



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI
Çocuk Hematoloji – Onkoloji Bilim Dalı**

**HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI
SANTRAL SİNİR SİSTEMİ KOMPLİKASYONLARI ve
RADYOLOJİK BULGULARIN SAĞKALIM ÜZERİNE
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Uz.Dr. Nurşah EKER

Antalya, 2014



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI
Çocuk Hematoloji – Onkoloji Bilim Dalı**

**HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI
SANTRAL SİNİR SİSTEMİ KOMPLİKASYONLARI ve
RADYOLOJİK BULGULARIN SAĞKALIM ÜZERİNE
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Uz.Dr. Nurşah EKER

Tez Danışmanı: Doç.Dr. O. Alphan KÜPESİZ

“Kaynak gösterilerek tezinden yararlanılabilir”

Antalya, 2014

TEŞEKKÜR

Değerli hocam, tez danışmanım Doç. Dr. Alphan Küpesiz'e emekleri için, hiçbir zaman yalnız olmadığımı hissettiren desteği için, kanıta dayalı hasta yaklaşımını bana aşıladığı için, zor zamanlarımdaki anlayışı için çok teşekkür ediyorum.

Bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, desteğini aldığım, her zaman yanımda olduğundan emin olduğum, hayata bakışını, hastaya yaklaşımını, bilimselliğini örnek almaya çalıştığım kıymetli hocam Prof. Dr. Volkan Hazar, tüm emekleriniz için çok teşekkür ederim.

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum değerli hocam Prof. Dr. M. Akif Yeşilipek'e sonsuz bilgisinden yararlanma fırsatı sunduğu ve her zaman yanımda olacağını hep hissettirdiği için,

Eğitimimin önemli bir döneminde tecrübelerinden yararlanma şansı bulduğum ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili hocalarım Prof. Dr. Elif Güler'e ve Yrd. Doç. Dr. Ömer Doğru'ya eğitime olan katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Değerli arkadaşlarım Uzm. Dr. Funda Tayfun, Uzm. Dr. Dilara Kocacık Uygun ve Doç. Dr. Vedat Uygun'a, mesafeler olsa da her zaman yanımda olduklarından emin olduğum, zor zamanlarımda her türlü desteklerini hissettiğim sevgili dostlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimi aldığım süre içerisinde her anımı paylaştığım, ekip ruhunu hep hissettiren, zorlu ve yoğun bir çalışma ortamı sayelerinde güzelleşen sevgili çalışma arkadaşlarım; Pınar Kurt, Zeynep Öztürk, Aysun Çay, Fatma Güler Dilek, Hayriye Başer, Birsen Şay, Şerife Kaya, Beyhan Sezdi ve diğer tüm çalışma arkadaşlarım her birinize ayrı ayrı teşekkürlerimi sunarım.

Hem eğitim sürecimde, hem tez yazım aşamasında, hem de hayatın iyi, kötü tüm anlarında beni hiç yalnız bırakmayan, yanımda olacağından hep emin olduğum sevgili dostum Merve Damla Pınar'a ayrıca çok teşekkür ederim.

Tez çalışmamın istatistiksel değerlendirme ve yorumlamalarını yapan sayın Selen Bozkurt'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince emeği geçen başta anabilim dalı başkanı Prof. Dr. Nihal Oygür olmak üzere tüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine çok teşekkür ederim.

Tez çalışmamın radyolojik değerlendirmeler bölümünde bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, benim için her zaman çok kıymetli olacağından emin olduğum sayın hocam Prof. Dr. Kamil Karaali'ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımın her anında beni yalnız bırakmayan, hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan, desteklerini ve sevgilerini her an hissettiğim, hayat ve meslek konusunda zorlu bir eğitim sürecinden geçtiğim bu dönemde sonsuz anlayışları için kıymetli aileme teşekkürlerimi sunarım. İyi ki varsınız.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa :</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iv
Şekiller ve Grafikler Dizini	vi
Tablolar ve Resimler Dizini	vii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Hematopoietik Kök Hücre Nakli	2
2.1.1. Genel kavramlar	2
2.1.2. Hematopoietik kök hücre nakli öncesi değerlendirilmesi gereken faktörler	2
2.1.3. Doku grubu	3
2.1.4. Kök hücre kaynağı	5
2.1.5. Nakil öncesi hastalık durumu	6
2.1.6. Uygulanan nakil stratejisi	6
2.2. HKHN Komplikasyonları	7
2.2.1. Erken dönem komplikasyonlar	8
2.2.1.1. Bulantı kusma	8
2.2.1.2. Venooklusif hastalık (Hepatik Sinüzoidal Obstrüksiyon Sendromu)	8
2.2.1.3. Hemorajik sistit	9
2.2.1.4. Trombotik mikroanjiopati	10
2.2.1.5. Engraftman Sendromu	11
2.2.1.6. İdyopatik interstisyel pnömoni	11
2.2.1.7. Diffüz alveolar hemoraji	11
2.2.1.8. Graft versus host hastalığı	12
2.2.1.9. Akut greft versus host hastalığı	13
2.2.2. Geç dönem komplikasyonlar	16
2.2.2.1. Kronik greft versus host hastalığı	16
2.2.2.2. Endokrin komplikasyonlar	19
2.2.2.3. Enfeksiyon dışı solunum sistemi komplikasyonları	19
2.2.2.4. Kardiyak ve kardiyovasküler komplikasyonlar	21
2.2.2.5. Renal komplikasyonlar	21
2.2.2.6. Enfeksiyon dışı karaciğer komplikasyonları	22
2.2.2.7. İkincil maligniteler	22
2.2.2.8. HKHN sonrası görülen santral sinir sistemi komplikasyonları	22

3. OLGULAR ve YÖNTEM	28
3.1. Çalışma Grubu	28
3.2. Çalışma Planı	28
3.2.1. Çalışmaya alınma kriterleri	28
3.2.2. Çalışma dışı bırakılma kriterleri	28
3.3. Olgu Verilerinin Toplanması	29
3.3.1. Olguya ait demografik veriler	29
3.3.2. Nakil öncesi değerlendirme	29
3.3.3. HKHN'ne ait bilgiler	29
3.3.4. Nakil ile ilişkili nörolojik komplikasyonlar	29
3.3.5. Nakil sonrası izlem	30
3.4. İstatistiksel Analiz	30
4. BULGULAR	31
4.1. Olguların Demografik Özellikleri	31
4.2. Nakil Öncesi Özellikleri ile İlgili Bulgular	32
4.2.1. Nakil öncesi nörolojik bulgu varlığı	32
4.2.2. İntratekal tedavi öyküsü	32
4.2.3. Santral Sinir Sistemi (SSS) Radyoterapi (RT) öyküsü	32
4.3. Nakil Özellikleri ile İlgili Bulgular	33
4.3.1. Nakil tarihi ile nörolojik bulgu oluşana kadar geçen süre	33
4.3.2. Transplantasyon öncesi kullanılan hazırlık rejimi	33
4.3.3. Nakilde kullanılan kök hücre kaynağı	33
4.3.4. Verici durumu	34
4.3.5. Greft versus host hastalığında kullanılan profilaktik tedavi	34
4.3.6. Engraftman durumu	34
4.4. Nakil Sonrası Görülen Nörolojik Komplikasyonların Değerlendirilmesi	35
4.4.1. Nörolojik klinik bulgular	35
4.4.2. Radyolojik bulgular	35
4.4.3. Nörolojik tanılar	38
4.5. Nakil Sonrası İzlem	38
4.5.1. Son durum değerlendirmesi	38
4.5.2. Nörolojik sekel varlığı açısından değerlendirme	38
4.5.3. Sağkalım değerlendirmesi	39
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇLAR	45
7. ÖZET	47
8. ABSTRACT	49
9. KAYNAKLAR	51

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ALL	Akut Lenfoblastik Lösemi
AML	Akut Myeloblastik Lösemi
AGVHH	Akut greft versus host hastalığı
BO	Bronşiyolitis Obliterans
BOOP	Bronşiyolitis Obliterans Organize Pnömoni
BU	Busulfan
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CNI	Calsinörin inhibitörü
CMV	Cytomegalovirus (sitomegalovirüs)
CsA	Siklosporin
DKKKH	Dolaşan kan kaynaklı kök hücre
DMSO	Dimetil sülfoksit
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EBMT	European Group for Bone Marrow Transplantation
EBV	Ebstein Barr Virus
EEG	Elektroensefalogram
EFS	Olaysız sağ kalım süresi
FK506	Takrolimus
G-CSF	Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör
GVHH	Graft Versus Host Hastalığı
GvL	Greft versus Lösemi
HKHN	Hematopoetik Kök Hücre Nakli
HLA	Human Leucocyte Antigen (insan lökosit antijeni)
HSOS	Hepatik Sinusoidal Obstruksiyon Sendromu
IL	İnterlökin
IT	Intratekal tedavi
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
KGVHH	Kronik Graft Versus Host Hastalığı

Kİ	Kemik iliği
KK	Kordon kanı
MDS	Myelodisplastik Sendrom
MFD	Match Family Donor (uyumlu aile içi verici)
MHC	Major histocompatibility complex (Büyük Doku uyum Kompleksi)
MM	Miss Match (uyumsuz)
MMD	Miss Match Donor (uyumsuz donör)
MRD	Match Related Donor (uyumlu akraba verici)
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSD	Match Sibling Donor (uyumlu kardeş verici)
MUD	Match Unrelated Donor (uyumlu akraba dışı verici)
MTX	Metotrexate
NK	Naturel killer (doğal öldürücü)
PRES	Posterior Reversible Ensefalopati Sendrom
SSS	Santral Sinir Sistemi
SYDMTX	Sistemik Yüksek Doz Metotrexate
TIPS	Transjuguler intrahepatik portosistemik şant
TİM	Transplant İlişkili Mortalite
TMA	Trombotik Mikroanjiopati
TVI	Tüm vücut ışınlama
USG	Ultrasonografi
VOD	Venooklusive Disease (venooklusif hastalık)

ŞEKİLLER ve GRAFİKLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>		<u>Sayfa</u>
2.1.	GVHH sınıflaması	13
2.2.	Dokuzlar kuralı	15
2.3.	HKHN sonrası farklı geç yan etkilerin görülme zamanı	16
2.4.	HKHN sonrası zamana göre SSS komplikasyonu özellikleri	24

<u>Grafik</u>		<u>Sayfa</u>
4.1.	Tanıların dağılımı	32
4.2.	HKHN’de kullanılan hazırlık rejimi dağılımı	33
4.3.	HKHN’de kullanılan kök hücre kaynakları	34
4.4.	Nörolojik klinik bulgu dağılımı	35
4.5.	Radyolojik bulguların dağılımı	36
4.6.	Radyolojik bulgu pozitifliğine göre sağkalım analizleri	39
4.7.	Radyolojik bulgu gruplarına göre sağkalım analizleri	39

TABLOLAR ve RESİMLER DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Uygun verici seçimi için doku tiplendirme önerileri	4
2.2. DKKKH, Kİ, KK'nin temel yararları ve kısıtlamaları	6
2.3. HSOS tanı kriterleri	9
2.4. Glucksberg organ evreleme sistemi.	15
2.5. Glucksberg derecelendirme sistemi	15
2.6. HKHN sonrası enfeksiyöz olmayan gecikmiş solunum komplikasyonları temel özellikleri	21
4.1. Ölüm nedenleri ile radyolojik bulgu ilişkisi	38

<u>Resim</u>	<u>Sayfa</u>
4.1. PRES tanılı olguda MRG kesitlerinde serebellar (a) ve her iki frontoparyetal alanlardaki (b) intensite artışları	36
4.2. Toksoplazmozis tanılı olgunun MRG kesitlerinde lezyonlara ait intensite artışları	36
4.3. Toksoplazmozis tanılı olgunun kontrastlı kesitinde (c) en büyük lezyondaki zayıf kontrastlanma	37
4.4. Bilateral subdural efüzyon gelişen olguda her iki paryetal bölgedeki ekstraaksiyel sıvı intensiteleri	37
4.5. Wernicke ensefalopatisi tanılı olguda, transvers FLAIR MRG kesitinde mamiller cisim ve mezensefalon dorsalindeki intensite artışları	37

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Hematopoetik Kök Hücre Nakli (HKHN), çocukluk çağıının birçok malign ve benign hematolojik hastalıkları, çeşitli metabolik hastalıklar, immun yetmezlikler, çeşitli genetik ve otoimmun hastalıklarının tedavisinde giderek artan sıklıkta kullanılmakta olan ve kür sağlayan bir tedavi yöntemidir. HKHN’nde temel prensip olguya uygulanan yüksek dozda kemoterapiden sonra olgunun kendisinin veya doku tipi uygun bir vericisinin hematopoetik kök hücrelerinin verilmesidir.

HKHN, küratif bir tedavi olmakla birlikte nakil sonrası, hastalık ve/veya daha önce alınan tedavilere ikincil oluşan organ disfonksiyonları, hazırlık rejiminde kullanılan kemo/radyoterapi, aplazi, verici ile doku grup uygunluğu, kök hücre kaynağı gibi etkenlere bağlı olarak, pek çok sistemi ve sağ kalımı etkileyen çeşitli komplikasyonlar oluşabilmektedir. Transplantasyon ilişkili morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerinden birisi de santral sinir sistemi komplikasyonlarıdır. Yapılan çalışmalar HKHN sonrası %11-59 sıklıkta santral sinir sistemi komplikasyonu geliştiğini göstermektedir. Erken tanı, tedavi ve başarılı bir hasta yönetiminin sağ kalım üzerine etkisi büyüktür. Erken tanıda radyolojik görüntüleme önemli role sahiptir. Biz de bu çalışma ile HKHN sonrası nörolojik bulgular gelişen hastalarda gelişen nörolojik komplikasyonları ve saptanan radyolojik bulguların, intratekal tedavi ve/veya santral sinir sistemi (SSS) radyoterapi (RT) öyküsü, kök hücre kaynağı, donör tipi, HLA uygunluk derecesi, hazırlık rejimi ve greft versus host hastalığı profilaksisinde kullanılan ilaçlar ile ilişkisini ve saptanan pozitif radyolojik bulguların sağ kalım üzerine etkisini incelemeyi amaçladık. Literatürde çocukluk çağı HKHN sonrası gelişen santral sinir sistemi komplikasyonları ile birlikte radyolojik bulguların sağ kalıma etkisini gösteren çok sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır.

Merkezimizde kök hücre nakli yapılan hastalarda santral sinir sistemi komplikasyonları ve pozitif radyolojik bulguların sağ kalıma etkisinin değerlendirilmesini sağlayan bu çalışma ile erken tanı, tedavi ile nakil ile ilişkili morbidite ve mortalitenin azaltılmasına katkıda bulunacağımızı düşünüyoruz. Sonuçlarımızın bilimsel ortamda da paylaşılması HKHN sonrası gelişen santral sinir sistemi komplikasyonlarının sağkalıma etkisinin öngörülmesine katkıda bulunacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hematopoietik Kök Hücre Nakli

2.1.1. Genel kavramlar

HKHN’nde temel prensip olguya uygulanan çok yüksek dozda kemoterapiden sonra olgunun kendisinin veya doku tipi uygun bir vericisinin hematopoetik kök hücrelerinin verilmesidir. Bu uygulamanın temel amacı sağlıklı olmayan hematopoetik kök hücre veya malign hücrelerin yüksek doz kemoterapi ile yok edilmesinden sonra verilen hematopoetik hücreler ile sağlıklı hematopoezin sağlanmasıdır. HKHN, temel olarak kök hücre kaynağının “olgunun kendisi” veya “bir başkası” olmasına göre sırasıyla “OTOLOG” veya “ALLOJENİK” olarak sınıflandırılır. Allojenik nakilde kök hücre, doku grubu uygun herhangi bir vericiden elde edilebilir. En tercih edilen verici, riski en az olduğu için “doku tipi tam uygun kardeş” dir. Hastaların ancak %25-30’unda doku grubu uygun kardeş bulunabilmektedir. Bunun dışında “alternatif vericiler” yani doku tipi tam uygun akraba, doku tipi kısmi uygun veya haploidentik aile bireyleri veya aile dışı vericilerdir (1,2). Yapılan nakillerde hematopoetik kök hücre kaynakları; kemik iliği, çevresel kan veya kordon kanı olabilmektedir. Bu nedenle yapılan işlemin “Kemik İliği Nakli” olarak adlandırması yerine “Hematopoietik Kök Hücre Nakli” olarak adlandırılması daha doğrudur.

2.1.2. Hematopoietik kök hücre nakli öncesi değerlendirilmesi gereken faktörler

HKHN, konjenital veya edinsel birçok hematolojik hastalık, malign hastalık, genetik hastalıklar, bazı metabolik hastalıklar ve çeşitli immun yetmezliklerde kabul edilmiş bir tedavi yöntemidir (3). Uluslararası Kan ve Kemik iliği Transplantasyonu Araştırma Merkezi yıllık raporlarına göre, bir yılda 20.000 den fazla kök hücre nakli yapılmakta olup, bugüne kadar 230.000’den fazla nakil yapılmıştır (4). Olguların yaklaşık üçte biri transplant ilişkili mortalite (TİM) nedeni ile nakil sonrası ilk altı ay içinde kaybedilmektedir. İlk bir yıl içinde ise hastalığın tekrarlamasına bağlı ölümler görülebilir. Bugün geldiğimiz noktada hastaların uzun süreli problemsiz bir hayat sürme ihtimali ortalama %40 civarındadır. Hasta sağ kalımını etkileyen pek çok faktör vardır. Bunlar her hasta ve hastalık için ayrı ayrı değerlendirilmelidir.

2.1.3. Doku grubu

Bağıışıklık sisteminin kendinden olanı ve olmayanı tanınması için gerekli olan “doku antijenleri”ni kodlayan gen bölgesi “Büyük Doku Uyum Kompleksi [Major histocompatibility complex (MHC)]” olarak adlandırılır. İlk olarak beyaz kan hücrelerinde gösterilen bu genler; “Human Leukocyte Antigens (HLA)” bölgesi olarak da adlandırılır. MHC, kodlanan proteinlerin özelliklerine göre Sınıf I, II, III olarak alt bölgelere ayrılır. Sınıf I bölgesi; HLA A, B, C antijenlerini ve Sınıf II bölgesi ise; HLA DRA, DRB, DQA, DQB, DPA, DPB, DNA, DMA, DOB antijenlerini kodlayan gen lokuslarını içerir. Sınıf III genlerin antijen sunumu ile doğrudan ilişkisi yoktur. Bunlar doğuştan gelen immün fonksiyonlarda görev alırlar.

Tek bir kromozomda yer alan ve tek bir ebeveynden geçen majör doku uyumluluk allel komplekslerinin tümü bir ‘Haplotip’ olarak adlandırılır. HLA Haplotipleri Sınıf I, II, III alellerinden oluşur. Bir bireyde bulunan 2 haplotip, o bireyin HLA genotipini oluşturur. Haplotipler, Mendel kurallarına uygun olarak kalıtılır. Her hücrede anne ve baba kökenli kromozomlar (Homolog) üzerindeki genler tarafından kodlanan proteinler birlikte eksprese edilirler. Böylece iki kardeş %25 olasılıkla genotipik olarak aynı, %25 genotipik olarak farklı ve %50 olasılıkla da bir haplotipleri aynı olacaktır. Nakillerde HLA A, B, DR antijenlerindeki uyumun önemini kanıtlayan pek çok çalışma vardır. HKHN’nde ise tek haplotip uyumu ile (haploidentik) nakil uygulamaları başlamış olsa bile, halen hedeflenen, tam uyum gösteren bir vericinin kullanılmasıdır (5,6). Nakil için alıcı ve verici HLA doku tiplendirmesinin yapılması gereklidir (Tablo 2.1). Alıcının HLA antikorlarının taranması, verici lenfositleri ile reaksiyona giren alıcı antikorlarının tespit edilmesi gereklidir (7).

Bu testler;

Serolojik testler: Kompleman aracılıklı mikrolenfotoksisite yöntemi ile HLA sınıf I ve II antijenlerinin serolojik tiplendirmesi yapılır. Düşük çözünürlüklü olarak adlandırılır.

Moleküler yöntemler: HLA polimorfizminden dolayı bu yöntemin kullanılması daha doğrudur. Test için çekirdekli hücrelerin DNA’sı polimeraz zincir reaksiyonu ile çoğaltılarak incelenir. Serolojik yöntemle saptanamayan alleller de tanınabildiği için yüksek çözünürlüklü olarak adlandırılır.

Kullanılan yöntemler:

- Dizilime bağlı tiplendirme
- Dizilime özgü oligonükleotidlere bağlı tiplendirme
- Dizilim analizine bağlı tiplendirme

Hücresele tiplendirme: Hücre kültüründeki lenfositlerin aynı ortamdaki ikinci bir hücre serisinin yüzey antijenlerine karşı çoğalarak oluşturduğu cevap karışık lenfosit reaksiyonu olarak adlandırılır. Bu reaksiyonla sınıf II antijenlerine uyum değerlendirilir.

Tablo 2.1. Uygun verici seçimi için doku tiplendirme önerileri (8)

HLA antijeni	Test Yöntemi ve Çözünürlük Derecesi		
	Kardeş verici	Kardeş dışı akraba veya aile dışı verici	
	Kemik İliği Çevresel Kan Kordon Kanı	Kemik İliği Çevresel Kan	Kordon Kanı
A	Düşük çözünürlük Moleküler veya serolojik	Yüksek çözünürlük (Allel seviyesinde)	Düşük çözünürlük Moleküler veya serolojik
B	Düşük çözünürlük Moleküler veya serolojik	Yüksek çözünürlük (Allel seviyesinde)	Düşük çözünürlük Moleküler veya serolojik
C	Gerekli Değil	Yüksek çözünürlük (Allel seviyesinde)	Gerekli Değil
DRB1	Yüksek çözünürlük (Allel seviyesinde)	Yüksek çözünürlük (Allel seviyesinde)	Yüksek Çözünürlük (Allel seviyesinde)
DQB1	Gerekli Değil	Yüksek çözünürlük (Allel seviyesinde)	Gerekli Değil

HLA uyumu belirlendikten sonra uyum durumuna göre:

Tam uyumlu: Akraba dışı nakillerde yüksek çözünürlüklü değerlendirme ile 10/10 uyumlu (HLA A, B, C, DRB1, DQB) olanlar ile kardeş nakillerde düşük çözünürlüklü değerlendirme ile (HLA A, B) ve yüksek çözünürlüklü değerlendirme (HLA DRB1) ile 6/6 uyumlu olanlardır.

Kısmi iyi uyumlu: HLA doku grupları arasında antijen veya allel düzeyinde 1 veya 2 uyumsuz doku grubu olanlardır.

Uyumsuz: 8/10 ve daha az uyumlu vericiden yapılan nakillerdir. Doku grupları arasında antijen veya allel düzeyinde 2’den fazla uyumsuz doku grubu olanlar ve haploidentik nakiller bu grupta değerlendirilir.

Alıcı ve verici arasındaki yakınlık durumuna göre verici tipi:

Match Sibling Donor (MSD): HLA ve DR grupları uygun kardeş verici

Match Family Donor (MFD): HLA ve DR grupları uygun aile içi verici

Match Unrelated Donor (MUD): HLA ve DR grupları uygun, akraba dışındaki verici

2.1.4. Kök hücre kaynağı

Günümüzde, HKHN için üç farklı kök hücre kaynağı vardır (9,10). Bunlar, kemik iliği, dolaşan kan kaynaklı kök hücreler ve umbilikal kordon kanıdır. Kemik iliği dışında, granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) ile mobilize edilmiş dolaşan kan kaynaklı kök hücreler aferez yöntemi ile toplanarak elde edilir. Tablo 2.2’de kök hücre kaynaklarının avantaj ve dezavantajları belirtilmiştir.

Dolaşan kan kaynaklı kök hücre (DKKKH): Normal koşullarda dolaşımda az miktarda hematopoetik kök hücre bulunur. Normalde tüm dolaşan mononükleer hücrelerin %1’den azı CD34’dır. Bunların da %0,1’den azı asli/ilkel kan yapıcı öncül hücre antijenleri gösterir (11). Normal şartlarda bütünleşme için yeterli kök hücre sayısına 1-6 gün süreyle günde 7-14 litre kanın 4-6 saat süreyle işlenmesi ile ulaşabileceğinden uzun süre kan yapıcı öncül hücrelerin kök hücre naklinde kaynak oluşturabileceği düşünülmemiştir (12). İlerleyen yıllarda yapılan çalışmalarda kök hücreye zarar vermeden kan kök hücre sayısını arttıran kemoteropatikler (siklofosamid ve etoposid) ve G-CSF gibi ajanların keşfi ile kan kaynaklı kök hücrelerde nakilde kullanılmaya başlandı. Dolaşan kan kaynaklı kök hücreler, aferez teknikleri ile toplanırlar. Anestezi ve cerrahi girişim gerektirmez, greft versus lösemi (GvL) etkisi güçlüdür, relaps riski daha azdır, hematopoetik düzelme hızlıdır. Ancak yeterli kök hücre toplanması sorun olabilmektedir. Kronik greft versus host hastalığı (kGVHH) oranı daha yüksek olabilmektedir.

Kemik iliği (Kİ) kaynaklı kök hücre: Normal kemik iliği hücrelerinin %0,5-5’ini kök hücreler oluşturmaktadır. Kemik iliği aspirasyon yöntemi ile genel anestezi altında, ameliyathane koşullarında iliak kemik iliğinden toplanan üründür. Kronik GVHH görülme sıklığı daha azdır. Toplama sonrasında kemik iliği kendisini 4-6 haftada yeniler.

Umbilikal Kordon Kanı (KK) kaynaklı kök hücre: Göbek kordonu kanında dolaşımdaki kana göre 5 kat daha fazla kök hücre vardır. Doğum sonrası plasental

yüzdeki kan toplanıp saklanan üründür. Bu tip naklilerde HLA uygunluk kriterleri daha esnektir. GVHH riski düşüktür fakat hematopoietik düzelme geç olmaktadır.

Tablo 2.2. DKKKH, Kİ, KK'nin temel yararları ve kısıtlamaları (13).

	Yararlar	Kısıtlamalar
DKKKH	Kan kaybı olmadan veya verici için genel anesteziye gerek olmaz Fazla sayıda CD34+ hücreler ve T hücreler toplanabilir Hızlı yamanma ve hücrel immün düzelme Graft manüplasyonu için yeterli hücre DLI (donor lenfosit infüzyonu) yapabilme	Verici için G-CSF yan etkisi (kas, kemik ağrısı, grip benzeri tablo) kGVHH riski daha yüksek
Kİ	Verici için G-CSF yan etkisi yoktur kGVHH riski daha azdır Yeterli sayıda CD34+ hücre eldesi DLI yapabilme	Verici için genel anestezi ve hastaneye yatırılma gerekliliği
KK	Kolay toplama Hızlı yararlanım HLA eşleşme kriterleri daha esnek Daha hafif GVHH (tek ünite KK)	Sınırlı sayıda CD34+ hücreler DLI şansı yoktur Yamanma daha geç Hastanede yatış süresi daha uzun

2.1.5. Nakil öncesi hastalık durumu

HKHN sonucu üzerinde en belirleyici olan faktörlerden biri nakile girmeden önce hastalığın durumudur. Malign hastalıklarda, hastalıksız nakile girebilmek ve kullanılan protokole göre önerilen zamanda nakile girebilmek önemlidir. Remisyon sağlanamadan hastalıklı nakile giren hastaların sağ kalım oranları hastalıksız nakile giren hastalara göre daha düşüktür. Talasemi major gibi selim hastalıklar da ise organ disfonksiyonu ağırlaşmadan veya nörolojik tutulumla seyreden hastalıklarda nörolojik bulgular oluşmadan uygun vericiden kök hücre nakli yapmak, nakil başarısını arttırmaktadır.

2.1.6. Uygulanan nakil stratejisi

Nakil öncesi kemoterapi, radyoterapi ve biyolojik tedavi kombinasyonlarının antineoplastik veya immunsupresif ajan olarak kullanımı ‘hazırlama rejimi’ olarak adlandırılır (14).

Nakil öncesi verilen hazırlayıcı rejimin üç amacı vardır (15,16):

1. Malign hastalıklarda, olgunun malign hücre yükünü en aza indirmek
2. Alıcıda immünsupresyon sağlayarak vericinin hematopoetik ve immün sistem hücrelerinin yamanmasına izin vermek ve greft reddini engellemek
3. Kemik iliğinde kök hücrelerin yerleşmesi için boşluklar yaratarak uygun hematopoetik nişler (yuva) oluşturmak (17).

Standart olarak kullanılan; olgunun hematopoetik sistemini geri dönüşümsüz baskılayan (myeloablatif) hazırlama rejimleri ile yapılan nakillerdir. Myelosupresyon tam kimerizmin sağlanması için gerekli değildir ancak yüksek doz kemoterapotik ilaçlarla tam myeloablasyon sağlayabilmek nakil öncesinde malign hücrelerin yok edilmesine katkıda bulunur. Yoğunluğu azaltılmış hazırlayıcı rejimler maligniteli hastalarda bu nedenle tercih edilmez. Ancak eşlik eden komorbiditesi olan hastalarda; rejeksiyonu engelleyecek, verici kök hücrelerinin ilk yerleşimini ve anti tümör etkiyi sağlayacak düzeyde ‘azaltılmış yoğunlukta’ hazırlayıcı rejimler tercih edilebilir. Burada amaç, biraz kanser hücresi, biraz da kemik iliğini yok etmek ve bağışıklık sistemini verici kök hücrelerin kemik iliğine yerleşmesine izin verecek kadar baskılamaktır. Daha sonra yeni bağışıklık hücreleri kalan kanser hücrelerini yok etmeye başlar ki "greftin lösemik hücreye karşı reaksiyonu (GVL)" etkisi ile remisyon sağlanması hedeflenir. T lenfositleri ve doğal öldürücü [Naturel killer (NK)] hücreleri birlikte GVL etkisinden sorumludur.

2.2. HKHN Komplikasyonları

HKHN uygulaması sırası ve sonrasında gelişen yaşamı tehdit edici komplikasyonların erken tanısı ve etkili tedavisi, nakilin erken dönem mortalitesinin azaltılmasında büyük önem taşımaktadır. Hastaya ait etkenler dışında hasta/verici arasında HLA uyum derecesi, akrabalık, vericiye ait faktörler de erken ve geç komplikasyonları etkilemektedir.

2.2.1. Erken dönem komplikasyonlar

2.2.1.1. Bulantı kusma

Kemoterapi alan hastaların %70-80'inde görülen bir yan etkidir. Hazırlık rejimindeki kemoterapi ve/veya radyoterapiye bağlı olarak gelişmektedir. Bulantı ve kusma uygun tedavi edilmediği sürece hastanın tedavi düzenini bozabilmekte, psikolojik ve nutrisyonel durumu etkileyebilmektedir. Bulantı, kusma ilk 14-21 günde kemo-radyoterapi ile ilişkili iken 14.günden sonra gelişen ve geçmeyen bulantı ve kusmalar greft versus host hastalığı veya fırsatçı enfeksiyonlar için uyarıcı olmalıdır (18, 19).

2.2.1.2. Venooklusif hastalık (Hepatik Sinüzoidal Obstrüksiyon Sendromu)

Hepatik sinüzoidal obstrüksiyon sendromu (HSOS), ağrılı hepatomegali, hiperbilirubinemi ve asit ile karakterize olup eski adıyla hepatik veno-oklüzif hastalık (VOH) olarak bilinen ve en sık HKHN sonrası izlenen nadir bir karaciğer hastalığıdır. Yüksek doz kemoterapi ve/veya tüm vücut ışınlaması şeklinde uygulanan hazırlama rejimlerinin toksik etkisiyle oluşmaktadır. Önceden varolan karaciğer hastalığı, myeloablatif rejim uygulaması, tüm vücut ışınlama, siklofosamid ve busulfan kullanımı HSOS gelişme riskini arttırmaktadır.

Allojenik HKHN sonrası genellikle 10-20. günlerde diğer olası sebeplerin dışlandığı hiperbilirubinemi, ağrılı hepatomegali, sıvı artışı ve asitin sebep olduğu kilo artışı ile karakterizedir. Bazı araştırmacılar, 30 günden sonra da geç başlangıçlı HSOS olabileceğini ifade etmektedir. Tanı, karaciğer fonksiyon bozukluğuna yol açabilen diğer sebepler (GvHH, ilaç toksisitesi, enfeksiyonlar gibi) ekarte edildikten sonra klinik ve laboratuvar yardımı ile konur. Kesin tanı karaciğer biyopsisi ile konulmakta birlikte kanama riski nedeni ile yaygın kullanılmamaktadır. Bu nedenle HSOS tanısındaki klinik kriterler Seattle ve Baltimore'dan araştırmacılar tarafından yayınlanmıştır (20-22) (Tablo 2.3). Klinik şüphe varlığında asit, hepatomegali, hepatik kan akımının azalması, hepatik venin veya safra yollarının dilatasyonu ultrasonografi (USG) ve Doppler USG ile gösterilerek tanı desteklenebilir. Bu yöntemle HSOS tanısı geç dönemde konmuş hastalarda portal kan akımında azalma veya tersine dönme gösterilebilir (23).

Tablo 2.3. HSOS tanı kriterleri.

HSOS Tanı kriterleri
Seattle Kriterleri (24)
<i>Nakil sonrası ilk ay içinde aşağıdakilerin en az ikisinin varlığı</i>
İkter
Hepatomegali ve sağ üst kadranda ağrısı
Asit ve/veya açıklanmayan kilo artışı
Baltimore Kriterleri (25)
<i>Nakil sonrası 21.günden önce total serum bilirubinde artış ($\geq 2\text{mg/dl}$) ve aşağıdakilerin en az ikisinin varlığı</i>
Ağrılı hepatomegali
Vücut ağırlığının %5'ini aşan kilo artışı
Asit
Modifiye Seattle Kriterleri (20)
<i>Nakil sonrası ilk 20 gün içinde aşağıdakilerin en az ikisinin varlığı</i>
Hiperbilirubinemi (total bilirubin $\geq 2\text{ mg/dl}$)
Hepatomegali veya karaciğer kaynaklı sağ üst kadranda ağrısı
Sıvı birikimi nedeni ile vücut ağırlığının %2'sini aşan kilo artışı

En önemli tedavi şekli destekleyici tedavidir. Hastaların %70-85'inde HSOS spontan olarak geriler. Asit azaltma amacı ile diüretik tedavisi verilebilir. Sıvı ve sodyum kısıtlaması yapılabilir. Anüri ve multiorgan yetmezliği tablosu olan genel durumu kötü hastalarda, hemodiyaliz ve mekanik ventilasyon gibi diğer destekleyici tedaviler kullanılabilir (26). Bunun dışında endotele yapışmayı ve lökosit kümeleşmesini azaltan, antitrombotik ve anti-iskemik etkileri olan defibrotid, günümüzde HSOS tedavisinde yaygın olarak kullanılan etkili bir ajandır. Yüksek riskli hastalarda profilakside de kullanımı önerilmektedir. Heparin, transjuguler intrahepatik portasistemik şant (TIPS) ve karaciğer nakli ise HSOS için diğer tedavi yöntemleridir.

2.2.1.3. Hemorajik sistit

Nakil sonrası hematüri, dizüri, pollaküri ve suprapubik ağrı ile karakterize bir komplikasyondur. Sıklığı profilaksi verilip verilmeme durumuna göre %5-70 arasında değişir (27).

Erken dönemde ortaya çıkan hemorajik sistit, hazırlama rejimlerinde kullanılan siklofosamid veya ifosfamidin toksik metaboliti olan akroleinin üriner sistem toksisitesinden kaynaklanır. Bununla birlikte koruyucu yöntemlerin uygulanmasına bağlı olarak ilaç toksisitesinden çok geç dönemlerde başta polioma virüs ailesinden olan BK virüsü olmak üzere viral reaktivasyonlara bağlı olarak görülmektedir.

Klinik, asemptomatik mikroskopik hematüriden, makroskopik hematüriye kadar değişebilmektedir. Tanıda; üriner sistem enfeksiyonunu ekarte etmek için orta akım idrar kültürü yapılır. Viral reaktivasyonu ekarte etmek için idrar sitolojik ve serolojik incelemeler yapılır. Üriner sistem USG’de mesane duvarında kalınlaşma, lümen içi hematoma görüntüsü izlenebilir.

Tedavide, trombositopeni düzeltilmeli, intravenöz hidrasyon yapılmalıdır. Makroskopik hematüride intravesikal irrigasyon da yapılabilir. Obstruksiyona yol açan hematoma varlığında sistoskopi ile hematoma boşaltılması uygulanabilir. Etyoloji saptanmışsa; idrar yolu enfeksiyonları için antibiyoterapi, idrar BK virüs varlığında etkili bir antiviral ajan olan cidofovir kullanılabilir. Dirençli vakalarda; hiperbarik oksijen tedavisi, antifibrinolitik uygulanması, östrojen, hipogastrik arterlerin ligasyonu ya da embolizasyonu uygulanabilir.

2.2.1.4. Trombotik mikroanjiopati

Nakil sonrası görülen trombotik mikroanjiopati (TMA) allojenik kök hücre naklinin özgün bir komplikasyonu olup, net tanımlanmamış bir klinik antitedir. Görülme sıklığı %0,5-64 ve mortalite %0-100 arasında değişmektedir (28).

Etiyopatogenezinde, kemoteropatikler, radyoterapi, greft versus host hastalığı ve/veya enfeksiyonlara ikincil olarak gelişen endotel hasarı rol oynamaktadır. Oluşan endotel hasarı sonucu lökosit adhezyonu, trombosit ve koagulasyon faktörlerinin aktivasyonu sonucu trombüs oluşur. Trombotik trombositopenik purpura’nın aksine ADAMTS-13 aktivitesinde eksiklik gösterilememiştir (29).

Tanı kriterleri: periferik kan yaymasında > 4 şistosit varlığı, ilerleyici trombositopeni, ani ve sürekli LDH artışı, hemogloblin düzeyinde azalma, transfüzyon ihtiyacında artma ve serum haptogloblin düzeyinde azalma sayılabilir.

Tedavisi genellikle destek tedavisidir. Sadece etiyopatogenezde rol alabilen siklosporin, sirolimus, tacrolimus gibi ajanlar kullanılıyorsa kesilmesi önerilir.

2.2.1.5. Engraftman Sendromu

Hem otolog, hem de allojenik HKHN'nin erken döneminde görülebilen ateş, deri döküntüsü, nonkardiyojenik pulmoner ödem ve bazen de böbrek yetmezliği ve konvülsiyon ile seyredabilen fatal seyirli bir klinik tablodur (30,31). Genellikle nötrofil engraftmanının başladığı ilk 72-96 saat içerisinde proinflatuar sitokinlerin aşırı üretilmesi sonucu ortaya çıkar (32).

Engraftman sendromu için major kriterler; tanımlanmış infeksiyon ajanı olmadan ateşin $38,3^{\circ}\text{C}$ ve üzerinde olması, vücut yüzey alanının %25 ve fazlasında tedavi ile ilişkisiz eritrodermik döküntü, diffüz pulmoner infiltrasyon ve hipoksik nonkardiyojenik pulmoner ödemdir. Minör kriterler ise; total bilirubinin 2 mg/dl'den veya transaminaz seviyelerinin iki katından yüksek olması ile karakterize karaciğer yetmezliği, serum kreatinin seviyesinin bazal değerlere göre iki katından fazla artması ile karakterize böbrek yetmezliği, bazal vücut ağırlığının %2,5'una varan kilo artışı ve ensefalopati tablosudur. Tanı üç majör kriter ya da iki majör kriter ek bir veya daha fazla minör kriter varlığında konur (33).

Diürez ve steroid temel tedavisidir.

2.2.1.6. İdyopatik interstisyel pnömoni

İdyopatik inersitisyel pnömoni tanısı tipik bulguları ve infeksiyöz nedenlerin dışlanması ile konur. Etyolojide kemoterapi ilaçları, radyoterapi, kan transfüzyonunun toksik etkileri yer almaktadır.

Tedavi destek tedavisidir. Yüksek doz steroid tedavide kullanılsa da, etkin bir tedavisi yoktur. TNF inhibitörü etanercept ile ilgili çalışmalar henüz devam etmektedir (34).

2.2.1.7. Diffüz alveolar hemoraji

Akut pulmoner infiltratlar, hipoksemi ve bronkoskopide progresif olarak kanlı bronkoalveoler lavaj ile karakterize bir klinik sendromdur (35). Otolog nakillerde görülme sıklığı %2-5 iken allojenik alıcılarda bu oran %5-10 arasında seyrederek (36).

İleri yaş, allojenik nakil, GVHH, non myeloablative ve myeloablative rejimler başlıca risk faktörleridir. Tipik olarak nakilin ilk üç ayında dispne, hipoksi, ve öksürük ile ortaya çıkar. Sendrom çok ciddidir ve mortalite oranı %70'den fazladır (37).

Önerilen tedavi koagulopatinin düzeltilmesi ve yeterli ventilatör desteğinin sağlanmasıdır. Yüksek doz steroid tedavisi hastalığın yönetiminde kullanılmış olsa da kanıtlanmış bir etkisi yoktur (38, 39).

2.2.1.8. Greft versus host hastalığı (GVHH)

Greft versus host hastalığı (GVHH), allojenik HKHN sonrası alıcının farklı dokularına karşı saldırıya geçen verici T-lenfositlerine bağlı olarak gelişen morbidite ve mortalitesi yüksek, yaygın bir komplikasyon tablosudur. GVHH'de grefte ait immün sistem hücreleri nakil hastasının vücuduna karşı saldırıya geçerler. Bu saldırının etkileri vücudun farklı bölümlerinde ortaya çıkabilir. Deri, gözler, karaciğer ve gastrointestinal sistem sıklıkla etkilenen yerlerdir. GVHH alıcı organizmasında orta dereceden, hayatı tehdit edebilecek düzeylere kadar hasar oluşturabilir.

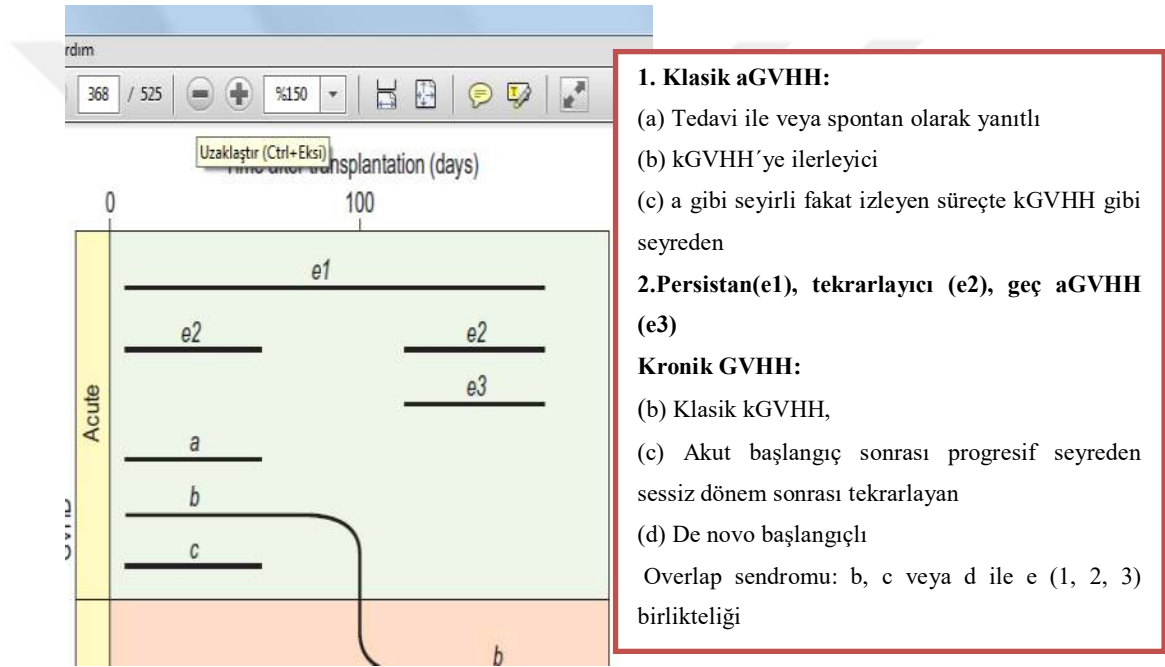
Akut GVHH (aGVHH) nakilden sonraki ilk 100 günü kapsayan dönemde ortaya çıkan GVHH, kronik GVHH (kGVHH) ise 100 günden sonraki dönemi kapsayan GVHH olarak bilinmekte iken bu tanımlama klinik ve fizyopatolojik olarak yetersiz kalmıştır. Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü tarafından yeni bir sınıflama tanımlanmıştır (40) (Şekil 2.1).

GVHH için esas olarak alıcı ve verici arasındaki doku uyumu en belirleyici faktör olup, nakil öncesi ve nakil sonrası yaşam süresi ve yaşam kalitesini etkileyen en önemli etkidir. Planlanan nakillerde en azından 8/8 HLA antijen (A, B, C, DRB1) ve allel uyumlu kardeş vericiden yapılması önerilir. Akraba dışı vericilerde ise 10/10 HLA antijen ve allel (A, B, C, DRB1, DQB1) uyumunun sağlanabilmesi önemlidir. Daha az uyumlu vericiden yapılan nakillerde uyumsuz olan HLA doku antijen tipi ve sayısı ile orantılı olarak GVHH ve nakile bağlı mortalite daha yüksek bulunur.

HLA tam uyumlu nakillerde bile hastaların yaklaşık yarısında akut ve/veya kGVHH ortaya çıkar. Düşük şiddetli GVHH (grade I-II) hematolojik maligniteli

hastalarda hastalığın tekrarlama riskinin azalttığı böylece yaşam süresini uzattığı bilinmektedir. Fakat yüksek şiddetli GVHH (grade III-IV) nakile bağlı ölüm riskini artırır, yaşam kalitesini olumsuz etkiler.

GVHH oluşumunda, kök hücre kaynağı da belirleyici bir faktördür. aGVHH için risk sıralaması DKKKH, Kİ ve kordon kanı şeklindedir. Verilen üründeki CD34+ hücre sayısının $6 \times 10^6/\text{kg}$ üzerinde olması, kullanılan immünsupresif profilaksi tedavisi, alıcının CMV sero-negatif olması, nakil öncesinde sık kan transfüzyonu yapılması, kadın vericiden erkek olguya yapılan nakiller, vericinin doğurganlık durumu, alıcının ve vericinin yaşı etkili olan faktörlerdir (17).



Şekil 2.1. GVHH sınıflaması (41).

2.2.1.9. Akut Greft Versus Host Hastalığı (aGVHH)

İnsidansı: aGVHH bulgularının ortaya çıkışı sıklıkla üç hafta civarında olmakla birlikte 1-14 hafta arasında görülebilir. MSD kaynaklı nakillerde %30–50 oranında karşımıza çıkarken, MUD kaynaklı nakillerde bu oran %50–70'e dek yükselir. Yamanma ile eş zamanlı olarak deri tutulumu ile seyreden aGVHH görülebilir. GVHH gelişen hastaların yaklaşık %80'inde deri tutulumu, %50'sinde gastrointestinal sistem ve %50'sinde karaciğer tutulumu görülür.

Fizyopatolojisi: GVHH, verici T hücrelerinin alıcı üzerinde genetik olarak belirlenmiş proteinleri tanınması ile ortaya çıkar. Bu proteinlerin en önemlilerini, yüksek düzeyde polimorfizm gösteren ve MHC tarafından kodlanan HLA oluşturur. Sınıf I HLA molekülleri (HLA A, B, C) tüm çekirdekli hücreler üzerinde farklı yoğunlukta bulunurlar. Sınıf II HLA molekülleri (HLA DR, DP, DQ) esas olarak hematopoetik hücrelerde bulunmakla birlikte inflamasyon ve doku hasarı durumunda çeşitli hücrelerde ekspresyonları artar.

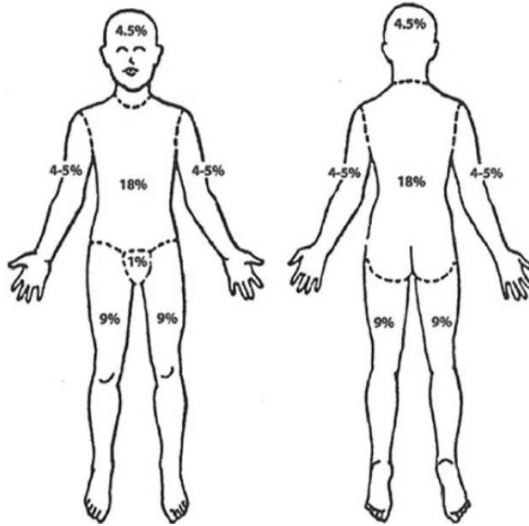
Nakil ile alıcıya aktarılan verici lenfositler, nakil sonrasında karşılaştıkları yabancı çevreye verdikleri inflamatuvar cevapta aracılık eder. Vericinin lenfositlerini uyaran ise alıcının dokularında, altta yatan hastalığa verilen kemoterapotiklere bağlı olarak ortaya çıkan proinflamatuvar durumdur (42). Dokular tarafından proinflamatuvar sitokin ve kemokinler, antijen sunucu hücreler üzerinde eksprese edilen bazı önemli reseptörlerin ekspresyonunu ve böylece minör doku uygunluk antijenleri gibi proteinlerin, GVH etkisine aracılık eden verici immün hücrelerine çapraz sunumu artırır (42). Fare modellerinden ve hayvan deneylerinden elde edilen verilere göre aGVHH 3 basamakta tanımlanabilir (43).

1-Hazırlayıcı tedavinin etkileri ve antijen sunucu hücrelerin aktivasyonu: Bu basamak; antijen sunucu hücrelerin altta yatan hastalık ve hazırlama rejimi nedeni ile aktivasyonunu kapsar. Alıcının hasarlı dokuları, proinflamatuvar sitokinler (TNF α , IL1, IL6) ve kemokinler gibi tehlike sinyallerini üretirler ve alıcı antijen sunucu hücreler üzerinde adezyon moleküllerinin, MHC antijenlerinin ve ko-stimülator moleküllerin ekspresyonu artar. Hazırlayıcı tedavi sonrasında gelişen gastrointestinal hasar, lipopolisakkaritler ve diğer patojenle ilişkili moleküler paternler gibi alıcının antijen sunucu hücrelerinin uyarımını artıran diğer inflamatuvar uyaranların sistemik yanıtta katkıda bulunduğundan önemlidir (44).

2-Verici T lenfositlerinin aktivasyonu, proliferasyonu, farklılaşması, göçü: Verici T lenfositleri alıcı antijen sunucu hücrelerine yanıt olarak çoğalıp farklılaşırlar. Yüksek miktarda üretilen TNF α , IL2, IFN γ gibi sitokinler, inflamasyonlu dokuları infiltre eden çok sayıda alloreaktif verici T lenfosit gelişimine neden olur. Regülatuar T hücreleri ve IL 10'un, alloreaktif verici T lenfositlerin çoğalmasını önleyerek immünsupresyon yarattığı gösterilmiştir (45-46).

3-Hedef doku hasarı: Sitotoksik T lenfositleri ve NK hücreleri gibi hücresel araçlar ve inflamatuvar sitokinler ($TNF\alpha$, $IL2$, $IFN\gamma$) inflamasyon ve doku hasarını artırır.

Evreleme: GVHH deri, karaciğer ve intestinal sistem tutulumuna göre evrelendirilerek standardize edilmiştir. En yaygın kullanılan evreleme sistemi ‘Glucksberg evreleme sistemi’ olup, 1974’de kullanılmaya başlanmıştır (47,48) (Tablo 2.4). Organ spesifik olan bu evrelemede; vücut yüzey alanının tutulum yüzdesi, dokuzlar kuralına göre belirlenmiştir (17,49) (Şekil 2.2) ve diyare volümü ile bilirubin değerinde yükseklik temel alınır. Glucksberg evreleme sistemini fiziksel ve zihinsel performans durumu (ECOG) ile birlikte değerlendirilerek derecelendiren daha kapsamlı derecelendirme sistemi geliştirilmiştir (Tablo 2.5).



Şekil 2.2. Dokuzlar kuralı.

Tablo 2.4. Glucksberg organ evreleme sistemi.

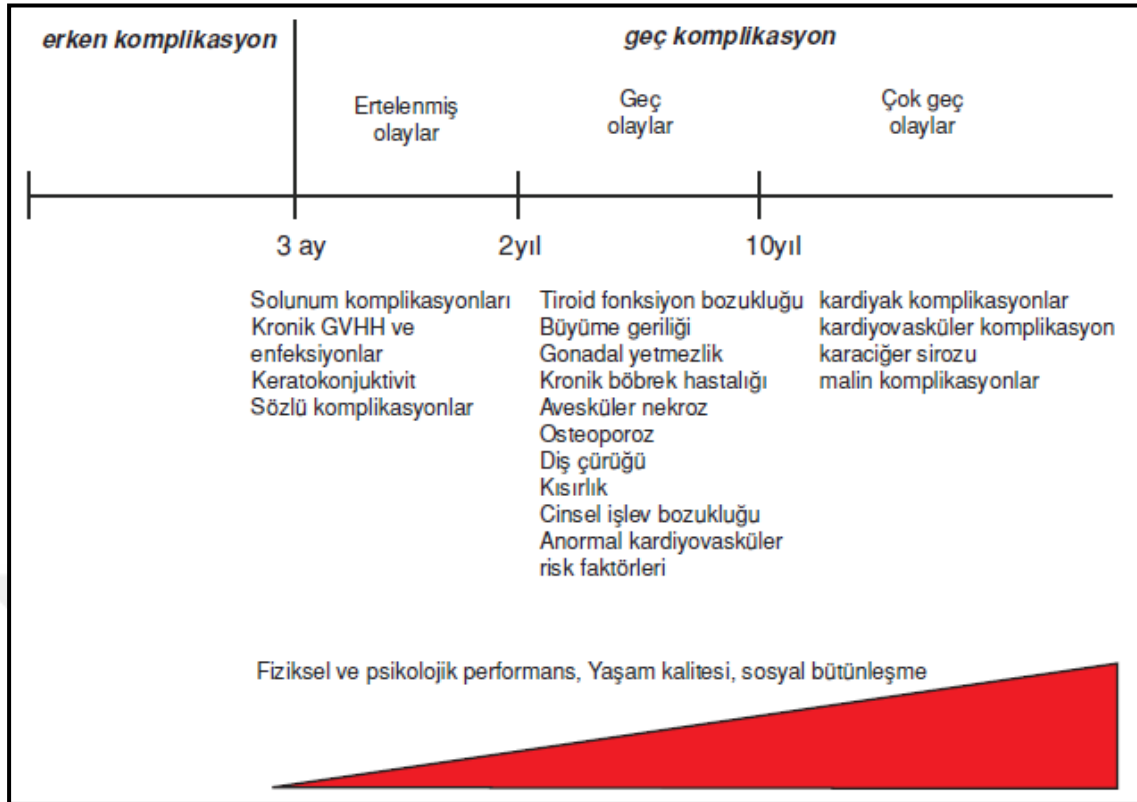
Evre	Organ Tutulumu		
	Deri (tutulum %)	Karaciğer (bilirubin mg/dl)	İntestinal
0	--	<2 mg/dL	<500 mL/g veya inatçı kusma
I	Makülopapüller döküntü < %25	2-3 mg/dL	Diyare >500 mL /g
II	Makülopapüller döküntü %25-50	3,1-6 mg/dL	Diyare >1000 ml/g
III	Yaygın eritroderma	6-15 mg/dL	Diyare ≥1500 ml/g
IV	Yaygın eritem ve bül formasyonu	>15 mg/dL	Ağır abdominal ağrı ± ileus ± kanama

Tablo 2.5. Glucksberg derecelendirme sistemi.

Derece	Deri	Karaciğer	İntestinal	ECOG performansı
I	Evre 1-2	Evre 0	Evre 0	0
II	Evre 1-3	Evre 1 ve/veya	Evre 1	0-1
III	Evre 2-3	Evre 2-3 ve/veya	Evre 2-3	2-3
IV	Evre 2-4	Evre 2-4 ve/veya	Evre 2-4	3-4

2.2.2. Geç dönem komplikasyonlar

HKHN malign ve malign olmayan pek çok hastalıklar için önemli tedavi seçimi olup toplam sağkalımın belirgin olarak düzelmesi ile birlikte uzun süreli yaşayan hasta sayısı gittikçe artmaktadır. Bu nedenle de geç dönem komplikasyonlarını tanımak, majör risk faktörlerini bilmek, önlemek, erken tanı ve tedavi ile morbidite ve mortalitesi yüksek olan bu komplikasyonlara multidisipliner bir yaklaşım önemini korumaktadır. Geç dönem komplikasyonlar zamanlamasına göre ‘gecikmiş’, ‘geç’ ve ‘çok geç’ olaylar olarak sınıflandırılabilir (50) (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. HKHN sonrası farklı geç yan etkilerin görülme zamanı.

2.2.2.1. Kronik greft versus host hastalığı (kGVHH)

kGVHH, geç dönemde (genelde kök hücre naklinden 3 aydan sonra) ortaya çıkar ve GVHH'nin uzun dönem sonuçlarını ve yaşam kalitesini belirleyen tek ana etkidir. Allojenik HKHN'ni takiben geç dönem relaps haricinde mortalitenin en önemli nedenidir. Nakli takip eden 2 yıl içinde kGVHH gelişme riski %50–60 olup, en büyük risk faktörü hikayede daha önce aGVHH'nin olmasıdır. kGVHH olan hastalarda başlangıçta sıklıkla likenoid döküntü dediğimiz pembe gümüş rengine, parlak, deriden kabarık deri lezyonları görülür. İlerlemiş vakalarda deri ve deri altında fibrozis, eklem hareketlerinde buna bağlı kısıtlılık, göz ve ağız kuruluğu tabloya eşlik eder. kGVHH için tanımlanmış risk faktörleri şöyle sıralanabilir:

- aGVHH öyküsü
- Alıcının yaşı
- Multipar kadın verici
- Vericiye çok sayıda kan transfüzyonu yapılmış olması
- Kök hücre kaynağı kemik iliği yerine DKKKH kullanılması
- MMD
- Akut inflamasyon öyküsü

- CMV seropozitifliği
- Farklı cinsiyette verici
- Verici lenfosit infüzyonu yapılması
- MUD verici

Fizyopatolojisi: Alıcı doku (deri, mukozalar, karaciğer, barsak vs) hücrelerindeki allojenik MHC Sınıf II moleküllerine karşı verici CD4(+) T hücre aktivasyonu ve IL-2, IL-4 ve IL-10 salınımı başlıca rol oynar (51, 52). aGVHH'nin aksine kGVHH de verici CD8(+) T hücreleri aktive olmaz. Akut ve kGVHH'nin en önemli farkı CD8(+) T hücre aktivasyonunun ve IFN γ üretiminin kGVHH'de olmayışıdır (53-55). kGVHH'nin klinik belirtilerinin otoimmün hastalıklara benzemesi, bazı hastalarda otoimmün antikorların bulunması ve otoreaktif T hücrelerinin timusta yok edilemediğini düşündüren deneysel veriler kGVHH'nin patogeneğinde alloreaktivite dışında otoreaktivite ve timusun da önemli olduğunu akla getirir (56). Önceki tedaviler, hazırlama rejimleri ve aGVHH ile timus hasar gördüğünden HKHN'nden sonra aberan timik eğitimden geçemeyen, yani timik delesyona uğramayan T hücre öncülleri otoreaktif hale gelirler (57). Timik delesyondan kaçan oto reaktif T lenfositler salgıladıkları IL-10 ve IL-4 gibi sitokinler ile GVHH'nin histopatolojisinde görülen artmış kollajen birikimine neden olur (58).

Klinik Derecelendirilme ve Sınıflandırma: kGVHH başlangıç tipine, sistemik tedavi ihtiyacına ya da mortalite riskine göre sınıflandırılabilir. Bugüne kadar en çok kullanılan klinik derecelendirme sistemi Seattle grubunun 1980'de 20 kGVHH'li olgunun klinik ve patolojik bulguları zemininde öne sürdüğü "sınırlı/yaygın" sınıflamasıdır (59). Ancak bu sistem prognoz hakkında çok az bilgi verir. 2001 yılında Akpek ve arkadaşları biyopsi ile kGVHH'si kanıtlanmış ardışık 151 olgunun verilerine dayanarak kGVHH için yeni bir derecelendirme ve prognostik sınıflandırma modeli geliştirmiştir. Bu modele göre trombositopeni, yaygın deri tutulumu (> %50 vücut yüzeyi) ve aGVHH'yi takiben gelişen kGVHH (progresif tipte başlangıç) sağ kalımı olumsuz etkileyen birbirinden bağımsız risk faktörleri olarak ortaya çıkmıştır (60,61).

Son zamanlarda kGVHH'nin yeniden tanımlanması ve sınıflandırılması gereksinimi ortaya çıkmıştır. Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü kGVHH'de tanı, sınıflandırma, tedavi cevabının değerlendirilmesi projesi sonunda hem aGVHH hem

de kGVHH iki alt başlıkta yeniden tanımlamıştır. Nakil sonrası 100. günden önce gelişen aGVHH'ye klasik aGVHH, sonrasında ise, inatçı, tekrarlayıcı veya geç başlangıçlı aGVHH denmiştir. Fakat aGVHH demek için kGVHH semptom ve bulgularının olmaması şartı aranır.

kGVHH da klasik kGVHH ve overlap sendromu diye iki alt başlıkta tanımlanmıştır. Overlap sendromunda hem aGVHH, hem de kGVHH özelliklerinin bulunması şartı konmuştur. kGVHH'ye ait semptom ve bulguların olmadığı ve biyopsi ile kGVHH tanısı konamadığı tekrarlayıcı/inatçı aGVHH tanısı için 100 gün öncesi şartı aranmaması konusunda fikir birliğine varılmıştır (62).

kGVHH'nin skorlaması: Fonksiyonel etkiler de göz önüne alınarak, tutulan her organ ve sistemde meydana gelen hasarın şiddetini tanımlayan, 0'dan 3'e kadar klinik derecelendirme önerilir. Bu skorlama için değerlendirilecek organ ve sistemler; deri, ağız, gözler, gastrointestinal sistem, karaciğer, akciğerler, eklemler, fasya, genital sistemdir. Buna göre;

Skor 0 = kGVHH ile ilgili hiç bir semptom veya bulgunun olmaması.

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

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

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

Tedavide immunsupresyonun artırılması ve son dönemlerde güncel tedavi yaklaşımı olan fotoferez önerilmektedir.

2.2.2.2. Endokrin komplikasyonlar

HKHN sonrası endokrin bozukluk sık olup, altta yatan hastalık, primer tedavi, hazırlama rejimi ile ilişkisi olabilir.

- **Tiroid Fonksiyonu:** Tiroid disfonksiyonu HKHN sonrası sık görülen komplikasyonlardan olup, sıklığı %5-58 arasında değişmektedir. Olguların çoğu ilk 2-3 yıl içerisinde tanı alır (63). Total vücut ışınlaması (TVI) etyolojide önemli rol oynar. Subklinik kompanse hipotiroidizm en sık görülen klinik tablodur ve olguların %7-37'sinde görülür. Gerçek hipotiroidizm sıklığı %2-15 arasındadır (64,65)

- **Fertilite ve Gonadal yetersizlik:** Radyasyon ile gonadal hasar yaş, doz, TVI uygulama şeması ile ilişkili olup overler radyasyona ve kemoterapiye testislerden daha fazla duyarlıdır (66). Busulfan ve diğer alkilleyici ajanlar gonadotoksik potansiyeli olan ilaçlardır. Kadınlarda artmış serum FSH ve LH değerleri ile birlikte olan ‘hipergonadotropik hipogonadizm’ kaçınılmazdır. Kadınların %90’ında HKHN sonrası hormon replasman tedavisi önerilir. Sekizinci yaşta LH ve FSH düzeyleri bakılması önerilir. Leydig hücreleri kemoterapiye ve radyoterapiye daha dirençli oldukları için erkeklerde testosteron düzeyleri genellikle normaldir. Genellikle serum FSH düzeyleri artar fakat LH normaldir (66). Semende spermatozoa bulunmaması sık görülen uzun dönem sekeldir (67). Bu nedenle nakil öncesi sperm ve oosit dondurulması önerilmektedir.

2.2.2.3. Enfeksiyon dışı solunum sistemi komplikasyonları

Hava yolu ve parankimi içeren geç başlangıçlı non-infeksiyöz komplikasyonlar sıklıkla ve genellikle nakilden 3 ay-2 yıl sonra görülür fakat fonksiyonel sonuçlar yıllarca devam edebilir. En sık görülen geç pulmoner komplikasyonlar bronşiolitis obliterans (BO), bronşiolitis obliterans organize pnömoni (BOOP) ve idiyopatik pnömoni sendromudur (68).

- **Bronşiolitis Obliterans (BO):** Özellikle küçük hava yollarını etkileyen non spesifik inflamatuvar hasar ile karakterize ciddi obstrüktif patolojidir. İlerlemiş hastalıkta peribronşial fibroza bağlı restriktif fonksiyonel değişiklikler de olur. İkibinyüzelliği allojenik nakil hastasını içeren 9 çalışmada BO insidansı %8,3 rapor edilmiştir (69). Klinik başlangıcı sessiz olup kuru öksürük, ilerleyici dispne, wheezing görülür. Akciğer yüksek rezolüsyonlu tomografisi karakteristik mozaik örneği gösterir. Pulmoner fonksiyon testlerinde FEV1’de nakil öncesi değerinden %20’den fazla düşüş veya öngörülen FEV1’in < %80 olması uyarıcı olmalıdır (Tablo 2.6). Erken tanı, bronkodilatatör ve inhale steroid ile hemen immunsupresif tedavi başlamak etkili olabilir. BO’lu olguların prognozu ve yaşam kalitesi kötü olup progresif respiratuar

yetersizlik ve eşlik eden infeksiyonlar nedeni ile mortalite oranı yüksektir.

- **Bronşiolitis Obliterans Organize Pnömoni (BOOP):** Bronşiol, alveol hava yolu ve alveolu içeren restriktif respiratuvar kompleksle prezente olan klinikopatolojik sendromdur. Post-transplant 1-12. ayda görülür ve insidansı < %2'dir. Klinik prezentasyon akut olup, kuru öksürük, dispne ve ateş olur. Akciğer grafisinde periferik yamalı konsolidasyon, buzlu cam görünümü ve nodüler opasiteler olur. Pulmoner fonksiyon testlerinde restriktif örnek izlenir (Tablo 2.6). Kesin tanı histopatolojik inceleme ile konur. BOOP ve GVHH arasında kuvvetli ilişki vardır (70). Kortikosteroid tedavisi ile %78 olguda BOOP düzelir veya stabil kalır, %22 olguda ilerler. Yeni terminolojide kriptojenik organize pnömoni (COP) olarak da adlandırılmaktadır.
- **İnterstisvel Pnömoni Sendromu:** Transplantasyondan sonrası genellikle 120 gün içerisinde ortaya çıkar ve TVI, pretransplant hazırlık rejimi, GVHH, ileri yaş ile ilişkilidir (71).

Tablo 2.6. HKHN sonrası enfeksiyöz olmayan gecikmiş solunum komplikasyonları temel özellikleri.

	Bronşiolitis Obliterans (BO)	Bronşiolitis Obliterans Organize Pnömoni (BOOP)	İdiyopatik Pnömoni (IPS)
Solunum fonksiyon testleri	Obstrüktif	Restriktif	Restriktif
FEV1/FVC	Azalır	Normal	Normal
TLC	Normal	Azalır	Azalır
DLCO	Azalır	Azalır	Azalır
BT	Yüksek çözünürlüklü BT: expirium üzerinde mozaik desen, hava hapsi, bronşektazi, bronş duvarında kalınlaşma, sentrilobüler nodüller	Konsolidasyon, buzlu cam görünümü, nodüller	Multilober infiltratlar varlığı
Bronkoskopi	Transbronşiyal biyopsi (pnömotoraks veya kanama riski) ile daha yüksek komplikasyon oranı	Enfeksiyon olasılığının dışlanması	Enfeksiyon olasılığının dışlanması
Biopsi	Solunum epiteli altında yoğun eozinofilik skar tam lifli obliterasyon veya bir ölçüde luminal daralma ile sonuçlanma	Uçtaki hava yollarını yamalı şekilde tıkayan granülasyon dokusu kaynaklı doku. Alveolar yollara ve keseciklere uzanır. Kronik interstisyel yangı ilişkili	Şiddetli pulmoner fibrozis, diffüz alveoler hasar, interstisyel lenfositik infiltrasyon

FEV1: 1 saniyede zorlu ekspiratuvar hacim; FEVC: zorlu vital kapasite; TLC: toplam akciğer kapasitesi; DLCO: karbon monoksit akciğer difüzyon kapasitesi

2.2.2.4. Kardiyak ve kardiyovasküler komplikasyonlar

HKHN sonrası uzun süre yaşayanlarda kardiyak ve kardiyovasküler geç etki oluşma riski vardır (72). Otolog HKHN sonrası %2,4, allojenik HKHN sonrası %3 olguda kardiyak toksisiteye bağlı geç ölüm bildirilmiştir (73). Prospektif çok merkezli EBMT çalışmasında allojenik nakil yapılan 119 çocukta transplantasyon öncesi ve 5.yıla kadar kardiyak fonksiyonlara bakıldığında kardiyak bozukluk kümülatif insidansı %26 olup tüm çocuklar asemptomatik bulunmuştur. TVI ve nakil öncesi antrasiklin kullanımı önemli risk faktörleridir.

2.2.2.5. Renal komplikasyonlar

HKHN sonrası kronik böbrek hastalığı (KBH) renal fonksiyonlarda progresif kayıp ve son dönem renal yetmezliğe yol açabilir. Transplantasyon anında ileri yaşta olmak, GVHH profilaksisi ve tedavisinde kalsinörin inhibitörü kullanılması KBH için

risk faktörlerini oluşturmaktadır. Transplantasyon sonrası nefrotik sendrom nadir bir komplikasyon olup, kronik GVHH'nın komplikasyonu olarak düşünülmektedir (74).

2.2.2.6. Enfeksiyon dışı karaciğer komplikasyonları

HKHN sonrası en sık görülen hepatik disfonksiyon nedenleri akut ve kronik GVHH, HSOS ve demir yüklenmesidir (75). Fokal nodüler hiperplazi transplantasyon sonrası nadir görülen benign hepatik bozukluktur. MRG bulguları invaziv işlemlere gerek kalmadan teşhis koydurabilmektedir (76).

2.2.2.7. İkincil maligniteler

Allojenik HKHN sonrası 4 tip malign komplikasyon gelişebilmektedir: primer hastalığın geç nüksü, sekonder lösemi, lenfoma, postransplant lenfoproliferatif bozukluk ve sekonder solid tümörler.

2.2.2.8. HKHN sonrası görülen santral sinir sistemi komplikasyonları

HKHN sonrası nörolojik komplikasyonlar da ciddi morbidite ve mortalite nedenlerini oluşturmaktadır (77).

İnsidans: Yapılan çalışmalarda insidans %11-59 arasında değişmekle birlikte santral sinir sistemi komplikasyonlarına bağlı mortalite oranı %10'un üzerinde saptanmıştır (77,78). Allojenik HKHN sonrası, özellikle akraba dışı ve alternatif vericiden yapılan transplantasyonlar sonrası nörolojik komplikasyon görülme sıklığı daha fazladır (77,78). Genellikle bu nakillerden sonra transplantasyon ile ilişkili morbidite ve mortalite diğer nakillere göre daha fazla görülmektedir. Yapılan bir çalışmada otolog HKHN sonrası nörolojik komplikasyon görülme sıklığı %2,8 olarak saptanmıştır (79). Orak hücreli anemi tanısı olup geçirilmiş inme öyküsü olan hastaların %50'sinde HKHN sırasında nörolojik komplikasyon gelişmektedir (80).

Otopsi çalışmalarının %90'ında nöropatolojik bulgular saptanmıştır. En sık saptanan otopsi bulguları; subaraknoid ve intraparaknimal hemoraji olup, serebrovasküler komplikasyonların %58,7'sini oluşturmaktadır. Bunun dışında fungal infeksiyonlar, Wernicke ensefalopatisi, mikrogial nodüler ensefalopati ve toxoplazmiasis saptanan diğer otopsi bulgularını oluşturmaktadır (81).

Etivopatogenez: HKHN sonrası görülen santral sinir sistemi komplikasyonlarında majör etkenler radyoterapi ve/veya kemoterapi, immunsupresif ve nötropeni döneminde ortaya çıkan infeksiyonlar, trombositopeni, mukozal hasar,

endotel hasarına neden olan veno-okluzif hastalık, greft versus host hastalığı ve primer hastalığın relapsı olarak sayılabilir (78).

Saiz and Graus'un yaptığı çalışmada nörolojik komplikasyonlar 4 ana başlık altında toplanmıştır:

- Hazırlık rejimi sırasında ilaçlara bağlı toksisite ve ensefalopati,
- Kemik iliği deplesyonu etkileri: metabolik nedenler, septik komplikasyonlar, hemoraji,
- Kronik immunsupresyon; virüs ve fırsatçı enfeksiyon ajanlarına bağlı enfeksiyonlar,
- Geç komplikasyonlar; primer hastalığın relapsı, kronik greft versus host hastalığı, ikincil maligniteler (82).

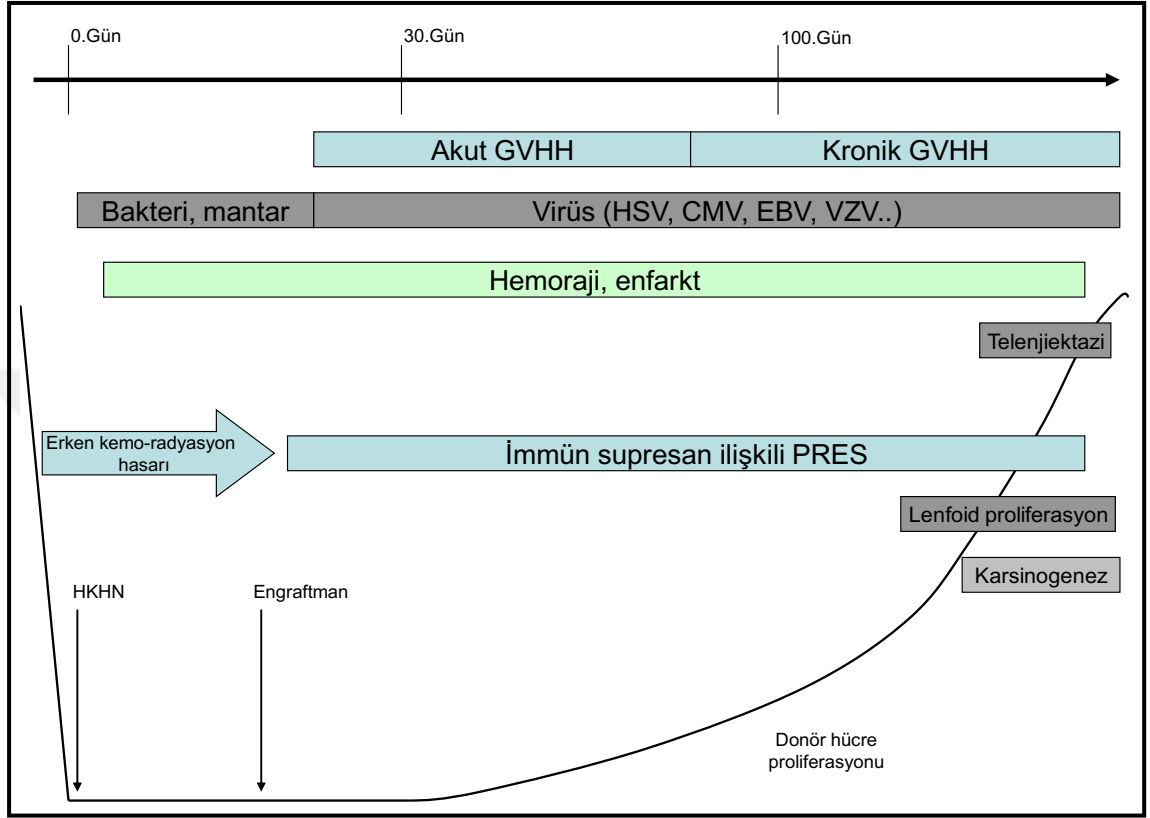
Daha önce santral sinir sistemine radyoterapi almış olmak veya hazırlık rejiminde TVI almak risk faktörleri arasında sayılmaktadır. Kemoradyoterapinin sadece kendisi çocukluk yaş grubunun %6'sında lökoensefalopatiye neden olmaktadır (3). Kemoteropatik ajanlardan myeloablatif rejimde yüksek doz kullanılan busulfan (BU) generalize konvulsiyona neden olmaktadır. Bu nedenle BU alan hastalara profilaktik antiepileptik tedavi önerilmektedir (83,84). BU alan özellikle büyük çocuklarda, klinik bulgu görülme de elektroensefalogram (EEG) bulguları görülebilmektedir (85).

Özellikle greft versus host hastalığı tedavisi için seçilen immunsupresif ajanlardan siklosporin (CsA), tacrolimus (FK506), prednizolon, metilprednizolon ve herpetik viral enfeksiyon tedavisinde kullanılan antiviral ajanlardan gansiklovir ve asiklovirin de santral sinir sistemine zararlı etkileri olduğu belirtilmiştir (86,87).

Serebrovasküler komplikasyonların (kanama, infarkt...) hazırlık rejimi, varsa greft versus host hastalığına bağlı endotel hasarı ve/veya granülosit kolon stimulan faktör'e (G-CSF) bağlı nötrofil aktivasyonu, trombositopeni ve/veya koagülopati nedeni ile oluştuğu düşünülmektedir (78). Arteriyel embolizm ve tromboz sıklıkla nonbakteriyel infektif endokardit nedeni ile oluşmaktadır (88).

Post transplant ilk 30 gün içindeki nötropenik dönem özellikle fungal ve bakteriyel enfeksiyonlar açısından risklidir (3) (Şekil 2.4). Enfeksiyon ajanlarından Aspergillus, Candida, gram-pozitif bakteriler ve Toxoplazma bu dönemde görülme olasılığı olan önemli mikroorganizmalardır. Gram negatif bakteriyel ve protozoal enfeksiyonların görülme sıklığı daha az olmakla birlikte HKHN'nin erken

dönemlerinde CMV enfeksiyonu başta olmak üzere viral enfeksiyon görülme olasılığı artmıştır (3). Haploidentik nakillerde viral enfeksiyon insidansı diğer nakillere göre daha fazladır.



Şekil 2.4. HKHN sonrası zamana göre SSS komplikasyonu özellikleri.

Primer hastalığın santral sinir sistemi (SSS) relapsı özellikle lösemi ve lenfoma tanıları olan hastalarda geç dönemlerde ortaya çıkabilir (3). Hematopoietik malign hastalıklar nedeni ile tedavi olmuş ve TVI almış hastalarda 10 yıl sonra yeni solid malign tümör gelişme insidansı %2,2-6,7'dir (89). Santral sinir sistemi tümörlerinden glioblastom, astrositom, lenfoma ve menenjiyom gelişebilir (90).

HKHN sonrası, EBV enfeksiyonuna ikincil B lenfositlerin proliferasyonuna bağlı geliştiği düşünülen lenfoproliferatif hastalığın görülme sıklığı %2-7,4 arasında değişmekle birlikte, SSS tutulumu bunların %1-6'sını oluşturmaktadır (3).

Doku grubu uyumsuz akraba veya akraba dışı allojenik nakillerde, GVHH gelişen hastalarda nörolojik komplikasyon gelişme riski daha fazla bulunmuştur (77).

Posterior reversible ensefalopati sendrom (PRES) etiyopatogenezinde ise GVHH profilaksisi veya tedavisinde sıklıkla kullanılan CsA ve FK506 yer almakta olup

spesifik patogeneze net anlaşılmamıştır (91). Patogeneze ani kan basıncı değişikliği ve sonrasında gelişen otoregülasyon bozukluğunun yer aldığı düşünülmektedir. Bu ani değişiklik sonucu damar endotelinde meydana gelen hasar sonrası vazospazm oluşur ve hücre perfüzyonu bozularak iskemi meydana gelir. Aynı zamanda endotel hasarını ikincil olarak koagülasyon kaskadı aktive olur fakat hasarlanan endotelden hücreler arasına sıvı kaçıışı sonucu vazojenik ödem meydana gelir. CsA'nın bu patogeneze yeri, kan beyin bariyerini destrukte etmesi ve/veya infeksiyon, kemoterapi veya radyoterapiye ikincil hasarlanan kan beyin bariyerini geçerek direkt endotel hasarı meydana getirmesi olarak açıklanmaktadır. CsA kullanır ike PRES gelişen hastalarda, CsA kan düzeyi sıklıkla yüksek saptanır iken dozdan bağımsız olarak da aynı etkiler görülebilmektedir.

Klinik Bulgular: En sık görülen klinik bulgular baş ağrısı, hipertansiyon, konfüzyon, konvülsiyon, ateş, mental durumda değişiklik, ensefalopati, görme kaybı, motor/duyu defisiti, kranial sinir felçleri ve bilinç kaybıdır. Yapılan bir çalışmada nörolojik komplikasyon gelişen 27 HKHN yapılan hastaların klinik bulguları açısından değerlendirildiğinde hastaların 15'inde (%56) konvülsiyon, 12'sinde (%44) bilinç değişikliği, 6 hastada (%22) şiddetli baş ağrısı, 2'sinde (%7) motor kayıp, 1'inde (%4) parestezi, 1'inde (%4) tremor, 1'inde (%4) ise görme kaybı saptanmıştır (92).

Radyolojik bulgular: Nörolojik komplikasyonların radyolojik değerlendirilmesinde bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi kesitsel görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Akut kanamaların gösterilmesinde BT daha hassas bir yöntemdir. Ancak diğer parankimal lezyonların gösterilmesinde MRG daha etkindir. İskemik lezyonların erken dönemde tespitinde difüzyon ağırlıklı MRG oldukça hassastır.

HKHN sonrası görülebilen nörolojik komplikasyonların nöroradyolojik bulguları aşağıdaki şekilde özetlenebilir:

- 1- **İnfeksiyonlar:** Bakteriyel infeksiyonlarda leptomeningeal yapılarda kalınlaşma ve kontrastlanma MRG ile gösterilebilir. Piyojenik ventriküllü olgularda ependimal yüzeylerin kontrastlanması, bu alanlarda difüzyon kısıtlanması ve ventrikül içi pürülan materyalin gösterilmesi MRG ile mümkündür. Abseler tipik olarak çevresel

kontrastlanan, içi sıvı intensitesinde ve difüzyon kısıtlanması gösteren lezyonlar şeklinde izlenir ancak özellikle nötropenik olgularda lezyon etrafı polimorfonükleer hücre reaksiyonu olmayabileceğinden bu tipik görünümün izlenmeyebileceği akılda tutulmalıdır. Viral ensefalitlerde medial temporal lob, hipokampusler, insula ve singulat girus gibi limbik sisteme ait yapıların tutulumu tipiktir. İlk günlerde BT ve hatta MRG negatif olabilir. Daha sonra tutulan alanlarda dansite veya intensite değişiklikleri ortaya çıkar. Bu bölgelerde difüzyon kısıtlılığı izlenebilir. Kontrastlanma değişkendir, hemorajik dönüşüm alanları sıklıkla gelişir. Parankimde nodüler ya da çevresel kontrastlanan multipl lezyonların varlığı fırsatçı infeksiyonlar açısından anlamlı olabilir (3,93).

2- Serebrovasküler komplikasyonlar: Kanamalar, subaraknoid, subdural ya da parankim içine olabilir. Erken evrede BT’de kanamalar hiperdens izlenir. Ancak özellikle hemoglobin değeri 8’in altında olan olgularda BT’de bu dansite artışının olmayabileceği unutulmamalıdır. MRG’de kanamanın evrelerine göre intensitesi değişkenlik göstermektedir. Arteriyel tromboz ve embolilere bağlı enfarktlar en erken difüzyon MRG’de gösterilebilir. İskemi ve enfarkt alanlarında difüzyon kısıtlanması mevcuttur. Diğer sekanslarda ve BT’de bulguların ortaya çıkması 8-24 saat arası süre alabilir. Transplanta bağlı mikroanjiopatilerde MRG’de T2 ve FLAIR sekanslarda tutulan alanlarda intensite artışları izlenebilir (3,93).

3- Tedaviye bağlı komplikasyonlar: Bu komplikasyonların gösterilmesinde MRG daha hassas bir yöntemdir. Lezyon alanlarında beyaz cevherde T2 ve FLAIR intensite artışları görülür. PRES’de paryetooksipital alanların tutulması tipik olmakla birlikte lezyonlar daha farklı alanlarda, beyin sapı ve serebellumda da mevcut olabilir. Kontrastlanma, hemorajik dönüşüm de nadir de olsa görülebilen durumlardandır. Lezyonlar ilk aşamada difüzyon kısıtlanması gösterebilir. İlaçlara, özellikle metotreksata bağlı toksik etkilenmede derin beyaz cevher daha çok etkilenir. Lezyonlar genelde geçicidir ancak uzun süreler boyunca gözlenebilirler. Kontrastlanmanın ortaya

çıkması diffüz nekrotizan ensefalopatiyi akla getirmelidir. Bu durumda lezyonlar çok daha yaygınlaşır, kitle etkisi ortaya çıkabilir ve geç dönemde kalsifikasyonlar gelişebilir (3, 93).

- 4- **Metabolik bozukluklar:** Wernicke ensefalopatisinde mamiller cisimlerin, ventral talamik bölgelerin ve periaquaduktal gri cevherin tutulumu tipiktir. Bu alanlarda MRG'de intensite değişiklikleri gözlenir, difüzyon kısıtlanması eşlik edebilir. Santral pontin myelinoliziste ise ponsun merkezinin simetrik tutulumu tipiktir. MRG'de bu alanın intensitesi T2 sekanslarda artar, difüzyon kısıtlılığı izlenebilir. Nadiren ekstrapontin alanlarda (talamus, bazal ganglionlar, serebellum) lezyon gelişebilir (3, 93).
- 5- **HKHN sonrası karsinogenez:** BT ve MRG nakil sonrası gelişen lenfoproliferatif hastalıkların tespitinde kullanılabilir. Servikal lenfadenopatiler, orbital yumuşak doku kitleleri ve sinonazal hastalık her iki yöntemle de saptanabilir. Serebral parankimdeki relapslar da kitle etkileri ve kontrastlanma özellikleri ile ayırt edilebilir. Relapslarda lezyon içi hemorajiler primer kitlelere göre çok daha sık gelişir. Ancak spesifik olmayan görüntüleme özellikleri nedeni ile tanı için genellikle biyopsi gereklidir (93).

3. OLGULAR ve YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu

Çalışmada, Ağustos 1998 – Ocak 2014 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji- Onkoloji Bölümüne başvuran hematolojik selim hastalık, malign hastalık, metabolik hastalık, immün yetmezlik nedeni ile HKHN endikasyonu alan ve HKHN yapılan, nakil dönemi veya sonrasında nörolojik bulgu gelişen ve nöroradyolojik değerlendirme yapılan olguların dosya verileri çalışmaya uygunluk açısından geriye dönük olarak incelenmiştir.

Çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Senato Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (18.03.2014, 70904504/120 Karar No: 159).

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Bölümünde, belirtilen süre içinde 489 olguya HKHN nakli yapıldığı ve 91 olguda kök hücre nakli sonrası nörolojik bulgu gelişmesi nedeniyle nöroradyolojik değerlendirme yapıldığı tespit edildi. Tüm olguların verileri dosyalarından ve bilgisayar arşiv sisteminden kontrol edilerek nakil sonrası nöroradyolojik değerlendirme yapılan olgular çalışmaya alındı.

3.2. Çalışma Planı

Tüm olgular değerlendirildiğinde toplam 91 hasta çalışmaya dahil edilme kriterlerine uymaktaydı.

3.2.1. Çalışmaya alınma kriterleri

- 1) Otolog HKHN uygulananlar
- 2) Allojenik HKHN uygulananlar
- 3) Haploidentik HKHN uygulananlar
- 4) Nörolojik bulgu gelişmesi nedeniyle nöroradyolojik değerlendirme yapılanlar

3.2.2. Çalışma dışı bırakılma kriterleri

- 1) Nöroradyolojik değerlendirme yapılmayan olgular

3.3. Olgu Verilerinin Toplanması

3.3.1. Olguya ait demografik veriler

Hasta dosyalarından ve hastane veri sisteminden; olgunun cinsiyeti, doğum tarihi, altta yatan hastalık tanısı ile HKHN yapıldığı tarih kaydedildi.

Hastalığa ait bilgiler olarak; hastalığın tipi, kök hücre nakline alınmadan önceki nörolojik durumu, tanı ve izlem sürecinde SSS'ne yönelik aldığı intratekal (IT) tedavi ve/veya radyoterapi (RT) öyküsü not edildi.

3.3.2. Nakil öncesi değerlendirme

Hastaların nakil öncesi nörolojik bulgu varlığı, intratekal tedavi ve/veya SSS'ne yönelik aldığı RT öyküsü değerlendirildi.

3.3.3. HKNH'ne ait bilgiler

Verici Bilgisi: Kök Hücre için verici olan kişinin alıcı ile akrabalık durumu incelenmiş ve buna göre verici tipi MSD, MFD, MUD, MMUD olarak sınıflanmıştır.

Nakil tipi: Allojenik, otolog, haploidentik olarak sınıflandırılmıştır.

Doku Grubu Uyum: Alıcı ve vericinin HLA doku grupları incelenerek alıcı ve verici arasındaki uyum derecesi tanımlandı. Buna göre, olgularda tam veya kısmi uyumluluk mevcuttu.

Kök Hücre Kaynağı: Kök hücrenin elde edildiği kaynağa göre nakiller gruplandı. Kök hücre kaynağı; çevresel kan, kemik iliği, kordon kanı olarak kaydedildi.

Hazırlık Rejiminde aldığı ilaçlar: Nakil öncesi verilen tedaviler kaydedildi. Non-myeloablatif rejim alanlar, total vücut ışınlaması (TVI) içeren myeloablatif rejim alanlar ve yüksek doz BU içeren myeloablatif rejim alanlar olmak üzere üç grup altında kaydedildi.

GVHH Profilaksisi için aldığı ilaçlar: Olguların immünsupresif amaçla aldıkları tedaviler kaydedildi ve siklosporin veya tacrolimus alanlar ve almayanlar olarak iki grup altında kaydedildi.

3.3.4. Nakil ile ilişkili nörolojik komplikasyonlar

Olguların nakil sonrası izlemlerinde ortaya çıkan nörolojik klinik bulgular, bulgunun ortaya çıkma zamanı, nöroradyolojik değerlendirme sonucu ve en son aldığı

nörolojik tanı kaydedildi. Her olgu için nörolojik bulgu geliştikten sonra yapılmış olan nöroradyolojik incelemeler (BT ve MRG) dikkate alındı. Bu tetkiklerde saptanmış olan, kanama, enfarkt, beyaz cevher hastalığı gibi pozitif bulgular ayrı ayrı kodlanarak kaydedildi. HKHN öncesinde de mevcut olan bulgular dikkate alınmadı.

3.3.5. Nakil sonrası izlem

Engraftman (Yamanma) Zamanı: Olgularda HKHN sonrası nötrofil ve trombositlerin ortaya çıkış zamanı gün olarak belirlendi.

-Nötrofil Engraftmanı: Ardışık 3 gün boyunca desteksiz mutlak nötrofil sayısının (MNS) $> 0,5 \times 10^9/L$ olduğu ilk gün olarak kabul edildi.

-Trombosit Engraftmanı: Ardışık 3 gün boyunca desteksiz trombositlerin $> 20 \times 10^9/L$ olduğu ilk gün olarak kabul edildi.

Greft yetmezliği: Nakil sonrası birinci ayda engraftman olmaması greft yetmezliği olarak kabul edildi.

Son durum: Olguların son durumları öldü, yaşıyor ve terk olarak kaydedildi. HKHN'den son görülme tarihine kadar geçen süre, hasta kaybedildi ise ölüm sebebinin nörolojik komplikasyon nedeni ile olup olmadığı, yaşıyor ise nörolojik sekel varlığı kaydedildi. Bu veriler ışığında hastaların genel sağ kalım süreleri hesaplandı ve pozitif radyolojik bulgular ile nörolojik tanıların sağ kalıma etkisi değerlendirildi.

3.4. İstatistiksel Analiz

Veriler PASW 18 (SPSS/IBM, Chicago, IL, USA) kullanılarak analiz edildi. Örneklemi tanımlamak için frekans dağılımı, ortalama, standart sapma gibi tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk varsayımı Shapiro Wilk testi ile incelendi. Parametrik test varsayımlarının sağlandığı durumlarda bağımsız iki grup ortalamalarının farkı "Student t testi" ya da "iki eş arası t testi", parametrik test varsayımlarının sağlanmadığı durumlarda ise bu testin parametrik olmayan alternatifi olan "Mann-Whitney U" ya da "Wilcoxon Sign Rank test" testi kullanıldı. Kategorik veriler ise "ki-kare anlamlılık testi" ya da "Fisher's Exact test" ile incelendi. Sağkalım analizi Kaplan-Meier yöntemiyle yapıldı ve istatistiksel farklar log-rank testi ile doğrulandı. Analizlerde farklılıkların belirlenmesi için %95 anlamlılık düzeyi (ya da $\alpha=0.05$ hata payı) kullanıldı. MPV için cut off değeri ROC analizi ile hesaplandı.

4. BULGULAR

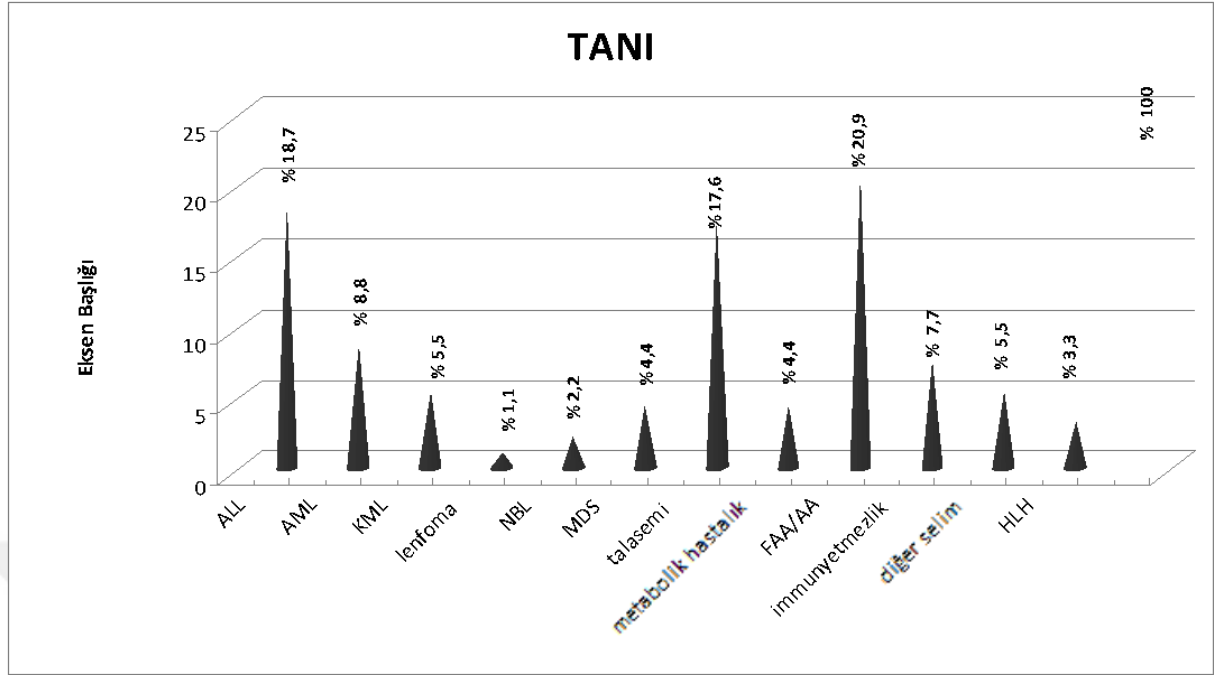
Çalışmaya Ağustos 1998 – Ocak 2014 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kemik İliği Transplantasyon ünitesinde, hematolojik selim hastalık, malign hastalık, metabolik hastalık veya immün yetmezlik nedeni ile HKHN yapılan 489 olgudan, nakil dönemi veya sonrasında nörolojik bulgu gelişen ve nöroradyolojik görüntüleme yapılan 91 (%18,6) olgu alındı.

4.1. Olguların Demografik Özellikleri

Olguların 42 (%46,2)'si kız, 49 (%53,8)'u erkek idi. Erkek olguların 23 (%48,9)'ü radyolojik bulgu saptanan grupta yer alırken, kızların da 24 (%51,1)'ü bu grupta yer almaktaydı.

HKHN sonrası nörolojik bulgu gelişen ve nöroradyolojik görüntüleme yapılan tüm olguların yaş ortalaması $9 \pm 0,56$ yaş idi. Radyolojik bulgusu olan olguların yaş ortalaması $8,9 \pm 0,81$ yaş, radyolojik bulgu saptanmayan olguların yaş ortalaması ise $9,2 \pm 0,79$ yaş idi. Radyolojik bulgu saptanan ve saptanmayan olgular yaş açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

HKHN yapılan olguların tanılara göre dağılımı incelendiğinde; 17 (%18,7) ALL, 8 (%8,8) AML, 5 (%5,5) KML, 1 (%1,1) lenfoma, 2 (%2,2) nöroblastom, 4 (%4,4) myelodisplastik sendrom (MDS), 16 (%17,6) talasemi major, 4 (%4,4) metabolik hastalık, 19 (%20,9) aplastik anemi, 7 (%5) immün yetmezlik, 3 (%3,3) hemofagositik lenfositosis (HLH), 5 (%5,5) diğer selim hastalıklar şeklinde idi. Tanılara göre radyolojik bulgu saptanma sıklığına bakıldığında en fazla ALL (%23,4) tanılı hastalarda, ikinci sıklıkta ise talasemi major (%21,3) ve aplastik anemi (%21,3) tanılı hastalarda nöroradyolojik görüntülemelerde pozitif bulgu saptandı.



Grafik 4.1. Tanıların dağılımı.

4.2. Nakil Öncesi Özellikleri ile İlgili Bulgular

4.2.1. Nakil öncesi nörolojik bulgu varlığı

HKHN uygulanmış 91 olgudan sadece 4 (%4,4) olguda nakil öncesi nörolojik bulgu mevcuttu. Radyolojik bulgu saptanan 47 olgudan 3 (%6,4)'ünde, radyolojik bulgu saptanmayan 44 olgudan da 1 (%2,3)'inde nakil öncesi nörolojik bulgu mevcuttu. Nakil öncesi nörolojik bulgu varlığı ile radyolojik bulgu pozitifliği karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$).

4.2.2. İntratekal tedavi öyküsü

Olguların 30 (%33)'unda intratekal tedavi öyküsü mevcuttu. Radyolojik bulgu saptanan 47 olgudan 15 (%31,9)'inde, radyolojik bulgu saptanmayan 44 olgunun da 15 (%34,1)'inde intratekal tedavi öyküsü mevcuttu. İntratekal tedavi öyküsü ile radyolojik bulgu pozitifliği karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$).

4.2.3. Santral Sinir Sistemi (SSS) Radyoterapi (RT) öyküsü

HKHN yapılan 91 olgudan 10 (%11) olguda SSS'ne RT öyküsü mevcuttu. Radyolojik bulgu saptanan 47 olgudan 6 (%12,8)'sında, radyolojik bulgu saptanmayan 44 olgudan da 4 (%9,3) olguda SSS'ne RT öyküsü mevcuttu. SSS'ne RT öyküsü ile radyolojik bulgu pozitifliği karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$).

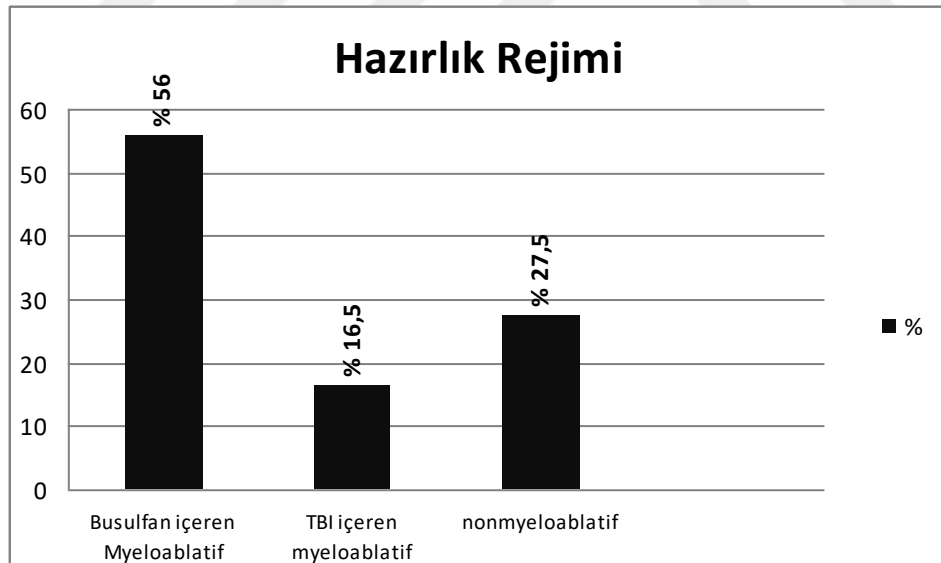
4.3. Nakil Özellikleri ile İlgili Bulgular

4.3.1. Nakil tarihi ile nörolojik bulgu oluşana kadar geçen süre

Olguların HKHN yapıldıktan nörolojik bulgu gelişene kadar geçen ortalama süre $87,4 \pm 14,4$ gün olarak hesaplandı.

4.3.2. Transplantasyon öncesi kullanılan hazırlık rejimi:

Hazırlık rejiminde olguların 51 (%56)'inde busulfan içeren myeloablatif rejim, 15 (%16,5)'inde TVI içeren myeloablatif rejim ve 25 (%27,5)'inde non-myeloablatif rejim kullanıldı. Hazırlık rejimi ile radyolojik bulgu pozitifliği arasındaki ilişki değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).



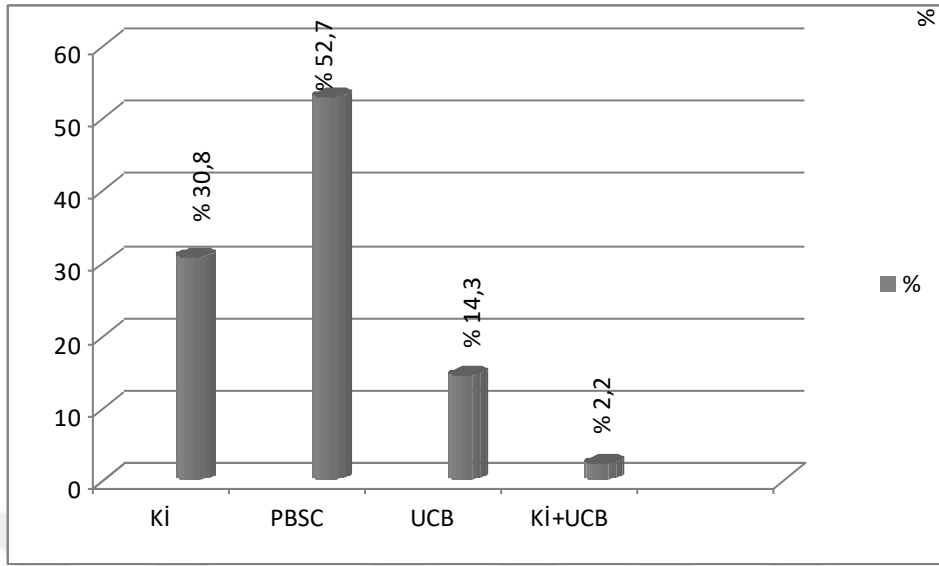
Grafik 4.2. HKHN'de kullanılan hazırlık rejimi dağılımı.

4.3.3. Nakilde kullanılan kök hücre kaynağı

Kök hücre kaynağı olarak, olguların 30 (%33)'unda kemik iliği, 48 (%52,7)'inde dolaşan kan kaynaklı kök hücre ve 13 (%14,3) olguda kordon kanı kullanıldı. Kök

hücre kaynağı ile radyolojik bulgu pozitifliği arasındaki ilişki değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).





Grafik 4.3. HKHN’de kullanılan kök hücre kaynakları.

4.3.4. Verici durumu

HKHN’de, 48 (%52,8) olguda doku grubu uyumlu akraba dışı donör (MUD), 27 (%29,7)’sinde doku grubu uyumlu kardeş donör (MSD), 8 (%8,8)’inde doku grubu uyumlu aile içi donör (MFD), 2 (%2,2)’sinde doku grubu uyumsuz akraba dışı (MMUD) donörden toplanan kök hücreler kullanıldığı saptandı. Kalan 6 olgudan 4 (%4,4)’üne haploidentik nakil, 2 (%2,2) olguya da otolog kök hücre nakli yapıldığı saptandı.

4.3.5. Greft versus host hastalığında kullanılan profilaktik tedavi

Greft versus host hastalığı profilaksisinde olgular CNI (CsA veya FK506) alan veya bu ilaçlardan herhangi birini almayanlar olarak 2 gruba ayrıldı. Buna göre olguların 74 (%81,3)’ünün CNI aldığı, 17 (%18,7) olgunun da bu tedavilerden herhangi birini almadığı saptandı. CNI alan ve almayan gruplarda radyolojik bulgu pozitifliği açısından yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

4.3.6. Engraftman durumu

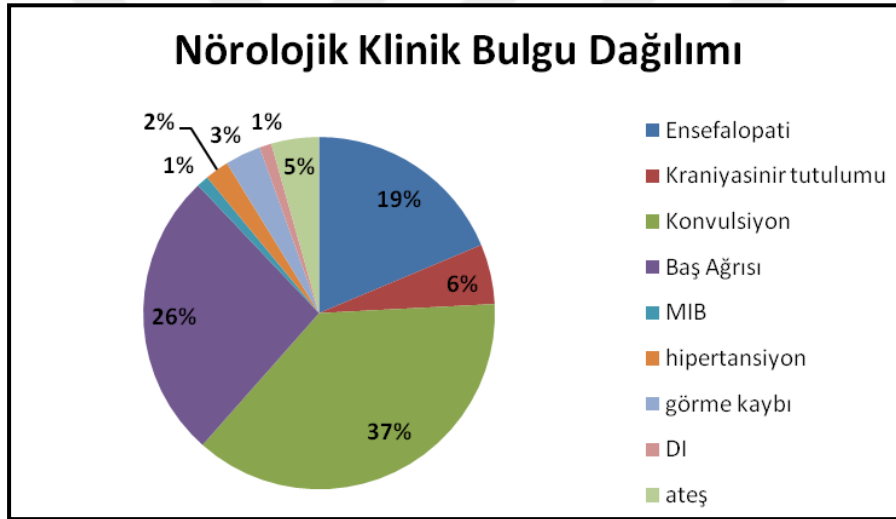
Engraftman olan 76 olgunun 41’inde (%53,9) radyolojik bulgu pozitif iken engraftman olmayan 15 olgunun ise 6’sında (%40) radyolojik bulgu pozitif idi. Bu iki

grup arasında radyolojik bulgu pozitifliği açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

4.4. Nakil Sonrası Görülen Nörolojik Komplikasyonların Değerlendirilmesi

4.4.1. Nörolojik klinik bulgular

Olgular nörolojik klinik bulguları açısından incelendiğinde 17 (%18,7) olguda ensefalopati, 5 (%5,5)'inde kranyal sinir tutulumu, 34 (%37,4)'ünde konvulsiyon, 24 (%26,4)'ünde baş ağrısı, 1(%1,1) olguda meningeal irritasyon bulgusu, 2 (%2,2)'sinde hipertansiyon, 3 (%3,3) olguda ani görme kaybı, 4 (%4,4)'ünde ateş ve 1 (%1,1) olguda da diabet insipidus varlığı nedeni ile nöroradyolojik görüntüleme yapıldığı saptandı. En sık saptanan nörolojik klinik bulgu konvulsiyon olup, baş ağrısı ikinci sıklıkta görülmekteydi.

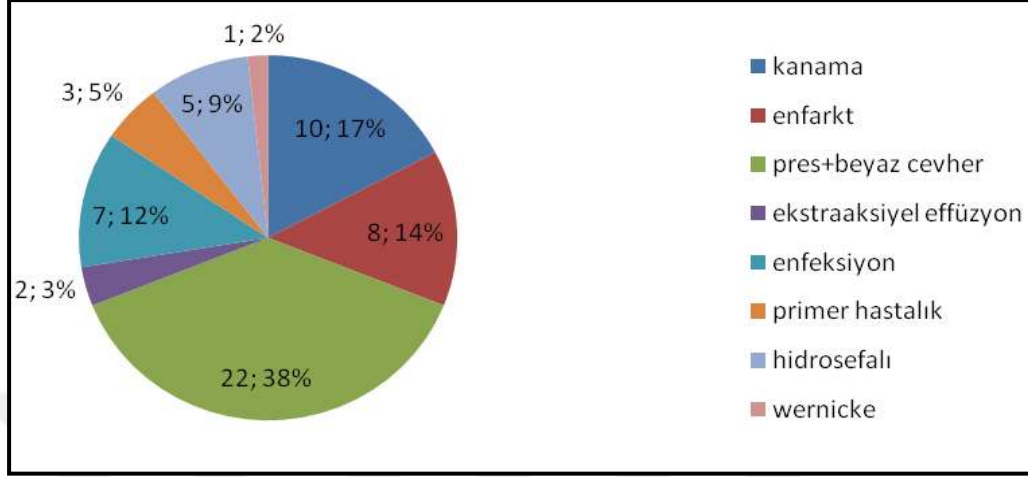


Grafik 4.4. Nörolojik klinik bulgu dağılımı.

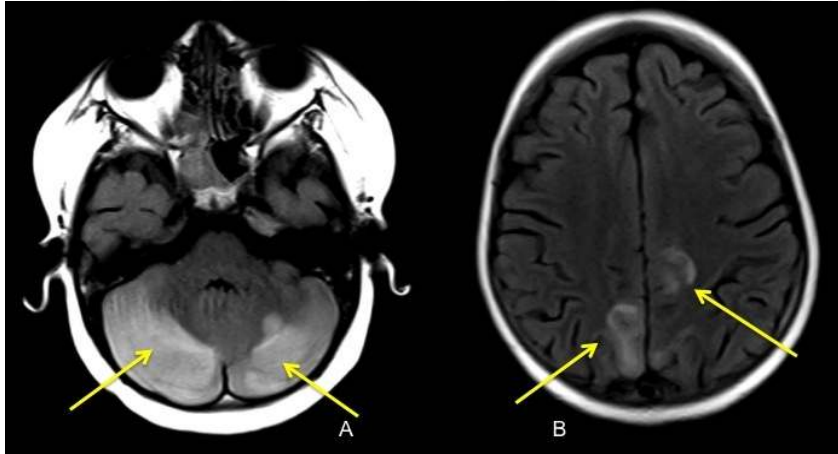
4.4.2. Radyolojik bulgular

Olgular radyolojik bulgu saptananlar ve saptanmayanlar olarak iki gruba ayrıldı. Buna göre olguların 47 (%51,6)'sinde radyolojik bulgu saptanırken, 44 (%48,3)'ünde radyolojik bulgu saptanmadı. Radyolojik bulgu pozitif saptanan bazı olgularda birden fazla radyolojik bulgu mevcuttu. Buna göre radyolojik bulgu saptanan 47 olguda radyolojik bulgu dağılımına bakıldığında en sık saptanan bulgu 22 (%46,8) bulgu ile beyaz cevher tutulumu idi. Bunların da 18 (%81,8)'ini PRES oluşturmaktaydı (Resim 4.1). İkinci sıklıkta ise 10 (%21,2) adet kanama bulgusu saptandı. Diğer bulgulara bakıldığında; 8 (%17) enfarkt, 7 (%14,8) enfeksiyon bulguları (Resim 4.2 ve 4.3), 5

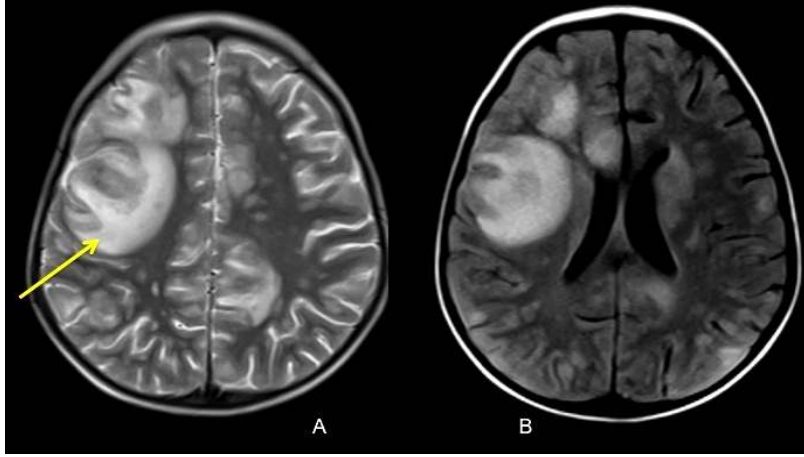
(%10,6) hidrocefali, 3 (%6,38) primer hastalık tutulumu, 2 (%4,2) ekstraaksiyel effüzyon (Resim 4.4) ve 1 (%2,1) tane de Wernicke ensefalopatisi (Resim 4.5) radyolojik bulguları saptandı.



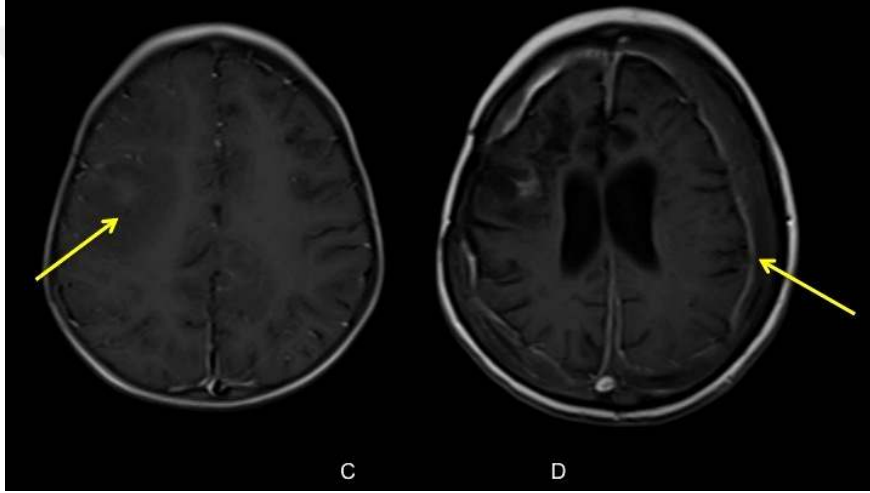
Grafik 4.5. Radyolojik bulguların dağılımı.



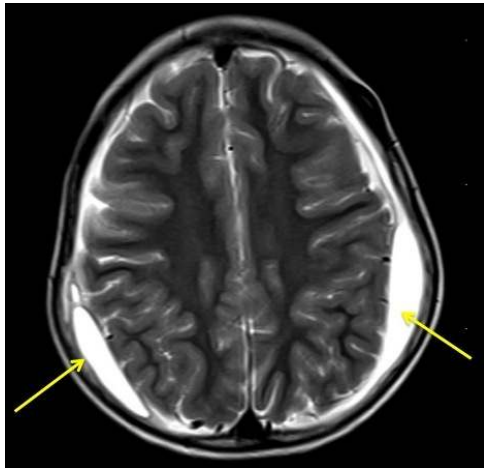
Resim 4.1. PRES tanılı olguda MRG kesitlerinde serebellar (a) ve her iki frontoparietal alanlardaki (b) intensite artışları izleniyor.



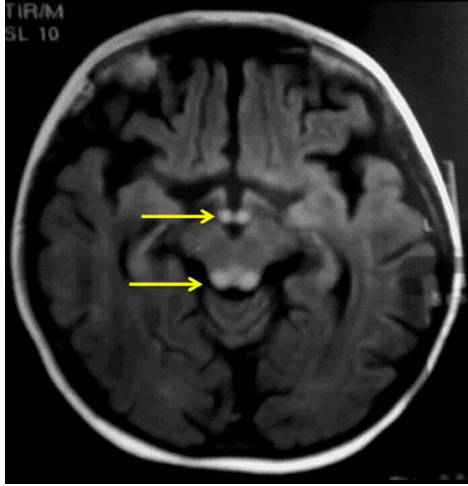
Resim 4.2. Toksoplazmozis tanılı olgunun MRG kesitlerinde lezyonlara ait intensite artışları izleniyor. En büyük çaplı lezyon sağ frontal lob yerleşimlidir (ok).



Resim 4.3. Toksoplazmozis tanılı olgunun kontrastlı kesitinde (c) en büyük lezyondaki zayıf kontrastlanma izleniyor (ok, c). Aynı olgunun uzun dönem takip MRG kesitinde belirgin serebral atrofi bulguları ile serebral hemisferleri çevreleyen subdural efüzyon (ok, d) ve dural kontrastlanma mevcut.



Resim 4.4. Bilateral subdural efüzyon gelişen olguda her iki paryetal bölgedeki ekstraaksiyel sıvı intensiteleri (oklar) izleniyor.



Resim 4.5. Wernicke ensefalopatisi tanılı olguda, transvers FLAIR MRG kesitinde mamiller cisim ve mezensefalon dorsalindeki intensite artışları izleniyor.

4.4.3. Nörolojik tanılar

Nörolojik komplikasyon gelişen 91 olgunun 47 (%51,6)'si, klinik ve radyolojik bulguları ile değerlendirildiğinde nörolojik tanı aldı. Nörolojik tanı dağılımı değerlendirildiğinde 18 (%19,8) olgu PRES, 10 (%11) olgu intrakranyal kanama, 8 (%8,8) olgu SSS enfeksiyonu, 4(%4,4) olgu serebrovasküler enfarkt, 3 (%3,3) olgu primer hastalığın SSS tutulumu, 1 (%1,1) olgu subdural effüzyon, 1 (%1,1)'i Wernicke Ensefalopatisi, 1(%1,1) olgu Myastenia Gravis, 1(%1,1) olgu ise hidrosetali tanısı aldı.

4.5. Nakil Sonrası İzlem

4.5.1. Son durum değerlendirmesi

Nakil yapılan ve nörolojik komplikasyon gelişen olgulardan 48 (%52,7)'inin öldüğü saptandı. Altı (%6,6) olgu ise takipten çıktığı için son durum değerlendirilmesi yapılamadı. Kaybedilen olgularda ölüm nedenlerinin SSS komplikasyonlarına bağlı olup olmadığı değerlendirildi. Radyolojik bulgusu pozitif ve negatif olgularda SSS komplikasyonlarına bağlı ölüm oranları karşılaştırıldı ve radyolojik bulgu pozitif olgularda SSS komplikasyonuna bağlı kaybedilme oranı anlamlı olarak daha fazla saptandı ($p < 0,05$) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Ölüm nedenleri ile radyolojik bulgu ilişkisi.

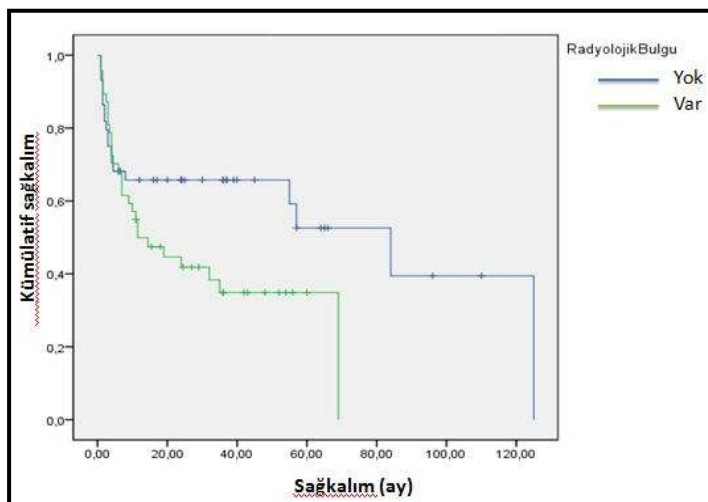
	SSS komplikasyonu nedeni ile kaybedilen olgular n (%)	SSS komplikasyon dışı nedenler ile kaybedilen olgular n (%)
Radyolojik bulgu pozitif	8 (%27,6)	21 (%72,4)
Radyolojik bulgu negatif	0	19 (%100)

4.5.2. Nörolojik sekel varlığı açısından değerlendirme

Yaşayan olgular nörolojik sekel varlığı açısından değerlendirildi. Sadece 2 olguda nörolojik sekel geliştiği saptandı. Bu olgulardan biri hidrosefali gelişen olgu, diğeri ise toxoplasma ensefalitine ikincil yaygın serebral hasar gelişen diğeri idi. Nörolojik sekel gelişimi ile radyolojik bulgu varlığı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

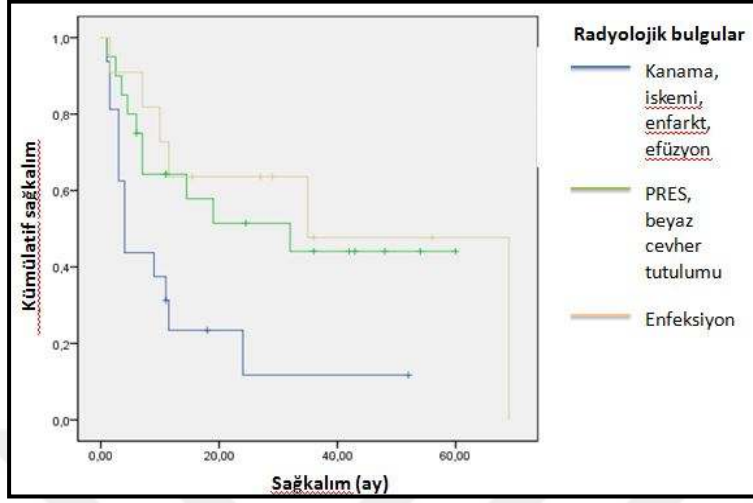
4.5.3. Sağkalım değerlendirmesi

HKHN yapılmış ve nörolojik komplikasyon gelişmiş olguların genel sağkalım süresi $52,5 \pm 7,2$ ay olarak hesaplandı. Radyolojik bulgu varlığına göre genel sağkalım değerlendirildiğinde radyolojik bulgu saptanan grupta $30,5 \pm 4,5$ ay, radyolojik bulgu saptanmayan grupta ise $68,6 \pm 10,1$ ay olarak hesaplandı. Radyolojik bulgu varlığının sağ kalım sürelerini anlamlı olarak azaltmaktaydı ($p < 0,05$).

**Grafik 4.6.** Radyolojik bulgu pozitifliğine göre sağkalım analizleri

Saptanan radyolojik bulgular serebrovasküler komplikasyonlar (kanama, iskemi, enfarkt), beyaz cevher tutulumu (PRES dahil) ve enfeksiyonlar olarak 3 gruba

ayrılarak incelendiğinde en düşük sağkalım sürelerinin serebrovasküler komplikasyon grubunda olduğu görüldü ($p < 0,05$).



Grafik 4.7. Radyolojik bulgu gruplarına göre sağkalım analizleri.

5. TARTIŞMA

HKHN, çocukluk çağıının birçok malign ve selim hematolojik hastalıkları ile bazı doğumsal hastalıklarda kür sağlayabilen bir tedavi yöntemidir. HKHN immünolojisinin daha iyi anlaşılmış olmasına, GVHH profilaksisindeki gelişmelere, daha iyi bir destek tedavi verilmesine karşın hala HKHN ile ilgili mortalite ve morbidite önemli bir sorun oluşturmaya devam etmektedir. Günümüzde çocukluk çağı malign hastalıklarında sağkalım oranlarının artmış olmasının nedeni HKHN'nin daha yüksek oranda uygulanabiliyor olmasıdır. HKHN yapılan olgu sayısının artmış olması da nakile bağlı olarak oluşan komplikasyonlar ile daha çok karşılaşmamıza neden olmaktadır.

Nörolojik komplikasyonlar, transplantasyon ile ilişkili morbidite ve mortaliteyi arttırmaları nedeni ile önemlidirler. Mortalitesi yüksek bir hastalığa HKHN ile kür sağlanırken oluşan komplikasyonlar ve oluşturduğu kalıcı hasarlar nedeni ile yaşam kalitesinde belirgin bir azalma görülebilir. Özellikle SSS komplikasyonları hasta açısından çok daha dramatik bir sonuç oluşmasına neden olabilir. HKHN sonrası oluşabilecek komplikasyonlar açısından dikkatli bir takip, erken tanı, doğru yönetim ve erken tedavi ile morbidite ve mortalite azaltılabilir.

Çalışmamızda nörolojik bulguların görülme zamanı, nakilden sonra ortalama 82 gün olarak saptandı. En erken oluşan komplikasyon nakilden 1 gün sonra, en geç oluşan ise 912 gün sonra idi. Yapılan başka bir çalışmada bu süreç, en erken nakilden sonra 22. gün ve en geç 912. gün olarak belirtilmişti (94). Komplikasyonlar oldukça geç dönemlerde ortaya çıkabildiğinden mümkün olduğunca uzun dönem yakın ve dikkatli bir takip önerilmektedir. Bizim çalışmamızda da nakilden sonra 912. günde bile komplikasyonların oluştuğunun saptanması bu öneriyi desteklemekte idi.

Yapılan çalışmalarda HKHN sonrası en sık görülen nörolojik bulgu konvulsiyon olarak belirtilmiştir. Transplantasyon yapılan olguların %6,9-11,7'sinde, nörolojik komplikasyon oluşan olguların ise %52,6 - 75,0'inde konvulsiyon görülmektedir (94, 95). HKHN sonrası görülen konvulsiyonlar yüksek mortalite oranları ile seyretmektedir (96). Erişkin hastalarda yapılan bir çalışmada allojenik HKHN sonrası konvulsiyon geçiren olgularda benzer mortalite oranları saptanmıştır (95). Bizim çalışmamızda da nörolojik bulgular açısından 91 olguyu değerlendirdiğimizde, olgularda 34 hasta ile en sık konvulsiyon ve ikinci sıklıkta da 24 hasta ile baş ağrısı nedeni ile nöroradyolojik görüntüleme yapıldığını saptadık. Nörolojik bulgu gelişen 11 hastadan oluşan bir çalışmada en sık görülen nörolojik bulgu 7 hasta ile konvulsiyon olup, bunu 4 hasta ile kranyal sinir felçleri takip etmekte idi (77). Başka bir çalışmada 12 olgu değerlendirilmiş ve 9 hasta ile en sık görülen nörolojik bulgu konvulsiyon olarak saptanmıştır (78). Bizim çalışmamızdaki olguların yakınmaları da literatürdekilere benzerlik göstermektedir.

Konvulsiyon geçiren olgularda nöroradyolojik görüntüleme açısından yapılan bir çalışmada 28 olgudan 26'sına görüntüleme yapılmış ve konvulsiyon etiyolojisinde elektrolit imbalansı düşünülen bir olgu ile busulfan veya dimetil sülfoksit (DMSO) toksisitesi düşünülen bir olgu ile toplam iki olgu dışında beyin BT ve/veya beyin MRG'de radyolojik bulgu saptandığı belirtilmiştir (96). Bizim çalışmamızda da konvulsiyon geçiren 34 olgunun 22 (%46,8)'sinde radyolojik bulgu saptandı. Baş ağrısı ikinci sıklıktaki nörolojik değerlendirme nedeni olup, nöroradyolojik görüntüleme yapılan 24 olgunun ise sadece 6 (%12,8)'sında pozitif bulgu saptanmıştır.

Çalışmamızda olguların nakil öncesi SSS'ne yönelik aldıkları tedavilerin radyolojik bulgu pozitifliğine etkisi de değerlendirilmiştir. Özellikle intratekal tedavi uygulanmış olması ve SSS'ne radyoterapi öyküsü dikkate alındı. Radyolojik bulgu

pozitifliği açısından IT tedavi alan olgular ile almayan olgular arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$). Benzer şekilde radyolojik bulgu pozitifliği açısından SSS'ne RT alan olgular ile almayan olgular arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$). Olguların RT veya IT tedavi alma zamanından HKHN'ne kadar geçen süre, RT'de uygulanan ışın dozu, IT tedavi sayısı ve kullanılan kemoteropatikler gibi parametreler bu çalışma kapsamında değerlendirilmeye alınmadı. Literatürde Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) tanısı ile intratekal metotrexate (ITMTX), sistemik yüksek doz methotrexate tedavisi (SYDMTX) ve/veya SSS'ne RT alan olgular ile yapılan bir çalışmada olgular ITMTX ve SYDMTX alanlar (grup A), SSS'ne RT ve ITMTX ve SYDMTX alanlar (grup B) ile ITMTX ve SSS'ne RT alanlar (grup C) olarak üç grup altında değerlendirilmiş ve bu olgulara nöroradyolojik görüntüleme ve nöropsikolojik testler uygulanmış. 118 hastanın 61 (%51,7)'ine kranyal görüntüleme yapılmış. Bu olgulardan 15 (%38,5)'i grup A, 23 (%56,1)'ü grup B, 23 (%60,5)'ü ise grup C'de yer aldığı görülmüş. SSS değişiklikleri görülen bu olgulara yapılan nöropsikolojik test sonuçları ise düşük saptanmış. Sonuç olarak her üç tedavi de SSS'ni etkilemekle birlikte, SSS'ne RT uygulanması yalnız kemoterapi alan hastalara göre beyinde morfolojik değişiklikler oluşması açısından çok daha fazla risk oluşturduğu öne sürülmüştür (97). Bizim çalışmamızda ise SSS radyoterapi uygulanmasının radyolojik bulgu pozitifliği açısından farklılık yaratmadığı görülmektedir. Bunun nedeninin muhtemelen verilen RT dozları ve uygulama sonrası geçen süreler açısından grup içi heterojenite olmasına bağlanabilir. RT dozu, uygulama sonrası süre gibi parametreler olgu bazında ayrı olarak ele alınıp değerlendirilmemiştir.

HKHN'de GVHH profilaksisi ve/veya tedavisinde immunsupresif ilaçlar kullanılmaktadır. Bunlardan özellikle birer kalsinörin inhibitörü (CNI) olan CsA ve FK 506 sıklıkla kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda CsA'ya bağlı nörotoksisite %20-40 arasında görülmektedir. En sık görülen nörolojik komplikasyon tremor, en ciddi nörolojik komplikasyon ise PRES'dir (98). Serum ilaç düzeylerinin yüksek olması toksisiteyi arttırmakla birlikte normal serum düzeyinde de nörolojik komplikasyonlar görülebilir. HKHN sonrası konvulsiyon geçiren ve/veya ani görme kaybı gelişen ve CNI kullanmakta olan hastalarda PRES akla gelmelidir. Yapılan çalışmalarda, CNI kullanan, allojenik HKHN yapılmış olgularda PRES görülme sıklığı

%5,9-7,2 olarak saptanmıştır (99). Başka bir çalışmada HKHN sonrası nörolojik komplikasyon gelişen 11 olgunun 6 (%54,5)'sı PRES tanısı almıştı (77). Bizim çalışmamızda da 18 (%39,1) olgu PRES tanısı aldı. Bu olguların hepsi CNI kullanmakta idi. Fakat nörolojik bulgu gelişen dönemdeki serum ilaç düzey kayıtlarının yetersizliği nedeni ile ilaç düzeyleri ile karşılaştırma yapılamadı. PRES tanısı alan olgularımızda en sık görülen bulgu konvulsiyon idi. Bir olguda ani görme kaybı mevcuttu. Olguların hepsinde radyolojik bulgu saptandı. CNI, PRES etyolojisinde önemli bir yere sahip olması ve her PRES vakasında radyolojik bulgu saptanmasına rağmen bizim çalışmamızda radyolojik bulgu pozitifliği açısından CsA, FK 506 kullanan ve kullanmayan olgular arasında karşılaştırma yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Literatürde hazırlık rejiminde kullanılan TVI, busulfan ve non-myeloablatif rejimlerin nörolojik komplikasyonlar ile ilişkisini inceleyen çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada yüksek doz TVI, HKHN sonrası ilk 100 günlük dönemde nörolojik komplikasyonlar için istatistiksel anlamlı olarak ($p=0,0008$) yüksek risk oluşturduğu saptanmış (100). Başka bir çalışmada hazırlık rejiminde kullanılan busulfanın, nörotoksisitesi nedeni ile nörolojik komplikasyon gelişmesi açısından risk oluşturduğu belirtilmiş (101). Fakat bizim çalışmamızda TVI veya busulfan içeren myeloablatif rejim, non-myeloablatif rejim ile radyolojik bulgu pozitifliği karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$). TVI alanlarda da radyolojik bulgu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin saptanmaması beklenmedik bir sonuç olarak karşımıza çıktı. Ancak daha önce belirtilen çalışmanın erişkin grupta olduğu göz önünde bulundurulursa, TVI ve myeloablatif rejimlerin çocukluk çağında nörolojik komplikasyonlar açısından erişkinlerdeki kadar risk oluşturmadığı konusunda spekülasyon yapılabilir. Çocuk yaş grubunda yapılan başka bir çalışmada yüksek doz TVI'nın nörolojik komplikasyonlar açısından risk oluşturmadığının saptanmış olması bizim sonuçlarımızı destekler niteliktedir (92)

Nötrofil engraftmanının olmaması enfeksiyonlar açısından, trombosit engraftmanı olmaması ise kanama açısından risk oluşturmaktadır. Enfeksiyonların bir kısmı, intrakranial kanamaların ise hemen hepsinde radyolojik bulgu saptanması

beklenebilir. Fakat bizim çalışmamızda engraftman olmamasının radyolojik bulgu pozitifliğini artırmadığı saptanmıştır ($p > 0,05$).

Yapılan çalışmalarda, allojenik ve akraba dışı vericiler ile yapılan HKHN sonrası nörolojik bulguların görülme sıklığı daha fazla saptanmış ve transplantasyon ilişkili morbidite ve mortalite için de yüksek risk oluşturduğu belirtilmiştir (77,78). Bunun sebebi olarak da akraba dışı veya doku grubu uyumsuz vericiler ile yapılan nakillerde kullanılan yoğun immunsupresyon tedavisi, sık kullanılan immunsupresif ajanlardan CNI'nin nörotoksik etkinin risk faktörlerinden olabileceği düşünülmektedir (92). Bizim çalışmamızda ise donör çeşitliliğinin fazla olması nedeni ile gruplardaki olgu sayısı, verici durumu ile radyolojik bulguların karşılaştırılması açısından istatistiksel değerlendirme yapılabilmesi için yeterli olmamıştır.

Nakillerde kök hücre kaynağı olarak DKKKH, Kİ ve KK olmak üzere 3 ürün kullanıldı. Literatürde kök hücre kaynağının da nörolojik komplikasyon gelişmesinde önemli bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (77,92). Yapılan bir çalışmada kordon kanı kullanımı, kemik iliği kullanımı ile karşılaştırıldığında kordon kanının nörolojik komplikasyon gelişmesinde daha fazla risk oluşturduğu saptanmış (92). Bu da, KK nakillerinde enfeksiyon riskinin fazla olması ve geç engraftman nedeni ile hemorajik komplikasyonların daha fazla olması şeklinde açıklanmıştır (92). Bizim çalışmamızda ise 3 kök hücre kaynağı radyolojik bulgu saptanması açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$). Kordon kanı kullanılması, radyolojik bulgu pozitiflik riskini arttırmıyordu.

Çalışmamızda kaybedilen olguların ölüm sebeplerinin SSS komplikasyonuna bağlı olup olmadığı değerlendirildi. Radyolojik bulgusu pozitif ve negatif olgularda SSS komplikasyonlarına bağlı ölüm oranları karşılaştırıldı ve radyolojik bulgu pozitif olgularda SSS komplikasyonuna bağlı kaybedilme oranı anlamlı olarak daha fazla saptandı ($p < 0,05$). Literatürde nörolojik komplikasyonların mortaliteyi arttırdığı belirten çalışmalar bulunmaktadır fakat radyolojik bulgu pozitifliği ile mortalite arasındaki ilişkiyi gösteren çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızın bu sonucu ile literatüre katkıda bulunacağını düşünmekteyiz.

Radyolojik bulgu varlığının sağkalıma etkisi değerlendirildiğinde, genel sağkalım süresinin radyolojik bulgu pozitif saptanan olgularda, saptanmayan olgulara göre anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı ($p < 0,05$). Literatürde erişkin ve

çocukluk çağında radyolojik bulgu pozitifliğinin sağkalıma etkisini değerlendiren bir çalışmada, radyolojik bulgu varlığı ve yokluğunun sağkalım süresine etkisi gösterilememiştir (102). Aynı çalışmada serebrovasküler komplikasyonların mortalite oranını anlamlı olarak arttırdığı saptanmış ($p < 0,05$). Biz de çalışmamızda, radyolojik bulguları serebrovasküler komplikasyonlar (kanama, iskemi, enfarkt), beyaz cevher tutulumu (PRES dahil) ve enfeksiyonlar olarak 3 gruba ayırdık. Bu grupların sağkalıma etkisi karşılaştırıldığında bizim çalışmamızda da serebrovasküler bulguların en düşük sağkalım gösteren grup olduğu görüldü. Bu fark istatistiksel olarak da anlamlı idi ($p < 0,05$). Çalışmamız, literatürde çocukluk çağında radyolojik bulgu pozitifliğinin sağkalımı anlamlı olarak azalttığını gösteren ilk çalışma özelliğini göstermektedir.

Sonuç olarak HKHN yapılan olgularda nörolojik komplikasyonlar nadir değildir. Bu olgularda nöroradyolojik değerlendirme mümkün olduğunca erken dönemde yapılmalıdır. Bu olguların yönetiminde radyolojik pozitif bulgu varlığının, özellikle serebrovasküler komplikasyonlara ait pozitif radyolojik bulguların sağkalımı belirgin derecede azaltılabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

6. SONUÇLAR

1. HKHN yapılmış ve nörolojik komplikasyon gelişmiş olguların genel sağkalım süresi ortalama $52,5 \pm 7,2$ ay olarak hesaplandı. Radyolojik bulgu varlığına göre genel sağkalım süresi değerlendirildiğinde radyolojik bulgu saptanan grupta $30,5 \pm 4,5$ ay, radyolojik bulgu saptanmayan grupta ise $68,6 \pm 10,1$ ay olarak hesaplandı. Radyolojik bulgu varlığının sağ kalım sürelerini anlamlı olarak azaltmakta olduğu saptandı ($p < 0,05$).
2. Saptanan radyolojik bulgular serebrovasküler komplikasyonlar (kanama, iskemi, enfarkt), beyaz cevher tutulumu (PRES dahil) ve enfeksiyonlar olarak 3 gruba ayrılarak incelendiğinde en düşük sağkalım sürelerinin serebrovasküler komplikasyon grubunda olduğu görüldü ($p < 0,05$).
3. Kaybedilen olgularda ölüm nedenlerinin SSS komplikasyonlarına bağlı olup olmadığı değerlendirildi. Radyolojik bulgusu pozitif ve negatif olgularda SSS komplikasyonlarına bağlı ölüm oranları karşılaştırıldı ve radyolojik bulgu pozitif olgularda SSS komplikasyonuna bağlı kaybedilme oranı anlamlı olarak daha fazla saptandı ($p < 0,05$).
4. Cinsiyet ve yaş gibi demografik veriler ile radyolojik bulgu pozitifliği karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p > 0,05$).
5. Nakil öncesi özelliklerinden HKHN öncesi nörolojik bulgu varlığı, intratekal tedavi öyküsü, SSS'ne RT öyküsü ile radyolojik bulgu pozitifliği karşılaştırıldığında bu özelliklerin radyolojik bulgu pozitifliğine etkisi olmadığı görüldü ($p > 0,05$).
6. Olguların HKHN yapıldıktan nörolojik bulgu gelişene kadar geçen ortalama süre $87,4 \pm 14,4$ gün olarak hesaplandı. En kısa süre 1 gün, en uzun süre ise 912. gün idi. HKHN'den yıllar sonra da nörolojik komplikasyon gelişebileceği görüldü.
7. Nakil öncesi kullanılan hazırlık rejimleri değerlendirildiğinde, nörotoksik etkisi bilinen busulfan içeren myeloablatif rejimler, yine SSS'ne toksik etkisi bilinen TVI içeren myeloablatif rejimler ve non-myeloablatif rejimler ile radyolojik bulgu pozitifliği karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$).

8. Nakilde kullanılan kök hücre kaynakları ile radyolojik bulgu pozitifliği karşılaştırıldığında, kök hücre kaynak türünün radyolojik bulgu pozitifliğine etkisi olmadığı görüldü ($p > 0,05$).
9. Greft verus host hastalığı profilaksisinde kullanılan ve nörotoksik etkileri bilinen, birer CNI olan CsA veya FK506 alan olgular ile almayan olgular radyolojik bulgu pozitifliği açısından karşılaştırıldığında CNI alanlar ile radyolojik bulgu pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki belirlenemedi ($p > 0,05$).
10. Olguların engraftman durumu değerlendirildiğinde, engraftman olmaması ile radyolojik bulgu pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p > 0,05$).
11. Nörolojik klinik bulgu dağılımı değerlendirildiğinde en sık saptanan bulgunun 34 (%37,4) olgu ile konvülsiyon olduğu görüldü. Bunu ikinci sıklıkta 24 (%26,4) olgu ile baş ağrısı takip etmekteydi.
12. Radyolojik bulgu saptanan 47 olguda radyolojik bulgu dağılımına bakıldığında en sık saptanan bulgu 22 (%46,8) bulgu ile beyaz cevher tutulumu idi. Bunların da 18 (%81,8)'ini PRES oluşturmakta idi. İkinci sıklıkta ise 10 (%21,2) adet kanama bulgusu saptandı.
13. Nörolojik tanı dağılımı değerlendirildiğinde, en sık saptanan nörolojik tanı 18 (%19,8) olgu ile PRES, ikinci sıklıkta ise 10 (%11) olgu ile intrakranyal kanama idi.
14. Yaşayan hastalar nörolojik sekel gelişimi açısından değerlendirildiğinde radyolojik bulgu varlığının nörolojik sekel gelişimine etkisi gösterilemedi ($p > 0,05$).

7. ÖZET

HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI SANTRAL SİNİR SİSTEMİ KOMPLİKASYONLARI ve RADYOLOJİK BULGULARIN SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Hematopoetik Kök Hücre Nakli (HKHN), çocukluk çağının birçok malign ve benign hematolojik hastalıkları, çeşitli metabolik hastalıklar, immun yetmezlikler, çeşitli genetik ve otoimmun hastalıklarının tedavisinde giderek artan sıklıkta kullanılmakta olan ve kür sağlayan bir tedavi yöntemidir. Yapılan çalışmalar HKHN sonrası %11-59 sıklıkta santral sinir sistemi komplikasyonu geliştiğini göstermektedir. Erken tanı, tedavi ve başarılı bir hasta yönetiminin sağkalım üzerine etkisi büyüktür. Erken tanıda radyolojik görüntüleme önemli role sahiptir.

Merkezimizde kök hücre nakli yapılan hastalarda santral sinir sistemi komplikasyonları ve pozitif radyolojik bulguların sağ kalıma etkisinin değerlendirilmesini sağlayan bu çalışma ile erken tanı, tedavi ile nakil ile ilişkili morbidite ve mortalitenin azaltılmasına katkıda bulunması hedeflenmektedir.

Çalışmaya Ağustos 1998 – Ocak 2014 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kemik İliği Transplantasyon Ünitesinde, HKHN yapılan 489 olgudan, nakil dönemi veya sonrasında nörolojik bulgu gelişen ve nöroradyolojik görüntüleme yapılan 91 (%18,6) olgu alındı. Veriler geriye dönük olarak incelendi.

Olgular, radyolojik bulgu saptanan ve saptanmayan olmak üzere iki gruba ayrıldı. Kırk yedi (%51,6) olguda radyolojik bulgu saptanırken, 44 (%48,3)'ünde radyolojik bulgu saptanmadı.

Cinsiyet, yaş, nakil öncesi nörolojik bulgu varlığı, intratekal tedavi öyküsü, SSS'ne RT öyküsü ile radyolojik bulgu varlığı açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Olguların HKHN yapıldıktan nörolojik bulgu gelişene kadar geçen ortalama süre $87,4 \pm 14,4$ gün olarak hesaplandı. En kısa süre 1 gün, en uzun süre ise 912. gün idi. HKHN'den yıllar sonra da nörolojik komplikasyon gelişebileceği görüldü.

Nakilde kullanılan hazırlık rejimi, greft versus host hastalığı profilaksisi, kök hücre kaynağı ve engraftman durumu ile radyolojik bulgu varlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

En sık saptanan nörolojik klinik bulgu 34 (%37,4) olgu ile konvulsiyon, en sık saptanan radyolojik bulgu ise 22 (%46,8) bulgu ile beyaz cevher tutulumu idi. Bunların da 18 (%81,8)'ini PRES oluşturmakta idi. En sık saptanan nörolojik tanı 18 (%19,8) olgu ile PRES, ikinci sıklıkta ise 10 (%11) olgu ile intrakranyal kanama idi.

Kaybedilen olgularda ölüm nedenlerinin SSS komplikasyonlarına bağlı olup olmadığı değerlendirildi. Radyolojik bulgusu pozitif ve negatif olgularda SSS komplikasyonlarına bağlı ölüm oranları karşılaştırıldı ve radyolojik bulgu pozitif olgularda SSS komplikasyonuna bağlı kaybedilme oranı anlamlı olarak daha fazla saptandı ($p < 0,05$).

HKHN yapılmış ve nörolojik komplikasyon gelişmiş olguların genel sağkalım süresi ortalama $52,5 \pm 7,2$ ay olarak hesaplandı. Radyolojik bulgu varlığına göre genel sağkalım süresi değerlendirildiğinde radyolojik bulgu saptanan grupta $30,5 \pm 4,5$ ay, radyolojik bulgu saptanmayan grupta ise $68,6 \pm 10,1$ ay olarak hesaplandı. Radyolojik bulgu varlığının sağ kalım sürelerini anlamlı olarak azaltmakta olduğu saptandı ($p < 0,05$). Saptanan radyolojik bulgular serebrovasküler komplikasyonlar (kanama, iskemi, enfarkt), beyaz cevher tutulumu (PRES dahil) ve enfeksiyonlar olarak 3 gruba ayrılarak incelendiğinde en düşük sağkalım sürelerinin serebrovasküler komplikasyon grubunda olduğu görüldü ($p < 0,05$).

Sonuç olarak HKHN yapılan olgularda nörolojik komplikasyonlar nadir değildir. Bu olgularda nöroradyolojik değerlendirme mümkün olduğunca erken dönemde yapılmalıdır. Bu olguların yönetiminde radyolojik pozitif bulgu varlığının, özellikle serebrovasküler komplikasyonlara ait pozitif radyolojik bulguların sağkalımı belirgin derecede azaltılabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar kelimeler: Hematopoietik kök hücre nakli, nörolojik komplikasyon, nöroradyolojik görüntüleme, sağkalım.

8. ABSTRACT

EVALUATION OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM COMPLICATIONS AND RADIOLOGIC FINDINGS ON PATIENT SURVIVAL AFTER HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is a curative treatment which has been increasingly used for the many malign and benign hematologic childhood disorders, metabolic and genetic diseases and immune deficiencies. It has been shown by many studies that central nervous system (CNS) complications are seen in 11-59% of the patients after HSCT. Early diagnosis, treatment and successful management of the patients have remarkable effect on survival. Radiologic evaluation is one of the most important methods in early diagnosis for neurological complications.

We evaluated the relation between positive radiological findings and patient survival among patients who had HSCT in our institution. We aimed to provide information that may be helpful in decreasing HSCT related mortality and morbidity.

We retrospectively evaluated records of all the patients who had HSCT between August 1998 - January 2014. There were total 489 patients who had HSCT in this period and 91 (18,6%) of them had developed neurologic symptoms and neuroradiologic evaluation.

Patients were divided into two groups according to presence of positive radiologic findings. Forty-seven (51,6%) patients had positive findings and 44 (48,3%) patients had no radiologic findings.

Patients' ages, sexes, presence of neurologic finding before HSCT, intrathecal treatment history, CNS radiotherapy history had no significant effect on positive radiological findings.

Mean duration between HSCT and appearance of neurologic symptoms was $87,4 \pm 14,4$ days. Shortest duration was 1 day and longest duration was 912 days. It was noted that neurologic complications could be observed even years after HSCT.

There was no significant effect of preparatory regimen, type of graft versus host disease prophylaxis, source of stem cells, and engraftment status on positive radiologic findings.

Most frequent neurologic complaint was convulsions, which was seen on 34 (37,4%) cases, whereas most frequent radiologic finding was white matter lesions, which was seen on 22 (46,8%) cases. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) accounted for 18 (81,8%) of all white matter lesions. When final neurologic diagnoses were considered, PRES was the most frequent (19,8%) and intracranial bleeding was the second (11%).

In the patients who died after transplantation, the reason of death was also evaluated. In the patients with positive radiologic findings, the ratio of death due to neurologic complications was significantly higher than the patients with no radiologic findings ($p < 0,05$).

The mean patient survival was $52,5 \pm 7,2$ months in patients who had HSCT and developed neurologic complications. Survivals were also evaluated according to presence of radiologic findings. In the group of patients with positive findings, mean survival was $30,5 \pm 4,5$ months, whereas in patients with no findings, mean survival was $68,6 \pm 10,1$ months. The presence of radiologic findings was significantly decreasing the mean survival ($p < 0,05$). When the findings were divided into three groups as cerebrovascular complications (bleeding, ischemia and infarction), white matter involvement (including PRES) and infections, the shortest mean survival was in the cerebrovascular complication group ($p < 0,05$).

In conclusion, neurologic complications are not rare in patients who had HSCT. In these patients, prompt neuroradiologic evaluation is mandatory. In the management of these patients, it should always be kept in mind that positive neuroradiologic findings may considerably shorten the patient survival.

Key words: Hematopoietic stem cell transplantation, neurological complications, neuroradiologic evaluation, survival.

9. KAYNAKLAR

1. Goulmy E, Schipper R, Pool J, Blokland E, Falkenburg JH, Vossen J, et al. Mismatches of minor histocompatibility antigens between HLA-identical donors and recipients and the development of graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1996; 334(5): 281-5.
2. Petersdorf EW, Malkki M, Gooley TA, Martin PJ, Guo Z. MHC haplotype matching for unrelated hematopoietic cell transplantation. *PLoS Med* 2007; 4(1): e8.
3. Nishiguchi T, Mochizuki K, Shakudo M, Takeshita T, Hino M, Inoue Y. CNS complications of Hematopoietic stem cell transplantation. *AJR* 2009; 192: 1003-11.
4. Center for International Blood and Marrow Transplant Research. Progress Report: January–December 2007. Milwaukee, WI: CIBMTR, 2008.
5. Castagna, L, Blaise D. Advances in haploidentical transplantation in hematological malignancies. *Bull Cancer* 2012; 99(12): 1141-51.
6. Gurman G, Arat M, İlhan O, Konuk N, Beksaç M, Celebi H, et al., Allogeneic hematopoietic cell transplantation without myeloablative conditioning for patients with advanced hematologic malignancies. *Cytotherapy* 2001; 3(4): 253-60.
7. Sheldon S, Poulton K. HLA typing and its influence on organ transplantation. *Methods Mol Biol*, 2006. 333: p. 157-74.)(Milford, E.L., HLA molecular typing. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993; 2(6): 892-7.
8. Anak SS. *Pediatric Hematoloji. Kök Hücre Nakli Endikasyonları* ed. G.A. SS Anak, Çetin M, İrken G, Kemahlı S, Öztürk G, Yesilipek MA. Ege Basım İstanbul, Medikal Yayıncılık 2011; 1: 819.
9. Couban S, Barnett M. The source of cells for allografting. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003; 9(11): 669-73.
10. Laughlin MJ. Umbilical cord blood for allogeneic transplantation in children and adults. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27(1): 1-6.
11. Knapp W, Strobol H, Scheinecker C, Bello-Fernandez C, Majdic O. Molecular characterization of CD34+ human hematopoietic progenitor cells. *Ann Hematol* 1995; 71: 29-33.
12. To LB, Haylock DN, Simmons PJ, Juttner CA. The biology and clinical uses of blood stem cells. *Blood* 1997; 89: 2233-58.
13. Elmağaçlı AH. *Kemik İliği Transplantasyonu*, ed. M. Özcan. 2011; 1: 19.

14. De Lima M, Alousi A, Giralt S. Preparative regimens for hematopoietic stem cell transplantation. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Silberstein LE, McGlave P, eds. *Hematology Basic Principles and Practice*. Philadelphia, 2009; PA 19103-2899; 1665-75.
15. Barrett AJ. Conditioning regimens for allogeneic stem cell transplants. *Curr Opin Hematol* 2000; 7(6): 339-42.
16. Barrett AJ, Savani BN. Stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning regimens: a review of ten years experience with new transplant concepts and new therapeutic agents. *Leukemia* 2006; 20(10): 1661-72.
17. Maziarz RT. *Blood and Marrow Transplant Handbook Comprehensive Guide for Patient Care*. Acute Graft-Versus-Host Disease, ed. USA Maziarz RT, Slater S, SSB Media 2011; 191.
18. Masszi T. Supportive care. In: Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Gratwohl A, Masszi T, (eds.) *Hematopoietic stem cell transplantation, The EBMT Handbook*, 1st ed. Paris 2004; 119-31.
19. Çetin M. Kemik iliği transplantasyonundan gelişen organa özgül komplikasyonlar. *Katkı Pediatri Dergisi*, Alp Ofset Matbaacılık Ankara 2002; 562-79.
20. McDonald GB, Sharma P, Matthews DE. Veno-occlusive disease of the liver after bone marrow transplantation: diagnosis, incidence and predisposing factors. *Hepatology* 1984; 4: 116–22.
21. Jones RJ, Lee KSK, Beschomer WE. Veno-occlusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Transplantation* 1987; 44: 778–83.
22. McDonald GB, Hinds MS, Fisher LD. Veno-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation a cohort study of 355 patients. *Ann Intern Med* 1993; 18: 255–67.
23. Phillips GL. Venooocclusive liver disease after bone marrow transplantation: finding at duplex sonography. *AJR* 1992; 158: 1001–5.
24. Coppel JA, Richardson PG, Soiffer R. Hepatic veno-occlusive disease following stem cell transplantation: incidence, clinical course, and outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 16(2): 157-68.
25. Kumar S, Deleve LD, Kamath PS, Tefferi A. Hepatic Veno-occlusive Disease (Sinusoidal Obstruction Syndrome) After Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 589-98.
26. Rubenfeld GD, Crawford SW. Withdrawing life support from mechanically ventilated recipients of bone marrow transplants: a case for evidence-based guidelines. *Ann Intern Med* 1996; 125: 625–33.

27. Yaghobi R, Ramzi M, Dehghani S. The role of different risk factors in clinical presentation of hemorrhagic cystitis in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transplant Proc* 2009; 41: 2900-2.
28. George JN, Li X, McMinn JR. Thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a diagnostic dilemma. *Transfusion* 2004; 44: 294-304.
29. Van der Plas RM, Schiphorst ME, Huizinga EG. von Willebrand factor proteolysis is deficient in classic, but not in bone marrow transplantation-associated, thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1999; 93: 3798-802.
30. Powles R, Morgenstern G, Kay H. Mismatched family donors for bone-marrow transplantation as treatment for acute leukemia. *Lancet* 1983; 19: 612-5.
31. Powles R, Pedrazzini A, Crofts M. Mismatched family bone marrow transplantation. *Semin Hematol* 1984; 21: 182-7.
32. Lee C, Gingrich RD, Hohl RJ, Ajram KA. Engraftment syndrome in autologous bone marrow and peripheral stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1995; 16: 175-82.
33. Spitzer TR. Engraftment syndrome following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27: 893-8.
34. Yanik G, Hellerstedt B, Custer J. Etanercept (Enbrel) administration for idiopathic pneumonia syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002; 8: 395.
35. Lewis ID, DeFor T, Weisdorf DJ. Increasing incidence of diffuse alveolar hemorrhage following allogeneic bone marrow transplantation: Cryptic etiology and uncertain therapy. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26: 539.
36. Majhail NS, Parks K, DeFor TE, Weisdorf DJ. Diffuse alveolar hemorrhage and infection-associated alveolar hemorrhage following hematopoietic stem cell transplantation: Related and high-risk clinical syndromes. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12: 1038.
37. Majhail NS, Parks K, DeFor TE, Weisdorf DJ. Alveolar hemorrhage following allogeneic hematopoietic cell transplantation using reduced-intensity conditioning. *Bone Marrow Transplant* 2006; 38: 765.
38. Afessa B, Tefferi A, Litzow MR, Peters SG. Outcome of diffuse alveolar hemorrhage in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1364.
39. Metcalf JP, Rennard SI, Reed EC. Corticosteroids as adjunctive therapy for diffuse alveolar hemorrhage associated with bone marrow transplantation. University of Nebraska Medical Center Bone Marrow Transplant Group. *Am J Med* 1994; 96: 327.
40. Filipovich AH. 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.

41. Tayfun F. Akut lösemi ve myelodisplastik sendrom nedeni ile allojenik kök hücre nakli yapılmış hastalarda vücut demir yükünün nakil komplikasyonları ile ilişkisi. Yan dal uzmanlık tezi. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji- Onkoloji Bilim Dalı, Antalya 2013.
42. Reddy P. A crucial role for antigen-presenting cells and alloantigen expression in graft-versus-leukemia responses. *Nat Med* 2005; 11(11): 1244-9.
43. Reddy P, Ferrara JL. Immunobiology of acute graft-versus-host disease. *Blood Rev* 2003; 17(4): 187-94.
44. Hill GR, Ferrara JL. The primacy of the gastrointestinal tract as a target organ of acute graft-versus-host disease: rationale for the use of cytokine shields in allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 2000; 95(9): 2754-9.
45. Cohen JL, Boyer O. The role of CD4+CD25hi regulatory T cells in the physiopathogeny of graft-versus-host disease. *Curr Opin Immunol* 2006; 18(5): 580-5.
46. Lin MT. Relation of an interleukin-10 promoter polymorphism to graft-versus-host disease and survival after hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med* 2003; 349(23): 2201-10.
47. Barbaric D. Detection of WT1-specific T cells in paediatric acute lymphoblastic leukaemia patients in first remission. *Br J Haematol* 2008; 141(2): 271-3.
48. Jastaniah W. Transfusional iron burden and liver toxicity after bone marrow transplantation for acute myelogenous leukemia and hemoglobinopathies. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50(2): 319-24.
49. Evans G, Del-Pizzo J. 'Look, hear, upon this picture': a survey of academic users of the Sound and Moving Image Collection of the National Library of Wales. *Journal of Librarianship & Information Science* 1999; 31(3): 152-67.
50. Tichelli A, Rovo 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.
51. Via CS. Kinetics of T cell activation in acute and chronic forms of murine graft-versus-host disease. *J Immunol* 1991; 146(8): 2603-9.
52. Allen RD, Staley TA, Sidman CL. Differential cytokine expression in acute and chronic murine graft-versus-host-disease. *Eur J Immunol* 1993; 23(2): 333-7.
53. Rus V. Kinetics of Th1 and Th2 cytokine production during the early course of acute and chronic murine graft-versus-host disease. Regulatory role of donor CD8+ T cells. *J Immunol* 1995; 155(5): 2396-406.
54. Doutrelepon JM. Hyper IgE in stimulatory graft-versus-host disease: role of interleukin-4. *Clin Exp Immunol* 1991; 83(1): 133-6.
55. Morris SC. Autoantibodies in chronic graft versus host result from cognate T-B interactions. *J Exp Med* 1990; 171(2): 503-17.

56. Morris SC. Allotype-specific immunoregulation of autoantibody production by host B cells in chronic graft-versus host disease. *J Immunol* 1990; 144(3): 916-22.
57. Parkman R. Clonal analysis of murine graft-vs-host disease. I. Phenotypic and functional analysis of T lymphocyte clones. *J Immunol* 1986; 136(10): 3543-8.
58. Parkman R. Chronic graft-versus-host disease. *Curr Opin Hematol* 1998; 5(1): 22-5.
59. Shulman HM. Chronic graft-versus-host syndrome in man. A long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients. *Am J Med* 1980; 69(2): 204-17.
60. Akpek G. Performance of a new clinical grading system for chronic graft-versus-host disease: a multicenter study. *Blood* 2003; 102(3): 802-9.
61. Akpek G. Development of a prognostic model for grading chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2001; 97(5): 1219-26.
62. Shulman HM. Histopathologic diagnosis of chronic graft-versus-host disease: National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: II. Pathology Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12(1): 31-47.
63. Sanders JE, Hoffmeister PA, Woolfrey AE, Carpenter PA, Storer BE, Storb RF, et al. Thyroid function following hematopoietic cell transplantation in children: 30 years' experience. *Blood* 2009; 113: 306-8.
64. Berger C, Le-Gallo B, Donadieu J, Richard O, Devergie A, Galambrun C, et al. Late thyroid toxicity in 153 long term survivors of allogeneic bone marrow transplantation for acute lymphoblasti leukaemia. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35: 991-5.
65. Somali M, Mpatakoias V, Avramides A, Sakellari I, Smias Ch, Anagnostopoulos A, et al. Thyroid dysfunction in adult long-term survivors after hemapoeitic stem-cell transplantation (HSCT). *Horm Metab Res* 2005; 37: 494-9.
66. Mertens AC, Ramsay NK, Kouris S, Neglia JP. Patterns of gonadal dysfunction following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22: 345-50.
67. Jacob A, Barker H, Goodman A, Holmes J. Recovery of spermatogenesis following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22: 277-9.
68. Yoshihara S, Yanik G, Cooke KR, Mineishi S. Bronchiolitis Obliterans Syndrome (BOS), Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia (BOOP), and Other Late-

- Onset Noninfectious Pulmonary Complications following. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13: 749-59.
69. Soubani AO, Uberti JP. Bronchiolitis obliterans following hematopoietic stem cell transplantation. *Eur Respir J* 2007; 29: 1007-19.
 70. Freudenberger TD, Madtes DK, Curtis JR, Cummings P, Storer BE, Hackman RC. Association between acute and chronic graft-versus-host disease and bronchiolitis obliterans organizing pneumonia in recipients of hematopoietic stem cell transplants. *Blood* 2003; 102: 3822-8.
 71. Fukuda T, Hackman RC, Guthrie KA, Sandmaier BM. Risks and outcomes of idiopathic pneumonia syndrome after nonmyeloablative and conventional conditioning regimens for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2003; 102: 2777-85.
 72. Tichelli A, Bhatia S, Socie G. Cardiac and cardiovascular consequences after haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2008; 142: 11-26.
 73. Bhatia S, Robison LL, Francisco L, Carter A, Liu Y, Grant M, et al. Late mortality in survivors of autologous hematopoietic-cell transplantation: report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood* 2005; 105: 4215-22.
 74. Colombo AA, Rusconi C, Esposito C, Bernasconi P, Caldera D, Lazzarino M, et al. Nephrotic syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation as a late complication of chronic graft-versus-host disease. *Transplantation* 2006; 81: 1087-92.
 75. Ho GT, Parker A, MacKenzie JF, Morris AJ, Stanley AJ. Abnormal liver function tests following bone marrow transplantation: aetiology and role of liver biopsy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 157-62.
 76. Sudour H, Mainard L, Baumann C, Clement L, Salmon A, Bordigoni P. Focal nodular hyperplasia of the liver following hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2009; 43: 127-32.
 77. Uckan D, Cetin M, Yigitkanlı İ, Tezcan İ, Tuncer M, Karasimav D, et al. Life threatening neurological complications after bone marrow transplantation in children. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35: 71-6.

78. Iguchi A, Kobayashi R, Yoshida M, Kaneda M, Watanabe N, Cho Y, et al. Neurological complications after stem cell transplantation in childhood. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24(6): 647-52.
79. Guerrero A, Perez-Simon JA, Gutierrez N. Neurological complications after autologous stem cell transplantation. *Eur Neurol* 1999; 41: 48.
80. Walters MC, Sullivan KM, Bernaudin F, Souillet G, Vannier JP, et al. Neurologic complications after allogeneic marrow transplantation for sickle cell anemia. *Blood* 1995; 85(4): 879-84.
81. Bleggi-Torres LF, de Medeiros BC, Werner B, Neto JZ, Loddo G. Neuropathological findings after bone marrow transplantation: an autopsy study of 180 cases. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25(3): 301-7.
82. Saiz A, Graus F. Neurologic complications of hematopoietic cell transplantation. *Semin Neurol* 2010; 30(3): 287-95.
83. Sureda A, Pérez de Oteyza J, García Laraña J, Odriozola J. High-dose busulfan and seizures. *Ann Intern Med* 1989; 111(6): 543-4.
84. Grigg AP, Shepherd JD, Phillips GL. Busulphan and phenytoin. *Ann Intern Med* 1989; 111(12): 1049-50.
85. Kobayashi R, Watanabe N, Iguchi A, Cho Y, Yoshida M, Arioka H, et al. Electroencephalogram abnormality and high-dose busulfan in conditioning regimens for stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21(3): 217-20.
86. Reece DE, Frei-Lahr DA, Shepherd JD, Dorovini-Zis K, Gascoyne RD, Graeb DA, et al. Neurologic complications in allogeneic bone marrow transplant patients receiving cyclosporin. *Bone Marrow Transplant* 1991; 8(5): 393-401.
87. Buhles WC Jr, Mastre BJ, Tinker AJ, Strand V, Koretz SH. Ganciclovir treatment of life- or sight-threatening cytomegalovirus infection experience in 314 immunocompromised patients. *Rev Infect Dis* 1988; 10(3): 495-506.
88. Bleggi-Torres LF, Werner B, Gasparetto EL, de Medeiros BC, Pasquini R, de Medeiros CR. Intracranial hemorrhage following bone marrow transplantation: an autopsy study of 58 patients. *Bone Marrow Transplant* 2002; 29(1): 29-32.
89. Curtis RE, Rowlings PA, Deeg HJ, Shriner DA, Socie G, Travis LB, et al. Solid cancers after bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1997; 336(13): 897-904.

90. Guermazi A, Miaux Y, Lafitte F, Zahar JR, Gluckman E. CT and MR imaging of central nervous system effects of therapy in patients treated for hematological malignancies. *Eur Radiol* 2003; 13(4): 202-14.
91. Minn AY, Fisher PG, Barnes PD, Dahl GV. A syndrome of irreversible leukoencephalopathy following pediatric allogeneic bone marrow transplantation. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48(2): 213-7.
92. Koh KN, Park M, Kim BE, Im HJ, Seo JJ. Early central nervous system complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children. *Korean J Hematol* 2010; 45(3): 164-70.
93. Yoshida S, Hayakawa K, Yamamoto A, Kuroda H, Imashuku S. The central nervous system complications of bone marrow transplantation in children. *Eur Radiol* 2008; 18(10): 2048-59.
94. Weber C, Schaper J, Tibussek D, Adams O, Mackenzie CR. Diagnostic and therapeutic implications of neurological complications following pediatric haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41(3): 253-9. Epub 2007 Nov 5.
95. Zhang XH, Xu LP, Liu DH, Chen H, Han W, Chen YH, et al. Epileptic seizures in patients following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis of incidence, risk factors, and survival rates. *Clin Transplant* 2013; 27(1): 80-9.
96. Cordelli DM, Masetti R, Zama D, Gueraldi D, Rondelli R, Cottone C, et al. Etiology, characteristics and outcome of seizures after pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Seizure* 2014; 23(2): 140-5.
97. Langer T, Martus P, Ottensmeier H, Hertzberg H, Beck JD, Meier W. CNS late-effects after ALL therapy in childhood. Part III: neuropsychological performance in long-term survivors of childhood ALL: impairments of concentration, attention, and memory. *Med Pediatr Oncol* 2002; 38(5): 320-8.
98. Gijtenbeek JM, van den Bent MJ, Vecht CJ. Cyclosporine neurotoxicity: a review. *J Neurol* 1999; 246(5): 339-46.
99. Chohan R, Vij R, Adkins D, Blum W, Brown R, Tomasson M, et al. Long-term outcomes of allogeneic stem cell transplant recipients after calcineurin inhibitor-induced neurotoxicity. *Br J Haematol* 2003; 123(1): 110-3.
100. Siegal D, Keller A, Xu W, Bhuta S, Kim DH, Kuruvilla J, et al. Central nervous System complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: incidence,

- manifestations, and clinical significance. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13(11): 1369-79. Epub 2007 Sep 21.
101. Vassal G, Deroussent A, Hartmann O, Challine D, Benhamou E, Valteau-Couanet D, et al. Dose-dependent neurotoxicity of high-dose busulfan in children: a clinical and pharmacological study. *Cancer Res* 1990; 50(19): 6203-7.
 102. Chen BT, Ortiz AO, Dagis A, Torricelli C, Parker P, Openshaw H. Brain imaging findings in symptomatic patients after allogeneic Haematopoietic stem cell transplantation: correlation with clinical outcome. *Eur Radiol* 2012; 22(10): 2273-81.

