

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



Uzmanlık Tezi

**AKRABA DIŞI HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKİLİ YAPILAN HASTALARIN
UZUN DÖNEM TAKİBİ VE KLİNİK SEYRİ**

Dr. Elif Aksoy

Tez Danışmanı: Doç.Dr.İpek Yönel Hindilerden

İSTANBUL

2020

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



Uzmanlık Tezi

**AKRABA DIŞI HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKİLİ YAPILAN HASTALARIN
UZUN DÖNEM TAKİBİ VE KLİNİK SEYRİ**

Dr. Elif Aksoy

Tez Danışmanı: Doç.Dr.İpek Yönel Hindilerden

İSTANBUL

2020

Bu tez çalışması İstanbul Tıp Fakóltesi Etik Kurul tarafından
onaylanmıştır.

Dosya No 775-12/06/2020



TEŞEKKÜRLER

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim sürecinde bilgi ve deneyimleriyle yetişmeme katkıda bulunan öğrencisi olmaktan onur ve mutluluk duyduğum Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Meliha Nalçacı'ya, Hematoloji Bilim Dalı'nda görevli tez çalışmam sırasında yardımlarını esirgemeyen, benim için rol model olan ve hematolojiyi bu kadar sevmemi sağlayan tez danışmanım değerli hocam Doç.Dr.İpek Yönel Hindilerden'e ve tüm değerli hocalarıma en içten teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım tüm uzmanlarıma, anabilim dalımızdan uzmanlığını almış ve hala asistan olarak görevine devam eden tüm arkadaşlarıma, hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Eğitim hayatım boyunca beni her zaman destekleyen ve bugünlere gelebilmemi sağlayan aileme sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER	I
İÇİNDEKİLER.....	II
TABLolar DİZİNİ	V
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VI
KISALTMALAR	IX
ÖZET.....	1
ABSTRACT	8
I. GİRİŞ VE AMAÇ.....	15
II. GENEL BİLGİLER.....	18
A. KÖK HÜCRE VE HEMATOPOEZ.....	18
B. HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE KAYNAKLARI	19
1. Kemik iliği	19
2. Çevre Kanı	20
3. Kordon Kanı.....	21
C. KÖK HÜCRE KAYNAĞI SEÇİMİ	21
D. HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ	22
1 TANIM	22
2. HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKİL TİPLERİ.....	22
a. Otolog Hematopoetik Kök Hücre Nakli.....	22
b. Singeneik Hematopoetik Kök Hücre Nakli.....	23
c. Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Nakli.....	23
3. TARİHÇE	23
4. HAZIRLAMA REJİMLERİ	27
a. Miyeloablatif Hazırlama Rejimleri.....	27
b. İndirgenmiş Yoğunlukta Hazırlama Rejimleri.....	28
5. ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ ENDİKASYONLARI	30
a. Akut Miyeloid Lösemi	30
b. Miyelodisplastik Sendrom.....	31
c. Akut lenfoblastik Lösemi	32
d. Miyelofibroz.....	33
e. Aplastik Anemi.....	34
f. Multipl Miyelom	35
g. Lenfomalar	36
h. Diğer Hastalıklar	36
6. NAKİL ÖNCESİ DEĞERLENDİRME.....	37
a. Organ ve Sistemlerin Değerlendirilmesi	37

b. Fertilizasyonun Korunması	38
c. Verici Seçimi	39
7. NAKİL İLİŞKİLİ PROFİLAKSİLER	40
a. GVHH Profilaksisi	40
b. Antimikrobiyal Koruma	43
8. ENGRAFTMAN VE KİMERİZM	49
a. Engraftman	49
b. Kimerizm.....	50
9. AŞILAMA	51
a. İnfluenza Aşılması	52
b. Pnömonokok Aşılması.....	52
c. Haemophilus İnfluenza Aşılması.....	52
d. Difteri, Tetanoz, Boğmaca Aşılması	53
e. Hepatit B Aşılması.....	53
f. Canlı Aşılar	53
g. Diğer Aşılar.....	53
10 HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI ERKEN DÖNEM KOMPLİKASYONLAR.....	56
a. Akut GVHH.....	56
b. Enfeksiyonlar	59
c. Veno-Okluzif Hastalık.....	65
d. Engraftman Sendromu.....	68
e. Hematopoetik Kök Hücre Nakli İlişkili Mikroanjiopatik Hemolitik Anemi	69
f. Hemorajik Sistit	70
11 HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI GEÇ DÖNEM KOMPLİKASYONLAR.....	71
a. Kronik GVHH	71
b. Geç enfeksiyonlar.....	76
c. Kronik Pulmoner Komplikasyonlar	78
d. Hematolojik Komplikasyonlar	79
e. Endokrin Komplikasyonlar	79
f. Kardiyak Komplikasyonlar	80
g. Renal Komplikasyonlar.....	80
h. Göz Komplikasyonları	81
i. Nöropsikiyatrik Komplikasyonlar.....	81
k. İkincil Malignite	81
l. Relaps.....	82
III.MATERYAL VE METOD	85
A. Olgular	85
B. İstatistiksel Analiz.....	87
1.İstatiksel yöntem	87

IV. BULGULAR.....	88
A. Olgular	88
1 Tüm Olgularla İlgili Genel İstatistik Bilgileri	88
2. HLA uyumu açısından AHKHN Yapılan Hastaların Karşılaştırılması	100
3. AHKHN Yapılan Hastalarda Hazırlama Rejimlerinin Karşılaştırılması	103
4. AHKHN Yapılan Hastalarda ATG Profilaksisi Alan Grubun Özellikleri	108
5. AHKHN Yapılmış Olgularda Akut GVHH İle İlgili Özellikler	113
6. AHKHN Yapılmış Olgularda Kronik GVHH İle İlgili Özellikler.....	121
7. AHKHN Yapılmış Olgularda İnvazif Fungal Enfeksiyon İle İlgili Özellikler	126
8. AHKHN Yapılmış Olgularda CMV Enfeksiyonu İle İlgili Özellikler	133
B. YAŞAM EĞRİLERİ.....	137
1. Total Kohort yaşam eğrileri	138
2. HLA Tam Uyumlu ve 9/10 Uyumlu Alan Grup ile ilişkili yaşam eğrileri.....	140
3. HCT-Komorbidite İndeksi Alt Grupları ile ilişkili yaşam eğrileri	142
4. HCT-Komorbidite İndeksi ile ilişkili yaşam eğrileri.....	144
5. Hazırlama Rejimi ilişkili yaşam eğrileri	146
6. ATG profilaksisi alan ve almayan grup ile ilişkili yaşam eğrileri.....	148
7. Kök Hücre Kaynağı ilişkili yaşam eğrileri	150
8. Nakil Öncesi Alıcı ve Vericide CMV Serolojik Durumu ile ilişkili yaşam eğrileri...	152
9. CMV Enfeksiyonu ilişkili yaşam eğrileri	154
10. CMV Hastalığı ilişkili yaşam eğrileri	156
11. CMV Enfeksiyonu Alt Grupları ile ilişkili yaşam eğrileri	158
12. İFİ ilişkili yaşam eğrileri	161
13. İFİ Alt Grupları ile ilişkili yaşam eğrileri.....	163
14. Akut GVHH ilişkili yaşam eğrileri.....	164
15. Akut GVHH Derecelendirilmesi ile ilişkili yaşam eğrileri	166
16. Kronik GVHH ilişkili yaşam eğrileri	168
17. Global Kronik GVHH Şiddeti ile ilişkili yaşam eğrileri	169
V. TARTIŞMA.....	171
VI. KAYNAKÇA.....	218

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo I: ALL'de Prognostik Sınıflama	33
Tablo II: HCT-Komorbidite indeksi	38
Tablo III: GVHH Profilaksi Rejimleri	41
Tablo IV: ATG Profilaksisini Karşılaştıran Çalışmalar	43
Tablo V: Alıcı Seropozitifliğine Göre Antiviral Profilaksi.....	44
Tablo VI: Antiviral Profilaksisin Renal Doz Ayarlaması	45
Tablo VII: Valgansiklovir Tedavisinin Renal Doz Ayarlaması	46
Tablo VIII: Gansiklovir Tedavisinin Renal Doz Ayarlaması	46
Tablo IX: HKHN sonrasında Azol Profilaksisi.....	48
Tablo X: Uluslararası Aşılama Konsensus Önerileri	54
Tablo XI: Merkezimizde Uygulanan Aşılama Takvimi.....	55
Tablo XII: Kronik GVHH Olgularında Kullandığımız Aşılama Takvimi	55
Tablo XIII: Modifiye Seattle Glucksberg kriterleri	59
Tablo XIV: Kanıtlı İFİ Tanı Kriterleri	64
Tablo XV: Olası İFİ için tanı kriterleri	65
Tablo XVI: VOH Tanısında Modifiye Seattle ve Baltimore Kriterleri	67
Tablo XVII: VOH Ağırlık Derecelendirilmesi	68
Tablo XVIII: NIH konsensus kriterlerine Göre Kronik GVHH Evrelemesi	74
Tablo XIX: Kronik GVHH ile ilişkili olduğu düşünülen diğer organ tutulumları.....	76
Tablo XX: Ulusal Sağlık Enstitüsü kronik GVHH Şiddetinin Global Değerlendirilmesi	76
Tablo XXI: AHKHN yapılan olgularda ortalama yaş ve cinsiyet analizi (n=65).....	88
Tablo XXII: Vericilerde nakil sırasındaki yaş ve cinsiyet karşılaştırması (n=65).....	89
Tablo XXIII: Alıcı ve vericiler arasındaki cinsiyet uyumu (n=65).....	89
Tablo XXIV: Olgularda Tanı Dağılımı (n=65)	90
Tablo XXV: Akraba Dışı Kök Hücre Kaynağını Gösteren Ülkeler (n=65).....	91
Tablo XXVI: HR protokollerinin dağılımı (n=65).....	92
Tablo XXVII: GVHH Profilaksilerinin Dağılımı (n=65).....	92
Tablo XXVIII: CMV uyum parametreleri (alıcı ve vericide nakil öncesi anti-CMV IgG pozitifliği) (n=65).....	93
Tablo XXIX: CMV Hastalığı olan 14 olgunun organ tutulum bölgeleri	94
Tablo XXX: CMV tedavi protokolleri dağılımı (n=50).....	95
Tablo XXXI: Akut GVHH ile komplike olan olguların tutulum bölgeleri (n=33).....	95
Tablo XXXII: Akut GVHH tedavi protokolleri dağılımı (n=33).....	95
Tablo XXXIII: Kronik GVHH ile komplike olan olguların cilt dışı tutulum bölgeleri	96
Tablo XXXIV: Olgularda kan grupları dağılımı (n=65)	97
Tablo XXXV: Relaps tedavi protokolleri dağılımı (n=12)	99
Tablo XXXVI: Olgularda HLA Tam Uyumlu Ve 9/10 Uyumlu Olan Gruba İlişkin Klinik Özellikleri (n=65).....	101
Tablo XXXVII: Olgularda HR İlişkili Klinik Özellikler (n=65)	104
Tablo XXXVIII: Olgularda ATG Profilaksisi Alan Grubun İlişkili Klinik Özellikler (n=65)	109
Tablo XXXIX: Olgularda akut GVHH İlişkili Klinik Özellikler (n=65).....	114
Tablo XL: Olgularda kronik GVHH İlişkili Klinik Özellikler (n=65).....	121
Tablo XLI: Olgularda İFİ İlişkili Klinik Özellikler (n=65)	127
Tablo XLII: Olgularda CMV Enfeksiyonu İlişkili Klinik Özellikler (n=65).....	134

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil I: Hematopoetik kök hücrelerden periferik kök hücrelerin gelişimi.....	19
Şekil II: Olguların yıllara göre dağılımı.....	89
Şekil III: Verici Tipleri (n=65).....	90
Şekil IV: HLA Uyumsuzlukları (n=25)	91
Şekil V: Olguların CMV reaktivasyonu açısından risk durumu (n=65)	94
Şekil VI: Kronik GVHH ile komplike olan olguların skor dağılımları (n=25).....	97
Şekil VII: Olgularda kan grubu uyumu (n=65).....	98
Şekil VIII: NİM ilişkili ölüm nedenleri.....	100
Şekil IX: Hazırlama rejimi ve trombosit engraftmanı ilişkisi (n=65)	107
Şekil X: Hazırlama rejimi ve GVHH ortaya çıkma zamanı (n=65)	107
Şekil XI: Hazırlama rejimi ilişkili akut GVHH (n=65)	108
Şekil XII: Hazırlama rejimi ilişkili ölüm (n=65)	108
Şekil XIII: ATG profilaksisi ve hazırlama rejimi ilişkisi (n=65).....	112
Şekil XIV: ATG profilaksisi ilişkili global kronik GVHH skoru (n=65)	112
Şekil XV: ATG profilaksisi ilişkili ölüm (n=65)	113
Şekil XVI: ATG profilaksisi ilişkili VOH tedavi grubu (n=65)	113
Şekil XVII: Akut GVHH ilişkili CMV enfeksiyon sayısı (n=65).....	115
Şekil XVIII: Akut GVHH ilişkili HR dağılımı (n=65)	118
Şekil XIX: Akut GVHH ilişkili CMV enfeksiyonu varlığı (n=65).....	118
Şekil XX: Akut GVHH ilişkili kronik GVHH sıklığı (n=65)	118
Şekil XXI: Akut GVHH ilişkili hastalık tipi sıklığı (n=65)	119
Şekil XXII: Akut GVHH ve verici cinsiyeti arasındaki ilişkisi (n=65)	119
Şekil XXIII: Akut GVHH ve ABO kan grubu uyumu arasındaki ilişkisi (n=65).....	119
Şekil XXIV: Akut GVHH ilişkili ölüm oranı (n=65)	120
Şekil XXV: Akut GVHH ilişkili VOH profilaksisi (n=65).....	120
Şekil XXVI: Akut GVHH ilişkili İFİ sıklığı (n=65)	120
Şekil XXVII: Kronik GVHH ilişkili CMV enfeksiyon sayısı (n=65)	122
Şekil XXVIII: Kronik GVHH ilişkili CMV ortaya çıkma zamanı (n=65)	122
Şekil XXIX: Kronik GVHH ilişkili CMV gruplandırılması (n=65).....	123
Şekil XXX: Kronik GVHH ilişkili yüzüncü gün mortalite oranları (n=65)	124
Şekil XXXI: Kronik GVHH ilişkili öncesinde akut GVHH sıklığı (n=65)	124
Şekil XXXII: Kronik GVHH ilişkili öncesinde İFİ sıklığı (n=65)	125
Şekil XXXIII: İFİ ilişkili CMV Enfeksiyon Sayısı (n=65).....	128
Şekil XXXIV: İFİ ilişkili CMV ortaya çıkma zamanı (n=65)	128
Şekil XXXV: İFİ ve GVHH ortaya çıkma zamanı (n=65).....	129
Şekil XXXVI: İFİ ilişkili CMV hastalığı (n=65)	130
Şekil XXXVII: İFİ ilişkili CMV gruplandırılması (n=65).....	130
Şekil XXXVIII: İFİ ilişkili akut GVHH sıklığı (n=65).....	131
Şekil XXXIX: İFİ ilişkili kronik GVHH sıklığı (n=65).....	131
Şekil XL: İFİ ilişkili VOH profilaksi sıklığı (n=65)	131
Şekil XLI: CMV enfeksiyonu ilişkili akut GVHH (n=65).....	136
Şekil XLII: CMV enfeksiyonu ilişkili kronik GVHH (n=65).....	137
Şekil XLIII: CMV enfeksiyonu ilişkili yüzüncü gün mortalite (n=65)	137
Şekil XLIV: AHKHN olgularında OS'ın 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü (n=65)...	138
Şekil XLV: AHKHN olgularında PFS'in 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü (n=65)...	139
Şekil XLVI: AHKHN olgularında PFS'in 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü (n=65) .	139
Şekil XLVII: HLA tam uyumlu ve 9/10 uyumlu grupta OS'nin 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü (n=65).....	140

Şekil XLVIII: HLA tam uyumlu ve 9/10 uyumlu grupta PFS'in 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü (n=65).....	141
Şekil XLIX: HLA tam uyumlu ve 9/10 uyumlu grupta GFS'in 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü (n=65).....	141
Şekil L: HCT-Komorbidite İndeksi Alt Grupları varlığına göre AHKHN olgularında OS'in 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü.....	142
Şekil LI: HCT-Komorbidite indeksi Alt Grupları varlığına göre AHKHN olgularında PFS'in 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü.....	143
Şekil LII: HCT-Komorbidite indeksi Alt Grupları varlığına göre AHKHN olgularında GFS'in 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü.....	143
Şekil LIII: HCT-komorbidite indeksine göre AHKHN yapılan olgularda OS'in 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü.....	144
Şekil LIV: HCT-komorbidite indeksine göre AHKHN yapılan olgularda PFS'in 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü.....	145
Şekil LV: HCT-komorbidite indeksine göre AHKHN yapılan olgularda GFS'in 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü.....	145
Şekil LVI: Hazırlama Rejimi Tipine göre AHKHN olgularında OS'in 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü.....	146
Şekil LVII: Hazırlama Rejimi Tipine göre AHKHN olgularında PFS'in 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü.....	147
Şekil LVIII: Hazırlama Rejimi Tipine göre AHKHN olgularında GFS'in 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü.....	147
Şekil LIX: ATG profilaksisi alan ve almayan AHKHN olgularında OS'nin 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü.....	148
Şekil LX: ATG profilaksisi alan ve almayan AHKHN olgularında PFS'in 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü.....	149
Şekil LXI: ATG profilaksisi alan ve almayan AHKHN olgularında GFS'in 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü.....	149
Şekil LXII: Kök Hücre Kaynağına göre AHKHN olgularında OS'in 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü.....	150
Şekil LXIII: Kök Hücre Kaynağına göre AHKHN olgularında PFS'in 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü.....	151
Şekil LXIV: Kök Hücre Kaynağına göre AHKHN olgularında GFS'in 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü.....	151
Şekil LXV: Nakil Öncesi Alıcı ve Vericide CMV Serolojik Duruma göre AHKHN olgularında OS'in 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü.....	153
Şekil LXVI: Nakil Öncesi Alıcı ve Vericide CMV Serolojik Duruma göre AHKHN olgularında PFS'in 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü.....	153
Şekil LXVII: Nakil Öncesi Alıcı ve Vericide CMV Serolojik Duruma göre AHKHN olgularında GFS'in 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü.....	154
Şekil LXVIII: AHKHN olgularında CMV enfeksiyonu varlığına göre OS'in 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü.....	155
Şekil LXIX: AHKHN olgularında CMV enfeksiyonu varlığına göre PFS'in 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü.....	155
Şekil LXX: AHKHN olgularında CMV enfeksiyonu varlığına göre GFS'in 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü.....	156
Şekil LXXI: AHKHN olgularında CMV hastalığı varlığına göre OS'in 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü.....	157
Şekil LXXII: AHKHN olgularında CMV hastalığı varlığına göre PFS'in 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü.....	157

Şekil LXXIII: AHKHN olgularında CMV hastalığı varlığına göre GFS'in 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü	158
Şekil LXXIV: CMV Enfeksiyonu Alt gruplarına göre AHKHN olgularında OS'in 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü	159
Şekil LXXV: CMV Enfeksiyonu Alt gruplarına göre AHKHN olgularında PFS'in 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü	160
Şekil LXXVI: CMV Enfeksiyonu Alt gruplarına göre AHKHN olgularında GFS'in 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü	160
Şekil LXXVII: İFİ varlığına göre AHKHN olgularında OS'in 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü	161
Şekil LXXVIII: İFİ varlığına göre AHKHN olgularında PFS'in 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü	162
Şekil LXXIX: İFİ varlığına göre AHKHN olgularında GFS'in 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü	162
Şekil LXXX: İFİ Alt Gruplarına göre AHKHN olgularında OS'in 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü	163
Şekil LXXXI: İFİ Alt Gruplarına göre AHKHN olgularında PFS'in 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü	164
Şekil LXXXII: İFİ Alt Gruplarına göre AHKHN olgularında GFS'in 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü	164
Şekil LXXXIII: Akut GVHH varlığına göre AHKHN olgularında OS'in 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü	165
Şekil LXXXIV: Akut GVHH varlığına göre AHKHN olgularında PFS'in 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü	166
Şekil LXXXV: Akut GVHH derecelendirilmesine göre AHKHN olgularında OS'in 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü	167
Şekil LXXXVI: Akut GVHH derecelendirilmesine göre AHKHN olgularında PFS'in 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü	167
Şekil LXXXVII: Kronik GVHH varlığına göre AHKHN olgularında OS'in 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü	168
Şekil LXXXVIII: Kronik GVHH varlığına göre AHKHN olgularında PFS'in 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü	169
Şekil LXXXIX: Global Kronik GVHH şiddetine göre AHKHN olgularında OS'in 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü	170
Şekil XC: Global Kronik GVHH şiddetine göre AHKHN olgularında PFS'in 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü	170

KISALTMALAR

AA	: Aplastik anemi
AHKHN	: Allojenik hematopoetik kök hücre nakli
ALL	: Akut lenfoblastik lösemi
ALP	: Alkalen fosfataz
AML	: Akut miyeloid lösemi
ASBMT	: Amerika Kan ve Kemik İliği Çalışma Grubu
ATG	: Anti-timosit globulin
BAL	: Bronkoalveoler lavaj
BMT-CTN	: Kan ve Kemik İliği Klinik Çalışma Ağı
BO	: Bronşiolitis obliterans
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
BU	: Busulfan
CALR	: Kalretikülin
CDK 2	: Siklin bağımlı kinaz
CFU-S	: Koloni oluşturan ünite dalak
CMV	: Sitomegalovirüs
CRP	: C- reaktif protein
CSA	: Siklosporin
CXCR 4	: Kemokin resptörü 4
CY	: Siklofosfamid
DBBHL	: Diffüz büyük B hücreli lenfoma
DIPSS	: Prognostik model, Dinamik Uluslararası Prognostik Skorlama Sisteminden
DLI	: Verici lökosit infüzyonu
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DTP-Hib	: Difteri-tetanoz-boğmac-Hib
EBMT	: Avrupa Kan ve Kemik İliği Çalışma Grubu
EBV	: Epstein Barr virüs
ECIL	: Lösemi Enfeksiyonlarında Avrupa Konferansı
ECIL	: Lösemideki Enfeksiyonlarda Avrupa Konferansı
EKF	: Ekstrakorporeal fotoforez
ELN	: Avrupa Lösemi Ağı
EORTC	: Avrupa Kanser Tedavi ve Araştırma Birliği

EPO	: Eritropoetin
ES	: Engraftman sendromu
FACT	: Hücresel Tedavi Akreditasyon Kurumu
FAM	: Flutikonazon + azitromisin + montelukast
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
FLU	: Fludarabin
G-CSF	: Granülosit koloni stimüle edici faktör
GFS	: Graft versus host hastalıksız sağkalım
GİS	: Gastrointestinal sistem
GM-CSF	: Granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör
GSBL	: Genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz
GVHH	: Graft versus host hastalığı
GVT	: Graft versus tümör
HBV	: Hepatit B virüsü
HCT-CI	: HCT Komorbidite İndeksi
HCV	: Hepatit C virüsü
Hgb	: Hemoglobin
HKH	: Hematopoetik kök hücre
HKHN	: Hematopoetik kök hücre nakli
HL	: Hodgkin lenfoma
HLA	: İnsan Lökosit Antijenleri
HR	: Hazırlama rejimi
HRCT	: Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi
HRT	: Hormon replasman tedavisi
HS	: Hemorajik sistit
HSV	: Herpes simpleks virüs
HÜS	: Hemolitik üremik sendrom
IBMTR	: Uluslararası Kan ve Kemik İliği Transplantasyon Kayıtları
IDH	: İzositrat dehidrojenaz
Ig	: İmmünoglobulin
IL	: İnterlökin
IPSS	: Uluslararası Prognostik Skorlama Sistemi
IV	: İntravenöz
İA	: İnvaziv aspergillozis

İTP	: İmmün trombositopenik purpura
İYHR	: İndirgenmiş yoğunlukta hazırlama rejimi
JACIE	: Ortak Akreditasyon Komitesi
JAK-2	: Janus kinaz 2
KLL	: Kronik lenfositik lösemi
KML	: Kronik miyeloid lösemi
KOP	: Kriptojenik organize pnömoni
LDH	: Laktat dehidrojenaz
MA	: Miyeloablatif
M-CSF	: Monosit koloni stimüle edici faktör
MDS	: Miyelodisplastik sendrom
MEK	: Mitojen-aktive protein kinaz
MHC	: Major doku uygunluk kompleksi
MHL	: Mantle hücreli lenfoma
MM	: Multipl miyelom
MMF	: Mikofenolar mofetil
MP	: Melfelan + prednizolon
MPL	: Trombopoetin reseptörü
MPN	: Kronik myeloproliferatif neoplaziler
MPP	: Multipotetn progenitör
MRH	: Minimal rezidüel hastalık
MRSA	: Metisilin dirençli Staphylococcus Aureus
MTX	: Metotreksat
NHL	: Non hodgkin lenfoma
NIAID	: Ulusal Allerji ve Enfeksiyon Hastalıkları Enstitüsü
NIH	: Ulusal Sağlık Enstitüsü
NİM	: Nakil ilişkili mortalite
NMA	: Non-miyeloablatif
ORR	: Tüm yanıt oranı
OS	: Genel sağkalım
PCP	: Pneumocystis carini pnömonisi
PCV13	: Konjuge pnömokok aşısı
PET	: Pozitron emisyon tomografisi
PFS	: Progresyonsuz sağkalım

Ph	: Philadelphia
PI3K	: Fosfatidil inozitol-3 kinaz
PKKH	: Periferik kan kök hücresi
PMF	: Primer miyelofibroz
PPSV23	: Polisakkarid pnömokok aşısı
PTLH	: Nakil sonrası lenfoproliferatif hastalık
PZR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
RA	: Romatoid artrit
SCID	: Şiddetli kombine bağışıklık yetersizliği
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
TAK	: Takrolimus
TBI	: Total vücut ışınlaması
TCD	: T hücresi azaltılmış
TKİ	: Tirozin kinaz inhibitörleri
TMA	: Trombotik mikroanjiopati
TNC	: Toplam çekirdekli hücre
TPO	: Trombopoetin
TR	: Tam yanıt oranı
TR1	: 1.tam remisyon
TR2	: 2.tam remisyon
Treg	: Düzenleyici T hücresi
TÜRKÖK	: Türkiye Kök Hücre Koordinasyon Merkezi
UKK	: Umblikal kord kanı
VAD	: Velcade + adriamisin + deksametazon
VOH	: Veno-Okluzif hastalık
VZV	: Varisella zoster virüs

ÖZET

Amaç: Allojenik hematopoetik kök hücre nakli (AHKHN), hayatı tehdit eden birçok hematolojik hastalık için potansiyel küratif tedavi yöntemidir. Günümüzde en ideal verici HLA tam uyumlu verici olmasına rağmen olguların sadece 1/3'ünde HLA tam uyumlu kardeş verici bulunabilmektedir. Alternatif verici seçeneklerinin ve indirgenmiş yoğunlukta hazırlama rejiminin (İYHR) kullanımının artması sonucunda AHKHN sayılarında artış görülmektedir. Son yıllarda akraba dışı vericilerden yapılan AHKHN de artış göstermiştir. Akraba dışı vericiden yapılan nakillerin başarısı nakil endikasyonu, naklin aciliyeti, alıcı yaş ve komorbiditeleri, verici/alıcı arasındaki CMV uyumu ve HLA uyumunun derecesi gibi faktörlerden etkilenmektedir. Alıcı ve verici arasında yüksek çözünürlüklü HLA doku tiplemesi yapılarak HLA uyumuna göre verici seçimi önem teşkil etmektedir. Verici ve alıcı arasında HLA uyumsuzluk derecesinin artması, graft yetersizliği, graft versus host hastalığı (GVHH) ve mortalite riskini arttırmaktadır. AHKHN sonrasında erken dönem komplikasyonlar ilk 100 günde ortaya çıkmakla beraber kemik iliği baskılanması, Veno-Okluzif hastalık (VOH), mukozit, akut GVHH, bakteriyel enfeksiyonlar, Sitomegalovirüs (CMV), Herpes simpleks virüs (HSV) ve invazif fungal enfeksiyonları (İFİ) içermektedir. 100 günden sonra ortaya çıkan kronik komplikasyonlar, kronik GVHH, kapsüllü bakteriler, İFİ, Varisella zoster virus (VZV) ve geç CMV enfeksiyonunu içermektedir. HLA doku tiplendirmesindeki gelişmeler ve GVHH profilaksilerine rağmen AHKHN sonrasında GVHH en sık komplikasyonlardan biridir. Akraba dışı vericiden yapılan nakillerde 100 günlük grade II-IV akut GVHH sıklığı %40-60 ve 5 yıllık kronik GVHH sıklığı yaklaşık %40'dır. AHKHN sonrasında ölümün başlıca nedeni relaps olmakla beraber nakil ilişkili mortalitenin (NİM) en önemli nedenleri CMV enfeksiyonu ve İFİ gibi oportunistik enfeksiyonlar ve GVHH'dır. Bu çalışmada İstanbul Tıp Fakültesi (İTF) Erişkin Kemik İliği Nakli Ünitesi'nde akraba dışı vericiden AHKHN yapılmış toplam 65 olguda ATG profilaksisi, HR tipi, kök hücre kaynağı, HLA uyumunun, nakil sonrasında CMV enfeksiyonu, İFİ, akut ve kronik GVHH gelişiminin nakil seyri üzerine etkileri, genel sağkalım (OS), progresyonsuz sağkalım (PFS) ve Graft versus host hastalıksız sağkalım (GFS) ile olan ilişkileri araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza Nisan 2003 ile Mart 2020 arasında İTF Erişkin Kemik İliği Nakil Ünitesi'nde akraba dışı vericiden AHKHN uygulanmış toplam 65 olgu (40 erkek, 25 kadın) dahil edilmiştir. Olguların demografik özellikleri, ATG profilaksisi kullanımı, HR tipi, kök hücre kaynağı, HLA uyumu ile ilgili bilgileri dışında CMV enfeksiyonu, İFİ, akut ve kronik GVHH gelişimi dışında OS, PFS ve GFS verisi taranmıştır. OS (ay), kök hücre nakli yapıldıktan

sonra ölüme kadar veya takip edildiği süreye kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır. PFS (ay), kök hücre nakli yapıldıktan sonra hastalık relapsı görülmeden geçen süre olarak tanımlanmıştır. (GFS) (gün), kök hücre nakli yapıldıktan sonra akut veya kronik GVHH görülmeden geçen süre olarak tanımlanmıştır. Olgularımızda akut GVHH derecelendirmesi Modifiye Seattle Glucksberg kriterleri kullanılarak yapılmıştır. Olgularımızda kronik GVHH evrelemesi, NIH konsensus tarafından belirlenmiş kriterler kullanılarak yapılmıştır. Bunun sonucunda olgular hafif, orta ve ağır kronik GVHH olarak ayrılmıştır. Olgularımıza VOH tanısı Modifiye Seattle kullanılarak konmuştur. VOH ağırlık derecelendirmesi ise EBMT tarafından belirlenmiş kriterlere göre yapılmıştır. AHKHN sonrasında CMV monitörizasyonu için olgulardan alınan tam kan örneklerini içeren EDTA'lı tüpler santrifüj edildikten sonra elde edilen plazma örnekleri çalışma yapılana kadar uygun ortamda (-20°C) saklanmıştır. Plazma örneklerinde CMV DNA kantitatif testi, sırasıyla QIASymphony DSP Virus/Pathogen Mini Kit (QIAGEN, Almanya) ile ekstraksiyon işlemi QIASYMPHONY SP-AS (QIAGEN, Almanya) cihazında ve Artus® CMV QS-RGQ Kiti (QIAGEN, Almanya) kullanılarak amplifikasyon ve kantitasyon işlemleri Rotor-Gene Q (QIAGEN, Almanya) cihazında, gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PZR) yöntemiyle çalışılmıştır. Kitin analitik duyarlılığı 43 kopya/ml, kantitasyon aralığı ise $80\text{-}10^8$ kopya/ml olup, kit içinde, yalancı negatifliklerin belirlenebilmesi için internal kontrol bulunmaktadır. Internal kontrol her örneğe ekstraksiyondan önce eklenmiştir. İFİ tanısı için üç olasılık düzeyi belirlenmiştir: kanıtlı, olası ve şüpheli İFİ olarak sınıflandırılmıştır. Kanıtlı İFİ tanısı enfekte dokuda mantar elemanlarının gösterilmesi ve kültürde mantarın tanımlanması ile konulmuştur. Olası İFİ tanısı konak faktörü ve klinik bulgularla birlikte mikolojik kanıtların da bulunması ile konulmuştur (örn.serum galaktomannan varlığı). Şüpheli İFİ tanısı uygun konak faktörleri ile birlikte İFİ kliniğine uyan yeterli sayıda bulguların bulunması (örn.radyolojik bulgular) ile konulmuştur. Klinik ve laboratuvar verileri içeren parametreler SPSS istatistik programına yüklenmiştir. p değeri <0.05 olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. AHKHN'nde yaşam eğrileri için 'Kaplan-Meier' analizi kullanılarak OS, PFS ve GFS hesaplanmıştır ve gruplar arası sağkalım oranlarının karşılaştırılması log rank testi ile yapılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya dahil olan 65 olgunun 25'i kadın (%38.5) ve 40'ı erkektir (%61.5). Vericilerin nakil sırasındaki yaş ortalaması 33.15 ± 10.49 'dur (Dağılım aralığı: 18-57 yaş). Alıcıların güncel yaş ortalaması 36.26 ± 10.92 (Dağılım aralığı: 19-59 yaş) ve nakil sırasındaki yaş ortalamaları ise 33.43 ± 11.09 'dur (Dağılım aralığı: 16-58 yaş). Çalışmamızda erkek ve kadın olgular arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

($p=0.809$). En sık tanılar sırasıyla akut miyeloid lösemi (AML) (%35.4), akut lenfoblastik lösemi (ALL) (%18.5) ve miyelodisplastik sendromdur (MDS) (%16.9). Olguların %90.2'sinde ($n=59$) periferik kök hücre, %9.8'inde ($n=6$) kemik iliği kök hücre kaynağı olarak kullanılmıştır. Olguların 56'sında (%90.5) ve vericilerin 39'unda (%62.9) nakil öncesi CMV-IgG düzeyi pozitif (seropozitif) saptanmıştır. Olguların %73.8'inde miyeloablatif (MA) rejim ve %26.2'sinde İYHR uygulanmıştır. Olguların 42'sinde (%64.6) ATG içeren rejim kullanmıştır. Vericilerin %61.5'i HLA tam uyumlu akraba dışı ve %38.5'i HLA 9/10 uyumlu akraba dışı vericiden oluşmakta idi. Çalışmamızın ortalama takip süresi 31.90 ± 41.82 ay (Dağılım aralığı=1-204) olarak belirlenmiştir. Olgularda ortalama CMV reaktivasyon süresi 52.18 ± 73.606 (Dağılım aralığı=10-515) gün olarak belirlenmiştir. Olguların %76.9'unda ($n=50$) CMV enfeksiyonu gözlenirken, enfeksiyon alt gruplarına bakıldığında zaman 36 hastada tek başına (%55.4) CMV viremi, 14 hastada (%21.5) CMV viremi ile birlikte CMV hastalığı gözlenmiştir. Tüm gruba bakıldığında zaman toplam 50 olguda CMV viremi (%76.9), 14 hastada CMV hastalığı (%21.5) gelişmiştir. Çalışmamızda tekrarlayıcı CMV enfeksiyon sıklığı %38.5 bulunmuştur. Olguların %66.2'sinde ($n=43$) İFİ gözlenmiştir. İFİ bildirilen olguların 2'si (%3.1) kanıtlı, 11'i (%16.9) olası ve 30'u (%46.2) şüpheli İFİ olarak değerlendirilmiştir. Olguların %50.8'inde ($n=33$) akut GVHH ve %46.2'sinde ($n=30$) kronik GVHH gelişmiştir. Olguların 4'ünde (%6.2) ağır, 4'ünde (%6.2) orta ve 5'inde (%7.7) hafif VOH olmak üzere toplam 13 olguda (%20.1) VOH gelişmiştir. Olgularda yüzüncü gün mortalite oranı %13.8 ($n=9$) olarak hesaplanmıştır. Ortalama 31.9 aylık takip süresinde olguların %26.2'sinde ($n=17$) nüks gözlenirken, %58.5'i ($n=38$) hayatını kaybetmiştir. Hastalık tiplerine bakıldığında zaman miyeloid malignitelerde benign hastalık ve lenfoid malignite ile kıyaslandığında 9/10 HLA uyumlu vericiden nakil olma oranı, HLA 10/10 uyumlu vericiye göre yüksek olma eğilimindedir (sırasıyla %80, %50; %8, %10; %12, %40; $p=0.061$). HLA 9/10 uyumlu vericiden nakil olan olgu grubunda trombosit engraftman süresi, diğer gruba göre anlamlı kısa saptanmıştır (sırasıyla 14.26 ± 3.96 , 17.56 ± 8.01 gün; $p=0.034$). MA HR ile nakil hazırlığı yapılan grupta İYHR alan grupla karşılaştırıldığında trombosit engraftmanı daha erken bulunmuştur (sırasıyla 15.56 ± 6.13 , 19.59 ± 7.85 gün; $p=0.037$). GVHH ortaya çıkma zamanı (gün), MA HR alan grupta anlamlı kısa saptanmıştır (sırasıyla ortalama 1019.81 ± 437.57 , 1846.24 ± 447.64 gün; $p=0.010$). Benign hastalık grubunda miyeloid ve lenfoid malignite grubu ile karşılaştırıldığında İYHR kullanım oranı yüksek olma eğilimindedir (sırasıyla %35.3, 0, %41.23; %68.8, %23.5, %31.2; $p=0.052$). MA HR ile nakil hazırlığı yapılan grupta, İYHR grubuna göre akut GVHH görülme sıklığı anlamlı olarak artmıştır (sırasıyla %76.5, %39.6; $p=0.009$). MA HR grubunda İYHR grubuna göre mortalite oranı anlamlı yüksek saptanmıştır

(sırasıyla %66.7, %33.3; $p=0.024$). MA HR kullanılan grupta İFİ sıklığı İYHR kullanılan gruba göre yüksek olma eğilimindedir (sırasıyla %72.9, %47.1; $p=0.053$). ATG profilaksisi verilen grupta profilaksi almayan gruba göre HCT Komorbidite İndeksi (HCT-CI) anlamlı yüksek saptanmıştır (sırasıyla 1.85 ± 1.58 , 0.78 ± 1.04 ; $p=0.002$). ATG profilaksisi alan grupta almayan gruba göre İYHR kullanım sıklığı anlamlı yüksek saptanmıştır (sırasıyla %38.1, %4.3, $p=0.003$). Benign hastalık grubunda miyeloid ve lenfoid malignite grubu ile karşılaştırıldığında ATG profilaksisi alma oranı yüksek olma eğilimindedir (sırasıyla %38.1, %4.3, %64.3; %56.5, %21.4, %43.5; $p=0.052$). Çalışmamızda ATG profilaksisi alan ve almayan grup arasında kronik GVHH görülme sıklığı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (sırasıyla %42.9, %52.2; $p=0.471$). Ancak, ATG profilaksisi alan grupta almayan gruba göre ağır kronik GVHH sıklığı anlamlı düşük saptanmıştır (%33.4, %91.7; $p=0.006$). ATG kullanılan grupta ölüm oranı, ATG kullanılmayan gruba göre anlamlı düşüktür (sırasıyla %47.6, %78.3; $p=0.017$). ATG alan grupta VOH tanıli hastalarda defibrotid 40 mg/kg/gün kullanım sıklığı, ATG almayan gruba göre anlamlı yüksektir (%100, %50; $p=0.021$). Çalışmamızda akut GVHH olan grupta CMV enfeksiyon sayısı olmayan gruba göre anlamlı yüksek saptanmıştır (sırasıyla 1.73 ± 1.15 , 1.09 ± 1.14 ; $p=0.03$). Akut GVHH grubunda akut GVHH olmayan gruba göre OS anlamlı kısa saptanmıştır (sırasıyla ortalama 35.64 ± 8.83 ay; %95 CI:76.78-149.67 ve 104.12 ± 20.92 ay; %95 CI:18.57-52.79; $p=0.017$). Akut GVHH olan AHKHN olgularında PFS, akut GVHH ile komplike olmayan olgulara göre kısa olma eğilimindedir (sırasıyla ortalama 34.46 ± 8.90 ay; %95 CI:17.01-51.91 ve 94.50 ± 22.82 ay; %95 CI:49.76-139.25; $p=0.058$). Çalışmamızda MA HR ile nakil yapılan grupta, İYHR uygulanan gruba göre akut GVHH sıklığı anlamlı artmış saptanmıştır (sırasıyla %87.8, %59.4; $p=0.009$). Akut GVHH varlığında, CMV enfeksiyonu sıklığı anlamlı bir şekilde artmıştır (sırasıyla %90.9, %66; $p=0.007$). Akut GVHH olan ve olmayan grup arasında CMV hastalığı sıklığı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (sırasıyla %30.4, %12.5; $p=0.081$). Akut GVHH olan olgularda kronik GVHH sıklığı, akut GVHH olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksektir (%63.6, %28.1; $p=0.004$). Akut GVHH tanıli olgularda ölüm oranı %75.8 iken, akut GVHH olmayan grupta %40.6 olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.004$). Akut GVHH grubunda VOH profilaksisinde defibrotid kullanım oranı diğer gruba göre yüksek saptanmıştır (sırasıyla %63.6, %37.5; $p=0.035$). Ayrıca akut GVHH olan grupta İFİ sıklığı belirgin yüksek saptanmıştır (sırasıyla %81.8, %50; $p=0.007$). Akut GVHH olan grupta kadın verici insidansı anlamlı olarak artmış bulunmuştur (sırasıyla %53.1, %25.8; $p=0.027$). Hastalık gruplarına göre bakıldığında miyeloid malignitelerde akut GVHH sıklığı, lenfoid malignite ve benign hastalık grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yüksektir (sırasıyla %75.8, %24.2, %46.8, 0;

p=0.011). Çalışmamızda akut GVHH olan ile olmayan grup, alıcı-verici arasında ABO uyumu açısından karşılaştırıldığında minör uyumsuzluk olan grupta akut GVHH sıklığı belirgin az saptanmıştır (p=0.048). Çalışmamızda kronik GVHH olan grupta CMV enfeksiyon sayısı, olmayan gruba göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (sırasıyla 1.93 ± 1.14 , 0.97 ± 1.04 ; p=0.001). CMV enfeksiyonun ortaya çıkış zamanı kronik GVHH olan grupta anlamlı olarak uzun bulunmuştur (sırasıyla 66.17 ± 94.16 , 32.29 ± 14.64 gün; p=0.042). Kronik GVHH varlığında CMV enfeksiyonu ve viremi oranı anlamlı bir şekilde artmıştır (herbiri sırasıyla %96.7, %60.0; p=0.0001). CMV enfeksiyonu olmayan grupta, CMV viremi, CMV viremi+hastalığı olan gruba göre kronik GVHH sıklığı anlamlı düşük saptanmıştır (sırasıyla %3.3, %66.7, %30; p=0.001). Kronik GVHH olgularında öncesinde akut GVHH sıklığı, kronik GVHH olmayan gruba göre yüksek saptanmıştır (sırasıyla %70, %34.3; p=0.0005). Kronik GVHH varlığında yüzüncü gün mortalite oranı, olmayan gruba göre belirgin düşüktür (sırasıyla %3.3, %22.9; p=0.023). Kronik GVHH olan grupta İFİ sıklığı, olmayan gruba göre yüksektir (sırasıyla %83.3, %51.4; p=0.007). İFİ olan grupta CMV enfeksiyonu sayısı, İFİ olmayan gruba göre anlamlı yüksektir (sırasıyla ortalama 1.70 ± 1.20 , 0.86 ± 0.94 ; p=0.006). İFİ olan grupta olmayan gruba göre CMV ortaya çıkma zamanı (gün) daha kısa bulunmuştur (sırasıyla 38.17 ± 20.67 , 87.36 ± 132.19 gün; p=0.033). İFİ olan grupta GVHH ortaya çıkma zamanı (gün) olmayan gruba göre anlamlı olarak daha kısa saptanmıştır (ortalama sırasıyla 336.95 ± 95.66 , 3389.40 ± 762.90 gün; p=0.002). İFİ ile komplike olan grupta öncesinde MA HR kullanım sıklığı, olmayan gruba göre yüksek olma eğilimindedir (%81.4, %59.1; p=0.053). İFİ olan grup olmayan grupla karşılaştırıldığında CMV hastalığı oranları anlamlı bir şekilde artmıştır (sırasıyla %32.6, 0; p=0.007). İFİ olan grupta CMV viremi+hastalığı sıklığı, İFİ olmayan gruba göre anlamlı yüksektir (sırasıyla %32.6, %0.0; p=0.004). İFİ olan grupta olmayan grupla karşılaştırıldığında CMV viremi ve CMV enfeksiyon sıklığı yüksek olma eğilimindedir (herbiri sırasıyla %83.7, %63.6; p=0.069). İFİ olgularında akut ve kronik GVHH sıklığı, olmayan gruba göre anlamlı yüksek saptanmıştır (sırasıyla %62.8, %27.3; %58.1, %22.7; her iki p=0.007). Kronik GVHH skorlamasında ise ağır kronik GVHH'nda orta ve hafif GVHH ile karşılaştırıldığında İFİ sıklığı anlamlı yüksek saptanmıştır (sırasıyla %64.0, %20.0, %16; p=0.027). VOH profilaksisi alan grupta İFİ sıklığı anlamlı yüksek bulunmuştur (sırasıyla %60.5, %31.8; p=0.029). CMV enfeksiyonu var olan grupta GVHH ortaya çıkma zamanı anlamlı kısa bulunmuştur (sırasıyla ortalama 950.53 ± 402.96 , 2350.57 ± 474.95 gün; p=0.009). CMV enfeksiyonu olan olgularda akut GVHH sıklığı, diğer grupla karşılaştırıldığı zaman anlamlı yüksek bulunmuştur (sırasıyla %60.0, %20.0; p=0.007). CMV enfeksiyonu olan olgularda kronik GVHH sıklığı da anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (sırasıyla %58.0, %6.7;

p=0.0001). CMV enfeksiyonu olmayan grupta yüzüncü gün mortalite oranı, CMV enfeksiyonu olan gruba göre anlamlı yüksek saptanmıştır (sırasıyla %33.3, %8.0; p=0.013). CMV enfeksiyonu olan grupta, CMV enfeksiyonu olmayan gruba göre İFİ insidansı yüksek olma eğilimindedir (sırasıyla %72, %47.7; p=0.069). HCT-CI<4 grubunda, HCT-CI≥4 olan grupla karşılaştırıldığında OS daha uzun bulunmuştur (sırasıyla ortalama 76.98±13.84 ay; %95 CI: 54.80-106.14 ve 18.71±6.53 ay; %95 CI: 6.65-32.48; p=0.013). HCT-CI<4 olan grupta GFS, HCT-CI≥4 olan gruba göre anlamlı uzun bulunmuştur (sırasıyla ortalama 1882.82±448.98 gün; %95 CI:1002.81-2762.82 ve 65.33±21.76 gün; %95 CI: 22.67-107.99; p=0.049). MA rejim kullanılan grupta OS, İYHR grubuna göre kısa olma eğilimindedir (sırasıyla ortalama 59.56±13.23 ay; %95 CI: 36.02-87.69 ve 71.43±13.88 ay; %95 CI:43.89-98.42; p=0.053). MA rejim kullanılan grupta İYHR grubuna göre GFS anlamlı kısa bulunmuştur (sırasıyla ortalama 1019.81±437.57 gün; %95 CI: 162.16-1877.47 ve 1846.24±447.64 gün; %95 CI: 968.85-2723.63; p=0.010). CMV enfeksiyonu olan grupta GFS, CMV enfeksiyonu olmayan gruba göre anlamlı kısa saptanmıştır (sırasıyla ortalama 950.53±402.96 gün; %95 CI:160.72-1740.33 ve 2350.57±474.95 gün; %95 CI:1419.65-3281.49; p=0.009). GFS, CMV hastalığı olan olgularında, CMV hastalığı olmayan olgularla karşılaştırıldığında anlamlı kısa bulunmuştur (sırasıyla ortalama 141.66±41.62; %95 CI:60.08-223.23 ve 1955.42±474.35 gün; %95 CI:1025.68-2885.16; p=0.005). CMV viremi+hastalığı olan grupta GFS, tek başına CMV viremi olan ve CMV enfeksiyonu olmayan gruba göre anlamlı kısa saptanmıştır (sırasıyla ortalama 141.66±41.62 gün; %95 CI:60.08-223.23; 1055.54 ±463.29 gün; %95 CI:147.48-1963.59 ve 2400.82±462.99 gün; %95 CI:1493.36-3308.24; p=0.017). İFİ olan grupta GFS, İFİ olmayan gruba göre anlamlı kısa bulunmuştur (sırasıyla ortalama 336.95±95.66 gün; %95 CI: 149.44-524.46 ve 3389.40±762.90 gün; %95 CI:1894.11-4884.68; p=0.002). Akut GVHH olan olgularda OS, akut GVHH ile komplike olmayan olgulara göre anlamlı kısa saptanmıştır (sırasıyla ortalama 35.64±8.83 ay; %95 CI:76.78-149.67 ve 104.12±20.92 ay; %95 CI:18.57-52.79; p=0.017). Akut GVHH olan olgularda PFS, akut GVHH ile komplike olmayan olgulara göre kısa olma eğilimindedir (sırasıyla ortalama 34.46±8.90 ay; %95 CI:17.01-51.91 ve 94.50±22.82 ay %95 CI:49.76-139.25; p=0.058).

Tartışma: Günümüzde, akraba dışı vericiden yapılan nakil, HLA tam uyumlu verici yokluğunda güvenle uygulanabilmektedir. Moleküler HLA tiplendirmesindeki ve destek tedavilerindeki gelişmeler sonucunda sonuçlar, HLA tam uyumlu kardeşten yapılan nakillerle benzerlik göstermektedir. HLA tam uyumlu akraba dışı vericiden nakil olan olgularda HLA tam uyumlu kardeş nakillerine kıyasla özellikle akut GVHH'nı içeren komorbidite artışı

olmasına rağmen bazı çalışmalar 5 yıllık OS'ın HLA tam uyumlu kardeş vericilerle benzer olduğunu göstermiştir. AHKHN sonrasında CMV enfeksiyonu ve İFİ önemli morbidite ve mortalite nedenidir. GVHH, NİM'yi artırıp hayat kalitesini düşürebilmekte ve OS'ı olumsuz etkileyebilmektedir. Çalışmamızda nakil sonrasında CMV enfeksiyonu, İFİ, akut ve kronik GVHH'nın AHKHN yapılan olgularda klinik seyir ve yaşam üzerine önemli etkileri olduğu ortaya çıkarılmıştır. Çalışmamızın gücü, rölatif uzun takip süresinin olması ve merkezimizde akraba dışı vericilerden nakil yapılan olgularda gerçek yaşam verisini sunmasıdır. AHKHN sonrasında İFİ ile ilişkili çalışmaların çoğunluğu olası ve kanıtlı İFİ olgularını içermektedir. Bu çalışmalarda şüpheli İFİ olguları dahil edilmediği için gerçek İFİ insidansını yansıtmamaktadır. Çalışmamızın diğer bir gücü akraba dışı vericilerimizde olası ve kanıtlı olgular yanında şüpheli İFİ olgularını da içermesi ve nakil sonrasında gerçek insidans ve seyir üzerine etkiyi yansıtmasıdır. Çalışmamız, akraba dışı vericiden nakil olan olgularda akut ve kronik GVHH insidansı yanında klinik seyir üzerine etkisini araştırması ve GFS üzerine etkili faktörleri araştırması açısından da önemlidir. Çalışmamızın bulgularına dayanarak, akraba dışı vericiden nakil yapılan olgularımızda HCT-CI $\geq$ 4 olan grubun kötü OS ve GFS ile ilişkili olduğu, ATG profilaksisinin ağır kronik GVHH ve ölüm oranını azalttığı, MA HR'nin akut GVHH, artmış mortalite ve kısa GFS ile ilişkili olduğu, CMV enfeksiyonunun OS üzerine etkisi gösterilmemesine rağmen akut ve kronik GVHH'nı indükleyerek hayat kalitesini olumsuz etkilediği ve kısa GFS ile ilişkili olduğu, İFİ enfeksiyonunun tekrarlayıcı CMV enfeksiyonu, akut ve kronik GVHH ve kısa GFS ile ilişkili olduğu, akut GVHH'nın CMV enfeksiyonu, tekrarlayıcı CMV enfeksiyonu, İFİ, kronik GVHH ve kötü OS ile ilişkili olduğu, kronik GVHH'nın CMV enfeksiyonu, tekrarlayıcı CMV enfeksiyonu ve İFİ ile ilişkili olduğu ve hayat kalitesini olumsuz etkilediği söylenebilir.

ABSTRACT

Summary: Haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) provides potential curative treatment for a wide range of otherwise life threatening haematological diseases. Ideally, HSCT is performed using stem cells collected from an HLA-matched sibling but it is not always possible as only approximately 30% of patients will have such a donor. The expansion in alternative donor stem cell sources coupled with the advent of reduced-intensity conditioning (RIC) regimens have contributed to the rise in the number of HSCT in general and in unrelated donor (URD) stem cell transplantation in particular. Outcomes following URD transplants depend mainly upon the indication and urgency of transplant, age and comorbidities of recipients, CMV matching/mismatching between donor and the recipient and degree of HLA matching. High resolution for human leucocyte antigens (HLA) should be performed to choose the most appropriate donor. HLA disparity between donor and recipient increases the risk for graft failure, graft versus host disease (GVHD) and mortality. Early complications develop within the first 100 days after AHSCT and include bone marrow suppression, veno-occlusive disease (VOD), mucositis, acute GVHD, bacterial infections, Cytomegalovirus (CMV), Herpes simplex virus (HSV) and invasive fungal infections (IFI). Late complications develop 100 days after AHSCT and include chronic GVHD, encapsulated bacterial infections, IFI, Varicella zoster virus (VZV) and late CMV infections. Despite the advances in HLA typing and GVHD prophylaxis, GVHD still remains as one of the most common complications of AHSCT. In unrelated transplantation, the incidence of grade II–IV acute GVHD is nearly 40–60% in 100 days, and the incidence of 5-year chronic GVHD is 40%. The most common cause of death after AHSCT is relapse. Opportunistic infections including CMV infection and IFI and GVHD are the most causes of transplant related mortality (TRM). This study aims to investigate the effect of ATG prophylaxis, conditioning regimen type, stem cell source, HLA disparity, as well as CMV infection, IFI, acute and chronic GVHD on transplant outcomes, overall survival (OS), progression free survival (PFS) and Graft versus host disease free survival (GFS) in 65 patients, who underwent unrelated donor AHSCT at Istanbul University Istanbul Medical Faculty Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit.

Material and methods: Our study group included 65 patients (40 male, 25 female) who underwent unrelated AHSCT from unrelated donor at Istanbul University Istanbul Medical Faculty Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit between April 2003 and March 2020. Data recorded include demographic features, use of ATG as GVHD prophylaxis, conditioning

regimen, stem cell source, HLA disparity, the presence of CMV infection, IFI, acute and chronic GVHD as well as overall survival (OS), progression free survival (PFS) and GVHD Free Survival (GFS). OS (months) was defined as the time from AHSCT to death or to the last follow up. PFS (months) was defined as the time from AHCST to disease relapse. GFS (days) was defined as the time from AHSCT to development of acute or chronic GVHD. Grading of acute GVHD was made by Modified Seattle Glucksberg criteria. Staging of chronic GVHD was made according to NIH consensus criteria and patients were classified as mild, moderate and severe GVHD. VOD was diagnosed according to Modified Seattle Criteria. Severity of VOD was determined according to EBMT criteria. After whole-blood collection, blood tubes with EDTA was centrifuged. *Blood was collected into EDTA tubes and then centrifuged.* Plasma sample was frozen at -20°. CMV quantitation test of plasma relies on extraction using QIASymphony DSP Virus/Pathogen Mini Kit (QIAGEN, Germany) and QIASYMPHONY SP-AS (QIAGEN, Germany) assay and amplification and quantitation using Artus® CMV QS-RGQ Kit (QIAGEN, Germany) and Rotor-Gene Q (QIAGEN, Germany) assay. The method was real-time PCR (RT-PCR). The sensitivity of Kit was 43 copies/ml and range of quantitation was between 80 to 10⁸ copies/ml. Internal control was added before extraction to detect false negativity. Three levels of probability to the diagnosis of invasive fungal infection was assigned: probable, possible and proven. Proven IFI was diagnosed If there was histological and/or mycological evidence from tissue biopsies or resection material or detection of the pathogen from normally sterile specimens including blood cultures. Probable IFI was diagnosed in the presence of at least 1 host factor, clinical feature and mycologic evidence (serum galactomannan positivity). Possible IFI was diagnosed in the presence of host factors and findings compatible with IFI (radiological findings). All statistical analysis including clinical and laboratory parameters was performed using SPSS. All p-values<0.05 were considered statistically significant. OS curves of AHSCT were prepared by the 'Kaplan-Meier' method to estimate OS, PFS and GFS. Comparison of OS between the groups was performed using 'log rank' test.

Results: A total of 65 patients (25 female (38.5%), 40 male (61.5%)) were enrolled. The mean age of donors at time of AHSCT was 33.15±10.49 (SD:18-57). The actual mean age and the mean age at time of AHSCT were 36.26±10.92 (SD: 19-59) and 33.43±11.09 (SD: 16-58), respectively. The mean age between male and female patients showed no statistical significance (p=0.809). The most common diagnoses were acute myeloid leukemia (AML) (35.4%), acute lymphoblastic leukemia (ALL) (18.5%) and myelodysplastic syndrome (MDS) (16.9%). The

stem cell source was peripheral blood in 59 patients (90.2%) and bone marrow in 6 patients (9.8%). Pretransplant CMV-IgG was positive in 56 (90.5%) of the recipients and in 39 (62.9%) of the donors. Myeloablative (MA) conditioning regimen and RIC were used in 73.8% and 26.2% of the patients, respectively. ATG containing conditioning regimen was used in 42 patients (64.6%). Of the donors, 61.5% were HLA full matched unrelated and 38.5% were 9/10 matched unrelated. The mean period of follow up was 31.90 ± 41.82 months (SD=1-204). The mean day of CMV reactivation was 52.18 ± 73.606 (SD=10-515). 76.9% (n=50) of the patients developed CMV infection. 36 (55.4%) had only CMV viremia and 14 (21.5%) developed concomitant CMV viremia and CMV disease. In the whole group, 50 patients developed CMV viremia (76.9%) and 14 developed CMV infection (21.5%). The rate of recurrent CMV infection was 38.5%. IFI was documented in 43 patients (66.2%). Of the 43 patients diagnosed with IFI, 2 (3.1%) were proven, 11 (16.9%) were probable and 30 (46.2%) were probable. 33 (50.8%) patients and 30 (46.2%) patients developed acute GVHD and chronic GVHD, respectively. Severe VOD, moderate VOD and mild VOD was diagnosed in 4 patients (6.2%), 4 patients (6.2%) and 5 patients (7.7%), respectively. 13 (20.1%) patients developed VOD. Mortality rate on day 100 after AHSCT was 13.8% (n=9). During the mean follow up period of 31.9 months, 17 patients (26.2%) relapsed and 38 (58.5%) patients were deceased. Patients with myeloid malignancies showed a trend for a higher rate of AHSCT from 9/10 HLA matched donors than 10/10 HLA matched donors compared to patients with benign disease or lymphoid malignancies (80%, 50%; 8%, 10%; 12%, 40%, respectively; $p=0.061$). Patients with 9/10 HLA matched donors showed a significantly shorter period of thrombocyte engraftment (14.26 ± 3.96 , 17.56 ± 8.01 days, respectively; $p=0.034$). Period of thrombocyte engraftment was significantly shorter in patients who received MA conditioning regimen than in patients who received RIC regimen (15.56 ± 6.13 , 19.59 ± 7.85 days, respectively; $p=0.037$). Time to development of chronic GVHD (day) was significantly shorter in patients who received MA conditioning regimen (mean 1019.81 ± 437.57 , 1846.24 ± 447.64 days, respectively; $p=0.010$). Patients with benign disease showed a trend for a higher rate of AHSCT with RIC compared to patients with myeloid and lymphoid malignancies (35.3%, 0; 41.23%, 68.8%; 23.5%, 31.2%; $p=0.052$). The rate of acute GVHD was significantly increased in patients who underwent MA conditioning regimen compared to RIC (76.5%, 39.6%, respectively; $p=0.009$). The rate of mortality was significantly higher in patients who underwent MA conditioning regimen compared to RIC regimen (66.7%, 33.3%, respectively; $p=0.024$). The rate of IFI showed a tendency to be higher in patients who underwent MA conditioning regimen compared to RIC (72.9%, 47.1%, respectively; $p=0.053$). Hematopoietic Cell Transplantation-

specific Comorbidity Index (HCT-CI) was significantly higher in patients receiving ATG prophylaxis compared to patients without prophylaxis (1.85 ± 1.58 , 0.78 ± 1.04 , respectively; $p=0.002$). In patients receiving ATG prophylaxis, the rate of use of RIC regimen was significantly higher than patients without prophylaxis (38.1%, 4.3%, respectively; $p=0.003$). The rate of use of ATG prophylaxis showed a trend to be higher in benign diseases compared to myeloid and lymphoid malignancies (38.1%, 4.3%; 64.3%, 56.5%; 21.4%, 43.5%, respectively; $p=0.052$). The rate of chronic GVHD showed no significant difference in patients who received ATG compared to patients who did not receive ATG (42.9%, 52.2%, respectively; $p=0.471$). On the other hand, the rate of severe chronic GVHD was significantly lower in patients receiving ATG prophylaxis compared to those not receiving ATG prophylaxis (33.4%, 91.7%, respectively; $p=0.006$). The rate of death was significantly lower in patients receiving ATG prophylaxis compared to those not receiving ATG prophylaxis (47.6%, 78.3%, respectively; $p=0.017$). The rate of use of defibrotide 40 mg/kg/day in patients diagnosed with VOD was significantly higher in patients receiving ATG prophylaxis compared to those not receiving ATG prophylaxis (100%, 50%, respectively; $p=0.021$). In patients with acute GVHD, the number of CMV infections were significantly higher (1.73 ± 1.15 , 1.09 ± 1.14 , respectively; $p=0.03$). OS was significantly shorter in patients with acute GVHD compared to patients without acute GVHD (mean: 35.64 ± 8.83 months; 95% CI: 76.78-149.67 and 104.12 ± 20.92 months; 95% CI: 18.57-52.79, respectively; $p=0.017$). PFS showed a trend towards being shorter in patients with acute GVHD with respect to patients without acute GVHD (mean: 34.46 ± 8.90 months; 95% CI: 17.01-51.91 and 94.50 ± 22.82 months; 95% CI: 49.76-139.25, respectively; $p=0.058$). Our findings demonstrate that the rate of acute GVHD was significantly increased in patients who underwent MA conditioning regimen compared to RIC regimen (87.8%, 59.4%, respectively; $p=0.009$). The rate of CMV infection was found to be significantly increased in the presence of acute GVHD (90.9%, 66%, respectively; $p=0.007$). The rate of CMV disease showed no difference between patients with acute GVHD and those with no acute GVHD (30.4%, 12.5%, respectively; $p=0.081$). Patients with acute GVHD had a significantly higher rate of chronic GVHD compared to those with no acute GVHD (63.6%, 28.1%, respectively; $p=0.004$). The rate of death was significantly higher in patients with acute GVHD with respect to patients with no acute GVHD (75.8% and 40.6%, respectively; $p=0.004$). In patients with acute GVHD, the use of defibrotide as VOD prophylaxis was statistically higher compared to patients with no acute GVHD (63.6%, 37.5%, respectively; $p=0.035$). Also, the rate of IFI was significantly higher in patients with acute GVHD compared to patients with no acute GVHD (81.8%, 50%, respectively; $p=0.007$). The incidence of female

donor was significantly higher in acute GVHD group (53.1%, 25.8%, respectively; $p=0.027$). Patients with myeloid malignancies have a statistically higher rate of acute GVHD compared to patients with lymphoid malignancies and benign hematological diseases (75.8%, 24.2%, 46.8%, 0, respectively; $p=0.011$). Patients who have minor blood group incompatibility with their donors show a significantly lower rate of acute GVHD ($p=0.048$). In patients with chronic GVHD, the number of CMV infections was significantly higher (1.93 ± 1.14 , 0.97 ± 1.04 , respectively; $p=0.001$). In patients with chronic GVHD, the time to diagnosis of CMV infection was significantly longer than those with no GVHD (66.17 ± 94.16 , 32.29 ± 14.64 days; $p=0.042$). The presence of CMV infection and viremia was significantly increased in patients with chronic GVHD compared to those with no GVHD (96.7%, 60.0%, respectively; both p values= 0.0001). The rate of chronic GVHD was significantly decreased in patients with no CMV infection as compared to patients with CMV viremia and CMV viremia+disease (3.3%, 66.7%, 30%, respectively; $p=0.001$). The rate of acute GVHD was significantly higher in patients with chronic GVHD than patients with no chronic GVHD (70%, 34.3%, respectively; $p=0.0005$). Mortality at day 100 after HSCT was significantly lower in patients with chronic GVHD than patients with no chronic GVHD (3.3%, 22.9%; $p=0.023$). The rate of IFI infection was significantly higher in patients with chronic GVHD than patients with no chronic GVHD (83.3%, 51.4%, respectively; $p=0.007$). The number of CMV infections was significantly higher in patients with IFI than those with no IFI (mean: 1.70 ± 1.20 , 0.86 ± 0.94 , respectively; $p=0.006$). Time to development of CMV infection was significantly shorter in patients with IFI than those with no IFI (mean: 38.17 ± 20.67 , 87.36 ± 132.19 days, respectively; $p=0.033$). Time to development of GVHD was significantly shorter in patients with IFI than those with no IFI (mean: 336.95 ± 95.66 , 3389.40 ± 762.90 days, respectively; $p=0.002$). Patients with IFI show a tendency towards a higher rate of a history of MA conditioning regimen compared to those with no IFI (81.4%, 59.1%, respectively; $p=0.053$). The rate of CMV disease was significantly higher in patients with IFI than those with no IFI (32.6%, 0, respectively; $p=0.007$). The rate of CMV viremia+CMV disease was significantly higher in patients with IFI than those with no IFI (32.6%, 0, respectively; $p=0.004$). The rate of CMV viremia and CMV infection show a trend to be higher in patients with IFI than those with no IFI (83.7%, 63.6%, respectively; both p values= 0.069). The rates of acute and chronic GVHD were significantly higher in patients with IFI than those with no IFI (62.8%, 27.3%; 58.1%, 22.7%, respectively; both p values= 0.007). The rate of IFI was significantly higher in the presence of severe chronic GVHD compared to moderate and mild chronic GVHD (64.0%, 20.0%, 16%, respectively; $p=0.027$). The rate of IFI was significantly higher in patients receiving VOD prophylaxis than those with

no VOD prophylaxis (60.5%, 31.8%, respectively; $p=0.029$). Time to development of GVHD was significantly shorter in patients with CMV infection than those with no CMV infection (mean: 950.53 ± 402.96 , 2350.57 ± 474.95 days, respectively; $p=0.009$). The rate of acute GVHD was significantly higher in patients with CMV infection than those with no CMV infection (60.0%, 20.0%, respectively; $p=0.007$). The rate of chronic GVHD was significantly higher in patients with CMV infection than those with no CMV infection (58.0%, 6.7%, respectively; $p=0.0001$). Mortality at day 100 was significantly higher in patients without CMV infection than those with CMV infection (33.3%, 8.0%, respectively; $p=0.013$). The incidence of IFI showed a tendency to be higher in patients with CMV infection than those with no CMV infection (72%, 47.7%, respectively; $p=0.069$). OS was significantly longer in patients with $HCT-CI < 4$ compared to patients with $HCT-CI \geq 4$ (mean: 76.98 ± 13.84 months; 95% CI: 54.80-106.14 and 18.71 ± 6.53 months; 95% CI: 6.65-32.48; $p=0.013$). GFS was significantly longer in patients with $HCT-CI < 4$ compared to patients with $HCT-CI \geq 4$ (mean: 1882.82 ± 448.98 days; 95% CI: 1002.81-2762.82 and 65.33 ± 21.76 days; 95% CI: 22.67-107.99, respectively; $p=0.049$). OS showed a trend to be lower in patients who received MA conditioning regimen compared to patients receiving RIC regimen (mean: 59.56 ± 13.23 months; 95% CI: 36.02-87.69 and 71.43 ± 13.88 months; 95% CI: 43.89-98.42, respectively; $p=0.053$). GFS was significantly shorter in patients who received MA conditioning regimen compared to patients receiving RIC regimen (mean: 1019.81 ± 437.57 days; 95% CI: 162.16-1877.47 and 1846.24 ± 447.64 days; 95% CI: 968.85-2723.63, respectively; $p=0.010$). GFS was significantly shorter in patients with CMV infection compared to patients with no CMV infection (mean: 950.53 ± 402.96 days; 95% CI: 160.72-1740.33 and 2350.57 ± 474.95 days; 95% CI: 1419.65-3281.49, respectively; $p=0.009$). GFS was significantly shorter in patients with CMV disease compared to patients with no CMV disease (mean: 141.66 ± 41.62 days; 95% CI: 60.08-223.23 and 1955.42 ± 474.35 days; 95% CI: 1025.68-2885.16, respectively; $p=0.005$). GFS was significantly shorter in patients with CMV viremia+disease compared to patients with CMV viremia and patients with no CMV infection (mean: 141.66 ± 41.62 days; 95% CI: 60.08-223.23; 1055.54 ± 463.29 days; 95% CI: 147.48-1963.59 and 2400.82 ± 462.99 days; 95% CI: 1493.36-3308.24, respectively; $p=0.017$). GFS was significantly shorter in patients with IFI compared to patients with no IFI (mean: 336.95 ± 95.66 days; 95% CI: 149.44-524.46 and 3389.40 ± 762.90 days; 95% CI: 1894.11-4884.68, respectively; $p=0.002$). OS was significantly shorter in patients with acute GVHD compared to patients with no acute GVHD (mean: 35.64 ± 8.83 months; 95% CI: 76.78-149.67 and 104.12 ± 20.92 months; 95% CI: 18.57-52.79, respectively; $p=0.017$). PFS showed a tendency to be shorter in patients with acute GVHD compared to patients with no acute GVHD

(mean: 34.46 ± 8.90 months; 95% CI: 17.01-51.91 and 94.50 ± 22.82 months; 95% CI: 49.76-139.25, respectively; $p=0.058$).

Discussion: Unrelated donor transplantation is a feasible option when an HLA-matched sibling is not available. With current methodologies for molecular HLA typing and supportive care tools, patient outcomes are comparable to results achieved when a sibling donor is available. Although the morbidity, especially from acute GVHD, is higher with matched unrelated donors as compare to sibling donors, significant improvements have occurred over time and recent studies show that the 5 year overall survival approaches that of matched sibling donor transplantation. CMV infection and IFI are important causes of morbidity and mortality after AHSCT. GVHD increases transplant related mortality and hence decrease quality of life and may result in decrease in OS. Our results demonstrate that CMV infection, IFI, acute and chronic GVHD influence the clinical course and survival after AHSCT. Our study provides the real life long follow up data of patients who underwent AHSCT from unrelated donors. Studies of IFI after AHSCT mostly include data from patients with proven or probable IFI. Since these studies exclude patients with possible IFI, they do not clearly reflect the real incidence of IFI. Our study included patients with possible IFI after AHSCT and therefore may reflect the true incidence of IFI and its influence on clinical outcomes. Our study not only provides data regarding the incidence of acute and chronic GVHD and their effects on clinical course but also provides insights to the factors influencing GFS. In our study group of patients undergoing unrelated HSCT, our findings suggest that recipients with $HCT-CI \geq 4$ are associated with worse OS and GFS. Our data also demonstrate that ATG prophylaxis decrease the rate of severe chronic GVHD and the rate of mortality. Our results confirm that MA conditioning regimen is associated with acute GVHD, increase in mortality and short GFS. Although our findings do not demonstrate a direct effect of CMV infection on OS, we have observed that CMV induces acute and chronic GVHD and thus decreases quality of life and is associated with short GFS. Our observations have also confirmed that IFI is associated with recurrent CMV infection, acute and chronic GVHD and short GFS. Our results also suggest that acute GVHD is associated with CMV infection, recurrent CMV infection, chronic GVHD and poor OS while chronic GVHD is associated with CMV infection, recurrent CMV infection and IFI and result in a decrease in quality of life.

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Kök hücreler, çok hücreli organizmalarda, olgun hücrelerde bulunmayan asimetric bölünme özelliği sayesinde farklı hücre tiplerine farklılaşabilen ve aynı kök hücrenin daha fazlasını üretmek için süresiz olarak bölünebilen farklılaşmamış veya kısmen farklılaşmış olan hücrelerdir (1,2). Hematopoetik kök hücre (HKH), progenitör hücreler ve bu hücrelerin mikroçevrelerinin kapsamlı bir şekilde anlaşılması sonucunda çok hücreli sistemlerin gelişim biyolojisine ilişkin kritik bilgiler sağlanabilir. Bununla birlikte, terapötik fayda için kan hücresi gelişimini olumlu yönde etkileyebilir, bir dizi kan hastalıkları ve diğer sistemik hastalıkların tedavisi için genetik tedavi yöntemlerini etkileyebilir (3). HKH'ler, hematopoetik hastalık ve lösemideki işlev bozukluklarının temelini anlaşılması için odak noktası olmakla beraber tedavideki yeni stratejiler için öngörü sağlar ve hastaya özgü kök hücre tedavilerinin araştırılmasına neden olur (4). Günümüzde hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) , akut lösemi, miyelodisplastik sendrom (MDS), multipl miyelom (MM) gibi hematolojik malign hastalıklar ve aplastik anemi, orak hücreli anemi, talasemi gibi malign olmayan hematolojik hastalıklarının yanı sıra bazı solid organ malignitelerin (örneğin germ hücreli tümör) ve sistemik lupus eritematozus (SLE), romatoid artrit (RA), multipl skleroz gibi otoimmün ve otoinflamatuvar hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (5). 1939'da Osgood EE ve arkadaşları, altına bağlı aplazisi olan hastaya ABO uyumlu kardeşinden kemik iliğini intravenöz yolla uygulandı, ancak hasta infüzyon sonrası 5. gününde kaybedildi (3). Kök hücre nakli hazırlama rejimleri (HR), insan lökosit antijenleri (HLA) doku sistemlerinin tanımlaması ve Graft Versus Host Hastalığının (GVHH) kontrolü konusunda yeterli çalışmaların olmadığı bu dönemde HKHN, başarısızlıklarla sonuçlanmıştır. Dausset J ve arkadaşları, 1960 ile 1965 yılları arasında öncelikle organ nakli ve vücudun yeni dokuyu kabul etme yeteneğini geliştirmek için kullanılan mekanizmalar üzerinde çalıştı, bilinen tüm lökosit antijenlerinin Hu-1 olarak adlandırdığı bir kompleksin, tek bir kompleksin parçası olduğu hipotezini ortaya koydu. Bu kompleksin keşfinden sonra başlıca Histo-Uyumluluk Komplekslerinden (MHC) özellikle HLA kullanılarak, allojenik HKHN'nde (AHKHN) yeni bir dönem açılmıştır (6). HLA doku gruplarının yüksek çözünürlükte tanımlanması ile kardeş dışı uyumlu vericilerin bulunması, enfeksiyon hastalıklarının daha erken tanınması ve daha iyi yönetilmesi, nakil biyolojisinin daha iyi anlaşılması, periferik kök hücre naklinin yaygınlaşması, AHKHN'nde mortalite ve morbiditeyi azaltmıştır (7). AHKHN'inde ilk başarılı sonuçlar, şiddetli kombine bağışıklık yetersizliği (SCID) olan çocukların çalışmalarından elde edilmiştir. 1968'de Gatti ve arkadaşları tarafından SCID tanılı bir çocukta ilk başarılı AHKHN gerçekleştirildi, lenfoid

seride verici lökositleri gösterildi ve 25 yıllık sağkalım sağlandı (8). Bu küratif nakillerden sonra 1975 yılında Seattle ekibi tarafından 37 aplastik anemili (AA) ve 73 lösemili hasta serisinde başarılı sonuçlar bildirildi (9). 1977 ve 1980'de, akraba dışı kemik iliği vericilerinden ilk başarılı AHKHN prosedürleri rapor edildi (10,11)

Ülkemizde ilk AHKHN 1978 yılında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı'nda Prof.Dr.Korkut Özerkan ve ekibi tarafından gerçekleştirilmiştir. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi (İTF) İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı Erişkin Nakil Merkezi'nde 1993 yılından itibaren AHKHN yapılmaktadır. Kayıtlı ilk AHKHN 1993 yılında akut miyeloid lösemi tanılı (AML) bir hastaya kemik iliği kökeni kullanılarak gerçekleştirilmiştir. İlk periferik kök hücre kökenli AHKHN, kronik miyeloid lösemi (KML) tanılı hastaya 1996 yılında uygulanmıştır. Türkiye'de erişkin hastadaki ilk akraba dışı kök hücre nakli, 19 Şubat 2002'de akut lenfoblastik lösemi (ALL) tanılı bir hastaya merkezimizde yapılmıştır. Günümüze kadar merkezimizde toplam 433 hastaya AHKHN gerçekleşmekle beraber toplam 72 hastaya akraba dışı vericiden AHKHN yapılmıştır. Türkiye Kök Hücre Koordinasyon Merkezi (TÜRKÖK) T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından Nisan 2015'de Türkiye'deki akraba dışı kök hücre nakli ihtiyacını karşılamak için kurulmuştur. Merkezimizde TÜRKÖK vericiden ilk kez AML tanılı bir hastaya 19 Nisan 2016'da periferik kökenli nakli uygulanmıştır.

1990 yılından beri Avrupa Kan ve Kemik İliği Çalışma Grubu (EBMT) tarafından yıllık transplant aktivitesi bildirilmektedir (12). 1996 yılında Amerika Kan ve Kemik İliği Çalışma Grubu (ASBMT) alt kurumu olarak Hücrel Tedavi Akreditasyon Kurumu (FACT) ve 1998 yılında EBMT'na bağlı Ortak Akreditasyon Komitesi (JACIE) kurularak nakil merkezlerinde olması gereken standartlar belirlenmiş ve nakil merkezlerinin denetimlerine başlanmıştır. EBMT tarafından 2018'de 43000 hastada 47000 transplant bildirilmiştir. Önceki yıllarda kısmi uyumlu nakil (haploidentik nakil) ile karşılaştırıldığında akraba dışı nakillerde yavaş bir artış gözlenmiştir (13). Son yıllarda akraba dışı nakil ile kısmi uyumlu nakil kullanımı paralel olmakla beraber haploidentik vericilerde %16'lık ve akraba dışı nakillerde %5'lik artış görülmüştür. Her iki verici tipinin mutlak sayısında benzer artış gözlenmiştir.

HLA tam uyumlu kardeş bulma olasılığı %25'dir. HLA tam uyumlu kardeş vericisi olmayan hastalarda akraba dışı kök hücre kaynağı çok önemli bir kök hücre kaynağıdır. Geriye dönük olarak yürütülen bu çalışmada İTF İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Erişkin Kemik İliği Nakil Ünitesi'nden takipli akraba dışı AHKHN yapılan hastaların uzun dönem seyri, HLA uyum derecesinin önemi, tüm sağkalım (OS) ve progresyonsuz sağkalım (PFS) üzerine etkili faktörler, akut ve kronik GVHH sıklığı, enfeksiyon ve Veno-Okluzif hastalık (VOH) sıklığının

araştırılması, nakil ilişkili mortalite (NİM) üzerine etkisi olan faktörlerin belirlenmesi ve bu faktörlerin göreceli risklerinin saptanması oluşturmaktadır. Ayrıca akraba dışı AHKHN yapılan hastalarda GVHH profilaksisi olarak ATG-F kullanılan grup ile kullanılmayan grubun demografik özellikler, OS, PFS, relaps, ölüm, GVHH sıklığı, GVHH'siz sağkalım ve enfeksiyon riski açısından birebir karşılaştırılması planlanmıştır.



II. GENEL BİLGİLER

A. KÖK HÜCRE VE HEMATOPOEZ

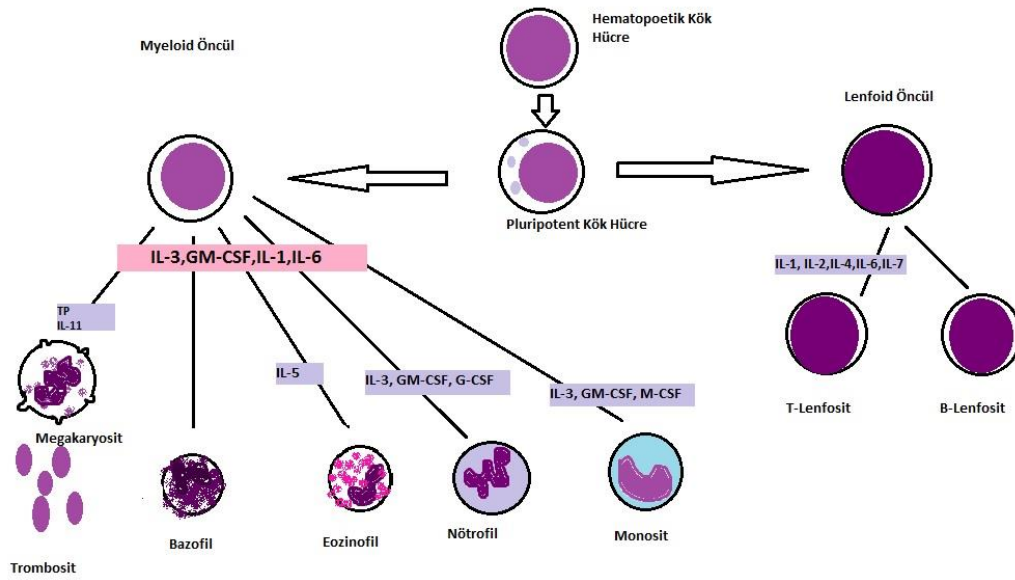
Kök hücreler; çok hücreli organizmalarda, farklı hücre tiplerine farklılaşabilen ve aynı kök hücrenin daha fazlasını üretmek için süresiz olarak bölünebilen farklılaşmamış veya kısmen farklılaşmış hücrelerdir (1). Hematopoetik kök hücreler (HKH), tüm kan hücrelerini ve immün sistem hücrelerini oluşturan, multipotent özellikte hücrelerdir. HKH, kendini yebileme özelliğine sahip olmakla beraber kök hücre havuzunun yaşam boyu sabit kalmasını sağlar (4). Yetişkin dönemde tüm kan elemanlarının ortak bir "ana hücresi" fikri ilk kez 1909'da 'Maximov' ve 1916'da 'Danchakoff' tarafından ortaya atılmıştır (14). Ancak kök hücre ve progenitör hücrelerin hiyerarşik bir düzende işlev gördüğü, ilkel hücreden olgun hücreye gidildikçe proliferasyon kapasitesinin azaldığı 'Till ve McCulloch' tarafından tanımlanmıştır. 'Till ve McCulloch' 1961 yılında koloni oluşturan ünite-dalak (CFU-S) terimini tanımladılar; letal dozda ışınlanan singenetik farelere normal fare kemik iliği infüzyonu yapıldıktan sonraki 8-14. günlerde dalakta makroskopik olarak lenfoid ve miyeloid kolonilerin fark edilebildiğini gösterdiler (15).

Farklılaşma ve gelişme potansiyellerine göre ise kök hücreler totipotent, pluripotent, ve multipotent olarak sınıflandırılır. Totipotent hücre, teorik olarak yaşayan bir organizmayı oluşturabilen yumurta ve sperm hücrelerinin kaynaşmasıyla oluşur. Pluripotent kök hücreler, üç germ tabakasından meydana gelmekle beraber tüm hücrelere farklılaşabilir. Multipotent kök hücreler, daha sınırlı sayıda hücreye farklılaşabilir (16).

Yetişkin kök hücreler (YKH); organizmada çoğalan geçici hücrelerin öncüsüdür ve doku hasarı sonrası hücre yenilenmesinde görev alır (17). Günümüzde üzerinde en fazla çalışma yapılan kök hücreler, hematopoetik kök hücreler, mezenkimal kök hücreler, nöral kök hücreler, bağırsak kök hücreleri ve endotel kök/öncü hücreleridir. HKH'ler pluripotent özellikteki kök hücreler olup bölünerek hem kendi devamlılıklarını sağlar hem de lenfoid ve myeloid öncülleri oluşturan multipotent kök hücrelere dönüşür. Bu süreçte HKH'lerin çeşitli transkripsiyon ve sitokinlerin etkisi ile farklılaşması, kendi kendilerini yenilemeleri, periferik kana mobilizasyonu ve kök hücre nakli sonrası mikroçevresine dönmesi sağlanır (18).

Hematopoezin düzenlenmesinde rol oynayan faktörler arasında ilk olarak bir hormon olan eritropoetin (EPO) tanımlanmış olup daha sonra granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF), monosit koloni stimüle edici faktör (M-CSF), trombopoetin (TPO), stem cell faktör (SCF), B-lenfositleri uyaran IL-5, T lenfositlerin yapımını düzenleyen IL-2 ve IL-7 gibi

sitokinler tanımlanmıştır. HKH'ler ve hematopoetik progenitör hücrelerin (HPH) içerdikleri yüzey antijeni ve ortamdaki sitokinlere göre hücre siklusundaki yeri belirlenir, istirahat halinde veya siklus içerisinde bulunurlar (19). Hoechst 33342 boyaması ve hücre içi Ki-67 ifadesine göre CD34 ve CD48 ekspresyonu göstermeyen CD150 yüksek eksprese eden LSK hücrelerin %70'ten daha fazlası dinlenme fazında yer alırken, farklılaşmanın erken aşamasındaki multipotent progenitör (MPP) hücrelerin (CD34+ LSK hücreler) %10'undan daha azı dinlenme fazındadırlar (20). Hematopoetik kök hücrelerden periferik kök hücrelerin gelişimi Şekil I'de özetlenmiştir.



Şekil I: Hematopoetik kök hücrelerden periferik kök hücrelerin gelişimi

B. HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE KAYNAKLARI

1. Kemik iliği

Ameliyathane koşullarında ve genel anestezi altında krsta iliakadan uygun materyal ile her seferinde 3-5 ml miktarda kemik iliği alınır. Periferik kan ile dilüe olma olasılığı nedeniyle alınan miktar az tutulur ve işlem esnasında farklı alanlardan aspirasyon yapılır. Ürün miktarı

alıcının vücut ağırlığına göre kilogram başına 2×10^8 hücre veya 10-20 ml'dir. Toplanan ürün antikoagülan içeren ürün torbasında muhafaza edilir (5). Kemik iliği toplanması (harvesting), güvenli bir prosedür olarak kabul edilir ve ciddi yan etkiler nadirdir. National Marrow Donor Program (NMDP) tarafından yapılan yaklaşık 10.000 sağlıklı yetişkin gönüllü akraba dışı vericinin gözden geçirilmesi sonucunda ciddi advers olay riskinin %2.38 olduğunu ve bunların çoğunun mekanik yan etkiler olduğu veya anestezi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (21). İleri yaşta hasta veya verici durumunda GVHH riski yüksek olması nedeni ile veya graft versus tümör (GVT) etkisi gerekli olmayan malign olmayan hastalıkların tedavisinde kök hücre kaynağı olarak sıklıkla kemik iliği kullanılmaktadır.

2. Çevre Kanı

HKH'ler periferik kanda çok düşük seviyelerde bulunur. Kemoterapi, hematopoetik büyüme faktörleri ve belirli kemokin reseptörlerinin inhibitörleri dahil olmak üzere bir dizi farklı uyaran, HKH'lerin kemik iliğinden kana mobilizasyonunu sağlar. Mobilizasyon sonrası HKH'ler aferez ile toplanır ve "periferik kan kök hücreleri (PKKH)" olarak adlandırılır (3). Mobilizasyonda kullanılan ajanlar arasında G-CSF, granülosit-monosit koloni uyarıcı faktör (GM-CSF), interlökin (IL)-3, trombopoietin (TPO) ve kemokin reseptör 4 (CXCR4) antagonisti plerixafor bulunur (22,23). Otolog nakillerde PKKH'ler en çok kemoterapi desteği ile veya tek başına G-CSF ile mobilize edilir. AHKHN'nde sağlıklı vericilerin kemoterapiye maruz kalmaması için sadece G-CSF ile mobilizasyon yapılır. NMDP tarafından gerçekleştirilen yaklaşık 7000 sağlıklı akraba dışı vericinin tarandığı çalışmada ciddi yan etki oranının %0.56 olduğunu ve PKKH bağışının kemik iliği bağışından daha güvenli olduğu gösterilmiştir (21). G-CSF uygulaması sonucunda görülen en sık yan etki kemik ağrısı olup vaka raporlarında dalak rüptürü veya kafa içi kanama gibi daha ciddi yan etkiler tanımlanmıştır ancak oldukça nadirdir (24,25). Yeterli hücre miktarı ile ilgili karar CD34 pozitif hücre sayısına göre verilir, CD34 pozitif hücre oranı ml'deki lökosit sayısı ile çarpılır. Genel olarak CD34 pozitif hücrenin $>20\,000/\text{ml}$ olması, yeterli kök hücre toplanacağını göstergesidir. Hedef miktar hasta vücut ağırlığı ile ilişkilidir. Hızlı ve kalıcı bir engraftman sağlanması için kilogram başına CD34+ içeriği en az $>2-5 \times 10^6$ olmalıdır. AHKHN'inde toplanan periferik kök hücre mümkünse bekletilmeden infüze edilir. Ancak otolog hematopoetik kök hücre naklinde (OHKHN) ve allojenik hücrelerin hemen infüze edilmesinin mümkün olmadığı durumlarda toplanan kök hücre dondurulur ve -190 derecede saklanır, gerektiği zaman 37°C 'de eritilerek infüze edilir.

3. Kordon Kanı

Doğum esnasında plasentada bulunan umbilikal venden toplanan umbilikal kord kanı (UKK), zengin bir HKH kaynağıdır. Bu hücreler immünolojik olarak naif olduğundan, major doku uygunluk kompleksi (MHC) bariyerlerini aşmaları mümkündür, böylece verici havuzunu uygun HLA uyumlu yetişkin vericilerin bulunması zor olan veya imkansız olabilecek kişilere genişletmek mümkündür. Fanconi anemili bir çocukta UKK kullanılarak yapılan ilk başarılı allojenik nakil, 1989'da 'Gluckman' ve arkadaşları tarafından rapor edilmiştir (26). Kordon kanındaki kök hücre miktarı kemik iliğine göre daha az olduğu için engraftman daha geç olmaktadır. Tek UKK transplantasyonu için kabul edilebilir minimum hücre dozları genellikle toplam 2.5×10^7 /kg TNC veya 2×10^5 CD34+ hücre/kg alıcı ağırlığına eşit veya daha büyük olarak ayarlanır (27–30). Hastaya verilen kök hücre sayısı, 2 veya 3 kordon kanı kullanılarak nakil yapıldığında arttırılabilir. HKH kaynağı olarak kordon kanı kullanımının bazı avantajları vardır. Bunlar, enfeksiyon hastalığı taşıma riskinin çok az olması, geniş bir verici havuzu kaynağı sağlaması, elde edilme kolaylığı, işlem esnasında alıcıya zarar vermemesi, tam bir HLA uyumu gerektirmemesi ve GVHH sıklığının az olmasıdır (31–33). Dezavantajları ve sınırlayıcı özellikleri ise graft başarısızlığı, gecikmiş immünite, toplama işleminin bir kere yapılabilmesi, sınırlı sayıda kök hücre elde edilmesi, hücre toplama işleminden sonra kriyoprezervasyon yapılabilecek bir laboratuvara ihtiyaç duyulması olarak sayılabilir (31–33). Anne yaşının 18 yaşından küçük veya 35 yaşından büyük olması, gebeliğin 37 haftayı doldurmamış olması, beklenen tahmini yenidoğan ağırlığının 2.000 gramın altında olduğu doğumlarda, enfeksiyon düşündürecek bulguların olması, erken membran rüptürü, maternal komorbiditeler (Diabetes mellitus, preeklampsi vs) ve pozitif seroloji varlığında kordon kanı toplanması önerilmemektedir. İşlem öncesi tarama yapılması önerilen maternal tetkikler HBsAg, antiHBs, HBeAg, anti-HBe, anti-HBc, anti-HCV, VDRL/RPR, anti-HIV, anti-CMV IgM, anti-rubella IgM, anti-toxoplazma IgM ve anti-HSV IgM'dir (34).

C. KÖK HÜCRE KAYNAĞI SEÇİMİ

Günümüzde, HKHN için kemik iliği, PKKH ve kordon kanı olmak üzere üç farklı kök hücre kaynağı tipi bulunmaktadır. Kök hücre için kaynak seçiminde nakil endikasyonu, verici ve alıcı yaşı ve güvenliği önemli noktalardır. Kaynak olarak kemik iliği seçildiği takdirde işlem genel anestezi ile yapıldığında vericinin anestezi almasına engel bir durum ve komorbiditesi olmaması gereklidir. G-CSF ile mobilize edilmiş PKKH toplanan vericilerin uzun dönem

izlemlerinde ciddi bir komplikasyon gözlenmemiştir (21) . PKKH kullanılarak yapılan nakillerde kemik iliği kaynaklı nakillere göre daha fazla kronik GVHH görülürken relaps daha az görülmektedir (35,36). PKKH nakillerinde, özellikle ileri lösemili hastalarda daha erken nötrofil ve trombosit engraftmanı olur ve NİM'yi azaltır. Engraftmanın daha hızlı olması ve uygulama kolaylığı göz önüne alındığında günümüzde PKKH nakli daha sık kullanılmaktadır. HLA tam uyumlu kardeş veya HLA uyumlu akraba dışı vericisi olmayan hastalar için alternatif kök hücre kaynakları UKK ve kısmi uyumlu (haploidentik) vericilerdir. Kordon kanı nakillerinde daha az sayıda mononükleer hücre içerdiği için GVHH insidansı daha azdır, ancak düşük hücre dozu nedeniyle 2 UKK ünitesi ile nakil yapıldığında hem GVHH hem de maliyet artmaktadır. Relaps veya engraftman yetmezliği durumunda verici lenfosit infüzyonu (DLI) olasılığı da bulunmamaktadır. Sonuç olarak kök hücre kaynağı seçiminde kesin bir ölçüt yoktur. Hastanın ve vericinin sağlık durumu ile birlikte nakil merkezlerinin imkanları ve prosedürleri kök hücre kaynağı seçiminde son kararı belirler.

D. HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ

1 TANIM

HKHN, kemik iliği, periferik kan veya kordon kanından elde edilen HKH'lerin toplanması ve HR sonrasında alıcıya verilmesidir. Günümüzde, malign hematolojik hastalıklar veya malign olmayan hastalıklarda, bazı solid organ malignitelerinde ve otoimmün kökenli hastalığın tedavisinde HKHN kullanılmaktadır (5).

2. HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKİL TİPLERİ

a. Otolog Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Bazı malign hematolojik hastalıklar ve solid organ tümörlerin tedavisinde kemoterapi rejimlerinde doz arttırılması ile yani yüksek doz kemoterapi (YDKT) uygulamaları ile kemoterapinin hücre içinde kalış süresinin uzadığı ve hücre ölümünün arttığı gösterilmiştir. Ancak bu durum uzamış veya kalıcı kemik iliği aplazisine yol açabilir. OHKHN aslında aplaziye giden kemik iliği için YDKT'ye kan kök hücre desteğidir (37). OHKHN, YDKT öncesi hastadan toplanan kök hücrenin daha sonra hastaya transfüze edilmesidir.

b. Singeneik Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Singeneik HKHN, HLA özdeş olan kardeşten yapılan nakil tipidir. Bu nakil tipinde tüm genetik özellikler ve HLA antijenleri, hasta ve vericilerde aynıdır. Singeneik HKHN'nde, diğer AHKHN yapılan hastalarla karşılaştırıldığında GVHH riski düşüktür. Bunun yanında, OHKHN ile karşılaştırıldığında sağlıklı vericiden hücre toplandığı için tümör kontaminasyonu olmaması nedeni ile üstündür (38)

c. Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Nakli

AHKHN, HLA doku grubu uyumu aranarak yapılan nakil türüdür. Verici akraba veya akraba dışı bir kişi olabilir. HLA uyumunun tam olması transplant başarısını artırmaktadır; tam uyumlu olmayan hastalarda GVHH riski artış gösterir (39). HLA uyumuna göre verici tipleri HLA tam uyumlu, HLA uyumsuz ve haploidentik vericiler olarak sınıflandırılır.

3. TARİHÇE

HKHN ile ilgili ilk araştırmalar atom bombası patlamalarının ardından, farelerin dalaklarını kurşunla koruyarak iyonize radyasyonun kemik iliği üzerindeki ölümcül etkilerinden korunabileceği yönündeki gözlemlerle başlamıştır (40). Başlangıçta, birçok araştırmacı korumanın dalak veya kemik iliğinde iyileşmeyi uyaran bazı 'humoral' faktörlerden etkilendiğini düşünmüştür. 1950'lerin ortalarına kadar, 'Barnes ve Loutit' ve 'Main ve Prehn' tarafından yapılan çalışmalarda radyasyondan korunmanın nakledilen kök hücrelerden kaynaklandığına dair sağlam kanıtlar sunulamamıştır. Bu keşifler immünologları, hematologları, onkologları ve radyasyon biyologlarını sadece hücre biyolojisi için değil, aynı zamanda hayatı tehdit eden hematolojik maligniteleri olan hastaların tedavisi için de heyecanlandırmıştır. Hematolojik hücrelerin kurtarılabilmesi, onkologların sitotoksik ajanları kemik iliği hücrelerine toksik etki yapacak dozların üzerine çıkarılabilmesini sağlamış ve potansiyel etkinliklerinin artmasına neden olmuştur. Kemik iliği naklini fare modellerinde yapan bir dizi çalışma, keşfin kliniğe dönüştürülmesine yönelik ilk girişimlere neden olmasına rağmen sonuçlar hayal kırıklığı yaratmıştır. Birçok araştırmacı, hematolojik malignitelerin tedavisinde kemik iliği naklinin başarılı olacağı fikrinden uzaklaşmıştır. Terapötik yaklaşım, malign hastalıklarda, terapötik radyasyon dozları ile kanser hücrelerini öldüren, ancak geri dönüşümsüz kemik iliği toksisitesine neden olan düzeylerde tedavi vermek ve daha sonra

hastaların kemik iliğini sağlıklı vericilerden hematopoetik kök hücre infüzyonlarıyla kurtarma prensibine dayandırılmıştır. Bununla birlikte, preklinik ve klinik verilerin analizi sonucunda vericide bulunan lenfositlerin hastanın tümör hücrelerini yabancı olarak tanıdığı ve öldürdüğünü göstererek güçlü bir terapötik etkiyi ortaya çıkarmıştır. Bu etki GVT etkisi olarak tanımlanmıştır. Tüm HKH'lerin pluripotent kök hücrelerden kaynaklandığını gösteren araştırmalar, hematolojik malignitelerin tedavisinde kemik iliği naklinin başarısı konusunda yaygın çalışmaların yapılmasını sağlamıştır. Bu tedavinin temelinde ölümcül kemik iliği aplazisinden korumak için alıcıda yoğun radyasyon tedavisi ardından kemik iliği hücrelerinin intravenöz infüzyonu vardır. İlk çalışmalar 1955 yılında E. Donnall Thomas ve arkadaşları tarafından başlatılmış ve 1957'de insan HKHN'nin çoğunlukla başarısız olduğu, sadece bir hastada geçici engraftmanın sağlandığı saptanmıştır (41). Diğer hastalar hastalık progresyonu veya graft yetmezliğinden hayatını kaybetmiştir. Kötü sonuçlara rağmen, bu çalışmalar, ciddi yan etkileri olmaksızın hastalara nispeten büyük miktarlarda kemik iliğinin infüze edilebileceğini göstermiştir. 1959'da, lösemi hastalarına ve radyasyon maruziyetindeki hastalarda kemik iliği naklini tarif eden üç önemli makale yayınlanmıştır. İlk çalışmada ilerlemiş ALL tanılı iki hastaya yüksek doz tüm vücut ışınlama (TBI), ardından ikiz kardeşlerinden kemik iliği nakli (singeneik graftlar) uygulanmıştır (42). Bu hastalar birkaç ay sonra relaps etmesine rağmen bu uygulama, hızlı klinik ve hematolojik iyileşme gösteren supraletal ışınlama verilen hastaların ilk örneğini oluşturmuştur. Singeneik kemik iliği naklinin radyasyona bağlı kemik iliği aplazisine karşı koruyucu olabileceği gözlenmiştir. Bu çalışmayla ayrıca radyasyonun lösemiye ortadan kaldırmadığını ve ek kemoterapötik yaklaşımların gerekli olabileceğini ortaya koyulmuştur. Barnes ve arkadaşları, graftın lösemiye karşı immünolojik bir reaksiyon kurulmasındaki potansiyel rolü hakkında yorum yapmışlardır (43). İkinci çalışmada, George Mathé ve arkadaşları allojenik kemik iliği nakli ile radyasyona maruz kalan hastaları kurtarma girişimlerini bildirmişlerdir. Bu çalışmadaki hastalarda kimerizmler sadece kısmi ve geçici olmasına rağmen, beş alıcıdan dördü hayatta kalmıştır (44). Bu nakiller doku uygunluğu keşfedilmeden önce yapılmıştır (45). Üçüncü çalışmada McGovern ve arkadaşları, terminal dönem ALL olan bir hastadan daha önceki bir remisyon sırasında elde edilen kriyoprezerve korunmuş otolog kemik iliği hücreleri ve TBI ile tedaviyi içeren ilk nakli rapor etmiştir (46). Hasta, ikinci kez remisyon sağladıktan sonra relaps etmiştir. Bunun nedeni graftta bulunan malign lösemik klonlar veya yetersiz GVT etkisi olabilir. Bu nakil denemelerinden sonra, lösemi ve lenfoma hastalarında başarısız HKHN denemelerinin sayısız bildirimi olmuştur. İstisna olarak, Beilby ve arkadaşları tarafından çift yumurta ikizinden singeneik kemik iliği nakli yapılan ve yanlışlıkla antikanser ilacı amino-klorambusilin aşırı dozda

verildiği bir Hodgkin lenfoma hastasında stabil ve kısmi engraftman bildirilmiş ve başarılı sağkalım kaydedilmiştir (47). 1965 yılında, George Mathé, bir lösemi hastasında allojenik kemik iliği graftının başarılı engraftman, kimerizm, tolerans ve anti-lösemik etkilerini gösteren ilk kişidir. Nakil başarılı olmasına rağmen hasta GVHH komplikasyonundan kaybedilmiştir (44). O dönemde yapılan nakillerde graft, alıcı tarafından reddedilmiş veya graft yetersizliği olmayanlarda ciddi GVHH gelişmiştir (6). 1950'lerin sonlarında ve 1960'ların başlarındaki tüm klinik nakil çabalarının başarısız olması bu dönemde doku uygunluk eşleşmesinin yapılmamış olmasına bağlanmıştır. Devam eden araştırmalar ve hayvan deneyleri hematolojik malignitelerde kemik iliği nakli ile ilgili yeni umutlar doğurmuştur. Siklofosfamid (CY) ve busulfan (BU) gibi kemoterapötik ajanları içeren yeni immünsüpresif tedavi yöntemleri geliştirilmiştir (48). Böylelikle, TBI ile elde edilenlere eşdeğer tümör hücresi öldürme seviyeleri ortaya çıkmıştır (49–51). 1960'ların ikinci yarısında tolere edilebilen maksimum TBI dozu ve ve/veya kemoterapi (alkilleyici ajanlar gibi) içeren yüksek doz HR geliştirilmiştir. HR, sadece kanser hücrelerini öldürmekle kalmayıp aynı zamanda alıcıda immün sistemi baskılayarak graft rejeksiyonunu önlemektedir (52–55). Hayvan modellerinde, hem graft reddi hem de GVHH risklerini azaltmak için verici ve alıcının doku uyumunun hayati derecede önemli olduğu gösterilmiştir (56,57). HLA alanındaki hızlı gelişmeler, graft alıcılarının doku uygunluk eşleşmesine zemin hazırlamıştır (57). Ayrıca, verici ve alıcı uyumu olmasına rağmen, T-lenfosit replikasyonunu azaltan antimetabolit ilaç olan metotreksat (MTX) ile engraftman sonrası immünsüpresyon uygulanmadıkça GVHH'nın bir sorun olarak kaldığı ortaya çıkarılmıştır (58,59). Bu kombinasyonun yoğun GVHH'nı azalttığı ve hatta bazen önlediği gösterilmiştir (59). 1960'ların sonlarına doğru klinik çalışmalar, genel duumu kötü olan, ileri ve refrakter hematolojik maligniteleri olan hastalarla sınırlandırılmıştır. Bu hastalar için kemik iliği fonksiyonunun HR ile ileri derecede baskılanması nedeniyle bakteriyel, fungal ve viral enfeksiyonları önlemek veya tedavi etmek için antimikrobiyal ajanlar ve sitopenileri düzeltmek için kan ürünlerinin transfüzyonu gibi destek tedavileri önemli bir hale gelmiştir. Çalışmalar, HLA uyumlu vericiden yapılan ve immünsüpresif ajan olarak MTX kullanılan olguların yarısında halen GVHH'nın ortaya çıktığını göstermiştir (60). MTX tedavisinin siklosporin veya takrolimus (TAK) gibi T hücresi aktivasyon inhibitörleri ile kombinasyonu sonucunda GVHH önlenmesi ve hasta sağkalımında önemli gelişmeler sağlanmıştır (61,62). Günümüzde, bu kombinasyonlar, nakil sonrası immünsüpresyonun en yaygın kullanılan şeklidir. Bazı nakil merkezleri, GVHH'nı önlemenin bir yolu olarak T hücre azaltılmasına (TCD) odaklanmıştır. İlk çalışmalarda yüksek graft reddi, hastalık relapsı ve enfeksiyon görülmüştür (62–64). Daha yeni çalışmalar, kronik miyeloid lösemili (KML) hastalarda relaps net bir sorun olmasına

rağmen, akut lösemili hastalarda daha az sorun olduğunu göstermektedir (65,66). Ayrıca bazı araştırmacılar, TCD yapılmış KML hastalarında moleküler izlem yaparak relaps araştırmış ve relaps durumunda GVT etkisini ortaya çıkarmak için DLI uygulamıştır (66). E.Donnall Thomas ve ark. HKHN sonuçlarını iyileştiren iki önemli gözlem sunmuştur (9). Bu gözlemler, nakil sırasında genel durumu iyi olan hastaların, kötü tıbbi durumdayken nakil yapılan hastalardan daha uzun süreli sağkalım sürelerinin olması ve ilerlemiş lösemi hastalarında relapsın yaklaşık %75 civarında olmasıdır. Bu bulgular, naklin hastalığın erken döneminde, iyi performansı olan hastalarda ve tümör yükünün düşük olduğu dönemde yapılmasını desteklemiştir. Daha ileri çalışmalar, kemoterapi sonrasında remisyona giren akut lösemi hastalarına veya kronik faz KML hastalarına HKHN yapıldığında, hastaların daha iyi sağkalıma sahip olduğunu göstermiştir (67,68). Kanser hücrelerinin azaltılmasını sağlamak için sistemik yüksek doz kemoradyasyon tedavisi ve özellikle kanser hücrelerini hedef alan radyoaktif işaretli monoklonal antikorlar gibi kombinasyon tedavi rejimleri de geliştirilmiştir. 1980 ve 1990'lı yıllarda yapılan kök hücre naklinde, teknolojiler geliştirildiği ve alternatif graft vericileri ve kaynakları bulunduğu için olumlu ilerlemeler görülmüştür. TCD ve farmasötik ajanların GVHH'nı en aza indirdiği gösterilmiştir (61,69,70). DNA'yı çapraz bağlayarak hücreleri öldüren bir alkilleyici ajan olan BU gibi kimyasal ajanların radyoterapiye alternatif olarak tanımlandığı görülmüştür (48). Tümör antijenlerini tanıyan monoklonal antikorlar geliştirilmiş ve kanser hücrelerini spesifik olarak hedeflemek için antibiyotiklere, toksinlere ve radyoizotoplara bağlanmıştır. Işınlanmamış transfüzyonun kemik iliği graft alıcılarında, verici ve alıcı arasında farklılık gösteren HLA dışı antijenlere karşı hassas hale getirerek kemik iliği graft reddi riskini arttırabileceğini gösterilmiştir (68). Profilaktik antibakteriyel veya antiviral tedaviler immün yetmezliği olan alıcıyı korumak için tasarlanmıştır (71–73). Kordon kanı ve periferik kan gibi alternatif kök hücre kaynakları incelenmiştir (74–81). Son çalışmalarda, lösemi tedavisi için HLA haploidentik aile üyelerinden 'megadoz' CD34+ hücresi kullanımına odaklanılmıştır (74,82). Bu çalışmalar ayrıca, nakilden sonra erken dönemde ortaya çıkan ve hastanın miyeloid lösemi hücrelerini kontrol ettiği görülen verici NK hücrelerinin potansiyel antilösemik etkisini ortaya çıkarmıştır (75). Yoğun HR sonrasında hastanın kendi kök hücrelerinin verildiği nakil tipi olan otolog nakil tanımlanmıştır (76). Son otuz yılda, yüksek doz kemoredüksiyondan sonrası otolog hematopoetik kök hücre naklinin etkileri üzerine yapılan araştırmalar, hayatı tehdit eden malign hematolojik hastalıkları olan birçok hasta için oldukça etkili tedavilere yol açmıştır.

4. HAZIRLAMA REJİMLERİ

HR, kök hücre infüzyonu öncesinde uygulanan kemoterapi, radyoterapi ve biyolojik tedavi kombinasyonlarından oluşur. Bu rejimler, HKHN'nde sıklıkla malignitesi olan hastalarda uygulandığı için sitoredüksiyonun sağlanması ve hastalığa ait rezidüel hücrelerin ortadan kaldırılması için tasarlanmıştır. AHKHN'nde, hasta reddinin üstesinden gelmek için rejimin yeterince immünsüpresif olması gerekir. HR seçiminde hastanın tanısı ve hastalık durumu komorbiditeleri ve yaşı belirleyicidir (77).

a. Miyeloablatif Hazırlama Rejimleri

Miyeloablatif (MA) HR'nde alıcı immün sistemini özellikle T lenfositlerini baskılamak için sitotoksik kemoterapi ve/veya radyoterapi ile kemik iliği hücrelerinin ortadan kaldırılması amaçlanır. Miyelosüpresyon ve immünsüpresyonun maksimum düzeyde olması sağlanır (67). İdeal bir MA HR, tümör yükünü azaltmalı, graft rejeksiyonunu önlemeli ve hematopoetik dışı toksisitesi tolere edilebilir olmalıdır (83). Genellikle akut miyeloid lösemi (AML), miyelodisplastik sendrom (MDS), ALL, KML akselere veya blastik fazı, orta-yüksek dereceli non-hodgkin lenfoma (NHL) gibi agresif seyreden hastalıklarda tercih edilir (78). İleri yaş ve komorbid hastalıkların varlığı MA rejimlerin kullanım alanını sınırlar. İlk hazırlama rejimleri, tek başına veya siklofosfamid (CY) ile kombinasyon halinde TBI içeren rejimlerden oluşuyordu (9). Günümüzde en yaygın olarak kullanılan kombinasyon, 4 gün boyunca verilen toplam 16 mg/kg dozda oral BU, 2 gün boyunca intravenöz olarak verilen toplam 120 mg/kg dozda CY'dir (79,84). Bunun dışında TBI-CY ve BEAM (BCNU, etoposid, ARA-C ve melfelan) rejimleri de sık kullanılan MA rejimlerdir. Malign hastalıklarda kullanılan çoğu hazırlama rejimi faz III çalışmalarda test edilmediği için bir rejimin diğerine üstünlüğü belirsizdir. AHKHN'nde yapılan iki Faz III çalışması, farklı yoğunluklarda verilen TBI dozlarını (1.200 cGy ve 1.575 cGy) karşılaştırmıştır. Daha yüksek TBI dozu alan hastalarda relaps oranı düşüken hastalıksız sağkalımda anlamlı bir artış bulunmamıştır, rejime bağlı toksisite ve GVHH gibi komplikasyonlarda bir miktar artma gözlenmiştir (85,86). BU, lösemik progenitörlere karşı güçlü aktiviteye sahip bir alkileyici ajandır, hem otolog hem de allojenik HKHN'nde tedavinin temelini oluşturmaktadır. İntravenöz BU'nın geliştirilmesi, bu rejimin kullanılabilirliğini ve tolere edilebilirliğini daha da geliştirmiştir. Ancak kararlı durum plazma konsantrasyonları, intravenöz uygulamadan sonra değişken kalmaya devam ettiği için terapötik ilaç monitorizasyonu zorunlu hale getirmiştir. BU düzeylerinin hedeflenmesinin, relaps ve ciddi

rejimle ilişkili toksisite riskini azaltabileceği ve hastalıksız sağkalımın iyileşmesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (80,81,87,88). Aynı zamanda bazı çalışmalarda BU/CY grubundaki hastalarda Venoz Oklüzif hastalık (VOH), pulmoner ve merkezi sinir sistemi toksisiteleri gibi transplantasyon ile ilgili komplikasyonlar artmıştır (87). BU ile ön tedavi yapılması hepatik glutasyonu tüketebildiği için CY'in toksisitesini arttırabilir (89,90). Revzani AR. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada CY'in BU tedavisinden önce verilmesinin VOH riskini azalttığı gösterilmiştir (91). BU/CY'deki en yaygın değişiklik CY yerine fludarabinin (FLU) getirilmesidir (BU/FLU). Bu rejimde CY'nin hepatotoksitesinden kaçınılması ve BU/CY ile karşılaştırıldığında rejime bağlı toksisitenin azaltılması amaçlanmıştır. FLU'nin bazı ciddi yan etkileri arasında immünsüpresyon ve miyelosüpresyon, enfeksiyon, ateş ve titreme, bulantı ve kusma bulunur. Diğer yaygın yan etkiler arasında halsizlik, anoreksi ve periferik nöropati bulunur. 4-7 gün boyunca günde 125 mg/m²'den fazla dozunda uygulandığında Guillain-Barré benzeri bir sendrom olarak ortaya çıkabilen ölümcül nörotoksositeye neden olabilir (92). Bununla birlikte, BU/CY ve BU/FLU'ni karşılaştıran son zamanlarda yapılan iki randomize klinik çalışmada, BU/FLU kullanılan hastalarda graft reddi ve pnömonitis riskinin arttığı ve ayrıca genel sağkalımın (OS) ve hastalıksız sağkalımın (PFS) azaldığı gösterilmiştir (93,94). TBI/CY ve BU/CY rejimlerinin birbirlerine üstünlüğü gösterilememiştir (5). Treosulfan, miyeloid bozukluklar, özellikle MDS ve miyeloproliferatif hastalık tanısı olan hastalarda HR'nin bir bileşeni olarak umut veren yeni bir alkilleyici ajandır (95). ALL için kardeş vericisi bulunan hastalarda, etoposid sıklıkla CY ile kombine edilir ve TBI/etoposid rejiminin daha iyi sonuç ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (96). Aplastik anemi (AA) gibi malign olmayan bozukluklarda, CY HR, allojenik kök hücrelerin engraftmanına izin veren yeterli immünsüpresif özelliğe sahiptir. GVHH koruması amacı ile anti-timosit globulin (ATG) ilave edilmesi standart bir yaklaşımdır (97). FLU ilavesi, orak hücre hastalığı ve talasemi hastalarında alemtuzumab veya ATG ile kombine BU ile birlikte giderek daha fazla kullanılmaktadır (98).

b. İndirgenmiş Yoğunlukta Hazırlama Rejimleri

HR'nin yoğunlaştırılmasının maligniteyi ortadan kaldırmak için tek yaklaşım olduğu kavramı klinik HKHN erken tarihinde gündeme gelmiştir. 1970'lerin sonu ve 1980'lerin başlarında, akut veya kronik GVHH olan hastalarda daha iyi relapssız sağkalım gözlenmiştir. Bundan yola çıkarak AHKHN sonrasında GVT etkinliğine dikkat çekilmiştir (99–103). Bu gözlemler, yüksek doz HR'ni tolere etmek için çok yaşlı olan veya tıbbi olarak zayıf olduğu

düşünülen hastalarda, nakil ilişkili GVT etkinliğinden faydalanabileceği hipotezine yol açmıştır. Buna göre, birkaç araştırmacı grubu, rejimle ilgili toksisiteyi en aza indiren ve altta yatan maligniteleri tedavi etmek için GVT etkilerine dayanan düşük yoğunluklu rejimler geliştirmiştir. İndirgenmiş yoğunlukta hazırlama rejimleri (İYHR), daha az toksisiteye sahip olan, ancak tümörün yok edilmesini büyük ölçüde veya tamamen immünolojik GVT etkileri ile sağlayan, tam verici engraftmanına izin vermek için yeterince immünsüpresif olan kemoterapötik kombinasyonlardır. Ayrıca daha yavaş seyirli hastalığı olan veya genetik bozukluklar ve otoimmün hastalıklar gibi amacın sadece hematopoezin düzenlenmesi olan malign olmayan hastalarda, agresif bir HR'nin hızlı sitoredüktif etkisine ihtiyaç duymayabilir ve özellikle İYHR kullanılarak nakil için uygun adaylar olabilir. İmmünsüpresyonu sağlamak amacıyla FLU veya düşük doz (200 cGy) TBI içeren İYHR, dayanıklı kök hücre engraftmanını güvenilir bir şekilde sağlar ve özellikle yaşlı hastalarda veya önemli komorbiditeleri olan hastalarda toksisiteyi azaltır (104). İYHR sonrasında AKHKN yapılan hastalarda relaps riski ile birlikte kronik GVHH riskinin azaltılması, bu nakillerin yeterli immünsüpresyona neden olduğu ve güçlü bir GVT etkisine neden olduğunu doğrulamaktadır. Bununla birlikte, hastalık relapsı ve GVHH, İYHR ile yapılan AHKHN sonrasında önemli morbidite ve mortalite nedenleri olmaya devam etmektedir. Sonuç olarak, HR'lerinin gittikçe artmasına rağmen, optimal HR'ni araştıran az sayıda randomize veri bulunmaktadır (105). İntravenöz 90 mg/m² FLU rejimi özellikle yaşlı hastalarda ve foliküler NHL veya kronik lenfositik lösemi (KLL) gibi hastalıkları olan 1000'den fazla hastada başarıyla kullanılmıştır (106–108). Yaygın olarak kullanılan bir başka İYHR, intravenöz FLU (90 ila 150 mg/m² arasında) ve CY (900 ila 2000 mg/m² arasında) içeren HR'dir (109). Bu rejim, indolent lenfomalı hastalarda rituksimab veya ibritumomab tiuksetan ile birlikte uzun süreli PFS sağlamıştır (110). İYHR ile yapılan nakillerde NİM düşük oranda görülür ancak relaps oranları daha fazla olduğu için OS oranı MA HR ile yapılan nakillere benzerdir (111). En sık kullanılan İYHR'ler, düşük doz TBI, FLU/TBI, FLU/melfelan, FLU/CY ve FLU/BU kombinasyonlarıdır (112). Tüm İYHR protokolleri için ortak özellik, başlangıçta hasta hematopoetik dokusunun eksik eradikasyonudur. Sonuç olarak, hastaların önemli bir yüzdesinde nakilden sonraki aylar boyunca verici-alıcı kimerizmi karışık kimerik olarak devam eder. Persistan karışık kimerizmin relaps için önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (102, 103). Karışık kimerizmin belirli genetik hastalıkların fenotipik ekspresyonunu düzeltmesi muhtemel olsa da, hematolojik maligniteleri olan hastalarda, hastalığı GVT etkileri yoluyla kontrol etmek için tam verici kimerizmi gerekebilir (115) Ayrıca İYHR ile yapılan nakillerde erken bakteriyel enfeksiyonların azaldığı, geç CMV veya fungal enfeksiyonların riskinin arttığı belirlenmiştir (112).

5. ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ ENDİKASYONLARI

Başta kemik iliği kaynaklı maligniteler olmak üzere, AA gibi kemik iliğinin malign olmayan bozuklukları, AHKHN endikasyonu oluşturmaktadır. AHKHN ile ilişkili mortalite ve morbidite riskleri diğer tedavi seçenekleri ile kıyaslanarak nakil kararı alınmalıdır. İYHR, GVHH profilaksisi ve tedavisinde gelinen nokta ve enfeksiyonların tedavisi ve profilaksisindeki gelişmeler sayesinde AHKHN'nin uygulanma sıklığı artmıştır.

a. Akut Miyeloid Lösemi

AML, birçok ortak özelliğe sahip ama aynı zamanda biyolojik ve klinik olarak değişkenlik gösteren bir miyeloid malignite spektrumunu tanımlar. Hastaların çoğu geleneksel kemoterapi ile tedavi edilemediği için, HKHN bu hastalığın tedavisinde önemli bir rol oynamaktadır. Relapsın daha az olması ve artmış PFS oranları nedeniyle AHKHN'nin kemoterapiye göre üstün olduğu gösterilmiştir (98). Primer indüksiyon kemoterapisinde yanıt elde edilemeyen hastaların alternatif kemoterapilerle kür şansı yoktur, ancak birkaç çalışma, bu tür hastalarda HLA uyumlu bir kardeşten allojenik transplantasyona maruz kaldıklarında uzun süreli sağkalımın mümkün olduğunu göstermiştir (115). Örneğin, Avrupa Kan ve Kemik İliği Transplantasyonu Grubu (EBMT), AML'li 88 hastadan oluşan bir grupta, en az iki indüksiyon kemoterapisi başarısız olduktan sonra yapılan AHKHN ile 3 yıllık hastalıksız sağkalım oranını %88 olarak bildirmiştir (116). Daha sonra benzer sonuçlara sahip çalışmalar yayınlanmıştır (117). AHKHN ile kemoterapi veya OHKHN'ni karşılaştıran iki büyük meta-analizde, birinci tam remisyonda (TR1) yapılan AHKHN'nin OS ve PFS'daki üstünlüğü gösterilmiştir (118,119). İndüksiyon kemoterapisi ile erken dönemde TR1 elde edilen iyi riskli sitogenetiği olan 60 yaşından küçük hastalarda AHKHN yerine kemoterapi bazlı konsolidasyon tedavileri tercih edilir. Bu hastalarda relaps olduğu taktirde ikinci tam remisyonda (TR2) nakil önerilir. 60 yaşından sonra görülen AML olguları, tipik olarak sadece kemoterapi ile önemli ölçüde daha yüksek relaps oranları (%60-80) gösterir (120,121). CIBMTR veritabanı, TR2'de AML için akraba dışı vericilerden yapılan nakillerde % 42±2 ve OHKHN ile % 40±3 oranında 5 yıllık sağkalım bildirmektedir (122). Sitogenetik konusunda ilerlemeler HKHN endikasyonlarına karar vermede yarar sağlamaktadır (123,124). FLT3 mutasyonları olmadan, orta riskli sitogenetik ve biallelik CEBPA veya NPM1 mutasyonları olan hastalarda iyi riske sahip oldukları için TR1'de AHKHN düşünülmemektedir (125). Bunun tersi olarak, FLT3'te internal tandem duplikasyonu olan hastalar daha kötü prognoza sahip olduğu için TR1'de sıklıkla

AHKHN düşünülmektedir (125). İzositrat dehidrojenaz 1 ve 2 (IDH1/IDH2) mutasyonu taşımayan alt grubun ve NPM1 mutasyonu taşıyan olguların, iyi bir prognoz göstermesi beklenmektedir. Böylece, iyi onaylanmış bilinen mutasyonların prognostik etkisi, yeni mutasyonlar tanımlandıkça ve bu mutasyonların etkileşimleri anlaşıldıkça gelişmeye devam etmektedir (126). Retrospektif verilere dayalı olarak relaps eden AML hastaları için AHKHN, tercih edilen tedavi yöntemidir (127). HLA tam uyumlu vericiye sahip olmayan TR1 dışındaki AML tanılı hastalar, haploidentik nakil veya UKK nakli için adaydır. İndüksiyon tedavisini takiben TR1 elde edilmeyen AML hastalarında uzun süreli sağkalım olasılığı çok düşüktür. MA HR ardından AHKHN uygulanan hastaların retrospektif analizlerinde bu hastaların yaklaşık %19-30'unun iyileştiği bildirilmiştir (128).

b. Miyelodisplastik Sendrom

MDS, klonal hematopoez, bir veya daha fazla sitopeni ile karakterize edilen bir grup hematolojik malignite ve anormal hücresel olgunlaşması ile karakterize bir hastalık grubudur. MDS'da prognozu belirlemek için uluslararası prognostik skorlama sistemi (IPSS skoru) kullanılır. IPSS skorunun 4,5 ile 6 puan arası olması yüksek risk ve >6 puan olması çok yüksek risk olarak tanımlanır. AML gibi MDS'da da AHKHN ile kür sağlanabilir (129). AHKHN, yüksek/çok yüksek riskli MDS tanılı hastalarda uzun süreli sağkalım olasılığını arttırmaktadır. Bununla birlikte, AHKHN, özellikle hastaların ileri yaşta olması ve komorbiditeleri nedeniyle fırsatçı enfeksiyonlar, kronik sitopeniler ve GVHH riskini arttırarak NİM'ye neden olur. Genç yaş, hastalık süresinin kısa olması, HLA uyumunun sağlanması, iyi sitogenetik özellikler bulunması ve blast oranının %10'dan az olması AHKHN'nde sonucu olumlu etkiler (130). Bazı çok merkezli çalışmalar veya tek merkez deneyimleri, MDS'da AHKHN üç yıl sonrasında OS'ı % 30-52, PFS'ı %16-50 ve NİM olasılığını %10-50 oranında bildirmektedir (104,131–135). MDS tanılı hastalarda MA HR kullanıldığında NİM'nin yüksek olduğu görülmüştür (136). Bununla birlikte, yüksek/çok yüksek riskli MDS tanılı 60 yaş üzeri 223 hastayı içeren bir çalışmada, düşük yoğunluklu terapi (azasitidin veya desitabin) ile karşılaştırıldığında, İYHR ile yapılan AHKHN'nin olumlu yaşam beklentisine (ortanca 36 aya karşı 28 ay) ulaştığını bildirmiştir (137).

c. Akut lenfoblastik Lösemi

ALL/akut lenfoblastik lenfoma (LBL), lenfoid öncü hücrelerin hematolojik malignitelerini ifade eder. AHKHN, ALL tanılı yetişkin hastalarda özellikle yüksek riskli grupta relaps riski fazla olduğu için TR1’de uygulanır. Yüksek riskli ALL tanımı Tablo I’de özetlenmiştir (138). Erişkin ALL hastalarında standart remisyon indüksiyon tedavileri ile hastaların %75’inden fazlasında morfolojik remisyon elde edilmesine rağmen moleküler remisyon %50-60’ında ortaya çıkmaktadır(139,140). Primer refrakter veya ileri relaps ALL’da, AHKHN ile üç yıllık PFS oranları yüzde 12 ile 23 arasındadır (141–145). Bu oran, tek başına kemoterapi uygulamasına kıyasla daha yüksektir. Birkaç faz II çalışmada, AHKHN ile tedavi edilen yüksek riskli hastalığı olan hastalarda, özellikle Philadelphia (Ph)+ ALL olan olgularda daha uzun bir PFS bildirilmiştir (146–148). AHKHN, yüksek riskli ALL tanılı erişkin hastalarda remisyon sonrası tedavi için altın standart tedavi olması yanında TR1 standart risk ALL tanılı olan erişkin hastalar için de tercih edilen tedavidir. Primer tedaviye dirençli hastalarda uygun verici bulunduğunda AHKHN düşünülmelidir. Mevcut verilere dayanarak, MA HR ardından yapılan AHKHN’nin, TR1’de ALL tanılı ve HLA tam uyumlu kardeş vericiye sahip tüm yetişkinler için en uygun tedavi olduğuna inanılmaktadır (149). Tarihsel olarak, akraba dışı vericilerden yapılan AHKHN sonrasında artmış alloreaktiviteden kaynaklanan artmış graft reddi ve GVHH oranları nedeniyle HLA tam uyumlu kardeşten yapılan nakillere göre daha başarısız bulunmuştur. HLA doku gruplarının daha iyi anlaşılması, GVHH profilaksileri, viral ve fungal enfeksiyonların önlenmesindeki gelişmeler ile akraba dışı nakil sonuçlarında iyileşmeler bildirilmiştir. TR1 veya sonraki remisyonunda kardeş vericisi olmayan Ph– ALL hastalarında akraba dışı nakil ile benzer OS olduğu ve relapsın daha az olduğu gösterilmiştir (150–152). BCR-ABL’yi hedefleyen tirozin kinaz inhibitörlerinin (TKİ) gelişimi, Ph+ ALL’de prognozu önemli ölçüde iyileştirmiştir ve tedavi stratejilerini değiştirmiştir. İndüksiyon tedavisi sonrası AHKHN uygulanan ve öncesinde imatinib verilen hasta gruplarını karşılaştıran bir çalışmada imatinib kolunda relaps riski anlamlı olarak ($p<0.002$) düşük bulunmuş ve NİM’de anlamlı artış olmadan PFS’da ($p<0.001$) anlamlı yükseklik gösterilmiştir (153). Ortak kabul edilen görüş, TKİ seçeneği olmasına rağmen ALL hastaları için remisyon sonrası konsolidasyon tedavisi olarak AHKHN’nin kullanılmasıdır. AHKHN adayı olmayan Ph+ ALL’li erişkinler için, minimal kalıntı hastalığın (MKH) yakından izlenmesi ile birlikte TKİ içeren kemoterapi rejimleri alternatif olabilir, ancak bu yaklaşım klinik çalışmalarda test edilmemiştir. Relaps ALL hastalarında verici bulunması halinde AHKHN düşünülmelidir. İki

veya daha çok relaps görülen ALL hastalarında AHKHN ile uzun süreli yaşam şansı %15-30 arasındadır (154,155) .

Tablo I: ALL'de Prognostik Sınıflama

ALL	İyi Prognostik Faktörler	Kötü Prognostik Faktörler	
		B-hücreli	T-hücreli
Yaş	<35 yaş		
Lökosit Sayısı	<30.000/mm ³	>30.000/mm ³	>100.000/mm ³
İmmüfenotip	Timik T hücreli	Pro-B hücreli Pre-B hücreli	Erken-T hücreli Matür-T hücreli
Sitogenetik	TEL-AML1 HOX11 NOTCH1 9p del Hiperdiploidi	t (9,22)/BCR-ABL t(4,11)/ ALL1-AF4 t(1;19)/E2A-PBX	HOX11L2 CALM-AF4
Prednizon tedavisine yanıt	İyi	Kötü	Kötü
Tam Remisyon zamanı	Erken	3-4 haftadan sonra	3-4 haftadan sonra
İndüksiyon sonrası MKH	Negatif<10 ⁻⁴	Pozitif>10 ⁻⁴	

d. Miyelofibroz

Primer miyelofibroz (PMF), erken hematopoetik kök hücrelerin neoplastik transformasyonundan kaynaklanan klonal bir hastalıktır. PMF tanılı hastalarda ortalama sağkalım süresi 3.5-5.5 yıl olup %20'sinden daha azının 10 yıl kadar yaşaması beklenmektedir (156). PMF tanılı hastalarda yaygın ölüm nedenleri arasında enfeksiyonlar, kanama, kalp yetmezliği, splenektomi sonrası mortalite ve akut lösemiye dönüşüm bulunmaktadır. PMF tanılı hastalarda ilk 10 yıl içerisinde lösemik dönüşüm oranı yaklaşık %20'dir. PMF tanılı 570 hastayı içeren bir çalışmada, kalretikulin (CALR) ve ASXL1 mutasyonlarının prognostik önemi gösterilmiştir. CALR+ ve ASXL1- olan hastalar en uzun yaşam süresine (ortanca 10.4 yıl) sahip olmakla beraber CALR- ve ASXL1+ olan hastalar en kısa yaşam süresine (ortanca 2.3 yıl) sahiptir. CALR+ ve ASXL1+ veya CALR- ve ASXL1- olan hastalarda benzer sağkalım oranları bulunmaktadır (ortanca 5.8 yıl). Prognostik model, Dinamik Uluslararası Prognostik Skorlama Sisteminden (DIPSS) bağımsızdır (157). Rozovski ve arkadaşları, PMF için Janus kinaz 2 (JAK2), CALR ve trombopoetin reseptörü (MPL) genlerinde mutasyon ve yaştan oluşan bir

prognostik model geliştirmişlerdir (158). PMF tanılı olgularda JAK2V617F allel yükünün prognostik önemi olduğu kanıtlanmıştır: JAK2V617F allel yükü %50'den az olan hastalarda OS 50 ay iken JAK2V617F allel yükü olan hastalarda 80 ay bulunmuştur ($p = 0.01$) (158). 65 yaşın altında, JAK2V617F allel yükü düşük ve CALR mutasyonu taşıyanlarda OS 126 ay olmakla birlikte en iyi prognozlu grup olarak bildirilmiştir.

JAK2, CALR veya MPL mutasyonları (“üçlü negatif”) olan 65 yaşından büyük hastalarda ortanca sağkalım 35 ay olarak bildirilmiş olup en kötü sağkalımdır (158). PMF tanılı olguların yaklaşık %50'sinde JAK2 gen mutasyonuna saptanmıştır (159). AHKHN, PMF'da tek küratif yaklaşım olmakla beraber başarılı bir nakil sonrasında kemik iliği fibrozu gerilemektedir. AHKHN, HLA uyumlu kardeş varlığında, ilerleyici hastalığı olan, Hgb değeri 10 g/dL'nin altında, periferik kanda yüzde 1'den daha yüksek blast hücresi, kötü sitogenetik anormalliği olan (örneğin, kromozom 5, 7 veya 17'yi içeren anormallikler veya üç veya daha fazla anormallik) özellikle 50 yaşından küçük hastalarda giderek daha fazla kullanılmaktadır (160,161). HLA uyumlu bir kardeş vericiden kök hücre nakli yapılan 50 yaşından küçük hastaların NİM oranı daha düşüktür ve sonuçları 50 yaşından büyük olanlara göre daha iyidir (162). Yaşlı hastalarda İYHR ardından AHKHN giderek daha fazla uygulanmaktadır. Bir çalışma, MA HR uygulanmayan naklin MA HR uygulanan nakilden daha iyi sonuçları olduğunu göstermiştir (163). NİM, MA HR uygulanmayan grupta %10 iken MA HR uygulanan grupta %30 saptanmıştır. Kardeş ve akraba dışı vericiden yapılan AHKHN arasında sağkalım açısından fark saptanmamıştır. İYHR kullanımı ile ilişkin büyük bir çalışmada, HLA tam uyumlu vericiden yapılan nakillerde ve düşük/orta evre hastalıkta en iyi sonuçlar elde edilmiştir (164). PMF tanılı 837 hastanın AHKHN sonrası uzun süreli takibini içeren bir çalışmada, AHKHN sonrası 2 yıl PFS sağlanan hastaların 10 yılda PFS olasılığı %64 (%60-68) ve OS olasılığı %74 (%71-78) bildirilmiştir. AHKHN sonrasında ileri yaş, erkek cinsiyet varlığı ve ilk 2 yıl içinde GVHH olmaması yüksek mortalite ile ilişkili bulunmuştur (165). Bunun yanında ileri yaş, İYHR, erkek cinsiyet, HLA tam uyumlu kardeş dışındaki vericiden nakil olma ve erken dönemde GVHH yokluğu kötü PFS ile ilişkili bulunmuştur (165). Salit ve arkadaşları, HKHN öncesi rüksolitinib ile tedavinin iyi tolere edildiğini ve nakil yapılan hastalarda sonucu iyileştirebileceğini bildirmiştir(166)

e. Aplastik Anemi

AA, pansitopeni ve kemik iliği hipoplazisi ile karakterize bir kemik iliği yetmezliği sendromudur. AA'nin T hücre aracılı hematopoetik hücre hasarına bağlı ortaya çıktığı

düşünülmektedir. AA'de naklin sonuçları, destekleyici bakımın gelişmesi sayesinde önemli ölçüde iyileşmiştir. AA kaynaklı morbidite ve mortalitenin başlıca nedenleri arasında enfeksiyon ve kanama bulunmaktadır. Tedavide ATG, siklosporin, CY, yüksek doz metilprednizolon, anabolik steroidler ve koloni stimüle edici faktörler (G-CSF vb) kullanılır (167). AHKHN, AA'de küratif bir seçenektir ve uygun vericisi bulunan ağır AA hastalarında uygulanmaktadır. AHKHN uygulanan hastalarda, HR ve GVHH ile ilgili sorunların yanısıra graft yetmezliği riski vardır (168–172). AA tanılı hastalara nakil öncesinde birçok kez transfüzyon uygulanmış olduğu için sensitizasyonu olan hastalarda nakil sonrası graft rejeksiyonu riski yüksektir. CY ve ATG kullanımı ile bu risk azaltılmıştır. ATG eklenmeden önce, ağır AA için yüksek doz HR alıp AHKHN yapılan hastaların yaklaşık %60'ında karışık kimerizm gözlenmiş ve bunların üçte ikisi tam verici hematopoezine dönüşürken geri kalanı geç graft yetmezliği yaşamıştır (173). Özellikle de HLA uyumlu kardeş vericileri olan genç hastalarda, AHKHN ile %88-100 arasında uzun süreli PFS oranlarının elde edildiği raporlanmıştır (174,175). Ayrıca HR'nde kullanılan yüksek doz CY ve ATG kullanımı ile engraftmanın da artırıldığı gösterilmiştir (176).

f. Multipl Miyelom

MM, tipik olarak bir monoklonal immünoglobulin üreten plazma hücrelerinin neoplastik proliferasyonu ile karakterizedir. Plazma hücreleri kemik iliğinde çoğalır ve osteolitik lezyonlar, osteopeni ve/veya patolojik kırıklarla geniş iskelet yıkımına neden olabilir. Standart tedavide kullanılan melfelan-prednizolon (MP) ile vinkristin, adriamisin ve deksametazon (VAD) protokollerine rağmen relaps olasılığı yüksektir. AHKHN, MM'da potansiyel olarak küratif olduğu düşünülen tek tedavi şeklidir. Bununla birlikte, mevcut veriler göz önüne alındığında, MM'da AHKHN, tipik olarak çok yüksek riskli hastalığı olan veya otolog HKHN sonrasında yanıtı olmayan veya relaps eden genç hastalar için önerilmektedir. 65 yaşın altındaki hastalar için günümüzde uygulanan standart tedavi melfelan (200mg/m²) ardından otolog HKHN'dir (177). Yüksek doz kemoterapi ve OHKHN uygulamasına rağmen del(13) anomalisi bulunan hastalarda prognoz kötüdür. Bu hastalarda AHKHN tedavi seçeneğidir. MM hastalarında NİM, İYHR kullanımıyla azaltılmasına rağmen relaps olasılığı artmaktadır. NİM'nin asıl nedenleri MA HR ve GVHH'dır. Kan ve Kemik İliği Transplantasyonu Klinik Çalışma Ağı (BMT-CTN) tarafından 710 MM hastasını içeren bir çalışmada AHKHN ile OS ve PFS avantajı sağlanmadığı gösterilmiştir (178). Bunun nedeni AHKHN uygulanan hastaların öncesinde çok kez yüksek doz kemoterapi almış olması,

ilerlemiş hastalığa veya ileri yaşa sahip olmaları olabilir. AHKHN sonrası relaps görülen hastalarda DLI ve talidomid ile yanıt oranı artmaktadır.

g. Lenfomalar

Hodgkin lenfoma (HL) ve NHL'da AHKHN deneyimi akut lösemilere göre daha azdır. Relaps ve refrakter HL ve NHL'da standard kurtarma tedavisinin kötü sonuçları, bu hastalar için yüksek dozlu kemoterapi sonrası OHKHN ve AHKHN'nin kullanılmasını sağlamıştır. HL hastalarında retrospektif olarak yapılan bir çalışmada, AHKHN'ni takiben relaps oranı daha düşük saptanmıştır ancak NİM oranları yüksek olması nedeniyle OS'da anlamlı bir farklılıklar gözlenmemiştir (179). NHL'daki AHKHN'nin en uygun zamanlaması için henüz bir konsensus bulunmamaktadır, çünkü özellikle indolent NHL genellikle yıllar boyunca konvansiyonel kemoterapi ile etkili bir şekilde tedavi edilebilmektedir. İndolent NHL'da aktif hastalık halinde de uygulanan erken veya geç AHKHN'nde yüksek PFS oranı bildirilmiştir (108). Çoğu diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) hastasında AHKHN, başarısız OHKHN sonrasında kullanılır. Relaps DBBHL tanılı olgularda AHKHN, OHKN ile karşılaştırıldığında daha düşük relaps oranına sahiptir. AHKHN uygulanan hastalarda GVT etkinliğinden yararlanılmaktadır (180). Üç retrospektif çalışma analizi, İYHR ile AHKHN uygulanan DBBHL hastalarında PFS'in % 35-49 arasında ve OS'ın %45-59 arasında değiştiğini bildirmiştir. Her üç çalışmada da hastaların %70'inden fazlası öncesinde uygulanan OHKHN sonucunda başarısız olmuştur (181,182). Düşük dereceli lenfoma ve mantle hücreli lenfoma (MHL) tanılı hastalarda İYHR ile AHKHN sonrası başarı elde edilmiştir. Ayrıca ileri yaş NHL olgularında da İYHR kullanılarak AHKHN uygulanmaktadır (128,183).

h. Diğer Hastalıklar

HKHN, hematolojik maligniteler dışında bazı malign olmayan hematolojik hastalıklar, kronik inflamatuvar ve otoimmün hastalıklar ve solid organ tümörleri (renal hücreli karsinom, meme kanseri vb.) gibi birçok endikasyonda uygulanmaktadır. Testis kanseri, nöroblastom ve diğer pediatrik tümörler gibi bazı solid tümörleri olan hastalarda otolog HKHN ile başarılı sonuçlar elde edilmiştir (184–186). Primer amiloidozlu hastalarda standart tedaviye cevapsızlık durumunda HKHN alternatif bir seçenektir. Solid organ tümörlerinde uygulanan AHKHN uygulamalarının çoğu nöroblastomlu hastalarda gerçekleştirilmiştir. Günümüzde, multiple skleroz, sistemik skleroz, sistemik lupus eritematozus (SLE), romatoid artrit (RA), immün

trombositopeni (İTP), Crohn hastalığı gibi durumlarda HKHN uygulanmaktadır. İmmün yetmezlikler, osteopetroz, hemoglobinopatiler, HKHN'nin uygulandığı diğer durumlardır.

6. NAKİL ÖNCESİ DEĞERLENDİRME

HKHN, ciddi morbidite ve mortaliteye sahip olduğu için işlem öncesi hasta ve hasta yakınlarına işlem ve komplikasyonlar hakkında detaylı bilgi verilmelidir. Nakil deneyimli bir ekip tarafından yönetilmeli ve doktor, hemşire ve sosyal hizmetler uzmanı ortaklaşa çalışmalıdır. Tanının konulduğu ilk dönem, uygulanan ilaç ve radyasyon tedavileri ayrıntılı bir şekilde gözden geçirilmeli ve bu müdahalelere verilen yanıtların yanı sıra hastanın ve bakım verenler psikososyal açıdan değerlendirilmelidir. HKHN'ni takiben sonuçları etkileyen önemli faktörler arasında, nakil sırasındaki hastalık durumu, vericinin tipi ve uyumlu olup olmaması, alıcı yaşı ve eşlik eden komorbid tıbbi durumlar yer alır. Tam remisyonda nakil yapılan akut lösemili hastalar, aktif hastalık ile nakil yapılanlara kıyasla önemli ölçüde daha iyi sonuçlara sahiptir (142). Benzer şekilde, nakil öncesi pozitron emisyon tomografisi (PET) ile belirlenen hastalık durumu, otolog HKHN uygulanan DBBHL ve HL hastalarında PFS için önemli bir belirleyicidir (187–190). Nakilde uygun zamanlamanın belirlenmesinde, sitogenetik ve moleküler anormallikler, immünofenotipleme ile hastalığın persiste etmesi, ekstrapredüller veya ekstrapredal hastalık varlığı gibi hastalığa özgü bir dizi faktör önemli rol oynar. Geçmişte MA HR'nin toksik etkileri nedeniyle ileri hasta yaşı, AHKHN için önemli bir engel oluşturmalarına rağmen günümüzde İYHR'lerinin kullanımı ile ileri yaştan olumsuz etkisi giderek azalmaktadır (187).

a. Organ ve Sistemlerin Değerlendirilmesi

AHKHN sonrası nakil öncesindeki spesifik değişkenlerin mortalite ve özellikle relaps olmayan mortalite üzerindeki etkisinin anlaşılması, bu yüksek riskli prosedürün hangi hastalar üzerine en çok fayda sağlayacağına karar vermek için son derece önemlidir. Özellikle yaşlı popülasyonda kardiyak ve akciğer fonksiyonları rutin olarak taranmalıdır. Karaciğer ve böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi, ayrıca Sitomegalovirüs (CMV), hepatit B ve C, herpes virüsleri ve HIV gibi potansiyel patojenlerin varlığının kontrol edilmesi önemlidir. Bunun yanında, psikolojik durum nakil sonrası morbidite ve mortaliteyi etkilemektedir. Başka önemli bir faktör hastanın beslenme durumudur. Kaşeksi veya obezite gibi durumlar, NİM'yi olumsuz etkilediği için önemlidir (189).

(1). HCT-Komorbidite indeksi

HCT Komorbidite İndeksi (HCT-CI), nakil öncesi sık görülen komorbiditeleri ortaya çıkarmak için geliştirilmiştir (190) (Tablo II). Bazı otoriteler evrensel uygulanabilirliğini sorgulamış olsa da, NİM ve OS olasılığını tahmin ettiği erişkin ve pediatrik kohortlarda gösterilmiştir (191–194). HCT-komorbidite skoru 0, 1, 2, 3 olduğunda 2 yıllık NİM sırasıyla %9, %14, %27 ve %41 bulunmuştur (190). HCT-komorbidite skoru ≥ 4 olan hastalarda ise 2 yıllık NİM %43 bulunmuştur (190).

Tablo II: HCT-Komorbidite indeksi

1.Aritmi	Atriyal fibrilasyon, atriyal flutter, hasta sinüs sendromu, ventriküler aritmi	1
2.Kardiyovasküler	Koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, miyokard infarktüsü, EF<%50	1
3.İnflamatuvar Barsak Hastalığı	Crohn hastalığı, ülseratif kolit	1
4.DM	İnsülin veya oral antidiyabetik ilaçlarla tedavi	1
5.SVH	Geçici iskemik atak, İskemik veya hemorajik inme	1
6.Depresyon-Anksiyete	Psikiyatrik konsültasyon ve/veya spesifik tedavi gerektiren hastalık	1
7.Hepatik (hafif)	Kronik hepatit, normal üst sınırın 1.5 katına kadar bilirubin artışı, normal üst sınırın 2.5 katına kadar AST-ALT artışı	1
8.Obezite	BMI>35	1
9.Enfeksiyon	Hazırlık rejimi uygulaması sırasında antimikrobiyal tedavi gerekliliği	1
10.Romatolojik	Tedavi gerektiren hastalık	2
11.Peptik Ülser	Endoskopi ile kanıtlanmış ve tedavi gerektiren hastalık	2
12.Renal	Serum kreatinin>2mg/dl, diyaliz, geçirilmiş renal transplantasyon	2
13.Pulmoner (orta)	DLCO : %66-80, FEV1 : %66-80	2
14.Pulmoner (ciddi)	DLCO<%66, FEV1<%66	3
15.Kapak Hastalığı	Aseptomatik mitral valv prolapsusu dışındaki kapak hastalıkları	3
16.Solid Tümör	Non-melanom cilt kanseri hariç tedavi edilmiş maligniteler	3
17.Hepatik (orta-ağır)	Karaciğer sirozu, normal üst sınırın 1.5 katından fazla bilirubin, normal üst sınırın 2.5 katından fazla AST/ALT	3

HCT-CI içerisinde, aritmi, kardiyovasküler hastalık, inflamatuvar barsak hastalığı, diyabet, serebrovasküler hastalık, psikiyatrik hastalık (depresyon veya anksiyete), karaciğer fonksiyon bozukluğu, obezite, enfeksiyon varlığı, romatolojik hastalık, peptik ülser, böbrek yetmezliği, pulmoner fonksiyon bozukluğu ve primer solid malignite varlığı bulunmaktadır.

b. Fertilizasyonun Korunması

İnfertilite, HKHN sonrası uzun dönem komplikasyonlardan biridir (195–197). Genç popülasyonda HKHN öncesi infertilite endişesi genellikle mevcut olup doğurganlık kaybının üreme ve genel yaşam kalitesi üzerinde olumsuz bir etkisi olabilir (195,198–200). MA HR sonrasında, özellikle TBI veya BU içeren rejimlerden sonra sıklıkla gonadal yetersizlik ortaya çıkar. Tek başına CY alan prepubertal kadınlarda normal ergenlik olasılığı yüksek olmasına rağmen, diğer HR'ni alan alıcıların çoğu normal over fonksiyonunu geri kazanamadığı için normal ergenlik sürecini sağlamada hormon replasman tedavisi (HRT) gerektirmektedir. HRT, normal menstrüasyon siklusunu ve normal kemik döngüsünü ve mineralizasyonunu korumada endikedir. Bu tedavinin optimal süresi ve potansiyel uzun vadeli riskleri bilinmemektedir. TBI bazlı rejim alan kadınların yaklaşık %10'unda gonadal fonksiyonlarda bir miktar iyileşme olmasına rağmen gebelik insidansı çok düşüktür. İYHR'nin ortaya çıkışı, bazı kadınların nakil sonrası doğurganlık ihtimalini artırır. Bunu etkileyen diğer faktörler arasında önceki tedaviler ve hasta yaşıdır. Erkeklerde, kemoterapi ve nakil sonrasında yüksek oranda erkek infertilitesi görüldüğü için spermin kriyoprezervasyonu tanı anında yapılmalıdır.

c. Verici Seçimi

HKHN uygulamalarında doku grubu uyumu, HLA sistemine dayanmaktadır. Aile içi nakillerde anne ve babadan gelen HLA A, B ve DR antijenlerinin alıcı ve verici arasında birebir uygunluk göstermesi tam uyum olarak ifade edilir. Akraba dışı nakillerde ise HLA C ve DQ allel antijenlerinin uyumu da göz önüne alınır. En uygun verici tek yumurta ikizleri olmakla beraber bu nakillerde GVT etkisi olmadığı için relaps riski vardır. AHKHN için uygun hastaların yaklaşık üçte birinde HLA tam uyumlu bir kardeş verici bulunmaktadır. İleri yaştaki hastaların HLA tam uyumlu nakil vericisi olmaya uygun kardeş vericisini bulma olasılığı oldukça düşüktür. HLA tam uyumlu kardeş yokluğunda tek antijen uyumsuz akraba vericiler diğer bir seçenektir. Bu seçenekte GVHH ve graft reddi riski biraz daha yüksektir (201,202). Uygun bir HLA tam uyumlu kardeş vericisi bulunmayan erişkinler için diğer potansiyel verici seçenekleri, akraba dışı erişkin verici, kordon kanı kökenli verici ve haploidentik akraba vericidir. Birden fazla verici varlığında vericinin yaşı, cinsiyeti, vücut ağırlığı, kadın vericilerde gebelik sayısı, komorbid durumları, CMV serolojisi ve ABO kan grubuna göre seçim yapılır. Verici yaşının yüksek olmasının, kadın cinsiyet ve multiparitenin GVHH riskini arttıracığı akılda tutulmalıdır (203–206). Akraba dışı vericiler, 50 yaş üstü hastaların yaklaşık üçte birinde

kullanılır ve dünya çapında AHKHN'nin büyük bir kısmını oluşturur (207–209). Akraba dışı verici nakli ile ilgili ilk sonuçlar, yüksek NİM oranı ve ağır GVHH insidansında artış ile ilişkili bulunmuştur. Daha az toksik HR'lerinin geliştirilmesi, GVHH profilaksisi stratejilerindeki ilerlemeler, HLA kompleksinin sınıf I ve II lokuslarında moleküler tiplendirme, relapsın erken tespiti için moleküler teknolojilerdeki gelişmeler ve relaps/refrakter hastalıklarda tedavi için immünoterapötik stratejilerin geliştirilmesi sayesinde OS oranlarında artış sağlanmıştır (210–212). Akraba dışı HLA uyumlu nakillerde OS ve PFS sonuçlarının benzer olduğu ancak NİM ve morbidite oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (202). Haploidentik nakil, genellikle anne veya babadan yapılan, hasta ile verici arasında 2-3 HLA lokusunda uyumsuzluk mevcut olduğu nakil şeklidir. Haploidentik nakil, yüksek oranda artmış graft rejeksiyonu ve GVHH olasılığı ile ilişkilidir (82). Ayrıca rejeksiyonu önlemek için verilen yoğun HR ve uygulanan immünsüpresyon sonucu da enfeksiyon ve toksisite riski artmaktadır. Haploidentik HKHN uygulanan hastalarda GVHH'nı önlemek ve tedavi etmek primer hedef olmalıdır. Zamanla geliştirilen ex-vivo TCD ve son 15 yılda artış gösteren manipüle edilmemiş graft nakli, haploidentik nakillerde sıkça kullanılmaktadır. Graft manipülasyonu yapılmamış nakil tiplerinde posttransplant CY (postCY), ATG, ATG+postCY kombinasyonunun kullanılması sonucunda haploidentik nakillerde sağkalım avantajı elde edilmiştir. Günümüzde, akraba dışı nakil ile haploidentik nakli karşılaştıran randomize çalışmalar devam etmektedir. Brissot E. ve arkadaşlarının yaptığı postCY ile haploidentik nakil yapılan olgularla 10/10 veya 9/10 HLA uyumlu akraba dışı vericiden nakil yapılan aktif AML tanılı olgular karşılaştırıldığında 2 yıllık NİM, PFS, OS ve GVHH ilişkisiz sağkalım oranları benzer bulunmuştur (213).

7. NAKİL İLİŞKİLİ PROFİLAKSİLER

a. GVHH Profilaksisi

Akut GVHH, nakil sonrası klasik olarak erken dönemde ortaya çıkan AHKHN'nin yaygın bir komplikasyonudur. Özdeş olmayan bir alıcıdan nakledilen bağışıklık hücreleri, vericiyi yabancı olarak algılar ve hastalığa neden olan bir bağışıklık reaksiyonunu başlatır. Bunun sonucunda T hücresi aracılı bir hastalık ortaya çıkar. Deri, gastrointestinal sistem ve karaciğer, akut GVHH'nda başlıca hedef organlardır. AHKHN'nde onlarca yıllık deneyime rağmen, GVHH hastaların halen % 40'ından fazlasında görülür. Akut GVHH geliştiğinde, ana tedavi yüksek doz steroidlerdir. Ancak hastaların yaklaşık üçte biri stereoide dirençlidir ve kötü prognozla ilişkilidir (1 yıllık sağkalım %30–40). Akut GVHH profilaksisinde kullanılan

immünsüpresif tedaviler, başlıca akut GVHH'nı önlemeye yöneliktir. Çünkü kronik GVHH'nı önlemenin başlıca yolu akut GVHH'nı önlemekle mümkündür. Prospektif randomize bir Faz 3 çalışmada, GVHH profilaksisinde kullanılan siklosporin ve MTX kombinasyonunun, siklosporin profilaksisine kıyasla daha üstün olduğu gösterilmiştir. Bu standart profilaksi, özellikle MA HR ardından AHKHN yapılan hastalarda halen Avrupa'da ve Türkiye'de en sık kullanılan profilaksi şeklidir (Tablo III).

Tablo III: GVHH Profilaksi Rejimleri

	Siklosporin	Metotreksat
İlaç Dozu	3 mg/kg/gün dozunda engraftaman sağlanana kadar IV daha sonra oral olarak	15 mg/m ² +1. günde 10 mg/m ² +3, +6, +11. günlerde
Doz hedefi	Hedef doz 200–300 ng/mL olup renal fonksiyon kontrolü önerilir	Grade III/IV mukozit varsa veya kardeş vericiden nakil yapılan hastalarda 11. gün atlanabilir
Etkileşim	Azol grubu antifungaller başta olmak üzere çok sayıda ilaç etkileşimi vardır	
Sekonder etkileri	Akut böbrek hasarı, MSS toksisitesi ve endotel hasarı	Mukozit

MA HR ardından HLA uyumlu kardeş ve akraba dışı AHKHN yapılan hastalarda TAK+MTX profilaksisini araştıran iki randomize faz 3 çalışması yayınlanmıştır. Her iki çalışmada da grade II-IV akut GVHH insidansında önemli bir azalma olmasına rağmen siklosporin ve MTX kombinasyonuna kıyasla TAK+MTX kullanımı ile artmış yaşam avantajı görülmemiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde en yaygın kullanılan GVHH profilaksisi TAK+MTX'dir. Siklosporin ve TAK'un GVHH profilaksisindeki etki mekanizması, IL-2'nin transkripsiyonunu ve efektör T hücrelerinin aktivasyonunu önlemesi yanında eş zamanlı olarak IL-2 bağımlı anti-inflamatuar Treg hücrelerini azaltmasıdır. AHKHN sonrası diğer bir tartışma alanı, siklosporinin hedef serum konsantrasyonudur. EBMT, nakilden sonraki ilk 4 hafta siklosporin konsantrasyonlarının artmış akut GVHH sıklığı ile ilişkili olduğunu gösteren retrospektif çalışmalara dayanarak 200–300 µg/L'lik bir siklosporin hedef serum konsantrasyonu önermektedir. Daha sonra siklosporin hedef konsantrasyonları GVHH ve relaps riskleri arasında dengelenmelidir. İYHR kullanılmaya başladıktan sonra GVHH profilaksisi olarak siklosporin veya TAK'un tek başına veya mikofenolat mofetil (MMF) ile kombine kullanımı başlanmıştır. Siklosporin ve MMF kombinasyonunun yaygın kullanılmasına rağmen büyük randomize prospektif bir çalışmada test edilmemiştir. MA HR ardından AHKHN yapılan hastalarda olduğu gibi aynı dozda siklosporin kullanılır ve aynı toksisite profiline sahiptir. MMF'in en önemli toksisitesi hematolojik toksisitedir. Özellikle

gansiklovir ile birlikte kullanımının ağır pansitopeniye yol açabileceği akılda tutulmalıdır. MMF genellikle 30 mg/kg/gün dozunda günde 2 veya 3 doza bölünerek kullanılır. Nakil tipine göre (örn.HLA uyumlu kardeş vs akraba dışı nakil) MMF kullanım süresi değişmektedir. Son yıllarda haploidentik nakil artan bir şekilde kullanılmaktadır. İlk uygulamalarda megadoz CD34 + kök hücre infüzyonu yapılmakla beraber postCY tedavisi geliştirildikten sonra yerini buna bırakmıştır. Baltimore grubunun kullandığı profilaksi, +3 ve +4.günlerde 50 mg/kg/gün CY ardından kullanılan TAK+MMF'dir. Toksisiteler arasında takrolimus ve MMF ilişkili yan etkiler vardır. CY ile ilişkili spesifik toksisite hemorajik sistit olmakla beraber nadir olmasına rağmen hayatı tehdit eden erken kardiyak disfonksiyon gelişebilir. Akut GVHH insidansı hastaların yaklaşık 1/3'ünde görülmekle beraber postCY tedavisinin düşük oranda kronik GVHH ile ilişkili olduğuna dair bazı kanıtlar bulunmaktadır. Haploidentik nakil dışında akraba dışı nakil ve HLA uyumlu kardeş nakillerden sonra da postCY gittikçe popüler olmaktadır. Günümüzde randomize bir çalışma olmamakla beraber haploidentik nakil sonrasında ATG ile postCY profilaksisinin Faz 3 çalışması ile prospektif karşılaştırılması planlanmaktadır. PostCY profilaksisinin İYHR ve MA HR sonrasında eşit etkinliği olup olmadığı tam olarak bilinmemektedir. Bunun yanında haploidentik nakillerde kalsinörin inhibitörü, MMF ve postCY kombinasyonu ile sirolimus, MMF ve postCY kombinasyonlarının etkinliğini karşılaştıran bir çalışma da bulunmamaktadır. Mielcarek. ve arkadaşları tarafından yayınlanmasına rağmen HLA uyumlu kardeş nakli sonrasında tek başına postCY kullanımının güvenilir olup olmadığı net değildir (214). Nakil sonrasında iki doza bölünerek uygulanan CY, yüksek oranda proliferen olan alloreaktif T hücrelerini baskımlarken Treg hücreleri korumaktadır. Son iki dekaddır ATG ve alemtuzumab özellikle akraba dışı nakillerden sonra GVHH profilaksisi amacı ile kullanılmaktadır. Alemtuzumab akut GVHH korumasında etkin olmasına rağmen prospektif randomize Faz 3 çalışmasında test edilmemiştir. Fakat, ATG'nin test edildiği 4 prospektif randomize Faz 3 çalışması bulunmaktadır (215). Dört çalışmanın 3'ünde anti-T lenfosit globulin (ATLG) ve birinde tavşan ATG (rATG) kullanılmıştır (Tablo IV). Bu çalışmaların kısıtlılığı takip süresi, hasta seçim kriterleri, verici tipi ve sonlanım noktalarının farklı olmasıdır. Dört çalışmada da kronik GVHH insidansında önemli ölçüde azalma görülürken 3'ünde akut GVHH sıklığında da azalma gözlenmiştir. Soiffer. ve arkadaşlarının çalışmasında TBI bazlı MA HR kullanılan AML tanılı hastalarda ATLG ile artmış relaps oranı gözlenmesine rağmen başka hiçbir çalışma bunu desteklememiştir (216). Tüm bu profilaksilere rağmen hastaların halen %40'ından fazlasında GVHH gözlenmektedir. Steroide dirençli akut GVHH oldukça kötü prognoza sahiptir (1 yıllık OS %30-40). Bundan yola çıkarak GVHH profilaksisinde yeni ajanlara ihtiyaç vardır. Çalışmaları süren yeni immünsüpresif ajanlar

arasında bortezomib, vorinostat, ROCK-1 inhibitörleri, JAK inhibitörleri, fosfatidil inozitol-3 kinaz inhibitörleri (PI3K), mitojen-aktif protein kinaz (MEK) inhibitörleri, aurora A kinaz, ve siklin bağımlı kinaz (CDK2) inhibitörleri bulunmaktadır (217,218).

Tablo IV: ATG Profilaksisini Karşılaştıran Çalışmalar

	Finke et al. (2009)	Kroger et al. (2016)	Soiffer et al. (2017)	Walker et al. (2016)
Hasta Sayısı	202	168	254	203
Verilen Ürün/ilâç	ATLG	ATLG	ATLG	rATLG
Primer sonlanım noktası	GVHH	Kronik GVHH	Kronik GVHH gelişmeden sağkalım	İmmünsüpresif tedavinin kesilmesi
Hazırlama Rejimi	MA	MA	MA	MA+İYHR
Verici	Akraba Dışı	Akraba	Akraba Dışı	Akraba Dışı
GVHH profilaksisi	Siklosporin, MTX kombinasyonu	Siklosporin, MTX kombinasyonu	TAK +MTX	Siklosporin veya TAK+MTX veya MMF
Akut GVHH	%33 vs. 51 (grade II–IV)	%11 vs. 18 (grade II–IV))	%23 vs. 40 (grade II–IV)	%50 vs. 65 (herhangi bir grade)
Kronik GVHH	Azalmış	Azalmış	Azalmış	Azalmış

b. Antimikrobiyal Koruma

Enfeksiyonlar, HKHN sonrası relaps gelişmeden mortalite ve morbiditenin önemli bir nedeni olmaya devam etmektedir. Alıcılarda enfeksiyon gelişimi; HR, daha önceden geçirilmiş enfeksiyonlar, kullanılan immünsüpresif ajanlar ve değiştirilmiş konak immün yanıtı ile ilişkilir (219). Profilaktik ve önleyici stratejiler yoluyla enfeksiyonun önlenmesi, son dönemlerdeki nakil sonuçlarındaki iyileşmeyle ilişkilendirilmiştir.

(1). Herpes simpleks virüs/Varisella zoster virüs Profilaksisi

İmmünkompetan konakçıdaki primer herpes simpleks virüs (HSV) tip 1 ve 2 enfeksiyonları, sıklıkla tekrarlayan reaktivasyonlarla ilişkili uzun süreli latent enfeksiyonlara neden olur. HKHN'nden sonra semptomatik HSV reaktivasyonu ağırlıklı olarak orofaringeal, özofagus veya trakeobronşiyal tutulumlarla kendini gösterir. Profilaksi olmadan HKHN sonrası HSV hastalığı, seropozitif alıcıların yaklaşık %70-80'inde görülür (220). HSV-1 ve/veya HSV-

2 için seropozitif olan HKHN alıcıları, erken nakil döneminde antiviral profilaksi almalıdır. Profilaksi süresi ve böbrek fonksiyonlarına göre doz ayarı Tablo V ve Tablo VI’da özetlenmiştir (219).

Herpes zoster veya zona, varicella veya suçiçeği ile primer enfeksiyon sonrası dorsal kök veya kranial sinir ganglionunda latent olarak bulunan Varicella zoster virüsün (VZV) yeniden aktivasyonundan kaynaklanan kutanöz bir hastalıktır (221). Her üç kişiden yaklaşık birinin yaşamı boyunca zona geçirmesi beklenmektedir (222). Dört randomize ve 1 retrospektif çalışma, AHKHN sonrası asiklovir (800 mg günde iki kez, böbrek fonksiyonlarına göre doz ayarı ile) profilaksisi sırasında VZV hastalığının sıklığının azalttığını göstermekle beraber, asiklovirin kesilmesinden ardından sıklıkla VZV hastalığı rebound etki şeklinde ortaya çıkmıştır (182–186). Bulantı veya mukozit oral alımını engelliyorsa, hasta oral alımını tolere edebilene kadar intravenöz (IV) önerilir. Valasiklovir profilaksi (günde 500 mg) kabul edilebilir bir alternatiftir. (Tablo V). Profilaksi kesildikten sonra rebound etkisi nedeniyle, 2 yıllık asiklovir/valasiklovir tedavisi ardından aşılama ile VZV hastalığının insidansında ve posherpetik nevraljide azalma olduğunu gösteren bazı çalışmalar vardır (227). Nakilden sonraki 24 ay içerisinde veya 24 ay geçmesine rağmen immünsüpresif tedaviye devam eden veya kronik GVHH olan hastalar, primer VZV ve herpes zoster enfeksiyonu olan bir kişiyle temas ederse temas sonrası 10 güne kadar VZV'e özel immünoglobulin (Ig) almalıdır. Eğer temin edilemezse, etkinliği destekleyen verileri sınırlı olmasına rağmen, intravenöz immünoglobulin (IVIG) 400 mg/kg tek doz önerilir (219).

Tablo V: Alıcı Seropozitifliğine Göre Antiviral Profilaksi

	VZV-/HSV-	VZV-/HSV+	VZV+/HSV-/+
Otolog HKHN	Profilaksi önerilmez	Asiklovir 800 mg/gün +365.güne kadar	Asiklovir 800 mg/gün +365.güne kadar
Allojenik HKHN	Profilaksi önerilmez	Asiklovir 800 mg günde iki kez +365.güne kadar ya da immünsüpresyon geçene kadar	Asiklovir 800 mg günde iki kez +365.güne kadar ya da immünsüpresyon geçene kadar(daha uzun hangisi ise)

Tablo VI: Antiviral Profilaksisin Renal Doz Ayarlaması

		CrCl ≥ 50 mL/min	CrCl 30–49 mL/min	CrCl < 30 mL/min
Asiklovir(Oral)	Otolog HKHN	800 mg po/gün	800 mg po/gün	400 mg po/gün
	AHKHN	800 mg po/günde iki kez	800 mg po/gün	400 mg po/gün
Valasiklovir(oral)	Otolog HKHN	500 mg/gün po	500 mg/gün po	500 mg/gün po
	AHKHN	500 mg günde iki kez	500 mg/gün po	500 mg/gün po
Asiklovir (IV)	Otolog HKHN ya da AHKHN	250 mg/m ² 12 saatte bir IV	250 mg/m ² 24 saatte bir IV	250 mg 24 saatte bir IV

(2). CMV Profilaksisi

HKHN yapılan hastalarda CMV hastalığının önlenmesi için iki yaklaşım vardır. Birincisi CMV hastalığı başlamadan önce kan örneklerinde CMV enfeksiyonunun tespit edilmesiyle tedavinin başlanması, ikincisi de riskli süre içinde tüm risk altındaki hastaların tedavi edilmesidir. Birinci yaklaşım preemptif strateji olarak adlandırılmakla birlikte etkin bir tedavi yöntemidir (188, 189). CMV-seronegatif olan HKHN adayları, primer CMV enfeksiyonu riskini azaltmak için CMV seronegatif veya lökosit azaltılmış kan ürünleri almalıdır. Bu ortamda, diğer faktörler (HLA eşleşmesi vb.) aynı ise verici olarak CMV-seronegatif olanlar tercih edilir. Hem alıcı hem de verici CMV seronegatif ise, 100 güne kadar klinik olarak (Uzun süreli ateş, gastrointestinal sistem (GİS) semptomları, beklenmedik sitopeni vb.) ve aylık CMV DNA PZR ile takip edilmelidir. Alıcı veya vericinin CMV seropozitif olması halinde, + 100 güne kadar haftalık CMV DNA PZR istenmelidir. GVHH gelişmeyen hastalarda CMV enfeksiyonunu takiben 3 ay boyunca haftada bir, daha sonra 3 ay boyunca iki haftada bir, GVHH varlığında CMV enfeksiyonunu takip eden 1 yıl boyunca haftalık CMV DNA PZR istenmelidir. Preemptif tedavi tipik olarak CMV DNA PZR pozitifliği (veya antijenemi) tespit edildikten sonra başlatılır. CMV enfeksiyonu için preemptif tedavi başlatılırsa profilaktik asiklovir kesilmelidir (219). CMV organ tutulumu düşündüren bulguların olmaması durumunda ve düşük kopya CMV-PZR pozitifliğinde oral valgansiklovir preemptif tedavi olarak önerilir. Preemptif valgansiklovir, kantitatif PZR tahlilleri ard arda iki hafta negatif oluncaya kadar indüksiyon dozunda, daha sonra 2 hafta boyunca idame dozunda verilir (Tablo VII). CMV viral yükü 14 günlük valgansiklovir tedavisinden sonra artmaya devam ederse, indüksiyon dozunda IV gansiklovir başlanmalıdır. Tablo VIII’de gansiklovir tedavisinin renal doz ayarı

özetlenmiştir. Gansiklovir tedavisi altında viral yük artmaya devam ederse gansiklovir direncini araştırmak gereklidir. Gansiklovir direnci şüphesi yüksekse veya görme kaybı riski var ise ampirik olarak foskarnet başlanabilir (219).

Tablo VII: Valgansiklovir Tedavisinin Renal Doz Ayarlaması

	Normal böbrek fonksiyonlar	Böbrek hasarı			
GFR	≥ 60 mL/dak	40–59 mL/dak	25–39 mL/dak	10-24 mL/dak	<10 mL/dak (hemodiyaliz)
İndüksiyon Valgansiklovir	900 mg günde iki kez	450 mg günde iki kez	450 mg/gün	450 mg gün aşırı	Önerilmez
İdame Valgansiklovir	900 mg/gün	450 mg/gün	450 mg gün aşırı	450 mg haftada 2 kez	Önerilmez

Tablo VIII: Gansiklovir Tedavisinin Renal Doz Ayarlaması

	Normal böbrek fonksiyonlar	Böbrek hasarı			
GFR	≥ 70 mL/ min	50–69 mL/ min	25–49 mL/ min	10-24 mL/ min	<10 mL/min (hemodiyaliz)
İndüksiyon Gansiklovir	5 mg/kg IV (12 saatte bir)	2.5–5 mg/kg IV (12 saatte bir)	2.5 mg/kg IV (24 saatte bir)	1.25 mg/kg IV (24 saatte bir)	1.25–2.5 mg/kg IV haftada 3 gün diyaliz günlerinde
İdame Gansiklovir	5 mg/kg IV (24 saatte bir)	2.5 mg/kg IV (24 saatte bir)	1.25 mg/kg IV (24 saatte bir)	0.625 mg/kg IV (24 saatte bir)	0.625 mg/kg IV haftada 3 gün diyaliz günlerinde

(3). Antibakteriyel Profilaksi

7 günden uzun süren mutlak nötropenilerde florokinolon profilaksisi düşünülmelidir (230). Hem levofloksasin hem de siprofloksasin bu endikasyon için makul seçeneklerdir, ancak levofloksasin mukozit ile ilişkili viridans grubu streptokok enfeksiyonu riski yüksek olan durumlarda bir avantaj sunar. Nötrofil sayısı iki gün üst üste $500/\text{mm}^3$ olana kadar veya ilk nötropenik ateşe kadar profilaksiye devam edilir. Ateş varlığında kültür örnekleri alındıktan sonra hastane florası göz önüne alınarak uygun intravenöz (IV) antibiyoterapi başlanmalıdır.

Hasta oral ilaçları tolere edemezse (mukozit varlığı vb), kinolonların IV formu tercih edilmelidir. Kanıtlı bir kinolon alerjisi veya intoleransı durumunda, IV sefepim kullanılabilir.

(4). Antifungal profilaksi

HKHN sonrası fungal enfeksiyonlar için verilen profilaksilerin amacı organ tutulumu ile giden invazif fungal enfeksiyonların (İFİ) engellenmesidir. 2010 yılında yayınlanan ‘TRANSNET’ çalışmasında ABD’de 23 merkezdeki HKHN sonrası İFİ gelişen hastalar değerlendirilmiştir. Çalışmada İFİ olgularının %43’ü *Aspergillus*, %28’i ise *Candida* enfeksiyonu ve otolog kök hücre naklinde %1.2, AHKHN’de tam uyumlu nakillerde %5.8, uyumsuz nakillerde ise %8.1, akraba dışı nakillerde %7.7 bulunmuştur (231). AHKHN’nde fungal enfeksiyon riski hem erken hem de geç dönemde görülebilir. Erken dönemde daha çok nötropeni ile ilişkili iken geç dönemde GVHH ile ilişkilidir. AHKHN’de 0. günde 400 mg oral/IV flukonazol başlanmalı ve MA olmayan nakiller için + 75 güne veya MA nakiller için + 100 güne kadar devam etmelidir (219). Steroid tedavisi alanlarda profilaksi uzatılmalıdır. Flukonazol profilaksisi (karaciğer enzimlerinde artış, kanıtlı alerji veya önemli ilaç etkileşimleri varsa) alternatifi olarak bir ekinokandin (örn. günde 100 mg IV mikafungin) veya düşük doz lipozomal amfoterisin B ürünleri (örn. haftada üç kez 3 mg/kg) verilebilir. GVHH tedavisi veya diğer endikasyonlar (örn. yaygın alveoler kanama, vb.) için nakilden sonra yüksek doz steroid alan hastalarda (≥ 0.4 mg/kg/gün metilprednizolon eşdeğeri), ideal olarak posakonazol ile profilaksi önerilir (232–234) (Tablo IX). Nakil öncesi invazif aspergilloz (İA) öyküsü olan hastalar, küflere karşı da etkinliği olan bir ajanla (örn. vorikonazol veya posakonazol) profilaksi almalıdır. Oral alım yetersizse posakonazol profilaksisi tercih edilmelidir (219).

Tablo IX: HKHN sonrasında Azol Profilaksisi

İlaç	Erişkin dozu	Açıklamalar
Flukonazol	400 mg po ya da IV	
Posakonazol	İlk gün 300 mg günde iki kez, idame 300 mg po QD (tablet) 200 mg po günde 3 kez (süspansiyon)	Emilimini en üst düzeye çıkarmak için yemeklerle beraber alınmalı ve proton pompası inhibitörü/H2-bloker tedavisi almamalı
Vorikonazol	6 mg/kg IV 12 saat aryla (yükleme dozu), oral idamede ağırlığa dayalı dozlama: <40 kg: 100 mg günde iki kez 41–50 kg: 200 mg günde iki kez 51–60 kg: 250 mg günde iki kez > 60 kg: 300 mg günde iki kez (oral için maksimum 50 mg'a kadar, maksimum doz 300 mg günde iki kez)	Aç karına emilimi artar

(5). Pneumocystis Jiroveci Profilaksisi

Pneumocystis jiroveci, immün yetmezliği olan hastalarda, özellikle AHKHN alıcıları arasında ciddi pnömoniye neden olan atipik bir mantardır, artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (194, 195). Pneumocystis jiroveci pnömonisi (PCP) profilaktik rejimlerin etkinliği nedeniyle nadir bir fırsatçı enfeksiyon haline gelmiştir (237). Tüm HKHN alıcıları PCP'ne karşı profilaksisi almalıdır. Standart profilaksi haftada iki/üç kez trimetoprim/sülfametoksazol tabletin günde iki kez alınmasıdır (238). Kanıtlı ilaç allerjisi olması halinde veya kemik iliği rezervi sınırlı olan hastalarda alternatif olarak dapson günde 100 mg oral başlanabilir (239). Dapson profilaksisi başlanmadan önce glukoz-6-fosfat dehidrojenaz seviyesi kontrol edilmeli ve uzun süreli kullanım gerekiyorsa methemoglobinemi için izlenilmelidir (240). Ayrıca alternatif olarak pentamidin 4 mg/kg IV veya 300 mg nebül olarak 4 haftada bir veya atovakuon 750 mg günde iki kez uygulanabilir (239,241,242). PCP profilaksisi, otolog alıcılar için toplam 6 ay boyunca ve allojenik alıcılarda tüm immünsüpresif tedavinin kesilmesine kadar devam etmelidir (219).

(6). Viral Hepatitler

Hepatit B virüsü (HBV) enfekte olan hastalara (HBV yüzey antijeni ve / veya HBV DNA pozitif) HR öncesi lamuvidin, entekavir ya da tenefovir tedavisi başlanmalıdır (219,243). Tedavi ile birlikte karaciğer enzimleri ve HBV DNA takibi yapılmalıdır. Antiviral tedaviye, otolog alıcılarda nakilden sonra en az 6 ay ve allojenik alıcılarda immünsüpresif tedavinin kesilmesini takiben en az 6 ay devam edilmelidir. Nakil öncesinde hepatit C virüsü (HCV) enfekte olan (HCV RNA pozitif) hastalar, endike olduğunda karaciğer biyopsisi dikkate alınarak, altta yatan siroz kanıtı açısından Hepatoloji Bilim Dalı ile birlikte değerlendirilmelidir. Siroz veya hepatik fibrozu belgelenmiş hastalar, CY veya TBI içermeyen HR almalıdır, çünkü bu rejimler ile VOH riski artar. Hepatit A seroprevalansı toplumdan topluma değişmektedir. Tek başına anti-HAV IgG pozitifliğinin nakil üzerine olumsuz bir etkisi yoktur. Taramalarda alıcıda anti-HAV IgM pozitifliği varsa MA HR sonrasında VOH riski artacağından nakil ertelenmelidir. Vericide anti-HAV IgM pozitifliği varsa alıcıya bulaş riski ve artmış mortalite nedeni ile nakil ertelenmelidir. Hepatit A'lı kişi ile temas eden ve hepatit A hastalığı şüpheli olan alıcılara maruziyet sonrası Hepatit A Ig kullanılmalıdır (230).

8. ENGRAFTMAN VE KİMERİZM

a. Engraftman

HKHN yapılan hastalarda HR ile gelişen aplazi sonrası hücre serilerinin yeniden ortaya çıkması ve kalıcı verici hematopoezinin kurulması engraftman olarak tanımlanır. Engraftmanı miyeloid seri, eritroid seri ve trombosit engraftmanı olarak üç ayrı başlıkta iiceleyebiliriz. Nötrofil sayısının 3 gün üst üste $500/\text{mm}^3$ üzerinde olduğu dönemde ilk gün nötrofil engraftman günü olarak tanımlanır. Trombosit engraftman günü ard arda 7 gün trombosit sayısının $20.000/\text{mm}^3$ üzerinde olduğu dönemdeki ilk gündür (244). Transfüzyon desteği olmadan en az 8 gr/dL'lik hemoglobin (Hgb) seviyesi, eritroid hücre engraftmanı için kabul edilen sınırdır. 288 HLA tam uyumlu kardeş PKKH nakilli ve 536 HLA tam uyumlu kardeş Kİ kaynaklı nakil olan hastayı karşılaştıran büyük bir retrospektif çok değişkenli çalışmada, PKKH'de Kİ nakillerine kıyasla nötrofil ve trombosit engraftmanı daha hızlı olduğu gösterilmiştir (245). Bir EBMT çalışmasında engraftman için ortalama süre olarak PKKH için 12 gün ve Kİ için 15 gün olarak saptanmıştır (246). Kordon kanı nakillerinde gecikmiş engraftman beklenmektedir.

Primer graft yetmezliği, engraftmanın +28. günden sonraki herhangi bir zamanda elde edilememesi olarak tanımlanır. Sekonder (geç) graft yetmezliği ise başlangıçta engraftman kriterlerini karşılayan ancak daha sonra en az iki hücre grubunda graft fonksiyonunu kaybeden hastalarda ortaya çıkar. Sekonder graft yetmezliği İYHR sonrası dha yaygındır (247). Graft yetmezliği nedenleri arasında; rezidüel hasta immünitesi, kemik iliği stromal defektleri, persistan veya progresif malignite, düşük verici kök hücre sayısı, ilaç yan etkileri, enfeksiyon veya GVHH ile ilişkili graft reddi bulunur (248–250). Bir otolog nakilden sonra kalıcı engraftmanın tek belirleyicisi kök hücre sayısıdır ve engraftman başarısızlığı son derece nadirdir. AHKHN’de engraftman oluşmasında hasta ile verici arasındaki HLA uyumu, transplant edilen T hücre ve total kök hücre miktarı önemlidir. Geçmişte TCD nakillerde yüksek graft yetmezliği olduğu görülmüştür. Periferik kan kullanılarak yapılan AHKHN’de kemik iliği kullanılarak yapılan nakillere göre 5-10 kat daha fazla CD34+ kök hücre sağlanabilmektedir. Bu uygulamanın kullanılmasıyla birlikte graft yetmezliği oranı giderek azalmaktadır.

b. Kimerizm

Kimerizm, bir organizmada birden fazla zigottan köken alan hücrenin birlikte bulunması durumudur. AHKHN sonrasında verici ve alıcı hücrelerinin ayırımında, graft kinetiğinin belirlenmesinde ve hastalık relapsının öngörülmesinde büyük bir önem taşımaktadır. İYHR ile yapılan AHKHN’de, alıcı hematopoezi tam baskılanmayabilir; sonuç olarak hastaların önemli bir yüzdesi nakilden sonraki birkaç ay boyunca tam verici hematopoezine dönüşmeden önce karışık verici/alıcı hematopoetik kimerizmi gösterir (114,251). AHKHN'den sonra herhangi bir dönemde verici T hücre kimerizminin %5'in altına düşmesi sonucunda graft yetmezliği ortaya çıkar. Verici T hücresi kimerizmi %5-95 arasında olduğunda "karışık kimerizm" olarak adlandırılmaktadır. Verici kimerizminin %95 veya üzerinde olması "tam kimerizm" olarak tanımlanır. Başlangıçta, kimerizmin seri analizini kullanan birçok pediatrik çalışma mikst kimerizm saptanan hastaların gelecekte lösemilerinin relaps riskinin arttığı göstermiştir. Daha sonra yapılan çalışmalarda immünoterapötik müdahaleler, örneğin immünsüpresyonun kesilmesi veya DLI ile mikst kimerizmin tam kimerizme dönüştürülebileceği, GVT etkisinin geri kazanılabileceğini ve birçok hastanın açık hematolojik relaps geliştirmesinin önlendiğini göstermiştir (252,253).

9. AŞILAMA

HKHN sonrası antijene özgü oluşan antikorlarda bir düşüş olmakta ve bu nedenle hasta enfeksiyonlara açık hale gelmektedir. Alıcı yeniden aşılanmadığında allojenik veya otolog HKHN’nden sonraki 1-10 yıl içinde aşı ile önlenabilir hastalıklara özgü antikorlarda (örneğin, tetanoz, çocuk felci, kızamık, kabakulak, kızamıkçık) düşüş görülür (254). Genel olarak HKHN uygulanan kişiler nakil öncesi aşılama ve vericinin aşılanma öyküsünden bağımsız olarak “hiç aşılanmamış” olarak kabul edilirler (230,254,255). HKHN alıcılarının aynı yaştaki sağlıklı bireylere kıyasla enfeksiyon riski arttığı ve enfeksiyonların bazıları yaşamı tehdit edecek boyuta gelebileceği için, bu durum ancak aşılama ile önlenabilir (256). Hastaların %30-100’ü nakilden 1 yıl sonra spesifik humoral bağışıklığı kaybeder (257–260). Tüm HKHN hastaları için belirlenmiş rutin bir aşı programı yoktur, her merkez kendi aşılama programını oluşturmaktadır (5). Nakil öncesi aşılama, uzun süreli bağışıklığı korumak için etkili değildir. Hastaların çoğu HKHN sonrası bağışıklıklarını kaybedecektir. Canlı aşılardan kök hücre toplamasından önceki 4 hafta içinde yapılması önerilmemektedir. Vericinin, alıcıya karşı risk oluşturmaması için aşılanması önerilmemektedir (255). Genel bir kural olarak, nakilden geçen süre arttıkça aşıya yanıt oranı arttığı için nakilden 12 ay sonra uygulama daha iyi yanıtlarla ilişkilidir. Uluslararası aşılama konsensus önerileri Tablo X’de özetlenmiştir (261,262). Çalışmalarda çeşitli aralıklar kullanıldığından, dozlar arasında spesifik aralık önerilemez. Genel olarak, dozlar arasında en az 1 ay makul olarak kabul edilebilir. Kendi merkezimizde aşılama nakilden 1 yıl sonra uygulanmaktadır (Tablo XI). Hepatit B aşılmasının 3 dozu tamamlandıktan 1 ay sonra anti-HBs testi ile antikor gelişip gelişmediği kontrol edilmelidir. GVHH veya immünsüpresif tedavinin devam etmesi özellikle polisakkarid yapıdaki aşılarda aşı yanıtında bir azalma ile ilişkilendirilmiştir. Uluslararası kılavuzlar aşı uygulaması zamanlaması için GVHH hastalarında farklı önerilerde bulunmaktadır. Uluslararası uzlaşi kılavuzları, herhangi bir şiddet derecesinde devam eden aktif veya kontrol altında kronik GVHH olan hastalarda canlı olmayan aşılarda aşılardan ertelenmemesini önermektedir (254). Bizim merkezimizde GVHH hastalarında uygulanan aşılama takvimi Tablo XII’de özetlenmiştir. Bununla birlikte, kronik GVHH’nda Uluslararası Klinik Uygulama Konferansı, GVHH hastalarında aşılamadan ertelenmesini önermektedir; hastalar üç ajanlı immünsüpresif tedavi veya bir kombinasyon tedavisinin parçası olarak vücut ağırlığına göre >0.5 mg/kg prednizolon veya eşdeğeri bir tedavi alıyorsa aşıya daha iyi bir antikor yanıtı oluşması için immünsüpresif tedavinin ikili tedaviye veya vücut ağırlığının <0.5 mg/kg prednizonuna dozuna düşene kadar ertelenmesi önerilmektedir (262). Sonuç olarak aşılama 3 aydan fazla ertelenmemelidir ve bu durum herhangi bir şiddet

derecesinde devam eden aktif veya kontrol altındaik kronik GVHH olan hastalar için geçerlidir (262).

a. İnfluenza Aşılması

İnfluenza enfeksiyonu sık görülen bir enfeksiyon olup HKHN yapılan hastalarda antiviral tedaviye rağmen alt solunum yolu enfeksiyonuna sebep olabilir ve böylece mortaliteye sebep olur (263–265). 2009 yılında H1N1 pandemisinde HKHN sonrası gelişen influenza olgularında mortalite %6 olarak saptanmıştır (265). Nakilden 6 ay sonra trivalan influenza aşısı ile aşılanmış 177 hasta içeren bir çalışmada koruyuculuk gösterilmiştir (266). Lenfopeni, hipogamaglobulinemi, GVHH, immünsüpresifler ve rituksimab tedavisi aşı yanıtını olumsuz etkilemektedir. Aynı zamanda influenza nakilden yıllar sonra da ağır seyredabilmektedir. Bu yüzden tüm HKHN yapılan hastalar inaktif influenza aşısı ile her yıl aşılanmalıdır.

b. Pnömonokok Aşılması

AHKHN sonrası erken ve geç pnömokok enfeksiyonu insidansı sırasıyla 2.03/1000 ve 8.63/1000'dir. Nakil sonrası pnömokok enfeksiyonu görülme sıklığı yıllık 8.2/1000 iken, kronik GVHH olanlarda bu oran 20.8/1000 olarak saptanmıştır (267). Mortalite ise %11-21 arasında değişmektedir (261). Sonuç olarak, *S. pneumoniae*, özellikle allojenik nakil yapılan hastalarda ve GVHH olan hastalarda nakil sonrası geç morbiditenin önemli bir nedenidir. Polisakkarid (PPSV23) ve konjuge (PCV13) aşı olmak üzere iki tür pnömokok aşısı bulunmaktadır. PPSV23 ile özellikle kronik GHHH varlığında aşılama 12. aydan önce yeterli antikor yanıtı oluşturmamaktadır (268–270). PCV13 ile nakil sonrası 3-6. aydan sonra aşılama başlanması ve toplam 3 doz PCV13 aşılamasından sonra daha fazla serotipi kapsamak amacıyla 12. Aydan sonra PPSV23 ile rapel önerilmektedir.

c. Haemophilus İnfluenza Aşılması

Haemophilus influenza, nakilden hemen sonra kapsüler antikorların koruyucu titrede olmaması nedeniyle pnömoni, sinüzit ve bakteremiye neden olabilir (271). 'ECIL' (Lösemideki Enfeksiyonlarda Avrupa Konferansı) grubu, HKHN'den 3 ay sonra 1 aylık aralıklarla üç doz Hib aşısı veya HKHN'nden 6 ay sonra toplam aşı sayısını azaltmak için alternatif olarak üç doz kombine difteri-boğmaca-tetanoz-Hib (DTP-Hib) aşısı önermektedir (261).

d. Difteri, Tetanoz, Boğmaca Aşılması

Difteri ve tetanoz aşılı genellikte birlikte bulunur. Difteri toksoid oranına göre eğer azaltılmamışsa TD; azaltılmış ise Td olarak adlandırılır. Yüksek dozlarda difteri toksoid içeren aşılar, yan etki riskinin artması nedeniyle sağlıklı yetişkinler için önerilmemesine rağmen, bu aşılar, AHKHN'nden sonra düşük doz (Td) toksoid aşılarından daha iyi koruma sağlayabilir. Bu nedenle, her yaş için TD aşılı önerilmektedir (272). 'ECIL grubu', HKHN'nden 6 ay sonra 1-2 ay arayla üç doz difteri-tetanoz aşısı önermektedir (218).

e. Hepatit B Aşılması

Vericinin daha önce HBV'ne karşı bağışıklık kazanmış olması veya alıcının nakilden önce aşılanmış olması hastayı HKHN sonrası korunmamakla beraber alıcıların yarısı işlemten sonraki 6 ay içinde antikorlarını kaybetmektedir ve % 90'ında 5 yılda HBV'ne karşı koruyuculuk kalmamaktadır. Nakil öncesi koruyucu antikor yanıtı olsun olmasın nakil sonrası HBV'e karşı antikor titresi 10 IU/mL'nin altına düşen bireylerde 6. aydan itibaren toplam 3 doz aşılaması önerilmektedir (254).

f. Canlı Aşılar

Genel kural olarak, tüm canlı aşılar kontrendikedir. Oral polio aşısı, BCG, oral tifo, herpes zoster aşısı, intranazal influenza aşısı, oral rotavirüs aşısı uygulanmamalıdır. İstisna olarak sarıhumma, kızamık, kızamıkçık, kabakulak ve suçiçeği gibi canlı-atenue aşılar ise nakil sonrası herhangi bir immünsüpresif ajan kullanılmıyorsa ve GVHH hastalığı yoksa 24. aydan sonra yapılabilir. (273–275).

g. Diğer Aşılar

Human papilloma virüs (HPV) aşılı özellikle 11-26 yaş arası kadınlara nakil sonrası 6-12. aydan sonra 3 doz şeklinde uygulanabilir (276,277).

Tablo X: Uluslararası Aşılama Konsensus Önerileri

Aşı	Doz Sayısı	HKHN Sonrası Aşı Yapılma Zamanı	Kanıt Düzeyi
İnfluenza (inaktif)	1 2 (9 yaşından küçük çocuklar veya HKHN'nden altı aydan az süre olanlar) (CIII)	4-6 ay Yıllık, ömür boyu mevsimsel aşılama	AII
- Kızamık - Kabakulak - Kızamıkçık (Seronegatif, gebelik potansiyeli olan kadınlar)	1 (Çocuklarda 2 doz)	24 ay	AII (Çocuklar) BII (Seronegatif erişkinler) CIII BIII
Hepatit B aşısı (Ülkedeki genel toplumsal önerilere göre hareket edilir)	3	6-12 ay	BII
Human papilloma virüsü (HPV)	Ülkedeki genel toplumsal önerilere göre hareket edilir		CIII
İnaktif Polio	3	6-12 ay	BII
Konjuge Pnömonokok (PCV 13)	3	3-6 ay	BI
-Polisakkarid pnömonokok aşısı (PPSV23)	1	Son PCV'den 6 ay sonra	BII
-GVHH durumunda, bu 4. doz için PPSV23 yerine PCV 13 kullanın	1		CIII
Konjuge Meningokok (Ülkedeki genel toplumsal önerilere göre hareket edilir)	1	6-12 ay	BII
Konjuge Haemophilus influenzae	3	6-12 ay	BII
Difteri-tetanoz (Td yerine DT tercih edilir)	3	6-12 ay	BII
Boğmaca (aselüler) (Tdap yerine DTaP tercih edilir)	3	6-12 ay	CIII

Tablo XI: Merkezimizde Uygulanan Aşılama Takvimi

Nakilden 12 ay sonra	13 ay sonra	14 ay sonra	17 ay sonra	19 ay sonra	24 ay sonra
Konjuge Pnömonokok Aşısı		Konjuge Pnömonokok Aşısı	Konjuge Pnömonokok Aşısı		Polisakkarid Pnömonokok Aşısı
İnaktif Polio, Difteri, Boğmaca, Tetanoz, H.influenza Aşısı		İnaktif Polio, Difteri, Boğmaca, Tetanoz, H.influenza Aşısı	İnaktif Polio, Difteri, Boğmaca, Tetanoz, H.influenza Aşısı		
Meningokok Aşısı					
	Hepatit B aşısı (HbsAg, anti-HBs, anti-HbcIgG negatif ise)	Hepatit B aşısı		Hepatit B aşısı	
					MMR (Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak Aşısı)
İnfluenza A (inaktif)	Yılda bir ömür boyu devam edilmelidir				

Tablo XII: Kronik GVHH Olgularında Kullandığımız Aşılama Takvimi

Aşı	Doz Sayısı	Uygulanma zamanı
İnfluenza	1	Yılda bir kez mevsimsel grip dönemlerinde, ömür boyu
Pnömonokok aşısı Konjuge pnömonokok aşısı Polisakkarit aşı	4	Nakilden en erken 1 yıl sonra 0,2,5. Ay 12. ay (5 yılda bir rapel doz)
H. influenza Aşısı	2	Nakilden sonra 2. ve 6.yıllarda
Hepatit B aşısı (HbsAg, anti-HBs, anti-HbcIgG negatif ise)	3	Nakiden 1 yıl sonra 0,1 ve 6 aylarda

10 HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI ERKEN DÖNEM KOMPLİKASYONLAR

a. Akut GVHH

Akut GVHH, HKHN sonrası 100 vericinin bağışıklık hücrelerinin konakçı dokulara karşı reaksiyonu ile karakterize bir sendromdur. Aktive olmuş verici T hücreleri, preparatif rejimle başlayan bir enflamatuvar kademedan sonra konak epitel hücrelerine zarar verir. Akut GVHH'nın özellikle İYHR kullanılarak yapılan AHKHN sonrası 100.günden sonra gelişebileceği hatta kronik GVHH'nın akut GVHH'ndan önce ortaya çıkabileceği bilinmektedir. O nedenle tanı sırasındaki zamanlamadan ziyade klinik belirtiler ve histolojik bulgular ile ayırımının yapılması önerilir (278). HKHN alıcılarının yaklaşık % 35-50'si akut GVHH gelişmesi beklenmektedir. Kesin risk, kök hücre kaynağına, hastanın yaşına, HR ve kullanılan GVHH profilaksisine bağlıdır.

Akut GVHH, AHKHN'nin en ciddi ve zorlu komplikasyonlarından biri olmaya devam etmektedir. Akut GVHH gelişebilmesi için graft immünolojik olarak yeterli hücreler içermelidir, alıcı vericide bulunmayan doku antijenlerini bulundurmaldır ve alıcı nakledilen hücrelere karşı etkili bir cevap oluşturmayacak şekilde immünolojik olarak baskılanması gerekmektedir (279). Akut GVHH gelişimi için en önemli risk faktörü, verici ve alıcı arasındaki HLA uyumsuzluğunun derecesidir. HLA tam uyumlu kardeş vericiye kıyasla HLA tam uyumlu akraba dışı vericiden nakil yapılması akut GVHH insidansını arttırmaktadır. Bu durumun minör doku uyumluluk kompleksindeki antijenlerinde artan uyumsuzluk veya fenotipik olarak eşleşen majör doku uyumluluk kompleksinde tanınmayan farklılıklar ile ilişkili olduğuna inanılmaktadır (280). Akut GVHH gelişimi için diğer risk faktörleri arasında HR yoğunluğu, TBI kullanımı, hasta yaşı ve kök hücre kaynağı yer alır. Profilaktik rejimlerin kullanımına bağlı olarak uyumlu kardeş vericilerden nakil yapılan hastalarda grade II-IV akut GVHH olasılığı %20-40'tır (245). Akraba dışı vericilerden nakil yapılan hastaların ise %30-50'sinden fazlasında akut GVHH görülebilir (281,282). Ağır akut GVHH (grade III-IV), akraba vericiden nakil yapılan hastaların %20'sinden fazlasında görülmekle beraber akraba dışı vericilerden nakil yapılan hastaların ise %35'inden fazlasında ortaya çıkar (281,282). İYHR, doku hasarı ve sitokin salınımını daha az ortaya çıkardığı için daha düşük oranda akut GVHH'na neden olur.

Akut GVHH'de en sık tutulan organ cilt olup akut GVHH hastalarının %75'inde görülür, %44'ünde ise tek bulgudur (283). Cilt GVHH tipik tutulumu yüz, boyun, avuç içi ve ayak tabanlarını içeren makülopapüler döküntüdür. Bazen eritrodermi tarzında tüm vücudu

etkileyebilir. Ağır olgularda büllöz tutulum gelişebilir. Histolojik bulguları arasında dermal kriptaların tabanında apoptoz, diskeratoz bulunmakla beraber perivasküler alanda veya diskeratotik keratinositlere bitişik olarak lenfosit infiltrasyonu görülebilir.

Akut GVHH'nda ikinci en sık görülen tutulum yeri GİS'dir (283). Üst GİS tutulumunda bulantı, kusma, anoreksi, kilo kaybı, alt GİS tutulumunda abdominal kramp, kanlı veya kansız ishal ortaya çıkabilir. Bazı olgularda her iki sistem birden etkilenebilir. GİS tutulumlu akut GVHH'nda nakilden sonraki birkaç hafta içerisinde kemoradyoterapi etkisine benzer şekilde belirtiler ortaya çıkarabildiği için ayırım yapmak zor olabilmektedir. +20. günden önce ortaya çıkan akut GVHH ile MA HR ilişkili GİS hasarını endoksopik veya histolojik olarak ayırmak genellikle zordur. Üst GİS tutulumu olan akut GVHH'nın semptomları hafif olabildiği ve nakil sonrasında anoreksi ve bulantı spesifik olmayan semptomlar olduğu için muhtemelen yetersiz tanı almaktadır. Üst GİS tutulumlu akut GVHH, düşük doz kortikosteroide dramatik yanıt verdiği için tanı konulması klinik olarak oldukça önem arz eder. Alt GİS tutulumlu akut GVHH, AHKHN'nin daha ciddi bir komplikasyonudur. Distal ileum ve kolon tutulumunda sulu ishal, kanama, karın ağrısı ve ileus gelişebilir. Dışkı genellikle yeşil renkli, mukoid ve suludur. Bu hastalarda ağrı ve kanama ile birlikte günde birkaç litreye varabilen ciddi ishal görülebilir. Akut GVHH ishali, epitel hasarlanmasına bağlı olarak sekretuar tiptedir ve tipik olarak 24 saat devam eder. Alt GİS tutulumlu akut GVHH şüphesi olan hastalar mümkün olan en kısa sürede endoskopik görüntüleme yapılmalı ve histopatolojik değerlendirmelidir Mukozal erozyon endoskopik bir bulgudur ve kötü prognozla ilişkilidir (284). Gastrik, antral ve rektal biyopsilerde kriptaların tabanında apoptotik hücrelerin görülmesi ve lenfositik infiltrat varlığı önemli tanısal özelliklerdir.

Akut GVHH'nda en az etkilenen organ karaciğerdir. Akut GVHH'nda karaciğer %20'den az tutulur (283). Daha çok bilirubin ve alkalen fosfataz (ALP) düzeylerinde beklenir ancak akut hepatitik düzeyde transaminaz artışı da gözlenebilir. Histopatolojik verikasyon tanı için gerekli olmasına rağmen günümüzde invaziv işlem riskinin yüksek olması nedeniyle biyopsi yapılması fazla tercih edilmemektedir. Karaciğer tutulumlu akut GVHH ilişkili en yaygın histolojik bulgu safra kanalı hasarı ve kolestaz ile sonuçlanan safra kanalı kaybıdır (285). Ayrıca portal bölgede lenfositik infiltrasyon ve perikolanjit görülebilir.

Akut GVHH, organ tutulumunun sayısına ve kapsamına göre düzenlenir. Mevcut evreleme sistemi 1994 yılında geliştirilmiştir (286). Son veriler, hastaları komplikasyonlar ve mortalite için risk kategorilerine ayırabildiğinden derecelendirme sisteminin kullanımını desteklemektedir. Bu sistemde hastalar, üç organdaki tutulum derecesine veya aşamasına bağlı olarak dört grade (I-IV) olarak sınıflandırılır. Deri, ilgili vücut yüzeyinin yüzdesi ile, karaciğer

bilirubin düzeyi ve gastrointestinal sistem ishal miktarı ile aşamalandırılır. Tablo XIII'te modifiye Seattle Glucksberg kriterleri özetlenmiştir (287).

Akut GVHH için ilk basamak tedavi kortikosteroidlerdir. Kortikosteroidler lenfolitiktir ve inflamatuvar sitokin salınımını azaltır. Diğer tedavi ajanlarının kortikosteroidlere üstünlüğü gösterilememiştir (288).

Tüm vücut yüzeyinin %50'sinden daha az tutulumlu cilt akut GVHH (evre 1 veya 2, grade I akut GVHH) sadece topikal steroidler yeterli olabilmektedir. Sistemik tedavi gerektiren akut GVHH için standart birinci basamak tedavi, 1-2 mg/kg/gün dozunda metilprednizolon veya prednizondur. Daha yüksek dozlarda metilprednizolon, grade III ile IV akut GVHH'na progresyonu önlememekle birlikte OS'ı etkilemez (289). Grade II-IV akut GVHH için başlangıç dozu 2 mg/kg/gün metilprednizolon olarak önerilir (289,290). Bu dozda 7-14 gün kullanıldıktan sonra doz kademeli olarak azaltılmalıdır. Hafif üst GİS tutulumlu akut GVHH'nda 1 mg/kg/gün dozunda kortikosteroid tedavisi yeterli olup daha yüksek dozların uzun süreli yanıtı arttırmayıp enfeksiyon riskinde artışa neden olduğu bilinmektedir. Glukokortikoidlerle birinci basamak tedaviden sonra hastaların %50'sinden daha azında akut GVHH'nın tam iyileştiği bilinmektedir. Glukokortikoide dirençli akut GVHH tanılı olgularda uzun süreli OS olasılığı düşüktür (291). Tedavi genellikle bulgu ve semptomların tamamen kaybolmasına kadar sürdürülür.

Glukokortikoid tedavisine refrakter akut GVHH olan hastalar için standart ikinci basamak tedavi yoktur. Steroide cevabın beklenenden az olduğu durumlarda immünsüpresifler kullanılabilir. ATG en iyi bilinen ajanlardan biridir. Cilt tutulumlu akut GVHH tanılı bazı hastalar ekstrakorporeal fotofereze (EKF) yanıt vermektedir. EKF lenfositlerin toplandığı ve 8-metoksipsoralen (lenfositlerin DNA'sına eklenen) ile karıştırıldığı ve ultraviyole ışığa maruz kaldıklarında apoptoza duyarlı hale getiren immünomodülatör bir prosedürdür. Lenfositler daha sonra hastaya tekrar verilmektedir. Mezenkimal kök hücreler, MMF ve TNF blokajını da içeren farklı tedaviler akut GVHH'nın ilk basamak tedavisinde glukokortikoidlerle kombine edilmiştir ancak bu kombine tedaviler tek başına kortikosteroid tedavisine daha üstünlüğü gösterilememiştir (292). Randomize çalışmalarda daklizumab, inolimomab, CD5 spesifik immunitoksin ve infliksimab tedavilerinin kortikosteroidlerle birlikte kullanılmasının ek fayda sağlamadığı gösterilmiştir (292-296).

AHKHN uygulanan tüm hastalar GVHH için profilaksi gerektirir. MA AHKHN'de en sık kullanılan rejim, genellikle +1, +3, +6 ve +11. günlerde verilen kısa süreli MTX ile bir kalsinörin inhibitörünün (Siklosporin veya TAK) kombinasyonudur (297). Standart Siklosporin/MTX GVHH profilaksisine karşı yapılan randomize bir klinik çalışmada, ATG

alan hastalarda daha düşük akut ve kronik GVHH oranları bildirmesine rağmen, NİM ve OS'da farklılık gözlenmemiştir (298).

Tablo XIII: Modifiye Seattle Glucksberg kriterleri

EVRE	Cilt	Karaciğer	GİS
0	GVHH döküntüsü yok	Bilirubin<2 mg/dl	<500 ml/gün sulu dışkılama veya persistan kusma
1	VYA'nın %25'inden az makülopapüler döküntü	Bilirubin:2-3 mg/dl	500-999 ml/gün sulu dışkılama veya üst GİS biyopsi bulgusuyla birlikte persistan kusma, bulantı veya anoreksi
2	VYA'nın %25-50'sinde makülopapüler döküntü	Bilirubin:3.1-6 mg/dl	1000-1500 ml/gün sulu dışkılama
3	VYA'nın %50'sinden fazla makülopapüler döküntü	Bilirubin:6.1-15 mg/dl	Günde 1500 ml'den fazla sulu dışkılama
4	Generalize eritroderma ve bullöz formasyon	Bilirubin >15 mg /dl	Ciddi karın ağrısı (ileusla birlikte veya tek başına)
DERECE			
1	Evre 1-2	Yok	Yok
2	Evre 3 veya	Evre 1 veya	Evre 1
3	-	Evre 2-3 veya	Evre 2-4
4	Evre 4 veya	Evre 4	-

b. Enfeksiyonlar

HKHN sonrası görülen enfeksiyonlar, nakil başarısını etkileyen önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden biridir. HKHN sonrası immün yetmezliğin derecesine, patojenlere maruz kalmaya ve nakilden bu yana geçen süreye bağlı olarak çeşitli enfeksiyonlar için önemli risk altındadır. Bunu önlemedeki temel prensip, tüm bakteriyel, fungal ve viral enfeksiyonların önlenmesi, hızlı tanı ve tedavidir. Bu temel ilkeler geniş kabul görse de, bunları uygulamak için izlenen strateji, nakil hekimleri ve merkezleri arasında büyük farklılıklar göstermektedir. Enfeksiyonun ortaya çıkmasını belirleyen faktörler, nötropeni, nakil sonrası immünsüpresyon ve steroid tedavisi gerektiren akut veya kronik GVHH'dır. Erken dönem enfeksiyonlar için risk faktörleri nötropeni süresi, HR ilişkili oral ve GİS mukozitinin ağırlığı, nötrofil engraftmanı öncesi dönemdir. Nötrofil engraftmanı sonrası, B ve T hücresi aracılı bağışıklık yetersizlikleri devam eder ve fırsatçı enfeksiyonlara duyarlılığı artırır. Kronik GVHH, yıllarca sürebilen

kronik B ve T hücresi immün yetersizlikleri ile ilişkili olmakla beraber Ig üretimi ve retiküloendotelial fonksiyonda bozukluğa yol açabilir (299).

(1). Bakteriyel Enfeksiyonlar

Bakteriyel patojenler, nötropeni sırasında ilk enfeksiyonların% 90'ından fazlasını oluşturur. Gram negatif bakteriler, nötropeni sırasında en virülan bakteriyel patojenlerdir ve tarihsel olarak morbidite ve mortalitenin başlıca nedenleri olmuşlardır. Geçtiğimiz 25 yıl içinde, gram negatif organizmaların neden olduğu enfeksiyonların yüzdesi % 70'ten % 30'a kadar düşmüşken son on yılda birkaç merkez, Gram negatif bakteriyel enfeksiyonların oranında artış olduğunu bildirmiştir (300,301). En yaygın Gram negatif bakteriler *E. coli*, *Klebsiella spp.* Ve *P. aeruginosa*'dır. Birçok organizma için giriş kapısı, gastrointestinal sistemin hasarlı mukozasıdır. Perianal fissürler veya deri bozulması, özellikle *P. aeruginosa* için diğer potansiyel kaynaklardır. Bazen, intravenöz kateterler Gram-negatif bakteriler için bir giriş yeri olabilir. Tedaviye cevap vermeyen hastalar için venöz kateterlerin çıkarılması gerekebilir.

Önleyici stratejiler kurumdan kuruma farklılık gösterse de, bu hastalarda antibiyotik profilaksisi sıklıkla kullanılmaktadır. Kinolon grubu antibiyotikler (örneğin, günde iki kez 500 mg siprofloksasin) ciddi gram-negatif enfeksiyon riskini azaltmak için bazı merkezler tarafından kullanılır, ancak bunu destekleyen kanıtlar kesin değildir ve uygulama, bölgesel ilaca dirençli organizmaların prevalansı ve duyarlılığı ile ilgili mikrobiyologların tavsiyesi ile yönlendirilmelidir. Alfa hemolitik streptokoklar sıklıkla oral mukozada bozulması ile bakteriyemiye sebep olurlar. Bu nedenle, kemoterapi veya radyoterapiye bağlı stomatitli hastalar veya HSV'nin neden olduğu mukozal ülserleri olan hastalar özellikle risk altındadır. Birkaç büyük seride, HKHN popülasyonlarında% 15-25 oranında bakteremi oranları bildirilmiştir (302–305). Gram pozitif bakteriler, Gram negatif bakterilerden daha az virülan olmasına rağmen, α - hemolitik streptokok bakteremilerinin yaklaşık% 10'u, hızlı antimikrobiyal tedavi ile bile ölümcül olabilen toksik şok benzeri bir sendromla ilişkilidir (303,304,306). Hastalar, *Pneumocystis jirovecii* enfeksiyonunu önlemek için nötrofil engraftmanı sırasında kotrimoksazol (haftada üç günde iki kez 480 mg) almalıdır. Kortimoksazole alerjisi varsa, nebulize pentamidin (ayda 300 mg) kullanılabilir, ancak bunun Pnömosistis pnömonisinde tam koruma sağlamadığı ve bu nedenle bazı merkezlerin dapson kullanmayı tercih ettiği unutulmamalıdır. Süperenfeksiyon nedenleri arasında mantar patojenleri ve *Clostridium difficile* ile ilişkili ishal bulunur.

(2). Viral Enfeksiyonlar

Viral enfeksiyonlar AHKHN sonrası sık görülen komplikasyonlardır. HLA uyumsuzluğunun, akraba dışı vericiler, GVHH standart profilaksisi olarak ATG'nin geniş kullanımıyla AHKHN alıcıları viral enfeksiyonlar için artan risk altındadır (307–309). Profilaktik ve önleyici stratejilerin uygulanması latent virüslerin yeniden aktivasyonunu ve viral hastalıkların gelişimini sınırlar (310–312).

Herpes virüslerle enfeksiyon genellikle viral reaktivasyonun bir sonucudur. Sağlıklı popülasyonun % 80'i HSV-1 ve -2 enfeksiyon geçmişine sahiptir (313). Antiviral profilaksisi o yapılmadığı dönemlerde HSV-seropozitif hastaların% 80'i, antiviral profilaksi olmaksızın AHKHN'den sonra reaktivasyon geliştirmiştir (223). HSV, herpes stomatiti, özofajit, kemik iliği baskılanması, solunum yolu hastalıkları, hepatit ve ensefalit gibi bir çok tutulumla prezente olabilir (313). Asiklovir, transplant alıcılarında şiddetli mukokutanöz veya viseral HSV hastalığı için tedavi olarak önerilmektedir (313). Valasiklovir ve famsiklovir, HSV hastalıklarının daha az ciddi belirtileri için alternatifler olarak kabul edilir (313). Asiklovire dirençli HSV için önerilen ilaç foskarnettir (314).

CMV enfeksiyonu latent virüsün reaktivasyonundan, verici graftından veya kan transfüzyonlarından kaynaklanabilir. Ciddi CMV enfeksiyonunun gelişiminde en önemli risk faktörleri, ileri hasta yaşı, verici veya alıcıda nakil öncesi CMV IgG pozitifliği, alıcı ve verici arasında HLA uyumsuzluğu, akut GVHH varlığı, HKHN sonrası immün fonksiyonların geri kazanımında gecikme olmasıdır (315). CMV-seropozitif alıcıların yaklaşık % 75'i CMV reaktivasyonu geliştirir ve bu hastaların% 20-30'u müdahale olmaksızın CMV hastalığı geliştirir (314,316). CMV antijenemisine veya CMVV-DNA saptanmasına dayalı önleyici tedavi, AHKHN hastalarında CMV hastalığının gelişimini önemli ölçüde azaltır (316,317). Bununla birlikte, CMV hastalığının mortalitesi tedavilerde bile % 50'den fazladır (318,319). CMV enfeksiyonunun tanısı CMV viremisini, CMV sendromunu ve CMV uç organ hastalığını içerir (316). Tarihsel olarak, CMV antijeni (pp65) tespiti, CMV enfeksiyonunun tanısında yaygın olarak kullanılmıştır. Son zamanlarda PZR, yüksek duyarlılık nedeniyle tercih edilen tanı yöntemi olarak antijenemi testinin yerini almaktadır (315,316). AHKHN alıcıları, nakilden sonra haftalık olarak en az +100.güne kadar plazma CMV PZR analizleri ile izlenir. Bununla birlikte, enterit veya pnömoni gibi CMV hastalıkları nadiren negatif plazma CMV PZR'na rağmen gelişebilir. Sonuç olarak, CMV enterit veya pnömonisi, kan testlerinin negatif olması ile ekarte edilemez. CMV viremisine dayalı önleyici tedavi, nakilden sonra CMV hastalıklarının standart önlenmesi haline gelmiştir (316). Birinci basamak önleyici tedavi

CMV'nin tespit edilip edilmediğine bağlı olarak minimum 2 hafta süreli gansiklovirdir (316,320,321). Gansiklovir kemik iliği baskılanması yapması nedeniyle bakteriyel ve fungal enfeksiyonlarda artışa sebep olabilmektedir (322). Valgansiklovir, biyoyararlanımı iyi olan bir alternatiftir (323–325). Foskarnet ve sidofovir, ilaçla ilişkili toksisite göz önüne alındığında ikinci basamak profilaktik ajanlardır (316).

VZV reaktivasyonu, AHKHN'nden sonra risk altındaki hastaların %50'sinde görülür ve tipik olarak şiddetli ağrı ve dermatomal veziküller ile zona olarak ortaya çıkar. Nakil dmneminde hastalarla temas halinde olabilecek VZV-seronegatif bireylerin aşılması yapılmalıdır (313). VZV enfeksiyonunun tedavisinde asiklovir önerilmektedir (313). Asiklovirin VZV enfeksiyonunun ilerlemesini ve yayılmasını azalttığı gösterilmiştir (326,327). Brivudin veya famsiklovir ile tedavi, bağışıklığı baskılanmış popülasyonda etkilidir (328,329). Foscarnet ve sidofovir, asiklovire dirençli VZV enfeksiyonuna karşı alternatif ajanlardır (330).

EBV sağlıklı popülasyonda %80 oranında görülmektedir; daha çok asemptomatik ya da enfeksiyöz mononükleoz tablosuna yol açmaktadır. AHKHN alıcılarında ateş, uç organ hastalığı (pnömoni, ensefalit / miyelit ve hepatit) ile post transplant lenfoproliferatif hastalık (PTLH) gibi değişen bir dizi hastalıkla sonuçlanır (331). Bu hastalıklar arasında en yaygın olanı PTLH'tır (313,331). Yapılan çalışmalarda AHKHN alıcılarında 3 yıllık kümülatif EBV hastalığı insidansının % 15.6 olduğunu ve PTLH insidansının % 9.9 olduğu gösterilmiştir (331). EBV enfeksiyonunun tanısı, EBV viremisini, olası veya kanıtlı son organ hastalığını ve PTLH'yi içerir (313). Avrupa yönergelerine göre rituksimab, PTLH tedavisi için en yüksek önceliğe sahip bir tavsiyedir; diğer birinci basamak tedavi, immünosupresanların azaltılmasını, EBV spesifik sitotoksik T hücre tedavisi ve DLI'yi içerir (313). İkinci basamak tedavi olarak kemoterapi önerilmektedir (313).

(3). Fungal Enfeksiyonlar

İnvazif mantar enfeksiyonları (IFI), özellikle 1990'lardan beri yetişkinlerde ve çocuklarda AHKHN'yi takiben bulaşıcı morbiditenin önde gelen nedenleri arasındadır (332,333). Tıbbi açıdan önemli üç ana mantar sınıfı vardır: mayalar, küfler ve dimorfik mantarlar. Bir maya olan *Candida* spp. ve küf cinsi *Aspergillus* spp. HKHN alıcılarında tüm IFI'lerin% 80'inden fazlasına neden olur. Fungal enfeksiyonlar genellikle erken dönemde, engraftman olmadan önce gelişir. Özellikle AHKHN yapılan hastalarda ciddi takip yapılmalı ve yüksek klinik şüphe varlığında erken sistemik antifungal tedavi başlanmalıdır. Fungal enfeksiyon gelişimi için risk faktörleri arasında HKHN sonrası uzun süreli nötropeni, GVHH

tedavisi için yüksek doz kortikosteroidlerin kullanımı ve geçirilmiş mantar enfeksiyonu öyküsü bulunur. İleri yaş, splenektomi, alıcı CMV pozitifliği, TBI bazlı HR, candida kolonizasyonu, HLA uyumsuz veya akraba olmayan vericiden nakil, TCD da diğer risk faktörleridir. Mantar enfeksiyonu insidansı, coğrafi konum, yakın inşaat ve profilaktik rejimler dahil olmak üzere çeşitli faktörler nedeniyle nakil merkezleri arasında önemli ölçüde değişir. Son yirmi yılda, İFİ için epidemiyoloji ve riskler ve bu enfeksiyonların nasıl etkili bir şekilde önleneceği ve tedavi edileceği konusunda çok şey öğrenildi. Seattle'da iki farklı dönemde (1993–1997 ve 2003–2008) AHKHN uygulanan 2500'den fazla hastayı karşılaştıran geniş bir derleme, son kohortta hem Candida türleri hem de küflerin neden olduğu ölüm risklerinin daha düşük olduğunu göstermiştir (334). Flukonazol profilaksisi, invazif ve yüzeysel Candida albicans enfeksiyonlarının insidansını azaltır ve AHKHN alıcılarında 100 günlük mortaliteyi azaltır (335). GM-CSF ve G-CSF uygulanması ile HKHN sonrası nötropeni süresini kısaltmaktadır (336). Ancak bir meta-analiz, büyüme faktörlerinin kullanımının İFİ atak oranını azaltmadığını bu nedenle profilaksi için büyüme faktörlerinin kullanılması konusunda net bir öneride bulunulmamıştır (337).

Hepatosplenik kandidiyazis veya kandidemi gelişen hastalar genellikle lipozomal amfoterisin olmak üzere sistemik antifungallerle tedavi edilmelidir. Aspergillus enfeksiyonları genellikle engraftmandan önce veya kısa bir süre sonra ortaya çıkar. En yaygın manifestasyon, antibiyotiğe dirençli ateş, önemli ölçüde artmış C-reaktif protein (CRP) ve anormal akciğer radyografisi veya yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (HRCT) ile sıklıkla solunumsal semptomların yokluğunda ortaya çıkan invazif pulmoner aspergillozudur. HRCT'de kavitasyon veya 'halo' işareti kanıtı ya da periferik nodüler gölgelerin karakteristik radyografik özellikleri görülebilir. Bu durumda lipozomal amfoterisin veya vorikonazolün tedavisinin başlanması gerekmektedir. Fungal enfeksiyonlar için 2002 yılında Avrupa Kanseri Tedavi ve Araştırma Birliği (EORTC) ve Ulusal Allerji ve Enfeksiyon Hastalıkları Enstitüsü (NIAID) Mantar Enfeksiyonları Çalışma grubunun (MSG) oluşturduğu, klinik ve epidemiyolojik araştırmalarda kullanılmak üzere standart tanımlamalar yapılmıştır. Bu tanımlamalar 2008 yılında yeni ilaç ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesi için yenilenmiştir. HKHN uygulanan hastalarda ve malignite hastalarında İFİ tanısı için üç olasılık düzeyi belirlenmiş; kanıtlı, olası ve şüpheli İFİ olarak sınıflandırılmıştır (338). Kanıtlı İFİ tanısı mantarın dokuda histopatolojik inceleme veya kültür örneklerinde üretilmesi ile konulur. C. neoformans için ise kanıtlı İFİ tanısı BOS'da kapsül antijeni gösterilmesi veya BOS'da çini mürekkebi boyama yöntemiyle olmaktadır. Kanıtlı İFİ tanısı için üzerinde uzlaşılan nokta; enfekte dokuda mantar elemanlarının gösterilmesidir. Ayrıca kültürde mantarı tanımlamak gerekir (Tablo XIV) (338). Olası ve şüpheli İFİ tanısı için

üç kriter incelenmelidir. Bunlar hastanın riskini belirten; konak faktörü, klinik belirti ve bulgular ile mikolojik kanıt (kültür veya mikroskopik bakı, antijen testleri) olarak belirlenmiştir. Olası İFİ tanısı için konak faktörü ve klinik bulgularla birlikte Tablo XV’te belirtilen mikolojik kanıtların da bulunması gerekir (örn.serum galaktomannan, 1,3-b-D-glukan varlığı) (338). Şüpheli İFİ tanısı koyabilmek için uygun konak faktörleri ile birlikte İFİ kliniğine uyan yeterli sayıda bulguların bulunması gerekir. Bu hastalarda mikolojik kanıt yoktur (Tablo XV) (338).

Tablo XIV: Kanıtlı İFİ Tanı Kriterleri

Analiz ve Örneklem	Küf	Maya
Mikroskopik analiz: Steril materyal	Doku hasarı olan hif veya melaninli maya yapılarının izlendiği bölgelerden iğne aspirasyonu veya biyopsi ile alınan örneklerde histopatolojik, sitopatolojik veya direkt mikroskopik değerlendirme	Müköz membranlar dışında normalde steril olduğu bilinen ve maya yapılarının izlendiği bölgelerden iğne aspirasyonu veya biyopsi ile alınan örneklerde, histopatolojik, sitopatolojik veya direkt mikroskopik değerlendirme
Kültür: Steril materyal	Normalde steril olan ve klinik veya radyolojik olarak enfeksiyondan şüphelenilen bölgeden alınan örnekte kültürde küf veya siyah renkli maya hücrelerinin üretilmesi (Bronkoalveoler lavaj (BAL), sinüs kavite yıkama sıvısı ve idrar hariç)	Normalde steril olan ve klinik veya radyolojik olarak enfeksiyondan şüphelenilen bölgeden son 24 saat içinde alınmış örneklerde kültürde maya üretilmesi
Kültür: Kan	Enfeksiyon şüphelenilen hastada kanda küf üretilmesi (Örn. Fusarium)	Enfeksiyondan şüphelenilen hastada kanda maya (Örn. Cryptococcus veya Candida türleri) veya maya benzeri mantar üretilmesi (Örn. Trichosporon türleri)
Serolojik analiz: BOS	Uygun değil	BOS’nda kriptokok antijenlerinin tespit edilmesi dissemine enfeksiyonu gösterir.

Tablo XV: Olası İFİ için tanı kriterleri

Konak Faktörleri
➤ Fungal hastalığın başlangıç zamanına göre 10 günden uzun süredir nötrofil <500/mm³ olması ➤ AHKHN alıcısı olmak ➤ Allerjik bronkopulmoner aspergillozis hariç en az üç haftadır en az 0.3 mg/kg/gün prednizolon kullanımı ➤ Son 90 gün içinde siklosporin, TNF-alfa blokerleri, alemtuzumab gibi monoklonal antikor veya pürin analogu kullanımı olması. ➤ Hereditör immün yetmezlik sendromu olması (kronik granümatöz hastalık gibi)
Klinik Faktörler
➤ Alt solunum yollarında fungal enfeksiyon varlığı; üç Toraks HRCT bulgusundan en az birinin bulunması: Dens, düzgün sınırlı nodüler lezyonlar (halo işareti var veya yok), hava kresent bulgusu, kavite. ➤ Trakeobronşit varlığı ve bronkoskopik incelemede: Trakeobronşiyal nodül, ülserasyon, psödomembran, plak ve skar dokusunun varlığı. ➤ Sinonazal enfeksiyon; aşağıdaki üç sinüzit bulgusundan en az birinin bulunması: Göze vuran akut lokalize ağrı, siyah eskarlı nazal ülser, lezyonun sinüslerden çıkarak orbitaya yayılım göstermesi. ➤ MSS enfeksiyonu; iki bulgudan en az birinin bulunması: Görüntülemelerde fokal lezyon varlığı, MR veya BT’de meningeal tutulumun gösterilmesi. ➤ Dissemine kandidiyazis; kandidemiye takip eden iki hafta içinde aşağıdaki iki bulgudan en az birinin bulunması: Karaciğer veya dalakta küçük hedef benzeri abse odaklarının bulunması, oftalmolojik takiplerde ilerleyen retinal eksuda varlığı.
Mikolojik Faktörler
➤ Direkt testler (sitoloji, direkt mikroskopi veya kültür); balgam, BAL sıvısı, bronşiyal fırçalama, sinüs aspirat sıvısında aşağıdaki iki kritere uyacak şekilde küfün gösterilmesi: Küfü işaret eden mantar elemanlarının görülmesi ve/veya kültürde küf üretilmesi ➤ İndirekt testler (mantarın antijen veya hücre duvarı yapısının gösterilmesi) Aspergilloz: Serum, BAL sıvısı, plazma veya BOS’da galaktomannan antijen tespiti. Kriptokokkoz ve Zigomikoz dışında geri kalan İFİ: Serumda 1,3-b-D-glukan tespiti

c. Ven-Oklüzif Hastalık

GVHH ve CMV enfeksiyonu ile birlikte, veno-oklüzif hastalık (VOH) veya Sinüzoidal Obstrüksiyon Sendromu (SOS), kök hücre naklinden sonra en sık karşılaşılan ciddi komplikasyonlardan biridir. VOH, başlıca AHKHN sonrası olmak üzere nadiren otolog HKHN sonrası da gelişebilen ağırlı hepatomegali, sıvı retansiyonu, kilo artışı ve yüksek serum bilirubini ile karakterize, rejime bağlı hepatotoksisitenin sonucunda ortaya çıkan klinik bir

sendromdur. VOH için bildirilen genel insidans oranı HKHN geçiren çocuklarda % 5 ile % 60 arasında değişmektedir ve yetişkinlerde benzer oranlar bildirilmiştir (339–342).

VOH'ın patofizyolojisi belirsizliğini korumaktadır. İlk olarak büyük olasılıkla hepatik venüllerin sinüzoidal endotel hücrelerinin hasarlanma oluşmaktadır. İlk tanınabilir histolojik değişiklikler, subendotelyal bölgenin genişlemesi, eritrositlerin ekstrasvazasyonu, fibrin birikimi ve venül duvarları içinde faktör VIII / von Willebrand faktörünün ekspresyonu ve ardından perivenüler hepatositlerin nekrozu ile karakterize edilir. Geç histolojik bulgular, hücre dışı matriks birikimi, stellat hücrelerde artış ve sinüzoidal fibrozu içerir. Bu süreç sonunda tam venüler obliterasyona, yaygın hepatoselüler nekroza ve normal karaciğerin yaygın fibröz doku değişimine yol açar. Çok sayıda çalışma, antitrombin eksikliği, protein C eksikliği, ADAMTS 13 enzim eksikliği ve plazminojen aktivatör inhibitörünün yükselmesi gibi çeşitli hemostatik düzensizliklerle ilişkiler olduğunu göstermiştir; ancak, karaciğer hasarının trombotik kökenine dair kesin bir kanıt gösterilmemiştir (343,344).

VOH tanısı büyük oranda retrospektif olarak geliştirilmiş klinik kriterlere, başlıca Baltimore ve modifiye Seattle kriterlerine dayalı olarak konulmaktadır (342,345) (Tablo XVI). İki kriter birbirinden klinik kriterlerin sayısı, büyüklüğü ve tanı zamanına dayalı minimal farklılıklar göstermektedir (342,346).

VOH hafif, orta ve ağır olarak derecelendirilmektedir (345,347) (Tablo XVII). EBMT, VOH ağırlığının derecelendirilmesi için bilirubin düzeyleri, transaminaz seviyeleri, vücut ağırlığındaki artış ve renal fonksiyonların kullanıldığı revize bir skorlama sistemi geliştirmiştir (348). Hafif VOH, genellikle tedavi gerektirmeden düzelmektedir. Orta dereceli VOH diüretik ve analjezik tedavi gerektirmesine rağmen genellikle +100.günden önce tamamen düzelir. Ağır VOH genellikle +100.günden önce düzelmemeyle beraber ölümle sonuçlanır (349). Şiddetli VOH, multiorgan yetmezliğine ilerleme eğilimindedir ve mortalitesi yüzde 80'den fazladır (350). Şiddetli hastalığı olan yüksek riskli hastaların erken teşhisi, şiddetli veno-tıkalıcı hastalıkla ilişkili yüksek ölüm oranları nedeniyle çok önemlidir.

Şiddetli VOH ek olarak multiorgan yetmezliğinin varlığına göre daha kesin olarak tanımlanabilir. Multiorgan yetmezliği, oksijen gereksinimi (oda havasında <% 90 oksijen saturasyonu, ventilatöre bağımlılık veya her ikisi), böbrek disfonksiyonu (başlangıçtaki kreatinin düzeylerinin ikiye katlanması, diyaliz bağımlılığı veya her ikisi olarak tanımlanır) ve / veya ensefalopati ile karakterizedir (351).

VOH gelişimi için risk faktörleri arasında BU içeren HR kullanımı, sirozlu hastalarda veya miyelofibroza olduğu gibi hepatik ekstrasmedüller hematopoezi olan hastalardaki hepatik fibroz varlığı ve yakın zamanda anti-CD33 antikoru gemtuzumab maruziyeti yer alır (352).

Busulfanın gözlenen toksisitesinin, busulfanın oral uygulamasını takiben hepatik ilk geçiş etkisine bağlı olup olmadığı tartışmalıdır (353–355). Bununla birlikte, oral ve IV busulfan uygulanmasını karşılaştıran bir çalışma, intravenöz olarak uygulanan busulfan ile ilişkili VOH insidansında azalma gösterdi (356). VOH sıklığı farklı serilerde tanı kriterleri, HR ve hastaya ait risk faktörlerindeki farklılıklar nedeniyle geriye dönük analizlerde %0-70 arasında bildirilmiştir (115). VOH insidansının son yıllarda nispeten azalmasının muhtemel nedeni, İYHR'lerinin ve ursodeoksikolik asitin profilaktik kullanımının artması gibi görülmektedir (357)

VOH için standart spesifik bir tedavi yoktur VOH tedavisi için birçok ilacın kullanımına ilişkin çalışmalar, vaka raporları ve küçük serilerle sınırlıdır. Tedavinin birincil amacı, vaskülit ve fibrin birikimini kontrol ederek sinüzoidal damar ve damarlardaki akışı normalize etmektir. Düşük doz doku plazminojen aktivatörü (t-PA), fibrin yıkımını artırmak için kullanılmıştır ancak hastaların üçte birinden daha azında yanıt almıştır (358,359).

Defibrotid, antitrombotik, trombolitik, antiinflamatuvar ve anti-iskemik özelliklere sahip domuz dokusundan türetilen tek sarmallı bir polideoksiribonükleotiddir (360). Defibrotid 4x6.25 mg/kg dozunda intravenöz olarak en az 21 gün kullanılır. Preklinik çalışmalarda defibrotidin mikrovasküler endotel hasarı üzerinde koruyucu bir etkisi olduğu gösterilmiştir (361,362). Pediatrik bir çalışmada, klinik tanıdan sonraki 24 saat içinde preemtif defibrotid başlanması ile anlamlı sonuçlar bulunmuştur (363). VOH tedavisinde 102 hastada defibrotid kullanımını içeren bir çalışmada +100.günden sonra sağkalım istatistiksel olarak anlamlı artış göstermiştir (364). VOH tedavisinde destek tedavisi önemlidir. Sodyum ve su dengesinin diüretiklerle yönetimini, böbrek perfüzyonunun korunmasını, nefrotoksik ve hepatotoksik ajanlarla maruziyeti azaltılmasını, ağrı palyasyonunu, koagülopati yönetimini ve asit varlığında parasentez uygulanmasını içerir.

Tablo XVI: VOH Tanısında Modifiye Seattle ve Baltimore Kriterleri

Modifiye Seattle Kriterleri
HKHN'nden sonra ilk 20 gün içinde 2 veya daha fazlasının bulunması
• Bilirubin>2 mg/dl • Hepatomegali veya sağ üst kadranda ağrısı • Bazal ağırlığın %2'sinden fazla ağırlık artışı

Tablo XVI: VOH Tanısında Modifiye Seattle ve Baltimore Kriterleri (devam)

Baltimore Kriterleri	
HKHN'nden sonra ilk 21 gün içinde bilirubin>2 mg/dl olmak şartıyla 2 veya daha fazlasının bulunması	
• Ağrılı hepatomegali	
• Asit	
• Bazal ağırlığın %5'inden fazla ağırlık artışı	

Tablo XVII: VOH Ağırlık Derecelendirilmesi

	VOH Grade		
	Hafif	Orta	Ağır
Bilirubin (mg/dl)	2.0-3.0	3.1-5.0	>5.0
Karaciğer Fonksiyonları	Normal üst sınırın 3 katının altında	Normal üst sınırın 3-5 katı	Normal üst sınırın 5 katından fazla
Ağırlık Artışı	%2	%2.1-%5	>%5
Renal Fonksiyon	Normal	Normalin 2 katından az	Normalin 2 katı veya daha fazla
Değişim Hızı	Yavaş (6-7 gün)	Orta (4-5 gün)	Hızlı (2-3 gün)

d. Engraftman Sendromu

Engraftment sendromu (ES), nötrofil engraftmanının başladığı ilk 72-96 saat içerisinde ensefalopatiye ek olarak ateş, vücut yüzeyinin %25'ini aşan allerjik olmayan deri döküntüsü, akciğer ödemi, kilo artışı, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu ile karakterize olan klinik bir durumdur (365–367). Bu sendromu akut GVHH ile ayırmak zordur (368). Engraftman sendromu otolog HKHN'lerde daha sık görülmektedir (369). Risk faktörleri arasında otolog HKHN yapılmış olması, yüksek miktarda CD34+ kök hücre infüzyonu ve lökosit sayısında ani artış olması bulunur (370). ES gelişimi için diğer risk faktörleri kadın cinsiyet, ileri yaş, busulfan, siklofosfamid, fludarabin ve etoposid kullanımı, amfoterisin ve G-CSF kullanımı, daha önce radyoterapi kullanımı olarak sayılabilir (371). AHKHN olgularında % 28- 51 arasında NMA nakillerde yapılan bir çalışmada %10 sıklıkta görülebildiği bildirilmiştir (365). ES'nun patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır (366,372). Muhtemelen interlökin (IL) -2, IL-6, tümör nekroz faktörü (TNF) - α , interferon, monosit koloni uyarıcı faktör (CSF) ve eritropoietin gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin salınması, degranülasyon ve oksidatif metabolizma ürünlerinin salınması ve sonuç olarak çoklu organ yetmezliğine yol açabilen sistemik endotel hasarı etkili olmaktadır (366,367,372,373). HSCT formlarına ve yukarıda açıklanan tıbbi hastalık türlerine ek olarak, Tanı için major ve minor kriterler belirlenmiştir.

Engraftman sendromu tanısı için üç major kriter veya iki major kriter ile bir minor kriterin varlığı tanı koydurucudur (368).

Major kriterler

- Tanımlanmış enfeksiyon etyolojisi olmaksızın ateşin 38.3° C ve üzerinde olması
- Vücut yüzey alanının %25'inden fazlasını kapsayan tedavi ve enfeksiyon ilişkisiz eritrodermik döküntü
- Diffüz pulmoner infiltrasyon
- Hipoksik non-kardiyojenik pulmoner ödem

Minor kriterler

- Total bilirubinin 2 mg/dL'den veya transaminaz seviyelerinin iki katından yüksek olması
- Serum kreatinin seviyesinin bazal değerlere göre iki katından fazla artması
- Bazal ağırlığa göre %2.5'dan fazla kilo artışı
- Açıklanamayan geçici ensefalopatidir.

Diürezin sağlanması ve özellikle pulmoner semptomları olan hastalarda kortikosteroidlerin kullanımı, engraftman sendromunda temel tedaviyi oluşturur (374).

ES kendi kendini sınırlayabilir ve vakaların üçte birine tedavi gerekmez (367). ES tedavisi endikasyonları vücut sıcaklığını 39 ° C üzerine çıkması ve pulmoner ödem gibi hayati vasküler kaçak olması durumu oluşturur(367). ES'de temel tedavisiyi steroidler ve ateş düşürücüler, oksijen, diüretikler gibi destekleyici önlemler oluşturur Takrolimus, mikofenolik asit ve etanersept gibi diğer immünosupresif ajanların ES'nun yönetiminde tanımlanmış bir rolü yoktur (367,368). Ateş veya deri döküntüsü gibi klinik belirtilerin devam etmesi durumunda steroid tedavisinin uzatılması gerekebilir ve ciddi solunum yetmezliği gibi komplikasyonların varlığında daha yüksek dozlarda verilebilir (367,368,373).

e. Hematopoetik Kök Hücre Nakli İlişkili Mikroanjiopatik Hemolitik Anemi

Trombotik mikroanjiyopatiler (TMA), trombositlerin intravasküler aktivasyonu ve sekestrasyonu ile ortaya çıkan ve mikrosirkülasyonu tıkayan ve bozan trombosit ve fibrinden zengin mikrotrombi birikimi ile sonuçlanan, eritrositleri bu dar damar lümeninden akarken parçalara ayıran bir grup hastalıktır (375). TMA olarak sınıflandırılan bozukluklar arasında trombotik trombositopenik purpura (TTP); hemolitik üremik sendrom (HÜS), ve

transplantasyonla ilişkili trombotik mikroanjiyopati (TA-TMA) sayılabilir (376). TA-TMA'lı hastalarda Coombs-negatif hemolitik anemi ve trombositopeni, yüksek serum laktat dehidrojenaz (LDH) düzeyi, azalmış veya saptanamayan haptoglobin düzeyi, periferik yaymasında şistosit, hedef organ hasarı ve transfüzyon ihtiyacı görülebilir (377). Standart tanı kriterleri bulunmamaktadır. Görülme sıklığı %0 ile %64 arasında bildirilmiştir (378). Risk faktörlerinin arasında TBI içeren HR, viral enfeksiyonlar, immünosupresif tedaviler özellikle kombine sirolimus ve siklosporin rejimleri ve GVHH sayılabilir (376,379,380). HKHN sonrası TMA'da en sık tutulan organ böbreklerdir. Hastalarda hipertansiyon, proteinüri, konjestif kalp yetmezliği ve ödem görülür. Tedavide prensip risk faktörlerinin ortadan kaldırılmasıdır. Plazmaferez bir tedavi seçeneği olmakla beraber plazmafereze yanıt TTP'deki kadar iyi değildir (381). Atipik hemolitik üremik sendrom tedavisinde kullanılan ekulizumab tedavisinin HKHN sonrası TMA gelişen hastalarda kullanımı ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (382).

f. Hemorajik Sistit

Hemorajik Sistit (HS), hematüri, dizüri, pollaküri, suprapubik ağrı gibi semptom veya bulgularla ortaya çıkan bir komplikasyondur. HS, pre-engraftman dönemde HR toksisitesinden kaynaklıyken post-engraftman dönemde GVHH, BK virüs, adenovirüs ve CMV gibi viral enfeksiyonlarla ilişki olarak ortaya çıkabilir. Geç başlangıçlı HS tipik olarak nötrofil engraftman döneminde (2-4 hafta içinde) veya HKHN'nden 2-3 ay sonrasında ortaya çıkar (115). Hematüri şiddetine göre derecelendirmesi yapılır. Grade 1'de mikroskopik hematüri, grade 2'de makroskopik hematüri, grade 3'te pıhtılı makroskopik hematüri ve grade 4'te makroskopik pıhtılar ve idrar yolu tıkanıklığına sekonder postrenal yetmezliği görülür (383).

CY veya ifosfamid alan HKHN hastalarında görülebilir. CY'in metaboliti olan akrolein mesane mukozasına toksik etki gösterir. HS riski CY dozu ile ilişkilidir ve busulfan ile birlikte kullanıldığında erken başlangıçlı HS riski artar (384). Geç başlangıçlı HS etyolojisinde virüsler, GVHH ve HS öyküsü vardır (385).BKV kalıcı olarak renal tübüler epitel hücrelerini enfekte eder ve ayrıca ürotelyal hücrelerde replike olur. BKV ile ilişkili HS için risk faktörleri HLA uyumsuzluğu özellikle akraba dışı vericiler, kök hücre kaynağı olarak kordon kanı kullanılması, MA HR ile HKHN hazırlığı yapılması sayılabilir (386,387). Alemtuzumab ile HR bir risk faktörü olarak bildirilmiştir (388). GVHH'nin bir risk faktörü olarak olası rolü önerilmiş, ancak net bir kanıt sunulamıştır(386,387).

Tanıda ilk kullanılacak yöntem üriner sistem ultrasonografisi ve doppler ultrasonografidir (115). Renal pelviste kalınlaşma, hemoraji veya rüptür görülebilir. Mesanede

pıhtı görülebilir, pıhtıya bağlı tıkanıklık oluşmuşsa hidronefroz saptanabilir. Profilaksi amacıyla CY içeren HR'leri kullanılarak nakil yapılan hastalarda üromiteksan profilaksisi verilir. Yapılan çalışmalarda profilaksi amacıyla hidrasyon uygulanmasının da HS sıklığını azalttığı gösterilmiştir (389). Tedavide standart bir yaklaşım yoktur. Kanama eğilimini ortadan kaldırmak için trombositopeni düzeltilmelidir. Makroskopik hematüri varlığında hiperhidrasyon ve mesane irrigasyonu uygulanmalıdır. Prokoagulan ajanlar mesane içinde pıhtı oluşumunu arttırabileceğinden kullanılmamalıdır. Mesane içine kompresyon balonu yerleştirilebilir ancak uzun dönemde nekroz, detrüsor kas disfonksiyonu ve rüptür ile sonuçlanabilir. BK virüse bağlı HS hastalarında BK virüs replikasyonunu ve reaktivasyon riskini azaltan siprofloksasin kullanılmalıdır (390). BK virüs veya adenovirüse bağlı HS hastalarında sistemik veya mesane içi sidofovir uygulanması ile semptomlar ve renal fonksiyonlar düzeltilebilir (391). BKV ilişkili HS tedavisinde sidofovir tedavisi çeşitli retrospektif ve prospektif çalışmalarda değerlendirilmiştir (392–395). Sidofovir bir nükleotid analogudur ve aktif metaboliti 15-65 saatlik uzun bir yarı ömre sahiptir. Başlıca dezavantajı nefrotoksisitesi olup bunu önlemek amacı ile salin hidrasyonu ve probenesid kullanılır. Doz, uygulama şekli veya sıklığı konusunda bir net bir fikir birliği yoktur. Çalışma gruplarının heterojenliği göz ardı ederek, hastaların % 74'ünde tam bir klinik yanıt ve % 38'inde idrar viral yüklerinde, % 84'ünde kan viral yüklerinde en az 1 log₁₀ düşüş bildirilmiştir (383).

11 HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI GEÇ DÖNEM KOMPLİKASYONLAR

a. Kronik GVHH

GVHH, klasik olarak nakilden 100 gün sonra meydana gelen katmaşık bir sendromdur. Bununla birlikte bu konvansiyonel sınıflandırmaya rağmen akut ve kronik GVHH belirtilerinin bu belirlenmiş dönemlerin dışında ortaya çıkabileceği kabul edilmiştir.

AHKHN sonrası +100. günden sonra ortaya çıkan GVHH, geçmiş dönemde kronik GVHH olarak tanımlanmakta iken akut ve kronik GVHH arasındaki biyolojik farklılıklar ve geç akut GVHH'nın İYHR ile +100. günden sonra ortaya çıkabildiği anlaşılmıştır. Bunun üzerine kronik GVHH, Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) tarafından 2005 yılında patognomonik klinik ve histolojik kriterler eşliğinde yeniden tanımlanmıştır. NIH konsensus kriterleri, kronik GVHH'nın şiddetini değerlendirmek için organ spesifik puanlamayı içerir ve bu evrelemenin kronik GVHH klinik şiddeti ve sonuçları ile ilişkili olduğu doğrulanmıştır (Tablo XVIII) (396).

Tablo XIX'da kronik GVHH ile ilişkili olduğu düşünülen diğer organ tutulumları özetlenmiştir. Kronik GVHH, akut GVHH'dan sonra veya akut GVHH olmadan (örn. De novo hastalığı) ortaya çıkabilir. AHKHN sonrasında kronik GVHH'nin kesin insidansı bilinmemektedir. Hastaların yaklaşık %40'ında kronik GVHH ortaya çıkarken, rapor edilen insidans oranları, risk faktörlerinin varlığına ve kullanılan tanı kriterlerine bağlı olarak %6 ile %80 arasında değişmektedir (278,397,398). Kronik GVHH risk faktörleri; HLA uyumsuzluğu, alıcı ve/veya vericinin ileri yaşta olması, verici ve alıcı cinsiyet uyumsuzluğu, vericinin alloimmünizasyonu (gebelik öyküsü, transfüzyonlar), kök hücre kaynağı olarak periferik kök hücre kullanılması, daha önce akut GVHH öyküsü, daha önce ışınlanmamış kan ürünü ile transfüzyon öyküsü, splenektomi, alıcı ya da vericide CMV seropozitifliği olarak sayılabilir (399–403). Açılım Kan ve Kemik İliği Transplantasyon Kayıtları (IBMTR) verilerine göre kronik GVHH için ortalama çıkış süresi HLA tam uyumlu kardeş nakillerinden sonra 4.5 ay ve akraba dışı nakillerinden sonra 4 ay olarak saptanmıştır. Olguların %5'inde ise nakilden sonraki 1. yılda görülür (404). Kronik GVHH varlığı, GVT etkisine bağlı olarak nakil sonrası düşük relaps riskiyle ilişkili bulunmuştur (404). Ortaya çıkan semptomlar diğer iyi bilinen otoimmün sendromlarda görülebilen klinik bulgulardır. Bazı otoimmün ve romatolojik hastalıklarda görülen CD4+/CD25+ Treg sayı ve fonksiyonunda azalma ile benzer şekilde bazı kronik GVHH hasta serilerinde de CD4+ CD25+ FoxP3+ ile boyanmış Treg sayımlarında azalma rapor edilmiştir (198). Bununla birlikte, kronik GVHH tek tipte prezente olmaz, geniş bir değişik organ ve sistemleri etkileyebilir. Cilt, bağırsak ve karaciğer ile sınırlı akut GVHH'nın aksine, kronik GVHH, hemen hemen tüm organ sistemlerini etkileyebilen ve skleroderma, liken planus, Sjögren sendromu, dermatomyozit gibi otoimmün bozukluklara önemli ölçüde benzeyen çeşitli klinik bulgulara sahiptir. Kronik GVHH'nın en yaygın klinik özellikleri arasında generalize sklerodermaya ilerleyebilen likenoid cilt lezyonları, keratokonjonktivitis sicca, likenoid oral lezyonlar, özofagus ve vajinal darlıklar, bağırsak anormallikleri, kronik karaciğer hastalığı ve bronşiolitis obliterans bulunur.

Kronik GVHH'yi teşhis etmek için kullanılan NIH konsensüs kriterleri, belirtileri "tanısal" veya "ayırt edici" olarak sınıflandırır. NIH tarafından kronik GVHH tutulum ciddiyetini belirlemek üzere oluşturulan skrolama sisteminde 8 alan belirlenmiştir. Bunlar; cilt, ağız, gözler, GİS, karaciğer, akciğerler, eklem/fasya ve genital sistemdir. Her bir alan için 0-1-2-3 puanlık skrolama yapılarak kronik GVHH hafif, orta veya ağır şeklinde sınıflandırılır (Tablo XX) (396). Kronik GVHH, etkilenen organ sayısı ve ciddiyetine dayalı olarak global bir skrolama sonucunda hafif, orta veya ağır GVHH olarak ayrılır. Hafif hastalık, maksimum organ skoru 1 olmakla beraber 1 veya 2 organı etkilemektedir. Orta kronik GVHH ise maksimum

organ skoru 2 (akciğer için 1) olan 3 veya daha fazla organı etkiler. Ağır global GVHH, herhangi bir organda skor 3 tutulum olması veya akciğerde skor 2 tutulum olması olarak tanımlanır.

Kronik GVHH'nı önlediği kanıtlanmış tek yaklaşım, kemik iliğinin PKHÜ yerine graft kaynağı olarak kullanılması ve ex-vivo TCD uygulanmasıdır. Ancak bu uygulama da enfeksiyon, transplant sonrası lenfoproliferatif hastalık ve relaps riskini artırır (405).

Kortikosteroidler, orta ila şiddetli kronik GVHH olan hastalar için tercih edilen ilk sistemik tedavidir. Amaç, semptomları kontrol etmek için gereken minimum miktarda kortikosteroid kullanmaktır. Prednizon genellikle 1 mg / kg / gün dozunda başlanır (406). Semptomlar stabil ise veya iki hafta sonra düzeliyorsa, prednizon haftada yüzde 25 oranında azaltılabilir. Prednizon, semptomlar tamamen çözüldüğünde daha da azaltılır. Semptomlar iki haftada ilerlerse veya düzelme dört ila altı haftada belirgin değilse doz arttırılabilir. Rituximab, kronik GVHH tedavisinde kullanılmış ve faz II çalışmalarda %60 üzerinde cevap görülmüştür (407,408). Steroide dirençli kronik GVHH'nda standart bir tedavi yaklaşımı yoktur. Azatiyoprin, talidomid, mikofenolat mofetil ve hidroksiklorokin dahil olmak üzere çeşitli alternatif rejimleri test eden randomize çalışmalar, kronik GVHH'nin tedavisinde yeni bir stratejinin etkinliğini gösterememiştir(404,409,410). Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından bir veya daha fazla basamak tedavisine yanıtız kronik GVHH tanılı erişkin hastalarda 2 Ağustos 2017'de ibrutinib onaylanmıştır. Bu tedavi FDA tarafından kronik GVHH'nda onaylanan ilk tedavidir. FDA onayının dayandırıldığı çalışma açık uçlu, çok merkezli tek kollu 42 kortikosteroid tedavisine dirençli kronik GVHH hastasını içeren bir çalışmadır (411). Bu çalışmadaki hastaların %88'inde en az 2 organ tutulumu mevcut olup en sık tutulan organlar arasında ağız (%86), cilt (%81) ve GİS tutulumu bildirilmiştir (%33). Bu çalışmada bildirilen tüm yanıt oranı %67 olmakla beraber hastaların %48'inde 5 ay veya daha uzun süreli yanıtlar korunmuş ve tüm organlarda yanıt görülmüştür (411). Ruxolitinib tedavisi, kronik GVHH ikinci basamak tedavisinde etkin ve güvenilir olduğu düşünülen diğer bir tedavidir. Çok merkezli bir çalışmada ruxolitinib kullanılmış olan 56 kronik GVHH hastasında önceki basamak tedavi ortanca sayısı 3 olarak bildirilmiştir (410). Bu çalışmada ortanca 4 haftalık bir süre sonrasında tüm yanıt oranı (ORR) %57.1 (32/56) ve tam yanıt oranı %3.5 (2/56) saptanmıştır (410). 1 yıllık OS %81 bulunmuştur. Sonuç olarak çok tedavi almış hastalarda refrakter kronik GVHH'nda ORR %57.1 saptanmıştır (410).

Organ tutulumlarına göre çeşitli destek tedavileri gerekebilir. Cildin incilmesiyle ülserasyona yatkın hale getirebilir ve bu da skleroz ile birlikte iyileşmeyi bozabilir. Derinin bozulduğu bölgelere dikkat edilmesi, bu bölgelerin ikinci olarak mikroplarla enfekte

olmamasını sağlamak için çok önemlidir. Ağız lezyonlarında tedaviye başlamadan önce HSV, HPV, Candida ve diğer mantar enfeksiyonları önce ekarte edilmelidir. Topikal steroidler (örn. Klobetazol), GVHH'na bağlı ülserasyon veya lökoplaki olan bölgelerde yardımcı olabilir. Vajinal kuruluk, özellikle östrojen yetersizliği durumunda yaygın bir sorun olabilir. Cinsel işlev, sorunları çözmeye yönelik belirli sorularla ele alınmalı ve topikal steroidler ve östrojen ile erken müdahale progresyonu en aza indirebileceğinden deneyimli bir jinekolog ile beraber hareket edilmelidir (412,413). Oksijen, bronkodilatörler, inhale kortikosteroidler ve pulmoner rehabilitasyon programları, pulmoner tutulumu olan hastalar için faydalı olabilir (414).

Tablo XVIII: NIH konsensus kriterlerine Göre Kronik GVHH Evrelemesi

Organ Skorlaması				
	Skor 0	Skor 1	Skor 2	Skor 3
Performans Skoru	☐ Asemptomatik ve tamamen aktif (ECOG 0; KPS veya LPS% 100)	☐ Semptomatik, tamamen hareketli, sadece fiziksel olarak zorlayıcı aktivitede kısıtlı (ECOG 1, KPS veya LPS %80-90)	☐ Semptomatik, hareketli, kendi kendine bakım yapabilen, gündüz saatlerinde %50'den daha az yatakta (ECOG 2, KPS veya LPS %60-70)	☐ Semptomatik, sınırlı kişisel bakım, gündüz saatlerinde %50'den fazla yatakta (ECOG 3-4, KPS veya LPS <%60)
Cilt ☐ Makülopapüler raş ☐ Liken planus benzeri döküntü ☐ Papüloskuamöz lezyon veya iktiyozis ☐ Hiperpigmentasyon ☐ Hipopigmentasyon ☐ Keratozis pilaris ☐ Eritem ☐ Eritroderma ☐ Poikiloderma ☐ Skleroz ☐ Kaşıntı ☐ Saç tutulumu	☐ Semptom yok	☐ Vücut yüzey alanındaki (VYA) tutulum <%18 (skleroz yok)	☐ VYA'ndaki tutulum %19-50 veya yüzeysel sklerotik özellikler (hareket ettirilebilir skleroz)	☐ VYA'ndaki tutulum >%50 veya derin sklerotik lezyonlar (cildin hareket ettirilememesi) veya hareket etme kusuru, ülserasyon veya ciddi kaşıntı
Ağız	☐ Semptom yok	☐ Hastalık belirtileri olan ancak oral alımını belirgin kısıtlamayan hafif semptomlar	☐ Oral alımın kısmi kısıtlanmasına neden olan orta dereceli semptomlar	☐ Oral alımın büyük ölçüde kısıtlanmasına neden olan şiddetli semptomlar

☐ Organ Skorlaması				
	Skor 0	Skor 1	Skor 2	Skor 3
Göz	☐ Semptom yok	☐ Günlük aktiviteleri kısıtlamayan hafif kuru göz semptomları (günlük gözyaşı damlası ihtiyacı ≤ 3) veya asemptomatik keratokonjunktivitis sikka	☐ Görme bozukluğu olmadan günlük aktiviteleri kısmen etkileyen orta derecede kuru göz semptomları (günlük gözyaşı damlası ihtiyacı >3 veya punktal tıkaç varlığı)	☐ Günlük aktiviteleri önemli derecede etkileyen ciddi kuru göz semptomları (ağrıyı hafifletmek için özel göz koruyucular) veya oküler semptomlar nedeniyle çalışamaz halde olmak veya keratokonjunktivitis sikka nedeniyle görme kaybı
Gastrointestinal Sistem	☐ Semptom yok	☐ Disfaji, anoreksi, bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal gibi semptomlar mevcut ancak önemli düzeyde kilo kaybı yok ($<5\%$)	☐ Semptomlarla ilişkili hafif -orta derecede kilo kaybı ($5-15\%$)	☐ Semptomlarla ilişkili önemli düzeyde kilo kaybı ($>15\%$), kalori ihtiyacının karşılanması için besin takviyesi gerekliliği veya özofagus dilatasyonu
Genital Sistem	☐ Semptom yok	☐ Semptomatik, fizik muayenede hafif ayırt edici belirtiler, koitusun etkilenmemesi, jinekolojik muayenede minimal rahatsızlık	☐ Semptomatik, fizik muayenede ayırt edici bulgular, ağrılı koitus veya jinekolojik muayenede rahatsızlık	☐ İleri belirtiler (striktür, labial aglütinasyon veya ciddi ülserasyon) ve koitusta şiddetli ağrı ile vajinal spekulum yerleştirilememesi
Karaciğer	☐ Normal karaciğer fonksiyon testleri	☐ Bilirubinler, AST, ALT veya ALP değerinin normalin 2 katından daha az artması	☐ Bilirubin >3 mg/dl veya bilirubin, enzimlerde normalden 2-5 kat arası artış	☐ Bilirubin, enzimlerde normalde 5 kattan fazla yükseklik
Akciğer	☐ Semptom yok ☐ FEV1% ≥ 80 ☐ Akciğer fonksiyon skoru (LFS)=2	☐ Hafif semptomlar (bir basamak merdiven çıkarken nefes darlığı) ☐ FEV1 %60-79 arasında veya LFS 3-5	☐ Orta semptomlar (düz yolda yürürken nefes darlığı) ☐ FEV1 %40-59 veya LFS 6-9	☐ Şiddetli semptomlar (oksijen desteği gerektiren istirahatte nefes darlığı) ☐ FEV1 $\leq 39\%$ veya LFS 10-12
Eklem ve Fasya	☐ Semptom yok	☐ Kol ve bacaklarda hafif sertlik, normal veya günlük yaşamı etkilemeyen hafif azalmış hareket aralığı (ROM)	☐ Kollarda veya bacaklarda sertlik veya eklem kontraktürleri, fasiit nedeniyle eritem, eklem hareket aralığında orta derecede azalma ve günlük yaşamda hafif-orta derecede etkilenme	☐ Eklem hareket aralığında önemli oranda azalma ve günlük yaşamın önemli ölçüde kısıtlanması (ayakkabı giyme, düğme ilikleme, elbise giyme vs)

Tablo XIX: Kronik GVHH ile ilişkili olduğu düşünülen diğer organ tutulumları

GVHH ilişkili diğer semptomlar, organ tutulumları veya komplikasyonlar (Şiddet derecelendirilmesi günlük yaşam aktivitesini etkilemesine göre yapılır: hafif=1, orta=2, ağır=3)	
☐ Progresif başlangıç (akut GVHH'ndan kronik GVHH'na dönüşüm) ☐ Miyasteni Gravis ☐ Bronşiolitis obliterans (BO) ☐ Eozinofili ($>500/\text{mm}^3$) ☐ Serozit (Asit) ☐ Koroner arter tutulumu ☐ Nefrotik sendrom	☐ Düşük trombosit sayısı ($<100.000/\text{mm}^3$) ☐ Kardiyak ileti bozukluğu ☐ Kardiyomiyopati ☐ Polimiyozit ☐ Serözit (Plevral ve perikardiyal) ☐ Periferik nöropati ☐ Özofageal striktür

Tablo XX: Ulusal Sağlık Enstitüsü kronik GVHH Şiddetinin Global Değerlendirilmesi

Hafif Kronik GVHH 1 veya 2 organ tutulumuna ek olarak; Organ tutulum skoru:1 (Akciğer dışı) Akciğer skoru:0
Orta Kronik GVHH 3 veya daha fazla organ tutulumuna ek olarak; Herhangi bir organda skor 1 veya En az bir organda skor 2 (Akciğer dışı) veya Akciğer skor 1
Ağır Kronik GVHH Herhangi bir organda skor 3 veya Akciğer skoru 2 veya 3

b. Geç enfeksiyonlar

Engraftman sonrası +100.güne kadar geçen süre erken post-engraftman dönem olarak tanımlanır. Bu dönemde ortaya çıkan GVHH ve verilen immünsüpresif tedaviler, enfeksiyon gelişimine zemin hazırlar, en sık etken olarak VZV ve CMV gibi viral patojenler sorumludur. AHKHN sonrası sık görülen geç enfeksiyon nedenleri CMV, Pnömosistis carini, VZV, Mukokütanöz kandidiyazis, İA ve kapsüllü bakterilerdir. Bu dönemde en sık HSV enfeksiyonları görülmesine rağmen gram negatif bakteriler ve İA da etken olarak karşımıza çıkmaktadır (415). Kapsüllü bakteriler, İA ve Pneumocystis jiroveci etkenleri de bu dönemde görülebilir (415). Hücre aracılı ve humoral bağışıklık kusurları ve bozulmuş retiküloendotelial

sistem fonksiyonu nedeniyle, kronik GVHH gelişen hastalar belirli enfeksiyonlar için risk altındadır (416). Risk altında olduğu bu enfeksiyonlar CMV, VZV, EBV ile ilişkili post-transplant lenfoproliferatif hastalık, kapsüllü bakterileri enfeksiyonları olarak sayılabilir.

HKHN uygulanan hastalarda nakil öncesi veya sonrasında nötropeni geliştiğinde profilaktik antibiyotik kullanılarak bakteriyemi riski azaltılabilir (417). Çoklu ilaç direnci gösteren etkenlerin sıklığı giderek artmaktadır. Bu grupta etken olarak Metisiline dirençli staphylococcus aureus (MRSA), vankomisine dirençli enterokoklar (VRE), karbapenemaz üreten gram negatif bakteriler sayılabilir. Bu etkenler AHKHN uygulanan hastalarda yüksek mortalite ve morbiditeye yol açan enfeksiyonlara sebep olur. MRSA tedavisinde vankomisin, teikoplanin, daptomisin kullanılabilir. Genişlemiş spektrumda beta-laktamaz (GSBL) üreten bakteriler (örneğin *K.pneumoniae* ve *E.coli*) Enterobacteriaceae üyeleridir, bu etkenlerin tedavisinde duyarlılık testlerine göre karbapenemler, kinolonlar veya aminoglikozitler kullanılabilir (418). Spesifik antimikrobiyal ajanları seçerken merkezin florası ve antimikrobiyal direnç modellerinin bilinmesi ve dikkate alınması çok önemlidir.

HKHN yapılan hastalarda İA etkeni *A.fumigatus* ve *A.flavus*'tur. Tedavide ilk seçenek vorikonazoldür (419). Azol profilaksisi altında gelişen İA tedavisine lipozomal amfoterisin B ile başlanması önerilir (420). Vorikonazolün hepatotoksisite, görme bozukluğu, halüsinasyonlar ve allerjik reaksiyon gibi yan etkileri görülebilmektedir. Amfoterisin B ise nefrotoksiktir; böbrek fonksiyonları ve tübülöpati nedeniyle serum elektrolit takibi yapılmalıdır. Tedavi süresi net olmamakla birlikte invazif pulmoner aspergillozda 6-12 haftadır. İnvaziv kandidiyazis en sık kandidemi olarak ortaya çıkar. En sık saptanan tür *C.albicans*'tır. Flukonazol profilaksisi, invaziv ve yüzeysel *Candida albicans* enfeksiyonlarının insidansını azaltır ve AHKHN alıcılarında 100 günlük mortaliteyi azaltabilir (335). Flukonazol, *Candida krusei*, *Torulopsis glabrata* ve *Aspergilloz* türlerine karşı sınırlı aktiviteye sahiptir ve bazı merkezler, profilaktik flukonazol alan hastalarda dirençli *Candida* enfeksiyonlarının insidansında artış olduğunu bildirmiştir (421). Kandidemi tedavisinde ilk seçenek ekinokandinlerdir (Kaspofungin, mikafungin, anidulofungin). Alternatif olarak lipozomal amfoterisin B kullanılabilir. *C.krusei* enfeksiyonlarında bu ilaçların dışında vorikonazol de verilebilir. HKHN alıcılarında hepatosplenik kandidiyazis tablosu ortaya çıkabilmektedir. Bu durumda tedavide ilk seçenek lipozomal amfoterisin B veya ekinokandinler olmakla birlikte tedavi süresi en az 4 haftadır (422).

HSV enfeksiyonları, HKHN alıcılarında önemli morbidite ve mortalite nedenidir. HSV, HKHN'nden yaklaşık 2-3 hafta sonra klinik olarak belirgin hastalığa neden olur. CMV hastalığı, genellikle ikinci ve üçüncü ay sırasında ortaya çıkar. HKHN'nden medyan olarak 5 aylık bir

süre sonra VZV rekürrensi görülür (230). CMV, HKHN alıcılarında önemli bir viral patojendir. Enfeksiyon, latent virüsün reaktivasyonundan, graft veya kan transfüzyonlarından kaynaklanabilir. HSV enfeksiyonlarında asiklovir veya valasiklovir kullanılabilir. VZV enfeksiyonlarında da seropozitif alıcılarda nakil sonrası 1 yıl boyunca, T hücre baskılayıcı tedavi alanlarda tedavi sonrası 6.aya kadar oral asiklovir veya valasiklovir önerilir (423). VZV'nin ortaya çıkması için ortalama süre, transplantasyondan sonraki 5 aydır (424). Hastaların % 85'i zona görülürken yaklaşık % 15'i suçiçeği ile prezente olur (424). Reaktivasyon sonucu en sık lokalize herpes zoster görülmesine rağmen pnömoni, fulminan hepatit, ensefalit gibi tablolar görülürse tedavide intravenöz asiklovir ilk seçenektir (425). HKHN sonrası en sık saptanan viral etken CMV'dür. Profilaktik veya preemptif tedavi kararı hastaya göre verilmelidir. Preemptif tedavide gansiklovir, valgansiklovir veya foskarnet kullanılabilir (425).

c. Kronik Pulmoner Komplikasyonlar

Akciğer hasarı sıklıkla HKHN'ni takiben meydana gelir ve nakil sonrası erken dönemde ya da aylar yıllar sonra morbidite ve mortaliteye sebep olabilir (426–428). Enfeksiyöz olmayan akciğer hasarı, HKHN'nden sonra başlama zamanına ve hastalığın progresyonuna bağlı olarak akut veya kronik olabilir. Kronik pulmoner komplikasyonlar, genellikle nakil sonrası 3 ay ile 2 yıl arasında görülür. Kronik enfeksiyöz olmayan akciğer hasarı obstrüktif ve restriktif olmak üzere ikiye ayrılır (429). Kolajen birikimi ve interstisyel ve peribronşial alanda fibroz gelişiminin akciğer fonksiyon testlerini bozduğu düşünülmektedir. Enfeksiyon dışı geç dönem pulmoner komplikasyonlar bronşiolitis obliterans (BO), kriptojenik organize pnömoni (KOP) ve pulmoner hipertansiyondur (430). Pulmoner geç komplikasyonların en önemli sebepleri arasında HR'nin tipi, TBI dozu, kronik GVHH varlığı ve fırsatçı enfeksiyonlar vardır.

Nefes darlığı ya da başka bir solunumsal semptom tarifleyen AHKHN hastalarına yaklaşım karmaşıktır çünkü hem pulmoner hem de pulmoner olmayan nedenler olasıdır. İlk olarak akciğer grafisi veya BT taraması, lobar, multilobar veya yaygın pulmoner infiltratların varlığını belirleyebilir. Belirgin sol kalp yetmezliği veya iyatrojenik sıvı yüklenmesi yoksa, multilobar veya diffüz infiltratlar varlığında enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan nedenleri en iyi şekilde ayırt etmek için olduğunda bronkoalveolar lavaj (BAL) düşünülmelidir. BAL örnekleri, toplumdan edinilen ve / veya hastaneden edinilen fırsatçı enfeksiyonların varlığını belirlemek için çeşitli tanısal testler için gönderilmelidir.

Kronik GVHH'nın akciğer tutulum şekli BO'dır. Yeni oluşan küçük hava yolu obstrüksiyonudur. Semptomlar ortaya çıkmadan önce FEV1 oranlarında azalma görülebilir. Bu nedenle FEV1 kontrolünün düzenli aralıklarla yapılması gerekir. Nefes darlığı, kuru öksürük ve hırıltılı solunum görülür. Tedavide 1mg/kg prednizon standart yaklaşımdır. FAM rejimi (inhale flutikazon, azitromisin, montelukast) kullanılır ve steroid dozunun azaltılmasına yardımcı olur (431). KOP ise hava yollarında konsolidasyon ve alveoler tutulum ile kendini gösterir ve seyri sırasında ateş de görülebildiği için enfeksiyonlar ile ayırt etmek güç olabilir. BAL yapılarak enfeksiyonlar dışlanmalıdır. Tedavisinde steroidler kullanılır (430).

d. Hematolojik Komplikasyonlar

Otoimmün olarak oluştukları düşünülen immün trombositopeni (İTP) , anemi ve nötropeni hematolojik geç komplikasyonları oluşturur (432). Özellikle kalıcı trombositopeninin prognostik önemi vardır (433). Otoimmün sitopeniler, ilaçlar, enfeksiyon, GVHH, hastalığın relapsı veya antijenik uyumsuzluk gibi diğer yaygın nedenlerin dışlanmasını gerektirir (434).

e. Endokrin Komplikasyonlar

Endokrin sistem, HKHN sonrası komplikasyonların en sık görüldüğü sistemlerdendir. Bununla birlikte, HKHN'nin endokrin sistem üzerindeki erken ve geç etkilerine ilişkin mevcut verilerin çoğu pediatrik popülasyona atıfta bulunurken, yetişkin transplant hastalarla ilgili çalışmalar hala çok azdır. Altta yatan hastalıklar, önceki nakil öncesi tedaviler, nakil yaşı, TBI kullanımı, kümülatif dozu ve uygulama programı ve nakil sonrası tedaviler, HKHN'den sonra endokrin komplikasyonlar için risk faktörleridir (435,436) . Başlıca geç endokrin komplikasyonlar; hipotiroidi, diyabet, hipoadrenalizm, büyüme gelişme geriliği, gonadal yetmezlik ve infertilite olarak sayılabilir. Metabolik sendrom gelişebilir ve uzun dönemde morbiditeye yol açar. HR'nin yanında steroid ve kalsinörin inhibitörlerinin kullanımı riski artırır (437). Gonadal disfonksiyon sık görülen geç komplikasyonlardan biridir, infertilite ve erken menopoza neden olabilir (438). Erkeklerde kemoterapi ve nakil, yüksek oranda erkek infertilitesi ile sonuçlandığından, spermin kriyoprezervasyonu tanı anında yapılmalıdır. Kadınlar da, oosit veya embriyo saklanması açısından değerlendirilmelidir (439). Relaps riski ve gebelik komplikasyonları açısından ilk 2 yıl gebelik önerilmemelidir. Osteoporoz ve osteopeni; TBI içeren rejimler, kortikosteroid ve kalsinörin inhibitörü tedavisi, inaktivite ve iyatrojenik hipogonadizm gibi faktörler nedeniyle gelişebilir (440). AHKHN sonrası

kortikosteroid kullanan hastaların %5-10'nunda, ortalama bir yıl içinde avasküler nekroz gelişebilmektedir (441). Boyun bölgesine radyasyon uygulanmasının tiroid fonksiyon bozukluğuna yol açabileceği ve tiroid tümörlerine yatkınlık oluşturabileceği uzun yıllardır bilinmektedir. 10–12 Gy'lik bir TBI dozundan sonra hafifçe yükselmiş bir tiroid sitümulan hormon (TSH) seviyesi ve anormal serum tiroksin konsantrasyonu görülür (442,443). Boyun ışınlamasını takiben tiroid tümörü riski gerçek ve dozla ilişkilidir (444).

f. Kardiyak Komplikasyonlar

HKHN uygulanan hastalarda yoğun sitotoksik tedavi sonrasında özellikle yüksek doz antrasiklin ve mediastinal radyoterapinin komplikasyonları olarak kardiyak yetmezlik ve koroner arter hastalığı ortaya çıkabilmektedir (445). GVHH tedavisine bağlı uzun süreli kortikosteroidlerin kullanımı HT, DM, hiperlipidemi gibi komorbiditeleri arttırarak koroner arter hastalığı riskini arttırabilir (444). Her yıl düzenli olarak kardiyak değerlendirme yapılmalı ve risk faktörlerine göre önlem alınıp gereğinde antihipertansif ve/veya antidiyabetik tedavi başlanmalıdır (446). Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACE-İ) ve beta blokerleri gibi kardiyoprotektif ilaçlar, sol ventikül ejeksiyon fraksiyonundaki azalmayı ve kalp yetmezliği riskini azaltabilir ancak bu konuda HKHN popülasyonunda genel olarak randomize klinik çalışmalar eksikliği mevcuttur (444).

g. Renal Komplikasyonlar

HKHN'den sonra, kronik böbrek hastalığı ilerleyici böbrek fonksiyon kaybına yol açarak son dönem böbrek yetmezliğine neden olabilir. HKHN yapılan hastaların %5-20'sinde kronik böbrek hasarı ortaya çıkmaktadır. MA HR ile HKHN yapılan 266 hasta üzerinde yapılan retrospektif tek merkezli bir çalışmada kronik böbrek hasarı gelişen hastaların 10 yıllık kümülatif insidansı % 27 olarak saptanmıştır (447). Bu oran genel popülasyonda görülenin iki katından daha yüksektir. HKHN'den sonra kronik böbrek hastalığı için risk faktörleri, ileri nakil yaş, kadın cinsiyet, HKHN sonrası HT, nakil öncesi düşük GFR, fludarabin kullanımı ve TBI bazlı HR kullanımıdır (447,448). Siklosporin ve diğer kalsinörin inhibitörleri tübüler ve vasküler değişikliklere neden olarak böbrek fonksiyonları bozmaktadır ve önemli bir faktördür .

Nefrotik sendrom AHKHN nadir görülen bir komplikasyondur. AHKHN sonrası nefrotik sendrom artık kronik GVHH'nın genellikle yanıt veren bir renal komplikasyonu olarak

kabul edilmektedir (449). İYHR ile yapılan nakillerde nefrotik sendromun 3 yıllık kümülatif insidansı % 6.1 ile MA HR ile yapılan nakillere göre daha sık saptanmıştır (450). Ayrıca immünsüpresif tedaviye yanıt oranları düşük olup genelde son dönem böbrek yetmezliğine ilerler. İYHR'nin yanı sıra immünosupresyonun hızlı kesilmesi de rezidü kalan alıcı B hücrelerinin antikör üretmesi ile nefrotik sendromla sonuçlanan membranöz nefropatiye yatkınlık yaratabilir (451).

h. Göz Komplikasyonları

AHKHN sonrası en sık görülen göz komplikasyonları katarakt ve kuru göz hastalığıdır (452). Katarakt gelişimi gibi komplikasyonlar uygulanan HR ile yakından ilişkilidir. GVHH gelişen hastalarda kortikosteroid kullanımı da katarakt ve kuru göz hastalığı riskini arttırmaktadır (453). Eş zamanlı sistemik GVHH durumuna bakılmaksızın HKHN sonra düzenli oftalmik takip önerilir.

i. Nöropsikiyatrik Komplikasyonlar

HKHN sonrasında depresyon, posttravmatik stres bozukluğu ve nörokognitif fonksiyonlarda bozulma görülebilir. Depresyon %12-30 oranında görülebilmektedir. Stres bozukluğu genellikle 6.ayda gelişip kalıcı olabilir. Nörokognitif fonksiyon bozukluğu hayat kalitesini ileri derecede bozabilir. TBI, nörotoksik ajan içeren HR, kronik GVHH ve viral enfeksiyonlar etyolojiden sorumlu tutulmaktadır (454).

k. İkincil Malignite

HKHN'nin önemli ve potansiyel olarak yıkıcı bir komplikasyonu ikincil malignilerin ortaya çıkmasıdır (455,456). HKHN sonrası ikincil malignitelerin riski genel popülasyonun 4 ile 11 katı arasında değişmektedir. 1990'lı yılların sonlarında yapılan bir çalışmada HKHN sonrası 10 yıldan fazla yaşayan hastalarda yeni solid tümör gelişme riskinin normale oranla 8.3 kat fazla ve 15 yıllık solid kanser riskinin % 6.7 olduğu belirtilmiştir (457). TBI ve yüksek doz kemoterapi kullanımı, HLA uyumsuzluğu, T hücresi azaltılmış graftların kullanılması, GVHH profilaksisi ve tedavisi için immünosüpresif ilaçların kullanılmasıyla şiddetlenen immün yetmezlik; ve EBV, HCV ve HBV virüslerle enfeksiyonlar risk faktörleri arasında sayılabilir (458).

Nakil sonrası lenfoproliferatif hastalık (PTLH), poliklonal benign proliferasyondan yaşamı tehdit eden neoplastik hastalığa kadar değişen EBV ilişkili B hücre hiperproliferatif hastalık spektrumunu içerir. Çoğu PTLH hastasının vericisi EBV seropozitif olup lenfadenopati ve ateş şikayeti ile başvururlar. Solid organ nakillerinde sonra gelişen PTLH'ların aksine, HKHN sonrası vakaların çoğu verici orijinlidir ve EBV ile enfekte B hücrelerinin proliferasyonunda yetersiz T hücresi kontrolünün bir sonucu olarak ortaya çıkar. PTLH gelişimi için risk faktörleri arasında T hücresi azaltılmış graft kullanımı, uzun süreli immünsüpresyon, ATG kullanımı ve HLA uyumsuzluğu vardır (234).

AHKHN alıcılarında solid tümörlerin insidansı, kontrol popülasyona kıyasla yüksektir ve bu hastalarda cilt, oral kavite, tiroid maligniteleri açısından risk artmıştır (459).

I. Relaps

Hastalık relapsı nakil başarısızlığını ve mortaliteyi arttıran en önemli sebeplerden birisidir. Nakil sonrası relaps eden hastalardaki tedavi seçeneklerinin etkinliği kısıtlıdır. Bu nedenle relaps sonrası uygulanacak olan tedavi seçeneği hastaya ve hastalığın durumuna göre belirlenir.

(1). AHKHN Sonrası Relaps

Hastalık relapsı, nakil başarısızlığını ve mortaliteyi arttıran en önemli sebeplerden birisidir. Nakil sonrası relaps eden hastalardaki tedavinin etkinliği kısıtlıdır. Relaps sonrası uygulanacak olan tedavi seçeneği hastaya ve hastalığın durumuna göre belirlenir (460). HKHN'den sonra hastalık relapsında tedavi seçenekleri arasında immünsüpresyonun kesilmesi, kemoterapi, ikinci AHKHN, sitokin ve adaptif hücre tedavisi ve DLI yer alır (461). AHKHN, yüksek riskli hematolojik hastalığı olan hastalarda uygulanan küratif bir tedavi yöntemidir. Relaps sonrası tedavi, hastalığın durumundan, önceki tedavilerden, hastanın performans durumundan, komorbiditelerden, GVHH gibi nakil ilişkili komplikasyonların varlığından etkilenir. AHKHN, GVT etkisine neden olur. Bu etki KML, AML ve ALL başta olmak üzere hematolojik malignitelere karşı fayda sağlamaktadır.

İmmünsüpresyonun azaltılması relaps tedavisinde çok etkin olmamasına rağmen bazı relaps eden lösemilerde faydalı olabilir. Tümör yükü az olan indolent hastalıkların relapsında etkili olmasına rağmen GVHH riskini artırır.

DLI uygulaması, kronik faz KML relapsında etkili olmakla beraber remisyon sağlama olasılığı %70'tir. DLI'nun, relaps AML'de remisyon sağlama olasılığı kısıtlı olmakla birlikte

oran %10-40'tır. GVL etkisi, AHKHN sonrası ALL hastalarında tedavi için önemli olmasına rağmen bu hastalarda DLI uygulamasının etkinliği düşüktür. Özellikle erken relaps eden hastalarda (ilk 6 ay) DLI etkinliği kısıtlıdır. Çok merkezli bir çalışmada AHKHN sonrası relaps 44 ALL hastasında DLİ ile (bir kısmı kemoterapi ile birlikte) %25 remisyon sağlanmış, sadece DLİ uygulanan 15 hastanın 2'sinde uzun süreli remisyona ulaşılmış ve 3 yıllık OS %13 olarak bildirilmiştir (462). DLI infüzyonundan sonra tedavi cevabı birkaç hafta sonra ortaya çıkmaktadır. Dozu azaltılmış ve takiben doz arttırılarak kullanılan DLI, kronik faz KML'de GVHH riskini azaltmasına rağmen GVT aktivitesini koruyabilir. Ancak blastik faz KML ve AML'de hastalık ilerleme hızı göz önünde bulundurulduğunda öncelikli seçenek değildir. DLI uygulamasının yan etkileri, GVHH risk artışı, kemik iliği aplazisi ve enfeksiyon riskindeki artıştır (463-465).

İkinci AHKHN'de MA HR kullanılması morbidite ve mortaliteyi arttırabilir. İYHR ile AHKHN uygulaması, lenfoma ve miyelom hastalarında otolog HKHN sonrası relaps için önerilir (466).

Relaps sonrası kemoterapi tedavisinin etkinliği yetersizdir. DLI ve ikinci AHKHN arasında köprü olarak kullanılabilir. TKİ, kronik faz relaps KML'de yan etki profili, daha önce kullanılmış ajanlar, bcr-abl mutasyon analizine göre seçilerek uygulanabilir. TKİ ve DLI, relaps KML tedavisinde hastalığın durumuna göre birlikte uygulanabilir. KML'de lenfoid blastik krizde ve miyeloid blastik krizde TKİ kullanılabilir (460).

Nakilden sonra geç relaps eden (6.aydan sonra) AML hastalarında DLI etkilidir. Antrasiklin+ARA-C, yüksek doz ARA-C, FLU+ARA-C+G-CSF (FLAG), klofarabin gibi sitotoksik tedaviler hastanın durumuna ve daha önceki almış olduğu tedavilere göre uygulanabilir. 5-azasitidin ve desitabin tedavileri de AML sonrası relaps tedavisinde seçenektir (252). FLT3-ITD mutasyonu olan AML'de relaps sonrası sorafenib kullanılabilir (467).

Relaps ALL olan erişkin hastalarda DLI'nun etkisi sınırlıdır. Bu hastalarda hyper-CVAD (CY+adriamisin+vinkristin+deksametazon), HAM (yüksek doz ARA-C+mitoksantron), FLAG, nelarabin, klofarabin gibi kemoterapi seçenekleri vardır. Philadelphia (+) hastalarda önceden aldıkları tedavilere ve duyarlılık durumuna göre TKİ seçilebilir. Yeni tedaviler (Blinotumumab ve CAR-T) için çalışmalar devam etmektedir (468,469).

Nakil öncesi geliştirilen HR, hastalığın kontrol altına alınmasında etkili olmuştur. Monoklonal antikorlar gibi yeni ajanların da eklenmesiyle remisyon olasılığı arttırılarak tedavi ilişkili toksisite azaltılmıştır. Nakil sonrası relaps profilaksisi için DLI ile birlikte olsun olmasın immünsüpresyon dozunun erken azaltılması, GVHH riskini arttırır. AML hastalarında AHKHN sonrası düşük doz azasitidin ile koruma PFS ve OS'ı iyileştirir. Ph+ ALL'de TKİ ile koruma

tedavisi uzun süreli sonuçları iyileştirir. Nakil sonrası FLT3 inhibitörlerinin kullanımı, monoklonal antikorlar ve diğer tümörü hedef alan immünoterapiler etkili olabilmekle beraber bu ajanlar için klinik çalışmalar devam etmektedir.



III.MATERYAL VE METOD

A. Olgular

İTF Etik Kurulu tarafından kabul edilen (775-12/06/2020 dosya numaralı) bu çalışmada hasta grubu İTF İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı tarafından takip edilen olgular arasından seçilmiştir. Olgulardan çalışma öncesi bilgilendirilmiş onay alınmıştır.

Nisan 2003 ile Mart 2020 arasında İTF Erişkin Kemik İliği Nakil Ünitesi'nde akraba dışı AHKHN uygulanmış toplam 65 olgu retrospektif yapılan çalışmamıza dahil edilmiştir. Olgularda tanı, tanı tarihi, tanı sırasındaki yaş, alıcı ve vericide nakil sırasındaki yaş ve cinsiyet, alıcı ve vericide nakil öncesi CMV IgG durumu, hasta ve verici kan grupları ile hasta ve verici arasındaki kan grubu uyumu, nakil öncesi HCT-Komorbidity indeksi, nakil öncesi hastalık durumu, nakilde kullanılan kök hücre kaynağı, verici tipi (HLA tam uyumlu akraba dışı, HLA 9/10 uyumlu akraba dışı), HR özellikleri (MA/İYHR), nakil öncesi VOH profilaksisi ve dozu, nakil sırasındaki CD34+ kök hücre sayısı, CD3+ kök hücre sayısı, toplam çekirdekli hücre sayısı, nakil profilaksisi, GVHH profilaksisi amacıyla ATG kullanımı, nötrofil ve trombosit engraftman günleri, nakil sonrası CMV enfeksiyonu gelişimi sayısı ve zamanı, akut ve kronik GVHH gelişimi, akut ve kronik GVHH tedavileri, nakil sonrası OS ve PFS ile takip süreleri, ölüm durumu ve nedeni, relaps gelişip gelişmediği, VOH gelişimi ve tedavisi, yüzüncü gün mortalite durum yüzüncü gün hastalık durumu ve İFİ gelişimi taranmıştır.

OS (ay), kök hücre nakli yapıldıktan sonra ölüme kadar veya takip edildiği süreye kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır. PFS (ay), kök hücre nakli yapıldıktan sonra hastalık relapsı görülmeden geçen süre olarak tanımlanmıştır. Graft versus host hastalıksız sağkalım (GFS) (gün), kök hücre nakli yapıldıktan sonra akut veya kronik GVHH görülmeden geçen süre olarak tanımlanmıştır.

Olgularımızda akut GVHH derecelendirmesi Modifiye Seattle Glucksberg kriterleri kullanılarak yapılmıştır (Tablo XIII) (286). Olgularımızda kronik GVHH evrelemesi, NIH konsensus tarafından belirlenmiş kriterler kullanılarak yapılmıştır (Tablo XVIII) (396). Bunun sonucunda olgular hafif, orta ve ağır kronik GVHH olarak ayrılmıştır. Olgularımıza VOH tanısı Modifiye Seattle kullanılarak konmuştur (Tablo XX) (342,345). VOH ağırlık derecelendirmesi ise EBMT tarafından belirlenmiş kriterlere göre yapılmıştır (Tablo XVII) (345,347).

VOH profilaksisi olarak defibrotid uyguladığımız olgular VOH gelişme riski yüksek olan olgulardır: 1) hasta ilişkili faktörler: karaciğer hastalığı öyküsü, abdominal radyasyon veya gemtuzumab ozogamisın tedavilerini içeren tedavi öyküsü, alıcı ve vericide viral hepatit varlığı, β -talasemi major tanılı hastalarda demir birikimi, nakil alıcı yaşının ileri olması, kötü performans skoru, nakil sırasında ilerlemiş malignite varlığı, 2) transplantasyon ilişkili faktörler: ikinci miyeloablatif tedavi, akraba dışı vericiden nakil, özellikle siklofosfamid ile kombine edilen busulfan HR kullanılması planlanan hastalar (345,347).

Merkezimizdeki GVHH profilaksisi 'EBMT ve Avrupa Lösemi Ağı (ELN)' rehberine uygun olarak yapılmaktadır (2). Akraba dışı nakillerde standart GVHH profilaksimiz siklosporin (-1.günden itibaren IV 3 mg/kg/gün iki doza bölerek, oral alımı uygun olduğunda orale geçiliyor) ile kısa süreli MTX tedavisidir (protokole göre değişkenlik göstermekle beraber standard uygulama 1., 3. ve 6.günlere ek olarak 11.gün). Ayrıca, Ekim 2014'den itibaren akraba dışı nakillerimizde GVHH profilaksisi olarak ATG-F kullanılmaktadır (3,4). Akraba dışı vericiden yapılan nakillerde ATG-F 10 mg/kg/gün -3, -2 ve -1.günler kullanılmaktadır. Tanı, protokole ve verici tipine göre en yüksek kullandığımız ATG-F dozu -3, -2 ve -1.günlerde 20 mg/kg/gündür.

AHKHN sonrasında CMV monitörizasyonu için olgulardan alınan tam kan örneklerini içeren EDTA'lı tüpler santrifüj edildikten sonra elde edilen plazma örnekleri çalışma yapılana kadar uygun ortamda (-20 0C) saklanmıştır. Plazma örneklerinde CMV DNA kantitatif testi, sırasıyla QIASymphony DSP Virus/Pathogen Mini Kit (QIAGEN, Almanya) ile ekstraksiyon işlemi QIASYMPHONY SP-AS (QIAGEN, Almanya) cihazında ve Artus® CMV QS-RGQ Kiti (QIAGEN, Almanya) kullanılarak amplifikasyon ve kantitasyon işlemleri Rotor-Gene Q (QIAGEN, Almanya) cihazında, gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PZR) yöntemiyle çalışılmıştır (470). Kitin analitik duyarlılığı 43 kopya/ml, kantitasyon aralığı ise 80-108 kopya/ml olup, kit içinde, yalancı negatifliklerin belirlenebilmesi için internal kontrol bulunmaktadır. İnternal kontrol her örneğe ekstraksiyondan önce eklenmiştir.

HKHN uygulanan olgularımızda İFİ tanısı için üç olasılık düzeyi belirlenmiştir: kanıtlı, olası ve şüpheli İFİ olarak sınıflandırılmıştır (338). Kanıtlı İFİ tanısı enfekte dokuda mantar elemanlarının gösterilmesi ve kültürde mantarın tanımlanması ile konur (Tablo XIV) (338). Olası İFİ tanısı konak faktörü ve klinik bulgularla birlikte mikolojik kanıtların da bulunması ile konur (örn.serum galaktomannan varlığı) (338). Şüpheli İFİ tanısı uygun konak faktörleri ile

birlikte İFİ kliniğine uyan yeterli sayıda bulguların bulunması (örn.radyolojik bulgular) ile konulmaktadır. Bu hastalarda mikolojik kanıt yoktur (Tablo XV) (338).

Ölüm nedenleri arasında relaps ve NİM vardır. NİM tanımı, GVHH, interstisyel pnömonitis, pulmoner toksisite, bakteriyel, viral, fungal, parezitik ve diğer enfeksiyonlar, rejeksiyon/kötü graft fonksiyonu, VOH, hemoraji, kardiyak toksisite, santral sinir sistemi toksisitesi, gastrointestinal toksisite, cilt toksisitesi, böbrek yetersizliği ve çoklu organ yetmezliğini kapsamaktadır (15,16).

B. İstatistiksel Analiz

1.İstatiksel yöntem

Çalışmamızda verilerin istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) programının 25.0 versiyonu (IBM, Armonk, NY, USA) kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler kesikli ve sürekli sayısal değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma (Ort $\pm$ SS) veya ortanca (minimum- maksimum) biçiminde kategorik değişkenler ise vaka sayısı ve (%) şeklinde ifade edildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında çapraz tablo istatistikleri kullanılmıştır (Ki-kare, Fisher). Normal dağılım gösteren parametrik özellikteki veriler Student t-testi ve ANOVA ile, normal dağılıma uymayan non-parametrik verilerise Mann Whitney U ve Kruskal Wallis testleri ile karşılaştırılmıştır. Post Hoc Tukey analizi ile çoklu gruplar arası karşılaştırmalar yapılmıştır. AHKHN uygulanan hastalardaki sağkalım verileri ‘Kaplan-Meier’ Analizi'nden elde edildi. Sonuçlar $p<0.05$ istatistiksel anlamlılık olarak tanımlandı.

IV. BULGULAR

A. Olgular

1 Tüm Olgularla İlgili Genel İstatistik Bilgileri

Çalışmamıza akraba dışı vericiden AHKHN yapılan 25'i kadın (%38.5), 40'ı erkek (%61.5) toplam 65 olgu dahil edilmiştir. Toplam yaş ortalamaları 36.26 ± 10.92 (Dağılım aralığı: 19-59 yaş) yıl olan örneklem grubumuzda; erkek olguların yaş ortalamaları 36.00 ± 10.40 , kadın olguların ise yaş ortalamaları 36.68 ± 11.91 olarak hesaplanmıştır. Çalışmamızda erkek ve kadın olgular arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.809$) (Tablo XXI). Olguların nakil sırasındaki yaş ortalamaları ise 33.43 ± 11.09 (Dağılım aralığı: 16-58 yaş) yıl olarak belirlenmiştir. Erkek olguların nakil sırasındaki yaş ortalaması 32.93 ± 10.96 ve kadın olguların ise 34.24 ± 11.47 'dir. Nakil sırasında toplam yaş ortalamaları 33.15 ± 10.49 (Dağılım aralığı: 18-57 yaş) yıl olan vericilerde ise; erkek vericilerin ($n=35$, %53.8) yaş ortalamaları 34.00 ± 10.19 , kadın vericilerin ($n=25$, %38.4) ise yaş ortalamaları 31.96 ± 11.00 olarak hesaplanmıştır ($p=0.463$), 5 vericinin ise bilgilerine ulaşılamamıştır (Tablo XXII).

Olguların cinsiyet uyumlarına bakıldığında en sık %41.3 ($n=26$) ile alıcı ve verici Erkek/Erkek bulunmuştur. Alıcı ve verici arasındaki diğer cinsiyet uyumları dağılımları Tablo XXIII'te sunulmuştur.

Tablo XXI: AHKHN yapılan olgularda ortalama yaş ve cinsiyet analizi ($n=65$)

	n (%)	Yaş (Ort $\pm$ SS)	P değeri
Kadın	25 (%38.5)	36.68 ± 11.91	0.809
Erkek	40 (%61.5)	36.00 ± 10.407	
	n (%)	Nakil sırasındaki yaş (Ort $\pm$ SS)	P değeri
Kadın	25 (%38.5)	34.24 ± 11.47	0.646
Erkek	40 (%61.5)	32.93 ± 10.96	

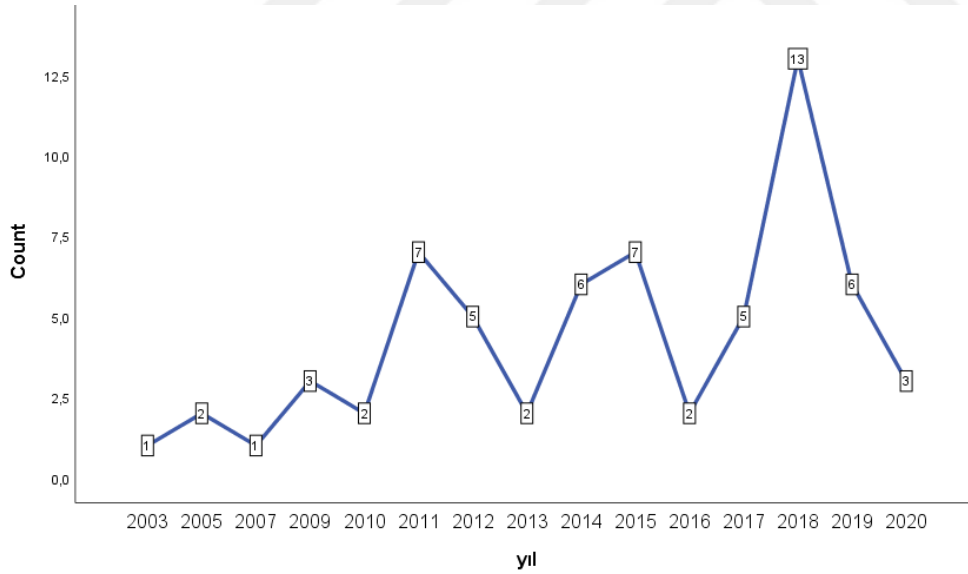
Tablo XXII: Vericilerde nakil sırasındaki yaş ve cinsiyet karşılaştırması (n=65)

Verici		n (%)	Nakil sırasındaki yaş (Ort±SS)	P değeri
	Kadın	25 (%38.4)	31.96±11.00	0.463
	Erkek	35 (%53.8)	34.00±10.19	
	Toplam	60 (%92.2)	33.15±10.49	

Tablo XXIII: Alıcı ve vericiler arasındaki cinsiyet uyumu (n=65)

Verici \ Alıcı	Kadın	Erkek
Kadın	12	12
Erkek	13	26

Olguların yıllara göre dağılımı Şekil II’de gösterilmiştir.

**Şekil II: Olguların yıllara göre dağılımı**

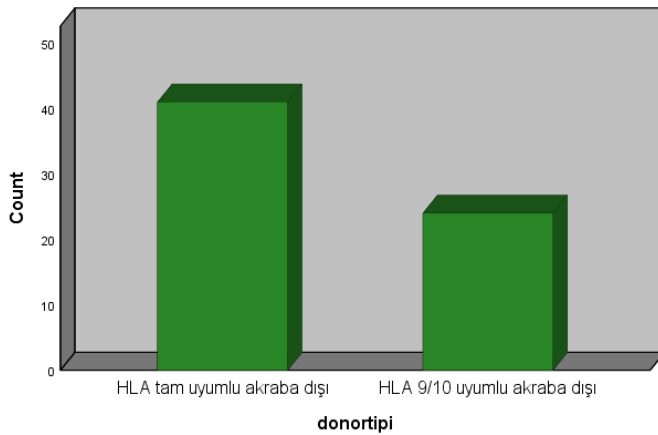
Olgularda başvuru sırasında tanı dağılımları Tablo XXIV 'te sunulmuştur. Buna göre AML %35.4 (n=23) oranı iken sık tanı olup; bunu sırasıyla %18.5 (n=12) oranı ile ALL ve %16.9 (n=11) oranı ile MDS izlemiştir.

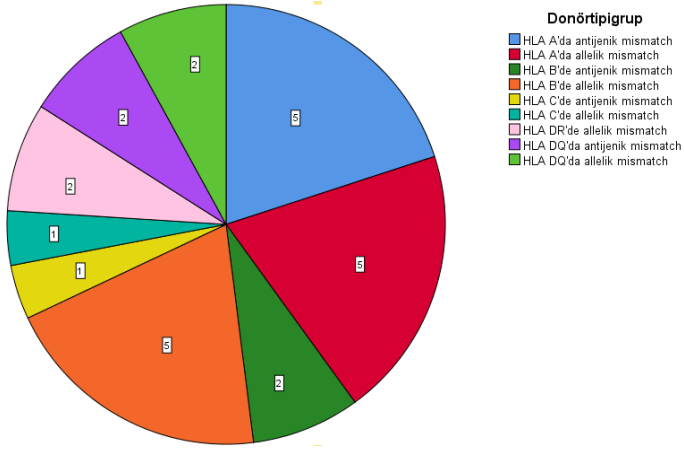
Tablo XXIV: Olgularda Tanı Dağılımı (n=65)

Tanı	n	%
AML	23	35.4
ALL	12	18.5
MDS	11	16.9
Ağır aplastik anemi	5	7.7
KML	5	7.7
NHL	3	4.6
HL	4	6.2
PMF	1	1.5
Fanconi anemisi	1	1.5

Bununla beraber kök hücre kaynağı olguların %90.2'sinde (n=59) periferik kök hücre iken, %9.8'inde (n=6) kemik iliği olarak raporlanmıştır. Kemik iliği kökenli nakillerin 2'si aplastik anemi, 2'si AML, 1 KML ve 1 ALL tanılı olgulara uygulanmıştır. Olguların 56'sında (%90.5) ve vericilerin 39'unda (%62.9) nakil öncesi CMV-IgG düzeyi pozitif (seropozitif) saptanmıştır. Sonuç olarak olguların %9.2'si (n=6) CMV yönünden seronegatif ve vericilerin % 37.1'i (n=28) CMV yönünden seronegatifdir.

Vericilerin %61.5'i (n=40) HLA tam uyumlu akraba dışı, %38.5'i (n=25) HLA 9/10 uyumlu akraba dışı olan akraba dışıydı (Şekil III). HLA doku uyumu tam olmayan hastaların (n=25) , HLA gruplarındaki uyumsuzluk tipleri Şekil IV'te özetlenmiştir.

**Şekil III: Verici Tipleri (n=65)**



Şekil IV: HLA Uyumsuzlukları (n=25)

Olgularımızda akraba dışı kök hücre kaynağını gösteren ülkeler Tablo XXV’te özetlenmiştir.

Tablo XXV: Akraba Dışı Kök Hücre Kaynağını Gösteren Ülkeler (n=65)

Kök hücre kaynağı	Sayı
Almanya	36
Türkiye Kök Hücre Koordinasyon Merkezi (TÜRKÖK)	13
Brezilya	2
İsrail	2
A.B.D.	2
Polonya	1
Tayland	1
Hindistan	1
İsveç	1
İTF Kemik İliği Bankası	1
Güney Kıbrıs	1

Çalışmamızda olguların %73.8’inde (n=48) MA ve %26.2’sinde (n=17) İYHR uygulanmıştır. Olgularda uygulanan HR protokollerinin dağılımı Tablo XXVI 'da sunulmuştur. Buna göre hastalarımızda %61.5 (n=40) oranı ile en sık BU+CY rejimi uygulanmakla beraber bunu Flu+BU rejimi takip etmiştir (n=8, %12.3).

Tablo XXVI: HR protokollerinin dağılımı (n=65)

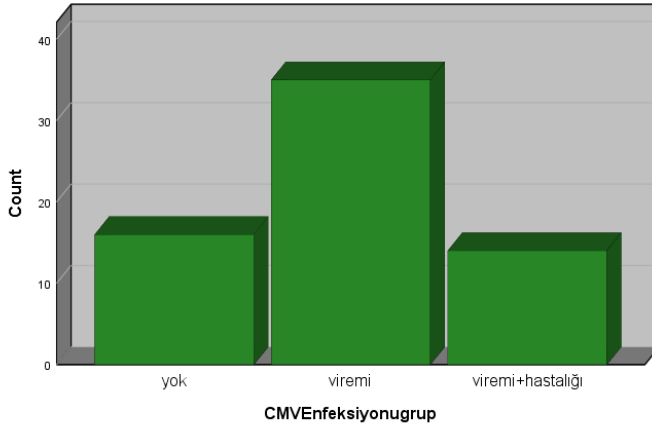
	n	%
BU+CY	40	61.5
Flu+BU	8	12.3
Flu+CY	6	9.2
Flu+Mel	4	6.2
FLAG	1	1.5
FLAG+IDA	1	1.5
BU+Tiotepa	1	1.5
Flu+Treosulfan	2	1.2
FCR	1	1.5
TBI + CY	1	1.5

GVHH profilaksisi olarak hastaların %60'ı (n=39) CSA+MTX+ATG-F, %36.9'u (n=24) CSA+MTX, %1.5'i (n=1) TAK+MMF+ATG-F ve %1.5'i (n=1) CSA almışlardır (Tablo XXVII). Olguların 42'sinde (%64.6) ATG içeren rejim kullanmıştır. Bir olguda CSA infüzyonunun ertesi günü yaygın ilaç erüpsiyonu olması üzerine CSA tedavisi kesilerek TAK başlanmıştır.

Tablo XXVII. GVHH Profilaksilerinin Dağılımı (n=65)

	n	%
CSA+MTX	24	37
CSA+MTX+ATG-F	39	60
TAK+MMF+ATG-F	1	1.5
CSA	1	1.5

Olguların %76.9'unda (n=50) CMV enfeksiyonu gözlenirken, enfeksiyon alt gruplarına bakıldığında 36 hastada tek başına (%55.4) CMV viremisi, 14 hastada (%21.5) CMV viremisi ile birlikte CMV hastalığı gözlenmiştir (Şekil V). CMV hastalığı geçiren hastaların tümünde hastalık geçirdiği sırada, öncesinde veya takip eden süreçte CMV viremisi gelişmiştir. Tüm gruba bakıldığı zaman toplam 50 olguda CMV viremisi (%76.9), 14 hastada CMV hastalığı (%21.5) gelişmiştir.

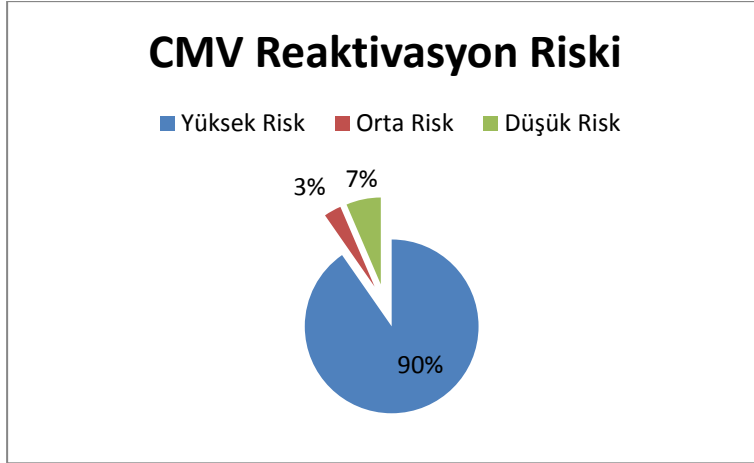


Şekil V: CMV Enfeksiyon Alt Gruplarının Dağılımı (n=65)

AHKHN öncesinde alıcı-verici CMV seropozitifliği ve alıcı-verici arasında CMV uyumuna bakılmıştır. Olguların 37'sinde (%59.7) hem alıcı hem vericide CMV-IgG pozitifliğinin olduğu görülmüştür (Tablo XXVIII). Bunu sırasıyla %30.6 ile alıcı+/verici- (n=19), %6.5 alıcı-/verici- (n=4), %3.2 alıcı-/verici+ (n=2) olan olgular takip etmektedir. Olgular CMV reaktivasyonu açısından düşük riskli (alıcı-/verici-), orta riskli (alıcı-/verici+) ve yüksek riskli (alıcı+/verici+, alıcı+/verici-) olarak 3'e ayrılmıştır. Olgularımızın %90.3'ü (n=56) CMV reaktivasyonu açısından yüksek riski oluşturmaktadır (alıcı+/verici+, alıcı+/verici-) (Şekil V)

Tablo XXVIII: CMV uyum parametreleri (alıcı ve vericide nakil öncesi anti-CMV IgG pozitifliği) (n=65)

	Verici CMV IgG + n (%)	Verici CMV IgG - n (%)
Alıcı CMV IgG +	37 (%56.9)	19 (%29.3)
Alıcı CMV IgG -	2 (%4.6)	4 (%9.2)



Şekil V: Olguların CMV reaktivasyonu açısından risk durumu (n=65)

Olgularda ortalama CMV reaktivasyon süresi 52.18 ± 73.606 (Dağılım aralığı=10-515) gün olarak belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda toplam 65 akraba dışı vericiden yapılan AHKHN olgusunun 25'inde CMV enfeksiyon sayısı birden fazla bulunmuştur. Sonuç olarak bizim çalışmamızda tekrarlayıcı CMV enfeksiyon sıklığı %38.5 bulunmuştur. CMV enfeksiyonu gözlenen olgularda ortalama enfeksiyon sayısı ise 1.68 ± 1.017 (Dağılım aralığı=1-4) olarak belirlenmiştir. CMV hastalığı gözlenen olgularda en sık %50 oranı ile (n=7) tek başına GİS tutulumu ve %14.3'ünde (n=2) ise tek başına pnömoni bildirilmiştir (Tablo XXIX). Olgularda CMV tedavi protokolleri dağılımı Tablo XXX'da sunulmuştur. Buna göre %34 (n=17) oranı ile en sık tek başına gansiklovir ve %30 (n=15) oranı ile valgansiklovir, gansiklovir tedavileri uygulanmıştır.

Tablo XXIX: CMV Hastalığı olan 14 olgunun organ tutulum bölgeleri

Gastrointestinal sistem	7 (%50)
Pnömoni	2 (%14.3)
Pnömoni+gastrointestinal sistem	3 (%21.4)
Sistit	2 (%14.3)

Tablo XXX: CMV tedavi protokolleri dağılımı (n=50)

	n	%
Gansiklovir	17	34
Valgansiklovir, gansiklovir	15	30
Valgansiklovir	5	10
Valgansiklovir, gansiklovir, foskarnet	5	10
Valgansiklovir, foskarnet	3	6
Foskarnet	1	2
Gansiklovir, foskarnet	2	4
Valgansiklovir, gansiklovir, foskarnet, sidofovir	1	2
Valgansiklovir, sidofovir, foskarnet	1	2

Olguların %50.8'inde (n=33) akut GVHH gelişmiştir. Akut GVHH gelişen hastaların 19'unun (%29.2) Grade I ve 14'ünün (%21.6) Grade II-IV akut GVHH olduğu görülmüştür. Ayrıca akut GVHH gelişen olgularda en sık %60.4 oranı ile (n=20) tek başına cilt tutulumu gözlenmiştir. Akut GVHH tutulum yerleri Tablo XXXI'de özetlenmiştir. Akut GVHH gelişme süresi ortalama olarak 39.48 ± 32.11 gün (Dağılım aralığı 9-190) hesaplanmıştır. Akut GVHH gelişen olgularda tedavide %54.5 (n=18) ile en sık siklosporin ve steroid kombinasyonu kullanılmıştır. Toplamda 6 hastaya mezenkimal kök hücre tedavisi uygulanmıştır; tedavi Tablo XXXII'de özetlenmiştir.

Tablo XXXI: Akut GVHH ile komplike olan olguların tutulum bölgeleri (n=33)

Cilt	20 (%60.4)
Cilt+karaciğer+gastrointestinal sistem	6(%18.1)
Cilt+gastrointestinal sistem	3 (%9.1)
Gastrointestinal sistem	1 (%3.1)
Karaciğer	1 (%3.1)
Cilt+karaciğer	1 (%3.1)
Karaciğer+gastrointestinal	1(%3.1)

Tablo XXXII: Akut GVHH tedavi protokolleri dağılımı (n=33)

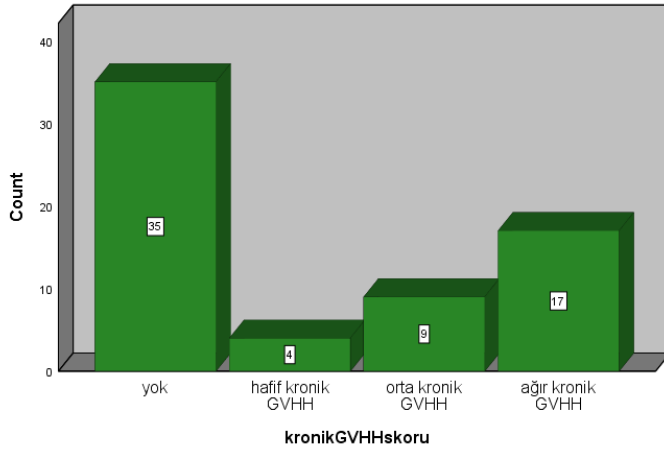
	n	%
Siklosporin, steroid	19	57.5
Siklosporin, steroid, mikofenolat mofetil	7	21.2
Siklosporin, steroid, mikofenolat mofetil, mezenkimal kök hücre	3	9.1
Siklosporin, steroid, mezenkimal kök hücre	3	9.1
Siklosporin, steroid, mikofenolat mofetil, fotoferez	1	3.1

Olguların %46.2'sinde (n=30) kronik GVHH gelişmiştir Kronik GVHH tanısı alan 30 olgunun skorları incelendiğinde; 17'sinin (%56.6) ağır kronik GVHH, 9'unun (%30) orta kronik GVHH ve 4'ünün (%13.4) hafif kronik GVHH olduğu saptandı (Şekil VI). Kronik GVHH gelişen olgularda en sık %60 oranı ile (n=18) cilt ve cilt dışı tutulumu birlikteliği, %10'unda (n=3) tek başına cilt tutulumu, %30'unda (n=9) tek başına cilt dışı tutulum saptanmıştır. Cilt dışı tutulumu olan olgularda %22.2 (n=6) en sık izole karaciğer tutulumu ile aynı şekilde %22.2'sinde (n=6) karaciğer ve gastrointestinal sistem tutulumu birlikteliği görülmüştür. Kronik GVHH ile komplike olan olguların cilt dışı tutulum bölgeleri Tablo XXXIII'te özetlenmiştir.

Tüm GVHH gelişen olguların %7.7'sinde (n=5) ekstrakorporeal fotoferez ve %16.9'unda (n=11) mezenkimal kök hücre tedavisi uygulanmıştır. Aynı ayrı bakıldığında akut GVHH gelişen olguların 3'ünde ve kronik GVHH gelişenlerin 2'sinde ekstrakorporeal fotoferez uygulanmıştır. Akut GVHH gelişen olguların 6'sında, kronik GVHH gelişen olguların 5'inde mezenkimal kök hücre tedavisi uygulanmıştır.

Tablo XXXIII: Kronik GVHH ile komplike olan olguların cilt dışı tutulum bölgeleri

	n	%
Karaciğer	6	23.1
Karaciğer, gastrointestinal Sistem	6	23.1
Gastrointestinal Sistem	2	7.7
Mukoza	2	7.7
Karaciğer, gastrointestinal sistem, göz, mukoza	2	7.7
Göz	1	3.8
Akciğer, göz	1	3.8
Akciğer, göz, mukoza	1	3.8
Karaciğer, mukoza	1	3.8
Göz, mukoza	1	3.8
Karaciğer, göz	1	3.8
Akciğer, karaciğer,göz	1	3.8
Akciğer, gastrointestinal, mukoza	1	3.8

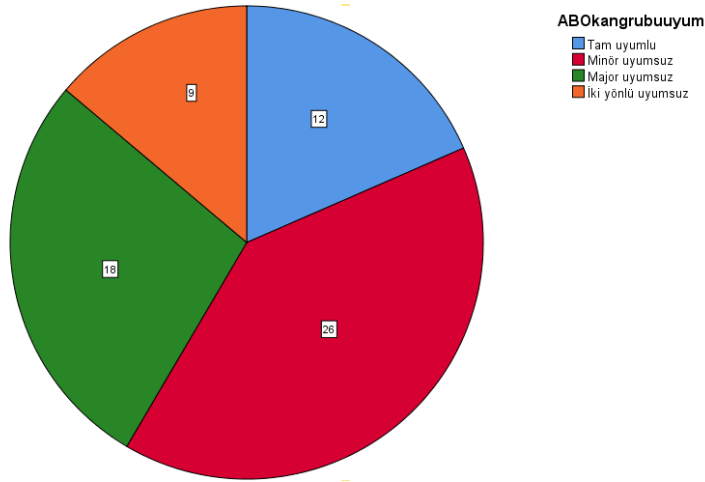


Şekil VI: Kronik GVHH ile komplike olan olguların skor dağılımları (n=25)

Olguların kan grupları incelendiğinde en sık gözlenen kan grubu A Rh pozitif olarak bulunmuştur (%36.9). Bunu sırasıyla 0 Rh pozitif (%25.5) ve B Rh pozitif (%15.4) kan grupları izledi. Benzer şekilde vericilerde ise en sık gözlenen kan grubu A Rh pozitif kan grubu (%44.6) idi (Tablo XXXIV). Hastalar ile vericiler arasındaki kan grubu uyumuna bakıldığında, 12 (%18.5) nakilde ABO kan grubu uyumunun tam olduğu; 26'sında (%40) minör kan grubu uyumsuzluğu, 18'inde (%27.7) majör kan grubu uyumsuzluğu ve 9 hastada (%13.8) iki yönlü kan grubu uyumsuzluğu saptandı (Şekil VII).

Tablo XXXIV: Olgularda kan grupları dağılımı (n=65)

	Alıcı Kan Grubu		Verici Kan Grubu	
	n	%	n	%
A Rh pozitif	24	36.9	29	44.6
0 Rh pozitif	19	29.2	18	27.7
B Rh pozitif	10	15.4	5	7.7
0 Rh negatif	1	1.5	5	7.7
A Rh negatif	4	6.2	6	9.2
B Rh negatif	1	1.5	1	1.5
AB Rh pozitif	4	6.2	1	1.5
AB Rh negatif	2	3.1	0	0



Şekil VII: Olgularda kan grubu uyumu (n=65)

Olgularda ortalama HCT-CI 1.47 ± 1.50 (Dağılım aralığı=0-6) olarak belirlenmiştir. Olguların %89.2'sinde (n=58) HCT-CI<4 ve %10.8'inde (n=7) HCT-CI $\geq$ 4 olarak saptanmıştır. HCT-CI<4 olan olgularımızın %74.1'ine MA HR ve %25.9'una İYHR kullanılırken HCT $\geq$ 4 olan olgularımızın %71.4'ünde MA HR ve %28.6'sında İYHR kullanılmıştır (p=0.878). Nakil sırasında olgulara ortalama $8.73 \pm 5.54 \times 10^8$ total çekirdekli hücre, $6.12 \pm 3.38 \times 10^6$ /kg CD34 pozitif kök hücre verilmiştir. Olgularda ortalama nötrofil engraftmanı 17.63 ± 4.57 gün ve trombosit engraftmanı ise ortalama 16.66 ± 6.82 günde gerçekleşmiştir. Olguların %50.8'inde (n=33) VOH profilaksisi için defibrotid (25 mg/kg/gün) uygulanmıştır. Tüm olguların 4'ünde (%6.2) ağır, 4'ünde (%6.2) orta ve 5'inde (%7.7) hafif VOH olmak üzere toplam 13 olguda (%20.1) VOH gelişmiştir. VOH profilaksisi alan 33 olgunun 10'unda (%31.3) VOH gelişmiştir (4 hafif, 3 orta, 1 ağır). VOH profilaksisi almayan 32 olgunun ise 3'ünde (1 hafif, 1 orta, 1 ağır) VOH gelişmiştir. VOH tedavisinde ise 11 olguda (%16.9) 40 mg/kg/gün defibrotid ve 2 olguda (%3.1) 25 mg/kg/gün dozunda defibrotid uygulanmıştır.

Olguların nakil sonrası %24.6'sında (n=16) hemorajik sistit gelişmiştir. Bir olguda CMV ilişkili sistit (doku kanıtlı) saptanırken, bir olguda CMV+BKV ilişkili sistit ve 14 olguda tek başına BKV ilişkili sistit saptanmıştır.

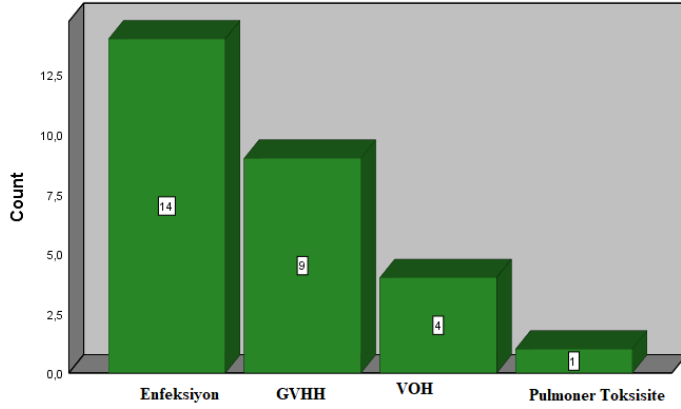
Olguların nakil sonrası %66.2'sinde (n=43) İFİ gözlenmiştir. İFİ bildirilen olguların 2'si (%3.1) kanıtlı, 11'i (%16.9) olası ve 30'u (%46.2) şüpheli İFİ olarak değerlendirilmiştir. Kanıtlı İFİ olgularının tamamında Aspergilloz türleri saptanmıştır. Olası İFİ olgularımızın hepsinde (n=11) fungal enfeksiyon türü Aspergillozdu.

Çalışmamızda olguların 1.ay, 100.gün, 6. ay ve 12. ay kimerizmlerine bakılmıştır. Birinci ay kontrolünde hayatta olan 61 hastadan 60'ında (%98.4) tam kimerizm, 51 yaşında PMF tanılı ve 10/10 HLA uyumlu akraba dışı vericiden nakil olan bir kadın hastada (%1.6) ise mikst kimerizm saptanmıştır. 100. gün kontrolünde hayatta olan 56 olgunun 53'ünün kimerizm verisine ulaşılabilmiştir. Kimerizm verisi olan 53 hastanın 51'inde (%96.2) tam kimerizm, 2 hastada (%3.8) mikst kimerizm saptanmıştır. 6. ay kontrolünde hayatta olan tüm hastalar (n=39) ve 12. ay kontrolünde hayatta kalan tüm hastalar (n=33) tam kimerikti. Bir yıldan sonra relaps gelişen 7 olgunun 3'ünde (%42.8) relaps sırasında kemik iliği ve periferinde mikst kimerizm saptanmıştır.

Çalışmamızda olguların ortalama takip süresi 31.90 ± 41.82 ay (Dağılım aralığı=1-204) olarak belirlenmiştir. Olgularda yüzüncü gün mortalite oranı %13.8 (n=9) olarak hesaplanmıştır. Yüzüncü günde hayatta olgularda, 52 hasta (%80) remisyonda iken 4 hastada (%6.2) relaps saptanmıştır. Ortalama 31.9 aylık takip süresinde olguların %26.2'sinde (n=17) relaps gözlenmiştir. Relaps gelişen olguların tedavisinde 7'sinde KT, 2'sinde kombine KT ve DLI tedavisi, birinde tek başına DLI, bir hastaya tirozin kinaz inhibitörü verilmiştir. ALL tanılı bir olguya geç relaps sonrasında ikinci nakil olarak haploidentik nakil uygulanmıştır. Tablo XXV 'te relaps tedavileri özetlenmiştir. 5 hasta genel durumu iyi olmaması ya da septik durumu nedeniyle relaps tedavisine ulaşamadan kaybedilmiştir. Tüm olguların %58.5'i (n=38) hayatını kaybetmiştir. Hayatını kaybeden olgularda ölüm nedeni 9'unda (%13.8) relaps ve 29'unda (%44.6) nakil ilişkili bulunmuştur. Şekil VII'de NİM nedenleri özetlenmiştir. NİM nedenleri arasında en sık neden bakteriyemiye bağlı septik şoktur. AKHN yapılmış olgularımızda (n=65) OS ve PFS sırasıyla ortalama 72.71 ± 12.98 ay; %95 CI 22.73-42.39 ve 66.44 ± 13.41 ay; %95 CI:18.23-38.28 olarak hesaplanmıştır.

Tablo XXXV: Relaps tedavi protokolleri dağılımı (n=12)

	n	%
Kemoterapi	7	10.8
Kemoterapi, Donör Lökosit İnfüzyonu	2	3.1
Donör Lökosit İnfüzyonu	1	1.5
Tirozin Kinaz inhibitörü	1	1.5
AHKHN	1	1.5



Şekil VIII: NİM ilişkili ölüm nedenleri

2. HLA uyumu açısından AHKHN Yapılan Hastaların Karşılaştırılması

Ortalama takip süresi 31.90 ± 41.82 ay olan çalışmamızda olguların %61.5'ine (n=40) HLA tam uyumlu akraba dışı vericiden, %38.5'ine (n=25) 9/10 HLA uyumlu vericiden nakil yapılmıştır. 9/10 HLA uyumlu vericiden nakil yapılan hastaların uyumsuzluk bölgeleri şu şekilde özetlenebilir: HLA-A antijenik (n=5), HLA-A allelik (n=5), HLA-B allelik (n=5), HLA-B antijenik (n=2), HLA-DQ antijenik (n=2), HLA-DQ allelik (n=2), HLA-DR allelik (n=2), HLA-C allelik (n=1), HLA-C antijenik (n=1) uyumsuzluğu.

HLA tam uyumlu ve 9/10 uyumlu grup arasında hastaların ve vericilerin yaş ortalamaları, nakil yaşı, hasta cinsiyeti, verici cinsiyeti, alıcı-vericide cinsiyet uyumu, nakil öncesi hastada ve vericide CMV IgG pozitifliği, alıcı-vericide CMV uyumu, HCT-CI, kök hücre kaynağı, HR, ATG profilaksisi, GVHH profilaksisi, ABO uyum, CD 34+ hücre miktarı, TNC sayısı benzer dağılım göstermektedir ($p > 0.05$) (Tablo XXXVI).

Hastalık tiplerine bakıldığı zaman miyeloid malignitelerde benign hastalık ve lenfoid malignite ile kıyaslandığında 9/10 HLA uyumlu vericiden nakil olma oranı yüksek olma eğilimindedir (sırasıyla %80, %50; %8, %10; %12, %40; $p = 0.061$).

Olguların takibinde, CMV ortaya çıkma zamanı ve enfeksiyon sayısı, GVHH ortaya çıkma zamanı, nakil sonrası OS ve PFS (ay), nakil sonrası takip süresi, nötrofil engraftman süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo XXXVI).

HLA 9/10 uyumlu vericiden nakil olan olgu grubunda trombosit engraftman süresi, diğer gruba göre anlamlı kısa saptanmıştır (sırasıyla 14.26 ± 3.96 , 17.56 ± 8.01 ; $p = 0.034$).

Tablo XXXVI: Olgularda HLA Tam Uyumlu Ve 9/10 Uyumlu Olan Gruba İlişkin Klinik Özellikleri (n=65)

	HLA 10/10 (n=40) (Ort±SS)	HLA 9/10 (n=25) (Ort±SS)	P değeri
Hasta yaşı	36.83±10.33	35.36±11.92	0.603
Verici yaşı	30.08±9.42	38.09±10.44	0.696
Nakil yaşı	33.90±10.53	32.68±12.12	0.680
CMV zaman (gün)	40.81±19.84	71.72±119.63	0.835
CMV enfeksiyon sayısı	1.44±1.18	1.38±1.20	0.291
Nakil sonrası OS (ay)	68.71±15.66	55.64±12.74	0.667
Kaplan Meier Ort (%95 CI)	(38.01-99.42)	(30.65-80.62)	
Nakil sonrası PFS (ay)	59.19±15.61	55.53±12.60	0.914
Kaplan Meier Ort (%95 CI)	(28.58-89.81)	(30.82-80.24)	
GVHH ortaya çıkma zamanı (Gün)	1742.11±561.62	798.01±310.76	0.203
Takip süresi (ay)	33.07±43.80	29.91±39.04	0.301
HCT-CI	1.65±1.57	1.16±1.34	0.489
CD34 hücre miktarı (x10⁶ /kg)	5.80±2.72	6.62±4.29	0.366
TNC miktarı (x10⁸/kg)	8.89±6.22	8.48±4.42	0.781
Nötrofil engraftmanı (gün)	17.82±5.29	17.30±3.01	0.672
Trombosit engraftmanı (gün)	17.56±8.01	14.26±3.96	0.034*

Çalışmamızda HLA tam uyumlu ve 9/10 uyumlu grup arasında, CMV viremişi, CMV enfeksiyonu, CMV hastalığı, İFİ sıklığı, akut GVHH grade, kronik GVHH, kronik GVHH skor, VOH varlığı, relaps, ölüm, yüzüncü gün mortalite, ölüm nedeni istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0.05) (Tablo XXXVI).

Çalışmamızda 9/10 HLA uyumlu vericiden nakil yapılan olgularda akut GVHH sıklığı, diğer gruba göre yüksek olmasına rağmen istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır (sırasıyla %64, %42.5; p=0.092).

Tablo XXXVI: Olgularda HLA Tam Uyumlu Ve 9/10 Uyumlu Olan Gruba İlişkin Klinik Özellikleri (n=65) (devam)

	Klinik Değişken	HLA uyumu		P değeri
		10/10 n=40 (%)	9/10 n=25 (%)	
Hasta Cinsiyet	Kadın	14 (%36.6)	11 (%44.0)	0.684
	Erkek	26 (63.4)	14 (%56.0)	
Verici Cinsiyet	Kadın	16 (%40.0)	9 (%36.0)	0.946
	Erkek	24 (%60.0)	16 (%64.0)	
Alıcı-Verici Cinsiyet Uyumu	Kadın/Kadın	6 (%15.0)	6 (%24.0)	0.713
	Kadın/Erkek	8 (%20.0)	5 (%20.0)	
	Erkek/Erkek	16 (%40.0)	11 (%44.0)	
	Erkek/Kadın	10 (%25.0)	3 (%12.0)	
Hasta nakil öncesi CMV IgG	Negatif	5 (%12.8)	1 (%4.2)	0.289
	Pozitif	34 (%87.2)	23 (%95.8)	
Verici nakil öncesi CMV IgG	Negatif	15 (%39.5)	8 (%33.3)	0.404
	Pozitif	23 (%60.5)	16 (%66.7)	
Kök hücre kaynak	Kİ	4 (%10.0)	2 (%8.0)	0.825
	Periferik Kan	36 (%90.0)	23 (%92.0)	
HR	MA	28 (%70.0)	20 (%80.0)	0.372
	İYHR	12(%30.0)	5 (%20.0)	
ATG İçeren Rejim	Yok	13 (%32.5)	10 (%40.0)	0.538
	Var	27 (%67.5)	15 (%60.0)	
GVHH Profilaksi	Siklosporin+MTX	14 (%35.0)	10 (%40.0)	0.689
	Siklosporin+MTX+ATG-F	25 (%62.5)	14 (%56.0)	
	Siklosporin	1 (%2.5)	0 (%0.0)	
	Takrolimus+ MTX+ATG-F	0 (%0.0)	1 (%4.0)	
Hastalık Tipi	Miyeloid Malignite	20 (%50.0)	20 (%80.0)	0.061
	Lenfoid Malignite	16 (%40.0)	3 (%12.0)	
	Benign Hastalık	4 (%10.0)	2 (%8.0)	
CMV viremisi	Yok	9 (%22.5)	6 (%24.0)	0.889
	Var	31 (%77.5)	19 (%76.0)	
CMV Enfeksiyonu	Yok	9 (%22.5)	6 (%24.0)	0.889
	Var	31 (%77.5)	19 (%76.0)	
CMV hastalığı	Yok	31 (%77.5)	20 (%80.0)	0.811
	Var	9 (%22.5)	5 (%20.0)	
CMV Grup	yok	11 (%27.5)	6 (%24.0)	0.787
	viremi	20 (%50.0)	14 (%56.0)	
	viremi+hastalığı	9 (%22.5)	5 (%20.0)	
Akut GVHH	Yok	23 (%57.5)	9 (%36.0)	0.092
	Var	17 (%42.5)	16 (%64.0)	
Akut GVHH Grade	Grade I	10 (%58.8)	9 (%56.2)	0.653
	Grade II-IV	7 (%41.2)	7 (%43.8)	
Kronik GVHH	Yok	24 (%60.0)	11 (%44.0)	0.208
	Var	16 (%40.0)	14 (%56.0)	
Kronik GVHH Skor	Hafif	1 (%6.3)	3(%21.4)	0.561
	Orta	5 (31.2)	4 (%28.6)	
	Ağır	10 (%62.5)	7 (%50.0)	

Tablo XXXVI: Olgularda HLA Tam Uyumlu Ve 9/10 Uyumlu Olan Gruba İlişkin Klinik Özellikleri (n=65) (devam)

	Klinik Değişken	HLA uyumu		P değeri
		10/10 n=40 (%)	9/10 n=25 (%)	
Ölüm	Yaşıyor	17(%42.5)	10 (%40.0)	0.987
	Ex	23 (%57.5)	15 (%60.0)	
Ölüm nedeni	Relaps	6 (%26.1)	3 (%25.0)	0.803
	Transplant ilişkili	17 (%73.9)	12 (%75.0)	
İFi	Yok	13 (%32.5)	9(%36.0)	0.634
	Var	27 (%67.5))	16(%64.0)	
Relaps	Yok	27 (%67.5)	21 (%84.0)	0.183
	Var	13 (%32.5)	4 (%16.0)	
CMV Durumu	Alıcı -/Verici -	4 (%10.5)	0 (%0.0)	0.459
	Alıcı -/Verici +	2 (%5.3)	1 (%4.0)	
	Alıcı +/Verici -	10 (%26.3)	7 (%28.0)	
	Alıcı +/Verici +	2 (%57.9)	16 (%64.0)	
ABO Uyum	Tam uyumlu	9 (%22.5)	3 (%12.0)	0.712
	Minör uyumsuz	14 (%35.0)	12 (%48.0)	
	Major uyumsuz	12 (%30.0)	6 (%24.0)	
	İki yönlü uyumsuz	5 (%12.5)	4 (%16.0)	
HCT-CI	< 4	36 (%90.0)	22 (%94.0)	0.756
	≥4	4 (%10.0)	3(%6.0)	
VOH	Hafif	2 (%25.0)	3 (%60.0)	0.598
	Orta	3 (%32.5)	1 (%20.0)	
	Ağır	3 (%32.5)	1 (%20.0)	
VOH Tedavi	25 mg/kg/gün	1 (%12.5)	1 (%20.0)	0.305
	40 mg/kg/gün	7 (%87.5)	4 (%80.0)	
VOH profilaksi	Defibrotid Yok	20 (%50.0)	12 (%48.0)	0.675
	Defibrotid Var	20 (%50.0)	13 (%52.0)	
Yüzüncü gün mortalite	Yok	33 (%82.5)	23 (%92.0)	0.325
	Var	7 (%17.5)	2 (%8.0)	

3. AHKHN Yapılan Hastalarda Hazırlama Rejimlerinin Karşılaştırılması

Ortalama takip süresi 31.90±41.82 ay olan çalışmamızda olguların %73.8’inde (n=48) MA ve %26.2’sinde (n=17) İYHR kullanılmıştır. MA HR ve İYHR ile nakil hazırlığı yapılan gruplar arasında; hastaların ve vericilerin yaş ortalamaları, nakil yaşı, hasta cinsiyeti, verici cinsiyeti, alıcı-vericide cinsiyet uyumu, nakil öncesi hastada ve vericide CMV IgG pozitifliği, alıcı-vericide CMV uyumu, HCT-CI, kök hücre kaynağı, ABO uyum, CD 34+ hücre miktarı, TNC sayısı benzer dağılım göstermektedir.

Olguların takibinde MA HR ile nakil hazırlığı yapılan grupta trombosit engraftmanı daha erken bulunmuştur (sırasıyla 15.56 ± 6.13 , 19.59 ± 7.85 ; $p=0.037$) (Şekil IX). GVHH ortaya çıkma zamanı (gün), MA HR alan grupta anlamlı olarak daha kısa saptanmıştır (sırasıyla ortalama 1019.81 ± 437.57 , 1846.24 ± 447.64 gün; $p=0.010$). (Şekil X). MA rejim ($n=48$) kullanılan grupta OS, İYHR grubuna ($n=17$) göre kısa olma eğilimindedir (sırasıyla ortalama 59.56 ± 13.23 ay; %95 CI: 36.02-87.69 ve 71.43 ± 13.88 ay; %95 CI: 43.89-98.42; $p=0.053$). Olguların takibinde, CMV ortaya çıkma zamanı ve enfeksiyon sayısı, nakil sonrası PFS (ay), nakil sonrası takip süresi ve nötrofil engraftman tarihi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo XXXVII).

Tablo XXXVII: Olgularda HR İlişkili Klinik Özellikler (n=65)

	MA (n=48) (Ort±SS)	İYHR (n=17) (Ort±SS)	P değeri
Hasta yaşı	34.60 ± 9.19	40.94 ± 14.06	0.098
Verici yaşı	34.20 ± 10.48	30.25 ± 10.29	0.199
Nakil yaşı	32.04 ± 9.43	37.35 ± 14.31	0.172
CMV zaman (gün)	57.51 ± 84.83	36.08 ± 15.88	0.373
CMV enfeksiyon sayı	1.44 ± 1.21	1.35 ± 1.11	0.803
Nakil sonrası OS (ay)	59.56 ± 13.23	71.43 ± 13.88	0.053
Kaplan Meier Ort (%95 CI)	(36.02-87.69)	(43.89-98.42);	
Nakil sonrası PFS (ay)	52.88 ± 13.28	71.13 ± 13.58	(82.81- 0.084
Kaplan Meier Ort (%95 CI)	(26.84-78.92)	97.71);	
GVHH ortaya çıkma zamanı (Gün)	1019.81 ± 437.57	1846.24 ± 447.64	0.010*
Takip süresi (ay)	29.29 ± 42.16	39.23 ± 41.21	0.404
HCT-CI	1.45 ± 1.50	1.52 ± 1.54	0.868
CD34 hücre miktarı ($\times 10^6$ /kg)	5.96 ± 3.27	6.61 ± 3.77	0.512
TNC miktarı ($\times 10^8$ /kg)	8.85 ± 5.96	8.41 ± 4.43	0.800
Nötrofil engraftmanı (gün)	17.09 ± 4.64	19.06 ± 4.19	0.132
Trombosit engraftmanı (gün)	15.56 ± 6.13	19.59 ± 7.85	0.037*

Benign hastalık grubunda miyeloid ve lenfoid malignite grubu ile karşılaştırıldığında İYHR kullanım oranı yüksek olma eğilimindedir (sırasıyla %35.3, 0; %41.23, %68.8; %23.5, %31.2; $p=0.052$).

Olguların takibinde MA HR ile nakil hazırlığı yapılan grupta, İYHR grubuna göre akut GVHH görülme sıklığı anlamlı olarak artmıştır (sırasıyla %76.5, %39.6; $p=0.009$) (Şekil XI). MA HR grubunda İYHR grubuna göre mortalite oranı daha yüksek saptanmıştır (sırasıyla %66.7, %33.3; $p=0.024$) (Şekil XII). MA HR kullanılan grupta İFİ sıklığı İYHR kullanılan gruba göre yüksek olma eğilimindedir (sırasıyla %72.9, %47.1; $p=0.053$).

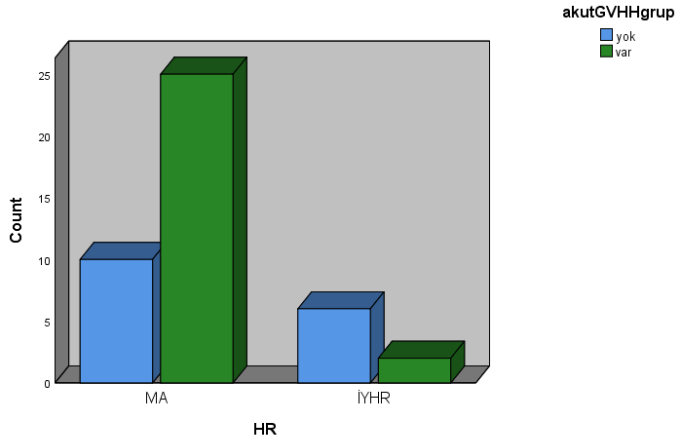
Çalışmamızda MA tedavisi ve İYHR alan grup arasında, CMV viremisi, CMV enfeksiyonu, CMV hastalığı, İFİ grup, akut GVHH grade, kronik GVHH, kronik GVHH skor, VOH varlığı, relaps, yüzüncü gün mortalite, ölüm nedeni istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo XXXVII).

Tablo XXXVII: Olgularda HR İlişkili Klinik Özellikler (n=65) (devam)

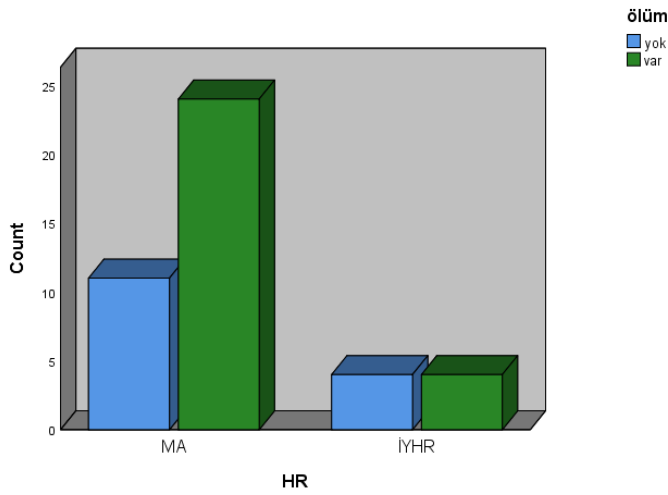
Klinik Değişken		HR		P değeri
		MA n=48 (%)	İYHR n=17 (%)	
Hasta Cinsiyet	Kadın	18 (%37.5)	7 (%41.2)	0.789
	Erkek	30 (%67.5)	10 (%58.8)	
Verici Cinsiyet	Kadın	18 (%38.3)	7 (%43.8)	0.700
	Erkek	29 (%61.7)	9 (%56.2)	
Alıcı-Verici Cinsiyet Uyumu	Kadın/Kadın	7 (%14.9)	5 (%31.3)	0.411
	Kadın/Erkek	10 (%21.3)	2 (%12.5)	
	Erkek/Erkek	19 (%40.4)	7 (%43.7)	
	Erkek/Kadın	11 (%23.4)	2 (%12.5)	
Hasta nakil öncesi CMV IgG	Negatif	5 (%10.6)	1 (%6.3)	0.606
	Pozitif	42 (%89.4)	15 (%93.7)	
Verici nakil öncesi CMV IgG	Negatif	18 (%39.1)	5 (%31.3)	0.574
	Pozitif	28 (%60.9)	11 (%68.7)	
Kök hücre kaynak	Kİ	4 (%8.3)	2 (%11.8)	0.674
	Periferik Kan	44 (%91.7)	15 (%88.2)	
Hastalık Tipi	Miyeloid Malignite	33 (%68.8)	7 (%41.23)	0.052
	Lenfoid Malignite	15 (%31.2)	4 (%23.5)	
	Benign Hastalık	0 (%0.0)	6 (%35.3)	
HLA Uyumu	HLA Tam Uyumlu	28 (%58.3)	12 (%70.6)	0.372
	HLA 9/10 Uyumlu	20 (%41.7)	5 (%29.4)	
CMV viremisi	Yok	11 (%22.9)	4 (%23.5)	0.959
	Var	37 (%77.1)	13 (%76.5)	
CMV Enfeksiyonu	Yok	11 (%22.9)	4 (%23.5)	0.959
	Var	37 (%77.1)	13 (%76.5)	
CMV hastalığı	Yok	39 (%81.3)	12 (%70.6)	0.358
	Var	9 (%18.7)	5 (%29.4)	
CMV Grup	yok	11 (%22.9)	4 (%23.5)	0.621
	viremi	28 (%58.3)	8 (%47.1)	
	viremi+hastalığı	9 (%18.8)	5 (%29.4)	
Akut GVHH	Yok	19 (%39.6)	13 (%76.5)	0.009*
	Var	29 (%60.4)	4 (%23.5)	
Akut GVHH Grade	Grade I	4 (%66.7)	15 (%55.6)	0.618
	Grade II-IV	2 (%33.3)	12 (%44.4)	

Tablo XXXVII: Olgularda HR İlişkili Klinik Özellikler (n=65) (devam)

	Klinik Değişken	HR		P değeri
		MA n=48 (%)	İYHR n=17 (%)	
Kronik GVHH	Yok	25 (%52.1)	10 (%58.8)	0.632
	Var	23 (%547.9)	7 (%41.2)	
Kronik GVHH Skor	Hafif	4 (%17.4)	0 (%0.0)	0.152
	Orta	5 (%21.7)	4 (%57.1)	
	Ağır	14 (%60.9)	3 (%42.9)	
Ölüm	Yaşıyor	16 (%33.3)	11 (%64.7)	0.024*
	Ex	32 (%66.7)	6 (%35.3)	
Ölüm nedeni	Relaps	1 (%11.1)	7 (%25.0)	0.379
	Transplant ilişkili	8 (%88.9)	21 (%75.0)	
İFi	Yok	13 (%27.1)	9 (%52.9)	0.053
	Var	35 (%72.9)	8 (%47.1)	
İFi Grup	Şüpheli	24 (%68.6)	6 (%75.0)	0.368
	Olası	10 (%28.6)	1 (%12.5)	
	Kanıtli	1 (%1.8)	1 (%12.5)	
Relaps	Yok	33 (%68.8)	15 (%88.2)	0.116
	Var	15 (%31.2)	2 (%11.8)	
CMV Durumu	Alıcı -/Verici -	3 (%6.5)	1 (%6.3)	0.732
	Alıcı -/Verici +	3 (%6.5)	0 (%0.0)	
	Alıcı +/Verici -	13 (%28.3)	4 (%25.0)	
	Alıcı +/Verici +	27 (%58.7)	11 (%68.7)	
ABO Uyum	Tam uyumlu	8 (%16.7)	4 (%23.5)	0.202
	Minör uyumsuz	17 (%35.4)	9 (%52.9)	
	Major uyumsuz	14 (%29.2)	4 (%23.6)	
	İki yönlü uyumsuz	9 (%18.7)	0 (%0.0)	
HCT-CI	< 4	43 (89.6)	15 (%88.2)	0.878
	≥4	5 (%10.4)	2 (%11.8)	
VOH	Hafif	4(%33.3)	1 (%100.0)	0.420
	Orta	4 (%33.3)	0 (%0.0)	
	Ağır	4(%33.3)	0 (%0.0)	
VOH Tedavi	25 mg/kg/gün	2 (%16.6)	0 (%0.0)	0.326
	40 mg/kg/gün	10 (%83.4)	1 (%100.0)	
VOH profilaksi	Defibrotid Yok	22 (%45.8)	10 (%58.8)	0.357
	Defibrotid Var	26 (%54.2)	7 (%41.2)	
Yüzüncü gün mortalite	Yok	40 (%83.3)	16 (%94.1)	0.269
	Var	8 (%16.7)	1 (%5.9)	



Şekil XI: Hazırlama rejimi ilişkili akut GVHH (n=65)



Şekil XII: Hazırlama rejimi ilişkili ölüm (n=65)

4.AHKHN Yapılan Hastalarda ATG Profilaksisi Alan Grubun Özellikleri

Ortalama takip süresi 31.90 ± 41.82 ay olan çalışmamızda olguların %64.6'sında (n=42) ATG içeren rejim kullanılmıştır. ATG profilaksisi alan ve almayan gruptaki hastaların ve vericilerin yaş ortalamaları, nakil yaşı, hasta cinsiyeti, verici cinsiyeti, alıcı-vericide cinsiyet uyumu, nakil öncesi hastada ve vericide CMV IgG pozitifliği, alıcı-vericide CMV uyumu, HLA uyumu, kök hücre kaynağı, ABO uyum, CD 34+ hücre miktarı, TNC sayısı benzer dağılım

göstermektedir ($p>0.05$). ATG verilen grupta HCT-CI daha yüksek saptanmıştır (sırasıyla 1.85 ± 1.58 , 0.78 ± 1.04 ; $p=0.002$).

Olguların takibinde, CMV ortaya çıkma zamanı ve enfeksiyon sayısı, GVHH ortaya çıkma zamanı, nakil sonrası OS ve PFS (ay), nakil sonrası takip süresi, nötrofil ve trombosit engraftman süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo XXXVIII).

Tablo XXXVIII: Olgularda ATG Profilaksisi Alan Grubun İlişkili Klinik Özellikler (n=65)

	ATG Yok (n=23) (Ort±SS)	ATG Var (n=42) (Ort±SS)	P değeri
Hasta yaşı	34.57±9.64	37.19±1.57	0.358
Verici yaşı	35.89±11.82	31.88±9.71	0.170
Nakil yaşı	30.78±8.88	34.88±11.98	0.156
CMV zaman (gün)	42.21±22.01	57.90±92.17	0.471
CMV enfeksiyon sayısı	1.61±1.23	1.31±1.15	0.334
Nakil sonrası OS (ay)	57.95±16.51	56.48±16.51	0.184
Kaplan Meier Ort (%95 CI)	(38.90-74.07)	(25.59-90.32)	
Nakil sonrası PFS (ay)	141.84±24.58	75.32±9.18	0.562
Kaplan Meier Ort (%95 CI)	(92.99-189.37);	(57.31-93.33)	
GVHH ortaya çıkma zamanı (Gün)	798.92±432.61	1405.74±277.90	0.096
Takip süresi (ay)	43.86±57.37	25.33±28.99	0.158
HCT-CI	0.78±1.04	1.85±1.58	0.002*
CD34 hücre miktarı ($\times 10^6$ /kg)	6.42±4.08	5.95±2.97	0.600
TNC miktarı($\times 10^8$ /kg)	9.17±7.99	8.51±3.92	0.279
Nötrofil engraftmanı (gün)	17.73±4.18	17.58±4.83	0.901
Trombosit engraftmanı (gün)	16.59±6.40	16.70±7.12	0.953

ATG profilaksisi alan grupta almayan gruba göre İYHR kullanım sıklığı anlamlı yüksek saptanmıştır (sırasıyla %38.1, %4.3, $p=0.003$) (Şekil XIII). Benign hastalık grubunda miyeloid ve lenfoid malignite grubu ile karşılaştırıldığında ATG profilaksisi alma oranı yüksek olma eğilimindedir (sırasıyla %38.1, %4.3; %64.3, %56.5; %21.4, %43.5; $p=0.052$). Bunu ATG profilaksisini Ekim 2014 sonrasında akraba dışı nakillerde tüm hastalık grubuna uygulayıp o tarihten önce sadece benign hastalık grubuna uygulamamıza bağlayabiliriz.

Çalışmamızda ATG profilaksisi alan ve almayan grup arasında kronik GVHH görülme sıklığı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (sırasıyla %42.9, %52.2, $p=0.471$). Ancak, ATG profilaksisi alan grupta almayan gruba göre ağır kronik GVHH sıklığı anlamlı düşük

saptanmıştır (%33.4, %91.7; $p=0.006$) (Şekil XIV). ATG kullanılan grupta ölüm oranı, ATG kullanılmayan gruba göre anlamlı düşüktür (sırasıyla %47.6, %78.3; $p=0.017$) (Şekil XV)

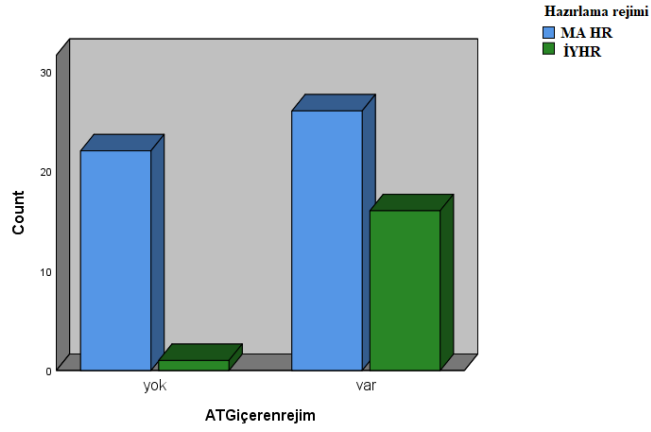
Çalışmamızda ATG profilaksisi alan ve almayan grup arasında, CMV viremisi, CMV enfeksiyonu, CMV hastalığı, İFİ sıklığı, akut GVHH sıklığı, akut GVHH grade, VOH profilaksisi, VOH varlığı, relaps, yüzüncü gün mortalite, ölüm nedeni açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo XXXVIII). VOH tanılı tüm hastalarda ($n=13$) defibrotid tedavisi kullanılmıştır (11 hasta defibrotid 40 mg/kg/gün, 2 hasta defibrotid 25 mg/kg/gün). ATG alan grupta VOH tanılı hastalarda defibrotid 40 mg/kg/gün kullanım sıklığı, ATG almayan gruba göre anlamlı yüksektir (%100, %50; $p=0.021$) (Şekil XVI)

Tablo XXXVIII: Olgularda ATG Profilaksisi Alan Grubun İlişkili Klinik Özellikler (n=65) (devam)

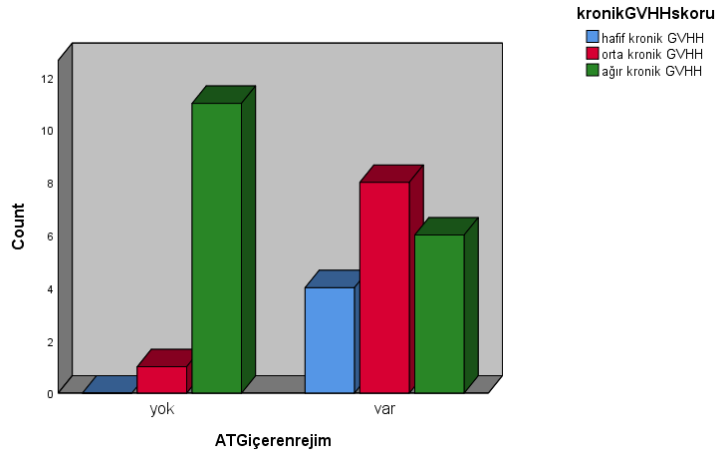
	Klinik Değişken	ATG İçeren Rejim		P değeri
		Yok n=23 (%)	Var n=42 (%)	
Hasta Cinsiyet	Kadın	7 (%30.4)	18 (%42.9)	0.325
	Erkek	16 (69.6)	24 (%57.1)	
Verici Cinsiyet	Kadın	8 (%36.4)	17 (%41.5)	0.693
	Erkek	14 (%63.6)	24 (%58.5)	
Alıcı-Verici Cinsiyet Uyumu	Kadın/Kadın	4 (%18.2)	8 (%19.5)	0.346
	Kadın/Erkek	2 (%9.1)	10 (%24.4)	
	Erkek/Erkek	12 (%54.5)	14 (%34.1)	
	Erkek/Kadın	4 (%18.2)	9 (%22.0)	
Hasta nakil öncesi CMV IgG	Negatif	1(%4.5)	5(%12.2)	0.324
	Pozitif	21(%95.5)	36(%87.8)	
Verici nakil öncesi CMV IgG	Negatif	9(%42.9)	14 (%34.1)	0.502
	Pozitif	12(%57.1)	27 (%65.9)	
Kök hücre kaynak	Kİ	2 (%8.7)	4 (%9.5)	0.912
	Periferik Kan	21 (%91.3)	38 (%90.5)	
HR	MA	22 (%95.7)	26 (%61.9)	0.003*
	İYHR	1 (%4.3)	16 (%38.1)	
HLA Uyumu	HLA Tam Uyumlu	14(%60.8)	26(%61.9)	0.935
	HLA 9/10 Uyumlu	9(%39.2)	16(%39.1)	
Hastalık Tipi	Miyeloid Malignite	13 (%56.5)	27 (%64.3)	0.052
	Lenfoid Malignite	10 (%43.5)	9 (%21.4)	
	Benign Hastalık	0 (%0.0)	6 (%14.3)	
CMV viremisi	Yok	4 (%17.4)	11(%26.2)	0.421
	Var	19 (%82.6)	31(%73.8)	
CMV Enfeksiyonu	Yok	4 (%17.4)	11(%26.2)	0.421
	Var	19 (%82.6)	31(%73.8)	

Tablo XXXVIII: Olgularda ATG Profilaksisi Alan Grubun İlişkili Klinik Özellikler (n=65) (devam)

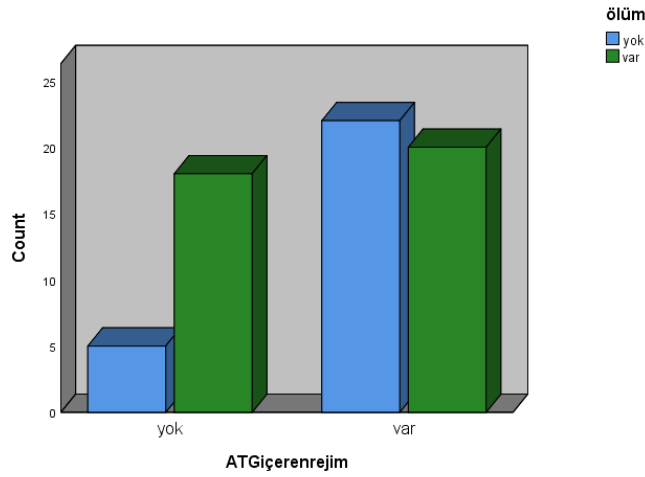
	Klinik Değişken	ATG İçeren Rejim		P değeri
		Yok n=23 (%)	Var n=42 (%)	
CMV hastalığı	Yok	17 (%73.9)	34(%81.0)	0.509
	Var	6 (%26.1)	8(%19.0)	
CMV Grup	yok	4 (%17.4)	11(%26.2)	0.787
	viremi	13 (%56.5)	23(%54.8)	
	viremi+hastalığı	6 (%26.1)	8(%19.0)	
Akut GVHH	Yok	8 (%34.8)	24 (%57.1)	0.085
	Var	15 (%65.2)	18 (%42.9)	
Akut GVHH Grade	Grade I	7 (%46.7)	12 (%66.7)	0.247
	Grade II-IV	8 (%53.3)	6 (%33.3)	
Kronik GVHH	Yok	11 (%47.8)	24 (%57.1)	0.471
	Var	12 (%52.2)	18 (%42.9)	
Kronik GVHH Skor	Hafif	0 (%0.0)	4 (%22.2)	0.006*
	Orta	4 (%8.3)	8 (%44.4)	
	Ağır	11 (%91.7)	6 (%33.4)	
Ölüm	Yaşıyor	5 (%21.7)	22 (%52.4)	0.017*
	Ex	18 (%78.3)	20 (%47.6)	
Ölüm nedeni	Relaps	3 (%16.7)	5 (%26.3)	0.476
	Transplant ilişkili	15 (%83.3)	14(%73.7)	
İFi	Yok	8 (%34.8)	14(%33.3)	0.906
	Var	15 (%65.2)	28(%66.7)	
Relaps	Yok	18 (%78.3)	30 (%71.4)	0.549
	Var	5 (%21.7)	12 (%28.6)	
CMV Durumu	Alıcı -/Verici -	1 (%4.8)	3 (%7.3)	0.984
	Alıcı -/Verici +	1 (%4.8)	2 (%4.9)	
	Alıcı +/Verici -	6 (%28.6)	11 (%26.8)	
	Alıcı +/Verici +	13 (%61.9)	25 (%61.0)	
ABO Uyum	Tam uyumlu	4 (%17.4)	8 (%19.0)	0.594
	Minör uyumsuz	8 (%34.8)	18 (%42.9)	
	Major uyumsuz	6 (%26.1)	12 (%28.6)	
	İki yönlü uyumsuz	5 (%21.7)	4 (%9.5)	
HCT-CI	< 4	22 (%95.7)	36 (%85.7)	0.217
	≥4	1 (%4.3)	6 (%14.3)	
VOH	Hafif	1(%25.0)	4 (%44.4)	0.598
	Orta	2 (%50.0)	3 (%33.3)	
	Ağır	1%25.0)	2 (%22.3)	
VOH Tedavi	25 mg/kg/gün	2 (%50.0)	0 (%0.0)	0.021*
	40 mg/kg/gün	2 (%50.0)	9 (%100)	
VOH profilaksi	Defibrotid Yok	14 (%60.9)	18 (%42.9)	0.165
	Defibrotid Var	9 (%39.1)	24 (%57.1)	
Yüzüncü gün mortalite	Yok	19 (%82.6)	37 (%88.1)	0.540
	Var	4(%17.4)	5 (%11.9)	



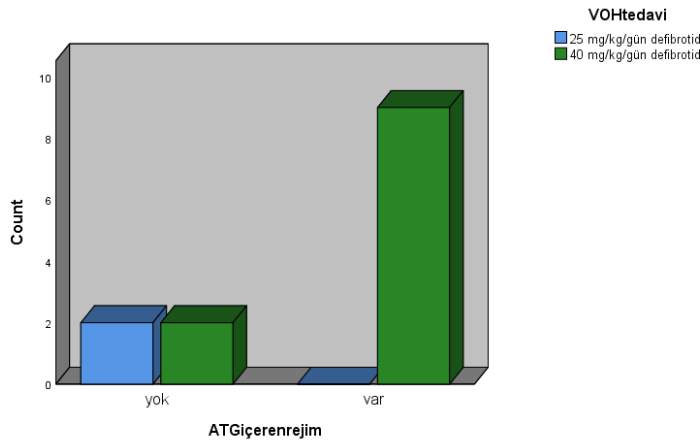
Şekil XIII: ATG profilaksisi ve hazırlama rejimi ilişkisi (n=65)



Şekil XIV: ATG profilaksisi ilişkili global kronik GVHH skoru (n=65)



Şekil XV: ATG profilaksisi ilişkili ölüm (n=65)



Şekil XVI: ATG profilaksisi ilişkili VOH tedavi grubu (n=65)

5. AHKHN Yapılmış Olgularda Akut GVHH İle İlgili Özellikler

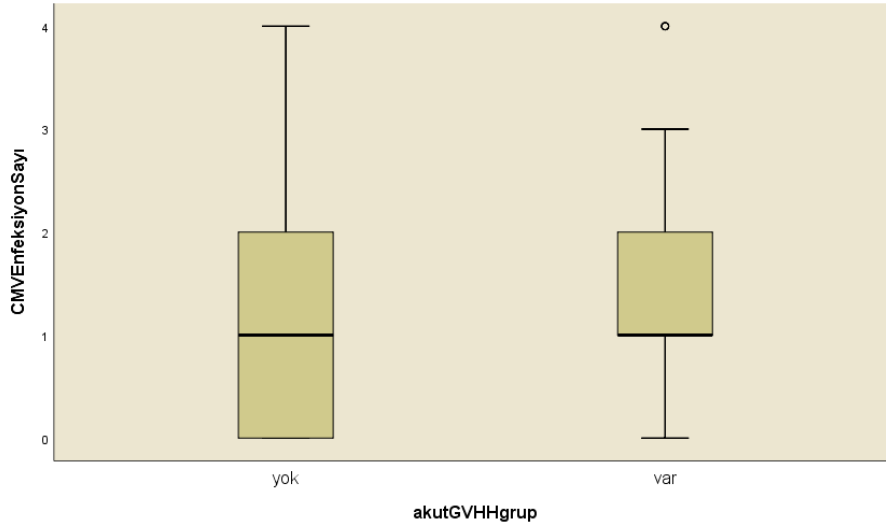
Ortalama takip süresi 31.90 ± 41.82 ay olan çalışmamızda olguların %50.8'inde (n=33) akut GVHH gelişmiştir. Akut GVHH gelişen hastaların 19'unda (%57.6) Grade I ve 14'ünde (%42.4) Grade II-IV akut GVHH olduğu saptanmıştır. Ayrıca akut GVHH gelişen olgularda en sık tutulum yeri tek başına cilt tutulumudur (n=20, %60.6). Akut GVHH olgularının 6'sında (%18.2) cilt+karaciğer+GİS tutulumu, 3'ünde (%9.1) cilt ile birlikte GİS tutulumu saptanmıştır. Çalışmamızda akut GVHH olan grupta CMV enfeksiyon sayısı olmayan gruba göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (sırasıyla 1.73 ± 1.15 , 1.09 ± 1.14 ; $p=0.03$) (Şekil XVII). Akut

GVHH grubunda akut GVHH olmayan gruba göre OS anlamlı kısa saptanmıştır (sırasıyla ortalama 35.64 ± 8.83 ay; %95 CI:76.78-149.67 ve 104.12 ± 20.92 ay; %95 CI:18.57-52.79; $p=0.017$). Akut GVHH olan AHKHN olgularında ($n=33$) PFS, akut GVHH ile komplike olmayan olgulara göre ($n=32$) kısa olma eğilimindedir (sırasıyla ortalama 34.46 ± 8.90 ay; %95 CI:17.01-51.91 ve 94.50 ± 22.82 ay; %95 CI:49.76-139.25; $p=0.058$). (Tablo XXXIX).

Çalışmamızda akut GVHH var olan grup ile olmayan grup arasında hasta yaşı, verici yaşı, nakil yaşı, alıcı-verici cinsiyet uyumu, CMV ortaya çıkma zamanı, HCT-CI, CD34 hücre miktarı, TNC miktarı, nötrofil engraftman süresi, trombosit engraftman süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo XXXIX).

Tablo XXXIX: Olgularda akut GVHH ilişkili Klinik Özellikler (n=65)

	Akut GVHH Yok (n=32) (Ort±SS)	Akut GVHH Var (n=33) (Ort±SS)	P değeri
Hasta yaşı	36.31 ± 11.76	36.21 ± 10.23	0.971
Verici yaşı	32.36 ± 9.57	33.84 ± 11.35	0.512
Nakil yaşı	32.78 ± 11.56	34.06 ± 10.75	0.646
CMV zaman (gün)	45.50 ± 43.94	56.23 ± 88.75	0.613
CMV enfeksiyon sayısı	1.09 ± 1.14	1.73 ± 1.15	0.03*
Nakil sonrası OS (ay)	104.12 ± 20.92	35.64 ± 8.83	0.017*
Kaplan Meier Ort (%95 CI)	(18.57-52.79)	(76.78-149.67)	
Nakil sonrası PFS (ay)	94.50 ± 22.82	34.46 ± 8.90	0.058
Kaplan Meier Ort (%95 CI)	(49.76-139.25)	(17.01-51.91)	
Takip süresi (ay)	70.56 ± 53.11	51.07 ± 49.12	0.105
HCT-CI	1.59 ± 1.38	1.36 ± 1.61	0.541
CD34 hücre miktarı ($\times 10^6$ /kg)	5.78 ± 3.15	6.44 ± 3.60	0.437
TNC miktarı ($\times 10^8$ /kg)	9.79 ± 7.62	8.05 ± 3.63	0.279
Nötrofil engraftmanı (gün)	17.23 ± 4.50	18.00 ± 4.69	0.514
Trombosit engraftmanı (gün)	16.97 ± 7.09	16.38 ± 6.66	0.736



Şekil XVII: Akut GVHH ilişkili CMV enfeksiyon sayısı (n=65)

Çalışmamızda MA HR ile nakil yapılan grupta akut GVHH sıklığı anlamlı artmış saptanmıştır (sırasıyla %87.8, %59.4; $p=0.009$) (Şekil XVIII). Akut GVHH varlığında CMV enfeksiyonu sıklığı anlamlı bir şekilde artmıştır (sırasıyla %90.9, %66; $p=0.007$) (Şekil XIX). Akut GVHH olan ve olmayan grup arasında CMV hastalığı sıklığı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (sırasıyla %30.4, %12.5; $p=0.081$). CMV enfeksiyonu olmayan grupta, CMV viremi, CMV viremi+hastalığı olan gruba göre akut GVHH sıklığı anlamlı düşük saptanmıştır (sırasıyla %9.1, %37.5; %60.6, %50.0; %30.3, %12.5; $p=0.015$). Akut GVHH olan olgularda kronik GVHH sıklığı, akut GVHH olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksektir (%63.6, %28.1; $p=0.004$) (Şekil XX). Akut GVHH tanılı olgularda ölüm oranı %75.8 iken, akut GVHH olmayan grupta %40.6 olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.004$) (Şekil XXIV). Akut GVHH grubunda VOH profilaksisinde defibrotid kullanım oranı diğer gruba göre yüksek saptanmıştır (sırasıyla %63.6, %37.5; $p=0.035$) (Şekil XXV). Ayrıca akut GVHH olan grupta İFİ sıklığı belirgin yüksek saptanmıştır (sırasıyla %81.8, %50; $p=0.007$) (Tablo XXXIX) (Şekil XXVI). Akut GVHH olan grupta kadın verici insidansı anlamlı olarak artmış bulunmuştur (sırasıyla %53.1, %25.8 $p=0.027$) (Şekil XXII) Hastalık gruplarına göre bakıldığında miyeloid malignitelerde akut GVHH sıklığı, lenfoid malignite ve benign hastalık grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yüksektir (sırasıyla %75.8, %24.2 %46.8, 0; $p=0.011$) (Şekil XXI). Çalışmamızda akut GVHH olan ile olmayan grup, alıcı-verici arasında ABO uyumu açısından karşılaştırıldığında minör uyumsuzluk olan grupta akut GVHH sıklığı belirgin az saptanmıştır ($p=0.048$) (Şekil XXIII). Çalışmamızda akut GVHH olan grup ile

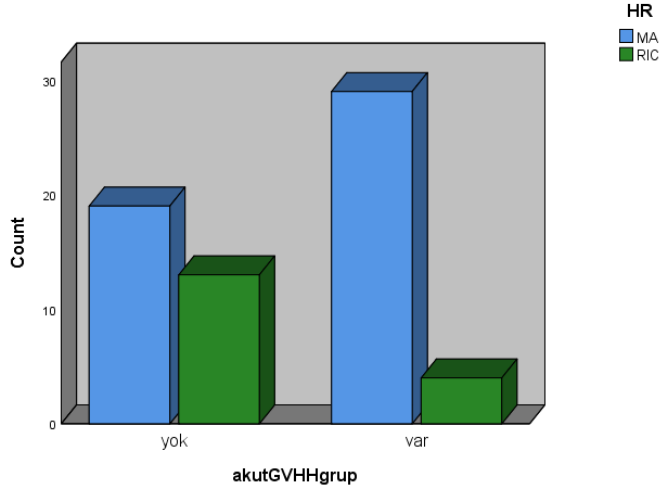
olmayan grup arasında hasta cinsiyeti, nakil öncesi hastada ve vericide CMV IgG pozitifliği, alıcı/verici nakil öncesinde CMV durumu, kök hücre kaynağı, ATG içeren rejim varlığı, kronik GVHH skoru, ölüm nedeni, relaps, HCT-CI, VOH varlığı, VOH tedavisi, GVHH profilaksisi, yüzüncü gün mortalite ve İFİ gruplandırılması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo XXXIX).

Tablo XXXIX: Olgularda akut GVHH ilişkili Klinik Özellikler (devam) (n=65)

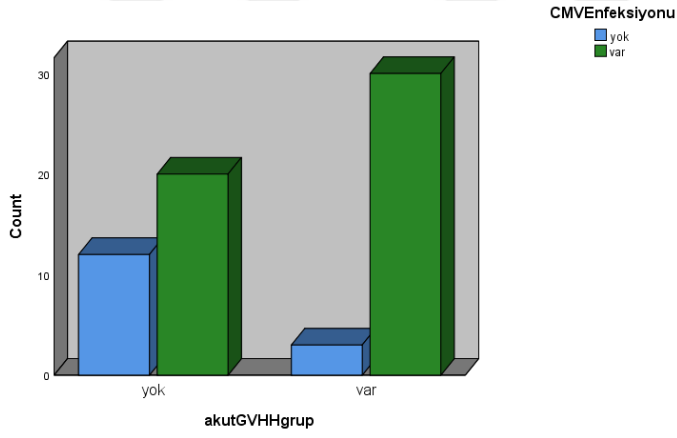
Klinik Değişken		Akut GVHH		P değeri
		Yok (n=32) (%)	Var (n=33) (%)	
Hasta Cinsiyet	Kadın	12 (%37.5)	13 (%39.3)	0.875
	Erkek	20 (%62.5)	20 (%60.7)	
Verici Cinsiyet	Kadın	8 (%25.8)	17 (%53.1)	0.027*
	Erkek	23 (%74.2)	15 (%46.9)	
Alıcı-Verici Cinsiyet Uyumu	Kadın/Kadın	5(%16.1)	7 (%21.8)	0.121
	Kadın/Erkek	7 (%22.6)	5 (%15.6)	
	Erkek/Erkek	16 (%51.6)	10 (%31.3)	
	Erkek/Kadın	3 (%9.7)	10 (%31.3)	
Hastalık Tipi	Miyeloid Malignite	15(%46.8)	25(%75.8)	0.011*
	Lenfoid Malignite	11(%34.3)	8(%24.2)	
	Benign Hastalık	6(%18.9)	0(%0.0)	
Hasta nakil öncesi CMV IgG	Negatif	3 (%10.0)	3 (%9.1)	0.902
	Pozitif	27 (%90.0)	30 (%91.9)	
Verici nakil öncesi CMV IgG	Negatif	12 (%43.4)	11 (%33.3)	0.513
	Pozitif	17 (%58.6)	22 (%67.7)	
Kök hücre kaynak	Kİ	4 (%12.5)	2 (%6.1)	0.370
	Periferik Kan	28 (%87.5)	31 (%93.9)	
HR	MA	19 (%59.4)	29 (%87.8)	0.009*
	İYHR	13 (%40.6)	4 (%12.2)	
HLA Uyumu	HLA Tam Uyumlu	23(%71.8)	17(%51.5)	0.092
	HLA 9/10 Uyumlu	9(%28.2)	16(%48.5)	
ATG İçeren Rejim	Yok	8 (%25.0)	15 (%45.4)	0.085
	Var	24 (%75.0)	18 (%54.6)	
CMV enfeksiyonu	Yok	12 (%40.0)	3 (%9.1)	0.007*
	Var	20 (%60.0)	30 (%90.9)	
CMV hastalığı	Yok	28 (%87.5)	23 (%69.6)	0.081
	Var	4 (%12.5)	10 (%30.4)	
CMV Grup	yok	12 (%37.5)	3 (%9.1)	0.015*
	viremi	16 (%50.0)	20 (%60.6)	
	viremi+hastalığı	4 (%12.5)	10 (%30.3)	
Kronik GVHH	Yok	23 (%71.9)	12 (36.4)	0.004*
	Var	9 (%28.1)	21 (%63.6)	
Kronik GVHH Skor	Hafif	1 (%11.2)	3 (%14.3)	0.527
	Orta	4 (%44.4)	5(%23.8)	
	Ağır	4 (%44.4)	13 (%61.9)	

Tablo XXXIX: Olgularda akut GVHH ilişkili Klinik Özellikler (devam) (n=65)

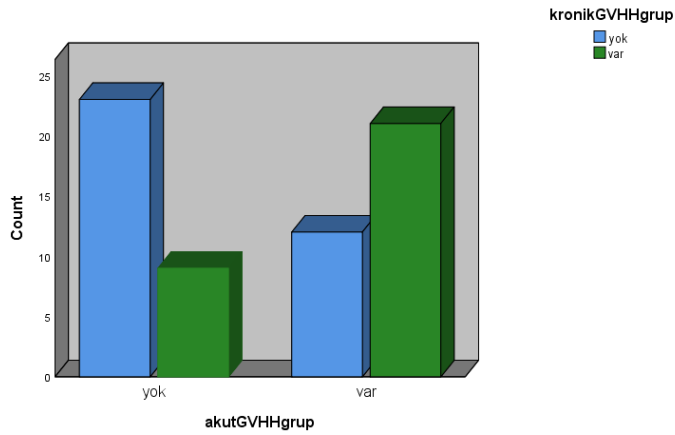
	Klinik Değişken	Akut GVHH		P değeri
		Yok (n=32) (%)	Var (n=33) (%)	
GVHH Profilaksi	Siklosporin+MTX	8 (%25.8)	15 (%45.4)	0.192
	Siklosporin+MTX+ATG-F	23 (%74.2)	16 (%48.4)	
	Siklosporin	0(%0.0)	1 (%3.1)	
	Takrolimus+ MTX+ATG-F	0(%0.0)	1 (%3.1)	
ölüm	Yaşıyor	19 (%59.4)	8 (%24.2)	0.004*
	Ex	13 (%40.6)	25 (%75.8)	
Ölüm nedeni	Relaps	2 (%16.7)	6(%24.0)	0.612
	Transplant ilişkili	10 (%83.3)	19 (%76.0)	
Relaps	Yok	23 (%71.8)	25 (%75.7)	0.722
	Var	9 (%28.2)	8 (%24.3)	
CMV Durumu	Alıcı -/Verici -	2(%6.9)	2 (%6.1)	0.780
	Alıcı -/Verici +	2 (%6.9)	1 (%3.1)	
	Alıcı +/Verici -	9 (%31.0)	8 (%24.2)	
	Alıcı +/Verici +	16 (%55.5)	22 (%66.6)	
ABO Uyum	Tam uyumlu	2 (%6.2)	10 (%30.3)	0.048*
	Minör uyumsuz	17 (%53.1)	9 (%27.8)	
	Major uyumsuz	9 (%38.2)	9 (%27.8)	
	İki yönlü uyumsuz	4 (%2.5)	5 (%14.1)	
HCT-CI	< 4	29 (%90.6)	29 (%87.9)	0.721
	≥4	3 (%9.4)	4 (%12.1)	
VOH	Hafif	2 (%33.4)	3 (%42.8)	0.535
	Orta	1 (%16.6)	3 (%42.8)	
	Ağır	3 (%50.0)	1 (%14.4)	
VOH profilaksi	Defibrotid Yok	20 (%62.5)	12 (%36.4)	0.035*
	Defibrotid Var	12 (%37.5)	21 (%63.6)	
VOH Tedavi	25 mg/kg/gün	0 (%0.0)	2 (%28.5)	0.354
	40 mg/kg/gün	6 (%100.0)	5 (%71.5)	
Yüzüncü gün mortalite	Yok	26 (%81.2)	30 (%90.9)	0.668
	Var	6 (%18.8)	3 (%9.1)	
İFİ	Yok	16 (%50.0)	6 (%18.2)	0.007*
	Var	16 (%50.0)	27 (%81.8)	
İFİ Grup	Şüpheli	12 (%75.0)	18 (%66.7)	0.525
	Olası	4 (%25.0)	7 (%25.9)	
	Kanıtı	0 (%0.0)	2 (%7.4)	



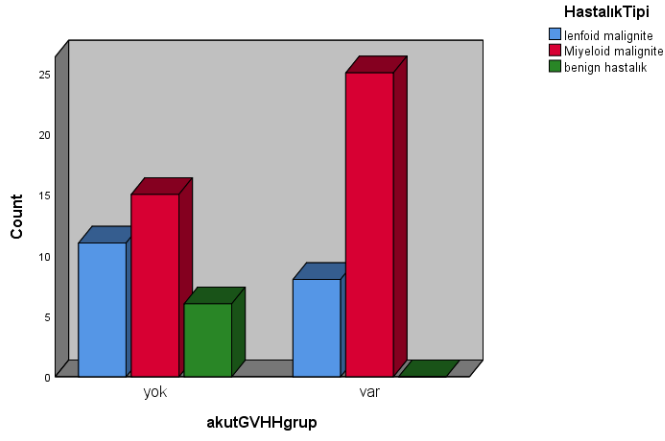
Şekil XVIII: Akut GVHH ilişkili HR dağılımı (n=65)



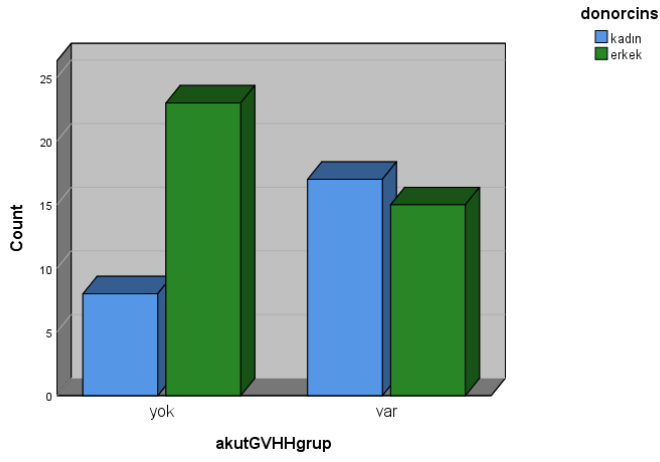
Şekil XIX: Akut GVHH ilişkili CMV enfeksiyonu varlığı (n=65)



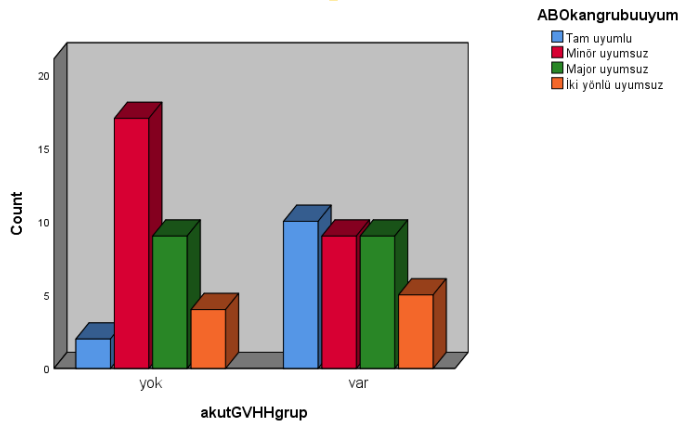
Şekil XX: Akut GVHH ilişkili kronik GVHH sıklığı (n=65)



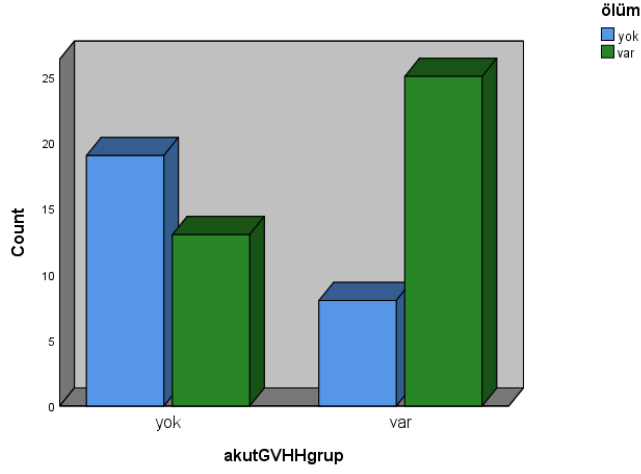
Şekil XXI: Akut GVHH ilişkili hastalık tipi sıklığı (n=65)



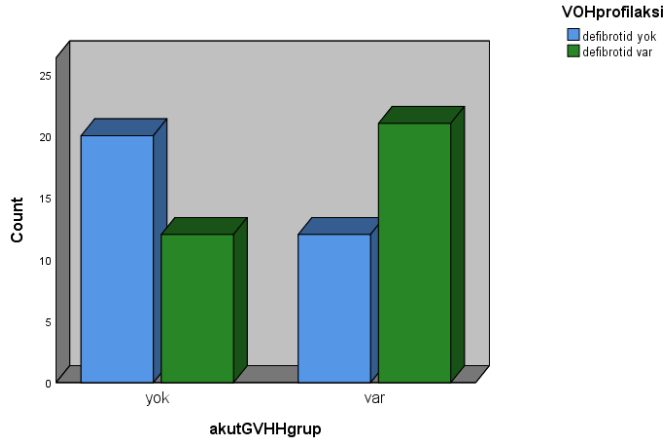
Şekil XXII: Akut GVHH ve verici cinsiyeti arasındaki ilişkisi (n=65)



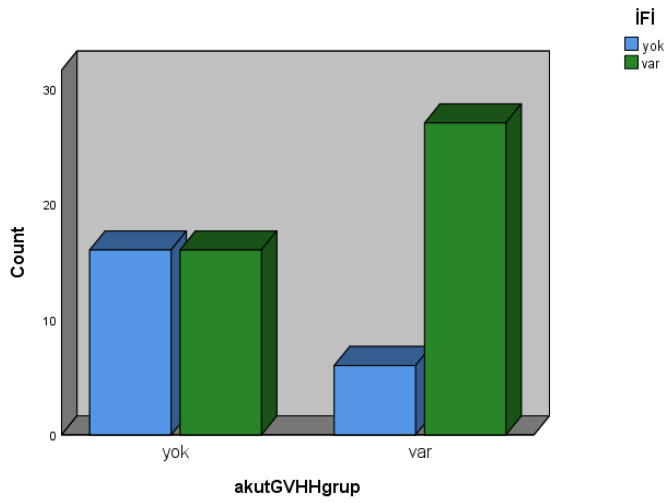
Şekil XXIII: Akut GVHH ve ABO kan grubu uyumu arasındaki ilişkisi (n=65)



Şekil XXIV: Akut GVHH ilişkili ölüm oranı (n=65)



Şekil XXV: Akut GVHH ilişkili VOH profilaksisi (n=65)



Şekil XXVI: Akut GVHH ilişkili İFİ sıklığı (n=65)

6. AHKHN Yapılmış Olgularda Kronik GVHH İle İlgili Özellikler

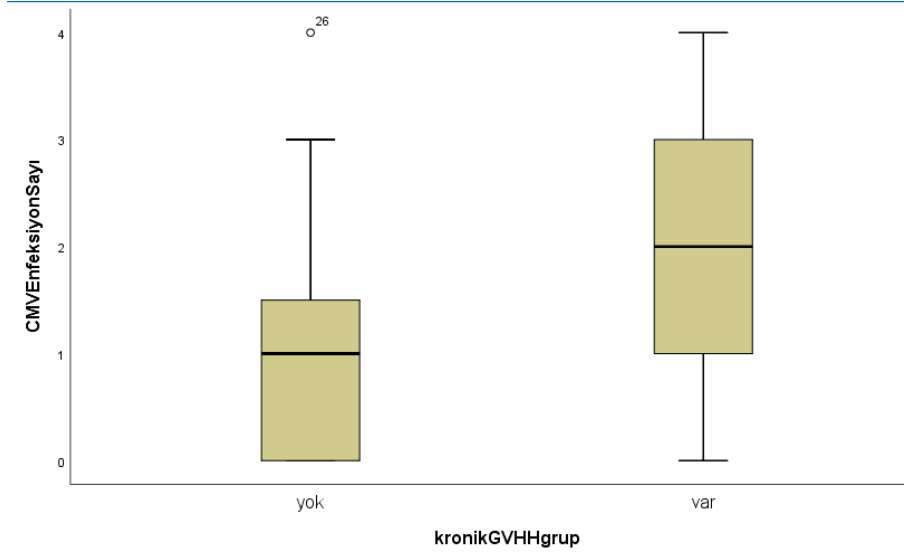
Ortalama takip süresi 31.90 ± 41.82 ay olan çalışmamızda olguların %46.1'inde ($n=30$) kronik GVHH gelişmiştir. Kronik GVHH tanısı alan hastaların skorları incelendiğinde; 4'ünün (%13.3) hafif kronik GVHH, 9'unun (%30.0) orta kronik GVHH ve 17'sinin (%56.7) ağır kronik GVHH olduğu saptandı. Kronik GVHH gelişen olgularda en sık %60 oranı ile ($n=18$) cilt ve cilt dışı tutulumu birlikteliği, %10'unda ($n=4$) tek başına cilt tutulumu, %30'unda ($n=22$) tek başına cilt dışı tutulum saptanmıştır.

Çalışmamızda kronik GVHH olan grupta CMV enfeksiyon sayısı, olmayan gruba göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (sırasıyla 1.93 ± 1.14 , 0.97 ± 1.04 ; $p=0.001$) (Şekil XXVII). CMV enfeksiyonun ortaya çıkış zamanı da kronik GVHH olan grupta anlamlı olarak uzun bulunmuştur (sırasıyla 66.17 ± 94.16 gün, 32.29 ± 14.64 gün; $p=0.042$) (Şekil XXVIII).

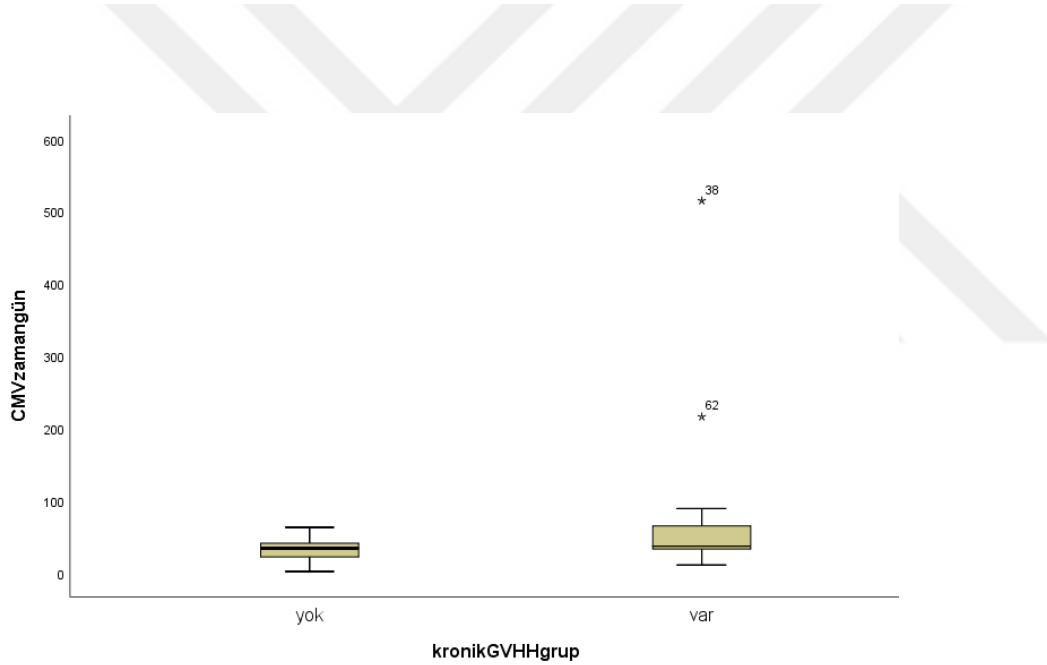
Çalışmamızda kronik GVHH var olan grup ile olmayan grup arasında hasta yaşı, verici yaşı, nakil yaşı, nakil sonrası OS (ay), nakil sonrası PFS (ay), takip süre (ay), HCT-CI, TNC ve CD34 hücre miktarı, nötrofil ve trombosit engraftman süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo XL).

Tablo XL: Olgularda kronik GVHH ilişkili Klinik Özellikler ($n=65$)

	Kronik GVHH Yok ($n=35$) (Ort $\pm$ SS)	Kronik GVHH Var ($n=30$) (Ort $\pm$ SS)	P değeri
Hasta yaşı	36.51 ± 10.63	35.97 ± 11.43	0.842
Verici yaşı	32.31 ± 10.53	34.11 ± 10.56	0.513
Nakil yaşı	34.03 ± 10.60	32.73 ± 11.77	0.642
CMV zaman (gün)	32.29 ± 14.64	66.17 ± 94.16	0.042*
CMV enfeksiyon sayısı	0.97 ± 1.04	1.93 ± 1.14	0.001*
Nakil sonrası OS (ay)	83.24 ± 17.53	$48.39-117.22$	0.362
Kaplan Meier Ort (%95 CI)	(48.39-117.22)	(49.47-117.08)	
Nakil sonrası PFS (ay)	83.35 ± 17.28	49.01 ± 10.48	0.605
Kaplan Meier Ort (%95 CI)	(94.38-171.97)	(16.77-47.66)	
Takip süresi (ay)	28.42 ± 45.13	35.93 ± 37.97	0.475
HCT-CI	1.42 ± 1.39	1.53 ± 1.63	0.782
CD34 hücre miktarı ($\times 10^6$ /kg)	5.46 ± 3.14	6.87 ± 3.57	0.096
TNC miktarı($\times 10^8$ /kg)	9.20 ± 7.02	8.24 ± 3.48	0.535
Nötrofil engraftmanı (gün)	18.03 ± 5.24	17.20 ± 3.78	0.475
Trombosit engraftmanı (gün)	17.69 ± 7.05	15.57 ± 6.51	0.224



Şekil XXVII: Kronik GVHH ilişkili CMV enfeksiyon sayısı (n=65)

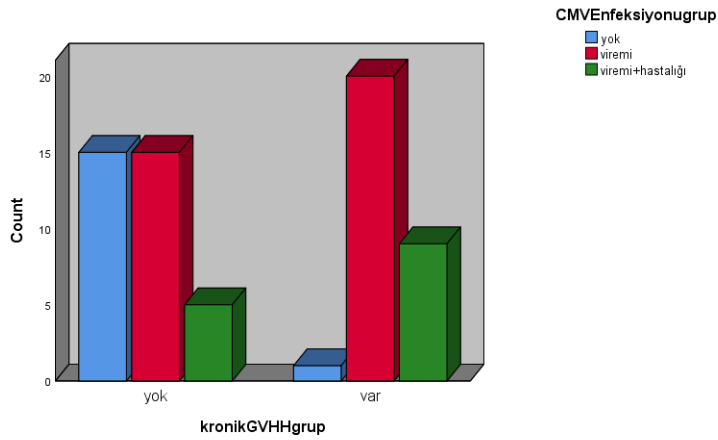


Şekil XXVIII: Kronik GVHH ilişkili CMV ortaya çıkma zamanı (n=65)

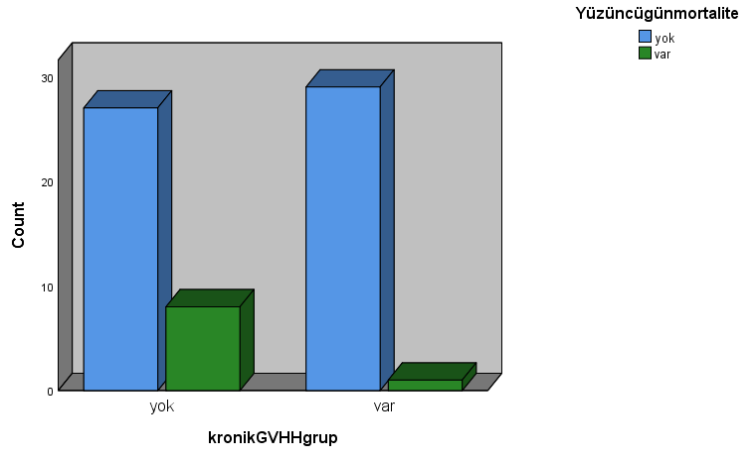
Çalışmamızda kronik GVHH varlığında CMV enfeksiyonu oranı anlamlı bir şekilde artmıştır (sırasıyla %96.7, %60.0; $p=0.0001$) (Tablo XL). Ayrıca kronik GVHH olgularında CMV viremi oranı %96.7 iken kronik GVHH olmayan grupta %60.0 saptanmıştır ($p=0.0001$). CMV grubu CMV olmayan ($n=16$), CMV viremi olan ($n=36$), CMV viremi+hastalığı olan ($n=14$) grup olarak 3'e ayrılmıştır. CMV enfeksiyonu olmayan grupta, CMV viremi, CMV

viremi+hastalığı olan gruba göre kronik GVHH sıklığı anlamlı düşük saptanmıştır (sırasıyla %3.3, %66.7, %30; $p=0.001$) (Şekil XXIX). Kronik GVHH olgularında öncesinde akut GVHH sıklığı, kronik GVHH olmayan gruba göre yüksek saptanmıştır (sırasıyla %70, %34.3; $p=0.0005$) (Şekil XXXI).

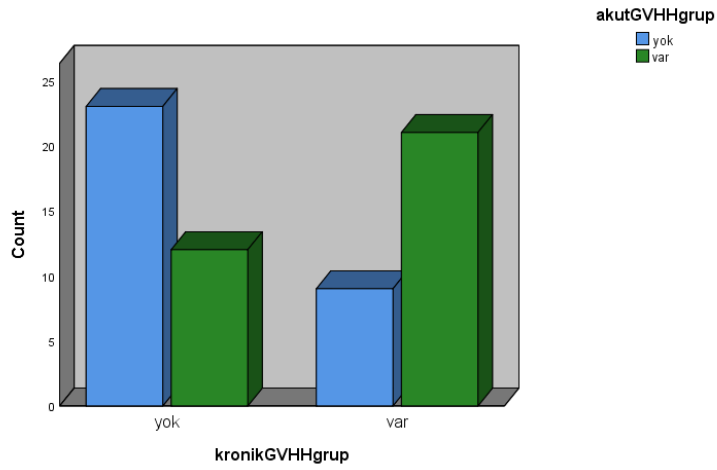
Çalışmamızda kronik GVHH olan grup ile olmayan grup arasında hasta ve verici cinsiyeti, nakil öncesi hastada ve vericide CMV IgG pozitifliği, alıcı/vericide nakil öncesi CMV durumu, kök hücre kaynağı, HR, ATG içeren rejim varlığı, ölüm nedeni, relaps, ABO kan grubu uyumu, HCT-CI, VOH varlığı, VOH profilaksisi, VOH tedavisi, GVHH profilaksisi, akut GVHH grade, İFİ gruplandırması (şüpheli/olası/kanıtlı) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo XL). Kronik GVHH varlığında yüzüncü gün mortalite oranı, olmayan gruba göre belirgin düşüktür. (sırasıyla %3.3, %22.9; $p=0.023$) (Şekil XXX). Kronik GVHH olan grupta İFİ sıklığı, olmayan gruba göre yüksektir (sırasıyla %83.3, %51.4; $p=0.007$) (Şekil XXXII).



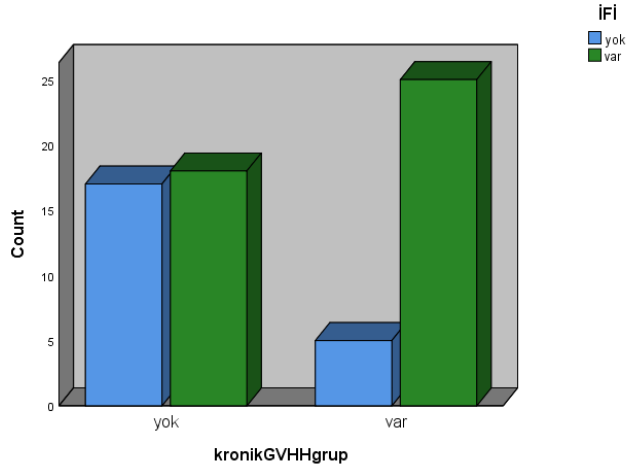
Şekil XXIX: Kronik GVHH ilişkili CMV gruplandırılması (n=65)



Şekil XXX: Kronik GVHH ilişkili yüzüncü gün mortalite oranları (n=65)



Şekil XXXI: Kronik GVHH ilişkili öncesinde akut GVHH sıklığı (n=65)



Şekil XXXII: Kronik GVHH ilişkili öncesinde İFİ sıklığı (n=65)

Tablo XL: Olgularda kronik GVHH ilişkili Klinik Özellikler (devam) (n=65)

Klinik Değişken		Kronik GVHH		P değeri
		Yok(n=35) (%)	Var(n=30) (%)	
Hasta Cinsiyet	Kadın	15 (%42.9)	20 (%33.3)	0.431
	Erkek	20 (%57.1)	20 (%66.7)	
Verici Cinsiyet	Kadın	12 (%35.3)	13 (%44.8)	0.441
	Erkek	22 (%64.7)	16 (%55.2)	
Alıcı-Verici Cinsiyet Uyumu	Kadın/Kadın	7(%20.6)	5 (%17.2)	0.546
	Kadın/Erkek	8 (%23.5)	4 (%13.8)	
	Erkek/Erkek	14 (%41.2)	12 (%41.4)	
	Erkek/Kadın	5 (%14.7)	8 (%27.6)	
Hastalık Tipi	Miyeloid Malignite	20 (%57.1)	20(%66.7)	0.309
	Lenfoid Malignite	10(%28.6)	9(%30.0)	
	Benign Hastalık	5(%14.3)	1(%3.3)	
HLA Uyumu	HLA Tam Uyumlu	24 (%68.6)	17(%56.7)	0.330
	HLA 9/10 Uyumlu	11(%31.4)	13(%43.3)	
Hasta nakil öncesi CMV IgG	Negatif	2 (%6.1)	4(%13.3)	0.326
	Pozitif	31 (%93.9)	26 (%86.7)	
Verici nakil öncesi CMV IgG	Negatif	14 (%43.8)	9 (%30.0)	0.263
	Pozitif	18 (%56.2)	21 (%70.0)	
Kök hücre kaynak	Kİ	5 (%14.3)	1 (%3.3)	0.128
	Periferik Kan	30 (%85.7)	29 (%96.7)	
HR	MA	25 (%71.4)	23 (%76.7)	0.632
	İYHR	10 (%28.6)	7 (%23.3)	
ATG İçeren Rejim	Yok	11 (%31.4)	12 (%40.0)	0.471
	Var	24 (%68.6)	18 (%60.0)	

Tablo XL: Olgularda kronik GVHH ilişkili Klinik Özellikler (devam) (n=65)

	Klinik Değişken	Kronik GVHH		P değeri
		Yok(n=35) (%)	Var(n=30) (%)	
CMV enfeksiyonu	Yok	14 (%40.0)	1 (%3.3)	0.0001*
	Var	21 (%60.0)	29 (%96.7)	
CMV hastalığı	Yok	30 (%85.7)	21 (%70.0)	0.124
	Var	5 (%14.3)	9 (%30.0)	
CMV Grup	yok	14 (%35.0)	1 (%3.3)	0.001*
	viremi	16 (%45.7)	20 (%66.7)	
	viremi+hastalığı	5 (%14.3)	9 (%30)	
Akut GVHH	Yok	23 (%65.7)	9 (%30.0)	0.0005*
	Var	12 (%34.3)	21 (%70.0)	
Akut GVHH Grade	Grade I	7 (%58.3)	12(%57.1)	0.947
	Grade II-IV	5 (%41.7)	9 (%42.9)	
Ölüm	Yaşıyor	15 (%42.9)	12 (%40.0)	0.816
	Ex	20 (%57.1)	18 (%60.0)	
Ölüm nedeni	Relaps	5 (%26.3)	3 (%16.7)	0.476
	Transplant ilişkili	14 (%73.7)	15 (%83.3)	
Relaps	Yok	26 (%74.3)	22 (%73.3)	0.931
	Var	9 (%25.7)	8 (%26.47)	
CMV Durumu	Alıcı -/Verici -	2 (%6.0)	2 (%6.7)	0.115
	Alıcı -/Verici +	0 (%0.0)	3 (%10.0)	
	Alıcı +/Verici -	12 (%37.5)	5 (%16.7)	
	Alıcı +/Verici +	18 (%56.3)	20 (%66.7)	
ABO Uyum	Tam uyumlu	6 (%17.1)	6 (%20.0)	0.839
	Minör uyumsuz	13 (%37.1)	13 (%43.3)	
	Major uyumsuz	10 (%28.6)	8 (%26.7)	
	İki yönlü uyumsuz	6 (%17.1)	3 (%10.0)	
GVHH Profilaksi	Siklosporin+MTX	12 (%34.3)	12 (%40.0)	0.603
	Siklosporin+MTX+ATG-F	21 (%60.0)	18 (%60.0)	
	Siklosporin	1 (%2.9)	0 (%0.0)	
	Takrolimus+ MTX+ATG-F	1 (%2.9)	0 (%0.0)	
HCT-CI	< 4	33 (%94.3)	25 (%83.3)	0.156
	≥4	2 (%5.7)	5 (%16.7)	
VOH	Hafif	2 (%25.0)	3 (%60.0)	0.451
	Orta	3 (%37.5)	1 (%20.0)	
	Ağır	3 (%37.5)	1 (%20.0)	
VOH profilaksi	Defibrotid Yok	19 (%54.3)	13(%43.3)	0.379
	Defibrotid Var	16 (%45.7)	17 (%56.7)	
VOH Tedavi	25 mg/kg/gün	1 (%12.5)	1 (%20.0)	0.715
	40 mg/kg/gün	7 (%87.5)	4 (%80.0)	
Yüzüncü gün mortalite	Yok	27 (%77.1)	29 (%96.7)	0.023*
	Var	8 (%22.9)	1 (%3.3)	
İFi	Yok	17 (%48.6)	5 (%16.7)	0.007*
	Var	18 (%51.4)	25 (%83.3)	
İFi Grup	Şüpheli	13 (%72.2)	17 (%68.0)	0.466
	Olası	5 (%27.8)	6 (%24.0)	
	Kanıtli	0 (%0.0)	2 (%8.0)	

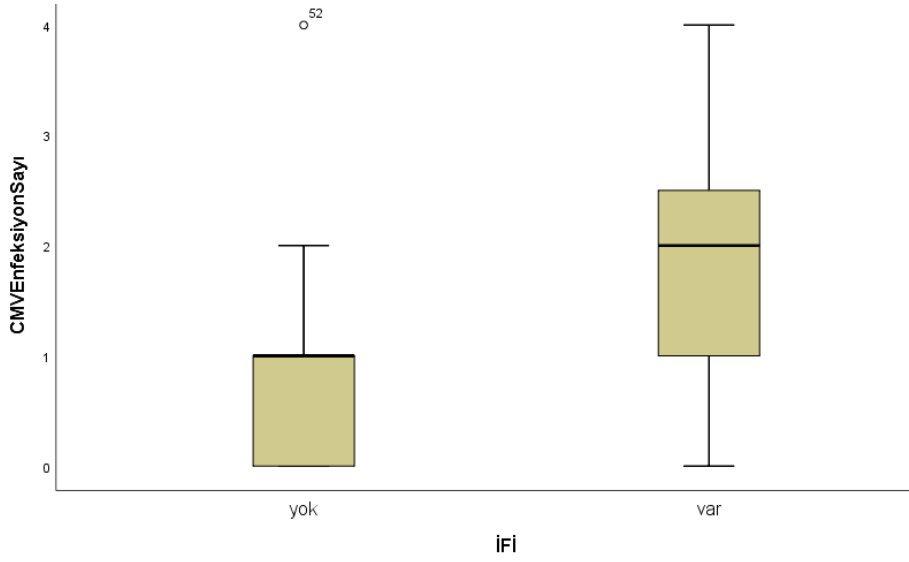
7. AHKHN Yapılmış Olgularda İnvazif Fungal Enfeksiyon İle İlgili Özellikler

Ortalama takip süresi 31.90 ± 41.82 ay olan çalışmamızda olguların nakil sonrası %66.15'inde (n=43) İFİ gözlemlendi. İFİ bildirilen olguların 2'si (%4.7) kanıtlı, 11'i (%25.6) olası ve 30'u (%69.8) şüpheli İFİ olarak değerlendirildi. Kanıtlı İFİ olgularının her ikisinde de etken Aspergilloz idi. İFİ olan grupta CMV enfeksiyonu sayısı, İFİ olmayan gruba göre anlamlı yüksektir (sırasıyla ortalama 1.70 ± 1.20 , 0.86 ± 0.94 ; $p=0.006$) (Şekil XXXIII). Bunun yanında İFİ olan grupta olmayan gruba göre CMV ortaya çıkma zamanı (gün) daha kısa bulunmuştur (sırasıyla 38.17 ± 20.67 , 87.36 ± 132.19 ; $p=0.033$) (Şekil XXXIV). İFİ olan grupta GVHH ortaya çıkma zamanı (gün) olmayan gruba göre anlamlı olarak daha kısa saptanmıştır. (ortalama sırasıyla 336.95 ± 95.66 , 3389.40 ± 762.90 ; $p=0.002$) (Şekil XXXV).

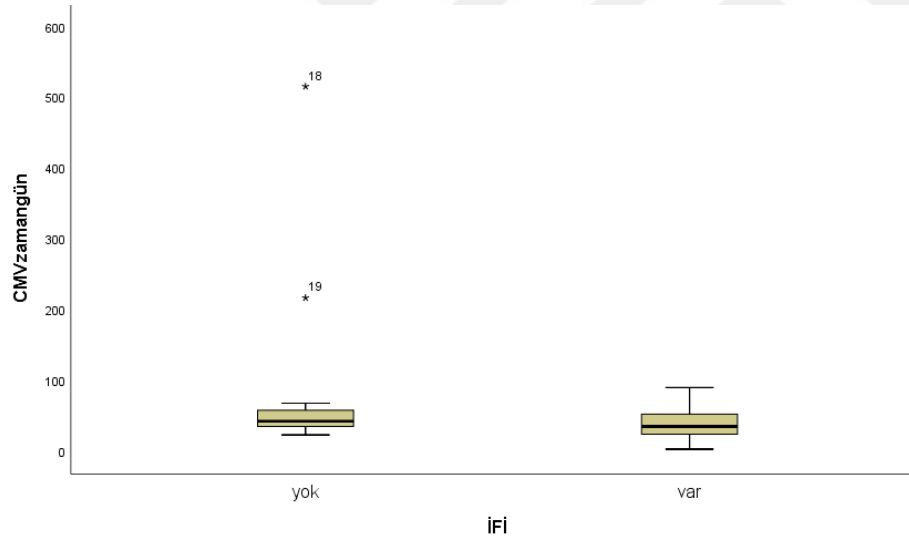
Çalışmamızda İFİ var olan grup ile olmayan grup arasında hasta yaşı, verici yaşı, nakil yaşı, nakil sonrası OS ve PFS (ay), nakil sonrası takip süresi, HCT-CI, CD 34 hücre miktarı, nötrofil ve trombosit engraftman süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo XLI).

Tablo XLI: Olgularda İFİ İlişkili Klinik Özellikler (n=65)

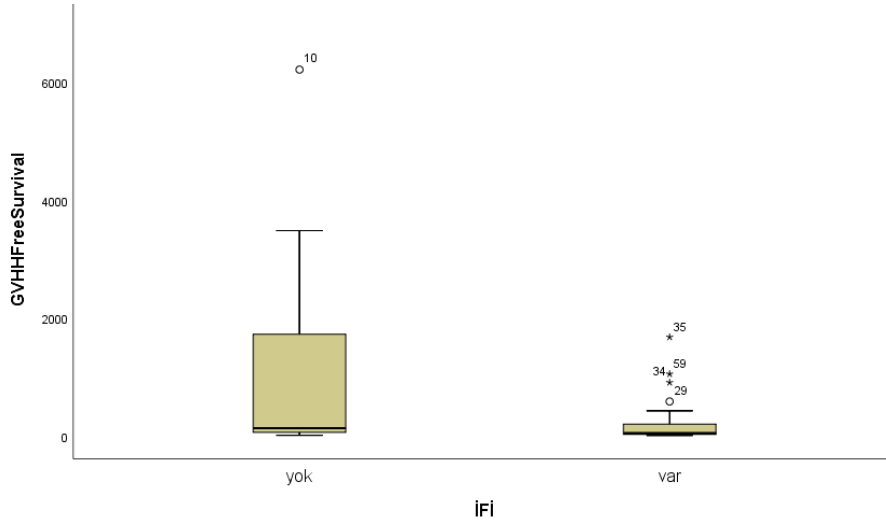
	İFİ Yok (n=22) (Ort±SS)	İFİ Var (n=43) (Ort±SS)	P değeri
Hasta yaşı	39.14±11.20	34.79±10.60	0.130
Verici yaşı	33.16±11.23	33.15±10.28	0.997
Nakil yaşı	35.50±12.01	32.37±10.57	0.285
CMV zaman (gün)	87.36±132.19	38.17±20.67	0.033*
CMV enfeksiyon sayı	0.86±0.94	1.70±1.20	0.006*
Nakil sonrası OS (ay)	108.45±22.14	45.81±8.78	0.322
Kaplan Meier Ort (%95 CI)	(63.88-151.14)	(33.18-82.27)	
Nakil sonrası PFS (ay)	42.92±13.41	105.34±22.63	0.491
Kaplan Meier Ort (%95 CI)	(110.19-198.22)	(60.98-149.71)	
Takip süresi (ay)	41.45±56.05	27.00±31.98	0.190
HCT-CI	1.36±1.52	1.53±1.50	0.818
CD34 hücre miktarı ($\times 10^6$ /kg)	5.47±3.47	6.44±3.33	0.283
TNC miktarı ($\times 10^8$ /kg)	9.74±8.59	8.31±3.71	0.068
GVHH ortaya çıkma zamanı (Gün)	3389.40±762.90	336.95±95.66	0.002*
Nötrofil engraftmanı (gün)	17.45±4.60	17.71±4.61	0.834
Trombosit engraftmanı (gün)	16.15±4.85	16.90±7.62	0.687



Şekil XXXIII: İFi ilişkili CMV Enfeksiyon Sayısı (n=65)



Şekil XXXIV: İFi ilişkili CMV ortaya çıkma zamanı (n=65)



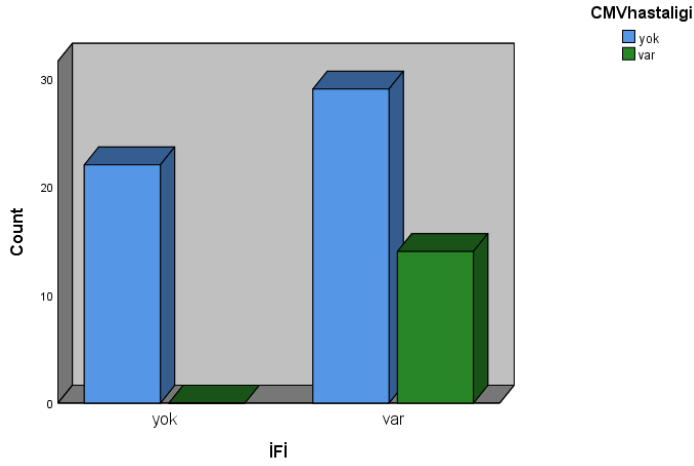
Şekil XXXV: İFİ ve GVHH ortaya çıkma zamanı (n=65)

İFİ olan grupta TNC miktarı diğer gruba göre düşük olma eğilimindedir (sırasıyla 8.31 ± 3.7 , 9.74 ± 8.59 ; $p=0.0068$). İFİ var olan grupta öncesinde MA HR kullanım sıklığı, olmayan gruba göre yüksek olma eğilimindedir (%81.4, %59.1; $p=0.053$).

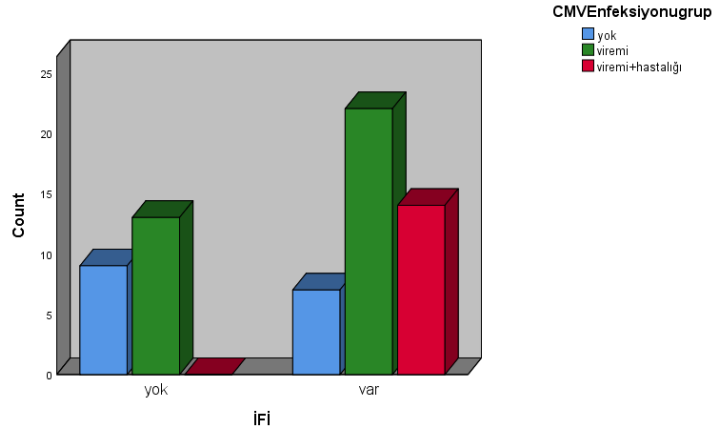
İFİ olmayan grubun hiçbirinde CMV hastalığı gözlenmemiştir. Çalışmamızda İFİ olan grup olmayan grupla karşılaştırıldığında CMV hastalığı oranları anlamlı bir şekilde artmıştır (sırasıyla %32.6, 0; $p=0.007$) (Şekil XXXVI) (Tablo XLI). CMV grubu, CMV olmayan ($n=16$), CMV viremi olan ($n=35$), CMV viremi+hastalığı olan ($n=14$) grup olarak 3'e ayrılmıştır. İFİ olan grupta, CMV viremi+hastalığı sıklığı İFİ olmayan gruba göre anlamlı yüksektir (sırasıyla %32.6, %0.0; $p=0.004$) (Şekil XXXVII). İFİ olan grupta olmayan grupla karşılaştırıldığında CMV viremi ve CMV enfeksiyon sıklığı yüksek olma eğilimindedir (sırasıyla %83.7, %63.6; %83.7, %63.6; her iki $p=0.069$). İFİ olgularında akut ve kronik GVHH sıklığı, olmayan gruba göre anlamlı yüksek saptanmıştır (sırasıyla %62.8, %27.3; %58.1, %22.7; her iki $p=0.007$) (Şekil XXXVIII ve Şekil XXXIX). Kronik GVHH skorlamasına göre olgular hafif ($n=4$), orta ($n=9$) ve ağır ($n=17$) olarak 3 gruba ayrılmıştır. Kronik GVHH skorlamasında ise ağır kronik GVHH'nda orta ve hafif GVHH ile karşılaştırıldığında İFİ sıklığı anlamlı yüksek saptanmıştır (sırasıyla %64.0, %20.0, %16; $p=0.027$). VOH profilaksisi alan grupta İFİ sıklığı anlamlı olarak artmış bulunmuştur (sırasıyla %60.5, %31.8; $p=0.029$) (Şekil XL).

Çalışmamızda İFİ olan grup ile olmayan grup arasında hasta cinsiyeti, verici cinsiyeti, alıcı-vericide cinsiyet uyumu, nakil öncesi hastada ve vericide CMV IgG pozitifliği, alıcı-vericide CMV uyumu, kök hücre kaynağı, ATG içeren rejim varlığı, GVHH profilaksisi, akut

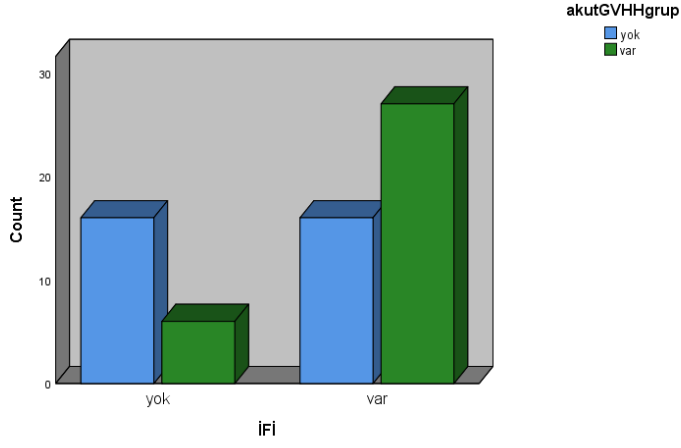
GVHH grade, ABO uyum, HCT-CI, VOH varlığı, VOH tedavisi, relaps, yüzüncü gün mortalite, ölüm oranı ve ölüm nedeni açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo XLI).



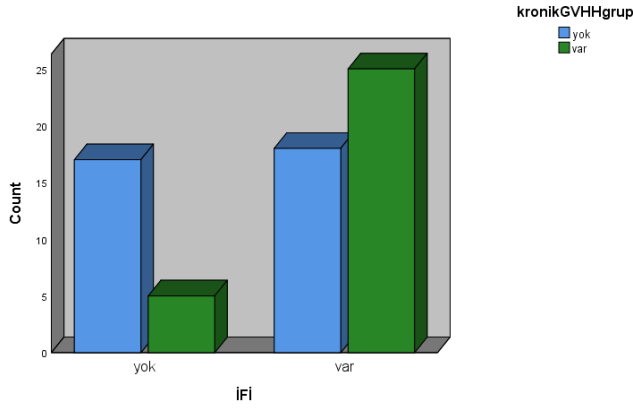
Şekil XXXVI: İFi ilişkili CMV hastalığı (n=65)



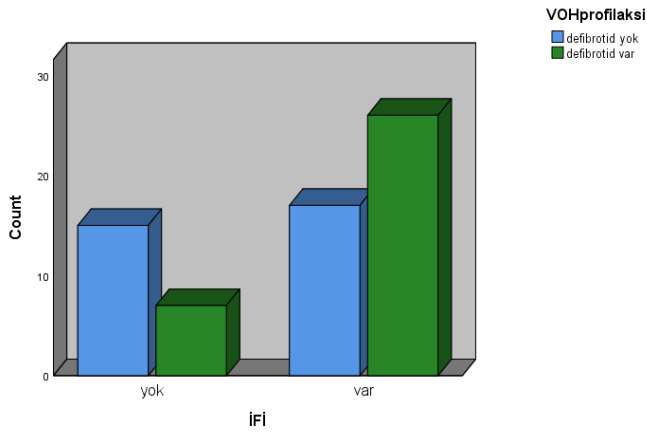
Şekil XXXVII: İFi ilişkili CMV gruplandırılması (n=65)



Şekil XXXVIII: İFi ilişkili akut GVHH sıklığı (n=65)



Şekil XXXIX: İFi ilişkili kronik GVHH sıklığı (n=65)



Şekil XL: İFi ilişkili VOH profilaksi sıklığı (n=65)

Tablo XLI: Olgularda İFİ İlişkili Klinik Özellikler(devam) (n=65)

	Klinik Değişken	İFİ		P değeri
		Yok n=22 (%)	Var n=43 (%)	
Hasta Cinsiyet	Kadın	7 (%31.8)	18 (%41.9)	0.431
	Erkek	15 (%68.2)	25 (%58.1)	
Verici Cinsiyet	Kadın	6 (%28.6)	19 (%45.2)	0.202
	Erkek	15 (%71.4)	23 (%54.8)	
Alıcı-Verici Cinsiyet Uyumu	Kadın/Kadın	3 (%14.3)	9 (%21.4)	0.586
	Kadın/Erkek	4 (%19.0)	8 (%19.0)	
	Erkek/Erkek	11 (%52.4)	15 (%35.7)	
	Erkek/Kadın	3 (%14.3)	10 (%23.8)	
Hastalık Tipi	Miyeloid Malignite	12 (%54.5)	28 (%65.1)	0.202
	Lenfoid Malignite	6 (%27.3)	13 (%30.2)	
	Benign Hastalık	4 (%18.2)	2 (%4.7)	
Hasta nakil öncesi CMV IgG	Negatif	2 (%10.0)	4 (%9.3)	0.930
	Pozitif	18 (%90.0)	38 (%90.7)	
Verici nakil öncesi CMV IgG	Negatif	8 (%42.1)	15 (%34.9)	0.587
	Pozitif	11 (%57.9)	28 (%65.1)	
Kök hücre kaynak	Kİ	2 (%13.6)	3 (%7.0)	0.380
	Periferik Kan	19 (%86.4)	40 (%93.0)	
HR	MA	13 (%59.1)	35 (%81.4)	0.053
	İYHR	9 (%40.9)	8 (%18.6)	
HLA Uyumu	HLA Tam Uyumlu	13(%59.1)	27(%62.8)	0.772
	HLA 9/10 Uyumlu	9(%40.9)	16(%37.9)	
ATG İçeren Rejim	Yok	8 (%36.4)	15 (%34.9)	0.906
	Var	14 (%63.6)	28 (%65.1)	
Hastalık Tipi	Miyeloid Malignite	12 (%54.5)	28 (%65.1)	0.202
	Lenfoid Malignite	6 (%27.3)	13 (%30.2)	
	Benign Hastalık	4 (%18.2)	2 (%4.7)	
CMV viremisi	Yok	8 (%36.4)	7 (%16.3)	0.069
	Var	14 (%63.6)	36 (%83.7)	
CMV Enfeksiyonu	Yok	8 (%36.4)	7 (%16.3)	0.069
	Var	14 (%63.6)	36 (%83.7)	
CMV hastalığı	Yok	22 (%100.0)	29 (%67.4)	0.007*
	Var	0 (%0.0)	14 (%32.6)	
CMV Grup	yok	8 (%36.4)	7 (%16.3)	0.004*
	viremi	14 (%63.6)	22 (%51.2)	
	viremi+hastalığı	0 (%0.0)	14 (%32.6)	
Akut GVHH	Yok	16 (%72.7)	16 (%37.2)	0.007*
	Var	6 (%27.3)	27 (%62.8)	
Akut GVHH Grade	Grade I	4 (%66.7)	15 (%55.6)	0.618
	Grade II-IV	2 (%33.3)	12 (%44.4)	
Kronik GVHH	Yok	17 (%77.3)	18 (%41.9)	0.007*
	Var	5 (%22.7)	25 (%58.1)	

Tablo XLI: Olgularda İFİ İlişkili Klinik Özellikler(devam) (n=65)

	Klinik Değişken	İFİ		P değeri
		Yok n=22 (%)	Var n=43 (%)	
Kronik GVHH Skor	Hafif	0 (%0.0)	4 (%16.0)	0.027*
	Orta	4 (%80.0)	5 (%20.0)	
	Ağır	1 (%20.0)	16 (%64.0)	
GVHH Profilaksi	Siklosporin+MTX	8 (%36.4)	16 (%37.2)	0.480
	Siklosporin+MTX+ATG-F	13 (%59.1)	26 (%66.7)	
	Siklosporin	1 (%4.5)	0 (%0.0)	
	Takrolimus+ MTX+ATG-F	0 (%0.0)	1 (%2.3)	
Ölüm	Yaşıyor	12 (%54.5)	15 (%34.9)	0.128
	Ex	10 (%45.5)	28 (%65.1)	
Ölüm nedeni	Relaps	1 (%11.1)	7 (%25.0)	0.379
	Transplant ilişkili	8 (%88.9)	21(%75.0)	
Relaps	Yok	18 (%81.8)	30 (%69.8)	0.296
	Var	4 (%18.2)	13 (%30.2)	
CMV Durumu	Alıcı -/Verici -	1 (%5.3)	3 (%6.5)	0.494
	Alıcı -/Verici +	2 (%10.5)	1 (%4.8)	
	Alıcı +/Verici -	6 (%31.6)	11 (%25.6)	
	Alıcı +/Verici +	10 (%52.6)	28 (%65.1)	
ABO Uyum	Tam uyumlu	4 (%18.2)	8 (%18.6)	0.860
	Minör uyumsuz	9 (%40.9)	17 (%39.5)	
	Major uyumsuz	5 (%22.7)	13 (%30.2)	
	İki yönlü uyumsuz	4 (%18.2)	5 (%11.6)	
HCT-CI	< 4	19 (%86.4)	39 (%90.7)	0.594
	≥4	3 (%13.6)	4 (%9.3)	
VOH	Hafif	0(%0.0)	5 (%50.0)	0.290
	Orta	1 (%33.3)	3 (%30.0)	
	Ağır	2(%66.7)	2 (%20.0)	
VOH Tedavi	25 mg/kg/gün	1 (%33.3)	1 (%10.0)	0.326
	40 mg/kg/gün	2 (%66.7)	9 (%90.0)	
VOH profilaksi	Defibrotid Yok	15 (%68.2)	17 (%39.5)	0.029*
	Defibrotid Var	7 (%31.8)	26 (%60.5)	
Yüzüncü gün mortalite	Yok	17 (%77.3)	39 (%90.7)	0.138
	Var	5(%22.7)	4 (%9.3)	

8. AHKHN Yapılmış Olgularda CMV Enfeksiyonu İle İlgili Özellikler

AHKHN yapılan 65 olgunun 50'sinde (%76.9) CMV enfeksiyonu saptanmıştır. Tüm hasta grubuna bakıldığı zaman 36 olguda tek başına (%55.4) CMV viremi, 14 olguda (%21.5) CMV viremi ile birlikte CMV hastalığı gözlenmiştir. Çalışmamızda CMV enfeksiyonu var olan grup ile enfeksiyonu olmayan grup arasında hasta yaşı, nakil yaşı, verici yaşı, nakil sonrası

OS, nakil sonrası PFS, takip süresi, HCT-CI, CD34 hücre miktarı, TNC, nötrofil ve trombosit engraftman süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo XLII). CMV enfeksiyonu var olan grupta GVHH ortaya çıkma zamanı daha kısa bulunmuştur (sırasıyla ortalama 950.53 ± 402.96 gün; 2350.57 ± 474.95 gün; $p=0.009$).

Tablo XLII: Olgularda CMV Enfeksiyonu İlişkili Klinik Özellikler (n=65)

	CMV Enfeksiyonu Yok (n=15) (Ort±SS)	CMV Enfeksiyonu Var (n=50) (Ort±SS)	P değeri
Hasta yaşı	38.87±11.25	35.48±10.81	0.296
Verici yaşı	34.71±10.45	32.67±10.57	0.529
Nakil yaşı	35.60±11.45	32.78±11.01	0.392
Nakil sonrası OS (ay) Kaplan Meier Ort (%95 CI)	61.42±14.48 (33.03-89.81)	64.37±13.66 (37.59-91.14)	0.296
Nakil sonrası PFS (ay) Kaplan Meier Ort (%95 CI)	60.62±14.65 (31.90-89.33)	56.49±13.64 (29.75-89.23)	0.702
GVHH ortaya çıkma zamanı (Gün)	2350.57±474.95	950.53±402.96	0.009*
Takip süresi (ay)	37.26±46.24	30.30±40.77	0.576
HCT-CI	1.53±1.24	1.46±1.58	0.870
CD34 hücre miktarı ($\times 10^6$ /kg)	6.01±4.33	6.15±3.12	0.890
TNC miktarı ($\times 10^8$ /kg)	7.94±5.01	8.95±5.72	0.600
Nötrofil engraftmanı (gün)	17.00±4.74	17.78±4.57	0.600
Trombosit engraftmanı (gün)	15.92±4.35	16.84±7.31	0.677

CMV enfeksiyonu olan AHKHN tanılı olgularda akut GVHH sıklığı, diğer grupla karşılaştırıldığı zaman anlamlı yüksek bulunmuştur (sırasıyla %60.0, %20.0; $p=0.007$) (Tablo XLII) (Şekil XLI). CMV enfeksiyonu olan olgularda kronik GVHH sıklığı da anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (sırasıyla %58.0; %6.7; $p=0.0001$) (Tablo XLII) (Şekil XLII). CMV enfeksiyonu olmayan grupta yüzüncü gün mortalite, olan gruba göre anlamlı yüksek saptanmıştır (sırasıyla %33.3, %8.0; $p=0.013$) (Şekil XLIII). CMV enfeksiyonu olan grupta, CMV enfeksiyonu olmayan gruba göre İFİ insidansı yüksek olma eğilimindedir (sırasıyla %72, %47.7; $p=0.069$).

Çalışmamızda CMV enfeksiyonu var olan grup ile enfeksiyonu olmayan grup arasında hasta cinsiyeti, verici cinsiyeti, alıcı ve verici arasındaki cinsiyet uyumu, nakil öncesi hastada ve vericide CMV IgG pozitifliği, alıcı/verici nakil öncesinde CMV durumu, kök hücre kaynağı, HR, ATG içeren rejim varlığı, akut GVHH derecelendirme (grade), kronik GVHH skoru, ölüm, ölüm nedeni, relaps, ABO kan grubu uyumu, HCT-CI skor dağılımı, VOH varlığı, VOH

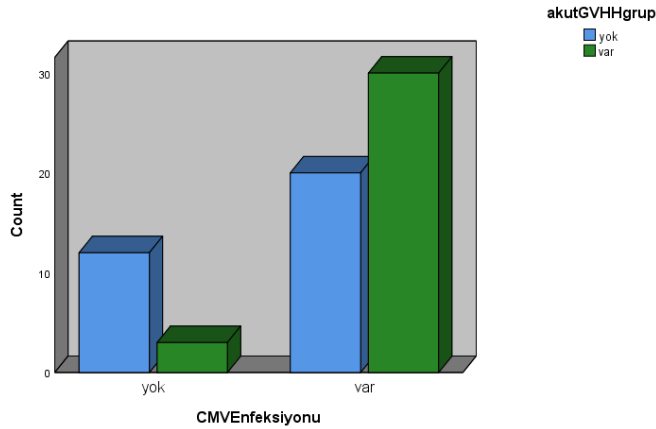
tedavisi, GVHH profilaksisi, İFİ gruplandırması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo XLII).

Tablo XLII: Olgularda CMV Enfeksiyonu İlişkili Klinik Özellikler (devam) (n=65)

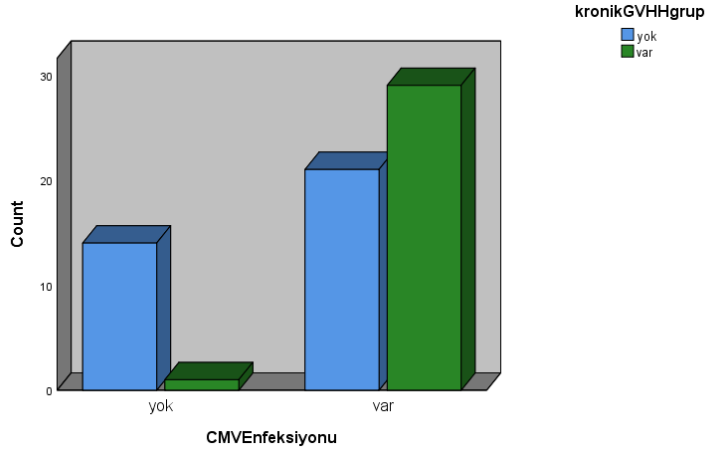
	Klinik Değişken	CMV Enfeksiyonu		P değeri
		Yok (n=15) n (%)	Var (n=50) n (%)	
Hasta Cinsiyet	Kadın	4 (%26.7)	21 (%42.0)	0.284
	Erkek	11 (%73.3)	29 (%58.0)	
Verici Cinsiyet	Kadın	5 (%33.4)	20 (%40.0)	0.731
	Erkek	10 (%66.6)	30 (%60.0)	
Alıcı-Verici Cinsiyet Uyumu	Kadın/Kadın	2 (%13.3)	10 (%20.0)	0.714
	Kadın/Erkek	2 (%13.3)	11 (%22.0)	
	Erkek/Erkek	8 (%53.3)	19 (%38.0)	
	Erkek/Kadın	3 (%23.1)	10 (%20.0)	
Hastalık Tipi	Miyeloid Malignite	10 (%66.7)	30 (%60.0)	0.121
	Lenfoid Malignite	2 (%13.3)	17 (%34.0)	
	Benign Hastalık	3 (%20.0)	3 (%6.0)	
Hasta nakil öncesi CMV IgG	Negatif	2 (%14.3)	4 (%8.2)	0.491
	Pozitif	12 (%85.7)	45 (%91.8)	
Verici nakil öncesi CMV IgG	Negatif	5 (%35.7)	18 (%37.5)	0.903
	Pozitif	9 (%64.3)	30 (%62.5)	
Kök hücre kaynak	Kİ	3 (%20.0)	3 (%6.0)	0.100
	Periferik Kan	12 (%80.0)	47 (%94.0)	
HR	MA	11 (%73.3)	37 (%74.0)	0.959
	İYHR	4 (%26.7)	13 (%26.0)	
HLA Uyumu	HLA Tam Uyumlu	9 (%60.0)	31 (%62.0)	0.889
	HLA 9/10 Uyumlu	6 (%40.0)	19 (%38.0)	
ATG İçeren Rejim	Yok	4 (%26.7)	19 (%38.0)	0.421
	Var	11 (%73.3)	31 (%62.0)	
Akut GVHH	Yok	12 (%80.0)	20 (%40.0)	0.007*
	Var	3 (%20.0)	30 (%60.0)	
Akut GVHH Grade	Grade I	1 (%33.4)	18 (%40.0)	0.373
	Grade II-IV	2 (%66.6)	12 (%60.0)	
Kronik GVHH	Yok	14 (%93.3)	21 (%42.0)	0.0001*
	Var	1 (%6.7)	29 (%58.0)	
Kronik GVHH Skor	Hafif	0 (%0.0)	4 (%13.8)	0.673
	Orta	0 (%0.0)	9 (%31.0)	
	Ağır	1 (%100)	16 (%55.2)	
GVHH Profilaksi	Siklosporin+MTX	4 (%26.7)	20 (%40.0)	0.228
	Siklosporin+MTX+ATG-F	11 (%66.6)	29 (%58.0)	
	Siklosporin	1 (%6.7)	0 (%0.0)	
	Takrolimus+ MTX+ATG-F	0 (%0.0)	1 (%2.0)	
Ölüm	Yaşıyor	8 (%53.3)	19 (%38.0)	0.291
	Ex	7 (%47.7)	31 (%62.0)	

Tablo XLII: Olgularda CMV Enfeksiyonu İlişkili Klinik Özellikler (devam) (n=65)

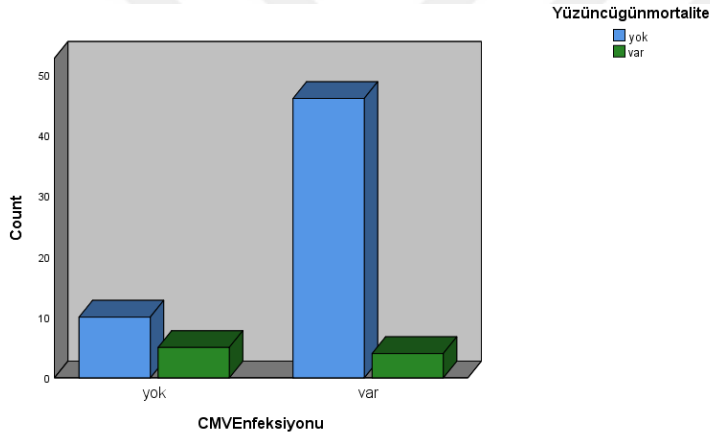
	Klinik Değişken	CMV Enfeksiyonu		P değeri
		Yok (n=15) n (%)	Var (n=50) n (%)	
Ölüm nedeni	Relaps	1 (%14.3)	7 (%23.3)	0.601
	Transplant ilişkili	6 (%85.7)	23 (%76.7)	
Relaps	Yok	13 (%86.7)	35 (%70.0)	0.198
	Var	2 (%13.3)	15 (%30.0)	
CMV Durumu	Alıcı - / Verici -	2 (%14.3)	2 (%4.2)	0.414
	Alıcı - / Verici +	0 (%0.0)	3 (%6.3)	
	Alıcı + / Verici -	3 (%21.4)	14 (%29.2)	
	Alıcı + / Verici +	9 (%64.3)	29 (%60.3)	
ABO Uyum	Tam uyumlu	3 (%20.0)	12 (%24.0)	0.854
	Minör uyumsuz	5 (%33.4)	26 (%52.0)	
	Major uyumsuz	4 (%26.6)	18 (%36.0)	
	İki yönlü uyumsuz	3 (%20.0)	6 (%12.0)	
HCT-CI	< 4	14 (%93.3)	44 (%88.0)	0.559
	≥4	1 (%6.7)	6 (%12.0)	
VOH	Hafif	1 (%25.0)	4 (%44.4)	0.598
	Orta	1 (%25.0)	3 (%33.3)	
	Ağır	2 (%50.0)	2 (%22.3)	
VOH profilaksi	Defibrotid Yok	9 (%60.0)	23 (%46.0)	0.341
	Defibrotid Var	6 (%40.0)	27 (%54.0)	
VOH Tedavi	25 mg/kg/gün	0 (%0.0)	2 (%22.2)	0.305
	40 mg/kg/gün	4 (%100.0)	7 (%77.8)	
Yüzüncü gün mortalite	Yok	10 (%66.7)	46 (%92.0)	0.013*
	Var	5 (%33.3)	4 (%8.0)	
İfİ	Yok	8 (%53.3)	14 (%28.0)	0.069
	Var	7 (%47.7)	36 (%72.0)	
İfİ Grup	Şüpheli	5 (%71.4)	25 (%69.4)	0.810
	Olası	2 (%28.6)	9 (%25.0)	
	Kanıtli	0 (%0.0)	2 (%5.6)	



Şekil XLI: CMV enfeksiyonu ilişkili akut GVHH (n=65)



Şekil XLII: CMV enfeksiyonu ilişkili kronik GVHH (n=65)



Şekil XLIII: CMV enfeksiyonu ilişkili yüzüncü gün mortalite (n=65)

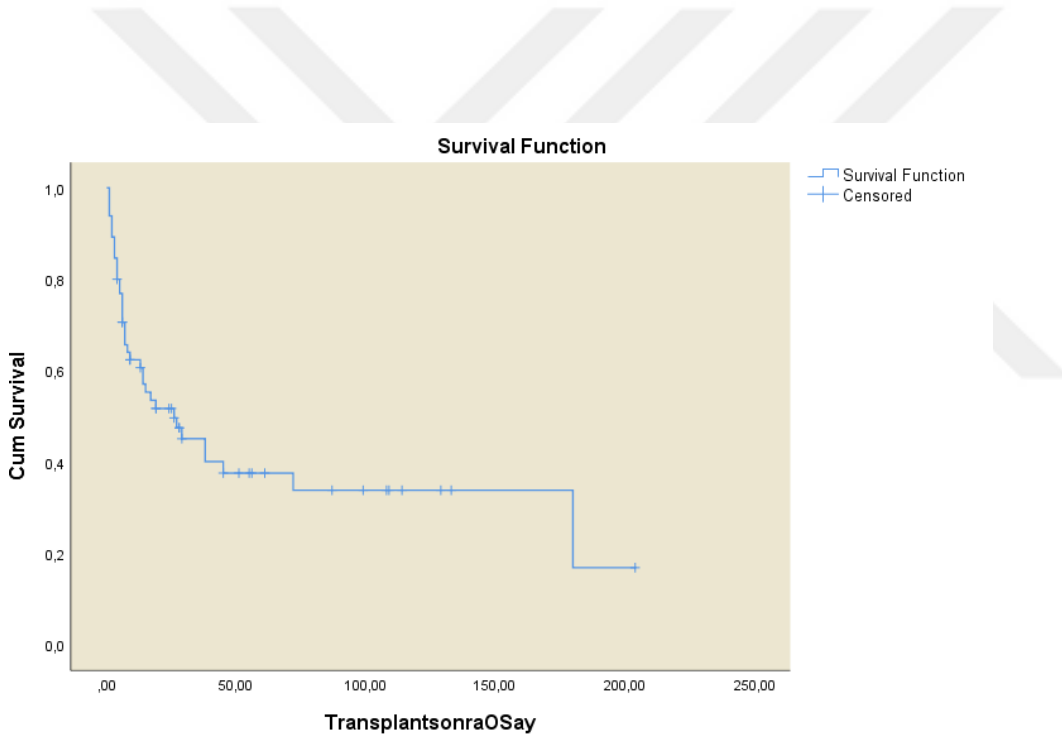
B. YAŞAM EĞRİLERİ

AHKHN yapılmış olgularımızda yaşam eğrileri, ‘Kaplan-Meier’ analizi kullanılarak OS’ı (ortalama, ay) ve PFS’ı (ortalama, ay) hesaplamak için oluşturulmuştur. Total kohort yanında nakil yapılmış olgularımız gruplara ayrılarak gruplar arasında sağkalım ve progresyon oranlarının karşılaştırılması log rank testi ile yapılmıştır. OS (ay), kök hücre nakli yapıldıktan sonra ölüme kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır. PFS (ay), kök hücre nakli yapıldıktan sonra hastalık relapsı görülmeden geçen süre olarak tanımlanmıştır. GFS (gün), kök hücre nakli yapıldıktan sonra akut veya kronik GVHH görülmeden geçen süre olarak tanımlanmıştır.

Bağımsız değişkenler ile yaşam süresi arasındaki ilişkinin incelenmesi için Cox regresyon modeli kullanılarak çok değişkenli analiz yapılmış ve ölümün kümülatif riskini hesaplamak için odds ratio (OR) kullanılmıştır.

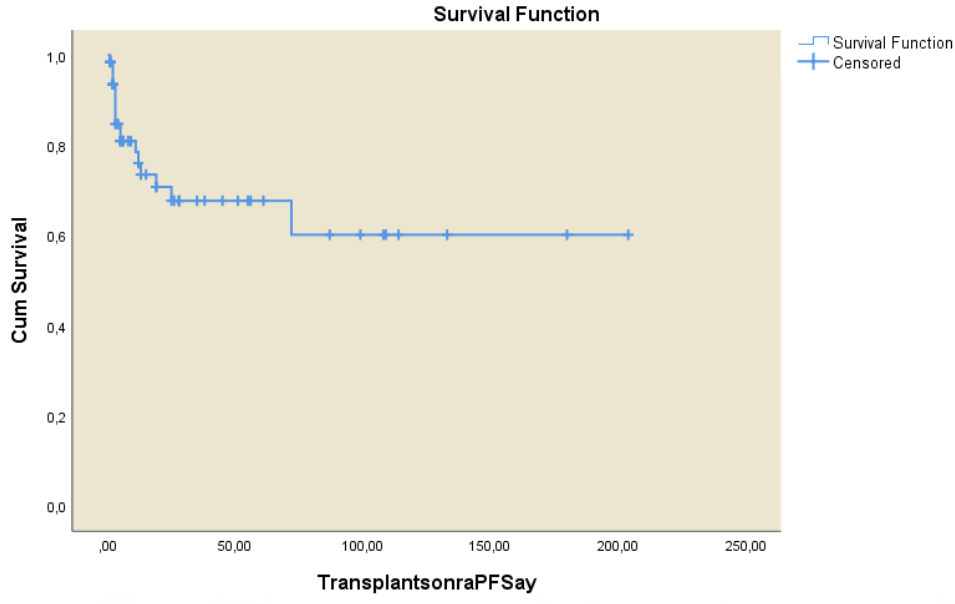
1. Total Kohort yaşam eğrileri

AKHN yapılmış olgularımızda (n=65) OS ve PFS sırasıyla ortalama 72.71 ± 12.98 ay; %95 CI 22.73-42.39 ve 66.44 ± 13.41 ay; %95 CI:18.23-38.28 olarak hesaplanmıştır (Şekil, XLIV, Şekil XLV). AHKHN olgularında GFS ortalama 1685.89 ± 408.96 gün; %95 CI: 884.335-2487.457 olarak saptanmıştır (Şekil XLVI).



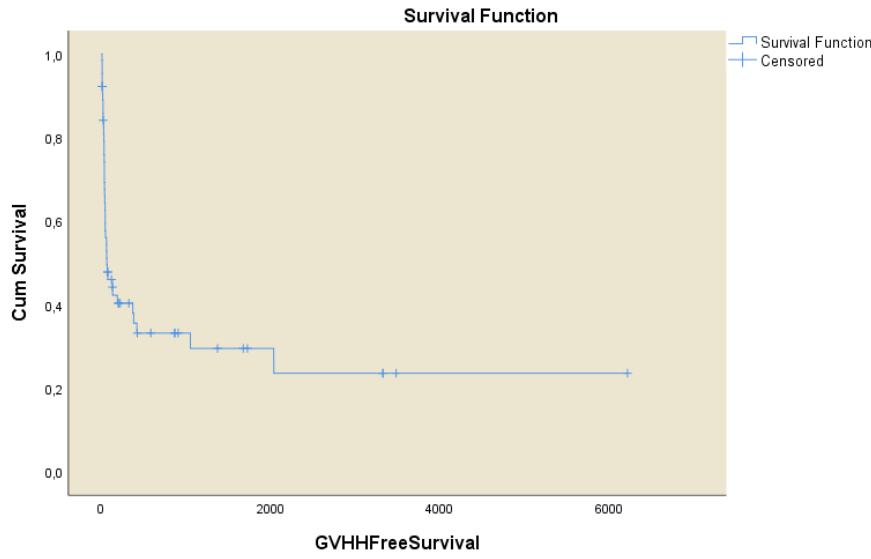
Şekil XLIV: AHKHN olgularında OS’ın ‘Kaplan-Meier’ analizindeki görünümü (n=65)

AHKHN olgularında OS ortalama 72.71 ± 12.98 ay; %95 CI 22.73-42.39 olarak saptanmıştır.



Şekil XLV: AHKHN olgularında PFS’in ‘Kaplan-Meier’ analizindeki görünümü (n=65)

AHKHN olgularında PFS ortalama 66.44 ± 13.41 ay; %95 CI: 18.23-38.28 olarak saptanmıştır.

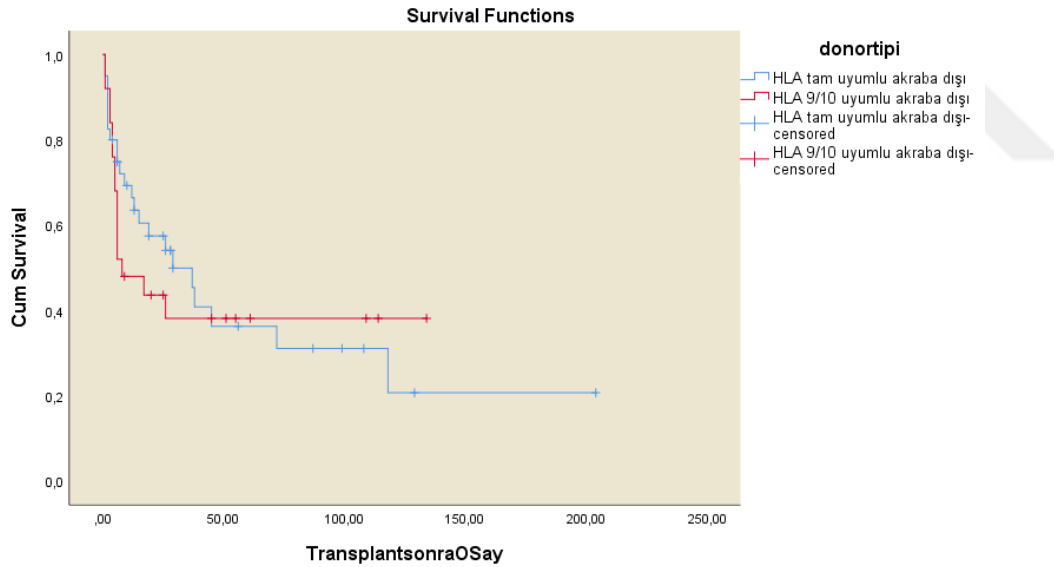


Şekil XLVI: AHKHN olgularında PFS’in ‘Kaplan-Meier’ analizindeki görünümü (n=65)

AHKHN olgularında GFS ortalama 1685.89 ± 408.96 gün; %95 CI: 884.335-2487.457 olarak saptanmıştır.

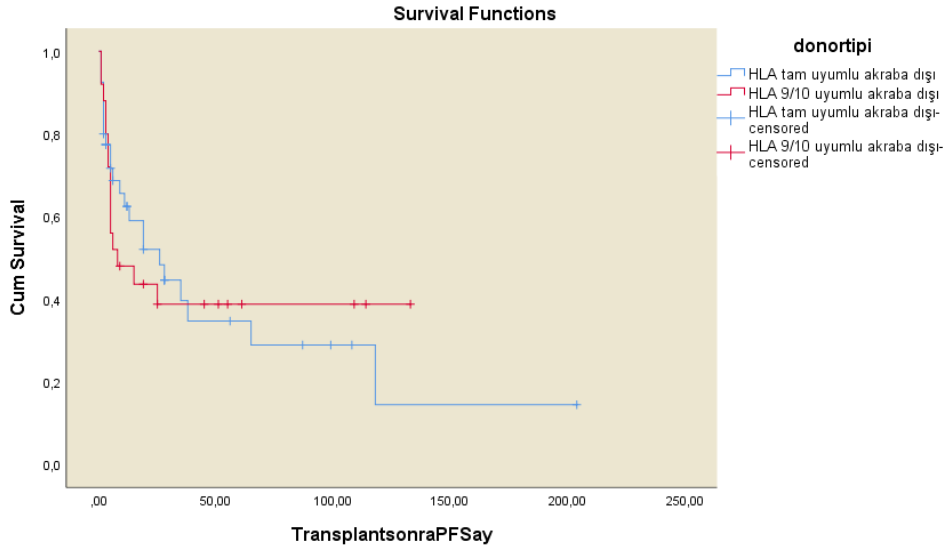
2. HLA Tam Uyumlu ve 9/10 Uyumlu Alan Grup ile İlişkili yaşam eğrileri

Ortalama takip süresi 31.90 ± 41.82 ay olan çalışmamızda olguların %63.1'inde ($n=41$) HLA tam uyumlu akraba dışı vericiden nakil yapılmıştır. HLA tam uyumlu ve 9/10 uyumlu grup arasında OS benzer bulunmuştur (sırasıyla ortalama 68.71 ± 15.66 ay; %95 CI: 38.01-99.42 ve 55.64 ± 12.74 ay; %95 CI: 30.65-80.62; $p=0.667$) (Şekil XLVII). HLA tam uyumlu ve 9/10 uyumlu grup arasında PFS benzer bulunmuştur (sırasıyla ortalama 59.19 ± 15.61 ay; %95 CI: 28.58-89.81 ve 55.53 ± 12.60 ay; %95 CI: 30.82-80.24; $p=0.914$) (Şekil XLVIII). HLA tam uyumlu ve 9/10 uyumlu grup arasında GFS benzer bulunmuştur (sırasıyla ortalama 1742.11 ± 561.62 gün; %95 CI: 641.34-2842.90 ve 798.01 ± 310.76 gün; %95 CI: 179.90-1398.11 ; $p=0.203$) (Şekil XLIX).



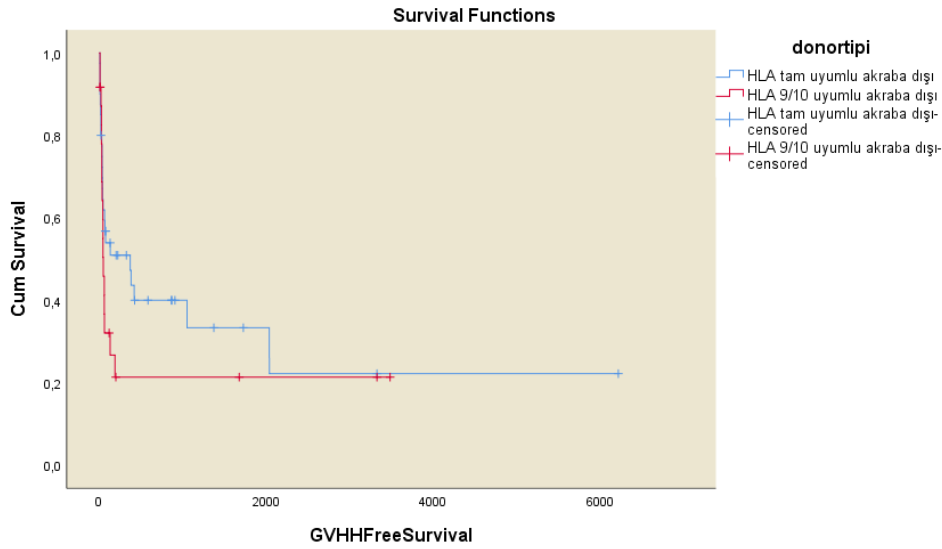
Şekil XLVII: HLA tam uyumlu ve 9/10 uyumlu grupta OS'nin 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü (n=65)

HLA tam uyumlu ve 9/10 uyumlu grup arasında OS benzer bulunmuştur (sırasıyla ortalama 68.71 ± 15.66 ay; %95 CI: 38.01-99.42 ve 55.64 ± 12.74 ay; %95 CI: 30.65-80.62; $p=0.667$)



Şekil XLVIII: HLA tam uyumlu ve 9/10 uyumlu grupta PFS’in ‘Kaplan-Meier’ analizindeki görünümü (n=65)

HLA tam uyumlu ve 9/10 uyumlu grup arasında PFS benzer bulunmuştur (sırasıyla ortalama 59.19 ± 15.61 ay; %95 CI: 28.58-89.81 ve 55.53 ± 12.60 ay; %95 CI: 30.82-80.24; $p=0.914$)

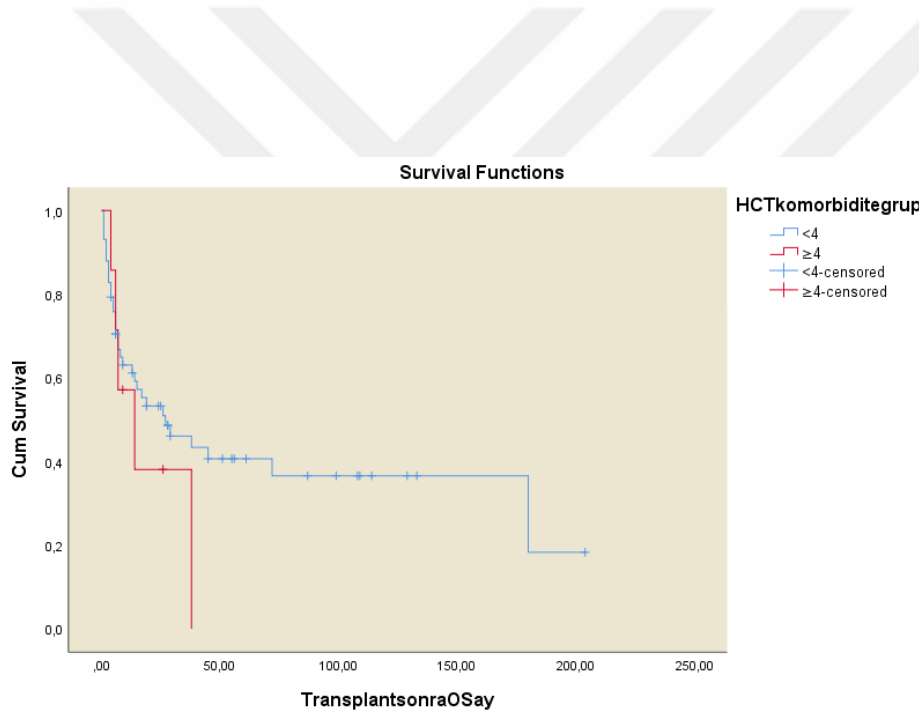


Şekil XLIX: HLA tam uyumlu ve 9/10 uyumlu grupta GFS’in ‘Kaplan-Meier’ analizindeki görünümü (n=65)

HLA tam uyumlu ve 9/10 uyumlu grup arasında GFS benzer bulunmuştur (sırasıyla ortalama 1742.11 ± 561.62 gün; %95 CI: 641.34-2842.90 ve 798.01 ± 310.76 gün; %95 CI: 179.90-1398.11 ; $p=0.203$).

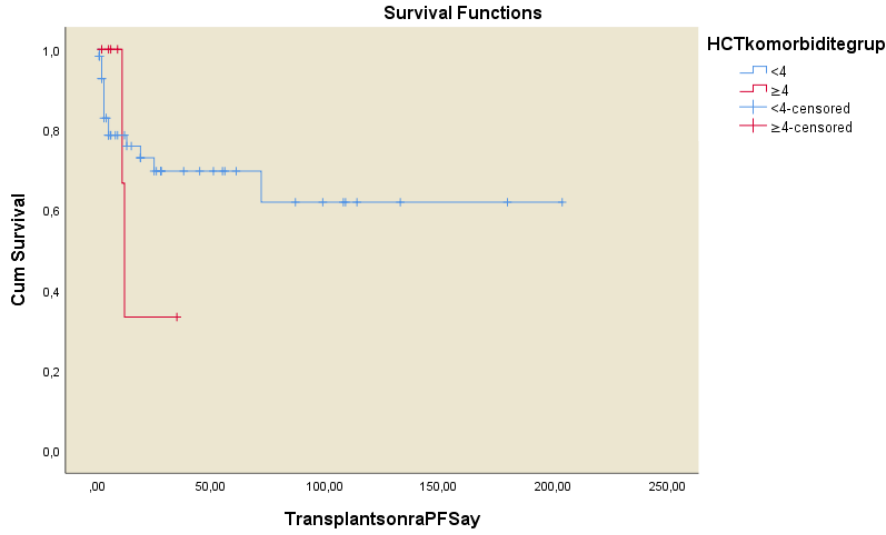
3. HCT-Komorbidite İndeksi Alt Grupları ile İlişkili yaşam eğrileri

HCT-CI<4 (n=58) ve HCT-CI $\geq$ 4 olan (n=7) grup arasında OS karşılaştırıldığında HCT-CI<4 grubunda daha uzun bulunmuştur (sırasıyla ortalama 76.98 $\pm$ 13.84 ay; %95 CI: 54.80-106.14 ve 18.71 $\pm$ 6.53 ay; %95 CI: 6.65-32.48; p=0.013) (Şekil L). HCT-CI<4 (n=58) ve HCT-CI $\geq$ 4 olan (n=7) grup arasında PFS benzer bulunmuştur (sırasıyla ortalama 71.10 $\pm$ 14.39 ay; %95 CI: 103.02-165.47 ve 17.28 $\pm$ 6.33 ay; %95 CI: 6.78-31.87 ; p=0.702) (Şekil LI). HCT-CI<4 (n=58) olan grupta, HCT-CI $\geq$ 4 olan (n=7) gruba göre GFS anlamlı şekilde uzun bulunmuştur (sırasıyla ortalama 1882.82 $\pm$ 448.98 gün; %95 CI: 1002.81-2762.82 ve 65.33 $\pm$ 21.76 gün; %95 CI: 22.67-107.99; p=0.049) (Şekil LII).



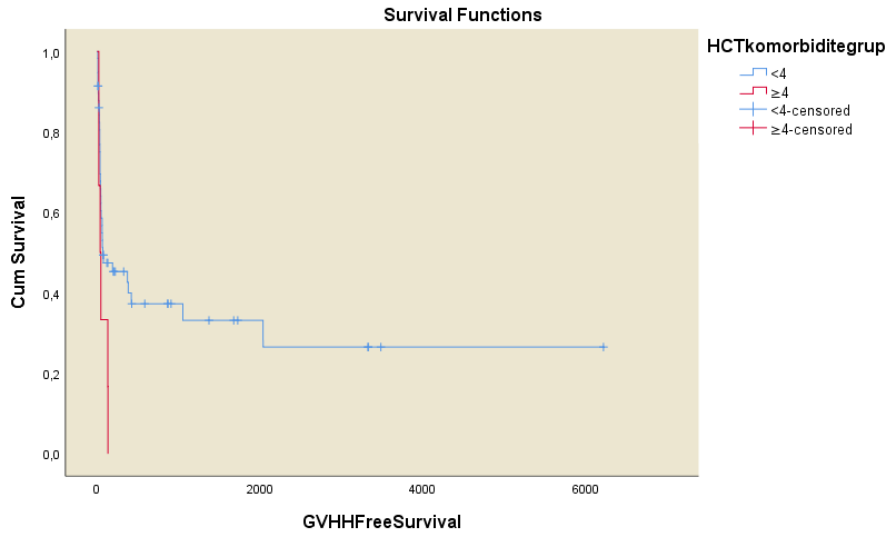
Şekil L: HCT-Komorbidite İndeksi Alt Grupları varlığına göre AHKHN olgularında OS'ın 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü

HCT-CI<4 (n=58) ve HCT-CI $\geq$ 4 olan (n=7) gruplar karşılaştırıldığında HCT-CI<4 grubunda OS daha uzun bulunmuştur (sırasıyla ortalama 76.98 $\pm$ 13.84 ay; %95 CI: 54.80-106.14 ve 18.71 $\pm$ 6.53 ay; %95 CI: 6.65-32.48; p=0.013).



Şekil LI: HCT-Komorbidity indeksi Alt Grupları varlığına göre AHKHN olgularında PFS’in ‘Kaplan-Meier’ analizindeki görünümü

HCT-CI<4 (n=58) ve HCT-CI≥4 olan (n=7) grup arasında PFS benzer bulunmuştur (sırasıyla ortalama 71.10±14.39 ay; %95 CI: 103.02-165.47 ve 17.28±6.33 ay; %95 CI: 6.78-31.87 ; p=0.702).

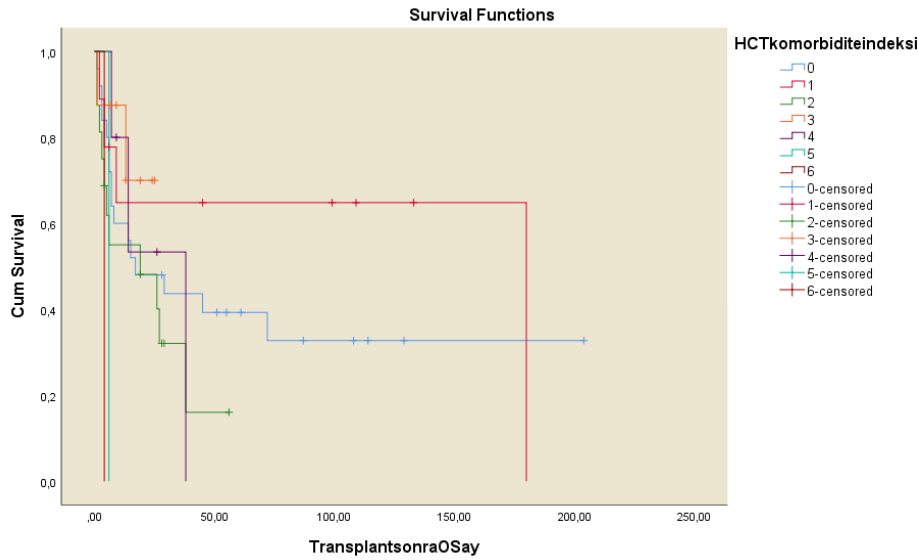


Şekil LII: HCT-Komorbidity indeksi Alt Grupları varlığına göre AHKHN olgularında GFS’in ‘Kaplan-Meier’ analizindeki görünümü

HCT-CI<4 (n=58) olan grupta, HCT-CI≥4 olan (n=7) gruba göre GFS anlamlı şekilde uzun bulunmuştur (sırasıyla ortalama 1882.82±448.98 gün; %95 CI: 1002.81-2762.82 ve 65.33±21.76 gün; %95 CI: 22.67-107.99; p=0.049).

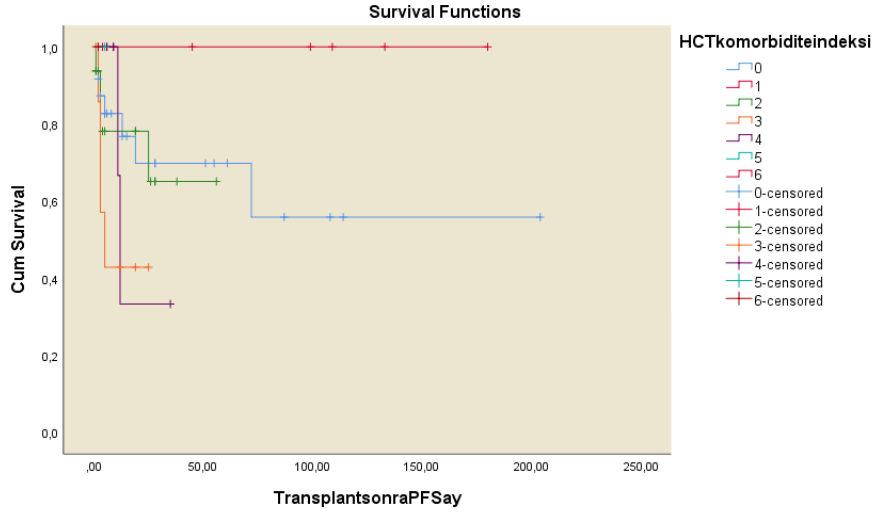
4. HCT-Komorbidite İndeksi ile İlişkili yaşam eğrileri

Olgularda ortalama HCT-CI 1.47 ± 1.50 (Dağılım aralığı=0-6) olarak belirlenmiştir. Olgularda HCT-CI ile nakil öncesi risk değerlendirilmesi yapılmış ve skor 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 olarak gruplara ayrılmıştır. HCT-CI skoru 0 (n=25), 1 (n=9), 2 (n=16), 3 (n=8), 4 (n=5), 5 (n=1) ve 6 (n=1) olan gruplar arasında OS, PFS ve GFS açısından fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0.079$; $p=0.067$; $p=0.640$) (Şekil LIII, LIV, LV).



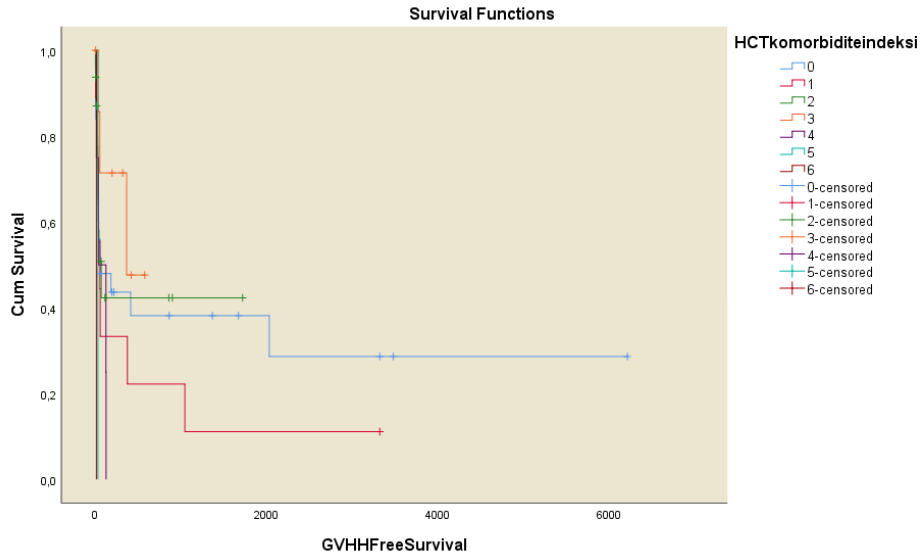
Şekil LIII: HCT-komorbidite indeksine göre AHKHN yapılan olgularda OS’ın ‘Kaplan-Meier’ analizindeki görünümü

Olgular HCT-CI'ne göre skor 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 olarak gruplara ayrılmıştır. Gruplar arasında OS açısından fark saptanmamıştır ($p=0.079$).



Şekil LIV: HCT-komorbidite indeksine göre AHKHN yapılan olgularda PFS’in ‘Kaplan-Meier’ analizindeki görünümü

Olgular HCT-CI'ne göre skor 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 olarak gruplara ayrılmıştır. Gruplar arasında PFS açısından fark saptanmamıştır ($p=0.067$).

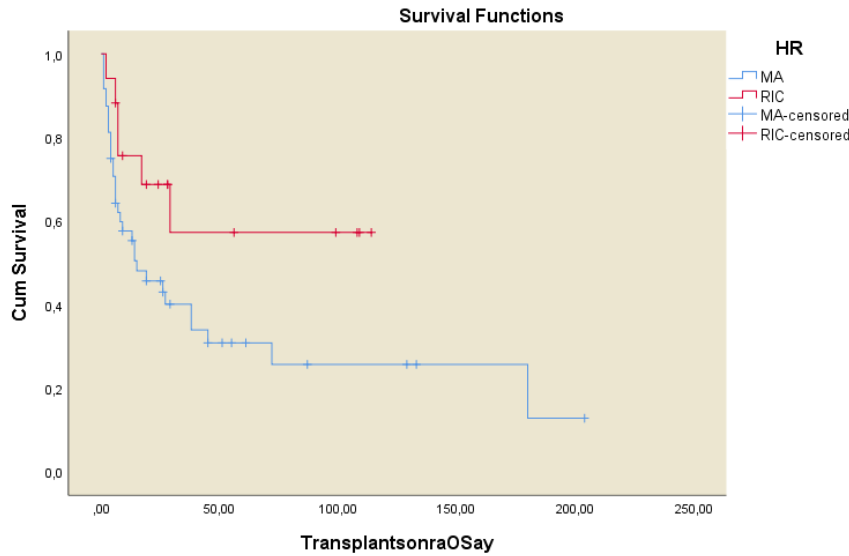


Şekil LV: HCT-komorbidite indeksine göre AHKHN yapılan olgularda GFS’in ‘Kaplan-Meier’ analizindeki görünümü

Olgular HCT-CI'ne göre skor 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 olarak gruplara ayrılmıştır. Gruplar arasında GFS açısından fark saptanmamıştır ($p=0.640$).

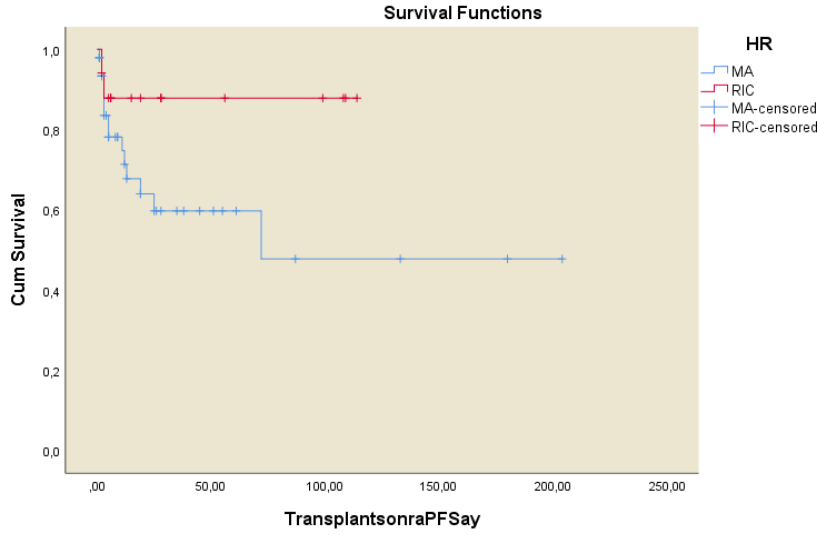
5. Hazırlama Rejimi İlişkili yaşam eğrileri

Ortalama takip süresi 31.90 ± 41.82 ay olan çalışmamızda olguların %73.8'inde (n=48) MA rejim ve %26.2'sinde (n=17) İYHR uygulanmıştır. MA rejim (n=48) kullanılan grupta OS, İYHR grubuna (n=17) göre kısa olma eğilimindedir (sırasıyla ortalama 59.56 ± 13.23 ay; %95 CI: 36.02-87.69 ve 71.43 ± 13.88 ay; %95 CI: 43.89-98.42; p=0.053) (Şekil LVI). MA rejim (n=48) ve İYHR (n=17) kullanılan AHKHN olguları arasında PFS benzer bulunmuştur (sırasıyla ortalama 52.88 ± 13.28 ay; %95 CI: 26.84-78.92 ve 71.13 ± 13.58 ay; %95 CI: 82.81-97.71; p=0.084) (Şekil LVII). AHKHN olguları arasında MA rejim (n=48) kullanılan grupta İYHR grubuna (n=17) göre GFS daha kısa bulunmuştur (sırasıyla ortalama 1019.81 ± 437.57 gün; %95 CI: 162.16-1877.47 ve 1846.24 ± 447.64 gün; %95 CI: 968.85-2723.63; p=0.010) (Şekil LVIII).



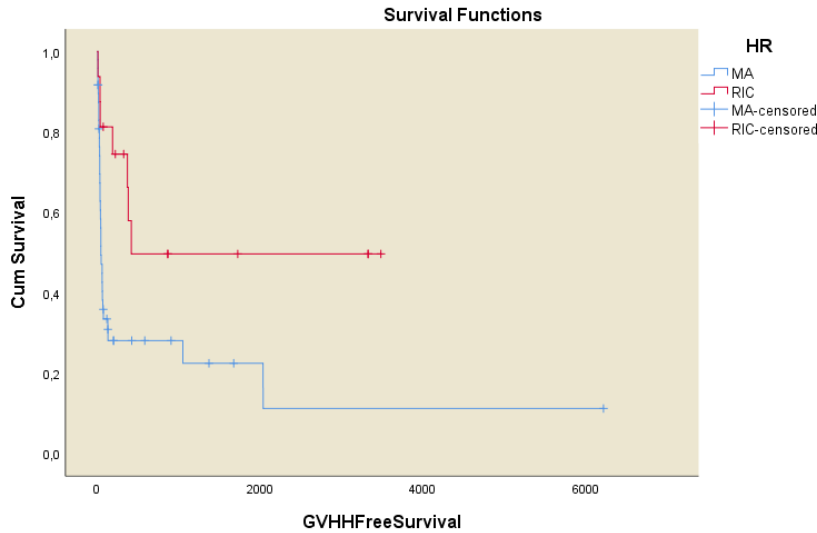
Şekil LVI: Hazırlama Rejimi Tipine göre AHKHN olgularında OS'ın 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü

MA rejim (n=48) kullanılan grupta OS, İYHR grubuna (n=17) göre kısa olma eğilimindedir (sırasıyla ortalama 59.56 ± 13.23 ay; %95 CI: 36.02-87.69 ve 71.43 ± 13.88 ay; %95 CI: 43.89-98.42; p=0.053).



Şekil LVII: Hazırlama Rejimi Tipine göre AHKHN olgularında PFS'in ‘Kaplan-Meier’ analizindeki görünümü

MA rejim (n=48) ve İYHR (n=17) kullanılan AHKHN olguları arasında PFS benzer bulunmuştur (sırasıyla ortalama 52.88 ± 13.28 ay; %95 CI: 26.84-78.92 ve 71.13 ± 13.58 ay; %95 CI: 82.81-97.71; $p=0.084$).

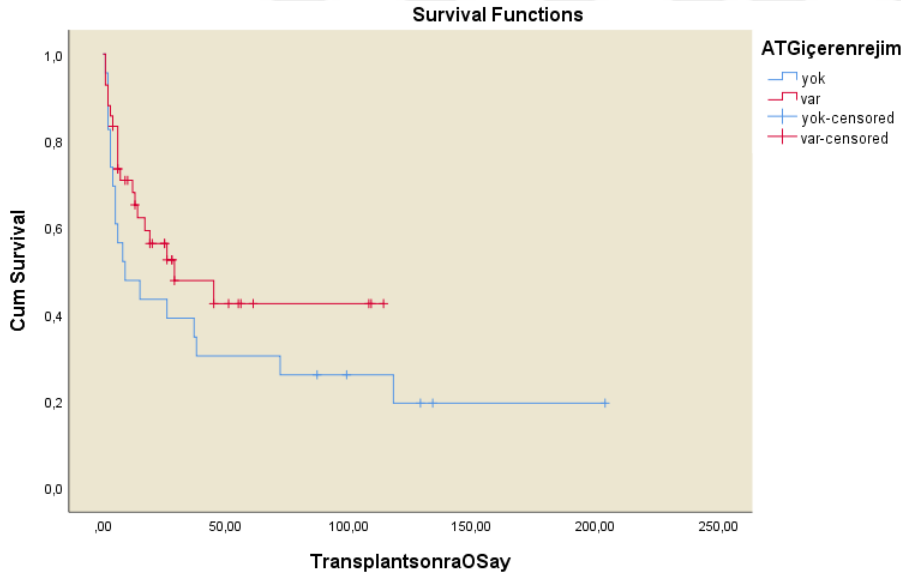


Şekil LVIII: Hazırlama Rejimi Tipine göre AHKHN olgularında GFS'in ‘Kaplan-Meier’ analizindeki görünümü

AHKHN olguları arasında MA rejim (n=48) kullanılan grupta İYHR grubuna (n=17) göre GFS daha kısa bulunmuştur (sırasıyla ortalama 1019.81 ± 437.57 gün; %95 CI: 162.16-1877.47 ve 1846.24 ± 447.64 gün; %95 CI: 968.85-2723.63; $p=0.010$).

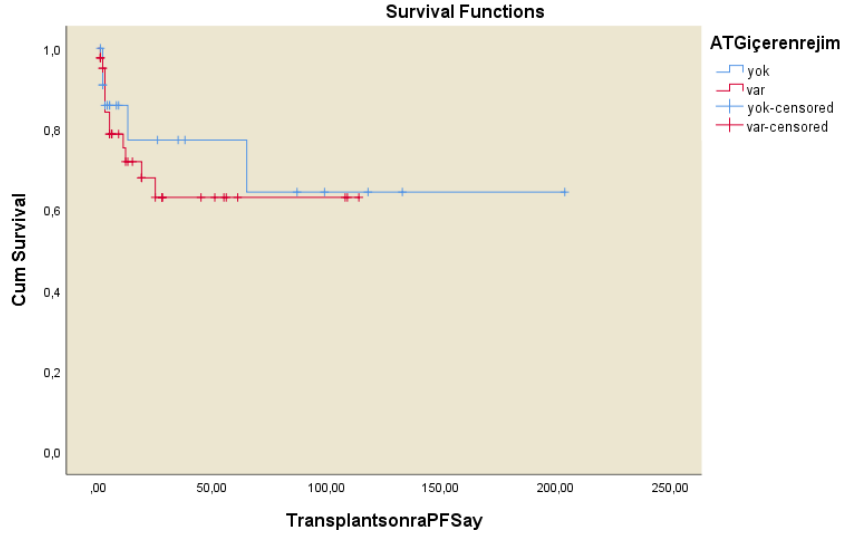
6. ATG profilaksisi alan ve almayan grup ile ilişkili yaşam eğrileri

Ortalama takip süresi 31.90 ± 41.82 ay olan çalışmamızda olguların %64.6'sında ($n=42$) ATG içeren rejim kullanılmıştır. ATG profilaksisi alan ($n=42$) ve almayan ($n=23$) AHKHN olguları arasında OS benzer bulunmuştur (sırasıyla ortalama 56.48 ± 16.51 ay; %95 CI: 25.59-90.32 ve 57.95 ± 16.51 ay; %95 CI: 38.90-74.07; $p=0.184$) (Şekil LIX). ATG profilaksisi alan ($n=42$) ve almayan ($n=23$) AHKHN olguları arasında AHKHN olguları arasında PFS benzer bulunmuştur (sırasıyla ortalama 75.32 ± 9.18 ay; %95 CI: 57.31-93.33 ve 141.84 ± 24.58 ay; %95 CI: 92.99-189.37; $p=0.562$) (Şekil LX). ATG profilaksisi alan ($n=42$) ve almayan ($n=23$) AHKHN olguları arasında AHKHN olguları arasında GFS benzer bulunmuştur (sırasıyla ortalama 1405.74 ± 277.90 gün; %95 CI: 861.04-1950.44 ve 798.92 ± 432.61 gün; %95 CI: 0.0-1646.84 ; $p=0.096$) (Şekil LXI).



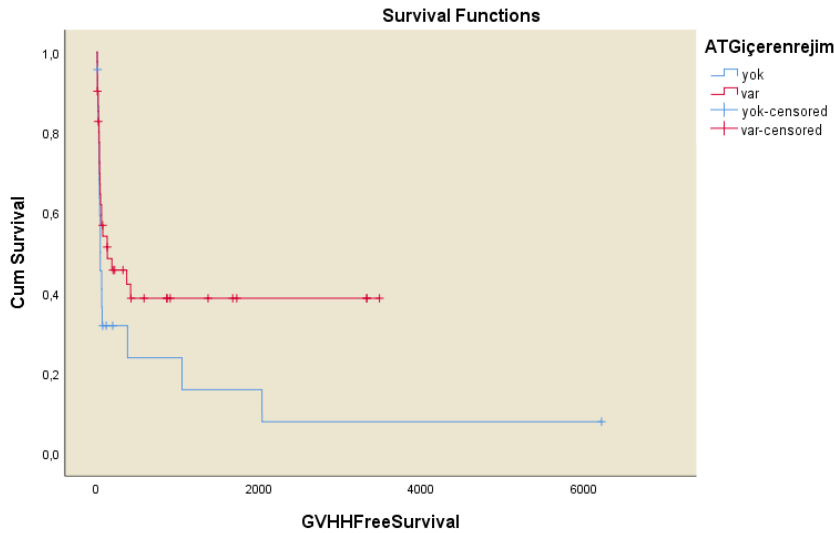
Şekil LIX: ATG profilaksisi alan ve almayan AHKHN olgularında OS'nin 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü

ATG profilaksisi alan ($n=42$) ve almayan ($n=23$) AHKHN olguları arasında OS benzer bulunmuştur (sırasıyla ortalama 56.48 ± 16.51 ay; %95 CI: 25.59-90.32 ve 57.95 ± 16.51 ay; %95 CI: 38.90-74.07; $p=0.184$).



Şekil LX: ATG profilaksisi alan ve almayan AHKHN olgularında PFS’in ‘Kaplan-Meier’ analizindeki görünümü

ATG profilaksisi alan (n=42) ve almayan (n=23) AHKHN olguları arasında AHKHN olguları arasında PFS benzer bulunmuştur (sırasıyla ortalama 75.32 ± 9.18 ay; %95 CI: 57.31-93.33 ve 141.84 ± 24.58 ay; %95 CI: 92.99-189.37; $p=0.562$).

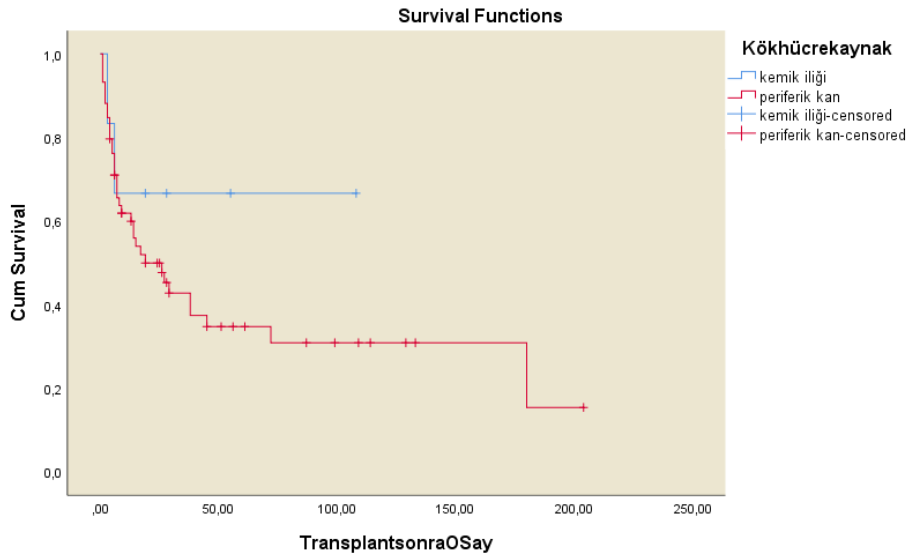


Şekil LXI: ATG profilaksisi alan ve almayan AHKHN olgularında GFS’in ‘Kaplan-Meier’ analizindeki görünümü

ATG profilaksisi alan (n=42) ve almayan (n=23) AHKHN olguları arasında AHKHN olguları arasında GFS benzer bulunmuştur (sırasıyla ortalama 1405.74 ± 277.90 gün; %95 CI: 861.04-1950.44 ve 798.92 ± 432.61 gün; %95 CI: 0.0-1646.84 ; $p=0.096$).

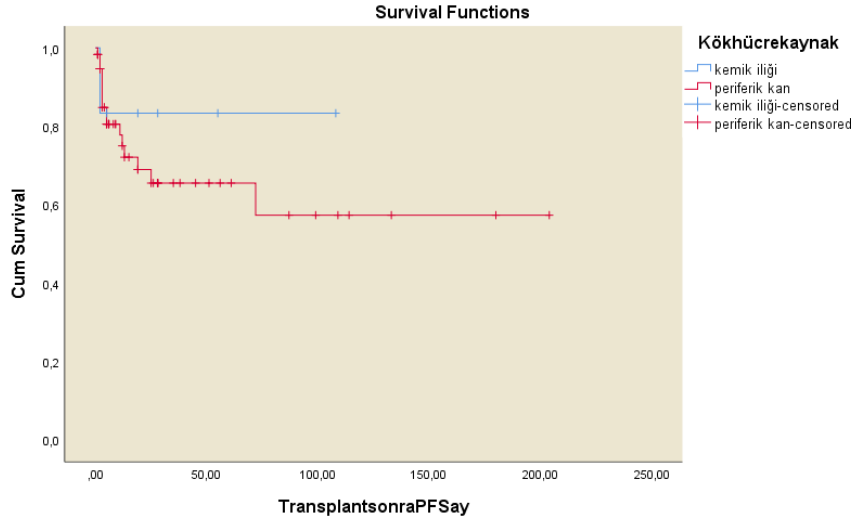
7. Kök Hücre Kaynağı İlişkili yaşam eğrileri

Ortalama takip süresi 31.90 ± 41.82 ay olan çalışmamızda olguların %89.2'sinde (n=59) periferik kök hücre, %10.2'sinde (n=6) kemik iliği kök hücre kaynağı olarak kullanılmıştır. Kök hücre kaynağı olarak periferik kök hücre (n=59) ve kemik iliği (n=6) kullanılan AHKHN olguları arasında OS benzer bulunmuştur (sırasıyla ortalama 68.06 ± 12.98 ay; %95 CI: 46.22-95.39 ve 73.16 ± 20.11 ay; %95 CI: 34.45-112.54; $p=0.309$) (Şekil LXII). Kök hücre kaynağı olarak periferik kök hücre (n=59) ve kemik iliği (n=6) kullanılan AHKHN olguları arasında PFS benzer bulunmuştur (sırasıyla ortalama 61.14 ± 13.18 ay; %95 CI: 33.74-112.59 ve 73.16 ± 20.11 ay; %95 CI: 35.29-86.99; $p=0.499$) (Şekil LXIII). Kök hücre kaynağı olarak periferik kök hücre (n=59) ve kemik iliği (n=6) kullanılan AHKHN olguları arasında GFS benzer bulunmuştur (sırasıyla ortalama 1380.68 ± 633.73 gün; %95 CI: 586.017-2175.35 ve 2231.33 ± 633.73 gün; %95 CI: 989.20-3473.46; $p=0.111$) (Şekil LXIV).



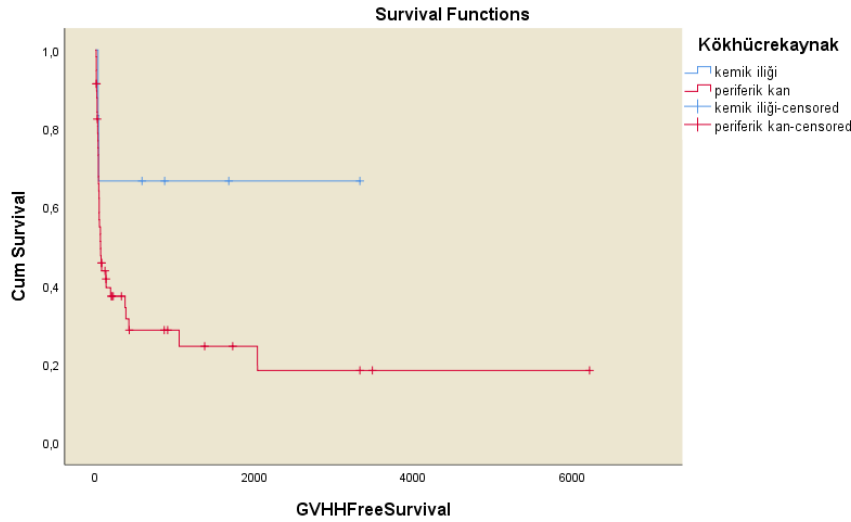
Şekil LXII: Kök Hücre Kaynağına göre AHKHN olgularında OS'ın 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü

Kök hücre kaynağı olarak periferik kök hücre (n=59) ve kemik iliği (n=6) kullanılan AHKHN olguları arasında OS benzer bulunmuştur (sırasıyla ortalama 68.06 ± 12.98 ay; %95 CI: 46.22-95.39 ve 73.16 ± 20.11 ay; %95 CI: 34.45-112.54; $p=0.309$).



Şekil LXIII: Kök Hücre Kaynağına göre AHKHN olgularında PFS'in ‘Kaplan-Meier’ analizindeki görünümü

Kök hücre kaynağı olarak periferik kök hücre (n=59) ve kemik iliği (n=6) kullanılan AHKHN olguları arasında PFS benzer bulunmuştur (sırasıyla ortalama 61.14 ± 13.18 ay; %95 CI: 33.74-112.59 ve 73.16 ± 20.11 ay; %95 CI: 35.29-86.99; $p=0.499$).

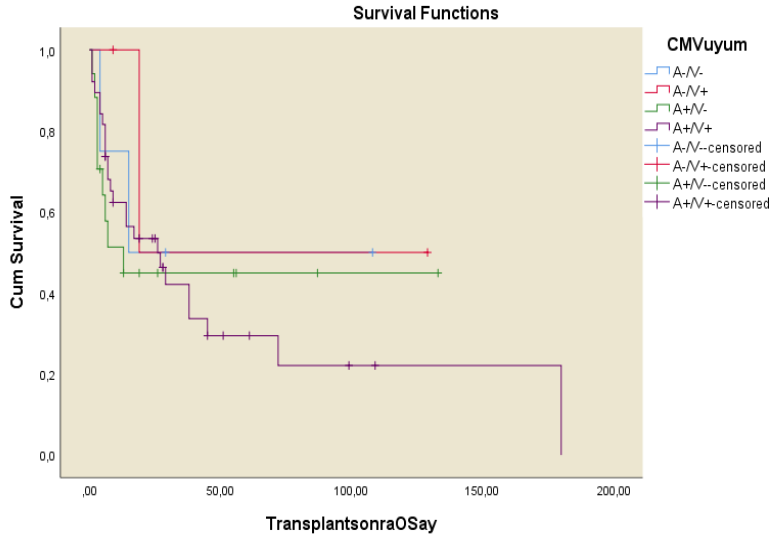


Şekil LXIV: Kök Hücre Kaynağına göre AHKHN olgularında GFS'in ‘Kaplan-Meier’ analizindeki görünümü

Kök hücre kaynağı olarak periferik kök hücre (n=59) ve kemik iliği (n=6) kullanılan AHKHN olguları arasında GFS benzer bulunmuştur (sırasıyla ortalama 1380.68 ± 633.73 gün; %95 CI: 586.017-2175.35 ve 2231.33 ± 633.73 gün; %95 CI: 989.20-3473.46 ; $p=0.111$).

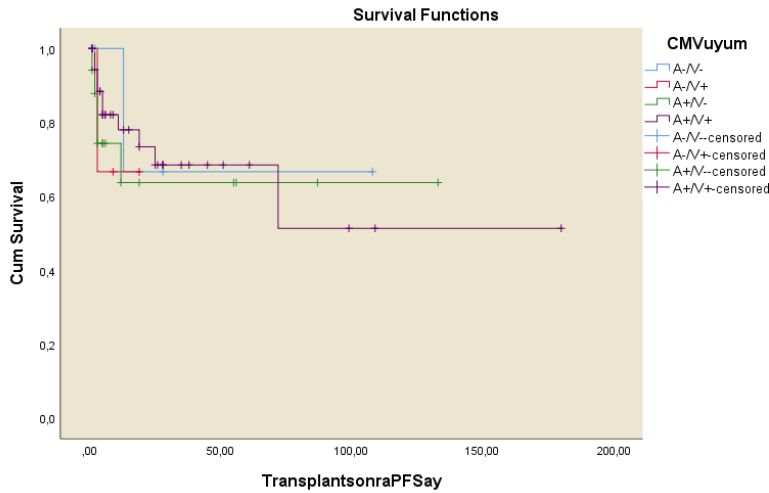
8. Nakil Öncesi Alıcı ve Vericide CMV Serolojik Durumu ile İlişkili yaşam eğrileri

Nakil öncesinde alıcı ve verici CMV-IgG durumuna göre olguların %61.3'i alıcı+/verici (n=38), %27.4'ü alıcı+/verici- (n=17), %6.5'i alıcı-/verici- (n=4), %4.8'i alıcı-/verici+ (n=3) şeklindedir. CMV serolojisine göre alıcı+/verici+ (n=38), alıcı+/verici- (n=17), alıcı-/verici- (n=4), alıcı -/verici+ (n=3) olan AHKHN olguları arasında OS benzer bulunmuştur (sırasıyla ortalama 42.64 ± 16.08 ay; %95 CI: 29.35-83.56 , 62.64 ± 16.08 ay; %95 CI: 31.26-93.61 , 58.50 ± 24.84 ay; %95 CI: 10.33-107.16 ve 74.00 ± 38.89 ay %95 CI: 0.00-150.22; p=0.791) (Şekil LXV). CMV serolojisine göre alıcı+/verici+ (n=38), alıcı+/verici- (n=17), alıcı-/verici- (n=4), alıcı -/verici+ (n=3) olan AHKHN olguları arasında PFS benzer bulunmuştur (sırasıyla ortalama 40.65 ± 8.64 ay; %95 CI: 23.71-57.59, 61.98 ± 16.08 ay; %95 CI:30.45-93.58 , 57.75 ± 25.20 ay; %95 CI: 25.65-127.01 ve 19.0 ± 8.08 ay; %95 CI: 5.13-22.20; p=0.930) (Şekil LXVI). CMV serolojisine göre alıcı+/verici+ (n=38), alıcı+/verici- (n=17), alıcı-/verici- (n=4), alıcı -/verici+ (n=3) olan AHKHN olguları arasında GFS bulunmuştur (sırasıyla ortalama 746.75 ± 255.60 gün; %95 CI:245.76-1247.74 , 541.68 ± 213.77 gün; %95 CI:123.66-959.707 , 1672.25 ± 828.37 gün; %95 CI: 48.63-3295.86 ve 727.33 ± 656.76 gün; %95 CI:0.00-2014.58 ; p=0.931) (Şekil LXVII).



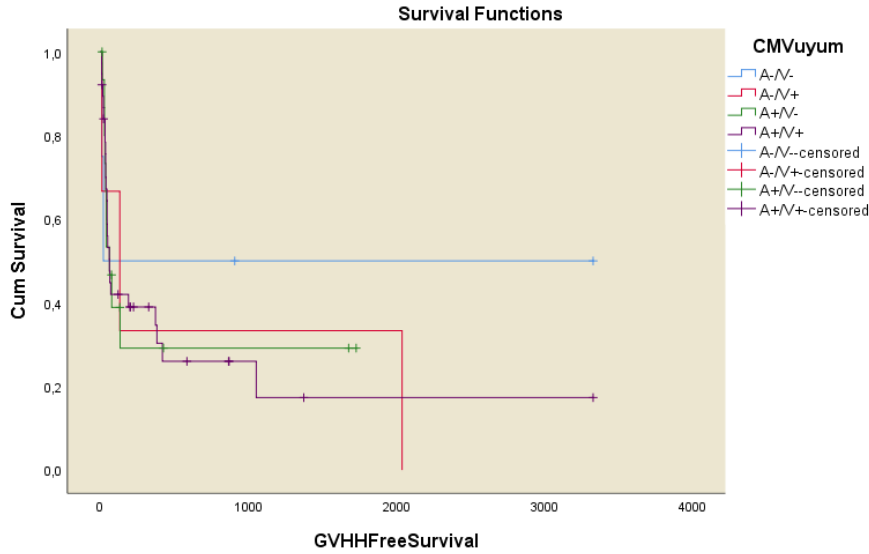
Şekil LXV: Nakil Öncesi Alıcı ve Vericide CMV Serolojik Duruma göre AHKHN olgularında OS'ın 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü

CMV serolojisine göre alıcı+/verici+ (n=38), alıcı+/verici- (n=17), alıcı-/verici- (n=4), alıcı-/verici+ (n=3) olan AHKHN olguları arasında OS benzer bulunmuştur (sırasıyla ortalama 42.64 ± 16.08 ay; %95 CI: 29.35-83.56, 62.64 ± 16.08 ay; %95 CI: 31.26-93.61, 58.50 ± 24.84 ay; %95 CI: 10.33-107.16 ve 74.00 ± 38.89 ay; %95 CI: 0.00-150.22; p=0.791).



Şekil LXVI: Nakil Öncesi Alıcı ve Vericide CMV Serolojik Duruma göre AHKHN olgularında PFS'in 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü

CMV serolojisine göre alıcı+/verici+ (n=38), alıcı+/verici- (n=17), alıcı-/verici- (n=4), alıcı-/verici+ (n=3) olan AHKHN olguları arasında PFS benzer bulunmuştur (sırasıyla ortalama 40.65 ± 8.64 ay; %95 CI: 23.71-57.59, 61.98 ± 16.08 ay; %95 CI: 30.45-93.58, 57.75 ± 25.20 ay; %95 CI: 25.65-127.01 ve 19.0 ± 8.08 ay; %95 CI: 5.13-22.20; p=0.930).

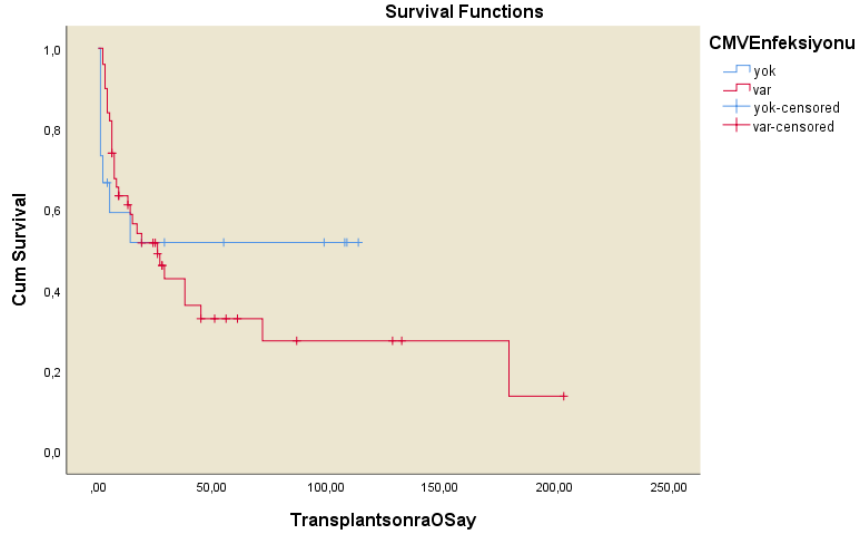


Şekil LXVII: Nakil Öncesi Alıcı ve Vericide CMV Serolojik Duruma göre AHKHN olgularında GFS’ın ‘Kaplan-Meier’ analizindeki görünümü

CMV serolojisine göre alıcı+/verici+ (n=38), alıcı+/verici- (n=17), alıcı-/verici- (n=4), alıcı-/verici+ (n=3) olan AHKHN olguları arasında GFS benzer bulunmuştur (sırasıyla ortalama 746.75 ± 255.60 gün; %95 CI: 245.76-1247.74 , 541.68 ± 213.77 gün; %95 CI: 123.66-959.707 , 1672.25 ± 828.37 gün; %95 CI: 48.63-3295.86 ve 727.33 ± 656.76 gün; %95 CI: 0.00-2014.58 ; p=0.931).

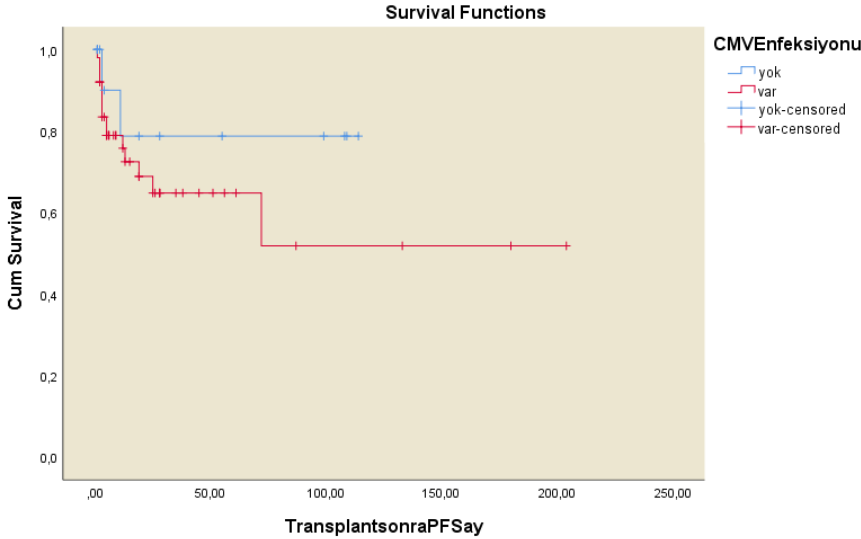
9. CMV Enfeksiyonu İlişkili yaşam eğrileri

AHKHN yapılmış olgularımızda CMV enfeksiyonunun durumuna göre OS’ın ve PFS’in tahmini yapılmıştır. CMV enfeksiyonu olan AHKHN olgularında (n=50) OS, CMV enfeksiyonu olmayan olgularla (n=15) karşılaştırıldığında benzer bulunmuştur (sırasıyla ortalama 64.37 ± 13.66 ; %95 CI: 37.59-91.14 ve 61.42 ± 14.48 ay; %95 CI: 33.03-89.81 ; p=0.296) (Şekil LXVIII). Bununla beraber CMV enfeksiyonu olan AHKHN olgularında (n=50) PFS, CMV enfeksiyonu olmayan olgularla (n=15) karşılaştırıldığında benzer bulunmuştur (sırasıyla ortalama 56.49 ± 13.64 ay; %95 CI: 29.75-89.23 ve 60.62 ± 14.65 ay; %95 CI: 31.90-89.33; p=0.702) (Şekil LXIX). CMV enfeksiyonu olan AHKHN olgularında (n=50) GFS, CMV enfeksiyonu olmayan olgularla (n=15) karşılaştırıldığında daha düşük bulunmuştur (sırasıyla ortalama 950.53 ± 402.96 gün; %95 CI: 160.72-1740.33; 2350.57 ± 474.95 gün; %95 CI: 1419.65-3281.49; p=0.009) (Şekil LXX).



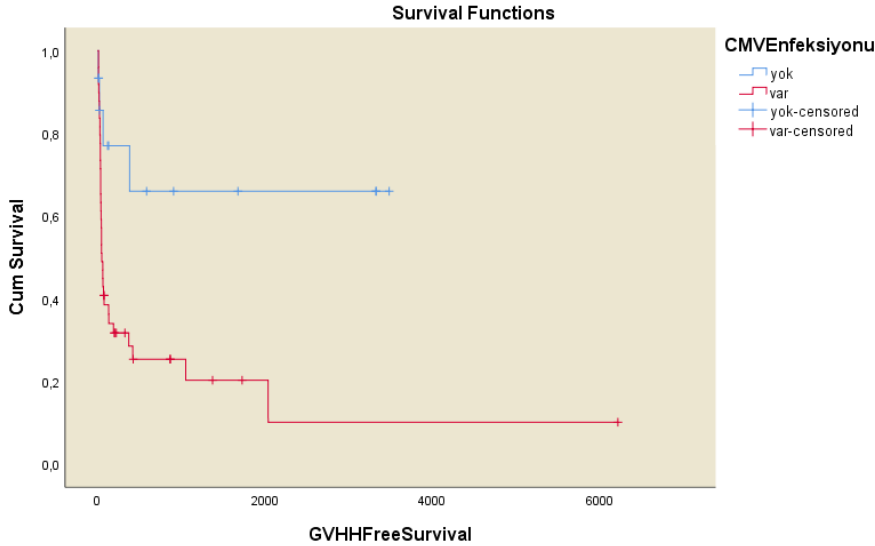
Şekil LXVIII: AHKHN olgularında CMV enfeksiyonu varlığına göre OS'ın 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü

CMV enfeksiyonu olan AHKHN olgularında (n=50) OS, CMV enfeksiyonu olmayan olgularla (n=15) karşılaştırıldığında benzer bulunmuştur (sırasıyla ortalama 64.37 ± 13.66 ay; %95 CI: 37.59-91.14 ve 61.42 ± 14.48 ay; %95 CI: 33.03-89.81 ; p=0.296)



Şekil LXIX: AHKHN olgularında CMV enfeksiyonu varlığına göre PFS'in 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü

CMV enfeksiyonu olan AHKHN olgularında (n=50) PFS, CMV enfeksiyonu olmayan olgularla (n=15) karşılaştırıldığında benzer bulunmuştur (sırasıyla ortalama 56.49 ± 13.64 ay; %95 CI: 29.75-89.23 ve 60.62 ± 14.65 ay; %95 CI: 31.90-89.33; p=0.702)

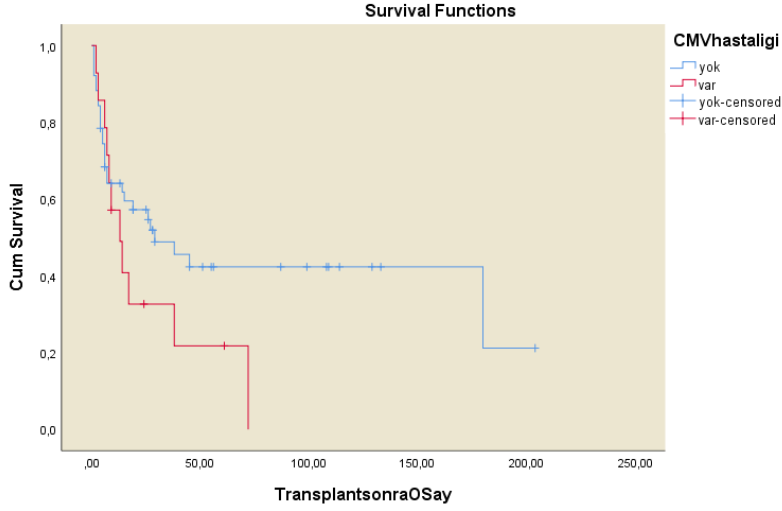


Şekil LXX: AHKHN olgularında CMV enfeksiyonu varlığına göre GFS'in 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü

CMV enfeksiyonu olan AHKHN olgularında (n=50) GFS, CMV enfeksiyonu olmayan olgularla (n=15) karşılaştırıldığında belirgin kısa bulunmuştur (sırasıyla ortalama 950.53 ± 402.96 gün; %95 CI:160.72-1740.33; 2350.57 ± 474.95 gün; %95 CI:1419.65-3281.49; $p=0.009$)

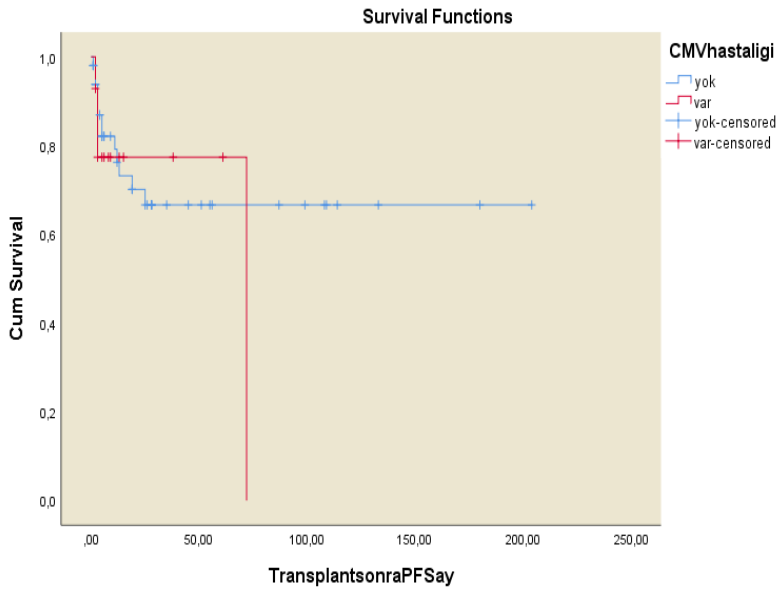
10. CMV Hastalığı İlişkili yaşam eğrileri

AHKHN yapılmış olgularımızda CMV hastalığının durumuna göre OS'ın ve PFS'in tahmini yapılmıştır. CMV hastalığı olan AHKHN olgularında (n=14) OS, CMV hastalığı olmayan olgularla (n=51) karşılaştırıldığında benzer bulunmuştur (sırasıyla ortalama 25.74 ± 15.29 ay; %95 CI:60.80-116.70 ve 85.14 ± 15.29 ay; %95 CI:10.63-41.16; $p=0.148$) (Şekil LXXI). CMV hastalığı olan AHKHN olgularında (n=14) PFS, CMV hastalığı olmayan olgularla (n=51) karşılaştırıldığında benzer bulunmuştur ((sırasıyla ortalama 19.86 ± 6.86 ay; %95 CI:6.40-33.33 ve 80.15 ± 16.09 ; %95 CI:48.59-111.70; $p=0.093$) (Şekil LXXII). GFS CMV hastalığı olan AHKHN olgularında (n=14), CMV hastalığı olmayan olgularla (n=51) karşılaştırıldığında daha kısa bulunmuştur (sırasıyla ortalama 141.66 ± 41.62 gün; %95 CI:60.08-223.23 ve 1955.42 ± 474.35 gün; %95 CI:1025.68-2885.16; $p=0.005$) (Şekil LXXIII).



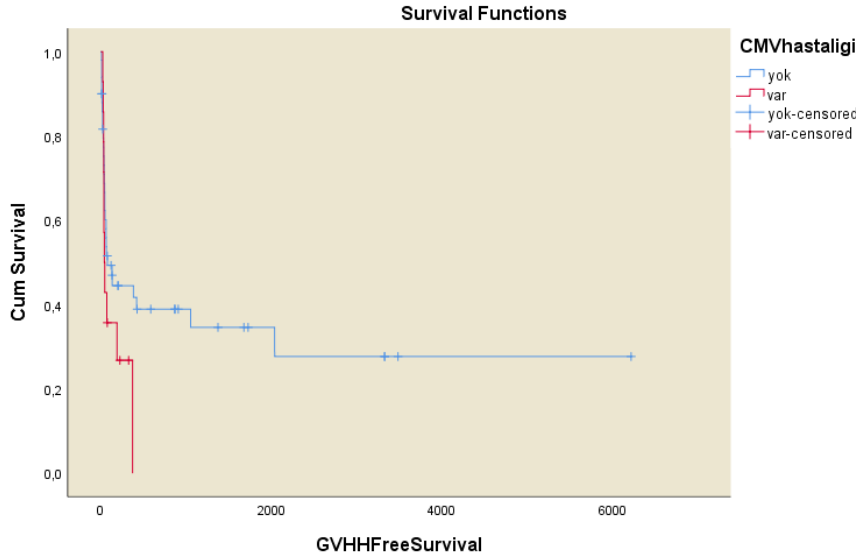
Şekil LXXI:AHKHN olgularında CMV hastalığı varlığına göre OS'ın 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü

CMV hastalığı olan AHKHN olgularında (n=14) OS, CMV hastalığı olmayan olgularla (n=51) karşılaştırıldığında benzer bulunmuştur (sırasıyla ortalama 25.74 ± 15.29 ay; %95 CI:60.80-116.70 ve 85.14 ± 15.29 ay; %95 CI:10.63-41.16; $p=0.148$)



Şekil LXXII:AHKHN olgularında CMV hastalığı varlığına göre PFS'in 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü

CMV hastalığı olan AHKHN olgularında (n=14) PFS, CMV hastalığı olmayan olgularla (n=51) karşılaştırıldığında benzer bulunmuştur (sırasıyla ortalama 19.86 ± 6.86 ay; %95 CI:6.40-33.33ve 80.15 ± 16.09 ; %95 CI:48.59-111.70; $p=0.093$)



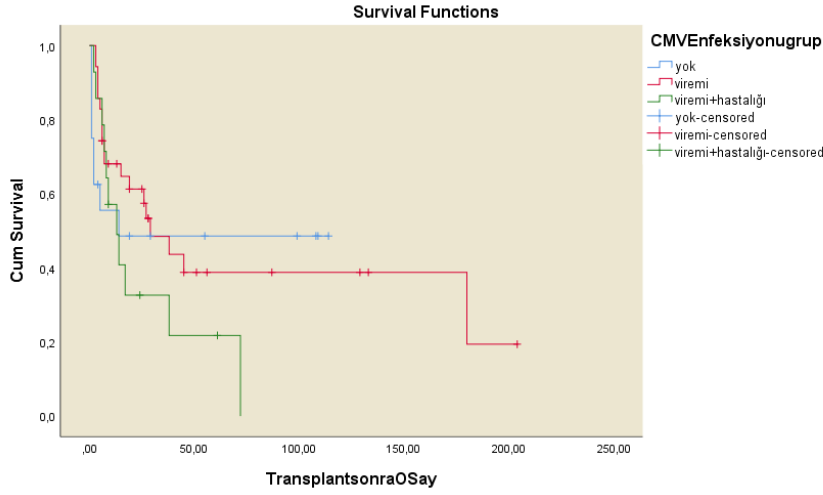
Şekil LXXIII: AHKHN olgularında CMV hastalığı varlığına göre GFS'nin 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü

GFS, CMV hastalığı olan AHKHN olgularında (n=14), CMV hastalığı olmayan olgularla (n=51) karşılaştırıldığında daha kısa bulunmuştur (sırasıyla ortalama 141.66 ± 41.62 gün; %95 CI: 60.08-223.23 ve 1955.42 ± 474.35 gün; %95 CI: 1025.68-2885.16; p=0.005)

11. CMV Enfeksiyonu Alt Grupları ile İlişkili yaşam eğrileri

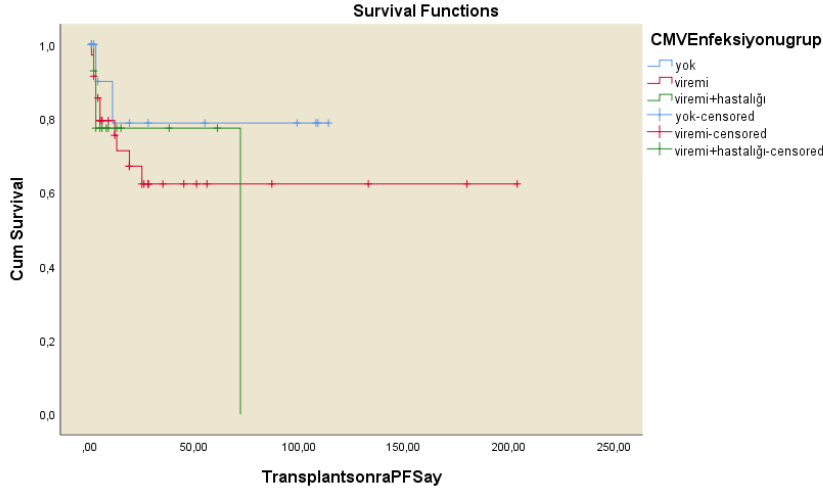
CMV enfeksiyonu grubunda olgular enfeksiyon olmayan (n=16), tek başına viremisi olan (n=36), viremi+hastalığı olan grup (n=14) olarak 3'e ayrılmıştır. CMV enfeksiyonu olmayan (n=16), tek başına CMV viremisi olan (n=36) ve CMV viremi+hastalığı olan gruplar (n=14) OS açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmamıştır (sırasıyla ortalama 57.11 ± 14.04 ay; %95 CI: 30.17-85.24; 81.82 ± 17.45 ay; %95 CI: 47.50-115.94 ve 25.74 ± 7.81 ay; %95 CI: 10.63-41.65; p=0.328) (Şekil LXXIV). CMV enfeksiyonu olmayan (n=16), tek başına CMV viremisi olan (n=36) ve CMV viremi+hastalığı olan gruplar (n=14) PFS açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmamıştır (ortalama 56.95 ± 14.18 ay; %95 CI: 29.15-84.86; 75.51 ± 17.91 ay; %95 CI: 40.41-110.61 ve 19.86 ± 6.86 ay; %95 CI: 6.40-33.33; p=0.236) (Şekil LXXV). CMV enfeksiyonu olmayan (n=16), tek başına CMV viremisi olan (n=36) ve CMV viremi+hastalığı olan gruplar (n=14) GFS açısından karşılaştırıldığında, CMV viremi+hastalığı olan grupta diğer 2 gruba göre GFS daha kısa saptanmıştır (ortalama

141.66±41.62 gün; %95 CI:60.08-223.23, 1055.54 ±463.29 gün; %95 CI:147.48-1963.59 ve 2400.82±462.99 gün; %95 CI:1493.36-3308.24; p=0.017) (Şekil LXXVI).



Şekil LXXIV:CMV Enfeksiyonu Alt gruplarına göre AHKHN olgularında OS’ın ‘Kaplan-Meier’ analizindeki görünümü

CMV enfeksiyonu olmayan (n=16), tek başına CMV viremisi olan (n=36) ve CMV viremi+hastalığı olan gruplar (n=14) OS açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmamıştır (sırasıyla ortalama 57.11±14.04 ay; %95 CI: 30.17-85.24; 81.82±17.45 ay; %95 CI: 47.50-115.94 ve 25.74±7.81 ay; %95 CI: 10.63-41.65; p=0.328).



Şekil LXXV:CMV Enfeksiyonu Alt gruplarına göre AHKHN olgularında PFS’ın ‘Kaplan-Meier’ analizindeki görünümü

CMV enfeksiyonu olmayan (n=16), tek başına CMV viremi olan (n=36) ve CMV viremi+hastalığı olan gruplar (n=14) PFS açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmamıştır (ortalama 56.95 ± 14.18 ay; %95 CI:29.15-84.86; 75.51 ± 17.91 ay; %95 CI:40.41-110.61 ve 19.86 ± 6.86 ay; %95 CI:6.40-33.33; $p=0.236$).

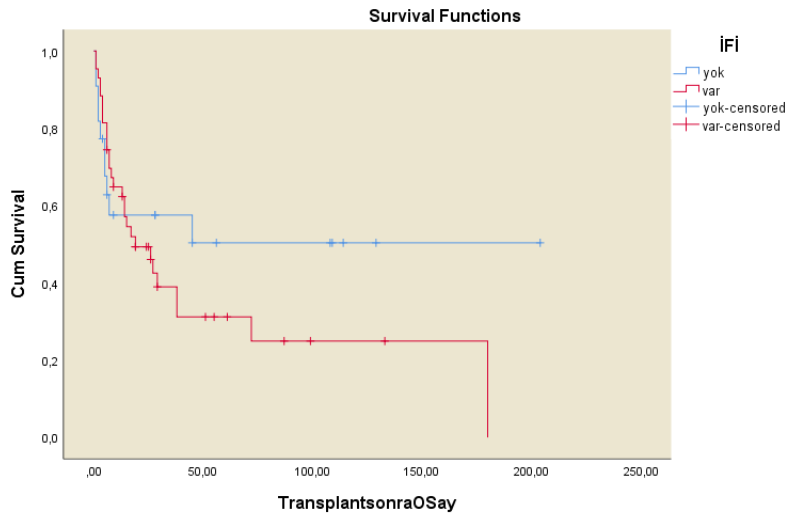


Şekil LXXVI:CMV Enfeksiyonu Alt gruplarına göre AHKHN olgularında GFS’ın ‘Kaplan-Meier’ analizindeki görünümü

CMV enfeksiyonu olmayan (n=16), tek başına CMV viremi olan (n=36) ve CMV viremi+hastalığı olan gruplar (n=14) GFS açısından karşılaştırıldığında CMV viremi+hastalığı olan grupta tek başına CMV viremi olan ve CMV enfeksiyonu olmayan gruba göre daha kısa saptanmıştır (ortalama 2400.82 ± 462.99 gün; %95 CI:1493.36-3308.24; 1055.54 ± 463.29 gün; %95 CI:147.48-1963.59 ve 141.66 ± 41.62 gün; %95 CI:60.08-223.23; $p=0.017$).

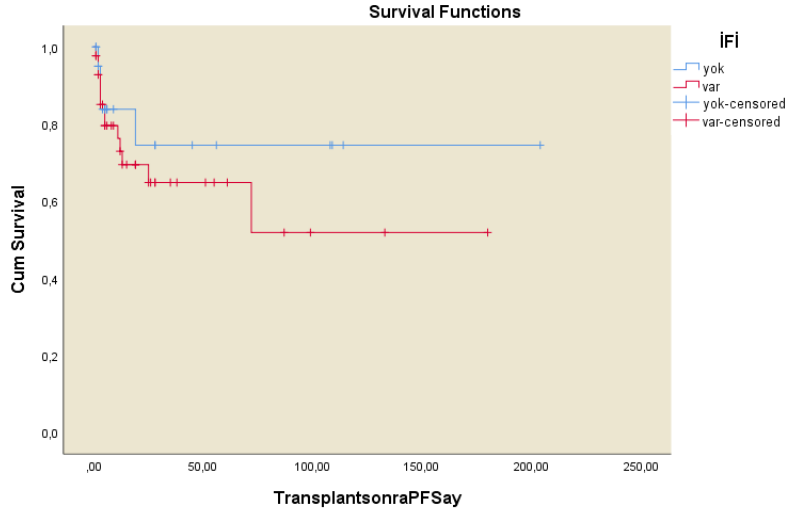
12. İFİ ilişkili yaşam eğrileri

Ortalama takip süresi 31.90 ± 41.82 ay olan çalışmamızda olguların nakil sonrası %66.2'sinde (n=43) İFİ gözlemlendi. İFİ olan (n=43) ve İFİ olmayan (n=22) gruplar arasında OS benzer bulunmuştur (sırasıyla ortalama 45.81 ± 8.78 ay; %95 CI: 33.18-82.27; 108.45 ± 22.14 ay; %95 CI: 63.88-151.14; $p=0.322$) (Şekil LXXVII). İFİ olan (n=43) ve İFİ olmayan (n=22) gruplar arasında PFS benzer bulunmuştur (sırasıyla ortalama 42.92 ± 13.41 ay; %95 CI: 60.98-149.71 ; 105.34 ± 22.63 ay; %95 CI: 110.19-198.22; $p=0.364$). (Şekil LXXVIII). GFS, İFİ olan grupta (n=43), İFİ olmayan gruba göre (n=32) anlamlı kısa bulunmuştur (sırasıyla ortalama 336.95 ± 95.66 gün; %95 CI: 149.44-524.46; 3389.40 ± 762.90 ; %95 CI: 1894.11-4884.68; $p=0.002$) (Şekil LXXIX).



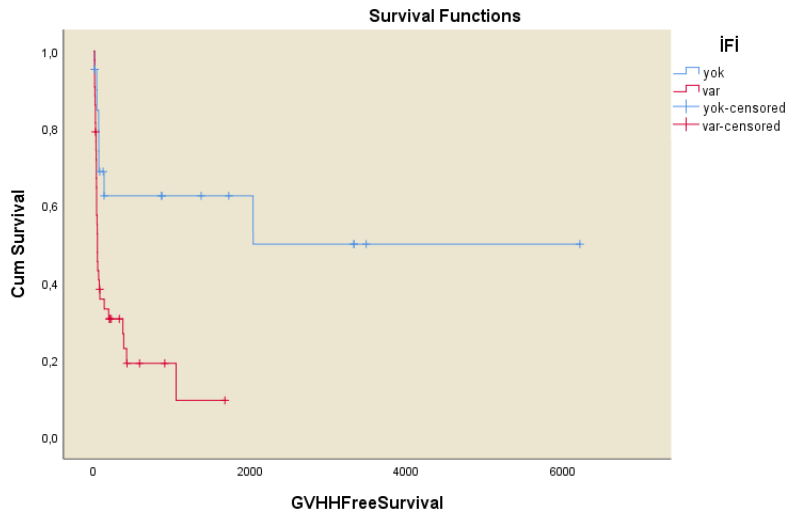
Şekil LXXVII:İFİ varlığına göre AHKHN olgularında OS'ın 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü

İFİ olan (n=43) ve İFİ olmayan (n=22) gruplar arasında OS benzer bulunmuştur (sırasıyla ortalama 45.81 ± 8.78 ay; %95 CI: 33.18-82.27; 108.45 ± 22.14 ay; %95 CI: 63.88-151.14; $p=0.322$).



Şekil LXXVIII:İFİ varlığına göre AHKHN olgularında PFS'in 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü

İFİ olan (n=43) ve İFİ olmayan (n=22) gruplar arasında PFS benzer bulunmuştur (sırasıyla ortalama 42.92 ± 13.41 ay; %95 CI:60.98-149.71 ; 105.34 ± 22.63 ay; %95 CI:110.19-198.22; $p=0.364$).

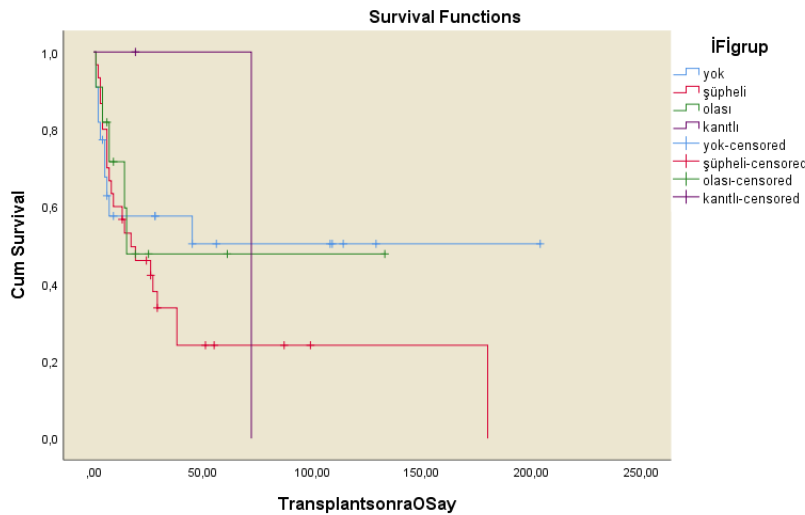


Şekil LXXIX:İFİ varlığına göre AHKHN olgularında GFS'in 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü

GFS, İFİ olan grupta (n=43), İFİ olmayan gruba göre (n=32) anlamlı kısa bulunmuştur (sırasıyla ortalama 336.95 ± 95.66 gün; %95 CI: 149.44-524.46; 3389.40 ± 762.90 ; %95 CI:1894.11-4884.68; $p=0.002$).

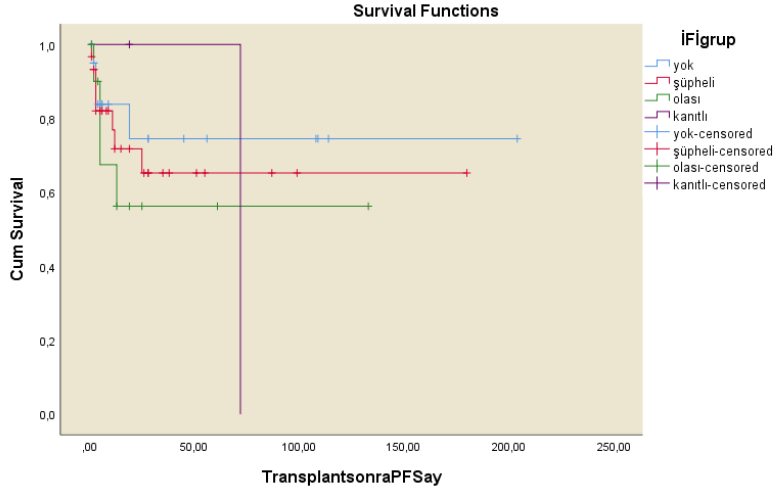
13. İFİ Alt Grupları ile İlişkili yaşam eğrileri

İFİ grubunda olgular enfeksiyonu olmayan (n=22), kanıtlı (n=2), olası (n=11) ve şüpheli İFİ (n=30) olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır. İFİ olmayan (n=22) grup, kanıtlı (n=2), olası (n=11) ve şüpheli İFİ (n=30) grupları arasında OS benzer bulunmuştur (sırasıyla ortalama 108.45 ± 22.14 ay; %95 CI: 63.88-151.14; 45.50 ± 37.47 ay; %95 CI: 72.00-72.00 ve 69.48 ± 20.67 ay; %95 CI: 27.84-108.37; 39.75 ± 9.17 ay; %95 CI: 26.12-83.08; p=0.529) (Şekil LXXX). İFİ olmayan (n=22) grup, kanıtlı (n=2), olası (n=11) ve şüpheli İFİ (n=30) grupları arasında PFS benzer bulunmuştur (sırasıyla ortalama 105.34 ± 22.63 ay; %95 CI: 110.19-198.22; 65.00 ± 0 ay; %95 CI: 65.00-65.00 ve 66.75 ± 20.74 ay; %95 CI: 36.63-118.56; 37.18 ± 9.14 ay; %95 CI: 85.99-155.40; p=0.804) (Şekil LXXXI). İFİ olmayan (n=22) grupta GFS, kanıtlı (n=2), olası (n=11) ve şüpheli İFİ (n=30) grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla ortalama 3389.40 ± 762.91 gün; %95 CI: 1894.11-4884.68; 53.00 ± 24.04 gün; %95 CI: 19.68-86.32 ve 203.90 ± 81.72 gün; %95 CI: 43.73-364.08; 339.82 ± 106.41 gün; %95 CI: 131.25-548.39; p=0.018) (Şekil LXXXII)



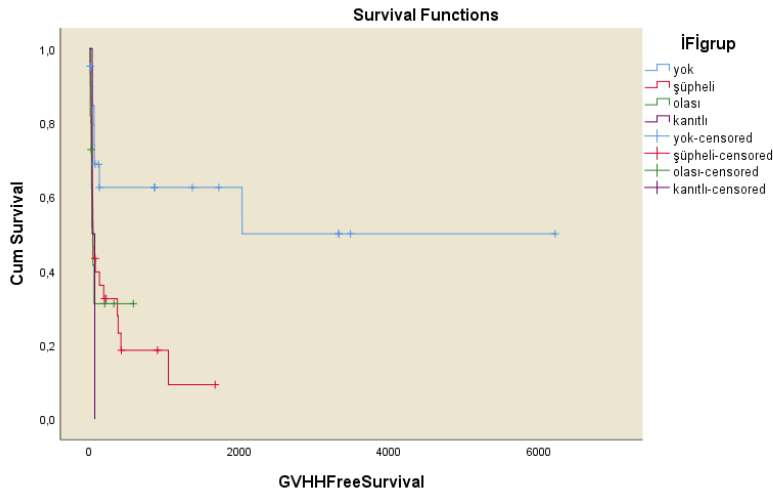
Şekil LXXX: İFİ Alt Gruplarına göre AHKHN olgularında OS'ın 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü

İFİ olmayan (n=22) grup, kanıtlı (n=2), olası (n=11) ve şüpheli İFİ (n=30) grupları arasında OS benzer bulunmuştur (sırasıyla ortalama 108.45 ± 22.14 ay; %95 CI: 63.88-151.14; 45.50 ± 37.47 ay; %95 CI: 72.00-72.00 ve 69.48 ± 20.67 ay; %95 CI: 27.84-108.37; 39.75 ± 9.17 ay; %95 CI: 26.12-83.08; p=0.529).



Şekil LXXXI: İFİ Alt Gruplarına göre AHKHN olgularında PFS'in ‘Kaplan-Meier’ analizindeki görünümü

İFİ olmayan (n=22) grup, kanıtlı (n=2), olası (n=11) ve şüpheli İFİ (n=30) grupları arasında PFS benzer bulunmuştur (sırasıyla ortalama 105.34 ± 22.63 ay; %95 CI: 110.19-198.22; 65.00 ± 0 ay; %95 CI: 65.00-65.00 ve 66.75 ± 20.74 ay; %95 CI: 36.63-118.56; 37.18 ± 9.14 ay; %95 CI: 85.99-155.40; $p=0.804$).

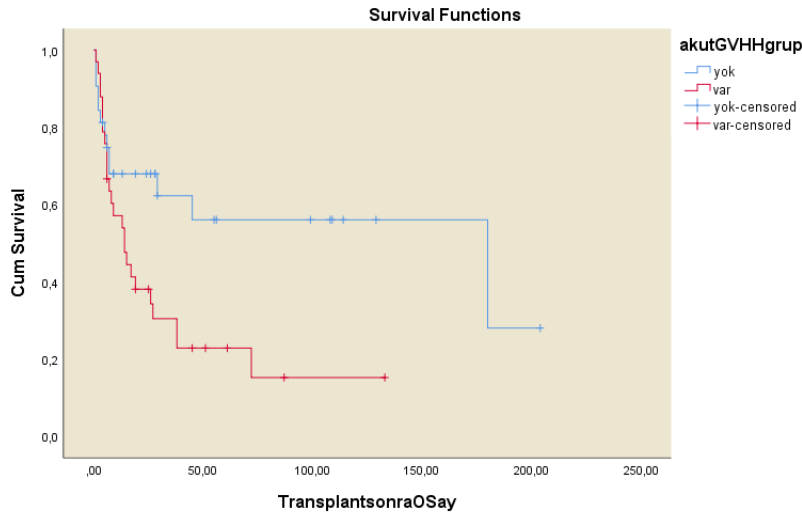


Şekil LXXXII: İFİ Alt Gruplarına göre AHKHN olgularında GFS'in ‘Kaplan-Meier’ analizindeki görünümü

İFİ olmayan (n=22) grupta GFS, kanıtlı (n=2), olası (n=11) ve şüpheli İFİ (n=30) grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla ortalama 3389.40 ± 762.91 gün; %95 CI: 1894.11-4884.68; 53.00 ± 24.04 gün; %95 CI: 19.68-86.32 ve 203.90 ± 81.72 gün; %95 CI: 43.73-364.08; 339.82 ± 106.41 gün; %95 CI: 131.25-548.39; $p=0.018$).

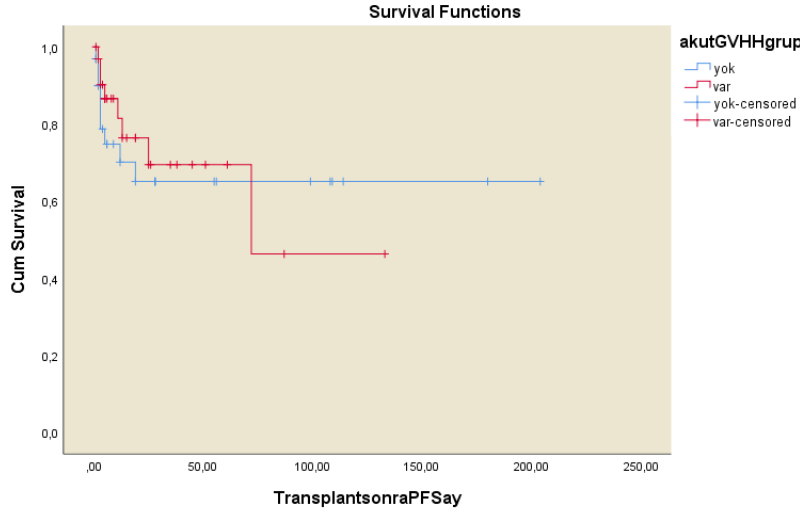
14. Akut GVHH ilişkili yaşam eğrileri

Akut GVHH olan AHKHN olgularında (n=33) OS, akut GVHH ile komplike olmayan olgulara göre (n=32) anlamlı olarak kısa saptanmıştır (sırasıyla ortalama 35.64 ± 8.83 ay; %95 CI:76.78-149.67 ve 104.12 ± 20.92 ay; %95 CI:18.57-52.79; $p=0.017$). Akut GVHH olan AHKHN olgularında (n=33) (Şekil LXXXIII) PFS, akut GVHH ile komplike olmayan olgulara göre (n=32) kısa olma eğilimindedir (sırasıyla ortalama 34.46 ± 8.90 ay; %95 CI:17.01-51.91 ve 94.50 ± 22.82 ay; %95 CI:49.76-139.25; $p=0.058$) (Şekil LXXXIV).



Şekil LXXXIII: Akut GVHH varlığına göre AHKHN olgularında OS'ın 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü

Akut GVHH olan AHKHN olgularında (n=33) OS, akut GVHH ile komplike olmayan olgulara göre (n=32) anlamlı olarak kısa saptanmıştır (sırasıyla ortalama 35.64 ± 8.83 ay; %95 CI:76.78-149.67 ve 104.12 ± 20.92 ay; %95 CI:18.57-52.79; $p=0.017$)

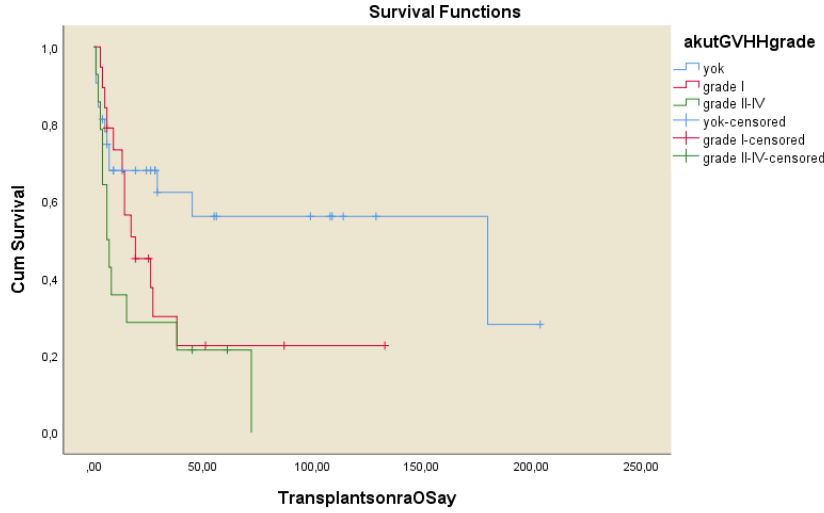


Şekil LXXXIV: Akut GVHH varlığına göre AHKHN olgularında PFS'in 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü

Akut GVHH olan AHKHN olgularında (n=33) PFS, akut GVHH ile komplike olmayan olgulara göre (n=32) kısa olma eğilimindedir (sırasıyla ortalama 34.46 ± 8.90 ay; %95 CI:17.01-51.91 ve 94.50 ± 22.82 ay; %95 CI:49.76-139.25; $p=0.058$).

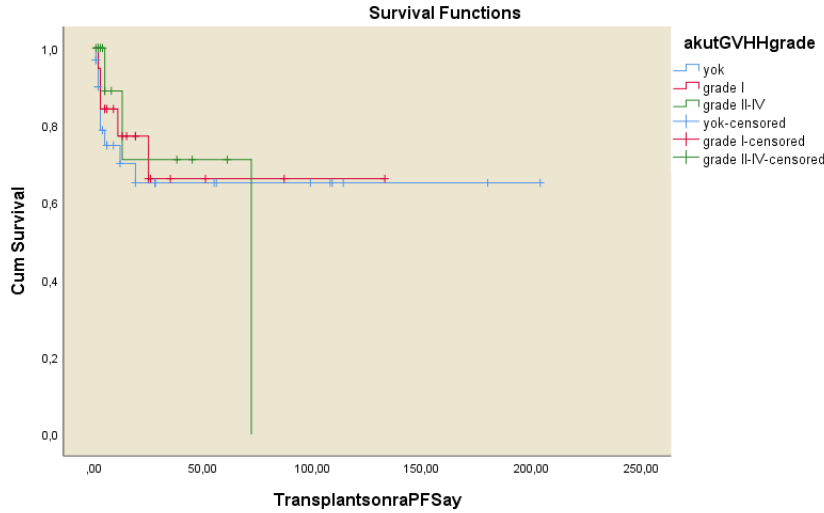
15. Akut GVHH Derecelendirilmesi ile İlişkili yaşam eğrileri

Olguların %50.8'inde (n=33) akut GVHH gelişmiştir. Akut GVHH gelişen hastaların 19'unun (%57.5) Grade I ve 14'ünün (%42.5) Grade II-IV akut GVHH olduğu saptanmıştır. Akut GVHH gelişmeyen olgularda OS (n=32), grade I akut GVHH (n=19) ve grade II-IV akut GVHH (n=14) gruplarına kıyasla uzun bulunmuştur (sırasıyla ortalama 104.12 ± 20.92 ay; %95 CI: 76.78-149.67; 42.54 ± 12.79 %95 CI:17.85-67.42 ve 21.92 ± 12.98 ay; %95 CI:7.09-37.18; $p=0.025$) (Şekil LXXXV). Akut GVHH gelişmeyen (n=32) olgularda PFS, grade I akut GVHH (n=19) ve grade II-IV akut GVHH (n=14) gruplarına göre uzun olma eğilimindedir (sırasıyla ortalama 94.50 ± 22.82 ay; %95 CI:49.76-139.25; 42.12 ± 12.95 ay; %95 CI: 16.73-67.50 ve 20.07 ± 7.01 ; %95 CI:6.33-33.81; $p=0.068$) (Şekil LXXXVI).



Şekil LXXXV: Akut GVHH derecelendirilmesine göre AHKN olgularında OS'ın 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü

Akut GVHH gelişmeyen olgularda OS (n=32), grade I akut GVHH (n=19) ve grade II-IV akut GVHH (n=14) gruplarına kıyasla uzun bulunmuştur (sırasıyla ortalama 104.12 ± 20.92 ay; %95 CI: 76.78-149.67; 42.54 ± 12.79 %95 CI: 17.85-67.42 ve 21.92 ± 12.98 ay; %95 CI: 7.09-37.18; p=0.025).

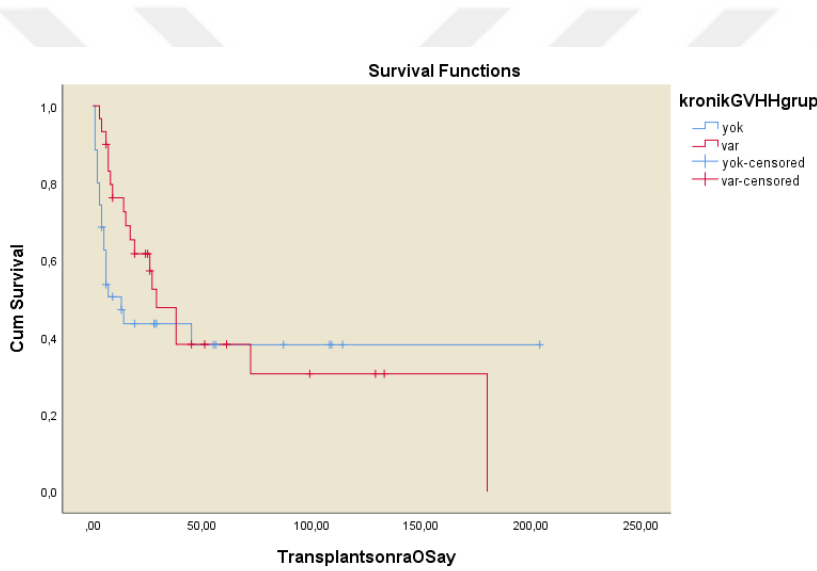


Şekil LXXXVI: Akut GVHH derecelendirilmesine göre AHKN olgularında PFS'in 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü

Akut GVHH gelişmeyen (n=32) olgularda PFS, grade I akut GVHH (n=19) ve grade II-IV akut GVHH (n=14) gruplarına göre uzun olma eğilimindedir (sırasıyla ortalama 94.50 ± 22.82 ay; %95 CI: 49.76-139.25; 42.12 ± 12.95 ay; %95 CI: 16.73-67.50 ve 20.07 ± 7.01 ; %95 CI: 6.33-33.81; p=0.068).

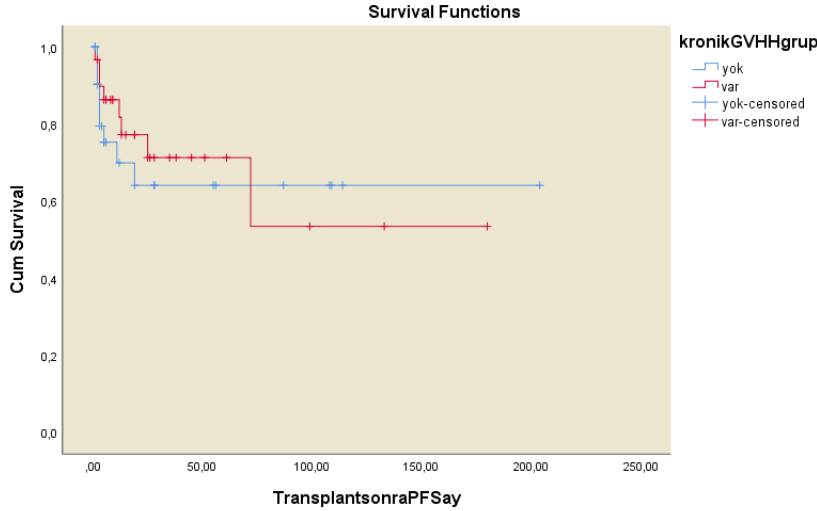
16. Kronik GVHH İlişkili yaşam eğrileri

Kronik GVHH gelişen (n=30) ve gelişmeyen (n=35) AHKHN olguları karşılaştırıldığında OS benzer bulunmuştur (sırasıyla ortalama 56.22 ± 10.70 ay; %95 CI:39.98-103.52; ve 83.24 ± 17.53 ay; %95 CI:48.39-117.22; $p=0.362$) (Şekil LXXXVII). Kronik GVHH olan (n=30) ve olmayan (n=35) AHKHN olgular karşılaştırıldığında PFS benzerdir (sırasıyla ortalama 49.01 ± 10.48 ay; %95 CI: 49.47-117.08; ve 83.35 ± 17.28 ay; %95 CI: 94.38-171.97; $p=0.605$) (Şekil LXXXVIII).



Şekil LXXXVII: Kronik GVHH varlığına göre AHKHN olgularında OS'ın 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü

Kronik GVHH gelişen (n=30) ve gelişmeyen (n=35) AHKHN olguları karşılaştırıldığında OS benzer bulunmuştur (sırasıyla ortalama 56.22 ± 10.70 ay; %95 CI:39.98-103.52; ve 83.24 ± 17.53 ay; %95 CI:48.39-117.22; $p=0.362$).

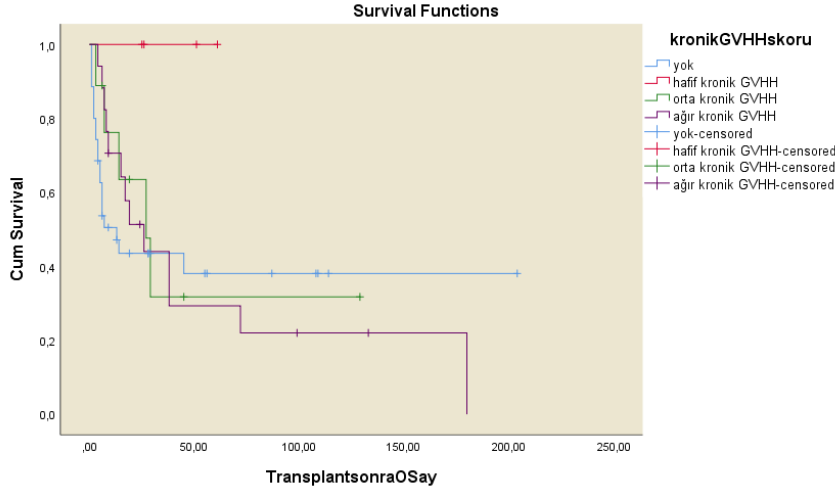


Şekil LXXXVIII: Kronik GVHH varlığına göre AHKHN olgularında PFS’in ‘Kaplan-Meier’ analizindeki görünümü

Kronik GVHH olan (n=30) ve olmayan (n=35) AHKHN olgular karşılaştırıldığında PFS benzerdir (sırasıyla ortalama 49.01 ± 10.48 ay; %95 CI: 49.47-117.08; ve 83.35 ± 17.28 ay; %95 CI: 94.38-171.97; $p=0.605$).

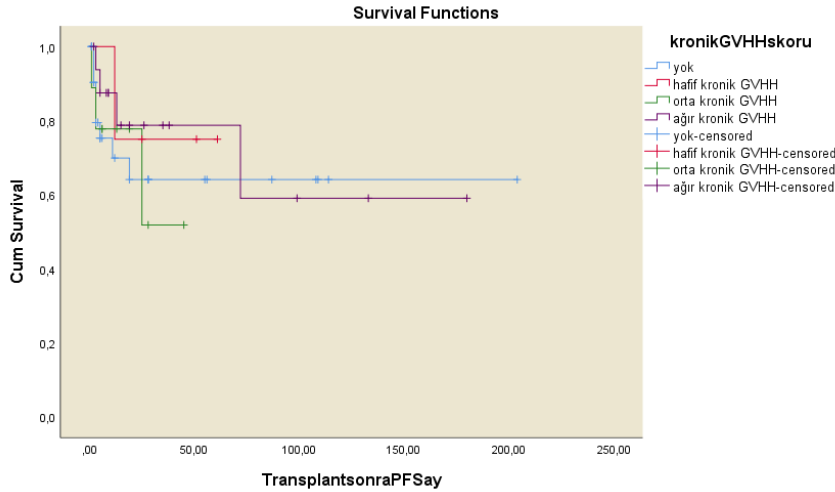
17. Global Kronik GVHH Şiddeti ile İlişkili yaşam eğrileri

Olguların %46.2’sinde (n=30) kronik GVHH gelişmiştir. Kronik GVHH tanısı alan olguların skorları incelendiğinde; 8’inin (%13.3) hafif kronik GVHH, 23’ünün (%30) orta kronik GVHH ve 37’sinin (%56.7) ağır kronik GVHH olduğu saptanmıştır. Kronik GVHH olmayan (n=35), hafif kronik GVHH (n=4), orta kronik GVHH (n=9) ve ağır kronik GVHH tanılı olgular (n=17) arasında OS benzer bulunmuştur (sırasıyla 83.24 ± 17.53 ay; %95 CI:19.97-46.12; 49.20 ± 10.55 ay; %95 CI:18.23-47.22, 59.84 ± 21.62 ; %95 CI:20.12-46.32 ve 45.50 ± 11.97 ay; %95 CI:14.23-37.76; $p=0.331$) (Şekil LXXXIX). Kronik GVHH olmayan (n=35), hafif kronik GVHH (n=4), orta kronik GVHH (n=9) ve ağır kronik GVHH tanılı olgular (n=17) arasında PFS benzer bulunmuştur (sırasıyla 83.35 ± 17.28 ay; %95 CI:49.47-117.23; 49.00 ± 10.39 ay; %95 CI:27.95-69.54, 24.81 ± 6.04 ay; %95 CI:17.36-43.15 ve 42.36 ± 11.78 ay; %95 CI:74.16-170.08; $p=0.857$) (Şekil XC).



Şekil LXXXIX: Global Kronik GVHH şiddetine göre AHKHN olgularında OS’ın ‘Kaplan-Meier’ analizindeki görünümü

Kronik GVHH olmayan (n=35), hafif kronik GVHH (n=4), orta kronik GVHH (n=9) ve ağır kronik GVHH tanılı olgular (n=17) arasında OS benzer bulunmuştur (sırasıyla 83.24 ± 17.53 ay; %95 CI:19.97-46.12; 49.20 ± 10.55 ay; %95 CI:18.23-47.22, 59.84 ± 21.62 ; %95 CI:20.12-46.32 ve 45.50 ± 11.97 ay; %95 CI:14.23-37.76; $p=0.331$).



Şekil XC: Global Kronik GVHH şiddetine göre AHKHN olgularında PFS’in ‘Kaplan-Meier’ analizindeki görünümü

Kronik GVHH olmayan (n=35), hafif kronik GVHH (n=4), orta kronik GVHH (n=9) ve ağır kronik GVHH tanılı olgular (n=17) arasında PFS benzer bulunmuştur (sırasıyla 83.35 ± 17.28 ay; %95 CI:49.47-117.23; 49.00 ± 10.39 ay; %95 CI:27.95-69.54, 24.81 ± 6.04 ay; %95 CI:17.36-43.15 ve 42.36 ± 11.78 ay; %95 CI:74.16-170.08; $p=0.857$).

V. TARTIŞMA

HKHN, malign hematolojik hastalıklar veya malign olmayan hastalıklarda, bazı solid organ malignitelerinde ve otoimmün kökenli hastalıkların tedavisinde küratif olabilen bir tedavi yöntemidir. HKHN ile ilgili ilk araştırmalar atom bombası patlamalarının ardından, farelerin dalaklarını kurşunla koruyarak iyonize radyasyonun kemik iliği üzerindeki ölümcül etkilerinden korunabileceği yönündeki gözlemlerle başlamıştır (40). İlk çalışmalar 1955 yılında E. Donnall Thomas ve arkadaşları tarafından başlatılmış ve 1957'de insan HKHN'nin çoğunlukla başarısız olduğu, sadece bir hastada geçici engraftmanın sağlandığı saptanmıştır (41). 1959'da, lösemi hastalarına ve radyasyon maruziyetindeki hastalarda kemik iliği naklini tarif eden üç önemli makale yayınlanmıştır. İlk çalışmada ilerlemiş ALL tanılı iki hastaya yüksek TBI, ardından ikiz kardeşlerinden kemik iliği nakli (singeneik graftlar) uygulanmıştır (42). Bu hastalar birkaç ay sonra relaps etmesine rağmen bu uygulama, hızlı klinik ve hematolojik iyileşme gösteren supraletal ışınlama verilen hastaların ilk örneğini oluşturmuştur. Singeneik kemik iliği naklinin radyasyona bağlı kemik iliği aplazisine karşı koruyucu olabileceği gözlenmiştir. Bu çalışmayla ayrıca radyasyonun lösemiye ortadan kaldırmadığını ve ek kemoterapötik yaklaşımların gerekli olabileceğini ortaya koyulmuştur. Barnes ve arkadaşları, graftın lösemiye karşı immünolojik bir reaksiyon kurulmasındaki potansiyel rolü hakkında yorum yapmışlardır (43). İkinci çalışmada, George Mathé ve arkadaşları allojenik kemik iliği nakli ile radyasyona maruz kalan hastaları kurtarma girişimlerini bildirmişlerdir. Bu çalışmadaki kimerizmler sadece kısmi ve geçici olmasına rağmen, beş alıcıdan dördü hayatta kalmıştır (44). Bu nakiller doku uygunluğu keşfedilmeden önce yapılmıştır (45). Üçüncü çalışmada McGovern ve arkadaşları, terminal dönem ALL olan bir hastadan daha önceki bir remisyon sırasında elde edilen kriyoprezerve korunmuş otolog kemik iliği hücreleri ve TBI ile tedaviyi içeren ilk nakli rapor etmiştir (46). 1965 yılında, George Mathé, bir lösemi hastasında allojenik kemik iliği graftının başarılı engraftman, kimerizm, tolerans ve anti-lösemik etkilerini gösteren ilk kişidir (44). 1960'ların ikinci yarısında tolere edilebilen maksimum TBI dozu ve ve/veya kemoterapi (alkilleyici ajanlar gibi) içeren yüksek doz HR geliştirilmiştir. HR, sadece kanser hücrelerini öldürmekle kalmayıp aynı zamanda alıcıda immün sistemi baskılayarak graft rejeksiyonunu önlemektedir (52–55). Hayvan modellerinde, hem graft reddi hem de GVHH risklerini azaltmak için verici ve alıcının doku uyumunun hayati derecede önemli olduğu gösterilmiştir (56,57). HLA alanındaki hızlı gelişmeler, graft alıcılarının doku uygunluk eşleşmesine zemin hazırlamıştır (57). MTX tedavisinin siklosporin veya takrolimus (TAK) gibi T hücresi aktivasyon inhibitörleri ile kombinasyonu sonucunda GVHH önlenmesi ve hasta

sağkalımında önemli gelişmeler sağlanmıştır (61,62). E.Donnall Thomas ve ark. Tarafından yapılan iki önemli gözlem sonucunda naklin hastalığın erken döneminde, iyi performansı olan hastalarda ve tümör yükünün düşük olduğu dönemde yapılmasını desteklemiştir (9). 1980 ve 1990'lı yıllarda yapılan kök hücre naklinde, teknolojiler geliştirildiği ve alternatif graft vericileri ve kaynakları bulunduğu için olumlu ilerlemeler görülmüştür.

1990'lı yıllardan sonra günümüzde HKHN daha etkin, daha güvenilir ve geniş endikasyonlar için uygulanan en önemli tedavi yöntemlerinden biri olmasına rağmen relaps ve GVHH ve enfeksiyon gibi nakil ilişkili mortalite nedenleri en önemli komplikasyonlarındandır. CIBMTR'nin 550 merkez ve 56 ülkeden toplanan verilerine göre 2018 yılına kadar 251.053 akraba ve akraba dışı vericiden, 15.057 UKK kullanılarak yapılan AHKHN bildirilmiştir (471). 2018 yılındaki AHKHN aktivitesi ile yayınlanan veriye göre Amerika Birleşik Devletleri'nde 4.309 akraba dışı vericiden nakil, 2.371 HLA tam uyumlu kardeş vericiden nakil, 1.503 kısmi uyumlu vericiden nakil ve 466 kord kanı nakli yapılmıştır (471). 2015'den itibaren HLA tam uyumlu kardeş verici nakillerinde hafif bir düşüş gözlenirken 2012-2016 yılları arasında akraba dışı vericiden yapılan nakiller plato çizmiş ve 2017 ve 2018'de artış göstermiştir (471). Merkezimizde Mart 1993 ile Mart 2020 arasında toplam 428 olguya allojenik nakil yapılmış olup 72'sini (%16.8) akraba dışı nakilleri oluşturmaktadır. Merkezimizde 2002 ile 2013 yılları arasında 29 hastaya, 2014 yılından Mart 2020'ye kadar toplam 43 hastaya akraba dışı vericiden nakil yapılmıştır. 2014 yılından sonra akraba dışı nakillerde artış gözlenmiştir. Verileri tam olan 65 akraba dışı nakil çalışmamıza dahil edilmiştir. 2018 yılındaki AHKHN aktivitesi ile yayınlanan CIBMTR verisine göre 7543 olgunun 3177'sinde (%42) AML, 1754'ünde (%23) MDS/MPN ve 1154'ünde (%15) ALL endikasyonu ile AHKHN yapılmıştır (471). EBMT 2018 verilerine göre 701 merkez ve 50 ülkedeki AHKHN aktivitesi 19,630 allojenik nakil olarak bildirilmiştir (472). EBMT 2018 verilerinde 19.630 allojenik naklin 9.640'ı akraba dışı vericilerden yapılan nakillerden oluşmaktadır (%49.1) (472). En sık nakil endikasyonları arasında AML (%38), ALL (%16) ve MDS bulunmaktadır (%13). Bu verilere göre diğer nakil yapılan hastalıklar NHL (%7), kemik iliği yetersizliği sendromları (%5), MPN'dir (%4). Bizim çalışmamızda akraba dışı verici nakli grubunda EBMT verileri ile paralel olarak en sık nakil endikasyonunu oluşturan hastalıklar AML (%35.4), ALL (%18.5), MDS'dur (%16.9). Çalışmamızda ağır aplastik anemi (%7.7), KML (%7.7), HL (%6.2), NHL (%4.6), PMF (%1.5) ve Fanconi anemisi (%1.5) diğer nakil endikasyonunu oluşturan hastalıklardır. CIBMTR'nin 2018 verilerine göre akraba dışı vericiden AHKHN yapılan olgularda 100 günlük yaşam oranı %92'dir (%95 CI, %91-92) (471). Aynı veriye göre tüm AHKHN yapılan olgular arasında

(HLA tam uyumlu kardeş, akraba dışı, kordon kanı, haploidentik nakil) ilk 100 günde relaps en sık ölüm nedenini oluştururken (%27), bunu takiben organ yetersizliği (%25), enfeksiyon (%20), GVHH (%10), hemoraji (%5), graft rejeksiyonu (%2) ve diğer nedenler (%9) bulunmaktadır (471). Bizim merkezimizde 100 günlük yaşam oranı %86.2'dir (n=56). Akraba dışı vericiden nakil yapılan 65 olgumuzda ilk 100 günde ölüm sayısı 9 olmakla beraber (%13.8), en sık ölüm nedenini VOH ve enfeksiyon oluşturmaktadır (her ikisi de n=3; %33.3). Bunu relaps (n=2; %22.2) ve GVHH (n=1; %11.2) takip etmektedir. CIBMTR'nin 2018 verilerine göre, tüm AHKHN yapılan olgular arasında 100 günden sonra en sık ölüm nedeni relaps olmakla beraber (%61), bunu enfeksiyon (%11), organ yetmezliği (%10), GVHH (%9), hemoraji (%1), graft yetersizliği (%1), sekonder malignite (%1) ve diğer nedenler (%6) takip etmiştir. Ortalama takip süresi 31.90 ± 41.82 ay olan akraba dışı vericiden nakil yapılan olgularımızda 100 günden sonra mortalite oranı %44.6'dır (n=29). 100 günden sonra olgularımızda en sık ölüm nedenini enfeksiyon oluşturmaktadır (n=12; %41.4). Bunu sırasıyla GVHH (n=9; %31.1), relaps (n=7; %24.1) ve pulmoner toksisite (n=1; %3.4) takip etmektedir.

TÜRKÖK T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından Nisan 2015'de Türkiye'deki akraba dışı kök hücre nakli ihtiyacını karşılamak için kurulmuştur. Merkezimizde Temmuz 2003 ile Mart 2020 tarihleri arasında yapılan akraba dışı kök hücre naklinde kök hücre kaynağını en fazla karşılayan ülke Almanya'dır (n=36; %55.4). Merkezimizde TÜRKÖK vericiden ilk kez AML tanılı bir hastaya 19 Nisan 2016'da periferik kökenli nakli uygulanmıştır. Temmuz 2003 ile Mart 2020 tarihleri arasında akraba dışı vericiden nakil yapılan 65 olgunun 13'ünün kaynağı (%20) TÜRKÖK vericidir.

CIBMTR verilerine göre yaşlı erişkinlerden yapılan nakiller artmaktadır. Zaman içerisinde ≥ 70 yaş yapılan nakillerde artış bildirilmesine karşın 2015'den beri 60 yaş altındaki allojenik nakiller stabil kalmıştır (473). Bu veriye göre 2018'de allojenik nakil alıcılarının %39'u 60 yaş ve üzerindedir (471). Ayrıca AML, ALL, MDS, NHL, HL ve MM tanılı olguların %9'unu ≥ 70 yaş olgular oluşturmaktadır (471). Başka bir derlemede AHKHN olgularının %20'sinden fazlasının 60 yaş üzerine uygulandığı belirtilmiştir (474). Çalışmamızda akraba dışı vericiden nakil yapılan olguların nakil sırasındaki yaş ortalamaları 33.43 ± 11.09 (Dağılım aralığı: 16-58 yaş) saptanmıştır. Merkezimizde 60 yaşın üzerinde hiçbir olguya akraba dışı vericiden AHKHN yapılmamıştır.

AHKHN planlanan olgularda mortalite riskini öngörmek için en sık kullanılan skorlama sistemi HCT-CI'dir. HCT-komorbidite skoru 0, 1, 2, 3 olduğunda 2 yıllık NİM sırasıyla %9, %14, %27 ve %41 bulunmuştur (190). HCT-CI skoru ≥ 4 olan olgularda ise 2 yıllık NİM %43

bulunmuştur (190). Çalışmamızda ortalama HCT-CI 1.47 ± 1.50 (Dağılım aralığı=0-6) olarak belirlenmiştir. Olguların %89.2'sinde (n=58) HCT-CI<4 ve %10.8'inde (n=7) HCT-CI $\geq$ 4 olarak saptanmıştır. HCT-CI'ne göre komorbidite belirlenmesi HR seçimini etkileyen faktörlerden biridir. HR tercihi alıcının komorbiditesi yanında altta yatan hastalığına, nakil öncesinde hastalık durumuna, verici ve graft kaynağına göre değişmektedir. MA ile İYHR etkinliği ve toksisitesini birebir karşılaştıran randomize klinik deneme veya diğer iyi kontrollü çalışmalar azdır. HLA tam uyumlu verici ve akraba dışı vericiden nakil yapılan 272 AML veya MDS olgusunu içeren çok merkezli bir faz 3 çalışmasında İYHR ile kıyaslandığı zaman MA HR ile daha az relaps görülmesine rağmen her iki kolda OS benzer bulunmuştur (105). MA HR sonrasında İYHR ile karşılaştırıldığında relapssız sağkalım daha iyi olmasına rağmen (sırasıyla %68, %47) NİM daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla %16, %4). Bu çalışmada İYHR ile MA HR arasında 18.ayda OS benzerdir (105). Aynı çalışmada akraba dışı vericiden nakil yapılan olgularda %50.6'sına MA ve %49.4'ünde İYHR kullanılmıştır (105). EBMT 2018 verilerine göre 19.630 AHKHN yapılan olgunun (HLA tam uyumlu, akraba dışı, kordon kanı, haploidentik) 7392'sinde (%38) İYHR kullanılmıştır ve son 10 yıllık sürede İYHR ile yapılan nakiller stabil kalmıştır (472). Çalışmamızda EBMT verileri ile paralel olarak HR olarak 65 akraba dışı vericiden nakil yapılan olgularımızda %73.8'inde MA HR ve %26.2'sinde İYHR kullanılmıştır. HCT-CI<4 olan olgularımızın %74.1'ine MA HR ve %25.9'una İYHR kullanılırken HCT $\geq$ 4 olan olgularımızın %71.4'ünde MA HR ve %28.6'sında İYHR kullanılmıştır. HCT<4 olan olgularımızda HCT $\geq$ 4 olan olgularımıza göre OS daha uzun bulunmakla beraber her 2 grup arasında PFS benzer bulunmuştur (sırasıyla ortalama 76.98 ± 13.84 ay, 18.71 ± 6.53 ay ve 71.10 ± 14.39 ay, 17.28 ± 6.33 ay). Ayrıca HCT-CI<4 olan grubumuzda GFS, HCT-CI $\geq$ 4 olan gruba göre anlamlı şekilde uzun bulunmuştur (sırasıyla ortalama 1882.82 ± 448.98 ve 65.33 ± 21.76 gün).

Solid organ nakillerinden farklı olarak AHKHN uygulanan olgularda ABO kan grubu uyumsuzluğu güvenilir olmakla beraber rutin klinik pratikte engel oluşturmamaktadır. Kohort çalışmalarını içeren bir metaanalizde akraba dışı vericiden nakil yapılan olguların %56.4'ünde ABO kan grubu uyumsuzluğu saptanmıştır (%22.8 minör, %21.7 major, %11.8 iki yönlü) (475). Bizim olgularımızda ABO kan grubu uyumsuzluğu daha yüksek orandadır (%81.5). Olgularımızın %40'ında minor, %27.7 major ve %13.8'inde iki yönlü uyumsuzluk bulunmaktadır.

Çalışmalarda akraba dışı vericiden nakil yapılan hastalarda kök hücre kaynağı seçiminin etkileri ile ilgili farklı sonuçlar bildirilmiştir. Günümüzde akraba dışı vericilerde periferik kök

hücre kullanımı artmış olmakla birlikte kök hücre kaynağının %70-75'ini oluşturmaktadır (476). CIBMTR 2018 verilerine göre erişkin akraba dışı nakil alıcılarında kök hücre kaynağının %80'i periferik kök hücredir (471). Merkezimizde akraba dışı vericilerimizin %90.8'inde kök hücre kaynağı olarak periferik kök hücre kullanılmıştır. Kemik iliği kökenli nakli yapılan 6 olgumuzun 2'si aplastik anemi, 2'si AML, 1 KML ve 1 ALL'ye uygulanmıştır. AML tanılı MA HR ardından AHKHN uygulanan olguları içeren büyük bir retrospektif kayıt analizinde periferik kök hücre kökenli nakil olan olgularda daha hızlı nötrofil ve trombosit engraftmanı olduğu bildirilmiştir (477). Aynı çalışmada akut GVHH insidansı benzer olmasına rağmen periferik kök hücre nakli alıcılarında daha yüksek oranda kronik GVHH saptanmıştır. NRM, relaps insidansı veya PFS açısından her iki grup arasında farklılık saptanmamıştır (477). Akraba dışı vericiden nakil yapılan 85 AML veya MDS olgusunu içeren başka bir çalışmada ortalama 118 ay takip süresince periferik kök hücre nakli sonrasında 10 yıllık PFS %50 ve kemik iliği nakli sonrasında %23.5 saptanmıştır ($p=0.004$) (478). Çok değişkenli analizde periferik kök hücre nakli sonrasında daha iyi OS elde edilmiştir (478). Faz 3, çok merkezli akraba dışı vericiden nakil olgularını içeren başka bir çalışmada periferik kök hücre nakli ve kemik iliği nakli yapılanlar arasında 2 yıllık OS benzer bulunmuştur (sırasıyla %51, %46) (479). Aynı çalışmada kemik iliği nakli yapılanlarda graft yetersizliği daha yüksek bulunurken (sırasıyla %9, %3) periferik kök hücre nakli yapılanlarda ise kronik GVHH insidansı daha yüksektir (sırasıyla %53, %41) (479). Çalışmamızda akraba dışı vericilerimizde periferik kök hücre ve kemik iliği kökenli nakil yapılan olgularda bazı çalışmalarla benzer şekilde OS, PFS ve GFS benzer bulunmuştur.

VOH insidansı, bazal risk faktörleri, nakil tipi (akraba/akraba dışı), HR ve tanı için kullanılan kriterlerdeki farklılıklar nedeni ile çalışmalar arasında farklılık göstermektedir. 135 çalışmayı özetleyen bir derlemede ortalama insidans %13.7 bulunmakla beraber çalışmalarda 0 ile %62 arasında değişkenlik gösterir (350). Ülkemizde Soyer N. ve arkadaşlarının yaptığı 10 erişkin nakil merkezinden 1153 olguyu içeren retrospektif bir çalışmada akraba dışı vericiden nakil oranı %14.9'dur ($n=172$). VOH riski yüksek olan %36.9 olguya defibrotid bazlı rejim kullanılmıştır. Bu çalışmada profilakside kullanılan ortalama defibrotid dozu 17.5 (5–25) mg/kg/gündür ve VOH insidansı %7.5 olarak bildirilmiştir (480). Ancak bu çalışmada akraba dışı vericiden nakil yapılan olgularda ayrı olarak VOH insidansı bildirilmemiştir (478). 845 AHKHN yapılmış olguyu içeren başka bir çalışmada (650 akraba, 195 akraba dışı) VOH insidansı %22.5 saptanmıştır (481). Aynı çalışmada akraba dışı vericiden nakil yapılan olgularda VOH insidansı %14.9 olmakla beraber bu oran 1997 yılından önce %30 ve 1997 yılı

ve sonrasında %9.6 olarak bildirilmiştir (481). 65 akraba dışı vericiden nakil yapılan olguyu içeren çalışmamızda VOH riski yüksek olan %50.8’inde VOH profilaksisi için defibrotid (25 mg/kg/gün) uygulanmıştır. Tüm olguların 4’ünde (%6.2) ağır, 4’ünde (%6.2) orta ve 5’inde (%7.7) hafif VOH olmak üzere toplam 13 olguda (%20.1) VOH gelişmiştir. Soyer N. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada VOH tanılı olguların %87.2’sine defibrotid tedavisi verilmekle birlikte VOH tanısı olan %57 olgu kaybedilmiştir (478). Merkezimizde VOH tanısı olan tüm akraba dışı nakil alıcıları defibrotid tedavisi almakla beraber VOH’a bağlı mortalite oranımız Soyer N.ve arkadaşlarının çalışmasına göre daha düşük bulunmuştur (sırasıyla %23.1, %57) (478). VOH tanısı alan tüm olgularımızda hızlı bir şekilde defibrotid tedavisinin başlanması mortalitede düşüşe neden olduğunu düşünüyoruz.

GVHH profilaksisi için kabul edilmiş standart bir rejim yoktur. Merkezler arasında klinik pratik değişkenlik göstermektedir. Akut GVHH profilaksisi verici hücrelerinin T hücre depleksyonu yoluyla veya farmakolojik olarak immünsüpresyonu sonucunda elde edilir (482). Akut GVHH profilaksisi için Avrupa’da en yaygın kullanılan kombinasyon CSA+MTX olmakla beraber Amerika Birleşik Devletleri’nde TAK+MTX’tır. Klinik çalışmalar, MTX+CSA kombinasyonunun kullanımının tek başına ajanların kullanımına göre yaşam avantajı sağladığını göstermiştir (483). Merkezimizde olguların %96.9’unda CSA+MTX profilaksisi uygulanmıştır. İki randomize çalışma ve bir meta-analizde ATG kullanımının akut ve kronik GVHH oranını azalttığını fakat yaşam avantajı sağlamadığını göstermiştir (215,484,485). Kronik GVHH üzerine olumlu etki yaparak yaşam kalitesini arttırdığı için akraba dışı nakilden yapılan nakillerde profilaksi olarak ATG önerilmektedir. Merkezimizde akraba dışı nakil yapılan 65 olgunun 42’sinde (%64.6) ATG-F uygulanmıştır. Ayrıca akraba dışı nakil yapılan ağır AA tanılı 5 olgu ve Fanconi anemili tek olgunun hepsinde ATG-F kullanılmıştır.

AHKHN planlanan olguların önemli bir kısmında HLA tam uyumlu akraba dışı verici bulunamamaktadır. Akraba dışı vericiden nakil yapılan olgularda HLA-A, -B, -C, -DR lokusundaki HLA tiplendirme, verici seçimi yaparken standard yaklaşımdır. Bunun yanında verici yaşı, akraba dışı verici seçiminde diğer önemli parametredir. Bazı yazılarda HLA tam uyumlu olmayan vericiden nakil yapılan olgularda sağkalım olumsuz etkilenmesine rağmen HLA tam uyumlu akraba dışı vericisi olmayan olgularda HLA tam uyumlu olmayan akraba dışı vericiden naklin önemli bir opsiyon olduğu vurgulanmıştır (204,486–488). Tek lokustaki uyumsuzluğun akraba dışı nakillerindeki etkileri çalışmalardan çalışmalara farklılık

göstermektedir. Bu farklılıklar, bazı uyumsuzlukların farklı durumlarda tolere edilebilir olması, bazı uyumsuzlukların permisif olmakla beraber bazılarının non-permisif olması ve çalışmalarda uyumsuzlukların eşit dağılmamış olması ile izah edilebilir (489). Flomenberg N. ve arkadaşları, HLA-C lokusundaki uyumsuzluğun nakil üzerine olumsuz etkisi olduğunu bildirmiştir (486). Verneris MR. ve arkadaşlarının çok merkezli CIBMTR verisini içeren çalışmasında 1999-2011 yılları arasında İYHR ardından 2.588 akraba dışı vericiden nakil yapılan olgunun (2025 (%78.2) 8/8 HLA uyumlu, 563 (%21.8) 7/8 HLA uyumlu) uzun dönem seyri bildirilmiştir (490). Bu çalışmada GVHH profilaksisi kalsinörin inhibitörü ağırlıklı olup, %70'i TAK ve %27'si CSA içermiştir (490). Bu çalışmada HLA 8/8 uyumlu akraba dışı vericiden nakil olan olguların 7/8 HLA uyumlu gruba göre yaşı daha ileri ve vericilerinin yaşı daha genç bulunmuştur (490). Her iki grup arasında tanı, nakil öncesi hastalık durumu, hasta cinsiyeti, performans durumu, HR, kök hücre kaynağı, verici paritesi, TBI kullanımı, GVHH profilaksisi açısından anlamlı fark bulunmamıştır (490). HLA tam uyumlu olan grupta ortanca takip süresi, 7/8 HLA uyumlu gruba göre anlamlı kısa olup 7/8 HLA uyumlu vericiden nakil yapılan olguların daha erken dönemde uygulandığı vurgulanmıştır (takip süresi sırasıyla 38 ay, 48 ay) (490). 7/8 HLA uyumlu vericiden nakil yapılan olgularda grade II-IV ve grade III-IV akut GVHH insidansı diğer gruba göre anlamlı yüksek saptanmıştır (sırasıyla %43, %35; %21, %13). Bununla benzer şekilde 7/8 HLA uyumlu vericiden nakil yapılan olgularda NİM daha yüksek saptanmıştır (sırasıyla %29, %20). Olguların takibinde gruplar arasında 1., 3. veya 5.yıllarda relaps oranında farklılık gözlenmemiştir (490). Aynı çalışmada nakil sonrası 6.ayda kronik GVHH ve ağır kronik GVHH insidansı 7/8 HLA uyumlu olan grupta anlamlı yüksek saptanmıştır (sırasıyla %30, %27; %24, %20). Nakil sonrasında 1.yılda kronik GVHH ve ağır kronik GVHH insidansı her 2 grup arasında benzer saptanmıştır. Nakil sonrasında 3. ve 5.yıllarda 7/8 HLA uyumlu vericiden nakil yapılan olgularda kronik GVHH ve ağır kronik GVHH insidansı yüksek olma eğilimindedir (490). Nakil sonrasında 1.yıl, 3.yıl ve 5.yıllarda OS, 7/8 HLA uyumlu vericiden nakil olan grupta anlamlı kısa saptanmıştır (sırasıyla %48, %55; %30, %38; %22, %30). Bununla birlikte 1.yıl, 3.yıl ve 5.yıllarda PFS, 7/8 HLA uyumlu vericiden nakil olan grupta anlamlı kısa saptanmıştır (sırasıyla %39, %44; %25, %31; %20, %25). Bu çalışmada çok değişkenli analizde 7/8 HLA uyumlu vericiden nakil olan olgularda grade II-IV akut GVHH insidansı halen yüksek bulunurken, grade III-IV akut GVHH önemini yitirmiştir (490). Çok değişkenli analizde tek lokus uyumsuzluğu olan grupta yüksek NİM, kötü PFS ve düşük OS saptanmıştır. Bu çalışmada tek allel uyumsuzluğu ile tek antijen uyumsuzlukları karşılaştırıldığında NİM veya OS'da farklılık saptanmamıştır (490). Kollman C. ve arkadaşlarının çalışmasında 11.039 akraba dışı vericiden nakil yapılan olgularda OS

üzerine etkili faktörler araştırılmıştır (7.357 (%66.6) 8/8 HLA uyumlu, 3.682 (%33.4) 7/8 veya daha az uyumlu) (204). Bu çalışmada nötrofil toparlanması, 2 veya daha fazla HLA lokus uyumsuzluğunda anlamlı olarak düşük bildirilmiştir (204). HLA uyumsuzluğu, grade II-IV akut GVHH sıklığını arttırmasına rağmen kronik GVHH ile herhangi bir ilişkisi bulunmamıştır (204). Flomenberg N. ve arkadaşları, HLA doku uyumsuzluğu olan olgularda tek tek lokuslardaki uyumsuzlukları değerlendirdiği zaman, HLA-A, -B veya -C uyumsuzluğunun sağkalım üzerine etkisi olması yanında HLA-A lokus uyumsuzluğunun grade III-IV akut GVHH üzerine olumsuz etkisi olduğunu ve HLA-B, -C ve -DR uyumsuzluklarının hepsinde akut GVHH sıklığında artış eğilim olduğunu bildirilmiştir (486). Lee SJ. Ve arkadaşlarının çalışmasında 3857 akraba dışı vericide naklin seyrini etkileyen parametreler araştırılmıştır (487). Bu çalışmada 1840 olgu (%47.7) 8/8 HLA uyumlu olup %52.3'ü 7/8 veya daha az uyumlu vericiden nakil olmuştur. 7/8 HLA uyumlu ve 8/8 HLA uyumlu vericiden nakil olanlar karşılaştırıldığında relaps oranı, kronik GVHH insidansı ve 28. günde engraftman yetersizliği sıklığı benzerdir (sırasıyla %16, %18; %36, %44; %13, %10) (487). Çalışmamızda akraba dışı vericilerde HLA-A, -B, -C, -DR ve DQ'daki lokuslar değerlendirilmiştir. Olgularımızın %61.5'ine HLA tam uyumlu akraba dışı vericiden, %38.5'ine 9/10 HLA uyumlu vericiden nakil yapılmıştır. 9/10 HLA uyumlu vericiden nakil yapılan (n=25) hastaların uyumsuzluk bölgeleri şu şekilde özetlenebilir: HLA-A antijenik (n=5, %20), HLA-A allelik (n=5, %20), HLA-B allelik (n=5, 520), HLA-B antijenik (n=2, %8), HLA-DQ antijenik (n=2, %8), HLA-DQ allelik (n=2, %8), HLA-DR allelik (n=2, %8), HLA-C allelik (n=1, %4), HLA-C antijenik (n=1, %4) uyumsuzluğu. Olgu sayımız az olduğu için tek tek lokustaki uyumsuzlukların etkisi araştırılamamış olup 10/10 HLA uyumlu ile 9/10 HLA uyumlu vericiden nakil olan olgular karşılaştırılmıştır. 65 olgumuzun 64'ünde (%98.4) CSA bazlı GVHH profilaksisi kullanılmıştır. Çalışma grubumuz heterojen olgu serisini içermektedir. Çalışmamızda, HLA tam uyumlu ve 9/10 uyumlu grup arasında hasta ve vericilerin yaş ortalamaları, nakil yaşı, hasta cinsiyeti ve kök hücre kaynağı benzer bulunmuştur. Büyük bir AML, ALL, KML ve MDS olgu serisini içeren bir çalışmaya, sadece İYHR kullanılan, 4 lokus üzerinden HLA uyum derecesi belirlenen akraba dışı vericiler dahil edilmiş (%78.2 8/8 HLA uyumlu, %21.8 7/8 HLA uyumlu) ve GVHH profilaksisi olarak %70'inde TAK, %27'si CSA kullanılmıştır (490). Bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak HLA 8/8 uyumlu akraba dışı vericiden nakil olan olguların 7/8 HLA uyumlu gruba göre yaşı daha ileri ve vericilerinin yaşı daha genç bulunmuştur (490). Bu çalışmada çalışmamız ile benzer şekilde hasta cinsiyeti, kök hücre kaynağı ve GVHH profilaksi dağılımı açısından gruplar anlamlı bir fark saptanmamıştır (490). Çalışmamızda gruplar arasında takip süresi açısından herhangi bir fark gözlenmezken Verneris MR. ve arkadaşlarının

çalışmasında HLA tam uyumlu olan grupta ortanca takip süresi, 7/8 HLA uyumlu gruba göre anlamlı kısa bulunmuştur (490). Çalışmamızda miyeloid malignite grubunda benign hastalık ve lenfoid malignite ile kıyaslandığında 9/10 HLA uyumlu vericiden nakil olma oranı yüksek olma eğilimindedir (sırasıyla %80, %50; %8, %10; %12, %40). Verneris MR. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise hastalık dağılımları benzer bulunmuştur (490). Çalışmamızda 9/10 HLA uyumlu vericiden nakil yapılan olgularda akut GVHH sıklığı, diğer gruba göre yüksek olmasına rağmen istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır (sırasıyla %64, %42.5). Ayrıca, gruplarımız arasında akut GVHH grade, kronik GVHH sıklığı ve kronik GVHH skoru benzerdir. Verneris MR. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada çalışmamızdan farklı olarak 7/8 HLA uyumlu vericiden nakil yapılan olgularda grade II-IV ve grade III-IV akut GVHH insidansı HLA tam uyumlu olan gruba göre anlamlı yüksek saptanmıştır (sırasıyla %43, %35; %21, %13) (490). Aynı çalışmada çalışmamızdan farklı olarak nakil sonrası 6.ayda kronik GVHH ve ağır kronik GVHH insidansı 7/8 HLA uyumlu olan grupta anlamlı yüksek saptanmıştır (sırasıyla %30, %27; %24, %20) (490). Kollman C. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada çalışmamızdan farklı olarak HLA uyumsuzluğu, grade II-IV akut GVHH sıklığını arttırmasına rağmen çalışmamızla benzer şekilde kronik GVHH ile herhangi bir ilişkisi bulunmamıştır (204). Lee SJ. ve arkadaşlarının çalışmasında, çalışmamızla benzer şekilde tek lokus uyumsuzluğu olan ve HLA tam uyumlu vericiden nakil olanlar karşılaştırıldığında kronik GVHH insidansı sıklığı benzerdir (487). Çalışmamızda HLA tam uyumlu olan ve olmayan gruplar arasında nötrofil engraftman süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. HLA 9/10 uyumlu vericiden nakil olan olgu grubumuzda ise trombosit engraftman süresi, diğer gruba göre anlamlı kısa saptanmıştır (sırasıyla 14.26 ± 3.96 , 17.56 ± 8.01). Kollman C. ve arkadaşlarının çalışmasında nötrofil toparlanması, 2 veya daha fazla HLA lokus uyumsuzluğunda anlamlı olarak düşük bildirilmiştir (204). Lee SJ. ve arkadaşlarının çalışmasında HLA tam uyumlu grup ile 1 lokus veya daha fazla uyumsuz hastalar karşılaştırıldığında 28.günde engraftman yetersizliği sıklığı benzerdir (487). Çalışmamızda 9/10 HLA uyumlu ile 10/10 HLA uyumlu vericiler karşılaştırıldığında relaps sıklığı, ölüm oranı, yüzüncü gün mortalite ve ölüm nedeni açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Verneris MR. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada çalışmamızdan farklı olarak 7/8 HLA uyumlu vericiden nakil yapılan olgularda tam uyumlu gruba göre NİM daha yüksek saptanmıştır (sırasıyla %29, %20) (490). Aynı çalışmada çalışmamızla benzer şekilde gruplar arasında relaps oranında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (490). Lee SJ. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 7/8 HLA uyumlu ve 8/8 HLA uyumlu vericiden nakil olanlar karşılaştırıldığında relaps oranı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (487). Çalışmamızda HLA tam uyumlu vericiden nakil olan ile 9/10 HLA

uyumlu vericiden nakil olan grup arasında OS ve PFS açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Verneris MR. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada çalışmamızdan farklı olarak 7/8 HLA uyumlu vericiden nakil olan grupta OS ve PFS daha kısa saptanmıştır (490). Çalışmamızda gruplar arasında ek parametreler karşılaştırılmıştır. Çalışmamızda HLA tam uyumlu ve 9/10 uyumlu grup arasında verici cinsiyeti, alıcı-vericide cinsiyet uyumu, nakil öncesi hastada ve vericide CMV IgG pozitifliği, alıcı-vericide CMV uyumu, HCT-CI, ATG profilaksisi, ABO uyum, CD 34+ hücre miktarı, TNC sayısı, CMV ortaya çıkma zamanı ve enfeksiyon sayısı, CMV viremisi, CMV enfeksiyonu, CMV hastalığı, İFİ sıklığı, VOH insidansı açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Çalışmamızda HLA tam uyumlu olan grupta 9/10 uyumlu gruba göre GFS daha uzun olmasına rağmen istatistiksel bir fark saptanmamıştır (sırasıyla ortalama 1742.11 ± 561.62 ve 798.01 ± 310.76 gün).

AHKHN, kalıntı tümörün sitoreduksiyonunu sağlayarak ve GVT etkinliği sayesinde kalıntı hastalığı elimine ederek kür sağlayabilir (491). HR, nakil ilişkili toksisite ve relaps dışı mortalite dışında GVT yanıtını etkileyen bir spektruma sahiptir (491). Bazı hastalıklarda (KML, foliküler lenfoma, KLL) GVT etkisi yüksek olduğu için İYHR yeterli olmaktadır. Fakat daha dirençli hastalıklarda (ileri evre akut lösemi, yüksek risk sitogenetik veya moleküler fenotipe sahip lösemi veya minimal kalıntı hastalık olan lösemiler) daha yüksek yoğunlukta HR kullanılmaktadır (MA HR). Dirençli hastalıklarda İYHR sonrasında relaps gelişebilmektedir. Hastanın performans durumu, eşlik eden komorbiditeleri gibi toksisiteye neden olabilecek faktörleri göz önünde bulundurularak ve kök hücre kaynağı belirlendikten sonra HR kararı verilmelidir (491). Scott BL. ve arkadaşlarının MDS ve AML tanılı 272 olguyu içeren çalışmasında MA HR (n=135) ile İYHR (n=137) alan olgular karşılaştırılmıştır (492). Bu çalışma 115 HLA tam uyumlu kardeş, 7 kısmi uyumlu verici ve 150 akraba dışı vericiyi (124 tam uyumlu, 26 9/10 HLA uyumlu) içermiştir (492). 272 olgunun 222'sinde (%81.6) GVHH profilaksisi olarak TAK+MTX kullanılmıştır. Bu çalışmada tüm hasta grubunun %55.1'i akraba dışı vericilerden oluşmuştur (492). Bu çalışmada 218 hastanın tanısı AML ve 54 hastanın tanısı MDS olmakla beraber tüm kohortta MA HR ile İYHR alan olgular karşılaştırıldığında hasta yaşı, cinsiyeti, HCT-CI, takip süresi, GVHH profilaksisi açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. MA HR ile İYHR karşılaştırıldığında, MA HR kullanılan grupta nötrofil engraftman süresi anlamlı kısa saptanmıştır (sırasıyla %19, %15). Bu bulgudan farklı olarak, İYHR kullanılan grupta diğer gruba göre trombosit engraftman süresi kısa olma eğilimindedir (sırasıyla %13, %16). Tüm kohortta MA HR kullanılan grupta, İYHR ile karşılaştırıldığında grade II-IV akut GVHH insidansında artış saptanmıştır (sırasıyla %44.7,

%31.6). Bunun yanında, MA HR alan grupta diğer grupla karşılaştırıldığında kronik GVHH insidansında anlamlı bir artış gösterilmiştir (sırasıyla %64, %47). Tüm kohortta MA HR ile İYHR kullanılan olgular arasında OS benzer olmasına rağmen MA HR grubunda PFS anlamlı uzun saptanmıştır (sırasıyla 18 ayda %77.5, %67.7; %67.8, %47.3). Tüm kohortta MA HR grubunda NİM, diğer gruba göre anlamlı yüksek bulunmuştur (sırasıyla 18 ayda %15.8, %4.4). AML grubuna ayrı bakıldığı zaman MA HR kullanılan grupta İYHR grubuna göre OS anlamlı uzun bulunmuştur (sırasıyla 18 ayda %76.4, %63.4). MDS grubunda ise MA HR ile İYHR kullanılan olgular arasında OS benzer bulunmuştur (sırasıyla 18 ayda %81.5, %86.2) (492). Sibai H. ve arkadaşlarının MDS ve AML tanılı 248 olguyu içeren tek merkezli retrospektif çalışmasında MA HR (n=127) ile İYHR (n=121) alan olgular karşılaştırılmıştır (493). Bu çalışma 103 HLA tam uyumlu kardeş, 145 akraba dışı vericiyi (115 tam uyumlu, 30 9/10 HLA uyumlu) içermiştir (493). 248 olgunun 152'sinde (%61.3) GVHH profilaksisi olarak MMF+CSA kullanılmıştır. Bu çalışmada 191 hastanın tanısı AML ve 57 hastanın tanısı MDS olmakla beraber tüm kohortta MA HR ile İYHR alan olgular karşılaştırıldığında GVHH profilaksisi, hastalık tipi (AML/MDS), sitogenetik anormallik varlığı, nakil öncesi hastalık durumu açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. MA HR kullanılan grupta, İYHR grubu ile karşılaştırıldığında ortalama nakil yaşı ve HCT-CI anlamlı düşük saptanmıştır (sırasıyla 48 (18-61), 62 (20-71); 1 (0-5), 2 (0-7)) (493). Tüm kohortta MA HR kullanılan grupta, İYHR ile karşılaştırıldığında akut ve kronik GVHH insidansı benzerdir (sırasıyla %63.8, %55.6; %51.4, %56.5). Bununla beraber gruplar arasında akut GVHH grade açısından da anlamlı bir fark saptanmamıştır. MA HR ile İYHR kullanılan olgular arasında OS ve relaps dışı mortalite benzerdir (2 yılda sırasıyla %51.7, %45.2; %34.1, %28.7). Ancak İYHR kullanılan grupta relaps oranı diğer gruba göre yüksek saptanmıştır (2 yılda sırasıyla %26.1, %14.1) (493). Marks DI. ve arkadaşlarının, Ph negatif ALL tanılı TR1 ve TR2'deki 1521 olguyu içeren çok merkezli çalışmasında MA HR (n=1428) ile İYHR (n=93) alan olgular karşılaştırılmıştır (494). Bu çalışma 617 HLA tam uyumlu kardeş (%40.6) ve 904 akraba dışı vericiyi (%59.4) içermiştir (494). Tüm kohortta MA HR ile İYHR alan olgular karşılaştırıldığında hasta cinsiyeti, tanı anındaki lökosit sayısı, ekstremiteler hastalık, kranial radyoterapi öyküsü, nakil öncesi hastalık durumu, verici tipi, alıcı-verici cinsiyet uyumu, performans durumu, GVHH profilaksisi açısından anlamlı fark saptanmamıştır. MA HR alan grupta diğer grupla karşılaştırıldığında ortalama nakil yaşı küçük saptanmıştır (sırasıyla 28 (16-62), 45 (17-66)) (494). İYHR grubunda diğer gruba göre periferik kök hücre kullanım oranı anlamlı yüksek saptanmıştır (sırasıyla %73, %43). Gruplar arasında grade II-IV akut GVHH insidansı, 3 yıllık kronik GVHH oranı, 1 yıllık ve 3 yıllık NİM, relaps oranı, OS ve PFS açısından anlamlı bir

fark saptanmamıştır (494). Ortalama takip süresi 31.90 ± 41.82 ay olan çalışmamızda olguların %73.8'inde (n=48) MA ve %26.2'sinde (n=17) İYHR kullanılmıştır. Oldukça heterojen tanı grubunu içeren ve sadece akraba dışı vericiden nakil yapılan olgu grubumuzda MA ile İYHR grubu karşılaştırılmıştır. Bazı çalışmalarda ise sadece miyeloid hastalık grubu (AML/MDS), bazı çalışmalarda ALL grubunda MA HR ile İYHR verilen grup arasındaki özellikler karşılaştırılmıştır (492–495). Bizim çalışmamızda MA HR ve İYHR ile nakil hazırlığı yapılan gruplar arasında hastaların ve vericilerin yaş ortalamaları, nakil yaşı, hasta cinsiyeti, verici cinsiyeti, alıcı-vericide cinsiyet uyumu açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. AML ve MDS olguları içeren Scott BL. ve arkadaşlarının çalışmasında bizim çalışmamız ile benzer şekilde MA HR ile İYHR alan olgular karşılaştırıldığında hasta yaşı, cinsiyeti açısından bir farklılık saptanmamıştır (492). MDS ve AML tanılı olguları içeren başka bir çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak MA HR kullanılan grupta, İYHR grubu ile karşılaştırıldığında ortalama nakil yaşı düşük saptanmıştır (493). Marks DI. ve arkadaşlarının ALL tanı grubunu içeren çalışmasında bizim çalışmadan farklı olarak MA HR alan grupta ortalama nakil yaşı küçük saptanmıştır (494). Aynı çalışmada bizim çalışmamız ile benzer şekilde hasta cinsiyeti ve alıcı-verici cinsiyet uyumu açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (494). Çalışmamızda gruplar arasında HCT-CI ve kök hücre kaynağı açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. AML ve MDS tanılı olguları içeren bir çalışmada bizim çalışmamız ile benzer şekilde gruplar arasında HCT-CI benzer bulunmuştur (492). Başka bir miyeloid hasta grubunu içeren çalışmada ise bizim çalışmamızdan farklı olarak MA HR kullanılan grupta, İYHR grubu ile karşılaştırıldığında HCT-CI anlamlı düşük saptanmıştır (493). ALL tanı grubunu içeren bir çalışmada çalışmamızdan farklı olarak İYHR grubunda diğer gruba göre periferik kök hücre kullanım oranı anlamlı yüksek saptanmıştır (494). Önceki çalışmalarda bizim çalışmamızla benzer şekilde MA HR ile İYHR içeren gruplar arasında GVHH profilaksisi açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (492–494). Olgularımızın takibinde MA HR ile nakil hazırlığı yapılan grupta trombosit engraftmanı daha erken bulunmuştur (sırasıyla 15.56 ± 6.13 , 19.59 ± 7.85). Bundan farklı olarak çalışma grubumuzda nötrofil engraftman süresi benzerdir. AML ve MDS tanılı olguları içeren çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak MA HR kullanılan grupta nötrofil engraftman süresi anlamlı kısa saptanmıştır (sırasıyla %19, %15) (492). Aynı çalışmada çalışmamızdan farklı olarak İYHR kullanılan grupta trombosit engraftman süresi kısa olma eğilimindedir (sırasıyla %13, %16) (492). Çalışmamızda MA HR alan grupta, İYHR grubuna göre GVHH ortaya çıkma zamanı (gün), anlamlı olarak daha kısa saptanmıştır (sırasıyla ortalama 1019.81 ± 437.57 gün; 1846.24 ± 447.64 gün). Bunun yanında çalışmamızda MA HR ile nakil hazırlığı yapılan grupta İYHR grubuna göre akut GVHH görülme sıklığı anlamlı olarak

artmıştır (sırasıyla %76.5, %39.6). Ancak gruplar arasında akut GVHH grade, kronik GVHH insidansı ve kronik GVHH skoru açısından farklılık saptanmamıştır. AML ve MDS tanılı olguları içeren Scott BL. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, grade II-IV akut GVHH insidansında MA HR kullanılan grupta artış olduğu bildirilmiştir (492). Aynı çalışmada, bizim çalışmamızdan farklı olarak MA HR alan grupta diğer grupla karşılaştırıldığında kronik GVHH insidansında anlamlı bir artış gösterilmiştir (sırasıyla %64, %47) (492). Sibai H. ve arkadaşlarının MDS ve AML tanılı olguyu içeren çalışmasında, bizim çalışmamızla benzer şekilde gruplar arasında kronik GVHH insidansı benzer bulunurken bizim çalışmadan farklı olarak gruplar arasında akut GVHH insidansında da anlamlı farklılık bulunmamıştır (493). Marks DI. ve arkadaşlarının ALL tanılı geniş olgu serisini içeren çalışmasında gruplar arasında grade II-IV akut GVHH insidansında anlamlı farklılık saptanmazken bizim çalışmamızla benzer şekilde gruplar arasında kronik GVHH insidansı benzer bulunmuştur (494). Çalışmamızda MA rejim kullanılan grupta OS, İYHR grubuna göre kısa olma eğilimindedir (sırasıyla ortalama 59.56 ± 13.23 ve 71.43 ± 13.88 ay). Bu bulgudan farklı gruplarımız arasında PFS benzer bulunmuştur. Scott BL. ve arkadaşlarının çalışmasında AML ve MDS grubunu içeren total kohortunda çalışmamızdan farklı olarak MA HR ile İYHR kullanılan olgular arasında OS benzer olmasına rağmen MA HR grubunda PFS anlamlı uzun saptanmıştır (492). Sibai H. ve arkadaşlarının MDS ve AML tanılı olguyu içeren çalışmasında çalışmamızdan farklı olarak gruplar arasında OS benzer bulunmuştur (493). Marks DI. ve arkadaşlarının ALL tanılı olguları içeren çalışmasında, çalışmamızla benzer şekilde gruplar arasında PFS benzer olmasına rağmen çalışmamızdan farklı olarak OS de benzer bulunmuştur (494). Çalışmamızda MA HR grubunda İYHR grubuna göre mortalite oranı daha yüksek saptanmasına rağmen nüks, yüzüncü gün mortalite ve ölüm nedeni (nüks, NİM) arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Scott BL. ve arkadaşlarının çalışmasında AML ve MDS grubunu içeren olgu grubunda MA HR grubunda NİM, diğer gruba göre anlamlı yüksek bulunmuştur (492). Sibai H. ve arkadaşlarının MDS ve AML tanılı olgu serisini içeren çalışmasında gruplar arasında relaps dışı mortalite benzer olmasına rağmen çalışmamızdan farklı olarak İYHR kullanılan grupta relaps oranı diğer gruba göre yüksek saptanmıştır (493). Marks DI. ve arkadaşlarının ALL tanılı olguları içeren çalışmasında, gruplar arasında NİM oranı benzer olmakla beraber çalışmamızla paralel olarak relaps oranında anlamlı bir fark saptanmamıştır (494). MA HR ile İYHR arasında literatürde rastlamadığımız ek parametreler karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında nakil öncesi hastada ve vericide CMV IgG pozitifliği, alıcı-vericide CMV uyumu, ABO uyum, CD 34+ hücre miktarı, TNC sayısı, CMV ortaya çıkma zamanı ve enfeksiyon sayısı, CMV viremisi, CMV enfeksiyonu, CMV hastalığı, VOH varlığı açısından istatistiksel anlamlı bir fark

saptanmamıştır. Çalışmamızda benign hastalık grubunda miyeloid ve lenfoid malignite grubu ile karşılaştırıldığında İYHR kullanım oranı yüksek olma eğilimindedir. Bunu, benign hastalık grubundaki tüm olgulara İYHR kullanmamıza bağlayabiliriz. Çalışmamızda MA kullanılan grupta İFİ sıklığı, İYHR kullanılan gruba göre yüksek olma eğilimindedir (sırasıyla %72.9, %47.1). AHKHN olgularımız arasında MA rejim kullanılan grupta İYHR grubuna göre GFS daha kısa bulunmuştur (sırasıyla ortalama 1019.81 ± 437.57 , 1846.24 ± 447.64 gün). Sonuç olarak MA HR ile İYHR'ni birebir karşılaştıran prospektif randomize tek bir çalışma vardır (496). Bugüne kadar yapılan çalışmaların hemen tamamı retrospektif çalışmalardır. CIBMTR ve EBMT retrospektif analizleri yanında çok merkezli çalışmaların çoğunluğu İYHR ile düşük relaps dışı mortalite bildirmesine rağmen bu avantaj artmış relaps oranı nedeni ile ortadan kaybolmaktadır (133,177,493–495). İYHR çoğunlukla yaşı ileri, komorbiditesi olan olgulara uygulandığı için nakil ilişkili toksisite ve mortalite riskinin daha yüksek olması beklenmektedir. Bu nedenle HR yoğunluğunu karşılaştıran çalışmalar çelişkili sonuçlara neden olabilmektedir. İYHR, çoğunlukla az basamak tedavi almış, GVT etkisinin yüksek olmasını beklediğimiz olgulara tercih edilmektedir. Çalışmaların çoğunluğunda, MA HR ile İYHR karşılaştırılması, AML, MDS ve ALL olgularında yapılmıştır.

ATG profilaksisinin akraba dışı nakillerde hastalık relapsı ve ciddi enfeksiyon riskini arttırmadan, OS'da olumsuz etkiye yol açmadan nakil sonrası 1.yılda kronik GVHH insidansını azalttığına dair randomize çalışmalar bulunmaktadır (298,497,498). Bu çalışmaların bazıları GVHH profilaksisinde tavşan ATG (timoglobulin), bazıları ise ATG-F kullanmıştır. Walker I. ve arkadaşlarının yaptığı randomize, kontrollü, açık uçlu, çok merkezli Faz 3 çalışmasında ortanca takip süresi 12 ay olup akraba dışı nakillerde GVHH profilaksisi olarak tavşan kaynaklı ATG (timoglobulin) 3 günde 4.5 mg/kg dozunda verilmiştir (215). Bu çalışmada gruplar 101 ATG alan ve 102 ATG almayan olarak 2 gruba randomize edilmiştir. Her 2 grup arasında hematolojik hastalık tipi, HR, alıcı ve verici yaşı, HLA uyum derecesi (9/10, 10/10), alıcı cinsiyeti, alıcı-vericide cinsiyet uyumu, HCT-CI, alıcıda CMV IgG pozitifliği, kök hücre kaynağı, CD34 ve TNC sayısı açısından farklılık bulunmamıştır (215). ATG alan grupta nötrofil ve trombosit engraftman süresi ATG almayan gruba göre daha uzun olmasına rağmen istatistiksel fark gözlenmemiştir (sırasıyla 17 gün, 15 gün; 20 gün, 16.5 gün) (215). Aynı çalışmada ATG alan ve almayan gruplar arasında relaps dışı mortalitede (sırasıyla 100 günde %9, %11; 6 ayda %17, %20), relaps oranında (sırasıyla 3 ayda %4, %8; 6 ayda %8, %13), ölüm oranında (12 ayda %25, %35) ve OS'da (100 günde %91, %86, 6 ayda %79, %74) farklılık saptanmamıştır (215). Bu çalışmada ATG profilaksisi alan grupta 30.günde akut GVHH insidansı almayan gruba göre anlamlı düşük saptanmıştır (sırasıyla %22, %37). Bundan farklı

olarak akut GVHH ciddiyeti açısından (grade III veya IV insidansı) gruplar arasında farklılık saptanmamıştır (215). Aynı çalışmada ATG profilaksisi alan grupta kronik GVHH insidansı almayan gruba göre düşük olma eğiliminde olmakla beraber tam bir istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (12 ayda %22, %33). Kronik GVHH ciddiyeti ise ATG alan grupta almayan gruba göre anlamlı düşüktür (%13, %29) (215). Finke J. ve arkadaşlarının HLA tam uyumlu akraba dışı vericiden nakil yapılan hastalarda ATG-F profilaksisini araştıran randomize, açık uçlu, çok merkezli Faz 3 çalışmasında ortalama takip süresi 2 yıl olup 98 ATG-F içermeyen ve 103 ATG-F içeren olguyu içermektedir (298). Bu çalışmadaki hastaların hepsi MA HR almıştır, %82'si periferik kök hücre ve %18'i kemik iliği kökenli nakil olmuştur. ATG-F 20 mg/kg/gün -3, -2, -1.günlerde uygulanmıştır (total doz 60 mg/kg). ATG-F alan ve almayan grup arasında hematolojik hastalık tipi, alıcı ve verici yaşı, alıcı cinsiyeti, alıcı-vericide cinsiyet uyumu, HR, kök hücre kaynağı açısından benzerdir (298). Bu çalışmada ATG-F alan grupta nötrofil engraftman süresi, ATG-F almayan gruba göre daha uzun bulunmuştur (sırasıyla ortalama 26 gün, 19 gün). Ayrıca ATG-F profilaksisi olan grupta trombosit engraftman süresi, ATG-F profilaksisi olmayan gruba göre uzun saptanmıştır (sırasıyla ortalama 37 gün, 20 gün) (298). Aynı çalışmada, ATG-F olan grupta akut GVHH grade III-IV insidansı, ATG-F almayan gruba göre düşük olma eğilimindedir (sırasıyla %11.7, %24.5). ATG-F grubunda akut GVHH grade II-IV insidansı, ATG-F almayan gruba göre anlamlı düşüktür (sırasıyla %33, %51). ATG-F grubunda 2 yıllık kronik GVHH sıklığı, ATG-F olmayan gruba göre anlamlı düşüktür (sırasıyla %30.8, %58.8). Bunun yanı sıra, ATG-F profilaksisi grubunda diğer gruba göre ekstensif kronik GVHH insidansı daha düşüktür (sırasıyla %12.2, %42.6) (298). Aynı çalışmada ATG alan ve almayan gruplar arasında relaps dışı mortalite (sırasıyla 100 günde %10.7, %13.3; 2 yılda %19.6, %28.9), relaps oranı (sırasıyla 2 yılda %28.9, %23.6), PFS (sırasıyla 2 yıllık %51.6, %47.5) ve OS'da (sırasıyla %59.2, %51.9) farklılık saptanmamıştır (298). Ölüm oranı ise ATG-F almayan grupta diğer gruba göre hafif yüksektir (sırasıyla %15.3, %11.7). Ayrıca, ATG-F grubunda, ATG-F almayan gruba göre CMV enfeksiyonu insidansı daha yüksek saptanmıştır (sırasıyla %53.8, %29.5) (298). Çalışmalardaki yazarlar, ATG-F grubunda CMV insidansında artış olmasını büyük oranda ATG-F grubundaki yüksek orandaki CMV seropozitifliğe bağlı olduğunu vurgulamıştır (seropozitiflik sırasıyla %53.8, %29.5)(298). Son dönemde yapılan bir EBMT çalışmasında malign hematolojik hastalığı olan 205 akraba dışı nakilde tavşan kaynaklı ATG profilaksisinin (timoglobulin) etkisi araştırılmıştır (499). Olgular ATG almayan ve HLA tam uyumlu akraba dışı vericiden nakil olanlar (n=53), HLA tam uyumlu olmayan ve 6 mg/kg ATG alanlar (n=77) ve HLA tam uyumlu olan ve 4.5 mg/kg ATG alanlar (n=75) olarak üçe ayrılmıştır (499). Olgular arasında alıcı ve verici yaşı, hastalık tipi, hastalık evresi, alıcı-verici

cinsiyet uyumu, alıcı-verici ABO uyumu, mononükleer hücre sayısı, CD34 hücre sayısı, kök hücre kaynağı veya ortanca takip süresi açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (499). Her 3 grup arasında nötrofil ve trombosit engraftman süreleri açısından da fark gözlenmemiştir (499). ATG profilaksisi almayan HLA tam uyumlu vericiden nakil yapılan olgularda grade II-IV akut GVHH insidansı, HLA tam uyumlu vericiden nakil yapılan ve ATG profilaksisi alan (4.5 mg/kg) gruba göre anlamlı yüksektir (100 günde %37.7, %18.7). Her 3 grup arasında kronik GVHH sıklığında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Fakat ATG profilaksisi almayan HLA tam uyumlu vericiden nakil yapılan olgularda orta/ağır kronik GVHH insidansı, HLA tam uyumlu vericiden nakil yapılan ve ATG profilaksisi alan (4.5 mg/kg) gruba göre anlamlı yüksektir (sırasıyla 5 yılda %31.9, %16.6). ATG profilaksisi almayan HLA tam uyumlu vericiden nakil yapılan olgularda orta/ağır kronik GVHH insidansı, HLA tam uyumlu olmayan vericiden nakil olan ve 6 mg/kg ATG alanlar grupla benzerdir (sırasıyla 5 yılda %31.9, %24.2) (499). Her 3 grup arasında 5 yıllık relaps insidansı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. HLA tam uyumlu vericiden nakil yapılan ve ATG profilaksisi alan (4.5 mg/kg) grupta, ATG profilaksisi almayan HLA tam uyumlu vericiden nakil yapılan grup ve HLA tam uyumlu nakil olmayan ve 6 mg/kg ATG alan gruba göre NİM anlamlı düşüktür (sırasıyla %9.3, %35.9, %25.1). ATG profilaksisi almayan HLA tam uyumlu vericiden nakil yapılan grupta 5 yıllık OS, ATG profilaksisi alan HLA tam uyumlu vericiden nakil yapılan gruba (4.5 mg/kg) ve ATG profilaksisi alan HLA uyumsuz vericiden nakil yapılan gruba (6 mg/kg) göre anlamlı kısadır (sırasıyla %41.5, %68.3, %60). 5 yıllık OS, ATG profilaksisi alan HLA tam uyumlu vericiden nakil yapılan grup (4.5 mg/kg) ve ATG profilaksisi alan HLA uyumsuz vericiden nakil yapılan grup (6 mg/kg) arasında benzerdir (499). ATG profilaksisi almayan HLA tam uyumlu vericiden nakil yapılan grupta 5 yıllık PFS, HLA tam uyumlu vericiden nakil yapılan gruba (4.5 mg/kg) göre anlamlı kısadır (sırasıyla %37, %63.6). ATG profilaksisi almayan HLA tam uyumlu vericiden nakil yapılan grupta 5 yıllık GFS, ATG profilaksisi alan HLA tam uyumlu vericiden nakil yapılan grup (4.5 mg/kg) ve ATG profilaksisi alan HLA uyumsuz vericiden nakil yapılan gruba (6 mg/kg) göre anlamlı kısadır (sırasıyla %28.3, %52.1, %47). ATG profilaksisi alan HLA tam uyumlu vericiden nakil yapılan grup (4.5 mg/kg) ve ATG profilaksisi alan HLA uyumsuz vericiden nakil yapılan grup (6 mg/kg) arasında GFS benzerdir. Çok değişkenli analizde ATG kullanımının, OS ve GFS üzerine olumlu etkisi vardır (499). ATG-F ile timoglobulin profilaksisini karşılaştıran randomize bir çalışma yoktur. Polverelli N ve arkadaşları, retrospektif olarak akraba dışı vericiden nakil yapılan 77 hastada ATG-F (n=46) ile timoglobulin (n=31) profilaksisini karşılaştırmıştır (500). Timoglobulin 7.5 mg/kg ve ATG-F 30 mg/kg total dozda kullanılmıştır. Her 2 grup arasında yaş, cinsiyet, hastalık tipi, HLA

uyumu, kök hücre kaynağı, CD34 ve CD3 sayısı, HR (MA/İYHR) ve ortanca takip süresi açısından anlamlı fark saptanmamıştır (500). ATG-F alan grupta timoglobulin alan grup ile karşılaştırıldığında verici cinsiyetinin kadın olma sıklığı anlamlı yüksektir (sırasıyla %65, %26). Her 2 grup arasında nötrofil engraftman süresi açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. ATG-F alan grupta trombosit engraftman süresi, timoglobulin alan gruba göre anlamlı uzundur (sırasıyla 23 gün, 16 gün). ATG-F alan grup ile timoglobulin alan grup karşılaştırıldığında akut GVHH ve kronik GVHH insidansı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (sırasıyla %57, %61; %26, %31). Orta-ağır kronik GVHH sıklığı ATG-F profilaksisi grubunda timoglobulin grubuna göre anlamlı düşük saptanmıştır (sırasıyla %8, %23). ATG-F ve timoglobulin grubunda CMV reaktivasyon oranı benzerdir (sırasıyla %57, %71). Aynı çalışmada ATG-F alan ve timoglobulin alan gruplar arasında relaps oranı (sırasıyla 2 yılda %38, %32), NİM (sırasıyla 2 yılda %19, %20) ve OS'da (sırasıyla ortanca 40 ay, 36 ay) farklılık saptanmamıştır. ATG-F alan grupta 2 yıllık GFS, timoglobulin grubuna göre anlamlı uzun bulunmuştur (sırasıyla %67.4, %41.9) (500). Bu çalışmanın retrospektif olması kısıtlayıcı özelliği olmasına rağmen bu çalışmada ATG-F alan grupta orta-ağır kronik GVHH insidansının daha düşük olması ve GFS'in daha uzun olması nedeni ile yazarlar ATG-F'un daha yararlı etkisi olduğunu vurgulamıştır (500). Ortalama takip süresi 31.90 ± 41.82 ay olan çalışmamızda olguların %64.6'sında ATG-F içeren rejim kullanılmıştır. Polverelli N ve arkadaşlarının çalışmasındaki doza benzer şekilde akraba dışı vericiden nakil yapılan olgularımızda rutin klinik pratiğimizdeki ATG-F dozu 10 mg/kg/gün 3 gündür (total 30 mg/kg) (500). ATG profilaksisi alan grubumuzda almayan gruba göre İYHR kullanım sıklığı anlamlı yüksek saptanmıştır (sırasıyla %38.1, %4.3). Benign hastalık grubunda miyeloid ve lenfoid malignite grubu ile karşılaştırıldığında ATG profilaksisi alma oranı, ATG profilaksisi almadan tedavi edilme sıklığına göre yüksek olma eğilimindedir (sırasıyla %38.1, %4.3; %64.3, %56.5; %21.4, %43.5). Bunu ATG profilaksisini Ekim 2014 sonrasında akraba dışı nakillerde tüm hastalık grubuna uygulayıp o tarihten önce sadece benign hastalık grubuna uygulamamıza bağlayabiliriz. ATG profilaksisi alan ve almayan gruptaki hastalarımızın ve vericilerin yaş ortalamaları, nakil yaşı, hasta cinsiyeti, verici cinsiyeti, alıcı-vericide cinsiyet uyumu, nakil öncesi hastada ve vericide CMV IgG pozitifliği, alıcı-vericide CMV uyumu, HLA uyumu, kök hücre kaynağı, ABO uyum, CD 34+ hücre miktarı, TNC sayısı benzer dağılım göstermektedir. Literatürde yer alan randomize çalışmadan farklı olarak ATG verilen hasta grubumuzda HCT-CI daha yüksek saptanmıştır (sırasıyla 1.85 ± 1.58 , 0.78 ± 1.04) (215). Çalışmamızda olguların takibinde ATG-F profilaksisi alan ve almayan olgu grubumuzda, CMV ortaya çıkma zamanı ve enfeksiyon sayısı, GVHH ortaya çıkma zamanı, nakil sonrası takip süresi açısından

istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Çalışmamızda önceki bazı çalışmalarla benzer şekilde ATG profilaksisi alan ve almayan grup arasında kronik GVHH görülme sıklığı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (sırasıyla %42.9, %52.2) (215,499). Bu bulgu, ATG profilaksisi alan grupta kronik GVHH sıklığının azaldığını bildiren Finke J. ve arkadaşlarının yaptığı Faz 3 çalışmasından farklıdır (298). ATG profilaksisi alan olgu grubumuzda önceki çalışmalarla benzer şekilde ATG profilaksisi almayan gruba göre ağır kronik GVHH sıklığı anlamlı düşük saptanmıştır (%33.4, %91.7) (298,499). Çalışmamızda ATG profilaksisi alan ve almayan grup arasında, akut GVHH sıklığı ve akut GVHH grade açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Walker I. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ATG profilaksisi alan grupta çalışmamızla benzer şekilde GVHH ciddiyeti açısından (grade III veya IV insidansı) gruplar arasında farklılık saptanmamasına rağmen çalışmamızdan farklı olarak ATG profilaksisi alan grupta akut GVHH insidansı, almayan gruba göre anlamlı düşük saptanmıştır (215). Başka çalışmalarda çalışmamızdan farklı olarak ATG profilaksisi almayan grupta akut GVHH grade II-IV insidansı yüksek bulunmuştur (a, e). Çalışmamızda Finke J. ve arkadaşlarının çalışması ile benzer şekilde ATG kullanılan grupta ölüm oranı, ATG kullanılmayan gruba göre anlamlı düşüktür (sırasıyla %47.6, %78.3) (298). Bu bulgu, ATG profilaksisi alan ve almayan grup arasında ölüm oranında değişiklik bildirmeyen Walker I. ve arkadaşlarının çalışmasından farklıdır (215). Çalışmamızda ATG-F profilaksisi alan ve almayan grup arasında relaps oranında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu bulgu, önceki çalışmalarla benzerdir (215,298,499). Çalışmamızda ATG profilaksisi alan grup ile almayan grup arasında nötrofil ve trombosit engraftman süresi açısından Walker I. ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile benzer şekilde fark gözlenmemiştir (215). Walker I. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada profilaksi olarak timoglobulin kullanılırken bizim çalışmamızda profilaksi olarak ATG-F kullanılmıştır (215). Çalışmamızda ATG-F dozu 10 mg/kg/gün 3 gün (total doz 30 mg/kg) olup Finke J. ve arkadaşlarının çalışmasında profilaksi dozu ATG-F dozu 20 mg/kg/gün 3 gündür (total doz 60 mg/kg). Finke J. ve arkadaşlarının çalışmasında bizim çalışmamızdan farklı olarak ATG-F profilaksisi alan grupta nötrofil ve trombosit engraftman süresi, almayan gruba göre anlamlı uzun bulunmuştur (298). Çalışmamızda ATG profilaksisinin OS, PFS ve GFS üzerine etkisi gösterilmemiştir. Walker I. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bizim bulgumuz ile benzer şekilde ATG-F profilaksisi alan grupta OS'da farklılık yaratmamıştır (215)). Finke J. ve arkadaşlarının yaptığı Faz 3 çalışmasında, bizim çalışmamız ile benzer şekilde ATG-F alan ve almayan grup arasında OS ve PFS açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (298). Luo Y. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, çalışmamızdan farklı olarak ATG kullanımının OS, PFS ve GFS üzerine olumlu etkisi gösterilmekle beraber çok değişkenli analizde de OS ve GFS üzerine

olumlu etki devam etmektedir (499). Çalışmamızda ATG-F profilaksisi alan ve almayan gruplar arasında CMV viremisi, CMV enfeksiyonu ve CMV hastalığı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu bulgudan farklı olarak Finke J. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ATG-F grubunda, ATG-F almayan gruba göre CMV enfeksiyonu insidansı daha yüksek saptanmıştır (298). Aynı çalışmadaki yazarlar, ATG-F grubunda CMV insidansında artış olmasını büyük oranda ATG-F grubundaki CMV seropozitifliğinin yüksek oranda olmasına bağlamıştır (298). Çalışmamızda ATG profilaksisi alan ve almayan grup arasında, İFİ sıklığı, VOH sıklığı, yüzüncü gün mortalite, ölüm nedeni açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. ATG alan hasta grubumuzda VOH tanılı hastalarda defibrotid tedavisinde 40 mg/kg/gün kullanım sıklığı, ATG almayan gruba göre anlamlı yüksektir (%100, %50). Bunu, 2014 yılından sonra VOH profilaksisi olarak 25 mg/kg/gün dozunda defibrotid kullanımımız ve rutin ATG profilaksimiz nedeni ile, ATG alan grupta VOH tanısı konulduğu zaman defibrotid dozunu 40 mg/kg/güne arttırmamıza bağlıyoruz.

Akut GVHH, AHKHN sonrasında mortaliteye sebep olan en ciddi komplikasyonların başında gelmektedir (280). Yang F. ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli çalışmada, akraba dışı vericiden nakil yapılan 1824 olgu üzerinden GVHH gelişimi için risk faktörleri araştırılmıştır (501). Olguların %44.8'ine (n=757) HLA tam uyumlu akraba dışı vericiden nakil, %34.9'una (n=591) HLA 9/10 uyumlu ve %20.3'üne (n=476) ise 2 veya daha fazla lokusta uyumsuzluğa sahip vericiden nakil yapılmıştır. Hastalık dağılımlarına bakıldığı zaman en sık tanılar AML, ALL ve KML'dir (sırasıyla %31.5, %25.9, %25.1). Olguların %64.5'ine ATG profilaksisi uygulanmıştır. Ortanca takip süresi 20.7 ay olan bu çalışmada olguların %49.2'sinde (n=899) akut GVHH gelişmiştir (501). Akut GVHH en sık tutulum bölgeleri cilt olmakla birlikte bunu GİS, ardından cilt+GİS tutulumu izlemektedir. Akut GVHH gelişen ve gelişmeyen grup arasında verici yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yokken, hasta yaş ortalamaları akut GVHH grubunda daha düşük saptanmıştır (sırasıyla 26.7 ± 11.54 , 28.05 ± 11.54) (501). Akut GVHH olan ve olmayan olgular arasında alıcı-verici cinsiyet uyumu açısından bir fark saptanmamıştır. CD34 hücre sayısı ve TNC miktarı her iki grupta da benzerdir. Hastalık dağılımlarına bakıldığı zaman KML tanılı olgularda akut GVHH insidansı yüksek olma eğilimindedir (sırasıyla %27.7, %22.5) (501). Nakil öncesinde ileri hastalık grubunda akut GVHH gelişme olasılığı daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla %10.7, %6.9) (501). Akut GVHH gelişen grupta, gelişmeyen gruba göre ATG profilaksisi kullanma oranı anlamlı düşüktür (sırasıyla %57.3, %71.2) (501). Akut GVHH gelişen ve gelişmeyen olgular arasında relaps açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Akut GVHH gelişen grupta, gelişmeyen gruba kıyasla ölüm oranı daha yüksek saptanmıştır (sırasıyla %27.1, %21.1). Grade

III-IV akut GVHH’ında OS, grade II-III akut GVHH tanılı olan ve akut GVHH gelişmeyen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı kısa saptanmıştır(501). Çok değişkenli analizde HLA-A lokusundaki uyumsuzluk, akut GVHH ile ilişkili bulunmasına rağmen akut GVHH grade ile herhangi bir ilişkisi bulunmamıştır (501). Bu çalışmada akut GVHH gelişen grupta PFS, akut GVHH gelişmeyen gruba göre anlamlı kısa saptanmıştır (sırasıyla 60 ay, 69.6 ay) (501). Flowers ME. ve arkadaşlarının çalışmasında, NIH konsensus kriterlerine göre GVHH için risk faktörleri tanımlanmıştır. Bu çalışmaya 2941 olgu dahil edilmiştir (401). Bu olguların 1387’si akraba dışı vericilerden nakil olmuştur (%47.2). Akraba dışı vericilerin 780’i (%56.2) HLA tam uyumlu akraba dışı, 607’i (%43.8) HLA uyumsuz akraba dışı vericilerden oluşmuştur. Tüm kohortta kemik iliği kökenli kök hücre nakli oranı %66’dır. Bu çalışmada 6 ayda kümülatif grade II-IV akut GVHH insidansı %80’dir. Grade II-IV akut GVHH ortaya çıkma zamanı nakilden sonra ortalama 20 gündür (3-711). İleri verici yaşı akut GVHH ile ilişkili bulunurken bu çalışmada hasta yaşının herhangi bir etkisi gösterilememiştir. Çok değişkenli analizde erkek hastaya kadın verici olmak, TBI kullanımı, akut GVHH için risk faktörleri olmakla beraber ATG profilaksisi ve KML tanısı, akut GVHH için azalmış risk faktörleridir. Bu çalışmada, HLA uyumsuzluğu, orta ve yüksek grade akut GVHH ile ilişkili bulmuştur (401). Jagasia M. ve arkadaşlarının retrospektif, çok merkezli çalışmasında, 3191’i HLA tam uyumlu akrabadan ve 2370’i akraba dışı vericiden olmak üzere 5561 hasta incelenmiştir (280). Akut GVHH grade belirlenmesinde IBMTR kriterleri kullanılmış olup akraba dışı vericiden nakil olan olgularda grade B-D ve grade C-D akut GVHH insidansı sırasıyla %59 ve %32 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada alıcı ve verici yaşı ve cinsiyet uyumsuzluğu akut GVHH ile ilişkili bulunmamıştır. Fakat aynı çalışmada kadın vericiden nakil olan erkek alıcılarda grade C-D akut GVHH riskinin arttığı, kötü sağkalım ile ilişkili olduğu ve artmış NİM ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada MA HR, TBI bazlı rejim kullanılan ve kök hücre kaynağı periferik kök hücre olan olgularda, diğer gruplara göre daha yüksek grade B-D akut GVHH insidansı saptanmıştır. TAK+MTX alan grupta CSA+MTX profilaksisi alan gruba göre grade B-D akut GVHH sıklığı anlamlı düşük saptanmıştır. KML tanılı olgularda grade B-D akut GVHH insidansı yüksek saptanmıştır. Bunun yanında HLA uyumsuz akraba dışı vericiden nakil yapılan olgularda grade B-D akut GVHH insidansı anlamlı yüksek saptanmıştır. Bu çalışmada akraba dışı vericiden nakil yapılan olgularda verici veya alıcıdaki nakil öncesi CMV seropozitifliği akut GVHH insidansı üzerine etkili bulunmamıştır (280). Çalışmamızda akut GVHH derecelendirmesi Modifiye Seattle Glucksberg kriterleri kullanılarak yapılmıştır (286). Olgularımızın %50.8’inde akut GVHH gelişmiştir. Akut GVHH gelişen hastaların 19’unun (%57.6) Grade I ve IV’ünün (%42.4) Grade II-IV akut GVHH olduğu saptanmıştır. Oldukça geniş akraba dışı

vericiden nakil yapılan olgu serisini içeren bir çalışmada akut GVHH insidansı %49.2 olmakla beraber bu oran bizim çalışmamız ile benzerdir (501). Başka bir geniş olgu serisini içeren çalışmada akraba dışı nakil sonrasında grade B-D ve grade C-D akut GVHH insidansı sırasıyla %59 ve %32 olarak saptanmıştır (280). Akut GVHH gelişen olgularımızda en sık tutulum yeri tek başına cilt tutulumu (%60.6) olmakla beraber bunu cilt+karaciğer+GİS tutulumu (%18.2) ve ardından cilt ile birlikte GİS tutulumu (%9.1) izlemiştir. Yang F. ve arkadaşlarının çalışmasında, çalışmamızla benzer şekilde akut GVHH en sık tutulum bölgesi cilttir (501). Bu çalışmada diğer sık tutulum bölgeleri GİS, ardından cilt+GİS birlikteliğidir (501). Çalışmamızda akut GVHH var olan grup ile olmayan grup arasında hasta yaşı, nakil yaşı ve verici yaşı arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Yang F. ve arkadaşlarının çalışmasında, akut GVHH gelişen ve gelişmeyen grup arasında verici yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yokken, çalışmamızdan farklı olarak ortalama hasta yaşı akut GVHH grubunda daha düşük saptanmıştır (501). Başka bir çalışmada, çalışmamızdan farklı olarak ileri verici yaşı, akut GVHH ile ilişkili bulunurken çalışmamızla benzer şekilde hasta yaşının herhangi bir etkisi gösterilememiştir (401). Jagasia M. ve arkadaşlarının çalışmasında, çalışmamızla benzer şekilde alıcı ve verici yaşı ile akut GVHH arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (280). Çalışmamızda akut GVHH olan ve olmayan grup arasında hasta cinsiyeti, alıcı-verici arasında cinsiyet uyumu açısından anlamlı bir fark gözlenmezken akut GVHH olan grupta kadın verici cinsiyet sıklığı anlamlı yüksek saptanmıştır (sırasıyla %53.1, %25.8). Bununla benzer şekilde, Flowers ME. ve arkadaşlarının çalışmasında, çok değişkenli analizde erkek hastaya kadın verici olmak, akut GVHH için önemli risk faktörü olarak bildirilmiştir (401). Yang F. ve arkadaşlarının çalışmasında, çalışmamızla benzer şekilde akut GVHH olan ve olmayan olgular arasında alıcı-verici cinsiyet uyumu açısından bir fark saptanmamıştır (501). Çalışmamızda akut GVHH olan ve olmayan gruplar arasında CD34 ve TNC sayısı açısından fark gözlenmezken bulgularımız Yang F. ve arkadaşlarının çalışması ile benzerdir (501). Kısıtlı sayıda yapılan bazı çalışmalarda ise CD34+ kök hücre miktarı ile akut GVHH arasında ilişki bulunmuştur (283,502). Çalışmamızda en sık hastalık grubunu AML (%35.4), ALL (%18.5) ve MDS (%16.9) oluşturmakla beraber KML sıklığı %7.7'dir. Çalışmamızda hastalık gruplarına göre bakıldığında miyeloid malignitelerde akut GVHH sıklığı, lenfoid malignite ve benign hastalık grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı yüksektir (sırasıyla %75.8, %24.2, %46.8). Yang F. ve arkadaşlarının çalışmasında hastalık dağılımlarına bakıldığı zaman en sık tanılar AML, ALL ve KML'dir (sırasıyla %31.5, %25.9, %25.1). Hastalık dağılımlarına bakıldığı zaman KML tanılı olgularda akut GVHH insidansı yüksek olma eğilimindedir (sırasıyla %27.7, %22.5) (501). Jagasia M. ve arkadaşlarının çalışmasında KML tanılı olgularda grade B-D akut

GVHH insidansı yüksek saptanmasına rağmen Flowers ME. ve arkadaşlarının çalışmasında KML tanısı, akut GVHH için azalmış risk faktörü olarak bildirilmiştir (280,401). Bazı çalışmalarda kök hücre kaynağının (periferik kan, kemik iliği) AHKHN üzerine etkileri araştırılmıştır (503–514). Çoğu çalışma periferik kök hücre ile kronik GVHH ilişkisini ortaya koyarken birkaç çalışmada periferik kök hücrenin akut GVHH insidansını arttırdığı saptanmıştır (512,514). Çalışmamızda olguların %90.2'sinde periferik kök hücre kullanılmıştır. Akut GVHH olan ve olmayan olgularımız arasında kök hücre kaynağı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Çalışmamızda MA HR ile nakil yapılan grupta akut GVHH sıklığı anlamlı artmış saptanmıştır (sırasıyla %87.8, %59.4). Birçok çalışmada akut ve kronik GVHH üzerine HR yoğunluğunun etkisi araştırılmıştır (517–519). Bu çalışmaların çoğunluğunda MA HR'nin akut GVHH riskini arttığı gösterilmiştir. Jagasia M. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada akraba dışı vericiden nakil yapılan olguların %54'ünde kök hücre kaynağı periferik kök hücredir (280). Bu çalışmada, MA HR, TBI bazlı rejim kullanılan ve kök hücre kaynağı periferik kök hücre olan olgularda, diğer gruplara göre daha yüksek grade B-D akut GVHH insidansı saptanmıştır (280). Mert Erciyestepe'nin İpek Yönel Hindilerden'in danışmanlığında Temmuz 2020'deki İç Hastalıkları uzmanlık tezinde 165 akraba+akraba dışı vericiden AHKHN yapılmış olguyu içeren (%33.3'ü akraba dışı) çalışmasında, çalışmamızla benzer şekilde MA HR'nin akut GVHH riskini arttığı gösterilmiştir (518). Çalışmamızda olgularımızın %98.4'ünde CSA bazlı GVHH profilaksisi kullanılmıştır. Çalışmamızda akut GVHH olan ve olmayan gruplar arasında GVHH profilaksisi açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Jagasia M. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada TAK bazlı GVHH profilaksisi alan grupta (%48), CSA bazlı GVHH profilaksisi alan gruba göre (%51) grade B-D akut GVHH sıklığı anlamlı düşük saptanmıştır (280). Akut GVHH'nin relaps dışı mortalite ve azalmış yaşam kalitesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (519). Bir çalışmada grade II-IV akut GVHH'nin OS ve PFS üzerine olumsuz etkisi olduğu gösterilmiştir (520). Yang F.ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Grade III-IV akut GVHH'nda OS, grade II-III akut GVHH tanılı olan ve akut GVHH gelişmeyen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı kısa saptanmıştır (280). Bu çalışmada akut GVHH gelişen grupta PFS, akut GVHH gelişmeyen gruba göre anlamlı kısa saptanmıştır (sırasıyla 60 ay, 69.6 ay) (280). Çalışmamızda Mert Erciyestepe'nin tez çalışması ile paralel şekilde akut GVHH ile yüzüncü gün mortalite ve ölüm nedeni arasında bir ilişki bulunmamıştır (518). Çalışmamızda akut GVHH olan grupta nakil sonrası OS daha kısa bulunmuştur (sırasıyla ortalama 35.64 ± 8.83 ve 104.12 ± 20.92 ay). Mert Erciyestepe'nin İç Hastalıkları uzmanlık tezinde akraba+akraba dışı vericiden AHKHN yapılmış olguyu içeren çalışmasında, akut GVHH tanılı olgularda ölüm oranı %67.7 iken, akut GVHH olmayan grupta %43 olup istatistiksel olarak anlamlıdır (518).

Sadece akraba dışı vericiden nakil yapılmış olan olguları içeren çalışmamızda akut GVHH olan grupta, olmayan gruba göre ölüm oranı anlamlı yüksektir (sırasıyla %75.8, %40.6). Ölüm oranı ve sağkalım üzerine olan bulgular literatürle benzerdir. Çalışmamızda akut GVHH olan ve olmayan olgular arasında relaps oranı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Çalışmamızla benzer şekilde Yang F. ve arkadaşlarının çalışmasında gruplar arasında relaps açısından anlamlı bir fark saptanmazken akut GVHH gelişen grupta, ölüm oranı daha yüksek saptanmıştır (501). Aynı çalışmada, grade III-IV akut GVHH’ında OS, grade III-IV akut GVHH tanılı olan ve akut GVHH gelişmeyen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı kısa saptanmıştır (501). Çalışmamızda akut GVHH gelişmeyen olgularda OS, grade I akut GVHH ve grade II-IV akut GVHH gruplarına kıyasla uzun bulunmuştur (sırasıyla ortalama 104.12 ± 20.92 ; 42.54 ± 12.79 ve 21.92 ± 12.98 ay). Yang F. ve arkadaşlarının çalışmasında, akut GVHH olan AHKHN olgularında PFS, akut GVHH ile komplike olmayan olgulara göre belirgin kısa bulunmuştur (501). Ülkemizde yakın zamanda yapılan bir tez çalışmasında bu veri ile paralel olarak akut GVHH grubunda PFS belirgin kısa bulunmuştur (518). Çalışmamızda akut GVHH olan AHKHN olgularında PFS, akut GVHH ile komplike olmayan olgulara göre) kısa olma eğilimindedir (sırasıyla ortalama 34.46 ± 8.90 ve 94.50 ± 22.82 ay). Jagasia M. ve arkadaşlarının çalışmasında akraba dışı vericiden nakil yapılan olgularda verici veya alıcıdaki nakil öncesi CMV seropozitifliği, akut GVHH insidansı üzerine etkili bulunmamıştır (280). Bu çalışma ile benzer şekilde akut GVHH gelişen ve gelişmeyen olgularımız arasında nakil öncesi alıcı ve vericide CMV IgG pozitifliği, alıcı ve verici nakil öncesinde CMV durumu açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Finke J ve arkadaşlarının çalışmasında ATG kullanımının akut GVHH sıklığını azalttığı gösterilmiştir (298). Bundan farklı olarak Mert Erciyestepe’nin tez çalışmasında olduğu gibi bizim çalışmamızda da akut GVHH ile komplike olan ve olgular arasında ATG profilaksisi sıklığı açısından bir fark saptanmamıştır (518). Çalışmamızda akut GVHH grubunda VOH profilaksisinde defibrotid kullanım oranı diğer gruba göre yüksek saptanmıştır (sırasıyla %63.6, %37.5). VOH profilaksisinde defibrotid kullanımının doku hasarını azalttığı ve akut GVHH riskini azaltabildiğini destekleyen kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır (521). Çalışmamızda VOH profilaksisi, VOH riski yüksek olan gruba uygulanmaktadır. VOH riski yüksek olan grupta indirekt olarak akut GVHH riskinin de yüksek olduğu, o nedenle VOH profilaksisi olarak defibrotid kullanılan yüksek riskli grubun dolaylı olarak akut GVHH gelişim riski yüksek olan grupla ilişkili olabileceğini düşünüyoruz. Çalışmamızda akut GVHH ile komplike olan ve olmayan arasında VOH sıklığı ve VOH tedavisi açısından anlamlı bir fark yoktur. Geniş olgu serisini içeren bir çalışmada akut GVHH insidansı ve ciddiyetinin yüksek HCT-CI skoru ile artış gösterdiği bildirilmiştir (522). Bizim

çalışmamızda bu bulgudan farklı ancak önceki bir tez çalışması ile benzer şekilde akut GVHH olan grupta HCT-CI ve HCT-CI skor dağılımı akut GVHH olmayan gruptan farklı bulunmamıştır (518,522). Bunun yanında, Mert Erciyestepe'nin tez çalışması ile benzer şekilde çalışmamızda akut GVHH ile nötrofil ve trombosit engraftman süreleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bacigalupo ve arkadaşlarının yaptığı sadece HLA tam uyumlu kardeş nakillerini içeren bir çalışmada çok değişkenli analizde, minor kan grubu uyumsuzluğunun ABO kan grubu uyumu olan ve major kan grubu uyumsuzluğu olan gruba kıyasla yüksek akut GVHH ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (523). Ülkemizde akraba+akraba dışı vericilerden nakil olan olguları içeren bir tez çalışmasında akut GVHH olan ve olmayan grup arasında ABO kan grubu uyumunun önemli olmadığı gösterilmiştir (518). Bu çalışmalardan farklı olarak sadece akraba dışı vericileri içeren çalışmamızda akut GVHH olan ile olmayan grup, alıcı-verici arasında ABO uyumu açısından karşılaştırıldığında minör uyumsuzluk olan grupta akut GVHH sıklığı belirgin az saptanmıştır. 163 olguyu içeren bir çalışmada (55 akraba dışı) ciddi akut GVHH'nın İFİ için primer risk faktörü olduğu bildirilmiştir (524). 65 akraba dışı olguyu içeren çalışmamızda bu çalışma ile benzer şekilde akut GVHH olan grupta İFİ sıklığı belirgin yüksek saptanmıştır (sırasıyla %81.8, %50) (Fukuda). Ayrıca bu bulgular, ülkemizde yapılan bir çalışma ile benzerlik göstermektedir (518). 185 olguyu içeren bir çalışmada (12 akraba dışı) akut GVHH tanılı olgularda CMV reaktivasyonu anlamlı yüksek saptanmıştır (525). Çalışmamızda akut GVHH grubunda CMV enfeksiyonu oranları anlamlı bir şekilde artmıştır (sırasıyla %90.9, %60). Bulgularımız Mert Erciyestepe'nin tez çalışması verileri ile benzerdir (518). Aynı tez çalışmasında akut GVHH olan grupta olmayan gruba göre CMV hastalığı sıklığı anlamlı şekilde artmıştır (518). Çalışmamızda akut GVHH olan grupta CMV hastalığı sıklığı olmayan gruba göre yüksek olmasına rağmen istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır (sırasıyla %30.4, %12.5). Bunun yanında akut GVHH ile komplike grupta CMV enfeksiyon sayısı, olmayan gruba göre anlamlı derecede yüksektir (sırasıyla 1.73 ± 1.15 , 1.09 ± 1.14). Bu durumdan yola çıkarak akut GVHH'nın tekrarlayıcı CMV enfeksiyonu ile ilişkili olduğu söylenebilir. Her iki grup arasında CMV ortaya çıkma zamanı açısından anlamlı bir fark görülmemiştir. Akut GVHH varlığının kronik GVHH için önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (402,526). Çalışmamızda bu bulgu ile paralel olarak akut GVHH olan olgularda kronik GVHH sıklığı, akut GVHH olmayan gruba göre anlamlı yüksektir (%63.6, %28.1). Çalışmamızda Mert Erciyestepe'nin tez çalışması ile benzer şekilde akut GVHH ile komplike olan ve olmayan grup karşılaştırıldığında global kronik GVHH şiddeti (hafif, orta, ağır) açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (518).

Kronik GVHH, AHKHN sonrası yaygın ve potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir komplikasyondur (527). Ağır kronik GVHH, hastaların mortalitesini arttırmakla beraber yaşam kalitesini düşündürmektedir (528). Akraba dışı AHKHN yapılan olguları içeren serimizde kronik GVHH üzerine etkili faktörler ve kronik GVHH'nın sağkalıma etkisi araştırılmıştır. Yang F. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 1824 akraba dışı vericiden nakil yapılan olgunun GVHH gelişimi risk faktörleri araştırılmıştır (501). Hastalık dağılımlarına bakıldığında zaman en sık tanılar AML, ALL ve KML'dir (sırasıyla %31.5, %25.9, %25.1). Olguların %64.5'ine ATG profilaksisi uygulanmıştır. Ortanca takip süresi 20.7 ay olan bu çalışmada olguların 498'inde (%27.3) kronik GVHH gelişmiştir (501). Kronik GVHH en sık tutulum bölgesi izole cilt olmakla beraber bunu cilt+karaciğer birlikteliği ve ardından izole karaciğer tutulumu takip etmiştir. Kronik GVHH gelişen ve gelişmeyen grup arasında hasta ve verici yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (501). Bu çalışmada kronik GVHH olan ve olmayan olgular alıcı-verici cinsiyet uyumu açısından değerlendirildiğinde kronik GVHH olan grupta kadın verici sıklığı anlamlı yüksek saptanmıştır (sırasıyla %31.9, %25.7). CD34 hücre sayısı ve TNC miktarı her iki grupta da benzerdir. Hastalık dağılımlarına bakıldığında zaman KML tanılı olgularda kronik GVHH insidansı yüksektir (sırasıyla %30.7, %22.9) (501). Kronik GVHH gelişen grupta, gelişmeyen gruba göre ATG profilaksisi kullanma oranı anlamlı düşüktür (sırasıyla %40.7, %33.6) (501). Bu çalışmada, akut GVHH varlığı, kronik GVHH gelişimi için önemli bir risk faktörü olarak bildirilmiştir (501). Kronik GVHH gelişmeyen olgularda relaps oranı daha yüksektir (sırasıyla %10.5, %7.2) (501). Kronik GVHH grubunda ölüm oranı olmayan gruba göre anlamlı düşüktür (sırasıyla %18.5, %26.2). Bununla benzer şekilde kronik GVHH'nda OS, kronik GVHH olmayan gruba göre anlamlı uzun saptanmıştır (sırasıyla ortanca 465 gün, 302 gün) (501). Aynı çalışmada kronik GVHH gelişen grupta PFS, kronik GVHH gelişmeyen gruba göre anlamlı uzun saptanmıştır (sırasıyla 62.7 ay, 62.1 ay). Akraba+akraba dışı vericiden AHKHN yapılmış olan 2941 olgunun dahil edildiği bir çalışmada kemik iliği kökenli kök hücre nakli oranı %66'dır (401). Bu çalışmada sistemik immünsüpresyon gerektiren 2 yıllık kronik GVHH insidansı oranı %34.7 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada kronik GVHH gelişen olguların %90.2'sinde öncesinde akut GVHH öyküsü vardır. AHKHN sonrasında kronik GVHH ortaya çıkana kadar geçen süre ortanca 162 gün 866-2805) olarak bildirilmiştir. Kronik GVHH için artmış risk faktörleri arasında kadın verici-erkek alıcı, periferik kök hücre kaynağı, ileri alıcı ve verici yaşı bulunurken azalmış risk faktörleri arasında tavşan ATG kullanımı ve KML tanısı vardır. Bu çalışmada grade I veya II akut GVHH varlığı, kronik GVHH riskini arttırmamasına rağmen grade III ve IV akut GVHH, kronik GVHH için önemli risk faktörü olarak bildirilmiştir (401). Grube M. ve arkadaşlarının 390

olguyu içeren tek merkezli gözlemsel çalışmasında olguların %64.6'sı (n=252) akraba dışı vericiden nakil yapılmıştır (529). Bu çalışmada 2005 NIH konsensusuna göre kronik GVHH değerlendirilmesi yapılmıştır (529). Hastalık gruplarına bakıldığı zaman en sık tanılar AML olmakla beraber bunu NHL ve MM izlemektedir. Olguların %62.3'ünde kronik GVHH gelişmiştir. GVHH başlangıç tipine bakıldığı zaman %64'ü sessiz, %31'i de novo, %5'i progresif kronik GVHH'dır. Bu çalışmada kronik GVHH tanısı alan olgular incelendiğinde %40'ında ağır kronik GVHH, %35'inde orta kronik GVHH ve %25'inde hafif kronik GVHH olduğu anlaşılmıştır (529). En sık tutulum bölgeleri cilt, ağız ve gözdür (sırasıyla %59, %44, %28). Bu çalışmada kronik GVHH olan ve olmayan grup arasında hasta cinsiyeti, alıcı/verici cinsiyet uyumu, ortalama hasta ve verici yaşı, verici/alıcıdaki CMV uyumu, ABO kan grubu uyumu, HR tipi, TBI varlığı, nakil öncesi hastalık durumu, DLI varlığı açısından fark yoktur (529). Kronik GVHH olan grupta öncesinde grade III-IV akut GVHH sıklığı yüksek saptanmıştır (sırasıyla %13, %5). Kronik GVHH ile komplike olan grupta olmayan gruba göre periferik kök hücre kaynağı sıklığı anlamlı yüksektir (sırasıyla %91, %84) (529). Kronik GVHH olan grupta olmayan gruba göre NİM daha yüksek saptanmıştır (sırasıyla %35, %11). Kronik GVHH grubunda kronik GVHH ile komplike olmayan gruba göre relaps insidansı anlamlı düşüktür (sırasıyla %30, %40). Çalışmada kronik GVHH olmayan, hafif kronik GVHH, orta kronik GVHH ve ağır kronik GVHH tanılı olgular arasında OS benzer bulunmuştur (sırasıyla %50, %73, %53, %35) (529). Çalışmalarda kronik GVHH için major risk faktörleri arasında HLA uyumsuzluk derecesinin yüksek olması, verici ve/veya alıcı yaşının ileri olması, verici ve alıcıda cinsiyet uyumsuzluğu olması (erkek alıcıya kadın vericiden nakil), öncesinde akut GVHH varlığı, vericinin alloimmünizasyonu (gebelik ve transfüzyon öyküsü), kök hücre kaynağı (periferik kök hücre kullanımı), DLI kullanımı, öncesinde splenektomi varlığı, CMV seropozitifliği (verici ve/veya alıcı) ve verici EBV seropozitifliği bulunmaktadır (530,531). Kronik GVHH AHKHN alıcılarında yaklaşık %40 oranında görülmekle beraber insidans %6 ile %80 arasında değişmektedir (278). Ortanca takip süresi 20.7 ay olan ve kök hücre kaynağı olarak periferik kök hücre kullanılan 1824 akraba dışı vericiden nakil yapılan olguları içeren bir çalışmada kronik GVHH insidansı %27.3 olarak bildirilmiştir (501). Akraba+akraba dışı vericiden AHKHN yapılmış olan 2941 olgunun (1387 akraba dışı) dahil edildiği bir çalışmada kemik iliği kökenli kök hücre nakli oranı %66 olmakla beraber sistemik immünsüpresyon gerektiren 2 yıllık kronik GVHH insidansı oranı %34.7 olarak bildirilmiştir (401). 390 olguyu içeren başka bir çalışmada (252 akraba dışı) periferik kök hücre kökenli kök hücre nakli oranı %88.5 olmakla beraber olguların %62.3'ünde kronik GVHH gelişmiştir (529). Ortalama takip süresi 31.90±41.82 ay olan çalışmamızda olguların %46.1'inde kronik GVHH gelişmiştir.

Çalışmamızda kronik GVHH olan grup ile olmayan grup karşılaştırıldığında hasta yaşı, verici yaşı, hasta cinsiyeti, verici cinsiyeti, alıcı/verici cinsiyet uyumu açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. 165 akraba+akraba dışı vericiden AHKHN yapılmış olguyu içeren (%33.3'ü akraba dışı) bir tez çalışmasında, çalışmamızla benzer şekilde kronik GVHH ile komplike olan ve olmayan grup arasında hasta yaşı, verici yaşı, hasta cinsiyeti açısından fark saptanmamakla beraber çalışmamızdan farklı olarak kronik GVHH olgularında vericilerin kadın olma sıklığı anlamlı yüksek saptanmıştır (518). Yang F. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada bulgularımız ile benzer şekilde gruplar arasında hasta ve verici cinsiyeti açısından fark saptanmazken çalışmamızdan farklı olarak kronik GVHH olan grupta kadın verici sıklığı anlamlı yüksek saptanmıştır (501). Flowers ME. ve arkadaşlarının çalışmasında, çalışmamızdan farklı olarak kadın verici-erkek alıcı, ileri alıcı ve verici yaşı, kronik GVHH için artmış risk faktörleri olarak bildirilmiştir (401). Grube M. ve arkadaşlarının çalışmasında, çalışmamızdaki bulgular ile paralel şekilde kronik GVHH olan ve olmayan grup arasında hasta cinsiyeti, alıcı/verici cinsiyet uyumu, ortalama hasta ve verici yaşı açısından anlamlı fark saptanmamıştır (529). Çalışmamızda alıcı ve vericideki CMV IgG pozitifliği, alıcı/vericideki CMV durumu ile kronik GVHH arasında ilişki bulunmamıştır. Bulgularımız Grube M. ve arkadaşlarının çalışması ile benzerdir (529). Çalışmamızda kök hücre kaynağı ile kronik GVHH arasında ilişki bulunmamıştır. Kök hücre kaynağı ile ilgili bulgularımız Türk popülasyonunda yapılan bir tez çalışması ile benzer olmakla beraber periferik kök hücre kaynağının kronik GVHH ile ilişkili olduğunu bildiren başka çalışmalardan farklıdır (518,529). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak kronik GVHH olgularında öncesinde akut GVHH sıklığı, kronik GVHH olmayan gruba göre yüksek saptanmıştır (501). Grube M. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kronik GVHH olan grupta öncesinde grade III-IV akut GVHH sıklığı yüksek saptanmıştır (529). Kemik iliği kökenli nakil yapılan 2937 olgu serisini içeren bir çalışmada ABO kan grubu uyumu ile kronik GVHH arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (532). Bunun yanında, tek merkezli başka bir çalışmada ABO kan grubu uyumu gruplar arasında farklılık göstermemiştir. Çalışmamızda literatürü destekler şekilde kronik GVHH olan ve olmayan olgular arasında ABO uyumu açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Akraba dışı nakil olan olgularda yapılan bir çalışmada GVHH profilaksisi olarak CSA+MTX ile TAK+MTX karşılaştırıldığında kronik GVHH insidansı açısından fark olmadığı saptanmıştır (532). Ülkemizde yapılan bir tez çalışmasında olduğu gibi kronik GVHH olan ve olmayan olgular karşılaştırıldığında, çalışmamızda GVHH profilaksisi açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir (518). Çalışmaların çoğunluğunda nakil sonrasında CMV enfeksiyonu için kronik GVHH'nın önemli bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (518,533–536). Çalışmamızda, öncesinde yapılan bir tez

çalışması ile benzer şekilde kronik GVHH grubunda CMV enfeksiyonu ve CMV viremisi sıklığı anlamlı bir şekilde artmış bulunurken o çalışmadan farklı olarak CMV hastalığı insidansı anlamlı yüksek değildir (518). Bir çalışmada kronik GVHH olgularında tekrarlayıcı CMV enfeksiyonu riskinin de arttığı bildirilmiştir (537). Ayrıca AHKHN yapılan hastalarda CMV enfeksiyonunun sıklığı ve klinik seyir üzerine etkisini araştıran bir tez çalışmasında kronik GVHH ile komplike olan olgularda olmayan gruba göre CMV enfeksiyon sayısı anlamlı derecede yüksek saptanmıştır(518). Literatürü destekler şekilde kronik GVHH ile komplike olan grupta CMV enfeksiyon sayısı, olmayan gruba göre anlamlı yüksek saptanmıştır (sırasıyla 1.93 ± 1.14 , 0.97 ± 1.04). Çalışmamızda kronik GVHH grubunda CMV ortaya çıkma zamanı, kronik GVHH olmayan gruba göre anlamlı uzundur (sırasıyla 66.17 ± 94.16 gün, 32.29 ± 14.64 gün). Bu verimiz önceki bir çalışma ile benzerdir (518). Shi JM. ve arkadaşlarının 408 AHKHN yapılmış olguyu içeren çalışmasında (%59.8 akraba dışı) kronik GVHH'nın İFİ için önemli risk faktörü olduğu bildirilmiştir (538). De La Rosa GR. ve arkadaşlarının derlemesinde de kronik GVHH varlığı, İFİ için majör risk faktörü olarak bildirilmiştir (50). 165 akraba+akraba dışı vericiyi içeren bir tez çalışmasında kronik GVHH olan grupta İFİ sıklığı, olmayan gruba göre yüksek olma eğiliminde olmakla beraber bizim çalışmamızda olmayan gruba göre anlamlı yüksektir (sırasıyla %83.3, %51.4) (518). ATG profilaksisinin kronik GVHH insidansını azalttığına dair çalışmalar bulunmaktadır (539,540). Çalışmamızda kronik GVHH olan ve olmayan olgular arasında nakil öncesinde ATG profilaksisi açısından fark bulunmamıştır. Grube M. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HR tipinin kronik GVHH üzerine etkisi bulunmamıştır (529). Bununla benzer şekilde çalışmamızda kronik GVHH olan ve olmayan olgular arasında HR açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Przepiorka D. ve arkadaşları, periferik kök hücre naklinde kronik GVHH ile CD34 sayısındaki ilişkiyi göstermiştir (541). Yang F. ve arkadaşlarının sadece akraba dışı vericileri içeren çalışmasında ise kronik GVHH olan ve olmayan gruplar arasında CD34 hücre sayısı ve TNC miktarı açısından anlamlı fark saptanmamıştır (501). Akraba ve akraba dışı vericileri içeren Türk popülasyonunda yapılan bir tez çalışmasında kronik GVHH ile CD34 sayısı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (518). Çalışmamızda önceki çalışmaların bazıları ile benzer şekilde kronik GVHH ile C34 ve TNC sayısı açısından anlamlı fark saptanmamıştır (501,518). 63 akraba dışı vericiden periferik kök hücre nakli yapılan olguyu içeren bir çalışmada hızlı nötrofil ve trombosit engraftmanının kronik GVHH riskini arttırdığına dair bir çalışma bulunmaktadır (542). 165 akraba+akraba dışı olguyu içeren bir çalışmada kronik GVHH olan grubun nötrofil ve trombosit engraftman süresi, olmayan gruba göre anlamlı kısa bulunmuştur (518). Bizim çalışmamızda diğer iki çalışmadan farklı olarak kronik GVHH olan ve olmayan gruplar arasında nötrofil ve trombosit engraftman

süreleri açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Yang F. ve arkadaşlarının çalışmasında hastalık dağılımlarına bakıldığı zaman KML tanılı olgularda kronik GVHH insidansı yüksektir (sırasıyla %30.7, %22.9) (501). Flowers ME. ve arkadaşlarının çalışmasında bu veriden farklı olarak KML, kronik GVHH için azalmış risk faktörü olarak bildirilmiştir (401). Çalışmamızda hastalık gruplarına bakıldığında benign hastalıklarda miyeloid ve lenfoid maligniteler ile karşılaştırıldığında kronik GVHH insidansı daha az olmakla beraber gruplar arasında istatistiksel bir fark saptanmamıştır. Przepiorka D ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yüksek riskli kronik GVHH artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur (541). NHL olgularını içeren bir çalışmada kronik GVHH'nın OS'ı iyileştirip, relaps oranını azaltmasına rağmen relaps dışı mortaliteyi arttırmadığı gösterilmiştir (520). Bu çalışmada OS'da iyileşme kronik GVHH'nın GVT etkinliği ile açıklanmıştır (520). Yang F. ve arkadaşlarının çalışmasında yukarıdaki çalışma ile benzer şekilde kronik GVHH gelişmeyen olgularda relaps oranı daha yüksektir (501). Aynı çalışmada kronik GVHH grubunda ölüm oranı olmayan gruba göre anlamlı düşüktür (501). Bununla benzer şekilde kronik GVHH'nda OS, kronik GVHH olmayan gruba göre anlamlı uzun saptanmıştır (501). Grube M. ve arkadaşlarının çalışmasında da kronik GVHH grubunda kronik GVHH ile komplike olmayan gruba göre relaps insidansı anlamlı düşük saptanmıştır (529). Fakat aynı çalışmada kronik GVHH olan grupta olmayan gruba göre NİM daha yüksek saptanmıştır (sırasıyla %35, %11) (529). Oldukça büyük bir olgu serisini içeren bir çalışmada sınırlı veya yaygın kronik GVHH'nda kümülatif relaps insidansı kronik GVHH olmayan gruba göre anlamlı düşük saptanmıştır (532). Çalışmamızda kronik GVHH olan ve olmayan grup arasında ölüm oranı, ölüm nedeni ve relaps oranı açısından fark bulunmamıştır. Bunun yanında kronik GVHH varlığında yüzüncü gün mortalite oranı, olmayan gruba göre belirgin düşüktür (sırasıyla %3.3, %22.9). Çalışmamızda kronik GVHH olan ve olmayan olgular arasında OS benzer bulunmuştur. Grube M. ve arkadaşlarının çalışmasında kronik GVHH olmayan, hafif kronik GVHH, orta kronik GVHH ve ağır kronik GVHH tanılı olgular arasında OS benzer bulunmuştur (529). Çalışmamızda Grube M. ve arkadaşlarının verisi ile paralel şekilde her 4 grup arasında OS açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (529). Yang F. ve arkadaşlarının çalışmasında kronik GVHH gelişen grupta PFS, kronik GVHH gelişmeyen gruba göre anlamlı uzun saptanmıştır (501). Mert Erciyestepe'nin tez çalışmasında bu bulgudan farklı olarak kronik GVHH olan ve olmayan grup arasında PFS benzerdir (518). Bizim çalışmamızda da kronik GVHH ile PFS arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Çalışmamızda bunun yanında kronik GVHH için global skorlamaya dayalı olarak gruplar kronik GVHH olmayan, hafif kronik GVHH, orta kronik GVHH ve ağır kronik GVHH tanılı olgular olarak ayrıldığı zaman gruplar arasında PFS benzer bulunmuştur. Çalışmamızda kronik

GVHH ile komplike olan ve olmayan grup arasında başka parametrelere bakılmıştır. Kronik GVHH gelişen ve gelişmeyen olgular arasında VOH insidansı, VOH profilaksisi, VOH tedavisi, HCT-CI, HCT-CI skor dağılımı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

CMV enfeksiyonu, AHKHN sonrasında morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biri olmakla beraber pnömoni, hepatit, gastroenterit, retinit ve ensefaliti içeren çoklu organ yetersizliği ile ilişkilidir (543). Akraba dışı vericiden nakil olan olguları içeren çalışmamızda CMV enfeksiyonunun nakil seyri üzerindeki etkisi araştırılmıştır. CMV enfeksiyonu olan (n=50) ve olmayan olgularımız (n=15) klinik ve laboratuvar özellikler açısından karşılaştırılmıştır. 72 olguyu içeren bir çalışmada (57 akraba, 25 akraba dışı) AHKHN sonrasında CMV antijenemi sıklığı %57 saptanmıştır (544). Bu çalışmada CMV hastalığı sıklığı %28 olarak bildirilmiştir (544). HLA tam uyumlu akraba dışı vericiden nakil olan olgu grubunda HLA uyumlu kardeş vericiye göre CMV enfeksiyonu ve CMV hastalığı insidansı yüksek saptanmıştır (sırasıyla %87, %53; %73, %14) (544). Bu çalışmada akraba dışı vericiden nakil yapılan popülasyonda akut GVHH grade ile CMV enfeksiyonu, CMV hastalığı insidansı arasında bir ilişki bulunmamıştır (544). 305 AHKHN yapılmış olguyu içeren (185 HLA tam uyumlu akraba, 118 akraba dışı veya HLA kısmi uyumlu akraba) 5 yıllık takip süresi olan bir çalışmada %60.3 oranında CMV enfeksiyonu gelişmiştir (543). Bu çalışmada ortanca nakil yaşı 38 yaş olmakla beraber %84.3'ünde kök hücre kaynağı periferik kök hücredir (543). Olguların %60.7'sinde MA HR kullanılmıştır ve en sık tanı grubunu akut lösemiler oluşturmuştur (%52.8) (543). CMV enfeksiyonu gelişen olguların %96.2'si viral reaktivasyon şeklinde iken %3.8'i primer enfeksiyon şeklindedir (543). Bu çalışmada CMV enfeksiyonu ile yaş, cinsiyet, altta yatan hastalık, kök hücre kaynağı, HR, verici CMV seropozitivitesi ve GVHH gelişimi arasında ilişki saptanmamıştır (543). CMV enfeksiyonu olan olgu grubunda sağkalım, CMV enfeksiyonu olmayan gruba göre anlamlı kısa saptanmıştır (sırasıyla ortanca 16 ay, 36 ay) (543). Nakil öncesinde CMV IgG durumuna göre verici-/alıcı+ ve verici+/alıcı+ olan grupta CMV enfeksiyonu insidansı yüksek saptanmıştır (543). Verduyn Lunel FM. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada İYHR kullanılan 294 olguda (129 akraba, 165 akraba dışı) nakil sonrasında CMV enfeksiyonunun nakil seyri üzerine etkisi araştırılmıştır (545). Ortanca takip süresi 1278 gün olan bu çalışmada ortanca yaş 55 (17-69) olup altta yatan en sık hastalık tipleri MM, AML ve NHL'dır (545). Alıcı CMV seropozitifliği sıklığı %60 olan bu çalışmada aktif CMV enfeksiyonu sıklığı %25'dir. Aktif CMV enfeksiyonu olan ve olmayan grup arasında ölüm oranı benzer saptanmıştır (sırasıyla %59, %55) (545). Bununla benzer şekilde aktif CMV enfeksiyonu olan ve olmayan olgular arasında OS benzer bulunmuştur (545). Aktif CMV enfeksiyonunun kronik GVHH, relaps ve relaps dışı mortalite üzerine etkisi bulunmamıştır

(545). Çalışmalarda AHKHN sonrasında CMV enfeksiyonu, farklı sıklıklarda bildirilmiştir. 72 olgu serisini içeren Takenaka K. ve arkadaşlarının çalışmasında %57 olguda CMV antijenemisi ve %28 olguda CMV hastalığı bildirilmiştir (544). Beş yıllık takip süresi olan ve 305 olguyu içeren başka bir çalışmada olguların %67.1'inde alıcı ve vericilerde nakil öncesinde CMV-IgG pozitifliği bildirilmiştir (543). Aynı çalışmada alıcı+/verici+ ve alıcı+/verici- olan olguların sıklığı (yüksek CMV reaktivasyonu olan grup) %85.2 olup CMV enfeksiyon sıklığı %60.3 olarak bildirilmiştir (%96.2'si CMV reaktivasyonu, %3.8 primer enfeksiyon) (543). Ortalama takip süresi 31.90±41.82 ay olan çalışmamızda olgularımızın 37'sinde (%59.7) hem alıcı hem vericide CMV-IgG pozitifliğinin olduğu görülmüştür. Bunu ikinci sıklıkta %30.6 ile alıcı+/verici- olgular takip etmektedir. Olgularımızın %90.3'ü CMV reaktivasyonu açısından yüksek riski oluşturmaktadır. AHKHN yapılan olgularımızın %76.9'unda CMV enfeksiyonu saptanmıştır. Tüm olgu gruplarımıza bakıldığı zaman 36 olguda tek başına (%55.4) CMV viremi, 14 olguda (%21.5) CMV viremi ile birlikte CMV hastalığı gözlenmiştir. Bazı çalışmalarda CMV enfeksiyonu olan ve olmayan AHKHN yapılmış olgular arasında hasta yaşı ve cinsiyeti açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (308,537,543,546,547). Bir çalışmada CMV enfeksiyonu olan ve olmayan olgular arasında verici yaşı ve cinsiyeti açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (308). Acar K. ve arkadaşlarının yaptığı 185 AHKHN olgusunu içeren (173 akraba, 12 akraba dışı) çalışmasında hasta yaşı ve cinsiyeti açısından her iki grup arasında bir fark gözlenmemiştir (525). Mert Erciyeştepe'nin 165 AHKHN yapılmış olguyu içeren (107 HLA tam uyumlu akraba, 55 akraba dışı, 3 haploidentik) çalışmasında CMV enfeksiyonu gelişen grupla gelişmeyen grup arasında hasta yaşı ve cinsiyeti, nakil sırasındaki hasta yaşı, verici yaşı ve cinsiyeti açısından anlamlı bir fark görülmemiştir (525). 82 AHKN olgusunu içeren bir çalışmada diğer çalışmalarla benzer şekilde hasta cinsiyeti açısından fark olmamasına rağmen literatürden farklı olarak CMV reaktivasyonu olan grupta hasta yaşı anlamlı yüksek bulunmuştur (548). Çalışmamızda CMV enfeksiyonu olan grupla olmayan olgular arasında hasta yaşı ve cinsiyeti, nakil sırasındaki hasta yaşı, verici yaşı, cinsiyeti, alıcı/verici arasındaki cinsiyet uyumu açısından anlamlı bir fark görülmemiştir. Çalışmalarda CMV reaktivasyonu üzerine kök hücre kaynağının herhangi bir etkisi olmadığı bildirilmiştir (537,543,546,547). Bu çalışmaların yanında Türk popülasyonunda yapılan bir tez çalışması ile benzer şekilde çalışmamızda kök hücre kaynağının CMV enfeksiyonu üzerine bir etkisi gösterilmemiştir (518). Bazı çalışmalarda HR'nin CMV enfeksiyonu üzerine etkisi araştırılmış ve CMV enfeksiyonu olan ve olmayan olgular arasında HR açısından (MA, İYHR) anlamlı bir fark gözlenmemiştir (543,546,547). Oldukça geniş olgu serisini içeren bir çalışmada MA HR ve MA olmayan HR uygulanan olgular arasında CMV enfeksiyon sıklığı açısından anlamlı bir fark

gözlenmemesine rağmen MA olmayan HR kullanılan grupta yüksek dereceli CMV enfeksiyonu riski daha düşük bulunmuştur (549). Bu çalışmalardan farklı olarak bazı çalışmalarda ise MA HR uygulanan olgularda CMV reaktivasyonu daha yüksek bulunmuştur (550,551). Literatürde rastlanan bir çalışmada ise CMV reaktivasyonu olmayan grupta MA HR sıklığı daha yüksek bulunmuştur (548). Çalışmamızda HR tipi (MA, İYHR) açısından CMV enfeksiyonu olan ve olmayan olgular arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bazı çalışmalarda alıcı ve vericinin CMV serolojik durumunun, CMV reaktivasyonu için önemli olduğu gösterilmiştir (552,553). Çok geniş olgu serisini içeren çalışmalarda verici-/alıcı+, verici+/alıcı+, verici+/alıcı- ve alıcı-/verici- olgular için CMV reaktivasyon sıklığı sırasıyla %32-33, %28-32, %9-11 ve %2-4 bulunmuştur (552,553). Büyük olgu serisini içeren bazı çalışmalarda verici-/alıcı+ olgular verici+/alıcı+ grupla karşılaştırıldığında CMV reaktivasyon insidansı rölatif yüksek bulunmuştur (552,554,555). Bu çalışmalardan farklı olarak bazı çalışmalarda alıcı ve verici seropozitifliği ve CMV durumunun (alıcı-/verici-, alıcı-/verici+, alıcı+/verici-, alıcı+/verici+) CMV reaktivasyonu üzerine bir etkisi olmadığı bildirilmiştir (547,548). Sousa H. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada alıcı seropozitifliği CMV enfeksiyonu ile ilişkili bulunurken verici seropozitifliğinin herhangi bir etkisi görülmemiştir (543). Bu çalışmada CMV durumu incelendiği zaman CMV enfeksiyonu olan olgularda verici-/alıcı+ ve verici+/alıcı+ olan olgular anlamlı artmış saptanmıştır (543). Bizim çalışmamızda, 165 olgu serilik bir tez çalışması ile benzer şekilde nakil öncesi hastada ve vericide CMV IgG pozitifliği, alıcı/verici nakil öncesindeki CMV durumu açısından CMV enfeksiyonu olan ve olmayan olgular arasında anlamlı fark saptanmamıştır (518). Çalışmalarda ATG kullanımının CMV reaktivasyonu üzerine etkileri çelişkilidir. Bazı çalışmalarda CMV enfeksiyonu ile ATG kullanım sıklığı açısından anlamlı bir fark görülmemiştir (525,537,547). YC L. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yukarıdaki çalışmalardan farklı olarak ATG profilaksisi, CMV enfeksiyonu gelişme riskini arttırmıştır (546). Ülkemizde yapılan bir tez çalışmasında CMV enfeksiyonu ile ATG kullanımı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (518). Bizim çalışmamızda da CMV enfeksiyonu olan ve olmayan grup arasında ATG kullanım sıklığı açısından anlamlı bir fark görülmemiştir. Çalışmalarda CD34+ kök hücre miktarı, CMV enfeksiyonu ile ilişkili bulunmamıştır (518,546,550). CD34+ kök hücre miktarı ile ilgili bulgularımız literatür verileri ile benzerdir. Ayrıca çalışmamızda CMV enfeksiyonu olan ve olmayan grup arasında TNC miktarı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. GVHH profilaksisi ile CMV reaktivasyonu arasında ilişki olmadığını gösteren bazı çalışmalardan farklı olarak George B. ve arkadaşlarının çalışmasında GVHH profilaksisi olarak MTX+CSA kullanımının CMV reaktivasyon riskini arttırdığı bildirilmiştir. Çalışmamızda CMV enfeksiyonu olan ve olmayan olgular arasında

GVHH profilaksisi açısından anlamlı bir fark göstermemiştir. Cohen L. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada CMV enfeksiyonu olan grupta olmayan grupla karşılaştırıldığında HCT-CI skoru >2 olan olguların sıklığı anlamlı olarak düşük saptanmıştır (550). Bizim çalışmamızda, 165 olgu serisini içeren bir tez çalışması ile benzer şekilde CMV enfeksiyonu olan grup ile olmayan grup arasında HCT-CI ortalaması ve HCT-CI skor dağılımı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (518). Bazı çalışmalarda CMV reaktivasyonu ile nötrofil ve trombosit engraftman süreleri arasında bir ilişki saptanmamıştır (518,525). Çalışmamızda bu bulgu ile uyumlu şekilde CMV enfeksiyonu olan ve olmayan olgular arasında nötrofil ve trombosit engraftman süreleri açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Çalışmamızda, önceki bir çalışma ile benzer şekilde CMV enfeksiyonu olan ve olmayan olgular arasında ABO kan grubu uyumu, VOH varlığı ve VOH tedavisi açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (518). 165 AHKHN yapılmış olgu serisini içeren bir çalışmada (55'i akraba dışı) CMV enfeksiyonu olan grupta VOH profilaksisi olarak defibrotid kullanım oranı, CMV enfeksiyonu olmayan gruba göre anlamlı yüksek saptanmıştır (sırasıyla %48.6, %29.6) (518). Bizim çalışmamızda ise bu bulgudan farklı olarak CMV enfeksiyonu olan grup ile olmayan grup arasında VOH profilaksisi olarak defibrotid kullanımı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Literatürde çalışmaların çoğunda akut ve kronik GVHH, CMV reaktivasyonu için önemli risk faktörleridir (537,546,547,550). Cohen L. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada akut GVHH, CMV enfeksiyonu ile ilişkili bulunmasına rağmen grade III-IV akut GVHH bir risk faktörü olarak tanımlanmamıştır (550). Takenaka K. ve arkadaşlarının çalışmasında akraba dışı vericilerde akut GVHH grade ile CMV enfeksiyonu arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (544). Başka bir çalışmada ise $\geq$ grade III akut GVHH varlığı, CMV reaktivasyonu ile ilişkili bulunmuştur (548). Acar K. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada grade III akut GVHH olgularında CMV reaktivasyon riski daha yüksek saptanmıştır (525). Sousa H. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada literatür verilerinden farklı olarak CMV enfeksiyonu ile akut GVHH arasında ilişki bulunmamıştır (543). Mert Erciyesteppe'nin tez çalışmasında CMV enfeksiyonu olan AHKHN tanımlı olgularda akut GVHH sıklığı, diğer grupla karşılaştırıldığı zaman anlamlı yüksek bulunmuştur (518). Çalışmamızda CMV enfeksiyonu ile komplike olan grupta olmayan gruba göre akut GVHH sıklığı anlamlı yüksek bulunmuştur (sırasıyla %60.0, %20.0). Bunun yanında CMV enfeksiyonu olan AHKHN olgularımızda GFS, CMV enfeksiyonu olmayan olgularla karşılaştırıldığında belirgin kısa bulunmuştur. Çalışmamızda başka bir tez çalışması ile benzer şekilde CMV enfeksiyonu olan grup ile olmayan grup karşılaştırıldığında akut GVHH derecelendirme (grade) açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bazı derlemelerde kronik GVHH'nın CMV reaktivasyonu için önemli bir risk olduğu bildirilmiştir (315,556). Verduyn

Lunel FM. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada aktif CMV enfeksiyonunun kronik GVHH üzerine etkisi bulunmamıştır (545). Sousa H. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CMV enfeksiyonu ile kronik GVHH arasında ilişki bulunmamıştır (543). Uzun takip süreli olan çalışmamızda kronik GVHH sıklığı da anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (sırasıyla %58.0; %6.7). Çalışmamızda, 165 olgu serilik bir tez çalışması ile benzer şekilde CMV enfeksiyonu olan grup ile olmayan grup karşılaştırıldığında global kronik GVHH şiddeti (hafif, orta, ağır) açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (518). Acar K. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise diffüz kronik GVHH olgularında CMV reaktivasyonu daha sıktır (525). Yong MK. ve arkadaşlarının CMV reaktivasyonu, İFİ için bağımsız bir risk faktörüdür (557). Shi JM. ve arkadaşlarının yaptığı 480 AHKHN yapılmış olguyu içeren çalışmada CMV hastalığı İFİ için risk faktörü olarak bildirilmiştir (538). Mert Erciystepe'nin tez çalışmasında CMV enfeksiyonu olan nakilli hastalarda İFİ sıklığı, CMV enfeksiyonu olmayan grupla kıyaslandığında anlamlı yüksek bulunmuştur (sırasıyla %72.1, %31.5) (518). Çalışmamızda ise CMV enfeksiyonu olan grupta, CMV enfeksiyonu olmayan gruba göre İFİ insidansı yüksek olma eğilimindedir (sırasıyla %72, %47.7). Çalışmamızda başka bir tez çalışması ile benzer şekilde CMV enfeksiyonu olan ve olmayan grup arasında İFİ gruplandırması (şüpheli, olası, kanıtlı) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. CMV enfeksiyonunun ölüm ve OS üzerine etkisini araştıran çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiştir. Liu YC. ve arkadaşlarının çalışmasında CMV enfeksiyonunun 100 günlük mortaliteyi etkilemediği bildirilmiştir (546). Bir çalışmada ise CMV enfeksiyonu olmayan grupta yüzüncü gün mortalite oranı, olan gruba göre anlamlı yüksek saptanmıştır (sırasıyla %20.4, %8.1) (518). Önceki çalışma ile benzer şekilde çalışmamızda CMV enfeksiyonu olmayan grupta yüzüncü gün mortalite insidansı, CMV enfeksiyonu olan gruba göre anlamlı yüksek saptanmıştır (sırasıyla %33.3, %8). Sousa H. ve arkadaşlarının çalışmasında CMV enfeksiyonu olan grupta ölüm riskinin yüksek olduğu ve OS'ın belirgin kısa olduğu bildirilmiştir (543). Uzun takip süresi olan akut lösemili AHKHN yapılmış olguları içeren bir çalışmada CMV reaktivasyonu, kötü OS ile ilişkili bulunmuştur (558). Bununla beraber uzun takip süreli başka bir çalışmada CMV reaktivasyonu olan grupta OS daha kısa bulunmuştur (537). Verduyn Lunel FM. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada aktif CMV enfeksiyonu olan grupla olmayan grup arasında ölüm oranı benzer olmakla beraber aktif CMV enfeksiyonu ile OS arasında ilişki bulunmamıştır (545). Humar A. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CMV antijenemisinin bir yıllık mortaliteyi arttırmasına rağmen aktif CMV hastalığının mortaliteyi etkilemediği vurgulanmıştır (559). 165 AHKHN yapılmış (akraba+akraba dışı) olguyu içeren bir çalışmada CMV enfeksiyonu ile ölüm, ölüm nedeni ve OS arasında ilişki saptanmamıştır (518). Çalışmamızda CMV

enfeksiyonu olan ve olmayan grup arasında ölüm oranı, ölüm nedeni ve nakil sonrası OS açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Literatürde CMV enfeksiyonunun relaps üzerine etkisi araştıran çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiştir. Yoon JH. ve arkadaşlarının akut lösemili hastalar üzerinde yaptığı çalışmada CMV reaktivasyonunun doğal öldürücü veya T hücrelerini stimüle ederek GVT etkisine neden olduğu ve lösemiye karşı koruduğu bildirilmiştir (558). Verduyn Lunel FM. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada aktif CMV enfeksiyonu ile relaps ve PFS ilişkili bulunmamıştır (545). Takenaka K. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CMV reaktivasyonunun AML'de relaps insidansını azaltmasına rağmen ALL, KML, MDS'da relaps üzerine herhangi bir etkisi olmadığı bildirilmiştir (560). Heterojen bir tanı grubunu içeren çalışmamızda CMV enfeksiyonu olan ve olmayan olgular arasında relaps ve nakil sonrası PFS açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

İFİ, AHKHN sonrasında morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerinden biridir. Akraba dışı vericiden nakil olan olguları içeren çalışmamızda İFİ varlığının AHKHN sonrasındaki etkisi araştırılmıştır. Omer AK. ve arkadaşlarının çalışmasında AHKHN yapılmış 271 olguyu (%20 akraba dışı) içeren çalışmada en sık hastalık grubunu akut lösemi (%42) ve NHL (%24) oluşturmuştur (561). Bu çalışmada olguların %64'ünde İYHR ve %36'sında MA HR kullanılmıştır ve ATG profilaksi kullanım insidansı %41 olarak bildirilmiştir (561). Bu çalışmada sadece olası ve kanıtlı İFİ olguları dahil edildiğinde İFİ sıklığı %15.4 olarak bildirilmiştir (561). En sık fungal etken Aspergilloz olmakla beraber bunu Candida takip etmektedir (sırasıyla %47, %43). ATG profilaksisi, İFİ sıklığını arttırmakla beraber grade II-IV akut GVHH, İFİ gelişimi için major risk faktörü olarak bildirilmiştir (561). Yüksek CD34+ hücre infüzyonun, İFİ riskini azalttığı gösterilmiştir (561). Aynı çalışmada İFİ olan ve olmayan grup arasında yaş, cinsiyet, trombosit engraftman süresi, HR tipi, radyoterapi kullanımı ve kronik GVHH varlığı açısından anlamlı bir fark bildirilmemiştir (561). Çalışmada İFİ grubunda relaps dışı mortalite yüksek olmakla birlikte OS düşük bulunmuştur (561). Shi JM. ve arkadaşlarının 12 yıllık takip süresi ve 408 olguyu (244'ü akraba dışı) içeren çalışmasında olası+kanıtlı İFİ sıklığı %22.5 olarak bildirilmiştir (538). Bu çalışmaya şüpheli İFİ olguları dahil edilmemiştir (538). Çalışmada periferik kök hücre kaynağı %52.2 olup ATG profilaksi oranı %16.18 olarak bildirilmiştir (538). Akut GVHH, kronik GVHH ve CMV enfeksiyonu, İFİ için risk faktörleri olarak bildirilmiştir (538). İFİ olan grupta 12 yıllık OS, İFİ olmayan gruba göre düşük saptanmıştır (sırasıyla %41.9, %63.6) (538). Ortalama takip süresi 31.90±41.82 ay olan çalışmamızda olguların nakil sonrası İFİ sıklığı (şüpheli, olası, kanıtlı) %66.15 olarak bildirilmiştir. Şüpheli İFİ olgularımız çıkarıldığında olası+kanıtlı İFİ insidansımız %20 olup bu sıklık literatür verileri ile benzerdir (538,561). Bazı çalışmalarda

AHKHN sonrasında İFİ ile hasta cinsiyeti arasında ilişki saptanmamıştır (518,561,562). Harrison N. ve arkadaşlarının çalışmasında ise kadın cinsiyet, İFİ için risk faktörü olarak bildirilmiştir (563). Çalışmamızda İFİ olan ve olmayan grup arasında hasta ve verici cinsiyeti açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Çalışmalarda hasta yaşı ile AHKHN sonrasında İFİ varlığı açısından bir fark bulunmamıştır (561,562). Çalışmamızda gruplar arasında hasta yaşı, nakil yaşı ve verici yaşı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Çalışmalarda CD34+ hücre miktarının İFİ üzerine etkisi ile ilgili farklı sonuçlar bildirilmiştir. Omer AK. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yüksek CD34+ hücre infüzyonun, İFİ riskini azalttığı gösterilmiştir (561). E Ozyilmaz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada infüze edilen C34+ miktarı açısından İFİ olan ve olmayan olgular arasında fark saptanmamıştır (562). Mert Erciyeştepe'nin tez çalışmasında nakil sonrasında İFİ gelişen grupta diğer grupla karşılaştırıldığında nakil sırasındaki CD34+ hücre miktarı daha yüksek bulunmuştur (518). Çalışmamızda İFİ olan grupla olmayan grup arasında CD34 hücre miktarı açısından fark bulunmazken İFİ olan grupta TNC hücre miktarı düşük olma eğilimindedir (sırasıyla 8.31 ± 3.71 , 9.74 ± 8.59). E Ozyilmaz ve arkadaşlarının çalışmasında İFİ tanılı olgularda nötrofil ve trombosit engraftman süresinde uzama ve VOH insidansında artış saptanmıştır (562). Omer AK. ve arkadaşlarının çalışmasında trombosit engraftman süresi ile İFİ arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (561). Mert Erciyeştepe'nin tez çalışmasında İFİ olan ve olmayan grup arasında nötrofil ve trombosit engraftman zamanı, VOH insidansı, VOH profilaksisi ve VOH tedavisi açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (518). Çalışmamızda İFİ olan ve olmayan gruplar arasında VOH insidansı ve VOH tedavisi açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bundan farklı olarak İFİ olan grupta diğer gruba göre VOH profilaksisi (defibrotid) oranı anlamlı yüksek saptanmıştır (sırasıyla %60.5, %31.8). VOH profilaksisinde defibrotid kullanımının doku hasarını azaltarak akut GVHH riskini azaltabildiğini destekleyen kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır (521). Çalışmamızda VOH profilaksisi VOH riski yüksek olan gruba uygulanmaktadır. VOH riski yüksek olan grupta indirekt olarak akut GVHH riskinin de yüksek olduğu, o nedenle VOH profilaksisi olarak defibrotid kullanılan yüksek riskli grubun dolaylı olarak İFİ varlığı ile ilişkili olabileceğini düşünüyoruz. Shi JM. ve arkadaşlarının ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada İFİ olan ve olmayan grup arasında ATG kullanımı ve kök hücre kaynağı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (538). Harrison N. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HR ve kök hücre kaynağı, İFİ ile ilişkili bulunmamıştır (563). Omer AK. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ATG profilaksisi alan grupta İFİ sıklığının arttığı bildirilmekle beraber İFİ olan ve olmayan grup arasında HR açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (561). 165 olgu serisini içeren bir çalışmada İFİ olan olgular ile olmayan olgular arasında ATG kullanımı açısından anlamlı bir

fark saptanmazken İFİ olan grupta kök hücre kaynağı olarak periferik kök hücre kullanımı ve MA HR kullanım oranı anlamlı yüksek bulunmuştur (518). Çalışmamızda İFİ olan olgular ile olmayan olgular arasında kök hücre kaynağı ve ATG profilaksisi açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. İFİ var olan grupta MA HR kullanım sıklığı, olmayan gruba göre yüksek olma eğilimindedir (%81.4, %59.1). Bir çalışmada yüksek HCT-CI skoru, İFİ gelişimini öngördüren bir faktör olarak kabul edilirken başka bir çalışmada İFİ olan ve olmayan olgular arasında HCT-CI ve HCT-CI skoru dağılımı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (518,564). Çalışmamızda İFİ ile HCT-CI ve HCT-CI skoru dağılımı arasında bir ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda önceki bir çalışma ile benzer şekilde İFİ ile ABO uyumu arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (518). CMV enfeksiyonunun İFİ riskinde artışa neden olduğu bilinmektedir (565). Yong MK. ve arkadaşlarının çalışmasında CMV alıcı/verici serolojik durumu, İFİ ile ilişkili bulunmamıştır (557). Bununla benzer şekilde 165 olgu serilik bir çalışmada alıcı ve verici CMV IgG pozitifliği, alıcı/vericideki CMV durumu, İFİ ile ilişkili bulunmamıştır. Çalışmamızda alıcı ve verici CMV IgG pozitifliği, alıcı/vericideki CMV durumu ile ilgili bulgular literatür verileri ile benzerdir. Shi JM. ve arkadaşlarının 12 yıllık deneyimini sunduğu çalışmasında CMV enfeksiyonu, İFİ için risk faktörü olarak bildirilmiştir (538). Çalışmamızda İFİ olan grupta CMV enfeksiyonu sayısı, İFİ olmayan gruba göre anlamlı yüksektir. İFİ tekrarlayıcı CMV enfeksiyonu için riskli bulunmuştur. Bunun yanında İFİ olan olgularımızda İFİ olmayan gruba göre CMV ortaya çıkma zamanı daha kısa bulunmuştur. İFİ olmayan grubumuzun hiçbirinde CMV hastalığı gözlenmemiştir. Çalışmamızda İFİ olan grup olmayan grupla karşılaştırıldığında CMV hastalığı oranları anlamlı bir şekilde artmıştır (sırasıyla %32.6, 0). İFİ olan grubumuzda, CMV viremi+hastalığı sıklığı, İFİ olmayan gruba göre anlamlı yüksektir (sırasıyla %32.6, 0). İFİ olan grupta olmayan grupla karşılaştırıldığında CMV viremi ve CMV enfeksiyon sıklığı yüksek olma eğilimindedir. Akut ve kronik GVHH, İFİ için risk faktörleri olarak bildirilmiştir (565). Shi JM. ve arkadaşlarının çalışmasında akut ve kronik GVHH, benzer şekilde İFİ için risk faktörleri olarak bildirilmiştir (538). Omer AK. ve arkadaşlarının çalışmasında akut GVHH, İFİ için önemli risk faktörü olarak bildirilmesine rağmen İFİ olan ve olmayan grup arasında kronik GVHH sıklığı açısından anlamlı bir fark bildirilmemiştir (561). Harrison N. ve arkadaşlarının çalışmasında akut ve kronik GVHH'nın İFİ için risk faktörü olmadığı bildirilmekle beraber yoğun GVHH tedavisinin İFİ için önemli risk faktörü olduğu bildirilmiştir (563). Başka bir çalışmada İFİ olan ve olmayan olgular arasında akut GVHH insidansı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (562). Çalışmamızda İFİ olan grupta GVHH ortaya çıkma zamanı olmayan gruba göre anlamlı kısa saptanmıştır. Ayrıca, İFİ olgularımızda akut ve kronik GVHH sıklığı, olmayan gruba göre anlamlı yüksek

saptanmıştır (sırasıyla %62.8, %27.3; %58.1, %22.7). Kronik GVHH skorlamasında ise ağır kronik GVHH'nda orta ve hafif GVHH ile karşılaştırıldığında İFİ sıklığı anlamlı yüksek saptanmıştır (sırasıyla %64.0, %20.0, %16). Harrison N. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada İFİ varlığı, artmış mortalite oranı ile ilişkili bulunmuştur (563). Shi M. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada İFİ ilişkili mortalite %53.26 olmakla beraber İFİ gelişen olgularda 12 yıllık OS, İFİ ile komplike olmayan olgulara göre anlamlı kısa bulunmuştur (538). Omer AK. ve arkadaşlarının çalışmasında İFİ grubunda relaps dışı mortalite yüksek olmakla birlikte OS düşük bulunmuştur (561). Akriba+akriba dışı vericiden nakil olan olguları içeren Mert Erciyestepe'nin tez çalışmasında İFİ olan ve olmayan olgular arasında yüzüncü gün mortalite ve nüks oranı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (518). Fakat aynı çalışmada İFİ olan grupta ölüm oranı, olmayan gruba göre anlamlı derecede yüksektir (518). Ölüm nedenlerine bakıldığında İFİ olan grupta NİM oranı yüksek olma eğiliminde olmakla beraber İFİ olan grupta nakil sonrası OS ve PFS anlamlı olarak kısa bulunmuştur (518). Çalışmamızda İFİ olan grupla olmayan grup arasında relaps, yüzüncü gün mortalite, ölüm oranı, ölüm nedeni, OS ve PFS açısından fark bulunmamakla beraber İFİ olan grupta GFS anlamlı kısadır.

Yakın zamanda yayınlanan bir makalede AHKHN sonrasında 100 günlük mortalite %6-11 arasında değişmektedir (471). AHKHN sonrasında erken ve geç dönem mortalite nedenleri arasında en sık relaps bulunmaktadır. Uzun süreli yaşamı etkileyen faktörler arasında yaş, tanı, hastalık evresi ve verici tipi de dahil birçok faktör bildirilmiştir (471). Oldukça heterojen hasta popülasyonunu içeren akriba dışı nakil yapılan olguları içeren çalışmamızda 100 günlük mortalite %13.8 olarak bildirilmiştir. HR, alternatif verici seçimindeki değişiklikler ve destek tedavilerindeki gelişmeler sonucunda AHKHN sonuçlarında zaman içinde belirgin iyileşmeler görülmektedir. AHKHN sonrasında 5 yıllık OS ve PFS oranları sırasıyla %30-65 ve %37-60'a ulaşmıştır (566-568). Ortalama takip süresi 31.9 ay olan çalışmamızda olguların %41.5'i hayattadır. Olgularımızda relaps oranı oldukça düşüktür (%26.2).

Çalışmamızda 'Kaplan-Meier' analizi kullanılarak nakil öncesi CMV serolojik durumunun, HLA uyumunun, ATG profilaksisinin, nakil sonrasında CMV enfeksiyonunun, CMV hastalığının, CMV enfeksiyon grubunun (CMV olmayan, tek başına viremi, viremi+hastalık olan), akut GVHH, akut GVHH derecelendirme (grade), kronik GVHH, global kronik GVHH şiddeti (hafif, orta, ağır), İFİ, İFİ grubu (yok, şüpheli, olası, kanıtı), HCT-CI, HR (MA, İYHR) ve kök hücre kaynağının nakil sonrası OS, PFS ve GFS üzerine etkileri hesaplanmıştır. Çalışmalarda, AHKHN olan olgularda CMV enfeksiyonunun OS ve PFS üzerine farklı etkileri bildirilmiştir (545,558). Çalışmaların çoğunluğunda CMV enfeksiyonu varlığında kötü OS bildirilmiştir (558). Humar A. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CMV

antijenemisinin bir yıllık mortaliteyi arttırmasına rağmen aktif CMV hastalığının mortaliteyi etkilemediği vurgulanmıştır (559). Çalışmamızda Verduyn Lunel FM. ve arkadaşlarının çalışmasında gibi CMV enfeksiyonu ile OS arasında ilişki bulunmamıştır (545). Ayrıca CMV enfeksiyonu ile OS arasındaki ilişki, 165 olgu serilik bir tez çalışması ile benzerdir (518). CMV enfeksiyonunun relaps üzerine etkisi ile ilgili literatürde farklı sonuçlar bildirilmiştir (518,545,558,560). CMV reaktivasyonunun doğal öldürücü veya T hücrelerini stimüle ederek GVT etkisine neden olduğu ve lösemiye karşı koruduğu bildirilmiştir (558). Verduyn Lunel FM. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada aktif CMV enfeksiyonu ile relaps ve PFS ilişkili bulunmamıştır (545). Takenaka K. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CMV reaktivasyonunun AML'de relaps insidansını azaltmasına rağmen ALL, KML, MDS'da relaps üzerine herhangi bir etkisi olmadığı bildirilmiştir (560). Çalışmamızda CMV enfeksiyonu olan ve olmayan olgular arasında relaps ve nakil sonrası PFS açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Literatürde çalışmaların çoğunda akut ve kronik GVHH, CMV reaktivasyonu için önemli risk faktörlerindendir (537,546,547,550). Çalışmamızda CMV enfeksiyonu olan AHKHN olgularımızda GFS, CMV enfeksiyonu olmayan olgularla karşılaştırıldığında belirgin kısa bulunmuştur. Çalışmalarda CMV hastalığının OS ve PFS üzerine etkileri araştırılmıştır (546,559,569). Bir çalışmada aktif CMV hastalığının bir yıllık mortaliteyi etkilemediği vurgulanmıştır (559). Başka bir çalışmada CMV hastalığının OS üzerine olumsuz etkisi olduğu gösterilmiştir (546). Bir çalışmada, CMV spesifik CD8+ T hücrelerinin, AHKHN sonrasında relaps insidansını azalttığı gösterilmiştir (569). 165 akraba+akraba dışı vericiden nakil olan olguları içeren bir çalışmada CMV hastalığı olan ve olmayan grup arasında OS ve PFS benzerdir (518). Çalışmamızda, CMV hastalığı ile OS ve PFS arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Çalışmalarda akraba dışı verici veya HLA tam uyumlu olmayan vericiden yapılan nakillerin CMV hastalığı riskini arttırdığı bildirilmiştir (549,570,571). GVHH, CMV hastalığı riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur (549,570,571). Çalışmamızda GFS, CMV hastalığı olan AHKHN olgularında CMV hastalığı olmayan gruba göre kısa saptanmıştır. Schmidt-Hieber M. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, de novo akut lösemide AHKHN sonrasında verici ve/veya alıcıda CMV seropozitifliğinin 2 yıllık PFS ve OS oranını azalttığı gösterilmiştir (552). Bununla benzer şekilde başka bir çalışmada kronik hematolojik malignitelerde verici ve/veya alıcıda CMV seropozitifliğinin 2 yıllık OS ve PFS oranını azalttığı gösterilmiştir (518,572). Mert Erciyestepe'nin tez çalışmasında alıcı ve vericide CMV seropozitifliğinin OS ve PFS üzerine etkisi görülmemiştir (518). Bizim çalışmamızda da önceki çalışma ile benzer şekilde alıcı ve verici CMV seropozitifliği ile OS ve PFS arasında bir ilişki bulunmamıştır. Schmidt-Hieber M. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, de novo akut lösemide

AHKHN sonrasında verici ve/veya alıcıda CMV seropozitifliğinin 2 yıllık GVHH olasılığı üzerine herhangi bir etkisi bulunmamıştır (552). Çalışmamızda literatür ile benzer şekilde alıcı ve verici CMV seropozitifliği ile GFS arasında ilişki bulunmamıştır. CMV enfeksiyonu grubunda olgular enfeksiyonu olmayan, tek başına viremisi olan ve viremi+hastalığı olanlar şeklinde 3'e ayrılıp OS ve PFS verisine bakılmıştır. Çalışmamızda CMV viremisi+hastalığı birlikte olan grupta OS ve PFS, diğer gruplarla benzer olmakla beraber CMV viremi+hastalığı olan grupta tek başına CMV viremisi olan ve CMV enfeksiyonu olmayan gruba göre GFS daha kısa saptanmıştır. Akut GVHH'nın relaps dışı mortalite ve azalmış yaşam kalitesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (519). Bir çalışmada grade II-IV akut GVHH'nin OS ve PFS üzerine olumsuz etkisi olduğu gösterilmiştir (520). Başka bir çalışmada grade III-IV akut GVHH'nda OS, grade I-II akut GVHH tanılı olan ve akut GVHH gelişmeyen gruba göre anlamlı kısa saptanmıştır (280). Türk popülasyonunda yapılan bir çalışmada akut GVHH olan AHKHN olgularında OS, akut GVHH ile komplike olmayan olgulara göre anlamlı olarak kısa saptanmıştır (518). Çalışmamızda literatür verileri ile uyumlu olarak akut GVHH olan grupta nakil sonrası OS anlamlı kısa bulunmuştur. Bazı çalışmalarda akut GVHH'nin PFS'ı olumsuz etkilediği gösterilmiştir (501,518). Çalışmamızda akut GVHH olan AHKHN olgularında PFS, akut GVHH ile komplike olmayan olgulara göre kısa olma eğilimindedir. Çalışmamızda akut GVHH grubunda olan olgular akut GVHH olmayan, grade I ve grade II-IV akut GVHH olan grup olarak 3'e ayrıldığı zaman akut GVHH ile komplike olmayan olgularda OS daha uzun bulunmuştur. Çalışmamızda akut GVHH ile komplike olmayan olgularda diğer 2 gruba göre PFS daha uzun olma eğilimindedir. Przepiorka D ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yüksek riskli kronik GVHH artmış mortalite ve tedavi başarısızlığı ile ilişkili bulunmuştur (541). Başka bir çalışmada çalışmada kronik GVHH'nın OS'ı iyileştirip, relaps oranını azaltmasına rağmen relaps dışı mortaliteyi arttırmadığı gösterilmiştir (520). Yang F. ve arkadaşlarının çalışmasında kronik GVHH gelişen olgularda relaps ve ölüm oranı daha düşük ve OS daha uzun saptanmıştır. Oldukça büyük bir olgu serisini içeren bir çalışmada sınırlı veya yaygın kronik GVHH'nda relaps insidansı, kronik GVHH olmayan gruba göre anlamlı düşük saptanmıştır (402). Mert Erciyestepe'nin akraba+akraba dışı vericilerden nakil yapılan olguları içeren çalışmasında yukarıdaki çalışmalardan farklı olarak kronik GVHH olan ve olmayan olgular arasında OS benzer bulunmuştur (518). Çalışmamızda kronik GVHH olan ve olmayan grup arasında ölüm oranı, ölüm nedeni ve relaps oranı açısından fark bulunmamakla beraber kronik GVHH olan ve olmayan olgular arasında OS benzer bulunmuştur. Yang F. ve arkadaşlarının çalışmasında kronik GVHH gelişen grupta PFS, kronik GVHH gelişmeyen gruba göre anlamlı uzun saptanmıştır (501). Mert Erciyestepe'nin tez çalışmasında bu bulgudan farklı olarak kronik

GVHH olan ve olmayan grup arasında PFS benzerdir (518). Bizim çalışmamızda da kronik GVHH ile PFS arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Grube M. ve arkadaşlarının çalışmasında kronik GVHH olmayan, hafif kronik GVHH, orta kronik GVHH ve ağır kronik GVHH tanımlı olgular arasında OS benzer bulunmuştur (529). Çalışmamızda Grube M. ve arkadaşlarının verisi ile paralel şekilde her 4 grup arasında OS açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (529). Mert Erciyestepe'nin tez çalışmasında kronik GVHH olmayan, hafif kronik GVHH, orta kronik GVHH ve ağır kronik GVHH tanımlı olgular arasında PFS benzer bulunmuştur (518). Çalışmamızda bu veri ile benzer şekilde gruplar arasında PFS benzer bulunmuştur. Çalışmalarda İFİ gelişen olgularda OS, İFİ ile komplike olmayan gruba göre anlamlı kısa saptanmıştır (538,561,563). Türk popülasyonda yapılan bir çalışmada İFİ olan ve olmayan olgular arasında yüzüncü gün mortalite ve nüks oranı açısından anlamlı bir fark saptanmamasına rağmen İFİ olan grupta ölüm oranı yüksek, OS ve PFS belirgin kısa saptanmıştır (518). Çalışmamızda İFİ olan grupla olmayan grup arasında relaps, yüzüncü gün mortalite açısından bir fark olmamakla beraber çalışmalardan farklı olarak gruplar arasında ölüm oranı, OS ve PFS benzer saptanmıştır. Çalışmaların bazılarında akut ve kronik GVHH, İFİ için risk faktörleri olarak bildirilmesine rağmen bazılarında İFİ olan ve olmayan grup arasında akut ve kronik insidansı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (561,563). Çalışmamızda İFİ olan grupta GFS, İFİ olmayan gruba göre anlamlı kısa saptanmıştır. Bunun yanında İFİ grubundaki olgularımız enfeksiyonu olmayan, kanıtlı, olası ve şüpheli İFİ olmak üzere 4 gruba ayrıldığı zaman gruplar arasında OS ve PFS benzer bulunmuştur. Çalışmamızda İFİ olmayan grupta GFS, kanıtlı, olası ve şüpheli İFİ grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Dokuz randomize çalışmayı içeren veriye göre hematolojik maligniteli hastalarda kök hücre kaynağı, OS ve PFS'ı etkilememektedir (506). AML tanımlı olguları içeren büyük bir retrospektif kayıt analizinde periferik kök hücre nakli ile kemik iliği nakli alıcıları arasında PFS açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (552). Faz 3, çok merkezli akraba dışı vericiden nakil olgularını içeren bir çalışmada periferik kök hücre nakli ve kemik iliği nakli yapılanlar arasında 2 yıllık OS benzer bulunmuştur (479). Bundan farklı olarak akraba dışı vericiden nakil yapılan 85 AML veya MDS olgusunu içeren başka bir çalışmada periferik kök hücre nakli sonrasında PFS ve OS kemik iliği nakline göre anlamlı uzun saptanmıştır (537). Çalışmamızda literatür verilerinin çoğu ile uyumlu olarak periferik kök hücre ile kemik iliği nakli olan ve olmayan olgular arasında OS ve PFS açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bir çalışmada periferik kök hücre kökenli nakil olan olgularda akut GVHH insidansı benzer olmasına rağmen periferik kök hücre nakli alıcılarında daha yüksek oranda kronik GVHH saptanmıştır (552). Başka bir çalışmada periferik kök hücre nakli yapılanlarda kronik GVHH insidansı daha yüksektir (479).

Çalışmamızda akraba dışı vericilerimizde periferik kök hücre ve kemik iliği kökenli nakil yapılan olgularda GFS benzer bulunmuştur. AHKHN planlanan olgularda mortalite riskini öngörmek için çeşitli skorlama sistemleri olmakla beraber en sık kullanılan skorlama sistemi HCT-CI'dir. HCT-CI skoru 0, 1, 2, 3 olduğunda 2 yıllık nakil ilişkili mortalite sırasıyla %9, %14, %27 ve %41 bulunmuştur (190). HCT komorbidite skoru ≥ 4 olan hastalarda ise 2 yıllık nakil ilişkili mortalite %43 bulunmuştur (190). Çalışmamızda literatür verisi ile uyumlu şekilde HCT-CI skoru ≥ 4 olan olgularda OS anlamlı kısa saptanmıştır. Bundan farklı olarak HCT-CI skoru ≥ 4 olan ve olmayan grup arasında PFS benzer bulunmuştur. Çalışmamızda HCT-CI <4 olan grupta GFS, HCT-CI ≥ 4 olan gruba göre anlamlı şekilde uzun bulunmuştur. AHKHN seyrinde HR etkisini, MA ile İYHR etkinliği ve toksisitesini birebir karşılaştırmak güçtür. Çünkü randomize klinik çalışma ve iyi kontrollü çalışma sayısı azdır. AML veya MDS olgularını içeren çok merkezli bir faz 3 çalışmada İYHR ile kıyaslandığı zaman tüm kohortta MA HR kullanılan grupta PFS uzun olmasına rağmen her iki kolda OS benzer bulunmuştur (487). MDS ve AML olgularını içeren başka bir çalışmada MA HR ile İYHR kullanılan olgular arasında OS benzer olmasına rağmen MA HR grubunda relaps oranı diğer gruba göre düşük saptanmıştır (493). Ph negatif ALL tanılı olguyu içeren çok merkezli bir çalışmada MA HR ile İYHR kullanılan grup karşılaştırıldığında gruplar arasında OS ve PFS benzerdir (494). Akraba+akraba dışı vericilerden nakil yapılan 165 olguyu içeren başka bir çalışmada MA HR ile İYHR kullanılan grup arasında OS ve PFS benzer bulunmuştur (518). Oldukça heterojen tanı grubunu içeren akraba dışı vericilerden nakil yapılan olguları içeren çalışmamızda MA rejim kullanılan grupta OS, İYHR grubuna göre kısa olma eğilimindedir. Bu bulgudan farklı olarak gruplarımız arasında PFS benzer bulunmuştur. MDS ve AML tanılı olguları içeren bir çalışmada MA HR kullanılan grupta, İYHR ile karşılaştırıldığında grade II-IV akut GVHH ve kronik GVHH insidansında artış saptanmıştır (492). MDS ve AML olgularını içeren başka bir çalışmada ise MA HR ile İYHR kullanılan grup arasında akut ve kronik GVHH insidansı benzer saptanmıştır (493). ALL tanılı olguları içeren bir çalışmada MA HR ile İYHR kullanılan gruplar arasında OS ve PFS benzerdir (494). Çalışmamızda, Scott BL. ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile benzer şekilde MA rejim kullanılan grupta İYHR grubuna göre GFS anlamlı kısa bulunmuştur (133). HLA lokusundaki uyumsuzluğun AHKHN üzerine etkisini araştıran bazı çalışmalar bulunmaktadır. Verneris MR. ve arkadaşlarının çok merkezli 2.588 akraba dışı vericiden nakil olan olguyu içeren çalışmada tek lokus uyumsuzluğu olan grupta yüksek NİM, kötü PFS ve düşük OS saptanmıştır (490) Lee SJ. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 7/8 HLA uyumlu ve 8/8 HLA uyumlu vericiden nakil olanlar karşılaştırıldığında relaps oranı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (487). Çalışmamızda HLA tam uyumlu ve 9/10

uyumlu gruplar arasında OS ve PFS benzerdir. Verneris MR. ve arkadaşlarının çalışmasında 7/8 HLA uyumlu vericiden nakil yapılan olgularda grade II-IV ve grade III-IV akut GVHH insidansı HLA tam uyumlu gruba göre anlamlı yüksek saptanmasına rağmen nakil sonrasında gruplar arasında 1.yılda kronik GVHH ve ağır kronik GVHH insidansı benzer saptanmıştır (490). Oldukça geniş olgu serisini içeren başka bir çalışmada HLA uyumsuzluğu, grade II-IV akut GVHH sıklığını arttırmasına rağmen kronik GVHH ile herhangi bir ilişkisi bulunmamıştır (204). 3857 akraba dışı vericiden nakil yapılan olguları içeren bir çalışmada 7/8 HLA uyumlu ve 8/8 HLA uyumlu vericiden nakil olanlar karşılaştırıldığında kronik GVHH insidansı açısından anlamlı bir fark görülmemiştir (487). Çalışmamızda HLA tam uyumlu ve 9/10 uyumlu grup arasında GFS benzer bulunmuştur. Akraba dışı vericiden nakil yapılan olgularda ATG profilaksisinin OS, PF ve GFS üzerine etkileri araştırılmıştır (215,298,538). Randomize, çok merkezli bir Faz 3 çalışmasında ATG profilaksisi alan ve almayan gruplar arasında relaps oranı ve OS'da bir farklılık saptanmamıştır (215). Aynı çalışmada ATG profilaksisi alan grupta akut GVHH insidansı, profilaksi almayan gruba göre anlamlı düşük saptanmıştır (215). Çalışmada ATG profilaksisi alan grupta kronik GVHH insidansı, profilaksi almayan gruba göre düşük olma eğiliminde olmakla beraber ATG profilaksisi alan grupta kronik GVHH ciddiyeti anlamlı düşük saptanmıştır (215). Finke J. ve arkadaşlarının HLA tam uyumlu akraba dışı vericiden nakil yapılan olguları içeren çalışmasında ATG-F profilaksisi alan grupta, profilaksi almayan gruba göre grade II-IV akut GVHH ve 2 yıllık kronik GVHH insidansı anlamlı düşüktür (298). Aynı çalışmada ATG profilaksisi alan ve almayan gruplar arasında PFS ve OS benzerdir (298). Malign hematolojik hastalığı olan akraba dışı vericiden nakil olan olguları içeren başka bir çalışmada ise ATG profilaksisinin OS ve GFS üzerine olumlu etkisi vardır (499). Çalışmamızda ATG profilaksisi alan ve almayan grup arasında OS ve PFS benzer bulunmuştur. ATG profilaksisi alan grubumuzda, profilaksi almayan gruba göre GFS daha uzun olmasına rağmen istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Sonuç olarak çalışmamızda, hastalık tiplerine bakıldığı zaman miyeloid malignitelerde benign hastalık ve lenfoid malignite ile kıyaslandığında 9/10 HLA uyumlu vericiden nakil olma oranı yüksek olma eğilimindedir. HLA 9/10 uyumlu vericiden nakil olan olgu grubunda, HLA 10/10 uyumlu vericiden nakil olan gruba göre trombosit engraftman süresi anlamlı kısa saptanmıştır. Hastalık tiplerine bakıldığı zaman benign hastalık grubunda miyeloid ve lenfoid malignite grubu ile karşılaştırıldığında İYHR kullanım oranı yüksek olma eğilimindedir. MA HR ile nakil hazırlığı yapılan grupta trombosit engraftmanı daha erken ve GVHH ortaya çıkma zamanı anlamlı kısa bulunmuştur. Olguların takibinde MA HR ile nakil hazırlığı yapılan grupta, İYHR grubuna göre akut GVHH görülme sıklığı ve mortalite oranı anlamlı olarak artmıştır.

MA HR kullanılan grupta İFİ sıklığı İYHR kullanılan gruba göre yüksek olma eğilimindedir. MA rejim kullanılan grupta OS, İYHR grubuna göre kısa olma eğilimindedir. AHKHN olguları arasında MA rejim kullanılan grupta İYHR grubuna göre GFS daha kısa bulunmuştur. ATG-F profilaksisi alan grupta HCT-CI anlamlı yüksek saptanmıştır. ATG-F profilaksisi alan grupta almayan gruba göre İYHR kullanım sıklığı anlamlı yüksek saptanmıştır. Benign hastalık grubunda miyeloid ve lenfoid malignite grubu ile karşılaştırıldığında ATG profilaksisi alma oranı yüksek olma eğilimindedir. ATG profilaksisi alan grupta almayan gruba göre ağır kronik GVHH sıklığı ve ölüm oranı anlamlı düşük saptanmıştır. ATG profilaksisi alan grupta VOH tanımlı hastalarda defibrotid 40 mg/kg/gün kullanım sıklığı, ATG profilaksisi almayan gruba göre anlamlı yüksektir. Hastalık gruplarına göre bakıldığında miyeloid malignitelerde akut GVHH sıklığı, lenfoid malignite ve benign hastalık grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı yüksektir. Akut GVHH olan grupta kadın verici insidansı anlamlı olarak artmış bulunmuştur. Çalışmamızda akut GVHH olan grupta CMV enfeksiyon sayısı olmayan gruba göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Bundan yola çıkarak akut GVHH grubunda tekrarlayıcı CMV enfeksiyon sıklığının anlamlı yüksek olduğu söylenebilir. Çalışmamızda MA HR ile nakil yapılan grupta akut GVHH sıklığı anlamlı yüksek saptanmıştır. Akut GVHH varlığında CMV enfeksiyonu, İFİ sıklığı ve ölüm oranı anlamlı bir şekilde artmıştır. Akut GVHH olan olgularda kronik GVHH sıklığı, akut GVHH olmayan gruba göre anlamlı yüksektir. Akut GVHH grubunda VOH profilaksisinde defibrotid kullanım oranı diğer gruba göre yüksek saptanmıştır. Çalışmamızda akut GVHH olan ile olmayan grup, alıcı-verici arasında ABO uyumu açısından karşılaştırıldığında minör uyumsuzluk olan grupta akut GVHH sıklığı anlamlı düşük saptanmıştır. Akut GVHH olan AHKHN olgularında OS, akut GVHH ile komplike olmayan olgulara göre anlamlı olarak kısa saptanmıştır. Akut GVHH olan grupta PFS, akut GVHH ile komplike olmayan olgulara göre kısa olma eğilimindedir. Çalışmamızda kronik GVHH olan grupta CMV enfeksiyon sayısı, olmayan gruba göre anlamlı yüksek saptanmıştır. Bundan yola çıkarak kronik GVHH grubunda tekrarlayıcı CMV enfeksiyon sıklığının anlamlı yüksek olduğu söylenebilir. Kronik GVHH grubunda CMV enfeksiyonun ortaya çıkış zamanı anlamlı olarak uzun bulunmuştur. Çalışmamızda kronik GVHH varlığında CMV enfeksiyonu ve CMV viremi sıklığı anlamlı yüksektir. CMV enfeksiyonu olmayan grupta, CMV viremi, CMV viremi+hastalığı olan gruba göre kronik GVHH sıklığı anlamlı düşük saptanmıştır. Kronik GVHH varlığında yüzüncü gün mortalite oranı, olmayan gruba göre anlamlı düşük ve İFİ sıklığı anlamlı yüksek saptanmıştır. İFİ olan grupta CMV enfeksiyonu sayısı, İFİ olmayan gruba göre anlamlı yüksektir. Bundan yola çıkarak İFİ grubunda tekrarlayıcı CMV enfeksiyon sıklığının anlamlı yüksek olduğu söylenebilir. İFİ olan grupta olmayan gruba göre CMV ve GVHH ortaya

çıkma zamanı anlamlı kısadır. İFİ olan grupta öncesinde MA HR kullanım sıklığı, olmayan gruba göre yüksek olma eğilimindedir. İFİ olan grupta İFİ olmayan gruba göre CMV hastalık insidansı anlamlı yüksek, CMV viremi ve CMV enfeksiyon sıklığı yüksek olma eğilimindedir. İFİ olan grupta, CMV viremi+hastalığı sıklığı İFİ olmayan gruba göre anlamlı yüksektir. İFİ olgularında akut ve kronik GVHH sıklığı, olmayan gruba göre anlamlı yüksek saptanmıştır. Ağır kronik GVHH'nda orta ve hafif GVHH ile karşılaştırıldığında İFİ sıklığı anlamlı yüksek saptanmıştır. VOH profilaksisi alan grupta İFİ sıklığı anlamlı olarak artmış bulunmuştur. İFİ olan grupta GFS, İFİ olmayan gruba göre anlamlı kısa bulunmuştur. CMV enfeksiyonu olan grupta GVHH ortaya çıkma zamanı anlamlı kısa bulunmuştur. CMV enfeksiyonu olan AHKHN tanımlı olgularda akut ve kronik GVHH sıklığı, diğer grupla karşılaştırıldığında zaman anlamlı yüksek bulunmuştur. CMV enfeksiyonu olmayan grupta yüzüncü gün mortalite oranı, CMV ile komplike olan gruba göre anlamlı yüksek saptanmıştır. CMV enfeksiyonu olan grupta, CMV enfeksiyonu olmayan gruba göre İFİ insidansı yüksek olma eğilimindedir. CMV enfeksiyonu olan grupta GFS, olmayan gruba göre anlamlı kısa saptanmıştır. Bunun yanında CMV hastalığı olan grupta GFS, olmayan gruba göre anlamlı kısa saptanmıştır. Ayrıca, CMV viremi+hastalığı olan grupta GFS, tek başına CMV viremi olan ve CMV enfeksiyonu olmayan gruba göre daha kısa saptanmıştır

AHKHN, birçok hematolojik malign ve benign hastalıkta kür potansiyeli olabilen bir tedavi şeklidir. Olguların sadece 1/3'ünde HLA tam uyumlu kardeş verici bulunabilmektedir. Günümüzde akraba dışı verici bulabilme ihtimali akraba dışı verici kayıtlarının genişlemesi nedeni ile %70'lerin üzerindedir (573). Dünyada son 12 yılda akraba dışı vericiden yapılan nakiller artış göstermiş ve en sık kullanılan verici kaynağı haline gelmiştir. Bunun yanında kök hücre kaynağı olarak periferik kök hücre artarak kullanılmaya devam etmektedir (573). Akraba dışı vericiden yapılan nakillerin başarısı nakil endikasyonu, naklin aciliyeti, alıcı yaş ve komorbiditeleri, verici/alıcı arasındaki CMV uyumu ve HLA uyumunun derecesi gibi faktörlerden etkilenmektedir. Alıcı ve verici arasında yüksek çözünürlüklü HLA doku tiplmesi yapılarak HLA uyumuna göre verici seçimi önem teşkil etmektedir. Verici ve alıcı arasında HLA uyumsuzluk derecesinin artması, graft yetersizliği, GVHH ve mortalite riskini arttırmaktadır. Son dönemde yapılan bir kayıt çalışmasında tek allel ile tek antijen uyumsuzluğunun benzer etkiye neden olduğu sadece HLA-C antijen uyumsuzluğunun HLA-C allelik uyumsuzluğuna göre daha kötü sağkalım ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (487,574). Bazı çalışmalarda akraba dışı vericiden yapılan nakillerde NİM, OS ve PFS, kardeş vericiden yapılan nakillerle benzerlik göstermektedir. AHKHN sonrasında akut ve kronik GVHH, İFİ ve CMV enfeksiyonunu içeren oportunistik enfeksiyonlar önemli morbidite ve mortalite nedenidir.

AHKHN sonrasında CMV enfeksiyonu, kısa dönem ve uzun dönem sonuçları etkileyen en önemli komplikasyonlardan biridir. Günümüzde genel kabul gören görüş, AHKHN sonrasında CMV hastalığını önlemek için CMV monitörizasyonu yapıp preemptif tedavi uygulamaktır. Preemptif tedavinin CMV hastalığı sıklığını dramatik olarak azalttığı bilinmektedir. Merkezimizde oldukça hassas moleküler metod ile CMV reaktivasyon takibi yapılarak preemptif tedavi uygulanmaktadır. AHKHN sonrasında alıcı CMV seropozitifliği, HLA tam uyumlu kardeş dışı verici tiplerini kullanmanın ve T hücre deplesyonu uygulamanın CMV reaktivasyonu için en önemli risk faktörleri olduğu bilinmektedir (537,547). CMV reaktivasyonu, AHKHN sonrasında %80'lere ulaşabilmektedir. Son çalışmalar, CMV reaktivasyonunun İFİ ile ilişkili olduğunu ve relaps dışı mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğunu ortaya çıkarmıştır. Sonuç olarak, CMV enfeksiyonunun CMV hastalığı gibi etkileri dışında dolaylı olarak bakteriyel veya fungal enfeksiyon riskini arttırdığı bilinmektedir. CMV enfeksiyonunun nakil sonrasında İFİ riskini arttırmasındaki net mekanizma bilinmemekle beraber immünomodülatör etkisinden ortaya çıktığına inanılmaktadır. CMV çeşitli uç organ hasarına neden olması dışında graft yetersizliği, akut veya kronik GVHH riskinde artışa neden olabilmektedir. GVHH ve CMV reaktivasyonunun patofizyolojik olarak birbirleri ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bunun yanında akut GVHH immün sistem rekonstitüsyonu üzerine etkilidir. Bunun sonucunda akut GVHH, CMV reaktivasyonuna neden olmaktadır. HLA doku tiplendirmesindeki gelişmeler ve GVHH profilaksilerine rağmen AHKHN sonrasında GVHH en sık komplikasyonlardan biridir. Akraba dışı vericiden yapılan nakillerde 100 günlük grade II-IV akut GVHH sıklığı %40-60 ve 5 yıllık kronik GVHH sıklığı yaklaşık %40'tır (280,575,576). Bunun yanında GVHH, NİM'yi arttırıp hayat kalitesini düşürebilmekte ve OS'ı olumsuz etkileyebilmektedir. Bazı büyük ölçekli çalışmalarda akraba dışı vericiden yapılan nakillerde sağkalımın HLA uyumlu vericiden nakil yapılan olgulara göre daha kötü olduğunu göstermiştir. Bundan yola çıkarak akraba dışı vericilerde akut ve kronik GVHH'nı azaltmak için ATG, HR'nin bir parçası haline getirilmiştir. Çalışmaların çoğunda ATG'nin GVHH sıklığını azalttığı ve bazılarında OS ve GFS üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (499). Günümüzde HLA tam uyumlu verici olmadığı durumda en sık kaynak HLA tam uyumlu akraba dışı vericiyi kullanmaktır. HLA tam uyumlu akraba dışı vericiden nakil olan olgularda HLA tam uyumlu kardeş nakillerine kıyasla özellikle akut GVHH'nı içeren komorbidite artışı olmasına rağmen son çalışmalar 1980'lerin geç dönemlerinden itibaren sağkalımın neredeyse ikiye katlandığını ve 5 yıllık OS'ın HLA tam uyumlu kardeş vericilerle benzer olduğunu göstermiştir (573). Sağkalımdaki bu gelişmeler, iyi hasta seçimi, daha erken dönemde nakil uygulanması, HLA doku tiplendirmesindeki gelişmeler ve artmış destek tedavisi ile

açıklanabilir. Bunun yanında ileri hastalık yaşı veya komorbiditelerin varlığında İYHR'nin kullanılması sonucunda NİM azaltılmış ve sağkalım arttırılmıştır. Şubat 2002'den beri akraba dışı vericiden nakil yapılan merkezimizde HR tipi, periferik kök hücre kaynağı, HLA uyumu, ATG profilaksisinin nakil üzerine etkileri yanında nakil sonrasında CMV enfeksiyonu, İFİ, akut ve kronik GVHH'nın risk faktörleri ve nakil üzerine etkileri araştırılmıştır. Nakil sonrasında CMV enfeksiyonu, İFİ, akut ve kronik GVHH'nın AHKHN yapılan olgularda klinik seyir ve yaşam üzerine önemli etkileri olduğu ortaya çıkarılmıştır. Çalışmamızın gücü, rölatif uzun takip süresinin olması ve merkezimizde akraba dışı vericilerden nakil yapılan olgularda gerçek yaşam verisini sunmasıdır. AHKHN sonrasında İFİ ile ilişkili çalışmaların çoğunluğu olası ve kanıtlı İFİ olgularını içermektedir. Bu çalışmalarda şüpheli İFİ olguları dahil edilmediği için gerçek İFİ insidansını yansıtmamaktadır. Çalışmamızın diğer bir gücü akraba dışı vericilerimizde olası ve kanıtlı olgular yanında şüpheli İFİ olgularını da içermesi ve nakil sonrasında gerçek insidans ve seyir üzerine etkiyi yansıtmasıdır. Çalışmamız, akraba dışı vericiden nakil olan olgularda akut ve kronik GVHH insidansı yanında klinik seyir üzerine etkisini araştırması ve GFS üzerine etkili faktörleri araştırması açısından da önemlidir. Çalışmamızın bulgularına dayanarak, akraba dışı vericiden nakil yapılan olgularımızda HCT-CI $\geq$ 4 olan grubun kötü OS ve GFS ile ilişkili olduğu, ATG profilaksisinin ağır kronik GVHH ve ölüm oranını azalttığı, MA HR'nin akut GVHH artmış mortalite ve kısa GFS ile ilişkili olduğu, CMV enfeksiyonunun OS üzerine etkisi gösterilmemesine rağmen akut ve kronik GVHH'nı indükleyerek hayat kalitesini olumsuz etkilediği ve kısa GFS ile ilişkili olduğu, İFİ enfeksiyonunun tekrarlayıcı CMV enfeksiyonu, akut ve kronik GVHH ve kısa GFS ile ilişkili olduğu, akut GVHH'nın CMV enfeksiyonu, tekrarlayıcı CMV enfeksiyonu, İFİ, kronik GVHH ve kötü OS ile ilişkili olduğu, kronik GVHH'nın CMV enfeksiyonu, tekrarlayıcı CMV enfeksiyonu ve İFİ ile ilişkili olduğu ve hayat kalitesini olumsuz etkilediği söylenebilir.

VI. KAYNAKÇA

1. Atala, Anthony ; Lanza R. Principles of Regenerative Medicine. Second edi. Atala, Anthony ; Lanza R, editör. 2010. 452 s.
2. Quesenberry PJ, Dooner G, Colvin G, Abedi M. Stem cell biology and the plasticity polemic. *Exp Hematol*. 2005;33(4):389–94.
3. Kenneth Kaushansky, Marshall A. Lichtman, Josef T. Prchal, Marcel M. Levi, Oliver W. Press, Linda J. Burns MC. Williams Hematology, 9e. eLS. 2016. 725–782 s.
4. Ruiz AAB. Postgraduate Haematology. 7th baskı. Hoffbrand, Victor ; Higgs, Douglas R ; Keeling, David M ; Mehta AB, editör. C. 3. 2015. 54–67 s.
5. Polomeni A, Moreno E, Schulz-Kindermann F. Psychological morbidity and support. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. 2018. 221–227 s.
6. Camitta B. Clinical Bone Marrow and Blood Stem Cell Transplantation. 3rd Editio. Atkinson, Kerry ; Champlin, Richard; Ritz J,, editör. C. 26, *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2004. 331 s.
7. Gülbaş Z. ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKİL KARARI : 2019;1–9.
8. Gatti RA, Meuwissen HJ, Allen HD, Hong R, Good RA. Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. *Lancet*. 1968;2(7583):1366–9.
9. Thomas ED, Storb R, Clift RA, Fefer A, Johnson FL, Neiman PE, vd. Bone-Marrow Transplantation (first of two parts). *New Engl J Med Seattle* . 1975;292(16):832–43.
10. Hansen JA, Clift RA, Thomas ED, Buckner CD, Storb R, Giblett ER. Transplantation of Marrow from an Unrelated Donor to a Patient with Acute Leukemia. *N Engl J Med*. 1980;303(10):565–7.
11. O'reilly RJ, Dupont bo, Pahwa S, Grimes E, Smithwick EM, Pahwa R, vd. Reconstitution in Severe Combined Immunodeficiency by Transplantation of Marrow from an Unrelated Donor. *N Engl J Med*. 1977;297(24):1311–8.
12. Gratwohl A. Bone marrow transplantation activity in Europe 1990. Report from the European group for bone marrow transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant*. 1991;8(3):197–201.
13. Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Basak GW, Bonini C, Duarte R, vd. Is the use of unrelated donor transplantation leveling off in Europe? The 2016 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. *Bone Marrow Transplant*. 2018;53(9):1139–48.

14. Danchakoff V. Origin Of The Blood Cells. Development Of The Haematopoetic Organs And Regeneration Of The Blood Cells From The Standpoint Of The Monophyletic School. *Anat Rec.* 1915;10:397–414.
15. Till JE, McCulloch EA. A Direct Measurement of the Radiation Sensitivity of Normal Mouse Bone Marrow Cells. *Radiat Res.* 1961;14(2):213.
16. Schipanski D. Humanbiotechnology as Social Challenge. İçinde: *Humanbiotechnology as Social Challenge.* 2016.
17. Weissman IL, Anderson DJ, Gage F. S TEM AND P ROGENITOR C ELLS : Origins , and Transdifferentiations. *Cell Develeopmental Biol.* 2001;387–403.
18. Can A. HematoLog. Kök Hücre Biyolojisi ve Uygul Alanları. 2014;238–54.
19. Baum CM, Weissman IL, Tsukamoto AS, Buckle AM, Peault B. Isolation of a candidate human hematopoietic stem-cell population. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992;89(7):2804–8.
20. Kim KH, Sederstrom JM. Assaying cell cycle status using flow cytometry. *Curr Protoc Mol Biol.* 2015;2015(July):28.6.1-28.6.11.
21. Pulsipher MA, Chitphakdithai P, Logan BR, Navarro WH, Levine JE, Miller JP, vd. Lower risk for serious adverse events and no increased risk for cancer after PBSC vs BM donation. *C. 123, Blood.* 2014. 3655–3663 s.
22. Salvatore B, Massimo A. Circulation High-Dose Recombinant. 1989;6(6).
23. Chao NJ, Schriber JR, Grimes K, Long GD, Negrin RS, Raimondi CM, vd. Granulocyte colony-stimulating factor “mobilized” peripheral blood progenitor cells accelerate granulocyte and platelet recovery after high- dose chemotherapy. *Blood.* 1993;81(8):2031–5.
24. Becker PS, Wagle M, Matous S, Swanson RS, Pihan G, Lowry PA, vd. Spontaneous splenic rupture following administration of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF): Occurrence in an allogeneic donor of peripheral blood stem cells. *Biol Blood Marrow Transplant.* 1997;3(1):45–9.
25. Falzetti F, Aversa F, Minelli O, Tabilio A, Mendoza C. Spontaneous rupture of spleen during peripheral blood stem-cell mobilisation in a healthy donor Restoration of fertility by in-vitro s p e r m a t o g e n e s i s. 1999;353:1999.
26. Gluckman E, Devergie A, Bourdeau-Esprou H, Thierry D, Traineau R, Auerbach A, vd. Transplantation of umbilical cord blood in Fanconi’s anemia. *Nouv Rev Fr Hematol.* 1990;32(6):423–5.

27. Barker JN, Scaradavou A, Stevens CE. Combined effect of total nucleated cell dose and HLA match on transplantation outcome in 1061 cord blood recipients with hematologic malignancies. *Blood*. 2010;115(9):1843–9.
28. Wagner JE, Barker JN, DeFor TE, Scott Baker K, Blazar BR, Eide C, vd. Transplantation of unrelated donor umbilical cord blood in 102 patients with malignant and nonmalignant diseases: Influence of CD34 cell dose and HLA disparity on treatment-related mortality and survival. *Blood*. 2002;100(5):1611–8.
29. Brunstein CG, Miller JS, McKenna DH, Hippen KL, DeFor TE, Sumstad D, vd. Umbilical cord blood-derived T regulatory cells to prevent GVHD: Kinetics, toxicity profile, and clinical effect. *Blood*. 2016;127(8):1044–51.
30. Mehta RS, Rezvani K, Olson A, Oran B, Hosing C, Shah N, vd. Novel techniques for Ex vivo expansion of cord blood: Clinical trials. *Front Med*. 2015;2(DEC).
31. Hough R, Danby R, Russell N, Marks D, Veys P, Shaw B, vd. Recommendations for a standard UK approach to incorporating umbilical cord blood into clinical transplantation practice: An update on cord blood unit selection, donor selection algorithms and conditioning protocols. *Br J Haematol*. 2016;172(3):360–70.
32. Michel G, Galambrun C, Sirvent A, Pochon C, Bruno B, Jubert C, vd. Single- vs double-unit cord blood transplantation for children and young adults with acute leukemia or myelodysplastic syndrome. *Blood*. 2016;127(26):3450–7.
33. J.E. W, M. E, S. C, Y. W, K.R. S, D.A. W, vd. One-unit versus two-unit cord-blood transplantation for hematologic cancers. *N Engl J Med [Internet]*. 2014;371(18):1685–94.
34. Wu S, Xie G, Wu J, Chen J, Lu Y, Li Y, vd. Influence of maternal, infant, and collection characteristics on high-quality cord blood units in Guangzhou Cord Blood Bank. *Transfusion*. 2015;55(9):2158–67.
35. Oehler VG, Radich JP, Storer B, Blume KG, Chauncey T, Clift R, vd. Randomized trial of allogeneic related bone marrow transplantation versus peripheral blood stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005;11(2):85–92.
36. D. B, M. K, C. F, J.H. B, N. M, L. S, vd. Randomized trial of bone marrow versus lenograstim-primed blood cell allogeneic transplantation in patients with early-stage leukemia: A report from the soeiete francaise de greffe de moelle. *J Clin Oncol [Internet]*. 2000;18(3):537–46.

37. Deeg HJ, Klingemann H-G, Phillips GL. A Guide to Bone Marrow Transplantation. A Guide to Bone Marrow Transplantation. 1992.
38. J. Larry Jameson, Anthony S. Fauci, Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo JL. Harrison's Principles of Internal Medicine. 20th baskı. J. Larry Jameson, Anthony S. Fauci, Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo JL, editör. C. 93, Annals of Internal Medicine. 2018.
39. Armitage JO. Armitage1994. New Engl J Med Seattle. 1994;330:827–38.
40. Jacobsen LO, Marks EK, Gaston EO ZR. Effect of spleen protection on mortality following X-irradiation. J Lab Clin Med. 1949;34:1538–43.
41. Thomas ED, Lochte HL, Lu WC, Ferrebee JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. N Engl J Med. 1957;257(11):491–6.
42. Thomas ED, Lochte HL, Cannon JH, Sahler OD, Ferrebee JW. Supralethal whole body irradiation and isologous marrow transplantation in man. J Clin Invest. 1959;38:1709–16.
43. Barnes DWH, Loutit JF. Treatment of Murine Leukaemia with X- Rays and Homologous Bone Marrow: II. Br J Haematol. 1957;3(3):241–52.
44. Mathé G, Amiel JL, Schwarzenberg L, Cattani A, Schneider M. Adoptive Immunotherapy of Acute Leukemia: Experimental and Clinical Results. Cancer Res. 1965;25:1525–31.
45. Jeanne Ross, Weill Peter R, David. Criticality Accidents in Vinca, Yugoslavia, and Oak Ridge, Tennessee Comparison of Radiation Injuries and Results of Therapy. J Chem Inf Model. 2006;53(9):1689–99.
46. McGovern JJ, Russell PS, Atkins L, Webster EW. Treatment of terminal leukemic relapse by total-body irradiation and intravenous infusion of stored autologous bone marrow obtained during remission. N Engl J Med. 1959;260(14):675–83.
47. Beilby JOW, Cade IS, Jelliffe AM, Parkin DM, Stewart JW. Prolonged survival of a bone-marrow graft resulting in a blood-group chimera. Br Med J. 1960;1(5166):96–9.
48. Santos GW. Busulfan (Bu) and cyclophosphamide (Cy) for marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. 1989;4(SUPPL. 1):236–9.
49. Cavins JA, Kasakura S, Thomas ED, Ferrebee JW. Recovery of lethally irradiated dogs following infusion of autologous marrow stored at low temperature in dimethylsulphoxide. Blood. 1962;20:730–4.
50. Thomas ED, Leblond R, Graham T, Storb R. Marrow Infusions in Dogs Given Midlethal or Lethal Irradiation. Radiat Res. 1970;41(1):113.

51. Storb R, Rudolph RH, Thomas ED. Marrow grafts between canine siblings matched by serotyping and mixed leukocyte culture. *J Clin Invest.* 1971;50(6):1272–5.
52. Epstein RB, Storb R, Clift RA, Thomas ED. Autologous Bone Marrow Grafts in Dogs Treated with Lethal Doses of Cyclophosphamide. *Cancer Res.* 1969;29(5):1072–5.
53. Storb R, Epstein RB, Rudolph RH, Thomas ED. Allogeneic canine bone marrow transplantation following cyclophosphamide. *Transplantation.* 1969;7(5):378–86.
54. Santos GW, Owens AH. Allogeneic marrow transplants in cyclophosphamide treated mice. *Transplant Proc.* 1969;1(1):44–6.
55. Storb R, Buckner CD, Dillingham LA, Thomas ED. Cyclophosphamide regimens in rhesus monkey with and without marrow infusion. *Cancer Res.* 1970;30(8):2195–203.
56. Storb R, Epstein RB, Bryant J, Ragde H, Thomas ED. Marrow grafts by combined marrow and leukocyte infusions in unrelated dogs selected by histocompatibility typing. *Transplantation.* 1968;6(4):587–93.
57. Mannick JA, Lochte HL, Ashley CA, Thomas ED, Ferrebee JW. Autografts of bone marrow in dogs after lethal total-body radiation. *Blood.* 1960;15:255–66.
58. Thomas ED, Lochte HL, Lu WC, Ferrebee JW. Marrow transplants in lethally irradiated dogs given methotrexate. *Blood.* 1962;19:217–28.
59. Storb R, Rudolph RH, Kolb HJ, Graham TC, Mickelson E, Erickson V, vd. Marrow grafts between dl-a-matched canine littermates. *Transplantation.* 1973;15(1):92–100.
60. Storb R, Prentice RL, Thomas ED. Treatment of aplastic anemia by marrow transplantation from HLA identical siblings. Prognostic factors associated with graft versus host disease and survival. *J Clin Invest.* 1977;59(4):625–32.
61. Ratanatharathorn V, Nash RA, Przepiorka D, Devine SM, Klein JL, Weisdorf D, vd. 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(7):2303–14.
62. Martin PJ, Hansen JA, Buckner CD, Sanders JE, Deeg HJ, Stewart P, vd. Effects of in vitro depletion of T cells in HLA-identical allogeneic marrow grafts. *Blood.* 1985;66(3):664–72.
63. Marmont AM, Horowitz MM, Gale RP, Sobocinski K, Ash RC, Van Bekkum DW, vd. T-cell depletion of HLA-identical transplants in leukemia. *Blood.* 1991;78(8):2120–30.

64. Goldman JM, Gale RP, Horowitz MM, Biggs JC, Champlin RE, Gluckman E, vd. Bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia in chronic phase. Increased risk for relapse associated with T-cell depletion. *Ann Intern Med.* 1988;108(6):806–14.
65. E.B. P, M.H. C, H. C-M, B.H. C, S. M, F. B, vd. T-cell-depleted allogeneic bone marrow transplantation as postremission therapy for acute myelogenous leukemia: Freedom from relapse in the absence of graft-versus-host disease. *Blood [Internet].* 1998;91(3):1083–90.
66. Mackinnon S, Papadopoulos EB, Carabasi MH, Reich L, Collins NH, Boulad F, vd. Adoptive immunotherapy evaluating escalating doses of donor leukocytes for relapse of chronic myeloid leukemia after bone marrow transplantation: Separation of graft-versus-leukemia responses from graft-versus-host disease. *Blood.* 1995;86(4):1261–8.
67. Thomas E, Buckner C, Banaji M, Clift R, Fefer A, Flournoy N, vd. One hundred patients with acute leukemia treated by chemotherapy, total body irradiation, and allogeneic marrow transplantation. *Blood.* 1977;49(4):511–33.
68. Storb R, Deeg HJ. Failure of allogeneic canine marrow grafts after total-body irradiation: Allogeneic “resistance” versus transfusion-induced sensitization. *Transplantation.* 1986;42(6):571–80.
69. Schmidt GM, Forman SJ, Horak DA, Niland JC, Zaia JA, Duncan SR. A randomized, controlled trial of prophylactic ganciclovir for cytomegalovirus pulmonary infection in recipients of allogeneic bone marrow transplants. *N Engl J Med.* 1991;324(15):1005–11.
70. Broxmeyer HE, Douglas GW, Hangoc G, Cooper S, Bard J, English D, vd. Human umbilical cord blood as a potential source of transplantable hematopoietic stem/progenitor cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1989;86(10):3828–32.
71. Rubinstein P, Dobrila L, Rosenfield RE, Adamson JW, Migliaccio G, Migliaccio AR, vd. Processing and cryopreservation of placental/umbilical cord blood for unrelated bone marrow reconstitution. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995;92(22):10119–22.
72. Gluckman E, Rocha V, Boyer-Chammard A, Locatelli F, Arcese W, Pasquini R, vd. Outcome of Cord-Blood Transplantation From Related and Unrelated Donors. *Obstet Gynecol Surv.* 1998;53(1):19–20.
73. Ranco F, Versa A, Ntonio A, Abilio T, Ndreia A, Elardi V, vd. 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(17):1186--1193.

74. Ruggeri L et al. KIR epitope incompatibility in the GvHD direction predicts control of leukemia relapse after mismatched hematopoietic transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2001;27.
75. Ruggeri L, Capanni M, Casucci M, Volpi I, Tosti A, Perruccio K, et al. Role of natural killer cell alloreactivity in HLA-mismatched hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* 1999;94(1):333–9.
76. Cavins JA, Scheer SC, Thomas ED, Ferrebee JW. The Recovery of Lethally Irradiated Dogs Given Infusions of Autologous. *Blood.* 1964;23:38–42.
77. Sun YQ, Xu LP, Zhang XH, Liu DH, Chen H, Wang Y, et al. A retrospective comparison of BU-fludarabine and BU-CY regimens in elderly patients or in patients with comorbidities who received unmanipulated haploidentical hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50(4):601–3.
78. Sorrow ML, Storer BE, Maloney DG, Sandmaier BM, Martin PJ, Storb R. Outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation with nonmyeloablative or myeloablative conditioning regimens for treatment of lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2008;111(1):446–52.
79. Santos GW, Tutschka PJ, Brookmeyer R, Saral R, Beschoner WE, Bias WB, et al. Marrow Transplantation for Acute Nonlymphocytic Leukemia after Treatment with Busulfan and Cyclophosphamide. *N Engl J Med.* 1983;309(22):1347–53.
80. Pidala J, Kim J, Anasetti C, Kharfan-Dabaja MA, Nishihori T, Field T, et al. Pharmacokinetic targeting of intravenous busulfan reduces conditioning regimen related toxicity following allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute myelogenous leukemia. *J Hematol Oncol.* 2010;3.
81. Lee JW, Kang HJ, Lee SH, Yu KS, Kim NH, Yuk YJ, et al. Highly Variable Pharmacokinetics of Once-Daily Intravenous Busulfan When Combined with Fludarabine in Pediatric Patients: Phase I Clinical Study for Determination of Optimal Once-Daily Busulfan Dose Using Pharmacokinetic Modeling. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012;18(6):944–50.
82. Aversa F, Tabilio 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;1186.
83. Greer JP, Rodgers GM, Glader B, Arber DA, Jr. M, T. R, et al. *Wintrobe's Clinical Hematology.* 14. Lippincott Williams & Wilkins; 2018. 722–749 s.

84. Tutschka PJ, Copelan EA, Klein JP. Bone marrow transplantation for leukemia following a new busulfan and cyclophosphamide regimen. *Blood*. 1987;70(5):1382–8.
85. Clift R, Buckner C, Appelbaum F, Bryant E, Bearman S, Petersen F, vd. Allogeneic marrow transplantation in patients with chronic myeloid leukemia in the chronic phase: a randomized trial of two irradiation regimens. *Blood*. 1991;77(8):1660–5.
86. Clift RA, Buckner CD, Appelbaum FR, Bearman SI, Petersen FB, Fisher LD, vd. Allogeneic marrow transplantation in patients with acute myeloid leukemia in first remission: A randomized trial of two irradiation regimens. *Blood*. 1990;76(9):1867–71.
87. Ringdén O, Remberger M, Ruutu T, Nikoskelainen J, Volin L, Vindeløv L, vd. Increased risk of chronic graft-versus-host disease, obstructive bronchiolitis, and alopecia with busulfan versus total body irradiation: Long-term results of a randomized trial in allogeneic marrow recipients with leukemia. *Blood*. 1999;93(7):2196–201.
88. Radich JP, Gooley T, Bensinger W, Chauncey T, Clift R, Flowers M, vd. HLA-matched related hematopoietic cell transplantation for chronic-phase CML using a targeted busulfan and cyclophosphamide preparative regimen. *Blood*. 2003;102(1):31–5.
89. Deleve LD. Cellular target of cyclophosphamide toxicity in the murine liver: Role of glutathione and site of metabolic activation. *Hepatology*. 1996;24(4 I):830–7.
90. DeLeve LD, Wang X. Role of oxidative stress and glutathione in busulfan toxicity in cultured murine hepatocytes. *Pharmacology*. 2000;60(3):143–54.
91. Rezvani AR, McCune JS, Storer BE, Batchelder A, Kida A, Deeg HJ, vd. Cyclophosphamide followed by Intravenous Targeted Busulfan for Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Pharmacokinetics and Clinical Outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19(7):1033–9.
92. R.P. WJ, E. B. Phase I and II study of fludarabine phosphate in leukemia: Therapeutic efficacy with delayed central nervous system toxicity. *J Clin Oncol* [Internet]. 1986;4(1):74–9.
93. Liu DH, Xu LP, Zhang XH, Wang Y, Yan CH, Wang JZ, vd. Substitution of cyclophosphamide in the modified BuCy regimen with fludarabine is associated with increased incidence of severe pneumonia: A prospective, randomized study. *Int J Hematol*. 2013;98(6):708–15.
94. Lee JH, Joo YD, Kim H, Ryoo HM, Kim MK, Lee GW, vd. Randomized trial of myeloablative conditioning regimens: Busulfan plus cyclophosphamide versus busulfan plus fludarabine. *J Clin Oncol*. 2013;31(6):701–9.

95. E.R. N, K.A. G, M.L. S, B.L. W, K.C. D, R.A. H, vd. Conditioning with Treosulfan and Fludarabine followed by Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for High-Risk Hematologic Malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2011;17(3):341–50.
96. G.G. L, J.C. A, J.M. P, D.S. S, M.L. S, A.M. C, vd. Long-term remission of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia after allogeneic hematopoietic cell transplantation from matched sibling donors: a 20-year experience with the fractionated total body irradiation-etoposide regimen. *Blood* [Internet]. 2008;112(3):903–9.
97. Konopacki J, Porcher R, Robin M, Bieri S, Cayuela JM, Larghero J, vd. Long-term follow up after allogeneic stem cell transplantation in patients with severe aplastic anemia after cyclophosphamide plus antithymocyte globulin conditioning. *Haematologica*. 2012;97(5):710–6.
98. Guilcher GMT, Truong TH, Saraf SL, Joseph JJ, Rondelli D, Hsieh MM. Curative therapies: Allogeneic hematopoietic cell transplantation from matched related donors using myeloablative, reduced intensity, and nonmyeloablative conditioning in sickle cell disease. *Semin Hematol*. 2018;55(2):87–93.
99. Horowitz MM, Gale RP, Sondel PM, Goldman JM, Kersey J, Kolb HJ, vd. Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood*. 1990;75(3):555–62.
100. Ringden O, Horowitz MM. Graft-versus-leukemia reactions in humans. *Transplant Proc*. 1989;21(1 III):2989–92.
101. K.M. S, P.L. W, R. S, R.P. W, A. F, L. F, vd. Influence of acute and chronic graft-versus-host disease on relapse and survival after bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as treatment of acute and chronic leukemia. *Blood* [Internet]. 1989;73(6):1720–8.
102. Sullivan KM, Fefer A, Witherspoon R, Storb R, Buckner CD, Weiden P, vd. Graft-versus-leukemia in man: relationship of acute and chronic graft-versus-host disease to relapse of acute leukemia following allogeneic bone marrow transplantation. *Prog Clin Biol Res*. 1987;244:391–9.
103. Weiden PL, Flournoy N, Thomas ED, Prentice R, Fefer A, Buckner CD, vd. Antileukemic Effect of Graft-versus-Host Disease in Human Recipients of Allogeneic-Marrow Grafts. *N Engl J Med*. 1979;300(19):1068–73.
104. Baron F, Zachée P, Maertens J, Kerre T, Ory A, Seidel L, vd. Non-myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation following fludarabine plus 2 Gy TBI or

- ATG plus 8 Gy TLI: A phase II randomized study from the Belgian Hematological Society. *J Hematol Oncol.* 2015;8(1).
105. Scott BL, Pasquini MC, Logan BR, Wu J, Devine SM, Porter DL, vd. Myeloablative versus reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol.* 2017;35(11):1154–61.
 106. Storb R, Gyurkocza B SB. Graft-versus-host disease and graft-versus tumor effects after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2013;
 107. Sorror ML, Storer BE, Sandmaier BM, Maris M, Shizuru J, Maziarz R, vd. Five-year follow-up of patients with advanced chronic lymphocytic leukemia treated with allogeneic hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning. *J Clin Oncol.* 2008;26(30):4912–20.
 108. Rezvani AR, Storer B, Maris M, Sorror ML, Agura E, Maziarz RT, vd. Nonmyeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation in relapsed, refractory, and transformed indolent non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2008;26(2):211–7.
 109. Khouri IF, Keating M, Körbling M, Przepiorka D, Anderlini P, O'Brien S, vd. Transplant-lite: Induction of graft-versus-malignancy using fludarabine- based nonablative chemotherapy and allogeneic blood progenitor-cell transplantation as treatment for lymphoid malignancies. *J Clin Oncol.* 1998;16(8):2817–24.
 110. Khouri IF, Saliba RM, Erwin WD, Samuels BI, Korbling M, Medeiros LJ, vd. Nonmyeloablative allogeneic transplantation with or without 90yttrium ibritumomab tiuxetan is potentially curative for relapsed follicular lymphoma: 12-year results. *Blood.* 2012;119(26):6373–8.
 111. Parikh CR, Schrier RW, Storer B, Diaconescu R, Sorror ML, Maris MB, vd. Comparison of ARF after myeloablative and nonmyeloablative hematopoietic cell transplantation. *Am J Kidney Dis.* 2005;45(3):502–9.
 112. Oran B, Giralt S, Saliba R, Hosing C, Popat U, Khouri I, vd. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for the Treatment of High-Risk Acute Myelogenous Leukemia and Myelodysplastic Syndrome Using Reduced-Intensity Conditioning with Fludarabine and Melphalan. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2007;13(4):454–62.
 113. Kohrt HE, Turnbull BB, Heydari K, Shizuru JA, Laport GG, Miklos DB, vd. TLI and ATG conditioning with low risk of graft-versus-host disease retains antitumor reactions after allogeneic hematopoietic cell transplantation from related and unrelated donors. *Blood.* 2009;114(5):1099–109.

114. Baron F, Baker JE, Storb R, Gooley TA, Sandmaier BM, Maris MB, vd. Kinetics of engraftment in patients with hematologic malignancies given allogeneic hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning. *Blood*. 2004;104(8):2254–62.
115. McDonald DMHSISGB; SH. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation. Fifth Edit. Stephen J. Forman; Robert S. Negrin; Joseph H. Antin; Frederick R. Appelbaum, editor. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation. Wiley Blackwell; 2016.
116. Biggs JC, Horowitz MM, Gale RP, Ash RC, Atkinson K, Helbig W, vd. Bone marrow transplants may cure patients with acute leukemia never achieving remission with chemotherapy. *Blood*. 1992;80(4):1090–3.
117. Othus M, Appelbaum FR, Petersdorf SH, Kopecky KJ, Slovak M, Nevill T, vd. Fate of Patients with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia Who Fail Primary Induction Therapy. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(3):559–64.
118. Yanada M, Matsuo K, Emi N, Naoe T. Efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation depends on cytogenetic risk for acute myeloid leukemia in first disease remission: A metaanalysis. *Cancer*. 2005;103(8):1652–8.
119. Koreth J, Schlenk R, Kopecky KJ, Honda S, Sierra J, Djulbegovic BJ, vd. Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: Systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2009;301(22):2349–61.
120. Farag SS, Maharry K, Zhang MJ, Pérez WS, George SL, Mrózek K, vd. Comparison of reduced-intensity hematopoietic cell transplantation with chemotherapy in patients age 60-70 years with acute myelogenous leukemia in first remission. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011;17(12):1796–803.
121. S. K, T. Y, N. U, S. M, K. U, M. W, vd. Comparison of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation and Chemotherapy in Elderly Patients with Non-M3 Acute Myelogenous Leukemia in First Complete Remission. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2011;17(3):401–11.
122. Center for International Blood and Marrow Transplant Research. Definitions. 2012.
123. Savani BN. Transplantation in AML CR1. *Blood*. 2010;116(11):1822–3.
124. Rowe JM, Tallman MS. How I treat acute myeloid leukemia. *Blood*. 2010;116(17):3147–56.
125. Fröhling S, Corbacioglu A, Ph D, Bullinger L, Habdank M, Späth D, vd. Mutations and Treatment Outcome in Cytogenetically Normal Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2008;1909–18.

126. Paschka P, Schlenk RF, Gaidzik VI, Habdank M, Krönke J, Bullinger L, vd. IDH1 and IDH2 mutations are frequent genetic alterations in acute myeloid leukemia and confer adverse prognosis in cytogenetically normal acute myeloid leukemia with NPM1 mutation without FLT3 internal tandem duplication. *J Clin Oncol*. 2010;28(22):3636–43.
127. Armistead PM, de Lima M, Pierce S, Qiao W, Wang X, Thall PF, vd. Quantifying the survival benefit for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in relapsed acute myelogenous leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15(11):1431–8.
128. Fung HC, Stein A, Slovak ML, O'Donnell MR, Snyder DS, Cohen S, vd. A long-term follow-up report on allogeneic stem cell transplantation for patients with primary refractory acute myelogenous leukemia: Impact of cytogenetic characteristics on transplantation outcome. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2003;9(12):766–71.
129. Mishra A, Anasetti C. Selection of Patients With Myelodysplastic Syndrome for Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk* [Internet]. 2016;16(August):S49–52.
130. Mo XD, Zhang XH, Xu LP, Wang Y, Yan CH, Chen H, vd. Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Myelodysplastic Syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2017;23(12):2143–50.
131. Saber W, Cutler CS, Nakamura R, Zhang MJ, Atallah E, Rizzo JD, vd. Impact of donor source on hematopoietic cell transplantation outcomes for patients with myelodysplastic syndromes (MDS). *Blood*. 2013;122(11):1974–82.
132. De Witte T, Hermans J, Vossen J, Bacigalupo A, Meloni G, Jacobsen N, vd. Haematopoietic stem cell transplantation for patients with myelodysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukaemias: A report on behalf of the Chronic Leukaemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Br J Haematol*. 2000;110(3):620–30.
133. B.L. S, B.M. S, B. S, M.B. M, M.L. S, D.G. M, vd. Myeloablative vs nonmyeloablative allogeneic transplantation for patients with myelodysplastic syndrome or acute myelogenous leukemia with multilineage dysplasia: A retrospective analysis. *Leukemia* [Internet]. 2006;20(1):128–35.
134. Kindwall-Keller T, Isola LM. The evolution of hematopoietic SCT in myelodysplastic syndrome. *Bone Marrow Transplant*. 2009;43(8):597–609.
135. Benjamin J, Chhabra S, Kohrt HE, Lavori P, Laport GG, Arai S, vd. Total lymphoid irradiation-antithymocyte globulin conditioning and allogeneic transplantation for

- patients with myelodysplastic syndromes and myeloproliferative neoplasms. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(6):837–43.
136. Nakamura R, Rodriguez R, Palmer J, Stein A, Naing A, Tsai N, vd. Reduced-intensity conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with fludarabine and melphalan is associated with durable disease control in myelodysplastic syndrome. *Bone Marrow Transplant*. 2007;40(9):843–50.
 137. Koreth J, Pidala J, Perez WS, Deeg HJ, Garcia-Manero G, Malcovati L, vd. Role of reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in older patients with de novo myelodysplastic syndromes: An international collaborative decision analysis. *J Clin Oncol*. 2013;31(21):2662–70.
 138. Charrin C. Cytogenetic abnormalities in adult acute lymphoblastic leukemia: Correlations with hematologic findings and outcome. A collaborative study of the groupe français de cytogénétique hématologique. *Blood*. 1996;87(8):3135–42.
 139. Wassmann B, Pfeifer H, Goekbuget N, Beelen DW, Beck J, Stelljes M, vd. Alternating versus concurrent schedules of imatinib and chemotherapy as front-line therapy for Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL). *Blood*. 2006;108(5):1469–77.
 140. Brüggemann M, Raff T, Flohr T, Gökbuget N, Nakao M, Droese J, vd. Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2006;107(3):1116–23.
 141. Oliansky DM, Larson RA, Weisdorf D, Dillon H, Ratko TA, Wall D, vd. The Role of Cytotoxic Therapy with Hematopoietic Stem Cell Transplantation in the Treatment of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: Update of the 2006 Evidence-Based Review. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;18(1).
 142. Duval M, Klein JP, He W, Cahn JY, Cairo M, Camitta BM, vd. Hematopoietic stem-cell transplantation for acute leukemia in relapse or primary induction failure. *J Clin Oncol*. 2010;28(23):3730–8.
 143. Biggs J, Horowitz M, Gale R, Ash R, Atkinson K, Helbig W, vd. Bone marrow transplants may cure patients with acute leukemia never achieving remission with chemotherapy. *Blood*. 1992;80(4):1090–3.
 144. Forman SJ, Schmidt GM, Nademanee AP, Amylon MD, Chao NJ, Fahey JL, vd. Allogeneic bone marrow transplantation as therapy for primary induction failure for patients with acute leukemia. *J Clin Oncol*. 1991;9(9):1570–4.

145. Doney K, Fisher LD, Appelbaum FR, Buckner CD, Storb R, Singer J, vd. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia with allogeneic bone marrow transplantation. Multivariate analysis of factors affecting acute graft-versus-host disease, relapse, and relapse-free survival. *Bone Marrow Transplant*. 1991;7(6):453–9.
146. J.-M. R, A. O, C. B, R. P, J.-M. H-R, M.-J. M, vd. Comparison of intensive chemotherapy, allogeneic or autologous stem cell transplantation as post-remission treatment for adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia. Results of the PETHEMA ALL-93 trial. *Haematologica* [Internet]. 2005;90(10):1346–56.
147. A.K. F, J.M. R, S.M. R, G. B, A.V. M, I.J. D, vd. Prospective outcome data on 267 unselected adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia confirms superiority of allogeneic transplantation over chemotherapy in the pre-imatinib era: Results from the International ALL T. *Blood* [Internet]. 2009;113(19):4489–96.
148. A.H. G, S.M. R, H.M. L, M.S. T, G. B, A.K. F, vd. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/. *Blood* [Internet]. 2008;111(4):1827–33.
149. Pidala J, Djulbegovic B, Anasetti C, Kharfan-Dabaja M, Kumar A. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia (ALL) in first complete remission. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;
150. Kiehl MG, Kraut L, Schwerdtfeger R, Hertenstein B, Remberger M, Kroeger N, vd. Outcome of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia: No difference in related compared with unrelated transplant in first complete remission. *J Clin Oncol*. 2004;22(14):2816–25.
151. J. D, N. K, T. Z, F. A, N. F, C. W, vd. Comparable results in patients with acute lymphoblastic leukemia after related and unrelated stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2006;37(2):155–63.
152. Chim CS, Lie AKW, Liang R, Au WY, Kwong YL. Long-term results of allogeneic bone marrow transplantation for 108 adult patients with acute lymphoblastic leukemia: Favorable outcome with BMT at first remission and HLA-matched unrelated donor. *Bone Marrow Transplant*. 2007;40(4):339–47.
153. Mizuta S, Matsuo K, Yagasaki F, Yujiri T, Hatta Y, Kimura Y, vd. Pre-transplant imatinib-based therapy improves the outcome of allogeneic hematopoietic stem cell

- transplantation for BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2011;25(1):41–7.
154. Hoelzer D, Thiel E, Löffler H, Buchner T, Ganser A, Heil G, vd. Prognostic factors in a multicenter study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *Blood*. 1988;71(1):123–31.
 155. Ferhanoglu B. Akut Lenfoblastik Lösemide Transplantasyon. *Turk Clin Hematol*. 2003;(9):33–6.
 156. Mesa RA, Silverstein MN, Jacobsen SJ, Wollan PC, Tefferi A. Population- based incidence and survival figures in essential thrombocythemia and agnogenic myeloid metaplasia: An Olmsted county study, 1976–1995. *Am J Hematol*. 1999;61(1):10–5.
 157. Tefferi A, Guglielmelli P, Lasho TL, Rotunno G, Finke C, Mannarelli C, vd. CALR and ASXL1 mutations-based molecular prognostication in primary myelofibrosis: An international study of 570 patients. *Leukemia*. 2014;28(7):1494–500.
 158. Rozovski U, Verstovsek S, Manshouri T, Dembitz V, Bozinovic K, Newberry K, vd. An accurate, simple prognostic model consisting of age, JAK2, CALR, and MPL mutation status for patients with primary myelofibrosis. *Haematologica*. 2017;102(1):79–84.
 159. Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, East C, Fourouclas N, Swanton S, vd. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet*. 2005;365(9464):1054–61.
 160. Guardiola P, Anderson JE, Bandini G, Cervantes F, Runde V, Arcese W, vd. Allogeneic stem cell transplantation for agnogenic myeloid metaplasia: A European Group for Blood and Marrow Transplantation, Societe Francaise de Greffe de Moelle, Gruppo Italiano per il Trapianto del Midollo Osseo, and Fred Hutchinson Cancer Research Ce. *Blood*. 1999;93(9):2831–8.
 161. Deeg HJ, Appelbaum FR. Stem-cell transplantation for myelofibrosis [4]. *N Engl J Med*. 2001;344(10):775–6.
 162. Jacobs P, Sellars S. Granulocytic sarcoma preceding leukaemic transformation in myelofibrosis. *Postgrad Med J*. 1985;61(722):1069–71.
 163. Papageorgiou SG, Castleton A, Bloor A, Kottaridis PD. Allogeneic stem cell transplantation as treatment for myelofibrosis. *Bone Marrow Transplant*. 2006;38(11):721–7.
 164. V. G, A.K. M, P.N. H, K.W. A, Z.-H. H, R.P. G, vd. Reduced-Intensity Hematopoietic Cell Transplantation for Patients with Primary Myelofibrosis: A Cohort Analysis from

- the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2014;20(1):89–97.
165. Robin M, De Wreede LC, Wolschke C, Schetelig J, Eikema DJ, Van Lint MT, vd. Long-term outcome after allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelofibrosis. *Haematologica*. 2019;104(9):1782–8.
 166. Salit RB, Scott BL, Stevens EA, Baker KK, Gooley TA, Deeg HJ. Pre-hematopoietic cell transplant Ruxolitinib in patients with primary and secondary myelofibrosis. *Bone Marrow Transplant*. 2020;55(1):70–6.
 167. Brodsky RA, Jones RJ. High-Dose Cyclophosphamide for Treatment of Aplastic Anemia. *Ann Intern Med*. 2002;137(6):550.
 168. Bacigalupo A, Brand R, Oneto R, Bruno B, Socié G, Passweg J, vd. Treatment of acquired severe aplastic anemia: Bone marrow transplantation compared with immunosuppressive therapy - The European Group for blood and marrow transplantation experience. *Semin Hematol*. 2000;37(1):69–80.
 169. Chan KW, McDonald L, Lim D, Grimley MS, Grayson G, Wall DA. Unrelated cord blood transplantation in children with idiopathic severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant*. 2008;42(9):589–95.
 170. Bunin N, Aplenc R, Iannone R, Leahey A, Grupp S, Monos D, vd. Unrelated donor bone marrow transplantation for children with severe aplastic anemia: Minimal GVHD and durable engraftment with partial T cell depletion. *Bone Marrow Transplant*. 2005;35(4):369–73.
 171. Kang HJ, Shin HY, Choi HS, Ahn HS. Fludarabine, cyclophosphamide plus thymoglobulin conditioning regimen for unrelated bone marrow transplantation in severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant*. 2004;34(11):939–43.
 172. Horowitz MM. Current status of allogeneic bone marrow transplantation in acquired aplastic anemia. *Semin Hematol*. 2000;37(1):30–42.
 173. Hill RS, Petersen FB, Storb R, Appelbaum FR, Doney K, Dahlberg S, vd. Mixed hematologic chimerism after allogeneic marrow transplantation for severe aplastic anemia is associated with a higher risk of graft rejection and a lessened incidence of acute graft-versus-host disease. *Blood*. 1986;67(3):811–6.
 174. Kahl C, Leisenring W, Joachim Deeg H, Chauncey TR, Flowers MED, Martin PJ, vd. Cyclophosphamide and antithymocyte globulin as a conditioning regimen for allogeneic marrow transplantation in patients with aplastic anaemia: A long-term follow-up. *Br J Haematol*. 2005;130(5):747–51.

175. Burroughs LM, Woolfrey AE, Storer BE, Deeg HJ, Flowers MED, Martin PJ, vd. Success of allogeneic marrow transplantation for children with severe aplastic anaemia. *Br J Haematol.* 2012;158(1):120–8.
176. Champlin RE, Perez WS, Passweg JR, Klein JP, Camitta BM, Gluckman E, vd. Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: A randomized controlled study of conditioning regimens. *Blood.* 2007;109(10):4582–5.
177. Crawley C, Lalancette M, Szydlo R, Gilleece M, Peggs K, Mackinnon S, vd. Outcomes for reduced-intensity allogeneic transplantation for multiple myeloma: An analysis of prognostic factors from the Chronic Leukaemia Working Party of the EBMT. *Blood.* 2005;105(11):4532–9.
178. Krishnan A, Pasquini MC, Logan B, Stadtmauer EA, Vesole DH, Alyea E, vd. Autologous haemopoietic stem-cell transplantation followed by allogeneic or autologous haemopoietic stem-cell transplantation in patients with multiple myeloma (BMT CTN 0102): A phase 3 biological assignment trial. *Lancet Oncol.* 2011;12(13):1195–203.
179. Gajewski JL, Phillips GL, Sobocinski KA, Armitage JO, Gale RP, Champlin RE, vd. Bone marrow transplants from HLA-identical siblings in advanced Hodgkin's disease. *J Clin Oncol.* 1996;14(2):572–8.
180. Van Besien KW, De Lima M, Giralt SA, Moore DF, Khouri IF, Rondón G, vd. Management of lymphoma recurrence after allogeneic transplantation: The relevance of graft-versus-lymphoma effect. *Bone Marrow Transplant.* 1997;19(10):977–82.
181. Rigacci L, Puccini B, Doderio A, Iacopino P, Castagna L, Bramanti S, vd. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with diffuse large B cell lymphoma relapsed after autologous stem cell transplantation: A GITMO study. *Ann Hematol.* 2012;91(6):931–9.
182. Van Kampen RJW, Canals C, Schouten HC, Nagler A, Thomson KJ, Vernant JP, vd. Allogeneic stem-cell transplantation as salvage therapy for patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma relapsing after an autologous stem-cell transplantation: An analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation registry. *J Clin Oncol.* 2011;29(10):1342–8.
183. Childs R, Clave E, Contentin N, Jayasekera D, Hensel N, Leitman S, vd. Engraftment kinetics after nonmyeloablative allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: Full donor T-cell chimerism precedes alloimmune responses. *Blood.* 1999;94(9):3234–41.

184. Ladenstein R, Pötschger U, Hartman O, Pearson ADJ, Klingebiel T, Castel V, vd. 28 years of high-dose therapy and SCT for neuroblastoma in Europe: Lessons from more than 4000 procedures. *Bone Marrow Transplant.* 2008;41(SUPPL. 2).
185. Lazarus HM, Stiff PJ, Carreras J, Logan BR, Akard L, Bolwell BJ, vd. Utility of Single versus Tandem Autotransplants for Advanced Testes/Germ Cell Cancer: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2007;13(7):778–89.
186. Matthay KK, Reynolds CP, Seeger RC, Shimada H, Adkins ES, Haas-Kogan D, vd. Long-term results for children with high-risk neuroblastoma treated on a randomized trial of myeloablative therapy followed by 13-cis-retinoic acid: A children's oncology group study. *J Clin Oncol.* 2009;27(7):1007–13.
187. P. C, F. Z, J. M, L. F, M. B, P. V, vd. Effect of age and previous autologous transplantation on nonrelapse mortality and survival in patients treated with reduced-intensity conditioning and allografting for advanced hematologic malignancies. *J Clin Oncol [Internet].* 2005;23(27):6690–8.
188. Smeltzer JP, Cashen AF, Zhang Q, Homb A, Dehdashti F, Abboud CN, vd. Prognostic significance of FDG-PET in relapsed or refractory classical hodgkin lymphoma treated with standard salvage chemotherapy and autologous stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011;17(11):1646–52.
189. Deeg HJ, Seidel K, Bruemmer B, Pepe MS, Appelbaum FR. Impact of patient weight on non-relapse mortality after marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1995;15(3):461–8.
190. Sorror ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, vd. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: A new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood.* 2005;106(8):2912–9.
191. Birninger N, Bornhäuser M, Schaich M, Ehninger G, Schetelig J. The hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index fails to predict outcomes in high-risk AML patients undergoing allogeneic transplantation-investigation of potential limitations of the index. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011;17(12):1822–32.
192. Raimondi R, Tosi A, Oneto R, Cavazzina R, Rodeghiero F, Bacigalupo A, vd. Validation of the hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index: A prospective, multicenter GITMO study. *Blood.* 2012;120(6):1327–33.
193. Bokhari SW, Watson L, Nagra S, Cook M, Byrne JL, Craddock C, vd. Role of HCT-comorbidity index, age and disease status at transplantation in predicting survival and

- non-relapse mortality in patients with myelodysplasia and leukemia undergoing reduced-intensity-conditioning hemopoietic progenitor cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2012;47(4):528–34.
194. Chemnitz JM, Chakupurakal G, Bäßler M, Holtick U, Theurich S, Shimabukuro-Vornhagen A, vd. Pretransplant Comorbidities Maintain Their Impact on Allogeneic Stem Cell Transplantation Outcome 5 Years Posttransplant: A Retrospective Study in a Single German Institution. *ISRN Hematol.* 2014;2014:1–7.
 195. Hammond C, Abrams JR, Syrjala KL. Fertility and risk factors for elevated infertility concern in 10-year hematopoietic cell transplant survivors and case-matched controls. *J Clin Oncol.* 2007;25(23):3511–7.
 196. Carter A, Robison LL, Francisco L, Smith D, Grant M, Baker KS, vd. Prevalence of conception and pregnancy outcomes after hematopoietic cell transplantation: Report from the bone marrow transplant survivor study. *Bone Marrow Transplant.* 2006;37(11):1023–9.
 197. Loren AW, Brazauskas R, Chow EJ, Gilleece M, Halter J, Jacobsohn DA, vd. Physician perceptions and practice patterns regarding fertility preservation in hematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48(8):1091–7.
 198. Curbow B, Somerfield MR, Baker F, Wingard JR, Legro MW. Personal changes, dispositional optimism, and psychological adjustment to bone marrow transplantation. *J Behav Med.* 1993;16(5):423–43.
 199. Watson M, Wheatley K, Harrison GA, Zittoun R, Gray RG, Goldstone AH, vd. Severe adverse impact on sexual functioning and fertility of bone marrow transplantation, either allogeneic or autologous, compared with consolidation chemotherapy alone: Analysis of the MRC AML 10 trial. *Cancer.* 1999;86(7):1231–9.
 200. Chiodi S, Spinelli S, Ravera G, Petti AR, Van Lint MT, Lamparelli T, vd. Quality of life in 244 recipients of allogeneic bone marrow transplantation. *Br J Haematol.* 2000;110(3):614–9.
 201. Green A, Clarke E, Hunt L, Canterbury A, Lankester A, Hale G, vd. 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(7):2236–46.
 202. Bachanova V, Weisdorf D. Unrelated donor allogeneic transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia: A review. *Bone Marrow Transplant.* 2008;41(5):455–64.

203. Deeg HJ, Klingemann H-G, Phillips GL, Van Zant G, Phillips GL. Preparation for Stem Cell Transplantation. A Guid to Blood Marrow Transplant. 1999;35–46.
204. Kollman C, Spellman SR, Zhang MJ, Hassebroek A, Anasetti C, Antin JH, vd. The effect of donor characteristics on survival after unrelated donor transplantation for hematologic malignancy. *Blood*. 2016;127(2):260–7.
205. Flowers MED, Pepe MS, Longton G, Doney KC, Monroe D, Witherspoon RP, vd. Previous donor pregnancy as a risk factor for acute graft- versus- host disease in patients with aplastic anaemia treated by allogeneic marrow transplantation. *Br J Haematol*. 1990;74(4):492–6.
206. Loren AW, Bunin GR, Boudreau C, Champlin RE, Cnaan A, Horowitz MM, vd. Impact of Donor and Recipient Sex and Parity on Outcomes of HLA-Identical Sibling Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006;12(7):758–69.
207. Baldomero H, Gratwohl M, Gratwohl A, Tichelli A, Niederwieser D, Madrigal A, vd. The EBMT activity survey 2009: Trends over the past 5 years. *Bone Marrow Transplant*. 2011;46(4):485–501.
208. Foeken LM, Green A, Hurley CK, Marry E, Wiegand T, Oudshoorn M. Monitoring the international use of unrelated donors for transplantation: The WMDA annual reports. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45(5):811–8.
209. Powles R. 50 Years of Allogeneic Bone-Marrow Transplantation. *Lancet Oncol*. 2010;11(4):305–6.
210. Arceci RJ. Outcomes after matched unrelated donor versus identical sibling hematopoietic cell transplantation in adults with acute myelogenous leukemia. *Yearb Oncol*. 2012;2012:160–1.
211. Finke J, Schmoor C, Bethge WA, Ottinger HD, Stelljes M, Zander AR, vd. Prognostic Factors Affecting Outcome after Allogeneic Transplantation for Hematological Malignancies from Unrelated Donors: Results from a Randomized Trial. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;18(11):1716–26.
212. Gooley TA, Chien J, Pergam S. Reduced mortality after Allogeneic Haematopoietic - Stem Cell Transplantation. *Nejm*. 2010;123–34.
213. Brissot E, Labopin M, Ehninger G, Stelljes M, Brecht A, Ganser A, vd. Haploidentical versus unrelated allogeneic stem cell transplantation for relapsed/ refractory acute myeloid leukemia: A report on 1578 patients from the Acute leukemia working party of the EBMT. *Haematologica*. 2019;104(3):524–32.

214. Mielcarek M, Furlong T, O'Donnell P V., Storer BE, McCune JS, Storb RF, vd. Post-Transplantation Cyclophosphamide for Prevention of Graft-Versus-Host Disease after HLA-Matched Related and Unrelated Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(3):S406.
215. Walker I, Panzarella T, Couban S, Couture F, Devins G, Elemary M, vd. Pretreatment with anti-thymocyte globulin versus no anti-thymocyte globulin in patients with haematological malignancies undergoing haemopoietic cell transplantation from unrelated donors: A randomised, controlled, open-label, phase 3, multicentre trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(2):164–73.
216. Soiffer RJ, Kim HT, McGuirk J, Horwitz ME, Johnston L, Patnaik MM, vd. Prospective, randomized, double-blind, phase III clinical trial of anti-T-lymphocyte globulin to assess impact on chronic graft-versus-host disease-free survival in patients undergoing HLA-matched unrelated myeloablative hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2017;35(36):4003–11.
217. Koreth J, Kim HT, Lange PB, Poryanda SJ, Reynolds CG, Chamling Rai S, vd. Bortezomib-based immunosuppression after reduced-intensity conditioning hematopoietic stem cell transplantation: Randomized phase II results. *Haematologica*. 2018;103(3):522–30.
218. Choi SW, Braun T, Henig I, Gatz E, Magenau J, Parkin B, vd. Vorinostat plus tacrolimus/methotrexate to prevent GVHD after myeloablative conditioning, unrelated donor HCT. *Blood*. 2017;130(15):1760–7.
219. Strasfeld L, Richard T, Maziarz SS. *Blood and Marrow Transplant Handbook*. Second Edi. Maziarz RT, Slater SS, editörler. *Blood and Marrow Transplant Handbook*. Springer International Publishing; 2015.
220. Uhlin M, Stikvoort A, Sundin M, Mattsson J, Remberger M. Prophylaxis for Herpes Simplex Virus Reactivation in Patients after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation; Effects and Clinical Outcome. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(3):S179–80.
221. Schulzeck S, Gleim M. Treatment of herpes zoster and postherpetic neuralgia. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmedizin Schmerztherapie*. 2009;44(10):644–50.
222. Insinga RP, Itzler RF, Pellissier JM, Saddier P, Nikas AA. The incidence of herpes zoster in a United States administrative database. *J Gen Intern Med*. 2005;20(8):748–53.
223. Ljungman P, Wilczek H, Gahrton G, Gustavsson A, Lundgren G, Lonnqvist B, vd. Long-term acyclovir prophylaxis in bone marrow transplant recipients and lymphocyte

- proliferation responses to herpes virus antigens in vitro. *Bone Marrow Transplant.* 1986;1(2):185–92.
224. Perren TJ, Powles RL, Easton D, Stolle K, Selby PJ. Prevention of herpes zoster in patients by long-term oral acyclovir after allogeneic bone marrow transplantation. *Am J Med.* 1988;85(2 A):99–101.
 225. Selby PJ, Powles RL, Easton D, Perren TJ, Stolle K, Jameson B, vd. The prophylactic role of intravenous and long-term oral acyclovir after allogeneic bone marrow transplantation. *Br J Cancer.* 1989;59(3):434–8.
 226. Boeckh M, Kim HW, Flowers MED, Meyers JD, Bowden RA. Long-term acyclovir for prevention of varicella zoster virus disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation - A randomized double-blind placebo-controlled study. *Blood.* 2006;107(5):1800–5.
 227. Zhang D, Weiss T, Feng Y, Finelli L. Duration of Antiviral Prophylaxis and Risk of Herpes Zoster among Patients Receiving Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplants: A Retrospective, Observational Study. *Adv Ther.* 2017;34(7):1610–21.
 228. Miller W, Flynn P, McCullough J, Balfour HH, Goldman A, Haake R, vd. Cytomegalovirus infection after bone marrow transplantation: An association with acute graft-v-host disease. *Blood.* 1986;67(4):1162–7.
 229. Biron KK. Antiviral drugs for cytomegalovirus diseases. *Antiviral Res.* 2006;71(2-3 SPEC. ISS.):154–63.
 230. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, vd. Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: A Global Perspective. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15(10):1143–238.
 231. Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ, Alexander BD, Anaissie EJ, Walsh TJ, vd. Prospective Surveillance for Invasive Fungal Infections in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients, 2001–2006: Overview of the Transplant- Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. *Clin Infect Dis.* 2010;50(8):1091–100.
 232. Fleming S, Yannakou CK, Haeusler GM, Clark J, Grigg A, Heath CH, vd. Consensus guidelines for antifungal prophylaxis in haematological malignancy and haemopoietic stem cell transplantation, 2014. *Intern Med J.* 2014;44(12):1283–97.
 233. Döring M, Blume O, Haufe S, Hartmann U, Kimmig A, Schwarze C-P, vd. Retrospective Analysis of Itraconazole, Voriconazole and Posaconazole As Oral Antifungal

- Prophylaxis in Pediatric Patients Following Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Blood*. 2011;118(21):3011–3011.
234. Döring M, Cabanillas Stanchi KM, Queudeville M, Feucht J, Schlegel P, Feuchtinger T, vd. Pharmacokinetic Analysis during Antifungal Prophylaxis with Posaconazole Suspension in Pediatric and Adolescent Patients after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Blood*. 2015;126(23):4338–4338.
 235. Wazir JF, Ansari NA. *Pneumocystis carinii* infection: Update and review. *Arch Pathol Lab Med*. 2004;128(9):1023–7.
 236. Torres HA, Chemaly RF, Storey R, Aguilera EA, Nogueras GM, Safdar A, vd. Influence of type of cancer and hematopoietic stem cell transplantation on clinical presentation of *Pneumocystis jiroveci* pneumonia in cancer patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2006;25(6):382–8.
 237. De Castro N, Neuville S, Sarfati C, Ribaud P, Derouin F, Gluckman E, vd. Occurrence of *Pneumocystis jiroveci* pneumonia after allogeneic stem cell transplantation: A 6-year retrospective study. *Bone Marrow Transplant*. 2005;36(10):879–83.
 238. Ohata Y, Ohta H, Hashii Y, Tokimasa S, Ozono K, Hara J. Intermittent oral trimethoprim/sulfamethoxazole on two non-consecutive days per week is effective as *Pneumocystis jiroveci* pneumonia prophylaxis in pediatric patients receiving chemotherapy or hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;52(1):142–4.
 239. J. M, S. C, G. M, H. E, J.P. D, A. A, vd. ECIL guidelines for preventing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2016;71(9):1–8.
 240. Sangiolo D, Storer B, Nash R, Corey L, Davis C, Flowers M, vd. Toxicity and efficacy of daily dapsone as *Pneumocystis jiroveci* prophylaxis after hematopoietic stem cell transplantation: A case-control study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005;11(7):521–9.
 241. D.A. C, R.E. D, C. B, J. B, S. C, M. K, vd. IV pentamidine for *Pneumocystis jiroveci* pneumonia prophylaxis in pediatric allogeneic stem cell transplant patients. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2016;51(10):1394–6.
 242. J. R, S.A. G, D. P, C. L, K. S, J.E. L, vd. The significance of cytomegalovirus viremia at day 100 or more following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Transplant* [Internet]. 2013;27(4):510–6.

243. Idilman R. The summarized of EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Turkish J Gastroenterol*. 2017;28(5):412–6.
244. Transplantation M. European Group for Blood and Marrow Transplantation MED-AB FORMS MANUAL A Guide to the completion of the EBMT HSCT Med-AB Forms. 2009;
245. Champlin RE, Schmitz N, Horowitz MM, Chapuis B, Chopra R, Cornelissen JJ, vd. Blood stem cells compared with bone marrow as a source of hematopoietic cells for allogeneic transplantation. *Blood*. 2000;95(12):3702–9.
246. N. S, M. B, D. H, A. B, T. R, A. N, vd. Transplantation of mobilized peripheral blood cells to HLA-identical siblings with standard-risk leukemia. *Blood* [Internet]. 2002;100(3):761–7.
247. Olsson R, Remberger M, Schaffer M, Berggren DM, Svahn BM, Mattsson J, vd. Graft failure in the modern era of allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48(4):537–43.
248. M. R, E. W, O. R, J. M, A. S, A. W. Major ABO Blood Group Mismatch Increases the Risk for Graft Failure after Unrelated Donor Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2007;13(6):675–82.
249. Barge A, Johnson G, Witherspoon R, Torok-Storb B. Antibody-mediated marrow failure after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood*. 1989;74(5):1477–80.
250. Crocchiolo R, Ciceri F, Fleischhauer K, Oneto R, Bruno B, Pollichieni S, vd. HLA matching affects clinical outcome of adult patients undergoing haematopoietic SCT from unrelated donors: A study from the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo and Italian Bone Marrow Donor Registry. *Bone Marrow Transplant*. 2009;44(9):571–7.
251. Kohrt H, Lowsky R. Nonmyeloablative conditioning with total lymphoid irradiation and antithymocyte globulin: An update. *Curr Opin Hematol*. 2009;16(6):460–5.
252. Platzbecker U, Wermke M, Radke J, Oelschlaegel U, Seltsmann F, Kiani A, vd. Azacitidine for treatment of imminent relapse in MDS or AML patients after allogeneic HSCT: Results of the RELAZA trial. *Leukemia*. 2012;26(3):381–9.
253. Bader P, Kreyenberg H, Hoelle W, Dueckers G, Handgretinger R, Lang P, vd. Increasing mixed chimerism is an important prognostic factor for unfavorable outcome in children with acute lymphoblastic leukemia after allogeneic stem-cell transplantation: Possible role for pre-emptive immunotherapy? *J Clin Oncol*. 2004;22(9):1696–705.

254. Ljungman P, Cordonnier C, Einsele H, Englund J, Machado CM, Storek J, vd. Vaccination of hematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2009;44(8).
255. L.G. R, M.J. L, P. L, E.G. D, R. A, M. T, vd. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2014;58(3):309–18.
256. Cordonnier C, Einarsdottir S, Cesaro S, Di Blasi R, Mikulska M, Rieger C, vd. Vaccination of haemopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis.* 2019;19(6):e200–12.
257. Ljungman P, Lewensohn-Fuchs I, Hammarström V, Aschan J, Brandt L, Bolme P, vd. Long-term immunity to measles, mumps, and rubella after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood.* 1994;84(2):657–63.
258. Machado CM, Gonçalves FB, Pannuti CS, Dulley FL, De Souza VAUF. Measles in bone marrow transplant recipients during an outbreak in São Paulo, Brazil. *Blood.* 2002;99(1):83–7.
259. Pauksen K, Duraj V, Ljungman P, Sjolín J, Oberg G, Lonnerholm G, vd. Immunity to and immunization against measles, rubella and mumps in patients after autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1992;9(6):427–32.
260. Wahren B, Gahrton G, Linde A, Ljungman P, Lönnqvist B, Ringdén O, vd. Transfer and persistence of viral antibody-producing cells in bone marrow transplantation. *J Infect Dis.* 1984;150(3):358–65.
261. Cordonnier C. ECIL 7: Guidelines for vaccination of patients with hematological malignancies and HSCT recipients. 2017;
262. Hilgendorf I, Freund M, Jilg W, Einsele H, Gea-Banacloche J, Greinix H, vd. Vaccination of allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients: Report from the International Consensus Conference on Clinical Practice in chronic GVHD. *Vaccine.* 2011;29(16):2825–33.
263. Nichols WG, Guthrie KA, Corey L, Boeckh M. Influenza Infections after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Risk Factors, Mortality, and the Effect of Antiviral Therapy. *Clin Infect Dis.* 2004;39(9):1300–6.
264. Choi SM, Boudreaux AA, Xie H, Englund JA, Corey L, Boeckh M. Differences in clinical outcomes after 2009 influenza A/H1N1 and seasonal influenza among hematopoietic cell transplant recipients. *Blood.* 2011;117(19):5050–6.

265. Ljungman P, de la Camara R, Perez-Bercoff L, Abecasis M, Campuzano JBN, Cannata-Ortiz MJ, vd. Outcome of pandemic H1N1 infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Haematologica*. 2011;96(8):1231–5.
266. C.M. M, M.R.A. C, I.F. da R, L.S.V. B, F.L. D, C.S. P. The benefit of influenza vaccination after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2005;36(10):897–900.
267. Engelhard D, Cordonnier C, Shaw PJ, Parkalli T, Guenther C, Martino R, vd. Early and late invasive pneumococcal infection following stem cell transplantation: A European Bone Marrow Transplantation survey. *Br J Haematol*. 2002;117(2):444–50.
268. Guinan EC, Molrine DC, Antin JH, Lee MC, Weinstein HJ, Sallan SE, vd. Polysaccharide conjugate vaccine responses in bone marrow transplant patients. *Transplantation*. 1994;57(5):677–84.
269. Giebink GS, Warkentin PI, Norma NK, Kersey JH. Titers of antibody to pneumococci in allogeneic bone marrow transplant recipients before and after vaccination with pneumococcal vaccine. *J Infect Dis*. 1986;154(4):590–6.
270. Avanzini MA, Carra AM, Maccario R, Zecca M, Pignatti P, Marconi M, vd. Antibody response to pneumococcal vaccine in children receiving bone marrow transplantation. *J Clin Immunol*. 1995;15(3):137–44.
271. Atkinson K, Storb R, Prentice RL, Weiden PL, Witherspoon RP, Sullivan K, vd. Analysis of late infections in 89 long-term survivors of bone marrow transplantation. *Blood*. 1979;53(4):720–31.
272. Nordøy T, Husebekk A, Aaberge IS, Jenum PA, Samdal HH, Flugsrud LB, vd. Humoral immunity to viral and bacterial antigens in lymphoma patients 4-10 years after high-dose therapy with ABMT. Serological responses to revaccinations according to EBMT guidelines. *Bone Marrow Transplant*. 2001;28(7):681–7.
273. Croce E, Hatz C, Jonker EF, Visser LG, Jaeger VK, Bühler S. Safety of live vaccinations on immunosuppressive therapy in patients with immune-mediated inflammatory diseases, solid organ transplantation or after bone-marrow transplantation – A systematic review of randomized trials, observational studies and case re. *Vaccine*. 2017;35(9):1216–26.
274. Aoki T, Koh K, Kawano Y, Mori M, Arakawa Y, Kato M, vd. Safety of Live Attenuated High-Titer Varicella-Zoster Virus Vaccine in Pediatric Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(4):771–5.

275. N.C. I, F.M. M, H. L, A. G, M.M. S, J.H. A, vd. Live attenuated varicella-zoster vaccine in hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2014;20(2):285–7.
276. MacIntyre CR, Shaw P, Mackie FE, Boros C, Marshall H, Barnes M, vd. Immunogenicity and persistence of immunity of a quadrivalent Human Papillomavirus (HPV) vaccine in immunocompromised children. *Vaccine*. 2016;34(36):4343–50.
277. Kumar D, Unger ER, Panicker G, Medvedev P, Wilson L, Humar A. Immunogenicity of quadrivalent human papillomavirus vaccine in organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2013;13(9):2411–7.
278. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, vd. National Institutes of Health Consensus Development Project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005;11(12):945–56.
279. Billingham RE. The biology of graft-versus-host reactions. *Harvey Lect*. 1966;62:21–78.
280. Jagasia M, Arora M, Flowers MED, Chao NJ, McCarthy PL, Cutler CS, vd. Risk factors for acute GVHD and survival after hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2012;119(1):296–307.
281. McGlave PB, Shu XO, Wen W, Anasetti C, Nademanee A, Champlin R, vd. Unrelated donor marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia: 9 years' experience of the National Marrow Donor Program. *Blood*. 2000;95(7):2219–25.
282. Castro-Malaspina H, Harris RE, Gajewski J, Ramsay N, Collins R, Dharan B, vd. Unrelated donor marrow transplantation for myelodysplastic syndromes: Outcome analysis in 510 transplants facilitated by the National Marrow Donor Program. *Blood*. 2002;99(6):1943–51.
283. Przepiorka D, Smith TL, Folloder J, Khouri I, Ueno NT, Mehra R, vd. Risk factors for acute graft-versus-host disease after allogeneic blood stem cell transplantation. *Blood*. 1999;94(4):1465–70.
284. Kreisel W, Dahlberg M, Bertz H, Harder J, Potthoff K, Deibert P, vd. Endoscopic diagnosis of acute intestinal GVHD following allogeneic hematopoietic SCT: A retrospective analysis in 175 patients. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(3):430–8.
285. Shulman HM, Sharma P, Amos D, Fenster LF, McDonald GB. A coded histologic study of hepatic graft- versus- host disease after human bone marrow transplantation. *Hepatology*. 1988;8(3):463–70.

286. Thomas E, Hows J, Klingemann H, Przepiorka D, Weisdorf D, Martin T. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. *Bone Marrow Transplant.* 1995;
287. Jacobsohn DA. Acute graft-versus-host disease in children. *Bone Marrow Transplant.* 2008;41(2):215–21.
288. Doney KC, Weiden PL, Storb R, Thomas ED. Treatment of graft- versus- host disease in human allogeneic marrow graft recipients: A randomized trial comparing antithymocyte globulin and corticosteroids. *Am J Hematol.* 1981;11(1):1–8.
289. Bacigalupo A. Management of acute graft-versus-host disease. *Br J Haematol.* 2007;137(2):87–98.
290. Deeg HJ. How I treat refractory acute GVHD. *Blood.* 2007;109(10):4119–26.
291. Castilla-Llorente C, Martin PJ, McDonald GB, Storer BE, Appelbaum FR, Deeg HJ, vd. Prognostic factors and outcomes of severe gastrointestinal GVHD after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49(7):966–71.
292. Couriel DR, Saliba R, de Lima M, Giral S, Andersson B, Khouri I, vd. A Phase III Study of Infliximab and Corticosteroids for the Initial Treatment of Acute Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15(12):1555–62.
293. Locke FL, Pidala J, Storer B, Martin PJ, Pulsipher MA, Chauncey T, vd. The Anti-CD25 Antibody Daclizumab Delays Treg Reconstitution, Promotes CD4 Memory, and Does Not Prevent Acute or Chronic Gvhd After Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Blood.* 2012;120(21):4195–4195.
294. Cahn JY, Bordigoni P, Tiberghien P, Milpied N, Brion A, Widjenes J, vd. Treatment of Acute Graft-Versus-Host Disease With Methylprednisolone and Cyclosporine With or Without an Anti-Interleukin-2 Receptor Monoclonal Antibody. *Transplantation.* 1995;60(11):939–42.
295. Martin PJ, Nelson BJ, Appelbaum FR, Anasetti C, Deeg HJ, Hansen JA, vd. Evaluation of a CD5-specific immunotoxin for treatment of acute graft- versus-host disease after allogeneic marrow transplantation. *Blood.* 1996;88(3):824–30.
296. Storb R, Leisenring W, Deeg HJ, Anasetti C, Appelbaum F, Bensinger W, vd. Long-term follow-up of a randomized trial of graft-versus-host disease prevention by methotrexate/cyclosporine versus methotrexate alone in patients given marrow grafts for severe aplastic anemia [1]. *Blood.* 1994;83(9):2749–50.
297. Sorrow ML, Leisenring W, Deeg HJ, Martin PJ, Storb R. Twenty-year 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 [1]. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005;11(10):814–5.
298. J. F, W.A. B, C. S, H.D. O, M. S, A.R. Z, vd. Standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin in haematopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: a randomised, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2009;10(9):855–64.
 299. Dulude G, Roy DC, Perreault C. The effect of graft-versus-host disease on T cell production and homeostasis. *J Exp Med*. 1999;189(8):1329–41.
 300. A.M. B, Q. C, P. F, J.A.H. Y, D.J. W. Bacteremia in Blood or Marrow Transplantation Patients: Clinical Risk Factors for Infection and Emerging Antibiotic Resistance. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2013;19(1):102–8.
 301. Collin BA, Leather HL, Wingard JR, Ramphal R. Evolution, Incidence, and Susceptibility of Bacterial Bloodstream Isolates from 519 Bone Marrow Transplant Patients. *Clin Infect Dis*. 2001;33(7):947–53.
 302. Classen DC, Burke JP, Ford CD, Evershed S, Aloia MR, Wilfahrt JK, vd. Streptococcus mitis sepsis in bone marrow transplant patients receiving oral antimicrobial prophylaxis. *Am J Med*. 1990;89(4):441–6.
 303. A. C, R. G, S. R, L.L. D, J. D, U. A, vd. Predictors of viridans streptococcal shock syndrome in bacteremic children with cancer and stem-cell transplant recipients. *J Clin Oncol* [Internet]. 2004;22(7):1222–7.
 304. Steiner M, Villablanca J, Kersey J, Ramsay N, Haake R, Ferrieri P, vd. Viridans streptococcal shock in bone marrow transplantation patients. *Am J Hematol*. 1993;42(4):354–8.
 305. Villablanca JG, Steiner M, Kersey J, Ramsay NKC, Ferrieri P, Haake R, vd. The clinical spectrum of infections with viridans streptococci in bone marrow transplant patients. *Bone Marrow Transplant*. 1990;5(6):387–93.
 306. Marron A, Carratalà J, González-Barca E, Fernández-Sevilla A, Alcaide F, Gudiol F. Serious complications of bacteremia caused by viridans streptococci in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2000;31(5):1126–30.
 307. Gratwohl A, Br, R, Frasson F, Rocha V, Niederwieser D, vd. Cause of death after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in early leukaemias: an EBMT analysis of lethal infectious complications and changes over calendar time. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2005;36(9):757–69.

308. Özdemir E, Saliba RM, Champlin RE, Couriel DR, Giralt SA, de Lima M, vd. Risk factors associated with late cytomegalovirus reactivation after allogeneic stem cell transplantation for hematological malignancies. *Bone Marrow Transplant.* 2007;40(2):125–36.
309. G. H, H. W. Risks of developing Epstein-Barr virus-related lymphoproliferative disorders after T-cell-depleted marrow transplants. *Blood [Internet].* 1998;91(8):3079–83.
310. Klein A, Miller KB, Sprague K, Desjardin JA, Snyderman DR. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of valacyclovir prophylaxis to prevent zoster recurrence from months 4 to 24 after BMT. *Bone Marrow Transplant.* 2011;46(2):294–9.
311. Goodrich JM, Mori M, Gleaves CA, Cays M, Meyers JD, du Mond C, vd. Early treatment with ganciclovir to prevent cytomegalovirus disease after allogeneic bone marrow transplantation. *N Engl J Med.* 1991;325(23):1601–7.
312. Green ML, Leisenring W, Stachel D, Pergam SA, Sandmaier BM, Wald A, vd. Efficacy of a Viral Load-Based, Risk-Adapted, Preemptive Treatment Strategy for Prevention of Cytomegalovirus Disease after Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012;18(11):1687–99.
313. Styczynski J, Reusser P, Einsele H, de la Camara R, Cordonnier C, Ward KN, vd. Management of HSV, VZV and EBV infections in patients with hematological malignancies and after SCT: Guidelines from the Second European Conference on Infections in Leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 2009;43(10):757–70.
314. Ljungman P. Prevention and treatment of viral infections in stem cell transplant recipients. *Br J Haematol.* 2002;118(1):44–57.
315. Ljungman P, Hakki M, Boeckh M. Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Infect Dis Clin North Am.* 2010;24(2):319–37.
316. Ljungman P, de la Camara R, Cordonnier C, Einsele H, Engelhard D, Reusser P, vd. Management of CMV, HHV-6, HHV-7 and Kaposi-sarcoma herpesvirus (HHV-8) infections in patients with hematological malignancies and after SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2008;42(4):227–40.
317. Yanada M, Yamamoto K, Emi N, Naoe T, Suzuki R, Taji H, vd. Cytomegalovirus antigenemia and outcome of patients treated with pre-emptive ganciclovir: Retrospective analysis of 241 consecutive patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2003;32(8):801–7.

318. Ljungman P, Engelhard D, Link H, Biron P, Brandt L, Brunet S, vd. Treatment of Interstitial Pneumonitis Due to Cytomegalovirus with Ganciclovir and Intravenous Immune Globulin: Experience of European Bone Marrow Transplant Group. *Clin Infect Dis*. 1992;14(4):831–5.
319. Boeckh M, Leisenring W, Riddell SR, Bowden RA, Huang ML, Myerson D, vd. Late cytomegalovirus disease and mortality in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants: Importance of viral load and T-cell immunity. *Blood*. 2003;101(2):407–14.
320. Nichols WG, Corey L, Gooley T, Drew WL, Miner R, Huang ML, vd. Rising pp65 antigenemia during preemptive anticytomegalovirus therapy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Risk factors, correlation with DNA load, and outcomes. *Blood*. 2001;97(4):867–74.
321. Einsele H, Ehninger G, Hebart H, Wittkowski KM, Schuler U, Jahn G, vd. Polymerase chain reaction monitoring reduces the incidence of cytomegalovirus disease and the duration and side effects of antiviral therapy after bone marrow transplantation. *Blood*. 1995;86(7):2815–20.
322. Goodrich JM, Bowden RA, Fisher L, Keller C, Schoch G, Meyers JD. Ganciclovir prophylaxis to prevent cytomegalovirus disease after allogeneic marrow transplant. *Ann Intern Med*. 1993;118(3):173–8.
323. Einsele H, Reusser P, Bornhäuser M, Kalhs P, Ehninger G, Hebart H, vd. Oral valganciclovir leads to higher exposure to ganciclovir than intravenous ganciclovir in patients following allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2006;107(7):3002–8.
324. Cooper N, Rao K, Goulden N, Webb D, Amrolia P, Veys P. The use of reduced-intensity stem cell transplantation in haemophagocytic lymphohistiocytosis and Langerhans cell histiocytosis. *Bone Marrow Transplant*. 2008;42(SUPPL. 2).
325. van der Heiden PLJ, Kalpoe JS, Barge RM, Willemze R, Kroes ACM, Schippers EF. Oral valganciclovir as pre-emptive therapy has similar efficacy on cytomegalovirus DNA load reduction as intravenous ganciclovir in allogeneic stem cell transplantation recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2006;37(7):693–8.
326. Serota FT. Acyclovir treatment of herpes zoster infections. Use in children undergoing bone marrow transplantation. *JAMA J Am Med Assoc*. 1982;247(15):2132–5.
327. Shepp D, Dandliker P, Meyers J. Treatment of varicella-zoster virus infection in severely immunocompromised patients. A randomized comparison of acyclovir and vidarabine. *N Engl J Med*. 1986;6(4):208–12.

328. Tying S, Belanger R, Bezwoda W, Ljungman P, Boon R, Saltzman RL. A randomized, double-blind trial of famciclovir versus acyclovir for the treatment of localized dermatomal herpes zoster in immunocompromised patients. *Cancer Invest.* 2001;19(1):13–22.
329. Wassilew SW, Wutzler P. Oral brivudin in comparison with acyclovir for improved therapy of herpes zoster in immunocompetent patients: Results of a randomized, double-blind, multicentered study. *Antiviral Res.* 2003;59(1):49–56.
330. Reusser P, Cordonnier C, Einsele H, Engelhard D, Link D, Locasciulli A, vd. European survey of herpesvirus resistance to antiviral drugs in bone marrow transplant recipients. Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transpl* [Internet]. 1996;17(5):813–7.
331. Xuan L, Jiang X, Sun J, Zhang Y, Huang F, Fan Z, vd. Spectrum of epstein-barr virus-associated diseases in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplantation.* 2013;96(6):560–6.
332. W.B. G, J.S. M, D. R, K. M, H. L, V. R, vd. Late onset of invasive aspergillus infection in bone marrow transplant patients at a university hospital. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2002;29(1):15–9.
333. Marr KA, Carter RA, Crippa F, Wald A, Corey L. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2002;34(7):909–17.
334. Gow NAR, Van De Veerdonk FL, Brown AJP, Netea MG. *Candida albicans* morphogenesis and host defence: Discriminating invasion from colonization. *Nat Rev Microbiol.* 2012;10(2):112–22.
335. Robenshtok E, Gafter-Gvili A, Goldberg E, Weinberger M, Yeshurun M, Leibovici L, vd. Antifungal prophylaxis in cancer patients after chemotherapy or hematopoietic stem-cell transplantation: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2007;25(34):5471–89.
336. Smith TJ, Ozer H, Miller LL, Schiffer CA, Winn RJ, Anderson JR, vd. Update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: Evidence-based clinical practice guidelines. *J Clin Oncol.* 1996;14(6):1957–60.
337. Sung L, Nathan PC, Alibhai SMH, Tomlinson GA, Beyene J. Meta-analysis: Effect of prophylactic hematopoietic colony-stimulating factors on mortality and outcomes of infection. *Ann Intern Med.* 2007;147(6):400–11.

338. Cao JH, Li GH. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) C. *Chinese J Infect Chemother.* 2008;8(5):321–4.
339. Baker CC, Butzner JD, Anderson RA, Brant R, Sauve RS. Incidence, survival and risk factors for the development of veno-occlusive disease in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2003;32(1):79–87.
340. Reiss U, Cowan M, McMillan A, Horn B. Hepatic venoocclusive disease in blood and bone marrow transplantation in children and young adults: Incidence, risk factors, and outcome in a cohort of 241 patients. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2002;24(9):746–50.
341. Coppel JA, Brown SA, Perry DJ. Veno-occlusive disease: Cytokines, genetics, and haemostasis. *Blood Rev.* 2003;17(2):63–70.
342. Jones RJ, Lee KSK, Beschoner WE, Vogel VG, Grochow LB, Braine HG, vd. Venoocclusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Transplantation.* 1987;44(6):778–83.
343. M. M, K. K, M. U, S. K, H. I, A. I, vd. Prophylactic fresh frozen plasma may prevent development of hepatic VOD after stem cell transplantation via ADAMTS13-mediated restoration of von Willebrand factor plasma levels. *Bone Marrow Transplant [Internet].* 2007;40(3):251–9.
344. Pihusch M, Wegner H, Goehring P, Salat C, Pihusch V, Hiller E, vd. Diagnosis of hepatic veno-occlusive disease by plasminogen activator inhibitor-1 plasma antigen levels: A prospective analysis in 350 allogeneic hematopoietic stem cell recipients. *Transplantation.* 2005;80(10):1376–82.
345. Carreras E. How I manage sinusoidal obstruction syndrome after haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol.* 2015;168(4):481–91.
346. Shulman H. Venoocclusive disease of the liver after marrow transplantation: Histological correlates of clinical signs and symptoms. *Hepatology.* 1994;19(5):1171–81.
347. Chao N. How I treat sinusoidal obstruction syndrome. *Blood.* 2014;123(26):4023–6.
348. Mohty M, Malard F, Abecassis M, Aerts E, Alaskar AS, Aljurf M, vd. Sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease: Current situation and perspectives - A position statement from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant.* 2015;50(6):781–9.

349. McDonald GB, Hinds MS, Fisher LD, Schoch HG, Wolford JL, Banaji M, vd. Veno-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: A cohort study of 355 patients. *Ann Intern Med.* 1993;118(4):255–67.
350. Coppel JA, Richardson PG, Soiffer R, Martin PL, Kernan NA, Chen A, vd. Hepatic Veno-Occlusive Disease following Stem Cell Transplantation: Incidence, Clinical Course, and Outcome. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010;16(2):157–68.
351. Richardson PG, Elias AD, Krishnan A, Wheeler C, Nath R, Hoppensteadt D, vd. Treatment of severe veno-occlusive disease with defibrotide: Compassionate use results in response without significant toxicity in a high- risk population. *Blood.* 1998;92(3):737–44.
352. J.M. M, C. A, C.L. B, M.S. T, M. W, A.M. E, vd. Gemtuzumab ozogamicin-associated sinusoidal obstructive syndrome (SOS): An overview from the research on adverse drug events and reports (RADAR) project. *Leuk Res [Internet].* 2007;31(5):599–604.
353. Yeager AM, Wagner JE, Graham ML, Jones RJ, Santos GW, Grochow LB. Optimization of busulfan dosage in children undergoing bone marrow transplantation: A pharmacokinetic study of dose escalation. *Blood.* 1992;80(9):2425–8.
354. Dix SP, Wingard JR, Mullins RE, Jerkunica I, Davidson TG, Gilmore CE, vd. Association of busulfan area under the curve with veno-occlusive disease following BMT. *Bone Marrow Transplant.* 1996;17(2):225–30.
355. Slattery JT, Clift RA, Buckner CD, Radich J, Storer B, Bensinger WI, vd. Marrow transplantation for chronic myeloid leukemia: The influence of plasma busulfan levels on the outcome of transplantation. *Blood.* 1997;89(8):3055–60.
356. Lee JH, Choi SJ, Lee JH, Kim SE, Park CJ, Chi HS, vd. Decreased incidence of hepatic veno-occlusive disease and fewer hemostatic derangements associated with intravenous busulfan vs oral busulfan in adults conditioned with busulfan + cyclophosphamide for allogeneic bone marrow transplantation. *Ann Hematol.* 2005;84(5):321–30.
357. Ohashi K, Tanabe J, Watanabe R, Tanaka T, Sakamaki H, Maruta A, vd. The Japanese multicenter open randomized trial of ursodeoxycholic acid prophylaxis for hepatic veno- occlusive disease after stem cell transplantation. *Am J Hematol.* 2000;64(1):32–8.
358. Kulkarni S, Rodriguez M, Lafuente A, Mateos P, Mehta J, Singhal S, vd. Recombinant tissue plasminogen activator (rtPA) for the treatment of hepatic veno-occlusive disease (VOD). *Bone Marrow Transplant.* 1999;23(8):803–7.

359. Bearman SI, Lee JL, Barón AE, McDonald GB. Treatment of hepatic venocclusive disease with recombinant human tissue plasminogen activator and heparin in 42 marrow transplant patients. *Blood*. 1997;89(5):1501–6.
360. Guglielmelli T, Bringhen S, Palumbo A. Update on the use of defibrotide. *Expert Opin Biol Ther*. 2012;12(3):353–61.
361. Eissner G, Multhoff G, Gerbitz A, Kirchner S, Bauer S, Haffner S, vd. Fludarabine induces apoptosis, activation, and allogenicity in human endothelial and epithelial cells: Protective effect of defibrotide. *Blood*. 2002;100(1):334–40.
362. Falanga A, Vignoli A, Marchetti M, Barbui T. Defibrotide reduces procoagulant activity and increases fibrinolytic properties of endothelial cells. *Leukemia*. 2003;17(8):1636–42.
363. Corbacioglu S, Greil J, Peters C, Wulffraat N, Laws HJ, Dilloo D, vd. Defibrotide in the treatment of children with veno-occlusive disease (VOD): A retrospective multicentre study demonstrates therapeutic efficacy upon early intervention. *Bone Marrow Transplant*. 2004;33(2):189–95.
364. Richardson PG, Riches ML, Kernan NA, Brochstein JA, Mineishi S, Termuhlen AM, vd. Phase 3 trial of defibrotide for the treatment of severe veno-occlusive disease and multi-organ failure. *Blood*. 2016;127(13):1656–65.
365. Schmid I, Stachel D, Pagel P, Albert MH. Incidence, Predisposing Factors, and Outcome of Engraftment Syndrome in Pediatric Allogeneic Stem Cell Transplant Recipients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14(4):438–44.
366. Cornell RF, Hari P, Drobyski WR. Engraftment Syndrome after Autologous Stem Cell Transplantation: An Update Unifying the Definition and Management Approach. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(12):2061–8.
367. Spitzer TR. Engraftment syndrome: Double-edged sword of hematopoietic cell transplants. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50(4):469–75.
368. Spitzer TR. Engraftment syndrome following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2001;27(9):893–8.
369. Lee CK, Gingrich RD, Hohl RJ, Ajram KA. Engraftment syndrome in autologous bone marrow and peripheral stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1995;16(1):175–82.
370. Ravoet C, Feremans W, Husson B, Majois F, Kentos A, Lambermont M, vd. Clinical evidence for an engraftment syndrome associated with early and steep neutrophil

- recovery after autologous blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1996;18(5):943–7.
371. KA AA, E M. Engraftment Syndrome: An Updated Review. *J Stem Cell Biol Transplant.* 2017;01(03):1–5.
 372. Carreras E, Fernández-Avilés F, Silva L, Guerrero M, De Larrea CF, Martínez C, vd. Engraftment syndrome after auto-SCT: Analysis of diagnostic criteria and risk factors in a large series from a single center. *Bone Marrow Transplant.* 2010;45(9):1417–22.
 373. Maiolino A, Biasoli I, Lima J, Portugal AC, Pulcheri W, Nucci M. Engraftment syndrome following autologous hematopoietic stem cell transplantation: Definition of diagnostic criteria. *Bone Marrow Transplant.* 2003;31(5):393–7.
 374. Colby, C (Colby, C); McAfee, S (McAfee, S); Sackstein, R (Sackstein, R); Dey, B (Dey, B); Saidman, S (Saidman, S); Sachs, DH (Sachs, DH); Sykes, M (Sykes, M); Spitzer, TR (Spitzer T. Engraftment syndrome following nonmyeloablative conditioning therapy and HLA-matched bone marrow transplantation (BMT) for hematologic malignancy (HM). *Blood [Internet].* 2000;96(11):520A-520A.
 375. Daly AS, Xenocostas A, Lipton JH. Transplantation-associated thrombotic microangiopathy: Twenty-two years later. *Bone Marrow Transplant.* 2002;30(11):709–15.
 376. Ruutu T, Hermans J, Niederwieser D, Gratwohl A, Kiehl M, Volin L, vd. Thrombotic thrombocytopenic purpura after allogeneic stem cell transplantation: A survey of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Br J Haematol.* 2002;118(4):1112–9.
 377. Seaby EG, Gilbert RD. Thrombotic microangiopathy following haematopoietic stem cell transplant. *Pediatr Nephrol.* 2018;33(9):1489–500.
 378. George JN, Selby GB. Thrombotic microangiopathy after allogeneic bone marrow transplantation: A pathologic abnormality associated with diverse clinical syndromes. *Bone Marrow Transplant.* 2004;33(11):1073–4.
 379. Renner B, Klawitter J, Goldberg R, McCullough JW, Ferreira VP, Cooper JE, vd. Cyclosporine induces endothelial cell release of complement-activating microparticles. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(11):1849–62.
 380. Chappell ME, Keeling DM, Prentice HG, Sweny P. Haemolytic uraemic syndrome after bone marrow transplantation: An adverse effect of total body irradiation? *Bone Marrow Transplant.* 1988;3(4):339–47.

381. Fuge R, Bird JM, Fraser A, Hart D, Hunt L, Cornish JM, vd. The clinical features, risk factors and outcome of thrombotic thrombocytopenic purpura occurring after bone marrow transplantation. *Br J Haematol*. 2001;113(1):58–64.
382. Jodele S, Fukuda T, Vinks A, Mizuno K, Laskin BL, Goebel J, vd. Eculizumab therapy in children with severe hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(4):518–25.
383. Cesaro S, Dalianis T, Rinaldo CH, Koskenvuo M, Pegoraro A, Einsele H, vd. ECIL guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of BK polyomavirus-associated haemorrhagic cystitis in haematopoietic stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(1):12–21.
384. Tsuboi K, Kishi K, Ohmachi K, Yasuda Y, Shimizu T, Inoue H, vd. Multivariate analysis of risk factors for hemorrhagic cystitis after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2003;32(9):903–7.
385. Afessa B, Peters SG. Major complications following hematopoietic stem cell transplantation. *Semin Respir Crit Care Med*. 2006;27(3):297–309.
386. Dalianis T, Ljungman P. Full myeloablative conditioning and an unrelated HLA mismatched donor increase the risk for BK virus-positive hemorrhagic cystitis in allogeneic hematopoietic stem cell transplanted patients. *Anticancer Res [Internet]*. Mart 2011;31(3):939–44.
387. Silva L de P, Patah PA, Saliba RM, Szewczyk NA, Gilman L, Neumann J, vd. Hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplants is the complex result of BK virus infection, preparative regimen intensity and donor type. *Haematologica [Internet]*. Temmuz 2010;95(7):1183–90.
388. Park SH, Choi S-M, Lee D-G, Choi J-H, Yoo J-H, Kim S-H, vd. Infectious complications associated with alemtuzumab use for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: comparison with anti-thymocyte globulin. *Transpl Infect Dis [Internet]*. Ekim 2009;11(5):413–23.
389. Ballen KK, Becker P, Levebvre K, Emmons R, Lee K, Levy W, vd. Safety and cost of hyperhydration for the prevention of hemorrhagic cystitis in bone marrow transplant recipients. *Oncology*. 1999;57(4):287–92.
390. Fraser CJ, Bhatia S, Ness K, Carter A, Francisco L, Arora M, vd. Impact of chronic graft-versus-host disease on the health status of hematopoietic cell transplantation survivors: A report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood*. 2006;108(8):2867–73.

391. Hatakeyama N, Suzuki N, Kudoh T, Hori T, Mizue N, Tsutsumi H. Successful cidofovir treatment of adenovirus-associated hemorrhagic cystitis and renal dysfunction after allogeneic bone marrow transplantation. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22(10 SUPPL.):928–9.
392. Gaziev J, Paba P, Miano R, Germani S, Sodani P, Bove P, vd. Late-Onset Hemorrhagic Cystitis in Children after Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Thalassemia and Sick Cell Anemia: A Prospective Evaluation of Polyoma (BK) Virus Infection and Treatment with Cidofovir. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010;16(5):662–71.
393. Koskenvuo M, Dumoulin A, Lautenschlager I, Auvinen E, Mannonen L, Anttila VJ, vd. BK polyomavirus-associated hemorrhagic cystitis among pediatric allogeneic bone marrow transplant recipients: Treatment response and evidence for nosocomial transmission. *J Clin Virol.* 2013;56(1):77–81.
394. Faraci M, Cuzzubbo D, Lanino E, Di Marco E, Cirillo C, Dallorso S, vd. Low dosage cidofovir without probenecid as treatment for bk virus hamorrhagic cystitis after hemopoietic stem cell transplant. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28(1):55–7.
395. Ganguly N, Clough LA, DuBois LK, Mcguirk JP, Abhyankar S, Aljitawi OS, vd. Low-dose cidofovir in the treatment of symptomatic BK virus infection in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A retrospective analysis of an algorithmic approach. *Transpl Infect Dis.* 2010;12(5):406–11.
396. K. B, S.M. S, L. G, D. P, E.W. C, S.A. M, vd. National Institutes of Health Chronic Graft-versus-Host Disease Staging in Severely Affected Patients: Organ and Global Scoring Correlate with Established Indicators of Disease Severity and Prognosis. *Biol Blood Marrow Transplant [Internet].* 2013;19(4):632–9.
397. Carlens S, Ringdén O, Remberger M, Lönnqvist B, Häggglund H, Klaesson S, vd. Risk factors for chronic graft-versus-host disease after bone marrow transplantation: a retrospective single centre analysis. *Bone Marrow Transplant [Internet].* Ekim 1998;22(8):755–61.
398. Atkinson K, Horowitz MM, Gale RP, Van Bekkum DW, Gluckman E, Good RA, vd. Risk factors for chronic graft-versus-host disease after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Blood.* 1990;75(12):2459–64.
399. Arora M, Klein JP, Weisdorf DJ. Chronic GVHD risk score: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research analysis. *Blood.* 2011;118(26):6992.

400. Styczynski J, Tridello G, Gil L, Ljungman P, Hoek J, Iacobelli S, vd. Impact of Donor Epstein-Barr Virus Serostatus on the Incidence of Graft-Versus-Host Disease in Patients With Acute Leukemia After Hematopoietic Stem-Cell Transplantation: A Study From the Acute Leukemia and Infectious Diseases Working Parties of the Europ. J Clin Oncol [Internet]. 2016;34(19):2212–20.
401. Flowers MED, Inamoto Y, Carpenter PA, Lee SJ, Kiem H-P, Petersdorf EW, vd. Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. Blood [Internet]. 17 Mart 2011;117(11):3214–9.
402. Ozawa S, Nakaseko C, Nishimura M, Maruta A, Cho R, Ohwada C, vd. Chronic graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation from an unrelated donor: Incidence, risk factors and association with relapse. A report from the Japan Marrow Donor Program. Br J Haematol. 2007;137(2):142–51.
403. Higman MA, Vogelsang GB. Chronic graft versus host disease. Br J Haematol [Internet]. Mayis 2004;125(4):435–54.
404. Lee SJ, Klein JP, Barrett AJ, Ringden O, Antin JH, Cahn JY, vd. Severity of chronic graft-versus-host disease: Association with treatment-related mortality and relapse. Blood. 2002;100(2):406–14.
405. Wagner JE, Thompson JS, Carter SL, Kernan NA. Effect of graft-versus-host disease prophylaxis on 3-year disease-free survival in recipients of unrelated donor bone marrow (T-cell Depletion Trial): A multi-centre, randomised phase II-III trial. Lancet. 2005;366(9487):733–41.
406. Lee SJ, Vogelsang G, Flowers MED. Chronic graft-versus-host disease. Biol Blood Marrow Transplant [Internet]. Nisan 2003;9(4):215–33.
407. Cutler C, Miklos D, Kim HT, Treister N, Woo S, Bienfang D, vd. Rituximab for steroid-refractory chronic graft-versus-host disease. 2014;108(2):756–63.
408. Kharfan-Dabaja MA, Mhaskar AR, Djulbegovic B, Cutler C, Mohty M, Kumar A. Efficacy of Rituximab in the Setting of Steroid-Refractory Chronic Graft-versus-Host Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Biol Blood Marrow Transplant. 2009;15(9):1005–13.
409. Ponce DM, Gonzales A, Lubin M, Castro-Malaspina H, Giralt S, Goldberg JD, vd. Graft-versus-Host Disease after Double-Unit Cord Blood Transplantation Has Unique Features and an Association with Engrafting Unit-to-Recipient HLA Match. Biol Blood Marrow Transplant. 2013;19(6):904–11.

410. Escamilla Gomez V, García Gutiérrez V, Caballero-Velázquez T, Rodríguez-Torres N, Espigado I, Corral LL, vd. Ruxolitinib in Refractory Acute and Chronic Graft-Versus-Host Disease: A Multi-Center Survey Study. *Blood*. 2017;130(Supplement 1):1983–1983.
411. Miklos D, Cutler CS, Arora M, Waller EK, Jagasia M, Pusic I, vd. Ibrutinib for chronic graft-versus-host disease after failure of prior therapy. *Blood*. 2017;130(21):2243–50.
412. Frey Tirri B, Häusermann P, Bertz H, Greinix H, Lawitschka A, Schwarze C-P, vd. Clinical guidelines for gynecologic care after hematopoietic SCT. Report from the international consensus project on clinical practice in chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. Ocak 2015;50(1):3–9.
413. Hirsch P, Leclerc M, Rybojad M, Petropoulou AD, Robin M, Ribaud P, vd. Female genital chronic graft-versus-host disease: importance of early diagnosis to avoid severe complications. *Transplantation* [Internet]. 27 Haziran 2012;93(12):1265–9.
414. Hildebrandt GC, Fazekas T, Lawitschka A, Bertz H, Greinix H, Halter J, vd. Diagnosis and treatment of pulmonary chronic GVHD: report from the consensus conference on clinical practice in chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. Ekim 2011;46(10):1283–95.
415. Wingard JR, Hsu J, Hiemenz JW. Hematopoietic Stem Cell Transplantation: An Overview of Infection Risks and Epidemiology. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2011;25(1):101–16.
416. CDC. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients: Recommendations of CDC, the Infectious Disease Society of America, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Morb Mortal Week Rep*. 2004;3(1):41–54.
417. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Vidal L, Lawrie TA, van de Wetering MD, vd. Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2012(1).
418. Albiger B, Glasner C, Struelens M, Grundmann H, Monnet D. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: assessment by national. *Euro Surveill*. 2015;20(45).
419. Tang XD, Li GH. Treatment of aspergillosis: Clinical practice guidelines of Infectious Diseases Society of America. *Chinese J Infect Chemother*. 2008;8(3):161–6.

420. Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, vd. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;63(4):e1–60.
421. Van Burik JAH, Leisenring W, Myerson D, Hackman RC, Shulman HM, Sale GE, vd. The effect of prophylactic fluconazole on the clinical spectrum of fungal diseases in bone marrow transplant recipients with special attention to hepatic candidiasis: An autopsy study of 355 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1998;77(4):246–54.
422. Yuan L, Li G. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the infectious diseases society of America. *Chinese J Infect Chemother*. 2016;16(4):521–8.
423. Veronique Erard, Katherine A. Guthrie, Cara Varley, Judson Heugel, Anna Wald, Mary E. D. Flowers, Lawrence Corey MB. One year acyclovir prophylaxis for preventing varicella zoster virus disease after hematopoietic cell transplantation no evidence of rebound varicella zoster virus disease after drug discontinuation. *Blood*. 2007;110:3071–3077.
424. Sable CA, Donowitz GR. Infections in bone marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 1994;18(3):273–84.
425. Arat MBŞ. Erişkinlerde Hematopoetik Kök Hücre Nakli Sonrası Enfeksiyonlar. First Edit. Bilimsel Tıp Yayınevi; 2010. 361–381 s.
426. Clark JG, Madtes DK, Martin TR, Hackman RC, Farrand AL, Crawford SW. Idiopathic pneumonia after bone marrow transplantation: Cytokine activation and lipopolysaccharide amplification in the bronchoalveolar compartment. *Crit Care Med*. 1999;27(9):1800–6.
427. Crawford SW, Hackman RC. Clinical course of idiopathic pneumonia after bone marrow transplantation. *Am Rev Respir Dis*. 1993;147(6 I):1393–400.
428. Kantrow SP, Hackman RC, Boeckh M, Myerson D, Crawford SW. Idiopathic pneumonia syndrome: Changing spectrum of lung injury after marrow transplantation. *Transplantation*. 1997;63(8):1079–86.
429. Yanik G, Cooke KR. The lung as a target organ of graft-versus-host disease. *Semin Hematol*. 2006;43(1):42–52.
430. Bergeron A. Late-Onset Noninfectious Pulmonary Complications After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin Chest Med*. 2017;38(2):249–62.

431. Williams KM, Cheng G, Pusic I, Jagasia MH, Burns L, Ho V, vd. FAM Treatment for new onset bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic cell transplantation. *Biol.* 2015;91(2):165–71.
432. Michniacki TF, Ebens CL, Choi SW. Immune-Mediated Cytopenias After Hematopoietic Cell Transplantation: Pathophysiology, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Treatment Strategies. *Curr Oncol Rep.* 2019;21(10).
433. Tang FF, Sun YQ, Mo XD, Lv M, Chen YH, Wang Y, vd. Incidence, Risk Factors, and Outcomes of Primary Prolonged Isolated Thrombocytopenia after Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplant. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020;
434. Khalil A, Zaidman I, Bergman R, Elhasid R, Ben-Arush MW. Autoimmune complications after hematopoietic stem cell transplantation in children with nonmalignant disorders. *Sci World J.* 2014;2014.
435. Shalet SM, Didi M, Ogilvy-Stuart AL, Schulga J, Donaldson MDC. Growth and endocrine function after bone marrow transplantation. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995;42(4):333–9.
436. Brennan BMD, Shalet SM. Endocrine late effects after bone marrow transplant. *Br J Haematol.* 2002;118(1):58–66.
437. Turcotte LM, Yingst A, Verneris MR. Metabolic Syndrome after Hematopoietic Cell Transplantation: At the Intersection of Treatment Toxicity and Immune Dysfunction. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22(7):1159–66.
438. Mertens AC, Ramsay NKC, Kouris S, Neglia JP. Patterns of gonadal dysfunction following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1998;22(4):345–50.
439. Wallace WHB, Anderson RA, Irvine DS. Fertility preservation for young patients with cancer: Who is at risk and what can be offered? *Lancet Oncol.* 2005;6(4):209–18.
440. Stern JM, Sullivan KM, Ott SM, Seidel K, Fink JC, Longton G, vd. Bone density loss after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A prospective study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2001;7(5):257–64.
441. Campbell S, Sun CL, Kurian S, Francisco L, Carter A, Kulkarni S, vd. Predictors of avascular necrosis of bone in long-term survivors of hematopoietic cell transplantation. *Cancer.* 2009;115(18):4127–35.
442. Ogilvy-Stuart AL, Clark DJ, Wallace WHB, Gibson BE, Stevens RF, Shalet SM, vd. Endocrine deficit after fractionated total body irradiation. *Arch Dis Child.* 1992;67(9):1107–10.

443. Sanders JE. The impact of marrow transplant preparative regimens on subsequent growth and development. *Semin Hematol*. 1991;28(3):244–9.
444. Sklar C, Whitton J, Mertens A, Stovall M, Green D, Marina N, vd. Abnormalities of the thyroid in survivors of Hodgkin's disease: Data from the childhood cancer survivor study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(9):3227–32.
445. Rotz SJ, Ryan TD, Hlavaty J, George SA, El-Bietar J, Dandoy CE. Cardiotoxicity and cardiomyopathy in children and young adult survivors of hematopoietic stem cell transplant. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(11).
446. Defilipp Z, Duarte RF, Snowden JA, Majhail NS, Greenfield DM, Miranda JL, vd. Metabolic syndrome and cardiovascular disease following hematopoietic cell transplantation: Screening and preventive practice recommendations from CIBMTR and EBMT. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52(2):173–82.
447. Kersting S, Hené RJ, Koomans HA, Verdonck LF. Chronic Kidney Disease after Myeloablative Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007;13(10):1169–75.
448. Delgado J, Cooper N, Thomson K, Duarte R, Jarmulowicz M, Cassoni A, vd. The importance of age, fludarabine, and total body irradiation in the incidence and severity of chronic renal failure after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006;12(1):75–83.
449. Kemper MJ, Güngör T, Halter J, Schanz U, Neuhaus TJ. Favorable long-term outcome of nephrotic syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Nephrol*. 2007;67(1):5–11.
450. Tichelli A, Rovó A, Gratwohl A. Late pulmonary, cardiovascular, and renal complications after hematopoietic stem cell transplantation and recommended screening practices. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008;125–33.
451. Srinivasan R, Balow JE, Sabnis S, Lundqvist A, Igarashi T, Takahashi Y, vd. Nephrotic syndrome: An under-recognised immune-mediated complication of non-myeloablative allogeneic haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol*. 2005;131(1):74–9.
452. Ogawa Y, Okamoto S, Wakui M, Watanabe R, Yamada M, Yoshino M, vd. Dry eye after haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Ophthalmol*. 1999;83(10):1125–30.
453. Pathak M, Diep PP, Lai X, Brinch L, Ruud E, Drolsum L. Ocular findings and ocular graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation without total body irradiation. *Bone Marrow Transplant*. 2018;53(7):863–72.

454. Buchbinder D, Kelly DL, Duarte RF, Auletta JJ, Bhatt N, Byrne M, vd. Neurocognitive dysfunction in hematopoietic cell transplant recipients: Expert review from the late effects and Quality of Life Working Committee of the CIBMTR and complications and Quality of Life Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant*. 2018;53(5):535–55.
455. Witherspoon RP, Deeg HJ. Allogeneic bone marrow transplantation for secondary leukemia or myelodysplasia. *Haematologica*. 1999;84(12):1085–7.
456. Bhatia S, Ramsay NKC, Steinbuch M, Dusenbery KE, Shapiro RS, Weisdorf DJ, vd. Malignant neoplasms following bone marrow transplantation. *Blood*. 1996;87(9):3633–9.
457. Bhatia S, Louie AD, Bhatia R, O'Donnell MR, Fung H, Kashyap A, vd. Solid cancers after bone marrow transplantation. *J Clin Oncol*. 2001;19(2):464–71.
458. Schafer LGA. Hematopoietic Stem Cell Transplantation. İçinde: *Goldman's Cecil Medicine*. 24th Editi. Elsevier-Saunders; 2012. s. 1158–63.
459. Adès L, Guardiola P, Sociè G. Second malignancies after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: New insight and current problems. *Blood Rev*. 2002;16(2):135–46.
460. M.S. C, C.T. J, C.C. M, C. C, A. M, S.A. A, vd. NCI First International Workshop on the Biology, Prevention, and Treatment of Relapse After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Report from the Committee on the Biological Considerations of Hematological Relapse following Allogeneic Stem C. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2010;16(6):709–28.
461. Petrovic A, Hale G. Clinical options after failure of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with hematologic malignancies. *Expert Rev Clin Immunol*. 2011;7(4):515–27.
462. Collins RH, Goldstein S, Giral S, Levine J, Porter D, Drobyski W, vd. Donor leukocyte infusions in acute lymphocytic leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 2000;26(5):511–6.
463. Collins RH, Shpilberg O, Drobyski WR, Porter DL, Giral S, Champlin R, vd. Donor leukocyte infusions in 140 patients with relapsed malignancy after allogeneic bone marrow transplantation. *J Clin Oncol*. 1997;15(2):433–44.
464. Levine JE, Braun T, Penza SL, Beatty P, Cornetta K, Martino R, vd. Prospective Trial of Chemotherapy and Donor Leukocyte Infusions for Relapse of Advanced Myeloid Malignancies After Allogeneic Stem-Cell Transplantation. *J Clin Oncol*. 2002;20(2):405–12.

465. Choi SJ, Lee JH, Kim S, Lee YS, Seol M, Ryu SG, vd. Treatment of relapsed acute lymphoblastic leukemia after allogeneic bone marrow transplantation with chemotherapy followed by G-CSF-primed donor leukocyte infusion: A prospective study. *Bone Marrow Transplant*. 2005;36(2):163–9.
466. C.O. F, H.M. L. Second hematopoietic SCT for lymphoma patients who relapse after autotransplantation: Another autograft or switch to allograft? *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2009;44(9):559–69.
467. Sharma M, Ravandi F, Bayraktar UD, Chiatton A, Bashir Q, Giralt S, vd. Treatment of FLT3-ITD-positive acute myeloid leukemia relapsing after allogeneic stem cell transplantation with sorafenib. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011;17(12):1874–7.
468. Schmid C, Labopin M, Nagler A, Bornhäuser M, Finke J, Fassas A, vd. Donor lymphocyte infusion in the treatment of first hematological relapse after allogeneic stem-cell transplantation in adults with acute myeloid leukemia: A retrospective risk factors analysis and comparison with other strategies by the EBMT acute leukem. *J Clin Oncol*. 2007;25(31):4938–45.
469. David L. Porter, M.D., Bruce L. Levine, Ph.D., Michael Kalos PD, Adam Bagg, M.D., and Carl H. June MD. Chimeric antigen receptor modified T cells in chronic lymphoid leukemia. *New Engl J Med Seattle*. 2011;365;8:725–33.
470. Yong MK, Cameron PU, Slavin M, Morrissey CO, Bergin K, Spencer A, vd. Identifying cytomegalovirus complications using the quantiferon-CMV assay after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Infect Dis*. 2017;215(11):1684–94.
471. D’Souza A, Fretham C, Lee SJ, Arora M, Brunner J, Chhabra S, vd. Current Use of and Trends in Hematopoietic Cell Transplantation in the United States. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020;
472. Passweg JR, Baldomero H, Chabannon C, Basak GW, Corbacioglu S, Duarte R, vd. The EBMT activity survey on hematopoietic-cell transplantation and cellular therapy 2018: CAR-T’s come into focus. *Bone Marrow Transplant*. 2020.
473. Kanate AS, Majhail NS, Savani BN, Bredeson C, Champlin RE, Crawford S, vd. Indications for Hematopoietic Cell Transplantation and Immune Effector Cell Therapy: Guidelines from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020;
474. Singh AK, McGuirk JP. Allogeneic stem cell transplantation: A historical and scientific overview. *Cancer Res*. 2016;76(22):6445–51.

475. Kanda J, Ichinohe T, Matsuo K, Benjamin RJ, Klumpp TR, Rozman P, vd. Impact of ABO mismatching on the outcomes of allogeneic related and unrelated blood and marrow stem cell transplantations for hematologic malignancies: IPD-based meta-analysis of cohort studies. *Transfusion*. 2009;49(4):624–35.
476. Eapen M. Unrelated donor transplantation: Peripheral blood or bone marrow - Does it matter? *Best Pract Res Clin Haematol*. 2014;27(3–4):278–82.
477. O. R, M. L, D.W. B, L. V, G. E, J. F, vd. Bone marrow or peripheral blood stem cell transplantation from unrelated donors in adult patients with acute myeloid leukaemia, an Acute Leukaemia Working Party analysis in 2262 patients. *J Intern Med* [Internet]. 2012;272(5):472–83.
478. Bertz H, Spyridonidis A, Ihorst G, Engelhardt M, Gröllich C, Wäsch R, vd. Marrow versus Blood-Derived Stem Cell Grafts for Allogeneic Transplantation from Unrelated Donors in Patients with Active Myeloid Leukemia or Myelodysplasia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;18(6):894–902.
479. Anasetti C, Logan BR, Lee SJ, Waller EK, Weisdorf DJ, Wingard JR, vd. Peripheral-blood stem cells versus bone marrow from unrelated donors. *N Engl J Med*. 2012;367(16):1487–96.
480. Soyer N, Gunduz M, Tekgunduz E, Deveci B, Ozdogu H, Sahin HH, vd. Incidence and risk factors for hepatic sinusoidal obstruction syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A retrospective multicenter study of Turkish hematology research and education group (ThREG). *Transfus Apher Sci*. 2020;
481. Carreras E, Díaz-Beyá M, Rosiñol L, Martínez C, Fernández-Avilés F, Rovira M. The incidence of veno-occlusive disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation has diminished and the outcome improved over the last decade. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011;17(11):1713–20.
482. Ruutu T, Van Biezen A, Hertenstein B, Henseler A, Garderet L, Passweg J, vd. Prophylaxis and treatment of GVHD after allogeneic haematopoietic SCT: A survey of centre strategies by the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(11):1459–64.
483. Ringden O, Klaesson S, Sundberg B, Ljungman P, Lonnqvist B, Persson U. Decreased incidence of graft-versus-host disease and improved survival with methotrexate combined with cyclosporin compared with monotherapy in recipients of bone marrow from donors other than HLA identical siblings. *Bone Marrow Transplant*. 1992;9(1):19–25.

484. Kröger N, Solano C, Wolschke C, Bandini G, Patriarca F, Pini M, vd. Antilymphocyte globulin for prevention of chronic graft-versus-host disease. *N Engl J Med*. 2016;374(1):43–53.
485. Arai Y, Jo T, Matsui H, Kondo T, Takaori-Kondo A. Efficacy of antithymocyte globulin for allogeneic hematopoietic cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Leuk Lymphoma*. 2017;58(8):1840–8.
486. Flomenberg N, Baxter-Lowe LA, Confer D, Fernandez-Vina M, Filipovich A, Horowitz M, vd. Impact of HLA class I and class II high-resolution matching on outcomes of unrelated donor bone marrow transplantation: HLA-C mismatching is associated with a strong adverse effect on transplantation outcome. *Blood*. 2004;104(7):1923–30.
487. Lee SJ, Klein J, Haagenson M, Baxter-Lowe LA, Confer DL, Eapen M, vd. High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. *Blood*. 2007;110(13):4576–83.
488. Petersdorf EW, Gooley T, Malkki M, Horowitz M, International Histocompatibility Working Group in Hematopoietic Cell Transplantation. Clinical significance of donor-recipient HLA matching on survival after myeloablative hematopoietic cell transplantation from unrelated donors. *Tissue Antigens* [Internet]. Nisan 2007;69 Suppl 1:25–30.
489. Shaw BE, Arguello R, Garcia-Sepulveda CA, Madrigal JA. The impact of HLA genotyping on survival following unrelated donor haematopoietic stem cell transplantation: Review. *Br J Haematol*. 2010;150(3):251–8.
490. Verneris MR, Lee SJ, Ahn KW, Wang H-L, Battiwalla M, Inamoto Y, vd. HLA Mismatch Is Associated with Worse Outcomes after Unrelated Donor Reduced-Intensity Conditioning Hematopoietic Cell Transplantation: An Analysis from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. Ekim 2015;21(10):1783–9.
491. Weisdorf DJ. Reduced-intensity versus myeloablative allogeneic transplantation. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* [Internet]. Aralık 2017;10(4):321–6.
492. Scott BL, Pasquini MC, Logan BR, Wu J, Devine SM, Porter DL, vd. Myeloablative Versus Reduced-Intensity Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. *J Clin Oncol* [Internet]. 10 Nisan 2017;35(11):1154–61.
493. Sibai H, Falcone U, Deotare U, Michelis F V, Uhm J, Gupta V, vd. Myeloablative versus Reduced-Intensity Conditioning in Patients with Myeloid Malignancies: A Propensity

- Score-Matched Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2016;22(12):2270–5.
494. D.I. M, T. W, W.S. P, J.H. A, E. C, R.P. G, vd. The outcome of full-intensity and reduced-intensity conditioning matched sibling or unrelated donor transplantation in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first and second complete remission. *Blood* [Internet]. 2010;116(3):366–74.
 495. Mohty M, Labopin M, Volin L, Gratwohl A, Socié G, Esteve J, vd. Reduced-intensity versus conventional myeloablative conditioning allogeneic stem cell transplantation for patients with acute lymphoblastic leukemia: a retrospective study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* [Internet]. 25 Kasım 2010;116(22):4439–43.
 496. Pasquini MC, Logan B, Wu J, Devine S, Porter DL, Maziarz RT, vd. Results of a Phase III Randomized, Multi-Center Study of Allogeneic Stem Cell Transplantation after High Versus Reduced Intensity Conditioning in Patients with Myelodysplastic Syndrome (MDS) or Acute Myeloid Leukemia (AML): Blood and Marrow Transplant Cli. *Blood* [Internet]. 2015;126(23):LBA-8 LP-LBA-8.
 497. Socié G, Schmoor C, Bethge WA, Ottinger HD, Stelljes M, Zander AR, vd. Chronic graft-versus-host disease: Long-term results from a randomized trial on graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin ATG-Fresenius. *Blood*. 2011;117(23):6375–82.
 498. A. B, T. L, G. B, P. B, S. G, P.E. A, vd. Thymoglobulin Prevents Chronic Graft-versus-Host Disease, Chronic Lung Dysfunction, and Late Transplant-Related Mortality: Long-Term Follow-Up of a Randomized Trial in Patients Undergoing Unrelated Donor Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2006;12(5):560–5.
 499. Luo Y, Jin M, Tan Y, Zhao Y, Shi J, Zhu Y, vd. Antithymocyte globulin improves GVHD-free and relapse-free survival in unrelated hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2019;54(10):1668–75.
 500. Polverelli N, Malagola M, Turra A, Skert C, Perucca S, Chiarini M, vd. Comparative study on ATG-thymoglobulin versus ATG-fresenius for the graft-versus-host disease (GVHD) prophylaxis in allogeneic stem cell transplantation from matched unrelated donor: a single-centre experience over the contemporary years. *Leuk Lymphoma*. 2018;59(11):2700–5.

501. Yang F, Lu D, Hu Y, Huang X, Huang H, Chen J, vd. Risk factors for graft-versus-host disease after transplantation of hematopoietic stem cells from unrelated donors in the China marrow donor program. *Ann Transplant*. 2017;22:384–401.
502. Damiani D, Sperotto A, Geromin A, Stocchi R, Fanin R. Impact of CD34 cell dose on acute graft versus host disease after allogeneic bone marrow stem cell transplantation [2]. *Leuk Lymphoma*. 2002;43(11):2245–7.
503. Champlin RE, Schmitz N, Horowitz MM, Chappuis B, Chopra R, Cornelissen JJ, vd. Blood stem cells compared with bone marrow as a source of hematopoietic cells for allogeneic transplantation. IBMTR Histocompatibility and Stem Cell Sources Working Committee and the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Blood* [Internet]. 2000;95(12):3702–9.
504. Hillyer C. Transplantation of bone marrow as compared with peripheral-blood cells from HLA-identical relatives In patients with hematologic cancers. *Transfus Med Rev*. 2001;15(3):247–8.
505. Al-Jurf M, Aranha F, Annasetti C, Apperley JF, Baynes R, Bensinger WI, vd. Allogeneic peripheral blood stem-cell compared with bone marrow transplantation in the management of hematologic malignancies: An individual patient data meta-analysis of nine randomized trials. *J Clin Oncol*. 2005;23(22):5074–87.
506. U. H, M. A, J.M. C, S. T, N. S, C. S, vd. Bone marrow versus peripheral blood allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for haematological malignancies in adults. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2014;2014(4).
507. Vigorito AC, Azevedo WM, Marques JFC, Azevedo AM, Eid KAB, Aranha FJP, vd. A randomised, prospective comparison of allogeneic bone marrow and peripheral blood progenitor cell transplantation in the treatment of haematological malignancies. *Bone Marrow Transplant*. 1998;22(12):1145–51.
508. N. S, A. B, D. H, A. N, E. G, P. C, vd. 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* [Internet]. 1998;21(10):995–1003.
509. Blaise D, Kuentz M, Fortanier C, Bourhis JH, Milpied N, Sutton L, vd. Randomized trial of bone marrow versus lenograstim-primed blood cell allogeneic transplantation in patients with early-stage leukemia: A report from the soeiete francaise de greffe de moelle. *J Clin Oncol*. 2000;18(3):537–46.

510. Powles R, Mehta J, Kulkarni S, Treleaven J, Millar B, Marsden J, vd. Allogeneic blood and bone-marrow stem-cell transplantation in haematological malignant diseases: A randomised trial. *Lancet*. 2000;355(9211):1231–7.
511. Schmitz N, Eapen M, Horowitz MM, Zhang MJ, Klein JP, Rizzo JD, vd. Long-term outcome of patients given transplants of mobilized blood or bone marrow: A report from the International Bone Marrow Transplant Registry and the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*. 2006;108(13):4288–90.
512. Eapen M, Horowitz MM, Klein JP, Champlin RE, Loberiza FR, Ringdén O, vd. Higher mortality after allogeneic peripheral-blood transplantation compared with bone marrow in children and adolescents: The histocompatibility and alternate stem cell source working committee of the International Bone Marrow Transplant Registry. *J Clin Oncol*. 2004;22(24):4872–80.
513. Schrezenmeier H, Passweg JR, Marsh JCW, Bacigalupo A, Bredeson CN, Bullorsky E, vd. Worse outcome and more chronic GVHD with peripheral blood progenitor cells than bone marrow in HLA-matched sibling donor transplants for young patients with severe acquired aplastic anemia. *Blood*. 2007;110(4):1397–400.
514. Eapen M, Logan BR, Confer DL, Haagensohn M, Wagner JE, Weisdorf DJ, vd. Peripheral Blood Grafts from Unrelated Donors Are Associated with Increased Acute and Chronic Graft-versus-Host Disease without Improved Survival. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007;13(12):1461–8.
515. Couriel DR, Saliba RM, Giralt S, Khouri I, Andersson B, de Lima M, vd. Acute and chronic graft-versus-host disease after ablative and nonmyeloablative conditioning for allogeneic hematopoietic transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2004;10(3):178–85.
516. Sorror ML, Maris MB, Storer B, Sandmaier BM, Diaconescu R, Flowers C, vd. Comparing morbidity and mortality of HLA-matched unrelated donor hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative and myeloablative conditioning: Influence of pretransplantation comorbidities. *Blood*. 2004;104(4):961–8.
517. Mielcarek M, Martin PJ, Leisenring W, Flowers MED, Maloney DG, Sandmaier BM, vd. Graft-versus-host disease after nonmyeloablative versus conventional hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2003;102(2):756–62.
518. Erciyestepe M. Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Nakli Yapılan Hastalarda CMV Enfeksiyonunun Sıklığı Ve Klinik Seyir Üzerine Etkisi İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi. Tez Danışmanı Doç. Dr. İpek Yönel Hindilerden. İstanbul Üniversitesi; 2020.

519. Gyurkocza B, Sandmaier BM. Conditioning regimens for hematopoietic cell transplantation: One size does not fit all. *Blood*. 2014;124(3):344–53.
520. Jeon YW, Yoon S, Min GJ, Park SS, Park S, Yoon JH, vd. Risk factors predicting graft-versus-host disease and relapse-free survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol*. 2019;98(7):1743–53.
521. Tekgündüz E, Kaya AH, Bozdağ SC, Koçubaba Ş, Kayıkçı Ö, Namdaroğlu S, vd. Does defibrotide prophylaxis decrease the risk of acute graft versus host disease following allogeneic hematopoietic cell transplantation? *Transfus Apher Sci*. 2016;54(1):30–4.
522. Al-Kadhimi Z, Gul Z, Chen W, Smith D, Abidi M, Deol A, vd. High Incidence of Severe Acute Graft-Versus-Host Disease with Tacrolimus and Mycophenolate Mofetil in a Large Cohort of Related and Unrelated Allogeneic Transplantation Patients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(7):979–85.
523. Bacigalupo A, Van Lint MT, Occhini D, Margiocco M, Ferrari G, Pittaluga PA, vd. Abo compatibility and acute graft-versus-host disease following allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation*. 1988;45(6):1091–4.
524. Fukuda T, Boeckh M, Carter RA, Sandmaier BM, Maris MB, Maloney DG, vd. Risks and outcomes of invasive fungal infections in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants after nonmyeloablative conditioning. *Blood*. 2003;102(3):827–33.
525. K. A, Ş.Z. A, Z.N. Ö, G. B, S. R, G.T. S. Factors associated with cytomegalovirus reactivation following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Human leukocyte antigens might be among the risk factors. *Turkish J Hematol [Internet]*. 2014;31(3):276–85.
526. Inamoto Y, Storer BE, Petersdorf EW, Nelson JL, Lee SJ, Carpenter PA, vd. Incidence, risk factors, and outcomes of sclerosis in patients with chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2013;121(25):5098–103.
527. Flowers MED, Martin PJ. How we treat chronic graft-versus-host disease. *Blood [Internet]*. 22 Ocak 2015;125(4):606–15.
528. Inamoto Y. [2018 update on chronic graft-versus-host disease]. *Rinsho Ketsueki [Internet]*. 59(10):2300–6.
529. Grube M, Holler E, Weber D, Holler B, Herr W, Wolff D. Risk Factors and Outcome of Chronic Graft-versus-Host Disease after Allogeneic Stem Cell Transplantation—Results from a Single-Center Observational Study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(10):1781–91.

530. Styczynski J, Tridello G, Gil L, Ljungman P, Hoek J, Iacobelli S, vd. Impact of Donor Epstein-Barr Virus Serostatus on the Incidence of Graft-Versus-Host Disease in Patients With Acute Leukemia After Hematopoietic Stem-Cell Transplantation: A Study From the Acute Leukemia and Infectious Diseases Working Parties of the Europ. J Clin Oncol. 2016;34(19):2212–20.
531. Carlens S, Ringdén O, Remberger M, Lönnqvist B, Häggglund H, Klaesson S, vd. Risk factors for chronic graft-versus-host disease after bone marrow transplantation: A retrospective single centre analysis. Bone Marrow Transplant. 1998;22(8):755–61.
532. Ozawa S, Nakaseko C, Nishimura M, Maruta A, Cho R, Ohwada C, vd. Chronic graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation from an unrelated donor: incidence, risk factors and association with relapse. A report from the Japan Marrow Donor Program. Br J Haematol [Internet]. Nisan 2007;137(2):142–51.
533. Ljungman P, Perez-Bercoff L, Jonsson J, Avetisyan G, Sparrelid E, Aschan J, vd. Risk factors for the development of cytomegalovirus disease after allogeneic stem cell transplantation. Haematologica. 2006;91(1):78–83.
534. Walker CM, van Burik JAH, De For TE, Weisdorf DJ. Cytomegalovirus Infection after Allogeneic Transplantation: Comparison of Cord Blood with Peripheral Blood and Marrow Graft Sources. Biol Blood Marrow Transplant. 2007;13(9):1106–15.
535. Einsele H, Hebart H, Kauffmann-Schneider C, Sinzger C, Jahn G, Bader P, vd. Risk factors for treatment failures in patients receiving PCR-based preemptive therapy for CMV infection. Bone Marrow Transplant. 2000;25(7):757–63.
536. Ljungman P, Aschan J, Lewensohn-Fuchs I, Carlens S, Larsson K, Lönnqvist B, vd. Results of different strategies for reducing cytomegalovirus-associated mortality in allogeneic stem cell transplant recipients. Transplantation. 1998;66(10):1330–4.
537. George B, Pati N, Gilroy N, Ratnamohan M, Huang G, Kerridge I, vd. Pre-transplant cytomegalovirus (CMV) serostatus remains the most important determinant of CMV reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the era of surveillance and preemptive therapy. Transpl Infect Dis. 2010;12(4):322–9.
538. Shi JM, Pei XY, Luo Y, Tan YM, Tie RX, He JS, vd. Invasive fungal infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: single center experiences of 12 years. J Zhejiang Univ Sci B. 2015;16(9):796–804.
539. Solh M, Zhang X, Connor K, Brown S, Solomon SR, Morris LE, vd. Factors Predicting Graft-versus-Host Disease–Free, Relapse-Free Survival after Allogeneic Hematopoietic

- Cell Transplantation: Multivariable Analysis from a Single Center. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(8):1403–9.
540. Finke J, Schmoor C, Bethge WA, Ottinger H, Stelljes M, Volin L, vd. Long-term outcomes after standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-human-T-lymphocyte immunoglobulin in haemopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: final results of a randomised controlled trial. *Lancet Haematol*. 2017;4(6):e293–301.
 541. Przepiorka D, Anderlini P, Saliba R, Cleary K, Mehra R, Khouri I, vd. Chronic graft-versus-host disease after allogeneic blood stem cell transplantation. *Blood*. 2001;98(6):1695–700.
 542. Ringdén O, Remberger M, Runde V, Bornhäuser M, Blau IW, Basara N, vd. Faster engraftment of neutrophils and platelets with peripheral blood stem cells from unrelated donors: A comparison with marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2000;25:S6–8.
 543. Sousa H, Boutolleau D, Ribeiro J, Teixeira AL, Pinho Vaz C, Campilho F, vd. Cytomegalovirus infection in patients who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in portugal: A five-year retrospective review. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(12):1958–67.
 544. Takenaka K, Gondo H, Tanimoto K, Nagafuji K, Fujisaki T, Mizuno S, vd. Increased incidence of cytomegalovirus (CMV) infection and CMV-associated disease after allogeneic bone marrow transplantation from unrelated donors. *Bone Marrow Transplant*. 1997;19(3):241–8.
 545. Verduyn Lunel FM, Raymakers R, van Dijk A, van der Wagen L, Minnema MC, Kuball J. Cytomegalovirus Status and the Outcome of T Cell–Replete Reduced-Intensity Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(10):1883–7.
 546. YC L, PL L, HH H, CS C, TC L, WC Y, vd. Cytomegalovirus infection and disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: experience in a center with a high seroprevalence of both CMV and hepatitis B virus. *Ann Hematol* [Internet]. 2012;91(4):587–95.
 547. George B, Kerridge IH, Gilroy N, Huang G, Hertzberg MS, Bradstock KF, vd. A risk score for early cytomegalovirus reactivation after allogeneic stem cell transplantation identifies low-, intermediate-, and high-risk groups: Reactivation risk is increased by

- graft-versus-host disease only in the intermediate-risk group. *Transpl Infect Dis.* 2012;14(2):141–8.
548. Lin H-C, Han S-M, Hwang W-L, Chou C-W, Chang K-H, Shi Z-Y, vd. Cytomegalovirus Infection and Treatment in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Retrospective Study from a Single Institution in an Endemic Area. *Turkish J Hematol.* 2017;159–66.
 549. H. N, K.A. K, B.M. S, L. N, D.G. M, M.B. M, vd. Effect of Conditioning Regimen Intensity on CMV Infection in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant [Internet].* 2009;15(6):694–703.
 550. Cohen L, Yeshurun M, Shpilberg O, Ram R. Risk factors and prognostic scale for cytomegalovirus (CMV) infection in CMV-seropositive patients after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2015;17(4):510–7.
 551. Marty FM, Bryar J, Browne SK, Schwarzberg T, Ho VT, Bassett I V., vd. Sirolimus-based graft-versus-host disease prophylaxis protects against cytomegalovirus reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A cohort analysis. *Blood.* 2007;110(2):490–500.
 552. Schmidt-Hieber M, Labopin M, Beelen D, Volin L, Ehninger G, Finke J, vd. CMV serostatus still has an important prognostic impact in de novo acute leukemia patients after allogeneic stem cell transplantation: A report from the Acute Leukemia Working Party of EBMT. *Blood.* 2013;122(19):3359–64.
 553. Teira P, Battiwalla M, Ramanathan M, Barrett AJ, Ahn KW, Chen M, vd. Early cytomegalovirus reactivation remains associated with increased transplant-related mortality in the current era: A CIBMTR analysis. *Blood.* 2016;127(20):2427–38.
 554. Zhou W, Longmate J, Lacey SF, Palmer JM, Gallez-Hawkins G, Thao L, vd. Impact of donor CMV status on viral infection and reconstitution of multifunction CMV-specific T cells in CMV-positive transplant recipients. *Blood.* 2009;113(25):6465–76.
 555. Ganepola S, Gentilini C, Hilbers U, Lange T, Rieger K, Hofmann J, vd. Patients at high risk for CMV infection and disease show delayed CD8⁺ T-cell immune recovery after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2007;39(5):293–9.
 556. Dziedzic M, Sadowska-Krawczenko I, Styczynski J. Risk factors for cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation in malignancies: Proposal for classification. *Anticancer Res.* 2017;37(12):6551–6.
 557. Yong MK, Ananda-Rajah M, Cameron PU, Morrissey CO, Spencer A, Ritchie D, vd. Cytomegalovirus Reactivation Is Associated with Increased Risk of Late-Onset Invasive

- Fungal Disease after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Multicenter Study in the Current Era of Viral Load Monitoring. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23(11):1961–7.
558. Yoon JH, Lee S, Kim HJ, Jeon YW, Lee SE, Cho BS, vd. Impact of cytomegalovirus reactivation on relapse and survival in patients with acute leukemia who received allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in first remission. *Oncotarget*. 2016;7(13):17230–41.
 559. Humar A, Wood S, Lipton J, Messner H, Meharchand J, McGeer A, vd. Effect of Cytomegalovirus Infection on 1- Year Mortality Rates Among Recipients of Allogeneic Bone Marrow Transplants. *Clin Infect Dis*. 1998;26(3):606–10.
 560. Takenaka K, Nishida T, Asano-Mori Y, Oshima K, Ohashi K, Mori T, vd. Cytomegalovirus Reactivation after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation is Associated with a Reduced Risk of Relapse in Patients with Acute Myeloid Leukemia Who Survived to Day 100 after Transplantation: The Japan Society for Hematopoietic C. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(11):2008–16.
 561. Omer AK, Ziakas PD, Anagnostou T, Coughlin E, Kourkoumpetis T, McAfee SL, vd. Risk factors for invasive fungal disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A single center experience. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19(8):1190–6.
 562. Ozyilmaz E, Aydogdu M, Sucak G, Aki SZ, Ozkurt ZN, Yegin ZA, vd. Risk factors for fungal pulmonary infections in hematopoietic stem cell transplantation recipients: The role of iron overload. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45(10):1528–33.
 563. N. H, M. M, S. T, P. K, W. R, H. G, vd. Incidence and characteristics of invasive fungal diseases in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: A retrospective cohort study. *BMC Infect Dis [Internet]*. 2015;15(1):584.
 564. Busca A, Passera R, Maffini E, Festuccia M, Brunello L, Dellacasa CM, vd. Hematopoietic cell transplantation comorbidity index and risk of developing invasive fungal infections after allografting. *Bone Marrow Transplant*. 2018;53(10):1304–10.
 565. De La Rosa GR, Champlin RE, Kontoyiannis DP. Risk factors for the development of invasive fungal infections in allogeneic blood and marrow transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2002;4(1):3–9.
 566. Corradini P, Tarella C, Olivieri A, Gianni AM, Voena C, Zallio F, vd. Reduced-intensity conditioning followed by allografting of hematopoietic cells can produce clinical and

- molecular remissions in patients with poor-risk hematologic malignancies. *Blood*. 2002;99(1):75–82.
567. Hamadani M, Saber W, Ahn KW, Carreras J, Cairo MS, Fenske TS, vd. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Chemotherapy-Unresponsive Mantle Cell Lymphoma: A Cohort Analysis from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19(4):625–31.
 568. Fenske TS, Hamadani M, Cohen JB, Costa LJ, Kahl BS, Evens AM, vd. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation as Curative Therapy for Patients with Non-Hodgkin Lymphoma: Increasingly Successful Application to Older Patients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(9):1543–51.
 569. Varanasi PR, Ogonek J, Luther S, Dammann E, Stadler M, Ganser A, vd. Cytomegalovirus-specific CD8+ T-cells are associated with a reduced incidence of early relapse after allogeneic stem cell transplantation. *PLoS One*. 2019;14(3).
 570. J.L. P, R. M, P. B, N. M, M.C. R, D. V, vd. Cytomegalovirus infection and disease after reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation: Single-centre experience. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2010;45(3):534–42.
 571. Liu J, Kong J, Chang YJ, Chen H, Chen YH, Han W, vd. Patients with refractory cytomegalovirus (CMV) infection following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation are at high risk for CMV disease and non-relapse mortality. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(12):1121.e9-1121.e15.
 572. Schmidt-Hieber M, Tridello G, Ljungman P, Mikulska M, Knelange N, Blaise D, vd. The prognostic impact of the cytomegalovirus serostatus in patients with chronic hematological malignancies after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a report from the Infectious Diseases Working Party of EBMT. *Ann Hematol*. 2019;98(7):1755–63.
 573. Altaf SY, Apperley JF, Olavarria E. Matched unrelated donor transplants—State of the art in the 21st century. *Semin Hematol*. 2016;53(4):221–9.
 574. Woolfrey A, Klein JP, Haagenson M, Spellman S, Petersdorf E, Oudshoorn M, vd. HLA-C Antigen Mismatch Is Associated with Worse Outcome in Unrelated Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011;17(6):885–92.
 575. Jung N, Kwemou M, Untrau M, Pichot A, Macquin C, Ilias W, vd. Matching for the nonconventional MHC-I MICA gene significantly reduces the incidence of acute and chronic GVHD. *Blood* [Internet]. 2016;128(15):1979–86.

576. Morishima S, Shiina T, Suzuki S, Ogawa S, Sato-Otsubo A, Kashiwase K, vd. Evolutionary basis of HLA-DPB1 alleles affects acute GVHD in unrelated donor stem cell transplantation. *Blood*. 2018;131(7):808–17.

