



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

**MİYELOABLATİF ve NON-MİYELOABLATİF HAZIRLIK
REJİMİ KULLANILARAK YAPILAN ALLOJENİK KÖK
HÜCRE NAKİLLİ HASTALARDA MORBİDİTE ve
MORTALİTE ORANLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Onur SAĞLAM

ANTALYA 2025



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

**MİYELOABLATİF ve NON-MİYELOABLATİF HAZIRLIK
REJİMİ KULLANILARAK YAPILAN ALLOJENİK KÖK
HÜCRE NAKİLLİ HASTALARDA MORBİDİTE ve
MORTALİTE ORANLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Onur SAĞLAM

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Orhan Kemal YÜCEL

ANTALYA 2025

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları Uzmanlık eğitimim boyunca bilgisinden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek edindiğim başta Anabilim Dalı başkanımız sayın

Prof. Dr. Ramazan Sarı olmak üzere tüm hocalarıma,

Tezimin hazırlanmasında en büyük katkıyı sağlayan, her aşamada kendisinden yeni birikimler edindiğim, en yoğun vakitlerinde bile bana zaman ayıran, tez çalışması dışındaki eğitimim sırasında da bilgi ve tecrübelerinden faydalanma imkânı bulduğum değerli danışman hocam ***Dr. Öğretim Üyesi Orhan Kemal YÜCEL'e***,

Tanımaktan ve birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım ve her an yardımlarını esirgemeyen tüm asistan arkadaşlarıma ve değerli uzman hekimlere,

Çocukluğumdan beri desteğini hiçbir zaman esirgemeyip, hayatımın her anında yanımda olan, elde ettiğim tüm birikimde ayrı ayrı katkıları olup bu günlere gelmemi sağlayan aileme,

Tüm zorlukları benimle birlikte göğüsleyen ve hayatımın her evresinde bana destek olan eşim ***Nehir Neşe Sağlam'a*** teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iv
TABLOLAR DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. KÖK HÜCRE.....	4
2.2. HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ	5
2.3. HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE KAYNAKLARI	5
2.5. HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKİL TİPLERİ	8
2.6. ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ İÇİN UYGUNLUĞUN BELİRLENMESİ	9
2.7. DONÖR SEÇİMİ	16
2.8. HAZIRLAMA REJİMLERİ	23
2.9. MOBİLİZASYON VE LÖKOFEREZ.....	26
2.10. ENGRAFTMAN VE KİMERİZM	27
2.11. HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ KOMPLİKASYONLARI	28
3. HASTALAR VE YÖNTEM	46
4. BULGULAR	49
5. TARTIŞMA	66
6. SONUÇLAR	79
7. ÖZET.....	82
8.ABSTRACT	83
9.KAYNAKLAR.....	84
10.EKLER.....	107

SİMGELER VE KISALTMALAR

AA	Aplastik anemi
AHKHN	Allojenik hematopoetik kök hücre nakli
ALL	Akut lenfoblastik lösemi
ALP	Alkalen fosfataz
AML	Akut miyeloid lösemi
ATG	Anti-timosit globulin
BU	Busulfan
CMV	Sitomegalovirüs
CRP	C-reaktif protein
CSA	Siklosporin
CY	Siklofosfamid
DBBHL	Diffüz büyük B hücreli lenfoma
EBMT	Avrupa Kan ve Kemik İliği Çalışma Grubu
FLU	Fludarabin
G-CSF	Granülosit koloni stimüle edici faktör
GVHH	Graft versus host hastalığı
GVT	Graft versus tümör
HBV	Hepatit B virüsü
HCT-CI	Hematopoetik Kök Hücre Nakli Komorbidite İndeksi
HCV	Hepatit C virüsü
Hgb	Hemoglobin
HKH	Hematopoetik kök hücre
HKHN	Hematopoetik kök hücre nakli
HL	Hodgkin lenfoma
HLA	İnsan Lökosit Antijenleri
HPV	Human papilloma virüs
HR	Hazırlama rejimi
HSV	Herpes simpleks virüsü
IBMTR	Uluslararası Kan ve Kemik İliği Transplantasyon Kayıtları
Ig	İmmünoglobulin
IL	İnterlökin
IPSS	Uluslararası Prognostik Skorlama Sistemi
IV	İntravenöz
İTP	İmmün trombositopenik purpura
İYHR	İndirgenmiş yoğunlukta hazırlama rejimi
JAK-2	Janus kinaz 2
KLL	Kronik lenfositik lösemi
KML	Kronik miyeloid lösemi
LDH	Laktat dehidrojenaz

MA	Miyeloablatif
MDS	Miyelodisplastik sendrom
MEL	Melfalan
MHC	Major doku uygunluk kompleksi
MM	Multipl miyelom
MP	Melfalan + prednizolon
MPN	Kronik myeloproliferatif neoplaziler
MRH	Minimal rezidüel hastalık
MTX	Metotreksat
NHL	Non-Hodgkin lenfoma
NİM	Nakil ilişkili Mortalite
NMA	Non-miyeloablatif
GSK	Genel sağkalım
PCP	Pneumocystis carini pnömonisi
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
PSK	Progresyonsuz sağkalım
Ph	Philadelphia
PMF	Primer miyelofibroz
PostCY	Post-transplant siklofosfamid
RA	Romatoid artrit
RI	Relaps İnsidansı
SLE	Sistemik lupus eritematozus
TBI	Total vücut ışınlaması
THİO	Tiotepa
TKİ	Tirozin kinaz inhibitörleri
TREO	Treosülfan
TÜRKÖK	Türkiye Kök Hücre Koordinasyon Merkezi
UKK	Umbilikal kord kanı
VOH	Veno-Oklüzif hastalık
VZV	Varisella zoster virus

TABLOLAR DİZİNİ

TABLO 2.1. HCT-KOMORBİDİTE İNDEKSİ	11
TABLO 2.2. UYUMSUZ KAN GRUBU VE TRANSFÜZYON ÖNERİLERİ	21
TABLO 2.3. ENGRAFMAN SENDROMU TANI KRİTERLERİ	32
TABLO 2.4. CİLT GVHH EVRELEMESİ	38
TABLO 2.5. GVHH GASTROİNTESTİNAL SİSTEM TUTULUMU EVRELEMESİ	39
TABLO 2.6. KARACİĞER TUTULUMUNUN EVRELEMESİ	39
TABLO 4.1. NAKİL YAŞI VE CİNSİYET DAĞILIMI	49
TABLO 4.2. TANI DAĞILIMI	50
TABLO 4.3. ALINAN TEDAVİ DAĞILIMI	51
TABLO 4.4. NAKİL ÖNCESİ YANIT DURUMUNA GÖRE DAĞILIMI	51
TABLO 4.5. HLA UYUMUNA GÖRE DAĞILIM	52
TABLO 4.6. DONÖR BİLGİLERİ DAĞILIMI	53
TABLO 4.7. MAC VE RIC DAĞILIMI	53
TABLO 4.8. HAZIRLIK REJİMİ DAĞILIMI	54
TABLO 4.9. CD34, ENGRAFMAN VE YATIŞ SÜRELERİ DAĞILIMI	54
TABLO 4.10. CMV PCR	55
TABLO 4.11. GVHD PROFİLAKSİ BİLGİLERİ	56
TABLO 4.12. MORTALİTE, HASTALIK DURUMU VE EX NEDENİ BİLGİLERİ	57
TABLO 4.13. FEBRİL NÖTROPENİ	57
TABLO 4.14. NAKİL SONRASI ANTİFUNGAL TEDAVİ	58
TABLO 4.15. HAZIRLIK REJİMİNE GÖRE BAZI PARAMETRELER	59
TABLO 4.16. OS ANALİZLERİ	62
TABLO 4.17: TEK VE ÇOK DEĞİŞKENLİ COX REGRESYON ANALİZİ BULGULAR	64

ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL 4. 1. HAZIRLIK REJİMİNE GÖRE BAZI PARAMETRELER	61
ŞEKİL 4.2. OS GRAFİKLERİ.....	63



1.GİRİŞ ve AMAÇ

Hematopoetik kök hücre nakli, kemik iliği, periferik kan veya kordon kanından elde edilen kök hücrelerin toplanarak, belirli hazırlık süreçlerinden sonra alıcıya aktarılmasıdır. Bu nakil yöntemi, akut lösemi, miyelodisplastik sendrom (MDS), multipl miyelom (MM), aplastik anemi, orak hücreli anemi ve talasemi gibi hematolojik hastalıkların yanı sıra, bazı solid organ tümörleri (örneğin germ hücreli tümör) ve romatoid artrit (RA), sistemik lupus eritematozus (SLE), multipl skleroz gibi otoimmün ve otoinflamatuar hastalıkların tedavisinde de kullanılmaktadır [1].

Hematopoetik kök hücre kaynağı olarak kemik iliği, periferik kan ve umbilikal kord kanı kullanılabilir. Donöre göre hematopoetik kök hücre nakli üç şekilde sınıflandırılır. Eğer nakilde hastanın kendi kök hücreleri kullanılıyorsa buna otolog nakil, tek yumurta ikizi kullanılıyorsa singeneik nakil, başka bir kaynaktan (kardeş, akraba ya da akraba dışı) elde edilen kök hücreler kullanılıyorsa allojenik nakil denir [2].

Otolog kök hücre naklinde, kişinin kendi kök hücreleri toplanır ve yüksek doz kemoterapi veya radyoterapi sonrası yeniden kendisine verilir. Allojenik nakilde ise kök hücreler, doku uyumu tam ya da kısmi olan başka bir kişiden toplanır. Sağlıklı bir vericiden toplanan hematopoetik kök hücreler, belirli bir hazırlık sürecinden sonra alıcıya aktarılır. Bu işlemle alıcıda vericinin hematoimmünopoietik sistemi yeniden oluşur ve yüksek doz kemoterapiden arta kalan tümör hücreleri ortadan kaldırılır.

Allojenik nakilde karşılaşılan en büyük sorunlardan biri, greftin alıcı tarafından reddedilmesi ya da vericinin lenfositlerinin alıcının dokularına saldırması sonucu gelişen graft versus host hastalığıdır. 1967 yılında HLA (human leukocyte antigen) sisteminin keşfi ile başarılı kök hücre nakilleri mümkün hale gelmiştir [3].

Allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonunda doku uyumu HLA uyumuna göre belirlenir. Donör seçiminde, sınıf I HLA-A, B, C ve sınıf II HLA-DRB1 ve DQB1 alellerinin eşleşmesi altın standart olarak kabul edilir ve bu durum

10/10 eşleşme olarak tanımlanır. HLA identik verici, alıcı ve verici arasında doku grubu tam eşleşen (10/10) kişiler olarak tanımlanır [4]. Alıcı ile verici arasında allelik ya da antijenik bir uyumsuzluk varsa, HLA uyumsuz (mismatch) donör, büyük bir uyumsuzluk varsa haploidentik donör olarak adlandırılır. En ideal donör, tek yumurta ikizi olsa da, bu nakillerde graft versus tümör etkisi olmadığından relaps riski mevcuttur [5].

Allojenik hematopoetik kök hücre nakli için uygun hastaların yalnızca üçte birinde HLA tam uyumlu kardeş donör bulunur. İleri yaştaki hastalarda bu oran daha da azalır. HLA tam uyumlu bir kardeş bulunamadığında, tek antijen uyumsuz akraba donörler alternatif bir seçenektir, ancak bu durumda graft versus host hastalığı ve graft reddi riski daha yüksektir [6].

HLA tam uyumlu kardeş bulunmayan erişkinler için diğer donör seçenekleri arasında akraba dışı erişkin donörler, kordon kanı kaynaklı donörler ve haploidentik akraba donörler yer alır. Birden fazla donör varsa, donörün yaşı, cinsiyeti, vücut ağırlığı, gebelik geçmişi, eşlik eden hastalıkları, CMV serolojisi ve ABO kan grubu gibi kriterlere göre seçim yapılır. Donör yaşının ilerlemesi, kadın cinsiyet ve çok doğum yapmış olmanın graft versus host hastalığı riskini artırdığı unutulmamalıdır [7].

Akraba dışı donör nakilleri başlangıçta yüksek nakil ilişkili mortalite ve şiddetli graft versus host hastalığı insidansı ile ilişkilendirilmiştir. Ancak daha az toksik hazırlık rejimlerinin geliştirilmesi, graft versus host hastalığı profilaksisindeki ilerlemeler, HLA tiplendirme yöntemlerindeki gelişmeler ve immünoterapötik stratejiler sayesinde sağkalım oranlarında artış sağlanmıştır [5]. Akraba dışı HLA uyumlu nakillerde, ortalama sağkalım oranlarının benzer olduğu, ancak nakil ilişkili mortalite ve morbiditenin daha yüksek olduğu belirtilmiştir [6].

Haploidentik nakil, genellikle anne veya babadan yapılan ve hasta ile donör arasında 2-3 HLA lokusunda uyumsuzluk olan nakil türüdür. Haploidentik nakillerde graft reddi ve graft versus host hastalığı riski yüksektir [8]. Rejeksiyonu önlemek için uygulanan yoğun hazırlık rejimi ve immünsüpresyon tedavileri ise enfeksiyon ve toksisite riskini artırır. Haploidentik kök hücre nakli yapılan

hastalarda, graft versus host hastalığını önlemek ve tedavi etmek birincil hedeftir. Akraba dışı nakil ile haploidentik nakli karşılaştıran randomize çalışmalar halen devam etmektedir [5].

Shouval R. ve arkadaşlarının yaptığı hematolojik malignitesi olan HLA uyumlu ve alternatif donörlerle hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalarda, HLA uyumlu akraba ve akraba dışı nakillerin ortalama sağkalımların benzer olduğu, HLA uyumsuz donörden ve kordon kanından nakilden ortalama sağkalımlarından daha iyi olduğu bulunmuştur [9].

R.Kojima ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada , 50 ila 59 yaş arasındaki hematolojik maligniteli hastalara miyeloablatif veya non-miyeloablatif hazırlık rejimi kullanılarak allojenik kemik iliği nakli yapılmış. Her iki grup genel sağ kalım ve progresyonsuz sağ kalım açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmamış [10].

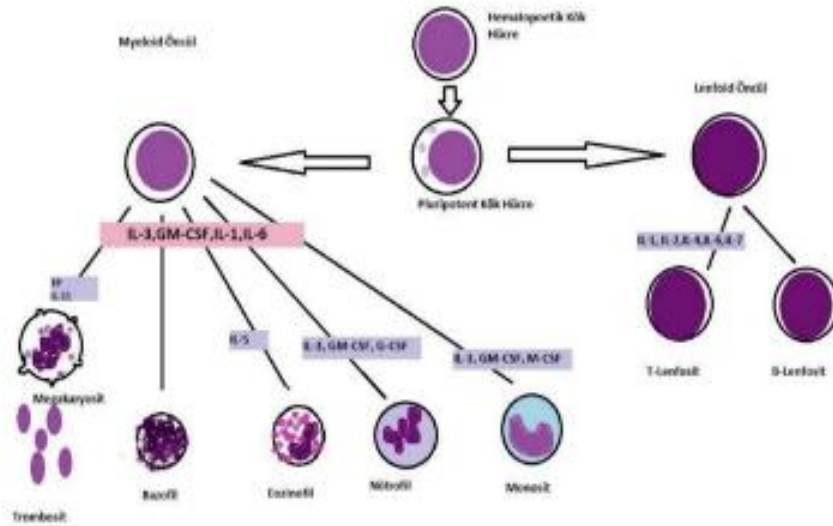
Biz de çalışmamızda, merkezimizdeki miyeloablatif veya non-miyeloablatif hazırlık rejimi kullanılarak yapılan allojenik kemik iliği nakilli hastalardaki progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım gibi transplant sonuçlarının karşılaştırılmasını planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kök Hücre

Kök hücreler, çok hücreli organizmalarda uzun süre boyunca bölünebilen, farklı hücre tiplerine dönüşebilme kapasitesine sahip ya hiç ya da kısmen farklılaşmış hücrelerdir. Farklılaşma ve gelişme kapasitelerine göre kök hücreler totipotent, pluripotent ve multipotent olarak sınıflandırılır. Totipotent hücreler, organizmanın tamamını oluşturabilen hücreler olup, sperm ve yumurta hücrelerinin birleşmesiyle meydana gelir. Pluripotent kök hücreler ise üç germ tabakasından tüm hücre tiplerine farklılaşabilme yeteneğine sahiptir.

Hematopoetik kök hücreler (HKH), kan hücreleri ve bağışıklık sistemi hücrelerini oluşturan pluripotent hücrelerdir. Bu hücreler bölünerek hem kendi varlıklarını sürdürür hem de lenfoid ve myeloid öncülleri oluşturan multipotent kök hücrelere dönüşürler. Sitokinler ve mediatörler aracılığıyla bu kök hücreler olgun hücrelere dönüşür ve periferik kana mobilize olurlar [1]. Hematopoetik kök hücrelerden gelişen periferik kök hücrelerin oluşumu Şekil 1’de gösterilmiştir.



Şekil 2.1. Hematopoetik Kök Hücrelerden Periferik Kök Hücrelerin Gelişimi [1]

2.2. Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Hematopoetik kök hücre nakli, kemik iliği, periferik kan veya kordon kanından elde edilen kök hücrelerin toplanarak, belirli hazırlık süreçlerinin ardından alıcıya aktarılmasıdır. Bu nakil yöntemi, akut lösemi, miyelodisplastik sendrom (MDS), multipl miyelom (MM), aplastik anemi (AA), orak hücreli anemi ve talasemi gibi hematolojik hastalıkların yanı sıra, bazı solid organ tümörleri (örneğin germ hücreli tümör) ile romatoid artrit (RA), sistemik lupus eritematozus (SLE) ve multipl skleroz gibi otoimmün ve otoinflamatuar hastalıkların tedavisinde de kullanılmaktadır [1].

2.3. Hematopoetik Kök Hücre Kaynakları

2.3.1. Kemik İliği

Kök hücreler ilk kez 1970'li yıllarda kemik iliğinden elde edilmiştir. Vericinin kemik iliğinden, anestezi altında ve aspirasyon yöntemiyle her seferinde 3-5 ml kemik iliği alınır. Periferik kanla karışma olasılığı nedeniyle alınan miktar sınırlı tutulur ve işlem farklı bölgelerden aspirasyon yapılarak gerçekleştirilir. Toplanan ürün miktarı, alıcının vücut ağırlığına göre kilogram başına 2×10^8 hücre veya 10-20 ml olarak belirlenir ve ürün, antikoagülan içeren torbalarda muhafaza edilir.

Kemik iliğinden kök hücre toplanması güvenli bir prosedür olarak kabul edilir ve ciddi yan etkiler nadirdir. National Marrow Donor Program (NMDP) tarafından yaklaşık 10.000 sağlıklı, akraba dışı gönüllü verici üzerinde yapılan incelemeye göre ciddi advers olay riski %2.38 olarak saptanmış olup, bu yan etkilerin çoğu mekanik veya anesteziyle ilişkili komplikasyonlardır [11]. Ancak kemik iliğinden kök hücre toplama işlemi, anestezi gerektirmesi, işlem sonrası vericide transfüzyon ihtiyacı olabilmesi, ağrı ve enfeksiyon gibi komplikasyonlar nedeniyle zor bir işlemdir.

Kemik iliğinde daha az T lenfosit bulunması nedeniyle, periferik kök hücrelere kıyasla kronik Graft versus Host hastalığının (GVHD) daha az görülmesi bu yöntemin bir avantajıdır [12]. İleri yaşta hasta veya verici durumunda GVHD

riski yüksek olduğunda ya da malign olmayan hastalıkların tedavisinde graft versus tümör (GVT) etkisinin gerekli olmadığı durumlarda kök hücre kaynağı olarak kemik iliği tercih edilebilir.

2.3.2. Periferik Kan

1980'li yıllarda periferik kanda hematopoetik kök hücrelerin varlığının tespit edilmesiyle, periferik kök hücre nakli (PKHN) uygulanmaya başlanmıştır. Ancak, periferik kanda hematopoetik kök hücrelerin (HKH) sayısı düşük olduğu için bazı uyarıcılarla bu hücrelerin kemik iliğinden kana mobilizasyonu sağlanır. Mobilizasyonun ardından HKH'ler aferez yöntemiyle toplanır. Yeterli hücre miktarına, CD34 pozitif hücre sayısına bakılarak karar verilir. CD34 pozitif hücre oranı, kandaki lökosit sayısı ile çarpılarak hesaplanır. Genel olarak, CD34 pozitif hücrelerin $>20,000/\text{ml}$ olması, yeterli kök hücre toplandığının bir göstergesidir. Hedeflenen hücre miktarı hastanın vücut ağırlığına bağlıdır. Hızlı ve kalıcı bir engraftman için kilogram başına CD34+ hücre içeriğinin en az $2-5 \times 10^6$ olması gerekmektedir [13]. Allojenik hematopoetik kök hücre nakillerinde (AHKHN) toplanan periferik kök hücreler mümkünse bekletilmeden alıcıya infüze edilir. Ancak, otolog hematopoetik kök hücre naklinde (OHKHN) veya allojenik kök hücrelerin hemen infüze edilemediği durumlarda, toplanan hücreler dondurularak -190°C 'de saklanır ve gerektiğinde 37°C 'de çözülerek infüze edilir.

Otolog nakillerde, hematopoetik kök hücreler çoğunlukla kemoterapi desteğiyle veya tek başına G-CSF ile mobilize edilir. Yeterli kök hücre toplanamadığında, kemokin reseptör 4 (CXCR4) antagonisti olan plerixafor, G-CSF'e alternatif olarak kullanılır. Allojenik nakillerde, sağlıklı vericilerin kemoterapiye maruz kalmaması için yalnızca G-CSF ile mobilizasyon yapılır.

National Marrow Donor Program (NMDP) tarafından yaklaşık 7,000 sağlıklı akraba dışı vericinin incelendiği bir çalışmada, ciddi yan etki oranının %0.56 olduğu ve periferik kök hücre bağışının kemik iliği bağışına göre daha güvenli olduğu gösterilmiştir (11). Periferik kök hücre nakli yapılan vakalarda engraftman süresi daha kısa olup, nakil ilişkili mortalite oranı daha düşük olsa da kronik Graft versus Host hastalığı (GVHD) insidansı daha yüksektir [14].

2.3.3. Kordon Kanı

Doğum sırasında plasentada bulunan umbilikal venden toplanan umbilikal kord kanı, hematopoetik kök hücreler (HKH) açısından zengin bir kaynaktır. Umbilikal kord kanı kullanılarak gerçekleştirilen ilk başarılı kök hücre nakli, 1989 yılında Fanconi anemisi olan bir çocukta yapılmıştır.

Tek bir umbilikal kord kanı transplantasyonu için kabul edilebilir minimum hücre dozları genellikle toplam 2.5×10^7 /kg hücre veya 2×10^5 CD34+ hücre/kg alıcı ağırlığına eşit ya da daha büyük olarak ayarlanır [15]. Nakilde kök hücre sayısı, 2 veya 3 kordon kanı kullanılarak artırılabilir.

Kordon kanındaki kök hücre miktarı kemik iliğine göre daha az olduğundan, engraftman süreci daha uzun sürer. Ancak greft reddi ve viral enfeksiyon bulaşma riski daha düşüktür ve kordon kanı kolayca elde edilebilir. Ayrıca HLA doku uyumu şart değildir. Buna karşın, kordon kanı kullanımının bazı dezavantajları da vardır; greft başarısızlığı, gecikmiş immünite, sınırlı sayıda kök hücre elde edilmesi ve hücre toplama işleminden sonra kriyoprezervasyon yapılabilecek bir laboratuvara ihtiyaç duyulması bu dezavantajlardan bazılarıdır [16].

2.4. Kök Hücre Kaynağı Seçimi

Kök hücre kaynağının seçiminde, nakil endikasyonu, verici ve alıcının yaşı ile güvenlik ön planda tutulur. Kemik iliğinden kök hücre toplama işlemi, anestezi gerektirmesi, işlem sonrası transfüzyon ihtiyacı, ağrı ve enfeksiyon gibi komplikasyonlar nedeniyle daha zor bir işlemdir.

Buna karşın, periferik kandan kök hücre naklinin kemik iliğine kıyasla daha güvenli olduğu gösterilmiştir. Periferik kök hücre nakillerinde engraftman süresi daha kısa olup, nakil ilişkili mortalite daha düşük olsa da kronik Graft Versus Host Hastalığı (GVHH) insidansı daha yüksektir. Engraftmanın hızlı olması ve işlemin kolaylığı nedeniyle günümüzde periferik kandan kök hücre nakli daha yaygın bir yöntem haline gelmiştir [14].

HLA tam uyumlu bir kardeş ya da akraba dışı verici bulunamadığında,

umbilikal kord kanı veya kısmi uyumlu (haploidentik) vericiler alternatif kök hücre kaynakları olarak tercih edilir.

Umbilikal kord kanında kök hücre miktarının daha az olması nedeniyle engraftman süreci kemik iliğine göre daha yavaş gerçekleşir, ancak greft reddi ve viral enfeksiyon bulaş riski daha düşüktür. Ayrıca, kordon kanı kolayca elde edilebilir ve HLA doku uyumu zorunlu değildir. Ancak sınırlı sayıda kök hücre bulunması, kriyoprezervasyon gereksinimi ve gecikmiş immün yanıt gibi dezavantajları vardır [15].

Sonuç olarak, kök hücre kaynağı seçiminde tek bir kesin ölçüt bulunmamaktadır. Hastanın ve vericinin sağlık durumu, yaşı, mevcut komorbiditeler, nakil merkezlerinin olanakları ve kullanılan prosedürler kök hücre kaynağının belirlenmesinde önemli rol oynar.

2.5. Hematopoetik Kök Hücre Nakil Tipleri

2.5.1. Otolog Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Hastanın kendi kök hücreleri, yüksek doz myeloablative tedavi uygulandıktan sonra elde edilip saklanır ve ardından hastaya yeniden verilir. Allojenik hematopoetik kök hücre naklinden (AHKHN) farklı olarak, otolog hematopoetik kök hücre naklinde (OHKHN) Graft Versus Host Hastalığı (GVHH) veya greft reddi riski yoktur. Ancak, kök hücre ürünleri, relapsa yol açabilecek tümör hücreleriyle kontamine olma riski taşır. OHKHN, multiple myelom ve lenfoma gibi hematolojik malignitelerin tedavisinde önemli bir seçenek olarak öne çıkar [17].

2.5.2. Singeneik Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Genetik olarak tam uyumlu bireyler, yani tek yumurta ikizleri arasında yapılan kök hücre nakline singeneik nakil denir. Bu durumda, donör ve hastanın tüm genetik özellikleri ve HLA antijenleri aynıdır. Singeneik donör kullanıldığında, allojenik hematopoetik kök hücre nakillerinde (AHKHN) görülen Graft Versus Host Hastalığı (GVHH) riski yoktur. Ayrıca, otolog kök hücre kullanımına göre,

kök hücrelerin tümör hücreleri ile kontaminasyon riski de bulunmamaktadır [18].

2.5.3. Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Allojenik hematopoetik kök hücre naklinde, kök hücreler doku tipi tam uyumlu veya kısmen uyumlu başka bir kişiden toplanır. Sağlıklı bir vericiden alınan hematopoetik kök hücreler, hazırlama rejimi sonrası alıcıya verilir. Bu süreçte, alıcının hematoimmünopoetik sistemi vericinin hücreleri ile yeniden oluşur.

Allojenik transplantasyondaki en büyük sorun hem greftin alıcı tarafından reddi hem de alıcının dokularına karşı donör lenfositlerinin oluşturduğu Graft Versus Host Hastalığı (GVHH) gelişimidir. Ayrıca, CMV enfeksiyonu riski ve uygun donör bulmanın zorluğu da diğer dezavantajlardır. Bununla birlikte, allojenik hematopoetik kök hücre naklinin en önemli avantajı, kök hücrelerin tümör hücresi içermemesi, vericinin kemoterapiye maruz kalmamış olması ve Graft Versus Tümör (GVT) etkisinin bulunmasıdır [19].

2.6. Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Nakli İçin Uygunluğun Belirlenmesi

Allojenik hematopoetik kök hücre nakli, konjenital veya edinilmiş birçok hastalığın tedavisinde kür sağlayabilen etkili bir yöntemdir. Ancak, bu nakil sırasında veya sonrasında ortaya çıkan sorunlar nedeniyle hastaların yaklaşık üçte biri, nakilden sonraki ilk 6 ay içinde kaybedilmektedir. Nakil sonrası önemli bir ölüm nedeni de altta yatan hastalığın tekrarlamasıdır ve bu genellikle ilk yıl içinde gerçekleşir [20]. AHKHN sonrası progresyonsuz sağ kalım oranı yaklaşık %40 civarındadır. Bu oran, hastanın demografik özellikleri, hastalığın nakil öncesindeki durumu ve nakille ilgili parametrelere bağlı olarak değişkenlik gösterir [21]. Bu nedenle, nakil uygunluğu ile ilgili karar, risk-fayda değerlendirmesi ve hastanın istekleri ile ihtiyaçlarına göre verilmektedir.

2.6.1. Hasta ile İlişkili Faktörler

Yaş

AHKN için uygunluk kriterlerine yaş sınırının eklenmesi tartışmalıdır.

Tarihsel olarak, miyeloablatif allojenik hematopoetik kök hücre nakli, prosedürle ilişkili beklenen toksisite nedeniyle genellikle 55 yaş ve altındaki hastalarla sınırlıydı. Ancak, düşük yoğunluklu hazırlama rejimlerinin geliştirilmesi, daha önce AHKHN için aday olarak kabul edilmeyen yaş gruplarındaki hastaların nakil olmasına olanak tanımıştır. Düşük yoğunluklu rejimlerde toksisite daha az olsa da, bu yöntemler daha yüksek nüks riski ile ilişkilidir [22].

Komorbid Hastalıklar

Akciğer, kalp, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu taraması, komplikasyon riski yüksek olan hastaları tanımlamak için önemlidir; bu durum tedaviyi yönlendirmede belirleyici rol oynar. Organ disfonksiyonu olan hastalarda nakil ile ilişkili komplikasyon görülme olasılığı daha fazladır [21]. Komorbid hastalıklar hem nakil kararını hem de hazırlama rejimini etkiler.

Pulmoner patolojilerde, AHKN öncesi değerlendirme için en sık akciğer karbon monoksit (CO) difüzyon kapasitesi (DLCO) incelenir. Tarihsel olarak, AHKHN için DLCO değerinin 60 ve üzerinde olması beklenirken, hazırlama rejimlerinin gelişmesiyle DLCO 60 altındaki hastalara da AHKHN yapılabilmektedir [23]. Akciğer kapasitesi yeterli olmayan hastalarda AHKHN kararı verilmişse, busulfan gibi pulmoner toksisite riski taşıyan ilaçlardan kaçınılmalıdır [24].

Kardiyak hastalık açısından tüm hastalar ekokardiyografi ve elektrokardiyografi ile değerlendirilmelidir. AHKHN öncesi kardiyak risk faktörleri (sigara, obezite, hiperlipidemi, hipertansiyon, hiperglisemi) en aza indirilmelidir. Genel olarak, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) %40'ın altında olan, kontrolsüz koroner arter hastalığı veya kontrolsüz aritmiye sahip hastalar AHKHN için uygun değildir. Azalmış ejeksiyon fraksiyonu ve konjestif kalp yetmezliği öyküsü, nakil sonrası kardiyotoksisite ile güçlü bir ilişkiye sahiptir [25].

Karaciğer veya böbrek disfonksiyonu, AHKHN planı olan hastalarda sık karşılaşılan bir durumdur. AHKHN öncesi karaciğer patolojileri genellikle hepatit, hepatosteatoz, alkolle ilişkili karaciğer hastalığı veya aşırı kan ürünü

transfüzyonuna bağlı karaciğer hastalıklarıdır. Altta yatan etyolojiye göre tedavi planı belirlenir. Böbrek hastalıklarında ise, transplantasyon sonrası birçok nefrotoksik ajana (siklosporin, aminoglikozitler ve amfoterisin) maruz kalma potansiyeli nedeniyle yeterli böbrek fonksiyonu önemlidir. AHKHN için serum kreatinininin <2.0 mg/dL (177 mikromol/L) veya kreatinin klerensinin >50 olması önerilmektedir [26].

HCT Komorbidite İndeksi (HCT-CI), nakil öncesi sık görülen komorbiditeleri belirlemek ve nakil risk tahmini yapmak için geliştirilmiştir. HCT-komorbidite skoru, 0, 1, 2, 3 olduğunda 2 yıllık NİM sırasıyla %9, %14, %27 ve %41 bulunurken, HCT-komorbidite skoru ≥ 4 olan hastalarda 2 yıllık NİM %43 olarak belirlenmiştir [27].

Tablo 2.1. HCT-Komorbidite indeksi

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

Enfeksiyöz Hastalık Durumu

AHKHN öncesinde hastaların latent ve aktif enfeksiyonlar açısından değerlendirilmesi önemlidir. Belirtileri olmayan enfeksiyonlar, immünsüpresyon sonrasında ölümcül sepsise dönüşebilir. Bu nedenle, AHKHN öncesinde HIV, Hepatit B, Hepatit C, Sitomegalovirüs (CMV), Epstein-Barr virüsü (EBV), Herpes simpleks virüsü (HSV), Varisella-zoster virüsü (VZV), sifiliz, İnsan T hücreli lenfotrofik virüs-I ve -II (HTLV-I ve -II), Toksoplazma gondii, Batı Nil virüsü ve tüberküloz gibi enfeksiyonlar açısından tarama yapılması önerilmektedir [28]. Aktif enfeksiyonlar, mümkünse transplantasyondan önce ortadan kaldırılmalı veya baskılanmalıdır.

Beslenme Durumu ve Kilo

Kaşeksi veya obezite gibi durumlar, nakil ilişkili mortaliteyi olumsuz yönde etkileyebileceğinden dolayı hastanın nakil öncesinde ideal kiloda olması önem taşır.

2.6.2. Hastalık ile İlişkili Faktörler

AHKHN öncesinde hastalığın türü, sitogenetik veya moleküler anormallikler ve hastalığın mevcut durumu, nakil başarısını ve nakil ile ilişkili mortaliteyi etkileyen önemli unsurlardır. AHKHN, hem relaps/refrakter hastalıklarda hem de remisyon sonrasında nüksü engellemek amacıyla uygulanabilir.

Hastalığın Tipi ve Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Nakli Endikasyonları

Akut Myeloid Lösemi (AML)

AML tanısı konmuş hastaların çoğu klasik kemoterapiye yeterince yanıt vermediğinden, hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) bu hastalığın tedavisinde kritik bir rol oynamaktadır. AHKHN, kemoterapiye kıyasla daha yüksek progresyonsuz sağkalım oranları sunarken, nüks oranları daha düşüktür [29]). Sitogenetik alanındaki gelişmeler, HKHN'nin hangi durumlarda uygulanacağına

karar vermede önemli katkı sağlamaktadır. FLT3 mutasyonu olmayan, orta riskli sitogenetik bulgulara sahip ve biallelik CEBPA veya NPM1 mutasyonu olan hastalar genellikle düşük risk grubunda yer aldıkları için AHKHN önerilmez. Buna karşılık, FLT3'te iç tandem duplikasyonu bulunan hastalar daha kötü bir prognoza sahip olduklarından AHKHN tedavi seçeneği olarak düşünülmelidir. Üç veya daha fazla sitogenetik anormalliği içeren kompleks karyotip, kromozom 7 veya 5 delesyonu gibi kromozomal anormallikler veya kromozom 11q ve MLL gen düzenlemeleri gibi durumlarda, translokasyon (6;9) gibi yüksek riskli vakalarda da AHKHN tercih edilmelidir [30]. Ayrıca, nüks eden hastalar için AHKHN önerilmektedir [31].

Miyelodisplastik Sendrom (MDS)

MDS tedavisinde de AML'de olduğu gibi allojenik hematopoietik kök hücre nakli (AHKHN) ile kür sağlanabilir. MDS'de sitogenetik ve moleküler anormallikler prognoz açısından önem taşır. Özellikle monozomi 7, del(7q), üç veya daha fazla kromozomal anormallik ya da TP53 gibi mutasyonlar kötü prognozla ilişkilendirilir (33). MDS hastalarının prognozunu değerlendirmek için Uluslararası Prognostik Skoring Sistemi (IPSS) kullanılır. IPSS skoru, sitopeni, blast oranı ve sitogenetik sonuçlara dayanarak hesaplanır ve 4,5-6 puan arası yüksek risk, 6 puanın üzeri ise çok yüksek risk olarak tanımlanır [32]. Yüksek veya çok yüksek riskli MDS hastalarında AHKHN, uzun vadeli sağkalım şansını artırmaktadır [33]. Ancak AHKHN, ileri yaş, ek hastalıklar, fırsatçı enfeksiyonlar, kronik sitopeniler ve graft-versus-host hastalığı (GVHH) gibi komplikasyonlarla ilişkili olup nakil ilişkili mortalite (NİM) riskini artırabilir. Genç yaş, kısa hastalık süresi, HLA uyumu, olumlu sitogenetik özellikler ve %10'un altında blast oranı AHKHN'nin başarılı sonuçlanmasında pozitif faktörlerdir [34]. AHKHN, tam remisyon sağlanamamış MDS hastalarında, remisyon elde edenlerde bu durumu sürdürmek için ve relaps görülen hastalarda da uygulanabilir [35].

Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL)

Erişkin akut lenfoblastik lösemi (ALL) hastalarında, standart remisyon indüksiyon tedavisi ile hastaların %75'inden fazlasında morfolojik remisyon elde

edilmesine rağmen, moleküler remisyon yalnızca %50-60'ında görülmektedir [36]. ALL tedavisinde, tirozin kinaz inhibitörlerinin kullanımının artmasıyla birlikte, Philadelphia kromozomu [t(9;22) (q34;q11.2)] varlığı, tedavi sürecinde önemli bir belirleyici faktör olmuştur. Philadelphia negatif (Ph-) vakalarda, aşağıdaki risk faktörleri bulunmuyorsa allojenik kök hücre nakli rutin olarak önerilmez. Bu risk faktörleri arasında MLL yeniden düzenlenmesi ile birlikte t (4;11), yüksek lökosit sayısı (T-ALL için: >100.000/mm³, B-ALL için: >30.000/mm³), indüksiyon tedavisine tam yanıt alınamaması, yoğunlaştırıcı tedavi sonrası moleküler kalıntı hastalığın pozitif çıkması yer alır. Bu durumda AHKHN düşünülmelidir. Philadelphia pozitif (Ph+) ve 65 yaş altındaki hastalarda, tam yanıt alınması durumunda allojenik kök hücre nakli önerilir. Ancak uygun bir akraba ya da akraba dışı donör bulunmadığında, PCR negatifliği sağlanmış ise tedavi, nakil yapılmaksızın tirozin kinaz inhibitörleri (TKI) ve kemoterapi kombinasyonu ile devam ettirilebilir [37].

Nüks eden ALL vakalarının yarısında ikinci bir tam remisyon elde edilebilir. Primer refrakter veya ileri evrede relaps yaşayan hastalarda allojenik hematopoietik kök hücre nakli (HCT), %12 ile %23 oranında üç yıllık lösemisiz sağkalım (LFS) sağlamaktadır. AHKHN'nin bu gruptaki üç yıllık progresyonsuz sağkalım (PSK) oranları %12 ile %23 arasındadır, bu da sadece kemoterapiye kıyasla daha yüksek bir başarı oranıdır [38].

Miyeloproliferatif Neoplazmlar (MPN)

Primer Myelofibroza (PMF), allojenik hematopoietik kök hücre nakli (AHKHN), lösemik dönüşüm yaşayan, kemik iliği yetmezliği gelişen ve JAK2 inhibitörleri veya diğer nakil dışı tedavilere dirençli olan hastalar için tercih edilmektedir. Yapılan retrospektif çalışmalara göre, PMF'li hastalarda AHKHN'nin uygulanması, üç ila beş yıl içinde %30 ila %61 oranında genel sağkalım (GSK) ve %24 ila %43 arasında relaps dışı mortalite (NRM) ile sonuçlanmaktadır [39].

Kronik Lenfositik Lösemi (KLL)

Kronik Lenfositik Lösemi (KLL) hastalarında, allojenik hematopoietik kök

hücre nakli (AHKHN), fludarabin içeren rejimlerle tedavi sonrası dirençli ya da tekrarlayan vakalarda; ofatumumab veya ibrutinib gibi hedefe yönelik tedavilere karşı direnç gösteren veya ilk tam ya da kısmi remisyona ulaşmış yüksek riskli genç hastalarda tercih edilmektedir. KLL hastalarında, yoğunluğu azaltılmış ve miyeloablatif olmayan AHKHN, tedaviye bağlı mortalite oranı %5 ila %25 arasında olup, üç yıllık genel sağkalım (GSK) oranı yaklaşık %60 civarındadır. Bu tedavi ile birçok hasta kalıcı yanıtlar elde etmektedir [40]. Ancak miyeloablatif AHKHN, daha toksik olması nedeniyle nadiren tercih edilmekte olup, %30 ila %50 oranında tedaviye bağlı mortalite ile ilişkilendirilmektedir [41].

Kronik Miyeloid Lösemi (KML)

Kronik Miyeloid Lösemi (KML) hastalarında allojenik hematopoietik kök hücre nakli (AHKHN), bir tirozin kinaz inhibitörü (TKI) ile indüksiyon tedavisinin ardından hızlanmış faz (akselere faz) ya da blastik fazdaki hastalarda, nüks gösteren vakalarda, birden fazla TKI'ya dirençli olanlarda veya TKI intoleransı gelişen hastalarda uygulanmaktadır [42].

Periferik T Hücreli Lenfoma (PTHL)

Kemoterapiye duyarlı nüks eden hastalıkların tedavisinde veya yüksek riskli durumlarda allojenik hematopoietik kök hücre nakli (AHKHN) tercih edilmektedir. Japonya'da 1986-1992 yılları arasında AHKHN uygulanan 2009 periferik T hücreli lenfoma (PTHL) hastası ile ilgili yapılan retrospektif bir çalışmada, miyeloablatif tedavi gören 280 hasta için medyan genel sağkalım (GSK) süresi 9.5 ay, tahmini üç yıllık sağkalım oranı ise %39 (%33-45) olarak belirlenmiştir [43].

Foliküler Lenfoma (FL)

Foliküler lenfoma (FL) tedavisinde, allojenik hematopoietik kök hücre nakli (AHKHN), kemoterapiye duyarlı nüks eden veya refrakter hastalık ile klinik olarak agresif histolojiye sahip ilerlemiş hastalarda (örneğin, diffüz büyük B hücreli lenfoma) uygulanmaktadır. 2018 yılında AHKHN yapılan 1567 nüks FL hastasında gerçekleştirilen bir çalışmada, 5 yıllık genel sağkalım (GSK) ve progresyonsuz sağkalım (PSK) oranları sırasıyla %61 ve %52 olarak bulunmuş, ayrıca 5 yıllık

kümülatif hastalık progresyonu/nüks insidansı %29 olarak belirlenmiştir [44].

Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma (DBBHL)

Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL)'da otolog hematopoietik kök hücre naklini (HKHN) takiben nüks eden hastaların tedavisinde allojenik HKHN yapılmaktadır. 2011 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada, otolog HKHN sonrasında nüks eden 101 hastada, allojenik HKHN'nin progresyonsuz sağkalım (PSK) ve genel sağkalım (GSK) oranlarını artırdığı gösterilmiştir [45].

Diğer

Orak hücreli anemi, beta talasemi majör, refrakter Diamond-Blackfan anemisi, idiyopatik şiddetli aplastik anemi, paroksizmal gece hemoglobinüri, saf kırmızı hücreli aplazi, Fanconi anemisi, amegakaryositoz gibi durumlar ile nöroblastom tedavisinde, belirli otoimmün hastalıklarda ve immün yetmezliklerde kullanılmaktadır.

Hastalığın Durumu

Altta yatan hastalığın şiddeti ve hastalığın durumu (tam remisyon, kısmi remisyon, minimal rezidü hastalık) nakil kararında etkili olmakta ve de uzun süreli sağkalım üzerinde belirgin bir etkisi bulunmaktadır.

2.7. Donör Seçimi

Donör seçimi, allojenik hematopoietik kök hücre naklinde (AHKHN) başarıyı etkileyen kritik bir faktördür. Hangi donör kaynağının tercih edileceği, büyük ölçüde klinik duruma ve nakil merkezindeki özel uygulamalara bağlıdır. Birden fazla donör kaynağı mevcut olduğunda, çoğu hasta için uygun bir donör bulmak daha kolay hale gelmektedir. Allojenik kök hücre naklinde donör olarak kardeşler, akrabalar veya akraba olmayan kişiler tercih edilmektedir. Donör ile hasta arasındaki uyum, İnsan Lökosit Antijeni (HLA) uyumuna göre belirlenmektedir. AHKHN öncesinde, HLA sınıf I (A, B ve C) ve sınıf II (DRB1 ve DQB1) haplotipleri açısından donör ve alıcının eşleştirilmesi yapılır. HLA tipinin kullanılması, ek HLA allellerinin keşfi ve HLA tiplemesinin

geliştirilmesiyle, akraba dışı nakil oranları ve nakil başarısı artmıştır [46]. HLA uyumunun yanı sıra, donörün yaşı, cinsiyeti, paritesi, sitomegalovirüs (CMV) serolojisi ve kan grubu uyumu gibi faktörlerin de sağkalım, hematolojik iyileşme ve graft-versus-host hastalığı (GVHH) gelişimi üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir [47].

2.7.1.HLA ve HLA Uyumu

Altıncı kromozomun kısa kolunda bulunan büyük doku uyumu kompleksi (major histocompatibility complex, MHC) bölgesindeki genlerin ürettiği bazı proteinler, İnsan Lökosit Antijenleri (HLA) olarak adlandırılmaktadır. HLA'lar, Sınıf I, II ve III olmak üzere üç ana grupta sınıflandırılmaktadır. HLA molekülleri, hücre yüzeyinde bulunan ve doğuştan gelen ile edinilmiş bağışıklık sisteminin oluşumunda ve düzenlenmesinde kritik öneme sahip olan bileşenlerdir. Bu moleküller, AHKHN'nin başarısı ve oluşabilecek yan etkiler üzerinde de önemli bir etkiye sahiptir [48].

Sınıf I ve II MHC antijenleri, hücre zarında bulunan transmembran proteinleridir. Farklı genler tarafından kodlanmakta, farklı moleküler yapılaraya sahip olmakta ve işlevleri açısından da birbirlerinden ayrılmaktadır. Sınıf I MHC antijenleri HLA-A, HLA-B ve HLA-C'yi, Sınıf II MHC antijenleri ise HLA-DP, HLA-DQ ve HLA-DR'yi içermektedir [49].

HLA uyumu, tiplendirme yapılan bölge sayısına göre ifade edilmektedir. Örneğin, HLA-A, -B, -C, -DR ve -DQ tiplendirilirse, her bir bölgede 2 molekül bulunduğundan değerlendirme 10 üzerinden yapılırken (örneğin 8/10 veya 9/10), HLA-A, -B, -C, -DR, -DQ ve -DP tiplendirilirse değerlendirme 12 üzerinden gerçekleştirilmektedir.

Her birey, bir anneden ve bir babadan iki gen grubu almakta ve bu gruplara haplotip denilmektedir. Kardeşler arasında her iki haplotip tamamen eşleşiyorsa "identik", yalnızca bir haplotip uyumluysa "haploidentik" uyumdan söz edilmektedir [49]. Tek yumurta ikizleri arasında yapılan singeneik nakillerde HLA lokusları identiktir. En ideal donör tek yumurta ikizi olsa da, Graft Versus Tumor

(GVT) etkisi olmaması nedeniyle relaps riski bulunmaktadır [50].

AHKHN uygulanması düşünülen hastalar için öncelikle kardeşler olmak üzere 1. derece akraba taraması yapılmaktadır. Hastalarda HLA-A, -B, -C, -DQ ve -DR düşük çözünürlükle incelenmektedir (tercihen HLA-DR yüksek çözünürlükle çalışılabilir). Aile içi taramalarda HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1 ve HLA-DQB1 tiplendirmesi yapılması gerekmektedir. Kardeş donör adayları HLA-DRB1 lokusları yüksek çözünürlükte taranmalıdır. AHKHN için uygun hastaların yaklaşık üçte birinde HLA tam uyumlu bir kardeş verici bulunmaktadır. Kardeş dışı akraba veya akraba dışı taramalarda HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DQB1 ve mümkünse HLA-DPB1'i içeren genişletilmiş ve yüksek çözünürlüklü tiplendirme yapılması önerilmektedir. Uyumlu bir donör bulunursa, teyit sırasında Sınıf I ve Sınıf II yüksek çözünürlükte tiplendirme yapılmalı ve 10/10 veya 9/10 uyum aranmalıdır. Akraba donör bulunamazsa, hastada HLA-A, -B, -C, -DR, -DQ, -DP için yüksek çözünürlükte tiplendirme yapılır. TÜRKÖK, TRAN ve TRİS gibi merkezlere donör taraması için başvurulmaktadır. Donör bulunamazsa, yurtdışı taraması ile devam edilmektedir [51].

Standart riskli akut lösemi hastalarında, HLA tam uyumlu akraba veya akraba dışı donör bulunamadığında, HLA uyumsuz akraba donör seçeneği değerlendirilebilir. Yüksek riskli hastalarda ise uyumsuz bir akraba donör ile akraba dışı tam uyumlu donörün sonuçları benzer olduğundan, Sınıf I veya Sınıf II uyumsuzluk tipine bakılmaksızın aile içi donör tercih edilebilir. Doku grubu 10/10 uyumlu akraba dışı donör ile 9/10 uyumlu aile içi donörden elde edilen allojenik HKHN sonuçları karşılaştırıldığında, nakil bağlı mortalite, relaps ve Grade III-IV akut GVHH oranları açısından bir fark bulunmamıştır [52].

Donör seçimi yapıldıktan sonra, donör değerlendirme aşamasında HLA tiplendirmenin yeni bir kan örneği ile tekrarlanması ve sonuçların doğrulanması gerekmektedir.

2.7.2.Yaş

Akraba donörler için belirli bir yaş sınırı bulunmamaktadır [53]. Ancak,

ülkemizde akraba dışı allojenik hematopoetik kök hücre nakli (AHKHN) için gönüllü donör olabilmek adına TÜRKÖK tarafından kabul edilen yaş aralığı 18-50 olarak belirlenmiştir [54]. Allojenik kök hücre nakillerinde donörün genç olması, daha yüksek engraftman oranı, daha uzun hastalısız sağkalım ve genel sağkalım ile daha düşük akut ve kronik GVHH (graft-versus-host hastalığı) riski ile ilişkilendirilmiştir [55]. Yapılan bir araştırmada donör yaşının her 10 yıllık artışında mortalite oranının %5,5 arttığı gözlemlenmiştir. Ek olarak, ileri yaşlı donörler ile yapılan nakilde akut GVHH riskinin daha yüksek olduğu saptanmış, ancak kronik GVHH ile doğrudan bir ilişki kurulmamıştır [47]. Diğer bir çalışmada ise genç donörlerden alınan kök hücrelerle yapılan nakillerde sekonder graft yetmezliği insidansının daha düşük olduğu belirtilmiştir [56].

2.7.3. Cinsiyet ve Parite

Hematopoetik kök hücre naklinde donörün erkek olması genellikle avantajlı olarak görülmektedir. Yapılan araştırmalar, kadın donörlerden yapılan nakillerle kıyaslandığında, erkek donörlerden yapılan nakillerin daha yüksek sağkalım oranlarına sahip olduğunu ve GVHD (graft-versus-host hastalığı) riskinin daha düşük olduğunu göstermektedir. Bu farklılıkların, kadınlarda gebelik geçmişi ve erkeklerde daha yüksek CD34+ hematopoetik kök hücre toplanması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir [49]. Ancak, başka bir çalışmada donörün cinsiyeti ve doğurganlık geçmişinin sağkalım üzerinde etkili olmadığı bulunmuş, ancak vericisi çok doğum yapmış (multipar) kadın olan hastalarda, erkek ya da hiç doğum yapmamış (nullipar) kadın vericilere kıyasla daha yüksek kronik GVHD oranları rapor edilmiştir [47].

Donörün cinsiyetinin nakil başarısı üzerinde etkili olmasının yanı sıra, donör ve alıcı arasındaki cinsiyet uyumu da önemlidir. Özellikle vericinin kadın, alıcının erkek olduğu durumlarda, periferik kök hücre nakilleri ile kemik iliğinden yapılan kök hücre nakillerine kıyasla daha yüksek oranda ölümcül GVHD ve organ yetmezliği görülmüştür. Bununla birlikte, cinsiyet uyumlu veya vericinin erkek, alıcının kadın olduğu durumlarda kök hücre kaynağı açısından belirgin bir fark bulunmamıştır [47].

2.7.4.Vücut Ağırlığı

Periferik kök hücre bağışlarında, vücut ağırlığı fazla olan donörlerde daha yüksek CD34+ hücre miktarının elde edildiği gözlemlenmiştir. Ancak, periferik kök hücre donörlerinde G-CSF (granülosit koloni uyarıcı faktör) dozu, gerçek ve düzeltilmemiş vücut ağırlığına göre ayarlanır. Bu nedenle, vücut ağırlığı fazla olan donörlerin daha yüksek dozlarda G-CSF almasının bu duruma yol açabileceği düşünülmektedir [57].

2.7.5. CMV Serolojisi

CMV viremesinin gelişmesinin önüne geçmek için CMV seronegatif alıcılara CMV seronegatif bir donörden nakil yapılması gerekmektedir. Donör CMVsinden bağımsız CMV-seropozitif alıcılarda ve CMV-seropozitif donörlerden allograft alan CMV-seronegatif alıcılarda CMV hastalığının gelişiminin engellenmesi için profilaksi başlanması veya CMV PCR takibi önerilmektedir [28].

2.7. 6.EBV Serolojisi

Yetişkin nüfusun çoğunun EBV seropozitif olmasından dolayı, verici ve alıcıların da genellikle EBV pozitif olması beklenir. Bu sebeple, EBV serolojisi genelde donör seçiminde dikkate alınmaz. EBV'nin AHKHN ile ilişkili en ciddi komplikasyonlarından biri, nakil sonrası lenfoproliferatif bozuklukların gelişmesidir. EBV serolojisinin AHKHN üzerindeki etkilerini inceleyen bir çalışmada, EBV seropozitif donörlerden yapılan AHKHN işlemlerinde nakil sonrası lenfoproliferatif hastalık, akut ve kronik GVHH riskinin yükseldiği saptanmıştır. Ancak, relaps, genel sağkalım ve ölüm oranları, EBV seronegatif donörlerden yapılan nakillerle benzer bulunmuştur [58].

2.7.7. Kan Grubu Uyumu

Solid organ naklinde ABO uyumu gerekli olmasına rağmen, AHKHN'nde alıcı-verici ABO ve Rh uyumluluğu aranmaz. Nakil sonuçlarını etkilememekle birlikte kan grubu uyumsuzluğuna göre bazı prosedürler gereklidir. Vericinin eritrositlerine karşı antikor üretimi varsa majör ABO uyumsuzluğu, alıcının

eritrositlerine karşı antikor üretimi varsa minor ABO uyumsuzluğu, hem alıcı da hem verici de eritrositlere karşı antikor üretimi var ise karşılıklı uyumsuz olarak adlandırılır. Major uyumsuz nakilde kök hücre infüzyonu öncesinde alıcıda antikor titresi $\leq 1/16$ ise işlem yapmaya gerek yoktur. Antikor titresi $\geq 1/32$ ise alıcıda antikor azaltılması ve/veya kök hücre ürünü dondurulmadan eritrositin 20ml altına veya hematokritin %2 altına indirilmesi gerekir. Minör uyumsuz nakilde vericide antikor titresi $\geq 1/256$ ise kök hücre ürünü plazmanın azaltılması gerekir. Titre $\leq 1/128$ ve altı ise işlem yapmaya gerek yoktur. Karşılık uyumsuz nakilde ise vericide antikor titresi $\geq 1/256$ ise kök hücre ürünü plazmanın azaltılması, alıcının antikor titresi $\geq 1/32$ ise alıcıda antikor azaltılması ve/veya kök hücre ürünü dondurulmadan eritrositin 20ml altına veya hematokritin %2 altına indirilmesi gerekir. Ayrıca kan grubu uyumsuz nakillerde, nakil sonrası hastaya verilecek kan ürünlerinin grubu da değişmektedir. Tablo-2 de kan gurubu uyumsuz nakillerde transfüzyon önerileri özetlenmiştir [59].

Tablo 2.2. Uyumsuz kan grubu ve transfüzyon önerileri

	ALICI	VERİCİ	ERİTROSİT	PLAZMA	TROMBOSİT	
					1.TERCİH	2.TERCİH
Major uyumsuz nakil	0	A	0	A	A	AB, B, O
	0	B	0	B	B	AB,A,0
	0	AB	0	AB	AB	A,B ,0
	A	AB	A,0	AB	AB	A,B,0
	B	AB	B,0	AB	AB	B,A,0
Minör uyumsuz nakil	A	0	0	A	A	AB,B,0
	B	0	0	B	B	AB,A,0
	AB	0	0	AB	AB	A,B,0
	AB	A	A,0	AB	AB	A,B ,0
	AB	B	B,0	AB	AB	B,A,0
Karşılıklı uyumsuz nakil	A	B	0	AB	AB	B,A,0
	B	A	0	AB	AB	A,B,0

Eğer alıcı veya donörden biri Rh D negatif ise, kök hücre infüzyonundan sonra Rh D negatif eritrosit ve trombosit süspansiyonu kullanılması tercih edilir. Trombosit transfüzyonunda anti-Rh D antikor gelişme riski düşük olduğundan, stok uygun değilse Rh D pozitif ürün de kullanılabilir.

Ayrıca, alıcı ve donörün Rh CcEe ve K antijen yapılarını belirlemek önerilir. Alıcı ya da donörün negatif olduğu antijen yapılarını içermeyen eritrosit süspansiyonu tercih edilmelidir. Bu mümkün değilse, engraftman gerçekleşene kadar antijen yapısı alıcıya uyumlu eritrosit süspansiyonu verilmesi önerilir [59]. Alıcı-donör arasında ABO uyumsuzluğunun genel sağkalım, hastalıksız sağkalım, tedaviye bağlı mortalite ve akut veya kronik GVHH ile anlamlı bir ilişki göstermediği bildirilmiştir [60].

2.7.8. Ek Hastalıklar ve Özgeçmiş

Donör seçimi sırasında donörün genel sağlık durumu, fiziksel muayene sonuçları, mevcut hastalıkları ve geçmiş sağlık durumu gözden geçirilmelidir. Ayrıca bazı patojenlere maruziyet de değerlendirilmelidir. Anamnez sırasında intravenöz ilaç kullanımı, kan transfüzyonu öyküsü, gebelikler, düşükler, dövmeler, aşılamalar ve seyahat geçmişi sorgulanmalıdır. Detaylı anamnez ve fizik muayeneden sonra tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri ve idrar tahlili gibi temel testler yapılmalıdır. Ek olarak, akciğer grafisi ve elektrokardiyogram (EKG) çekilmelidir. Donörden, özellikle bağışıklık yetmezliği olan alıcılara bulaşıcı hastalıkların geçişini önlemek için bazı serolojik testler istenir. Bu testler arasında HIV-I ve HIV-II, insan T hücreli lenfotrofik virüs tip-I (HTLV-I) ve tip-II (HTLV-II), hepatit A virüsü (HAV), hepatit B virüsü (HBV), hepatit C virüsü (HCV), CMV ve sifiliz yer alır. HIV pozitif kişiler donör olarak kabul edilmezken, HBV veya HCV antikorları pozitif olan kişiler donör olabilir. Eğer viremi mevcutsa ve nakil akraba arasında yapılacaksa, alıcının serolojik durumu göz önünde bulundurularak antiviral tedavi uygulanabilir; ancak bu durum akraba dışı nakillerde geçerli değildir. Varisella-zoster virüsü (VZV), EBV ve toksoplazmoz gibi önceden geçirilmiş enfeksiyonlar da test edilir. Bu enfeksiyonların pozitif sonuçları donör olmayı engellemez, ancak nakil sürecini veya sonrası izlem stratejilerini değiştirebilir. Ayrıca, sıtma gibi enfeksiyonlara

maruz kalma riski açısından donörün seyahat geçmişi ve yaşam alanı da incelenmelidir. Genelde bulaşıcı hastalık riski donörlük için bir engel oluşturmaz da, alıcı bu potansiyel riskler konusunda bilgilendirilmelidir [61].

Eğer donörün akrabalarında hemoglobinopati öyküsü varsa veya donörün taşıyıcı olduğundan şüpheleniliyorsa, hemoglobin elektroforezi yapılabilir. Orak hücre taşıyıcılığı veya talasemi minör alıcı için bir tehlike oluşturmaz. Bununla birlikte, bazı genetik bozukluklar, immün yetmezlikler ve multipl skleroz ya da ülseratif kolit gibi otoimmün hastalıkların alıcıya geçme olasılığı bilinmelidir [62]. Ayrıca G-CSF uygulamasının otoimmün hastalıkları tetikleyebileceği göz önünde bulundurularak, hipertiroidizm, multipl skleroz, romatoid artrit veya sistemik lupus eritematozu olan kişiler donör olarak uygun kabul edilmez [63].

2.7.9. Gebelik

Donör postmenopozal değilse veya cerrahi olarak infertil olmadıkça, 55 yaş altındaki tüm kadın donörler için serum gebelik testi yapılması zorunludur. Kemik iliğinden kök hücre naklinin, ikinci trimesterde güvenli olduğu düşünülmektedir. Ancak bu durum, sadece acil akraba nakilleri için geçerlidir. Akraba dışı nakillerde, donörler gebelik süresi tamamlanana kadar süreç dışında bırakılır. Fetus için risk bilinmediğinden, hamile kadınlarda periferik kök hücre mobilizasyonu yapılmamaktadır [63].

2.8. Hazırlama Rejimleri

Otolog veya allojeneik hematopoetik kök hücre nakli öncesinde, kemoterapi, radyoterapi ve biyolojik tedavi kombinasyonlarının antineoplastik ya da immünsüpresif ajanlar olarak kullanılması "hazırlık rejimi" olarak adlandırılır [64]. Bu hazırlık rejimleri üç ana amaçla uygulanır:

Donör kök hücrelerinin yerleşmesini ve engraftmanını sağlamak amacıyla alıcının kök hücrelerini yok etmek,

Greft reddini önlemek için immünsüpresyon oluşturmak,

Hastalığı tamamen yok etmeye çalışmak [65].

Hazırlık rejimi sayesinde kemik iliğinde yeterli alan yaratılır ve alıcının bağışıklık sistemi engraftmana izin verirse başarılı bir engraftman gerçekleşir. Ancak, yeterli myelosupresyon sağlanamazsa, graft versus host hastalığı (GVHH) oranı daha düşük olsa da graft başarısızlığı ve relaps riski artar. Bu rejimler, nakil yapılan merkeze ve hastanın durumuna göre değişiklik gösterir. Hastanın yaşı, ek hastalıkları, hastalığın durumu ve tipi, nakil türü gibi faktörler dikkate alınarak uygulanır [64]. Hazırlık rejimleri genellikle myeloablatif ve indirgenmiş yoğunlukta olmak üzere iki ana kategoriye ayrılır.

2.8.1. Myeloablatif Hazırlama Rejimi

Miyeloablatif (MA) hazırlama rejiminde amaç, sitotoksik kemoterapi ve/veya radyoterapi kullanarak alıcının bağışıklık sistemi, özellikle T lenfositleri, baskılayarak kemik iliği hücrelerini ortadan kaldırmaktır. Bu rejimde maksimum düzeyde mielosupresyon ve immünsupresyon sağlanır [66]. İdeal bir miyeloablatif hazırlık rejimi, tümör yükünü azaltmalı, greft reddini önlemeli ve hematopoetik olmayan toksisiteyi tolere edilebilir düzeyde tutmalıdır [67]. MA rejimleri, genellikle akut miyeloid lösemi (AML), mielodisplastik sendrom (MDS), akut lenfoblastik lösemi (ALL), akselere ya da blastik fazda kronik miyeloid lösemi (KML) ve orta-yüksek dereceli non-Hodgkin lenfoma (NHL) gibi agresif hastalıklarda tercih edilir [68]. Bununla birlikte, ileri yaş ve komorbid hastalıklar toksisite riskini artırdığı için MA rejimlerinin uygulanabilirliğini kısıtlar.

İlk hazırlama rejimleri genellikle yalnızca total vücut ışınlaması (TBI) veya siklofosamid (CY) ile TBI kombinasyonlarından oluşmaktayken, günümüzde en yaygın kullanılan kombinasyon, 4 gün boyunca verilen toplam 16 mg/kg dozda oral BU, 2 gün boyunca intravenöz olarak verilen toplam 120 mg/kg dozda CY'dir. Ayrıca TBI-CY ve BEAM (BCNU, etoposid, ARA-C ve melfalan) rejimleri de sık kullanılan MA rejimler arasında yer alır [69].

Busulfan (BU), lösemik progenitör hücrelere karşı güçlü bir etkiye sahip alkilleyici bir ajan olup hem otolog hem de allojenik hematopoetik kök hücre naklinde tedavinin temel unsurlarından biridir. İntravenöz busulfanın geliştirilmesi, bu rejimin daha iyi tolere edilmesini sağlamıştır. Ancak intravenöz uygulamadan

sonra plazma konsantrasyonlarındaki değişkenlik, terapötik ilaç takibini zorunlu hale getirmiştir [70]. Bazı çalışmalarda, BU/CY kullanılan hastalarda venöz oklüzif hastalık (VOH), pulmoner ve merkezi sinir sistemi toksisitelerinin arttığı gösterilmiştir. CY'nin BU'dan önce verilmesinin hepatotoksisiteyi ve VOH'yi azaltabileceği düşünülmektedir [71].

BU/CY yerine fludarabin (FLU) ve BU kombinasyonu da sıkça tercih edilmektedir. Bu rejimde, CY'nin hepatotoksitesinden kaçınmak ve BU/CY rejimine kıyasla toksisitenin azaltılması hedeflenmiştir. Ancak, BU/CY ve BU/FLU rejimlerini karşılaştıran yakın tarihli iki randomize klinik çalışma, BU/FLU kullanılan hastalarda greft reddi ve pnömoni riskinin arttığını ve genel sağkalım ile hastalıksız sağkalım oranlarının daha düşük olduğunu göstermiştir [72]. TBI/CY ve BU/CY rejimlerinin birbirine üstünlüğü tespit edilememiştir [73]. Akut lenfoblastik lösemi (ALL) nedeniyle kardeşinden hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalarda etoposid + CY'nin TBI/etoposid rejimine göre daha iyi sonuçlar verdiği bildirilmiştir [74]. Treosulfan da, özellikle miyelodisplastik sendrom (MDS) ve miyeloproliferatif hastalıklarda kullanılan bir alkilleyici ajan olarak hazırlık rejimlerinin bir bileşeni olarak kabul edilmektedir [75].

2.8.2. İndirgenmiş Yoğunlukta ve Non-Myeloablatif Hazırlama Rejimi

Miyeloablatif hazırlık rejimleri, yüksek toksisiteyi nedeniyle daha uzun hastanede kalış süresi, veno-oklüzif hastalık (VOH) ve idiyopatik pnömoni gibi ciddi morbidite ve mortalite risklerine yol açabilir [71, 76]. Bu tür rejimlerin yan etkileri yaşlı hastalar ve ciddi komorbiditeleri olanlar için risk teşkil ettiğinden, non-miyeloablatif (NMA) ve indirgenmiş yoğunlukta hazırlık rejimleri (İYHR) bu hasta gruplarına yönelik geliştirilmiştir. NMA ve İYHR'deki amaç, tümörü büyük ölçüde ya da tamamen graft-versus-tümör (GVT) etkisi ile yok etmek, aynı zamanda verici hücrelerinin tam engraftmanına olanak tanıyacak yeterli immünsüpresyonu sağlamaktır. Bu rejimler, daha az toksisite içerdiğinden, hızlı sitoredüksiyon tedavisine ihtiyaç duyulmayan yavaş seyirli hastalıklar, genetik ve otoimmün bozukluklar için de uygun olabilir.

NMA hazırlık rejimlerinden yaygın olarak kullanılanlar FLU/TBI ve

TLI/ATG kombinasyonlarıdır. Bir çalışmada, FLU/TBI ile karşılaştırıldığında, TLI/ATG rejiminin daha düşük nüks etmeyen mortalite oranlarına ancak daha yüksek nüks riskine sahip olduğu, buna rağmen benzer genel sağkalım (OS) ve olaysız sağkalım (EFS) oranları sağladığı gösterilmiştir [77]. İndirgenmiş yoğunlukta hazırlık rejimleri arasında ise Flu/Mel, Flu/Bu2, Flu/Cy, Flu/Bu/Thio ve Flu/Treo gibi kombinasyonlar sıkça kullanılmaktadır. Bu rejimlerin avantajları vardır ve genellikle yaşlı hastalar, daha önce otolog nakil geçirenler ve ciddi eşlik eden hastalıkları olan hastalar tarafından iyi tolere edilmektedir.

Miyeloablatif ve non-miyeloablatif rejimlerin hasta grupları farklı olduğu için doğrudan karşılaştırılmaları zordur. Genel olarak, miyeloablatif rejimler relapsız sağkalım açısından daha iyi sonuçlar verirken, tedaviye bağlı mortalite oranı daha yüksektir. Bu nedenle genel sağkalım açısından benzer sonuçlar görülmektedir. Örneğin, akut miyeloid lösemi (AML) veya miyelodisplastik sendrom (MDS) olan 272 hastayı kapsayan çok merkezli bir çalışmada, miyeloablatif rejimlerde nüks oranı indirgenmiş yoğunlukta hazırlık rejimlerine göre daha düşük bulunmuş, ancak ortalama sağkalım açısından bir fark saptanmamıştır [78]. Yine AML'li hastalarda yapılan bir prospektif çalışmada, yaşa uyarlanmış hazırlık rejimleri arasında ortalama sağkalım farkı bulunmamıştır [79].

2.9. Mobilizasyon ve Lökoferez

Günümüzde, genel anesteziye gerek olmaması, daha fazla sayıda CD34+ kök hücre toplanabilmesi ve engraftmanın daha hızlı gerçekleşmesi gibi avantajlardan dolayı, kök hücre toplamak için periferik kan yöntemi, kemik iliğine kıyasla daha sık tercih edilmektedir [60]. Normal koşullarda hematopoetik kök hücreler (HKH) periferik kanda lökositlerin %0,05'inden daha az bulunur, bu da kök hücre toplamak için yetersizdir. Ancak 4-6 gün boyunca G-CSF uygulanarak yeterli miktarda kök hücre toplanabilir [80]. G-CSF'nin donörlerde kullanımı genellikle standardize edilmiştir ve çoğunlukla donörlere 4-5 gün boyunca, günlük 10 µg/kg subkutan doz uygulanır. Bazı durumlarda ise günlük 10-16 µg/kg doz verilebilir. Bu sürenin sonunda, alıcının kilogramı başına $4-6 \times 10^6$ CD34+ hücre hedefi genellikle sağlanır. Hedef hücre sayısına ulaşıldığında, genellikle 4. veya 5. gün lökoferez yapılır ve bu işlem 1-3 gün sürebilir [63, 81].

Her ne kadar optimal mobilizasyon için 5×10^6 CD34+/kg hedeflenmiş olsa da çeşitli klinik çalışmalarda 1×10^6 CD34+/kg hücre ile de başarılı transplantasyon yapılabildiği gösterilmiştir. Ancak çoğu merkez, başarılı bir engraftman için en az 2×10^6 CD34+/kg hücre sayısını yeterli kabul etmektedir [82]. Lökoferezden sonra elde edilen CD34+ hücre sayısının 1×10^6 /kg'ın altında olması mobilizasyon başarısızlığı, 1×10^6 /kg üzerinde fakat 5×10^6 /kg'ın altında olması kötü mobilizasyon, 5×10^6 /kg veya daha fazla hücre toplanması ise başarılı mobilizasyon olarak kabul edilir.

2.10. Engraftman ve Kimerizm

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) yapılan hastalarda, hazırlama rejimi (HR) sonrası gelişen aplaziden sonra, kan hücre serilerinin yeniden ortaya çıkması ve donör kaynaklı kalıcı hematopoezin oluşumu "engraftman" olarak adlandırılır. Engraftman; miyeloid, eritroid ve trombosit serileri olmak üzere üç ana başlıkta incelenir. Nötrofil sayısının üç ardışık gün boyunca $500/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde olduğu gün, nötrofil engraftmanı olarak kabul edilir. Trombosit engraftman günü ise trombosit sayısının yedi gün üst üste $20.000/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde olduğu gün olarak tanımlanır. Eritroid engraftmanı için ise, transfüzyon desteği olmadan hemoglobin (Hgb) seviyesinin en az 8 gr/dL olması yeterli görülür [83].

Primer graft yetmezliği, naklin 28. gününden sonra engraftmanın gerçekleşmemesi durumu olarak tanımlanırken, sekonder (geç) graft yetmezliği başlangıçta engraftman sağlanmış olmasına rağmen, sonradan en az iki hücre grubunda graft fonksiyonunun kaybedilmesi olarak tanımlanır. . Non-myeloablatif rejimler düşük verici kök hücre sayısı, ilaç yan etkileri, enfeksiyon, GVHH, hastalık progresyonu greft yetmezliği açısından risk faktörleridir [84, 85].

Kimerizm, bir organizmada farklı zigotlardan köken alan hücrelerin bir arada bulunma durumudur ve allojenik hematopoetik kök hücre nakli (AHKHN) sonrası donör ve alıcı hücrelerinin ayrımında, aynı zamanda hastalığın relapsını öngörmede önemli bir rol oynar. Nakil sonrasında, donör T hücre kimerizminin %5'in altına düşmesi graft yetmezliğine yol açabilir. Donör T hücre kimerizmi %5 ile %95 arasında olduğunda bu duruma "karışık kimerizm" denir. Donör

kimerizminin %95 veya üzerinde olması ise "tam kimerizm" olarak adlandırılır [86, 87].

2.11. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Komplikasyonları

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) sırasında ve sonrasında, hastanın yaşamını tehdit edebilecek ciddi komplikasyonlar gelişebilir. Bu komplikasyonların ortaya çıkmasında, kullanılan hazırlık rejimleri ve immünsupresif ajanlar önemli bir rol oynamaktadır. HKHN sonrası görülen komplikasyonlar, **erken dönem** ve **geç dönem** komplikasyonlar olmak üzere iki ana gruba ayrılır.

2.11.1. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Sonrası Erken Dönem Komplikasyonlar

Hepatik Sinüzoidal Obstrüksiyon Sendromu (HSOS)

Hepatik Sinüzoidal Obstrüksiyon Sendromu (HSOS), ağırlı hepatomegali, sıvı birikimi, kilo artışı ve yüksek serum bilirubini ile karakterize, genellikle allojenik hematopoetik kök hücre nakli (AHKHN) sonrası ortaya çıkan bir klinik sendromdur. HSOS'un etyopatogenezi, yüksek doz kemoterapi (YDKT) ve total vücut ışınlaması (TVI) gibi hazırlama rejimlerinin toksik etkileri ile glutatyon seviyesinde azalma ve hepatosit ve sinüzoid endotelinde hasar gibi faktörlerden kaynaklanır [88]. Önceki karaciğer hastalığı, myeloablatif rejimlere maruziyet, HSOS geçmişi, ve Busulfan veya Siklofosfamid gibi ilaçların kullanımı, lösemnin geç döneminde transplant yapılması, hemakromatoz C282Y alleli taşıyıcıları HSOS için risk faktörleri arasında yer alır [89].

Erişkinlerde HSOS genellikle HKHN'den 12 gün sonra görülür; çoğu hasta 21 gün içinde belirtiler göstermesine rağmen, belirtiler 21 günden sonra da ortaya çıkabilir [90]. Belirtiler arasında kilo artışı (>%5) ve ödemin yanı sıra asit ve sarılıkla birlikte ağırlı hepatomegali bulunur. Şiddetli HSOS vakalarında dispne, taşipne ve çoklu organ disfonksiyonu görülebilir; ayrıca bazı hastalarda ensefalopati veya diğer merkezi sinir sistemi anormallikleri de gelişebilir [91].

Laboratuvar bulguları arasında trombosit transfüzyonlarına dirençli trombositopeni, yükselmiş serum aminotransferazları ve hiperbilirubinemi (genellikle konjuge bilirubin) yer alır. Böbrek fonksiyon testleri ise çoğu erişkinde anormaldir [91]. HSOS tanısında ultrasonografi (USG), Doppler USG ve MR gibi görüntüleme yöntemleri kullanılır. USG ve Doppler USG ile asit, hepatomegali, hepatik akımın azalması ve hepatik venin veya safra yollarının dilatasyonu gösterilebilir [92]. Kesin tanı için nadiren karaciğer biyopsisi yapılır; biyopsi, sinüzoit dilatasyonu ve diğer karakteristik bulguları içerebilir [93].

Ciddi HSOS vakalarında mortalite oranı yüksek olduğundan, HKHN süresince etkili önleyici stratejiler uygulanması önemlidir. Yüksek risk gruplarını tespit etmek ve hepatotoksik olmayan non-mieloablatif rejimlerin kullanılması önerilmektedir [94]. Defibrotid, HSOS profilaksisinde güvenli ve etkili olarak kullanılmıştır [95]. Tedavi seçenekleri arasında karaciğer nakli, transjugüler intrahepatik portosistemik şant (TIPS), defibrotid, heparin içeren r-tPA ve PGE1 bulunmaktadır. Destekleyici tedavi en önemli yaklaşım olup, hastaların %70-85'inde HSOS spontan olarak gerileyebilir. Tedaviye diüretik ve sodyum kısıtlaması eklenebilir; anüri ve çoklu organ yetmezliği olan hastalar için hemodiyaliz gibi destekleyici tedaviler gerekebilir [96]. Defibrotid, antitrombotik ve antiinflamatuvar özelliklere sahip bir ilaçtır ve mikrovasküler endotel hasarını azaltmada koruyucu etkiler göstermiştir. Defibrotid, antitrombotik, trombolitik, antiinflamatuvar ve anti-iskemik özelliklere sahip domuz dokusundan türetilen tek sarmallı bir polideoksiribonükleotiddir [97]. Defibrotid 4x6.25 mg/kg dozunda intravenöz olarak en az 21 gün kullanılır. Preklinik çalışmalarda defibrotidin mikrovasküler endotel hasarı üzerinde koruyucu bir etkisi olduğu gösterilmiştir [98]. Peditarik hastalarla yapılan retrospektif bir çalışmada, klinik tanıdan sonraki 24 saat içinde defibrotid başlanması ile anlamlı sonuçlar bulunmuştur [99]. HSOS tedavisinde 102 hastada defibrotid kullanımını içeren bir çalışmada +100.günden sonra sağkalım istatistiksel olarak anlamlı artış göstermiştir [100].

Hematopoetik Kök Hücre Nakli İlişkili Mikroanjiopatik Hemolitik Anemi

Trombotik mikroanjiyopatiler (TMA), trombositlerin damar içinde aktive

olup sekestre edilmesiyle ortaya çıkar. Bu süreç, mikrosirkülasyonun tıkanmasına ve bozulmasına yol açarak, trombosit ve fibrin açısından zengin mikrotrombüslerin birikmesine neden olur. Sonuç olarak, eritrositler daralan damar lümeninden geçerken parçalanır. TMA kategorisinde yer alan bozukluklar arasında trombotik trombositopenik purpura (TTP), hemolitik üremik sendrom (HÜS) ve transplantasyona bağlı trombotik mikroanjyopati (TA-TMA) bulunmaktadır [101]. TA-TMA'lı hastalarda Coombs-negatif hemolitik anemi, trombositopeni, yüksek serum laktat dehidrojenaz (LDH) seviyesi, düşük ya da tespit edilemeyen haptoglobin düzeyi, periferik yaymada şistositler, hedef organ hasarı ve transfüzyon gereksinimi görülebilir [102]. Risk faktörleri arasında TBI içeren HR, viral enfeksiyonlar, immünosupresif tedaviler – özellikle sirolimus ve siklosporin kombinasyonları – ve GVHH yer almaktadır [103, 104].

Transplantasyona bağlı TMA'nın tedavisi genellikle destekleyici önlemler üzerine kuruludur. İlk adımda, TMA gelişimine neden olabileceği düşünülen kalsinörin inhibitörleri, örneğin takrolimus, sirolimus ve siklosporin, mümkünse kesilmeli ya da dozları azaltılmalıdır. Ancak bu hastalarda sıklıkla eşlik eden akut GVHH durumu nedeniyle bu ilaçları bırakmak zordur. Bu sebeple, akut GVHH için glukokortikoidler ve anti-timosit globulin (ATG) gibi alternatif tedavi seçenekleri değerlendirilebilir. Ayrıca, Rituximab ile olumlu yanıt alınabileceği bildirilmiştir [105]. TTP'den farklı olarak, terapötik plazma değişiminin etkili olduğu kanıtlanmamıştır [106].

Graft Yetmezliği

Primer greft yetmezliği, nakledilen kök hücrelerin kemik iliğine yerleşememesi durumudur. Bu durum, kemik iliği veya periferik kök hücre nakillerinde +28 güne kadar, kordon kanı nakillerinde ise +42 güne kadar engraftmanın gözlemlenmemesi ile tanımlanır. Sekonder yetmezlik ise altta yatan hastalığın tekrarlaması olmaksızın, ilaç toksisitesi veya enfeksiyon nedeniyle engraftmanın gerçekleşmemesi durumudur [107]. HLA uyumsuzluğu, yetersiz T hücre içeriğine sahip greft, yetersiz kök hücre infüzyonu, HLA antikorlarıyla alloimmünizasyona yol açan aplastik anemi ve hemoglobinopatilerde çoklu transfüzyon öyküsü, depolama hastalıkları (osteopetrozis) ve non-myeloablative

hazırlık rejimleri greft yetmezliği için risk faktörleri arasındadır [108].

Primer greft yetmezliğinde, ATG ve pentostatin ile yapılan immünsupresyon sonrası ikinci bir nakil denenebilirken, geç greft yetmezliği durumunda kimerizm durumuna bağlı olarak ikinci bir nakil veya yalnızca donör lenfosit infüzyonu yapılabilir [109]. Myelopoeziyi uyaran rekombinant G-CSF veya GM-CSF kullanımı greft yetmezliğini önlemeye yardımcı olabilir [110]. Zayıf greft fonksiyonu olan hastaların %50-60'ında büyüme faktörü tedavisi sonrası 14-21 gün içinde myelopoez gelişimi gözlemlenmiştir. Myeloid büyüme faktörleri trombosit sayısını artırmaz, ancak periferik kanda lökosit sayısını yükseltebilir. Rekombinant insan trombopoetini birkaç klinik çalışmada denense de trombosit sayısındaki iyileşme açısından etkili bulunmamıştır [111]. Greft yetmezliği durumunda, ikinci kök hücre infüzyonu yararlı olabilir.

Engrafman Sendromu

Nötrofil engraftmanının başlamasından sonraki ilk 72-96 saat içinde, proinflatuar sitokinlerin aşırı üretimine bağlı olarak gelişen ateş, deri döküntüsü, nonkardiyojenik pulmoner ödem ve bazen böbrek yetmezliği ve konvülsiyonlarla seyreden, ölümcül olabilen bir klinik tablo ortaya çıkabilir [112, 113]. Engraftman sendromu, otolog hematopoietik kök hücre nakillerinde daha sık görülmektedir [114]. Bu durumun en ağır formu, ciddi hemodinamik çöküş ve çoklu organ yetmezliği ile ilerleyebilen ve "aseptik şok sendromu" olarak bilinen klinik durumdur [115].

Etyopatogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte, çeşitli faktörler sorumlu tutulmaktadır. Bunlar arasında T hücre aktivasyonu, kompleman sisteminin aktive olması ve proinflatuar sitokinlerin rolü sayılabilir [116]. Risk faktörleri arasında otolog HKHN yapılmış olması, yüksek miktarda CD34+ kök hücre infüzyonu, lökosit sayısında ani artış, kadın cinsiyet, ileri yaş, busulfan, siklofosfamid, fludarabin ve etoposid kullanımı, amfoterisin ve G-CSF kullanımı ile daha önce radyoterapi uygulanması yer almaktadır [117, 118].

Engraftman sendromu tanısında, üç major kriter veya iki major kriter ile bir

minor kriterin varlığı gerekmektedir. Bu kriterler tablo 3'te belirtilmiştir.

Tablo 2.3. Engrafman sendromu tanı kriterleri

MAJOR KRİTERLER	MİNÖR KRİTERLER
Tanımlanmış enfeksiyon etyolojisi olmaksızın ateşin 38.3°C ve üzerinde olması	Total bilirubinin 2 mg/dL'den veya transaminaz seviyelerinin iki katından yüksek olması
Vücut yüzey alanının %25'inden fazlasını kapsayan tedavi ve enfeksiyon ilişkisiz eritrodermik döküntü	Serum kreatinin seviyesinin bazal değerlere göre iki katından fazla artması
Diffüz pulmoner infiltrasyon	Bazal ağırlığa göre %2.5'dan fazla kilo artış
Hipoksik non-kardiyojenik pulmoner ödem	Açıklanamayan geçici ensefalopatidir.

Tedavi seçenekleri arasında diüretikler ve steroidler bulunmaktadır. Ciddi solunum yetmezliği olmayan hastalarda sistemik glukokortikoid kullanımı nadiren gereklidir [119]. Glukokortikoid tedavisinde optimal doz ve süre kesin olarak bilinmemekle birlikte, uygulanan dozlar genellikle günde 0.5 ila 10 mg/kg arasında değişmektedir [120-122]. Eğer ateş veya deri döküntüsü gibi semptomlar devam ederse, steroid tedavisinin uzatılması gerekebilir ve ciddi solunum yetmezliği gibi komplikasyonlar mevcutsa daha yüksek dozlar kullanılabilir [121, 122].

Hemorajik Sistit

Hemorajik sistit (HS), hematüri, dizüri, pollaküri ve suprapubik ağrı gibi semptomlarla ortaya çıkan bir komplikasyondur. Naklin erken döneminde HS, hazırlık rejimlerinin (HR) toksisitesine bağlı gelişirken, post-engraftman döneminde genellikle GVHH, BK virüsü, adenovirüs ve CMV gibi viral

enfeksiyonlarla ilişkili olarak ortaya çıkar [123, 124]. HS'nin sıklığı, profilaksi uygulamasına bağlı olarak %5 ile %70 arasında değişebilir. Erken dönemde gelişen hemorajik sistit, hazırlık rejimlerinde kullanılan siklofosfamid veya ifosfamidin toksik metaboliti olan akroleinin üriner sisteme zarar vermesiyle oluşur ve genellikle hazırlık rejiminden yaklaşık iki hafta sonra hematüri görülür [123]. Ancak günümüzde, koruyucu yöntemlerin yaygın kullanımı nedeniyle HS daha çok geç dönemlerde, özellikle BK virüs gibi poliomavirüs ailesine ait virüslerin reaktivasyonu sonucu ortaya çıkmaktadır. Ayrıca CMV ve adenovirüs enfeksiyonları da HS'ye yol açabilir [125].

Tanıda ilk başvurulacak yöntemler üriner sistem ultrasonografisi ve doppler ultrasonografidir [126]. Renal pelviste kalınlaşma, hemoraji veya rüptür görülebilir, mesanede pıhtılar tespit edilebilir ve pıhtı kaynaklı tıkanıklık varsa hidronefroz oluşabilir.

HS profilaksisinde, siklofosfamid içeren HR kullanılan hastalarda üromiteksan koruyucu tedavi olarak uygulanır. Yapılan çalışmalar, hidrasyon tedavisinin de HS sıklığını azalttığını göstermiştir [127].

Tedavi için standart bir yaklaşım yoktur. İlk olarak trombositopeni düzeltilmeli ve kanama eğilimini artıran diğer faktörler giderilmelidir. Makroskopik hematüri görüldüğünde agresif hidrasyon ve mesane irrigasyonu temel tedavi yöntemleridir. Pıhtıların temizlenmesi veya kanayan odakların koterizasyonu için sistoskopi gerekebilir. Tedavi, endoskopik olarak yapılabileceği gibi dirençli vakalarda sistemik veya lokal antifibrinolitik tedavi, östrojenler ya da hiperbarik oksijen tedavisi uygulanabilir. Kontrol edilemeyen durumlarda hipogastrik arterlerin dallarının bağlanması veya embolizasyon gibi cerrahi girişimler gerekebilir [128]. Geç dönemde hemorajik sistit gelişen hastalarda yeterli hidrasyon sağlanması ve immüno-supresyonun azaltılarak kesilmesi yeterli olabilir. Ayrıca, ciddi hipogammaglobulinemisi olan hastalarda BK virüsünün eradikasyonu amacıyla intravenöz immüno-globulin (IVIG) tedavisi uygulanabilir [129].

İdiyopatik İnterstisyel Pnömoni

Tipik pnömoni bulgularının varlığı ve enfeksiyöz nedenlerin dışlanması ile

tanı konur. Bu genellikle 2 ila 7. haftalar arasında gerçekleşir. Toksik ajanlar ve total vücut ışınlamasının (TVI) etiolojide rol oynadığı düşünülmektedir [130]. Risk faktörleri arasında GVHH, ileri yaş, transplant öncesi yoğun kemoterapi, yüksek doz siklofosfamid, kan transfüzyonu, metotreksat kullanımı ve total vücut ışınlaması sayılabilir [131]. Tedavi genellikle oksijen desteği, enfeksiyonlardan korunma ve solunum fizyoterapisi gibi destekleyici yaklaşımları içerir. Sistemik steroidlerin yararlı olduğu gösterilmemiştir [132].

Diffüz Alveolar Hemoraji

Akut pulmoner infiltratlar, hipoksemi ve bronkoskopide progresif kanlı bronkoalveolar lavaj ile karakterize edilen bir klinik sendromdur [133]. Etiyopatogenezinde, radyoterapi ve kemoterapiye bağlı alveolar hasarın yanı sıra nötrofiller, sitokinler ve altta yatan enfeksiyonlar suçlanmaktadır [134]. Risk faktörleri arasında ileri yaş, allojenik nakil ve GVHH bulunmaktadır [135].

Diffüz alveolar hemorajinin prognozu genellikle kötüdür ve mortalitesi %70'in üzerinde olan ciddi bir komplikasyondur [135]. Tedavi önerileri arasında koagülopatinin düzeltilmesi ve yeterli ventilatör desteği yer alır. Sistemik steroidlerin yararlı olduğu gösterilmemiştir [136]. Ayrıca, trombosit sayısının 50.000/mm³'ün üzerinde tutulması önerilmektedir [137].

Enfeksiyonlar

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) sonrası enfeksiyonlar, nakil başarısını etkileyen en önemli ölüm ve hastalık nedenlerinden biridir. Bir hastanın enfeksiyon riskini belirleyen en kritik faktör ise bağışıklık sisteminin baskılanma düzeyidir. Son yıllarda uygulanan etkin antimikrobiyal profilaksiler, hazırlık rejimleri ve graft ile ilgili değişiklikler enfeksiyon sıklığını azaltsa da enfeksiyonlar hâlâ önemli bir sorundur. Erken dönem enfeksiyon risk faktörleri arasında nötropeni süresi, hazırlık rejimiyle ilişkili ağız ve gastrointestinal sistem (GİS) mukoziti, nötrofil engraftmanı öncesi dönem ve santral venöz kateterin varlığı yer alır [28].

Enfeksiyonlar üç döneme ayrılır:

1. **Pre-engraftman dönemi** (nötrofil engraftmanına kadar, yaklaşık 20-30 gün),
2. **Erken post-engraftman dönemi** (engraftmandan 100. güne kadar),
3. **Geç post-engraftman dönemi** (100. günden sonra). Her dönemde farklı patojenler ön plandadır ve tedavi buna göre planlanmalıdır [138].

Pre-engraftman Dönemi: Bu dönemde enfeksiyonların başlıca nedeni, mukokutanöz bariyerin bozulması ve nötropenidir. Nötropenik ateş sık görülür, ancak febril nötropenik atakların sadece %20-30'unda enfeksiyöz bir kaynak tespit edilebilir [139]. Bakteriyel patojenler, nötropenik ateşin %90'ından fazlasını oluşturur. Aerobik gram-pozitif ve gram-negatif bakteriler bu dönemde sık rastlanan patojenlerdir. Antibakteriyel profilaksi bakteriyemi riskini azaltır, ancak inatçı ateşi olan hastalarda aspergilloz ve kandidemi riski nedeniyle antifungal tedavi eklenmelidir [140].

Enfeksiyonlar ateş, pnömoni ve alt gastrointestinal sistem enfeksiyonları (nötropenik enterokolit veya *Clostridioides difficile* koliti) şeklinde ortaya çıkar. Ayrıca nadir olarak septik şok, ektima gangrenozum ve perirektal selülit görülebilir. Bu dönemde mukozal bariyerin toksisitesi nedeniyle mukozit sık görülür ve herpes simpleks virüsü (HSV) reaktivasyonu da yaşanabilir. HSV reaktivasyonunu önlemek için antiviral profilaksi etkili bulunmuştur [141, 142].

Pre-engraftman döneminde ishal de sık görülen bir komplikasyondur ve bu ishal enfeksiyöz veya non-enfeksiyöz nedenlerden kaynaklanabilir. Enfeksiyöz ishallerin en yaygın sebeplerinden biri, *Clostridioides difficile* enfeksiyonudur [143]. Ayrıca, nekrotizan enterokolit (tiflit) bu dönemde ishalin bir başka nedeni olabilir ve genellikle ateş, karın ağrısı ve distansiyon ile seyreder [144].

Pnömoni, pre-engraftman döneminde sık görülen bir enfeksiyon türüdür ve enfeksiyon dışı nedenlerden ayırt edilmesi önemlidir. Bakteriyel pnömoninin yaygın patojenleri arasında *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Streptococcus pneumoniae* bulunur. Viral pnömonilerde ise en yaygın etkenler

İnfluenza A ve B, parainfluenza virüsleri (PIV), solunum sinsityal virüsü (RSV) ve SARS-CoV-2 (COVID-19) gibi virüslerdir [145-148]. Mantar enfeksiyonları arasında en sık karşılaşılan patojenler *Aspergillus*, *Candida* ve *Pneumocystis jirovecii*'dir. *Pneumocystis jirovecii* enfeksiyonunu önlemek için nütrofil engraftmanı sırasında kotrimoksazol profilaksisi önerilmektedir [149, 150].

Santral venöz kateter enfeksiyonları da bu dönemde yaygındır ve stafilokoklar, özellikle *Staphylococcus aureus* ve *S. epidermidis* en sık karşılaşılan patojenlerdir [151].

Erken Post-engraftman Dönemi (30-100. günler arası), HKHN sonrası enfeksiyonların kritik bir dönemidir. Bu dönemde enfeksiyon riskini artıran başlıca faktörler akut greft-versus-host hastalığı (GVHH) ve bunun tedavisi, kalıcı mukozal ve cilt hasarı, tekrarlayan veya devam eden nütropenidir.

Pnömoni, bu dönemde de sıkça görülmektedir ve akciğer infiltrasyonlarının tipi teşhiste yol gösterici olabilir [148]. Nodüler lezyonlar, enfeksiyonların pre-engraftman döneminde olduğu gibi enfeksiyöz nedenlerle ilişkilendirildiğini düşündürmektedir. Bu dönemde bakteriyel patojenlerin yanı sıra invaziv aspergillozis sıklığı artar [152]. Diffüz infiltrasyon varlığında, enfeksiyöz nedenlerin düşünülmesi gerekir; sitomegalovirüs (CMV), solunum virüsleri ve *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi (PCP) bu dönemde sık rastlanan nedenlerdendir. PCP, profilaksiler sayesinde daha az görülmektedir [150].

İshal, erken post-engraftman döneminde görüldüğünde, ilk olarak akut GVHH akla gelmelidir. Bunun dışında, enfeksiyöz nedenler arasında CMV koliti, *Clostridioides difficile* enfeksiyonu, adenovirüs, coxsackie A, rotavirüs ve norovirüs gibi patojenler de ishalin sebepleri olabilir [153-155].

Hepatik anormallikler bu dönemde ilaç toksisitesi, akut GVHH, aşırı demir yükü, hepatit virüsleri, CMV, Epstein-Barr virüsü (EBV), insan herpes virüsü 6 (HHV-6), adenovirüs ve hepatosplenik kandidiyazis ile ilişkili olabilir. Ayrıca, BK polyomavirüsü, erken post-engraftman döneminde hemorajik sistitin başlıca sebeplerinden biridir [156].

Bu dönemde ayrıca nörolojik komplikasyonlar da görülebilir. İnsan herpes virüsü 6 (HHV-6), herpes simpleks virüsü (HSV), varisella-zoster virüsü (VZV), sitomegalovirüs (CMV), Epstein-Barr virüsü (EBV), JC polyomavirüs, Batı Nil virüsü, adenovirüs ve toksoplazma ensefaliti gibi etkenler erken post-engraftman döneminde ensefalit gelişmesine yol açabilir [157-159].

Akut Graft Versus Host Hastalığı

HKHN sonrası, donör bağışıklık hücrelerinin alıcının dokularına karşı tepkisiyle karakterize edilen bir sendromdur. Hazırlık rejimiyle başlayan enflamatuvar süreç sonucu aktifleşen donör T hücreleri, konakçı epitel hücrelerine zarar verir. HKHN alan hastaların %35-50'sinde akut GVHH gelişmesi beklenir. Risk faktörleri kök hücre kaynağı, alıcının yaşı, uyum ve uygulanan GVHH profilaksisine bağlıdır.

Akut GVHH belirtileri arasında makülopapüler döküntü, mide bulantısı, kusma, ishal, kramp tarzı karın ağrısı ve yükselen bilirubin seviyeleri yer alır. Kronik GVHH'lı hastalarda ise liken planus ya da sklerodermaya benzer cilt bulguları görülür. Ayrıca gastrointestinal sistemde ülserler, skleroz, kuru ağız ve bilirubin artışı da olabilir. GVHH klinik olarak dört ana kategoriye ayrılır [160]:

- Klasik akut GVHH: Transplantasyondan sonraki 100 gün içinde gelişir ve akut GVHH bulguları gösterir. Kronik GVHH belirtileri bulunmaz.
- Kalıcı, tekrarlayan, geç başlangıçlı akut GVHH: 100 gün sonrasında akut GVHH belirtileri görülür. Kronik GVHH özellikleri yoktur.
- Klasik kronik GVHH: Herhangi bir zamanda gelişebilir ve kronik GVHH'ye özgü bulgular gösterir, akut GVHH bulguları yoktur.
- Örtüşme sendromu: Hem akut hem de kronik GVHH bulgularını bir arada gösterir.

Akut GVHH genellikle nötrofil engraftmanından sonra ortaya çıkar. İlk 14 gün içinde görülmesi hiperakut GVHH olarak adlandırılır [161]. Hastanın ek hastalıklarının, GVHH insidansı ve şiddetini artırdığı gösterilmiştir. HCT-CI skoru arttıkça akut GVHH görülme olasılığı da yükselir [162].

Akut GVHH'de deri, gastrointestinal sistem ve karaciğer en sık etkilenen organlardır [163, 164]. Deri tutulumu, makülopapüler döküntü ile başlar ve genellikle ense, kulaklar, omuzlar, avuç içleri ve ayak tabanlarını etkiler. Şiddetli vakalarda Stevens-Johnson sendromuna benzer toksik epidermal nekroliz gelişebilir. Cilt tutulumu dört evrede sınıflandırılır [165]. Histolojik olarak dermis ve epidermiste değişiklikler görülür. Lenfositlerin ekzositasyonu, diskeratotik keratinositler ve foliküler tutulum tipik bulgulardır.

Tablo 2.4. Cilt GVHH evrelemesi

Evre 1	Vücut alanının yüzde <25'inden fazla makülopapüler döküntü
Evre 2	Vücut alanının yüzde 25 ila 50'sinden fazla makülopapüler döküntü
Evre 3	Jeneralize eritrodermi
Evre 4	Büllöz oluşumların izlendiği deskuamasyonların eşlik jeneralize eritroderma

GVHH'nın en sık görülen ikinci tutulumu gastrointestinal sistemdir. Hem üst hem de alt bölgeler etkilenebilir. Alt gastrointestinal sistemde ishal ve karın ağrısı, üst gastrointestinal sistemde ise bulantı, kusma ve iştahsızlık görülebilir. Akut GVHH'de ishal, epitel hasarı nedeniyle sekresyon tipi olup, 24 saat devam eder. Endoskopik inceleme ve histopatolojik değerlendirme önemlidir. Mukozal erozyon kötü prognoz belirtisi olabilir ve biyopsi örneklerinde apoptotik hücreler ve lenfositik infiltrasyon gözlenir [166]. Endoskopik olarak doğrulandıktan sonra hastalığın şiddeti ishalin ciddiyetine göre değerlendirilir. Alt gastrointestinal sistem tutulumu, tablo 5'te evrelendirilmiştir.

Tablo 2.5. GVHH gastrointestinal sistem tutulumu evrelemesi

Evre 1	İshal 500 ila 1000 mL/gün
Evre 2	İshal 1000 ila 1500 mL/gün
Evre 3	İshal 1500 ila 2000 mL/gün
Evre 4	İshal >2000 mL/gün veya ağrı veya ileus

Karaciğer tutulumu genellikle cilt ve/veya gastrointestinal GVHH bulguları olan hastalarda görülür. Bilirubin ve alkalen fosfataz (ALP) seviyelerinde artış beklenir, ancak transaminaz artışı da olabilir. Günümüzde biyopsi tercih edilmemektedir, ancak safra kanalı hasarı ve kolestaz histolojik olarak belirgindir. Safra kanalı kaybı, portal alanda lenfosit infiltrasyonu ve perikolanjit sıkça gözlenir [167]. Karaciğer tutulumu serum bilirubin düzeyine göre evrelendirilir ve tablo 6'da yer alır.

Tablo 2.6. Karaciğer tutulumunun evrelemesi

Evre 1	Bilirubin 2 ila 3 mg / dL
Evre 2	Bilirubin 3 ila 6 mg / dL
Evre 3	Bilirubin 6 ila 15 mg / dL
Evre 4	Bilirubin >15 mg/dL

Daha az yaygın olarak, hematopoietik sistem, gözler, böbrekler ve akciğerler de etkilenebilir. Hematopoietik sistemde timik atrofi, sitopeni (özellikle trombositopeni) ve hipogamaglobulinemi (özellikle IgA eksikliği) gelişebilir. Gözlerde fotofobi, hemorajik konjonktivit ve lagoftalmi gibi durumlar görülebilir [168]. Böbreklerde nefrit veya nefrotik sendrom (örneğin membranöz nefropati) gelişebilirken, akciğerlerde interstisyel pnömoni meydana gelebilir [169].

Akut GVHH tedavisi, hastalığın evresi ve etkilenen organlara göre belirlenir. İlk basamak tedavi kortikosteroidlerdir. Bu ilaçlar lenfolitik etkileriyle inflamatuvar sitokin salınımını azaltır. Diğer ajanların kortikosteroidler karşısında üstünlüğü kanıtlanmamıştır [170]. Evre 1 deri GVHH'de topikal steroidler yeterlidir, ancak daha ileri evrelerde sistemik steroid kullanımı önerilir [171]. Diğer organ tutulumu durumlarında da sistemik tedavi gereklidir. Genellikle metilprednizolon ile tedavi başlanır ve doz hastaya göre belirlenir [172]. Sistemik steroid tedavisiyle hastaların %25-40'ında tam yanıt alınır. Steroide dirençli vakalarda ise standart ikinci basamak tedavi bulunmamaktadır. Ancak faz 3 çalışmalarda ruxolitinib'in faydalı olduğu görülmüştür [173]. Steroid dirençli akut GVHH tedavisinde ayrıca mikofenolat mofetil, etanercept, pentostatin, sirolimus, anti-timosit globulin ve bazı monoklonal antikorlar kullanılabilir. Deri tutulumu olan bazı hastalar ekstrakorporeal fotofereze yanıt verebilir [174].

Tüm HKHN hastaları GVHH profilaksisine ihtiyaç duyar. En yaygın kullanılan rejim, kalsinörin inhibitörü (siklosporin ya da takrolimus) ile kısa süreli metotreksat kombinasyonudur [175]. ATG'nin akut ve kronik GVHH oranlarını azalttığı rapor edilmiş olsa da genel sağkalım ve hastalık kontrolü üzerinde farklılık gözlenmemiştir [176].

2.11.2. Kök Hücre Nakli Sonrası Geç Dönem Komplikasyonlar

Kronik Graft Versus Host Hastalığı (GVHH)

Kronik GVHH, allojenik hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) sonrasında gelişen otoimmün hastalıklara benzer klinik bir tablodur. Bu sendrom, tek bir organı etkileyebileceği gibi geniş çapta yayılım gösterebilir. En sık görülen belirtiler arasında ciltte liken planus ya da kutanöz skleroderma benzeri lezyonlar, ağız mukozasında kuruluk, gastrointestinal sistemde ülserasyonlar ve skleroz, serum bilirubin seviyelerinde artış, ayrıca bronşiolit obliterans bulunur [177]. Kronik GVHH'nin görülme oranı, allojenik HKHN sonrası yaklaşık %40'tır [178]. Risk faktörleri arasında HLA uyumsuzluğu, donör ve alıcı yaşı, cinsiyet uyumsuzluğu, donörün alloimmunizasyon geçmişi, EBV ve CMV seropozitifliği, splenektomi öyküsü ve akut GVHH öyküsü yer alır [179].

Kronik GVHH genellikle nakilden üç ay sonra başlasa da, daha erken ya da yıllar sonra ortaya çıkabilir [178]. Cilt, karaciğer, gastrointestinal sistem ve akciğerler en sık etkilenen organlar olup, neredeyse her organ sistemi etkilenebilir [180]. Cilt tutulumu vakaların üçte ikisinde görülür [181]. İlk belirtiler eritem, plaklar ve pullanma olabilir; ilerleyen aşamalarda ise liken planus benzeri döküntüler, telenjektaziler, sklerotik değişiklikler ya da eklem kontraktürleri görülebilir. Cilde özgü diğer bulgular arasında depigmentasyon, papülloskuamöz lezyonlar ve kaşıntı yer alır. Tırnaklarda distrofi, onikoliz ve kırılma görülebilirken, saçta skarlı ya da skarsız alopesi de yaygındır.

Ağızda ise kserostomi, mukozal atrofi, ülserler ve psödomembranlar görülebilirken, gözlerde kuru göz sendromu, sikatrisyel konjonktivit ve keratokonjonktivit sikka ortaya çıkabilir. Ayırt edici oküler bulgular arasında fotofobi, periorbital hiperpigmentasyon ve blefarit bulunur. Genital bölge tutulumu kadınlarda vajinal kuruluk, kaşıntı ve ağrı ile ortaya çıkarken, erkeklerde ağrılı cinsel ilişki ve yanma hissi görülebilir. Gastrointestinal tutulumda özofagusta darlık, ülserler ve ekzokrin pankreas yetmezliği meydana gelebilir. Akciğer tutulumu en yaygın olarak bronşiolit obliterans şeklinde görülse de, nadiren kriptojenik organize pnömoni (COP) olarak da gelişebilir. Ayrıca miyozit veya polimiyozit de görülebilir. Karaciğer tutulumu tanısal açıdan belirgin değildir. Kronik GVHH'nin nadir ancak olası komplikasyonları arasında poliserozit, miyastenia gravis, vaskülit, merkezi sinir sisteminde demiyelinizan hastalıklar, immün aracılı ensefalit ve nefrotik sendrom sayılabilir [182].

Kronik GVHH'nin hafif formlarında lokal ya da topikal tedaviler yeterli olabilirken, orta veya şiddetli vakalarda sistemik tedavi gereklidir. Genellikle prednizon tedavisine 1 mg/kg/gün dozu ile başlanır [177]. İki hafta sonra hastanın yanıtına göre doz kademeli olarak azaltılabilir. Tedavi sırasında hastalığın alevlenmesi durumunda prednizon dozu tekrar artırılır. Eğer hasta prednizon tedavisine yanıt vermiyor veya hastalık ilerliyorsa, steroid refrakter kronik GVHH olarak kabul edilir ve bu durumda tedaviye ruxolitinib gibi ek ilaçlar eklenir. Diğer tedavi seçenekleri arasında belumosudil, ibrutinib, sirolimus, rituksimab ve çeşitli monoklonal antikorlar yer alır [183].

Geç Post-Engraftman Dönemi Enfeksiyonları

Engraftman sonrası 100 günden sonra gelişen enfeksiyonlar bu dönemi kapsar. Bu süreçte, genellikle GVHH tedavisi için kullanılan immünsupresif ilaçlar enfeksiyon riskini artırır. GVHH'li hastalar, zayıf opsonizasyon, hipogamaglobulinemi ve hiposplenizm nedeniyle enfeksiyonlara karşı özellikle savunmasız hale gelir. Bu dönemde sık görülen enfeksiyon ajanları arasında CMV, EBV, *Pneumocystis carinii*, VZV, mukokutanöz kandidiyazis, aspergilloz, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve *Neisseria meningitidis* bulunur [184].

Hastalarda, post-engraftman döneminde ortaya çıkan enfeksiyonlar genellikle pnömoniye yol açabilir. Diffüz infiltrasyonlar enfeksiyöz olmayabileceği gibi CMV, solunum virüsleri veya *Pneumocystis* pnömonisi kaynaklı olabilir. Nodüler infiltrasyonlar genellikle enfeksiyonla ilişkilendirilir ve en yaygın patojenler gram-pozitif veya gram-negatif bakterilerdir; ayrıca *Nocardia* ve aspergilloz da etken olabilir. Ayrıca, hastaların %1-3'ünde mikobakteriyel enfeksiyonlar gelişebilir [184].

Sinüzit, allojenik HKHN sonrası nadir görülen bir komplikasyon olup, düşük immünoglobulin seviyeleri olan hastalarda daha sık rastlanır. Kalsinörin inhibitörlerine maruz kalmak veya kronik GVHH'ya bağlı mukozal tutulum, mukozal hipertrofiye neden olabilir ve bu durum bakteri veya küf mantarları ile sekonder sinüs enfeksiyonu riskini artırabilir [185].

Hepatit de görülebilir. Hepatit virüslerine ek olarak, CMV, Epstein-Barr virüsü (EBV), insan herpes virüsü 6 (HHV-6), adenovirüs ve hepatosplenik kandidiyazis bu enfeksiyonlara neden olabilir [186, 187].

BK polyomavirus ve adenovirus enfeksiyonları hemorajik sistite yol açabilir [156, 188]. Ayrıca, HHV-6, HSV, *Toxoplasma gondii*, *Listeria monocytogenes*, *Cryptococcus*, VZV, CMV, JC polyomavirus, EBV ve adenovirus gibi patojenler ensefalit yapabilir [158, 159, 189-191].

Geç post-engraftman döneminde ateş birçok nedene bağlı olabilir. Bu

nedenler arasında GVHH, pulmoner enfeksiyonlar, santral venöz kateter ile ilişkili enfeksiyonlar, mantar enfeksiyonları ve mikobakteriyel enfeksiyonlar yer alır.

Pulmoner Komplikasyonlar

Geç dönem pulmoner komplikasyonların nedenleri arasında, total vücut ışınlamasına bağlı akciğer toksisitesi, kemoterapinin neden olduğu toksisite, enfeksiyonlar ve inflamatuvar pnömonitler yer alır. Non-enfeksiyöz pulmoner komplikasyonlar arasında ise idiyopatik pnömoni sendromu, diffüz alveolar hemoraji, kriptojenik organize pnömoni, bronşiolit obliterans, pulmoner alveoler proteinozis, pulmoner damar hastalıkları ve akciğer maligniteleri görülebilir [192].

Kardiyovasküler Sistem Komplikasyonları

Transplantasyondan sağ kalan hastalarda kardiyovasküler hastalıklar, morbidite ve relaps dışı mortalitenin en yaygın nedenleri arasındadır. Bu hastalarda uzun vadeli kardiyovasküler komplikasyonların prevalansı, 5 yılda yaklaşık %5, 15 yılda ise %9'dur [193]. Kardiyovasküler risk faktörleri (örneğin hipertansiyon, dislipidemi, diyabet, metabolik sendrom) transplantasyon geçirenlerde genel popülasyona göre daha yüksek bir gelişme riski taşır. Tek merkezli retrospektif bir çalışmada, ortalama 5,9 yıllık bir takip süresince hematopoietik kök hücre nakli yapılan 1885 hastada, yeni başlayan hipertansiyon, diyabet ve dislipideminin 10 yıllık kümülatif insidansları sırasıyla %22, %10 ve %31 olarak tespit edilmiştir [194]. Ayrıca, GVHH tedavisi nedeniyle takrolimus, siklosporin ve glukokortikoid kullanan hastalarda hipertansiyon ve dislipidemi görülme olasılığı daha yüksektir [195]. Bunun yanında radyoterapi, antrasiklinler ve siklofosfamid de gecikmiş kardiyotoksositeye neden olabilir [196].

Karaciğer Komplikasyonları

Hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) sonrası görülen geç dönem karaciğer anormallikleri, kronik Graft Versus Host Hastalığı (GVHH) dışında, ilaç toksisitesi, viral hepatitler ve aşırı demir yüklenmesine bağlı olarak gelişebilir [197].

Renal Komplikasyonlar

Transplantasyondan sağ kalan bireylerde trombotik mikroanjiyopati, ilaç toksisitesi (örneğin kalsinörin inhibitörleri), nefrotik sendrom ve membranöz glomerülopati gibi böbrek hastalıklarının oranında artış görülmektedir. Bu komplikasyonlar için risk faktörleri arasında böbrek hastalığı öyküsü, radyasyon hasarı ve kalsinörin inhibitörlerinin kullanımı yer almaktadır [198].

Endokrinolojik Komplikasyonlar

HKHN sonrası görülen endokrinolojik geç dönem komplikasyonlar arasında diyabet, hipotiroidizm, hipogonadizm ve adrenal yetmezlik bulunur. Diyabet riski, glukokortikoid ve kalsinörin inhibitörleri ile yapılan GVHH tedavisi nedeniyle üç ila dört kat artar [199]. Hipotiroidizm, transplantasyondan sonra sık görülür ve 25 yıl içinde hastaların yaklaşık üçte birinde tespit edilmiştir. Bu durumun kemoterapi hazırlık rejimleri ve radyasyondan kaynaklandığı düşünülmektedir [185, 200].

Hipogonadizm ve infertilite ise hazırlık rejimlerine ve radyasyona bağlı olarak gelişebilir. Myeloablatif hazırlık rejimleri neredeyse tüm hastalarda infertiliteye yol açar. Bu hormon değişiklikleri, libido kaybı, erektil disfonksiyon, vajinal kuruluk ve disparoni gibi belirtilere yol açabilir [201]. Erkeklerde, kemoterapi ve nakil yüksek oranda infertiliteye neden olduğundan, sperm kriyoprezervasyonu tanı anında yapılmalıdır. Kadınlar ise oosit veya embriyo saklanması açısından değerlendirilmelidir [202]. Relaps riski ve gebelik komplikasyonları göz önüne alındığında, ilk 2 yıl içinde gebelik önerilmemektedir.

Adrenal yetmezlik, AHKHN'den sonra hastaların %13'ünde ve otolog HKHN'den sonra %1'inde rapor edilmiştir [203]. Kronik glukokortikoid tedavisi, hipotalamik-hipofiz-adrenal aksı baskılayarak adrenal yetmezliğe neden olabilir.

Kas-İskelet Sistemi Komplikasyonları

Kemik komplikasyonları arasında geç dönemde görülenler osteopeni, osteoporoz ve avasküler nekrozdur. GVHH'li hastalar, glukokortikoid kullanımına bağlı miyopati, eklem hareketliliğini sınırlayan sklerotik değişiklikler, osteopeni ve

kalça veya diğer eklemlerde avasküler nekroz açısından da risk altındadır [204].

Oküler Komplikasyonlar

HKHN'nin en yaygın görülen göz komplikasyonları katarakt ve kronik kuru göz (keratokonjonktivit sikka) olarak karşımıza çıkar. Bunun yanında üveit, koroidit, enfeksiyöz retinit ve retinal mikrovasküler hastalık da HKHN'nin geç dönem göz komplikasyonları arasında yer alır [205].

Sekonder Maligniteler

Kemoterapi ve/veya radyoterapi sonrası HKHN uygulanmış bireylerde, genel popülasyona kıyasla miyelodisplastik sendrom, akut lösemi, lenfoproliferatif hastalık ve solid tümörlerin ortaya çıkma riski artmaktadır [206]. Sekonder maligniteler açısından, total vücut ışınlaması, yüksek doz kemoterapi uygulamaları, HLA uyumsuzluğu, T hücre sayısının azaltıldığı graftların kullanımı, GVHH profilaksisi ve tedavisinde kullanılan immünosupresif ilaçlar gibi faktörler bağışıklık yetmezliğini artırarak bu riski yükseltmektedir; ayrıca EBV, HCV ve HBV gibi viral enfeksiyonlar da önemli risk faktörleri arasında yer almaktadır [207].

3. HASTALAR VE YÖNTEM

10 Haziran 2017 ile 5 Mayıs 2023 tarihleri arasında, Erişkin Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi'nde malign veya benign hematolojik tanıları bulunan 98 hasta, Allojenik kemik iliği nakli için çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların demografik özellikleri, hastalıkla ilgili verileri ve donör bilgileri, hastane tıbbi kayıt sistemleri (MIA-MED) ve hastane arşivlerinden retrospektif olarak elde edilmiştir.

Hastaların nakil anındaki yaşı, tanı, tanı tarihi, cinsiyet, nakil öncesi hastalık durumu, uygulanan tedaviler, donör cinsiyeti, donörün nakil anındaki yaşı, kan grubu uyumu, HLA doku grubu uyumu, nakil için kullanılan hazırlık rejimi, infüze edilen kök hücre sayısı, nötrofil ve trombosit engraftman süreleri, nakil sonrası hastanede yatış süresi, nakil sonrası CMV viremisi varlığı, Akut Graft Versus Host Hastalığı (GVHH) varlığı, Kronik GVHH varlığı, son hastalık durumu, son muayene tarihi, varsa nüks tarihi ve varsa ölüm tarihi gibi veriler kaydedilmiştir.

Nakil öncesi hastalık durumu, kemik iliğindeki blast oranı ve sitopeni durumu ile değerlendirilmiştir. Nakil öncesi yapılan kemik iliği aspirasyonunda %5'in altında blast oranı olan ve sitopenisi bulunmayan hastalar tam yanıtı, %5-10 arasında blast bulunan ve sitopenisi olanlar kısmi yanıtı, %10'un üzerinde blast bulunan hastalar ise yanıtsız olarak kabul edilmiştir.

Kan grubu uyumu, Türk Hematoloji Derneği'nin önerilerine göre, uyumlu, majör uyumsuz, minör uyumsuz ve karşılıklı uyumsuz olarak gruplara ayrılmıştır. Vericinin eritrositlerine karşı antikor üretimi varsa majör ABO uyumsuzluğu, alıcının eritrositlerine karşı antikor üretimi varsa minör ABO uyumsuzluğu, her iki tarafın da eritrositlerine karşı antikor üretimi varsa karşılıklı uyumsuzluk olarak sınıflandırılmıştır. Aynı ABO kan grubuna sahip olanlar ise kan grubu uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Hastaların ve donörlerin genomik DNA'ları, 200 µL'lik periferik kan örneklerinden Bio-robot EZ1 gelişmiş XL manyetik boncuk tabanlı cihaz (Qiagen, Hilden, Almanya) kullanılarak izole edilmiştir. HLA-A, B, C, DR ve DQ genotipleme, Luminex teknolojisi (IMMUCOR-Lifecodes, Georgia) ile diziye

özgü oligonükleotid probu (PCR-eRES SSO) hibridizasyon yöntemiyle düşük çözünürlüklü polimeraz zincir reaksiyonu ile gerçekleştirilmiştir (222). HLA-A, B, C, DR ve DQ'nun alt grupları, üreticinin talimatlarına göre yüksek çözünürlüklü Dizi Bazlı Tipleme (SBT) (ABI PRISM 3130xl Genetic analyzer, California) ile tespit edilmiştir. Donör ve hastanın tam HLA uyumu 10/10, bir uyumsuz alel varlığında 9/10, iki uyumsuz alel varlığında 8/10, 5/10 uyumu olanlar ise haploidentik nakil olarak sınıflandırılmıştır.

AHKHN sonrası periferik kandan alınan CMV PCR değeri 150 kopya/mL olduğunda bu durum, CMV viremisi olarak kabul edilmiştir.

Nötrofil engraftman zamanı, nötrofil sayısının üst üste 3 gün boyunca $500/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde olduğu dönemin ilk günü olarak tanımlanmıştır. Trombosit engraftmanı ise, transfüzyon olmaksızın ardışık 7 gün boyunca trombosit sayısının $20.000/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde olduğu dönemin ilk günü olarak belirlenmiştir. Hastanede yatış süresi, nakil ünitesine yatışın ilk gününden taburculuğa kadar geçen süre olarak kabul edilmiştir.

Graft Versus Host Hastalığı (GVHH), nakil sonrası ilk 100 gün içinde olup olmaması, klinik bulgular ve histopatolojik özelliklere dayanarak akut veya kronik GVHH olarak tanımlanmıştır.

Nüks, nakil sonrası yapılan kemik iliği veya periferik kan incelemesinde hastalığın tekrar tespit edilmesi olarak tanımlanmıştır. Progresyonsuz sağkalım, nakil anından itibaren nüks veya progresyon görülmesine veya herhangi bir sebeple ölüme kadar geçen süre olarak belirlenmiştir. Genel sağkalım (GSK) ise, nakil anından itibaren son muayene veya herhangi bir nedenle ölüme kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır.

İstatistiksel Analiz:

Veri IBM SPSS Statistics 25 © Copyright SPSS Inc. 1989, 2017 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Sürekli değişkenlerin bağımsız iki grup analizlerinde en az bir grupta örneklem sayısı 30'un altında olduğu için nonparametrik test olan Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. Bağımsız kategorik

değişkenlerin analizinde ise Pearson Ki-Kare Test, Fisher's Freeman Halton Exact Test, Yates Düzeltmesi ve Post-Hoc Bonferroni düzeltmesi kullanılmıştır. Hastalarda sağkalımı etkileyen bağımsız risk faktörlerinin belirlenmesi için Cox Regresyon çözümlemesi yapılmış ve tek değişkenli analizlerde $p<0,05$ çıkan değişkenler çok değişkenli modele dahil edilmiştir. Elde edilen sonuçlar Odds Oranı (OR) ve %95 güven aralıkları ile sunulmuştur. Yaşam olasılıkları Kaplan-Meier yöntemi ile tahmin edilmiş ve değişken düzeyleri arasında yaşam olasılıkları açısından fark olup olmadığını görmek için Log-Rank testi yapılmıştır. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.

Etik Kurul Onayı:

Çalışma için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 05.03.2024 tarih 113 sayılı etik kurul onayı alındı (EK-1).

4. BULGULAR

Çalışmaya katılan 98 hastanın nakil yaşı ve cinsiyet dağılımı Tablo 1'de sunulmuştur. Nakil yapılan hastaların yaş ortalaması $44,57 \pm 12,97$ yıl olup, medyan yaş 46 yıl (IQR: 35-55) olarak belirlenmiştir. Katılımcıların yaşları en küçük 18, en büyük 67 yıl arasında değişmektedir. Cinsiyet dağılımına bakıldığında, bireylerin %62,2'si erkek (n=61), %37,8'i ise kadın (n=37) olarak kaydedilmiştir (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Nakil Yaşı ve Cinsiyet Dağılımı

Değişkenler (n=98)	Ort $\pm$ SS	Med(IQR)	Min-Max
Nakil Yaşı (Yıl)	44,57 $\pm$ 12,97	46(35-55)	18-67
	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Cinsiyet			
Erkek	61	62,2	
Kadın	37	37,8	

Hastaların tanı dağılımı Tablo 4.2'de sunulmuştur. Hastaların %55,1'i (n=54) **AML**, %25,5'i (n=25) **ALL** tanısı almıştır. Daha az sıklıkla görülen tanılar arasında **MDS** %5,1 (n=5), **PMF** %3,1 (n=3) ve **DBBHL** %2,0 (n=2) yer almaktadır. **AML+Myeloid Sarkoma**, **AKML**, **AA**, **HL**, **KML**, **MDS+MF**, **MDS+KLL**, **MDS+PNH**, ve **MDS+Myelofibrozis** gibi diğer tanılar ise her biri yalnızca bir hastada (%1,0) tespit edilmiştir.

Tablo 4.2. Tanı Dağılımı

Değişkenler (n=98)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Tanı		
AML	54	55,1
ALL	25	25,5
AML+Myeloid Sarkoma	1	1,0
AKML	1	1,0
AA	1	1,0
DBBHL	2	2,0
HL	1	1,0
KML	1	1,0
MDS	5	5,1
MDS+MF	1	1,0
MDS+KLL	1	1,0
MDS+PNH	1	1,0
MDS+Myelofibrozis	1	1,0
PMF	3	3,1

Hastaların alınan tedavi türlerinin dağılımı Tablo 4.3'te sunulmuştur. Verilere göre, hastaların en yaygın aldığı tedavi türü **KT (Kemoterapi)** olup, %55,2 (n=53) oranında uygulanmıştır. Bunu %9,4 ile **KT+TKI (Tirozin Kinaz İnhibitörü)** (n=9), %6,3 ile **HMA (Hipometile Edici Ajanlar)** (n=6), **KT+HMA** (n=6), ve **KT+HMA+VNT** (n=6) izlemektedir.

Daha az sıklıkla tercih edilen tedaviler arasında **TKI** (%4,2, n=4), **KT+RT (Kemoterapi ve Radyoterapi)** (%3,1, n=3), **HMA+IMiD (Bağışıklık Modülatörleri)** (%2,1, n=2), **KT+FLT3 İnhibitör** (%2,1, n=2) bulunmaktadır. Ayrıca, **Blinatumumab**, **HMA+VNT**, **ATG+Siklosporin+EPO+Eculizu**, **KT+Ibrutinib+VNT**, ve **KT+RT+HMA+VNT** gibi tedavi türleri her biri yalnızca bir hastada (%1,0) uygulanmıştır (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Alınan Tedavi Dağılımı

Değişkenler (n=96)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Alınan Tedavi		
Blinatumumab	1	1,0
HMA	6	6,3
KT	53	55,2
KT+RT	3	3,1
HMA+IMID	2	2,1
KT+HMA	6	6,3
KT+TKI	9	9,4
HMA+VNT	1	1,0
KT+FLT3 İnhibitör	2	2,1
ATG+Siklosporin+EPO+Eculizu	1	1,0
KT+Ibrutinib+VNT	1	1,0
TKI	4	4,2
KT+HMA+VNT	6	6,3
KT+RT+HMA+VNT	1	1,0

Hastaların %89,7'sinde nakil öncesinde tam yanıt görülmüştür. Nakil öncesi kısmi yanıt görülen hastaların oranı %7,2 iken, 3 hastada (%3,1) nakil öncesi yanıt görülmemiştir (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Nakil Öncesi Yanıt Durumuna Göre Dağılımı

Değişkenler (n=97)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Nakil Öncesi Yanıt		
Tam Yanıt	87	89,7
Kısmi Yanıt	7	7,2
Yanıtsız	3	3,1

HLA uyumuna ilişkin dağılım Tablo 5'tedir. Hastaların %55,1'i tam uyumlu kardeş, %17,3 ise tam uyumlu akraba dışı kategorisinde yer almıştır. 9/10 akraba dışı uyum görülen hastaların oranı %17,3 iken, 9/10 akraba uyumu görülen 1 hasta (%1) olmuştur. 8/10 ve altı uyum ise hastaların %9,2'sinde izlenmiştir (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. HLA Uyumuna Göre Dağılım

Değişkenler (n=98)	Sayı (n)	Yüzde (%)
HLA Uyumlu		
Tam Uyumlu Kardeş	54	55,1
Tam Uyumlu Akraba Dışı	17	17,3
9/10 Uyumlu Akraba	1	1,0
9/10 Uyumlu Akraba Dışı	17	17,3
8/10 ve Altı Uyum (HAPLO)	9	9,2

Tablo 6'da hastaların donör bilgilerine ilişkin veriler sunulmuştur. Donörlerin yaş ortalaması **40,55±13,17 yıl** olarak hesaplanmıştır. Medyan yaş **41 yıl** olup, interkuartil aralık (IQR) **30-49 yıl** arasında değişmektedir. Donör yaşları **10 ile 69 yıl** arasında geniş bir dağılım göstermektedir.

Donör cinsiyeti açısından, donörlerin çoğunluğunu **erkekler** oluşturmaktadır (%67,3, n=66). Kadın donör oranı ise %32,7 (n=32) olarak kaydedilmiştir (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Donör Bilgileri Dağılımı

Değişkenler (n=98)	Ort±SS	Med(IQR)	Min-Max
Donör Yaşı (Yıl)	40,55±13,17	41(30-49)	10-69
	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Donör Cinsiyeti			
Erkek	66	67,3	
Kadın	32	32,7	

Hastaların %77,6'sı MAC, %22,4'ü ise RIC kategorisinde yer almıştır (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. MAC ve RIC Dağılımı

Değişkenler (n=98)	Sayı (n)	Yüzde (%)
MAC vs. RIC		
MAC	76	77,6
RIC	22	22,4

Hazırlık Rejimi parametresine ilişkin dağılımlar Tablo 4.8'de sunulmaktadır. En sık kullanılan hazırlık rejimi **BU+FLU** olup, hastaların %59,2'sinde (n=58) uygulanmıştır. Bunu sırasıyla %20,4 ile **FLU+MEL** (n=20) ve %13,3 ile **CY+BU** (n=13) izlemektedir. Daha az sıklıkta kullanılan rejimler arasında **FLU+Treo** (%2,0, n=2), **THIO+BU+FLU** (%2,0, n=2), **CY+TBI** (%1,0, n=1), **FLU+TBI** (%1,0, n=1) ve **FLU+CY** (%1,0, n=1) yer almaktadır.

Tablo 4.8. Hazırlık Rejimi Dağılımı

Değişkenler (n=98)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Hazırlık Rejimi		
CY+TBI	1	1,0
CY+BU	13	13,3
BU+FLU	58	59,2
FLU+MEL	20	20,4
FLU+TREG	2	2,0
THIO+BU+FLU	2	2,0
FLU+TBI	1	1,0
FLU+CY	1	1,0

Hastaların CD34, Engrafman ve yatış sürelerine ilişkin istatistiksel bilgiler Tablo 4.9’dadır. 3,82 ile 6,9 arasında değişen CD34 parametresinin ortalama değeri $4,92 \pm 0,6$ ’dır. Ortalama Nötrofil Engrafmanı süresi $14,68 \pm 3,67$ gün iken, Trombosit Engrafmanı süresi ortalaması $18,76 \pm 6,59$ gündür. En az 12 gün, en fazla ise 93 gün yatış süresi olan hastaların ortalama yatış süresi ise $29,2 \pm 12,12$ gün olarak ölçülmüştür.

Tablo 4.9. CD34, Engrafman ve Yatış Süreleri Dağılımı

Değişkenler	n	Ort $\pm$ SS	Med(IQR)	Min-Max
CD34	98	$4,92 \pm 0,6$	4,8(4,5-5,2)	3,82-6,9
Nötrofil Engrafmanı Süresi (gün)	94	$14,68 \pm 3,67$	14(12-17)	10-29
Trombosit Engrafmanı Süresi (gün)	91	$18,76 \pm 6,59$	17(14-24)	7-41
Yatış Süresi (gün)	98	$29,2 \pm 12,12$	26(20-35)	12-93

CMV PCR sonuçlarına göre hastaların %70,4’ünün değeri yüksek, %29,6’sının değeri ise düşük veya negatiftir (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. CMV PCR

Değişkenler (n=98)	Sayı (n)	Yüzde (%)
CMV PCR		
Düşük/Neg	29	29,6
Yüksek	69	70,4

GVHD Profilaksi bilgileri Tablo 4.11'deki gibidir. Buna göre, hastaların %58,2'sinde SİKLO+MTX+ATG, %26,5'i ise SİKLO+MTX profilaksisi grubundadır. GVHD prolaksisi SİKLO+MMF+CYCLO olan hastaların oranı %13,3'tür. 2 hastanın (%2) ise profilaksisi TACRO+MTX+ATG'dir. Hastaların %27,6'sında 100 günden önce GVHD görülmüştür. Söz konusu 27 hastanın %66,7'sinde Cilt, %29,6'sında Gastrointestinal Sistem ve %3,7'sinde Karaciğer GVHD varlığı saptanmıştır. 100 günden sonra GVHD görülen 22 hastada (%22,4) ise en sık görülen GVHD yine Cilt (%68,2) olmuştur. Son olarak, GVHD tedavileri içerisinde en sık tercih edilen tedaviler %12,2'lik oranları ile CNI+Steroid ve CNI+Steroid+Jakavi'dir.

Tablo 4.11. GVHD Profilaksi Bilgileri

Değişkenler	n	Sayı (n)	Yüzde (%)
GVHD Profilaksi	98		
SİKLO+MTX		26	26,5
SİKLO+MTX+ATG		57	58,2
TACRO+MTX+ATG		2	2,0
SİKLO+MMF+CYCLO		13	13,3
100 Günden Önce GVHD Varlığı	98		
Yok		71	72,4
Var		27	27,6
100 Günden Önce GVHD Varlığı	27		
Karaciğer		1	3,7
Cilt		18	66,7
Gastrointestinal Sistem		8	29,6
100 Günden Sonra GVHD Varlığı	98		
Yok		76	77,6
Var		22	22,4
100 Günden Sonra GVHD Varlığı	22		
Karaciğer		1	4,5
Cilt		15	68,2
Gastrointestinal Sistem		6	27,3
GVHD Tedavi	98		
CNI+Steroid		12	12,2
CNI+Steroid+MMF		2	2,0
CNI+Steroid+Fotoferez		1	1,0
CNI+Steroid+Jakavi		12	12,2
CNI+Steroid+Jakavi+Fotoferez		3	3,1
CNI+Steroid+MMF+Fotoferez		3	3,1
CNI+Steroid+MMF+Jakavi		1	1,0
GVHD Gelişmeyenler		64	65,3

Hastaların %43,9'u hayatını kaybetmiştir. Sağ kalan 55 hastanın %90,9'unda remisyon, %9,1'inde ise nüks izlenmiştir. Hayatını kaybeden hastalarda ise enfeksiyon %65,1 ile en sık görülen ölüm nedeni olmuştur. Nüks %30,2 ile enfeksiyonu takip etmiştir. Diğer nedenlerle hayatını kaybeden hastaların oranı ise %4,7'dir (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Mortalite, Hastalık Durumu ve Ex Nedeni Bilgileri

Değişkenler	n	Sayı (n)	Yüzde (%)
Mortalite	98		
Sağ		55	56,1
Ex		43	43,9
Hastalık Durumu	55		
Remisyon		50	90,9
Nüks		5	9,1
Ex Nedeni	43		
Enfeksiyon		28	65,1
Nüks		13	30,2
Diğer		2	4,7

Hastaların %55,1'inde Febril Nötropeni görülmüştür (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Febril Nötropeni

Değişkenler (n=98)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Febril Nötropeni		
Yok	44	44,9
Var	54	55,1

Nakil sonrası Antifungal tedavi alan hastaların oranı %18,4'tür (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Nakil Sonrası Antifungal Tedavi

Değişkenler (n=98)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Antifungal Tedavi		
Yok	80	81,6
Var	18	18,4

Çalışmanın bu bölümünde hazırlık rejimi gruplarında bazı parametreler çerçevesinde istatistiki açıdan anlamlı farklılıklar olup olmadığına ilişkin yapılan analiz sonuçlarına yer verilmiştir.

Tablo 4.15'te hazırlık rejimlerine göre (MAC ve RIC) bazı parametrelerin dağılımı ve gruplar arasındaki farklar sunulmuştur. Nakil yaşı açısından, MAC grubunda medyan yaş 43 yıl (33-50) iken, RIC grubunda bu değer 60 yıl (49-64) olarak hesaplanmış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Cinsiyet dağılımında ise iki grup arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p=0,367$). Tanılar incelendiğinde, AML ve ALL tanılarının MAC grubunda daha sık olduğu, diğer tanıların ise RIC grubunda daha yaygın olduğu saptanmış ve bu fark anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$).

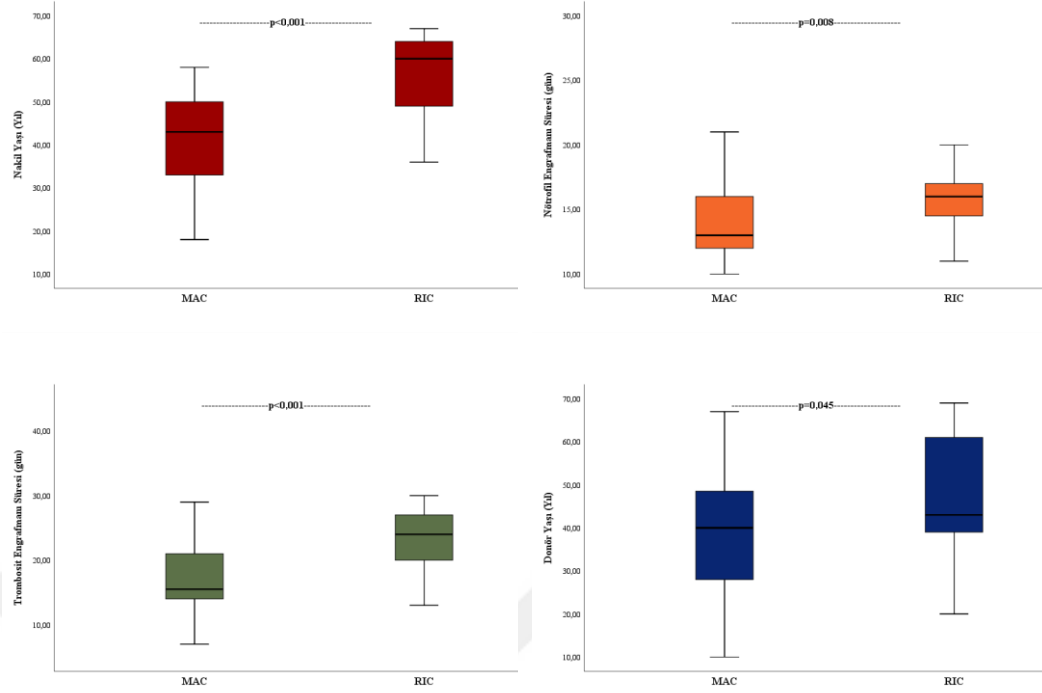
Nötrofil ve trombosit engrafman süreleri açısından, RIC grubunda her iki sürenin de daha uzun olduğu görülmüştür (sırasıyla $p=0,008$ ve $p<0,001$). Ayrıca, antifungal tedavi ihtiyacı RIC grubunda (%40,9) MAC grubuna (%11,8) göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,004$). GVHD varlığı açısından, ilk 100 gün ve sonrasında iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,761$ ve $p>0,999$). Yatış süresi RIC grubunda daha uzun olmakla birlikte, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,092$). Donör yaşı ise RIC grubunda (43 yıl, 39-61) MAC grubuna (40 yıl, 28-48,5) göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,045$) (Tablo 4.15) (Şekil 4.1).

Tablo 4.15. Hazırlık Rejimine Göre Bazı Parametreler

Değişkenler	n ₁ /n ₂	MAC	RIC	p
Nakil Yaşı (Yıl)	76/22	43(33-50)	60(49-64)	<0,001 ^u
Cinsiyet	76/22			0,367*
Erkek		45(59,2)	16(72,7)	
Kadın		31(40,8)	6(27,3)	
Tanı	76/22			<0,001*
AML		45(59,2) ^a	10(45,5) ^a	
MDS		7(9,2) ^a	2(9,1) ^a	
ALL		23(30,3) ^a	2(9,1) ^b	
Diğer		1(1,3) ^a	8(36,4) ^b	
Hasta/Donör Cinsiyet	76/22			0,694*
Erkek/Erkek		31(40,8)	10(45,5)	
Erkek/Kadın		14(18,4)	6(27,3)	
Kadın/Kadın		10(13,2)	2(9,1)	
Kadın/Erkek		21(27,6)	4(18,2)	
Nakil Öncesi Yanıt	76/21			0,540*
Tam Yanıt		69(90,8)	18(85,7)	
Kısmi Yanıt		5(6,6)	2(9,5)	
Yanıtsız		2(2,6)	1(4,8)	
GVHD Profilaksi	76/22			0,722*
SiKLO+MTX		21(27,6)	5(22,7)	
SiKLO+MTX+ATG		44(57,9)	13(59,1)	
TACRO+MTX+ATG		1(1,3)	1(4,5)	
SiKLO+MMF+CYCLO		10(13,2)	3(13,6)	
Nötrofil Engrafmanı Süresi (gün)	75/19	13(12-16)	16(14-17)	0,008 ^u
Trombosit Engrafmanı Süresi (gün)	74/17	15,5(14-21)	24(20-27)	<0,001 ^u
Febril Nötropeni	76/22			>0,999*
Yok		34(44,7)	10(45,5)	

Var		42(55,3)	12(54,5)	
Antifungal Tedavi	76/22			0,004*
Yok		67(88,2)	13(59,1)	
Var		9(11,8)	9(40,9)	
100 Günden Önce GVHD Varlığı	76/22			0,761*
Yok		54(71,1)	17(77,3)	
Var		22(28,9)	5(22,7)	
100 Günden Önce GVHD Varlığı	22/5			0,201*
Karaciğer		0(0)	1(20)	
Cilt		15(68,2)	3(60)	
Gastrointestinal Sistem		7(31,8)	1(20)	
100 Günden Sonra GVHD Varlığı	76/22			>0,999*
Yok		59(77,6)	17(77,3)	
Var		17(22,4)	5(22,7)	
100 Günden Sonra GVHD Varlığı	17/5			0,132*
Karaciğer		0(0)	1(20)	
Cilt		13(76,5)	2(40)	
Gastrointestinal Sistem		4(23,5)	2(40)	
Yatış Süresi (gün)	76/22	25(20-35)	31,5(24-40)	0,092 ^u
Donör Yaşı (Yıl)	76/22	40(28-48,5)	43(39-61)	0,045 ^u

*Pearson Ki-Kare Testi, Yates Düzeltmesi, Fisher's Freeman Halton Exact Test, Post-Hoc Bonferroni Düzeltmesi, *n*(%), ^uMann Whitney U test, *Med(IQR)*

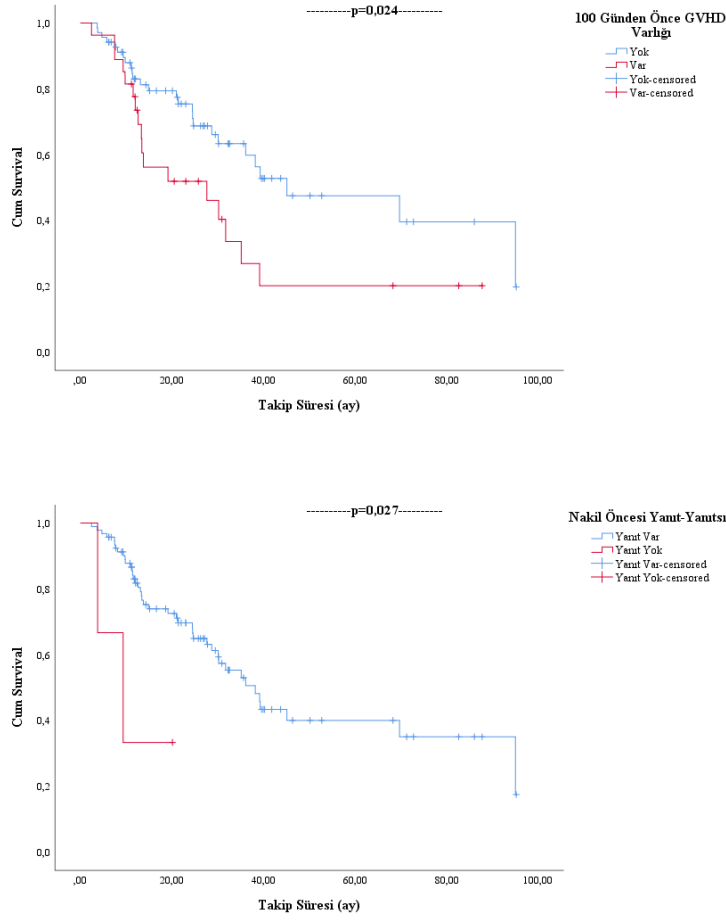


Şekil 4. 1. Hazırlık Rejimine Göre Bazı Parametreler

Genel sağ kalımın 49,517 ay olarak hesaplandığı OS analizleri sonuçlarına bakıldığında, 100 Günden Önce GVHD varlığı ve Nakil Öncesi Yanıtın olmaması durumlarında anlamlı sonuçların ortaya çıktığı görülmektedir (Tablo 16). 100 Günden Önce GVHD görülen hastalarda ortalama OS değeri (33,587 ay), bu sürede GVHD görülmeyen hastaların OS değeri ortalamasına (55,479 ay) göre anlamlı biçimde düşüktür ($p=0,024$). Nakil Öncesi yanıtın olmaması da OS değerini anlamlı şekilde düşürmektedir ($p=0,027$). Nakil öncesi yanıt olan hastalarda ortalama OS değeri 50,285 ay iken, bu değer yanıt görülmeyen hastalarda 11,067 ay olarak hesaplanmıştır (Şekil 4.2).

Tablo 4.16. OS analizleri

			%95	%95	
Genel sağkalım	49,517	4,698	40,310	58,725	49,517
Nakil Yaşı (yıl)					0,054
≤60	52,259	4,919	42,617	61,900	
>60	25,125	6,372	12,635	37,614	
Cinsiyet					0,824
Erkek	45,157	5,368	34,636	55,677	
Kadın	52,531	7,122	38,571	66,491	
Hazırlık Rejimi					0,061
MAC	53,865	5,351	43,377	64,354	
RIC	31,311	6,094	19,368	43,255	
Hastalık Tanısı					0,345
AML	52,030	6,354	39,576	64,484	
ALL	39,044	7,407	24,527	53,561	
100 Günden Önce GVHD					0,024
Yok	55,479	5,760	44,189	66,768	
Var	33,587	6,586	20,678	46,496	
100 Günden Sonra GVHD					0,619
Yok	55,086	5,707	43,899	66,273	
Var	41,353	7,359	26,929	55,777	
Nakil Öncesi Yanıt-Tam					0,276
Yok	42,548	12,263	18,513	66,584	
Var	50,693	5,133	40,633	60,753	
Nakil Öncesi Yanıt-Kısmi					0,950
Yok	49,331	5,034	39,463	59,198	
Var	55,538	14,331	27,449	83,627	
Nakil Öncesi Yanıt-					0,027
Yok	50,285	4,754	40,968	59,603	
Var	11,067	3,914	3,395	18,739	
GVHD Profilaksi					0,932
SİKLO+MTX	46,220	7,502	31,517	46,220	
SİKLO+MTX+ATG	52,942	8,073	37,118	52,942	
SİKLO+MMF+CYCLO	45,287	9,932	25,820	45,287	



Şekil 4.2. OS Grafikleri

Tablo 4.17’de PFS’yi etkileyen prognostik faktörleri belirlemek amacı ile yapılan tek ve çok değişkenli Cox Regresyon Analizi sonuçları sunulmuştur. Yapılan tek değişkenli analiz sonucunda 100 Günden Önce GVHD varlığı ve Nakil Öncesi Yanıtın olmaması durumlarının PFS üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olduğu görülmüştür ($p < 0,05$). 100 Günden Önce GVHD görülen hastaların PFS’lerinin GVHD görülmeyenlere göre istatistiksel olarak 2,014 kat daha kötü olduğu belirlenmiştir (HR:2,014; %95 GA: 1,085-3,740; $p=0,027$). Nakil öncesi yanıt alınamayan hastaların ise, yanıtli hastalara göre PFS değerlerinin 4,472 kat daha kötü olduğu anlaşılmıştır (HR:4,472; %95 GA: 1,049-19,069; $p=0,043$).

Tek değişkenli analizlerde anlamlı çıkan 100 Günden Önce GVHD varlığı ve Nakil Öncesi Yanıtın olmaması değişkenleri, birer risk faktörü olarak yaşam süresi üzerindeki etkisini birlikte değerlendirebilmek amacıyla, çok değişkenli

analize alınmıştır. Çok değişkenli analizde 100 Günden Önce GVHD görülen hastalarda ve Nakil Öncesi yanıtın görülmediği hastalarda PFS'lerin istatistiksel olarak yine daha kötü olduğu belirlenmiştir. PFS değeri 100 Günden Önce GVHD görülen hastalarda 2,035 kat (HR: 2,035; %95 GA: 1,095-3,781; p=0,025), nakil öncesi yanıtı olmayan hastalarda ise 4,674 kat (HR: 4,674; %95 GA: 1,088-20,080; p=0,038) daha kötü bulunmuştur.

Tablo 4.17: Tek ve Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi Bulgular

Değişkenler	Univariate		Multivariate	
	HR (%95 GA)	p	HR (%95 GA)	p
Nakil Yaşı (yıl)		0,061		
≤60	Ref			
>60	2,304(0,963-5,508)			
Cinsiyet		0,824		
Erkek	Ref			
Kadın	0,932(0,503-1,729)			
Hazırlık Rejimi		0,065		
MAC	Ref			
RIC	1,856(0,962-3,580)			
Hastalık Tanısı		0,347		
AML	Ref			
ALL	1,391(0,699-2,770)			
100 Günden Önce GVHD		0,027		0,025
Yok	Ref		Ref	
Var	2,014(1,085-3,740)		2,035(1,095-3,781)	
100 Günden Sonra GVHD		0,619		
Yok	Ref			
Var	1,177(0,618-2,242)			
Nakil Öncesi Yanıt-Tam Yanıt		0,280		
Yok	Ref			
Var	0,650(0,297-1,420)			
Nakil Öncesi Yanıt-Kısmi		0,950		
Yok	Ref			
Var	0,970(0,374-2,514)			
Nakil Öncesi Yanıt-Yanıtsız		0,043		0,038
Yok	Ref		Ref	
Var	4,472(1,049-19,069)		4,674(1,088-20,080)	
GVHD Profilaksi-SİKLO+MTX		0,775		
Yok	Ref			

Var	1,096(0,583-2,061)	
GVHD Profilaksi- SİKLO+MTX+ATG		0,354
Yok	Ref	
Var	0,744(0,398-1,390)	
GVHD Profilaksi- SİKLO+MMF+CYCLO		0,896
Yok	Ref	
Var	1,056(0,466-2,393)	

*Tek değişkenli analizde $p < 0,05$ çıkan değişkenler çok değişkenli analize dahil edilmiştir.



5. TARTIŞMA

Allojenik kök hücre nakli (allo-SCT), hematolojik maligniteler başta olmak üzere birçok hematolojik hastalıkta standart tedavilerin yetersiz kaldığı durumlarda uygulanabilen etkili bir tedavi yöntemidir. Nakil, donör kaynaklı hematopoetik kök hücrelerin hastaya aktarılması yoluyla yeni bir bağışıklık sistemi oluşturmayı ve aynı zamanda hastalığı ortadan kaldırmayı hedefler. Ancak bu süreç, hastalığın kontrol altına alınması ve bağışıklık sisteminin yeniden yapılandırılması için belirli hazırlık rejimlerinin uygulanmasını gerektirir. Bu hazırlık rejimleri, kök hücrelerin başarıyla engraft olmasını sağlamak, malign hücreleri ortadan kaldırmak ve graft-versus-host etkisini optimize etmek amacıyla uygulanır [208].

Hazırlık rejimleri genel olarak miyeloablatif (MAC) ve non-miyeloablatif (NMAC) olmak üzere iki ana kategoriye ayrılır. Miyeloablatif rejimler, yüksek dozda kemoterapi ve/veya total vücut ışınlaması (TBI) içerir. Bu rejimler, kemik iliğinin tamamen tahrip edilmesini hedefler ve hastalık kontrolünde güçlü tümörosidal etki sağlar. Ancak, MAC rejimleri yüksek toksisiteye yol açarak özellikle ileri yaş veya eşlik eden hastalıkları olan hastalarda transplantasyon ilişkili mortalite (TRM) riskini artırır. Bu durum özellikle genç ve sağlıklı hastalar için daha uzun dönem sağkalım avantajı sağlayabilir [209]. NMAC ise düşük yoğunlukta kemoterapi ve/veya düşük doz radyoterapi kullanılarak uygulanır. Bu rejimlerin temel amacı, bağışıklık sistemini yeterince baskılayarak graftın tutunmasını sağlamak ve aynı zamanda toksisite oranlarını azaltmaktır. NMAC rejimleri, özellikle yaşlı veya komorbiditesi yüksek hastalar için bir alternatif olarak geliştirilmiştir. Bununla birlikte, bu rejimlerin daha az tümörosidal etkiye sahip olması nedeniyle hastalığın nüks riski daha yüksek olabilir [210]. Ancak, graft-versus-tümör (GVT) etkisinin korunmasıyla bu eksiklik bir dereceye kadar telafi edilebilir [211].

Son yıllarda, her iki rejimin de etkinlik ve güvenlik profilleri geniş çaplı klinik çalışmalarla araştırılmaktadır. MAC rejimleri genellikle genç ve komorbiditesi düşük hastalar için tercih edilirken, NMAC rejimleri ileri yaş, eşlik eden hastalıklar veya zayıf performans durumu olan hastalarda uygulanmaktadır

[212]. İki yaklaşım arasında optimal rejimi belirlemek, hastanın klinik durumuna, hematolojik hastalığın tipine ve transplantasyondan beklenen faydaya bağlı olarak değişiklik göstermektedir [213].

Bu çalışma, MAC ve NMAC rejimlerinin etkinlik ve güvenlik profillerini morbidite, mortalite, nüks oranları ve sağkalım sonuçları açısından karşılaştırmayı amaçlamaktadır. Özellikle bu rejimlerin akut ve kronik graft-versus-host hastalığı (GVHD), transplantasyon ilişkili mortalite ve uzun dönem sağkalım üzerindeki etkileri literatür ışığında detaylı bir şekilde ele alınmıştır.

Çalışmamızda, hastaların %62,2'sinin erkek (n=61) ve %37,8'inin kadın (n=37) olduğu kaydedilmiştir. Literatürde yapılan benzer çalışmalara bakıldığında, cinsiyet dağılımı açısından erkeklerin genellikle daha büyük bir oranı oluşturduğu görülmektedir. Örneğin, Shimoni ve ark. [211] çalışmasında erkek hastaların oranı %60 olarak bildirilmiştir, bu da çalışmamızdaki %62,2 oranıyla uyum göstermektedir. Bunun yanı sıra, hematolojik malignitelerin bazı türlerinin, özellikle akut miyeloid lösemi gibi hastalıkların, erkeklerde daha sık görüldüğü bilinmektedir. Bu durum, erkek hastaların oranının kadınlara göre daha yüksek olmasını açıklayabilir [210]. Ayrıca, cinsiyetin tedavi ve prognoz üzerindeki etkileri de literatürde dikkat çeken bir konudur. Erkek cinsiyet, bazı çalışmalarda daha yüksek graft-versus-host hastalığı (GVHD) riski ile ilişkilendirilmiştir, bu da bağışıklık sistemine bağlı farklılıklardan kaynaklanabilir [209]. Benzer şekilde, Farina ve ark. [214] çalışmasında erkek hastaların transplantasyon sürecinde daha fazla temsil edildiği ve bu durumun hastalık patofizyolojisiyle ilişkili olabileceği belirtilmiştir. Çiftçiler ve ark. [215] Türk popülasyonunda gerçekleştirdiği bir çalışmada da erkeklerin oranı %64 olarak bulunmuş, bu durum erkeklerin hematolojik malignitelere daha yatkınlığı ile ilişkilendirilmiştir. Ek olarak, Genadieva-Stavrik ve arkadaşlarının çalışmasında erkek hastaların %65'lik bir oranla daha fazla temsil edildiği, ancak bu durumun tedavi sonuçları üzerindeki etkilerinin farklı çalışmalarda değişkenlik gösterdiği vurgulanmıştır. Sonuç olarak, çalışmamızdaki %62,2'lik erkek oranı ve %37,8'lik kadın oranı literatürdeki verilerle uyum göstermektedir. Bu dağılım, hematolojik malignitelere erkeklerin daha fazla etkilenme eğilimini ve bağışıklık sistemi farklılıklarının hastalık

dinamiklerine olan etkisini yansıtmakta olup, tedavi planlamalarında önemli bir faktör olarak dikkate alınmalıdır.

Çalışmamızda nakil yapılan hastaların yaş ortalamasının $44,57 \pm 12,97$ yıl, medyan yaşın ise 46 yıl (IQR: 35-55) olarak belirlenmesi, literatürde bildirilen yaş dağılımları ile kıyaslandığında geniş bir hasta popülasyonunu yansıtmaktadır. Literatürde yaş ortalamalarının genellikle hastalık tipine ve hazırlık rejimine bağlı olarak değişiklik gösterdiği görülmektedir. Örneğin, Heidenreich ve ark. [216] tarafından yapılan bir çalışmada, miyelodisplastik sendrom (MDS) ve akut miyeloid lösemi (AML) hastalarında medyan yaşın 72 yıl olduğu bildirilmiş, bu durum, non-miyeloablatif rejimlerin yaşlı hastalarda kullanımının artışıyla ilişkilendirilmiştir. Bir diğer çalışmada, Brunner ve ark. [217], hematolojik malignite nedeniyle kök hücre nakli yapılan 70 yaş ve üzeri hastalarda medyan yaşın 71 yıl olduğunu bildirmiştir. Bu hastalarda daha az toksik olan azaltılmış yoğunluklu hazırlık rejimlerinin uygulanması, ileri yaş grubundaki hastaların nakil şansını artırmıştır. Daha genç hasta gruplarını içeren çalışmalara bakıldığında, de la Cámara ve ark. [218] tarafından yapılan bir çalışmada, miyeloablatif rejimlerle nakil yapılan 50 yaş üzeri hastalarda medyan yaşın 52,5 yıl olduğu bildirilmiştir. Bu durum, çalışmamızdaki medyan yaşın (46 yıl) daha genç bir popülasyonu yansıttığını göstermektedir. Sonuç olarak, çalışmamızda nakil yapılan hastaların yaş profili, literatürdeki verilerle uyumluluk göstermektedir. Daha genç yaş popülasyonunun ağırlıkta olması, hazırlık rejimlerinde miyeloablatif protokollerin kullanımına işaret edebilir. Bunun yanı sıra, yaşlı hasta popülasyonlarında non-miyeloablatif rejimlerin etkinliği ve toksisite azaltıcı özellikleri, daha ileri yaş gruplarına yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesine olanak tanımaktadır. Bu sonuçlar, yaş dağılımına dayalı stratejilerin hasta seçiminde kritik önem taşıdığını göstermektedir.

Çalışmamızda nakil yapılan hastaların tanı dağılımına ilişkin veriler (%55,1 AML, %25,5 ALL, %5,1 MDS gibi) literatürle büyük ölçüde uyumluluk göstermektedir. Literatürde, özellikle akut miyeloid lösemi (AML) ve akut lenfoblastik lösemi (ALL) hastalarının kök hücre nakilleri için en yaygın tanılar olduğu bildirilmiştir. Örneğin, Nakamura ve ark. [219] tarafından yapılan bir

çalışmada, AML ve MDS hastalarının allojenik kök hücre nakilleri için en sık başvuran gruplar olduğu vurgulanmıştır. AML'nin yaklaşık %50-60 oranında temsil edilmesi, çalışmamızdaki %55,1'lik oranla örtüşmektedir. MDS oranlarının daha düşük olması da literatürle paraleldir. Thol ve ark. [220] tarafından yapılan bir çalışmada, MDS ve AML'nin kök hücre nakillerinde sıklıkla bir arada görüldüğü, ancak AML'nin daha baskın olduğu belirtilmiştir. Çalışmamızda MDS oranı %5,1 olarak bulunmuş ve bu oran, benzer çalışmalarda düşük MDS oranları ile tutarlıdır. Daha nadir görülen tanılar, örneğin, primer miyelofibrozis (PMF) ve diffüz büyük B hücreli lenfoma (DLBCL), literatürde de benzer şekilde düşük oranlarda rapor edilmiştir. Özellikle PMF hastalarının nakil gereksinimi nadiren ortaya çıkar ve bu durum çalışmamızdaki %3,1 oranı ile paraleldir [221]. Sonuç olarak, çalışmamızdaki tanı dağılımı literatürle uyumlu bir hasta popülasyonunu yansıtmaktadır. Bu sonuçlar, hematolojik malignitelerde kök hücre nakillerinin tanıya bağlı dağılımlarını ve bu hastalıklarda yaygın terapötik yaklaşımları desteklemektedir.

Çalışmamızda hastaların en yaygın aldığı tedavi türü kemoterapi (%55,2) olup, bunu tirozin kinaz inhibitörleri (TKI) (%9,4), hipometile edici ajanlar (HMA) (%6,3), KT+HMA ve KT+HMA+VNT (%6,3) izlemektedir. Literatürde, benzer hematolojik malignite hastalarında kemoterapinin en yaygın kullanılan tedavi yöntemi olduğu sıkça belirtilmiştir. Örneğin, Schmid ve ark. [222] tarafından yapılan bir çalışmada, yüksek riskli AML ve MDS hastalarında indüksiyon kemoterapisi sonrası allojenik kök hücre naklinin etkili bir tedavi olduğu ve kemoterapinin hastaların çoğunda kullanıldığı belirtilmiştir. Tirozin kinaz inhibitörlerinin (TKI) %9,4 oranında kullanılması, özellikle FLT3 mutasyonu gibi hedefli tedavilere yanıt veren hastalar için uygundur. Nakai ve ark. [223] tarafından yapılan bir çalışmada, FLT3 inhibitörlerinin özellikle yüksek riskli AML hastalarında tedavi protokollerine dahil edildiği ve başarılı sonuçlar sağladığı gösterilmiştir. Hipometile edici ajanların (HMA) %6,3 oranında kullanımının da literatürle uyumlu olduğu görülmektedir. Lübbert ve ark. [224] tarafından yapılan bir çalışmada, ileri yaş AML ve MDS hastalarında düşük doz hipometile edici ajanların etkili bir tedavi seçeneği olduğu ve toksisite oranlarının düşük olduğu bildirilmiştir. KT+HMA ve KT+HMA+VNT kombinasyonlarının %6,3 oranında

kullanılması, özellikle kombinasyon tedavilerinin etkinliğini artırma amacıyla geliştirilmiş yaklaşımları yansıtmaktadır. Motabi ve ark. [225] tarafından yapılan bir çalışmada, hipometile edici ajanlarla kemoterapi kombinasyonlarının AML ve MDS hastalarında relaps öncesi başarı sağladığı belirtilmiştir. Daha az sıklıkla tercih edilen tedaviler (örneğin, TKI ve radyoterapi kombinasyonları) da literatürle uyumludur. Özellikle yüksek riskli veya dirençli hastalarda bu tür kombinasyon tedavilerinin deneysel olarak kullanıldığı ve sonuçların hasta profiline göre değişkenlik gösterdiği belirtilmiştir [226]. Sonuç olarak çalışmamızın tedavi türü verileri, hematolojik malignite hastalarında tedavi tercihlerini inceleyen literatür ile büyük ölçüde uyumludur. Kemoterapi en yaygın tedavi yöntemi olurken, tirozin kinaz inhibitörleri ve hipometile edici ajanlar gibi hedefe yönelik ve düşük toksisiteli tedaviler, özellikle yüksek riskli veya yaşlı hastalar için önemli bir seçenek sunmaktadır. Kombinasyon tedavilerinin kullanımı, tedavi etkinliğini artırmaya yönelik literatürdeki eğilimleri yansıtmaktadır.

Çalışmamızda hastaların %89,7'sinde nakil öncesinde tam yanıt elde edilmiş, %7,2'sinde kısmi yanıt görülmüş ve %3,1'inde yanıt alınamamıştır. Bu sonuçlar, literatürde bildirilen bulgularla büyük ölçüde uyumludur. Lübbert ve ark. [224] tarafından yapılan bir çalışmada, düşük doz hipometile edici ajanlarla tedavi edilen AML ve MDS hastalarının yaklaşık %90'ında nakil öncesinde tam yanıt sağlandığı bildirilmiştir. Bu oran, çalışmamızdaki %89,7'lik tam yanıt oranı ile örtüşmektedir. Benzer şekilde, Schlenk ve ark. [227] tarafından yapılan bir çalışmada, yüksek risk AML hastalarında nakil öncesi tam yanıt oranının %85 olduğu belirtilmiştir, bu da çalışmamızdaki bulguları desteklemektedir. Ayrıca, literatürde kısmi yanıt oranlarının genellikle %8-10 aralığında olduğu ve %5'e kadar hastada nakil öncesinde herhangi bir yanıt alınamadığı rapor edilmiştir. Heidenreich ve ark. [216] tarafından yapılan bir çalışmada, AML ve MDS hastalarında benzer oranlar gözlemlenmiştir, bu da çalışmamızdaki %7,2 kısmi yanıt ve %3,1 yanıt yok oranlarıyla uyumludur.

Çalışmamızda hastaların %55,1'inde tam uyumlu kardeş donör kullanıldığı, %17,3'ünde tam uyumlu akraba dışı donör tercih edildiği, %17,3'ünde 9/10 uyumlu akraba dışı donör ve %9,2'sinde ise 8/10 veya daha az uyumlu donör kullanıldığı

gözlemlenmiştir. Bu dağılım, literatürde bildirilen sonuçlarla büyük ölçüde uyumludur. Literatürde tam uyumlu kardeş donörlerin, HLA uyumunun en iyi olduğu durumlar olarak bildirildiği ve sıklıkla tercih edildiği vurgulanmıştır. Örneğin, Schetelig ve ark. [228] tarafından yapılan bir çalışmada, hastaların %46'sında tam uyumlu kardeş donörlerin kullanıldığı, %41'inde ise tam uyumlu akraba dışı donörlerin tercih edildiği bildirilmiştir. Ayrıca, Cao ve ark. [229] tarafından yapılan bir çalışmada, 10/10 uyumlu akraba dışı donörlerin kardeş donörlerle benzer sonuçlar sağladığı, ancak düşük uyumlu (9/10 ve altı) donörlerde komplikasyon oranlarının arttığı belirtilmiştir. Benzer şekilde, Michallet ve ark. [230] tarafından yapılan çalışmada, 9/10 uyumlu donörlerin kullanıldığı vakalarda komplikasyon riskinin arttığı, ancak bu durumun hastaların başka bir seçenek bulunmadığında tercih edilebilir bir alternatif olduğunu gösterdiği vurgulanmıştır. Çalışmamızdaki oranlar, tam uyumlu kardeş ve tam uyumlu akraba dışı donörlerin tercih edildiği, düşük uyumlu donörlerin ise yalnızca sınırlı alternatiflerin mevcut olduğu durumlarda kullanıldığı literatür bilgileriyle örtüşmektedir. Bu veriler, donör seçiminde HLA uyumunun transplantasyon sonuçlarını etkileyen kritik bir faktör olduğunu açıkça göstermektedir.

Çalışmamızda donör yaş ortalamasının $40,55 \pm 13,17$ yıl, medyan yaşı ise 41 yıl olarak belirlenmesi ve yaş aralığının 10-69 yıl arasında değişmesi, literatürde bildirilen donör yaş dağılımları ile uyumludur. Rezvani ve ark. [231] tarafından yapılan bir çalışmada, myeloablative ve non-myeloablative hazırlık rejimlerinde kullanılan donörlerin yaşlarının genellikle 30-50 yıl aralığında olduğu ve donör yaşı ile nakil başarısı arasında anlamlı bir fark bulunmadığı bildirilmiştir. Bu durum, çalışmamızdaki 40,55 yıl ortalama donör yaşı ile örtüşmektedir. Ayrıca, Anderlini ve ark. [232] tarafından yapılan bir başka çalışmada, 60 yaş ve üzerindeki donörlerin kullanımının arttığı, ancak bu yaş grubundaki donörlerin kök hücre mobilizasyonunun genç donörlere göre daha düşük olduğu belirtilmiştir. Yine de, yaşlı donörlerden sağlanan greftlerin transplantasyon sonuçlarını olumsuz etkilemediği ifade edilmiştir [232]. Çalışmamızda donör yaşının geniş bir dağılım göstermesi (10-69 yıl) bu eğilimle tutarlıdır. Sonuç olarak, çalışmamızdaki donör yaş dağılımı, literatürdeki verilerle uyumludur ve donör yaşının, özellikle geniş bir yaş aralığında uygun seçeneklerin değerlendirilmesine olanak sağladığını

göstermektedir. Donör yaşı, nakil başarısını etkileyen bir faktör olsa da, transplantasyonun sonuçları üzerinde belirleyici olan diğer unsurlarla birlikte değerlendirilmelidir.

Çalışmamızda hastaların %77,6'sında MAC rejimi, %22,4'ünde ise RIC rejimi uygulanmıştır. Bu oranlar, literatürde bildirilen verilerle büyük ölçüde uyumludur. Kröger ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, MDS ve AML hastalarında MAC rejimlerinin %70-80 oranında tercih edildiği ve genellikle genç ve sağlıklı hastalarda uygulandığı belirtilmiştir. Buna karşılık, RIC rejimlerinin daha yaşlı ve komorbiditesi yüksek hastalarda, toksisiteyi azaltma amacıyla daha sık tercih edildiği bildirilmiştir [233]. Mohty ve ark. [234] ise 45 yaş üzerindeki hastalarda RIC rejimlerinin yaklaşık %20-25 oranında kullanıldığını ve bu durumun toksisiteyi azaltma amacıyla tercih edildiğini vurgulamıştır. Çalışmamızdaki %22,4'lük RIC oranı, bu bulgularla uyumluluk göstermektedir. Abdul Wahid ve ark. [235] tarafından yapılan bir meta-analizde, MAC rejimlerinin genellikle genç ve sağlıklı hastalarda tercih edilmesinin daha düşük relaps oranlarıyla ilişkilendirildiği, buna karşın RIC rejimlerinin daha yüksek relaps oranlarına rağmen yaşlı hastalarda toksisite avantajı sağladığı belirtilmiştir. Sonuç olarak, çalışmamızda MAC ve RIC rejimlerinin kullanım oranları, literatürle tutarlılık göstermektedir. MAC rejimlerinin daha sık tercih edilmesi, genç ve sağlıklı hasta grubunda daha yüksek etkinlik sağladığına işaret ederken, RIC rejimlerinin özellikle yaşlı ve komorbiditesi yüksek hastalarda düşük toksisite avantajı sunduğu görülmektedir. Bu durum, nakil öncesi koşullandırma rejimi seçiminde hastanın klinik özelliklerinin dikkate alınması gerektiğini bir kez daha vurgulamaktadır.

Çalışmamızda hastaların %59,2'sinde BU+FLU rejimi, %20,4'ünde FLU+MEL rejimi ve %13,3'ünde CY+BU rejimi kullanılmıştır. Daha az sıklıkta kullanılan rejimler arasında FLU+Treo (%2,0), THIO+BU+FLU (%2,0), CY+TBI (%1,0), FLU+TBI (%1,0) ve FLU+CY (%1,0) yer almıştır. Bu veriler, literatürde bildirilen eğilimlerle büyük ölçüde uyumludur. BU+FLU rejimi, literatürde MAC için yaygın olarak tercih edilen bir seçenek olarak gösterilmektedir. Shimoni ve ark. [236] tarafından yapılan bir çalışmada, BU+FLU rejiminin AML ve MDS hastalarında toksisiteyi azaltırken etkili bir koşullandırma

sağladığı belirtilmiştir. Benzer şekilde Andersson ve ark. [237] da BU+FLU rejiminin düşük toksisite oranı ve yüksek remisyon başarısı ile etkili bir seçenek olduğunu ifade etmişlerdir. FLU+MEL rejimi ise özellikle yaşlı hastalar ve RIC için tercih edilmektedir. Raida ve ark. [238] tarafından yapılan bir çalışmada, FLU+MEL rejiminin AML hastalarında toksisiteyi azaltırken remisyon oranlarını koruduğu belirtilmiştir. CY+BU rejimi ise daha geleneksel bir miyeloablative seçenek olarak kullanılmıştır. Lima ve ark. [239] CY+BU rejiminin etkin bir koşullandırma sağladığını ancak BU+FLU rejimine kıyasla daha yüksek toksisite oranlarına sahip olduğunu ifade etmiştir. FLU+TREO ve THIO+BU+FLU gibi rejimler ise literatürde toksisiteyi azaltma amacıyla daha sınırlı hasta gruplarında kullanılmaktadır. Örneğin, Shimoni ve ark. [240], bu tür kombinasyonların belirli hasta gruplarında etkin olabileceğini ifade etmiştir. Çalışmamızdaki BU+FLU rejiminin baskın kullanım oranı (%59,2) literatürdeki bulgularla uyumlu olup, toksisite ve etkinlik dengesi sağlaması nedeniyle tercih edildiğini göstermektedir. FLU+MEL ve CY+BU gibi diğer rejimlerin de hasta özelliklerine göre tercih edilmesi, çalışmamızın bulgularını literatürle destekler niteliktedir. Bu sonuçlar, farklı hazırlık rejimlerinin hasta özelliklerine uygun olarak seçilmesinin önemini vurgulamaktadır.

Çalışmamızda, MAC grubunda medyan yaşın 43 yıl (IQR: 33-50), RIC grubunda ise medyan yaşın 60 yıl (IQR: 49-64) olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı bulunduğu ($p<0,001$) belirlenmiştir. Literatürle kıyaslandığında, bu bulguların uyumlu olduğu görülmektedir. Mohty ve ark. [234] tarafından yapılan bir çalışmada, MAC rejimlerinin genellikle 55 yaş altındaki daha genç ve sağlıklı hastalarda tercih edildiği ve bu grupta medyan yaşın 45 yıl olduğu rapor edilmiştir. Benzer şekilde, McLornan ve ark. [209] tarafından yapılan bir başka çalışmada, RIC rejimlerinin genellikle 60 yaş ve üzerindeki hastalarda toksisiteyi azaltmak amacıyla tercih edildiği ve bu gruptaki medyan yaşın 57,5 yıl olduğu ifade edilmiştir. Çalışmamızdaki bulgular bu eğilimlerle uyum içindedir. Ayrıca, Kröger ve ark. [233] RIC rejimlerinin yaşlı ve komorbiditesi yüksek hastalarda, MAC rejimlerinin ise relaps riskini azaltmak amacıyla daha genç hastalarda tercih edildiğini vurgulamıştır. Sonuç olarak, çalışmamızdaki yaş dağılımı, koşullandırma rejimlerinin seçiminde hasta yaşının ve sağlık durumunun kritik bir rol oynadığını

göstermekte ve literatürdeki mevcut verilerle uyumlu bir profil sergilemektedir.

Çalışmamızda, AML ve ALL tanılarının MAC grubunda daha sık olduğu, diğer tanıların ise RIC grubunda daha yaygın olduğu ve bu farkın anlamlı bulunduğu ($p<0,001$) saptanmıştır. Literatürde de bu durumla uyumlu sonuçlar rapor edilmiştir. Örneğin, Passweg ve ark. [241] çalışmasında, AML ve ALL gibi agresif hematolojik malignitelerde MAC rejiminin tercih edildiği, bu rejimin relaps oranlarını azaltmada etkili olduğu belirtilmiştir. Diğer yandan, RIC rejiminin daha çok MDS ve diğer düşük proliferatif hastalıklarda tercih edildiği, bu hasta gruplarında toksisiteyi azaltarak transplantasyon başarısını artırdığı bildirilmiştir. Ayrıca, Kröger ve ark. [233] tarafından yapılan bir çalışmada, RIC rejiminin yaşlı veya komorbid hastalarda, özellikle MDS ve PMF gibi durumlarda daha güvenli bir seçenek olduğu vurgulanmıştır. Sonuç olarak, çalışmamızdaki tanı ve koşullandırma rejimi arasındaki ilişki, literatürdeki bulgularla tutarlılık göstermektedir. AML ve ALL gibi yüksek riskli tanılarda MAC'ın daha sık tercih edilmesi, RIC'in ise düşük proliferatif hastalıklar ve daha riskli hasta gruplarında ön plana çıkması, literatürde tanımlanan klinik uygulamalara paralellik göstermektedir.

Çalışmamızda, nötrofil ve trombosit engraftman sürelerinin RIC grubunda daha uzun olduğu gözlemlenmiş, bu durum literatürde bildirilen bulgularla uyumlu bulunmuştur. Literatürde, RIC rejimlerinin genellikle daha yaşlı ve komorbid hastalarda tercih edilmesi nedeniyle hematopoietik toparlanma sürelerinin uzadığı belirtilmektedir. Örneğin, Baron ve ark. [242] tarafından yapılan bir çalışmada, RIC rejimi sonrası trombosit engraftmanının MAC rejimine göre daha uzun sürdüğü ifade edilmiştir. Ayrıca, Medd ve ark. [243] bir çalışmada, RIC rejimleri ile yapılan transplantasyonlarda nötrofil ve trombosit engraftman sürelerinin daha uzun olduğunu, ancak bu sürenin hasta grubunun genel sağlık durumu ve donör tipi ile ilişkili olduğunu belirtmiştir. Ek olarak, McLornan ve ark. [209], MAC rejimlerinde trombosit engraftman süresinin daha kısa olduğunu, bunun yoğun hazırlık rejiminin hücresel toparlanma üzerinde hızlandırıcı etkisine bağlanabileceğini belirtmiştir. Sonuç olarak, çalışmamızda RIC grubunda hematopoietik toparlanma sürelerinin daha uzun olması literatürle uyum göstermekte ve koşullandırma rejiminin

yoğunluğunun engrafman süreleri üzerindeki etkisini desteklemektedir. Bu durum, RIC rejimlerinin daha az toksik olmasına rağmen toparlanma açısından zaman gerektirdiğini bir kez daha vurgulamaktadır.

Çalışmamızda, RIC grubunda antifungal tedavi ihtiyacının (%40,9), MAC grubuna (%11,8) göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır. Satwani ve ark. [244] tarafından yapılan bir çalışmada, RIC rejimi uygulanan hastalarda immün baskılayıcı etkinin daha uzun süre devam etmesi nedeniyle invaziv fungal enfeksiyonların görülme olasılığının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, Mohty ve ark. [234], RIC rejimleriyle yapılan transplantasyonlarda fungal enfeksiyonların MAC'e göre daha sık görüldüğünü ve bunun, RIC'in daha az miyeloablatif olmasına rağmen daha uzun süren hücresel immün baskıya yol açabileceğini ifade etmiştir. Aynı zamanda, Ji ve ark. [245], fungal enfeksiyonların daha etkili yönetimi için serum galaktomannan testi gibi tanısal araçların RIC grubunda önemini vurgulamıştır. Sonuç olarak, çalışmamızda RIC grubunda antifungal tedavi ihtiyacının daha yüksek olması literatürdeki bulgularla uyumlu olup, RIC rejimleri sırasında artan fungal enfeksiyon riskinin dikkatle yönetilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Bu durum, özellikle bağışıklık baskılanmasının daha uzun sürdüğü hasta gruplarında, daha sıkı antifungal profilaksi veya erken tanı yaklaşımlarının gerekliliğini vurgulamaktadır.

Çalışmamızda, ilk 100 gün ve sonrasında GVHD varlığı açısından MAC ve RIC grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Valcárcel ve ark. [246] tarafından yapılan bir çalışmada, RIC ve MAC grupları arasında akut ve kronik GVHD oranlarında genel olarak benzerlik gözlemlendiği, ancak RIC rejimlerinde GVHD'nin daha geç başladığı belirtilmiştir. Buna ek olarak, McLornan ve ark. [209] retrospektif bir çalışmada, RIC ve MAC grupları arasında akut GVHD oranlarının benzer olduğunu, ancak RIC grubunda kronik GVHD oranlarının biraz daha yüksek seyrettiğini ifade etmişlerdir. Benzer şekilde, Hemmati ve ark. [247] tarafından yapılan bir çalışmada da GVHD oranlarının iki grup arasında anlamlı bir farklılık göstermediği vurgulanmıştır. Sonuç olarak, çalışmamızda GVHD açısından RIC ve MAC grupları arasında anlamlı bir fark gözlenmemesi, literatürde bildirilen benzer bulgularla tutarlılık göstermektedir. Bu durum, GVHD'nin ortaya

çıkışını etkileyen faktörlerin yalnızca rejim yoğunluğuyla sınırlı olmadığını ve hasta, donör özellikleri ile GVHD profilaksisi gibi diğer faktörlerin de önemli bir rol oynadığını işaret etmektedir.

Çalışmamızda, 100 günden önce GVHD varlığı ve nakil öncesi yanıtın olmamasının genel sağkalım (OS) üzerinde anlamlı bir etkisi olduğu belirlenmiştir. 100 günden önce GVHD görülen hastalarda ortalama OS süresi 33,587 ay iken, bu sürede GVHD görülmeyen hastalarda ortalama OS süresi 55,479 ay olarak hesaplanmış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu durum, erken dönemde gelişen GVHD'nin nakil sonrası sağkalımı olumsuz etkilediğini göstermektedir. Benzer şekilde, nakil öncesi yanıtın olmaması da OS üzerinde olumsuz bir etki yaratmıştır. Yanıt olmayan hastalarda ortalama OS süresi 11,067 ay olarak saptanmışken, yanıt olan hastalarda bu süre 50,285 ay olarak hesaplanmıştır ve bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu sonuçlar, GVHD'nin ciddiyetine ve nakil öncesi tedaviye yanıtın önemine işaret etmektedir. Literatürde de benzer bulgular rapor edilmiştir. Baron ve ark. [248] tarafından yapılan bir çalışmada, akut GVHD'nin şiddet derecesine göre OS üzerinde farklı etkilerinin olduğu belirtilmiştir. Hafif akut GVHD (Grade I), graft-versus-tümör (GVT) etkisi yoluyla relaps oranlarını düşürerek sağkalımı desteklerken, şiddetli akut GVHD (Grade III-IV), transplantasyona bağlı mortaliteyi artırarak OS üzerinde olumsuz etki yapmaktadır. Bu durum, çalışmamızda erken dönemde görülen GVHD'nin OS'yi düşürmesiyle paraleldir. Nakil öncesi yanıtın OS üzerindeki etkisi ise literatürde daha net bir şekilde ortaya konulmuştur. Michallet ve ark. [249] tarafından yapılan bir çalışmada, nakil öncesi tam yanıtın sağlanmasının hastalık yükünü azalttığı ve böylece uzun dönem sağkalımı artırdığı belirtilmiştir. Sonuç olarak, çalışmamızda erken GVHD'nin ve nakil öncesi yanıt eksikliğinin OS üzerinde negatif etkileri literatürdeki bulgularla tutarlıdır. Erken GVHD'nin yönetimi, toksisitesinin azaltılması ve nakil öncesi tam yanıtın sağlanması, transplantasyon başarı oranlarını artırmada kritik faktörler olarak öne çıkmaktadır. Bu veriler, nakil öncesi hasta hazırlığının ve post-transplantasyon dönemindeki komplikasyon yönetiminin önemini vurgulamaktadır. GVHD'yi kontrol altına almak için uygun profilaksi ve tedavi protokollerinin geliştirilmesi, bu etkilerin azaltılmasında etkili bir yaklaşım olabilir.

Çalışmamızda, PFS üzerinde etkili prognostik faktörler olarak 100 günden önce GVHD varlığı ve nakil öncesi yanıtın olmaması belirlenmiştir. Tek değişkenli analiz sonuçlarına göre, nakil öncesi yanıt alınmayan hastaların PFS değerlerinin, yanıt alınan hastalara göre 4,472 kat daha kötü olduğu saptanmıştır. Çok değişkenli analizde ise 100 günden önce GVHD görülen hastalarda PFS'nin 2,035 kat, nakil öncesi yanıt alınmayan hastalarda ise 4,674 kat daha kötü olduğu bulunmuştur. Bu bulgular, literatürde rapor edilen verilerle uyumluluk göstermektedir. Alvarez ve ark. [250] tarafından yapılan bir çalışmada, erken dönemde görülen akut GVHD'nin PFS'yi olumsuz etkilediği ve relaps oranlarını artırdığı rapor edilmiştir. Benzer şekilde, Jullien ve ark. [251], GVHD'nin PFS üzerindeki negatif etkisini vurgulayarak, erken dönem immün yanıtların bu ilişkiyi güçlendirdiğini ifade etmiştir. Nakil öncesi yanıtın PFS üzerindeki etkisi de literatürde benzer şekilde ele alınmıştır. Vesole ve ark. [252], nakil öncesi tam yanıt alınamamasının PFS ve OS üzerinde olumsuz etkileri olduğunu ve bunun yüksek relaps oranlarıyla ilişkili bulunduğunu belirtmiştir. Ayrıca, Molina ve ark. [253], pretransplantasyon tam yanıtın uzun dönem sağkalım üzerinde belirgin bir pozitif etkisi olduğunu ve yanıt alınmayan hastalarda relaps oranlarının daha yüksek olduğunu vurgulamıştır. Sonuç olarak, çalışmamızdaki bulgular, erken GVHD'nin ve nakil öncesi yanıtın olmamasının PFS üzerinde kritik bir etkisi olduğunu göstermektedir. Literatür ile uyumlu olarak, GVHD'nin etkili yönetimi ve nakil öncesi tam yanıtın sağlanması, transplantasyon sonuçlarının iyileştirilmesinde önemli bir role sahiptir. Bu durum, transplantasyon sürecinde hem komplikasyon yönetiminin hem de pretransplantasyon hazırlığının önemini vurgulamaktadır.

Çalışmamızın Limitasyonları;

1. **Retrospektif Tasarım:** Çalışmamız retrospektif bir tasarıma sahip olduğu için, elde edilen verilerde olası önyargılar ve eksiklikler bulunmaktadır. Prospektif bir çalışma tasarımı, daha kontrollü ve kesin sonuçlara ulaşmamıza olanak sağlayabilirdi.
2. **Küçük Örneklem Boyutu:** Çalışmamızdaki hasta sayısının sınırlı olması, özellikle alt gruplar arasında karşılaştırma yapılırken istatistiksel gücün azalmasına neden olmuştur. Daha geniş bir hasta popülasyonu ile yapılan

çalışmalar, bulguların genelleştirilebilirliğini artırabilir.

3. **Heterojen Hasta Grubu:** Çalışmamızda, farklı tanılar (AML, ALL, MDS gibi) ve tedavi rejimleri (MAC, RIC) bulunan heterojen bir hasta grubu yer almaktadır. Bu durum, belirli alt gruplar için elde edilen sonuçların net yorumlanmasını zorlaştırmıştır.
4. **Uzun Dönem Takip Eksikliği:** Takip süresinin sınırlı olması, özellikle kronik GVHD ve uzun dönem sağkalım (OS, PFS) üzerindeki etkilerin tam olarak değerlendirilmesini kısıtlamıştır. Daha uzun süreli takip, bu sonuçların daha kapsamlı bir şekilde analiz edilmesine olanak sağlayabilir.
5. **Tek Merkezli Çalışma:** Çalışmamızın tek bir merkezde gerçekleştirilmesi, sonuçların diğer kurumlar veya popülasyonlar için genelleştirilebilirliğini sınırlayabilir. Çok merkezli çalışmalar, farklı uygulamaların ve hasta popülasyonlarının etkisini değerlendirmede daha güçlü olacaktır.
6. **Prognostik Faktörlerin Sınırlı Değerlendirilmesi:** Çalışmada değerlendirilen prognostik faktörlerin sınırlı olması, diğer potansiyel önemli değişkenlerin (örneğin, genetik mutasyonlar, moleküler markerler) etkisinin göz ardı edilmesine yol açmış olabilir.
7. **GVHD Profilaksisi ve Tedavi Farklılıkları:** GVHD profilaksisi ve tedavisinde kullanılan protokollerin standart olmaması, sonuçlar üzerinde değişkenlik yaratmış olabilir. Standartize edilmiş protokollerle yapılan çalışmalar, bu tür etkileri minimize edebilir.

Bu limitasyonlar, çalışmamızın bulgularını değerlendirirken göz önünde bulundurulması gereken önemli faktörlerdir. Gelecekte, daha geniş örneklem büyüklüğüne sahip, prospektif, çok merkezli ve uzun takip süreli çalışmalar, bu alandaki bilgiyi daha da derinleştirebilir.

6. SONUÇLAR

Miyeloablatif ve Non-Miyeloablatif Hazırlık Rejimi Kullanılarak Yapılan Allojenik Kök Hücre Nakilli Hastalarda Morbidite ve Mortalite Oranlarının Karşılaştırılması' konulu çalışmamızın sonuçları;

1. Çalışmaya toplamda 98 hasta dahil edilmiştir. Hastaların %62,2'si erkek (n=61), %37,8'i ise kadın (n=37) olarak kaydedilmiştir.

2. Hasta ve Donör Yaşı:

- Nakil yaşı MAC grubunda daha düşük (medyan 43 yıl, IQR: 33-50), RIC grubunda ise daha yüksek (medyan 60 yıl, IQR: 49-64) bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$).
- Donör yaşı da RIC grubunda (medyan 43 yıl, IQR: 39-61), MAC grubuna (medyan 40 yıl, IQR: 28-48,5) göre anlamlı olarak daha yüksektir ($p=0,045$).

3. Hazırlık Rejimleri:

- Hastaların %77,6'sına MAC, %22,4'üne ise RIC uygulanmıştır. AML ve ALL tanıları MAC grubunda daha yaygınken, diğer tanılar RIC grubunda daha sık görülmüştür ($p<0,001$).
- En sık kullanılan hazırlık rejimi BU+FLU (%59,2) olmuş, bunu FLU+MEL (%20,4) ve CY+BU (%13,3) izlemiştir.

4. Engrafman Süreleri:

- RIC grubunda nötrofil ve trombosit engrafman süreleri MAC grubuna göre anlamlı şekilde daha uzun bulunmuştur ($p=0,008$ ve $p<0,001$).

5. GVHD Varlığı:

- İlk 100 gün ve sonrasında MAC ve RIC grupları arasında GVHD

oranları açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,761$ ve $p>0,999$). Ancak 100 günden önce GVHD görülen hastalarda ortalama OS ve PFS değerleri, GVHD görülmeyenlere göre anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$).

6. Antifungal Tedavi İhtiyacı:

- Antifungal tedavi ihtiyacı RIC grubunda (%40,9), MAC grubuna (%11,8) göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,004$).

7. Genel Sağkalım (OS):

- Genel sağkalım ortalama **49,517 ay** olarak hesaplanmıştır.
- 100 günden önce GVHD görülen hastalarda OS değeri (33,587 ay), GVHD görülmeyenlere göre anlamlı şekilde düşüktür (55,479 ay, $p=0,024$).
- Nakil öncesi yanıt alınmayan hastalarda OS değeri (11,067 ay), yanıt alınan hastalara göre (50,285 ay) anlamlı derecede düşüktür ($p=0,027$).

8. Hastalıksız Sağkalım (PFS):

- Nakil öncesi yanıt alınmaması PFS üzerinde olumsuz bir etkiye sahiptir ve yanıt alınmayan hastalarda PFS değeri yanıt alınan hastalara göre **4,472 kat daha kötü** bulunmuştur ($p<0,05$).
- 100 günden önce GVHD görülen hastalarda PFS, GVHD görülmeyen hastalara göre **2,035 kat daha kötü** bulunmuştur. Nakil öncesi yanıt alınmayan hastalarda bu değer **4,674 kat daha kötü** hesaplanmıştır.

9. Nakil Öncesi Yanıtın Önemi:

- Nakil öncesi yanıt alınamaması hem OS hem de PFS üzerinde olumsuz etkiler yaratmıştır ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı

bulunmuştur.

10. GVHD'nin Etkisi:

- GVHD'nin erken dönemde görülmesi (ilk 100 gün) hem OS hem de PFS'yi olumsuz etkilemiştir. Bu sonuç, erken GVHD'nin dikkatli yönetilmesi gerektiğini göstermektedir.

11. Çalışmanın Klinik Önemi:

- Çalışmamız, MAC ve RIC rejimleri arasındaki farklılıkların yanı sıra GVHD yönetimi ve nakil öncesi yanıtın sağkalım üzerindeki kritik etkilerini ortaya koymuştur. GVHD profilaksisi ve etkili yanıt sağlama stratejileri, transplantasyon başarısını artırmak için öncelikli olarak ele alınmalıdır.

Bu sonuçlar, allojenik kök hücre nakillerinde hasta seçiminden hazırlık rejimine, komplikasyon yönetiminden post-transplantasyon sağkalım faktörlerine kadar çok boyutlu bir değerlendirme sunmakta ve literatürdeki mevcut bilgilerle uyumlu bir şekilde bu alanın önemini vurgulamaktadır.

7. ÖZET

Miyeloablatif ve Non-Miyeloablatif Hazırlık Rejimi Kullanılarak Yapılan Allojenik Kök Hücre Nakilli Hastalarda Morbidite Ve Mortalite Oranlarının Karşılaştırılması

Bu çalışma, MAC ve NMAC rejimlerinin etkinlik ve güvenlik profillerini morbidite, mortalite, nüks oranları ve sağkalım sonuçları açısından karşılaştırmayı amaçlamaktadır.

Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 05.03.2024 tarih 113 sayılı etik kurul onayı alındıktan sonra başlanmıştır. 10 Haziran 2017 ile 5 Mayıs 2023 tarihleri arasında, Erişkin Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi'nde malign veya benign hematolojik tanıları bulunan 98 hasta, Allojenik kemik iliği nakli için çalışmaya dahil edilmiştir. Retrospektif kesitsel tanımlayıcı bir çalışmadır.

Hastaların %62,2 (n=61)'si erkek, %37,8 (n=37)'i kadındı. Hastaların nakil yaş ortalaması 44,57±12,97 yıl, donörlerin yaş ortalaması ise **40,55±13,17 yıl** olarak saptanmıştır. Hastaların %55,1'i (n=54) **AML**, %25,5'i (n=25) **ALL** tanısı almıştır. Hastaların %89,7'sinde nakil öncesinde tam yanıt görülmüştür. Hastaların %43,9'u hayatını kaybetmiştir. Sağ kalan 55 hastanın %90,9'unda remisyon, %9,1'inde ise nüks izlenmiştir. Hastaların %77,6'sı MAC, %22,4'ü ise RIC kategorisinde yer almıştır. MAC ve RIC grupları arasında nakil yaşı (p<0,001), tanı (p<0,001), Nötrofil Engrafmanı süresi (p=0,008), Trombosit Engrafmanı süresi (p<0,001), Antifungal tedavi varlığı (p=0,004) ve donör yaşı (p=0,045) parametrelerinde anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Genel sağ kalımın 49,517 ay olarak hesaplandığı OS analizleri sonuçlarına göre, 100 Günden Önce GVHD varlığı ve Nakil Öncesi Yanıtın olmaması durumlarında anlamlı sonuçlar saptanmıştır. PFS'yi etkileyen prognostik faktörleri olarak 100 günden önce GVHD varlığı ve nakil öncesi yanıtın olmaması belirlenmiştir.

Bu sonuçlar, allojenik kök hücre nakillerinde hasta seçiminden hazırlık rejimine, komplikasyon yönetiminden post-transplantasyon sağkalım faktörlerine kadar çok boyutlu bir değerlendirme sunmakta ve literatürdeki mevcut bilgilerle uyumlu bir şekilde bu alanın önemini vurgulamaktadır

Anahtar Kelimeler; İç Hastalıkları, Allojenik kök hücre nakli, Hazırlık rejimleri (MAC ve RIC)

8.ABSTRACT

Comparison of Morbidity and Mortality Rates in Patients Undergoing Allogeneic Stem Cell Transplantation with Myeloablative and Non-Myeloablative Conditioning Regimens

This study aims to compare the efficacy and safety profiles of MAC and NMAC regimens in terms of morbidity, mortality, relapse rates, and survival outcomes.

The study was initiated after obtaining approval from the Clinical Research Ethics Committee of Akdeniz University Faculty of Medicine (approval number 113 and date 05.03.2024). Between June 10, 2017, and May 5, 2023, 98 patients with malignant or benign hematological diagnoses who underwent allogeneic bone marrow transplantation at the Adult Bone Marrow Transplantation Unit were included in the study. It is a retrospective cross-sectional descriptive study.

Of the patients, 62.2% (n=61) were male, and 37.8% (n=37) were female. The mean transplantation age of the patients was 44.57 ± 12.97 years, and the mean age of the donors was 40.55 ± 13.17 years. 55.1% (n=54) of the patients were diagnosed with AML, and 25.5% (n=25) were diagnosed with ALL. 89.7% of the patients achieved a complete response before transplantation. 43.9% of the patients died. Among the surviving 55 patients, 90.9% were in remission, while 9.1% had relapsed. 77.6% of the patients were classified as MAC, while 22.4% were classified as RIC. Significant differences were observed between the MAC and RIC groups in terms of transplantation age ($p < 0.001$), diagnosis ($p < 0.001$), neutrophil engraftment time ($p = 0.008$), platelet engraftment time ($p < 0.001$), presence of antifungal treatment ($p = 0.004$), and donor age ($p = 0.045$). According to the OS analysis results, with a calculated median survival of 49.517 months, the presence of GVHD within 100 days and the absence of a pre-transplant response were associated with significant differences in survival ($p < 0.05$). Prognostic factors affecting PFS included the presence of GVHD within 100 days and the absence of a pre-transplant response.

These findings provide a multidimensional assessment of allogeneic stem cell transplantation, addressing patient selection, conditioning regimens, complication management, and post-transplantation survival factors, and emphasize the significance of this area in alignment with existing literature.

Keywords: Internal Medicine, Allogeneic Stem Cell Transplantation, Conditioning Regimens (MAC and RIC)

9.KAYNAKLAR

1. Carreras, E., et al., *Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies The EBMT Handbook*. 2019, Springer: Berlin/Heidelberg, Germany.
2. Leung, A.Y. and Y.-L. Kwong, *Haematopoietic stem cell transplantation: current concepts and novel therapeutic strategies*. British medical bulletin, 2010. **93**(1): p. 85-103.
3. Dimitrova, D., et al., *Prospective study of a novel, radiation-free, reduced-intensity bone marrow transplantation platform for primary immunodeficiency diseases*. Biology of Blood and Marrow Transplantation, 2020. **26**(1): p. 94-106.
4. Peters, C., et al., *Stem-cell transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia: a prospective international multicenter trial comparing sibling donors with matched unrelated donors—the ALL-SCT-BFM-2003 trial*. Journal of clinical oncology, 2015. **33**(11): p. 1265-1274.
5. Crocchiolo, R. and G. Rombolà, *Human Leucocyte Antigen System and Selection of Unrelated Hematopoietic Stem Cell Donors: Impact of Patient–Donor (Mis) matching and New Challenges with the Current Technologies*. Journal of Clinical Medicine, 2023. **12**(2): p. 646.
6. Bachanova, V. and D. Weisdorf, *Unrelated donor allogeneic transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia: a review*. Bone marrow transplantation, 2008. **41**(5): p. 455-464.
7. Loren, A.W., et al., *Impact of donor and recipient sex and parity on outcomes of HLA-identical sibling allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*. Biology of Blood and Marrow Transplantation, 2006. **12**(7): p. 758-769.
8. Ruggeri, L., et al., *NK cell alloreactivity and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*. Blood Cells, Molecules, and Diseases, 2008. **40**(1): p. 84-90.
9. Brissot, E., et al., *Haploidentical versus unrelated allogeneic stem cell transplantation for relapsed/refractory acute myeloid leukemia: a report on 1578 patients from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT*. Haematologica, 2018. **104**(3): p. 524.
10. Kojima, R., et al., *Comparison between reduced intensity and conventional myeloablative allogeneic stem-cell transplantation in patients with hematologic malignancies aged between 50 and 59 years*. Bone marrow transplantation, 2005. **36**(8): p. 667-674.
11. Pulsipher, M.A., et al., *Lower risk for serious adverse events and no*

- increased risk for cancer after PBSC vs BM donation. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2014. 123(23): p. 3655-3663.*
12. Baum, C.M., et al., *Isolation of a candidate human hematopoietic stem-cell population. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1992. 89(7): p. 2804-2808.*
 13. Bahçeci, et al., *CD34+ cell dose predicts relapse and survival after T-cell-depleted HLA-identical haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) for haematological malignancies. British journal of haematology, 2000. 108(2): p. 408-414.*
 14. Bryder, D., D.J. Rossi, and I.L. Weissman, *Hematopoietic stem cells: the paradigmatic tissue-specific stem cell. The American journal of pathology, 2006. 169(2): p. 338-346.*
 15. Mehta, R.S., et al., *Novel techniques for ex vivo expansion of cord blood: clinical trials. Frontiers in Medicine, 2015. 2: p. 89.*
 16. Rocha, V., et al., *Graft-versus-host disease in children who have received a cord-blood or bone marrow transplant from an HLA-identical sibling. New England Journal of Medicine, 2000. 342(25): p. 1846-1854.*
 17. Hematolojlk, O.K.H.T.n. and M.T. Yeri, *database on the Internet. 2011.*
 18. Robin, M., et al., *Are syngeneic donors a viable donor option in allogeneic haematopoietic cell transplantation for MDS? A brief report on behalf of the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT and review of current literature. Bone marrow transplantation, 2023. 58(8): p. 942-945.*
 19. Armitage, J.O., *Bone marrow transplantation in the treatment of patients with lymphoma. Blood, 1989. 73(7): p. 1749-1758.*
 20. Kassim, A.A. and B.N. Savani, *Hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia: a review. Hematology/oncology and stem cell therapy, 2017. 10(4): p. 245-251.*
 21. Wang, Q., et al., *Real-world outcomes and prognostic factors among patients with acute myeloid leukemia treated with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Annals of Hematology, 2023. 102(11): p. 3061-3074.*
 22. Mielcarek, M., et al., *Graft-versus-host disease after nonmyeloablative versus conventional hematopoietic stem cell transplantation. Blood, 2003. 102(2): p. 756-762.*
 23. Chien, J.W. and K.M. Sullivan, *Carbon monoxide diffusion capacity: how low can you go for hematopoietic cell transplantation eligibility? Biology of Blood and Marrow Transplantation, 2009. 15(4): p. 447-453.*

24. Chippendale, L., et al., *One versus two sets of busulfan therapeutic drug monitoring in myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplant*. Journal of Oncology Pharmacy Practice, 2024. **30**(5): p. 802-810.
25. Zhao, Y., et al., *Cardiovascular complications in hematopoietic stem cell transplanted patients*. Journal of Personalized Medicine, 2022. **12**(11): p. 1797.
26. Mancianti, N., et al., *Rationale for the evaluation of renal functional reserve in allogeneic stem cell transplantation candidates: a pilot study*. Clinical Kidney Journal, 2023. **16**(6): p. 996-1004.
27. Sorrow, M.L., et al., *Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT*. Blood, 2005. **106**(8): p. 2912-2919.
28. Tomblyn, M., et al., *Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplant recipients: a global perspective*. Bone marrow transplantation, 2009. **44**(8): p. 453-455.
29. Duda, K., et al., *Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation remains a feasible approach for elderly with acute myeloid leukemia: a 10-year experience*. Annals of Hematology, 2023. **102**(7): p. 1907-1914.
30. Schlenk, R.F., et al., *Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia*. New England Journal of Medicine, 2008. **358**(18): p. 1909-1918.
31. Armistead, P.M., et al., *Quantifying the survival benefit for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in relapsed acute myelogenous leukemia*. Biology of Blood and Marrow Transplantation, 2009. **15**(11): p. 1431-1438.
32. Garcia-Manero, G., K.S. Chien, and G. Montalban-Bravo, *Myelodysplastic syndromes: 2021 update on diagnosis, risk stratification and management*. American journal of hematology, 2020. **95**(11): p. 1399-1420.
33. de Witte, T., et al., *Value of allogeneic versus autologous stem cell transplantation and chemotherapy in patients with myelodysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukemia. Final results of a prospective randomized European Intergroup Trial*. haematologica, 2010. **95**(10): p. 1754.
34. Mo, X.-D., et al., *Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for myelodysplastic syndrome*. Biology of Blood and Marrow Transplantation, 2017. **23**(12): p. 2143-2150.
35. Cutler, C.S., et al., *A decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation for the myelodysplastic syndromes: delayed transplantation for low-risk myelodysplasia is associated with improved outcome*. Blood,

2004. **104**(2): p. 579-585.

36. Wassmann, B., et al., *Alternating versus concurrent schedules of imatinib and chemotherapy as front-line therapy for Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL)*. Blood, 2006. **108**(5): p. 1469-1477.
37. Derneği, T.H., *Akut lösemiler tanı ve tedavi kılavuzu*. Ankara: Efil Yayınevi, 2011.
38. Oliansky, D.M., et al., *The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of adult acute lymphoblastic leukemia: update of the 2006 evidence-based review*. Biology of Blood and Marrow Transplantation, 2012. **18**(1): p. 18-36. e6.
39. Deeg, H.J., et al., *Hematopoietic cell transplantation as curative therapy for patients with myelofibrosis: long-term success in all age groups*. Biology of Blood and Marrow Transplantation, 2015. **21**(11): p. 1883-1887.
40. Sorrow, M.L., et al., *Hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning for advanced chronic lymphocytic leukemia*. Journal of Clinical Oncology, 2005. **23**(16): p. 3819-3829.
41. Toze, C., et al., *Myeloablative allografting for chronic lymphocytic leukemia: evidence for a potent graft-versus-leukemia effect associated with graft-versus-host disease*. Bone marrow transplantation, 2005. **36**(9): p. 825-830.
42. Heaney, N.B., et al., *Complete molecular responses are achieved after reduced intensity stem cell transplantation and donor lymphocyte infusion in chronic myeloid leukemia*. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2008. **111**(10): p. 5252-5255.
43. Ishida, T., et al., *Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult T-cell leukemia-lymphoma with special emphasis on preconditioning regimen: a nationwide retrospective study*. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2012. **120**(8): p. 1734-1741.
44. Sureda, A., et al., *Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed follicular lymphoma: a combined analysis on behalf of the Lymphoma Working Party of the EBMT and the Lymphoma Committee of the CIBMTR*. Cancer, 2018. **124**(8): p. 1733-1742.
45. Van Kampen, R.J., et al., *Allogeneic stem-cell transplantation as salvage therapy for patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma relapsing after an autologous stem-cell transplantation: an analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry*. Journal of clinical oncology, 2011. **29**(10): p. 1342-1348.
46. Eng, H.S. and M.S. Leffell, *Histocompatibility testing after fifty years of transplantation*. Journal of immunological methods, 2011. **369**(1-2): p. 1-

- 21.
47. Kollman, C., et al., *The effect of donor characteristics on survival after unrelated donor transplantation for hematologic malignancy*. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2016. **127**(2): p. 260-267.
48. Little, A.M., et al., *BSHI Guideline: HLA matching and donor selection for haematopoietic progenitor cell transplantation*. International journal of immunogenetics, 2016. **43**(5): p. 263-286.
49. Erol, A. and A. Bilir, *Hematopoetik Kök Hücre Nakillerinde HLA Doku Tiplemesinin Önemi*. Aydın Sağlık Dergisi, 2017. **3**(1): p. 1-8.
50. Shaw, B.E., et al., *The impact of HLA genotyping on survival following unrelated donor haematopoietic stem cell transplantation*. British journal of haematology, 2010. **150**(3): p. 251-258.
51. Keleş, Ş., E. İnce, and C. Boğa, *Türk Hematoloji Derneği Kök Hücre Nakli Akademisi Donör Araştırmaları Takımı (DART)*. Türkiye Biyoetik Dergisi, 2024. **11**(2): p. 43-45.
52. Jones, R.J. and M.M. Horowitz, *Should an HLA-matched donor still be considered the perfect donor?* The Lancet Haematology, 2018. **5**(9): p. e388-e390.
53. Kapucu, S. and Y. KARACA, *Kök Hücre Naklinde Hasta Değerlendirmesi Ve Bakım*. CÜ Hemşirelik Dergisi, 2008. **12**: p. 52-59.
54. <https://turkok.saglik.gov.tr/TR,45925/kok-hucre-bagis-noktaları.html>.
55. Beksaç, M., *HLA doku gruplarının değerlendirilmesindeki ana özellikler, akraba dışı verici taraması ve uygun verici seçiminde uyulması gereken hususlar*. Türk Hematoloji Derneği Dergisi, 2011: p. 22-33.
56. Davies, S.M., et al., *Engraftment and survival after unrelated-donor bone marrow transplantation: a report from the national marrow donor program*. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2000. **96**(13): p. 4096-4102.
57. Confer, D.L. and J.P. Miller, *Optimal donor selection: beyond HLA*. Biology of Blood and Marrow Transplantation, 2007. **13**: p. 83-86.
58. Styczynski, J., et al., *Impact of donor Epstein-Barr virus serostatus on the incidence of graft-versus-host disease in patients with acute leukemia after hematopoietic stem-cell transplantation: a study from the Acute Leukemia and Infectious Diseases Working Parties of the European Society for Blood and Marrow Transplantation*. Journal of clinical oncology, 2016. **34**(19): p. 2212-2220.
59. Carreras, E., *The EBMT Handbook. Hematopoietic stem cell*

transplantation and cellular therapies. 2019, Springer.

60. Wirk, B., et al., *Lack of effect of donor-recipient Rh mismatch on outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*. Transfusion, 2008. **48**(1): p. 163-168.
61. Horowitz, M.M. and D.L. Confer, *Evaluation of hematopoietic stem cell donors*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2005: p. 469-75.
62. Horowitz, M.M. and D.L. Confer, *Evaluation of hematopoietic stem cell donors*. ASH Education Program Book, 2005. **2005**(1): p. 469-475.
63. Moalic-Allain, V., *Medical and ethical considerations on hematopoietic stem cells mobilization for healthy donors*. Transfusion Clinique et Biologique, 2018. **25**(2): p. 136-143.
64. Gyurkocza, B. and B.M. Sandmaier, *Conditioning regimens for hematopoietic cell transplantation: one size does not fit all*. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2014. **124**(3): p. 344-353.
65. Ayuk, F., et al., *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. 2019.
66. Verdonck, L., et al., *Donor leukocyte infusions for recurrent hematologic malignancies after allogeneic bone marrow transplantation: impact of infused and residual donor T cells*. Bone marrow transplantation, 1998. **22**(11): p. 1057-1063.
67. Glader, B., et al., *Wintrobe's clinical hematology*. 2009, Lippincott Williams and Wilkins, New York, USA. Pp433-435.
68. Sorrow, M.L., et al., *Outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation with nonmyeloablative or myeloablative conditioning regimens for treatment of lymphoma and chronic lymphocytic leukemia*. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2008. **111**(1): p. 446-452.
69. Santos, G.W., *Marrow transplantation in acute nonlymphocytic leukemia*. Blood, 1989. **74**(3): p. 901-908.
70. Pidala, J., et al., *Pharmacokinetic targeting of intravenous busulfan reduces conditioning regimen related toxicity following allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute myelogenous leukemia*. Journal of hematology & oncology, 2010. **3**: p. 1-9.
71. DeLeve, L.D. and X. Wang, *Role of oxidative stress and glutathione in busulfan toxicity in cultured murine hepatocytes*. Pharmacology, 2000. **60**(3): p. 143-154.
72. Liu, D.-h., et al., *Substitution of cyclophosphamide in the modified BuCy*

regimen with fludarabine is associated with increased incidence of severe pneumonia: a prospective, randomized study. International journal of hematology, 2013. **98**: p. 708-715.

73. Polomeni, A., E. Moreno, and F. Schulz-Kindermann, *Psychological morbidity and support.* The EBMT Handbook: hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies, 2019: p. 221-227.
74. Laport, G.G., et al., *Long-term remission of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia after allogeneic hematopoietic cell transplantation from matched sibling donors: a 20-year experience with the fractionated total body irradiation-etoposide regimen.* Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2008. **112**(3): p. 903-909.
75. Nemecek, E.R., et al., *Conditioning with treosulfan and fludarabine followed by allogeneic hematopoietic cell transplantation for high-risk hematologic malignancies.* Biology of Blood and Marrow Transplantation, 2011. **17**(3): p. 341-350.
76. Rezvani, A.R., et al., *Cyclophosphamide followed by intravenous targeted busulfan for allogeneic hematopoietic cell transplantation: pharmacokinetics and clinical outcomes.* Biology of Blood and Marrow Transplantation, 2013. **19**(7): p. 1033-1039.
77. Baron, F., et al., *Non-myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation following fludarabine plus 2 Gy TBI or ATG plus 8 Gy TLI: a phase II randomized study from the Belgian Hematological Society.* Journal of hematology & oncology, 2015. **8**: p. 1-8.
78. Scott, B.L., et al., *Myeloablative versus reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes.* Journal of Clinical Oncology, 2017. **35**(11): p. 1154-1161.
79. Lioure, B., et al., *Early matched sibling hematopoietic cell transplantation for adult AML in first remission using an age-adapted strategy: long-term results of a prospective GOELAMS study.* Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2012. **119**(12): p. 2943-2948.
80. He, R., *A Novel Prophylactic Strategy to Minimize Stem Cell Transplantation-Related Complications.* 2023: Karolinska Institutet (Sweden).
81. Cashen, A., H. Lazarus, and S. Devine, *Mobilizing stem cells from normal donors: is it possible to improve upon G-CSF?* Bone marrow transplantation, 2007. **39**(10): p. 577-588.
82. Fu, S. and J. Liesveld, *Mobilization of hematopoietic stem cells.* Blood reviews, 2000. **14**(4): p. 205-218.
83. Schoemans, H., et al., *EBMT (European Society for Blood and Marrow*

Transplantation) Transplant Complications Working Party and the “EBMT– NIH (National Institutes of Health)– CIBMTR (Center for International Blood and Marrow Transplant Research) GvHD Task Force”. Bone Marrow Transplant, 2018. **53**(11): p. 1401-15.

84. Crocchiolo, R., et al., *HLA matching affects clinical outcome of adult patients undergoing haematopoietic SCT from unrelated donors: a study from the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo and Italian Bone Marrow Donor Registry*. Bone marrow transplantation, 2009. **44**(9): p. 571-577.
85. Remberger, M., et al., *Major ABO blood group mismatch increases the risk for graft failure after unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation*. Biology of Blood and Marrow Transplantation, 2007. **13**(6): p. 675-682.
86. Bader, P., et al., *Increasing mixed chimerism is an important prognostic factor for unfavorable outcome in children with acute lymphoblastic leukemia after allogeneic stem-cell transplantation: possible role for pre-emptive immunotherapy?* Journal of clinical oncology, 2004. **22**(9): p. 1696-1705.
87. Platzbecker, U., et al., *Azacitidine for treatment of imminent relapse in MDS or AML patients after allogeneic HSCT: results of the RELAZA trial*. Leukemia, 2012. **26**(3): p. 381-389.
88. Helmy, A., *updates in the pathogenesis and therapy of hepatic sinusoidal obstruction syndrome*. Alimentary pharmacology & therapeutics, 2006. **23**(1): p. 11-25.
89. Tong, K., et al., *Retrospective study of risk factors for pericardial effusion after haematopoietic stem cell transplantation in children*. Hematology, 2023. **28**(1): p. 2245259.
90. Kernan, N.A., et al., *Final results from a defibrotide treatment-IND study for patients with hepatic veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome*. British journal of haematology, 2018. **181**(6): p. 816-827.
91. McDonald, G.B., et al., *Veno-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: a cohort study of 355 patients*. Annals of internal medicine, 1993. **118**(4): p. 255-267.
92. Hommeyer, S.C., et al., *Venocclusive disease of the liver: prospective study of US evaluation*. Radiology, 1992. **184**(3): p. 683-686.
93. Carreras, E., *Veno-occlusive disease of the liver after hemopoietic cell transplantation*. European journal of haematology, 2000. **64**(5): p. 281-291.
94. Bearman, S., *Avoiding hepatic veno-occlusive disease: what do we know and where are we going?* Bone marrow transplantation, 2001. **27**(11): p.

1113-1120.

95. Dignan, F., et al., *Prophylactic defibrotide in allogeneic stem cell transplantation: minimal morbidity and zero mortality from veno-occlusive disease*. Bone marrow transplantation, 2007. **40**(1): p. 79-82.
96. Rubenfeld, G.D. and S.W. Crawford, *Withdrawing life support from mechanically ventilated recipients of bone marrow transplants: a case for evidence-based guidelines*. Annals of internal medicine, 1996. **125**(8): p. 625-633.
97. Guglielmelli, T., S. Bringhen, and A. Palumbo, *Update on the use of defibrotide*. Expert opinion on biological therapy, 2012. **12**(3): p. 353-361.
98. Eissner, G.n., et al., *Fludarabine induces apoptosis, activation, and allogenicity in human endothelial and epithelial cells: protective effect of defibrotide*. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2002. **100**(1): p. 334-340.
99. Corbacioglu, S., et al., *Defibrotide in the treatment of children with veno-occlusive disease (VOD): a retrospective multicentre study demonstrates therapeutic efficacy upon early intervention*. Bone marrow transplantation, 2004. **33**(2): p. 189-195.
100. Richardson, P.G., et al., *Phase 3 trial of defibrotide for the treatment of severe veno-occlusive disease and multi-organ failure*. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2016. **127**(13): p. 1656-1665.
101. Ruutu, T., et al., *Thrombotic thrombocytopenic purpura after allogeneic stem cell transplantation: a survey of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)*. British journal of haematology, 2002. **118**(4): p. 1112-1119.
102. Seaby, E.G. and R.D. Gilbert, *Thrombotic microangiopathy following haematopoietic stem cell transplant*. Pediatric Nephrology, 2018. **33**: p. 1489-1500.
103. Daly, A., A. Xenocostas, and J. Lipton, *Transplantation-associated thrombotic microangiopathy: twenty-two years later*. Bone marrow transplantation, 2002. **30**(11): p. 709-715.
104. Renner, B., et al., *Cyclosporine induces endothelial cell release of complement-activating microparticles*. Journal of the American Society of Nephrology, 2013. **24**(11): p. 1849-1862.
105. Carella, A., et al., *Rituximab for allo-SCT-associated thrombotic thrombocytopenic purpura*. Bone marrow transplantation, 2008. **41**(12): p. 1063-1065.
106. Choi, C.M., et al., *Thrombotic microangiopathy in haematopoietic stem cell*

transplantation: diagnosis and treatment. Drugs, 2009. **69**: p. 183-198.

107. Ozdemir, Z.N. and S.C. Bozdağ, *Graft failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*. Transfusion and apheresis science, 2018. **57**(2): p. 163-167.
108. Schmit-Pokorny, K. *Expanding indications for stem cell transplantation*. in *Seminars in oncology nursing*. 2009. Elsevier.
109. Mattsson, J., O. Ringdén, and R. Storb, *Graft failure after allogeneic hematopoietic cell transplantation*. Biology of blood and marrow transplantation, 2008. **14**(1): p. 165-170.
110. Arora, M., et al., *Randomized comparison of granulocyte colony-stimulating factor versus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor plus intensive chemotherapy for peripheral blood stem cell mobilization and autologous transplantation in multiple myeloma*. Biology of Blood and Marrow Transplantation, 2004. **10**(6): p. 395-404.
111. Geissler, K., et al., *Prior and concurrent administration of recombinant human megakaryocyte growth and development factor in patients receiving consolidation chemotherapy for de novo acute myeloid leukemia—a randomized, placebo-controlled, double-blind safety and efficacy study*. Annals of hematology, 2003. **82**: p. 677-683.
112. Powles, R., et al., *Mismatched family donors for bone-marrow transplantation as treatment for acute leukaemia*. The Lancet, 1983. **321**(8325): p. 612-615.
113. Notarantonio, A.B., et al., *Systemic complement activation influences outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation: A prospective French multicenter trial*. American Journal of Hematology, 2023. **98**(10): p. 1559-1570.
114. Moreb, J., et al., *Increased frequency of autoaggression syndrome associated with autologous stem cell transplantation in breast cancer patients*. Bone marrow transplantation, 1997. **19**(2): p. 101-106.
115. Miller, C., R. Hayashi, and G. Vogelsang, *Aseptic shock syndrome after bone marrow transplantation*. Blood, 1992. **80**: p. 140a.
116. Salat, C., et al., *Levels of the terminal complement complex, C3a-desArg and C1-inhibitor in adult patients with capillary leak syndrome following bone marrow transplantation*. Annals of hematology, 1995. **71**: p. 271-274.
117. Cornell, R.F., P. Hari, and W.R. Drobyski, *Engraftment syndrome after autologous stem cell transplantation: an update unifying the definition and management approach*. Biology of Blood and Marrow Transplantation, 2015. **21**(12): p. 2061-2068.

118. Mutahar, E. and K. Al-Anazi, *Engraftment syndrome: An updated review*. J Stem Cell Biol Transplant, 2017. **1**(03): p. e1-e5.
119. Maiolino, A., et al., *Engraftment syndrome following autologous hematopoietic stem cell transplantation: definition of diagnostic criteria*. Bone marrow transplantation, 2003. **31**(5): p. 393-397.
120. Spitzer, T., *Engraftment syndrome following hematopoietic stem cell transplantation*. Bone marrow transplantation, 2001. **27**(9): p. 893-898.
121. Afessa, B., et al., *Risk factors and outcome of pulmonary complications after autologous hematopoietic stem cell transplant*. Chest, 2012. **141**(2): p. 442-450.
122. Carreras, E., et al., *Engraftment syndrome after auto-SCT: analysis of diagnostic criteria and risk factors in a large series from a single center*. Bone marrow transplantation, 2010. **45**(9): p. 1417-1422.
123. Yaghoobi, R., M. Ramzi, and S. Dehghani. *The role of different risk factors in clinical presentation of hemorrhagic cystitis in hematopoietic stem cell transplant recipients*. in *Transplantation proceedings*. 2009. Elsevier.
124. Stillwell, T.J. and R.C. Benson Jr, *Cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis: a review of 100 patients*. Cancer, 1988. **61**(3): p. 451-457.
125. Dropulic, L. and R. Jones, *Polyomavirus BK infection in blood and marrow transplant recipients*. Bone marrow transplantation, 2008. **41**(1): p. 11-18.
126. Forman, S.J., et al., *Thomas' hematopoietic cell transplantation: stem cell transplantation*. 2015: John Wiley & Sons.
127. Ballen, K.K., et al., *Safety and cost of hyperhydration for the prevention of hemorrhagic cystitis in bone marrow transplant recipients*. Oncology, 1999. **57**(4): p. 287-292.
128. Atkinson, K., *Clinical bone marrow and blood stem cell transplantation*. 2004: Cambridge university press.
129. Gorczynska, E., et al., *Incidence, clinical outcome, and management of virus-induced hemorrhagic cystitis in children and adolescents after allogeneic hematopoietic cell transplantation*. Biology of Blood and Marrow Transplantation, 2005. **11**(10): p. 797-804.
130. Weshler, Z., et al., *Interstitial pneumonitis after total body irradiation: effect of partial lung shielding*. British journal of haematology, 1990. **74**(1): p. 61-64.
131. Shi-Xia, X., et al., *Total body irradiation plus cyclophosphamide versus busulphan with cyclophosphamide as conditioning regimen for patients with leukemia undergoing allogeneic stem cell transplantation: a meta-*

- analysis*. Leukemia & lymphoma, 2010. **51**(1): p. 50-60.
132. Kim, R. and K.C. Meyer, *Therapies for interstitial lung disease: past, present and future*. Therapeutic Advances in Respiratory Disease, 2008. **2**(5): p. 319-338.
 133. Lewis, I., T. DeFor, and D. Weisdorf, *Increasing incidence of diffuse alveolar hemorrhage following allogeneic bone marrow transplantation: cryptic etiology and uncertain therapy*. Bone marrow transplantation, 2000. **26**(5): p. 539-543.
 134. Majhail, N.S., et al., *Diffuse alveolar hemorrhage and infection-associated alveolar hemorrhage following hematopoietic stem cell transplantation: related and high-risk clinical syndromes*. Biology of Blood and Marrow Transplantation, 2006. **12**(10): p. 1038-1046.
 135. Majhail, N., et al., *Alveolar hemorrhage following allogeneic hematopoietic cell transplantation using reduced-intensity conditioning*. Bone marrow transplantation, 2006. **38**(11): p. 765-768.
 136. Metcalf, J.P., et al., *Corticosteroids as adjunctive therapy for diffuse alveolar hemorrhage associated with bone marrow transplantation*. The American journal of medicine, 1994. **96**(4): p. 327-334.
 137. Lara, A.R. and M.I. Schwarz, *Diffuse alveolar hemorrhage*. Chest, 2010. **137**(5): p. 1164-1171.
 138. Wingard, J.R., J. Hsu, and J.W. Hiemenz, *Hematopoietic stem cell transplantation: an overview of infection risks and epidemiology*. Hematology/Oncology Clinics, 2011. **25**(1): p. 101-116.
 139. Freifeld, A.G., et al., *Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America*. Clinical infectious diseases, 2011. **52**(4): p. e56-e93.
 140. Slavin, M.A., et al., *Efficacy and safety of fluconazole prophylaxis for fungal infections after marrow transplantation—a prospective, randomized, double-blind study*. Journal of Infectious Diseases, 1995. **171**(6): p. 1545-1552.
 141. Prentice, H. and I. Hann, *Antiviral therapy in the immunocompromised patient*. British medical bulletin, 1985. **41**(4): p. 367-373.
 142. Zaia, J.A., *Viral infections associated with bone marrow transplantation*. Hematology/oncology clinics of North America, 1990. **4**(3): p. 603-623.
 143. Chakrabarti, S., et al., *Clostridium difficile infection in allogeneic stem cell transplant recipients is associated with severe graft-versus-host disease and non-relapse mortality*. Bone marrow transplantation, 2000. **26**(8): p. 871-

876.

144. Nesher, L. and K.V. Rolston, *Neutropenic enterocolitis, a growing concern in the era of widespread use of aggressive chemotherapy*. Clinical infectious diseases, 2013. **56**(5): p. 711-717.
145. Sarbay, H., A. Atay, and B. Malbora, *COVID-19 infection in a child with thalassemia major after hematopoietic stem cell transplant*. Journal of Pediatric Hematology/Oncology, 2021. **43**(1): p. 33-34.
146. Saburi, M., et al., *Risk factors and outcome of Stenotrophomonas maltophilia infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: JSTCT, Transplant Complications Working Group*. Annals of Hematology, 2023. **102**(9): p. 2507-2516.
147. Bossi, R., et al., *Effects of long-term nasal continuous positive airway pressure therapy on morphology, function, and mucociliary clearance of nasal epithelium in patients with obstructive sleep apnea syndrome*. The Laryngoscope, 2004. **114**(8): p. 1431-1434.
148. Wingard, J.R., J.W. Hiemenz, and M.A. Jantz, *How I manage pulmonary nodular lesions and nodular infiltrates in patients with hematologic malignancies or undergoing hematopoietic cell transplantation*. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2012. **120**(9): p. 1791-1800.
149. Serries, M., et al., *Evaluation of factors associated with survival in allogeneic stem cell-transplanted patients admitted to the intensive care unit (ICU)*. Hematology, 2023. **28**(1): p. 2256198.
150. Stern, A., et al., *Prophylaxis for Pneumocystis pneumonia (PCP) in non-HIV immunocompromised patients*. Cochrane database of systematic reviews, 2014(10).
151. Mermel, L.A., et al., *Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America*. Clinical infectious diseases, 2009. **49**(1): p. 1-45.
152. Neofytos, D., et al., *Epidemiology and outcome of invasive fungal infection in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: analysis of Multicenter Prospective Antifungal Therapy (PATH) Alliance registry*. Clinical Infectious Diseases, 2009. **48**(3): p. 265-273.
153. Roddie, C., et al., *Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and norovirus gastroenteritis: a previously unrecognized cause of morbidity*. Clinical Infectious Diseases, 2009. **49**(7): p. 1061-1068.
154. Van Kraaij, M., et al., *Infectious gastro-enteritis: an uncommon cause of diarrhoea in adult allogeneic and autologous stem cell transplant*

- recipients*. Bone marrow transplantation, 2000. **26**(3): p. 299-303.
155. Yolken, R.H., et al., *Infectious gastroenteritis in bone-marrow-transplant recipients*. New England Journal of Medicine, 1982. **306**(17): p. 1009-1012.
 156. Bedi, A., et al., *Association of BK virus with failure of prophylaxis against hemorrhagic cystitis following bone marrow transplantation*. Journal of Clinical Oncology, 1995. **13**(5): p. 1103-1109.
 157. Chan, P.K., et al., *Risk factors and clinical consequences of human herpesvirus 7 infection in paediatric haematopoietic stem cell transplant recipients*. Journal of medical virology, 2004. **72**(4): p. 668-674.
 158. Reddy, S., et al., *CMV central nervous system disease in stem-cell transplant recipients: an increasing complication of drug-resistant CMV infection and protracted immunodeficiency*. Bone marrow transplantation, 2010. **45**(6): p. 979-984.
 159. Reddy, N., et al., *Strategies to prevent EBV reactivation and posttransplant lymphoproliferative disorders (PTLD) after allogeneic stem cell transplantation in high-risk patients*. Biology of blood and marrow transplantation, 2011. **17**(5): p. 591-597.
 160. Vigorito, A.C., et al., *Evaluation of NIH consensus criteria for classification of late acute and chronic GVHD*. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2009. **114**(3): p. 702-708.
 161. Kim, D., et al., *Clinical impact of hyperacute graft-versus-host disease on results of allogeneic stem cell transplantation*. Bone marrow transplantation, 2004. **33**(10): p. 1025-1030.
 162. Sorrow, M.L., et al., *Pretransplant comorbidities predict severity of acute graft-versus-host disease and subsequent mortality*. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2014. **124**(2): p. 287-295.
 163. Hiraoka, A., et al., *Phase III study comparing tacrolimus (FK506) with cyclosporine for graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic bone marrow transplantation*. Bone marrow transplantation, 2001. **28**(2): p. 181-185.
 164. Walker, I., et al., *Addition of anti-thymocyte globulin to standard graft-versus-host disease prophylaxis versus standard treatment alone in patients with haematological malignancies undergoing transplantation from unrelated donors: final analysis of a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial*. The Lancet Haematology, 2020. **7**(2): p. e100-e111.
 165. Przepiorka, D., et al., *1994 Consensus conference on acute GVHD grading*. Bone marrow transplantation, 1995. **15**(6): p. 825-828.
 166. Kreisel, W., et al., *Endoscopic diagnosis of acute intestinal GVHD*

- following allogeneic hematopoietic SCT: a retrospective analysis in 175 patients*. Bone marrow transplantation, 2012. **47**(3): p. 430-438.
167. Shulman, H.M., et al., *A coded histologic study of hepatic graft-versus-host disease after human bone marrow transplantation*. Hepatology, 1988. **8**(3): p. 463-470.
 168. Zhao, W., et al., *Alteration of Meibum Lipidomics Profiling in Patients With Chronic Ocular Graft-Versus-Host Disease*. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2023. **64**(12): p. 35-35.
 169. Varelias, A., et al., *Lung parenchyma-derived IL-6 promotes IL-17A-dependent acute lung injury after allogeneic stem cell transplantation*. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2015. **125**(15): p. 2435-2444.
 170. Doney, K., et al., *Treatment of graft-versus-host disease in human allogeneic marrow graft recipients: A randomized trial comparing antithymocyte globulin and corticosteroids*. American Journal of Hematology, 1981. **11**(1): p. 1-8.
 171. Zeng, Q., et al., *The MAGIC algorithm probability (MAP)-guided preemptive therapy of acute graft versus host disease with methylprednisolone: A randomized controlled trial*. American Journal of Hematology, 2023. **98**(10): p. 1550-1558.
 172. Deeg, H.J., *How I treat refractory acute GVHD*. Blood, 2007. **109**(10): p. 4119-4126.
 173. Zeiser, R., et al., *Ruxolitinib for glucocorticoid-refractory acute graft-versus-host disease*. New England Journal of Medicine, 2020. **382**(19): p. 1800-1810.
 174. Cho, A., V. Paulitschke, and R. Knobler, *Mode of action, indications and recommendations on extracorporeal photopheresis (ECP)*. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, 2023. **21**(11): p. 1369-1380.
 175. Sorrow, M.L., et al., *Twenty-year follow-up of a controlled trial comparing a combination of methotrexate plus cyclosporine with cyclosporine alone for prophylaxis of graft-versus-host disease in patients administered HLA-identical marrow grafts for leukemia*. Biology of Blood and Marrow Transplantation, 2005. **11**(10): p. 814-815.
 176. Finke, J., et al., *Standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin in haematopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: a randomised, open-label, multicentre phase 3 trial*. Lancet Oncol, 2009. **10**(9): p. 855-64.
 177. Lee, S.J., G. Vogelsang, and M.E. Flowers, *Chronic graft-versus-host disease*. Biology of Blood and Marrow Transplantation, 2003. **9**(4): p. 215-

233.

178. Filipovich, A.H., et al., *National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report*. *Biology of blood and marrow transplantation*, 2005. **11**(12): p. 945-956.
179. STORB, R., et al., *Predictive factors in chronic graft-versus-host disease in patients with aplastic anemia treated by marrow transplantation from HLA-identical siblings*. *Annals of internal medicine*, 1983. **98**(4): p. 461-466.
180. Bhushan, V. and R.H. Collins Jr, *Chronic graft-vs-host disease*. *Jama*, 2003. **290**(19): p. 2599-2603.
181. Jacobsohn, D.A., et al., *Correlation between NIH composite skin score, patient-reported skin score, and outcome: results from the Chronic GVHD Consortium*. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 2012. **120**(13): p. 2545-2552.
182. Jagasia, M.H., et al., *National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report*. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2015. **21**(3): p. 389-401. e1.
183. Hui, L., et al., *Ruxolitinib for treatment of steroid-refractory graft-versus-host disease in adults: a systematic review and meta-analysis*. *Expert review of hematology*, 2020. **13**(5): p. 565-575.
184. Akan, H., Ö. Arslan, and Ö. Akan, *Tuberculosis in stem cell transplant patients*. *Journal of Hospital Infection*, 2006. **62**(4): p. 421-426.
185. Majhail, N.S., et al., *Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation*. *Hematology/oncology and stem cell therapy*, 2012. **5**(1): p. 1-30.
186. Locasciulli, A., et al., *Hepatitis reactivation and liver failure in haemopoietic stem cell transplants for hepatitis B virus (HBV)/hepatitis C virus (HCV) positive recipients: a retrospective study by the Italian group for blood and marrow transplantation*. *Bone marrow transplantation*, 2003. **31**(4): p. 295-300.
187. Dezan, M.G.F., et al., *Hepatobiliary disease after bone marrow transplant*. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 2023. **17**(2): p. 129-143.
188. La Rosa, A.M., et al., *Adenovirus infections in adult recipients of blood and marrow transplants*. *Clinical Infectious Diseases*, 2001. **32**(6): p. 871-876.
189. Yoshikawa, T., et al., *Human herpesvirus 6 viremia in bone marrow transplant recipients: clinical features and risk factors*. *The Journal of infectious diseases*, 2002. **185**(7): p. 847-853.

190. Wu, M., et al., *Herpesvirus-associated central nervous system diseases after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*. PLoS One, 2013. **8**(10): p. e77805.
191. Meers, S., et al., *Myeloablative conditioning predisposes patients for Toxoplasma gondii reactivation after allogeneic stem cell transplantation*. Clinical infectious diseases, 2010. **50**(8): p. 1127-1134.
192. Bhatia, S., et al., *Late mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation and functional status of long-term survivors: report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study*. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2007. **110**(10): p. 3784-3792.
193. Majhail, N.S., et al., *Hypertension and diabetes mellitus in adult and pediatric survivors of allogeneic hematopoietic cell transplantation*. Biology of Blood and Marrow Transplantation, 2009. **15**(9): p. 1100-1107.
194. Armenian, S.H., et al., *Cardiovascular risk factors in hematopoietic cell transplantation survivors: role in development of subsequent cardiovascular disease*. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2012. **120**(23): p. 4505-4512.
195. Griffith, M.L., B.N. Savani, and J.B. Boord, *Dyslipidemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: evaluation and management*. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2010. **116**(8): p. 1197-1204.
196. Armenian, S.H., et al., *Predictors of late cardiovascular complications in survivors of hematopoietic cell transplantation*. Biology of Blood and Marrow Transplantation, 2010. **16**(8): p. 1138-1144.
197. Majhail, N.S., et al., *High prevalence of iron overload in adult allogeneic hematopoietic cell transplant survivors*. Biology of Blood and Marrow Transplantation, 2008. **14**(7): p. 790-794.
198. Choi, M., et al., *Incidence and predictors of delayed chronic kidney disease in long-term survivors of hematopoietic cell transplantation*. Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society, 2008. **113**(7): p. 1580-1587.
199. Scott Baker, K., et al., *Diabetes, hypertension, and cardiovascular events in survivors of hematopoietic cell transplantation: a report from the bone marrow transplantation survivor study*. Blood, 2007. **109**(4): p. 1765-1772.
200. Sanders, J.E., et al., *Thyroid function following hematopoietic cell transplantation in children: 30 years' experience*. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2009. **113**(2): p. 306-308.
201. Xue, C., et al., *Prediction potency of gonadal hormone alterations on sexual dysfunction after hematopoietic stem cell transplantation*. Reproductive

- Sciences, 2021. **28**: p. 2514-2526.
202. Wallace, W.H.B., R.A. Anderson, and D.S. Irvine, *Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered?* The lancet oncology, 2005. **6**(4): p. 209-218.
 203. Khera, N., et al., *Nonmalignant late effects and compromised functional status in survivors of hematopoietic cell transplantation*. Journal of clinical oncology, 2012. **30**(1): p. 71-77.
 204. Pundole, X.N., et al., *Increased incidence of fractures in recipients of hematopoietic stem-cell transplantation*. Journal of Clinical Oncology, 2015. **33**(12): p. 1364-1370.
 205. Inamoto, Y., et al., *Non-graft-versus-host disease ocular complications after hematopoietic cell transplantation: expert review from the Late Effects and Quality of Life Working Committee of the Center for International Blood and Marrow Transplant Research and the Transplant Complications Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation*. Biology of blood and marrow transplantation, 2019. **25**(5): p. e145-e154.
 206. Curtis, R.E., et al., *Solid cancers after bone marrow transplantation*. New England Journal of Medicine, 1997. **336**(13): p. 897-904.
 207. Lee, G., S. Andrew, and H. Schafer. *Goldman's Cecil medicine*. in Twenty-. 2012.
 208. Bigelow, C., et al., *Less Treatment Related Mortality with Variable Intensity Conditioning Than Non-Myeloablative Conditioning in Unrelated and Related Adult Allogeneic Transplant Recipients*. Blood, 2004. **104**: p. 5051-5051.
 209. Mclornan, D., et al., *Myeloablative and Reduced-intensity conditioned Allogeneic Haematopoietic Stem Cell Transplantation in Myelofibrosis: A Retrospective Study by the Chronic Malignancies Working Party of EBMT*. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation, 2019.
 210. Gooptu, M., et al., *A Comparison of the Myeloablative Conditioning Regimen Fludarabine/Busulfan with Cyclophosphamide/Total Body Irradiation, for Allogeneic Stem Cell Transplantation in the Modern Era: A Cohort Analysis*. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation, 2018. **24** **8**: p. 1733-1740.
 211. Shimoni, A., et al., *Allogeneic Stem Cell Transplantation with Myeloablative Compared with Reduced- Intensity Conditioning for AML and Mds; 20 Years Later*. Blood, 2023.

212. Canals, C., et al., *Strategies to reduce transplant-related mortality after allogeneic stem cell transplantation in elderly patients: Comparison of reduced-intensity conditioning and unmanipulated peripheral blood stem cells vs a myeloablative regimen and CD34+ cell selection*. Experimental hematology, 2003. **31 11**: p. 1039-43.
213. Bruno, B., et al., *Improvement of Supportive Care in Patients Undergoing Myeloablative Allogeneic Stem Cell Transplantation Not Only Reduces Transplant-Related Mortality but Also Increases Long-Term Survival*. Blood, 2008. **112**: p. 4318-4318.
214. Farina, L., et al., *The Hematopoietic Cell Transplantation-Specific Comorbidity Index (HCT-CI) Predicts Survival and Non-Relapse Mortality in Lymphoma and Myeloma Patients Undergoing Reduced-Intensity or Non-Myeloablative Allogeneic Stem Cell Transplantations*. Blood, 2008. **112**: p. 2144-2144.
215. Çiftçiler, R., et al., *Comparison of Myeloablative Versus Reduced-Intensity Conditioning Regimens for Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Acute Myeloid Leukemia: A Cohort Study*. Turkish Journal of Hematology, 2019. **36**: p. 88 - 96.
216. Heidenreich, S., et al., *Allogeneic Stem Cell Transplantation for Patients Age $\geq$ 70 Years with Myelodysplastic Syndrome: A Retrospective Study of the MDS Subcommittee of the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT*. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation, 2017. **23 1**: p. 44-52.
217. Brunner, A.M., et al., *Outcomes in patients age 70 or older undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematologic malignancies*. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation, 2013. **19 9**: p. 1374-80.
218. de la Cámara, R., et al., *Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients 50 years of age and older*. Haematologica, 2002. **87 9**: p. 965-72.
219. Nakamura, S., et al., *Prognostic impact of circulating tumor DNA status post-allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in AML and MDS*. Blood, 2019. **133 25**: p. 2682-2695.
220. Thol, F., et al., *Prognostic Effect of Mutations in the Splicing Gene Machinery in 339 Patients with MDS or Secondary AML Following MDS After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation*. Blood, 2012. **120**: p. 357-357.
221. Graef, T., et al., *Prognostic Factors for Outcome of Patients Undergoing*

Allogeneic HSCT from Unrelated and Related Donors for AML and MDS: A Retrospective Analysis. Blood, 2005. **106**: p. 1147-1147.

222. Schmid, C., et al., *Sequential regimen of chemotherapy, reduced-intensity conditioning for allogeneic stem-cell transplantation, and prophylactic donor lymphocyte transfusion in high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome.* Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2005. **23 24**: p. 5675-87.
223. Nakai, K., et al., *Value of chemotherapy before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from an HLA-identical sibling donor for myelodysplastic syndrome.* Leukemia, 2005. **19**: p. 396-401.
224. Lübbert, M., et al., *Non-Intensive AML/MDS Treatment with Low-Dose Decitabine Prior to Reduced-Intensity Conditioning (RIC) and Allogeneic Blood Stem Cell Transplantation of Older Patients.* Blood, 2006. **108**: p. 5257-5257.
225. Motabi, I.H., et al., *Chemotherapy versus Hypomethylating Agents for the Treatment of Relapsed Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome after Allogeneic Stem Cell Transplant.* Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation, 2016. **22 7**: p. 1324-1329.
226. Witte, T.d., et al., *Intensive chemotherapy followed by allogeneic or autologous stem cell transplantation for patients with myelodysplastic syndromes (MDSs) and acute myeloid leukemia following MDS.* Blood, 2001. **98 8**: p. 2326-31.
227. Schlenk, R.F., et al., *Prospective evaluation of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation from matched related and matched unrelated donors in younger adults with high-risk acute myeloid leukemia: German-Austrian trial AMLHD98A.* Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2010. **28 30**: p. 4642-8.
228. Schetelig, J., et al., *Comparable Outcome after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation from Matched Unrelated and Sibling Donors in Elderly Patients with Acute Myeloid Leukemia - Results of a Retrospective Analysis in 368 Patients.* Blood, 2007. **110**: p. 172-172.
229. Cao, T.M., et al., *Comparable Survival and Transplant-Related Mortality Following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation from HLA Allele-Matched Unrelated and HLA-Identical Sibling Donors.* Blood, 2006. **108**: p. 3146-3146.
230. Michallet, M., et al., *Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation from Unrelated Peripheral Blood or Bone Marrow Donors: The Impact of HLA Matching Including HLA-DPB1 Allele in a Multivariable Risk Model.* Blood, 2015. **126**: p. 3213-3213.

231. Rezvani, A.R., et al., *Impact of donor age on outcome after allogeneic hematopoietic cell transplantation*. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation, 2015. **21** 1: p. 105-12.
232. Anderlini, P.N., *Sixty as the new forty: considerations on older related stem cell donors*. Bone Marrow Transplantation, 2017. **52**: p. 15-19.
233. Kröger, N., et al., *Dose-Reduced Versus Standard Conditioning Followed by Allogeneic Stem-Cell Transplantation for Patients With Myelodysplastic Syndrome: A Prospective Randomized Phase III Study of the EBMT (RICMAC Trial)*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2017. **35** 19: p. 2157-2164.
234. Mohty, M., et al., *Reduced-intensity versus conventional myeloablative conditioning allogeneic stem cell transplantation for patients with acute lymphoblastic leukemia: a retrospective study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation*. Blood, 2010. **116** 22: p. 4439-43.
235. Abdul Wahid, S.F., et al., *Comparison of reduced-intensity and myeloablative conditioning regimens for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis*. Stem cells and development, 2014. **23** 21: p. 2535-52.
236. Shimoni, A., et al., *Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Using Fludarabine/Treosulfan Conditioning Regimen Compared with Busulfan-Based Myeloablative and Reduced-Intensity Conditioning in Patients with AML and Mds; Relative Outcomes Depend On Disease Status at Transplantation*. Blood, 2009. **114**: p. 3358-3358.
237. Andersson, B.S., et al., *Pharmacokinetic Dose Guidance of IV Busulfan with Fludarabine with Allogeneic Stem Cell Transplantation Improves Progression Free Survival in Patients with AML and MDS; Results of a Randomized Phase III Study*. Blood, 2011. **118**: p. 892-892.
238. Raida, L., et al., *Comparison of new flu-bul2-tg conditioning with the standard bu-cy myeloablative regimen in patients undergoing allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia*. Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia, 2011. **155** 4: p. 327-32.
239. Lima, M.d., et al., *IV Busulfan (Bu) with Fludarabine (Flu) or Cyclophosphamide (Cy) - Comparing Ablative Conditioning Regimens for Allogeneic Transplantation in AML/MDS*. Blood, 2004. **104**: p. 97-97.
240. Shimoni, A., et al., *Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in AML and MDS using myeloablative versus reduced-intensity conditioning: the role of dose intensity*. Leukemia, 2006. **20**: p. 322-328.

241. Passweg, J.R., et al., *Conditioning intensity in middle-aged patients with AML in first CR: no advantage for myeloablative regimens irrespective of the risk group—an observational analysis by the Acute Leukemia Working Party of the EBMT*. Bone Marrow Transplantation, 2015. **50**: p. 1063-1068.
242. Baron, F., et al., *RIC versus MAC UCBT in adults with AML: A report from Eurocord, the ALWP and the CTIWP of the EBMT*. Oncotarget, 2016. **7**: p. 43027 - 43038.
243. Medd, P.G., et al., *Cryopreservation of Peripheral Blood Stem Cells From Matched Related and Unrelated Donors Is Associated with Delayed Neutrophil and Platelet Engraftment but Does Not Influence Relapse-Free Survival*. Blood, 2011. **118**: p. 2998-2998.
244. Satwani, P., et al., *Incidence of Viral and fungal infections following busulfan-based reduced-intensity versus myeloablative conditioning in pediatric allogeneic stem cell transplantation recipients*. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation, 2009. **15** **12**: p. 1587-95.
245. Ji, Y., et al., *Positive results of serum galactomannan assays and pulmonary computed tomography predict the higher response rate of empirical antifungal therapy in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation, 2011. **17** **5**: p. 759-64.
246. Valcárcel, D., et al., *Allogeneic stem cell transplantation after reduced-intensity conditioning for acute myeloid leukaemia: impact of chronic graft-versus-host disease*. Current Opinion in Oncology, 2009. **21**: p. S35–S37.
247. Hemmati, P.G., et al., *Reduced Intensity Conditioning (RIC) Prior to Allogeneic Stem Cell Transplantation in AML Patients with An Intermediate Risk Karyotype: No Difference in Outcome as Compared to Standard Myeloablative Conditioning (MAC)*. Blood, 2008. **112**: p. 3278-3278.
248. Baron, F., et al., *Impact of graft-versus-host disease after reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia: a report from the Acute Leukemia Working Party of the European group for blood and marrow transplantation*. Leukemia, 2012. **26**: p. 2462-2468.
249. Michallet, M., et al., *Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation after nonmyeloablative preparative regimens: impact of pretransplantation and posttransplantation factors on outcome*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2001. **19** **14**: p. 3340-9.
250. Alvarez, I., et al., *Nonmyeloablative stem cell transplantation is an effective*

therapy for refractory or relapsed hodgkin lymphoma: results of a spanish prospective cooperative protocol. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation, 2006. **12 2**: p. 172-83.

251. Jullien, M., et al., *Pre-Graft Immune Status Predicts Survivals and Relapse in Adults Receiving Matched Peripheral Blood Stem Cell Allografts for Myeloid Malignancies.* Blood, 2023.
252. Vesole, D.H., et al., *A Phase II trial of autologous stem cell transplantation followed by mini-allogeneic stem cell transplantation for the treatment of multiple myeloma: an analysis of Eastern Cooperative Oncology Group ECOG E4A98 and E1A97.* Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation, 2009. **15 1**: p. 83-91.
253. Molina, B., et al., *Kinetics and Risk Factors of Relapse after Allogeneic Stem Cell Transplantation in Children with Leukemia: A Long-Term Follow-Up Single-Center Study.* Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation, 2019. **25 1**: p. 100-106.

10.EKLER

EK1. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakóltesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onay

