

T.C.

BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ALLOJENEİK KEMİK İLİĞİ NAKİL HASTALARINDA POST-TRANSPLANT DÖNEMDE HEMORAJİK SİSTİT VAKALARININ DAĞILIMI VE TEDAVİ ŞEKLİNİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. İsmail ANAÇ

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2020

T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ALLOJENEİK KEMİK İLİĞİ NAKİL HASTALARINDA POST-TRANSPLANT DÖNEMDE HEMORAJİK SİSTİT VAKALARININ DAĞILIMI VE TEDAVİ ŞEKLİNİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. İsmail ANAÇ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Vildan ÖZKOCAMAN

BURSA-2020

İÇİNDEKİLER

ÖZET iii
SUMMARY v
KISALTMALAR vii
TABLOLAR viii
GİRİŞ 1
GENEL BİLGİLER 3
1.Kök Hücre 3
2.Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu 3
2.A. Tanım 3
2.B. Tarihçe 4
2.C. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Çeşitleri 5
3.Transplantasyon Öncesi Hazırlık Rejimleri 7
4.Hematopoetik Kök Hücre Transplatasyon Komplikasyonları 8
4.A. Oral Komplikasyonlar 8
4.B. Göz Komplikasyonları 9
4.C. Solunum Sistemi Komplikasyonları 9
4.D. Karviyovasküler Sistem Komplikasyonları 10
4.E. Sinir Sistemi Komplikasyonları 10
4.F. İskelet Sistemi Komplikasyonları 11
4.G. Kas ve Bağ Dokusu Komplikasyonları 11
4.H. Mukokutanoz Komplikasyonlar 12
4.J. Endokrin Komplikasyonlar 12
4.K. Sekonder Maligniteler 13
4.L. Karaciğer Komplikasyonları 13
4.M. Veno-Oklüziv Hastalık/Sinüzoidal Obstriksiyon Sendromu 13
4.N. Graft Versus Host Hastalığı 14
4.O. Enfeksiyonlar 18
5.BK Virüs 20
6.BK Virüs İlişkili Hemorajik Sistit 21
GEREÇ VE YÖNTEM 25
1.Çalışma Dizaynı 25

2. İstatistiksel Değerlendirme 27
BULGULAR 28
TARTIŞMA VE SONUÇ 38
KAYNAKLAR 43
TEŞEKKÜR 55
ÖZGEÇMİŞ 56

ÖZET

Hemorajik sistit genellikle allojeneik hematopoetik kök hücre naklinden sonra ortaya çıkar. Hematopoetik kök hücre nakli hastalarında önemli bir morbidite ve nadiren mortalite nedenidir. Allojeneik hematopoetik kök hücre transplantasyonu yapılan hematolojik maligniteli hastalar retrospektif olarak incelenerek hemorajik sistit sıklığı, risk faktörleri, verilen tedaviler, tedaviye yanıt oranları ve hastalıksız sağkalım üzerine etkisinin saptanması amaçlanmıştır.

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı Kök Hücre Transplantasyon Ünitesi'nde 2011 ile 2019 yılları arasında allojeneik hematopoetik kök hücre transplantasyonu yapılmış hematolojik maligniteli 110 hasta retrospektif olarak incelenmiştir.

Hemorajik sistit 110 hastanın 34'ünde (%30.9) gelişti. Hemorajik sistit gelişen hastaların 14'ünde (%41.2) erken dönem hemorajik sistit, 20'sinde (%58.8) geç dönem hemorajik sistit saptandı. Ortalama hemorajik sistit gelişme zamanı 32.50 (-2-226) gündü. Hastaların 24'ünde (%70.6) yönetilebilir (grade 1 veya 2) toksisite, 10'unda (%29.4) ciddi (grade 3 veya 4) toksisite gelişmişti.

Risk faktörleri açısından yapılan tek değişkenli analizde transplant yaşı, cinsiyet, akut graft versus host hastalığı, uygulanan nakil rejimi, donör-alıcı cinsiyet uyumluluğu, sitomegalovirüs geçirme öyküsü, steroid kullanımı, primer hastalık değerlendirildi. Hiçbiri anlamlı risk faktörü olarak saptanmadı.

Hemorajik sistit geçiren tüm hastalara intravenöz hidrasyon tedavisi verildi. Hastaların 9'una (%26.5) mesane içi foley sonda ile irrigasyon uygulandı. BKV saptanan 10 hastanın 8'ine cidofovir tedavisi verildi. CMV saptanan 8 hastaya valgansiklovir veya gansiklovir tedavisi verildi. Grade 4 hemorajik sistit gelişen 4 hastada hematüri ancak sistoskopik olarak mesaneden koagülum boşaltımı ve koteterizasyon yapılarak durdurulabildi. Hastalara ortalama 28 gün (3-190 gün) tedavi verildi. Hastaların 2'sinde (%5.9) tedavilere cevap alınamadı.

Mortalite üzerine yapılan değerlendirmede hemorajik sistit varlığının genel sağ kalım süresi üzerinde bir risk faktörü olduğu belirlenirken hemorajik sistit gözlenmesi durumunda mortalite riskinin hemorajik sistit gözlenmemesi durumuna göre 1.82 kat daha fazla olduğu belirlenmiştir.

Sonuç olarak allojeneik hematopoetik nakil hastalarında gelişen hemorajik sistitin mortalite riskini artırdığı saptanmıştır. Bu nedenle mortaliteyi azaltmak için hemorajik sistitin nedenlerinin belirlenmesi ve standart bir tedavi protokolünün oluşturulması gerekmektedir. Bunun için prospektif büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Allojeneik kök hücre transplantasyonu, hemorajik sistit, BK Virüs.

SUMMARY

Retrospectively Evaluation Of Characteristics And Treatment Of Hemorrhagic Cystitis Cases In Post Transplantation Followup Period In Allogeneik Hematopoetik Bone Marrow Transplantation Recipients

Hemorrhagic cystitis frequently occurs after allogeneic hematologic stem cell transplantation. For allogeneic hematologic stem cell transplantation patients, it is an important cause of morbidity and rarely mortality. We aimed to determine prevelance, risk factors, treatments given, treatment response rates and effects of disease free survival of hemorrhagic cystitis by retrospectively analyzing our patients with hematological malignancy who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

We were retrospectively examined 110 patients with hematological malignancy who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the Bursa Uludag Univercity Faculty of Medicine Internal Medicine Department, Hematology Department Stem Cell Transplantation Unit between 2011 and 2019.

Hemorrhagic cystitis developed in 34 (30.9%) of 110 patients. Among these patients 14 was detected early hemorrhagic cystitis (41.2%) and 20 was detected late hemorrhagic cystitis (58.8%). The mean time to hemorrhagic cystitis development was 32.5 days (-2-226). There is manageable toxicity (grade 1 or 2) in 24 patients (70.6%) and severe toxicity (grade 3 or 4) in 10 (29.4%) patients.

In univariate analysis, transplant age, gender, acute gvhd, transplant regimen, donor recipient gender compatibility, CMV history, steroid usage and primary disease was evaluated for risk factors. None of them were detected as significant risk factors.

Patients with hemorrhagic cystitis were administered intravenous hydration therapy. Irrigation with intrabladder foley catheter was performed in

9 patients (26.5%). Cidofovir treatment was used for 8 of 10 patients with BK virüs. Valgancyclovir of gancyclovir treatment was used for 8 patients with CMV. Advanced urological procedures suc as coagulum emptying and co-etherization from bladder was needed for 4 patients with class 4 hemorrhagic cystitis. Patients with hemorrhagic cystitis were treated for and average of 28 days (3-190). Treatment response was not obtained in 2 patients (5.9%).

While hemorrhagic cystitis development was found as a risk factor for overall survival in mortality analysis, mortality risk was 1.82 fold higher in patients with hemorrhagic cystitis than patients that not developed hemorrhagic cystitis.

In conclusion, it increased the mortality risk of hemorrhagic cystitis development in allogeneic hematopoietic transplant recipient. In order to minimize the mortality, it requires to identify of the causes of hemorrhagic cystitis and constitute a standart treatment protocol. Prospective studies with large samples was needed to obtaining these achievements.

Key Words: Allogeneic stem cell transplantation, hemorrhagic cystitis, BK virüs.

KISALTMALAR

AHKHN :Allojeneik hematopoetik kök hücre nakli
ALL :Akut lenfoblastik lösemi
AML :Akut myeloid lösemi
BKV :BK virüs
BOS :Bronşiolitis obliterans sendromu
CMV :Cytomegalovirus
GCSF :Granülosit sitümüle edici faktör
GVHH :Graft versus host hastalığı
HS :Hemorajik sistit
HKHN :Hematopoetik kök hücre nakli
HLA :Human lökosit antijen
KAH :Koroner arter hastalığı
KLL :Kronik lenfositik lösemi
KML :Kronik miyeloid lösemi
MA :Miyeloiablatif
MMF :Mikofenolat mofetil
MTX :Metotreksat
NMA :Non miyeloablatif
OHKHN :Otolog hematopoetik kök hücre nakli
RIC :Reduced intensity conditioning
TBI :Total body ırradiation
VOD/SOS :Veno-okloziv hastalık/Sinüzoidal Obstriksiyon Sendromu

TABLOLAR

Tablo-1: Hematopoetik kök hücre transplantasyonu yapılan hastalıklar

Tablo-2: Yetişkinlerde veno-okluziv hastalık tanısı için yeni EBMT kriterleri

Tablo-3: Akut graft versus host hastalığının Glücksberg sınıflaması

Tablo-4: Uluslararası kemik iliği nakil topluluğunun belirlemiş olduğu akut graft versus host hastalığı kriterleri

Tablo-5: Hematopoetik kök hücre alıcılarında hemorajik sistit nedenleri

Tablo-6: Hemorajik sistit sınıflaması

Tablo-7: BK virüs ilişkli hemorajik sistit için potansiyel risk faktörleri

Tablo-8: BK virüs ilişkili hemorajik sistitin patogenez basamakları

Tablo-9: Hastaların demografik özellikleri

Tablo-10: Hemorajik sistit geçiren hastaların özellikleri

Tablo-11: Hemorajik sistit geçiren hastaların tedavi durumları

Tablo-12: Hematüri gözlenen ve gözlenmeyen olgular arasında yapılan karşılaştırmalar

Tablo-13: Hastalıksız sağ kalım süresine ilişkin karşılaştırmalar

Tablo-14: Hastalıksız sağ kalım süresine etki eden bağımsız risk faktörlerini belirlemeye yönelik çok değişkenli Cox regresyon analizi sonuçları

Tablo-15: Genel sağ kalım süresine ilişkin karşılaştırmalar

Tablo-16: Genel Sağ kalım süresine etki eden bağımsız risk faktörlerini belirlemeye yönelik çok değişkenli Cox regresyon analizi sonuçları

Tablo-17: 1, 3 ve 5 yıllık sağ kalım oranları

GİRİŞ

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN), hematopoetik kök hücrelerin bir kişiden diğerine (allojeneik HKHN) transferi veya daha önce toplanmış hücrelerin aynı kişiye (otolog HKHN) geri verilmesi olarak tanımlanabilir (1-3).

HKHN, malign ve malign olmayan hematolojik hastalıklar için standart bir tedavi yöntemidir (4, 5). Son yirmi yılda dünya çapında artan bir şekilde uygulanmaktadır. Dünya çapında her yıl tahminen 55.000-60.000 HKHN gerçekleştirilmektedir (6).

Nakil öncesi alıcı hazırlığı yapılırken yüksek doz kemoterapi verilir (4). Transplantasyon öncesi verilen hazırlık rejimi HKHN alıcılarında bağışıklık sistemini baskılamaktadır. Bu hazırlık rejimi normal hematopoezi bozup mukozal progenitör hücreleri hasara uğratarak mukozal bariyer bütünlüğünün geçici olarak kaybına yol açmaktadır. Bu da hastaları enfeksiyonlara karşı açık hale getirmektedir (7).

Hematopoetik kök hücre nakli sonrası enfeksiyon önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Enfeksiyon etkenleri bakteriler, virüsler, mantarlar ve parazitik fırsatçı enfeksiyonlardır (8).

BK virüsü (BKV), JC virüsü ve Simian virüsü SV40 ile birlikte Polyomovirüs grubundadır. BK virus ilk olarak 1971'de bildirilmiştir. Üreteral darlık tanısı konan renal transplant hastasının üroepitelyal hücrelerinden izole edilmiş olup BK virusa sekonder olduğu tespit edilmiştir. Mevcut tedavilerde immunsüpresif kullanımının artmasıyla BK viruse bağlı benzer vakalar bildirilmiş olup 1980'lerden günümüze kadar HKHN alıcılarında hemorajik sistit (HS) nedeni olduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur (9).

BK virüs enfeksiyonu erken çocukluk döneminde ortaya çıkar. Asemptomatik veya ateş ve hafif üst solunum yolu semptomlarıyla ortaya çıkar (10). Yetişkinlerin %90 kadarı seropozitifdir (11). Birincil enfeksiyondan sonra, BK virüs latent hale geçer ve üroepitelyal hücrelerde bulunur (12).

BK virüsün genitoürinor epitele olan tropizmi nedeniyle, genitoüriner sistem hastalığı, nakil alıcılarında BK enfeksiyonunun en sık görülen

belirtisidir. BK virürisinin, kemik iliği nakil alıcılarında asemptomatik hematüri, hemorajik sistit, üreteral darlık ve interstisyel nefrit dahil çeşitli klinik prezentasyonları mevcuttur (11, 12). Hemorajik sistit, bu komplikasyonların en sık görülenidir. HKHN alıcılarının %10-25'inde görülür (11, 13, 14).

Hemorajik sistit sıklıkla önemli morbiditeye neden olma potansiyeli olan hematopoetik kök hücre transplantasyonunun ciddi bir komplikasyonudur ve uzun süreli hastaneye yatışla ilişkilidir. HS tedavisi hastalığın ciddiyetine bağlı olarak değişir. Ağrı kesici, zorlu diürez, hiperhidrasyon, sürekli mesane irigasyonu, kan transfüzyonları, girişimsel mesane içi işlemler ve intravenöz ilaç tedavisi olarak geniş bir tedavi seçeneği vardır (15).

Hemorajik sistit tedavisinde destek tedavileri standart bir yaklaşım olmakla birlikte BK virüs enfeksiyonuna karşı belirlenmiş net bir tedavi seçeneği bulunmamaktadır. Bu çalışmada 2011 ile 2019 yılları arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kemik İliği Nakil Ünitesinde yapılan 110 Allogenik HKHN (AHKHN) hastasında HS nedenleri, uygulanan tedavi şekilleri ve alınan cevaplar retrospektif olarak incelenmiştir.

GENEL BİLGİLER

1.Kök Hücre

İlk kez bitki bilimi ile ilgili eski yazılarda görülen kök hücre terimi bitkinin gelişmekte olan kök meristeminin ucunda bölünme hızı çok yüksek olan hücreleri tanımlamak için kullanılmıştır. Günümüzde buna benzer özellik gösteren hücreler için kullanılır.

Embriyonik kök hücreler sınırsız bir şekilde kendini yenileme ve farklılaşma potansiyeline sahiptir. Embriyonik kök hücreler bir organizmayı oluşturan üç somatik tabaka olan mesoderm, ektoderm ve endoderm hücrelerine dönüşme yeteneğine sahiptirler. Bu nedenle bu hücreler pluripotent olarak adlandırılırlar (16). Erişkin kök hücrelerinin kendi kendini yenileme ve farklılaşma potansiyelleri, embriyonik kök hücrelerine kıyasla daha kısıtlıdır. Erişkin kök hücreler her ne kadar birden fazla hücreye farklılaşsa da pluripotent değildir. En çok farklılaşan erişkin kök hücresi, hematopoetik kök hücredir (17, 18).

2.Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu

2.A. Tanım

Hematopoetik kök hücre nakli, hematopoetik sistemin yeniden sağlıklı bir şekilde çalışması için yüksek doz kemoterapi ve/ veya radyoterapi sonrası kendinden, ya da doku grubu kısmi uyumlu kişilerden hematopoetik kök hücre toplanarak alıcıya verilmesidir.

HKHN'nin amacı, verilen hücrelerin ömür boyu engraftmanının sağlanmasıdır; bu, alıcının hematopoetik sisteminin bir kısmının veya hepsinin HKHN graftinden üretilmesini sağlar. Tam engraftman, alıcı hematopoetik sistemin tamamen HKHN greftinin soyuyla değiştirildiği zaman meydana gelir. Bu, pek çok HKHN protokolünün, özellikle malign hastalığı olan hastalarda optimal graft-tümör aktivitesini sağlamak için nihai hedefidir (1-3).

2.B. Tarihçe

HKHN'lerin tedavi amacı ile ilk kez tanımlanmaları 20. yüzyılın başlarına dayanmaktadır. İkinci dünya savaşı sonrası dönemde radyasyona bağlı kemik iliğinin baskılanmasının keşfi ile çalışmalar artmıştır. Jacobsen ve meslektaşları tarafından yapılan bir deneyde letal doz ışınlama sonrasında farelerde dalak korunuyorsa hematopoezin devam ettiği belgelenmiştir (19). Daha sonra Lorenz ve arkadaşları (20), letal dozda radyasyon verildikten sonra kök hücre infüzyonu yapılan farelerin radyasyon hasarından kurtulduğunu gösterdiler.

1956'da Barnes ve arkadaşları (21), sıçan lösemisinin bir suplethal doz radyasyonla başarılı bir şekilde tedavi edildiğini ve ardından kemik iliği nakli yapıldığını bildirmiştir.

1957'de Thomas ve arkadaşları (22), insanlarda akut löseminin, suplethal radyasyon ve ardından fetal ve yetişkin kadavralardan kemik iliği infüzyonu ile tedavi edildiğini bildirmiştir.

1968'de Gatti ve arkadaşları (23), HLA uyumlu bir kardeş donörden alınan kemik iliği hücrelerini kullanarak ağır kombine immün yetmezliği olan bir bebekte ilk başarılı allojeneik nakli bildirmiştir.

1971'de Thomas ve arkadaşları (24), HLA-uyumlu kardeş nakillerinin ilk raporlarından birini yayımlamıştır.

İlk uygulamalar 1950'li yıllarda başlamakla birlikte kriyoprezervasyon teknolojisinin gelişmesiyle, günümüzdeki uygulamalara benzer yaklaşımların başlaması 1970'lerin sonu 1980'lerin başı olmuştur (25).

1970'lerin başında, ilk allojenik kemik iliği nakli konjenital ve edinsel kemik iliği yetmezliği sendromları, immün yetmezlikler ve ileri refrakter lösemiler ile sınırlıydı (23, 26).

HKHN tedavisindeki önemli bir adım, kök hücre ürününün kemik iliği yerine periferik kandan toplanması olmuştur. Periferik kandaki CD34 hematopoetik kök hücrelerin fizyolojik varlığının keşfedilmesi ve mobilize edici sitokinlerin uygulanması kök hücre sayısının daha fazla artmasını sağlamıştır (27-30).

1989'da Gianni ve arkadaşları (31) kemik iliği kök hücrelerinin periferik kana geçişini artırmak için granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) kullandı. Böylece periferik kandan kök hücrelerin toplanmasını kolaylaştırmıştır.

1988'de ilk defa kordon kanı kök hücreleri HLA uyumlu bir kardeşten Fanconi anemili bir hastaya nakledilmiştir (32).

1980'lerde ve 1990'ların başında AHKHN'nin hematolojik maligniteler için kullanımı büyük ölçüde HLA uyumlu kardeş donörü bulunan genç hastalarla (<45 yaş) sınırlıydı. Hazırlık rejimlerinin yoğunluğunun azaltılması, graft versus host hastalığı (GVHH) profilaksilerinin gelişmesi ve destek tedavilerinin artması yaşlı hastalarda allojeneik kök hücre nakli yapılmasını artırmıştır. 1987-1992 yılları arasında AHKHN alıcılarının sadece %4'ü 50 yaşın üstündeydi. 2006 yılında, AHKHN alıcılarının % 33'ü 50 yaşın üstünde %11'i ise 60 yaşın üzerindeydi (8).

Akraba olmayan donörlerden AHKHN HLA sistemi ve HLA tipleme tekniklerinin gelişmesi sonucu mümkün olmuştur (33). Verici ile alıcı arasındaki her HLA antijen uyumsuzluğunun allojeneik nakil başarısını olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir (34).

2006'da Uluslararası Kemik İliği Nakli Araştırmaları Merkezi, dünya çapında 400'den fazla nakil merkezinden veri topladı ve hematolojik malignitelerin allojeneik kök hücre nakli için en yaygın endikasyonlar olduğunu buldu. Yapılan nakillerin %33'ünü akut myeloid lösemi (AML), %16'sını akut lenfoblastik lösemi (ALL), %18'ini kronik myeloid lösemi (KML), %18'ini pre-lösemiler ve diğer lösemiler, %12'sini hodgkin ve non hodgkin lenfoma ve %3'ünü multiple myelom (MM) oluşturmakta idi (8).

2.C. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Çeşitleri

Hemeatopoetik kök hücre kaynağı olarak kullanılabilecek 3 seçenek vardır. Bunlar kemik iliği, periferik kan ve umblikal kord kanıdır. Başlangıçta kök hücre kaynağı olarak kemik iliği kullanılırken günümüzde en yoğun kullanılan kaynak periferik kana mobilize edilmiş kök hücrelerdir (25). Kök hücrenin periferden toplanması hastayı genel anesteziden ve iliak kemik travmasından kurtarır. Mobilize periferik hematopoeik kök hücreler CD34 + monoklonal antikor ile işaretlidir. Genel olarak, hematopoetik restorasyon için

4-6×10^6 CD34 + hücre/kg kök hücre yeterlidir. Nakil öncesi alıcı hazırlığı yapılırken yüksek doz kemoterapi verilir. Bazen kemoterapiye ek olarak total vücut ışınlaması (TBI) da yapılabilir. HKHN donörlere göre otolog, allojeneik ve sinjeneik nakil olarak 3'e ayrılır (4).

2.C.a. Otolog Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu

Hastanın kendi kök hücresinin elde edilmesi, saklanması ve hastaya yüksek doz myeloablatif tedavi verildikten sonra reinfüzyonudur. AHKHN'den farklı olarak, otolog HKHN'de GVHH veya graft rejeksiyonu riski yoktur fakat kök hücre ürünleri relapsa yol açabilen tümör hücreleri ile kontamine olabilir (35). Otolog kök hücre transplantasyonu (OHKHN) multiple myelom ve lenfoma gibi hematolojik malignensilerin tedavisinde önemli bir tedavi seçeneğidir. Multiple myelomda birinci basamak tedavisi içinde yer bulurken, diffuz büyük B hücreli lenfomalarda kemosensitif relaps hastalıkta çok önemli bir tedavi yaklaşımını oluşturmaktadır (25).

2.C.b. Allojeneik Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu

Allojeneik hematopoetik kök hücre transplantasyonu, kemik iliğinden kaynaklanan kök hücrelerin donörden alınarak alıcıya verilmesi ile gerçekleştirilen bir yöntemdir (36). Allojeneik nakil için donör seçimi, A, B, C (sınıf I) ve DRB1 ve DQB1 (sınıf II) genetik lokuslarındaki HLA uyumluluğu ile belirlenir (4).

2.C.c. Sinjeneik Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu

Genetik olarak tam uyumlu bireyler (tek yumurta ikizleri) arasında yapılır. Yaklaşık olarak tüm transplantasyonların %1'ini oluşturur. Bu nakilde tüm genetik özellikler ve HLA antijenleri aynıdır. Sinjeneik donör kullanımında, AHKHN'lerde gözlenen GVHH riski yoktur, otolog kök hücre kullanımından farklı olarak kök hücrelerin tümör hücreleri ile kontaminasyon riski yoktur (36).

Tablo-1: Hematopoetik kök hücre transplantasyonu yapılan hastalıklar

OTOLOG HKHN	ALLOJENEİK HKHN
Hematolojik Maligniteler * Non Hodgkin lenfoma * Hodgkin lenfoma * Multipl myelom * Akut myeloid lösemi Non-Hematolojik Maligniteler * Over kanseri * Germ hücrel itümörler * Nöroblastoma Diğer Hastalıklar * Amiloidozis * Otoimmün hastalıklar	Hematolojik Maligniteler * Akut miyeloid lösemi * Akut lenfoblastik lösemi * Myelodisplastik sendrom * Kronik myelositik lösemi * Kronik lenfositik lösemi * Myeloproliferatif hastalıklar * Multipl myelom * Non Hodgkin lenfoma * Hodgkin lenfoma Non-malign Hastalıklar * Aplastik anemi * Talasemi majör * Blackfan Diamond Anemisi * Fankoni anemisi * Orak hücreli anemi * Paroksismal nokturnal hemoglobinüri * Ciddi kombine immün yetmezlik * Wiskott Aldrich sendromu * Doğumsal metabolizma hastalıkları

3.Transplantasyon Öncesi Hazırlık Rejimleri

Otolog veya allojeneik HKHN öncesi kemoterapi, radyoterapi gibi kombinasyonların antineoplastik veya immusupresif amaçlı kullanımı hazırlama rejimi olarak adlandırılır (37). Hazırlama rejimi 3 nedenden dolayı verilir: 1- Kemik iliğinde yer oluşturmak, 2- Alıcının grefti red etmesini önlemek amacıyla immusupresyon oluşturmak (bu durum otolog ve sinjenik transplantasyonda gerekli değildir, major HLA antijenlerinde tam uyum olmadığında immusupresyona ihtiyaç olmaktadır.), 3- Hastalığın küratif olmasını sağlamaktır (38).

Her hazırlama rejiminin kendine özgü toksisitesi vardır ve her merkezin deneyimine göre aynı rejimlerin toksisitesi birbirinden farklılık gösterebilir. Günümüzde, otolog HKHN'nin mortalitesi %5'in altında görülürken allojeneik HKHN'nin mortalitesi %10-40 arası değişmektedir (39).

Hazırlık rejiminde genel olarak TBI ve antineoplastik ilaç kombinasyonu ya da sadece antineoplastik ajanların kombinasyonu tercih

edilir (40). Kök hücre nakli hazırlık rejimlerinde; TBI yanı sıra siklofosfamid, busulfan, melfalan, tiotepa, karboplatin, sisplatin, karmustin gibi antineoplastik ajanlar kullanılmaktadır (41). Myeloablatif (MA) ilaçlar; melfalan, busulfan, thiotepa' dır. Non myeloablatif (NMA) olanlar; sisplatin, siklofasfamid, idarubisin, etoposid, mitoxantron, doxorubusin, karboplatin, sitarabin'dir. Myeloablatif hazırlık rejimleri oluşturdukları toksisite ile daha uzun süreli hastaneye yatış, veno-oklüzif hastalık (VOD) ve idiyopatik pnömoniyi içeren çok ciddi morbidite ve mortaliteye neden olur (41-43). Myeloablatif olmayan rejimler yaşlı hastalar, yoğun sitotoksik rejimlerin kontrendike olduğu vakalar ve ciddi komorbiditeleri olan hastalar için kullanılması planlanmalıdır (44). Bir çok hazırlama rejimi NMA olmayıp, yoğunluğu azaltılmış rejimlerdir. İmmunsupresif ve miyolosüpresif özellikleri göz önünde bulundurulduğu zaman bu indirgenmiş yoğunluklu hazırlama rejimleri (RIC), MA ve NMA rejimler arası bir yerde almaktadır (39).

4.Hematopoetik Kök Hücre Transplatasyon Komplikasyonları

4.A. Oral Komplikasyonlar

Nakil rejiminin bir parçası olarak veya nakil öncesi hastalık tedavisi olarak verilen radyoterapi tükürük üretiminin azalmasına neden olur. Tükürük diş çürüğü ile ilgili bakterilere karşı önemli bir konakçı savunma sistemi olduğundan bu tür bireyler diş çürüğü için yüksek risk altındadır (45).

Oral geç komplikasyonlar için en önemli risk faktörleri oral kronik GVHH, baş ve boyun bölgesine ışınlama olması, Fanconi anemisi ve HKHN'deki hastanın yaşıdır (46).

Ağız kronik GVHH'de en sık etkilenen organlardan biridir. Hastalar sık sık ağız ağrısı, ağız kuruluğu, odinofaji, yutma güçlüğü ve oral alımı kısıtlayabilecek hassasiyetler bildirirler. Liken planus varlığı, hiperkeratotik plaklar ve peri-oral fasiit veya cilt sklerozu ile ağız açıklığının kısıtlanması oral GVHH'nin tanısal bulgularıdır. Kronik GVHH, intraoral malignite gelişimi için bir risk faktörüdür (46).

4.B. Göz Komplikasyonları

HKHN'den sonra 3 ana göz komplikasyonu vardır. Bunlar keratokonjonktivit sicca sendromu, katarakt ve iskemik mikrovasküler retinopatidir.

Oküler sicca sendromu genellikle, kserostomi, vajinit ve derinin kuruluğu ile birlikte daha genel bir sicca sendromunun bir parçasıdır ve kronik GVHH ile ilişkilidir (47). Belirtiler arasında azalmış göz yaşı ,keratokonjonktivit sicca, steril konjonktivit, kornea epitel defektleri ve kornea ülseri bulunur. İnsidans, HKHN'den 15 yıl sonra %20'ye ulaşır ancak kronik GVHH hastalarında daha yüksektir (yaklaşık %40) (45). Tedavi kronik GVHH'nin agresif tedavisini ve topikal tedavilerin sürekli kullanımını içerir (48).

Katarakt oluşumu TBI'nın en sık görülen geç komplikasyonlarından biridir. Tek doz TBI'dan sonra neredeyse tüm hastalar 3 ila 4 yıl içerisinde katarakt geliştirirler (49, 50). TBI olmayan rejimlerde 10 yılda katarakt oluşma olasılığı %5-20'dir (50, 51). HKHN sonrası katarakt oluşumu için diğer risk faktörleri ileri yaş ve kortikosteroid kullanımıdır. Uzun süre boyunca kortikosteroid ile tedavi edilen alıcıların yaklaşık %45'inde 10 yılda katarakt gelişir. Katarakt cerrahi olarak etkili şekilde tedavi edilir (45).

Retinopati, genellikle allojeneik transplantasyondan sonra, özellikle TBI ile birlikte olan nakil rejimleri ve GVHH profilaksisi için siklosporin alan hastalarda gözlenir. Çoğu durumda görme keskinliğinin azaldığı durumlarda bile retinal lezyonlar immünosüpresif tedavinin azaltılması ile düzelir (45).

4.C. Solunum Sistemi Komplikasyonları

HKHN alıcıları arasında geç dönemde görülen pulmoner komplikasyonlar arasında idiyopatik pnömoni sendromu, bronşiolitis obliterans sendromu (BOS), kriptojenik organize pnömoni ve sino-pulmoner enfeksiyonlar bulunur (52). Allojeneik HKHN alıcıları, otolog HKHN alıcılarından daha yüksek risk taşır. Ayrıca interstisyel pnömoni olarak da bilinen idiyopatik pnömoni sendromu, nakil sonrası erken dönemde daha sık görülür. Bununla birlikte, uzun süreli hayatta kalanlarda ortaya çıkabilir ve geç solunum yetmezliğine yol açabilir. Risk faktörleri arasında allojeneik HKHN, yüksek doz TBI'ya maruz kalma ve GVHH bulunur (46).

Bronchiolitis obliterans sendromu, allojeneik nakil alıcılarının %2-14'ünde ve genellikle kronik GVHH'li hastalarda görülür. Bazı uzmanlar BOS'u pulmoner GVHH olarak sınıflandırır (53-55). BOS yeni başlamış obstrüktif akciğer defekti ile karakterizedir ve klinik olarak öksürük, hırıltı veya efor dispnesi şeklinde kendini gösterir. BOS tedavisi, kortikosteroidler, kalsinörin inhibitörleri, sirolimus ve anti-timosit globülin gibi immünosüpresif ajanları içerir. BOS prognozu kötüdür ve hastalar ilk tedaviye yanıt vermezse 5 yıllık sağkalım oranları <%20'dir. Akciğerle ilgili diğer nadir geç komplikasyonlar, yaygın alveoler kanama, pulmoner trombo-emboli, pulmoner veno-tıkayıcı hastalık ve plevral efüzyonlardır (46).

4.D. Karviyovasküler Sistem Komplikasyonları

Diğer komplikasyonlara kıyasla, HKHN sonrası belirgin kalp ve kardiyovasküler komplikasyonlar nadirdir. Kardiyak toksisite otolog alıcıların %2'sinde ve allogeneik HKHN alıcılarının %3'ünde geç ölümlere neden olur. Kardiyak komplikasyonlar kardiyomiyopati, valvüler anomali veya ritm bozukluğuna bağlı herhangi bir kalp fonksiyon bozukluğunu içerir. HKHN öncesi antrasiklin içeren tedavi ve göğüs bölgesine radyasyon alma, nakil öncesi kardiyak fonksiyon, nakil sonrası faktörlerin yanı sıra kullanılan nakil rejiminin yoğunluğu gibi birçok risk faktörü söz konusudur (46).

Retrospektif bir tek merkezli çalışmada, kardiyovasküler komplikasyonların kümülatif insidansı allojeneik HKHN'den 25 yıl sonra %22 idi (56).

Allojeneik nakil sonrası uzun vadeli bir kohort çalışmasında koroner arter hastalığı (KAH) sıklığı %2.2 ve periferik vasküler hastalık insidansı %1.9 bulunmuştur. KAH, çalışma popülasyonundaki ölümlerin %5'inin nedeniydi (57).

4.E. Sinir Sistemi Komplikasyonları

HKHN sonrası nörolojik komplikasyonlar merkezi ve periferik sinir sistemlerini etkileyebilirler ve önemli bir morbidite nedenidirler. Tüm transplant alıcılarında tarif edilmesine rağmen, rapor edilen komplikasyon oranlarının otolog alıcılarda düşük olduğu, allojeneik ve özellikle HLA-uyumlu kardeşler dışındaki diğer donörlerden transplant alıcılarında arttığı görülmektedir.

Komplikasyonlar arasında immün sistemi baskılanmış hastalarda geç santral sinir sistemi enfeksiyonları, subdural hematom, inme gibi serebrovasküler komplikasyonlar ve intratekal kemoterapi veya kraniyal radyasyona bağlı periferal nöropatiler görülebilir (45). GVHH'ye sekonder olarak serebral iskemik lezyonlar ve lökoensefalopati ile serebral anjiit benzeri bir sendrom tanımlanmıştır. Periferik nöropati ve GVHH ile ilişkili kronik demiyelinizan polinöropatili Guillain-Barre benzeri sendrom bildirilmiştir (46).

4.F. İskelet Sistemi Komplikasyonları

Kemik mineral yoğunluk kaybı, HKHN'nin iyi bilinen bir komplikasyonudur. Bu komplikasyon insidansında bildirilen geniş bir varyasyon vardır. Bazı çalışmalar, osteoporoz için %25 ve osteopeni için %50'ye varan insidans bildirmiştir (58-61). Çalışmalar, hem kümülatif tedavi dozunun hem de kortikosteroid tedavi süresinin osteopeni gelişimi için önemli risk faktörleri olduğunu göstermektedir. Osteopeni ve osteoporozu olan hastalar için tedavi seçenekleri arasında aktif egzersiz, kalsiyum ve D vitamini desteği, kadınlarda östrojen replasmanı kullanımıdır. Mümkünse steroid ve diğer immünsupresif tedaviye maruz kalma süresi en aza indirilmelidir (58).

Avasküler nekroz, HKHN sonrası sağ kalanların %4 ila %19'unda tanımlanmıştır. HKHN sonrası kemik kaybı için risk faktörlerine ek olarak, GVHH veya diğer faktörlerle ilişkili enflamatuar mikrovasküler değişiklikler bu komplikasyona katkıda bulunabilir. Kalça en sık etkilenen eklem olmasına rağmen (vakaların% 80'inden fazlası; %60'ından fazlasında bilateral), dizler ve ayak bilekleri dahil diğer eklemler etkilenebilir (62, 63).

4.G. Kas ve Bağ Dokusu Komplikasyonları

HKHN sonrası kas ve bağ dokusunu etkileyen geç komplikasyonlar arasında steroid kaynaklı miyopati, fasit, skleroderma ve polimiyozit bulunur (64).

HKHN sonrası miyopati, kronik GVHH için uzun süreli steroid tedavisi kullanımının en sık görülen komplikasyonlarından biridir. Proksimal alt ekstremite kasları etkikenir. Genellikle en ciddi şekilde etkilenen kuadriseps kasıdır. Miyopati çoğu durumda sinsice ilerler (65).

Miyozit veya polimiyozit, Ulusal Sağlık Enstitüsü konsensüs kriterlerinde tanımlandığı gibi kronik GVHH'nin ayırt edici bir özelliğidir (53). Kronik GVHH ile ilişkili polimiyozit veya miyopati genellikle HKHN'den 2-5 yıl sonra ortaya çıkar (66).

4.H. Mukokutanoz Komplikasyonlar

Deri ve ekleri içeren geç komplikasyonlar HKHN sonrası sık görülür. Kronik GVHH'li hastaların yaklaşık %70'inde cilt tutulumu vardır. Alopesi, kafa derisi kıllarının incelmesi, tırnak distrofisi, terleme bozukluğu ve cilt bozukluğu kronik GVHH sonrası sık görülen komplikasyonlardır (67).

4.J. Endokrin Komplikasyonlar

Endokrin komplikasyonları radyasyona ve kemoterapötik ajanlara (örneğin busulfan) maruz kalma, kronik GVHH ve uzun süreli kortikosteroid maruziyeti ile ilişkilidir (68).

Subklinik hipotiroidi, transplantasyondan sonraki ilk yılda hastaların %7-15'inde görülür. Tek doz ablatif TBI alanlarda %50 aşikar hipotiroidizm görülürken fraksiyone TBI alanlarda ise bu oran yaklaşık %15 dir. Busulfan ve siklofosfamid sonrası bildirilen insidans %11'dir. Hipotiroidizm teşhisi için medyan süre yaklaşık 4 yıldır (69).

Gonadal disfonksiyon, HKHN alıcılarında oldukça yaygındır. Erkeklerde %92, kadınlarda %99 oranında görülür. Disfonksiyon derecesi yaşa, cinsiyete, transplantasyon öncesi aldığı tedavilere ve nakil rejimine bağlıdır. Gonadal yetmezlik riski tüm bireylerde yüksek olmasına rağmen, kadınlarda genellikle erkeklerden daha yüksektir (70). Nakil sonrası erkeklerde ve kadınlarda kısırlık kaçınılmazdır. Sperm veya embriyo muhafazasına önem verilmelidir (45).

Kadınlar, HKHN sonrası hipergonadotropik hipogonadizm riski altındadır. Hipogonadizm ışınlama veya busulfandan sonra neredeyse evrenseldir. Genel olarak, overyal endokrin yetmezlik erişkin kadınlarda geri dönüşsüzdür. Erişkin kadınlar bir jinekolog tarafından değerlendirilmelidir. Bu kadınlara libido, cinsel fonksiyon ve kemik mineral yoğunluğunu korumak için hormon replasman tedavisi gerekecektir (71).

4.K. Sekonder Maligniteler

HKHN sonrası ikincil maligniteler geç bir komplikasyondur. Allogeneik HKHN alıcılarında normal popülasyona kıyasla 2-3 kat artmış solid tümör gelişme riski vardır (72). Risk faktörleri arasında radyoterapi, immünosüpresyonun uzunluğu, şiddeti ve kronik GVHH bulunur (73). Transplantasyon sonrası zamanla özellikle radyasyonla ilişkili malignilerde risk artar (45).

Otolog HKHN'den sonra sekonder lösemi veya miyelodisplazi riski de beklenenden daha yüksektir ve nakil sonrası 7 yılda yaklaşık %4'dür (74).

4.L. Karaciğer Komplikasyonları

Kronik karaciğer GVHH'si genellikle bilirubin ve alkalen fosfataz yüksekliği ile giden kolestaz olarak kendini gösterir. GVHH'nin diğer belirtileri olmadan izole karaciğer disfonksiyonu ortaya çıktığında klinik bulguları doğrulamak için bir karaciğer biyopsisi düşünülmelidir. Tedavi, immünosupresanlarla yapılır. Ursodeoksikolik asit, yardımcı olarak kullanılabilir (75).

Geç karaciğer komplikasyonları en sık ilaçlar, kronik GVHH, hepatit B ve C virüsü veya aşırı demir yükü ile ilişkilidir (76).

4.M. Veno-Oklüziv Hastalık/Sinüzoidal Obstriksiyon Sendromu

Hepatik veno-okluziv hastalık (VOD) hızlı kilo alımı, assit, ağrılı hepatomegali ve sarılık ile karakterize bir sendromdur (77). VOD'un, santral arterin etrafındaki karaciğer asinusunun zon 3 bölgesindeki sinüzoidal endotel hücrelerinde ve hepatositlerde meydana gelen hasardan kaynaklandığı düşünülmektedir (78). Nakil rejiminin tipi ve yoğunluğu, ciddi VOD gelişimi için muhtemelen en büyük risk faktörüdür. VOD riski TBI dozu, radyasyon dozu ve busulfan dozuyla artar. Prognoz hepatik hasar derecesine, karaciğer fonksiyon bozukluğuna ve multiorgan yetmezliği varlığına bağlıdır (79).

VOD genellikle HKHN'den sonraki 3 hafta içinde gelişir ancak %15-20 oranında sonradan da ortaya çıkabilir. VOD insidansı, indüksiyon rejiminin yoğunluğuna, transplant tipine ve risk faktörlerinin varlığına, VOD tanısı için kullanılan klinik kriterlere göre değişir (80). Sıklığı otolog HKHN'de %3, allogeneik HKHN de ortamda %50-60 arasında değişmektedir (81, 82).

Kuzey Amerika'da VOD için standart tedavi destekleyicidir. Son çalışmalar, Defibrotid'in bu komplikasyon için yüksek risk altındaki hastalarda transplantasyon sonrası VOD profilaksisi için etkili bir ajan olduğunu göstermiştir (79).

Tablo-2: Yetişkinlerde veno-okluziv hastalık tanısı için yeni EBMT kriterleri (80)

Klasik Veno-okluziv hastalık (HKHN sonrası ilk 21 gün içinde)	**Geç Veno-okluziv hastalık (HKHN sonrası >21 gün)**
➔ Bilirubin ≥ 2 mg/dl ve aşağıdaki kriterlerden en az ikisi olacak * Ağrılı hepatomegali * > %5 kilo alımı * Asit	➔ Klasik veno-okluziv hastalık kriterlerinin 21 günden sonra ortaya çıkması Veya ➔ Histolojik olarak kanıtlanmış veno-okluziv hastalık Veya ➔ Aşağıdaki kriterlerden 2 veya daha fazlasının olması * Bilirubin≥ 2 mg/dl * Ağrılı hepatomegali * > %5 den fazla kilo alımı * Asit ➔ VE hemodinamik ve/veya ultrasonof-grafik olarak veno-okluziv hastalık kanıtı

4.N. Graft Versus Host Hastalığı

Graft versus host hastalığı allojeneik nakillerde vericinin aktive T lenfositlerinin alıcının dokularını antijenik olarak yabancı tanıyarak saldırması ile oluşur. Ortaya çıkış zamanı ve klinik özelliklerine göre sınıflandırılır. Transplantasyondan sonraki ilk 100 gün içerisinde meydana gelen GVHH akut GVHH ve 100 günden sonra ortaya çıkan GVHH kronik GVHH olarak sınıflandırılabilir (8).

İmmunsüpresif ajanlarla profilaktik tedaviye rağmen, alıcıların %20 ile %80'i allojeneik hematopoetik hücre nakli sonrasında akut graft versus host hastalığı geliştirir. Akut GVHH'nin insidansı ve ciddiyeti, çeşitli risk faktörlerine

bağlıdır (83). Akut GVHH için risk faktörleri HLA uyumsuzluğu, donör ve alıcı cinsiyet uyumu, donörün alloimunize olması, alıcının yaşı, greft tipi (kord kanı daha düşük, periferik kök hücreler ise kemik iliği kaynaklı graftlere göre daha yüksek orandadır), donör ve alıcı CMV durumu ve nakil rejimidir (84, 85). Akut GVHH HLA uyumsuz donörlerde daha şiddetlidir (83).

Akut GVHH'nin patofizyolojisi karmaşıktır ve üç ardışık faza ayrılır. Faz I'de, alıcı nakil rejimi konak dokulara zarar verir ve pro-inflamatuar sitokinlerin salınımına neden olur. Sonuç olarak konak antijen sunan hücreler olgunlaşır, adhezyon ve ko-stimulatör moleküller salgılar. Faz II'de konakçı antijen sunan hücreler sitokin üreten olgun donör T hücrelerini aktive eder. Faz III inflamatuar yanıtları tetikleyen ve hedef doku hasarına aracılık eden enflamatuar ve hücresel faktörleri içerir (86, 87).

Akut GVHH tipik olarak cildi, karaciğeri, gastrointestinal sistemi ve hematopoetik sistemi etkiler ve karakteristik cilt döküntüsü, karın krampları, ishal ve yüksek karaciğer fonksiyon testleri yüksekliği görülür (88).

Akut GVHH'nin ciddiyeti, klinik olarak önemsiz derece 0 veya I den klinik olarak önemli derece II - IV hastalığına kadar değişiklik gösterir. İlk Akut GVHH sınıflandırması 1974'te Glücksberg tarafından yayımlanmıştır (89). Glucksberg sınıflandırması (Tablo 3 de gösterilmiştir) bir organın işlevi ve performans durumu değerlendirmesini içerir ve her organa 0 ila 4 arasında bir grade verir (89).

Tablo-3: Akut graft versus host hastalığının Glücksberg sınıflaması (89)

Stage	Deri/Makülopapüler Döküntü	Karaciğer/Bilirubi(mg/dl)	Gastrointestinal/Diarrhea
+	Vücudun < %25 de döküntü olması	2-3	>500 ml
++	Vücudun %25-%50 sinde döküntü olması	3-6	>1000 ml
+++	Yaygın eritrodermi olması	6-15	>1500 ml
++++	Bül formasyonunun ve desukuamasyonun eşlik ettiği yaygın eritrodermi	>15	İleusun eşlik ettiği ya da etmediği ciddi karın ağrısı

Glucksberg sistemi ile ilgili sınırlamalar vardır. Bu nedenle 1994 yılında yapılan bir konsensüsta bu kriterler değiştirilmiş ve yeni bir derecelendirme sistemi önerilmiştir sonra Uluslararası Kemik İliği Nakil Topluluğu tarafından bu kriterler revize edilmiş hali Tablo 4 de gösterilmiştir (90).

Tablo-4: Uluslararası kemik iliği nakil topluluğunun belirlemiş olduğu akut graft versus host hastalığı kriterleri (90)

DERİ		**KARACİĞER**		**GASTROİNTESTİNAL**	
Grade	Döküntünün yaygınlığı	Grade	Bilirubin(mg/dl)	Grade	Diyare(ml)
1	<%25	1	<2	1	<500
2	%25-%50	2	2-6	2	550-1000
3	>%50	3	6-15	3	>1500
4	Bül veya deskuamasyon olması	4	>15	4	Ağrı,İleus

Akut GVHH tedavisi olarak 2 mg / kg / gün metilpredzon veya 2-2.5 mg / kg / gün prednizon ile tedavi uzun süredir standart birinci basamak sistemik tedavi olarak kabul edilmiştir. Bunun bir istisnası, üst gastrointestinal kanalın akut GVHH'sidir. Düşük doz sistemik kortikosteroidlere ve topikal steroid tedavisine daha duyarlıdır. Üst gastrointestinal yolun akut GVHH'sinin tedavisine başlangıç yaklaşımı 1 mg / kg / gün metilprednizolon veya prednizondur (91).

Kronik GVHH, HLA uyumlu kardeş nakillerinin uzun vadede hayatta kalanlarının yaklaşık %50'sinde meydana gelir ve nakil sonrası hayatta kalanlarda geç morbidite ve mortalitenin birincil nedenidir (92). Kronik GVHH insidansı gelecekte yaşlılarda HKHN kullanımının artması, akraba dışı ve HLA uyumsuz donörlerin kullanımı ve periferik kaynaklı kök hücre transplantasyonu kullanımına bağlı olarak artacaktır (93). Kronik GVHH, sistemik lupus eritematozus, skleroderma, sicca sendromu, eozinofilik fasiit, romatoid artrit, primer biliyer skleroz, bronşiyolit obliterans ve immün sitopeni gibi otoimmün hastalıklara benzeyen özelliklere sahiptir (92, 94, 95).

Kronik GVHH'nin gelişimi için ana risk faktörleri, önceden akut GVHH geçirmiş olması, büyüme faktörü ile mobilize edilmiş kan hücreleri ile nakil,

erkek alıcılar için bir kadın verici kullanımı, uyumsuz ve akraba dışı vericiler, yaşlı donör veya konak, CMV seropozitifliği (donör ve alıcı) ve total vucüt ışınlaması içeren rejimlerdir (92, 94, 96, 97).

Siklosporin ve prednizolon kombinasyonu yaklaşık 20 yıldır kronik GVHH için standart birinci basamak tedavi olmuştur (98).

Hematopoetik kök hücre nakli, çeşitli hematolojik maligniteler için belirlenmiş bir tedavi seçeneğidir. Transplantasyon tekniklerindeki gelişmeler ve destekleyici bakım stratejileri sağkalımda önemli bir iyileşme sağlamıştır. HKHN'den sonra ilk 2 yıl hayatta kalanların %70'inden fazlasında uzun süreli yaşam beklenmektedir. Kronik GVHD ve tedavisi, nakil sonrası sağ kalanlarda nükssüz ölümlerin ve fonksiyonel bozuklukların önde gelen bir nedenidir (99-101). HKHN sonrası sağ kalanlar endokrinopatiler, kas-iskelet sistemi hastalıkları, kardiyopulmoner hastalıklar ve ikincil maligniteler gibi uzun vadeli komplikasyonlar geliştirme riski altındadır (93).

Yüksek doz nakil rejiminden sonra en yaygın kullanılan GVHH profilaksisi, bir kalsinörin inhibitörünün (örneğin siklosporin, takrolimus, sirolimus) "kısa süreli" metotreksat (MTX) ile bir kombinasyonunu içerir. Bu standart rejim ilk olarak 1986 yılında Storb ve arkadaşları (102-105) GVHH insidansını azaltmada bu kombinasyonu kullanarak tek başına her iki ajana kıyasla sağkalımı arttırmada üstünlük göstermiştir. GVHH profilaksi rejimi için yeni bir meta-analiz sadece siklosporin yerine siklosporin-MTX veya takrolimus-MTX kullanımını desteklemektedir (106).

Takrolimus ve siklosporin, T-lenfosit sinyalleme yolunu, Aktif T hücresinin Nükleer Faktörünün bir aktivatörü olan kalsinörinin inhibisyonu yoluyla keser. Mikofenolat mofetil (MMF), guanosin nükleotidinin de novo sentezi için kritik bir enzim olan inosin monofosfat dehidrogenazın selektif bir inhibitörü olan mikofenolik asidin ön ilacıdır. MMF, T hücresi proliferasyonunu inhibe eder ve günümüzde yaygın olarak GVHH profilaksisi için bir kalsinörin inhibitörü ile kombinasyon halinde kullanılır (107).

GVHH tedavisinde kullanılan ilaçlar dislipideminin önemli nedenlerindendir. Dislipidemi, immünosupresif tedavi alan solid organ nakli hastalarının %45 ile %80'inde görülür. Solid organ nakli hastaları arasında,

dislipidemi için risk faktörleri; yaş, proteinüri, obezite, antihipertansif ilaç kullanımı, glukokortikoid dozu (artan kümülatif dozla ilişkili olarak artan risk ile), siklosporin kullanımı ve sirolimus kullanımıdır. Glukokortikoidler, lipit metabolizma yollarını doğrudan etkileyebilir ve ayrıca kilo alımını ve hiperglisemiyi teşvik ederek dolaylı olarak lipit seviyelerini arttırabilirler. Takrolimus, bir kortikosteroid ile birlikte verildiğinde artan lipid seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir. Tacrolimus, siklosporin ile karşılaştırıldığında lipitler üzerinde daha az sıklıkta ve daha hafif etkiler göstermiştir ve kombine tedavide steroid dozunun azalmasına izin verebilir. Mikofenolat mofetilin, lipoprotein metabolizması üzerinde herhangi bir doğrudan etkisinin olmadığı veya diğer ajanlardan bağımsız olarak hiperlipidemiyi tetiklediği gösterilmemiştir (108).

4.O. Enfeksiyonlar

Miyeloablatif nakil rejiminin ardından HKHN alıcıları tipik olarak donör kaynağına bağlı olarak günler ila haftalar arasında süren derin bir pansitopeni dönemi yaşarlar. Nötrofil iyileşmesinin hızlılığı greft tipine göre değişir: yaklaşık iyileşme süresi G-CSF ile mobilize periferik kan greftleri ile 2 hafta, kemik iliği grefti ile 3 hafta ve göbek kordonu kan grefti ile 4 haftadır. Aynı zamanda, miyeloablatif rejimler mukozal yüzeylere zarar verir ve böylece gastrointestinal sistemde yaşayan patojenlerin kan dolaşımına geçmesine olanak sağlar. Sonuç olarak nakil sonrası erken dönemdeki enfeksiyöz komplikasyonlar genellikle nötropenik ateş olarak ortaya çıkar. Minimal miyelosupresyon ve minimal mukozal toksisiteye sahip rejimlerde, transplantasyon sonrası erken dönemde enfeksiyon riski azalır (7).

Hematopoetik kök hücre nakli sonrası enfeksiyon önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Otolog HKHN'den sonraki engraftman 7-14 gün içinde; Allojeneik HKHN'den sonra 14 ila 28 gün içinde oluşur. HKHN sonrası destek tedavilerinin gelişmesine rağmen enfeksiyon otolog HKHN hastalarının %8'inde ve allojeneik HKHN alıcılarının %17-20'sinde primer ölüm nedeni olduğu bildirilmektedir. Engraftman öncesi dönemde enfeksiyon için risk faktörleri: mukokutanöz bariyerlerin bozulması, santral venöz kateterler, nötropeni ve organ fonksiyon bozukluğudur (7, 8).

Transplantasyon sonrası ilk dönemde alıcıların %30 kadarında bakteriyel enfeksiyonlar, genellikle normal deri florası (koagülaz negatif Staphylococcus), orofarinks ve gastrointestinal sistem florasından (Streptococcus viridans, Enterococcus türleri, ve enterik gram negatif) kaynaklanır. Diğer ciddi gram negatif enfeksiyonlar arasında Pseudomonas aeruginosa, Enterobacteriaceae ve Stenotrophomonas maltophilia bulunur. Enfeksiyöz diyarenin en sık nedeni Clostridium difficile'dir. Listeria monocytogenes septisemi ve menenjite neden olabilir (109).

HKHN'den sonra Aspergillus türleri ve mantarları ile enfeksiyon sık görülür. İnvaziv kandidiyazis için risk faktörleri arasında uzun süreli şiddetli nötropeni, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, şiddetli organ disfonksiyonu, mukokutanöz hasar ve Candida türleriyle kolonizasyon bulunur. Triazol antimikrobiyalleri, özellikle flukonazol ile rutin antifungal profilaksinin verilmesi, invaziv kandidiazisin morbidite ve mortalitesini azaltır. Ancak Candida krusei ve Candida glabrata gibi triazole dirençli Candida türlerinden kaynaklanan enfeksiyonların görülme sıklığı artmıştır (110).

İnvaziv aspergilloz, otolog ve allogeneik HKHN'den sonra hastaların yaklaşık %5'inde ve %30'unda görülür. Pneumocystis carinii pnömonisi, HKHN'den yaklaşık 9 hafta sonra ortaya çıkma eğilimindedir ancak rutin profilaksi ile insidansı nakille ilişkili tüm pnömonilerin yaklaşık %1-2'si kadardır (8).

Epstein-Barr virüsü ile primer viral enfeksiyon veya sitomegalovirüs (CMV) ile insan herpes virüs reaktivasyonu, HKHN'den sonra yaygın bir morbidite ve mortalite nedenidir. Herpes enfeksiyonu büyük ölçüde seropozitif hastalar ile sınırlıdır çünkü herpes enfeksiyonu yeni primer enfeksiyondan ziyade viral reaktivasyondan kaynaklanmaktadır. Reaktivasyon oranları yaklaşık %70'tir ve otolog veya allojeneik transplantasyon sonrası benzerdir (8).

HKHN sonrası CMV enfeksiyonu pnömoni, retinit, hepatit, kolit ve kemik iliği baskılanmasına neden olabilir. CMV enfeksiyonu için risk faktörleri arasında GVHH varlığı, uzun süreli ve kalıcı nötropeni ve CMV-pozitif greftin alınması bulunur (8).

5.BK Virüs

Polyomavirus hominis 1, BK virüsü, Papovaviridae familyasına ait, zarfsız, kapsülsüz bir DNA virüsüdür. JC virüsü ve simian virüsü 40 (SV40) de bu ailenin üyeleridir (11). BK virüs ilk olarak 1971'de, üreter darlığı ile birlikte gelen bir böbrek nakli hastasında insan patojeni olduğu rapor edildi (111). Mikrobiyolojik ve patolojik çalışmalar, üreteral epitel hücrelerinde BK virüsünü tanımladı. 1980'lerin ortasında, BK virüs enfeksiyonunun hemorajik sistit ile ilişkisi gösterilmiştir (13, 112, 113). 1990'larda, mikofenolat mofetil kullanımı sonrası allogreft enfeksiyonuna (BK virüs nefropatisi) ve allogreft kaybına neden olmasından dolayı böbrek nakli alanında ortaya çıkan bir patojen haline geldi (114, 115).

BK virüs enfeksiyonu erken çocukluk döneminde ortaya çıkar ve asemptomatik veya ateş ve hafif üst solunum yolu semptomlarıyla geçirlir (10). Yetişkinlerin %90 kadarı seropozitifdir (11). Birincil enfeksiyondan sonra, BK virüs latent hale geçer ve üroepitelyal hücrelerde ve muhtemelen lenfositlerde bulunur (12).

Doğal veya iyatrojenik bir immünosüpresyon durumu olmadığı sürece virüs latent kalır. Örneğin, BK virüri hamile kadınlarda ve yaşlılarda tespit edilmiştir (116, 117). Virüri, HIV / AIDS popülasyonunda da sıklıkla saptanır (118). En yüksek insidans organ veya kemik iliği tedavisi sonrası immün supresif hastalarda ortaya çıkar (9).

BK virüri, kemik iliği nakli sonrası hastaların yaklaşık %50'sinde görülür ve genellikle transplantasyondan 2 ay sonra ortaya çıkar (11, 13, 112). BK virurü sıklığı, allojeneik (%46–53) ve otolog (%39-54) iliği alıcılarında benzerdir (14, 119). Genitoüriner epitelde BK virüs tropizmi nedeniyle, genitoüriner sistem hastalığı, nakil alıcılarında BK enfeksiyonunun en sık görülen belirtisidir. BK virürisinin, kemik iliği nakil alıcılarında, asemptomatik hematüri, hemorajik sistit, üreteral darlık ve interstisyel nefrit dahil çeşitli klinik prezentasyonları mevcuttur (11, 12). Hemorajik sistit, bu komplikasyonların en sık görülenidir ve önemli morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (11, 13, 14).

BK virüs replikasyonuna bağlı major hastalık, posttransplant 3-6. haftalarda HKHN alıcılarının %5-15'ini etkileyen BKV ile ilişkili hemorajik

sistittir. BKV ilişkili hemorajik sistit tipik olarak engraftrasyondan sonra ortaya çıkar ve diğer patojenlerin (örn. Adenovirüs veya CMV) neden olduğu hemorajik sistit ve ürotoksik nakil rejimine (siklofosfamid, busulfan) bağlı olan erken başlangıçlı hemorajik sistitten ayırt edilmelidir (13, 14). HKHN hastalarının %20-80'inde >10^7 mL (meq / mL) yüksek viral yüklere ulaşan BKV virurisi görülür. Ancak HKHN alıcılarının beşte birinden azı BKV ilişkili hemaorajik sistit geliştirir (14).

6.BK Virüs İlişkili Hemorajik Sistit

Hemorajik sistit tanısı, nakil sonrası erken dönemde veya engraftman döneminde idrar tahlilinde hematüri saptanması veya makroskopik hematüri şeklinde tespit edildiğinde göz önünde bulundurulur (120). Hemorajik sistit, görülme sıklığı AHKHN alıcılarının %5 ile %68 arasında değişmekte olup vakaların %29-44'ünde ciddi dereceli hematüri vardır (121).

Hemorajik sistit sıklıkla önemli morbiditeye neden olma potansiyeli olan hematopoetik kök hücre transplantasyonunun ciddi bir komplikasyonudur ve uzun süreli hastaneye yatışla ilişkilidir. Bilinen predispozan faktörler arasında AHKHN, hazırlık rejimi, transplantasyonda ileri yaş, olası greft versus-host hastalığı, trombositopeni, koagülopati ve viral enfeksiyon yer alır. HS, iki tipte sınıflandırılır: 1- HKHN'den 48 ile 72 saat içinde ortaya çıkan ve genellikle hazırlık rejimi kemoterapisinin, siklofosfamid ve busulfan dahil olmak üzere toksik etkileri nedeniyle ortaya çıkan erken başlangıçlı hemorajik sistit, 2- 72 saat sonra ortaya çıkan ve genellikle bulaşıcı bir neden özellikle BK virüs ilişkili olan geç başlangıçlı hemorajik sistittir (15).

Erken başlangıçlı hemorajik sistit antineoplastik tedavinin doğrudan sitotoksik etkilerinden, en yaygın olarak siklofosfamid ve ifosfamidden kaynaklanır (122). Siklofosfamid veya ifosfamid ile yapılan tedaviyi takiben oluşan mesane toksisitesi, bu ajanların renal olarak atılan bir metaboliti olan akroleinden kaynaklanır (123). Akrolein toksisitesinde etkili üroprofilaksi (zorlu diürez veya mesna) yapılmaya başlanmasıyla birlikte HKHN sonrası oluşan

hemen hemen tüm hemorajik sistitler BK virüsüne bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (14).

Tablo-5: Hematopoetik kök hücre alıcılarında hemorajik sistit nedenleri (9)

ENGRAFTMAN ÖNCESİ	ENGRAFTMAN SONRASI
➔ Kemoterapötik Ajanlar *Siklofosfamid, İfosfamid *Busulfan *Yüksek Doz Etoposid ➔ Diğer *Pelvik Radyasyon *Ciddi Trombositopeni *Koagülopati	➔ Enfeksiyonlar *Polyomavirus *Cytomegalovirüs *Adenovirüs ➔ Diğer *Ciddi Trombositopeni *Koagülopati

Hemorajik sistitli hastalarda mesane mukozasında inflamasyon nedeniyle acil idrara çıkma isteği, pollaküri ve dizüri görülür. Suprapubik ağrı ve mesane spazmları mevcut olabilir. Hastalar değişken derecelerde hematüri yaşarlar. Bu nedenle hemorajik sistitin şiddetini değerlendirmek için Droller ve arkadaşları (9) bir derecelendirme sistemi geliştirilmiştir. (Tablo-6 da gösterilmiştir)

Tablo-6: Hemorajik sistit sınıflaması

Grade 1	Mikroskobik hematüri
Grade 2	Makroskopik hematüri
Grade 3	Küçük pıhtıları olan makroskopik hematüri
Grade 4	Pıhtı alınması için enstrümantasyon gerektiren idrar yolu tıkanıklığına neden olan hematüri

İlk çalışmalar BK virüsü ve geç hemorajik sistit arasında niteliksel bir ilişki olduğunu tanımladı (13, 14, 113). 1980'lerin ortasında BK virüs enfeksiyonunun hemorajik sistit ile ilişkisi, kemik iliği nakil hastalarında gösterilmiştir (9).

BK virüsünün hemorajik sistit ile ilişkisini güçlendirmek için yapılan sonraki çalışmalar hemorajik sistit ile BK virüri arasında kantitatif bir ilişki olduğunu göstermiştir. Hemorajik sistitli hastaların idrarında daha yüksek viral yük taşıdıklarını ve idrarda çok daha büyük miktarda BK virüs olduğunu ortaya koydu (119, 124-126). Benzer şekilde Erard ve arkadaşları (127) tarafından yapılan bir çalışma, çok değişkenli bir modelde BK viremisinin hemorajik sistit gelişme riski ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu ortaya koydu. Plazma viral yükü $>10^4$ kopya / ml dan fazla olan hastalarda hemorajik sistit gelişme olasılığı önemli ölçüde daha yüksek saptanmıştır (128).

Tablo-7: BK virüs ilişkili hemorajik sistit için potansiyel risk faktörleri (9)

- ➔ Transplant öncesi BK Virüs IgG titresi
- ➔ Nakil indüksiyon rejiminin tipi (Yoğun ya da doz azaltılmış)
- ➔ Allojeneik nakil
- ➔ Donör tipi (akraba veya akraba dışı)
- ➔ Akut graft versus host hastalığı
- ➔ Yüksek miktarda BK virüri veya 3 logdan fazla yükselme

Tablo-8: BK virüs ilişkili hemorajik sistitin patogenez basamakları (9)

- ➔ İndüksiyon rejimi üroepitelyuma hasar verir ve BK Virüs replikasyonu için ortam oluşturur
- ➔ İmmünsupresif tedavi latent BK Virüs reaktivasyonuna neden olur
- ➔ İmmün sistemin yokluğu kontrolsüz virüs replikasyonuna neden olur
- ➔ BK virüse karşı immünitenin geri dönmesi ya da gelişmesi üroepitelyumda daha ileri hasara ve hemorajiye neden olur

BK virüsü idrarda sitoloji veya PCR yoluyla tespit edilmezse, hemorajik sistitte çok daha düşük sıklıkta da olsa etiyolojik bir rol oynadığı bildirildiği için adenovirüs veya CMV için PCR amplifikasyonu yapılmalıdır (129, 130).

Hemorajik sistit tedavisi hastalığın ciddiyetine bağlı olarak değişir (15). Kemoterapi veya BK virüs enfeksiyonu ile ilgili hemorajik sistit için mevcut tedavi standardı semptomatiktir. Pıhtı oluşumunu ve böbrek tıkanmasını önlemek için analjezi, hiperhidrasyon, zorlu diürez ve sürekli mesane irrigasyonunu içerir. Hafif BK virüs ile ilişkili hemorajik sistit vakaları genellikle 2 haftalık bir süre boyunca destekleyici bakım ile kendiliğinden düzelir. Önemli kanama sonucu pıhtı oluşumu nedeniyle ciddi idrar yolu tıkanıklığı oluşabilir. Bu durumda, böbrek fonksiyonunu korumak için pıhtı tahliyesi ve olası

koterizasyon için sistoskopi yapılmalıdır. Konservatif önlemler başarısız olduğunda ve / veya kanama inatçı olduğunda ve hayatı tehdit ederse, cerrahi müdahale, sistektomi düşünülmelidir (131).

BKV için hiçbir antiviral ilaç, randomize klinik çalışmalarda onaylanmamış veya test edilmemiştir. BKV ile ilişkili HS'yi tedavi etmek için en sık uygulanan tedavi Cidofovirdir (132).

Cidofovir CMV, adenovirüsler ve polyomavirüsler dahil olmak üzere birçok DNA virüsüne karşı geniş spektrumda aktiviteye sahip asiklik bir nükleosid fosfonat analoğunun bir sitozin türevidir (133, 134). Cidofovir'in BK virüs replikasyonunu inhibe ettiği mekanizma net değildir. BK virüsü genomu bir DNA polimerazı kodlamaz. Araştırmacılar, cidofovirin DNA polimeraz aktivitesine sahip BKV büyük T antijeninin fonksiyonel bir alanını inhibe edebileceğini düşünüyor (135, 136). Ya da bu ilacın bir nükleosid analogu olduğu göz önüne alındığında antiviral etki, viral DNA sentezinin inhibisyonunun bir sonucu olabilir (136). Yüksek dozlarda cidofovir nefrotoksisite veya sitopeniye neden olabilir (137). BKV ile ilişkili HS'yi nefrotoksisite olmadan tedavi etmek için düşük doz intravenöz cidofovir (0.25 ila 1.5 mg / kg) veya probenesid ile profilaksi başarıyla kullanılmıştır (137, 138). BKV ile ilişkili HS için hiçbir standart cidofovir dozu oluşturulmamıştır (15).

Çeşitli çalışmalarda 5 mg / kg cidofovir yaygın olarak kullanılmış ve hastalar nefrotoksisiteyi önlemek için rutin olarak propenesid almıştır. Bu dozda %0 ile %30 arasında değişen nefrotoksisite oranları bildirilmiştir (137, 139, 140).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Helsinki Bildirgesi kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi 25.03.2019 tarih ve 2019-6/37 numaralı etik kurul onayı alındıktan sonra yürütülmüştür.

1.Çalışma Dizaynı

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı Kök Hücre Transplantasyon Ünitesi'nde Haziran 2011 - Kasım 2019 tarihleri arasında allojeneik kök hücre transplantasyonu yapılmış 110 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Transplantasyon sonrası dönemde en az 3 ay takip edilmiş hastalar çalışmaya alındı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

1. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda allojeneik kemik iliği nakli olmak
2. 18 yaş üstü olmak
3. Hasta nakil sonrası takibinin Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde gerçekleştirilmiş olmasıdır

Çalışma dışı bırakılma kriterleri ise;

1. Dış merkezde transplantasyon yapılmış olup takiplerine merkezimizde devam eden hastalar
2. 18 yaş altında olmak
3. Otolog kemik iliği nakli olmak
4. Hastanın takibinin dış merkezde olması veya hastanın takibi bırakması olarak belirlenmiştir.

Hastaların nakil ve sonraki döneme ait bilgileri poliklinik başvuru kayıtlarından, hastanede yatışı olan hastaların servis izlem kayıtlarından ve hastanemizin otomasyon sistemi üzerinden incelendi. Her kontrolde kayıt edilmiş olan vital bulgular, fizik muayene bulguları ve laboratuvar bulguları değerlendirildi.

Hastalarda aşağıdaki parametreler değerlendirilmiştir;

Cinsiyet, primer hastalık, transplantasyon yaşı, doku uyumu, alıcı-verici arasındaki cinsiyet uyumu, nakil rejimi, transplantasyon sonrası akut ve kronik GVHH gelişimi, hematüri gelişimi, derecesi, gelişme zamanı, nedenleri, hematüri için uygulanan tedaviler, tedavi süreleri, yanıt oranları, nüks gelişenler, mortalite oranları ve nedenleri açısından incelendi.

HC klinik semptomları ve pıhtı varlığı olan veya olmayan sürekli hematüri olarak tanımlandı. Diğer nedenlere (bakteriyel/fungal enfeksiyon,menoraji) atfedilebilen asemptomatik mikroskobik hematüri HC olarak kabul edilmedi. Hematüri evrelemesi Droller ve arkadaşları (9) tarafından önerilen kriterlere göre tanımlandı: Grade 1;mikroskopik hematüri, Grade 2;makroskopik hematüri, Grade 3;küçük pıhtıları olan makroskopik hematüri, Grade 4;pıhtı alınması için enstrümantasyon gerektiren idrar yolu tıkanıklığına neden olan hematüri olarak tanımlandı. GVHD, Uluslararası kemik iliği nakil topluluğunun belirlemiş olduğu akut graft versus host hastalığı kriterlerine göre dercelendirildi. (90)

İdrar analizleri taburcu oluncaya kadar haftalık ve daha sonra da her poliklinik kontrolünde bakıldı. Plazma veya idrarda BKV varlığı veya yokluğu 30 günden sonra meydana gelen hemorajik sistit vakalarında hematürinin diğer olası nedenlerinin yokluğunda polimeraz zincir reaksiyonu ile analiz edildi.

Tüm hastalara GVHD profilaksisi olarak Siklosporin+MTX profilaksisi uygulandı. Takiplerinde siklosporin altında yan etki gelişmesi nedeni ile siklosporin MMF ya da Takrolimus a revize edildi.

Kurumumuzda tüm hastalara nakil rejimi sırasında hiperhidrasyon yapıyoruz. Siklofosfamid içeren protokol kullanıyorsak beraberinde tedaviye mesna da ekliyoruz. BK virüs pozitif olan hastalara 1mg/kg dan sidofovir 6 hafta süreyle haftada bir olarak uygulandı. Tedavi bitiminde virürinin/vireminin kaybolduğu gözlendi.

2. İstatistiksel Değerlendirme

Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma ve medyan(minimum:maksimum) değerleriyle ifade edilmiştir. Kategorik değişkenler ise n(%) ile ifade edilmiştir. Hematüri gözlenen ve gözlenmeyen gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda sürekli değişkenler Mann Whitney U testi kullanılarak karşılaştırılırken, kategorik değişkenlerin karşılaştırmalarında ise Pearson ki-kare ve Fisher Freeman-Halton testleri kullanılmıştır. Hastalıksız sağ kalım ve genel sağ kalım sürelerini içeren karşılaştırmalar Kaplan-Meier analizi kullanılarak yapılmış olup yaşam eğrileri log-rank testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Nüks ve mortalite üzerinde etkili olduğu düşünülen risk faktörlerini belirlemeye yönelik olarak Cox regresyon analizi yapılmış olup sonuçlar Wald istatistik değeri ve Hazard oranları ile birlikte %95 güven aralığında raporlanmıştır. İstatistiksel analizler için SPSS (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanılmış olup $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı Kök Hücre Transplantasyon Ünitesi'nde Haziran 2011 - Kasım 2019 tarihleri arasında allojeneik kök hücre transplantasyonu (AHKHN) yapılmış hematolojik maligniteli incelenen 110 hastanın 35'i (%31.80) kadın, 75'i (%68.20) erkek idi.

Hastaların transplantasyon yaşları 19-64 yıl arasında değişmekte olup ortalama yaş 40.50 idi.

Hastaların primer tanıları 55'i (%50) akut myeloid lösemi (AML), 34'ü (%30.90) akut lenfoblastik lösemi (ALL), 11'i (%10) myelodisplastik sendromdan transforme AML, 2'si (%1.8) sınıflandırılamayan myelodisplastik sendrom (MDS), 2'si (%1.8) kronik myeloid lösemiden transforme ALL, 1'i (%0.9) multipl myelom (MM), 1'i (%0.9) kronik lenfositik lösemi (KLL), 4'ü (%3.6) ağır aplastik anemi (AAA) idi.

AHKHT yapılan 106 (%96.4) hasta, HLA tam uyumlu (10/10), 4 (%3.6) hasta 9/10 uyumlu idi. Donör-alıcı cinsiyet uyumsuz olanların sayısı 53 (%48.1) iken, uyumlu olanların sayısı 57 (%51.9) idi.

AHKHN yapılan olgularda 5 hastada (%4.5) kemik iliğinden toplanan (harvest) kök hücre kullanılırken, diğer hastalarda (%95.5) periferik kök hücre kullanılmıştı.

Toplam 110 hastanın 107 si siklofosfamid içeren nakil rejimi almıştı. GVHH profilaksisi olarak tüm hastalara standart olarak siklosporin+metotreksat başlanmıştı. Takiplerinde yan etki gelişmesi üzerine siklosporin 7 hastada takrolimusa ve 26 hastada MMF e geçilmişti.

Hastaların demografik özellikleri Tablo-9 da özetlenmiştir.

Tablo-9: Hastaların demografik özellikleri

	n=110
Transplant Yaşı (yıl)	40.50(19:64)
Cinsiyet	
Kadın	35(%31.80)
Erkek	75(%68.20)
Primer Hastalık	
AML	55(%50)
ALL	34(%30.90)
MDS Transorme AML	11(%10)
Aplastik anemi	4(%3.60)
KML Transforme ALL	2(%1.80)
Sınıflandırılamayan MDS	2(%1.80)
KLL	1(%0.90)
MM	1(%0.90)
Nakil Rejimi	
Miyeloablatif	102(%92.7)
BU-CY	87(%79.10)
VP-CY-TBİ	14(%12.70)
FLAMSA	1(%0.90)
Non-Miyeloablatif	8(%7.30)
FLU-CY-ATG	6(%5.50)
FLU-MEL-MTX	2(%1.80)
HLA Uyum Oranı	
10/10 Uyumlu	106(%96.40)
9/10 Uyumlu	4(%3.60)
Donör Alıcı Cinsiyet Uyumluluğu	
Uyumsuz(Kız Kardeş)	37(%33.60)
Uyumlu(Kız Kardeş)	19(%17.30)
Uyumsuz(Erkek Kardeş)	16(%14.50)
Uyumlu(Erkek Kardeş)	38(%34.50)
GVHD Profilaksi	
Siklosporin	77(%70)
Mikofenolat Mofetil	26(%23.60)
Takrolimus	7(%6.40)

Hemorajik sistit (HS) 110 hastanın 34'ünde (%30.9) gelişti. Hemorajik sistit gelişen hastaların 14'ünde (%41.2) erken dönem hemorajik sistit, 20'sinde (%58.8) geç dönem hemorajik sistit saptandı. Hastalarda HS -2.gün ile +226.gün arasında değişik zamanlarda saptandı. Ortalama HS gelişme zamanı 32.50 gündü.

Hastaların 24'ünde (%70.6) yönetilebilir (grade 1 veya 2) toksisite, 10'unda (%29.4) ciddi (grade 3 veya 4) toksisite gelişmişti.

HS gelişen 34 hastanın 10'unda (%29.4) BKV pozitifliği, 9'unda (%26.5) BKV negatifliği saptandı. Geriye kalan 15 (%44.1) hastada transplant sonrası ilk 30 gün içinde olduğundan rejim ilişkili düşüldüğünden BKV

bakılmamıştı. HS anında 16 (%47.1) hastada eş zamanlı CMV pozitiliği mevcuttu.

Hemorajik sistit gelişen hastaların 16'sında (%47.10) akut GVHH, 11'inde (%32.40) kronik GVHH gelişmişti. Hastaların 17'sinde (%50) steroid kullanımı mevcuttu.

Tablo-10: Hemorajik sistit geçiren hastaların özellikleri

	n=34
HC Gelişimine Kadar Geçen Süre	32.50(-2:226)
Erken Geç HC	
30 Gün ve altı	14 (%41.20)
>30 Gün	20 (%58.80)
HC Grade	
Grade I	14 (%41.20)
Grade II	10 (%29.40)
Grade III	6 (%17.60)
Grade IV	4 (%11.80)
BK Virüs Durumu	
Pozitif	10 (%29.40)
Negatif	9 (%26.50)
Bakılmamış(Transplant sonrası ilk 30 gün)	15 (%44.10)
HC Anında CMV	
Pozitif	16 (%47.10)
Negatif	18 (%52.90)
Akut GVHH	
Var	16 (%47.10)
Yok	18 (%52.90)
Kronik GVHH	
Var	11 (%32.40)
Yok	23 (%67.60)
Steroid Kullanımı	
Var	17(%50)
Yok	17(%50)

HS geçiren tüm hastalara intravenöz hidrasyon tedavisi verildi. Hastaların 9'una (%26.5) mesane içi foley sonda ile irrgasyon uygulandı. BKV saptanan 10 hastanın 8 ine 1mg/kg dan intravenöz cidofovir tedavisi haftada bir olarak 6 hafta boyunca verildi. Düşük doz cidofovir veirldiği için eş zamanlı probenesid verilmedi. Hastaların hiçbirinde myelosupresif ya da renal toksisite saptanmadı. CMV saptanan 8 hastaya valgansiklovir veya gansiklovir tedavisi verildi. Grade 4 HS gelişen 4 hastada hematüri ancak sistoskopik olarak mesaneden koagülum boşaltımı ve koteterizasyon yapılarak durdurulabildi.

Hastalara HS nedenli ortalama 28 gün (3-190 gün) tedavi verildi. Hastaların 2'sinde (%5.9) tedavilere cevap alınamadı.

Tablo-11: Hemorajik sistit geçiren hastaların tedavi durumları

	n=34
Tedavi Alma Durumu	
Almış	34(%100)
Tedavi Süresi (gün)	28(3:190)
Hidrasyon Tedavisi	
Almış	34(%100)
Mesane Irrigasyonu	
Almış	9 (%26.50)
Almamış	25 (%73.50)
Valgansiklovir Tedavisi	
Almış	3 (%8.80)
Almamış	31 (%91.20)
Gansiklovir Tedavisi	
Almış	5 (%14.70)
Almamış	29 (%85.30)
Cidofovir Tedavisi	
Almış	8 (%23.50)
Almamış	26 (%76.50)
Sistoskopik Hematom Boşaltımı	
Var	4 (%11.80)
Yok	30 (%88.20)
Tedavi Sonu Cevap	
Tedaviye Cevaplı	32 (%94.10)
Tedaviye Cevapsız	2 (%5.90)

Tablo-12 hemorajik sistit gözlenen ve gözlenmeyen vakalar arasında yapılan karşılaştırmaları içermektedir. Hastalar transplant yaşı, cinsiyet, Akut GVHH, uygulanan nakil rejimi, donör-alıcı cinsiyet uyumluluğu, CMV geçirme öyküsü, steroid kullanımı, primer hastalık açısından karşılaştırıldı. Bu parametreler açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Primer hastalık dağılımın karşılaştırılmasında AML ve ALL hastalıkları analize dahil edilmiş olup primer hastalık değişkenine ait diğer hastalık kategorilerindeki birim sayısı istatistiksel karşılaştırma için yeterli olmamasından ötürü analiz dışı bırakılmıştır. HS gelişen hastalarda ortalama nötrofil engraftman zamanı 15 gün, ortalama trombosit engraftman zamanı 14 gün olarak bulundu. HS geçirmeyen grupta ortalama nötrofil engraftman zamanı 14.5 gün, ortalama trombosit engraftaman zamanı 14 gün olarak saptandı. İki grup ortalama engraftman zamanları açısından da benzer olarak bulundu.

Tablo-12: Hematüri gözlenen ve gözlenmeyen olgular arasında yapılan karşılaştırmalar

	Hemorajik Sistit		
	Var (n=34)	**Yok (n=76)**	**p-değeri**
Transplant Yaşı (yıl)	37.50(19:64)	42(19:58)	0.150[a]
Cinsiyet			
Kadın	10(%28.60)	25(%71.40)	0.717[b]
Erkek	24(%32)	51(%68)	
Akut GVHD	22(%43.10)	29(%56.90)	0.539[b]
Var	16(%34)	31(%66)	
Yok	18(%28.60)	45(%71.40)	
Nakil Rejimi			
BU-CY	29(%33.33)	58(%66.70)	0.277[c]
VP-CY-TBİ	5(%37.70)	9(%64.30)	
FLU-CY-ATG	0	6(%100)	
Donör Alıcı Cinsiyet Uyumluluğu			
Uyumsuz(Kız Kardeş)	13(%35.10)	24(%64.90)	0.886[b]
Uyumlu(Kız Kardeş)	6(%31.60)	13(%68.40)	
Uyumsuz(Erkek Kardeş)	4(%25)	12(%75)	
Uyumlu(Erkek Kardeş)	11(%28.90)	27(%71.10)	
CMV Geçirmişliği			0.222[b]
Pozitif	23(%35.40)	42(%64.60)	
Negatif	11(%24.40)	4(%75.60)	
Steroid Kullanımı			
Var	17(%34)	33(%66)	0.522[b]
Yok	17(%28.30)	43(%71.70)	
Primer Hastalık*			
AML	22(%33.30)	44(%66.70)	>0.99[b]
ALL	12(%33.30)	24(%66.70)	
Nötrofil Engraftman Günü	15(10:34)	14.50(11:29)	0.940[a]
Trombosit Engraftman Günü	14(10:32)	14(10:27)	0.862[a]

**:AML ve ALL dışındaki diğer hastalıklara ait birim sayısı istatistiksel karşılaştırma için yeterli olmadığı için analize dahil edilmemiştir.*
a:Mann Whitney U Testi, b:Ki-kare Testi, c:Fisher Freeman-Halton Testi

Hemorajik sistit gelişen ve gelişmeyen grup hastalıksız sağkalım süresine göre karşılaştırıldığında aralarında farklılık bulunmadığı saptandı. Hastalıksız sağ kalım süresinin hemorajik sistit evresine, cinsiyet uyumluluk durumuna, erken-geç HS gelişmesine, Akut GVHH gözlenme durumuna göre farklılık göstermediği belirlenmiştir.

Kronik GVHH gözlenen grupta hastalıksız sağ kalım süresinin, kronik GVHH gözlenmeyen gruba göre daha yüksek olduğu görülmektedir. Primer hastalık türüne göre de hastalıksız sağ kalım süresi farklılık göstermektedir. Kronik hastalık türlerinden AML ve ALL hastalarını içeren grupta birim sayılarının istatistiksel analiz için yeterli olmasından ötürü bu iki hastalık grubu analize dahil edilmiş olup, AML hastalarında hastalıksız sağ kalım süresi ALL hastalarına göre daha yüksek bulunmuştur.

Tablo-13: Hastalıksız sağ kalım süresine ilişkin karşılaştırmalar

n=110	Risk altındaki hasta sayısı (%)[1]	Nüks Sayısı (%)[γ]	Hastalıksız Sağkalım Süresi (Ay)	p-değeri
Hematüri				
Var	34 (%30.90)	7 (%20.59)	74.59±8.43	0.944
Yok	76 (%60.10)	19 (%25)	68.88±5.28	
HC Grade[2]				
Grade I	14 (%41.18)	4 (%28.57)	44.99±8.63	0.281
Grade II	10 (%29.41)	3 (%30)	48.92±14.99	
Grade III	6 (%17.65)	0	100	
Grade IV	4 (%11.76)	0	26	
Kronik GVHD				
Var	40(%36.36)	5(%12.50)	88.07±4.96	**0.002**
Yok	70(%63.67)	21(%33)	57.43±6.83	
Primer Hastalık				
AML	66 (%60)	12 (%18.18)	79.40±5.31	**0.031**
ALL	36 (%40)	14 (%38.89)	46.51±7.35	
Cinsiyet Uyumsuzluğu				
Uyumlu	57 (%51.82)	15 (%29.32)	66.45±6.42	0.527
Uyumsuz	53 (%48.18)	11 (%20.75)	75.58±6.40	
Erken & Geç HS[3]				
30 Gün ve altı	15 (%42.86)	3 (%20)	52.39±9.82	0.805
>30 Gün	20 (%57.14)	5 (%25)	73.46±10.37	
Akut GVHD				
Var	47 (%42.72)	11 (%23.40)	65.36±7.77	0.882
Yok	63 (%57.28)	15 (%23.81)	74.49±5.67	

[1]*: n=110 kişi içerisindeki sayı ve oran olarak verilmiştir,*
[2]*: HC Grade için n=34 kişi içerisindeki sayı ve oran verilmiştir*
[3]*: Erken & Geç HD değişkeni için n=35 kişi içerisindeki sayı ve oran verilmiştir*
[γ]*: Risk altındaki hasta sayısı içerisindeki sayı ve oran olarak verilmiştir*
Hastalıksız sağ kalım süresi ortalama±standart hata olarak verilmiştir.

Hastalıksız sağ kalım süresine etki eden risk faktörlerini belirlemek için Cox regresyon analizi yapılmıştır. Cox regresyon analizine girecek olan değişkenlerin belirlenmesi için hemorajik sistit, HS grade, kronik GVHH, primer hastalık, cinsiyet uyumsuzluğu, transplant yaşı, akut GVHH, nötrofil engraftman günü ve trombosit engraftman günü değişkenleri öncelikle tek değişkenli Cox regresyon analizi ile test edilmiş ve analiz sonucunda $p<0.20$ koşulunu sağlayan değişkenler çok değişkenli Cox regresyon analizine dahil edilmiştir. İlgili analize kronik GVHH, primer hastalık ve transplant yaşı dahil edilmiş ve analiz sonucu tablo-14 de sunulmuştur.

Çok değişkenli analizde transplant yaşının hastalıksız sağ kalım süresi üzerinde etkili olmadığı belirlenmiştir. Bununla birlikte Kronik GVHH

gözlenmemesi durumunda nüks riskinin 5.83 kat arttığı belirlenmiştir. Primer hastalık değişkeni için ise ALL hastalığına sahip olunması durumunda AML hastalığına göre nüks riski 2.94 kat artış göstermektedir.

Tablo-14: Hastalıksız sağ kalım süresine etki eden bağımsız risk faktörlerini belirlemeye yönelik çok değişkenli Cox regresyon analizi sonuçları

Faktör	Wald	p-değeri	HR	%95 Güven Aralığı	
				Alt Sınır	Üst Sınır
Trnsplant Yaşı	0.12	0.728	0.99	0.95	1.03
Kronik GVHD					
Var(ref.kat)	-	-	1	-	-
Yok	11.84	**0.001**	5.83	2.14	15.90
Primer Hastalık					
AML(ref.kat.)	-	-	1	-	-
ALL	6.88	**0.009**	2.94	1.31	6.57

HR: Hazard Oranı; Ref.Kat: Referans kategori
Cox regresyon modeli istatistiksel olarak anlamlıdır(p<0.001)

Hemorajik sistit gelişen ve gelişmeyen grup genel sağ kalım süresine göre karşılaştırıldığında aralarında fark bulunmuş olup, hemorajik sistit gözlenen grupta genel sağ kalım süresinin daha düşük olduğu belirlenmiştir. Kronik GVHH gözlenen grupta genel sağ kalım süresinin, kronik GVHH gözlenmeyen gruba göre daha yüksek olduğu görülmektedir. HS evrelemesine göre genel sağ kalım süresi farklılık göstermemektedir. Kronik hastalık türlerinden AML ve ALL hastalarını içeren grupta birim sayılarının istatistiksel analiz için yeterli olmasından ötürü bu iki hastalık grubu analize dahil edilmiş olup, AML ve ALL hastalarında genel sağ kalım süresine göre farklılık bulunmamaktadır. Genel sağ kalım süresinin cinsiyet uyumsuzluğu durumuna göre farklılık göstermediği belirlenirken; Akut GVHH gözlenen olgularda akut GVHH gözlenmeyenlere göre genel sağ kalım süresinin daha düşük olduğu belirlenmiştir.

Tablo-15: Genel sağ kalım süresine ilişkin karşılaştırmalar

n=110	Risk altındaki hasta sayısı (%)[1]	Ölüm Sayısı (%)[γ]	Genel Sağkalım Süresi (Ay)	p-değeri
Hematüri				
Var	34 (%30.90)	19(%55.88)	40.70±8.12	**0.038**
Yok	76 (%60.10)	29(%38.18)	58.45±5.36	
HC Grade[2]				
Grade I	14 (%41.18)	4 (%28.57)	19.65±6.19	0.157
Grade II	10 (%29.41)	3 (%30)	45.03±13.90	
Grade III	6 (%17.65)	0	68.92±7.61	
Grade IV	4 (%11.76)	0	13±6.66	
Kronik GVHD				
Var	40(%36.36)	15(%37.50)	67.67±6.53	**0.008**
Yok	70(%63.67)	33(%47.14)	46.88±6.07	
Primer Hastalık				
AML	66 (%60)	26(%39.39)	60.16±5.94	0.116
ALL	36 (%40)	20(%55.56)	36.67±6.40	
Cinsiyet Uyumsuzluğu				
Uyumlu	57 (%51.82)	24(%42.11)	55.60±6.26	0.863
Uyumsuz	53 (%48.18)	24(%45.28)	52.61±6.69	
Akut GVHD				
Var	47 (%42.72)	29(%59.18)	36.96±6.17	**0.002**
Yok	63 (%57.28)	19(%30.16)	68.66±5.96	

1: *n=110 kişi içerisindeki sayı ve oran olarak verilmiştir,*
2: *HC Grade için n=34 kişi içerisindeki sayı ve oran verilmiştir*
γ: *Risk altındaki hasta sayısı içerisindeki sayı ve oran olarak verilmiştir*
Genel sağ kalım süresi ortalama±standart hata olarak verilmiştir.

Genel sağ kalım süresine etki eden risk faktörlerini belirlemek için Cox regresyon analizi yapılmıştır. Cox regresyon analizine girecek olan değişkenlerin belirlenmesi için hemorajik sistit, HS grade, kronik GVHH, primer hastalık, cinsiyet uyumsuzluğu, transplant yaşı, akut GVHH, nötrofil engraftman günü ve trombosit engraftman günü değişkenleri öncelikle tek değişkenli Cox regresyon analizi ile test edilmiş ve analiz sonucunda $p<0.20$ koşulunu sağlayan değişkenler çok değişkenli Cox regresyon analizine dahil edilmiştir.İlgili analize hemorajik sistit, kronik GVHH, primer hastalık ve akut GVHH değişkenleri dahil edilmiş ve analiz sonucu Tablo-16 da sunulmuştur.

Çok değişkenli analizde hemorajik sistit varlığının genel sağ kalım süresi üzerinde bir risk faktörü olduğu belirlenirken hemorajik sistit gözlenmesi durumunda mortalite riskinin hemorajik sistit gözlenmemesi durumuna göre 1.82 kat daha fazla olduğu belirlenmiştir. Kronik GVHH gözlenmemesi durumunda mortalite riskinin 3.09 kat arttığı belirlenmiştir. Akut GVHH

gözlenmesi durumunda ise mortalite riskinin 2.30 kat arttığı belirlenmiştir. Primer hastalık genel sağ kalım üzerinde risk faktörü olarak saptanmamıştır.

Tablo-16: Genel Sağ kalım süresine etki eden bağımsız risk faktörlerini belirlemeye yönelik çok değişkenli Cox regresyon analizi sonuçları

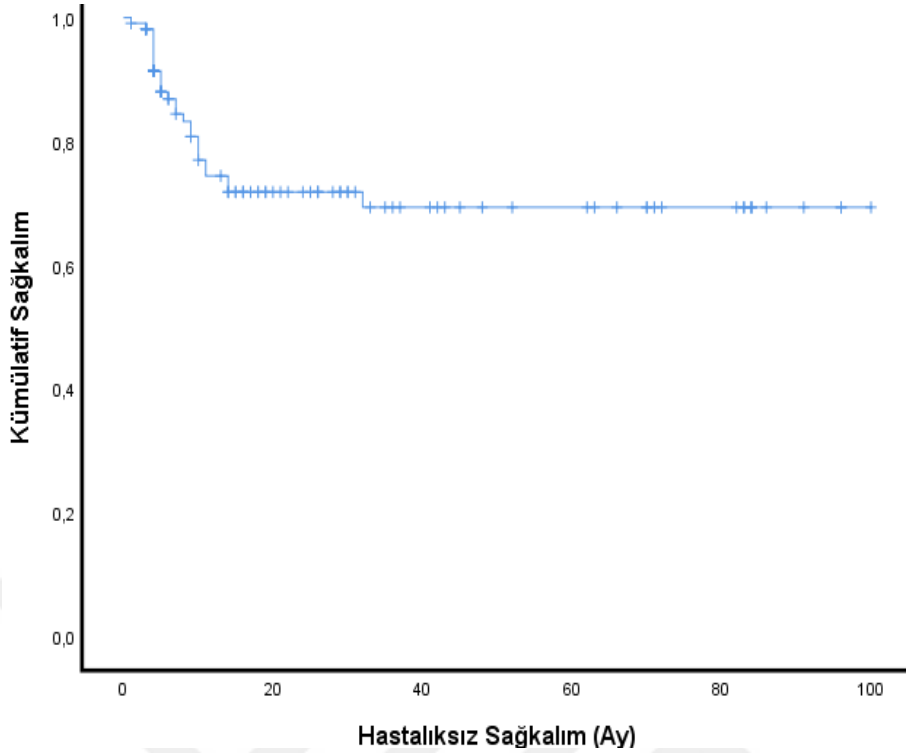
Faktör	Wald	p-değeri	HR	%95 Güven Aralığı	
				Alt Sınır	Üst Sınır
Hematüri					
Yok(ref.kat)	-	-	1	-	-
Var	3.87	**0.049**	1.82	1.01	3.29
Kronik GVHD					
Var(ref.kat)	-	-	1	-	-
Yok	11.27	**0.001**	3.09	1.60	5.97
Primer Hastalık					
AML(ref.kat.)	-	-	1	-	-
ALL	1.92	0.166	1.54	0.84	2.84
Akut GVHD					
Yok(ref.kat)	-	-	1	-	-
Var	7.09	**0.009**	2.30	1.25	4.23

HR: Hazard Oranı; Ref.Kat: Referans kategori
Cox regresyon modeli istatistiksel olarak anlamlıdır(p<0.001)

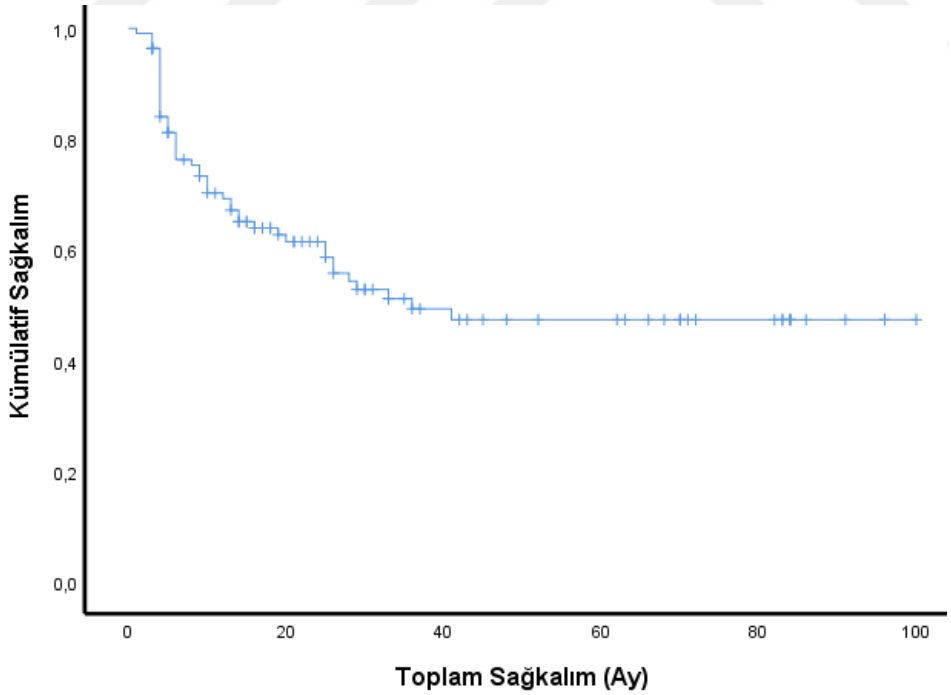
Hastaların 1, 3 ve 5 yıllık hastalıksız sağ kalım ve genel sağ kalım oranları Tablo-17 de verilmiştir.

Tablo-17: 1, 3 ve 5 yıllık sağ kalım oranları

	Hastalıksız Sağ Kalım Oranı	Genel Sağ Kalım Oranı
1 yıllık	%74	%69
3 yıllık	%69	%49
5 yıllık	%69	%48



Şekil-1: Hastalıksız Sağkalım Grafiği



Şekil-2: Toplam Sağkalım Grafiği

TARTIŞMA VE SONUÇ

Hemorajik sistit genellikle AHKHN'den sonra ortaya çıkar. HKHN hastalarında önemli bir morbidite ve nadiren mortalite nedenidir. Hastalar genellikle sorunsuz iyileşir ancak ciddi vakalarda HS, AHKHN sonrası diğer komplikasyonlarla birlikte hayatı tehdit edebilir (141).

Yaptığımız çalışmada hemorajik sistit varlığının genel sağ kalım süresi üzerinde bir risk faktörü olduğu belirlenirken hemorajik sistit gözlenmesi durumunda mortalite riskinin hemorajik sistit gözlenmemesi durumuna göre 1.82 kat daha fazla olduğu belirlenmiştir. HS ilerlemesini erken bir aşamada durdurmak ve AHKHN'nin sonuçlarını iyileştirmek için etyolojiyi, risk faktörlerini ve HS'li hastaların prognozunu geriye dönük olarak analiz ettik.

HS oluşumuna HKHN hastalarında sık rastlanır. Bizim çalışmamızda 110 hastanın 34'ünde (%30.9) gelişti. Hemorajik sistit gelişen hastaların 14'ünde (%41.2) erken dönem hemorajik sistit, 20'sinde (%58.8) geç dönem hemorajik sistit saptandı. Ortalama hematüri gelişme zamanı 32.50 gündü. Hastaların 14'ünde (%41.2) grade 1, 10'unda (%29.4) grade 2, 6'sında (%17.6) grade 3 ve 4'ünde (%11.8) grade 4 HS meydana geldi. Yapılan çalışmalarda HKHN alıcılarının %10-25'inde görülür (11, 13, 14). AHKHN alıcılarında ise bu oran %5 ile %68 arasında değişmekte olup vakaların %29-44'ünde ciddi dereceli hematüri vardır (121). HS açısından bakıldığında 2003 yılında Lee GW ve ark. (142) yaptığı çalışmada 210 yetişkin hastaya AHKHN uygulanmış olup 51 hastada (%25.7) HS mevcuttu. 51 hastanın 25'inde (%49) erken başlangıçlı, 26'sında (%51) geç başlangıçlı HS vardı. Ortalama HS başlangıcı 24 gündü. Lunde ve ark. (143) 2015 yılında yaptığı çalışmada 1321 AHKHN hastanın 219'unda (%16.6) hematüri vardı. Ortalama HS gelişme süresi 22 (-7-786) gündü. Çalışmadaki 219 hastanın 96'sında (%44) grade 1-2, 123'ünde (%56) grade 3-4 HS görüldü. Mart 2019 da Wu Q ve ark. (144) yaptığı çalışmada 425 hastanın 108'inde (%25.41) HS gelişti. 108 hastanın 6'sında (%5.5) erken başlangıçlı HS, 102'sinde (%94.5) geç başlangıçlı HS saptandı. Ortalama HS başlangıcı 32 gündü. Otuz üç hastada grade I (%30.56), 49

hastada grade II (%45.36), 21 hastada grade III (%19.44), 5 hastada grade IV (%4.63) HS mevcuttu. Yapılan çalışmalarla karşılaştırıldığında hemorajik sistit görülmesi oranı, ortalama görülme sıklığı benzer olarak saptandı.

Çalışmamızda hemorajik sistit gözlenen ve gözlenmeyen vakalar risk faktörleri açısından yapılan tek değişkenli analizde transplant yaşı, cinsiyet, Akut GVHH varlığı, uygulanan nakil rejimi, donör-alıcı cinsiyet uyumluluğu, CMV geçirme öyküsü, steroid kullanımı, primer hastalık parametreleri karşılaştırıldı. Bu parametreler açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Bizim çalışmamızda yaş ile hemorajik sistit üzerinde anlamlı bir ilişki saptanmadı. Risk faktörleri ile ilgili yapılan çalışmalar incelendiğinde demografik veriler arasında, yaşın rolü tam olarak açık değildir; bazı raporlar gençlerin HS'ye daha eğilimli olduğunu gösterirken, diğerleri potansiyel risk faktörlerinde ileri yaşı içerir (141, 143, 145). Bu durum çalışmalara alınan grupların yaş dağılımı ile ilgili olabilir.

Nakil rejimi, HS'nin gelişiminde önemli bir faktörüdür. Özellikle siklofosfamid içeren myeloablatif rejimlerde hematüri görülme oranı daha fazladır. Bu konuda yapılan çok sayıda çalışmada benzer sonuçlar saptanmıştır (141, 143, 145, 146). Çalışmamızda incelenen 110 hastanın 107 si siklofosfamid içeren nakil rejimi almıştı. Bu nedenle istatistiksel olarak sağlıklı bir karşılaştırma yapılamadığından biz hematüri ile nakil rejimi arasında bir ilişki saptamadık.

Çalışmamızda akut GVHH ile hemorajik sistit için bir risk faktörü olarak saptanmamıştır. HS ve GVHH arasındaki ilişki literatürde araştırılmıştır, ancak belirsiz kalmaktadır (141, 143, 147, 148). Bazı çalışmalar GVHH'yi HS gelişimi için bir risk faktörü olarak tanımlamıştır. Bununla birlikte, GVHH'nin hedeflediği mesane epitelinin HS olarak ortaya çıkıp çıkmadığı veya akut GVHH ve/veya eşlik eden steroid kullanımından kaynaklanan immünosupresyonun HS'ye ve şiddetine katkıda olup olmadığı bilinmemektedir (142, 149, 150).

BK virüsünün sıklıkla HS için bir risk faktörü olduğu bulunmuştur. (151, 152) Bizim çalışmamızda HS gelişen 34 hastanın 10'unda (%29.4) BKV pozitifliği, 9'unda (%26.5) BKV negatifliği saptandı. Geriye kalan 15 (%44.1)

hastada BKV bakılmamıştı. BKV enfeksiyon durumu rutin olarak bakılmadığından AHKHN sonrası HS oluşumu üzerindeki etkisi analiz edilemedi.

Çalışmamız da CMV reaktivasyon oranının kontrol ve HC grubu arasında benzer saptanmıştır. HS anında 16 (%47.1) hastada eş zamanlı CMV pozitiliği mevcuttu. Ancak bazı çalışmalar HS ile CMV reaktivasyonu arasında ilişki saptamıştır (141, 147, 148). Merkezimizde CMV reaktivasyonu açısından anlamlı fark saptanmaması çalışmamıza dahil edilen hasta grubunda izlenen reaktivasyon sıklığı ile ilişkili olabilir.

AHKHN sonrası gelişen HS tedavisi tartışmalıdır ve standartlaştırılmamıştır. Genellikle aşağıdakileri içeren kapsamlı tedaviye dayanmaktadır (153); hidrasyon, idrar alkalinizasyonu, zorlu diürez, kısa süreli antibiyotik rejimleri, immünosüpresif doz modifikasyonu, antiviral tedavi rejimleri; şiddetli veya refrakter HS'li hastalar için mesane irrigasyonu, hiperbarik oksijen, arteriyel embolizasyon ve mesane koteterizasyonu gibi ikinci basamak tedaviler kullanılabilir.

Hiperbarik oksijen tedavisi HS için alternatif bir tedavidir. Ancak yüksek maliyetli tesisler gerektirir, yan etki açısından sonuçları net değildir ve bugüne kadar bu yaklaşımı kullanarak sonuçları açıklayan sadece birkaç rapor mevcuttur (154). Tirindelli ve ark.(155) allojeneik transplantasyondan sonra HS gelişen 35 hastada fibrin yapıştırıcısı ile cesaret verici sonuçlar bildirmiştir. Endoskopik fibrin yapıştırıcı uygulamasının uygulanabilir ve güvenli olduğunu göstermiş ve ortalama 14 gün içinde 35 hastanın 29'unda HS remisyonuna izin vermiştir. Bununla birlikte, bu prosedür hala deneyseldir ve prospektif çalışmalarda ve çok sayıda hastada etkinliğinin doğrulanması gerekmektedir, merkezimizde ise uygulanmamaktadır.

BK virüs ilşikili HS lerde cidofovir'in standart veya düşük dozda intravenöz olarak veya mesane içi uygulanması ile %50 ila %70 arasında remisyon insidansı bildirilmiştir (156). Michael Philippe ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada intravenöz cidofovirin AHKHN hastalarında BKV-HS için etkili bir tedavi olduğunu ancak renal toksisite yönetimi gerektirdiğini göstermiştir (157). Mevcut bir başka tedavi, florokinolon antibiyotiklerin

kullanılmasıdır ancak bu tedavinin etkinliği iyi kanıtlanmamıştır ve kullanımı birkaç seride bildirilmiştir (158) .

Çalışmamızda HS geçiren tüm hastalara intravenöz hidrasyon tedavisi verildi. Hastaların 9'una (%26.5) mesane içi foley sonda ile irrigasyon uygulandı. BKV saptanan 10 hastanın 8 ine 1mg/kg dan intravenöz cidofovir tedavisi verildi. Düşük doz cidofovir verildiği için eş zamanlı probenesid verilmedi. Hastaların hiçbirinde myelosupresif ya da renal toksisite saptanmadı. CMV saptanan 8 hastaya valgansiklovir veya gansiklovir tedavisi verildi. Grade 4 HS gelişen 4 hastada hematüri ancak sistoskopik olarak mesaneden koagülüm boşaltımı ve koteterizasyon yapılarak durdurulabildi. Hastalara HS nedenli ortalama 28 gün (3-190 gün) tedavi verildi. Hastaların 2'sinde (%5.9) tedavilere cevap alınamadı.

Çalışmamızda hemorajik sistit gelişen ve gelişmeyen grup hastalıksız sağkalım süresine göre karşılaştırıldığında aralarında farklılık bulunmadığı saptandı. Hastalıksız sağ kalım süresinin hemorajik sistit evresine, cinsiyet uyumluluk durumuna, erken-geç HS gelişmesine, Akut GVHH gözlenme durumuna göre farklılık göstermediği belirlenmiştir.

Hemorajik sistit gelişen ve gelişmeyen grup genel sağ kalım süresine göre karşılaştırıldığında aralarında fark bulunmuş olup, hemorajik sistit gözlenen grupta genel sağ kalım süresinin daha düşük olduğu belirlenmiştir. Genel sağ kalım süresine etki eden risk faktörlerini belirlemek için Cox regresyon analizi yapılmıştır. Çok değişkenli analizde hemorajik sistit varlığının genel sağ kalım süresi üzerinde bir risk faktörü olduğu belirlenirken hemorajik sistit gözlenmesi durumunda mortalite riskinin hemorajik sistit gözlenmemesi durumuna göre 1.82 kat daha fazla olduğu belirlenmiştir. Yapılan çalışmalar incelendiğinde özellikle yüksek dereceli HS'nin genel sağkalım üzerinde olumsuz etkisi olduğu görüldü (141, 143). Bizim çalışmamızın sonuçları bu çalışmalarla uyumluydu. Ancak literatürde genel sağkalımın HS'den etkilenmediğini gösteren çalışmalar da mevcuttu (147, 148, 159).

Sonuç olarak, HS allojeneik HKHN'nin ciddi bir komplikasyonudur. Özellikle şiddetli olduğunda ciddi problemler yaratabilir. Genellikle uzun süre hastaneye yatış, kaynak kullanımı ve masrafa neden olur. HS'yi önlemek için

standart bir yöntem henüz oluşturulmamıştır. Yüksek riskli hastalarda hem nakil rejimi toksisitesinden hem de virüsle ilişkili HS'den agresif korumaya dikkat edilmesi, HS'nin morbiditesini ve mortalitesini sınırlamak için hala önemlidir.

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları vardı. Birincisi, bu prospektif bir çalışma değil, retrospektif bir derlemedir ve olası gözlem ve seçim yanlılıklarına maruz kalmaktadır. Bununla birlikte, seçim yanlılığını en aza indirmek için merkezimizde tedavi edilen tüm allojenik hastaları dahil ettik ve çoğu veri bölümümüzün bilgisayar sunucusunun veritabanından alındı. İkinci olarak, örneklem büyüklüğü, HS ve transplant değişkenleri arasındaki anlamlı ilişkiyi saptamak içi yapılan çok değişkenli analizlerde değişkenleri kontrol etme ve istatistiksel gücünü sınırlandırmaktadır.

HS erken dönemde tedavi başlanması ve destek tedavileri ile önlenebilir ve mortalite/morbiditenin oranları azaltılabilir bir komplikasyondur. Bu amaçla standart bir HS tedavisi oluşturulması ihtiyacı bulunmaktadır. Buna yönelik daha sağlıklı sonuçlar edinilebilmesi için ileriye dönük ve büyük ölçekli çalışmalar faydalı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Baron F, Sandmaier BM. Chimerism and outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation following nonmyeloablative conditioning. Leukemia. 2006;20:1690-700.
2. Huss R, Deeg HJ, Gooley T, et al. Effect of mixed chimerism on graft-versus-host disease, disease recurrence and survival after HLA-identical marrow transplantation for aplastic anemia or chronic myelogenous leukemia. Bone marrow transplantation. 1996;18:767-76.
3. Welniak LA, Blazar BR, Murphy WJ. Immunobiology of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Annual review of immunology. 2007;25:139-70.
4. Leung AY, Kwong YL. Haematopoietic stem cell transplantation: current concepts and novel therapeutic strategies. British medical bulletin. 2010;93:85-103.
5. Chen SH, Wang TF, Yang KL. Hematopoietic stem cell donation. International journal of hematology. 2013;97:446-55.
6. Gyurkocza B, Rezvani A, Storb RF. Allogeneic hematopoietic cell transplantation: the state of the art. Expert review of hematology. 2010;3:285-99.
7. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2009;15:1143-238.
8. Hatzimichael E, Tuthill M. Hematopoietic stem cell transplantation. Stem cells and cloning : advances and applications. 2010;3:105-17.
9. Dropulic LK, Jones RJ. Polyomavirus BK infection in blood and marrow transplant recipients. Bone marrow transplantation. 2008;41:11-8.
10. Goudsmit J, Wertheim-van Dillen P, van Strien A, van der Noordaa J. The role of BK virus in acute respiratory tract disease and the presence of BKV DNA in tonsils. Journal of medical virology. 1982;10:91-9.
11. Hirsch HH, Steiger J. Polyomavirus BK. The Lancet Infectious diseases. 2003;3:611-23.
12. Reploeg MD, Storch GA, Clifford DB. Bk virus: a clinical review. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2001;33:191-202.
13. Arthur RR, Shah KV, Baust SJ, Santos GW, Saral R. Association of BK viruria with hemorrhagic cystitis in recipients of bone marrow transplants. The New England journal of medicine. 1986;315:230-4.
14. Bedi A, Miller CB, Hanson JL, et al. Association of BK virus with failure of prophylaxis against hemorrhagic cystitis following bone marrow transplantation. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1995;13:1103-9.
15. Lee SS, Ahn JS, Jung SH, et al. Treatment of BK virus-associated hemorrhagic cystitis with low-dose intravenous cidofovir in patients undergoing

allogeneic hematopoietic cell transplantation. The Korean journal of internal medicine. 2015;30:212-8.
16. Ulloa-Montoya F, Verfaillie CM, Hu WS. Culture systems for pluripotent stem cells. Journal of bioscience and bioengineering. 2005;100:12-27.
17. Spangrude GJ, Heimfeld S, Weissman IL. Purification and characterization of mouse hematopoietic stem cells. Science (New York, NY). 1988;241:58-62.
18. Bhatia M, Wang JC, Kapp U, Bonnet D, Dick JE. Purification of primitive human hematopoietic cells capable of repopulating immune-deficient mice. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1997;94:5320-5.
19. Jacobson LO, Simmons EL, Marks EK, Robson MJ, Bethabd WF, Gaston EO. The role of the spleen in radiation injury and recovery. The Journal of Laboratory and Clinical Medicine. 1950;35:746-70.
20. Lorenz E, Uphoff D, Reid TR, Shelton E. Modification of irradiation injury in mice and guinea pigs by bone marrow injections. Journal of the National Cancer Institute. 1951;12:197-201.
21. Barnes DW, Corp MJ, Loutit JF, Neal FE. Treatment of murine leukaemia with X rays and homologous bone marrow; preliminary communication. British medical journal. 1956;2:626-7.
22. Thomas ED, Lochte HL, Jr., Lu WC, Ferrebee JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. The New England journal of medicine. 1957;257:491-6.
23. Gatti RA, Meuwissen HJ, Allen HD, Hong R, Good RA. Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. Lancet (London, England). 1968;2:1366-9.
24. Thomas ED, Buckner CD, Rudolph RH, et al. Allogeneic marrow grafting for hematologic malignancy using HL-A matched donor-recipient sibling pairs. Blood. 1971;38:267-87.
25. Özsan Hayri. Otolog kök hücre transplantasyonu'nun hematolojik malignansilerin tedavisindeki yeri. HematoLog. 2011;1:217.
26. 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.
27. Berenson RJ, Andrews RG, Bensinger WI, et al. Antigen CD34+ marrow cells engraft lethally irradiated baboons. The Journal of clinical investigation. 1988;81:951-5.
28. Duhrsen U, Villeval JL, Boyd J, Kannourakis G, Morstyn G, Metcalf D. Effects of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor on hematopoietic progenitor cells in cancer patients. Blood. 1988;72(6):2074-81.
29. Anasetti C, Logan BR, Lee SJ,et al. Peripheral-blood stem cells versus bone marrow from unrelated donors. The New England journal of medicine. 2012;367:1487-96.
30. Riezzo I, Pascale N, La Russa R, Liso A, Salerno M, Turillazzi E. Donor Selection for Allogenic Hemopoietic Stem Cell Transplantation: Clinical and Ethical Considerations. Stem cells international. 2017;2017:5250790.

31. Gianni AM, Siena S, Bregni M, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to harvest circulating haemopoietic stem cells for autotransplantation. Lancet (London, England). 1989;2:580-5.
32. Gluckman E, Broxmeyer HA, Auerbach AD, et al. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling. The New England journal of medicine. 1989;321:1174-8.
33. Singh AK, McGuirk JP. Allogeneic Stem Cell Transplantation: A Historical and Scientific Overview. Cancer research. 2016;76(22):6445-51.
34. Lee SJ, Klein J, Haagenson M,et al. High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. Blood. 2007;110:4576-83.
35. Macdonald G. Harrison's Internal Medicine, 17th edition. - by A. S. Fauci, D. L. Kasper, D. L. Longo, E. Braunwald, S. L. Hauser, J. L. Jameson and J. Loscalzo. 2008;38:932-38.
36. Doğan F. Allojeneik hematopoetik kök hücre transplantasyonu yapilan hematolojik maligniteli hastalarda kronik kutanöz graft-versus-host hastaliği gelişenlerin retrospektif incelenmesi (uzmanlik tezi). Bursa Uludağ Üniversitesi. 2015.
37. Hoffman R. Hematology : basic principles and practice: Churchill Livingstone; 2005:2821
38. Carreras, E., Dufour, C., Mohty, M., Kröger, N. EBMT Handbook. hematopoietic stem cell transplantation: SPRINGER; 2019.
39. Schattenberg AV, Levenga TH. Differences between the different conditioning regimens for allogeneic stem cell transplantation. Current opinion in oncology. 2006;18:667-70.
40. Inamoto Y, Nishida T, Suzuki R, et al. Significance of additional high-dose cytarabine in combination with cyclophosphamide plus total body irradiation regimen for allogeneic stem cell transplantation. Bone marrow transplantation. 2007;39:25-30.
41. Shimoni A, Smith TL, Aleman A, et al. Thiotepa, busulfan, cyclophosphamide (TBC) and autologous hematopoietic transplantation: an intensive regimen for the treatment of multiple myeloma. Bone marrow transplantation. 2001;27:821-8.
42. Bertz H, Illerhaus G, Veelken H, Finke J. Allogeneic hematopoetic stem-cell transplantation for patients with relapsed or refractory lymphomas: comparison of high-dose conventional conditioning versus fludarabine-based reduced-intensity regimens. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2002;13:135-9.
43. Stewart DA, Bahlis N, Valentine K, et al. Upfront double high-dose chemotherapy with DICEP followed by BEAM and autologous stem cell transplantation for poor-prognosis aggressive non-Hodgkin lymphoma. Blood. 2006;107:4623-7.
44. Storb RF, Champlin R, Riddell SR, Murata M, Bryant S, Warren EH. Non-myeloablative transplants for malignant disease. Hematology American Society of Hematology Education Program. 2001:375-91.
45. Rizzo JD, Wingard JR, Tichelli A, et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell

transplantation: joint recommendations of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, the Center for International Blood and Marrow Transplant Research, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2006;12:138-51.
46. Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ, et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. Bone marrow transplantation. 2012;47:337-41.
47. Kim SK. Update on ocular graft versus host disease. Current opinion in ophthalmology. 2006;17:344-8.
48. Couriel D, Carpenter PA, Cutler C, et al. Ancillary therapy and supportive care of chronic graft-versus-host disease: national institutes of health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic Graft-versus-host disease: V. Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2006;12:375-96.
49. Baker KS, Gurney JG, Ness KK, et al. Late effects in survivors of chronic myeloid leukemia treated with hematopoietic cell transplantation: results from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. Blood. 2004;104:1898-906.
50. Benyunes MC, Sullivan KM, Deeg HJ, et al. Cataracts after bone marrow transplantation: long-term follow-up of adults treated with fractionated total body irradiation. International journal of radiation oncology, biology, physics. 1995;32:661-70.
51. Tichelli A, Gratwohl A, Egger T, et al. Cataract formation after bone marrow transplantation. Annals of internal medicine. 1993;119:1175-80.
52. Yen KT, Lee AS, Krowka MJ, Burger CD. Pulmonary complications in bone marrow transplantation: a practical approach to diagnosis and treatment. Clinics in chest medicine. 2004;25:189-201.
53. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2005;11:945-56.
54. Williams KM, Chien JW, Gladwin MT, Pavletic SZ. Bronchiolitis obliterans after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Jama. 2009;302:306-14.
55. Au BK, Au MA, Chien JW. Bronchiolitis obliterans syndrome epidemiology after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2011;17:1072-8.
56. Tichelli A, Bucher C, Rovo A, et al. Premature cardiovascular disease after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. Blood. 2007;110:3463-71.
57. Abou-Mourad YR, Lau BC, Barnett MJ, et al. Long-term outcome after allo-SCT: close follow-up on a large cohort treated with myeloablative regimens. Bone marrow transplantation. 2010;45:295-302.
58. McClune BL, Polgreen LE, Burmeister LA, et al. Screening, prevention and management of osteoporosis and bone loss in adult and pediatric

hematopoietic cell transplant recipients. Bone marrow transplantation. 2011;46:1-9.
59. Schulte CM, Beelen DW. Bone loss following hematopoietic stem cell transplantation: a long-term follow-up. Blood. 2004;103:3635-43.
60. Yao S, McCarthy PL, Dunford LM, et al. High prevalence of early-onset osteopenia/osteoporosis after allogeneic stem cell transplantation and improvement after bisphosphonate therapy. Bone marrow transplantation. 2008;41:393-8.
61. Savani BN, Donohue T, Kozanas E, et al. Increased risk of bone loss without fracture risk in long-term survivors after allogeneic stem cell transplantation. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2007;13:517-20.
62. McAvoy S, Baker KS, Mulrooney D, et al. Corticosteroid dose as a risk factor for avascular necrosis of the bone after hematopoietic cell transplantation. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2010;16:1231-6.
63. Socie G, Cahn JY, Carmelo J, et al. Avascular necrosis of bone after allogeneic bone marrow transplantation: analysis of risk factors for 4388 patients by the Societe Francaise de Greffe de Moelle (SFGM). British journal of haematology. 1997;97:865-70.
64. 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. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2005;23(27):6596-606.
65. Herzberg PY, Heussner P, Mumm FH, et al. Validation of the human activity profile questionnaire in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2010;16:1707-17.
66. Couriel DR, Beguelin GZ, Giralt S, et al. Chronic graft-versus-host disease manifesting as polymyositis: an uncommon presentation. Bone marrow transplantation. 2002;30:543-6.
67. Lee SJ, Flowers ME. Recognizing and managing chronic graft-versus-host disease. Hematology American Society of Hematology Education Program. 2008:134-41.
68. Brennan BM, Shalet SM. Endocrine late effects after bone marrow transplant. British journal of haematology. 2002;118(1):58-66.
69. Sanders JE, Hoffmeister PA, Woolfrey AE, et al. Thyroid function following hematopoietic cell transplantation in children: 30 years' experience. Blood. 2009;113:306-8.
70. Ranke MB, Schwarze CP, Dopfer R, et al. Late effects after stem cell transplantation (SCT) in children--growth and hormones. Bone marrow transplantation. 2005;35:77-81.
71. Sanders JE. Endocrine complications of high-dose therapy with stem cell transplantation. Pediatric transplantation. 2004;8:39-50.
72. Tichelli A, Rovo A, Passweg J, et al. Late complications after hematopoietic stem cell transplantation. Expert review of hematology. 2009;2:583-601.

73. Rizzo JD, Curtis RE, Socie G, et al. Solid cancers after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Blood. 2009;113:1175-83.
74. Metayer C, Curtis RE, Vose J, et al. Myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia after autotransplantation for lymphoma: a multicenter case-control study. Blood. 2003;101:2015-23.
75. Barshes NR, Myers GD, Lee D, et al. Liver transplantation for severe hepatic graft-versus-host disease: an analysis of aggregate survival data. Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society. 2005;11:525-31.
76. McDonald GB. Hepatobiliary complications of hematopoietic cell transplantation, 40 years on. Hepatology (Baltimore, Md). 2010;51:1450-60.
77. Bearman SI. The syndrome of hepatic veno-occlusive disease after marrow transplantation. Blood. 1995;85:3005-20.
78. Coppell JA, Richardson PG, Soiffer R, et al. Hepatic veno-occlusive disease following stem cell transplantation: incidence, clinical course, and outcome. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2010;16:157-68.
79. Ho VT, Revta C, Richardson PG. Hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation: update on defibrotide and other current investigational therapies. Bone marrow transplantation. 2008;41:229-37.
80. Mohty M, Malard F, Abecassis M, et al. Revised diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a new classification from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Bone marrow transplantation. 2016;51:906-12.
81. McDonald GB, Hinds MS, Fisher LD, et al. Veno-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: a cohort study of 355 patients. Annals of internal medicine. 1993;118:255-67.
82. Carreras E, Bertz H, Arcese W, et al. Incidence and outcome of hepatic veno-occlusive disease after blood or marrow transplantation: a prospective cohort study of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. European Group for Blood and Marrow Transplantation Chronic Leukemia Working Party. Blood. 1998;92:3599-604.
83. Martin PJ, Rizzo JD, Wingard JR, et al. First- and second-line systemic treatment of acute graft-versus-host disease: recommendations of the American Society of Blood and Marrow Transplantation. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2012;18:1150-63.
84. Gale RP, Bortin MM, van Bekkum DW, et al. Risk factors for acute graft-versus-host disease. British journal of haematology. 1987;67:397-406.
85. Hahn T, McCarthy PL, Zhang MJ, et al. Risk factors for acute graft-versus-host disease after human leukocyte antigen-identical sibling transplants for adults with leukemia. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2008;26:5728-34.
86. Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease. Lancet (London, England). 2009;373:1550-61.

87. Shlomchik WD. Graft-versus-host disease. Nature reviews Immunology. 2007;7:340-52.
88. Couriel D, Caldera H, Champlin R, Komanduri K. Acute graft-versus-host disease: pathophysiology, clinical manifestations, and management. Cancer. 2004;101:1936-46.
89. Glucksberg H, Storb R, Fefer A, et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. Transplantation. 1974;18:295-304.
90. Rowlings PA, Przepiorka D, Klein JP, et al. IBMTR Severity Index for grading acute graft-versus-host disease: retrospective comparison with Glucksberg grade. British journal of haematology. 1997;97:855-64.
91. Hockenbery DM, Cruickshank S, Rodell TC, et al. A randomized, placebo-controlled trial of oral beclomethasone dipropionate as a prednisone-sparing therapy for gastrointestinal graft-versus-host disease. Blood. 2007;109:4557-63.
92. Carlens S, Ringden O, Remberger M, et al. Risk factors for chronic graft-versus-host disease after bone marrow transplantation: a retrospective single centre analysis. Bone marrow transplantation. 1998;22:755-61.
93. Sun CL, Francisco L, Kawashima T, et al. Prevalence and predictors of chronic health conditions after hematopoietic cell transplantation: a report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. Blood. 2010;116:3129-39.
94. Sullivan KM, Shulman HM, Storb R, et al. Chronic graft-versus-host disease in 52 patients: adverse natural course and successful treatment with combination immunosuppression. Blood. 1981;57:267-76.
95. Sullivan KM. Acute and chronic graft-versus-host disease in man. International journal of cell cloning. 1986;4:42-93.
96. Higman MA, Vogelsang GB. Chronic graft versus host disease. British journal of haematology. 2004;125:435-54.
97. Storb R, Prentice RL, Sullivan KM, et al. Predictive factors in chronic graft-versus-host disease in patients with aplastic anemia treated by marrow transplantation from HLA-identical siblings. Annals of internal medicine. 1983;98:461-6.
98. Sullivan KM, Witherspoon RP, Storb R, et al. Alternating-day cyclosporine and prednisone for treatment of high-risk chronic graft-v-host disease. Blood. 1988;72:555-61.
99. Bhatia S, Francisco L, Carter A, et al. Late mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation and functional status of long-term survivors: report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. Blood. 2007;110:3784-92.
100. Socie G, Stone JV, Wingard JR, et al. Long-term survival and late deaths after allogeneic bone marrow transplantation. Late Effects Working Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry. The New England journal of medicine. 1999;341:14-21.
101. Fraser CJ, Bhatia S, Ness K, et al. Impact of chronic graft-versus-host disease on the health status of hematopoietic cell transplantation survivors: a report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. Blood. 2006;108:2867-73.

102. Storb R, Deeg HJ, Whitehead J, et al. Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukemia. The New England journal of medicine. 1986;314:729-35.
103. Hiraoka A, Ohashi Y, Okamoto S, et al. Phase III study comparing tacrolimus (FK506) with cyclosporine for graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic bone marrow transplantation. Bone marrow transplantation. 2001;28:181-5.
104. Ratanatharathorn V, Nash RA, Przepiorka D, et al. Phase III study comparing methotrexate and tacrolimus (prograf, FK506) with methotrexate and cyclosporine for graft-versus-host disease prophylaxis after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. Blood. 1998;92:2303-14.
105. Horowitz MM, Przepiorka D, Bartels P, et al. Tacrolimus vs. cyclosporine immunosuppression: results in advanced-stage disease compared with historical controls treated exclusively with cyclosporine. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 1999;5:180-6.
106. Ram R, Gafter-Gvili A, Yeshurun M, Paul M, Raanani P, Shpilberg O. Prophylaxis regimens for GVHD: systematic review and meta-analysis. Bone marrow transplantation. 2009;43:643-53.
107. Paczesny S, Choi SW, Ferrara JL. Acute graft-versus-host disease: new treatment strategies. Current opinion in hematology. 2009;16:427-36.
108. Miller LW. Cardiovascular toxicities of immunosuppressive agents. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons. 2002;2:807-18.
109. Afessa B, Peters SG. Major complications following hematopoietic stem cell transplantation. Seminars in respiratory and critical care medicine. 2006;27:297-309.
110. Marr KA. Antifungal prophylaxis in hematopoietic stem cell transplant recipients. Current opinion in infectious diseases. 2001;14:423-6.
111. Gardner SD, Field AM, Coleman DV, Hulme B. New human papovavirus (B.K.) isolated from urine after renal transplantation. Lancet (London, England). 1971;1:1253-7.
112. Arthur RR, Shah KV, Charache P, Saral R. BK and JC virus infections in recipients of bone marrow transplants. The Journal of infectious diseases. 1988;158:563-9.
113. Apperley JF, Rice SJ, Bishop JA, et al. Late-onset hemorrhagic cystitis associated with urinary excretion of polyomaviruses after bone marrow transplantation. Transplantation. 1987;43:108-12.
114. Pappo O, Demetris AJ, Raikow RB, Randhawa PS. Human polyoma virus infection of renal allografts: histopathologic diagnosis, clinical significance, and literature review. Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc. 1996;9:105-9.
115. Randhawa PS, Demetris AJ. Nephropathy due to polyomavirus type BK. The New England journal of medicine. 2000;342:1361-3.

116. Coleman DV, Gardner SD, Mulholland C, et al. Human polyomavirus in pregnancy. A model for the study of defence mechanisms to virus reactivation. Clinical and experimental immunology. 1983;53:289-96.
117. Kitamura T, Aso Y, Kuniyoshi N, Hara K, Yogo Y. High incidence of urinary JC virus excretion in nonimmunosuppressed older patients. The Journal of infectious diseases. 1990;161:1128-33.
118. Behzad-Behbahani A, Klapper PE, Vallely PJ, Cleator GM, Khoo SH. Detection of BK virus and JC virus DNA in urine samples from immunocompromised (HIV-infected) and immunocompetent (HIV-non-infected) patients using polymerase chain reaction and microplate hybridisation. Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology. 2004;29:224-9.
119. Azzi A, Cesaro S, Laszlo D, et al. Human polyomavirus BK (BKV) load and haemorrhagic cystitis in bone marrow transplantation patients. Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology. 1999;14:79-86.
120. Fogazzi GB, Cantu M, Saglimbeni L. 'Decoy cells' in the urine due to polyomavirus BK infection: easily seen by phase-contrast microscopy. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2001;16:1496-8.
121. Park YH, Lim JH, Yi HG, Lee MH, Kim CS. BK virus-hemorrhagic cystitis following allogeneic stem cell transplantation: Clinical characteristics and utility of leflunomide treatment. Turkish journal of haematology : official journal of Turkish Society of Haematology. 2016.
122. Anderson EE, Cobb OE, Glenn JF. Cyclophosphamide hemorrhagic cystitis. The Journal of urology. 1967;97:857-8.
123. Cox PJ. Cyclophosphamide cystitis--identification of acrolein as the causative agent. Biochemical pharmacology. 1979;28:2045-9.
124. Leung AY, Suen CK, Lie AK, Liang RH, Yuen KY, Kwong YL. Quantification of polyoma BK viruria in hemorrhagic cystitis complicating bone marrow transplantation. Blood. 2001;98:1971-8.
125. Wong AS, Chan KH, Cheng VC, Yuen KY, Kwong YL, Leung AY. Relationship of pretransplantation polyoma BK virus serologic findings and BK viral reactivation after hematopoietic stem cell transplantation. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2007;44:830-7.
126. Bogdanovic G, Priftakis P, Giraud G, et al. Association between a high BK virus load in urine samples of patients with graft-versus-host disease and development of hemorrhagic cystitis after hematopoietic stem cell transplantation. Journal of clinical microbiology. 2004;42:5394-6.
127. Erard V, Kim HW, Corey L, et al. BK DNA viral load in plasma: evidence for an association with hemorrhagic cystitis in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. Blood. 2005;106:1130-2.
128. Dropulic LK, Jones RJ. Polyomavirus BK infection in blood and marrow transplant recipients. Bone marrow transplantation. 2008;41:11-8.
129. Akiyama H, Kurosu T, Sakashita C, et al. Adenovirus is a key pathogen in hemorrhagic cystitis associated with bone marrow transplantation. Clinical

infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2001;32:1325-30.
130. Spach DH, Bauwens JE, Myerson D, Mustafa MM, Bowden RA. Cytomegalovirus-induced hemorrhagic cystitis following bone marrow transplantation. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 1993;16:142-4.
131. Sèbe P, Garderet L, Traxer O, Nouri M, Gluckman E, Gattegno B. Subtotal cystectomy with ileocystoplasty for severe hemorrhagic cystitis after bone marrow transplantation. Urology. 2001;57:168.
132. Tzannou I, Papadopoulou A, Naik S, et al. Off-the-Shelf Virus-Specific T Cells to Treat BK Virus, Human Herpesvirus 6, Cytomegalovirus, Epstein-Barr Virus, and Adenovirus Infections After Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2017;35:3547-57.
133. De Clercq E. In search of a selective antiviral chemotherapy. Clinical microbiology reviews. 1997;10:674-93.
134. Andrei G, Snoeck R, Vandeputte M, De Clercq E. Activities of various compounds against murine and primate polyomaviruses. Antimicrobial agents and chemotherapy. 1997;41:587-93.
135. Randhawa P, Farasati NA, Shapiro R, Hostetler KY. Ether lipid ester derivatives of cidofovir inhibit polyomavirus BK replication in vitro. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2006;50:1564-6.
136. Josephson MA, Williams JW, Chandraker A, Randhawa PS. Polyomavirus-associated nephropathy: update on antiviral strategies. Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society. 2006;8:95-101.
137. Cesaro S, Hirsch HH, Faraci M, et al. Cidofovir for BK virus-associated hemorrhagic cystitis: a retrospective study. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2009;49:233-40.
138. Savona MR, Newton D, Frame D, Levine JE, Mineishi S, Kaul DR. Low-dose cidofovir treatment of BK virus-associated hemorrhagic cystitis in recipients of hematopoietic stem cell transplant. Bone marrow transplantation. 2007;39:783-7.
139. Gorczynska E, Turkiewicz D, Rybka K, et al. Incidence, clinical outcome, and management of virus-induced hemorrhagic cystitis in children and adolescents after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2005;11:797-804.
140. Gaziev J, Paba P, Miano R, et al. Late-onset hemorrhagic cystitis in children after hematopoietic stem cell transplantation for thalassemia and sickle cell anemia: a prospective evaluation of polyoma (BK) virus infection and treatment with cidofovir. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2010;16:662-71.
141. Arai Y, Maeda T, Sugiura H, et al. Risk factors for and prognosis of hemorrhagic cystitis after allogeneic stem cell transplantation: Retrospective analysis in a single institution. Hematology. 2012;17:207-14.

142. Lee GW, Lee JH, Choi SJ, et al. Hemorrhagic cystitis following allogeneic hematopoietic cell transplantation. Journal of Korean medical science. 2003;18:191-5.
143. Lunde LE, Dasaraju S, Cao Q, et al. Hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation: risk factors, graft source and survival. Bone marrow transplantation. 2015;50:1432-7.
144. Wu Q, Zhou F, Song NX, et al. Clinical features and risk factors of hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Zhonghua xue ye xue za zhi = Zhonghua xueyexue zazhi. 2019;40:187-90.
145. Yaghobi R, Ramzi M, Dehghani S. The role of different risk factors in clinical presentation of hemorrhagic cystitis in hematopoietic stem cell transplant recipients. Transplantation proceedings. 2009;41:2900-2.
146. Tsuboi K, Kishi K, Ohmachi K, et al. Multivariate analysis of risk factors for hemorrhagic cystitis after hematopoietic stem cell transplantation. Bone marrow transplantation. 2003;32:903-7.
147. Ruggeri A, Roth-Guepin G, Battipaglia G, et al. Incidence and risk factors for hemorrhagic cystitis in unmanipulated haploidentical transplant recipients. 2015;17:822-30.
148. Zhang HY, Huang XJ, Xu LP, et al. Analysis of risk factors for the development of hemorrhagic cystitis post allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Zhonghua xue ye xue za zhi = Zhonghua xueyexue zazhi. 2007;28:243-6.
149. Seber A, Shu XO, Defor T, Sencer S, Ramsay N. Risk factors for severe hemorrhagic cystitis following BMT. Bone marrow transplantation. 1999;23:35-40.
150. Ost L, Lonnqvist B, Eriksson L, Ljungman P, Ringden O. Hemorrhagic cystitis--a manifestation of graft versus host disease? Bone marrow transplantation. 1987;2:19-25.
151. Gilis L, Morisset S, Billaud G, et al. High burden of BK virus-associated hemorrhagic cystitis in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Bone marrow transplantation. 2014;49:664-70.
152. Silva Lde P, Patah PA, Saliba RM, et al. Hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplants is the complex result of BK virus infection, preparative regimen intensity and donor type. Haematologica. 2010;95:1183-90.
153. Mo X-D, Zhang X-H, Xu L-P, et al. Treatment of late-onset hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: the role of corticosteroids. Annals of Hematology. 2018;97:1209-17.
154. Zama D, Masetti R, Vendemini F, et al. Clinical effectiveness of early treatment with hyperbaric oxygen therapy for severe late-onset hemorrhagic cystitis after hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients. Pediatric transplantation. 2013;17:86-91.
155. Tirindelli MC, Flammia GP, Bove P, et al. Fibrin glue therapy for severe hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2014;20:1612-7.

156. van Aalderen MC, Heutinck KM, Huisman C, ten Berge IJ. BK virus infection in transplant recipients: clinical manifestations, treatment options and the immune response. The Netherlands journal of medicine. 2012;70:172-83.
157. Philippe M, Ranchon F, Gilis L, et al. Cidofovir in the Treatment of BK Virus–Associated Hemorrhagic Cystitis after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2016;22:723-30.
158. Harkensee C, Vasdev N, Gennery AR, Willetts IE, Taylor C. Prevention and management of BK-virus associated haemorrhagic cystitis in children following haematopoietic stem cell transplantation--a systematic review and evidence-based guidance for clinical management. British journal of haematology. 2008;142:717-31.
159. Dosin G, Aoun F, El Rassy E, et al. Viral-induced Hemorrhagic Cystitis After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant. Clinical lymphoma, myeloma & leukemia. 2017;17:438-42.

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında ve uzmanlık eğitim sürecinde desteğini esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Vildan ÖZKOCAMAN'a, hekimlik sanatını bana öğreten, tecrübelerinden faydalandığım ve eğitimime destek olan tüm diğer İç Hastalıkları Anabilim Dalı hocalarına; tıp fakültesi ve uzmanlık eğitimim sürecinde bana güç veren ve her zaman yanımda olan biricik eşim ve meslektaşım Cemile ANAÇ'a; 3 yıldır hayatımda neşe kaynağım olan ikizlerim Rüzgar ve Bulut ANAÇ'a; asistanlık hayatımda benim için önemli yerleri olan ve her zaman bana destek olan arkadaşlarım, Dr. Görkem YARBAŞ, Dr. Muhammet ERDEM, Dr. Seda ÇELİK, Dr. Direnç ÇELİK, Dr. Hilal KAĞIZMANLI ve diğer tüm arkadaşlarıma, bütün eğitim hayatım boyunca beni destekleyen, maddi ve manevi yardımlarını esirgemeyen aileme çok teşekkür ederim.

Arş. Gör. Dr. İsmail ANAÇ

Bursa-2020

ÖZGEÇMİŞ

23 Eylül 1991 tarihinde Bayburt'ta doğdum. Trabzon Araklı Cumhuriyet İlköğretim Okulunda 1997-2002 yılları arasında ve 2003-2005 yılları arasında Zonguldak Alaplı Atatürk İlköğretim Okulunda ilköğretim eğitimimi tamamladım. Liseyi 2005-2009 yılları arasında Zonguldak Ereğli TED Koleji'nde okudum. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde 2009-2015 arasında tıp eğitimimi aldım. Mezuniyet sonrası Kars Selim İlçe Devlet Hastanesi Acil Servisinde 4 ay mecburi hizmet yaptım. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda 15 Mart 2016 da uzmanlık eğitimime başladım ve halen bu bölümde araştırma görevlisi olarak uzmanlık eğitimime devam etmekteyim.

Araştırma Görevlisi Dr. İsmail Anaç
Bursa Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Bursa-2020