



**ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ  
HASTALARDA KOMORBİDİTE İNDEKSLERİNİN [HEMATOPOIETIC CELL  
TRANSPLANTATION – COMORBIDITY INDEX (HCT-CI), FLEXIBLE  
HEMATOPOIETIC CELL TRANSPLANTATION – COMORBIDITY INDEX  
(FLEXIBLE HCT-CI), PRETRANSPLANT ASSESMENT OF MORTALITY SCORE  
(PAM SCORE), CHARLSON COMORBIDITY INDEX (CCI)] 2 YILLIK SAĞKALIM  
ÜZERİNE PREDİKTİF DEĞERLERİNİN BİRBİRLERİYLE  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Fatih YAMAN**

**UZMANLIK TEZİ**

**BURSA – 2017**



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ  
HASTALARDA KOMORBİDİTE İNDEKSLERİNİN [HEMATOPOIETIC CELL  
TRANSPLANTATION – COMORBIDITY INDEX (HCT-CI), FLEXIBLE  
HEMATOPOIETIC CELL TRANSPLANTATION – COMORBIDITY INDEX  
(FLEXIBLE HCT-CI), PRETRANSPLANT ASSESMENT OF MORTALITY SCORE  
(PAM SCORE), CHARLSON COMORBIDITY INDEX (CCI)] 2 YILLIK SAĞKALIM  
ÜZERİNE PREDİKTİF DEĞERLERİNİN BİRBİRLERİYLE  
KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Fatih YAMAN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Vildan ÖZKOCAMAN

BURSA – 2017

## İÇİNDEKİLER

Özet	ii
İngilizce Özet	iv
Giriş	1
Genel Bilgiler	1
Kök Hücre Kaynağı Seçimi	5
Hematopoetik Kök Hücre Nakli	6
Hematopoetik Kök Hücre Naklinin Amacı	13
Hematopoetik Kök Hücre Nakli Uygulanan Hastalıklar	13
Hematopoetik Kök Hücre Toplanması ve İşlenmesi	13
Kök Hücrelerin Mobilizasyon Teknikleri	15
Hazırlama Rejimleri	16
Kök Hücrenin Alıcıya Verilmesi	19
Nakil Öncesi Değerlendirme	19
Komorbidite İndeksleri	24
Gereç ve Yöntem	29
Bulgular	31
Tartışma ve Sonuç	41
Kaynaklar	48
Teşekkür	60
Özgeçmiş	61

## ÖZET

Hematopoetik kök hücre naklindeki gelişmeler bu işlemin daha yaygın ve başarılı bir şekilde uygulanmasını sağlamıştır. Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) lösemi, lenfoma, multipl miyelom gibi malign hematolojik hastalıkların yanında aplastik anemi, bazı solid tümörler, gibi birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. HKHN ile önemli bir oranda hastalık kontrolü ve kür sağlama başarısı yakalanmıştır.

Hematopoetik kök hücre (HKH); kemik iliğinde, bebek kordon kanında, periferik kanda bulunan kan hücrelerine dönüşebilen kök hücreleridir. HKHN kemik iliği veya periferik kandan HKH'lerin toplanması ve hastaya infüzyon yolu ile verilmesi işlemidir. Allojenik HKHN (AHKHN) bir vericiden alıcıya kök hücrelerin transfer edilmesi, otolog HKHN (OHKHN) ise hastanın kendi hücrelerinin infüzyonla kendine verilmesi işlemidir.

HKHN birçok ciddi hastalık için kür sansı sağlayan tek tedavi yöntemi olmasına karşın önemli oranda mortalite ve morbiditeyi de beraberinde taşımaktadır. Hastalık evresi, yaşı, HLA uyumu, alıcı ve verici arasındaki cinsiyet uyumu, komorbid hastalıklar nakil ilişkili komplikasyon ve mortaliteyi belirlemektedir.

HKHN sonrası prognozu öngörmek amacıyla çeşitli komorbidite indeksleri kullanılmaktadır. Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index (HCT-CI), Flexible Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index (Flexible HCT-CI), Pretransplant Assessment of Mortality score (PAM score), Charlson Comorbidity Index (CCI) bu komorbidite indekslerinden en sık kullanılanlarıdır.

Retrospektif olarak yapılan bu çalışmada hesaplanan komorbidite indekslerini karşılaştırılarak 2 yıllık hastaliksız sağkalım ve toplam sağkalımı öngörmeye prediktif değerlerini saptamayı amaçladık. Çalışmamızda komorbidite indekslerinin hastaliksız sağkalım ve toplam sağkalımı öngörmeye yetersiz olduğu görülmüştür ( $p>0,05$ ). Bu konuyla ilgili daha geniş hasta sayılarını içeren daha uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** hematopoetik kök hücre nakli, komorbidite indeksleri, hastaliksız sağkalım, toplam sağkalım.



## SUMMARY

### **COMPARISON OF PREDICTIVE VALUES OF 2-YEAR SURVIVAL OF COMORBID INDEXES [HEMATOPOIETIC CELL TRANSPLANTATION – COMORBIDITY INDEX (HCT-CI), FLEXIBLE HEMATOPOIETIC CELL TRANSPLANTATION – COMORBIDITY INDEX (FLEXIBLE HCT-CI), PRETRANSPLANT ASSESMENT OF MORTALITY SCORE (PAM SCORE), CHARLSON COMORBIDITY INDEX (CCI)] IN HEMATOLOGIC MALIGNANT PATIENTS WITH HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION**

Advances in hematopoietic stem cell transplantation has led this procedure to be applied more widely and successfully. Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is used in the treatment of many diseases such as aplastic anemia, some solid tumors, as well as malign hematologic disorders such as leukemia, lymphoma, and multiple myeloma. By HSCT, the success of remission and disease control has been achieved.

Hematopoietic stem cell (HSC) is the stem cell that is found in bone marrow, infant cord blood stem and peripheral blood, and capable of conversion to blood cells. HSCT is a process of collecting HSCs from bone marrow or peripheral blood and, delivering them via infusion to the patient. Allogeneic HSCT (Allo-HSCT) is the transfer of stem cells of donor to recipient, autologous HSCT (Auto-HSCT) is the process of self-infusion of the patient's own stem cells.

Although HSCT is the only treatment that provides cure for many serious diseases, it also carries significant mortality and morbidity. Disease stage, age, HLA compatibility, donor/recipient sex matching, comorbid conditions determine transplant related complication and mortality.

Various comorbidity indices are used to predict the prognosis after HSCT. Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index (HCT-CI), Flexible Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index (Flexible

HCT-CI), Pretransplant Assessment of Mortality score (PAM score), Charlson Comorbidity Index (CCI) are the most commonly used indices.

In this retrospective study, we aimed to determine the predictive values of 2-year disease-free survival and overall survival by comparing the calculated comorbidity indices. In our study, comorbidity indices were found to be insufficient to predict disease-free survival and overall survival ( $p>0.05$ ). There is a need for longer-term follow-up studies involving larger numbers of patient.

**Key words:** hematopoietic stem cell transplantation, comorbidity indices, disease free survival, overall survival.

# GİRİŞ

## 1. Genel Bilgiler

### 1.1. Kök Hücre ve Hematopoez

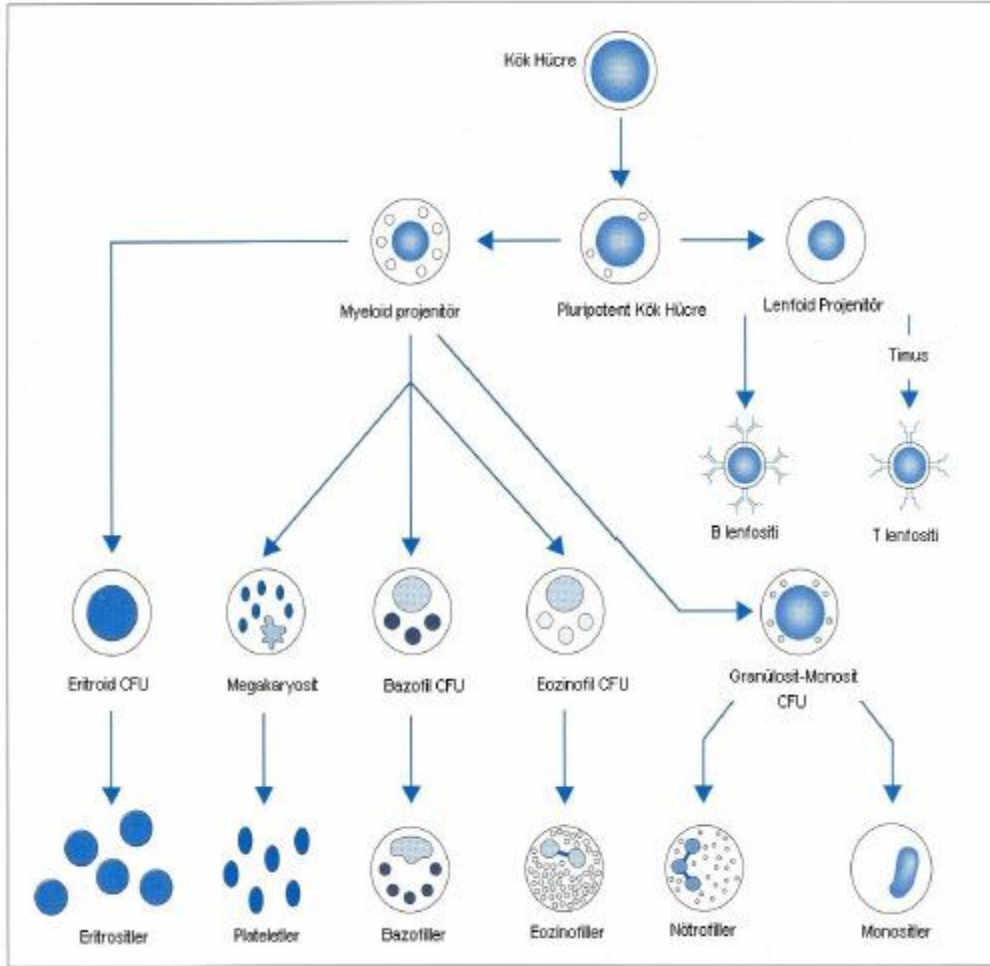
Kök hücreler, olgun hücrelerde bulunmayan gerektiği zaman kendini yenileyebilme ve köken aldığı dokulardan farklı her türlü vücut hücresine dönüşebilme özelliğine sahip hücrelerdir. Kemik iliği, vücutta özellikle yassı kemiklerin merkezinde bulunan yumuşak süngerimsi bir dokudur. Kemik iliği eritrosit, lökosit ve trombositlerden oluşan farklı kan hücrelerini üretmektedir. Bütün bu farklılaşmış kan hücreleri, kemik iliğinde bulunan bir öncü hücreden köken alır. İşte bu kan hücrelerinin hepsinin kaynağını oluşturan öncü hücreye hematopoetik kök hücre (HKH) adı verilir (1-3).

HKH'lerin büyük bir kısmı, köken aldığı hücreden farklı hücrelere dönüşmediği ve dolaşıma salınmadığı sürece kemik iliğinde bulunur. Kök hücreler kemik iliği toplamının %0,01-0,05'ini oluştururlar. Kan dolaşımında az sayıda da olsa HKH bulunur ve bu kök hücreler belli şartlar altında toplanıp vücut dışına alınabilir. Nakil amacıyla hücreleri vücut dışına almadan önce, kan dolaşımında bulunan HKH'lerin sayısını artıracak çeşitli teknikler geliştirilmiş bulunmaktadır (4,5).

Kök hücreler farklılaşma kapasitelerine göre totipotent, pluripotent ve multipotent olmak üzere üç sınıf altında toplanırlar. Fertilize olmuş yumurta totipotentdir ve kısıtlanmamış farklılaşma özelliğine sahiptir. Totipotent kök hücreler teorik olarak bir organizmayı oluşturma kapasitesine sahip hücrelerken, pluripotent hücreler endoderm, ektoderm, mezoderm germ dizilerine ait dokuları oluşturma kapasitesine sahiptir. Multipotent kök hücreler ise daha sınırlı sayıda hücre dizisine farklılaşırlar (6). Erişkin somatik kök hücreler multipotentdir ve belli bir doku veya organın doku homeostazının devamlılığını sağlamak, hasarlı dokuyu onararak strese yanıt vermek bunların fizyolojik işlevleridir (7).



Eriskin kök hücrelerin en iyi bilineni pluripotent özellikteki hematopoetik kök hücrelerdir. HKH'ler benzerlerini yaparak devamlılığı sürdürürken aynı zamanda diğer hücelere farklılaşmak suretiyle miyeloid-lenfoid serileri oluşturacak olan multipotent progenitör öncü hücreleri meydana getirirler. HKH bu süreçte çeşitli büyüme faktörlerinin ve sitokinlerin kontrolü altındadır (8). Kemik iliğinde bulunan bu hücreler pluripotent özellikte olup eritrosit, nötrofil, bazofil, B ve T lenfositler, monosit/makrofajlar, eozinofil, mast hücreleri, trombositler ve dendritik hücreleri gibi hücrelerin fonksiyonel hücre yapılarını oluşturabilirler (Şekil 1).



**Şekil-1:** Periferik kan hücrelerinin hematopoetik kök hücrelerden gelişimi (9)

Kemik iliği hücrelerinin yaklaşık %0,1'ini oluşturan (8) HKH'ler morfolojik olarak normal görünümlü lenfositlere benzerler ve onlardan ayırt

edilemezler. HKH'yi tanımlamada kullanılan en iyi belirleyici, bir yüzey antijeni olan CD34'dür (10).

## **1.2. Hematopoetik Organlar**

Embriyogenez esnasında ilk hematopoez gestasyonun 6–8. haftasında vitellüs kesesinde başlar. Daha sonra aort-gonad-mezonefroz bölgesi, plasenta, fetal karaciğer, timüs, dalak ve kemik iliği olmak üzere birçok anatomik bölgede devam eder. Embriyonik dönemde oluşan HKH'ler kemik iliği gelişip kök hücre fonksiyonları için gereken çevreyi sağlayana kadar bu bölgeler arasında göç ederler. Doğumdan sonraki dönemde kemik iliği normal şartlarda tek hematopoez organıdır (11,12).

## **1.3. Hematopoetik Kök Hücre Kaynakları**

### **1.3.1. Kemik İliği**

Kemik iliği, özellikle yassı kemiklerde daha belirgin olmak üzere kemiklerin içerisindeki süngerimsi dokudur (13). Kemik iliği heterojen yapıda HKH gruplarından oluşur. Standart olarak kök hücre nakli herhangi bir işleme tabi tutulmamış diğer hücrelerle karışık halde bulunan kemik iliği kök hücrelerinin verilmesi ile gerçekleştirilmektedir. Tam bir kemik iliği hücre süspansiyonu ile HKHN için  $0,4-1,2 \times 10^8$  mononükleer hücre/kg gerekmektedir (14).

Ancak en uygun miktar  $2-4 \times 10^8$  hücre/kg çekirdekli kemik iliği hücresi kullanımımıdır. Kemik iliği kaynaklı kök hücreler; genel anestezi altında iliak kemikten kemik iliği aspirasyonu ile elde edilir (15). Ameliyathane şartlarında elde edilen bu hücreler sayıca periferik kan kaynaklı kök hücrelere göre oldukça fazladır. Tüm kemik iliğini içeren bir HKHN daha düşük oranda Graft Versus Host Hastalığı (GVHH) ile ilişkili olmasına rağmen hücre toplama işlemi zahmetlidir. İşlemin ameliyathane şartlarında yapılması ve vericinin anestezi alması gerekir. Aferez yöntemlerinin gelişmesi ve günümüzde periferik kandan kök hücre toplanmasının kolaylaşması ile önemi azalmıştır (16).

### **1.3.2. Periferik Kan**

Periferik kan, kemik iliğine göre daha kolay ulaşılabilir olmasına rağmen periferik kanda herhangi bir anda dolaşan kararlı durumdaki

progenitör hücre sayısının güvenli bir nakil için gereken miktardan ortalama 100 kat kadar daha azdır (17). Ancak granülosit stimule edici faktör (G-CSF)'li mobilizasyon protokolleriyle lökoferez yapılarak toplanan kök hücre sayısı nakil için yeterlidir (18,19). Kök hücre toplanmasının hastaneye yatmayı ve anesteziye maruz kalmayı gerektirmemesi, periferik kanın malign hücre içermesi olasılığının daha az olması, yüksek sayıda kök hücrenin toplanabilmesi ve miyeloablative tedaviden sonra periferik kök hücre (PKH) naklinde daha kısa süreli sitopeni olması periferik kök hücrelerinin kemik iliği kök hücrelerine kıyasla avantajları arasındadır. HKH'lerin hareketlendirilmesi için çeşitli faktörlere ihtiyaç duyulması ve bunların yan etki profilleri ile PKH paketinin daha fazla sayıda T lenfosit içermesi nedeniyle alıcıda GVHH görülme oranındaki artış PKH'nin dezavantajlarıdır (20).

### **1.3.3. Umbilikal Kord Kanı**

Göbek kordon kanı da %0,2-2 oranında kemik iliği kök hücreleri bulunur. Kordon kanının günümüzdeki en önemli kullanım alanı nakil ihtiyacı olup, verici bulunamayan veya Human Lökosit Antijeni (HLA) uyumsuzluğu olan hastalarda akraba dışı nakillerdeki kullanımınıdır. Göbek kordonunun immun hücreleri olgunlaşmamış olduğu için alıcılar tarafından HLA farklılığı daha iyi tolere edilebilir ve 6 antijen üzerinden 1-2 antijen uyumsuzluk durumlarında da başarılı ve kalıcı engraftman elde edilebilir (21).

Eğer hastanın birincil hastalığı acil nakil gerektirmiyorsa ve/veya hastanın HLA tipi çok nadir görülen özelliklere sahip değilse tam uyumlu vericilerin bulunması öncelikli olarak tercih edilir. Uygun vericisi 3-6 ay içerisinde bulunamayan vakalarda 1 veya 2, hatta 3 antijen uyumsuz kordon kanı seçeneği araştırılmalıdır (22). Kordon kanı nakillerinde GVHH daha az oranda görülmektedir. Verici için herhangi bir risk teşkil etmemesi ve çok düşük enfeksiyon hastalığı taşıma riski, kordon kanı kök hücre naklinin avantajları arasındadır (23). Tek bir vericiden toplanabilen kan miktarının sınırlı olması, toplama işleminin sadece bir kez yapılabilmesi ve hücreler toplandıktan sonra kriyoprezervasyon yapacak bir laboratuvara ihtiyaç duyulması kordon kanı kök hücre nakil uygulamalarının dezavantajlarını oluşturur.

### **1.3.4. Fetal Kaynaklı Hematopoetik Kök Hücreler**

Fetal mezankimal kök hücrelerin kaynağı olarak, kemik iliği, böbrek, fetal kan, karaciğer, dalak, pankreas, akciğer ve son zamanlarda da epitelyal membran ve amniyotik sıvı hücreleri gösterilmiştir. En fazla fetal karaciğerde olmak üzere 1/3500 oranında kök hücre olduğu tahmin edilmektedir (24,25). Fetüs karaciğeri gebeliğin 2. ve 7. ayları arasında fizyolojik olarak fetal hematopoetik dokunun yerleşim yeridir.

## **2. Kök Hücre Kaynağı Seçimi**

Kök hücre kaynağı seçiminde en önemli konulardan biri verici ve alıcı güvenliğidir. Vericinin genel anestezi alması sakıncalı ise kemik iliği kök hücre kaynağı olarak kullanılmamalıdır. Vericiden kök hücre nakli ile alıcıya enfeksiyonların, konjenital, malign ya da otoimmün akkiz hastalıkların geçmemesinin sağlanması diğer önemli bir faktördür. Kullanıldıkları endikasyona ve vericinin yaşına, merkezden merkeze değişmekle birlikte farklı kök hücre kaynaklarından nakil ile benzer klinik neticeler elde edilmektedir. Genellikle çocuklarda kemik iliği tercih edilirken, yetişkinlerde kemik iliği veya periferik HKH kullanılır.

PKH nakilleri kemik iliği nakline göre daha fazla kronik GVHH ve daha düşük nüks ile ilişkilidir (26). PKH'leri daha hızlı engrafman kinetiği ve elde edilme kolaylığı nedeniyle kök hücre kaynağı olarak geniş oranda kemik iliğinin yerini almıştır. Kök hücre kaynağı seçimi 1990'larda kemik iliği lehine iken 1995 sonrasında yeni açılan merkezlerin de periferik kök hücrelerini tercih etmesi ile PKH kullanımında hızlı bir artış gözlenmiştir. PKH kullanımı 2000 yılında %50'yi aşmıştır ve bu artış eğilimi devam etmektedir. Avrupa Kan ve Kemik İliği Çalışma Grubu (EBMT) 2006 yılı AHKHN'de PKH kullanımını %70 olarak açıklamıştır. Ülkemizde 2008 sonu itibariyle PKH kullanımı %77'dir (27).

Kordon kanının günümüzdeki en önemli kullanım alanı akraba dışı nakillerdeki kullanımıdır. Kordon kanı immün hücrelerinin özellikleri kordon kanı nakillerinde alıcı verici arasında 6 antijen üzerinden 1-2 antijen

uyumsuzluk durumlarında da başarılı ve kalıcı engrafmanın elde edilmesini sağlamıştır. Bu sayede İnsan Lökosit Antijenleri (HLA) tam uygun vericisi olmayan nadir görülen doku gruplarına sahip olgularda naklin gerçekleştirilmesine olanak sağlamaktadır (22).

### **3. Hematopoetik Kök Hücre Nakli**

#### **3.1. Tarihçe**

HKHN uygulaması yüksek doz kemoterapi veya radyoterapi ile normal kemik iliği hücreleri ve bazen mevcut kanser hücrelerinin yok edildikten sonra daha önce elde edilen sağlıklı HKH'lerinin nakledilmesi işlemi ile gerçekleştirilir. Nakledilecek kök hücreler kemik iliği, göbek kordon kanı veya periferik kandan elde edilebilir. Nakledilen HKH'ler, kemik iliğinde hematopoezi yeniden inşa ederler (28). HKH'lerin verici kaynaklı hematopoezi başlatması başarılı bir nakil olarak kabul edilir.

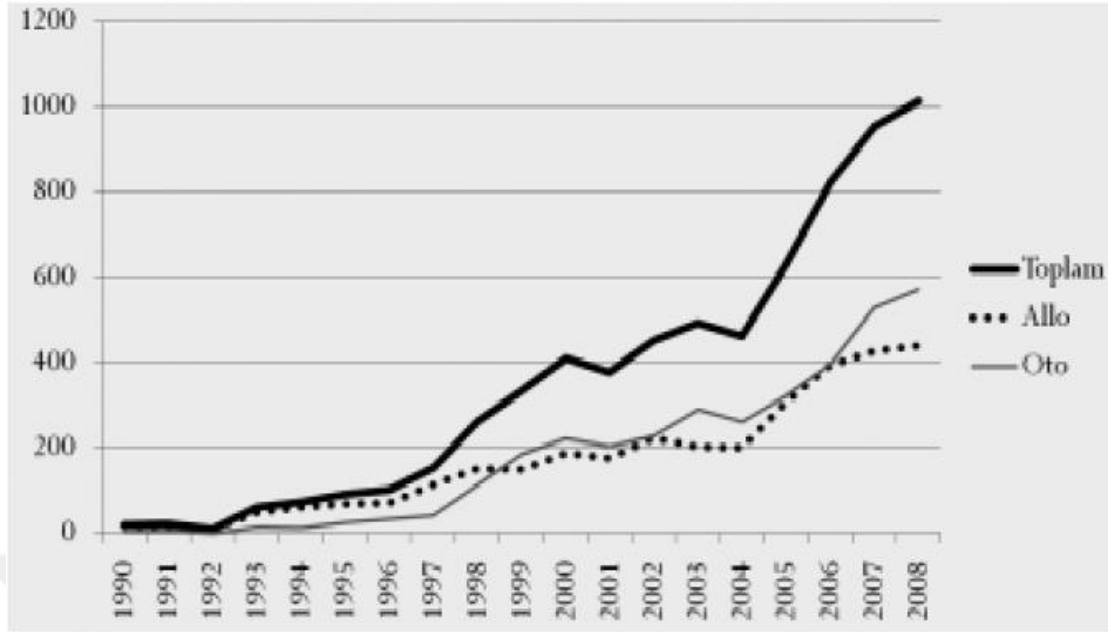
İlk HKHN uygulaması, 1881'de Brown-Sequard ve d'Arsonaval tarafından kemik iliği yetersizliği olan bir hastaya kemik iliğinin oral yolla verilmesi ile gerçekleştirilmiştir. 1939'da Osgood kemik iliğini intravenöz, 1944'de Bernard intramedüller yolla uygulamıştır. Hayvan deneyleri ile 1950'lerde kök hücrenin hematopoezdeki yeri ve transfer edilebilirliği gösterilmiştir (29). Jacopson ve arkadaşları 1949 yılında dalağı radyasyondan korunan farelerin yaşayabildiğini göstermişlerdir. Sonra dalaktan elde ettikleri hücreleri intraperitoneal olarak enjekte etmişler ve aynı etkiyi sağladıklarını belirtmişlerdir. Lorenz ve arkadaşları aynı etkiyi kemik iliği hücrelerini enjekte ederek sağlamayı başarmışlardır (30). Barnes ve arkadaşları 1956 yılında letal ışınlama ile lösemi oluşturulmuş farelere kemik iliği transplantasyonu yapmışlardır. Thomas ve Ferrebee 1957'de radyoterapi ile tedavi edilmiş 6 hematolojik malign hastaya sağlıklı kemik iliğinin intravenöz (iv) infüzyonunu gerçekleştirmişlerdir (30). Dausset'in 1965'de HLA doku sistemlerini tarif etmesiyle AHKHN'de yeni bir dönem açılmıştır (30). Rapor edilen ilk başarılı AHKHN 1965 yılında bir akut lenfoblastik

lösemi (ALL) hastasına yapılmış olup hasta nakilden 20 ay sonra nüks ALL nedeniyle kaybedilmiştir (31).

Klinik olarak ilk periferik HKHN 1979 yılında tek yumurta ikizleri arasında Kaliforniya Üniversitesi'nde uygulanmıştır. Granülosit stimule edici faktör (G-CSF) kullanılarak 1988 yılında mobilize edilmiş kök hücre nakli uygulanmıştır. Bu çalışmalarda G-CSF ve granülosit-makrofaj koloni stimule edici faktör (GM-CSF) kullanılarak periferik kandaki kök hücre miktarının 60-100 kat daha artırılabilceği gösterilmiştir (32).

Türkiye'de ilk allojenik kemik iliği nakli 1978'de Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Prof. Dr. Korkut Özerkan, ilk otolog kemik iliği nakli 1984 yılında Prof. Dr. Önder Berk ve ekibi tarafından Gülhane Askeri Tıp Akademisi'nde, ilk otolog periferik kan HKHN ise 1992 yılında uygulanmıştır (22,33). İlk allojenik periferik KHN de 1993 yılında Ankara Üniversitesi İbn-i Sina Hastanesi'nde yapılmıştır (34).

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı Kemik iliği Nakil Ünitesinde ilk otolog HKHN Ağustos 2009'da multipl myelom tanılı bir hastaya yapılmıştır. Ünitimizde yapılan otolog ve allojenik toplam nakil sayısı Ağustos 2016'da 250 olmuştur. Dünyada ve ülkemizde HKHN her yıl giderek artan sıklıkta yapılmaktadır (Şekil-2).



**Şekil-2:** Ülkemizde yıllara göre nakil sayıları (27)

### 3.2. Tanım ve tipleri

HKH ya da kemik iliği nakli; kemik iliği hastalıkları, lenfomalar, otoimmün, kalıtsal, metabolik hastalıklar, hemoglobinoopatiler ve çeşitli solid organ tümörleri gibi hastalıkların varlığında, hastaların doku grubu uyumlu kişilerden ya da kendisinden kök hücrelerin toplanıp, hazırlama rejimini takiben hastaya verilmesi işlemidir. Singenik HKHN, otolog HKHN ve allojenik HKHN olmak üzere 3'e ayrılır. (35,36)

#### 3.2.1. Singenik Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Genetik olarak tam uyumlu bireyler (tek yumurta ikizleri) arasında yapılır. Yaklaşık olarak tüm nakillerin %1'ini oluşturur. Bu nakilde tüm genetik özellikler ve HLA antijenleri aynıdır (37).

#### 3.2.2. Otolog Hematopoetik Kök Hücre Nakli

OHKHN'de, nakledilecek HKH'ler hastanın bizzat kendinden temin edilir. Otolog kök hücre nakli hematolojik hastalıklar (multiple myelom, nüks lenfoma, akut myeloid lösemi) ve solid organ tümörlerinin tedavisinde kullanılan, daha önceden hastadan elde edilen ve yüksek doz kemoterapi sonrası aynı hastaya geri verilen kök hücreleri tanımlar (38). Hastadan remisyon sırasında kendi hematopoetik kök hücreleri toplanır ve dondurulur. Hastaya yoğun kemoterapi uygulandıktan sonra bu kök hücreler hastaya

damar yoluyla verilmektedir. Özellikle yüksek doz kemoterapiye yanıt veren malignitelerde kullanılmaktadır (39).

Kemik iliğinde hematolojik yapılanmanın yeniden sağlanabilmesi için yüksek doz tedavi sonrası uygun ve yeterli HKH içeren ürünün kullanılması gerekmektedir (40-49). OHKHN için yeterli CD34 (+) hücre miktarı  $>2,5 \times 10^6/\text{kg}$  hücredir (50). Hastalardan genel veya lokal anestezi altında ameliyathane koşullarında çoklu iğne aspirasyonlarıyla HKH'ler kemik iliğinden veya yüksek doz siklofosamid, büyüme faktörleri (G-CSF, GM-CSF), kök hücre faktörleri veya bu ajanların kombinasyonları ile HKH'ler kemik iliğinden periferik kan dolaşımına salındıktan sonra aferez yöntemiyle toplanabilir (51-54). Periferik kandan HKH toplanabilmesi için kandaki lökosit sayısının en az  $1 \times 10^9/\text{L}$  olması gerekir (55).

OHKHN'de amaç, hazırlık rejimleriyle malign hücrelerin kemik iliğini baskılayıcı (miyeloablatif) dozda kemoterapi ve/veya radyoterapi verilerek yok edilmesidir (56). Yüksek doz kemoterapi alacak hastaların performanslarının iyi olması gerekmektedir. Otolog nakiller için 65 yaş sınır olarak kabul edilmekle birlikte ek ciddi ko-morbit hastalıklarının olmaması durumunda 70'li yaşlarda dahi OHKHN uygulanabilmektedir (57). Verilen ilk terapötik kombinasyonlar birkaç farklı ilacın yüksek doz uygulanmasından veya tüm vücut ışınlanması ile birlikte verilebilen ilaçlardan oluşmaktaydı (47,58-60). Alkilleyici ajanlar, çeşitli antimetabolitler, etoposide, topoizomeraz inhibitörleri sıklıkla kullanılan ajanlar arasındadır (59-62).

Otolog HKHN'da, avantaj olarak verici gerekmemesi, GVHH olmaması, ileri yaşlarda dahi uygulanabilirliği ve sitomegalovirüs (CMV) riskinin az olması gösterilebilir. Tüm bu uygulanan işlemlerden sonra bile hastalık, hastaların çoğunda nüks edebilmektedir (63,64). Toplanan hücreler içerisinde klonojenik tümör hücreleri bulunabilir, tümör hücrelerin olup olmadığına dikkat edilmeden verilen, kemik iliği veya periferik kandan elde edilen HKH'leri içeren doku, transplantasyon sonrası oluşabilen relapsa katkıda bulunabilir (65,66). Bu nedenle, etkili temizleme yöntemlerinin geliştirilmesi halen önemli bir hedeftir.



### 3.2.3. Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Nakli

AHKHN, hastanın HLA doku grupları uygun olduğu kabul edilen akraba ya da akraba dışı donörden alınan, periferik kan ya da kemik iliği kök hücrelerinin hazırlama rejimi sonrası hastaya verilmesiyle gerçekleşir (67). Kemik iliği, steril şartlar altında, genel veya epidural anestezi altında toplanarak ya da dolaşan kandan aferez işlemi ile kök hücre toplanması yapıldıktan sonra, toplanan ürünün hastaya damar yoluyla infüzyon şeklinde verilmesiyle nakil işlemi gerçekleştirilir (67,68).

Allojenik hematopoetik kök hücre vericilerinden elde edilmesi hedeflenen en az ürün miktarı  $4 \times 10^6$  CD34+ hücre/kg olarak belirlenmiştir (69). Yetersiz kök hücre infüzyonu, graft yetmezliği, artan nakil ilişkili mortalite riski ve daha kötü sağ kalım sonuçları ile birliktedir (70-72). Bunun yanı sıra artan G-CSF ve aferez seansı sayısı vericide yan etki riskini de artırmaktadır. Çoğu merkez için amaç tek aferez uygulaması ile hedef kök hücre ürününe ulaşılmasıdır (73).

AHKHN'de uygun donör seçimi çok önemlidir. HLA uygunluğu AHKHN tedavisinin başarı şansını etkileyen önemli etkenlerden biridir. Verici ile alıcı hastanın HLA antijenlerinin birbirine uyumu ne kadar yüksek ise transplantasyon başarı olasılığı da o kadar yükselir (74). Aileden birinin hastayla HLA doku uyumu %30-40 gibi yüksek oranlarda iken aile dışında bir kişiden doku uyumu sağlamak çok düşük bir olasılık taşır. Diğer hastalar için ulusal ve uluslararası kök hücre donör bankalarından akraba dışı gönüllü donör bulunması amacıyla araştırma yapılabilmektedir (74).

AHKHN'de HLA açısından en uygun donör tek yumurta ikizidir. Ancak tek yumurta ikizi bulmak çok nadir bir durumdur. Bu nedenle yaygın olarak HLA'sı uygun kardeşler ya da akraba olmayan donörler kullanılırlar. Ayrıca bu tür nakillerde graft versus tümör etkisinin olmaması nüks olasılığını arttırmaktadır. Bu nedenle nüks olasılığı yüksek bir durumda tek yumurta ikizi uygun verici olmayabilir.

Aile içi nakillerde anne ve babadan gelen HLA A, B ve DR antijenlerinin alıcı ve verici arasında bire bir uyumluk göstermesi tam uyum (full match, 6/6) olarak ifade edilir. Tek bir allelden gelen antijen

uygunsuzluğu ise tek uyumsuz match olarak adlandırılır. Aile dışı nakillerde HLA C ve DQ allel antijenlerinin uyumu da göz önüne alınmalıdır. Yapılan özel test ile (HLA tiplemesi testi) uygunluk taraması yapılır ve transplantasyon merkezlerinde periferik ve kemik iliği HKHN'de en az 5 antijenin uyumlu olması şartı aranırken, kordon kanında en az 4 antijen uyumu olması gereklidir. HLA uyumsuzluğu arttıkça GVHH gelişimi, graft yetmezliği ve nakil ilişkili mortalite olasılığı artmaktadır (75,76).

Birden fazla HLA tam uyumlu kardeşin varlığında vericinin yaşı, gönüllülük ve genel sağlık durumu, CMV serolojisi ve ABO kan grubu uyumu dikkate alınarak verici seçimi yapılmalıdır. Çocuk doğurmuş kadın vericiden erkek hastaya yapılan nakiller ile yaşlı vericilerden yapılan nakillerde GVHH görülme olasılığının yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle verici yasının 50-60'ın üstünde olmaması istenir (77).

HLA genotipi tam uyumlu akraba vericilerden yapılan nakillerde graft rejeksiyonu insidansı %1'in altında bulunurken, tek antijen uyumsuz nakillerde rejeksiyon sıklığı oranı %7-10'a yükselmektedir (75).

Kardeşlerden uyumlu verici temin edilemediği durumlarda alternatif verici kök hücre nakilleri gündeme gelmektedir. Bunlar HLA uygun aile dışı vericilerden HKHN, kordon kanı nakli ve haploidentik vericilerden kök hücre nakilleridir. Ancak aile dışı HKHN'da nakil ilişkili mortalite ve morbidite oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (78). Son yıllarda yapılan çalışmalarda aile dışı vericilerin HLA allellerinde 10/10 uyum olması durumunda çok daha iyi sonuçlar sağlandığı ve nakil ilişkili mortalitede azalma ile birlikte olduğu bildirilmektedir (79). Haploidentik nakil (HİT) hasta ile verici arasında 2-3 HLA lokusunda uygunsuzluk bulunması durumu olup aile bireyleri, genellikle de anne veya babadan yapılan alternatif bir nakil şeklidir. Şiddetli graft rejeksiyonu ve GVHH olasılığı ile ilişkilidir (80). Graft rejeksiyonunu önlemek amacıyla verilen yoğun immünespresif ve miyeloablatif rejimler de enfeksiyon ve toksisite riskini artırarak yüksek morbidite ve mortaliteye yol açmaktadır. Son yıllardaki olumlu gelişmelere rağmen halen HİT yüksek riskli bir işlem olarak kabul edilmektedir.

AHKHN'de, vericiye ait HKH'lerden oluşan immün sistem, tedavinin uygulandığı hastada hastaya ait tümör hücrelerini fark edebilir ve yabancı kabul ederek reaksiyon verebilir. Bu istenen bir durum olup 'graft versus tümör etkisi' olarak isimlendirilir ve hastada kalan kanser hücrelerinin ortadan kaldırılmasını sağlar.

AHKHN'de hazırlama rejimi verilmesinin temel amacı, altta yatan hastalığın tümüyle ortadan kaldırılması ve donör hücrelerinin kemik iliğine yerleşmesi için yeterli immün baskılanmanın sağlanmasıdır. Toksik etkinin hiç görülmemesi istenilir. Ağır hazırlama rejimleri hastalığın daha iyi eradikasyonunu sağlarken, işleme bağlı mortalite riskini de arttırmaktadır. Daha hafif olan hazırlama rejimlerinde ise toksite azalırken, önemli bir sorun olan hastalık relapsı baş gösterir. Hazırlama rejimlerinden siklofosamid ile beraber total vücut ışınlanması, uzun süredir kullanılan bir yöntem olup işleme bağlı mortalite, katarakt, endokrin bozukluklar ve uzun dönemde ikincil kanser gelişimi gibi yan etkileri mevcuttur. Diğer bir hazırlama rejimi olan busulfan ve siklofosamid kullanımı olup izlenebilecek önemli yan etkileri ise obstrüktif bronşiolit, veno-okliziv hastalık, hemorajik sistittir (81). Bir yandan, yoğun hazırlama rejimleri ile nakile bağlı mortalite artarken, öte yandan, tümöre karşı donör hücrelerinin immün etkinliğinin daha iyi olduğunun anlaşılması, azaltılmış yoğunluklu hazırlama rejimlerinin kullanımını gündeme getirmiştir. Azaltılmış yoğunluklu hazırlama rejimi ile yapılan AHKHN'de amaç, yalnızca engraftman için yeterli immün baskılanmayı sağlamaktır (82).

Her iki nakil değerlendirildiğinde, genel kural olarak OHKHN'nin ciddi yan etkisi daha azdır (83). OHKHN'de, avantaj olarak verici gerekmemesi, GVHH olmaması, ileri yaşlarda dahi uygulanabilirliği ve sitomegalovirüs (CMV) riskinin az olması gösterilebilir. Ancak tüm bu uygulamalara rağmen hastalık nüksü hastaların bir kısmında görülmektedir (84,85) ve OHKHN bazı kanserlerin tedavisinde AHKHN kadar etkili olamayabilmektedir (86). Bu nedenle hangi tip nakil yapılacağı belirlenirken, altta yatan hastalık, uygun donör varlığı, hastanın yaşı ve genel durumu gibi birçok faktör değerlendirilir

#### **4. Hematopoetik Kök Hücre Naklinin Amacı**

Hematopoietik kök hücre naklinin amacı, altta yatan hastalığı yok etmek veya mevcut anormal hücreleri, en azından, ölçülebilen seviyelerin altına düşürmektir. Graft rejeksiyonunu önlemek için hastanın immunitesi baskılanır (87) ve nakilden beklenen diğer amaç olan, donör hücreleri için gerekli boşluk oluşturularak, engrafmanın gelişmesine olanak sağlanır (88).

#### **5. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Uygulanan Hastalıklar**

HKHN, pek çok hematolojik, immünolojik ve metabolik genetik hastalığın ve bazı solid tümörlerin tedavisinde kullanılmaktadır (Tablo-1)(23).

#### **6. Hematopoetik Kök Hücre Toplanması Ve İşlenmesi**

Hematolojik yeniden yapılanmanın sağlanması için yüksek doz tedavi sonrasında uygun ve yeterli HKH kullanımı gereklidir (40,43,48). Hazırlık rejimi seçimi hastaya göre değişiklik gösterir. Hastanın organ fonksiyonları, yaşı ve hastalık riski rejimi belirlemede önemlidir. Yüksek hastalık nüks riski olan hastalarda daha yoğun hazırlık rejimi seçilirken, düşük nüks riski ve organ fonksiyon bozukluğu olan yaşlı hastalarda daha az yoğun hazırlama rejimi tercih edilir (89). Hastalardan çoklu iğne aspirasyonu ile hücreler kemik iliği nakli için toplanır ya da yüksek doz siklofosamid, büyüme faktörleri (G-CSF, GM-CSF), kök hücre faktörü veya bu ajanların kombinasyonu ile HKH'ler kemik iliğinden kan dolaşımına mobilize edildikten sonra aferez yöntemi ile kolayca toplanır (61,62,64).

Kök hücre mobilizasyonu yapılmamış hastalarda periferik kan çok az miktarda CD34+ mononükleer hücre içerir. Bununla beraber, kısa süreli büyüme faktörü veya kemoterapi ile birlikte büyüme faktörü kombinasyonu ya da tek başına kemoterapi verilerek CD34+ hücrelerin periferik kandaki yüzdesi artırılabilir (90,91). Kan, aferez cihazları içinde işleminden geçer. Kök hücreler bir torbaya transfer edildikten sonra arta kalan kısım hasta ya da

sağlıklı kişiye geri verilir. Bu işlemler ardı sıra kesintili olarak ya da düzenli olarak kesintisiz çalışan cihazlarda yapılır. PKH kullanımının bir avantajı da özellikle lenfomalarda, solid tümörlerde ve remisyondaki lösemik hastalarda, kemik iliğine göre daha az oranda malign hücre içermesidir (92,93).

**Tablo-1:** Hematopoetik Kök Hücre Naklinin Uygulandığı Hastalıklar

Hastalık	Allojenik	Otolog
Akut Lösemi (de novo/ sekonder)	+	+
Kronik Lösemi (KML/KLL)	+	-
Myeodisplastik Sendrom (MDS)	+	-
Myeloproliferatif sendromlar (MPS)	+	-
Lenfoma Hodgkin-dışı (HDL)/Hodgkin Lenfoma (HL)	+	+
Multipl Myelom (MM)	+	+
Aplastik Anemi (AA)/Fanconi Anemisi	+	-
Talasemi	+	-
Orak Hücreli Anemi	+	-
Konjenital Saf Eritroid Hücre Aplazisi	+	-
Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinüri	+	-
Siddetli Kombine İmmün Yetmezlik	+	-
Wiskott-Aldrich Sendromu	+	-
Chediak-Higashi Sendromu	+	-
Konjenital Lökosit Disfonksiyon Sendromu	+	-
İnfanıl Habis Osteopetrozis	+	-
Kalıtsal Metabolik Depo Hastalıkları	+	-
Radyasyon ile Olusan Kemik İliği Yetersizliği	+	-
Meme Kanseri	-	+
Germ Hücreli Tümörler	-	+
Renal Hücreli Kanser	-	+
Bazı Otoimmün Hastalıklar	-	+

Aferez acil koşullarının olduğu deneyimli teknik eleman ve uzman hekimlerin kontrolünde yapılır. Bazen bu amaçla santral venöz kateter

yerleştirilir. Aferez ürünü aferez cihaz tipine göre 50-300 ml arasında olur. Elde edilen ürün kök hücre içeriği açısından incelenir. Hedef miktar hasta vücut ağırlığı ile ilişkilidir. Kan sistemini yeniden sağlayabilecek aferez ürünü, CD34+ içeriği en az  $2-5 \times 10^6$ / kg olmalıdır. Ürün sağlıklı vericiden alınmış ise genellikle bekletilmeden infüze edilir. Hastadan alınmış ise uygun koşullarda dondurulur ve saklanır, gerektiği zaman 37°C'de eritilerek infüze edilir. Hangi şekilde elde edilirse edilsin toplanmış kök hücreler damar yoluyla santral venöz kateter aracılığı ile hastaya verilir (94,95).

Kemik iliği veya kandan elde edilen büyüme faktörleri ile uyarılmış HKH'ler eşit etki gücünde gibi görünmekte ise de, prospektif randomize çalışmalarda mobilize edilmiş HKH'lerin engrafman hızı, trombosit süspansiyonu gerekliliği ve hastanede kalış süresi bakımından uyarılmamış kemik iliği hücrelerine göre daha üstün olduğu gösterilmiştir (96,97).

## **7. Kök Hücrelerin Mobilizasyon Teknikleri**

### **7.1. Kemoterapi ile Mobilizasyon**

Klinik uygulamaya ilk giren yöntemdir. Kemoterapi ile mobilizasyonun amacı antitümör etkiye ilave olarak yüksek sayıda progenitor hücrenin perifer kana geçmesini sağlamaktır. Myelosüpresif kemoterapinin iyileşme döneminde periferik kanda granülosit sayısında 50 kata varan bir artış gözlenir. Yüksek dozlarda verildiğinde siklofosamid ve etoposid, kök hücre toksisitesine neden olmadan etkili mobilizasyon yapan ajanlardandır.

### **7.2. Hematopoetik Büyüme Faktörleri ile Mobilizasyon**

Birçok faz II çalışmada, myelosüpresif kemoterapiye granülosit koloni stümüle edici faktör (G-CSF) ve granülosit-monosit koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) eklemenin miyelotoksik etkiyi azalttığı ve kök hücrelerin periferik kana geçişini artırdığı gösterilmiştir. Kemoterapiden sonra birinci veya beşinci günde baslamak ve aferez gününe kadar sürmek üzere G-CSF 10-15 µg/kg/gün (98) veya GM-CSF, 10-15 µg/kg/gün dozunda subkutan uygulanır. GM-CSF, mobilizasyon amacıyla kullanılan ilk sitokin olmasına karşın günümüzde G-CSF daha sık kullanılmaktadır. Önceleri birden fazla aferez

gerekirken, artık G-CSF ile mobilizasyon ardından bir afereze yeterli sayıda CD34+ hücre ( $2 \times 10^6$ /kg üzerinde) toplanabildiği bildirilmektedir (99).

### 7.3. Büyüme Faktörü ve Kemoterapi ile Mobilizasyon

Kemoterapi ve büyüme faktörleri birlikte kullanıldığında hem daha çok sayıda mononükleer hücre toplanabilmekte hem de kemoterapiye bağlı nötropenik komplikasyonlar daha az olmaktadır (99). Kemik iliği ve periferik kandan kök hücre toplama yöntemlerinin olumlu ve olumsuz yönleri Tablo-2'de karşılaştırılmıştır.

**Tablo-2:** Hematopoetik kök hücre toplama yöntemlerinin olumlu ve olumsuz yönleri (100).

Kök hücre kaynağı	Olumlu yönleri	Olumsuz yönleri
<b>Kemik iliği</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Bir günlük toplama</li><li>• Santral kateter yerleştirilmez</li><li>• G-CSF kullanımına gereksinim yok</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Genel anestezi gerektirir</li><li>• Anesteziye ait komplikasyonlar</li><li>• İşleme bağlı ağrı ve kanama riski</li><li>• Sıklıkla hastaneye yatış gerektirir</li><li>• Daha yavaş nötrofil ve platelet engraftmanı</li></ul>
<b>Periferik kan</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Genel anestezi uygulanmaz</li><li>• Hastaneye yatışı gerektirmez</li><li>• Daha hızlı nötrofil ve trombosit engraftmanı olur</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• G-CSF uygulamasına ait komplikasyonlar</li><li>• Afereze ait komplikasyonlar</li><li>• Santral kateter takılması gerekebilir</li><li>• Katetere ait kanama, emboli ve enfeksiyon gibi komplikasyonlar</li><li>• Toplama işlemi birkaç gün sürebilir</li></ul>

### 8. Hazırlama Rejimleri

HKHN öncesi kusurlu veya malign değişime uğramış hücrelerin yok edilmesi, aynı zamanda yeniden sağlıklı kan sistemini üretecek kan kök hücre kaynağının yerleşebilmesi hedefiyle kemik iliğinin boş olabilmesi için yüksek doz kemoterapi ve bazen birlikte radyoterapi uygulanır. Bu tedavi transplantasyon literatüründe hazırlama rejimi olarak isimlendirilir. AHKHN'de hazırlama rejiminin diğer bir amacı, vericiden toplanan kan kök hücrelerinin alıcıda kalmış olabilecek immün aktif hücreler (T ve NK hücreleri) tarafından yok edilmesini önlemek amacıyla immünsupresyon sağlamaktır (101).

### **8.1. Miyeloablatif Hazırlama Rejimleri**

Miyeloablatif rejimlerle yüksek doz sitotoksik kemoterapi ve/veya radyoterapi ile kemik iliğinin baskılanması (miyeloablasyon) ve sonrasında immün sistemi baskılanmış alıcıya HLA uyumlu vericiden alınan HKH'lerin verilmesi amaçlanmaktadır. Myeloablatif rejim uygulanmasından 1-3 hafta içinde derin pansitopeni oluşur. Pansitopeni çok uzun sürelidir, genellikle de geri dönüşümsüzdür. Klasik olarak miyeloablatif rejimlerin 50-55 yaş altı hastalara uygulanması önerilmektedir (102). Hazırlama rejimi olarak total vücut ışınlaması (TBI); Siklofosfamid (CY), Busulfan (Bu) - Siklofosfamid kombinasyonları ile klasik protokoller en sık kullanılan hazırlama rejimleridir. Bu rejimlerin birbirine üstünlüğü net olarak gösterilememiştir (103).

### **8.2. Nonmiyeloablatif Rejimler**

Bu rejimde amaç minimal sitopeni ile birlikte belirgin lenfopeni oluşturulmasıdır. Minimal sitopeni nedeniyle kök hücre desteğine ihtiyaç yoktur. Fludarabin ve/veya Anti timosit globülin içeren, 2 Gy'den az dozda total vücut ışınlaması içeren hazırlık rejimleri non myeloablatif rejime örnektir. Bununla birlikte bu rejimi alanlarda genellikle myeloablasyon gelişir. Çünkü engraftmanla gelişen verici T lenfositleri genellikle alıcının hematopoetik hücrelerini ortadan kaldırır, bu da verici hematopoezinin yerleşmesine izin verir (104).

### **8.3. İndirgenmiş Yoğunlukta Hazırlama Rejimleri**

İndirgenmiş yoğunlukta hazırlama rejimleri (İYHR), yeterli immünsupresyon ile engraftmanın oluşmasını ve miyeloablasyon yapmadan daha az toksisite ile naklin gerçekleşmesini amaçlamaktadır. İYHR ile yapılan HKHN'de amaç tümör hücrelerini sitotoksik kemoterapi ve immünoterapi yerine vericinin T-lenfositleri ile öldürmektir. İYHR ile tümörün eradikasyonu gerçekleşmezken genel olarak graft versus tumor etkisinin sağlanması ön plandadır. Özellikle malign olmayan hastalıklarda, kemik iliği yetmezliği sendromlarında, yaşlılarda ve eşlik eden alt hastalığı bulunan hastalarda kullanımı daha ön plana çıkmaktadır (103). Uzayan sitopenilere neden olur ve HKH desteğine ihtiyaç duyarlar. Bu rejimler genellikle  $\leq 8$  mg/kg oral busulfan veya  $\leq 140$  mg/m<sup>2</sup> melfalan içerir (105).



Graft versus tumor etkisi nakilden haftalar sonra ortaya çıktığından dolayı yavaş seyirli düşük dereceli nonhodgkin lenfoma (NHL) ve kronik lenfositik lösemi (KLL)'de İYHR ile kök hücre nakli etkilidir (106). Akut myeloid lösemi (AML), myelodisplastik sendrom (MDS) ve agresif lenfomalarda hastalık remisyona girdikten sonra İYHR ile nakil yapılması önerilmektedir (107-109). Diğer bir stratejide Multiple Miyelom (MM) hastalarında yapıldığı gibi önce OHKHN yapmak akabinde İYHR ile tandem nakil yapmaktır.

İYHR nakil sonrası graft yetmezliği olasılığı, miyeloablative nakillere göre daha fazladır. Benzer şekilde İYHR nakillerinden sonra hastalık nüksü daha yüksek oranda görülmektedir. Sonuçta, İYHR nakillerde nakil ilişkili ölüm oranları düşük olarak izlenirken, yüksek nüks oranları nedeniyle genellikle genel sağ kalım oranları miyeloablative nakillerle benzer şekilde çıkmaktadır (110). İYHR nakiller sonrası fırsatçı enfeksiyon profilinde de değişiklikler olmakta, erken bakteriyel enfeksiyonlarda düşüş olduğu bildirilmektedir (111). Ancak İYHR nakil sonrası geç sitomegalovirus (CMV) ve fungal enfeksiyon riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir. İYHR arasında en sık kullanılan ilaçlar arasında düşük doz tüm vücut ışınlaması (TVI), Fludarabin-TVI, Fludarabin-Melfalan, Fludarabin-Siklofosfamid, Fludarabin-Busulfan kombinasyonları sayılabilir (112,113).

#### **8.4. Radyasyon Temelli Rejimler**

HKHN uygulamalarının başlangıcından bu yana kullanılmakta olan TVI temelli rejimlerin tercih edilme nedenleri arasında; etkin immünsupresif özelliği, kemoterapötik ilaçlara göre merkezi sinir sistemi ve testisler gibi bölgelere daha iyi penetre olması ve bu kısımlardan oluşacak nükse karşı daha etkili olması sayılabilir. Etkisi hızlı ortaya çıkar, yarı ömrü kısadır ve etkili olması için tümöre iyi kan akımı olmasına gerek yoktur. TVI tek bir doz halinde veya fraksiyone olarak verilebilir. Tek dozda verilen TVI protokollerinin hayati tehdit eden multiorgan toksisitesine yol açtığı bilinmektedir. Yapılan çalışmalar fraksiyone dozda günler içinde verilen TVI rejiminin erken ve geç komplikasyonları azalttığı gösterilmiştir (114).

En sık kullanılan rejim TVI ile beraber siklofosfamid (120 mg/kg) kullanılan rejimdir (115). Radyasyon dozu arttıkça toksisitedeki artış, uygulama sıklığı ve uygulanan kaynağa göre etkinliğinin değişmesi TVI ekipmanının zor temin edilmesi ve ikinci kez HKHN gerektiğinde TVI kullanılmaması gibi nedenler TVI içermeyen hazırlama rejimlerinin geliştirmesine yol açmıştır.

## **9. Kök Hücrenin Alıcıya Verilmesi**

Kök hücre hazırlık rejimi uygulanmış, kemik iliği myeloablasyona uğratılmış alıcıya, kan transfüzyon prensibinde önceden takılmış santral kateterden yaklaşık 1-2 saatlik sürede infüze edilir. Verici ile alıcı arasında majör ABO uygunsuzluğu var ise hemolitik reaksiyonları önlemek amacıyla toplanılan üründe eritrosit deplesyonu yapılması önerilmektedir. Transfüzyon reaksiyonu olarak ateş, titreme, bulantı, kusma, karın ağrısı gelişebilir. Bu durumda tedavide antihistaminik, antipiretik ve steroid uygulanmaktadır (116).

## **10. Nakil Öncesi Değerlendirme**

HKHN uzun süreli sağkalım ve kür şansı sunmakla birlikte ciddi morbidite ve mortalitesi olan bir işlem olduğundan dolayı nakil öncesi hasta ve yakınlarının bilgilendirilmesi; hasta ve vericinin psikososyal durumu dahil tam bir medikal ön araştırmadan geçirilmesi gerekmektedir (117). Hastalığın tanısı ile kök hücre nakli kararı arasındaki süreç, özellikle hastanın daha önce aldığı tedaviler ve bu tedavilere verdiği yanıt ve hastalığın o anki durumunun bilinmesi açısından çok önemlidir. Tümörün KT'ye duyarlı olması, hastalığın remisyonda olması ve/veya tümör yükünün az olması kök hücre naklinin sonuçları açısından olumlu faktörlerdir.

### 10.1. Bilgilendirme ve Onam Formu

Hasta ile görüşmede mutlaka hastalığın tanısı, hastalığın durumu ve nakil dışındaki tedavilerle olası sonuçlar tartışılmalı, kısa dönemde işleme bağlı ölüm, yoğun bakım veya yaşam destek ünitesine bağlanma gerekliliği gibi ciddi durumlar ve olası tüm nakil komplikasyonları mümkün olduğunca net bir şekilde anlatıldıktan sonra tüm hastalardan bilgilendirilmiş olur formu alınmalıdır.

### 10.2. Yaş ve Genel Durum

Otolog HKHN; birkaç aylıktan 70 yaşına kadar hastalarda uygulanabilecek bir tedavi yöntemi olup kesin bir üst yaş sınırı vermek mümkün değildir. Bu noktada hastanın kronolojik yaşı kadar biyolojik yaşı, performans durumu ve genel sağlık durumu da önem taşımaktadır (99).

### 10.3. Kemoterapi Yanıtı

Solid tümör ya da hematolojik malignitelerde kemoterapi ya da radyoterapiye en azından kısmen yanıt verenlere HKHN yapılabilir.

### 10.4. Performans Durumu

Genel olarak hazırlama rejimleri hemen daima az veya çok morbiditeye neden olacak şekilde toksiktir. HKHN yapılacak hastaların performans durumu iyi ve ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) kriterlerine göre 2 ve altında olmalıdır (118). Tablo-3'de ECOG skorum sistemi belirtilmiştir.

**Tablo-3:** ECOG skorum sistemi (119)

<b>ECOG SKORLAMA SİSTEMİ</b>	
<b>0</b>	Kısıntısız tüm normal aktivitelerini yerine getirir, semptom yok
<b>1</b>	Hasta semptomatiktir ancak günlük aktivitelerini yerine getirebilir
<b>2</b>	Günün yarısından daha az bir kısmını yatağa bağımlı olarak geçirir
<b>3</b>	Günün yarısından daha fazla bir kısmını yatağa bağımlı olarak geçirir
<b>4</b>	Kişisel bakımını yapamaz, hasta yatağa bağımlıdır

### **10.5. Nakil Öncesi Tedaviler**

Hazırlama rejiminin potansiyel toksisitesinin önceki tedavilerin toksisitelerine ekleneceği hesaba katılmalıdır. Kümülatif dozların hesaba katılması, kısa vadede organ sistemlerine getireceği yükün belirlenmesinin yanı sıra, özellikle daha uzun vadede nakil sonrası ikincil malignite riskini belirlemek bakımından da önem taşımaktadır.

### **10.6. Beslenme Durumu**

Hastaların ağırlıkları ile sağkalım oranları arasında belirgin bir ilişki bulunmaktadır. Çok sayıda HKHN olgusunu içeren klinik bir çalışmada ağırlıkları, ideal beden ağırlığının %95'inden az olanlar ile %145'inden fazla olan hastalarda nüks dışındaki nedenlere bağlı mortalite oranlarının arttığı saptanmıştır (120). Bu nedenle kaşeksisi veya morbid obezitesi olan hastalarda bu durumun nakil takviminin el verdiği ölçüde düzeltilmesi gerekir.

### **10.7. Enfeksiyonlar**

HKHN'de hazırlama rejimine bağlı olarak ortaya çıkan nötropeni, enfeksiyonları kolaylaştıran en önemli faktördür. Mukoza bütünlüğünün bozulması, uzun süreli kateterler, aylarca sürebilen humoral ve hücrel immün yetmezlik ve AHKHN sonrası görülen GVHH, enfeksiyonları kolaylaştıran diğer önemli etkenlerdir. Acil HKHN yapılması gereken ancak aktif enfeksiyonu olan hastalarda nakilden sonraki dönemde uzamış ve derin nötropeni enfeksiyon kontrolünü daha güçleştireceğinden dolayı bu olguların enfeksiyon hastalıkları tam olarak düzeltilene kadar naklin geciktirilmesi önerilmektedir (121). Söz konusu enfeksiyonun baslıca nedeninin başka yollarla düzelmeyen ve ancak başarılı bir nakili takiben düzelmesi beklenen bir nötropeni ise bu durumda HKHN'nin enfeksiyonu kontrol altına almaya yönelik tüm imkânların kullanılmasını takiben yapılması uygun bir yol olabilir. İnvaziv fungal enfeksiyonlar gibi ciddi ancak klinik olarak düzelmiş enfeksiyonlar da nakil öncesinde dikkate alınmalıdır (122). İnvaziv pulmoner aspergilloz özellikle AHKHN için önemli bir engel oluşturabilir. Birçok merkez bu olgularda AHKHN kontrendike görmektedir (123). Bu hastalarda hazırlama rejiminden önce antifungal tedavi verilip risk ortadan kalkıncaya kadar tedaviye devam edilmesi (sekonder profilaksi) önerilmektedir (124).

HKHN adayları rutin olarak hepatit A, B ve C serolojisi açısından tetkik edilmelidir. Geçirilmiş A hepatiti herhangi bir sorun oluşturmaz ancak transaminazların yüksek olduğu akut dönemde karaciğer ile ilgili komplikasyon riski nedeni ile bu tür hastalarda nakil, enzimler normale dönene kadar ertelenmelidir (125). Alıcıda aktif hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu saptanırsa HKHN öncesi antiviral tedavi başlanmalıdır. Alıcının HBV replikasyonu baskılandıktan sonra, eğer hastada ileri dönem karaciğer hasarı yoksa anti-viral tedavi ile birlikte HKHN uygulaması önerilmektedir. Hepatit B taşıyıcıları aktif karaciğer hasarı yok ise HKHN protokollerine dahil edilebilirler. Ancak bu hastaların yüksek doz tedaviler sonrasında artmış virüs reaktivasyon potansiyeli taşıdığı bilinmektedir (125). Bu nedenle bu olgularda HKHN sonrası kemo-immünsupresif tedaviye bağlı HBV reaktivasyonunu önlemek amacıyla antiviral profilaksi önerilmektedir (126). Bazı kronik Hepatit B hastalarında ise Hepatit B immünize vericiden yapılan nakil sonrası adaptif immünoterapiye bağlı olarak enfeksiyon temizlenebilir (127). C hepatiti ile ilgili veriler daha az kesindir. Aktif C hepatiti olan hastalarda, nakil sonrası karaciğer fonksiyon testlerinin bozulma olasılığı daha yüksektir (124,128). Genel bir görüş olmamakla birlikte replikatif HCV pozitif alıcılar, primer hastalık için kontrendikasyon yoksa HKHN öncesi antiviral ajanlar ile tedavi edilmelidir.

Aktif CMV enfeksiyonu HKHN için engel oluşturur. Pratikte daha sık karşılaşılan durum ise alıcının daha önceden CMV ile karşılaşmamış olmasıdır. HKHN sırasında ve sonrasında kazanılan CMV enfeksiyonun mortalitesi yüksektir. Bu nedenle alıcının CMV negatif olduğu durumlarda enfeksiyon riskini azaltmak amacıyla vericinin ve uygulanacak tüm kan ürünlerinin seronegatif olduğundan emin olunmalıdır (129). Günümüzde genel olarak Human immün Deficiency Virüs (HIV) pozitif hastaların nakil için uygun aday olmadıkları kabul edilmektedir.

### **10.8. Organ Sistemlerinin Değerlendirilmesi**

Tüm HKHN adayları sistemik sorunlar ve yandaş hastalıklar açısından nakil öncesi dönemde ayrıntılı bir şekilde sorgulanmalı, muayene ve tetkik edilmelidir.

Transplantasyon öncesinde böbrek fonksiyonları mutlak değerlendirilmeli, serum kreatinini 1,4 mg/dl'in altında, kreatinin klirensi ise 50 ml/dk'nın üzerinde (multiple myelom hariç) olmalıdır (118). Transplant öncesi transaminaz değerleri ise normalin üst sınırının 2-4 katını geçmemelidir (130). Ejeksiyon fraksiyonu %45'in altında olan hastalar KHN sonrası kardiyak toksisite açısından artmış risk taşımaktadırlar (131). Hastaların değerlendirilmesi sırasında KHN'nin kardiyak komplikasyonlarını önceden kestirmek açısından daha önce aldıkları kümülatif antrasiklin dozunun bilinmesi de çok önemlidir. Ayrıca HKHN adaylarının elektrokardiyografi (EKG)'lerinde yaşamsal risk oluşturabilecek bir ritm sorunu ve/veya iskemi bulunmaması gerekir.

HKHN öncesi hastaların aktif bir enfeksiyonu (sinüzit, pnömoni gibi) olmamalıdır. Aktif fungal enfeksiyonu ve özellikle akciğerde aspergillus enfeksiyonu olan hastalar, aktif hepatit B, C ve CMV enfeksiyonu olan hastalar çok yüksek mortalite riski taşımaları nedeniyle kemoterapi ve HKHN için uygun aday olarak kabul edilmezler (132). Hepatit B ve C taşıyıcıları, aktif karaciğer hasarı yok ise HKHN protokollerine dahil edilebilirler. Ancak hepatit taşıyıcılığının ülkemizdeki yüksek oranları göz önünde bulundurulursa; hepatit B ve C taşıyıcısı olan hastaların yüksek doz tedaviler sonrasında artmış virüs reaktivasyonu potansiyelini taşıdığı bilinmelidir (133,134)

HKHN öncesi hastalar ağız ve diş sağlığı açısından değerlendirilmeli ve yüksek doz kemoterapi sonrası gelişmesi muhtemel mukozit ile ilgili önlemler alınmalı hasta bu konuda bilgilendirilmeli ve fokal enfeksiyon odağı oluşturabilecek diş ve dişeti sorunları ortadan kaldırılmalıdır (134). Bu değerlendirme sırasında panoramik diş filmleri, diş, dişeti/diş taşı temizliği yapılmalı çürük dişler var ise çekilmeli veya uygun tedaviler yapılmalıdır. Bu işlemler yüksek doz tedavi verilmeden en az bir hafta önce tamamlanmış olmalıdır.

Yapılan çalışmalarda hastaların komorbid hastalıklarının sağkalım süresini azalttığı gösterilmiştir. (135) Hastalara HKHN yapılmadan önce risk durumlarını belirlemek için çeşitli komorbidite indekslerinden yararlanılmıştır. Nakil öncesi komorbid hastalıklarının ciddiyeti ve laboratuvar değerlerine

göre her komorbidite indeksi için farklı parametreler ve farklı skora sistemleri geliştirilmiştir. CCI, PAM score, HCT-CI, Flexible HCT-CI HKHN yapılan hastalarda en sık kullanılan komorbidite indeksleridir. (144,150-153).

## **11. Komorbidite İndeksleri**

### **11.1. Charlson Komorbidite İndeksi (CCI)**

Charlson komorbidite indeksi eşlik eden hastaların uzun dönem prognozu için 1987 yılında M. E. Charlson tarafından geliştirilmiştir (136). Charlson komorbidite indeksi sağlık veritabanlarında eşlik eden hastalık durumunu ölçme çalışmalarında araştırmacılar için yararlı bir araç olmuştur. Charlson ve arkadaşları tarafından hastaların tıbbi kayıtları taranarak komorbid hastalıkların mortalite ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Bir yıllık mortalite rölatif risk esas alınarak 19 komorbid hastalığa puan verilmiştir. Daha sonra hasta yaşı da komorbidite skoruna eklenmiştir (137). Sonuç olarak, endeks puanı toplamı hastalık yükünün bir göstergesi ve mortalitenin ön görülmesinde faydalı olduğu gösterilmiştir (138,139). Daha sonra geniş popülasyonlarda yapılan çalışmalar CCI'nın güçlü bir prognostik belirteç olduğunu göstermiştir.

CCI 1 yıllık mortaliteyi ön görmede kullanılan çeşitli organ disfonksiyonlarını içerir (toplam 22 tane). Her duruma her biri ile bağlantılı ölüm riskine bağlı olarak 1, 2, 3 ya da 6 puan verilir. CCI hesaplanırken 40'lı yaşlardan sonra her dekad için 1 puan eklenir (>50 yaş 1 puan, >60 yaş 2 puan) (136). Puanlar toplanarak toplam skor elde edilir. Bazı önemli hastalıkların bulunmayışı ve hastalıkların ağırlığına göre puanlama yapılamayışı bu indeksin en önemli eksiklikleridir. Charlson komorbidite indeksinin Charlson/Deyo, Charlson/Romano, Charlson/Manitoba ve Charlson/D' Hoores birlikteliği endeksleri de dahil olmak üzere birçok varyasyonu geliştirilmiştir (140-142). Tablo-4'de Charlson komorbidite indeksinin hesaplanmasında kullanılan parametreler belirtilmiştir.

**Tablo-4:** Charlson Komorbidite İndeksi Skorlama Sistemi (143)

SKOR	DURUM
1	Miyokard infarktüsü (geçirilmiş, sadece EKG değişiklikleri hariç) Konjestif kalp yetmezliği Periferik vasküler hastalık (≥6 cm aort anevrizması dahil) Serebrovasküler hastalık (SVO, TIA) Demans Kronik akciğer hastalığı Bağ doku hastalığı Peptik ülser Hafif karaciğer hastalığı (kronik hepatitler dahil) Diabet organ komplikasyonsuz (sadece diyetle kontrol edilenler hariç)
2	Hemipleji Orta veya ağır böbrek hastalığı Diabet organ komplikasyonu ile birlikte Tümör metastatik olmayan (tanıdan itibaren 5 yıl geçmişse dahil edilmez) Lösemi (akut veya kronik) Lenfoma
3	Orta veya ağır karaciğer hastalığı
6	Metastatik solid tümör AIDS ( sadece HIV pozitif hastalara puan verilmez)

40 yaşından sonraki her dekad için total skora 1 puan eklenir.

**EKG:** Elektrokardiyografi, **SVO:** Serebrovasküler olay, **TIA:** Transiskemik atak, **AIDS:** Edinsel İmmun Yetmezlik Sendromu, **HIV:** Human İmmundeficiency Virus

### 11.2. Pretransplant Assessment Of Mortality Score (PAM Score)

Bu skor myeloablatif tedavi sonrası AKHN yapılan hastalarda 2 yıllık sağkalımı öngörmek için tasarlanmıştır. Orijinal skorlama algoritması 1990-2002 yılları arasında yapılan geniş bir kohort çalışması ile belirlenmiştir (149). PAM score 2003-2009 yılları arasında yapılan bir çalışma ile revize edilmiştir. Karbon monoksit difüzyon kapasitesi, serum alanin aminotransferaz ve serum kreatinin konsantrasyonları mortalite ile ilişkili bulunmadığı için hesaplamadan çıkarılmıştır. Hasta ve donör CMV serolojisi ise güncel çalışmada mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Güncel pam score 9 klinik ve laboratuvar parametresi kullanılarak hesaplanmaktadır (145-147). Tablo-5'de PAM skorunda kullanılan parametreler belirtilmiştir.



**Tablo-5: Revize PAM Skoru (145)**

	<b>Değişkenler</b>	<b>Skor</b>
<i>Yaş</i>	<65	0
	≥65	7,6
<i>Donör Tipi</i>	HLA uyumlu (*), akraba	0
	Akraba dışı, 10/10	3,4
	Akraba dışı, ≤9/10	7,3
	Akraba dışı, kord kanı	7,9
	HLA uyumsuz, akraba	6,9
<i>Hastalık Riski</i>	Düşük	0
	Orta	5,4
	Yüksek	13,2
	Çok yüksek	17,0
<i>FEV1</i>	$0,181 \times (100 - \%FEV1)$	
<i>Hasta/Donör CMV</i>	-/-	0
	-/+	5,4
	+/-	5,3
	+/+	3,5

(\*) HLA uyumu HLA-A, -B, -C, -DR ve -DQ allelerini içermektedir.

**HLA:** Human lökosit antijen, **CMV:** Sitomegalovirüs, **FEV1:**Zorlu ekspiratuvar volüm

Kategorik bileşenlerin her grup için skoru uygun regresyon katsayısının 10 ile çarpımı ile elde edilmiştir. Sürekli değişken FEV1 için, regresyon katsayısı 10 ile çarpılarak elde edilmiş. Ayrıca, üretilen bütün PAM skorlarının sıfırdan büyük olmasını sağlamak için FEV1, 100-%FEV1'e dönüştürülmüş. Bu nedenle bu skorun puanı FEV1=100 olduğunda 0, FEV1 %100 den düşük olduğunda pozitif olmaktadır (145).

Genel risk grupları Armand ve arkadaşları tarafından geliştirilen risk indeksine göre belirlenmiştir. Hastalık riskini, hastalık evresini, AML ve MDS için sitogenetik verileri içermektedir (148) . MDS ve AML için yüksek risk içeren sitogenetik veriler eklenmiştir. Diğer gruplar orta riskli olarak kabul edilmiştir (149).

### **11.3. Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index (HCT-CI)**

HCT - CI organ disfonksiyonlarını 17 farklı kategoride içeren bir komorbidite indeksidir. HCT-CI 1997-2004 yılları arasında AKHN yapılan hastalardaki klinik veriler kullanılarak Sorror ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (150). Her komorbidite için 0-3 arasında belirlenen puanlar verilir. Bu puanlar toplanarak toplam skor elde edilir. Maximum skor 26 dır

(154). HKHN yapılan hastalarda hastalıksız sağkalım ve toplam sağkalımı öngörmek için geliştirilmiştir. Yapılan çok merkezli çalışmalarda HCT-CI mortaliteyi öngörmede faydalı olduğu gösterilmiştir (153-156). HCT - CI Akut miyeloid lösemi, akut lenfoid lösemi, miyelodisplastik sendrom, lenfoma, kronik lenfositik lösemi gibi hastalıklarda uygun hazırlama rejimleri seçmek için önemli bir karar verme aracı olarak gösterilmiştir (157).

#### **11.4. Flexible Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index (Flexible HCT-CI)**

Yapılan çalışmalarda yaş arttıkça komorbiditelerin yükünü artırdığı gösterilmiştir. Bu nedenle HCT-CI revize edilerek hasta yaşı eklenmiştir. Yaş > 40 olan hastalara skor hesaplanırken 1 puan ilave edilir (135,152,158). HCT-CI skoru hesaplanmasında kullanılan parametreler Tablo-6'da özetlenmiştir.

**Tablo-6:** Hematopoietic Cell Transplantation- Comorbidity İndex (150)

Komorbiditeler	Tanımlar	Skor
Aritmi	Atriyal fibrilasyon Atriyal flutter Hasta sinüs sendromu Ventriküler aritmi	1
Kardiyovasküler	Koroner arter hastalığı Konjestif kalp yetmezliği Miyokard enfarktüsü EF≤50	1
İnflamatuvar Barsak Hastalığı	Crohn hastalığı Ülseratif kolit	1
Diyabet	OAD veya insülin kullanan hastalar	1
Serebrovasküler Hastalıklar	TIA, Serebral emboli, tromboz, hemoraji, SAK,	1
Psikiyatrik hastalıklar	Depresyon, anksiyete tedavi alanlar	1
Karaciğer hastalığı - orta	Kronik hepatit bilirubin≥NÜS-1,5*NÜS AST/ALT≥NÜS-2,5*NÜS	1
Obezite	BMI≥35 erişkinlerde Yaşa göre BMI≥95. Percantil (çocuklarda)	1
Enfeksiyon	Dokümente enfeksiyon Nedeni bilinmeyen ateş Fungal pnömoni şüpheli pulmoner nodüller Tbc profilaksisi gerektiren PPD pozitifliği	1
Romatolojik hastalıklar	SLE, RA, Polimiyozit, mikst konnektif doku hastalığı, polimyaljia romatica, AS	2
Peptik ülser	Gastik ülser, duodenal ülser Endoskopiyle doğrulanmış ve Tedavi gerektiren	2
Böbrek hastalıkları –orta/ağır	Serum Kreatin>2 mg/dl Diyaliz alan Böbrek nakli yapılmış	2
Akciğer hastalıkları -orta	DLCO ve/veya FEV1 %66-%80 arasında Dispne hafif aktiviteyle	2
Akciğer hastalıkları -ağır	DLCO ve/veya FEV1 ≤ %65 Dispne istirahatte Oksijen tedavisi alan	3
Kalp kapak hastalıkları	Aseptomatik MVP hariç	3
Solid maligniteler	Tedavi almış olan Non- melanom cilt kanserleri hariç	3
Karaciğer hastalıkları orta/ağır	Siroz Bilirubin> 1,5*NÜS AST/ALT>2,5*NÜS	3

**EF:** Ejeksiyon fraksiyonu, **OAD:** Oral antidiyabetik, **TIA:** Transiskemik atak, **SAK:** Subaraknoid kanama, **AST:** Aspartat aminotransferaz, **ALT:** Alanin aminotransferaz, **NÜS:** Normalin üst sınırı, **BMI:** Vücut kitle indeksi, **Tbc:** Tüberküloz, **PPD:** Pürifiye protein derivesi, **SLE:** Sistemik lupus eritematozus, **RA:** Romatoid artrit, **AS:** Ankilozan spondilit, **DLCO:** Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi, **FEV:** Zorlu ekspiratuvar volüm, **MVP:** Mitral valv prolapsusu

## GEREÇ VE YÖNTEM

Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Kemik İliği Nakil Ünitesinde Ağustos 2009–Mart 2014 tarihleri arasında otolog ve allojenik periferik hematopoetik kök hücre nakli yapılan hematolojik maligniteli, 18 yaşından büyük toplam 137 hasta mevcuttu. Takipsiz oldukları için 3 hasta çalışmaya dahil edilmedi. Araştırma protokolü için Uludağ Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul'undan gereken izin alındıktan sonra hastaların verileri retrospektif olarak incelendi.

Hastane otomasyon sistemi kullanılarak hasta dosyaları üzerinden hastaların yaşı, tanısı, komorbid hastalıkları (kardiyak, renal, pulmoner, hepatik, psikiyatrik, romatolojik, gastrointesitinal hastalıkları, serebrovasküler hastalıklar, obezite, diyabet, malignite), laboratuvar değerleri (bilirubin, AST, ALT, üre, kreatin, hepatit serolojisi, CMV serolojisi), ekokardiyografi (EKO), solunum fonksiyon testleri (SFT), Diffüzyon capacity of karbonmonoxide (DLCO) sonuçları taranarak hastaların komordite indeksleri hesaplandı. Her hasta için HCT-CI, F-HCT-CI, CCI skorları hesaplandı. Allojenik HKHN yapılan hastalar için bu üç skora ilave olarak PAM Score da hesaplandı. Hesaplanan her komorbidite indeksi kendi içinde düşük, orta ve yüksek riskli olmak üzere üç alt gruba ayrıldı. Hesaplanan her komorbidite indeksinin 2 yıllık hastaliksız sağkalım ve toplam sağkalım ile ilişkisi incelendi. Biz bu çalışmada komorbidite indekslerinin hastaliksız sağkalım ve toplam sağkalımı öngörmede prediktif değerlerini ve birbirleri arasında üstünlükleri olup olmadığını incelemeyi planladık.

### İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistik analizi için “Statistical Package for the Social Science” (SPSS22.0) programı kullanıldı. Sonuçlar ortalama±SD (standart sapma) ve ortalama±SEM (standart eror mean) olarak verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ve histogram, q-q grafikleri ile

incelendi. Normal dağılım varsayımının sağlanması durumuna göre bağımsız gruplarda Student T testi istatistiği veya Mann Whitney U testi kullanıldı. Gruplar arasında oranları karşılaştırmak için, non parametrik yöntem olan ki-kare testi yapıldı, Kategorik ölçümler (cinsiyet, komorbidite skoru gibi) sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse (yaş, toplam sağkalım, hastalısız sağkalım gibi) ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Komorbidite indeksleri ve sağkalım süreleri arasındaki ilişkili kaplan-meier testi kullanılarak incelendi. Kaplan meier testi ile p değeri istatistiksel anlamlı sonuç olmadığı için cox regression analizi yapılamadı. P değeri 0,05' ten küçük olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Çalışma, Helsinki Deklarasyonu kararlarına, hasta hakları yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak planlandı.

Çalışmamız Uludağ Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Çalışmalar Etik Kurulundan 15.03.2016 tarihinde 2016-4/6 sayı numarası ile etik kurulu onayı almıştır.

## BULGULAR

Çalışmaya dâhil edilen 134 hasta mevcuttu. Hastaların 110'una (%82) OHKHN, 24 hastaya (%18) AHKHN yapılmıştı. OHKHN ve AHKHN yapılan hastalar ayrı gruplar halinde değerlendirildi.

OHKHN yapılan 110 hastanın 58'ini (%53) kadın, 52'sini (%47) erkek hastalar oluşturmaktaydı. Hastaların ortanca yaşı 54 olarak bulundu. En küçük yaş 22, en büyük yaş 72 olarak saptandı.

Hastalar tanılarına göre gruplandığında OHKHN yapılan hastaların 84'ü (%76) Multipl myelom (MM), 18'i (%17) Non-hodgkin lenfoma (NHL), 8'i (%7) Hodgkin lenfoma (HL) tanılıydı.

Hastalık alt tiplerine baktığımızda MM alt tiplerinden 46 (%41,8) IgG kappa/lambda MM, 15 (%13,6) IgA kappa/lambda MM, 12 (%10,9) kappa hafif zincir MM, 8 (%7,3) lambda hafif zincir MM, 1 (%0,9) IgD MM, 1 (%0,9) nonsekretuar MM, 1 (%0,9) plazmositom tanılı hasta vardı.

NHL alt tiplerinden Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma tanılı 10 (%9) hasta, Mantle cell lenfoma tanılı 4 (%3,6) hasta, Büyük hücreli anaplastik lenfoma tanılı 3 (%2,7) hasta, Periferel T hücreli lenfoma tanılı 1 (%0,9) hasta vardı. HL tanılı hastaların 4'ü (%3,6) klasik tip HL, 4'ü (%3,6) nodüler sklerozan HL tanılıydı. OHKHN yapılan hastaların özellikleri Tablo-7 ve 8'de özetlenmiştir.

**Tablo-7:** OHKHN yapılan hastaların özellikleri

	n=110	(%)
<b>Ortanca yaş</b>	54 (22-72)	
<b>Cinsiyet</b>		
• Kadın	58	(53)
• Erkek	52	(47)
<b>Tanı</b>		
• MM	84	(76)
• NHL	18	(17)
• HL	8	(7)

**MM:** Multipl Myelom, **NHL:** Non Hodgkin Lenfoma, **HL:** Hodgkin Lenfoma **OHKHN:** Otolog Hematopoetik Kök Hücre Nakli

**Tablo-8:** Hastalık tanılarının alt tiplere göre dağılımı

<b>MM</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• IgG kappa/lambda</li><li>• IgA kappa/lambda</li><li>• Kappa hafif zincir</li><li>• Lambda hafif zincir</li><li>• IgD hafif zincir</li><li>• Nonsekretuar</li><li>• Plazmositom</li></ul>	(%76) 46 (%41,8) 15 (%13,6) 12 (%10,9) 8 (%7,3) 1 (%0,9) 1 (%0,9) 1 (%0,9)
<b>NHL</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• DBBHL</li><li>• Mantle cell lenfoma</li><li>• Büyük hücreli anaplastik lenfoma</li><li>• Periferik T hücreli lenfoma</li></ul>	(%17) 10 (%9) 4 (%3,6) 3 (%2,7) 1 (%0,9)
<b>HL</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Klasik tip</li><li>• Nodüler sklerozan</li></ul>	(%7) 4 (%3,6) 4 (%3,6)

**MM:** Multipl Myelom, **NHL:** Non Hodgkin Lenfoma, **HL:** Hodgkin Lenfoma **DBBHL:** Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma, **Ig:** Immunglobulin

OHKHN yapılan hastaların 13'ünde (%11) kardiyak hastalık, 37 (%33) hastada pulmoner komorbidite, 32 (%29) hastada psikiyatrik hastalık, 23 (%20) hastada enfeksiyon hastalıkları, 19 (%17) hastada hepatik komorbidite, 16 (%14) hastada diyabet mellitus (DM), 6 (%5) hastada renal komorbidite, 6 (%5) hastada gastrointestinal hastalık, 6 (%5) hastada periferik vasküler hastalık, 4 (%3) hastada serebrovasküler hastalık, 6 (%5) hastada obezite, 1 (%0,9) hastada romatolojik hastalık mevcuttu. İnflamatuar barsak hastalığı ve malignite tanılı hasta yoktu.

Kardiyak hastalığı olan 13 (%11) hasta incelendiğinde koroner arter hastalığı olan 6 hasta, aritmisi olan 4 hasta (3 atriyal fibrilasyon, 1 ventriküler taşikardi) , konjestif kalp yetmezliği (KKY) olan 3 hasta, kalp kapak hastalığı olan 3 hasta (1 aort yetmezliği, 1 mitral yetmezliği, 1 triküspit yetmezliği) vardı. Hastaların 3'ünde birden fazla kardiyak hastalık bulunmaktaydı. (1 hastada atriyal fibrilasyon ve mitral yetmezliği, 1 hastada koroner arter hastalığı ve KKY, 1 hastada ventriküler taşikardi ve KKY tanıları mevcuttu.)

SFT ve DLCO sonuçlarına göre değerlendirildiğinde pulmoner komorbiditesi olan 37 hastanın 26'sı orta derecede, 7'si ağır derecede pulmoner komorbiditeye sahipti. Hastaların 3'ünde SFT ve DLCO sonuçları

normal olmasına rağmen efor dispnesi mevcuttu. Bronşiektazi tanılı 1 hasta vardı.

Psikiyatrik hastalığı olan 32 hastanın 19'unda depresyon, 7 hastada anksiyete, 4 hastada depresyon ve anksiyete, 2 hastada panik atak tanısı vardı.

Hepatik komorbiditesi olan 19 hastanın 11'inde hafif derecede karaciğer fonksiyon testleri (KCFT)'de yükseklik mevcuttu. Hepatit B tanılı 7 hasta, hepatit C tanılı 1 hasta vardı.

Enfeksiyon hastalığı olan 23 hastanın 16'sı pürifiye protein derivesi (PPD) pozitifliği nedeniyle tüberküloz profilaksisi alıyordu. 2 hastada nedeni bilinmeyen ateş, 2 hastada yumuşak doku enfeksiyonu, 2 hastada pnömoni, 1 hastada ÜSYE mevcuttu.

Periferik vasküler hastalığı olan 6 hastanın 4'ü derin ven trombozu (DVT) atağı geçirmişti. Hastaların 2'sinde pulmoner emboli öyküsü vardı.

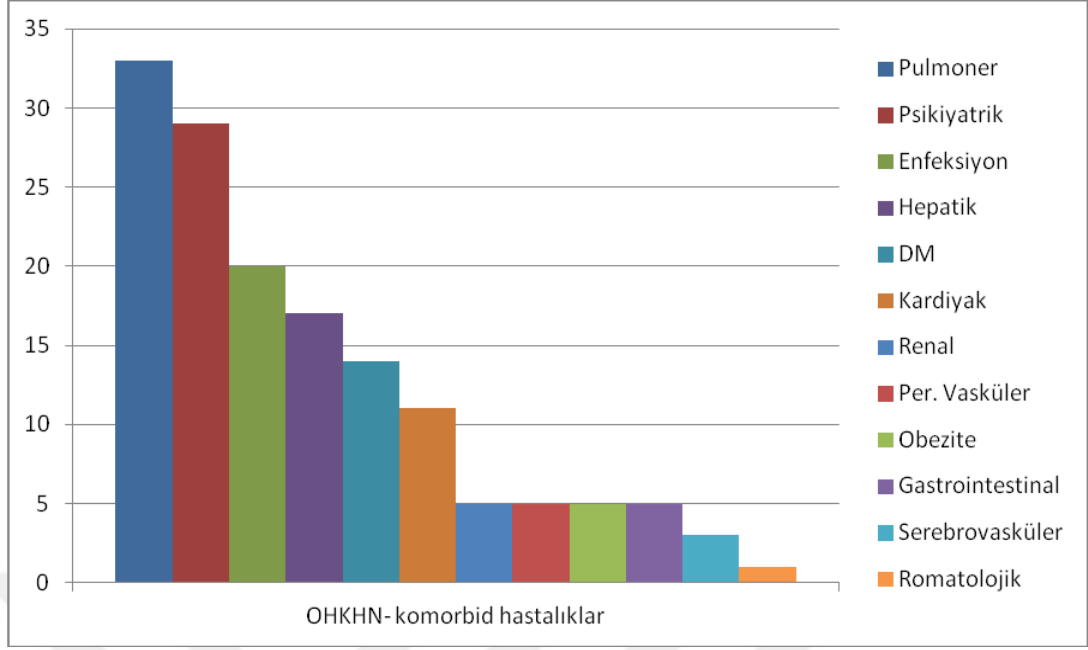
Renal komorbiditesi olan 6 hasta incelendiğinde 4 hasta haftada 3 gün hemodiyaliz alıyordu. Nefrotik düzeyde proteinürisi olan 2 hasta mevcuttu.

Gastrointestinal hastalığı olan 6 hastanın endoskopik ve klinik olarak kanıtlanmış peptik ülser tanısı vardı.

Serebrovasküler hastalık öyküsü olan 4 hastanın 1'inde intrakranial anevrizma, 1'inde subaraknoid kanama öyküsü, 1 hastada serebral emboli, 1 hastada tıkaçıcı beyin damar hastalığı (TBDH) tanısı vardı.

Romatolojik hastalık tanısı olan 1 hasta skleroderma tanılıydı. OHKHN yapılan hastaların komorbid hastalıkları Şekil-3'de özetlenmiştir.

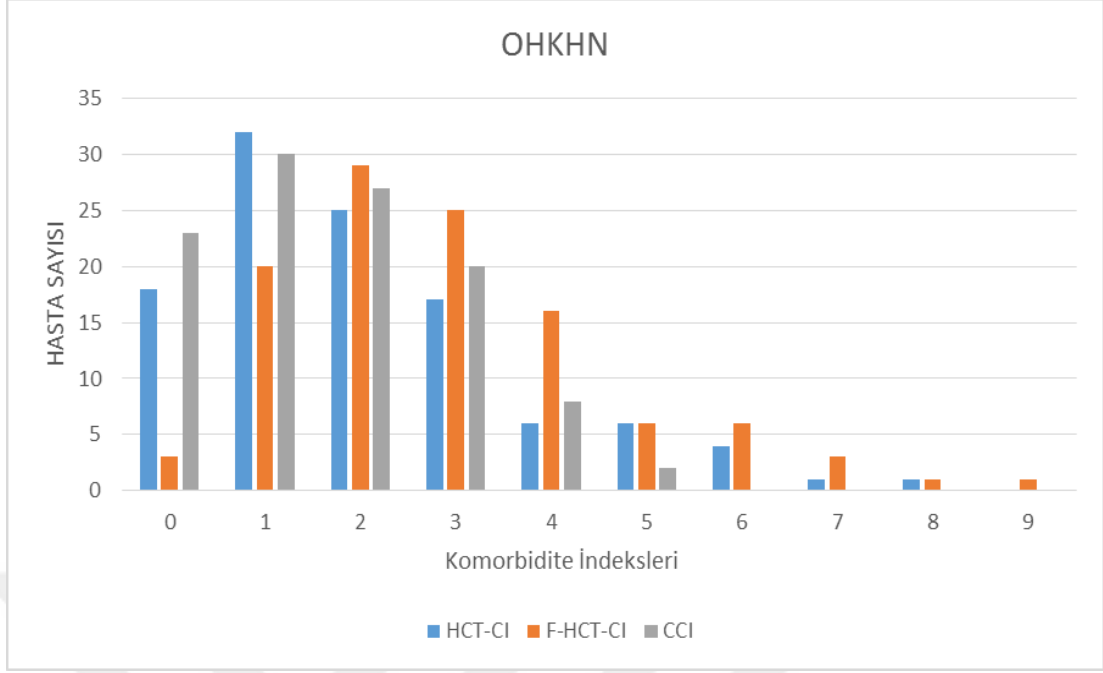




**Şekil-3:** OHKHN yapılan hastalarda komorbid hastalıklar

**OHKHN:** Otolog Hematopoetik Kök Hücre Nakli **DM:** Diyabet Mellitus

OHKHN yapılan hastalarda HCT-CI, Flexible HCT-CI, CCI indeksleri hesaplandı. Hesaplanan komorbidite skorları HCT-CI için düşük (0), orta (1-2), yüksek (>2); Flexible HCT-CI için düşük (0-3), orta (4-5), yüksek (>5); CCI için düşük (0), orta (1-2), yüksek (>2) risk olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Otolog nakil yapılan 110 hastanın 2 yıllık takiplerinde 57'si (%52) nüks olmuştu. Hastaların 53'ü (%48) remisyundaydı. Hastaların 2 yıllık takipte 40'ı (%36) hayatını kaybetmişti. Hayatta olan 70 (%64) hasta vardı. OHKHN yapılan hastaların komorbidite skorlarının dağılım grafiği Şekil-4'te özetlenmiştir.



**Şekil-4:** OHKHN yapılan hastalarda komorbidite indekslerinin skor dağılımı  
**HCT-CI:** Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index **F-HCT-CI:** Flexible Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index **CCI:** Charlson Komorbidite İndeksi  
**OHKHN:** Otolog Hematopoetik Kök Hücre Nakli

HCT-CI skoru düşük olan 18 hasta vardı. Takiplerinde 2 yılda 10 (%55) hastada nüks gelişmişti. Remisyonda olan 8 (%45) hasta vardı. Hastaların 6'sı (%33) 2 yıllık takipte hayatını kaybetmişti. Orta riskli olan 57 hastanın 34'ünde (%59) nüks gelişmişti. Remisyonda olan 23 (%41) hasta, ölen 21 (%36) hasta vardı. Yüksek riskli olan 35 hastanın 13'ü (%37) nüks olmuştu. Remisyonda 22 (%63) hasta ve ölen 13 (%37) hasta mevcuttu. HCT-CI skoru ile hastalısız sağkalım ve toplam sağkalım arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmadı. ( $p=0,068$  ve  $p=0,897$ )

Flexible HCT-CI skoru düşük olan 77 hasta vardı. Hastaların 45'inde (%58) nüks gelişmişti. Remisyonda 32 (%42) hasta ve ölen 28 (%36) hasta vardı. Orta riskli 22 hastanın 10'unda (%45) nüks olmuştu. Remisyonda 12 hasta (%55) ve ölen 5 (%22) hasta vardı. Yüksek riskli 11 hastanın 2'sinde (%18) nüks olmuştu. Remisyonda 9 (%82) hasta, ölen 7 (%63) hasta mevcuttu. Flexible HCT-CI skoru ile hastalısız sağkalım ve toplam sağkalım arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p=0,085$  ve  $p=0,071$ ).

CCI skoru düşük olan 23 hastanın 15'i (%65) nüks olmuştu. Remisyonda 8 (%34) hasta ve ölen 8 (%34) hasta mevcuttu. Orta riskli olan 57 hastanın 30'u (%52) nüks olmuştu. Remisyonda 27 (%48) hasta ve ölen 20 (%35) hasta vardı. Yüksek riskli 30 hastanın 12'sinde (%40) nüks olmuştu. Remisyonda 18 (%60) hasta ve ölen 12 (%40) hasta vardı. CCI skoru ile hastalısız sağkalım ve toplam sağkalım arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0,279 ve p=0,705). Komorbidite indeksleri ile toplam sağkalım ve hastalısız sağkalım arasındaki ilişki Tablo-9'da özetlenmiştir.

**Tablo-9:** OHKHN yapılan hastalarda komorbidite indeksleri ile sağkalım arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.

	Hasta sayısı n=110	Hastalısız Sağkalım			p	Toplam Sağkalım			p
		Nüks n=57 (%52)	Remisyonda n=53 (%48)	Nüks yüzdesi		Ölü n=40 (%36)	Yaşıyor n=70 (%64)	Ölüm yüzdesi	
<b>HCT-CI</b>					0,068				0,897
*Düşük (0)	18	10	8	%55		6	12	%33	
*Orta (1-2)	57	34	23	%59		21	36	%36	
*Yüksek (>2)	35	13	22	%37		13	22	%37	
<b>F-HCT-CI</b>					0,085				0,071
*Düşük (0-3)	77	45	32	%58		28	49	%36	
*Orta (4-5)	22	10	12	%45		5	17	%22	
*Yüksek (>5)	11	2	9	%18		7	4	%63	
<b>CCI</b>					0,279				0,705
*Düşük (0)	23	15	8	%65		8	15	%34	
*Orta (1-2)	57	30	27	%52		20	37	%35	
*Yüksek(>2)	30	12	18	%40		12	18	%40	

**HCT-CI:** Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index **F-HCT-CI:** Flexible Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index **CCI:** Charlson Komorbidite İndeksi  
**OHKHN:** Otolog Hematopoetik Kök Hücre Nakli

AHKHN yapılan 24 hasta vardı. Hastaların 14'ü (%58) erkek, 10'u (%42) kadındı. Ortanca yaş 39 bulundu. En küçük yaş 20, en büyük yaş 54 olarak saptandı. Hastaların 17'si (%71) AML, 7'si (%29) ALL tanılıydı. Hastalık alt tipleri incelendiğinde AML M1 tanılı 1 (%4,2) hasta, AML M2 6 (%25) hasta, AML M4 2 (%8,3) hasta, AML M5 1 (%4,2) hasta, AML M0 1

(%4,2) hasta, MDS transforme AML tanılı 6 (%25) hasta, B hücreli ALL tanılı 4 (%16,6), Periferel T hücreli ALL tanılı 3 (%12,5) hasta vardı. AHKHN yapılan hastaların özellikleri Tablo-10 ve 11'de de özetlenmiştir.

**Tablo-10:** AHKHN yapılan hastaların özellikleri

	n=24	(%)
Ortanca yaş	39 (20-54)	
Cinsiyet		
• Erkek	14	(58)
• Kadın	10	(42)
Tanı		
• AML	17	(71)
• ALL	7	(29)

**AML:** Akut myeloid lösemi, **ALL:** Akut lenfoid lösemi **AHKHN:** Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Nakli

**Tablo-11:** AHKHN yapılan hastaların hastalık alt tiplerine göre dağılımı

AML	
• M0	1(%4,2)
• M1	1(%4,2)
• M2	6 (%25)
• M4	2 (%8,3)
• M5	1(%4,2)
• MDS transforme AML	6 (%25)
ALL	
• B hücreli ALL	4 (%17)
• Periferel T hücreli	3 (%13)

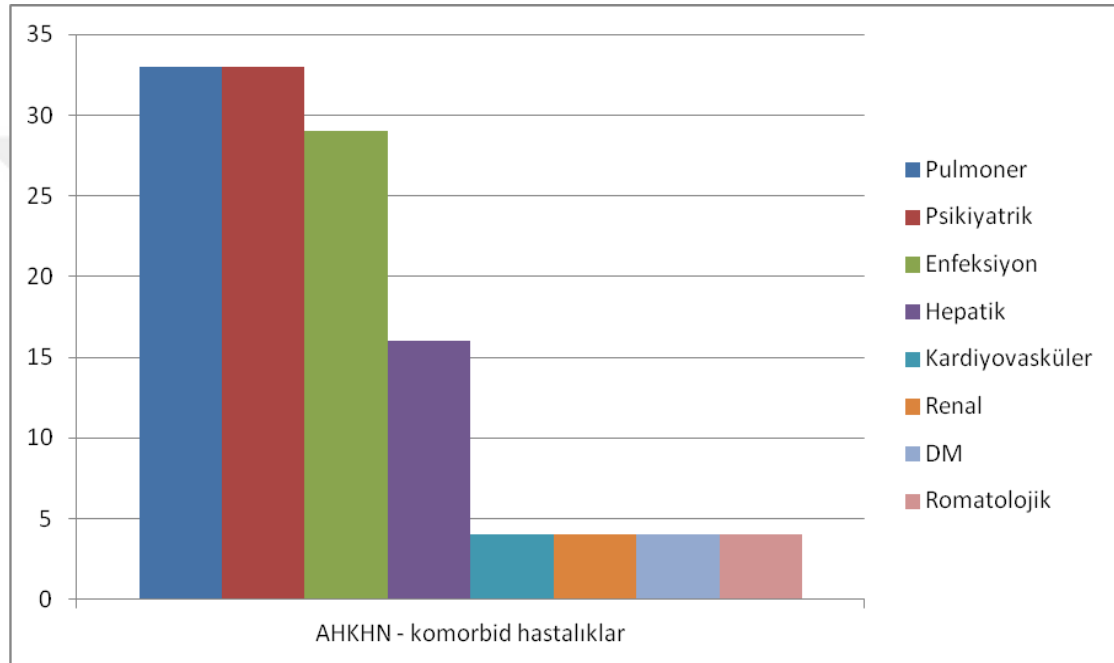
**AML:** Akut myeloid lösemi, **ALL:** Akut lenfoid lösemi **AHKHN:** Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Hastaların komorbid hastalıkları incelendiğinde 7 (%29) hastada enfeksiyon hastalığı vardı. PPD pozitifliği nedeniyle tüberküloz profilaksisi alan 6 hasta vardı. Nakil sırasında idrar yolu enfeksiyonu nedeniyle tedavi alan 1 hasta vardı.

Psikiyatrik hastalığı olan 8 (%33) hasta vardı. Depresyon tanılı 4 hasta, anksiyete tanılı 4 hasta mevcuttu. Hepatik komorbiditesi olan 4 (%16) hastanın 3'ünde hafif derecede KCFT yüksekliği, 1 hastada hepatit B pozitifliği vardı.

Pulmoner komorbiditesi olan 8 (%33) hasta mevcuttu. SFT ve DLCO bozukluğu orta derecede olan 6 hasta, ağır derecede olan 2 hasta vardı. Renal komorbiditesi olan 1 (%4) hastanın kreatin yüksekliği ve proteinürisi mevcuttu.

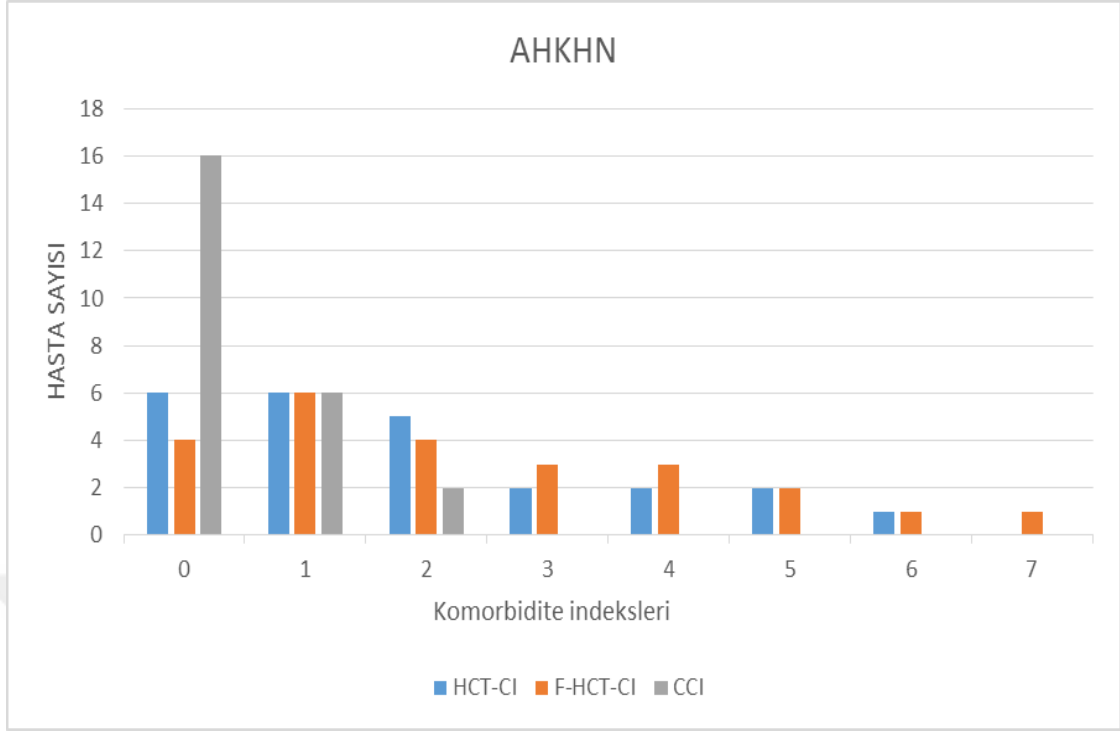
Kardiyak komorbiditesi olan 1(%4) hastada koroner arter hastalığı vardı. Romatolojik komorbiditesi olan 1 (%4) hasta ankilozan spondilit tanılıydı. AHKHN yapılan hastaların komorbid hastalıkları Şekil-5'te özetlenmiştir.



**Şekil-5:** AHKHN yapılan hastalarda komorbid hastalıklar

**AHKHN:** Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Nakli **DM:** Diyabet Mellitus

AHKHN yapılan hastalarda HCT-CI, Flexible HCT-CI, CCI indeksleri ve PAM skoru hesaplandı. Hesaplanan komorbidite skorları HCT-CI için düşük (0), orta (1-2), yüksek (>2); Flexible HCT-CI için düşük (0-3), orta (4-5), yüksek (>5); CCI için düşük (0), orta (1-2), yüksek (>2); PAM skoru için düşük (8-15), orta (16-22), yüksek (>23) risk olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Nakil yapılan 24 hastanın 2 yıllık takiplerinde 6'sı (%25) nüks olmuştu. Hastaların 18'i (%75) remisyondaydı. Ölen 12 (%50) hasta ve hayatta olan 12 (%50) hasta vardı. AHKHN yapılan hastaların komorbidite skorlarının dağılım grafiği Şekil-6'da özetlenmiştir.



**Şekil-6:** AHKHN yapılan hastalarda komorbidite indekslerinin skor dağılımı

**HCT-CI:** Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index **F-HCT-CI:** Flexible Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index **CCI:** Charlson Komorbidite İndeksi  
**AHKHN:** Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Nakli

HCT-CI skoru düşük olan 6 hasta vardı. Hastaların 1'inde (%17) 2 yıl içinde nüks gelişmişti. Remisyonda olan 5 (%83) hasta vardı. Hastaların 2'si (%33) 2 yıllık takipte hayatını kaybetmişti. Orta riskli olan 11 hastanın 3'ünde (%27) nüks gelişmişti. Remisyonda olan 8 (%63) hasta, ölen 6 (%55) hasta vardı. Yüksek riskli olan 7 hastanın 2'si (%28) nüks olmuştu. Remisyonda olan 5 (%72) hasta, ölen 4 (%57) hasta mevcuttu. HCT-CI skoru ile hastalısız sağkalım ve toplam sağkalım arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmadı ( $p=0,848$  ve  $p=0,681$ ).

Flexible HCT-CI skoru düşük olan 17 hasta vardı. Hastaların 4'ünde (%23) nüks gelişmişti. Remisyonda 13 (%77) hasta ve ölen 8 (%47) hasta vardı. Orta riskli olan 5 hastanın 2'sinde (%40) nüks olmuştu. Remisyonda olan 3 hasta (%60) ve ölen 4 (%80) hasta vardı. Yüksek riskli 2 hasta mevcuttu. Nüks ve ölen hasta yoktu. Remisyonda 2 (%100) hasta, ölen 0 (%0) hasta mevcuttu. Flexible HCT-CI skoru ile hastalısız sağkalım ve

toplam sağkalım arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanamadı ( $p=0,655$  ve  $p=0,268$ ).

CCI skoru düşük olan 16 hastanın 4'ü (%25) nüks olmuştu. Remisyonda 12 (%75) hasta ve ölen 7 (%44) hasta mevcuttu. Orta riskli olan 8 hastanın 2'si (%25) nüks olmuştu. Remisyonda 6 (%75) hasta ve ölen 5 (%63) hasta vardı. CCI için yüksek riskli hasta yoktu. CCI skoru ile hastalısız sağkalım ve toplam sağkalım arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanamadı ( $p=0,830$  ve  $p=0,618$ ).

PAM skoru hesaplanan hastaların tamamı düşük risk (8-15) kategorisindeydi. PAM skoru 5,4 ile 13,2 arasındaydı. Orta ve yüksek risk kategorisinde hasta olmadığı için istatistiksel analiz yapılamadı. Komorbidite indeksleri ile toplam sağkalım ve hastalısız sağkalım arasındaki ilişki Tablo-12'de özetlenmiştir.

**Tablo-12:** AHKHN yapılan hastalarda komorbidite indeksleri ile sağkalım arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

	Hasta sayısı n=24	Hastalısız Sağkalım			p	Toplam Sağkalım			p
		Nüks n=6 (%25)	Remisyonda n=18 (%75)	Nüks yüzdesi		Ölü n=12 (%50)	Yaşıyor n=12 (%50)	Ölüm yüzdesi	
<b>HCT-CI</b>					0,848				0,681
*Düşük (0)	6	1	5	%17		2	4	%33	
*Orta (1-2)	11	3	8	%27		6	5	%55	
*Yüksek (>2)	7	2	5	%28		4	3	%57	
<b>F-HCT-CI</b>					0,655				0,268
*Düşük (0-3)	17	4	13	%23		8	9	%47	
*Orta (4-5)	5	2	3	%40		4	1	%80	
*Yüksek (>5)	2	0	2	%0		0	2	%0	
<b>CCI</b>					0,830				0,618
*Düşük (0)	16	4	12	%25		7	9	%44	
*Orta (1-2)	8	2	6	%25		5	3	%63	
*Yüksek(>2)	0	0	0	%0		0	0	%0	

**HCT-CI:** Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index **F-HCT-CI:** Flexible Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index **CCI:** Charlson Komorbidite İndeksi  
**AHKHN:** Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Nakli

## TARTIŞMA VE SONUÇ

HKHN hematolojik maligniteli hastaların tedavisinde gün geçtikçe daha yaygın halde kullanılmaya başlanmıştır. Artan nakil sayısı ve 65 yaş üstü hastalara da nakil yapılmaya başlanmasıyla birlikte hastaların komorbid hastalıkları önemli bir sorun haline gelmiştir. Nakil hastalarında eşlik eden komorbid hastalıklar mortalite ve morbiditede artışa neden olmaktadır (159-161). Komorbid hastalıkların morbidite ve mortalite üzerine etkisini öngörmek üzere çeşitli komorbidite indeksleri geliştirilmiştir. Literatürde bu komorbidite indeksleriyle ilgili yapılmış az sayıda çalışma vardır (102,136,150,162). Yaptığımız bu tek merkezli çalışmamızda OHKHN ve AHKHN yapılan hematolojik maligniteli hastalarda komorbidite indekslerinin hastaliksız sağkalım ve toplam sağkalım üzerine etkisini belirlemeye çalıştık.

OHKHN yapılan 110 hastanın median yaşı, cinsiyeti, hastalık tanılarının dağılımı literatür ile uyumluydu. Bizim çalışmamızda OHKHN yapılan 110 hastadan nüks olan 57 (%52) ve ölen 40 (%36) hasta mevcuttu. OHKHN yapılan hastaların 84'ü (%76) Multipl myelom (MM), 18'i (%17) Non-hodgkin lenfoma (NHL), 8'i (%7) Hodgkin lenfoma (HL) tanılıydı. En sık görülen komorbiditeler pulmoner, psikiyatrik, enfeksiyon, hepatik, diyabet, kardiyak komorbiditelerdi.

M Kleber ve arkadaşlarının 2011 yılında yayınladığı bir çalışmada 127 MM tanılı hasta incelenmiş HCT-CI toplam sağkalım ile ilişkili bulunurken ( $p=0.002$ ) CCI skoru mortalite ile ilişkili değildi ( $p=0,415$ ) (163).

Ayman Saad ve arkadaşları tarafından 2014 yılında yapılan 1156 MM tanılı OHKHN yapılan hastanın dâhil edildiği çok merkezli bir çalışmada HCT-CI skorunun mortaliteyle ilişkisi incelenmiştir. HCT-CI skoru 0, 1, 2, 3 ve >3 olan %42, %18, %13, %13 ve %14 hasta olduğu saptanmıştır. En sık görülen komorbiditelerin pulmoner, diyabet, obezite, psikiyatrik, kardiyak ve renal komorbiditeler olduğu bulunmuştur. Yüksek HCT-CI skorları relaps dışı mortalite ile ilişkili bulunmamış ( $p=0,9$ ), fakat toplam sağkalımı azalttığı



görülmüştür ( $p=0,04$ ). Hasta yaşının relaps dışı mortalite ve toplam sağkalım üzerine ilişkisi gösterilememiştir (154).

Bizim çalışmamızda her üç komorbidite indeksi de hastaliksız sağkalım ve mortalite ile ilişkili bulunamadı (HCT-CI için  $p=0,068$  ve  $p=0,897$ , Flexible HCT-CI için  $p=0,085$  ve  $p=0,071$ , CCI için  $p=0,279$  ve  $p=0,705$ ). Bizim çalışmamızda anlamlı ilişki bulunamamasının sebebi 65 yaş altı, perfomansı durumu iyi olan, komorbid hastalığı az olan hastalara nakil yapılması; yaşlı ve komorbiditesi fazla olan hastalarda naklin tercih edilmemesi; çalışmaya dahil edilen hasta sayısının az olması, farklı tanıları olan heterojen bir hasta grubunun olması olabilir.

Bizim çalışmamızda AHKHN yapılan 24 hasta mevcuttu. Median yaş 39 (20-54)'du. Hastaların 17'si (%71) AML, 7'si (%29) ALL tanılıydı. Nüks olan 6 (%25) hasta, ölen 12 (%50) hasta vardı. En sık görülen komorbiditeler pulmoner, psikiyatrik, enfeksiyon ve hepatik komorbiditelerdi.

Sorrer ve arkadaşlarının 2005 yılında farklı tanıları sahip 364 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada HCT-CI skoru 2 yıllık toplam sağkalım ve relaps dışı mortalite ile ilişkili bulunmuştur ( $p=0,001$  ve  $p<0,001$ ) (150).

Sorrer ve arkadaşları tarafından 2007 yılında yapılan bir çalışmada 244 AML tanılı AHKHN yapılan hastada HCT-CI skoru ve CCI hastaliksız sağkalım ( $p=0,01$  ve  $p=0,03$ ) ve toplam sağkalım ( $p<0,001$  ve  $p=0,01$ ) ile ilişkili bulunmuştur (102). Yine 2007 yılında AML ve MDS tanılı AHKHN yapılan 577 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada HCT –CI skorunun nüks ve mortalite ile ilişkisini göstermişlerdir ( $p=0,001$  ve  $p<0,0001$ ) (157).

Majhail ve arkadaşlarının 2008 yılında farklı tanıları sahip AHKHN yapılan 373 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada HCT-CI skorunu toplam sağkalım ile ilişkili bulmuşlardır ( $p<0,01$ ) (164).

Gulfoyle ve arkadaşları tarafından 2008 yılında AHKHN yapılan farklı tanıları sahip 187 hastayla yapılan çalışmada ise HCT-CI skorunun toplam sağkalım ile ilişkisi gösterilememiştir ( $p=0,76$ ) (165).

Farina ve arkadaşları tarafından 2009 yılında yayınlanan bir çalışmada MM, HL, NHL nedeniyle AHKHN yapılan 203 hasta incelenmiş HCT-CI skoru hastaliksız sağkalım ( $p=0,002$ ) ve toplam sağkalım ( $p<0,001$ )

ile ilişkili bulunmuştur (156). Başka bir çalışmada HCT-CI skoru $\geq$ 3 olan hastalar daha yüksek relaps dışı mortalite ile ilişkili bulunmuştur (165).

Defor ve arkadaşlarının 2009 yılında AHKHN yapılan 444 hasta ile yaptıkları çalışmada HCT-CI skoru toplam sağkalım ile ilişkili bulunmamıştır ( $p=0,08$ ). Bu çalışmada HCT-CI skorunun puanlarının değiştirilerek elde edilen modifiye komorbidite indeksi toplam sağkalım ile ilişkili bulunmuştur ( $p<0,01$ ) (167).

Terwey ve arkadaşları tarafından 2010 yılında yapılan çalışmada 151 ALL tanılı hastada EMBT skoru ve HCT-CI skoru karşılaştırılmış, EMBT skoru toplam sağkalım ile ilişkili bulunurken HCT-CI skoru ile anlamlı bir ilişki saptanamamıştır ( $p<0,001$  ve  $p=0,2$ ) (168).

Kataoka ve arkadaşlarının farklı tanıları olan 187 hasta ile 2010 yılında yaptıkları çalışmada HCT-CI skoru düşük riskli hastalarda toplam sağkalım ile ilişkili bulunurken ( $p<0,01$ ); yüksek riskli hastalarda prognostik değerinin olmadığı gösterilmiştir ( $p=0,35$ ) (169).

P Barba ve arkadaşları tarafından 2010 yılında yayınlanmış olan bir çalışmada AHKHN yapılan 194 hematolojik maligniteli hastada komorbidite indeksleri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada median yaş 54 (18-71) bulunmuştur. Hastaların cinsiyet dağılımı bizim çalışmamızdaki ile benzerdir. AML, ALL, MDS tanılı hastalar yanında HL, NHL, KLL, MM nedeniyle AHKHN yapılan hastalar ve HLA uyumsuz nakil yapılan hastalar da çalışmaya katılmıştır. Bu çalışmada HCT-CI, CCI, PAM skoru 2 yıllık relaps dışı mortalite ve toplam sağkalım ile ilişkili bulunmazken Flexible HCT-CI skoru nüks ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur ( $p=0,04$  ve  $p<0,01$ ). Bu çalışmada median yaşın daha yüksek bulunması hasta sayısının fazla olması ve 65 yaş üstü hastalarda da nakil yapılmış olması nedeniyle olabilir (153).

L Castagna ve arkadaşları tarafından 2011'de yayınlanan bir çalışmada AHKHN yapılan 60 yaş üstü 63 hasta incelenmiş, HCT-CI, EBMT skoru, PAM skoru hesaplanmış, hiçbirinin toplam sağkalım ile anlamlı bir ilişkisi gösterilememiştir (HCT-CI için  $p=0,98$ ) (170).

N Birninger ve arkadaşları tarafından 2011 de yapılan bir çalışmada AML nedeniyle AHKHN yapılan 340 hasta incelenmiş, HCT-CI skoru ve

toplam sağkalım arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (p=0,36) (162).

Raimondi ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptıkları farklı tanıları olan 1937 AHKHN yapılan hastayı içeren çalışmada HCT-CI skoru relaps dışı mortalite ve toplam sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (p<0,0001 ve p<0,0001) (171).

Nakaya ve arkadaşları tarafından farklı tanılarına sahip 243 AHKHN olan hastayla 2014 yılında yapılan çalışmada HCT-CI skoru ve Flexible HCT-CI skoru karşılaştırılmış, HCT-CI skoru için istatistiksel anlamlı fark saptanmazken (p=0,44), Flexible HCT-CI toplam sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (p=0,003) (172).

Bizim çalışmamızda AHKHN yapılan hastalarda hesaplanan komorbidite indeksleri hastaliksız sağkalım ve mortalite ile ilişkili bulunmamıştır. (HCT-CI için, p=0,848 ve p=0,681, Flexible HCT-CI için p=0,655 ve p=0,268, CCI için p=0,830 ve p=0,618). PAM skoru hesaplanan hastaların tamamı düşük risk kategorisinde olduğu için istatistiksel analiz yapılamamıştır. Çalışmamızda istatistiksel anlamlı sonuç olmaması hasta sayısının az olması, komorbiditesi az olan, performansı iyi hastaların seçilmesi, HLA uyumsuz ve akraba dışı nakil yapılmaması, 65 yaş üstü hastalara nakil yapılmamasına bağlı olarak düşünülmüştür.

Komorbidite indeksleriyle yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu sonuçlara göre toplam sağkalımı en iyi öngören komorbidite skoru HCT-CI olarak gözükmektedir. HCT-CI skoru ile sağkalım arasında ilişki kurulamayan çalışmalarda farklı tanılarına sahip hasta gruplarının bir arada değerlendirilmesinin buna neden olduğu düşünülmüştür. EKO, SFT ve DLCO parametrelerinin eklenmesiyle pulmoner ve kardiyak komorbiditeler daha objektif olarak değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızda ve mevcut çalışmaların hepsinde en sık saptanan komorbid hastalık pulmoner komorbiditelerdir. SFT ve DLCO testlerinin parametrelere eklenmesi HCT-CI skorunun duyarlılığını artırmış, HCT-CI skorunu diğer diğer komorbidite indekslerine göre daha ön plana geçirmiştir. Flexible HCT-CI skoru Barba ve arkadaşlarının AHKHN olan hastalarda yaptıkları çalışmada daha duyarlı

bulunmuştur. Fakat Flexible HCT-CI skoruyla yapılan az sayıda çalışma vardır. Tablo-13 ve Tablo-14'de HCT-CI skoruyla relaps dışı mortalite ve toplam sağkalım arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların metaanalizi yer almaktadır.

Sonuç olarak komorbidite indekslerindeki parametre sayıları arttıkça sağkalımı öngörmedeki duyarlılıkları artmaktadır. Yapılan metaanalizlerde komorbidite indeksleri kullanılarak toplam sağkalım ve hastalısız sağkalım öngörülebilmektedir. Komorbidite indekslerinin HKHN öncesi rutin kullanma girmesiyle birlikte bu konuyla ilgili tecrübelerimiz artacaktır.



**Tablo-13:** HCT-CI skoru ile yapılan önceki çalışmaların analizi

Çalışma (Kaynak)	Yıl	Hasta sayısı	Tanı	2 yıllık toplam sağkalım HCT-CI skoruna göre(%)			P değeri
				Düşük	Orta	Yüksek	
Sorror ve ark (150)	2005	364	Çeşitli	71	60	34	<b>0,001</b>
Sorror ve ark (102)	2007	244	AML	80	48	33	<b>&lt;0,001</b>
Sorror ve ark (157)	2007	577	AML, MDS	64		35	<b>&lt;0,001</b>
Majhail ve ark (165)	2008	373	Çeşitli	72	59	48	<b>&lt;0,01</b>
Gulfoyle ve ark (165)	2008	187	Çeşitli	45	55	42	0,76
Farina ve ark (156)	2009	203	Lenfoma, MM	87	51	49	<b>&lt;0,001</b>
Defor ve ark (167)	2009	444	Çeşitli	62	58	50	0,08
Terwey ve ark (168)	2010	151	ALL	58	50	46	0,2
Kataoka ve ark (169)	2010	187	Çeşitli	70	60	39	<b>&lt;0,01</b>
Barba ve ark (153)	2010	194	Çeşitli	54	59	49	0,43
Castagna ve ark (170)	2010	63	Çeşitli (>60 yaş)	64	68	69	0,98
Patel ve ark (173)	2010	52	Çeşitli	86	59	50	0,1
Smith ve ark (174)	2011	252	Çeşitli (≤20 yaş)	88	67	62	<b>&lt;0,01</b>
Kleber ve ark (163)	2011	127	MM (OHKHN)	61		38	<b>&lt;0,002</b>
Birninger ve ark (162)	2011	340	AML	29	40	44	0,7
Raimondi ve ark (171)	2012	1937	Çeşitli	*			<b>&lt;0,0001</b>
Nakaya ve ark (172)	2014	243	Çeşitli	*			0,44
Saad ve ark (154)	2014	1156	MM (OHKHN)	83		79	<b>0,04</b>
Mevcut çalışma	2016	110	MM, Lenfoma (OHKHN)	67	64	63	0,897
Mevcut çalışma	2016	24	AML, ALL (AHKHN)	67	45	43	0,681

\*Belirtilmemiş

**HCT-CI:** Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index, **AML:** Akut myeloid lösemi, **ALL:** Akut lenfoid lösemi, **MDS:** Miyelodisplastik sendrom, **MM:** Multipl myelom, **OHKHN:** Otolog hematopoetik kök hücre nakli, **AHKHN:** Allojenik hematopoetik kök hücre nakli

**Tablo-14:** HCT-CI skoru ile yapılan önceki çalışmaların analizi

Çalışma (Kaynak)	Yıl	Hasta sayısı	Tanı	2 yıllık relaps dışı mortalite yüzdesine göre HCT-CI(%)			P değeri
				Düşük	Orta	Yüksek	
Sorrer ve ark (150)	2005	364	Çeşitli	14	21	41	<b>0,001</b>
Sorrer ve ark (102)	2007	244	AML	7	20	32	<b>&lt;0,001</b>
Sorrer ve ark (157)	2007	577	AML, MDS	11		33	<b>&lt;0,001</b>
Majhail ve ark (164)	2008	373	Çeşitli	10	22	28	<b>&lt;0,01</b>
Gulfoyle ve ark (165)	2008	187	Çeşitli	36	26	30	0,60
Farina ve ark (156)	2009	203	Lenfoma, MM	6	24	27	<b>0,04</b>
Defor ve ark (167)	2009	444	Çeşitli	18	23	27	0,12
Terwey ve ark (168)	2010	151	ALL	23	24	30	0,11
Kataoka ve ark (169)	2010	187	Çeşitli	10	21	28	<b>0,03</b>
Barba ve ark (153)	2010	194	Çeşitli	15	18	31	0,55
Castagna ve ark (170)	2010	63	Çeşitli (>60 yaş)	*			0,2
Patel ve ark (173)	2010	52	Çeşitli	14	23	14	0,69
Smith ve ark (174)	2011	252	Çeşitli (≤20 yaş)	10	14	28	<b>&lt;0,01</b>
Kleber ve ark (163)	2011	127	MM (OHKHN)	*			<b>&lt;0,001</b>
Birninger ve ark (162)	2011	340	AML	34	32	26	0,6
Raimondi ve ark (171)	2012	1937	Çeşitli	*			<b>&lt;0,0001</b>
Nakaya ve ark (172)	2014	243	Çeşitli	*			0,96
Saad ve ark (154)	2014	1156	MM (OHKHN)	6	7	6	0,9

\*Belirtilmemiş

**HCT-CI:** Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index, **AML:** Akut myeloid lösemi, **ALL:** Akut lenfoid lösemi, **MDS:** Miyelodisplastik sendrom, **MM:** Multipl myelom, **OHKHN:** Ototog hematopoetik kök hücre nakli, **AHKHN:** Allojenik hematopoetik kök hücre nakli

## KAYNAKLAR

1. Gluckman E, Gratwohl A, Apperley J. Hematopoietic stem cell transplantation for primary amyloidosis in adult. *The EBMT Handbook* 2008;424-30.
2. Queensberry PJ, Dooner G, Colvin G, Abebi M. Stem cell biology and the plasticity polemic. *Exp Hematol* 2005;33:389-94.
3. Fortier LA. Stem cells: classifications, controversies, and clinical applications. *Vet Surg* 2005;34:415-23.
4. Kern WF, Çeviri Ed. Ferhanoğlu B, PDQ Hematoloji, 1. Baskı, İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul, 2004;17-309.
5. Vidarsson B, Abonour R, Williams EC, et al. Fludarabine and Cytarabine as A Sequential Infusion Regimen for Treatment of Adults With Recurrent, Refractory or Poor Prognosis Acute Leukemia. *Leuk Lymphoma* 2001;41:321-31.
6. Jacobson LO, Marks EK, Gaston EO, et al. Role of the spleen in radiation injury. *Proc Soc Exp Biol Med* 1949; 35:746-70.
7. Alexander W, Filipowicz. EBMT El Kitabı - Hematopoetik Kök HücreTransplantasyonu (6.Baskı) Hematopoetik Kök Hücrenin Biyolojik Özellikleri, European School of Hematoloji, 2013;61-80.
8. Ogawa M. Differentiation and Proliferation of Hematopoietic Stem Cells. *Blood* 1993;81:2844-53.
9. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS (eds). *Cellular and Molecular Immunology*. 2nd edition. Philadelphia: Elsevier Saunders;1994.
10. Papayannopoulou T. Mechanisms of Stem/Progenitor- Cell Mobilization: The Anti-VLA- 4 Paradigm. *Semin Hematol* 2000;37:11-8.
11. Bondurant MC, Koury MJ. Origin and Development of Blood Cells; Lee R (Ed.), *Wintrobe's Clin Hematol* 1999;145-68.
12. Lichtman MA, Packman CH, Constine LS. Molecular and cellular traffic across the marrow sinus wall; Tavassoli M, *Blood Cell Formation: The Role of the Hematopoietic Microenvironment*. Humana Pres 1989;87-140.
13. Kuby J. Immunology. In: Freedman WH (ed), *Cells and Organs of the immune system*. 3rd edition. New York 1997; 47-83.
14. Thomas ED, Storb R. Technique for human marrow grafting. *Blood* 1970; 36:507-11.
15. Kessinger A, Armitage JO. Harvesting marrow for autologous bone marrow transplantation from patients with malignancies. *Bone marrow transplant* 1987;2:15-8.
16. Filipowicz AW. EBMT El Kitabı - Hematopoetik Kök HücreTransplantasyonu. 6.Baskı. Hematopoetik Kök Hücrenin Biyolojik Özellikleri, European School of Hematoloji, 2013;61-80.
17. Bender JG, Unverzagt K, Walker DE, et al. Phenotypic analysis and characterization of CD34+ cells from normal human bone marrow, cord blood, peripheral blood and mobilized peripheral blood from patients undergoing autologous stem cell transplantation. *Clin Immunol Immunopathol* 1994; 70:10-8.

18. Goldman JM, Th'ing KH, Park DS, et al. Collection, cryopreservation and subsequent viability of hematopoietic stem cells intended for treatment of chronic granulocytic leukemia in blast-cell transformation. *Br J Hematol* 1978; 40:185-7.
19. Körbling M, Burke P, Braine H, et al. Successful engraftment of blood-derived normal hematopoietic stem cells in chronic myelogenous leukemia. *Exp Hematol* 1981;9:684-90.
20. Runde V, de Witte T, Arnold R, et al. Bone marrow transplantation from HLA identical siblings as first-line treatment in patients with myelodysplastic syndromes: early transplantation is associated with improved outcome. *Bone Marrow Transplant* 1998;21:255-61.
21. Vellenga E, Vanaqthoven M, Fibbe WE, et al. Cost Analysis and Quality of Life Assessment Comparing Patients Undergoing Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation or Autologous Bone Marrow Transplantation for Refractory or Relapsed Non-Hodgkin's Lymphoma or Hodgkin's Disease. A Prospective Randomised Trial. *Eur J Cancer*. 2001;37:1781-9.
22. Meral B. Kök Hücre Kaynağı Olarak Kordon Kanı. *Kök Hücre Biyol* 2009;33-36.
23. Gluckman E, Rocha V, Boyer-Chammard A, et al. Outcome of cord-blood transplantation from related and unrelated donors. *N Engl J Med* 1997;337:373-81.
24. Gotherstrom C. Immunologic properties of human fetal mesenchymal stem cells. *Am J Obstet Gynecol*, 2004;190:239-45.
25. O'Donoghue K and Fisk NM. Fetal stem cells. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2004;18:853-75.
26. Oehler VG, Radich JP, Storer B, et al. Randomized Trial of Allogeneic Related Bone Marrow Transplantation Versus Peripheral Blood Stem Cell Transplantation for Chronic Myeloid Leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2005;11:85-92.
27. Arat M, Arpacı F, Ertem M, Gürman G; Turkish Transplant Registry. Review: a comparative analysis of national activity with the EBMT European Activity Survey. *Bone Marrow Transplant* 2008;42:142-5.
28. Ronald H, Edward B, Sanford J, et al. Hemology Basic Principles and Practice.(4 th ed.) Willam Tse and H. Joachim Deeg. 2005;56:1019-27.
29. Lanzkowsky P. Bone Marrow Transplantation. *Manual Hematol and Oncol* 1995;557-78.
30. Atila T, Gülcan A, Ahmet Onur D, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation and its History. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi (Archives Medical Review Journal)* 2014; 23:1-7.
31. Atkinson K. *Clinical Bone Marrow and Blood stem cell Transplantation*, Cambrigde Uni Press U.K. 2000;355:1231-7.
32. Körbling M, Freireich EJ. Twenty-five Years of Peripheral Blood Stem Cell Transplantation. *Blood*. 2011;117:6411-6.
33. Meral B. Kordon Kanı Kök Hücre Nakillerinde Gelişmeler. 29.Ulusal Hematoloji Kongresi. 2013;53-5.
34. Topçuoğlu P. Ülkemizde Allojeneik Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyon Deneyimi. 6. Ulu Kök Hüc Ted Kong 2010; 46-8.



35. Graze PR, Gale RP. Autotransplantation for leukemia and solid tumors. *Transplant Proc.* 1978;10:177-84.
36. Gürman G, Kahveci G, Akan HI, et al. Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Transplantation as A Second Transplant For Severe Aplastic Anemia. *Bone Marrow Transplant* 1995;15:4850-6.
37. Goldman L, Ausiella D. *Cecil Medicine.* 23 th Ed. Hematoloji, Elsevier & Saunders, 2011;1165-332.
38. Armitage JO. The History of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation. In: Appelbaum FR, Forman SJ, Negrin KG, editors. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation.* United Kingdom: Wiley-Blackwell. 2009; 8-14.
39. Hoffman R, Benz E, Shattil S, Furie B, Cohen H, Silberstein L, editors, *Hematopoietic Stem cell transplantation.* In: *Hematology Basic Principles and Practice* 3rd edition, New York: Churchill Livingstone. 2005:1551-69.
40. Juttner CA. Early lympho-hemopoietic recovery after autografting using peripheral blood stem cells in acute non-lymphoblastic leukemia. *Transplant Proc* 1988;20:40-2.
41. Kessinger A. Reconstitution of human hematopoietic function with autologous cryopreserved circulating stem cells. *Exp Hematol* 1986;14:192-6.
42. Richman CM, Weiner RS and Yankee RA. Increase in circulating stem cells following chemotherapy in man. *Blood*, 1976;47:1031-9.
43. Barr RD, Whang JP and Perry S. Hemopoietic stem cells in human peripheral blood. *Science*, 1975;190:284-5.
44. Kessinger A. Autologous peripheral hematopoietic stem cell transplantation restores hematopoietic function following marrow ablative therapy. *Blood*, 1988;71:723-6.
45. Goodman JW, Hodgson GS. Evidence for stem cells in the peripheral blood of mice. *Blood*, 1962;19:702-14.
46. Fliedner TM. Treatment of aplastic anemia by blood stem cell transfusion: a canine model. *Haematologica*, 1976;61:141-56.
47. Appelbaum FR. Successful engraftment of cryopreserved autologous bone marrow in patients with malignant lymphoma. *Blood*, 1978;52:85-95.
48. Storb R. Demonstration of hemopoietic stem cells in the peripheral blood of baboons by cross circulation. *Blood*, 1977;50:537-42.
49. Sarpel SC. The collection, preservation and function of peripheral blood hematopoietic cells in dogs. *Exp Hematol*, 1979;7:113-20.
50. Kessinger A. and Armitage JO. Harvesting marrow for autologous transplantation from patients with malignancies. *Bone Marrow Transplant*, 1987;2:15-8.
51. Sheridan, WP. Effect of peripheral-blood progenitor cells mobilised by filgrastim (G-CSF) on platelet recovery after high-dose chemotherapy. *Lancet*, 1992;339:640-4.
52. Shpall EJ. A randomized phase 3 study of peripheral blood progenitor cell mobilization with stem cell factor and filgrastim in high-risk breast cancer patients. *Blood*, 1999;93:2491-501.

53. Siena S. Circulation of CD34+ hematopoietic stem cells in the peripheral blood of high-dose cyclophosphamide-treated patients: enhancement by intravenous recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Blood*, 1989;74:1905-14.
54. Haurani FI. Thirty-one-year survival following chemotherapy and autologous bone marrow in malignant lymphoma. *Am J Hematol*, 1997; 55:35-8.
55. Gurman G. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation as a second transplant for severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant*, 1995;15:485-6.
56. Ljungman P. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definitions and current practice in Europe. *Bone Marrow Transplant*, 2006;37:439-49.
57. Govindarajan R, Jagannath S, Flick JT. Preceding standard therapy is the likely cause of MDS after autotransplants for multiple myeloma. *Br J Haematol*, 1996;95:349–53.
58. Dicke KA. Autologous bone marrow transplantation in patients with adult acute leukemia in relapse. *Transplantation*, 1978;26:169-73.
59. Jagannath S. High-dose cyclophosphamide, carmustine, and etoposide and autologous bone marrow transplantation for relapsed Hodgkin's disease. *Ann Intern Med*, 1986;104:163-8.
60. Appelbaum FR. Treatment of malignant lymphoma in 100 patients with chemotherapy, total body irradiation, and marrow transplantation. *J Clin Oncol*, 1987;5:1340-7.
61. Bensinger WI (ed). *Hematopoietic Cell Transplantation*. 2nd edition. Boston: Blackwell Science Publisher;1999.
62. Blume KG. and Forman SJ. High-dose etoposide (VP-16)-containing preparatory regimens in allogeneic and autologous bone marrow transplantation for hematologic malignancies. *Semin Oncol*. 1992;19:63-6.
63. Atamer T. Kemik İliği Transplantasyonu ve Sonuçları. *Aktüel Tıp Dergisi*. 1996;1:79.
64. Demirer T, Buckner CD, Bensinger WI. Optimization of Peripheral Blood Stem Cell Mobilization. *Stem Cells*. 1996;14:106-16.
65. Brenner MK, Rill DR, Moen RC, et al. Gene-marking to trace origin of relapse after autologous bone-marrow transplantation. *Lancet* 1993;341:85–6.
66. Deisseroth AB, Zu Z, Claxton D, et al. Genetic marking shows that Ph+ cells present in autologous transplants of chronic myelogenous leukemia (CML) contribute to relapse after autologous bone marrow in CML. *Blood* 1994;83:3068–76.
67. Beksac M. Donor Selection and Sources of Hematopoietic Cell Transplantation *Haematologica*. 1996;14:7-14.
68. Kirkpatrick C. Transplantation Immunology. *JAMA* 1987;258:2993-3000.
69. Pierelli L, Perseghin P, Marchetti M, et al. Best practice for peripheral blood progenitor cell mobilization and collection in adults and children: results of a Societa Italiana Di Emaferesi e Manipolazione Cellulare

- (SIDEM) and Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO) consensus process. *Transfusion*. 2012;52:893-905.
70. Collins NH, Gee AP, Durett AG, et al. The effect of the composition of unrelated donor bone marrow and peripheral blood progenitor cell grafts on transplantation outcomes. *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2010;16:253-62.
  71. Pulsipher MA, Chitphakdithai P, Logan BR, et al. Donor, recipient, and transplant characteristics as risk factors after unrelated donor PBSC transplantation: beneficial effects of higher CD34+ cell dose. *Blood*. 2009;114:2606-16.
  72. Lee SH, Lee MH, Lee JH, et al. Infused CD34+ cell dose predicts long-term survival in acute myelogenous leukemia patients who received allogeneic bone marrow transplantation from matched sibling donors in first complete remission. *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2005;1:122-8.
  73. Bertani G, Santoleri L, Martino M, et al. Identification of hematopoietic progenitor cell donor characteristics predicting successful mobilization: results of an Italian multicenter study. *Transfusion*. 2014;54:2028-33.
  74. Hows J, Bradley BA, Gore S, et al. Prospective Evaluation of Unrelated Donor Bone Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1993;12:371-80.
  75. Richard KB, Joachim D, Scott TL, George WS: *Bone Marrow Transplantation; A Vademecum Series Book*. Landes Bioscience (Chapter5) MHC and Bone Marrow Transplantation. 1998;131-48.
  76. Blume KG, Amylon MD. The evaluation and counseling of candidates for hematopoietic cell transplantation. *Hematopoietic Stem Cell Transplant* 1998;371-80.
  77. Phillips GL. Preparation for Stem Cell Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1999;11:35-50.
  78. Bachanova V, Weisdorf D. Unrelated donor allogeneic transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia, a review. *Bone Marrow Transplant* 2007;29:1-14.
  79. Yakoub AI, Mesnil F, Kuentz M, et al; Allogeneic marrow stem cell transplantation from human leukocyte antigen-identical siblings Versus human leukocyte antigen-allelic-matched unrelated donors (10/10) in patients with standard risk hematologic malignancies: a prospective study from the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cell Therapy. *J Clin Oncol* 2006; 24:5695-702.
  80. Aversa F, Velardi A, Tabilio A, Reissner Y, Martelli MF. Haploidentical stem cell transplantation in leukemia. *Blood* 2001;15:111-9.
  81. Aschan J. Allogenic haematopoietic stem cell transplantation: current status and future Outlook. *Br Med Bull* 2006;77-78:23-36.
  82. Kolb HJ, Mittermüller J, Clemm CH, et al. Donor leukocyte transfusions for treatment of recurrent chronic myelogenous leukemia in marrow transplant patients. *Blood* 1990;76:2462-5.

83. Wang HH, Feng SZ, Wang M, et al. Comparison of Autologous and Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for 140 Patients With De Novo Acute Leukemia in First Complete Remission. 2004;25:389-92.
84. Atamer T. Kemik İliği Transplantasyonu ve Sonuçları. Aktüel Tıp Dergisi. 1996;1:79.
85. Demirer T, Buckner CD, Bensinger WI. Optimization of Peripheral Blood Stem Cell Mobilization. Stem Cells. 1996;14:106-16.
86. Parikh CR, McSweeney PA, Korular D, et al. Renal Dysfunction in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. Kidney Int. 2002;62:566-73.
87. Lapp WS, Ghayur T, Mendes M, et al. The Functional and Histological Basis for Graft-Versus-Host Induced Immunosuppression. Immunol Rev 1985;88:107-33.
88. Tuncer H, Rana N, Milani C, et al. Gastrointestinal and Hepatic Complications of Hematopoietic Stem Cell Transplantation. World Journal of Gastroenterology 2012;18:1851-60.
89. Sorror ML, Storer BE, Maloney DG, et al. Outcomes After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation With Nonmyeloablative or Myeloablative Conditioning Regimens for Treatment of Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia. Blood 2008;11:446-52.
90. Areman EM, Deeg HJ, Sacher RA. Bone Marrow and Stem Cell Processing: A Manual of Current Techniques. Philadelphia: F.A. Davis & Co., 1992.
91. Siena S, Bregni M, Brando B, et al. Circulation of CD34+ hematopoietic stem cells in the peripheral blood of highdose cyclophosphamide treated patients: enhancement by intravenous recombinant human granulocyte macrophage colony stimulating factor. Blood 1989;74:1905-14.
92. Korbling M, Burke P, Braine H, et al. Successful engraftment of blood derived normal hematopoietic stem cells in chronic myelogenous leukemia. Exp Hematol 1981;9:684-90.
93. Sharp JG, Arnitage J, Crouse D, et al. Are occult tümör cells present in peripheral stem cell harvests of candidates for autologous transplantation? In: Dicke KA, Spitzer G, Jagannath S et al, eds. Autologous Bone Marrow Transplantation IV. Houston, TX, MD Anderson, 1989;693.
94. Hong DS, Deeg HJ. Hematopoietic Stem Cells: Sources and Applications. Med Oncol 1994;11:63-8.
95. Tanaka J, Kasai M, Imamura M, et al. Clinical Application of Allogenic Peripheral Blood Stem Cell Transplantation. An Hematol 1995;71:265-9.
96. Schmitz N, Linch DC, Dreger P, et al. Randomised Trial of Filgrastim-Mobilised Peripheral Blood Progenitor Cell Transplantation Versus Autologous Bone- Marrow Transplantation in Lymphoma Patients. Lancet 1996;347:353-7.
97. Damiani D, Fanin R. Randomized Trial of Autologous Filgrastim-Primed Bone Marrow Transplantation Versus Filgrastim-Mobilized Peripheral Blood Stem Cell Transplantation in Lymphoma Patients. Blood 1997;90:36-42.

98. Tuncer H, Rana N, Milani C, et al. Gastrointestinal and Hepatic Complications of Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *World Journal of Gastroenterology* 2012;18(16):1851-60.
99. Goldberg SL, Klumpp TR, Magdalinski AJ, Mangan KF. Value of the pretransplant evaluation in predicting toxic day 100 mortality among blood stemcell and bone marrow transplant recipients. *J Clin Oncol.* 1998;16:3796-802.
100. Haematopoietic Stem Cell Mobilisation and Apheresis: A Practical Guide for Nurses and Other Allied Health Care Professionals cited on: june 2015.
101. McCarthy NJ, Bishop MR. Nonmyeloablative Allogeneic Stem Cell Transplantation: Early Promise and Limitations. *The Oncologist* 2000;5:487-96.
102. Sorror ML, Giralt S, Sandmaier BM, et al. Hematopoietic Cell Transplantation Specific Comorbidity Index As An Outcome Predictor for Patients With Acute Myeloid Leukemia in First Remission: Combined FHCRC and MCACC Experiences. *Blood* 2007;110:4606-13.
103. Gluckman E, Gratwohl A, Apperley J. Principles of Conditions in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *The EBMT Handbook* 2008;128-40.
104. Demirer T. Periferik Kök Hücre Mobilizasyon Teknikleri ve Mobilizasyona Etkili Faktörler. *Türk Hematoloji Derneği Kan ve Kemik İliği Transplantasyonu Kursu* 2004;84-91.
105. Saito T, Kanda Y, Kami M, et al. Therapeutic Potential of a Reduced-Intensity Preparative Regimen for Allogeneic Transplantation with Cladribine, Busulfan and Antithymocyte Globulin Against Advanced/Refractory Acute Leukemia/Lymphoma. *Clin Cancer Res* 2002;8:1014-6.
106. Treleaven Y, Barrett Y (eds). *Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Clinical Practice*. 1st edition. New York: Churchill Livingstone; 2008.
107. Lazarus HM, Rowe JM. Reduced intensity conditioning for acute myeloid leukemia: is this strategy correct? *Leukemia* 2006;20:1673-82.
108. Khouri IF. Reduced intensity regimens in allogeneic stem cell transplantation for nonhodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *ASH Edu Book* 2006;234-55.
109. Devine SM, Hoffman R, Verma A, et al. Allogeneic blood cell transplantation following reduced intensity conditioning is effective therapy for older patients with myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood* 2002; 99:225-58.
110. Parikh CR, Schrier RW, Storer B, et al. Comparison of ARF after myeloablative and nonmyeloablative hematopoietic cell transplantation. *Am J. Kidney Dis* 2005; 45:502-9.
111. Meijer E, Dekker AW, Lokhorst HM, et al. Low incidence of infectious complications after myeloablative compared with myeloablative allogeneic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis* 2004; 6:1718-24.
112. Oran B, Giralt S, Saliba R, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of high risk acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome using reduced intensity

- conditioning with fludarabine and melphalan. *Biol Bone Marrow Transplant* 2007;13:454-62.
113. Goldman J, Schmitz N, Diethammer D, Gratwohl A. For the accreditation Subcommittee of EBMT. Allogeneic and autologous transplantation for Hematological diseases, solid tumors and immune disorders. *Bone Marrow Transplant* 2000;21:1-7.
  114. Witherspoon RP, Thomas ED. Cataracts After Total Body Irradiation and Marrow Transplantation: A Sparing Effect of Dose Fractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1984;10:957-64.
  115. Thomas ED, Buckner CD, Banaji M, et al. One hundred patients with acute leukemia treated by chemotherapy, total body irradiation and allogeneic marrow transplantation. *Blood* 1977;49:511-33.
  116. Lehmann L, Haining WN, Guinan EC. Principles of Bone Marrow and Stem Cell Transplantation. 2003;366-406.
  117. Blume KG, Amylon MD. The evaluation and counseling of candidates for hematopoietic cell transplantation. *Hematopoietic Stem Cell Transplant* 1998;371-80.
  118. Parikh CR, McSweeney PA, Korular D, et al. Renal dysfunction in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Kidney Int.* 2002;62:566-73.
  119. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5:649–55.
  120. Deeg HJ, Seidel K, Bruemmer B, et al: Impact of patient weight on non-relapse mortality after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1995;15:461-8.
  121. Antin JH, Kernan NA. Hematopoietic stem cell transplantation. *Hematol* 2003;213-490.
  122. Sevilla J, Hernandez Marever D, Aguado MJ, et al. Autologous peripheral blood stem cell transplant in patients previously diagnosed with invasive aspergillosis. *Ann Hematol* 2001;80:456-9.
  123. Bjerke JW, Meyers JD, Bowden RA. hepatosplenic candidacies contraindication to marrow transplantation? *Blood* 1994; 84:2811-4.
  124. Mighailow G, Laporte J, Lesage S, et al Autologous bone marrow transplantation is feasible in patient with a prior history of invasive pulmonary aspergillosis. *Bone Marrow Transplant* 1996;17:569-72.
  125. Strasser SI, McDonald GB. Hepatitis viruses and hematopoietic cell transplantation: a guide to patient and donor management. *Blood* 1999; 15:1127-36.
  126. Yagci M, Sucak GT, Haznedar R. Fludarabin and risk of hepatitis B virüs reactivation in chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol* 2000; 64:233-4.
  127. Ilan Y, Nagler A, Adler R, Tur-Kaspa R, Slavin S, Shouval D. Ablation of persistent hepatitis B by bone marrow transplantation from a hepatitis B-immune donor. *Gastroenterol* 1993; 104: 1818-21.
  128. Strasser SI, Myerson D, Spurgeon CL, et al. Hepatitis-C Virus İnfection and Bone Marrow Transplantation: a Cohort Study with 10 year Follow up. *Hepatol* 1999; 29:1893-9.

129. Antin JH, Kernan NA. Hematopoietic stem cell transplantation. *Hematol* 2003;490-8.
130. Robinson SP, Goldstone AH, Mackinnon Q, et al. Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation. Chemoresistant or aggressive lymphoma predicts for a poor outcome following reduced intensity allogeneic progenitor cell transplantation: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation. *Blood*. 2002;100:4310-6.
131. Thomas ED, Blume KG (eds). Hematopoietic cell transplantation. Blackwell Science 2nd edition, 1998;371-81.
132. Strasser SI, McDonald GB. Hepatitis viruses and hematopoietic cell transplantation: A guide to patient and donor management *Blood*. 1999;15:1127-36.
133. Sucak GT. Hematopoietik kök hücre nakil adayının nakil öncesi değerlendirilmesi. *Türkiye Klin. Hematol.* 2003;1:16-8.
134. Gorin NC, Aegerter P, Auvert B, et al. Autologous bone marrow transplantation for acute myelocytic leukemia in first remission: a European survey of the role of marrow purging. *Blood*. 1990;75:1606-14.
135. Sorror ML. Comorbidities and hematopoietic cell transplantation outcomes *ASH Education Book* 2010;1:237-47.
136. Charlson ME, Pompei P, Ales, KL, MacKenzie CR. A New method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *Journal of Chronic Diseases* 1987;40: 373–83.
137. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol.* 1994;47:1245-51.
138. Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon, WM. A comparison of two comorbidity instruments in arthritis. *J Clin Epidemiol.* 1999; 52:1137–42.
139. Zhang JX, Iwashyna TJ, Christakis NA. The performance of different lookback periods and sources of information for Charlson comorbidity adjustment in Medicare claims. *Med Care.* 1999;37:1128–39.
140. Deyo RA, Cherkin DC, Ciol MA. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases. *Jin Clin Epidemiol.* 1992; 45:613–9.
141. Romano PS, Roos LL, Jollis JG. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative data: differing perspectives. *J Clin Epidemiol.* 1993;46:1075–9.
142. D'Hoore W, Sicotte C, Tilquin C. Risk adjustment in outcome assessment: the Charlson comorbidity index. *Methods Inf Med.* 1993;32:382–7.
143. Frenkel WJ, Jongerius EJ, Mandjes-van Uiter MJ, van Munster BC, de Rooij SE. Validation of the Charlson Comorbidity Index in acutely hospitalized elderly adults: a prospective cohort study. *J Am Geriatr Soc* 2014;62:342-6.
144. Parimon T, Au DH, Martin PJ, Chien JW. A risk score for mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Annals of Internal Medicine*, 2006;144:407-14.

145. Brandon KC, Gooley TA, Armand P, Fang M. Reevaluation of the Pretransplant Assessment of Mortality Score after Allogeneic Hematopoietic Transplantation *Biol Blood Marrow Transplant* 21. 2015;848-54.
146. Gooley TA, Chien JW, Pergam SA, et al. Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation *N Engl J Med*, 2010;363:2091–101.
147. Ljungman P, Brand R, Hoek J, et al. Donor CMV status influences the outcome of allogeneic stem cell transplantation; a study by the European Group for Blood and Marrow Transplantation *Clin Infect Dis*, 2014;59:473–81.
148. Armand P, Gibson CJ, Cutler C, et al. A disease risk index for patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2012;120:905-13.
149. Deeg HJ, Scott BL, Fang M, et al. Five-group cytogenetic risk classification, monosomal karyotype, and outcome after hematopoietic cell transplantation for MDS or acute leukemia evolving from MDS. *Blood*. 2012;120:1398-408.
150. Sorror ML, Maris MB, Storb R, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood* 2005;106:2912-9.
151. Marks DI, Cullis JO, Ward KN, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia using siblings and volunteer unrelated donors. A comparison in complication in the first 2 years. *Ann Intern Med* 1993;119:204-14.
152. Sorror ML, Storb R, Sandmaier BM, et al. Comorbidity-age index: a clinical measure of biological age prior to allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2014;32:3249-56.
153. Barba P, Piñana JL, Martino R, et al. Comparison of two pretransplant predictive models and a flexible HCT-CI using different cut points to determine low-, intermediate-, and high- risk groups: the flexible HCT-CI is the best predictor of NRM and OS in a population of patients undergoing allo-RIC. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16:413-20.
154. Saad A, Mahindra A, Zhang MJ, et al. Hematopoietic Cell Transplant Comorbidity Index Is Predictive of Survival after Autologous Hematopoietic Cell Transplantation in Multiple Myeloma; *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2014;20:402-8.
155. Maruyama D, Fukuda T, Kato R, et al. Comparable antileukemia/lymphoma effects in nonremission patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation with a conventional cytoreductive or reduced- intensity regimen. *Blood Marrow Transplant* 2007;13:932-41.
156. Farina L, Bruno B, Patriarca F, et al. The hematopoietic cell transplantation comorbidity index (HCT-CI) predicts clinical outcomes in lymphoma and myeloma patients after reduced- intensity or non-myeloablative allogeneic stem cell transplantation. *Leukemia* 2009;23:1131-38.
157. Sorror ML, Sandmaier BM, Storer BE, et al. Comorbidity and disease status-based risk stratification of outcomes among patients with acute



- myeloid leukemia or myelodysplasia receiving allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol* 2007;25:4246-54.
158. Sorror ML. How I assess comorbidities before hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2013;121:2854-63.
  159. Syrjala KL, Langer SL, Abrams JR, Storer BE, Martin PJ. Late effects of hematopoietic cell transplantation among 10-year adult survivors compared with case-matched controls. *J Clin Oncol* 2005;23:6596-606.
  160. Socié G, Salooja N, Cohen A, et al. Nonmalignant late effects after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2003;101:3373-85.
  161. Bhatia S, Ramsay NK, Steinbuch M, et al. Malignant neoplasms following bone marrow transplantation. *Blood* 1996;87:3633-9.
  162. Birninger N, Bornhauser M, Schaich M, et al. The hematopoietic cell transplantation comorbidity index fails to predict outcomes in high risk AML patients undergoing allogeneic transplantation investigation of potential limitations of the index. *Biol of Blood and Marrow Transplantation* 2011;17:1822-32.
  163. Kleber M, Ihorst G, Terhorst M, et al. Comorbidity as a prognostic variable in multiple myeloma: comparative evaluation of common comorbidity scores and use of a novel MM-comorbidity score. *Blood Cancer Journal* 2011;1:35-8.
  164. Majhail NS, Brunstein CG, McAvoy S, et al. Does the Hematopoietic Cell Transplantation Specific Comorbidity Index Predict Transplant Outcomes? A Validation Study in a Large Cohort of Umbilical Cord Blood and Matched Related Donor Transplants *Biology of blood and marrow transplantation*. 2008;9:985-92.
  165. Guilfoyle R, Demers A, Bredeson C, et al. Performance status, but not the Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index (HCT-CI), predicts mortality at a Canadian transplant center. *Bone Marrow Transplantation* 2009;43:133-9.
  166. Pollack SM, Steinberg SM, Odom J, Dean RM, Fowler DH, Bishop MR. Assessment of the hematopoietic cell transplantation comorbidity index in non-Hodgkin lymphoma patients receiving reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15:223-30.
  167. DeFor TE, Majhail NS, Weisdorf DJ, Brunstein CG. A modified comorbidity index for hematopoietic cell transplantation *Bone Marrow Transplantation* 2010;45:933-8.
  168. Terwey TH, Hemmati PG, Martus P, et al. A Modified EBMT Risk Score And The Hematopoietic Cell Transplantation-Specific Comorbidity Index For Pre-Transplant Risk Assessment In Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Haematologica* 2010;95: 810-8.
  169. Kataoka K, Nannya Y, Ueda K, et al. Differential prognostic impact of pretransplant comorbidity on transplant outcomes by disease status and time from transplant: a single Japanese transplant centre study *Bone Marrow Transplantation* 2010;45:513-20.
  170. Castagna L, Fürst S, Marchetti N, et al. Retrospective analysis of common scoring systems and outcome in patients older than 60 years

treated with reduced-intensity conditioning regimen and alloSCT. *Bone Marrow Transplant* 2011;46:1000-5.

171. Raimondi R, Tosi A, Oneto R, et al. Validation of the Hematopoietic Cell Transplantation-Specific Comorbidity Index: a prospective, multicenter GITMO Study. *Blood* 2012;120:1327-33.
172. Nakaya A, Mori T, Tanaka M, et al. Does the Hematopoietic Cell Transplantation Specific Comorbidity Index (HCT-CI) Predict Transplantation Outcomes? A Prospective Multicenter Validation Study of the Kanto Study Group for Cell Therapy. *Biology of blood and marrow transplantation*. 2014;10:1553–59.
173. Patel P, Sweiss K, Nimmagadda S, et al. Comorbidity index does not predict outcome in allogeneic myeloablative transplants conditioned with fludarabine/i.v. busulfan (FluBu4). *Bone Marrow Transplantation* 2011;46:1326–30.
174. Smith A, Majhail NS, MacMillan ML, et al. Hematopoietic cell transplantation comorbidity index predicts transplant outcomes in pediatric patients *Blood* 2011;117:2728-34.

## TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında ve uzmanlık eğitim sürecimde desteğini benden esirgemeyen değerli tez danışmanım, Hematoloji Bilim Dalı öğretim üyesi Doç.Dr. Vildan ÖZKOCAMAN'a,

Asistanlık eğitimi boyunca beraber çalıştığım, bana katkı sağlayan tüm hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma,

Kardiyoloji AD, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz AD, Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları AD ve Radyoloji AD öğretim üyelerine,

Hayatım boyunca desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, her türlü fedakârlığı yapan aileme,

Sonsuz Teşekkür Ederim.

## ÖZGEÇMİŞ

1987 yılında İstanbul'da doğdum. İlkokulu Arnavutköy İlköğretim Okulu'nda okudum. Ortaokulu Cumhuriyet İlköğretim Okulu'nda okudum. 2005 yılında İstanbul Atatürk Fen Lisesi'ni bitirdim. 2011 yılında İstanbul Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. Ekim 2011 – Mayıs 2012 arasında Kastamonu Taşköprü Devlet Hastanesi'nde pratisyen hekim olarak çalıştım. Kasım 2012'de Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım. Halen aynı bölümde görevime devam etmekteyim.

Araş. Gör. Dr. Fatih YAMAN  
Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı