



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

**PERİFERİK HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE
TRANSPLANTASYONU YAPILAN HASTALARIMIZIN
DESKRİPTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ
SURVİVAL ANALİZİ VE ETKİLEYEN FAKTÖRLER**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Uz. Dr. Hüseyin Saffet BEKÖZ

Tez Danışmanı

Doç Dr. İhsan KARADOĞAN

(Kaynakça Gösterilerek Tezimden Yararlanılabilir)

ANTALYA, 2005

TEŞEKKÜR

Gerek bu tezin hazırlanışındaki katkı ve yardımları, gerekse uzmanlık eğitimim süresince bilgi, deneyim ve yol göstericiliği ile yetişmemde emeği olan tez danışmanım değerli hocam Doç. Dr. İhsan Karadoğan'a; bilgi ve deneyimlerini hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Levent Ünder ve Doç. Dr. Ayşen Timurağaoğlu'na; her konuda sürekli desteğini gördüğüm Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Gülşen Yakupoğlu ve bu çalışma ve uzmanlık eğitimim boyunca desteklerini esirgemeyen Hematoloji Bilim Dalı çalışanlarına teşekkürü borç bilirim.

Dr. Hüseyin Saffet Beköz

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	ii
SİMGELER KISALTMALAR DİZİNİ	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
TABLolar DİZİNİ	vi
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
2.1- Tarihçe	3
2.2- Hematopoetik kök hücre transplantasyonu	4
2.2.1- Kök Hücre Transplantasyonu Tipleri	4
2.2.2- Hazırlık Rejimleri	6
2.2.2.1- Amaç	6
2.2.2.2- Tüm Beden Işınlaması	7
2.2.2.3- Engrafman	9
2.2.2.4- Transplantasyon Sonrası İnfeksiyon Profilaksisi	9
2.3 Hematopoetik kök hücre transplantasyonu sonrasında görülen komplikasyonlar	12
GEREÇ VE YÖNTEM	14
SONUÇLAR	18
TARTIŞMA	38
ÖZET	43
KAYNAKLAR	45

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AA	Aplastik Anemi
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AL	Akut Lösemi
ARA-C	Sitozin Arabinozid
ATG	Anti Timosit Globulin
BCNU	Karmustin
BU	Busulfan
BUN	Kan Üre Azotu
CCNU	Lomustin
CMV	Cytomegalovirus
CsA	Siklosporin A
CY	Siklofosfamid
ÇKÖH	Çevre Kanı Öncül Hücreleri
E	Etoposid
EBV	Ebstein Barr Virus
EMİT	Enzyme-Linked Multiple Immunoassay Technique
G-CSF	Granülosit-koloni Uyarıcı Faktör
GVHH	Graft Versus Host Hastalığı
HB	Hemoglobin
HBV	Hepatit B Virus
HCT	hematokrit
HCV	Hepatit C Virus
HDL	Hodgkin-dışı Lenfoma
HEPA	High Efficiency Particulate Arrestance
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HKH	Hematopoetik Kök Hücre
HKHN	Hematopoetik Kök Hücre Nakli
HL	Hodgkin Lenfoma
HLA	İnsan Lökosit Antijeni
HSV	Herpes Simplex Virus
IV	İntravenöz

IVIG	İntravenöz immün globulin
KİT	Kemik iliği transplantasyonu
KLL	Kronik Lenfositik Lösemi
KML	Kronik Myeloid Lösemi
MDS	Myelodisplastik Sendrom
MEL	Melfelan
MM	Multipl Myeloma
MPS	Myeloproliferatif Sendrom
PCP	Pneumocystis Carinii Pnömonisi
PCR	Polymerase Chain Reaction
PPD	Purified Protein Derivative
TMP-SMZ	Trimetoprim-sülfametoksazol
TVI	Tüm Vücut Işınlaması
VZV	Varisella-zoster virus

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
Şekil 4.1: Tüm olguların HKHT tipi ve yaş gruplarına göre dağılımı	19
Şekil 4.2: Allogeneik HKHT alıcılarında nakil indikasyonu hastalık dağılımı	20
Şekil 4.3: Otolog HKHT alıcılarında nakil indikasyonu hastalık dağılımı	21
Şekil 4.4: Nakil tiplerinin yıllara göre dağılımı	22
Şekil 4.5: Hazırlama rejimlerinin nakil tipine göre kullanım sıklığı	25
Şekil 4.6: Nakil tipine göre akut GVHD nin grade dağılımı	26
Şekil 4.7: Nakil tipine göre kronik GVHD varlığı	26
Şekil 4.8: Nakil sonrası ilk 100 gün mortalite değerlendirilmesi	27
Şekil 4.9: Tüm nakil olgularında genel sağ kalım	28
Şekil 4.10: Tüm nakil olgularında olaysız sağ kalım	29
Şekil 4.11: Allo+mini allo ile otolog olguların genel sağkalım eğrisi	30
Şekil 4.12: Salvage ve nonsalvage amaçlı nakil olgularının genel sağkalım eğrisi	31
Şekil 4.13: Otolog nakil olgularının salvage ve nonsalvage amaçlı genel sağkalım eğrisi	32
Şekil 4.14: Allo ve mini allo nakil olgularının salvage ve nonsalvage amaçlı genel sağkalım eğrisi	33
Şekil 4.15: ALL, AML, KML olgularının genel sağkalım eğrisi	34
Şekil 4.16: HL, MM, NHL olgularının genel sağkalım eğrisi	35
Şekil 4.17: Ortanca trombosit engraftman süresinin üstünde ve altındaki engraftman süreleri ile genel sağkalım eğrisi	37

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge	<u>Sayfa</u>
Çizelge 2.1: Hematopoetik kök hücre naklinin uygulandığı hastalıklar	8
Çizelge 2.2: HKHT’de sıklıkla kullanılan hazırlama rejimleri	11
Çizelge 2.3: GVHH profilaksisi ve tedavisinde başlıca kullanılan ilaçlar ve yöntemler	12
Çizelge 2.4: Hematopoetik kök hücre nakli sonrasında görülen başlıca komplikasyonlar	13
Çizelge 3.1. Antimikrobiyal profilakside kullanılan ilaçlar	15
Çizelge 4.1 : Olguların cinsiyet ve yaş gruplarına göre dağılımı	19
Çizelge 4.2: Nakil tipine göre tanı ve kullanılan kök hücre kaynağı oranları	23
Çizelge 4.3: Yıllara göre nakil sayısı ve tipi	23
Çizelge 4.4: Nakil türü ile nötrofil ve trombosit engraftman süreleri	24
Çizelge 4.5: Nakil türleri ile kullanılan replasman tedavileri	24
Çizelge 4.6: Tüm olgularda genel sağkalıma etki eden faktörlerin univariate analizi	36

GİRİŞ VE AMAÇ

Hematopoetik kök hücre Nakli (HKHN), başlıca hematolojik olan ve olmayan malign veya benign hastalıklarda kullanılan bir tedavi yöntemidir. Kök hücre kaynağı olarak hastanın kendi kök hücreleri (otolog) ya da HLA (insan lökosit antijeni) doku grubu kabul edilebilir derecede uygun (akraba/akraba dışı) bir vericiden (allogeneik) elde edilen kemik iliği, çevre kanı veya kordon kanı kullanılabilmektedir (1).

Bugün anladığımız biçimde ilk kemik iliği transplantasyonu (KİT) 1957 yılında Seattle'da (ABD) gerçekleştirilmiştir. Dünyada 1970 yılına kadar çoğunluğu ileri evrede ve ümitsiz olgularda olmak üzere üçyüzden fazla nakil yapılmıştır. Sonraki yıllardaki destekleyici tedavilerdeki ilerlemeler, KİT endikasyonlarının ve komplikasyonlarının iyi belirlenmesi bu tedavi şeklini birçok fatal hastalıkta başarılı bir hale getirmiş, KİT yapılan hasta sayısı ve KİT merkezi sayısı giderek artmıştır. Ülkemizde ilk kez KİT, Berk ve arkadaşları tarafından 1984 yılında Gülhane Askeri Tıp Akademisinde gerçekleştirilmiştir (2).

Tahminlere göre dünyada yılda 30.000 – 40.000 arası nakil yapılmaktadır ve bu sayı her yıl %10-20 artmaya devam etmektedir. 20.000 den fazla insan HKHT den sonra 5 yıl ve üzerinde yaşamaktadır (3).

Kemik iliğinin kullanıma girdiği 60'lı yıllardan sonra kök hücre kaynağı olarak 1981 de periferik kan, 1988 de kordon kanı başarı ile kullanılmıştır(4). Bunun yanında allojeneik kök hücre nakli sonrası immun aracılıklı graft versus tümör etkisinin ortaya konması, daha az toksik olan nonmiyeloablatif hazırlama rejimlerinin ortaya çıkmasını sağlamıştır. Ayrıca immun aracılıklı antitümör etkiyi artırmak için donör lenfosit infüzyonu kullanımı gündeme gelmiştir. Bu yaklaşımlar daha ileri yaşlardaki hastalarda, kemoterapiye dirençli hastalarda, HLA uyumlu ve uyumsuz akraba dışı vericiden nakilde geniş kullanım olanağı sağlamıştır. Bu da transplant sayısının artmasına büyük katkıda bulunmuştur(5).

Bu çalışmanın amacı, ünitemizde kemik iliği naklinin başladığı 1998 yılından bu yana yapılan HKHT olgularımızın deskriptif (tanıtımsal) analizini

yapmak, nakil ile ilişkili mortalite ve morbidite oranlarımızı ve nedenlerini araştırmak, genel sağkalım, olaysız sağkalımları belirlemek ve genel sağkalımı etkileyen faktörleri ortaya koymaktır.

GENEL BİLGİLER

2.1 TARİHÇE

Kemik iliğinin, anemi ve lösemi tedavisi için kullanılmaya başlanması, 19. yüzyılın sonlarına dayanır. İnsanlarda kemik iliği, tedavi amacıyla ilk defa, 1891 yılında Brown Sequard tarafından oral yolla verilerek kullanılmıştır (6). Bu gelişmeyi, 1899 yılında kemik iliğinin, kemik dokuya ve 1937 yılında da kas dokusuna enjekte edilmesi izlemiştir (6). Kemik iliği naklinin bugünkü uygulama şeklinin başlangıç noktası ise, 1939 yılında olmuştur. Nitekim, aplastik anemili (AA) bir hastaya, tedavi amacıyla, erkek kardeşinden alınan 18 ml kemik iliği intravenöz (iv) yolla verilmiş ve hasta olgu bildirimi olarak yayınlanmıştır (6). II. Dünya Savaşı sırasında, Hiroshima ve Nagasaki'nin atom bombasıyla bombalanmasını takiben uzun dönemde gelişen radyasyona bağlı kemik iliği toksisitesi ve özellikle kemik iliği yetersizliğinin, birçok araştırmacı için çalışma konusu olduğu yıllarda, hayvan modellerinde yapılan TVI ile ilgili araştırmalar dikkat çekici hale gelmiştir (7). 1949 yılında, Jacobson ve arkadaşları, kurşun bir folyoyla dalakları korunan farelerin, radyasyon hasarından korunabildiklerini gözlemlemişlerdir (6). 1951 yılında, Lorenz ve arkadaşları, dalak ve kemik iliği hücrelerinin infüzyonunun, radyasyon hasarından koruyucu etkisini tarif etmişlerdir (6).

1954 yılında, Barnes ve Loutit, dalak ve ilik hücrelerinin infüzyonu ile sağlanan iyileşmenin, canlı hücrelere bağlı olduğunu gözlemlemişlerdir (6). 1955 yılında, Main ve Prehn, radyasyon hasarından ilik hücrelerinin infüzyonu ile korunmuş olan farelere, ilik vericisinden cilt greftleri vermiş ve bu greftlerin rejekte edilmediğini gözlemlemişlerdir (6). 1956 yılında, Ford ve arkadaşları, bu farelerin iliklerinin, vericinin sitogenetik özelliklerini taşıdıklarını göstermişlerdir (6). Takip eden yıllarda, bilim adamları, KİT'i insanlarda gerçekleştirmek için çalışmalar yapmaya başlamışlardır.

1957 yılında, E. Donnal Thomas, yüksek dozda miyelotoksik tedavi görmüş olan lösemi hastalarında, koruyucu tedavi olarak KİT'in yapılabileceğini düşünmüş ve 1959 yılında, lösemili iki hastayı, yüksek doz radyoterapiyi takiben identik ikizlerinden alınan ilik infüzyonları ile tedavi etmeyi başarmıştır (6).

Birkaç ay sonra, bu hastalarda, lösemi nüks etmiş olsa da, bu gözlem, bu yeni tedavi yönteminin esaslarını ortaya koymuştur. E. Donnal Thomas, 1975 yılında, bu konuyla ilgili çalışmalarından dolayı Nobel ödülü kazanmıştır (6,8).

Billingham ve Brent, verilen ilikteki allogeneik hücrelerin, alıcının dokularına karşı bir immün reaksiyon meydana getirdiğini gözlemlemişlerdir (6). Bu reaksiyon, daha sonraları GVHH olarak adlandırılmıştır. Uphoff, yaptığı çalışmalarda, bu immün reaksiyonun genetik faktörler tarafından kontrol edildiğini ve metotreksatin graft versus host reaksiyonunu önleyebileceğini bildirmiştir (6). İdentik ikiz kardeşler arasında yapılan naklin başarıları, verici seçilmesinde doku grubu uygunluğunun gerekliliğini göstermiştir. Dausset ve Rood tarafından HLA doku gruplarının tanımlanmasını takiben, bu konudaki bilgilerin artmasıyla, uygun aile üyeleri, verici olarak seçilmeye başlanmıştır (6).

1969 yılında, Seattle Çalışma Grubu, kronik myeloid löseminin (KML) blastik fazında olan bir hastayı, TVI ve uygun vericiden kemik iliği nakli ile tedavi etmişler, naklin başarılı olmasına rağmen hasta, *Cytomegalovirus* (CMV) pnömonisinden kaybedilmiştir (22). Bu gözlem, diğer bir problemi, KİT sonrası fırsatçı infeksiyonları ortaya çıkarmıştır.

İlk allogeneik kemik iliği nakli 1960'lı yılların sonlarında yapıldığı halde, ilk başarılı otolog nakil ancak 1970'li yılların sonlarında yapılabilmıştır (6,9).

1980 yılında, Powles ve arkadaşlarının, CsA'nın KİT sonrası akut GVHH gelişimini önleyici etkisiyle ilgili çalışmaları yayınlanmıştır (10). 1981 yılında, Körbling ve arkadaşları, alternatif hematopoetik kök hücre (HKH) kaynağı olarak çevre kanı kaynaklı kök hücre kullanımını tanımlamış ve klinik uygulamayı gerçekleştirmişlerdir (11).

Başarılı allogeneik ve otolog KİT'lerin yapılması nakil sonrası hastaları bekleyen bir çok komplikasyonu da beraberinde getirmiştir.

2.2 HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ

2.2.1 Kök Hücre Nakli Tipleri

Kök hücre, kendini yenileme yeteneğine sahip olan, aynı zamanda kaynaklandığı dokuya veya başka dokulara ait özel hücre tiplerine dönüşebilen bir hücredir (12). Hematopoetik kök hücre nakli, hematopoetik öncül hücrelerin,

hematopoezi yeniden oluşturmak üzere iv yolla verilmesidir. Günümüzde, çok sayıda malign ve benign hematolojik ve otoimmün kökenli hastalığın tedavisinde HKHT kullanılmaktadır (Çizelge 2.1).

1) Otolog HKHT:

Hastanın HKH'lerinin, dondurulup saklanması ve yüksek doz kemoterapi sonrası hastaya geri verilmesidir (13).

2) Singeneik HKHT:

Genetik yapısı aynı olan ikiz kardeşten yapılan HKHT'dir (13).

3) Allogeneik HKHT:

Vericiden toplanan HKH'lerin yüksek doz kemoterapi veya kemoradyoterapi sonrası hastaya verilmesidir (14).

HLA doku grubu uyumlu;

- akraba (kardeş/kardeş dışı)

- akraba dışı (gönüllü) vericilerden HKHT

5) Ksenogeneik HKHT:

Farklı canlı türlerinden yapılan HKHT'dir (13)

Kök Hücre Kaynakları

a) Kemik iliği:

Yeterli sayıda HKH elde etmek amacıyla, genel anestezi altında vericiden, krusta iliaka superior posterior veya anteriordan aspirasyon ile elde edilen 600-1500 ml kemik iliğinin iv yolla alıcıya verilmesidir. Alınan miktar, kemik iliğinin yalnızca 1/5'ini oluşturduğundan, verici için hematolojik ve immünolojik açıdan sorun oluşturmaz (14-16).

b) Çevre kanı öncül hücreleri:

Çevre kanında kök hücrelerin varlığı 30 yıldan fazla zamandır bilinmesine rağmen, çevre kanı öncül hücrelerinin (ÇKÖH) klinik uygulamada kullanımı yakın zamanda başlamıştır. Kök hücrelerin kemik iliğinden çevre kanına dökülmesi amacıyla ya kemoterapi ya hemopoetik büyüme faktörü ya da her ikisi birlikte kullanılır. Klinik nakil protokollerinde, kemik iliği yerine ÇKÖH kullanılmasının bazı avantajları vardır (17,18). Yüksek doz tedavi sonrasında ÇKÖH infüzyonu, sitopeni ve özellikle trombositopeni süresinin belirgin derecede kısılmasını ve trombosit transfüzyon ihtiyacının azalmasını sağlamış, buna bağlı

olarak hastanede yatış süresi de kısalmıştır (19). Ayrıca, kemik iliği elde edilmesi amacıyla çok sayıda kemik iliği aspirasyonu yapılması ile kıyaslandığında, çevre kanından kök hücreye ulaşmak, modern lökoferez teknolojisinin gelişmesiyle daha kolay ve cazip hale gelmiştir (20).

c) Kordon kanı:

Üçüncü bir HKH kaynağı ise, 1988 yılında, Gluckman ve arkadaşları tarafından bildirilen ve kemik iliğine göre daha yoğun kök hücre içerdiği görülen kordon kanıdır. Kordon kanı (30-300 ml), bebek doğduktan ve göbek kordonu bağlandıktan sonra göbek kordonundaki damarlardan enjektörler aracılığıyla elde edilir (19,21).

2.2.2- Hazırlık Rejimleri

2.2.2.1- Amaç

Hematopoetik kök hücre nakli öncesinde uygulanan hazırlama rejimlerinin (sitostatik tedavi), başlıca iki amacı vardır (22).

a) Malign hastalığın sitoredüksiyonu;

Nakil, malign hastalıkların tedavisi için kullanıldığında, hazırlık rejimi ile tümör hücre sayısının azaltılması ve hatta tamamen yok edilmesi amaçlanır. Bu amaca yönelik, tümörün duyarlılığına göre kemoterapi ve/veya kemoradyoterapi ajanları seçilir.

b) İmmünosupresyon;

Allogeneik HKHT’de, hazırlama rejiminin diğer bir amacı, vericiden toplanan HKH’lerin alıcıdaki rezidüel immünolojik aktif hücreler (T ve NK hücreleri) tarafından yok edilmesini önlenmek amacıyla, immünosupresyon sağlamaktır.

c) İnfüze edilecek yeni kök hücreler için ilikte boş alan oluşturulması;

Yakın zamanda yapılan çalışmalarda bu durumun daha önceleri öne sürüldüğü kadar önemli bir faktör olmadığı belirtilmiştir.

B-3.b. Yüksek Doz Hazırlama Rejimleri

Hazırlama rejimlerinde başlıca kullanılan alkilleyici kemoterapötik ajanlar; busulfan (BU), melfelan (MEL), tiotepa, siklofosfamid (CY) ve ifosfamid'dir. Ayrıca karmustin (BCNU), lomustin (CCNU) gibi nitrozürelere, sisplatin, karboplatin, mitoksantron, paklitaksel ve sitozin arabinosid (ARA-C), diğer kemoterapötik ajanlardır. Bir pürin analogu olan fludarabin fosfat özellikle düşük dozda hazırlama rejimlerinde kullanılmaktadır (22,23) (Çizelge 2.2).

2.2.2.2- Tüm Beden Işınlaması

Tüm beden ışınlaması, hematolojik malign hastalıklar için yapılan otolog ve allogeneik nakillerde son 30-40 yıldır kullanılmakta olan hazırlama rejimleri içinde yer almaktadır. Hematopoetik kök hücre nakli hazırlık rejimlerinde kullanılan TVI'nın amacı, başarılı bir şekilde kemik iliği engraftının sağlanması ve GVHH sıklığının ve şiddetinin azaltılması için normal hematopoetik ve lenfoid hücrelerin yok edilmesi, kemoterapiye rağmen sağ kalmış olan lösemik kök hücrelerin yok edilmesi, santral sinir sistemi ve testisler gibi lösemik hücre infiltrasyonunun bulunabileceği yerlerin sterilize edilmesi ve kemik iliği boşluğunun temizlenerek, verici hücrelerinin buraya yerleşip, üretime başlamasını sağlamaktır (22,24-27).

Tüm beden ışınlamasının başlıca yan etkileri; akut ve kronik böbrek yetersizliği, katarakt, idyopatik interstisyel pnömoni sendromu, kısırlık, ikincil malign hastalıklar ve çocuklarda gelişme bozukluklarıdır. Geçmişte, TVI yapılan olguların %20-30'unda, ölümcül interstisyel pnömoni görülmesi, özellikle akciğerler açısından, TVI dozlarının kısıtlanmasına yol açmıştır. Günümüzde uygulanan fraksiyone TVI rejimleri ile interstisyel pnömoni gelişme oranı %15'in altına gerilemiştir (36-29).

Çizelge 2.1: Hematopoetik Kök Hücre Naklinin Uygulandığı Hastalıklar

Hastalık	Allogeneik	Otolog
Akut Lösemi (de novo) (AL)	+	+
Akut Lösemi (sekonder)	+	-
Kronik Myeloid Lösemi (KML)	+	-
Kronik Lenfositik Lösemi (KLL)	+	+
Myelodisplastik Sendrom (MDS)	+	-
Myeloproliferatif Sendromlar (MPS)	+	-
Hodgkin-dışı Lenfoma (HDL)	+	+
Hodgkin Lenfoma (HL)	+	+
Multipl Myeloma (MM)	+	+
Aplastik Anemi (AA)	+	-
Fanconi Anemisi	+	-
Talasemi	+	-
Orak Hücreli Anemi	+	-
Konjenital Saf Eritroid Hücre Aplazisi	+	-
Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinüri	+	-
Şiddetli Kombine İmmün Yetersizlik	+	-
Wiskott-Aldrich Sendromu	+	-
Chediak-Higashi Sendromu	+	-
Konjenital Lökosit Disfonksiyon Sendromu	+	-
İnfanıl Habis Osteopetrozis	+	-
Kalıtsal Metabolik Depo Hastalıkları	+	-
Glanzmann'ın Trombastenisi	+	-
Radyasyon ile Oluşan Kemik İliği Yetersizliği	+	-
Meme Kanseri	-	+
Germ Hücreli Tümörler	-	+
Renal Hücreli Kanser	-	+
Diğer Solid Tümörler	-	+
Sistemik Skleroz (Skleroderma)	-	+

2.2.2.3- Engrafman

Verilen HKH'lerin, kemik iliğine yerleşip üretime başlaması ki bu en az üç gün ardı sıra mutlak nötrofil sayısının $>500/\text{mm}^3$ ve trombosit sayısının transfüzyon desteği yapılmaksızın $>20.000/\text{mm}^3$ olması demektir (30).

2.2.2.4- Nakil Sonrası Enfeksiyon Profilaksisi

Hematopoetik kök hücre nakli sonrasında, çeşitli enfeksiyonlara eğilim artar ve fırsatçı enfeksiyonlar gelişebilir. Bu dönemde ortaya çıkan enfeksiyonlar, HKHT alıcılarında, ciddi morbidite ve mortalite nedeni olabilir. Bu nedenle, otolog HKHT grubunda bazı durumlarda, allogeneik HKHT grubunda ise her zaman, HKH alıcılarına antimikrobiyal profilaksi yapılır (31).

a) Bakteriyel Enfeksiyonlara karşı Antimikrobiyal Profilaksi:

- Antibakteriyel ilaçlar (siprofloksasin); hazırlama rejimi ile başlanır, engrafman oluşunca ya da febril nötropeni nedeniyle antibiyoterapi başlanınca kesilir (31-32).

- İntravenöz immün globulin (IVIG); genel yaklaşım olarak, hipogammaglobulinemik hastalara, hazırlama rejimi ile birlikte haftada bir kez olmak üzere, ilk 3 ay verilmektedir (33).

b) Viral Enfeksiyonlar:

CMV enfeksiyonu profilaksisi:

Allogeneik nakil alıcılarında her zaman, otolog nakil grubunda ise yüksek risk grubundaki alıcılara yapılır (34,35).

Profilaksi amacıyla uygulanan yaklaşım;

1. Tüm kan ürünlerinin lökosit filtresi ile verilmesi,
2. Gansiklovir (iv, 5 mg/kg, her 12 saatte bir, engrafman sonrası 100. güne kadar)

Herpes Simplex virüs (HSV) enfeksiyonu profilaksisi:

Allogeneik nakil alıcılarında, hazırlama rejimi ile birlikte asiklovir ($3 \times 500 \text{ mg}/\text{m}^2$ iv ya da $4 \times 800 \text{ mg}$ oral) engrafman olana kadar ya da genellikle birinci ayın sonuna kadar verilir (34).

Varisella-zoster virüs (VZV) Enfeksiyonundan korunma:

Özellikle, VZV enfeksiyonunu önlemeye yönelik yaklaşım yapılmalıdır. Nakil sonrası geç dönemde ortaya çıkar, tespit edildiğinde hemen uygun doz ve sürede tedavi başlanmalıdır (34).

Solunum yolu virüsleri:

Özellikle önleyici yaklaşımlar önemlidir (34).

c) Mantar Enfeksiyonları:

Tüm allogeneik nakil alıcılarına ve risk grubundaki otolog nakil alıcılarına, invaziv *Candida* enfeksiyonu sıklığını azaltmak amacıyla, flukonazol 400 mg/gün verilir. Geçirilmiş invaziv aspergilloz öyküsü olan hastalara ise amfoterisin B profilaksi amacıyla verilir (31,32,36).

d) Protozoal Enfeksiyonlar:

Pneumocystis carinii pnömomisine (PCP) karşı profilaksi, hazırlama rejimi boyunca ve daha sonra engraftmanı takiben trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMZ) fort tablet her gün veya haftada üç gün olarak en az 6 ay verilir. Trimetoprim-sülfametoksazol alamayan hastalara, dapson veya pentamidin verilebilir (36,37)

Çizelge 2.2: HKHT’de sıklıkla kullanılan hazırlama rejimleri

Kemo/Radyoterapi	Toplam Doz
a) Siklofosfamid (CY) (tek başına)	200 mg/kg
b) Busulfan / Siklofosfamid (BUCY)	12-16 mg/kg / 120 mg/kg
c) Siklofosfamid / Fraksiyone TBI (CY-TBI)	120 mg/kg / 1200 cGy
d) Siklofosfamid / Melfelan (CY-MEL)	120 mg/kg / 140 - 180 mg/m ²
e) Busulfan / Melfelan (BU-MEL)	16 mg/kg / 140 mg/m ²
f) Busulfan / Etoposid (BU-E)	16 mg/kg / 60 mg/kg
g) Karmustin / Siklofosfamid /Etoposid (CBV)	15 mg/kg / 100 mg/kg / 60 mg/kg
h) BEAM	
Karmustin	300-400 mg/m ²
Etoposid	300-400 mg/m ² (4 gün)
Sitozin arabinosid (sitarabin) (ARA-C)	800 mg/m ² (4 gün)
Melfelan	140 mg/m ²
i) BEAC	
Karmustin	300 mg/m ²
Etoposid	300 mg/m ²
Sitarabin	800 mg/m ²
Siklofosfamid	6 gr/m ²
i) Sitarabin / Fraksiyone TVI	36 g/m ²
f) Etoposid / Fraksiyone TVI	60 mg/kg / 1320 cGy

B-5. Graft Versus Host Hastalığı Profilaksisi

Allogeneik HKHT’lerde, engrafman sonrası GVHH’yi engellemek amacı ile ATG, CsA, takrolimus, mikofenolat mofetil ve metotreksat gibi immünsupresif ajanlar kullanılmaktadır (37-39) (Çizelge 2.3).

Çizelge 2.3: GVHH profilaksisi ve tedavisinde kullanılan ilaçlar

-Metotreksat	-Anti-timosit globulin (ATG)
-Siklofosfamid	-Thalidomid
-Azatiopürin	-Pentoksifilin
-6-merkaptopürin	-Glukokortikoidler
-Prokarbazin	-Monoklonal antikorlar
-Siklosporin	-Immünotoksinler
-FK-506 (Takrolimus)	-Fototerapi

2.3 HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASINDA GÖRÜLEN KOMPLİKASYONLAR

Hematopoetik kök hücre naklinde, hazırlama rejiminin ya doğrudan etkisi ya da yol açtığı bağışıklık sisteminde yetersizlik ile ilişkili başlıca komplikasyonlar, Çizelge 4’de gösterilmiştir (40). Bu komplikasyonların gelişimine katkıda bulunan risk faktörlerinin tanınması, nakil ile ilişkili morbidite ve mortaliteyi azaltmayı hedefleyen yeni tedavi yöntemlerinin gelişmesine yol açmıştır (40) .

Çizelge 2.4 Hematopoetik Kök Hücre Nakli Sonrasında Görülen Komplikasyonlar

<u>Nakil Sonrası Zaman</u>	<u>Komplikasyonlar</u>	<u>Sıklık</u>
Erken Dönem (0-30. gün)	Hazırlama Rejimine Bağlı Komplikasyonlar	
	Enfeksiyonlar	%75
	Mukozit	%60-75
	Çoklu ilaç kullanımı ile ilişkili ilaç etkileşimleri	Sık
	Akut böbrek yetersizliği	%5-80
	Veno-oklüziv hastalık	% 5-40
	Pnömoni	% 10-20
	Hemorajik sistit	%10
	Alveoler hemoraji	% 5-10
	Graft kaybı	% 2-10
	Siklofosfamid/ TVI'ya bağlı myokardit veya perikardit	Nadir
Ara Dönem (1-3. ay)	Akut GVHH	% 20-50
Geç Dönem (>3. ay)	Hipotiroidi	% 30-50
	Kısırlık/hipogonadizm	Sık
	Katarakt	% 25-45
	Kronik GVHH	% 20-40
	Kronik böbrek yetersizliği	%5-20
	Büyüme ve gelişme geriliği	Prepubertal çocuklarda sık
	Avasküler nekroz/ Kemik demineralizasyonu	% 5-15
	nakil endikasyonu olan hastalığın nüksü	Değişken
	Sekonder malign hastalıklar	% 2-10

GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 OLGULAR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı Periferik Kök Hücre Nakli Ünitesi'nde, Mayıs 1998-şubat 2005 tarihleri arasında 87 hastaya yapılan 95 HKHT değerlendirildi. Nakil öncesi dönemde, uygulanacak yüksek doz kemoterapinin tolere edilebilirliğinin araştırılması için, kan biyokimyası (glukoz, BUN, kreatinin, sodyum, potasyum, klorür, kalsiyum, fosfor, AST, ALT, alkalin fosfat, GGT, bilirübinler), kardiyak fonksiyonlar (elektrokardiyografi, ekokardiyografi), solunum fonksiyonları (PA akciğer grafisi, PPD, solunum fonksiyon testleri), ağız ve diş sağlığı kontrolü, kronik sinüzit açısından araştırma (gereğinde koronal planda sinüs tomografisi), dışkıda parazit aranması ve dışkı kültürü, viral göstergeler (HBV, HCV, CMV, EBV, HIV), toksoplazma antikorları ve böbrek fonksiyonları (idrar tahlili, kreatinin klirensi) incelendi.

3.2 HAZIRLAMA REJİMLERİ VE RUTİN PROFİLAKSİ:

3.2.1- Hazırlama Rejimleri

Hazırlama rejimi tipi, nakil indikasyonu hastalık ve hastalığın nakilsirasındaki durumuna göre seçildi.

1. Çalışmaya katılan otolog ve allogeneik nakil alıcılarının hepsinde çevre kanı kök hücre kaynağı olarak seçildi. Hiçbir hastada HKH kaynağı olarak kemik iliği veya kordon kanı kullanılmadı.
2. Birden çok tedavi tipi uygulanmış ya da ileri yaş grubunda olan allogeneik nakil alıcısına, myeloablatif dozda olmayan (düşük dozda) hazırlama rejimi verildi.

Bir olgu hariç vericilerin hepsi HLA doku grubu tam uygundu. Bir hastada babadan alınan kök hücre kullanıldı. (Haploidentik 1missmatch)

3.2.2- Antimikrobiyal Profilaksi

Yüksek risk grubunda olan otolog nakil alıcıları ve allogeneik nakil alıcılarının hepsinde rutin antimikrobiyal profilaksi uygulandı (Çizelge 3.1).

Çizelge 3.1. Antimikrobiyal profilakside kullanılan ilaçlar

İlaç adı	Başlangıç (gün)	Kesilme (gün)
Kotrimoksazol	nötrofil $>1000/\text{mm}^3$	+180
Flukonazol	-7	+20
Asiklovir	-7	+30
Siprofloksazin	-7	nötrofil $>1000/\text{mm}^3$

1. İntravenöz immünglobulin (IVIG), hipogammaglobulinemi gelişen akut GVHH hastalarında, 500 mg/kg/hafta dozunda, HKHT sonrası 3. aya kadar verildi.
2. *Aspergillus* enfeksiyonuna karşı koruma:
Allogeneik nakil grubundaki hastaların hepsi hastaneden çıkarılana kadar HEPA filtreli odalarda izlendi.
Nakil öncesi aspergilloz öyküsü olanlarda antifungal profilakside amfoterisin B ya da lipozomal amfoterisin B kullanıldı.
3. CMV enfeksiyonuna karşı korumaya yönelik:
 1. Tüm kan ürünleri transfüzyonu lökosit filtresi ile yapıldı.
 2. CMV enfeksiyonu preemtif tedavi planı ile CMV pp 65 antijenemi ve/veya PCR ile tarandı.

3.2.3- Graft Versus Host Hastalığı Profilaksisi:

Allogeneik nakil grubunda, GVHH profilaksisi olarak CsA ve kısa süreli metotreksat kullanıldı. Siklosporin A, -1. günden, oral alım başlayana kadar günde iki kez uzun süreli infüzyon (5mg/kg/gün) şeklinde, oral alımı uygun olduğu dönemden +50. güne kadar tam doz (5 mg/kg/, günde 2 kez), daha sonra haftada %5 azaltılarak +180. güne kadar verildi. Serum CsA düzeyi, EMIT (Enzyme-Linked Multiple Immunoassay Technique) yöntemi ile ölçüldü. Doz ayarı serum düzeyi 200-300 ng/mL olacak şekilde ve serum kreatinin düzeyine göre yapıldı. Metotreksat, +1, +3,+6, +11. günlerde (10 mg/m²/gün, iv) verildi.

3.2.4- Diğer Profilaksiler:

Karaciğer komplikasyonlarını azaltmaya yönelik, gerektiğinde ursodeoksikolik asit hazırlama rejimi ile birlikte +35. güne kadar ve tümör lizis sendromu profilaksisi amacıyla da, allopurinol (-9. gün, -2. gün arasında) kullanıldı.

Tüm otolog nakil hastalarına, HKHT sonrası +1. günden itibaren granülosit-koloni uyarıcı faktör (G-CSF) (5 µg/kg/gün dozunda), 3 gün süre ile lökosit sayısı >1000 /mm³ oluncaya kadar verildi.

3.3- HASTALARIN TAKİBİ

Hastalar, en erken nakil öncesi -14. günde hospitalize edildiler. Ünitimizde sepsis, hipotansiyon ve organ toksisiteleri açısından hem klinik hem de laboratuvar tetkikleri ile takip edildiler.

3.3.1- Rutin Laboratuvar İşlemleri:

1) Çevre kanı incelemeleri:

Hemoglobin (hb), hematokrit (hct) ölçümleri, lökosit, trombosit sayımları ve gereken hastalarda lökosit formülü, venöz kandan alınan örnekten otomatik kan sayımı makineleri ile ve lökosit formülleri, kapiller kanın yaymasından elde edildi. Hematopoetik kök hücre nakli sonrası dönemde en az üç gün süreyle mutlak nötrofil sayısının > 500 /mm³, lökosit sayısının >1000 /mm³ olduğu ve transfüzyon desteği yapılmaksızın trombosit sayısının >20.000 /mm³ bulunduğu ilk günler sırasıyla nötrofil, lökosit ve trombosit engrafman günleri olarak kabul edildi.

Haftada en az bir kez hemostaz testleri, kan grubu uygunsuz allogeneik nakil grubunda izoaglutinin titre tayini yapıldı.

2) Biyokimyasal İncelemeler:

Hazırlama rejiminin başlaması ile birlikte rutin laboratuvar metotları ile haftada 2 kez biyokimyasal tetkikleri (glukoz, BUN, kreatinin, sodyum, potasyum, magnezyum, klorür, kalsiyum, fosfor, AST, ALT, alkalen fosfataz, GGT, bilirübinler) yapıldı

Kan CsA düzeyleri Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Biyokimya Laboratuvarında en az haftada bir kez ölçüldü. Siklosporin A toksisitesi

düşünülen hastalarda doz ayarını takiben serum CsA düzeyleri daha sık olarak takip edildi.

3) Kültürler (hemokültür, idrar kültürü, boğaz kültürü vb.) Febril nötropeni geliştiği anda ve takiplerde enfeksiyon hastalıkları önerisi ile

4) CMV takibi (engraftman olana kadar haftada iki kez) Lökosit sayısı yeterli ise antijenemi ile, lökosit sayısı düşük ise PCR ile değerlendirildi.

5) Kimerizm: Nakilden 1 ay sonra

6) Remisyon kontrolü: Hastalar nakil sonrası ilk 100 gün boyunca 7-15 günde bir, 100 günden sonra ise takip aralıkları uzatılarak izlendiler.

3.4- İSTATİSTİK

Çalışma verileri SPSS 10.0 programına yüklendi ve istatistiksel analiz yapıldı. Kategorik değişkenler yüzde ve oran olarak ifade edildi. Sürekli değişkenler de ortalama ve standart sapma olarak ifade edildi. Frekans veriler için iki grubun karşılaştırılmasında dört gözlü Ki-kare, üç veya daha fazla grubun karşılaştırılmasında ise çok gözlü Ki-kare testi kullanıldı. Diğer kategorik değişkenler için ise, iki grubun karşılaştırılmasında ‘Mann-Whitney U’, üç veya daha fazla grubun karşılaştırılmasında ise ‘Kruskal Wallis testi’ kullanıldı. Kruskal Wallis testi sonrası yapılan çoklu karşılaştırmada Bonferroni düzeltmesi kullanıldı. Nakil olan hastaların genel sağkalım analizinde ölmeyenler veya takip dışı kalanlar, olaysız sağkalım analizi için ise nüks etmeyen, progrese olmayan, ölmeyen ve takip dışı kalanlar sansürlendiler. ‘Kaplan Meier’ metodu kullanılarak tüm grup için genel sağkalım ve olaysız sağ kalım için ortanca sağkalım değerleri hesaplandı. Genel sağkalımla ilişkili olabilecek kategorik veya metrik değişkenler univariate, cox regeresyon modelleri ile irdelendiler. $P \leq 0,10$ düzeyinde anlamlı bulunan değişkenler univariate cox regresyon analizine sokuldular. Seçilim metodu olarak forward seçilim ve seçilim kriteri olarak likelihood oranı kullanıldı. Modelin $p < 0.05$ düzeyinde seçtiği faktörler bağımsız prognostik faktör kabul edildi. Önemli bulunan değişkenlerin sağkalıma etkisi Kaplan Meier sağkalım eğrileri ile ek olarak gösterildi. Tüm hipotezler çift yönlü kuruldu ve alfa anlamlılık düzeyi 0,05 olarak alındı.

SONUÇLAR

Hematopoetik Kök Hücre Nakil Tipi, Cinsiyet ve Yaş

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı periferik kök hücre nakli ünitemizde, HKHN amacı ile Mayıs 98 ile Şubat 2005 tarihleri arasında yatırılan 95 nakil olgusunun 54'üne (%53) otolog ve 41'ine de (%47) allogeneik nakil yapıldı. Allogeneik HKHN yapılan 41 hastaların 28'ine (%68) miyeloablatif 13'üne (%32) nonmiyeloablatif (mini-allo) nakil yapıldı. Hastaların 59'u (%62) erkek, 36'sı (%38) kadındı ve erkek/kadın oranı 1,64 idi.

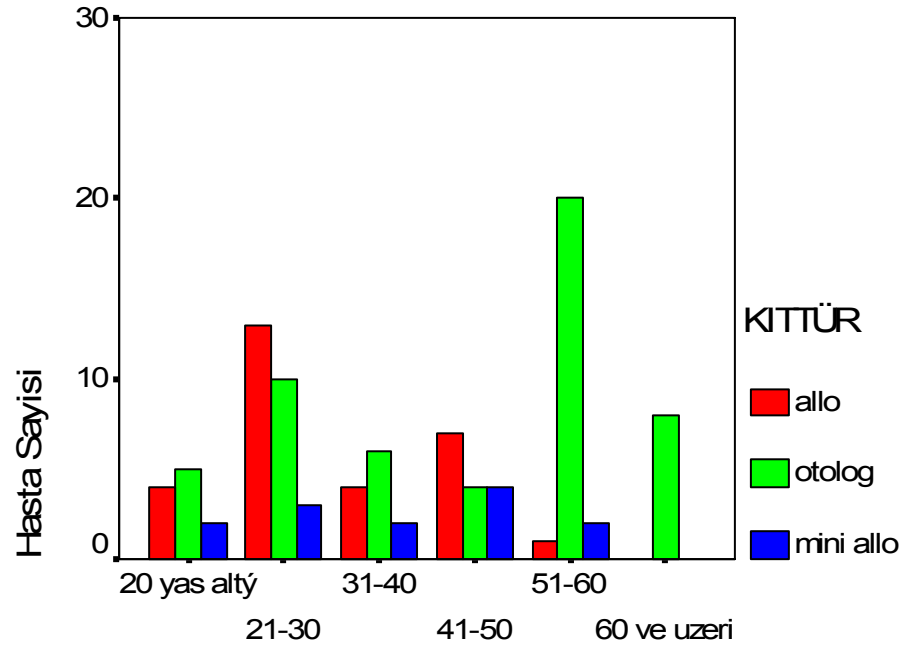
Tüm olgular ele alındığında, yaşlar 17 ile 72 arasında değişmekte olup; ortalanca yaş ise 39 yıl idi. Allogeneik HKHN alıcılarında; yaşlar 17 ile 51 arasında değişmekte olup, ortalanca yaş 28 yıl idi. Otolog HKHN alıcılarında; yaşlar 17 ile 72 arasında değişmekte olup ortalanca yaş 51 yıl bulundu. Mini-allo alıcılarında ; yaşlar 17 ile 52 arasında değişmekte olup ortalanca 38 yıl idi

Otolog, allogeneik ve mini allo HKHN olgularının cinsiyet ve yaş gruplarına göre dağılımı Çizelge 4.1' de ve tüm olguların yaş gruplarına göre dağılımı ise Şekil 4.1'de görülmektedir. Üç grup arasında yaş gruplarının dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p= 0,001$). Tabloda görüldüğü gibi, ünitemizde özellikle genç hastalarda allogeneik HKHN daha fazla uygulanmakta olup, yaşlı hastalarda daha çok otolog HKHN uygulanmıştır. Yapılan çoklu karşılaştırmada yaş ortalamalarında allogeneik ile otolog arasında fark varken ($p=0,000$), mini allo ile diğer iki grup arasında fark yoktu ($p= 0,28$, allo vs mini allo; $p=0,065$ oto vs mini allo).

Çizelge 4.1 : Olguların cinsiyet ve yaş gruplarına göre dağılımı

		Yaş Grupları						Toplam
		< 20	21-30	31-40	41-50	51-60	> 60	
Allo	K / E	1 / 3	5 / 8	3 / 1	2 / 5	1/0	0/0	12 / 17
	n(%)	4(%14)	13(%45)	4(%14)	7(%24)	1(%3)	0	29(%100)
Oto	K / E	3 / 2	3 / 7	3 / 3	1 / 3	6 / 14	4 / 4	20 / 33
	n(%)	5(%9)	10(%19)	6(%11)	4(%8)	20(%38)	8(%15)	53(%100)
Mini-allo	K/E	0/2	2/1	0/2	0/4	2/0	0/0	4/9
	n(%)	2(%15)	3(%24)	2(%15)	4(%31)	2(%15)	0	13(%100)
Toplam	n (%)	11 (%11,6)	26 (%27,4)	12 (%12,6)	15 (%15,8)	23 (%24,2)	8 (%8,4)	95 (%100)

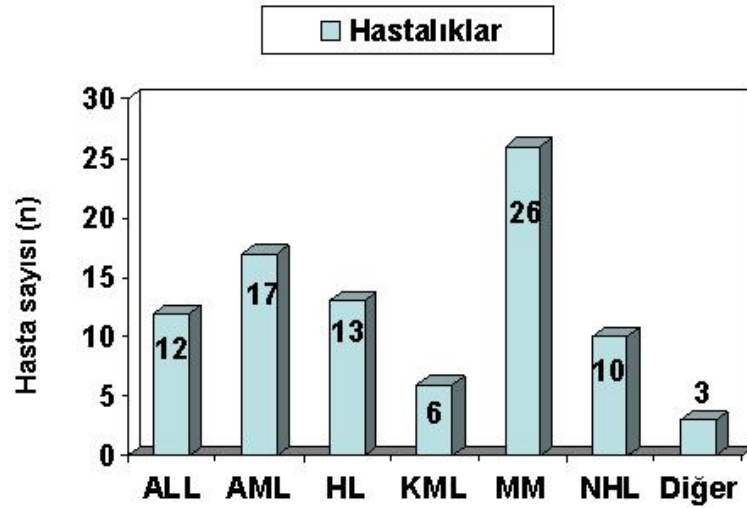
Şekil 4.1: Tüm olguların HKHN tipi ve yaş gruplarına göre dağılımı



Tanı, Kök Hücre Kaynağı ve Hazırlama Rejimlerine ait Özellikler:

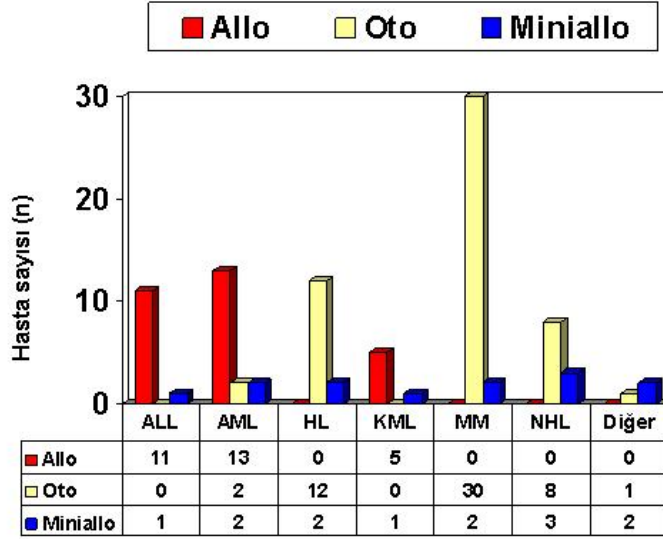
Ünitemizde toplam 95 nakil yapıldı. Bu nakillerin 8 i aynı olguya ikincil nakil şeklindedir. 87 olgunun tanıları açısından değerlendirildiğinde, AA'li 1 olgu(%1), MPH'lı 1 olgu (%1), SOT'lü 1 olgu(%1), KML'li 6 olgu (%7), NHL'li 10 olgu (%11), ALL'li 12 olgu (%14), HL'lı 13 olgu (%15), AML'li 17 olgu(%20), MM'lu 26 olgu (%30) dan meydana gelmektedir (şekil4.2). Çift nakil yapılan 8 olgunun 6 sı MM, 1 i NHL, 1 i de HL idi. HL ve NHL olgularının ilk nakli otolog ikinci nakli mini allo olarak yapıldı. MM olgularının ise 5 olguya ardışık otolog, 1 olguya ilk nakil otolog ikinci nakil mini allo olarak yapıldı.

Şekil 4.2: Tüm HKHN alıcıları hastalık profili ve hasta sayıları



Hastalıklarla nakil türleri karşılaştırıldığında ALL, AML, KML de allogeneik nakil, MM, HL, NHL da ise otolog nakil ağırlıklı yapıldı. Allogeneik nakil en sık AML ye, mini allo nakil NHL ye, otolog nakil ise MM a yapıldı (şekil 4.3).

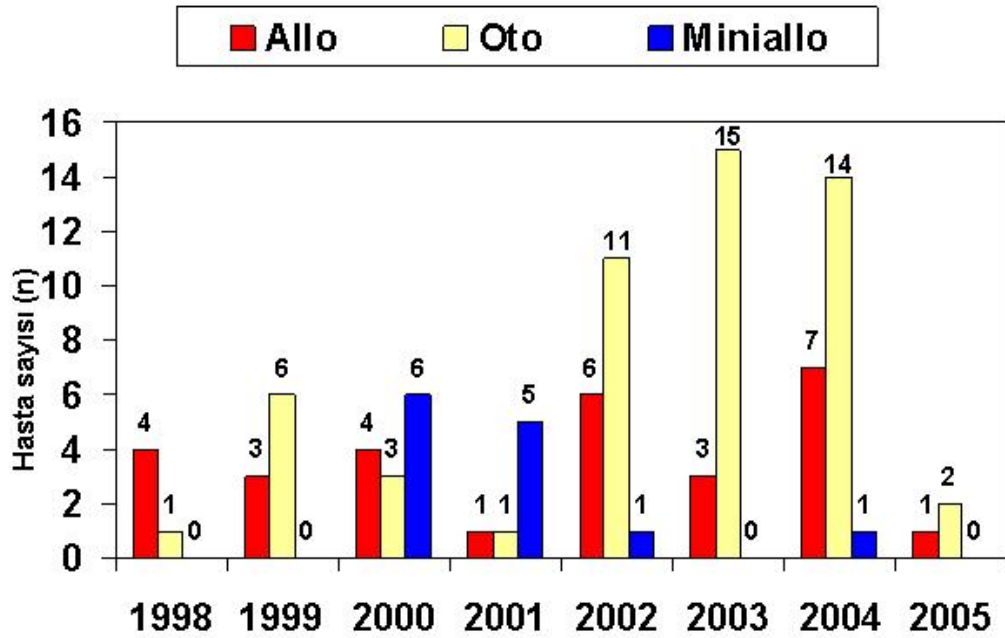
Şekil 4 .3: Yapılan tüm nakillerin,nakil tipine göre tanı dağılımı



Hastalar HKH kaynağı açısından değerlendirildiklerinde, olguların tamamında çevre kanı kullanıldı. Kemik iliği ve kordon kanı tercih edilmedi.

Nakil olgularını yıllara göre değerlendirdiğimizde ilk mini allo nakil 2000 yılında başladı. Nakil sayıları ilerleyen yıllarda artış gösterdi. İlk yıl toplam nakil sayısı 5 iken 2004 de 22 ye çıktı (şekil 4.4).

Şekil 4.4: Nakil tiplerinin yıllara göre dağılımı



Tüm nakil olguları göz önünde tutulduğu zaman 95 naklin totalinde hasta ağırlığı başına verilen CD34 ortalanca 6×10^6 (0.35-26.6), MNC ortalanca 3.8×10^8 (0,11-19.53) olarak tespit edilmiştir. Olguların nakil türüne göre MNC ve CD34 oranları çizelge 4.2 de verilmiştir.

Çizelge 4.2: Olguların nakil türüne göre CD34 ve MNC değerleri

		MED	MİN	MAX
allo	CD34 ($\times 10^6$)	6.1	3.1	20.5
	MNC ($\times 10^8$)	6.7	1.05	19.5
oto	CD34 ($\times 10^6$)	5.6	0.44	26.6
	MNC ($\times 10^8$)	1.3	0.11	12.3
mini allo	CD34 ($\times 10^6$)	6.2	3.2	15.3
	MNC ($\times 10^8$)	6	2.5	16.8

Hastalıklar arasında tanı ile nakil olana kadar geçen süre farklılıklar göstermektedir. Ortanca süre en kısa MM iken en uzun HL da gözlemlendi (çizelge 4.3)

Çizelge 4.3: Tanı ile nakil tarihi arasında geçen sürenin hastalıklara göre ortalanca (ay olarak) dağılımı

	ORTANCA (AY)	MAX	MİN
ALL	10	34	4
AML	7	46	4
HL	18	47	13
KML	11	43	5
MM	9	36	5
NHL	17	74	8
DİĞER	15	98	4

Nakil türleri arasında engrafman süresi açısından farklar bulundu. Otolog olgular hem nötrofil hemde trombosit açısından diğer nakil türlerinden daha erken engrafman olduğu gözlemlendi (çizelge4.4).

Çizelge 4.4: Nakil türü ile nötrofil ve trombosit engrafman süreleri

		Ortanca (gün)	min	max
allo	nötrofil	15	10	23
	plt	17	10	42
oto	nötrofil	10	7	27
	plt	11	8	47
miniallo	nötrofil	15	11	21
	plt	16	12	29

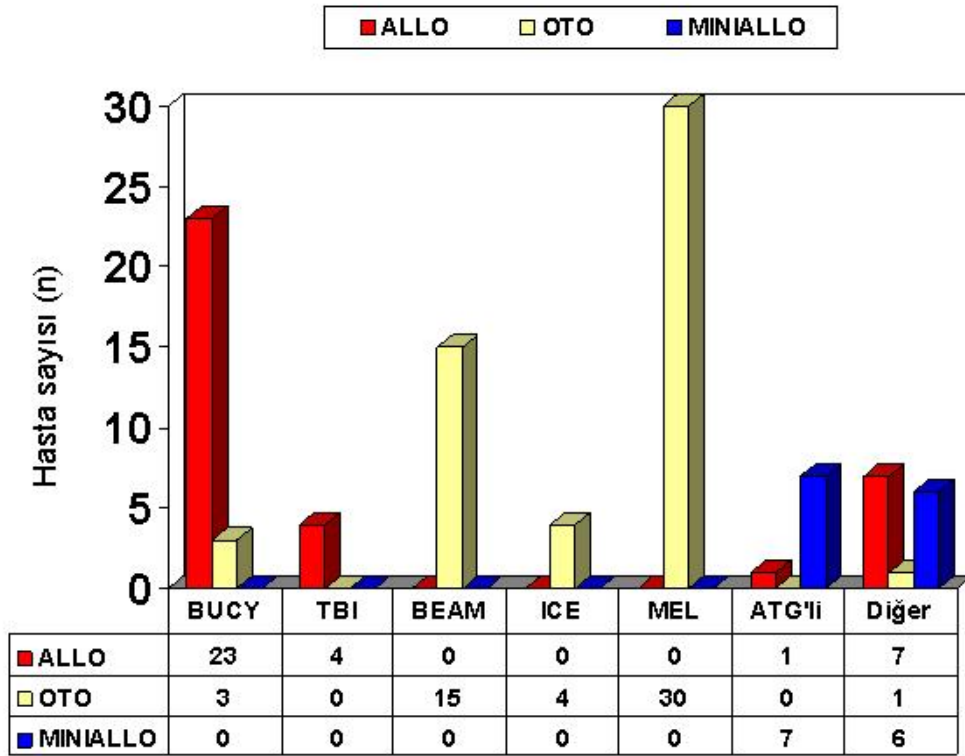
Nakil türleri ile kan ve kan ürünleri replasmanı açısından farklı bulundu. Otolog olgularda replasman ihtiyacı az, mini allo olgularında fazlaydı (çizelge 4.5)

Çizelge 4.5: Nakil türleri ile kullanılan replasman tedavileri

		ortanca	min	max
allo	Rbc (Ü)	5	0	18
	Plt (Ü)	6	1	31
oto	Rbc (Ü)	2	0	22
	Plt (Ü)	3	0	48
miniallo	Rbc (Ü)	8	0	28
	Plt (Ü)	12	2	38

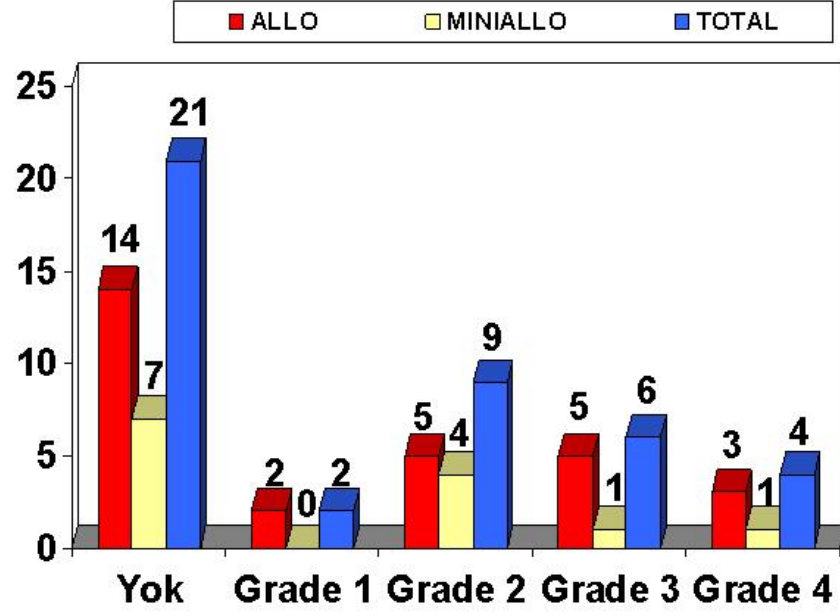
Nakil tipine göre bakıldığında, allogeneik HKHN grubunda BUCY, otolog HKHN grubunda ise MEL en sık kullanılan hazırlama rejimi oldu (şekil 4.5).

Şekil 4.5: Hazırlama rejimlerinin nakil tipine göre kullanım sıklığı

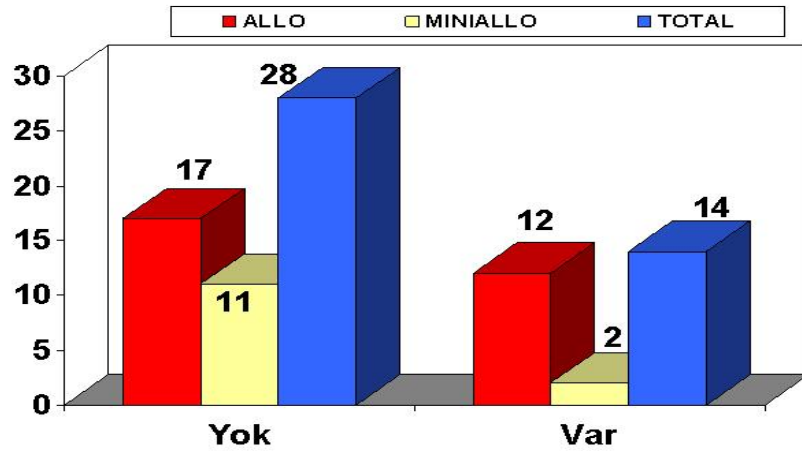


Akut GVHH olguların %50 sinde gözlemlendi. % 26 grade I-II, %24 grade III-IV rastlandı. Kronik GVHH ise olguların %33 de gözlemlendi (şekil 4.6- şekil 4.7).

Şekil 4.6: Nakil tipine göre akut GVHD nin grade dağılımı

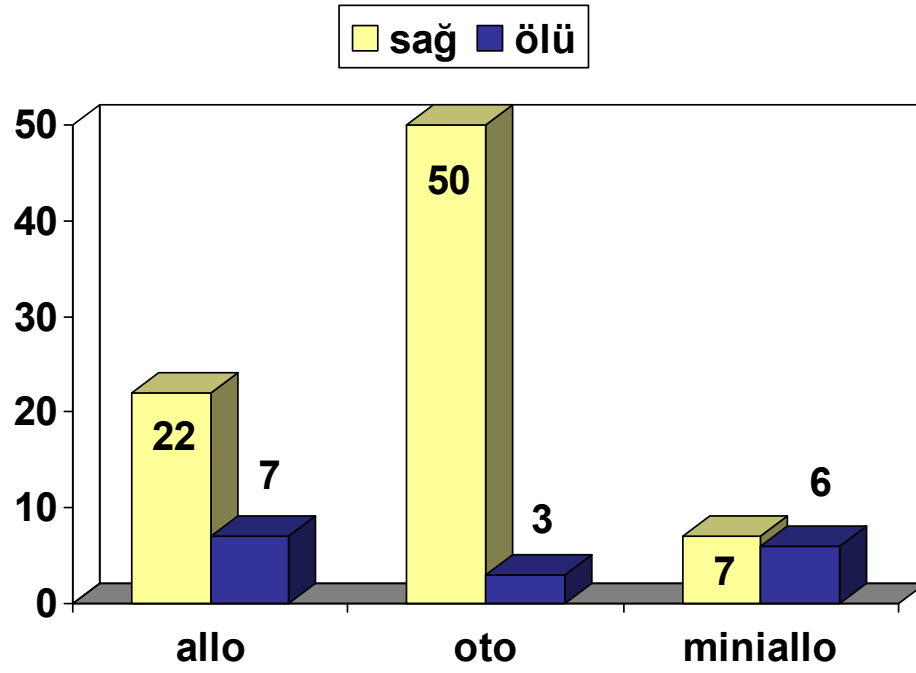


Şekil 4.7: Nakil tipine göre kronik GVHD varlığı



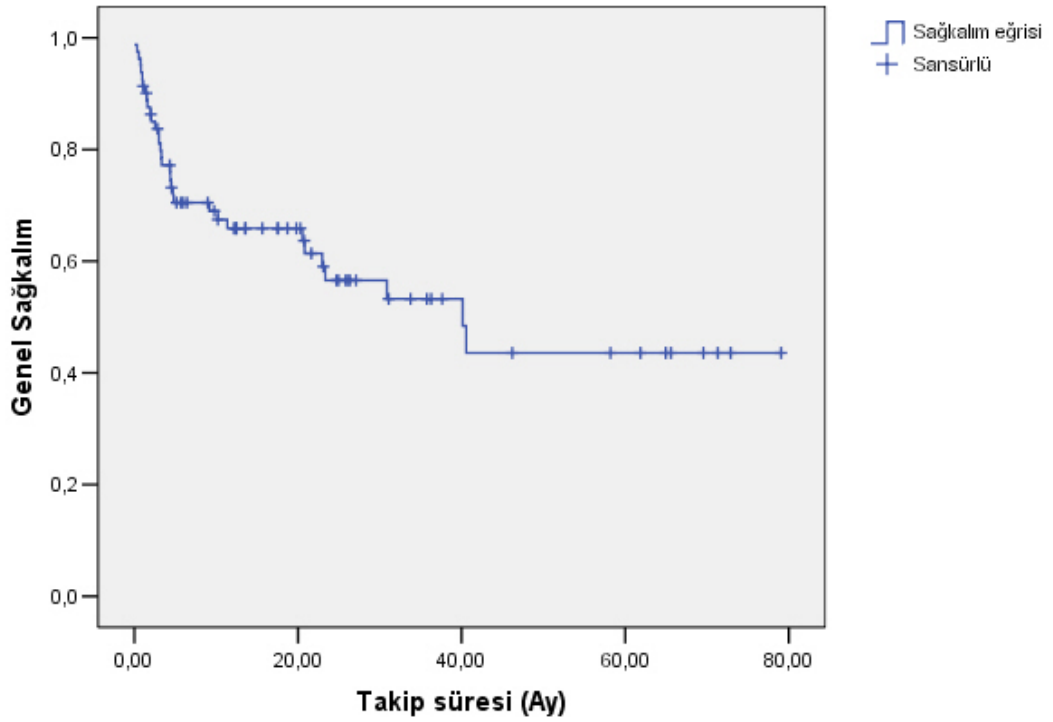
Erken nakil ile ilişkili (nakilden sonraki ilk 100 gün) mortalite , allogeneik olgularda %24, otolog olgularda %7 , mini allo olgularda ise %46 oranında bulundu (şekil 4.8)

Şekil 4.8: Nakil sonrası ilk 100 gün mortalite değerlendirilmesi Sütun hasta sayısını göstermektedir



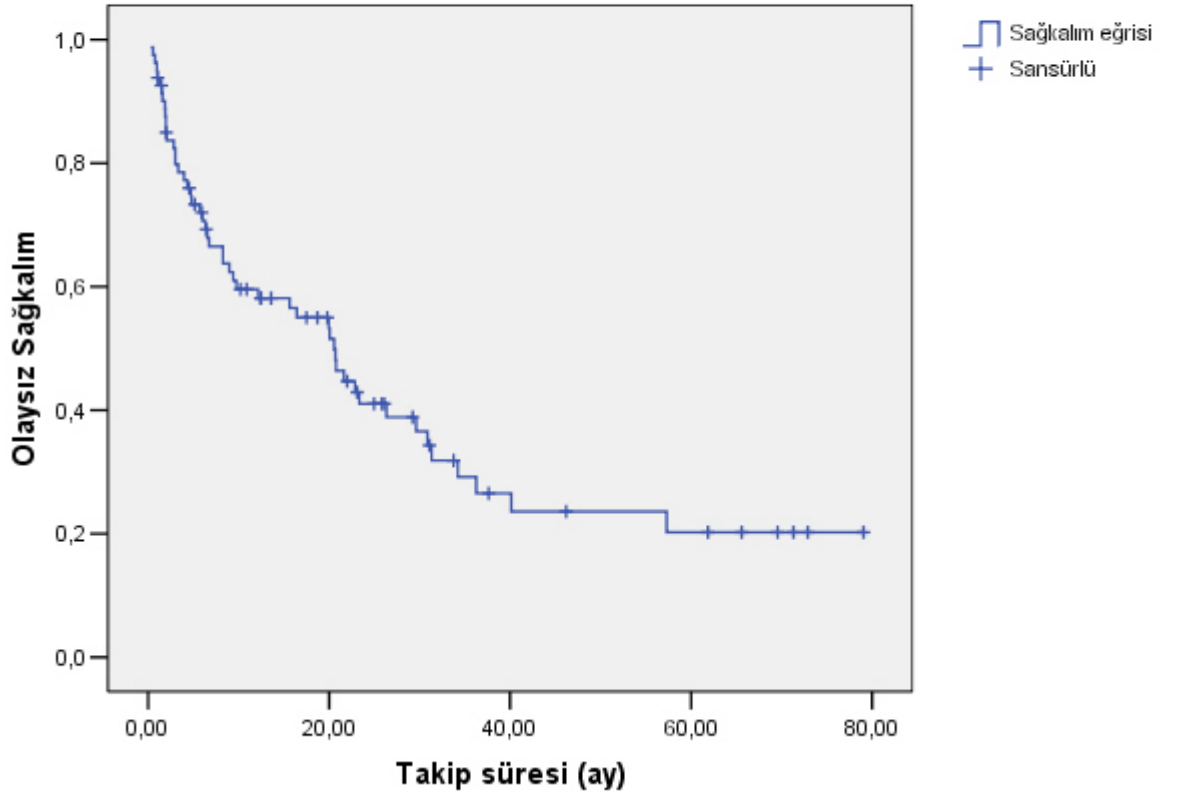
Tüm olgular değerlendirildiğinde genel sağkalım ortanca 40 ay (%95 CI 20-60) bulundu. 24 aylık genel sağkalım %56, 80 ayın sonunda genel sağkalım %44 bulundu (şekil 4.9).

Şekil 4.9: Tüm nakil olgularında genel sağ kalım



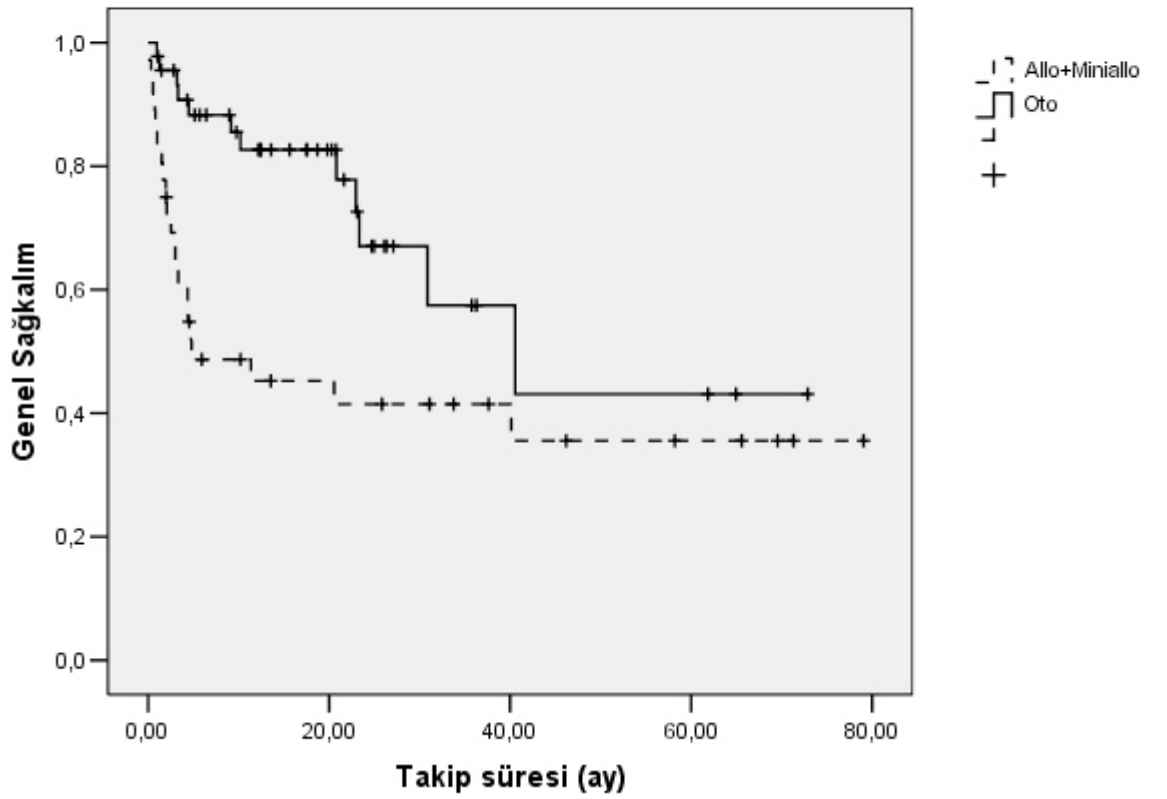
Tüm olgular değerlendirildiğinde olaysız sağkalım ortanca 21 ay (%95 CI 15-26) bulundu. 24 aylık hastalıksız sağkalım %41, 80 ayın sonunda hastalıksız sağkalım %20 bulundu (şekil 4.10).

Şekil 4.10: Tüm nakil olgularında olaysız sağ kalım



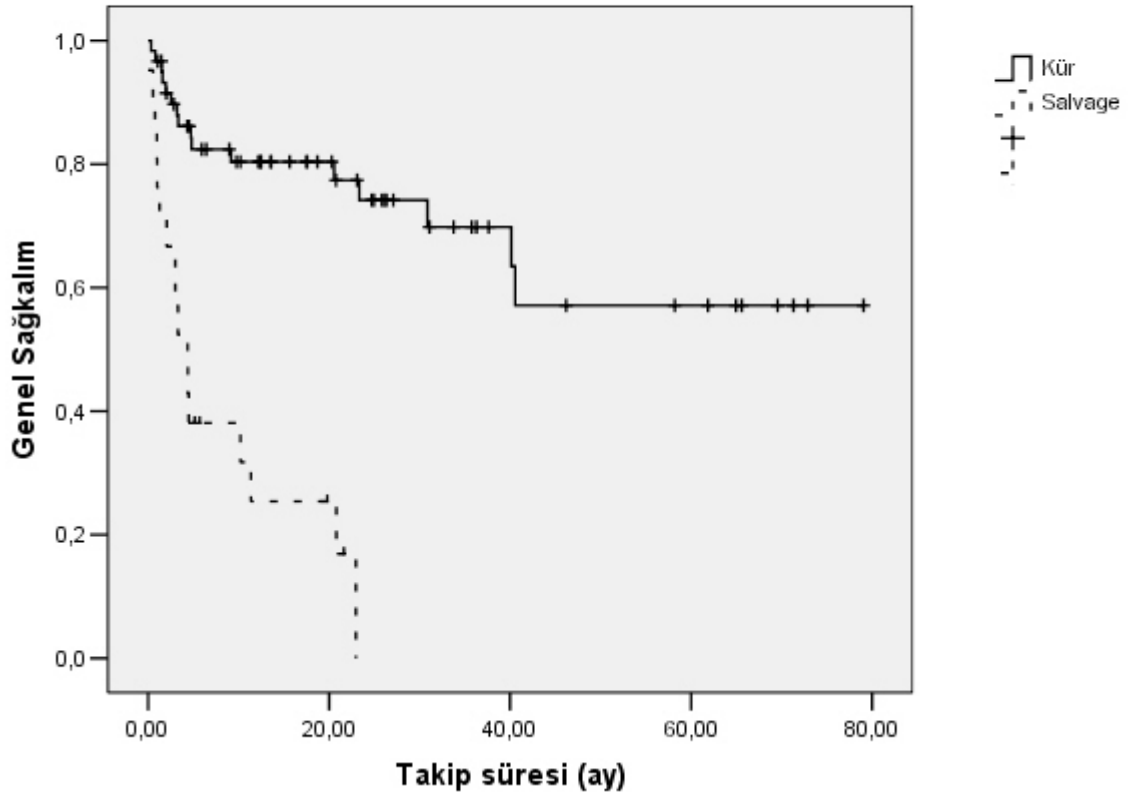
Allo+mini allo olgular ile otolog olguların genel sağkalım eğrileri ayrı ayrı değerlendirildiğinde, genel sağkalım otolog olgular için ortalama 41 ay (%95 CI 20-61), 24 aylık genel sağkalım %67 bulundu. Allo+mini allo olgular için ise ortalama 5 ay (%95 CI 0-21), 24 aylık genel sağkalım %41 bulundu (şekil4.11).

Şekil 4.11: Allo+mini allo ile otolog olguların genel sağkalım eğrisi



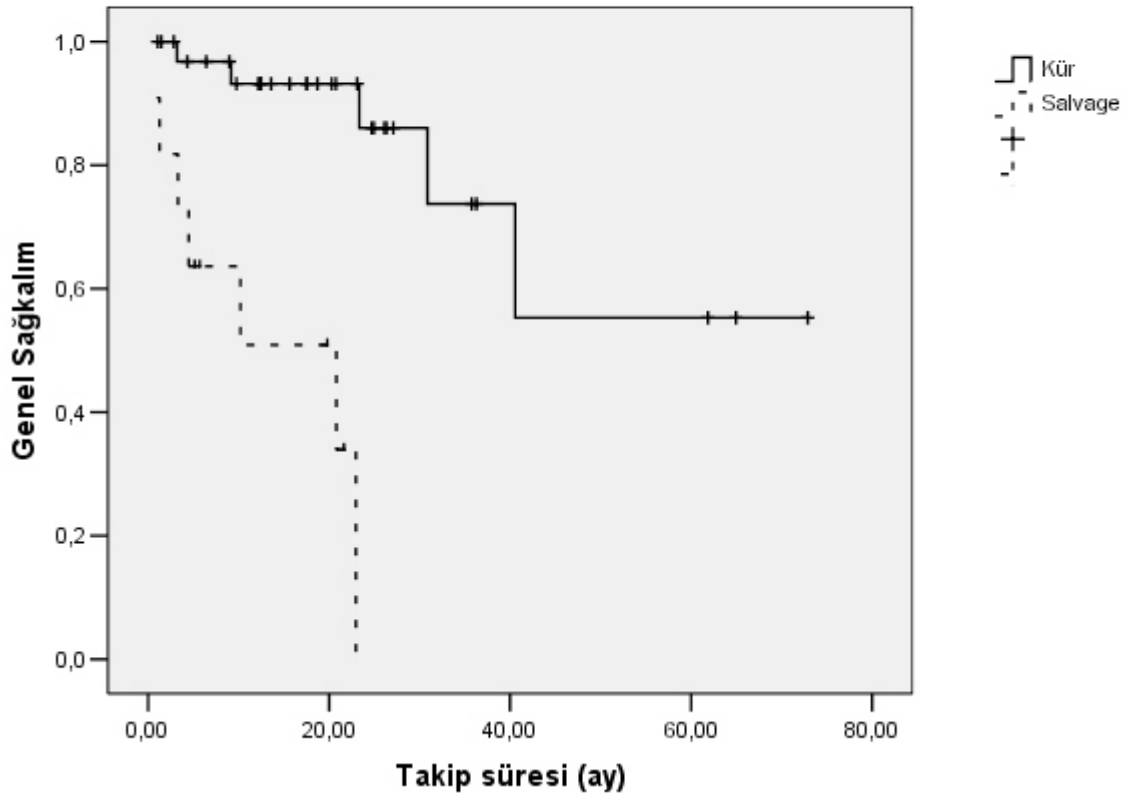
Nakile alınan hastalar tedavi ve ‘salvage’ amaçlı olarak ayrıldığında elde edilen sağkalım salvage olmayan(kür) olgularda ortalama 54 ay (%95 CI 43-64), ‘salvage’ olgularda ortalama 4 ay (%95 CI 2-7) bulundu. 24 aylık sağkalım salvage olmayan olgularda %74 iken ‘salvage’ olgularda sağkalım 0 bulundu (şekil 4.12).

Şekil 4.12: ‘Salvage’ ve salvage olmayan amaçlı nakil olgularının genel sağkalım eğrisi



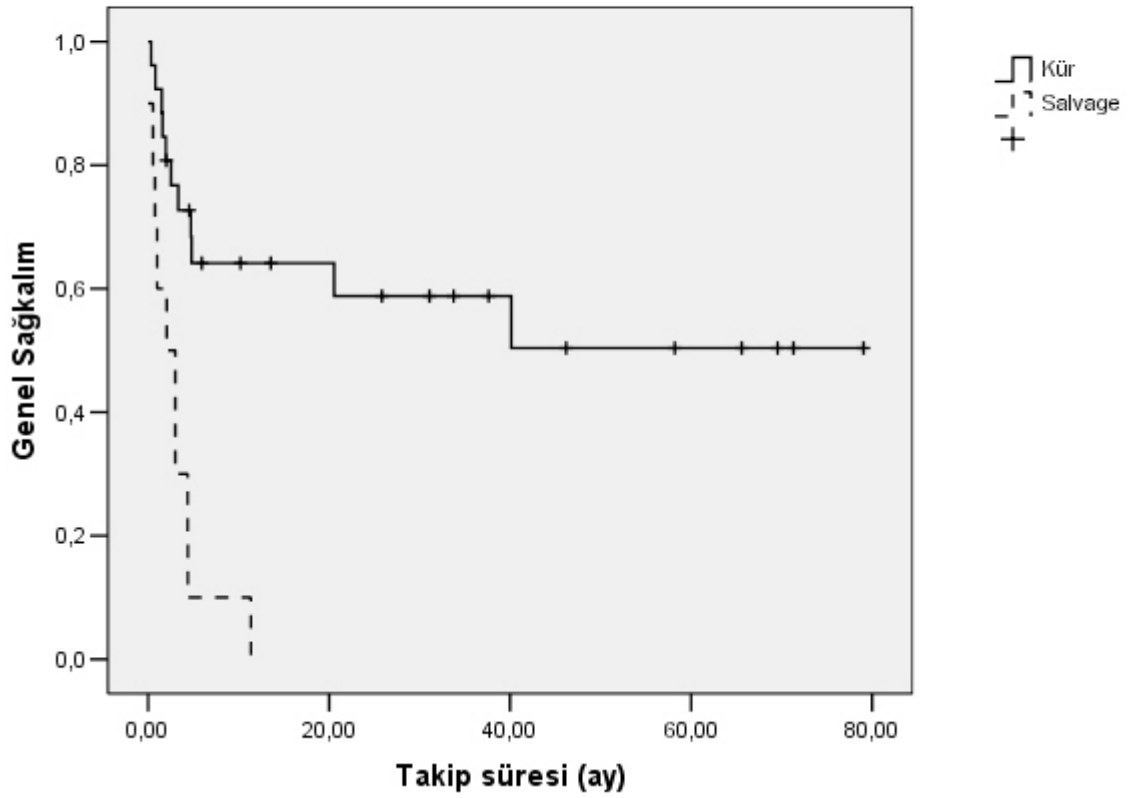
Otolog nakil yapılan olgular 'salvage' ve salvage olmayan (kür) amaçlı olarak ayrıldığında elde edilen sağkalım salvage olmayan olgularda ortalama 54 ay (%95 CI 39-68), 'salvage' olgularda ortalama 14 ay (%95 CI 7-20) bulundu (p:0.001). 24 aylık sağkalım salvage olmayan olgularda %74 iken 'salvage' olgularda sağkalım 0 bulundu (şekil 4.13).

Şekil 4.13: Otolog nakil olgularının 'salvage' ve salvage olmayan amaçlı genel sağkalım eğrisi



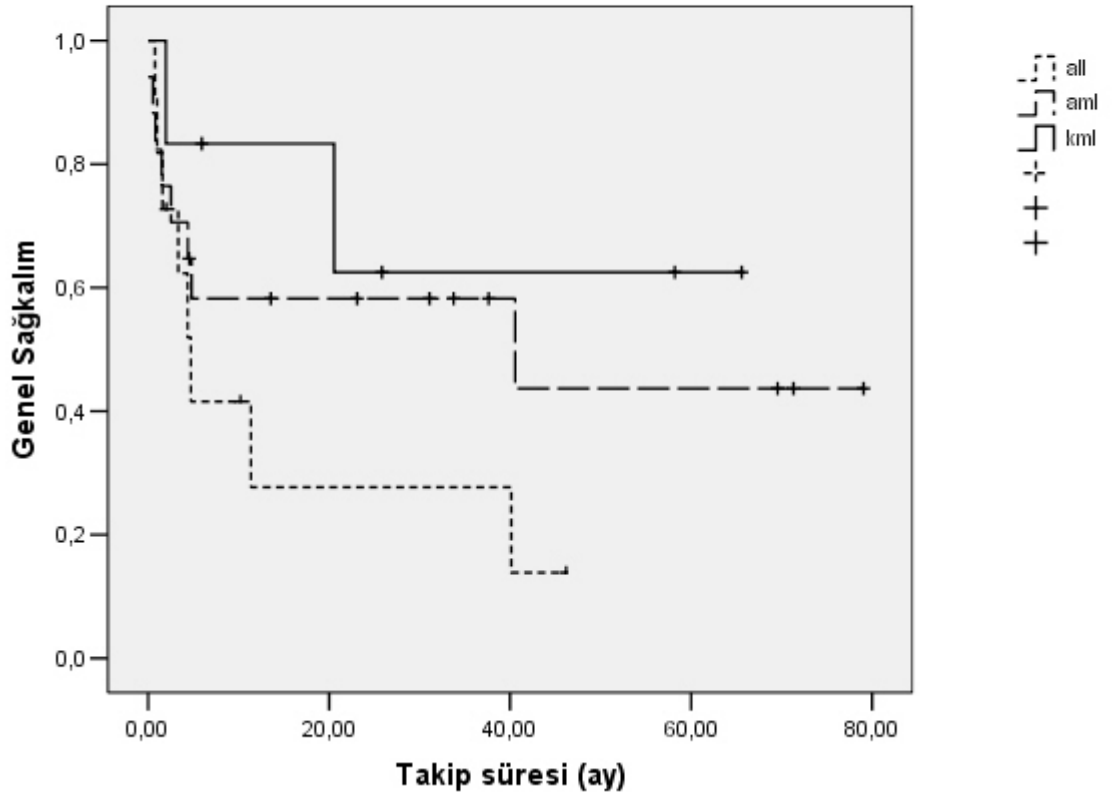
Allo ve mini allo nakil yapılan olgular ‘salvage’ ve salvage olmayan (kür) amaçlı olarak ayrıldığında elde edilen sağkalım salvage olmayan olgularda ortalama 45 ay (%95 CI 30-60), ‘salvage’ olgularda ortalama 3 ay (%95 CI 1-5) bulundu (p:0.001). 24 aylık sağkalım salvage olmayan olgularda %59 iken ‘salvage’ olgularda sağkalım 0 bulundu (şekil 4.14).

Şekil 4.14: Allo ve mini allo nakil olgularının ‘salvage’ ve salvage olmayan amaçlı genel sağkalım eğrisi



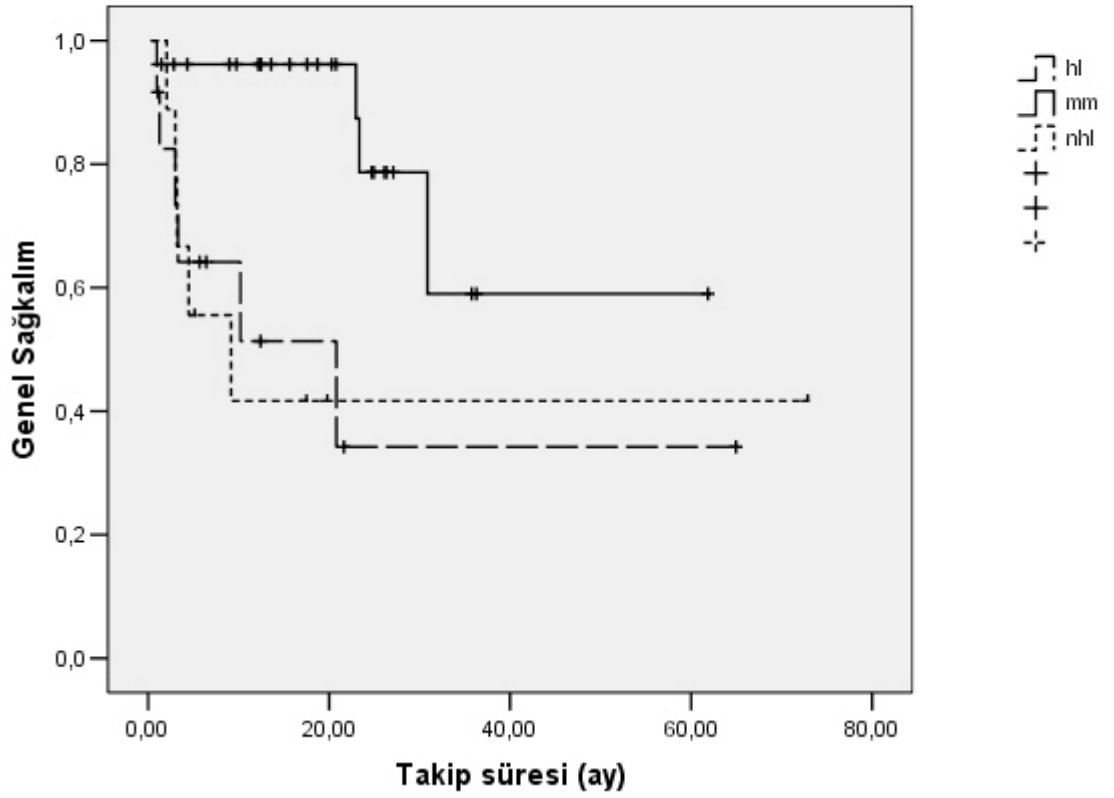
ALL, AML, KML li olgular değerlendirildiğinde genel sağkalım ALL de ortalca 15 ay (%95 CI 4-27), AML de ortalca 41 ay (%95 CI 23-60), KML de ortalca 46 ay (%95 CI 23-68) (p:0.19) bulundu. 24 aylık genel sağkalım ALL de %27, AML de %58, KML de %62 bulundu (şekil 4.15).

Şekil 4.15: ALL, AML, KML olgularının genel sağkalım eğrisi



HL, MM, NHL li olgular değerlendirildiğinde genel sağkalım HL de ortalanca 28 ay (%95 CI 9-47), MM de ortalanca 47 ay (%95 CI 34-60), NHL de ortalanca 33 ay (%95 CI 10-56) (p:0.07) bulundu. 24 aylık genel sağkalım HL de %34, MM de %78, NHL de %41 bulundu (şekil 4.15).

Şekil 4.16: HL, MM, NHL olgularının genel sağkalım eğrisi



Genel sağkalıma etki eden faktörler açısından araştırılan parametrelerden, yaş (sınırdan), tanı, RT durumu (sınırdan), nötrofil engrafman süresi, trombosit engrafman süresi, KİT türü, hazırlama rejimi univariate analizde anlamlı bulunmuştur (çizelge 4.6). Bu parametreler multivariate analize sokulduğunda ise trombosit engrafman süresi diğerlerinden bağımsız olarak genel sağkalıma etki eden faktör olarak açığa çıkmıştır (p:0.041).

Çizelge 4.6: Tüm olgularda genel sağkalıma etki eden faktörlerin Univariate Analizi (Tanı,KİT türü, Hazırlama rejimi 2 den fazla kategorik değişken içerdiğinden HR verilmemiştir).

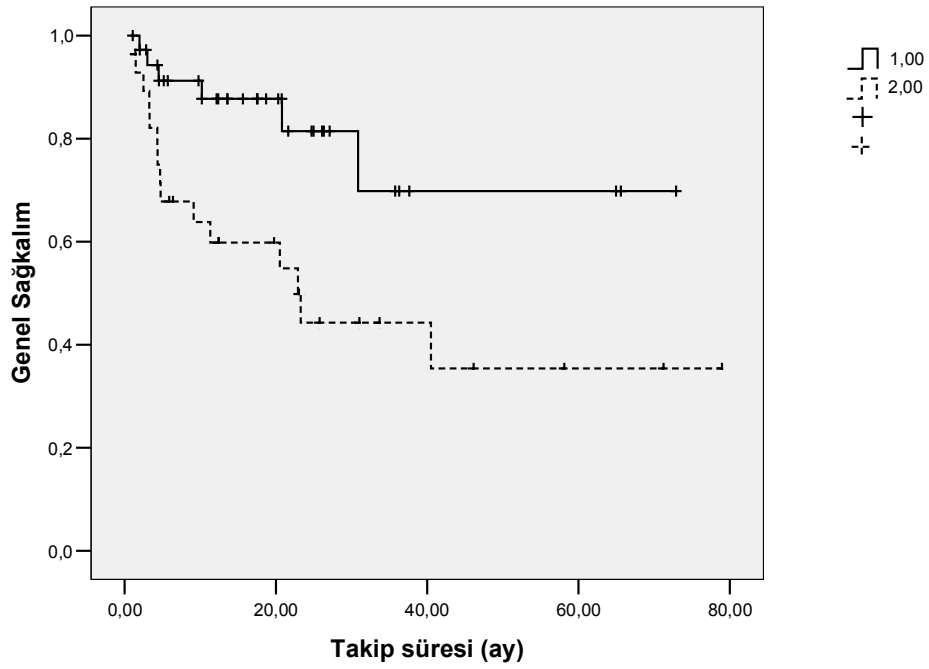
Faktörler	HR	%95 CI		P değeri
		alt	üst	
Yaş	0.98	0.95	1.00	0.057
Tanı				0.030
Cinsiyet	0.64	0.31	1.34	0.235
RT durumu	0.53	0.26	1.09	0.084
Tanı-kit süre	1.02	0.99	1.04	0.197
Nötrofil 500	1.09	0.01	1.19	0.037
Trombosit 20 000	1.06	1.01	1.12	0.041
Kit tür				0.011
CD34	1.03	0.89	1.19	0.718
MNC	1.03	0.96	1.11	0.444
CD3	0.89	0.2	40.41	0.951
CD4	11.98	0.01	26119.9	0.527
CD8	78.17	0.01	1055592.9	0.369
Haz Rej				0.002

Trombosit ortanca engrafman süresi 12 olarak bulunmuştur. Engrafman süresi 12 gün ve daha kısa olan olgularla, 12 nin üzerindeki olgular karşılaştırıldığında genel sağkalım açısından iki grup arasındaki fark istatistik olarak anlamlı bulunmuştur (p.0.01) (şekil 4.17)

Şekil 4.17: Ortanca trombosit engrafman süresinin üstünde ve altındaki engrafman süreleri ile genel sağkalım eğrisi

1: ≤ 12 gün

2: >12 gün



TARTIŞMA

Kemik iliği nakli 1970 lerden sonra büyük ivme kazandı, sonraki yıllarda destekleyici ve immunsupresif tedavilerdeki ilerlemeler neticesinde mortalite ve morbiditenin azalması ile geniş kullanım alanına sahip oldu. Birçok hastalık için tam şifa sağlayan bir yöntem olması nedeni ile tedavi yöntemi olarak kullanım sıklığı arttı.

Ülkemizde KİT ilk kez, Berk ve arkadaşları tarafından 1984 yılında Gülhane Askeri Tıp Akademisinde gerçekleştirildi (2). Ünitimizde ise ilk nakil 1998 yılında gerçekleştirildi. Birçok nakil ünitesinde ilk uygulamalarda kök hücre kaynağı olarak kemik iliği kullanılmasına rağmen, 1981 de dünyada aferez uygulamalarının gelişmesi ile periferik kandan kök hücre aferezi uygulamalarının başlaması sonrası, uygulama kolaylığı nedeni ile kök hücre kaynağı olarak kemik iliğinden periferik kök hücre aferezi uygulamalarına bir kayma meydana geldi. Bu sebeple ünitemizin uygulamalarında, tam donanımlı aferez ünitesine sahip olması nedeni ile periferik kan HKHN uygulanmaya başlandı. Kemik iliği ve kordon kanı nakli yapılmadı.

Periferik kök hücre nakil ünitemizde, HKHN amacı ile Mayıs 98 ile Şubat 2005 tarihleri arasında yatırılan 95 hastanın 54'üne (%53) otolog ve 41'ine de (%47) allogeneik nakil yapıldı. Allogeneik HKHN yapılan hastaların 1 kişi hariç tamamı HLA tam uyumluydu. Sadece 1 olguya babadan haploidentik (1 mismatch) HKHN yapıldı. Ünitimizde doku grubu tam uyumlu kardeş nakli dışında nakil zorunlu kalınmadıkça tercih edilmedi. Bu nedenle doku grubu uyumsuz hasta sayısı yok denecek kadar azdır. Ayrıca akraba dışı vericilerden nakil, yeterince gönüllü verici olmaması nedeni ile ulusal verici havuzundan doku grubu tam uyumlu aday bulunma ihtimali oldukça düşüktür.

Allogeneik nakil olgularında maksimum yaş 52 iken, otolog olgularda 72 idi. Allogeneik nakillerde genellikle uluslararası kabul gören nakil yaşı üst sınırı 40-45, otolog olgularda 60-65 dir. Hastaların performans durumu iyi ise bazı merkezler yaş sınırını daha yukarılarda kabul edebilmektedir. Bu nedenle olgularımızda performans durumu iyi olan, biyolojik yaşı daha genç olan hastalar

için geleneksel yaş sınırları dikkate alınmadı. Buna rağmen nakik tipleri göz önüne alındığında olgularımızın ortanca yaşları genel nakil yaş sınırları içinde kalmaktadır.

Ünitemizde toplam 95 nakil yapılmıştır. Bu nakillerin 8 i aynı olguya ikincil nakil şeklindedir. 87 olgunun tanıları açısından değerlendirildiğinde, AA'lı 1 olgu (%1), MPH'lı 1 olgu (%1), SOT'lü 1 olgu (%1), KML'li 6 olgu(%7), NHL'li 10 olgu (%11), ALL'li 12 olgu (%14), HL'lı 13 olgu (%15), AML'li 17 olgu (%20), MM'lu 26 olgu (%30) dan meydana gelmekteydi. Çift nakil yapılan 8 olgunun 6 sı MM, 1 i NHL, 1 i de HL idi. HL ve NHL olgularının ilk nakli otolog ikinci nakli ise mini allo olarak yapıldı. MM olgularının ise 5 olguya ardışık otolog 1 olguya ise ilk nakil otolog ikinci nakil mini allo olarak yapıldı. Multiple myelom için ardışık otolog nakil yapılmasının sebebi; yapılan survey analizleri neticesinde ardışık otolog yapılmasının sonuçlarının tek otolog nakle göre daha iyi olmasıdır(41). Bir myelom olgusuna mini allo ikincil nakil olarak yapıldı. Bu olguda min allo nakil tercih edilmesinin sebebi kemorefrakter olması ve adoptif immunoterapiden yararlanmak istememizdir. Diğer olguların ise erken nüks veya kemorefrakterlik nedeni ile ikincil nakilleri mini allo şeklinde yapıldı.

Allogeneik olgularımızın büyük çoğunluğunu akut lösemiler oluştururken, otolog olgularımızın çoğunu HL, MM, NHL oluşturmaktadır. Bunun sebebi otolog naklin akut lösemi olgularında kemoterapiye üstünlüğünün gösterilememiş olmasıdır. İki akut lösemiye otolog nakil yapılma sebebi ise yüksek doz ARA-C ye bağlı serebellar sendrom gelişmesidir. Tedaviye ARA-C ile devam edilememesi nedeni ile otolog nakil yapıldı. HL, NHL, MM olgularında mini allo yapılmasının sebebi; erken relaps olgularda standart kemoterapiye üstünlük göstermesi ve kemorefrakter olgularda ekstra adoptif immunoterapi etkisinden faydalanmak istenmesidir. Nakillerimizi EBMT 2003 verileri ile karşılaştırdığımızda allogeneik nakilde ilk üç sırayı AML, ALL, KML alırken; otolog olgularda ise MM, NHL, HH yer almaktadır. Bu sıralama göz önüne alındığında allogeneik olgularımız paralellik gösterirken otolog nakillerde HH lı olgular NHL nin sayı olarak önüne geçmektedir. Bunun sebebi primer refrakter nodüler sklerozan tip HH olgu sayısının fazla olmasıdır.

Mayıs 1998 de başladığımız nakil uygulamalarında, yıllara göre nakil olgularının nakil türüne göre dağılımına baktığımızda ilk nonmiyeoloablatif nakillere 2000 yılında başladığımız anlaşılmaktadır. 2002 yılından itibaren ise otolog nakillerimizde bir artış mevcuttur. Bunun sebebi o dönemden sonra multiple myelomalı olgularda total terapi programına başlanmış olması ve uygun olguları otolog nakil almamızdır.

Olgularımızda donör mobilizasyonunda kök hücre toplama gününün belirlenmesinde CD34 sayımı esas olarak alınmıştır. Bulgularda verilen kök hücre miktarları alıcıya verilmeden önceki canlılık ölçümleri yapıldıktan sonraki net miktarlardır. Bu nedenle otolog nakilde görülen $0.44 \times 10^6/\text{kg}$ C34 miktarı canlılık oranı çözüldükten sonra %10 gelen bir olguya aitti ve bu olgu engraftman yetersizliği nedeni ile kaybedildi.

KİT türleri ile engraftman süreleri karşılaştırıldığında hem nötrofil hemde trombosit engraftman süresi en erken otolog nakillerde gözlemlendi. Otolog nakillerde nötrofil ve trombosit engraftmanı sırası ile ortalama 10 ve 11. günlerde gerçekleşirken allogeneik nakilde nötrofil ve trombosit engraftmanı sırası ile 15 ve 17. günlerde, mini allo nakillerde sırası ile 15 ve 16. günlerde gerçekleşti.

Nakil tipine göre bakıldığında, allogeneik HKHN grubunda BUCY, otolog HKHN grubunda ise MEL en sık kullanılan hazırlama rejimi oldu. Bunun yanında BEAM özellikle HH ve NHL da sık kullanılan bir rejimdi. BCNU ve intravenöz form MEL yurtdışından getirilen pahalı ilaçlar olduğu için maddi imkanı olmayan ve sosyal güvencesi karşılamayan HH ve NHL'lı hastalara miyeloablatif ICE protokolü uygulandı. TVI içeren rejimler sadece ALL olgularında uygulandı. TVI içeren rejimin az olmasının sebebi ise üniversitemiz bünyesinde TVI nın yapılmamasıdır. TVI yapılan olgularımız Hacettepe Üniversitesi'nde ışın tedavisini aldıktan sonra uçak yolculuğundan sonra nakil ünitemize kabul edildi ve diğer prosedürler ünitemizde gerçekleştirildi. Hazırlama rejiminin bu şekildeki zorlukları nedeni ile hastalar tarafından da tercih edilen bir hazırlama rejimi değildi. Mini allo olgularımızda ise fludarabin ve/veya ATG içeren rejimler tercih edildi.

Kan ve kan ürünü replasmanı gereksinimi beklendiği gibi otolog nakillerde allogeneik nakillere göre daha az oldu.

Erken nakille ilişkili mortalite oranlarımız allogeneik nakiller için %24 bulunmuştur. Bu oran tüm erken ve ileri hastalık gruplarını kapsamaktadır. IBMTR nin verilerine (2001-2002) bakıldığında, erken lösemi grubunda % 10-15, ileri lösemi olgularında %20-30 bulunmuştur. Bizim verilerimiz her iki hastalık grubunu da içerdiğinden %24 mortalite oranımız kabul edilebilir görülmektedir. Otolog erken mortalite oranımız verilerimiz %7 olup aynı dönem IBMTR verileri ile uyumludur. Mini allo olgularımızdaki nakille ilişkili mortalite oranımız %46 idi. Literatür (42) ile karşılaştırıldığında genel mini allo mortalitesi %32 olarak verilmektedir. Bizim mortalite oranımız bu değerin üzerindedir. Yüksek olmasının nedeni olguların çoğunun 'salvage' amaçlı, performans durumu düşük, bir kısmı da kemosensitif olmayan olgulardan oluşmasıdır.

Allogeneik nakil yapılan olgularımız survey analizine göre değerlendirildiğinde 24 aylık genel sağkalım salvage olmayan olgularda %59 olarak bulundu. Bacigalupo ve arkadaşları (43)nın allogeneik olgularla yaptıkları çok merkezli çalışmada 24 aylık genel sağkalım ilk remisyondan sonra %72, ikinci remisyondan sonra %45; relaps olgularda ise %21 olarak bulunmuştur. Bizim olgu grubumuz ise allo, mini allo olgulardan oluşmaktadır. Ancak olgu sayısının az olması nedeni ile risk gruplarına ayrılmamıştır. Bu oranlar bizim oranlarımızla karşılaştırıldığında literatürle paralellik göstermektedir.

Olgular genel olarak 'salvage' ve salvage olmayan olarak ele alındığında ise aradaki sağkalım farkı istatistik olarak anlamlı bulunmuştur. 'Salvage' amaçlı yapılan olguların hiçbiri 24 aydan daha uzun yaşamamıştır.

Olguları kendi içinde hastalıklarına göre ayırdığımızda ALL, AML, KML'li allogeneik nakil yapılan hastalarda en uzun genel sağkalım avantajı sırasıyla en iyi KML de, sonra AML ve en kötü ALL de tespit edilmiştir. ALL nin kötü seyretmesinin nedeni ise muhtemelen olguların %80 ini Philadelphia pozitif ALL lerin oluşturmasıdır. MM, HH, NHL li otolog yapılan olgularda ise en uzun genel sağkalım avantajı MM da bulunmuştur. MM u NHL izlemektedir. HH'da genel sağkalımın en kötü olmasının nedeni ise nakle alınan olguların çoğunun kemorefrakter olmasıdır.

Genel sağkalıma etki eden faktörleri değerlendirmek için univariate analize alınan parametreler içinde yaşı (sınırdı), tanı, radyoterapi durumu (sınırdı), nötrofil engraftman süresi, trombosit engraftman süresi, KİT türü ve hazırlama rejimi anlamlı bulunmuştur. Cinsiyet, tanı ile KİT arası geçen süre, CD34, MNC, CD3, CD4, CD8 açısından anlamsız bulunmuştur.

Univariate analizde elde edilen anlamlı veriler multivariate analize alındığında, sadece trombosit engraftman süresi diğerlerinden bağımsız olarak anlamlı bulundu. Literatürde böylesi bir multivariate analiz verisine rastlanmadı.

Tüm olguların ortanca trombosit engraftmanı 12 gün olarak hesaplandı. Olgular 12 gün ve daha kısa sürede engraftman olanlar ile 12 günden sonra engraftman olanlar şeklinde iki gruba ayrılarak genel sağkalım analizine alındığında iki grup arasında istatistik olarak anlamlı bir fark bulundu ($p:0.001$).

ÖZET

Hematopoetik kök hücre nakli hematolojide malign ve benign hastalıklarda tedavi edici rolü olan alternatif bir tedavi yöntemidir. Yapılan aferez işlemlerinde uygun mobilizasyon rejimlerini kullanıyorsanız periferik kan uygun bir kök hücre kaynağıdır.

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı periferik kök hücre nakli ünitemizde, HKHN amacı ile mayıs 98 ile şubat 2005 tarihleri arasında yatırılan 95 nakil olgusunun 54'üne (%53) otolog ve 41'ine de (%47) allogeneik nakil yapıldı. Allogeneik HKHN yapılan 41 hastaların 28'ine (%68) miyeloablatif 13'üne (%32) nonmiyeloablatif (mini-allo) nakil yapıldı. Hastaların 59'u (%62) erkek, 36'ı (%38) idi.

87 olgunun tanıları açısından değerlendirildiğinde, AA'lı 1 olgu (%1), MPH'lı 1 olgu (%1), SOT'lü 1 olgu (%1), KML'li 6 olgu (%7), NHL'li 10 olgu (%11), ALL'li 12 olgu (%14), HL'li 13 olgu (%15), AML'li 17 olgu (%20), MM'li 26 olgu (%30) dan meydana gelmekteydi.

Akut lösemiler ve KML için allogeneik nakil; HH, NHL, MM için otolog nakil en sık kullanılan nakil tercihleri olmaya devam etmektedir.

Erken nakil ile ilişkili (nakilden sonraki ilk 100 gün) mortalite , allogeneik olgularda %24, otolog olgularda %7 , mini allo olgularda ise %46 oranında bulundu

Nakil yaşı için verilen sınırlar son yıllarda yükseltilme eğilimindedir. Hastalığın durumu ve hastanın performansına bakılarak üst sınırlar yukarıya çekilebilmektedir.

Akut GVHH halen önemli nakil ile ilişkili mortalite nedeni olarak kendini göstermektedir.

'Salvage' amaçlı yapılan olgularda genel sağkalım belirgin olarak düşüktür.

Genel sağkalıma etki eden faktörleri değerlendirmek için univariate analize alınan parametreler içinde yaş(sınırdaki), tanı, radyoterapi durumu (sınırdaki), nötrofil engraftman süresi, trombosit engraftman süresi, KİT türü ve hazırlama rejimi

anlamalı bulunmuştur. Cinsiyet, tanı ile KİT arası geçen süre, CD34, MNC, CD3, CD4, CD8 açısından anlamsız bulunmuştur.

Trombosit engrafmanı multivariate analizde diğerlerinden bağımsız olarak genel sağkalımı etkileyen tek başına bir faktör olarak bulunmuştur. Elimizdeki bu veri daha önce literatürde belirtilmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Munker R, Hiller E, Paquette R. Modern Hematology. In: Transplantation of stem cells from bone marrow and blood. Humana Press, New Jersey, pp. 43-60: 2000
2. Dinçol G. Klinik Hematoloji. İçinde: Atamer T: Kemik iliği transplantasyonu. Nobel Tıp kitabevi, İstanbul, S.329-346: 2003
3. Mazza JJ. Manual of Clinical Hematology. In: Lazarus HM: Autologous and allogeneic transplantation procedures for hematologic malignancies. Lippincott Williams Wilkins company, Philadelphia, pp. 399-410: 2002
4. Korbling M, Anderlini P: Peripheral blood stem cell versus bone marrow allotransplantation: does the source of hematopoietic stem cells matter? Blood. Nov 15;98(10):2900-2908. 2001
5. McCarthy NJ, Bishop MR. Nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation: early promise and limitations. Oncologist. 5(6):487-496. 2000
6. Thomas ED, Blume KG: Historical markers in the development of allogeneic hematopoietic cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 5: 341-346, 1999.
7. Deeg HJ. Introduction. In: Deeg HJ, Klingemann HG, Phillips GL (eds): A guide to Bone Marrow Transplantation, 2nd edition, Berlin, Springer-Verlag, pp 1-4. 1992
8. Thomas ED, Storb R, Clift RA et al: Bone-marrow transplantation. N Engl J Med 292: 895-902, 1975.
9. Appelbaum FR, Herzig GP, Ziegler JL, Graw RG, Levine AS, Deisseroth AB: Successful engraftment of cryopreserved autologous bone marrow in patients with malignant lymphoma. Blood 52: 85-95, 1978.
10. Powles RL, Clink HM, Spence D et al: Cyclosporin A to prevent graft-versus-host disease in man after allogeneic bone-marrow transplantation. Lancet 1: 327-329, 1980.
11. Korbling M, Burke P, Braine H, Elfenbein G, Santos G, Kaizer H: Successful engraftment of blood-derived normal hemopoietic stem cells in chronic myelogenous leukemia. Exp Hematol 9: 684-690, 1981.
12. Ogawa M: Differentiation and proliferation of hematopoietic stem cells. Blood 81: 2844-2853, 1993.

13. Deeg HJ, Klingemann HG, Phillips GL: Donor selection. In: Deeg HJ, Klingemann HG, Phillips GL (eds): A guide to Bone Marrow Transplantation, 2nd edition. Berlin, Springer-Verlag, pp 31-42. 1992
14. Armitage JO: Bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 330: 827-838, 1994.
15. Buckner CD, Clift RA, Sanders JE et al: Marrow harvesting from normal donors. *Blood* 64: 630-634, 1984.
16. Kessinger A, Armitage JO: Harvesting marrow for autologous transplantation from patients with malignancies. *Bone Marrow Transplant* 2: 15-18, 1987.
17. Hong DS, Deeg HJ: Hematopoietic stem cells: sources and applications. *Med Oncol* 11: 63-68, 1994.
18. Tanaka J, Kasai M, Imamura M, Asaka M: Clinical application of allogeneic peripheral blood stem cells transplantation. *Ann Hematol* 71: 265-269, 1995.
19. Kvalheim G, Smeland EB. Characterization of blood stem cells. In: Reiffers J, Goldman JM, Armitage JO (eds): *Blood Stem Cell Transplantation*. London, Martin Dunitz Ltd, pp 19-36. 1998
20. To LB, Haylock DN, Simmons PJ, Juttner CA: The biology and clinical uses of blood stem cells. *Blood* 89: 2233-2258, 1997.
21. Gluckman E, Broxmeyer HE, Auerbach AD et al: Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA identical sibling. *N Engl J Med* 321: 1174-1178, 1989.
22. Bensinger WI: Preoperative regimens.. In: Thomas ED, Blume KG, Forman SJ (eds): *Hematopoietic Cell transplantation*. 2nd edition. Boston, Blackwell Science, pp 129. 1999
23. McCarthy NJ, Bishop MR: Nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation: early promise and limitations. *The Oncologist* 5: 487-496, 2000.
24. Cooper DL, Seropian S, Childs RW: Autologous and allogeneic stem cell transplant. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg, SA (eds): *Cancer: Principles and practice of oncology*, 6th edition. Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins; pp 2773-2798. 2001
25. Tarbell NJ, Amato DA, Down JD et al: Fractionation and dose rate effects in mice: a model for bone marrow transplantation in man. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 13: 1065-1069, 1987.
26. Thomas ED, Clift RA, Hersman J et al: Marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukaemia in first remission using fractionated or single-dose irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 8: 817-821, 1982.

27. Borg M, Hughes T, Horvath N, Rice M, Thomas AC: Renal toxicity after total body irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54: 1165-1173, 2002.
28. Phillips GL, Wolff SN, Herzig RH et al: Treatment of progressive Hodgkin's disease with intensive chemo-radiotherapy and autologous bone marrow transplantation. *Blood* 73: 286-291, 1989.
29. Thomas O, Mahe M, Campion L et al: Long-term complications of total body irradiation in adults. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 49: 125-131, 2001.
30. Pettengell R: Haematopoietic recovery following transplantation. In: Reiffers J, Goldman JM, Armitage JO (eds): *Blood Stem Cell Transplantation*. London, Martin Dunitz Ltd, pp 157-170. 1998
31. Dykewicz CA: Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 33: 139-144, 2001.
32. Lennard AL, Jackson GH: Stem cell transplantation. *BMJ* 321: 433-437, 2000.
33. Sokos DR, Berger M, Lazarus HM: Intravenous immunoglobulin: appropriate indications and uses in hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 8: 117-130, 2002.
34. Ljungman P: Prevention and treatment of viral infections in stem cell transplant recipients. *Br J Haematol* 118: 44-57, 2002.
35. Ljungman P, de La Camara R, Milpied N et al: Randomized study of valacyclovir as prophylaxis against cytomegalovirus reactivation in recipients of allogeneic bone marrow transplants. *Blood* 99: 3050-3056, 2000.
36. Marr KA, Seidel K, Slavin MA et al: Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-related death in allogeneic marrow transplant recipients: long term follow-up of a randomized, placebo-controlled trial. *Blood* 96: 2055-2061, 2000.
37. Storb R, Deeg HJ, Whitehead J et al: Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukemia. *N Eng J Med* 314: 729-735, 1986.
38. Powles R, Mehta J, Kulkarni S et al: Allogeneic blood and bone-marrow stem cell transplantation in haematological malignant diseases: a randomised trial. *Lancet* 355: 1231-1237, 2000.
39. Deeg HJ. Acute Graft-Versus-Host Disease (GVHD) In: Deeg HJ, Klingemann HG, Phillips GL (eds): *A guide to Bone Marrow Transplantation*. 2nd edition. Berlin, Springer-Verlag, pp 121-141. 1992

40. Weisdorf DJ: Complications After Stem Cell Transplantation. In.Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, et all, (eds): Hematology: Basic Principles and Practice. 3rd edition, Newyork, Churchill Livingstone, pp 1715-1729. 2000
41. Attal M. Harouseau JL, Falcon T, et all. A prospective randomised trial of single versus double autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. N Engl J Med 349:2495-2502: 2003
42. Djulbegovic B, Seidenfeld J, Bonnell C. et all, Nonmyeloablative allogeneic stem-cell transplantation for hematologic malignancies: A systematic review Cancer Control, vol 10. no:1 pp:17-41, 2003
43. Bacigalupo A, Sormani MP. et all. Reducing transplant-related mortality after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Haematologica 89:1238-1247: 2004