büyüme ve gelişme faktörlerinin yeri araştırılmıştır. Hematopoietik büyüme faktörleri mobilizasyon ve transplantasyon sonrası hematopoietik toparlanmayı kolaylaştırması için kullanılmaktadır. Tüm hastalarımızda transplantasyon sonrası engraftmanını hızlandırmak, böylece hastaları, nötropenik dönemde infeksiyöz komplikasyonlardan korumak ve hastanede kalış sürelerini kısaltmak amacıyla G-CSF kullanılmıştır. Ayrıca sadece bir hastamızda ferritin değeri çok yüksek olduğu için, şelasyon tedavisinin komplikasyonlarından korumak amacıyla, eritropoietin verilerek hemoglobin yükseltilerek flebotomi yapılmıştır.

Ünitemizde yalnızca bir lenfoma hastasına otolog kök hücre nakli uygulanmış ve bu hasta lökosit engraftmanı sürecinde sepsis sebebiyle exitus olmuştur. Otolog kök hücre nakli yapılan 5 MM hastasının birinde işlem sırasında, kök hücreler muhtemelen akciğere sekestrte olmuş, hastada akut solunum yetmezliği tablosu gelişmiş ve bu hasta da lökosit engraftmanı olduktan sonra sepsis tablosu ile kaybedilmiştir. Diğer 4 MM hastası 1 ila 18 aydır tam remisyonda olarak takip edilmektedir. Bu hastalara genellikle 180 mg/m² dozunda, yaşlı hastalarda 140 mg/m² melphalan ile hazırlama rejimi uygulanmıştır. Melphalan ile hazırlama rejimi MM için otolog kök hücre naklinde uygulanan standart rejimdir ve sağkalım üzerine olumlu etkisi gösterilmiştir.

Hematopoietik kök hücre nakli yapılan hastalarda rutin IV nütrisyon desteği verilmesi tartışmalı bir konudur ve maliyet üzerine olumsuz etkisi olmaktadır. Bu

sebeple, hastalarımızın oral kalori alımı yeterli olduğu sürece IV hiperalbuminasyon uygulamasından kaçınılmıştır.

Solunum sistemi transplant hastalarında en sık infeksiyongiriş yeri ve pnömoni ile sinüzit de aspergillus bağlı en sık görülen infeksiyonlardır. Kök hücre transplantasyonu sonrasında görülen beyin absesinin en sık nedeni aspergillus'tur (95). Bronkoalveoler lavajda pozitif sonuç, aspergillus için tanısal olmakla beraber, negatif sonuç aspergillus infeksiyonunu ekarte ettirmez. HEPAfiltre (high efficiency particulate air filter) ile transplant hastalarında nozokomiyal aspergillus infeksiyon sıklığı anlamlı derecede azaltılmıştır (96).

Kök hücre nakli için kullanılan odalarımızda, hepafiltre ve laminar hava akımı kullanılması dolayısıyla, hastalarımızda fungal infeksiyonlar, özellikle aspergillosis görülme sıklığı, normal iç hastalıkları servisinde normal hasta yatağında kemoterapi alan hastalara göre düşüktür. Ancak hastanemizde bu oranlar hesaplanmadığı için, istatistiksel olarak karşılaştıramamıştır. Hastalarımızda düşük yoğunluklu rejimler kullanıldığı ve nötropeni süreleri kısa olduğu için, bakteriyel ve viral infeksiyon sıklığı ve şiddetinin az olduğu dikkati çekmektedir. Bu nedenle transplant hastalarımızda ilk 100 gün mortalitesi düşük bulunmuştur.

Değişik kök hücre nakli merkezlerinin kendi hasta gruplarında transplantasyona ilişkin risk gruplarını ve tedavi sonuçları ile ilişkilerini belirlemeleri özellikle hematolojik neoplazisi olan hastalar için büyük önem taşımaktadır. Sonraki aşamada her merkezin sonuçlarını bölgesel-ülkesel ve uluslararası veriler ile karşılaştırarak çok yönlü bir şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Negrin RS, Blume KG. Allogeneic and autologous hematopoietic cell transplantation. In: Beutler E, Coller BS et al. Williams hematology McGraw Hill Press, 2001;209-49
2. Osgood EE, Riddle MC, Mathew TJ: Aplastic anemia treated with daily transfusions and intravenous marrow: Case report. *Ann Intern Med.* 1939; 13:357.
3. Jacobson LO, Marks EK, Robson MJ, et al: Effect of spleen protection on mortality following X- irradiation. *J Lab Clin Med.* 1949; 34: 1538.
4. Lorenz E, Uphoff D, Reid TR, Shelton E: Modification of irradiation injury in mice and guinea pigs by bone marrow injections. *J Natl Cancer Inst.* 1951, 12:197-201.
5. Manthe G, Amiel JL, Schwarzenberg L, et al: Successful allogeneic bone marrow transplantation in man: chimerism, induced specific tolerance and possible anti leukemic effects. *Blood* 1965, 25:179
6. Cheever MA, Fefer A, Greenberg PD, Appelbaum F, Armitage JO, Buckner CD, Sale GE, Storb R, et al: Treatment of hairy-cell leukemia with chemoradiotherapy and identical-twin bone-marrow transplantation. *N Engl J Med.* 1982 19;307:479-81.
7. Buckner CD, Epstein RB, Rudolph RH, Clift RA, Storb R, et al: Allogeneic marrow engraftment following whole body irradiation in a patient with leukemia. *Blood.* 1970 ;35:741-50.
8. Thomas ED, Storb R, Clift RA, Fefer A, et al: Bone-marrow transplantation (second of two parts). *N Engl J Med.* 1975; 292:895-902.
9. Appelbaum FR, Herzig GP, Ziegler JL, Graw RG, Levine AS, Deisseroth AB. Successful engraftment of cryopreserved autologous bone marrow in patients with malignant lymphoma. *Blood* 1978; 52: 85-95.
10. Thomas ED, Storb R. Technique for human marrow grafting. *Blood* 1970; 36: 507-515.
11. Thomas ED, Storb R, Clift RA et al. Bone marrow transplantation. *N Eng J Med* 1975; 292: 832-843.
12. Kernan NA, Flomenberg N, Dupont B et al. Graft rejection in recipients of T-cell-depleted HLA -nonidentical marrow transplants for leukemia. *Transplantation* 1987; 43: 842-847.
13. Sandell L, Johnson G, Przepiorka D et al. Phenotype and function of T-cells associated with marrow graft failure and rejection. In: Martelli MF, Grignani F, Reisner Y, eds. *T-Cell Depletion in Allogeneic Bone Marrow Transplantation.* Sereno Symposia Review No.13, New York: Raven Press, 1988; 49-56.
14. Areman EM, Deeg HJ, Sacher RA. *Bone Marrow and Stem Cell Processing: A Manual of Current Techniques.* Philadelphia: F.A. Davis & Co., 1992.
15. Anderson KC, Barut BA, Ritz J et al. Monoclonal antibody-purged autologous bone marrow transplantation therapy for multiple myeloma. *Blood* 1991; 77: 712-720.
16. Foon KA, Tood R F III. Immunologic classification of leukemia and lymphoma. *Blood* 1986; 68: 1-31.

17. Areman EM, Deeg HJ, Sacher RA. Bone Marrow and Stem Cell Processing: A Manual of Current Techniques. Philadelphia: F.A. Davis & Co., 1992.
18. Bender JG, Unverzagt K, Walker DE et al. Phenotypic analysis and characterization of CD34+ cells from normal human bone marrow, cord blood, peripheral blood, and mobilized peripheral blood from patients undergoing autologous stem cell transplantation. *Clin Immunol Immunopathol* 1994; 70: 10-18.
19. Juttner CA, To LB, Haylock DN et al. Circulating autologous stem cells collected in very early remission from acute non-lymphoblastic leukemia produce prompt but incomplete hematopoietic reconstitution after high dose melphelan or supralethal chemoradiotherapy. *Br J Haematol* 1985; 61: 739-745.
20. Lopez M, Mortel O, Pouillart P et al. Infusion of autologous peripheral blood nucleated cells hastens hematological recovery after high dose chemotherapy and autologous transplantation of bone marrow. *Bone Marrow Transplant* 1990; 5: 44-45.
21. Campos L, Bastion Y, Roubi N et al. Peripheral blood stem cells harvested after chemotherapy and GM-CSF for treatment intensification in patients with advanced lymphoproliferative diseases. *Leukemia* 1993; 7: 1409-1415.
22. Siena S, Bregni M, Brando B et al. Circulation of CD34+ hematopoietic stem cells in the peripheral blood of high-dose cyclophosphamide treated patients: enhancement by intravenous recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Blood* 1989; 74: 1905-1914.
23. Körbling M, Burke P, Braine H et al. Successful engraftment of blood -derived normal hematopoietic stem cells in chronic myelogenous leukemia. *Exp Hematol* 1981; 9: 684-690
24. Sharp JG, Armitage J, Crouse D et al. Are occult tumor cells present in peripheral stem cell harvests of candidates for autologous transplantation? In: Dicke KA, Spitzer G, Jagannath S et al., eds. *Autologous Bone Marrow Transplantation: Proceedings of the Fourth International Symposium*, 1989; 693-696.
25. 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.
26. Touraine JL. Transplantation of both fetal liver and thymus in severe combined immunodeficiencies: interaction between donor's and recipient's cells. In: Lucarelli G, Fliedner TM, Gale RP, eds. *Fetal Liver Transplantation*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1980; 276-283
27. Sandmaier BM, Storb R, Kinley J et al. Evidence of allogeneic stromal engraftment in the bone marrow using canine mesenchymal stem cells. *Blood* 1998; 92: 116a.
28. Pittinger MF, Mackay AM, Beck SC et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 1999; 284: 318-3.

29. Blume KG, Amylon MD. The evaluation counseling of candidates for hematopoietic stem cell transplantation in: Thomas DE, Blume KG, Forman SJ.
30. Villela L, Sureda A, Canals C, Sanz MA Jr, Martino R, Valcarcel D, Altes A, Briones J, Gomez M, Brunet S, Sierra J. Low transplant related mortality in older patients with hematologic malignancies undergoing autologous stem cell transplantation. *Haematologica*. 2003 ;88: 300-5.
31. Georges GE, Maris M, Sandmaier BM, Malone DG, Feinstein L, Niederweiser D, Shizuru JA, McSweeney PA, Chauncey TR, Agura E, Little MT, Sahebi F, Hegenbart U, Pulsipher MA, Bruno B, Forman S, Woolfrey AE, Radich JP, Blume KG, Storb R. Related and unrelated nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation for malignant diseases. *Int J Hematol*. 2002; 76 Suppl 1:184-9.
32. Goldberg SL, Klumpp TR, Magdalinski AJ, Mangan KF. Value of the pretransplant evaluation in predicting toxic day-100 mortality among blood stem-cell and bone marrow transplant recipients. *J Clin Oncol*. 1998 ;16:3796-802.
33. Deeg HJ. New strategies for prevention and treatment of graft-versus-host disease and for induction of graft-versus-leukemia effects. *Int J Hematol*. 2003 ;77:15-21.
34. Parikh CR, McSweeney PA, Korular D, Ecker T, Merouani A, Taylor J, Slat-Vasquez V, Shpall EJ, Jones RB, Bearman SI, Schrier RW. Renal dysfunction in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Kidney Int*. 2002; 62: 566-73.
35. Robinson SP, Goldstone AH, Mackinnon S, Carella A, Russell N, de Elvira CR, Taghipour G, Schmitz N; Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation. Chemoresistant or aggressive lymphoma predicts for a poor outcome following reduced-intensity allogeneic progenitor cell transplantation: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation. *Blood*. 2002 Dec 15;100:4310-6.
36. Hematopoietic cell transplantation Blackwell Science 2nd edition, 1998; 371-381 Williams LA, Mc Carthy PL patient and donor evaluation in: burt RK, Deeg JD, Lothian TS, Santos GW, Bone marrow aspiration Landes Bioscience 1st edition. 199-14-21.
37. Sucak GT. Kök hücre transplantasyonu için donör seçimi. *Türkiye klin. Hematol*. 2003;1:1-6.
38. Yagci M, Sucak GT, Haznedar R. Fludarabin and risk of hepatitis B virus reactivation in chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol*. 2000; 64:233-4.
39. Strasser SI, McDonald GB. Hepatitis viruses and hematopoietic cell transplantation: A guide to patient and donor management. *Blood*. 1999; 15;93:1127-36.
40. Sucak GT. Hematopoietik kök hücre nakil adayının nakil öncesi değerlendirilmesi. *Türkiye klin. Hematol*. 2003;1:1-6
41. Frey P, Stinson T, Siston A, Knight SJ, Ferdman E, Traynor A, O'Gara K, Rademaker A, Bennett C, Winter JN. Lack of caregivers limits use of outpatient hematopoietic stem cell transplant program. *Bone Marrow Transplant*. 2002;30:741-8.
42. Deeg HJ, Flournoy N, Sullivan KM, Sheehan K, Buckner CD, Sanders JE, Storb R, 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.
43. Clift RA, Buckner CD, Appelbaum FR, Bearman SI, Petersen FB, Fisher LD, Anasetti C, Beatty P, Bensinger WI, Doney K, et al. Allogeneic marrow transplantation in patients with acute myeloid leukemia in first remission: a randomized trial of two irradiation regimens. *Blood*. 1990 1;76:1867-71.
 44. Clift RA, Buckner CD, Appelbaum FR, Bryant E, Bearman SI, Petersen FB, Fisher LD, Anasetti C, Beatty P, Bensinger WI, et al. Allogeneic marrow transplantation in patients with chronic myeloid leukemia in the chronic phase: a randomized trial of two irradiation regimens. *Blood*. 1991 15;77:1660-5.
 45. Thomas ED, Buckner CD, Banaji M, Clift RA, Fefer A, Flournoy N, Goodell BW, Hickman RO, Lerner KG, Neiman PE, Sale GE, Sanders JE, Singer J, Stevens M, Storb R, Weiden PL. One hundred patients with acute leukemia treated by chemotherapy, total body irradiation, and allogeneic marrow transplantation. *Blood*. 1977;49:511-33.
 46. Horning SJ, Negrin RS, Chao JC, Long GD, Hoppe RT, Blume KG. Fractionated total-body irradiation, etoposide, and cyclophosphamide plus autografting in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 1994;12:2552-8.
 47. Long GD, Amylon MD, Stockerl-Goldstein KE, Negrin RS, Chao NJ, Hu WW, Nademanee AP, Snyder DS, Hoppe RT, Vora N, Wong R, Niland J, Reichardt VL, Forman SJ, Blume KG. Fractionated total-body irradiation, etoposide, and cyclophosphamide followed by allogeneic bone marrow transplantation for patients with high-risk or advanced-stage hematological malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant*. 1997;3:324-30.
 48. Tutschka PJ, Copelan EA, Klein JP. Bone marrow transplantation for leukemia following a new busulphan and cyclophosphamide regimen. *Blood*. 1987;70:1382-8.
 49. Clift RA, Buckner CD, Thomas ED, Bensinger WI, Bowden R, Bryant E, Deeg HJ, Doney KC, Fisher LD, Hansen JA, et al. Marrow transplantation for chronic myeloid leukemia: a randomized study comparing cyclophosphamide and total body irradiation with busulphan and cyclophosphamide. *Blood*. 1994 15;84:2036-43.
 50. Ringden O, Remberger M, Ruutu T, Nikoskelainen J, Volin L, Vindelov L, Parkkali T, Lenhoff S, Sallerfors B, Mellander L, Ljungman P, Jacobsen N. Increased risk of chronic graft-versus-host disease, obstructive bronchiolitis, and alopecia with busulphan versus total body irradiation: long-term results of a randomized trial in allogeneic marrow recipients with leukemia. *Nordic Bone Marrow Transplantation Group*. *Blood*. 1999 1;93:2196-201.
 51. Wheeler C, Antin JH, Churchill WH, Come SE, Smith BR, Bublely GJ, Rosenthal DS, Rappaport JM, Ault KA, Schnipper LE, et al. Cyclophosphamide, carmustine, and etoposide with autologous bone marrow transplantation in refractory Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma: a dose-finding study. *J Clin Oncol*. 1990;8:648-56.

52. Reece DE, Barnett MJ, Connors JM, Fairey RN, Fay JW, Greer JP, Herzig GP, Herzig RH, Klingemann HG, LeMaistre CF, et al. Intensive chemotherapy with cyclophosphamide, carmustine, and etoposide followed by autologous bone marrow transplantation for relapsed Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*. 1991;9:1871-9. Erratum in: *J Clin Oncol* 1992 Jan;10(1):170.
53. Appelbaum FR, Matthews DC, Eary JF, Badger CC, Kellogg M, Press OW, Martin PJ, Fisher DR, Nelp WB, Thomas ED, et al. The use of radiolabeled anti-CD33 antibody to augment marrow irradiation prior to marrow transplantation for acute myelogenous leukemia. *Transplantation*. 1992;54:829-33.
54. Matthews DC, Appelbaum FR, Eary JF, Fisher DR, Durack LD, Bush SA, Hui TE, Martin PJ, Mitchell D, Press OW, et al. Development of a marrow transplant regimen for acute leukemia using targeted hematopoietic irradiation delivered by ¹³¹I-labeled anti-CD45 antibody, combined with cyclophosphamide and total body irradiation. *Blood*. 1995 15;85:1122-31.
55. Slavin S, Nagler A, Naparstek E, Kapelushnik Y, Aker M, Cividalli G, Varadi G, Kirschbaum M, Ackerstein A, Samuel S, Amar A, Brautbar C, Ben-Tal O, Eldor A, Or R. Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. *Blood*. 1998 Feb 1;91(3):756-63.
56. McSweeney PA, Storb R. Mixed chimerism: preclinical studies and clinical applications. *Biol Blood Marrow Transplant*. 1999;5:192-203.
57. Gorin NC, Aegerter P, Auvert B, Meloni G, Goldstone AH, Burnett A, Carella A, Korbling M, Herve P, Maraninchi D, et al. Autologous bone marrow transplantation for acute myelocytic leukemia in first remission: a European survey of the role of marrow purging. *Blood*. 1990 15;75:1606-14.
58. Gazitt Y, Reading CC, Hoffman R, Wickrema A, Vesole DH, Jagannath S, Condino J, Lee B, Barlogie B, Tricot G. Purified CD34+ Lin- Thy+ stem cells do not contain clonal myeloma cells. *Blood*. 1995 1; 86: 381-9.
59. Schouten HC, Sizoo W, van 't Veer MB, Hagenbeek A, Lowenberg B. Incomplete chimerism in erythroid, myeloid and B lymphocyte lineage after T cell-depleted allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1988 ;3:407-12.
60. Durnam DM, Anders KR, Fisher L, O'Quigley J, Bryant EM, Thomas ED. Analysis of the origin of marrow cells in bone marrow transplant recipients using a Y-chromosome-specific in situ hybridization assay. *Blood*. 1989 1;74:2220-6.
61. Min GL, Hibbin J, Arthur C, Apperley J, Jeffreys A, Goldman J. Use of minisatellite DNA probes for recognition and characterization of relapse after allogeneic bone marrow transplantation. *Br J Haematol*. 1988 68:195-201.
62. Lawler M, McCann SR, Conneally E, Humphries P. Chimaerism following a llogeneic bone marrow transplantation: detection of residual host cells using the polymerase chain reaction. *Br J Haematol*. 1989 ;73:205-10.
63. Bryant E, Martin PJ. Documentation of engraftment and characterization of chimerism

- following hematopoietic cell transplantation. In: *Hematopoietic Cell Transplantation*. Ed. Thomas ED, Blume KG and Forman SJ. 2nd Ed. Blackwell Science, Malden. pp. 197-206.
64. Appelbaum FR, Nemunaitis J. Recombinant human granulocyte macrophage colony stimulating factor (rhGM-CSF) following autologous marrow transplantation in man. *Behring Inst Mitt*. 1988 ;83:145-8.
 65. Nemunaitis J, Singer JW, Buckner CD, Hill R, Storb R, Thomas ED, Appelbaum FR. Use of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in autologous marrow transplantation for lymphoid malignancies. *Blood*. 1988 ;72:834-6.
 66. Gulati SC, Bennett CL. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) as adjunct therapy in relapsed Hodgkin disease. *Ann Intern Med*. 1992 ;116:177-82.
 67. Sheridan WP, Begley CG, Juttner CA, Szer J, To LB, Maher D, McGrath KM, Morstyn G, Fox RM. Effect of peripheral-blood progenitor cells mobilised by filgrastim (G-CSF) on platelet recovery after high-dose chemotherapy. *Lancet*. 1992 ;339:640-4.
 68. Schmitz N, Linch DC, Dreger P, Goldstone AH, Boogaerts MA, Ferrant A, Demuyneck HM, Link H, Zander A, Barge A. Randomised trial of filgrastim-mobilised peripheral blood progenitor cell transplantation versus autologous bone-marrow transplantation in lymphoma patients. *Lancet*. 1996;347:353-7. Erratum in: *Lancet* 1996 ;347:914.
 69. Suzue T, Takaue Y, Watanabe A, Kawano Y, Watanabe T, Abe T, Kuroda Y, Matsushita T, Kikuta A, Iwai A, et al. Effects of rhG-CSF (filgrastim) on the recovery of hematopoiesis after high-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in children: a report from the Children's Cancer and Leukemia Study Group of Japan. *Exp Hematol*. 1994;22:1197-202.
 70. Beguin Y, Clemons GK, Oris R, Fillet G. Circulating erythropoietin levels after bone marrow transplantation: inappropriate response to anemia in allogeneic transplants. *Blood*. 1991;77:868-73.
 71. Chao NJ, Schriber JR, Long GD, Negrin RS, Catalico M, Brown BW, Miller LL, Blume KG. A randomized study of erythropoietin and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) versus placebo and G-CSF for patients with Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma undergoing autologous bone marrow transplantation. *Blood*. 1994 ;83:2823-8.
 72. Biggs JC, Atkinson KA, Booker V, Concannon A, Dart GW, Dodds A, Downs K, Szer J, Turner J, Worthington R. Prospective randomised double-blind trial of the in vivo use of recombinant human erythropoietin in bone marrow transplantation from HLA-identical sibling donors. The Australian Bone Marrow Transplant Study Group. *Bone Marrow Transplant*. 1995 ;15:129-34.
 73. Schmidt GM, Blume KG, Bross KJ, Spruce WE, Waldron JC, Levine R. Parenteral nutrition in bone marrow transplant recipients. *Exp Hematol*. 1980 8:506-11.
 74. Weisdorf SA, Lysne J, Wind D, Haake RJ, Sharp HL, Goldman A, Schissel K, McGlave PB, Ramsay NK, Kersey JH. Positive effect of prophylactic total parenteral nutrition on long-term outcome of bone marrow transplantation. *Transplantation*. 1987;43:833-8

75. Coghlin Dickson TM, Wong RM, offrin RS, Shizuru JA, Johnston LJ, Hu WW, Blume KG, Stockerl-Goldstein KE. Effect of oral glutamine supplementation during bone marrow transplantation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2000;24:61-6.
76. Farrell CL, Bready JV, Rex KL, Chen JN, DiPalma CR, Whitcomb KL, Yin S, Hill DC, Wiemann B, Starnes CO, Havill AM, Lu ZN, Aukerman SL, Pierce GF, Thomason A, Potten CS, Ulich TR, Lacey DL. Keratinocyte growth factor protects mice from chemotherapy and radiation-induced gastrointestinal injury and mortality. *Cancer Res.* 1998 1;58:933-9.
77. van der Meer JW, Guiot HF, van den Broek PJ, van Furth R. Infections in bone marrow transplant recipients. *Semin Hematol.* 1984;21:123-40.
78. Momin F, Chandrasekar PH. Antimicrobial prophylaxis in bone marrow transplantation. *Ann Intern Med.* 1995 1;123:205-15.
79. Villablanca JG, Steiner M, Kersey J, Ramsay NK, Ferrieri P, Haake R, Weisdorf D. The clinical spectrum of infections with viridans streptococci in bone marrow transplant patients. *Bone Marrow Transplant.* 1990;5:387-93.
80. Winston DJ. Prophylaxis and treatment of infection in the bone marrow transplant recipient. *Curr Clin Top Infect Dis.* 1993;13:293-321. Review.
81. Meyers JD. Infections in marrow recipients. In: Mandell GL, Douglis RG, Bennett JE, eds. *Principles and practices of infectious diseases*, 2nd ed. New York: John Wiley and sons, 1985: 1674-1676
82. Sullivan KM, Parkman R. The pathophysiology and treatment of graft-versus-host disease. *Clin Haematol.* 1983 ;12:775-89.
83. Sullivan KM, Kopecky KJ, Jocom J, Fisher L, Buckner CD, Meyers JD, Counts GW, Bowden RA, Peterson FB, Witherspoon RP, et al. Immunomodulatory and antimicrobial efficacy of intravenous immunoglobulin in bone marrow transplantation. *N Engl J Med.* 1990 Sep 13;323:705-12.
84. Riley DK, Galgiani JN, O'Donnell MR, Ito JI, Beatty PG, Evans TG. Coccidioidomycosis in bone marrow transplant recipients. *Transplantation.* 1993 ;56:1531-3.
85. Rousey SR, Russler S, Gottlieb M, Ash RC. Low-dose amphotericin B prophylaxis against invasive *Aspergillus* infections in allogeneic marrow transplantation. *Am J Med.* 1991;91:484-92.
86. O'Donnell MR, Schmidt GM, Tegtmeier BR, Faucett C, Fahey JL, Ito J, Nademanee A, Niland J, Parker P, Smith EP, et al. Prediction of systemic fungal infection in allogeneic marrow recipients: impact of amphotericin prophylaxis in high-risk patients. *J Clin Oncol.* 1994;12:827-34.
87. Wingard JR. Fungal infections after bone marrow transplant. *Biol Blood Marrow Transplant.* 1999;5:55-68.
88. Goodman JL, Winston DJ, Greenfield RA, Chandrasekar PH, Fox B, Kaizer H, Shaddock RK, Shea TC, Stiff P, Friedman DJ, et al. A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. *N Engl J Med.* 1992 26;326:845-51.

89. Lecciones JA, Lee JW, Navarro EE, Witebsky FG, Marshall D, Steinberg SM, Pizzo PA, Walsh TJ. Vascular catheter-associated fungemia in patients with cancer: analysis of 155 episodes. *Clin Infect Dis*. 1992;14:875-83.
90. Pfaller MA, Diekema DJ, Jones RN, Messer SA, Hollis RJ; SENTRY Participants Group. Trends in antifungal susceptibility of *Candida* spp. isolated from pediatric and adult patients with bloodstream infections: SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997 to 2000. *J Clin Microbiol*. 2002 ;40:852-6.
91. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, Thompson-Moya L, Smietana J, Lupinacci R, Sable C, Kartsonis N, Perfect J; Caspofungin Invasive Candidiasis Study Group. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med*. 2002 19;347:2020-9.
92. Bjerke JW, Meyers JD, Bowden RA. Hepatosplenic candidiasis--a contraindication to marrow transplantation? *Blood*. 1994 15;84:2811-4.
93. Walter EA, Bowden RA. Infection in the bone marrow transplant recipient. *Infect Dis Clin North Am*. 1995;9:823-47.
94. Marr KA, Carter RA, Boeckh M, Martin P, Corey L. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors. *Blood*. 2002 15;100:4358-66.
95. Hagensee ME, Bauwens JE, Kjos B, Bowden RA. Brain abscess following marrow transplantation: experience at the Fred Hutchinson Cancer Research Center, 1984-1992. *Clin Infect Dis*. 1994;19:402-8.
96. Pirsch JD, Maki DG. Infectious complications in adults with bone marrow transplantation and T-cell depletion of donor marrow. Increased susceptibility to fungal infections. *Ann Intern Med*. 1986 ;104:619-31.
97. Roling EE, Klepser ME, Wasson A, Lewis RE, Ernst EJ, Pfaller MA. Antifungal activities of fluconazole, caspofungin (MK0991), and anidulafungin (LY 303366) alone and in combination against *Candida* spp. and *Cryptococcus neoformans* via time-kill methods. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2002 ;43:13-7.
98. Perea S, Gonzalez G, Fothergill AW, Kirkpatrick WR, Rinaldi MG, Patterson TF. In vitro interaction of caspofungin acetate with voriconazole against clinical isolates of *Aspergillus* spp. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002 ;46:3039-41.
99. Zaia JA. Epidemiology and pathogenesis of cytomegalovirus disease. *Semin Hematol*. 1990 ;27(2 Suppl 1):5-10; discussion 28-9.
100. Bowden RA, Sayers M, Flournoy N, Newton B, Banaji M, Thomas ED, Meyers JD. Cytomegalovirus immune globulin and seronegative blood products to prevent primary cytomegalovirus infection after marrow transplantation. *N Engl J Med*. 1986 17;314:1006-10.
101. Reed EC, Bowden RA, Dandliker PS, Lilleby KE, Meyers JD. Treatment of cytomegalovirus pneumonia with ganciclovir and intravenous cytomegalovirus immunoglobulin in patients with bone marrow transplants. *Ann Intern Med*. 1988 15;109:783-8.

102. Reed EC, Wolford JL, Kopecky KJ, Lilleby KE, Dandliker PS, Todaro JL, McDonald GB, Meyers JD. Ganciclovir for the treatment of cytomegalovirus gastroenteritis in bone marrow transplant patients. A randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 1990 1;112:505-10.
103. Ljungman P, Deliliers GL, Platzbecker U, Matthes-Martin S, Bacigalupo A, Einsele H, Ullmann J, Musso M, Trensche R, Ribaud P, Bornhauser M, Cesaro S, Crooks B, Dekker A, Gratecos N, Klingebiel T, Tagliaferri E, Ullmann AJ, Wacker P, Cordonnier C. Cidofovir for cytomegalovirus infection and disease in allogeneic stem cell transplant recipients. The Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood.* 2001 15;97:388-92.
104. Walter EA, Greenberg PD, Gilbert MJ, Finch RJ, Watanabe KS, Thomas ED, Riddell SR. Reconstitution of cellular immunity against cytomegalovirus in recipients of allogeneic bone marrow by transfer of T-cell clones from the donor. *N Engl J Med.* 1995 19;333:1038-44.
105. Locksley RM, Flournoy N, Sullivan KM, Meyers JD. Infection with varicella-zoster virus after marrow transplantation. *J Infect Dis.* 1985 ;2:1172-81.
106. van Esser JW, van der Holt B, Meijer E, Niesters HG, Trensche R, Thijsen SF, van Loon AM, Frassoni F, Bacigalupo A, Schaefer UW, Osterhaus AD, Gratama JW, Lowenberg B, Verdonck LF, Cornelissen JJ. Epstein-Barr virus (EBV) reactivation is a frequent event after allogeneic stem cell transplantation (SCT) and quantitatively predicts EBV-lymphoproliferative disease following T-cell-depleted SCT. *Blood.* 2001 15;98:972-8.
107. Walter E, Cahuncey T, Boeck M, et al. PCP prophylaxis after marrow transplantation: efficacy of trimethoprim sulphamethoxazole (TS), role of TS desensitization and IV pentamidine. *ICA AC 1993; 125 (Abstract)*
108. Colby C, McAfee S, Sackstein R, Finkelstein D, Fishman J, Spitzer T. A prospective randomized trial comparing the toxicity and safety of atovaquone with trimethoprim/sulfamethoxazole as *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis following autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1999 ;24:897-902.
109. Derouin F, Devergie A, Auber P, Gluckman E, Beauvais B, Garin YJ, Lariviere M. Toxoplasmosis in bone marrow-transplant recipients: report of seven cases and review. *Clin Infect Dis.* 1992 ;15:267-70. Review.
110. Foot AB, Garin YJ, Ribaud P, Devergie A, Derouin F, Gluckman E. Prophylaxis of toxoplasmosis infection with pyrimethamine/sulfadoxine (Fansidar) in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 1994 ;14:241-5.
111. Engelhard D, Handsher R, Naparstek E, Hardan I, Strauss N, Aker M, Or R, Baci H, Slavin S. Immune response to polio vaccination in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 1991 ;8:295-300.

112. Winston DJ, Ho WG, Schiffman G, Champlin RE, Feig SA, Gale RP. Pneumococcal vaccination of recipients of bone marrow transplants. *Arch Intern Med.* 1983 ;143:1735-7.
113. Ljungman P, Fridell E, Lonnqvist B, Bolme P, Bottiger M, Gahrton G, Linde A, Ringden O, Wahren B. Efficacy and safety of vaccination of marrow transplant recipients with a live attenuated measles, mumps, and rubella vaccine. *J Infect Dis.* 1989 ;159:610-5.
114. Beutler E. Platelet transfusions: the 20,000/microL trigger. *Blood.* 1993 ;81:1411-3.
115. Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, Korelitz JJ. The risk of transfusion-transmitted viral infections. The Retrovirus Epidemiology Donor Study. *N Engl J Med.* 1996 27;334(26):1685-90.
116. Bennett JM, Young ML, Andersen JW, et al. Long-term survival in acute myeloid leukemia. *Cancer* 1997; 8: 2205.
117. Zittoun RA, Mandelli F, Willemze R, et al. Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC) and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto (GIMEMA) Leukemia Cooperative Groups. *N Eng J Med* 1995;332:217-23.
118. Blaise D, Maraninchi D, Michallet M, Reiffers J, Jouet JP, Milpied N, Devergie A, Attal M, Sotto JJ, Kuentz M, Ifrah N, Dauriac C, Bordignon P, Gratecos N, Guilhot F, Guyotat D, Gluckman E, Vernant JP. Long-term follow-up of a randomized trial comparing the combination of cyclophosphamide with total body irradiation or busulphan as conditioning regimen for patients receiving HLA-identical marrow grafts for acute myeloblastic leukemia in first complete remission. *Blood.* 2001 1;97:3669-71.
119. Schmitz N, Bacigalupo A, Hasenclever D, Nagler A, Gluckman E, Clark P, Bourquelot P, Reinix H, Frickhofen N, Ringden O, Zander A, Apperley JF, Gorin C, Borkett K, Schwab G, Goebel M, Russell NH, Gratwohl A. Allogeneic bone marrow transplantation vs filgrastim-mobilised peripheral blood progenitor cell transplantation in patients with early leukaemia: first results of a randomised multicentre trial of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1998;21:995-1003.
120. Zittoun RA, Mandelli F, Willemze R, de Witte T, Labar B, Resegotti L, Leoni F, Damasio E, Visani G, Papa G, et al. Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto (GIMEMA) Leukemia Cooperative Groups. *N Engl J Med.* 1995;332:217-23.
121. Copelan EA, Biggs JC, Thompson JM, Crilley P, Szer J, Klein JP, Kapoor N, Avalos BR, Cunningham I, Atkinson K, et al. Treatment for acute myelocytic leukemia with allogeneic bone marrow transplantation following preparation with BuCy2. *Blood.* 1991 ;78:838-43.

122. Mrsic M, Horowitz MM, Atkinson K, Biggs JC, Champlin RE, Ehninger G, Gajewski JL, Gale RP, Herzig RH, Prentice HG, et al. Second HLA-identical sibling transplants for leukemia recurrence. *Bone Marrow Transplant.* 1992;9:269-75.
123. Linker CA, Damon LE, Ries CA, Navarro WA, Wolf JL. Autologous stem cell transplantation for advanced acute myeloid leukemia. *One Marrow Transplant* 2002; 29: 297-301.
124. Gökbuget N, Arnold R, Buechner Th, et al. Intensification of induction and consolidation improves only subgroups of adult ALL: Analysis of 1200 patients in GMALL study 05/93 (abstract) *Blood*; 2001; 98: 802 a.
125. Hoelzer D, Thiel E, Loffler H, et al. Prognostic factors in a multi-center study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *Blood.* 1988;71: 123-31.
126. Charrin C, Magaud J, Sebban C, et al. Cytogenetic abnormalities in adult acute lymphoblastic leukemia: correlations with hematologic findings and outcome. A collaborative study of the Groupe Francais de Cytogenetique. *Blood,* 1996; 87:3135-42.
127. Ringden O, Horowitz M. Graft-versus-leukemia reactions in humans. *Transplant Proc* 1989; 21: 2989-92.
128. Sebban C, Lepafe E, Vernant J, et al: Allogeneic bone marrow transplantation in adult acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: A Comparative study *J Clin Oncol* 1998, 12: 2580-7.
129. Horowitz Mm, Messerer D, Hoelzer D, et al. Chemotherapy compared with bone marrow transplantation for adults with acute lymphoblastic leukemia in first remission. *Ann Intern Med.* 1991; 115; 13-8.
130. Zhang MJ, Hoelzer D, Horowitz MM, et al. Long-term follow-up of adults with acute lymphoblastic leukemia in first remission treated with chemotherapy or bone marrow transplantation. *Ann Intern Med.* 1995; 123; 428-31.
131. Oh H, Gale RP, Zhang M-J, et al. Chemotherapy vs HLA-identical sibling bone marrow transplants for adults with acute lymphoblastic leukemia in first remission. *Bone Marrow Transplant.* 1998; 22; 253-7.
132. Biggs JC, Horowitz MM, Gale RP, et al. Bone marrow transplants may cure patients with acute leukemia never achieving remission with chemotherapy. *Blod.* 1992; 80 : 1090-3.
133. Davies SM, Ramsay NKC, Klein JP, et al. Comparison of preparative regimens in transplants for children with acute lymphoblastic leukemia *J. Clin Oncol.* 2000; 18; 240-347
134. International Bone Marrow Transplant Registry. <http://www.ibmtr.org> 2002.
135. Sierra J, Radich J, Hansen JA, et al. Marrow transplants from unrelated donors for treatment of Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood,*

- 1997; 90: 1410-4.
136. Synder DS, Nademanee AP, O'Donnell MR, et al. Long-term follow-up of 23 patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia treated with allogeneic bone marrow transplant in first complete remission. *Leukemia*, 1999; 2053-8.
 137. Ferhanoğlu B. Akut lenfoblastik lösemide transplantasyon. *Türkiye Klin. Hematol.* 2003; 1: 33-37
 138. 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. *N Engl J Med.* 1998;339: 1186-93.
 139. Green A, Clarke, E Hunt L, et al. Children with acute lymphoblastic leukemia who receive T-cell-depleted HLA mismatched marrow allografts from unrelated donors have an increased incidence of primary graft failure but a similar overall transplant outcome. *Blood.* 1999; 94: 2236-46.
 140. Uzunel M, Mattson J, Jaksch M, Remberger M, Ringden O. The Significance of graft-versus-host disease and pretransplantation minimal residual disease status to outcome after allogeneic stem cell transplantation in patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2001, 98: 1982-84.
 141. Talpaz, M. Kantarjian, H. Kurznock, R. Interferon-alpha produces sustained cytogenetic responses in chronic myelogenous leukemia. *Annals of Intern Med.* 1991; 114,532.
 142. Gale, R.P., Hehlman, R., Zhang. M.J. Survival with bone marrow transplantation versus hydroxyurea or interferon chronic myelogenous leukemia. The German CML Study Group. *Blood*, 1998;91:1810-19.
 143. Clift RA, Buckner CD, Appelhdum FR. Allogeneic marrow transplantation in patients with chronic myeloid leukemia in the chronic phase: a randomized trial of two irradiation regimens. *Blood*, 1991; 77,1660-5.
 144. Clift RA, Buckner CD, Thomas ED. Marrow transplantation for chronic myeloid leukemia a randomized study comparing cyclophosphamide and total body irradiation with busulphan and cyclophosphamide. *Blood*, 1994; 84, 2036-43.
 145. Devergie A, Blaise D, Attal M. Allogeneic bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia in first chronic phase: a randomized trial of busulphan-cytoxan versus cytoxan-total body irradiation as preoperative regimen: a report from the French Society of Bone Marrow Graft. *Blood*, 1995; 85, 2263-8.
 146. Clift RA, Storb R. Marrow transplantation for CML. The Seattle experience. 1996; (Suppl 3) 51-3.
 147. Or R, Shapira MY, Resnick I, Amar A, Ackerstein A, Samuel S, Aker M, Naparstek E, Nagler A, Slavin S. Nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation for the treatment of chronic myeloid leukemia in first chronic phase. *Blood.* 2003;101:441-5. Epub 2002 .

148. Guidelines for the diagnosis and therapy of adult myelodysplastic syndrome, *British Journal of Haematology*, 2003; 120: 187-200.
149. Appelbaum FR, Anderson J. Allogeneic bone marrow transplantation for myelodysplastic syndrome: outcomes analysis according to IPSS score. *Leukemia*. 1998;12 Suppl 1:S25-9.
150. Young NS. Acquired aplastic anemia, *Annals of Internal Medicine*, 2002; 136: 534-46.
151. Young NS, Tisdale JF, et al. High-dose cyclophosphamide for treatment of aplastic anemia. *Ann Intern Med*. 2002 ;137:549-50; author reply 549-50.
152. Storb R, Blume KG, o'donnell MR at al. Cyclophosphamide and antithymocyte globulin to condition patients with aplastic anemia for allogeneic marrow transplantations: the experience in four centers. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2001;7(1):39-44.
153. Stucki A, Leisenring W, Sandmaier BM at al. Decreased rejection and improved survival of first and second marrow transplants for severe aplastic anemia (a 26-year retrospective analysis). *Blood*. 1998;92:2742-9.
154. Philip T, Armitage JO, Spitzer G, et al: High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation after failure of conventional chemotherapy in adults with intermediate-grade or high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 316:1493, 1987.
155. Takvorian T, Canellos GP, Ritz J, et al: Prolonged disease-free survival after autologous bone marrow transplantation in patients with non-Hodg-kin's lymphoma with a poor prognosis. *N Engl J Med*. 1987; 316:1499-1506.
156. Phillips GL, Fay JW, Herzig RH, et al: The treatment of progressive non-Hodgkin's lymphoma with intensive chemoradiotherapy and autologous marrow transplantation. *Blood*. 1990; 75:831-6.
157. Freedman AS, Takvorian T, Anderson KC, et al: Autologous bone marrow transplantation in B-cell non-Hodgkin's lymphoma: Very low treatment-related mortality in 100 patients in sensitive relapse. *J Clin Oncol*. 1990; 8:784-9.
158. Bosly A, Coiffier B, Gisselbrecht C, et al: Bone marrow transplantation prolongs survival after relapse in aggressive-lymphoma patients treated with the LNH-84 regimen. *J Clin Oncol*. 1992; 10:1615-21.
159. Gulati S, Yahalom J, Acaba L, et al: Treatment of patients with relapsed and resistant non-Hodgkin's lymphoma using total body irradiation, etoposide, and cyclophosphamide and autologous bone marrow transplantation. *J Clin Oncol*. 1992; 10:936-43.
160. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, et al: Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1995; 333:1540-7.
161. Stockerl-Goldstein KE, Horning SJ, Negrin RS, et al: Influence of preparatory regimen and source of hematopoietic cells on outcome of autotransplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 1996 2:76-84.
162. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, et al: Comparison of a standard regimen (CHOP)

- with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1993; 328:1002-8.
163. Shipp MA, Harrington DP, et al: A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med.* 1993; 329:987-94.
164. Verdonck LF, Dekker AW, Lokhorst HM, Petersen EJ, Nieuwenhuis HK: Allogeneic versus autologous bone marrow transplantation for refractory and recurrent low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Blood.* 1997; 90:4201.
165. Nademanee A, Molina A, O'Donnell MR, et al: Results of high-dose therapy and autologous bone marrow/stem cell transplantation during remission in poor-risk intermediate- and high-grade lymphoma: International index high and high-intermediate risk group. *Blood.* 1997; 90:3844-51.
166. Linch DC, Winfield D, Goldstone AH, et al: dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. *Lancet.* 1993; 341: 1051-9.
167. Michallet M, Corront B, Hollard D, et al: Allogeneic bone marrow transplantation in chronic lymphocytic leukemia: 17 cases: Report from the EBMTG. *Bone Marrow Transplant.* 1991 7:275-82.
168. Rabinowe SN, Soiffer RJ, Gribben JG, et al: Autologous and allogeneic bone marrow transplantation for poor prognosis patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 1993; 82:1366-77.
169. Khouri IF, Keating MJ, Vriesendorp HM, et al: Autologous and allogeneic bone marrow transplantation for chronic lymphocytic leukemia: Preliminary results. *J Clin Oncol.* 1994; 12:748-55.
170. Provan D, Bartlett-Pandite L, Zwicky C, et al: Eradication of polymerase chain reaction-detectable chronic lymphocytic leukemia cells is associated with improved outcome after bone marrow transplantation. *Blood.* 1996; 88:2228-41.
171. Jagannath S, Barlogie B. Autologous bone marrow transplantation for multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1992; 6:437-62.
172. Barlogie B, Jagannath S, Vesole DH, et al. Superiority of tandem autologous transplantation over standard therapy for previously untreated multiple myeloma. *Blood* 1997; 89:789-93.
173. Harousseau JL, Milpied N, Laporte JP, et al. Doubleintensive therapy in high-risk multiple myeloma. *Blood* 1992; 79:2827-33.
174. Alyea E, Weller E, Schlossman R, et al. T-cell-depleted allogeneic bone marrow transplantation followed by donor lymphocyte infusion in patients with multiple myeloma: Induction of graft-versus-myeloma effect. *Blood* 2001; 98:934-9.
175. Gahrton G, Anderson K, Bensinger W. *Allogeneic Transplantation in Myeloma.* Totawa, NJ, The Humana Press, 1999.
176. Alyea EP, Anderson KC. Allogeneic transplantation for multiple myeloma. *Cancer J* 2001; 7:

- 166-74.
177. Siegel DS, Desikan KR, Mehta J, et al. Age is not a prognostic variable with autotransplants for multiple myeloma. *Blood* 1999; 93:51-4.
 178. Badros A, Barlogie B, Siegel E, et al. Results of autologous stem cell transplant in multiple myeloma patients with renal failure. *Br J Haematol* 2001; 114:822-9.
 179. Eibl B, Schwaighofer H, Nachbaur D, et al: Evidence for a graft-versus-tumor effect in a patient treated with marrow ablative chemotherapy and allogeneic bone marrow transplantation for breast cancer. *Blood*. 1996; 88:1501-12.
 180. Stiff PJ, Bayer R, Kerger C, et al: High-dose chemotherapy with autologous transplantation for persistent/relapsed ovarian cancer: A multivariate analysis of survival for 100 consecutively treated patients. *J Clin Oncol*. 1997; 15:1309-23.
 181. Dini G, Lanino E, Garaventa A, et al: Myeloablative therapy and un-purged autologous bone marrow transplantation for poor-prognosis neuroblastoma: Report of 34 cases. *J Clin Oncol*. 1991; 9:962-9.
 182. Gluckman E, Berger R, Dutreix J: Bone marrow transplantation for Fanconi anemia. *Semin Hematol*. 1984; 21:20-31.
 183. Flowers ME, Doney KC, Storb R, et al: Marrow transplantation for Fanconi anemia with or without leukemic transformation: An update of the Seattle experience. *Bone Marrow Transplant*. 1992; 9:167-81.
 184. Socie G, Devergie A, Girinski T, et al: Transplantation for Fanconi's anaemia: Long-term follow-up of fifty patients transplanted from a sibling donor after low-dose cyclophosphamide and thoraco-abdominal irradiation for conditioning. *Br J Haematol*. 1998; 103:249-61.
 185. Flowers ME, Zanis J, Pasquini R, et al: Marrow transplantation for Fanconi anaemia: Conditioning with reduced doses of cyclophosphamide without radiation. *Br J Haematol*. 1996; 92:699-713.
 186. Lucarelli G, Gaiimberti M, Polchi P, et al: Bone marrow transplantation in patients with thalassemia. *N Engl J Med*. 1990; 322:417-25.
 187. Lucarelli G, Gaiimberti M, Polchi P, et al: Bone marrow transplantation in adult thalassemia. *Blood*. 1992; 80:1603-16.
 188. Lucarelli G, Clift RA, Gaiimberti M, et al: Bone marrow transplantation in adult thalassemic patients. *Blood*. 1999; 93:1164-77.
 189. Johnson FL, Look AT, Gockerman J, et al: Bone-marrow transplantation in a patient with sickle-cell anemia. *N Engl J Med*. 1984; 311:780-94.
 190. Walters MC, Patience M, Leisenring W, et al: Bone marrow transplantation for sickle cell disease. *N Engl J Med*. 1996; 335:369-83.
 191. Walters MC, Patience M, Leisenring W, et al: Barriers to bone marrow transplantation for sickle cell anemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 1996; 2:100-12.
 192. Vermynen C, Cornu G, Ferster A, et al: Haematopoietic stem cell transplantation for sickle cell anaemia: The first 50 patients transplanted in Belgium. *Bone Marrow Transplant*. 1998; 22:1-16.

193. Lenarsky C, Parkman R: Bone marrow transplantation for the treatment of immune deficiency states. *Bone Marrow Transplant.* 1990; 6:361-78.
194. O'Reilly RJ, Dupont B, Pahwa S, et al: Reconstitution in severe combined immunodeficiency by transplantation of marrow from an unrelated donor. *N Engl J Med.* 1977; 297:1311-9.
195. Filipovich AH, Shapiro RS, Ramsay NK, et al: Unrelated donor bone marrow transplantation for correction of lethal congenital immunodeficiencies. *Blood.* 1992; 80:270-81.
196. Haddad E, Landais P, Friedrich W, et al: Long-term immune reconstitution and outcome after HLA-nonidentical T-cell-depleted bone marrow transplantation for severe combined immunodeficiency: A European retrospective study of 16 patients. *Blood.* 1998; 91:3646-58.
197. Parkman R: The application of bone marrow transplantation to the treatment of genetic diseases. *Science.* 1986; 232:1373-87.
198. Peters C, Shapiro EG, Anderson J, et al: Hurler syndrome: II. Outcome of HLA-genotypically identical sibling and HLA-haploidentical related donor bone marrow transplantation in fifty-four children: The Storage Disease Collaborative Study Group. *Blood.* 1998; 91:2601-17.
199. Eapen M, Davies SM, Ramsay NK, Orchard PJ: Hematopoietic stem cell transplantation for infantile osteopetrosis. *Bone Marrow Transplant.* 1998; 22:941-55.
200. Tezcan I, Xu W, Gurgey A, et al: Congenital erythropoietic porphyria successfully treated by allogeneic bone marrow transplantation. *Blood.* 1998; 92:4053-64.
201. Euler HH, Marmont AM, Bacigalupo A, et al: Early recurrence or persistence of autoimmune diseases after unmanipulated autologous stem cell transplantation. *Blood.* 1996; 88:3621-33.
202. Fassas A, Anagnostopoulos A, Kazis A, et al: Peripheral blood stem cell transplantation in the treatment of progressive multiple sclerosis: first results of a pilot study. *Bone Marrow Transplant.* 1997; 20:631-44.
203. Burt RK, Traynor AE, Pope R, et al: Treatment of autoimmune disease by intense immunosuppressive conditioning and autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* 1998; 92:3505-18.
204. Billingham RE: The biology of graft-versus-host reactions. *Harvey Lect.* 1966; 62:21-36.
205. 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; 314:729-41.
206. Storb R, Deeg HJ, Farewell V, et al: Marrow transplantation for severe aplastic anemia: Methotrexate alone compared with a combination of methotrexate and cyclosporine for prevention of acute graft-versus-host disease. *Blood.* 1986; 68:119-35.
207. Storb R, Pepe M, Deeg HJ, et al: 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; 80:560-77.
208. Chao NJ, Schmidt GM, Niland JC, et al: Cyclosporine, methotrexate, and prednisone compared with cyclosporine and prednisone for prophylaxis of acute graft-versus-host disease. *N Engl J Med*. 1993; 329: 1225-41
209. Ross M, Forman SJ, Wong RM, et al: A prospective randomised trial comparing cyclosporine-A and prednisone (CSA/pse) versus cyclosporine-A, methotrexate and prednisone (CSA/MTX/PSE) for the prevention of acute graft-versus-host disease: Effect on chronic graft-versus-host disease and long term survival. *Blood*. 1997; 90(suppl 1): 590a.
210. Ratanatharathorn V, Nash RA, Przepiorka D, et al: Phase III study comparing methotrexate and tacrolimus (prograf, FK506) with methotrexate and cyclosporine for graft-versus-host disease prophylaxis after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Blood*. 1998; 92:23003.
211. Martin PJ, Hansen JA, Buckner CD, Sanders JE, Deeg HJ, Stewart P, Appelbaum FR, Clift R, Fefer A, Witherspoon RP, et al. Effects of in vitro depletion of T cells in HLA-identical allogeneic marrow grafts. *Blood*. 1985; 66:664-72.
212. Goldman JM, Gale RP, Horowitz MM, Biggs JC, Champlin RE, Gluckman E, Hoffmann RG, Jacobsen SJ, Marmont AM, McGlave PB, et al. Bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia in chronic phase. Increased risk for relapse associated with T-cell depletion *Ann Intern Med*. 1988;108:806-14.
213. Drobyski WR, Ash RC, Casper JT, et al. Effect of T-cell depletion as graft-versus-host disease prophylaxis on engraftment, relapse, and disease-free survival in unrelated marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia. *Blood* 1994; 83:1980-1987.
214. Soiffer RJ, Wellcr E, Alyea EP, et al. CD6+ donor marrow T-cell depletion as the sole form of graft-versus-host disease prophylaxis in patients under going allogeneic bone marrow transplant from unrelated donors [erratum appears in *J Clin Oncol* 2001;19:2583]. *J Clin Oncol* 2001; 19:1152-1159.
215. Small TN, Avigan D, Dupont B, et al: Immune reconstitution following T-cell depleted bone marrow transplantation: Effect of age and posttransplant graft rejection prophylaxis. *Biol Blood Marrow transplant*. 1997; 3:65-76.
216. Van Lint MT, Uderzo C, Locasciulli A, et al. Early treatment of acute graft-versus-host disease with high- or low-dose 6-methylprednisolone: a multicenter randomized trial from the Italian Group for Bone Marrow Transplantation. *Blood*. 1998; 92:2288-2293.
217. Khoury H, Kashyap A, Adkins DR, et al. Treatment of steroid-resistant acute graft-versus-host disease with anti-thymocyte globulin. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27:1059-1064.
218. Deeg HJ, Blazar BR, Bolwell BJ, et al. Treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease with anti-CD147 monoclonal antibody, ABX-CBL. *Blood* 2001;98:2052-2058.
219. Benito AI, Furlong T, Martin PJ, et al. Sirolimus (Rapamycin) for the treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Transplantation*. 2001; 72:1924-

- 1929.
220. Przepiorka D, Kernan NA, Ippoliti C, et al. Daclizumab, a humanized anti-interleukin-2 receptor alpha chain antibody, for treatment of acute graft-versus-host disease. *Blood* 2000; 95:83-89.
 221. Carpenter PA, Appelbaum FR, Corey L, et al. A humanized non-FcR-binding anti-CD3 antibody, visilizumab, for treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Blood* 2002; 99:2712-2719.
 222. Sullivan KM, Agura E, Anasettie C, et al. Chronic graft-versus-host disease and other late complications of bone marrow transplantation. *Semin Hematol* 1991; 28:250-259.
 223. Sullivan KM. Graft-versus-host disease. In, Thomas's Hematopoietic Cell Transplantation , Eds. Blume KG and Forman SJ , Appelbaum FR, 3rd edition Blackwell Scientific Publishers,Boston 2004; p.635-664.
 224. Koc S, Leisenring W, Flowers ME, et al. Thalidomide for treatment of patients with chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2000; 96:3995-3996.
 225. Foss FM. Emerging therapies for chronic GVHD. *Blood Marrow Transplant Rev* 2002; 12:8-11.
 226. Bearman SI. The Syndrome of Hepatic Venocclusive Disease After Marrow Transplantation. *Blood* 1995, 85: 3005-3020.
 227. Özcan M. Hepatik veno-oklüziv hastalık (VOH). *Türk Hematoloji Derneği kan ve kemik iliği transplantasyon kursu*, 2004; 143-149
 228. Richardson P and Guinan E. The Pathology, Diagnosis, and Treatment of Hepatic Venocclusive Disease: Current Status and Novel Approaches *British Journal of Haematology*, 1999; 107: 485-493.
 229. Carreras E. Venocclusive Disease of the Liver after Hemopoietic Cell Transplantation. *European Journal Haematology* 2000; 64: 281-291 Wadleigh M, Ho V, Momtaz P and Richardson P. Hepatic Venocclusive Disease: Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. *Current Opinion in hematology* 2003, 10: 451-462.
 230. Kumar S, DeLeve LD, Kamath PS and Tefferi A. Hepatic Venocclusive Disease (Sinusoidal Obstruction Syndrome) After Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Mayo Clin Proc.* 2003;78:589-598.
 231. Wadleigh M, Richardson PG, Zahrieh D, Lee SJ, Cutler C, Ho V, Alyea VE, Antin JH, Stone RM, Soiffer RJ, and DeAngelo DJ. Prior Gemtuzumab or Zogami-cin Exposure Significantly Increases the Risk of Venocclusive Disease in Patients Who Undergo Myeloablative Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Blood* 2003;102:1578-1582.
 232. Yoshimoto K, Ono N, Okamura T, Sata M. Recent Progress in the Diagnosis and Therapy for Venocclusive Disease of the Liver. *Leukemia&Lymphoma* 2003, 44: 229-234.
 233. Bearman SI, Shuhart MC, Hinds MS, et al: Recombinant human tissue plasminogen activator for the treatment of established venocclusive disease of the liver after bone marrow transplantation. *Blood* 80:2458, 1992.

234. Leahey AM, Bunin NJ: Recombinant human tissue plasminogen activator for the treatment of severe hepatic veno-occlusive disease in pediatric bone marrow transplant patients. *Bone Marrow Transplant* 17:1101, 1996.
235. Bacher P, Kindel G, Walenga JM, Fareed J: Modulation of endothelial and platelet function by a polydeoxyribonucleotide derived drug "defibrotide": A dual mechanism in the control of vascular pathology. *Thromb Res* 70:343, 1993.
236. Jonas CR, Puckett AB, Jones DP, et al.: Plasma antioxidant status after high-dose chemotherapy: a randomized trial of parenteral nutrition in bone marrow transplantation patients. *Am J Clin Nutr* 2000, 72:181-189.
237. Goringe AP, Brown S, Callaghan UO, Rees J, Jebb S, Elia M and Ponyton CH. Glutamine and vitamin E in the treatment of hepatic veno-occlusive disease following high-dose chemotherapy. *Bone Marrow Transplantation* 1998; 21: 829-832.
238. Azoulay D, Castaing D, Lemoine A, Hargreaves GM and Bismuth H. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS) for Severe Venous-occlusive Disease of the Liver Following Bone Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2000; 25: 987-992.
239. Goker H, Haznedaroglu IC, Chao NJ. Acute graft-vs-host disease: pathobiology and management. *Exp Hematol.* 2001;29:259-77. Review. Erratum in: *Exp Hematol* 2001; 29:653.

**EK 1: HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU
YAPILAN HASTALARDA GÜNLÜK TAKİP FORMU**

.../.../02	A	KB	N	S	AÇI	Kateter Bakımı	Kg	Sistem Sorgulama
08:30					A= Ç=	07:00 kg	Döküntü <input type="checkbox"/> Var (Arka sayfada) Baş/Yüz/Ağız ağrısı <input type="checkbox"/> Var Burunda tıkanıklık <input type="checkbox"/> Var Geniz akıntısı <input type="checkbox"/> Var Yutkunmada zorlanma/ağrı <input type="checkbox"/> Var Karın ağrısı <input type="checkbox"/> Var İshal <input type="checkbox"/> Var (Arka sayfada) Gayta'da renk değişikliği <input type="checkbox"/> Var Bulanti/Kusma <input type="checkbox"/> Var Makatta ağrı <input type="checkbox"/> Var Nefes darlığı <input type="checkbox"/> Var Öksürük/Balgam <input type="checkbox"/> Var Göğüs ağrısı/karakterleri <input type="checkbox"/> Var Kanama (Herhangi) <input type="checkbox"/> Var İdrarda renk değişikliği <input type="checkbox"/> Var İdrar yaparken ağrı <input type="checkbox"/> Var
12:30					A= Ç=	07:00 kg	Döküntü <input type="checkbox"/> Var (Arka sayfada) Baş/Yüz/Ağız ağrısı <input type="checkbox"/> Var Burunda tıkanıklık <input type="checkbox"/> Var Geniz akıntısı <input type="checkbox"/> Var Yutkunmada zorlanma/ağrı <input type="checkbox"/> Var Karın ağrısı <input type="checkbox"/> Var İshal <input type="checkbox"/> Var (Arka sayfada) Gayta'da renk değişikliği <input type="checkbox"/> Var Bulanti/Kusma <input type="checkbox"/> Var Makatta ağrı <input type="checkbox"/> Var Nefes darlığı <input type="checkbox"/> Var Öksürük/Balgam <input type="checkbox"/> Var Göğüs ağrısı/karakterleri <input type="checkbox"/> Var Kanama (Herhangi) <input type="checkbox"/> Var İdrarda renk değişikliği <input type="checkbox"/> Var İdrar yaparken ağrı <input type="checkbox"/> Var
16:30					A= Ç=	07:00 kg	Döküntü <input type="checkbox"/> Var (Arka sayfada) Baş/Yüz/Ağız ağrısı <input type="checkbox"/> Var Burunda tıkanıklık <input type="checkbox"/> Var Geniz akıntısı <input type="checkbox"/> Var Yutkunmada zorlanma/ağrı <input type="checkbox"/> Var Karın ağrısı <input type="checkbox"/> Var İshal <input type="checkbox"/> Var (Arka sayfada) Gayta'da renk değişikliği <input type="checkbox"/> Var Bulanti/Kusma <input type="checkbox"/> Var Makatta ağrı <input type="checkbox"/> Var Nefes darlığı <input type="checkbox"/> Var Öksürük/Balgam <input type="checkbox"/> Var Göğüs ağrısı/karakterleri <input type="checkbox"/> Var Kanama (Herhangi) <input type="checkbox"/> Var İdrarda renk değişikliği <input type="checkbox"/> Var İdrar yaparken ağrı <input type="checkbox"/> Var
20:30					A= Ç=	(Lüzumu halinde)	Lüzumu halinde 15:00 kg	Döküntü <input type="checkbox"/> Var (Arka sayfada) Baş/Yüz/Ağız ağrısı <input type="checkbox"/> Var Burunda tıkanıklık <input type="checkbox"/> Var Geniz akıntısı <input type="checkbox"/> Var Yutkunmada zorlanma/ağrı <input type="checkbox"/> Var Karın ağrısı <input type="checkbox"/> Var İshal <input type="checkbox"/> Var (Arka sayfada) Gayta'da renk değişikliği <input type="checkbox"/> Var Bulanti/Kusma <input type="checkbox"/> Var Makatta ağrı <input type="checkbox"/> Var Nefes darlığı <input type="checkbox"/> Var Öksürük/Balgam <input type="checkbox"/> Var Göğüs ağrısı/karakterleri <input type="checkbox"/> Var Kanama (Herhangi) <input type="checkbox"/> Var İdrarda renk değişikliği <input type="checkbox"/> Var İdrar yaparken ağrı <input type="checkbox"/> Var
00:30					A= Ç=	07:00 kg	Döküntü <input type="checkbox"/> Var (Arka sayfada) Baş/Yüz/Ağız ağrısı <input type="checkbox"/> Var Burunda tıkanıklık <input type="checkbox"/> Var Geniz akıntısı <input type="checkbox"/> Var Yutkunmada zorlanma/ağrı <input type="checkbox"/> Var Karın ağrısı <input type="checkbox"/> Var İshal <input type="checkbox"/> Var (Arka sayfada) Gayta'da renk değişikliği <input type="checkbox"/> Var Bulanti/Kusma <input type="checkbox"/> Var Makatta ağrı <input type="checkbox"/> Var Nefes darlığı <input type="checkbox"/> Var Öksürük/Balgam <input type="checkbox"/> Var Göğüs ağrısı/karakterleri <input type="checkbox"/> Var Kanama (Herhangi) <input type="checkbox"/> Var İdrarda renk değişikliği <input type="checkbox"/> Var İdrar yaparken ağrı <input type="checkbox"/> Var
04:30					A= Ç=	(Lüzumu halinde)	Lüzumu halinde 23:00 kg	Döküntü <input type="checkbox"/> Var (Arka sayfada) Baş/Yüz/Ağız ağrısı <input type="checkbox"/> Var Burunda tıkanıklık <input type="checkbox"/> Var Geniz akıntısı <input type="checkbox"/> Var Yutkunmada zorlanma/ağrı <input type="checkbox"/> Var Karın ağrısı <input type="checkbox"/> Var İshal <input type="checkbox"/> Var (Arka sayfada) Gayta'da renk değişikliği <input type="checkbox"/> Var Bulanti/Kusma <input type="checkbox"/> Var Makatta ağrı <input type="checkbox"/> Var Nefes darlığı <input type="checkbox"/> Var Öksürük/Balgam <input type="checkbox"/> Var Göğüs ağrısı/karakterleri <input type="checkbox"/> Var Kanama (Herhangi) <input type="checkbox"/> Var İdrarda renk değişikliği <input type="checkbox"/> Var İdrar yaparken ağrı <input type="checkbox"/> Var

FEBRİL NÖTROPENİ VARLIĞINDA ODAK ve ETKEN TAKİBİ

İnfeksiyon	<input type="checkbox"/> Cilt/ Yumuşak doku	<input type="checkbox"/> Kateter	<input type="checkbox"/> AC	<input type="checkbox"/> Sinüs	<input type="checkbox"/> Orofarinix	<input type="checkbox"/> Özofagus	<input type="checkbox"/> Barsak	<input type="checkbox"/> İntraabdominal sepsis	<input type="checkbox"/> Odaksız febril nötropeni/ Diğer
Gözlenen/Saptanan Ajan h (Kültür, cobi/Seroloji vs)									
İlgili Vücut Sıvısı	<input type="checkbox"/> Doku/Aspirat	<input type="checkbox"/> Kateterden Kan/Kateter ucu	<input type="checkbox"/> Balgam <input type="checkbox"/> BAL	<input type="checkbox"/> Doku/Aspirat	<input type="checkbox"/> Süürüntü	<input type="checkbox"/> Süürüntü	<input type="checkbox"/> Gayta	<input type="checkbox"/> Doku/Aspirat	<input type="checkbox"/> Periferik kan <input type="checkbox"/> İdrar

FİZİK İNCELEME REHBERİ

Dr YB

	08:00-16:00	16:00-24:00	24:00-08:00
Bilinç Durumu (Glasgow)	3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15	3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15	3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15
Cilt	<input type="checkbox"/> Döküntü (Son durumu şekil üzerinde) <input type="checkbox"/> İkter <input type="checkbox"/> Yara/Lezyon/Flebit <input type="checkbox"/> Peteşi/Ekimoz/Purpura	<input type="checkbox"/> Döküntü (Son durumu şekil üzerinde) <input type="checkbox"/> İkter <input type="checkbox"/> Yara/Lezyon/Flebit <input type="checkbox"/> Peteşi/Ekimoz/Purpura	<input type="checkbox"/> Döküntü (Son durumu şekil üzerinde) <input type="checkbox"/> İkter <input type="checkbox"/> Yara/Lezyon/Flebit <input type="checkbox"/> Peteşi/Ekimoz/Purpura
Baş/Boyun/Ağız/ Farinx	<input type="checkbox"/> Yara/Lezyon <input type="checkbox"/> İkter <input type="checkbox"/> Peteşi/Ekimoz/Purpura <input type="checkbox"/> Paralizi <input type="checkbox"/> Mukozit <input type="checkbox"/> Ense sertliği (gereğinde)	<input type="checkbox"/> Yara/Lezyon <input type="checkbox"/> İkter <input type="checkbox"/> Peteşi/Ekimoz/Purpura <input type="checkbox"/> Paralizi <input type="checkbox"/> Mukozit <input type="checkbox"/> Ense sertliği (gereğinde)	<input type="checkbox"/> Yara/Lezyon <input type="checkbox"/> İkter <input type="checkbox"/> Peteşi/Ekimoz/Purpura <input type="checkbox"/> Paralizi <input type="checkbox"/> Mukozit <input type="checkbox"/> Ense sertliği (gereğinde)
Karın	<input type="checkbox"/> Hassasiyet <input type="checkbox"/> Rebound <input type="checkbox"/> Asit <input type="checkbox"/> Hepatomegali <input type="checkbox"/> Splenomegali	<input type="checkbox"/> Hassasiyet <input type="checkbox"/> Rebound <input type="checkbox"/> Asit <input type="checkbox"/> Hepatomegali <input type="checkbox"/> Splenomegali	<input type="checkbox"/> Hassasiyet <input type="checkbox"/> Rebound <input type="checkbox"/> Asit <input type="checkbox"/> Hepatomegali <input type="checkbox"/> Splenomegali
Akciğer	<input type="checkbox"/> Dinleme Bulgusu <input type="checkbox"/> Taktil Fremitus (gereğinde) <input type="checkbox"/> Sinüs müyenesi (gereğinde)	<input type="checkbox"/> Dinleme Bulgusu <input type="checkbox"/> Taktil Fremitus (gereğinde) <input type="checkbox"/> Sinüs müyenesi (gereğinde)	<input type="checkbox"/> Dinleme Bulgusu <input type="checkbox"/> Taktil Fremitus (gereğinde) <input type="checkbox"/> Sinüs müyenesi (gereğinde)
Kateter/Yara	<input type="checkbox"/> Kateter giriş yerinde (hiperemi), (akıntı), (püy) <input type="checkbox"/> Kateter tüneli boyunca/üzerinde (hassasiyet), (hipermi)	<input type="checkbox"/> Kateter giriş yerinde (hiperemi), (akıntı), (püy) <input type="checkbox"/> Kateter tüneli boyunca/üzerinde (hassasiyet), (hipermi)	<input type="checkbox"/> Kateter giriş yerinde (hiperemi), (akıntı), (püy) <input type="checkbox"/> Kateter tüneli boyunca/üzerinde (hassasiyet), (hipermi)
Anorektal	<input type="checkbox"/> İncelemede yara/ lezyon	<input type="checkbox"/> İncelemede yara/ lezyon	<input type="checkbox"/> İncelemede yara/ lezyon
Diğer			

RADYOLOJİK TETKİKLER

AC GRAFİSİ:

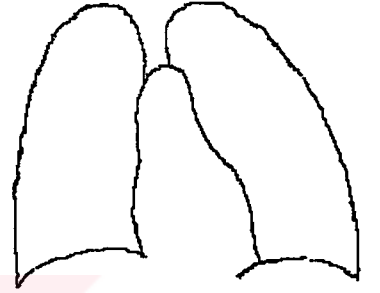
DiĞER/ENDOSKOPİ (.....):

ABDOMİNAL USG:

TORAKAL CT:

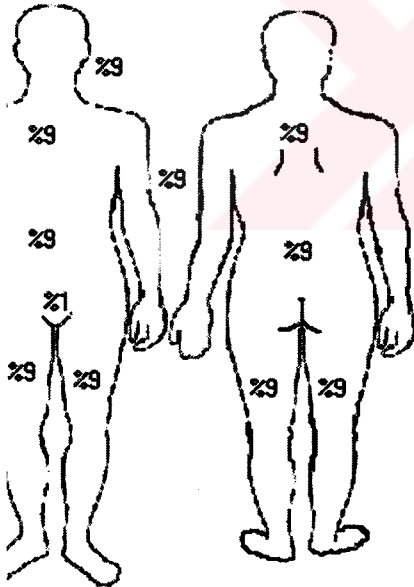
ABDOMİNAL CT:

KRANİAL CT:



AKUT GVHD KARAR ÇİZELGESİ

→1. Ciltte Döküntü Dağılımı:



Total döküntülü alan: %

Bül oluşumu: var yok

Cilt tutulumu (Evre):

Başka nedene bağlı döküntü:

AKUT GVHD Evresi:

(Aşağıdaki bilgi ve verilere göre karar veriniz)

Akut GVHD Derecelendirmesi

Organ	Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4
Cilt	Döküntü vücut yüzeyinin < % 25'i	Döküntü vücut yüzeyinin < % 25-50'si	Generalize eritodermi	Generalize eritodermi + Bül oluşumu
K.C.	Bilirubin 2-3 mg/dL	Bilirubin 3.1-6	Bilirubin 6.1-15	Bilirubin > 15
Barsak	Diare > 500 mL/gün	Diare > 1000 mL	Diare > 1500 mL	Diare > 2000 mL/gün veya şiddetli karın ağrısı (ileus)
Toplam Evre*				
Evre	Cilt	K.C.	Barsak	ECOG Performansı
I	1-2	0	0	0
II	1-3	1 ve/veya	1	0-1
III	2-3	2-3 ve/veya	2-3	2-3
IV	2-4	2-4 ve/veya	2-4	3-4

*Eğer cilt tutulumu yoksa en yüksek derecede tutulan organın evresi toplam evre olarak kabul edilir.

→2. Total Bilirubin: mg/dL

K.C. tutulumu (Evre):

(Başka nedene bağlı ikter:))

→3. İshal Çizelgesi

YER	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
.....															
.....															

24 saatlik total ishal volümü: mL

Devamlı Bulantı var yok

Şiddetli karın ağrısı ± ileus var yok

arsak tutulumu (Evre):

(Başka nedene bağlı ishal:))