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

AKUT LÖSEMİ VE MYELODİSPLASTİK SENDROM NEDENİ İLE ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILMIŞ HASTALARDA VÜCUT DEMİR YÜKÜNÜN NAKİL KOMPLİKASYONLARI İLE İLİŞKİSİ

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Uz. Dr. Funda TAYFUN

Antalya, 2013

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

AKUT LÖSEMİ VE MYELODİSPLASTİK SENDROM NEDENİ İLE ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILMIŞ HASTALARDA VÜCUT DEMİR YÜKÜNÜN NAKİL KOMPLİKASYONLARI İLE İLİŞKİSİ

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Uz. Dr. Funda TAYFUN

Tez Danışmanı: Doç.Dr. O. Alphan KÜPESİZ

"Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir"

Antalya, 2013

TEŞEKKÜR

Yan dal eğitimi aldığım bu sürecinin başına tekrar döner misin diye sorarsanız asla derim, ama uzmanlığımı bu kurumdan aldığın için pişman mısın diye sorarsanız bu soruya da cevabım asla olur. Çok zorlu bir süreci tamamlamaya yakın bu yazının da vesile olması ile değer verdiğim, sıkıntılarımı açtığım, coşkularımı sonuna dek paylaştığım dostlarımın hepsine teşekkür etmek istiyorum.

Değerli hocam, sevgili abim, tez danışmanım Alphan Küpesiz; burada olduğum süre boyunca her sıkıntımda kapınızı rahatça çalabilecek olmanın verdiği rahatlığı sağladınız bana; zor olan bu eğitim sürecinde bu durum benim için en büyük destek oldu. Sevinçlerimi ve sıkıntılarımı paylaştığınız her an için teşekkür ederim. Bir gün sizin kadar sakin ve serinkanlı olmayı öğrenebileceğimi umuyorum.

Bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, desteğini aldığım; kıymetli hocam Prof. Dr. Volkan Hazar sizinle çalışmak bana her vakayı bilimsellikten kopmadan değerlendirmeyi öğretti. Tezimin yazımı aşamasında ki emeğiniz için ayrıca teşekkür ederim.

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum değerli hocam Prof. Dr. M. Akif Yeşilipek, bana her zaman cesaretle yeniliklere açık olmak gerektiğini öğrettiniz.

Sevgili hocam Doç. Dr. Elif Güler hayatta sizin kadar iyimser kalabilmeyi ve insanlara sizin kadar anaç olabilmeyi becerebilirim inşallah. Hep bir abla gibi hissettim sizi. Sizinle daha uzun çalışabilmeyi isterdim, bölüme anaç bir ruh getirdiniz.

Yrd. Doç. Dr. Ömer Doğru, kısa süre birlikte çalıştık ancak keyifli bir süreç oldu.

Canım arkadaşım Nurşah Eker, bizi bizden başkası anlamaz desem yeterli olur sanırım. Zorlu olan bu süreci senle paylaşmak her şeyi daha da kolaylaştırdı. Dilara Kocacık Uygun ve Vedat Uygun, az kahrımı çekmediniz, iyi ki yollarımız kesişti. Sevgili dostlarım destekleriniz için sonsuz teşekkürler.

Uzmanlık eğitimi aldığım süre içerisinde her anımı paylaştığım bölümümüzün sahne arkasındaki emekçileri; Pınar, Zeynep, Damla, Aysun, Fatoş, Hayriye, Birsen ve diğer tüm çalışma arkadaşlarım her birinize ayrı ayrı teşekkürlerimi sunarım.

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

Hayatımın her anında beni yalnız bırakmayan, hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan, desteklerini ve sevgilerini her an hissettiğim kıymetli aileme ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa :
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	**iv**
Şekiller ve Grafikler Dizini	**vii**
Tablolar Dizini	**viii**
1. GİRİŞ ve AMAÇ	**1**
2. GENEL BİLGİLER	**3**
2.1. Akut Lösemiler ve Myelodisplastik Sendrom	3
2.1.1. Akut löseminin patogenezi	3
2.1.2. Myelodisplastik sendromun patogenezi	6
2.2. Akut Lösemilerin Klinik Özellikleri	6
2.3. Akut Lösemilerde Tanı Tetkikleri	7
2.4. Akut Lenfoblastik Lösemi	8
2.4.1. Epidemiyoloji	8
2.4.2. Sınıflama	8
2.4.3. Risk değerlendirilmesi	11
2.4.4. Prognostik faktörler	12
2.4.5. Tedavi	13
2.4.6.ALL'de hematopoetik kök hücre nakli	14
2.5. Akut Myeloblastik Lösemi	15
2.5.1. Epidemiyoloji	15
2.5.2. Sınıflandırma	15
2.5.3. Risk değerlendirilmesi	16
2.5.4. Prognostik faktörler	16
2.5.5. Tedavi	18
2.5.6. AML'de hematopoetik kök hücre nakli	18
2.6. Myelodisplastik Sendrom	18
2.6.1. Epidemiyoloji	18
2.6.2. Tanı ve sınıflandırma	19
2.6.3. Prognostik faktörler	20
2.6.4. Tedavi	20
2.6.5. Juvenil Miyelomonositik Lösemi (JMML)	21
2.6.6. MDS´de hematopoetik kök hücre nakli	22
2.7. Allojenik Kemik İliği Nakli	22
2.7.1. Genel kavramlar	22
2.7.2. Allojenik kök hücre nakli öncesi değerlendirilmesi gereken faktörler	22
2.7.2.1. Doku grubu	22
2.7.2.2. Kök hücre kaynağı	25
2.7.2.3. Nakil öncesi hastalık durumu	26
2.7.2.4. Uygulanan nakil stratejisi	26
2.7.2.5. Graft Versus Host hastalığı ile ilgili faktörler	27
2.8. Demir Metabolizması	33
2.8.1. Demir yükü ve demir toksisitesi	36
2.8.2. Kanser ve demir yükü	38
2.8.3. Kök hücre nakli ve demir yükü ilişkisi	39
2.8.4. HKHN sonrası demir yükü ile ilişkili komplikasyonlar	41

3. OLGULAR ve YÖNTEM **45**

3.1. Çalışma Grubu 45
3.2. Çalışma Planı 45
3.2.1. Çalışmaya alınma kriterleri 45
3.2.2. Çalışma dışı bırakılma kriterleri 45
3.3. Olgu Verilerinin Toplanması 46
3.3.1. Olguya ait demografik veriler 46
3.3.2. Nakil öncesi değerlendirme 46
3.3.3. HKHN´ne ait bilgiler 46
3.3.4. Nakil ile ilişkili komplikasyonlar 47
3.3.5. Nakil sonrası izlem 47
3.4. İstatistiksel Analiz 48

4. BULGULAR **49**

4.1. Olguların Demografik Özellikleri 49
4.2. Nakil Özellikleri ile İlgili Bulgular 51
4.2.1 Tanı tarihi ile nakil yapılmasına kadar geçen süre 51
4.2.2. Hastalık durumu 52
4.2.3. Greft kaynağı 53
4.2.4. Verici durumu 53
4.2.5. Hazırlayıcı rejim 53
4.2.6. GVHH Profilaksisi 53
4.2.7. Engraftman durumu 53
4.2.8. Kimerizm durumu 55
4.3. Nakil Komplikasyonlarının Değerlendirilmesi 55
4.3.1. GVHH 55
4.3.1.1. Akut GVHH 55
4.3.1.2. Kronik GVHH 56
4.3.2. Engraftman sendromu görülme sıklığı 57
4.3.3. VOH görülme sıklığı 57
4.3.4. Enfeksiyon görülme sıklığı 57
4.3.5. BOOP görülme sıklığı 58
4.4. Nakil Sonrası İzlem 59
4.4.1. Hastalık durumu 59
4.4.2. Son durum değerlendirmesi 59
4.4.3. Ölüm nedenleri 59
4.4.4. Sağkalım analizleri 60

5. TARTIŞMA **63**

6. SONUÇLAR **68**

7. ÖZET **71**

8. ABSTRACT **73**

9. KAYNAKLAR **75**

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AF4	AF4/FMR2 gen ailesinin 1 nolu üyesi
AIEOP-LAM	Italian Pediatric Hematology - Oncology Association / AML (İtalyan Pediatrik Hematoloji–Onkoloji AML alt grubu)
ALL	Akut Lenfoblastik Lösemi
BFM	Berlin–Frankfurt–Münster study group
AML	Akut Myeloblastik Lösemi
AML1/ETO	Acute Myeloid Leukemia-1/transcription factor and the Eight-Twenty-One
BCR-ABL1	Breakpoint cluster region- c-abl oncogene 1, non-receptor tyrosine kinase
BM	Kemik iliği
BOOP	Bronşiyolitis Obliterans Organize Pnömoni
CBF/MYH11	Core-Binding Factor / Myosin, Heavy Chain 11, smooth muscle
CD	Cluster of Differentiation
COG	Chıldren's Oncology Group (Çocuk onkoloji Grubu)
CRP	c-Reaktif Protein
DFS	Hastalıksız sağ kalım
DLI	Donör Lenfosit İnfüzyonu
DNA	Deoksiribonükleik asit
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EBMT	European Group for Bone Marrow Transplantation
ECOG	Fiziksel ve zihinsel performans durumu
EFS	Olaysız sağ kalım süresi
EWOG	European Working Group
FAB	French-American-British
FISH	Fluorescence In Situ Hybridization
FLT3	Fms-related tyrosine kinase 3
G-CSF	Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör

GDF15	Büyüme farklılaşma faktörü 15
GM-CSF	Granülosit Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör
GVHH	Graft Versus Host Hastalığı
GvL	Greft versus Lösemi
H_20_2	Hidrojen peroksit
HKHN	Hematopoetik Kök Hücre Nakli
IL3-IGH	Interleukin 3/ immunoglobulin heavy locus
IPS	İdyopatik pnömoni sendromu
JMML	Juvenil Myelomonositer Lösemi
kGVHH	kronik Graft Versus Host Hastalığı
KML	Kronik Myelositer Lösemi
KRAS	Kirsten rat sarcoma viral oncogene
LDH	Laktat dehidrogenaz
LIC	Karaciğer demir konsantrasyonu
LPI	Serbest plazma demiri
MDS	Myelodisplastik Sendrom
MHC	Büyük Doku uyum Kompleksi
MKH	Minimal kalıntı hastalık
MLL	Mikst Lenfoma Lösemi
MM	Miss Match
MMD	Miss Match Donor (uyumsuz donör)
MNS	Mutlak nötrofil sayısı
MRC/DCOG	Medical Research Council (United Kingdom)/ Dutch Childhood Oncology Group
MRD	Match Related Donor (uyumlu akraba verici)
MSD	Match Sibling Donor (uyumlu kardeş verici)
MUD	Match Unrelated Donor (uyumlu akraba dışı verici)
NF1	Nörofibtomatozis
NK	Naturel killer (doğal öldürücü)
NRAS	Neuroblastoma RAS viral (v-ras) oncogene homolog
NTBI	Non-Transferrin Bound Iron (transferrine bağlı olmayan demir)

$O_2^{\cdot -}$	Süperoksid anyonu
O_2	Oksijen
$OH^{\cdot}$	Hidroksil radikali
OH^-	Hidroksid
PBSC	Çevresel kan kaynaklı kök hücre
Ph	Philadelphia
PTPN 11	Protein Tyrosine Phosphatase, Non-receptor type 11
SOD	Süperoksid dismutaz
TCF3-PBX1	Transcription Factor 3/ pre-B-cell leukemia homeobox 1
TdT	Terminal deoksinukleotid transferaz
TEL-AML1	ets variant 6- runt-related transcription factor 1
TR	Tam Remisyon
TRM	Transplant İlişkili Mortalite
UCB	Umblikal Kordon kanı
VNTR/STR	Ardışık tekrarlanan dizilimler
VOD	Venookluziv hastalık

ŞEKİLLER VE GRAFİKLER DİZİNİ

Şekil		Sayfa
2.1.	Two hit teorisi	**5**
2.2.	GVHH sınıflaması	**28**
2.3.	Dokuzlar kuralı	**30**
2.4.	Serum demir ve demir bağlama kapasitesi	**34**
2.5.	NTBI´in hücreye girişi	**35**
2.6.	Serbest demirin organ hasar mekanizması	**35**

Grafik		Sayfa
4.1.	Tanı tarihi ile nakil yapılmasına kadar geçen süre	**52**
4.2.	PNL engraftmanı ile ferritin ilişkisi	**54**
4.3.	Trombosit engraftmanı ile ferritin ilişkisi	**54**
4.4.	Genel sağkalım	**61**
4.5.	Ferritin gruplarına göre genel sağkalım	**61**
4.6.	Hastalıksız sağkalım	**62**
4.7.	Ferritin gruplarına göre hastalıksız sağkalım	**62**

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo		Sayfa
2.1.	Kemik iliği yanıt değerlendirmesi	**11**
2.2.	ALLIC BFM 2009´a göre standart risk grubu	**11**
2.3.	ALLIC BFM 2009´a göre orta risk grubu	**12**
2.4.	ALLIC BFM 2009´a göre **y**üksek risk grubu	**12**
2.5.	ALLIC BFM 2009´a göre HKHN endikasyonları	**14**
2.6.	AML´nin DSÖ sınıflaması	**16**
2.7.	AML´de risk değerlendirilmesi	**17**
2.8.	MDS sınıflaması	**19**
2.9.	Pediatrik MDS için modifiye DSÖ sınıflaması (2003)	**20**
2.10.	JMML tanı kriterleri	**21**
2.11.	Uygun verici seçimi için doku tiplendirme önerileri	**24**
2.12.	PBSC, BM, UCB´nin temel avantaj ve dezavantajları	**26**
2.13.	Glucksberg organ evreleme sistemi	**30**
2.14.	Glucksberg derecelendirme sistemi	**31**
2.15.	HKHN sonrası demir yükü ile ilişkili komplikasyonların zaman ile ilişkisi	**44**
2.16.	HKHN sonrası demir yükü ile ilişkili komplikasyonların özellikleri	**44**
4.1.	Ferritin gruplarına göre hastalık tanılarının sınıflandırılması	**49**
4.2.	Ferritin gruplarına ALL alt tipi	**50**
4.3.	Ferritin sitogenetik – moleküler genetik ilişkisi	**50**
4.4.	Demografik verilerin ferritin gruplarına göre toplu değerlendirilmesi	**51**
4.5.	Ferritin akut deri GVHH ilişkisi	**55**
4.6.	Ferritin akut karaciğer GVHH ilişkisi	**56**
4.7.	Ferritin akut GIS GVHH ilişkisi	**56**
4.8.	Ferritin kronik GVHH ilişkisi	**57**
4.9.	İnfeksiyon zamanına göre mikrobiyal ajanların ferritin düzeyi ile ilişkisi	**57**

4.10. Nakil komplikasyonlarının toplu olarak ferritin gruplarına göre dağılımı **58**

4.11. Ferritin gruplarına göre ölüm nedenlerinin dağılımı **59**

4.12. Ferritin gruplarına göre olguların son durumu **60**

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Çocukluk çağı lösemilerinde sağkalım %80'in üzerine çıkmıştır. Bu nedenle löseminin uzun dönem komplikasyonları artık daha da önem kazanmıştır. Kanser olguları tedavileri sürecinde sıkça kan transfüzyonuna ihtiyaç duyarlar ancak bu olguların izleminde demir birikimi genellikle takip edilmediğinden olası yan etkilere ilişkin veriler bilinmemektedir. Talasemi ile ilgili yapılmış çalışmalar bize göstermektedir ki; 10 ila 20 transfüzyondan sonra vücutta demir birikmeye ve organ hasarı yaratmaya başlamaktadır. Bu olgularda demir şelatörleri, vücut demir yükünün etkin şekilde düşürülebildiği, hayat kalitesinin artırıldığı ve yaşam süresinin uzatıldığı bir tedavi seçeneği olarak yerini almıştır. Malign hastalıklarda ise demir yükü ve şelasyon tedavisinin gerekliliğine dair özellikle çocuk yaş grubunda yapılmış çok fazla çalışma yoktur.

Malign hastalıklarda, hastalığa ve verilen yoğun kemoterapiye bağlı intestinal demir emilimi artar, kemik iliği yeterince çalışamadığı için demir kullanımı azalır. Yüksek doz sitotoksik kemoterapi ve radyoterapi; kemik iliği, karaciğer ve tümör hücrelerinde yıkıma sebep olarak hücrelerdeki demir içeriğinin açığa çıkmasına sebep olmaktadır. Mevcut anemik durumu düzeltmek için yapılan eritrosit süspansiyon transfüzyonu demir yüklenmesine katkıda bulunur. Çalışmalar, kök hücre nakli için verilen hazırlık tedavisindeki ilaç toksisitesinin; labil plazma demiri, ferritin ve transferrin satürasyonunu akut olarak yükselttiğini göstermiştir.

Kök hücre nakli lösemi tedavisinde önemli bir seçenektir. Talasemi gibi benign hastalıklarda nakil öncesi vücut demir yükünün nakil başarısı üzerine etkisini gösteren pek çok çalışma yapılmış olup; yüksek demir yükü ile nakile giren olgularda; nakil başarısı, hastalıkla ilişkisiz nakil komplikasyonları nedeni ile daha düşük bulunmuştur. Malign hastalıklarla ilgili yapılmış çalışmalarda ise demir yükünün kısa ve uzun dönem relaps dışı morbitide ve mortaliteyi üzerine olumsuz etkisi olduğu gösterilmiştir.

Vücut demir dengesi, demirin vücuttan emilimini kontrol ederek sağlanmaktadır. Akut lösemi olgularında demir emilimini artıran pek çok faktör olduğu bilinmektedir. Bu olgularda nakilden sonra da demir yükü devam etmektedir. Demir yükünü azaltmaya yönelik bir tedavi verilmediği sürece bu olgularda demirin toksik etkisi devam ederek organ hasarına sebep olmaktadır.

Merkezimizde nakil yapılan akut lösemi ve myelodisplastik sendromlu olgularda, demir yükünün nakil sürecinde ve nakil sonrası dönemde etkilerinin değerlendirilmesini amaçlayan bu çalışma ile olguların demir yükünü düşürmeye yönelik tedavi ihtiyacının saptanmasına katkıda bulunmak hedeflenmektedir.

Literatürde çocuk yaş grubunda akut lösemili olgularda demir yüküne ilişkin az sayıda çalışma mevcuttur. Sonuçlarımızın bilimsel ortamda da paylaşılması bu hastalık grubunda nakil sonrası demir yükü ile ilgili tedavi yönetimine de katkıda bulunacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Akut Lösemiler ve Myelodisplastik Sendrom

Akut lösemiler; kemik iliğinde lenfoid ve myeloid (granülositik, monositik, eritroid ve megakaryositik, mast hücre serisi) öncül hücrelerinin aşırı çoğalmasıyla karakterize hastalık grubudur. Blastik hücreler kemik iliğini infiltre eder, çevresel kana ve ekstramedüller organlara yayılım gösterebilirler. Bu blastik hücre grubu işlevsel olmadığından pansitopeniye sebep olur. Myeloid neoplaziler; akut myeloblastik lösemi (AML), myelodisplastik sendrom (MDS) ve juvenil myelomonositer lösemi (JMML), kronik myelositer lösemi (KML) gibi myeloproliferatif bozuklukları içerir.

2.1.1. Akut löseminin patogenezi

Hematolojik malignitelerin oluşumunda çoklu somatik mutasyonların etkisi ile protoonkogenlerin aktifleşmesi ve tümör baskılayıcı genlerin etkisini kaybetmesi sonucu ortaya çıkan monoklonal kanser hücrelerinin çoğalması söz konusudur.

Akut lösemilerde erken hematopoetik öncül hücrelerde edinsel somatik mutasyonlar meydana gelir. Akut lösemilerin en belirgin patolojik özelliği; kemik iliği ve diğer dokularda farklılaşmamış blastların birikmesidir. Myeloproliferatif hastalıklardan farklı olarak matürasyonda duraklama veya gecikmeye sebep olan bir durum söz konusudur. Bugün için; hematolojik malignitelerin ait oldukları diziyi, köken aldıkları hücreyi saptamaya yönelik sınıflamalar geliştirilmiştir. Artık alt tipler ile hematopoetik öncül hücrelerde normal farklılaşmayı sağlayan transkripsiyon faktörlerini etkileyen mutasyonlar arasındaki ilişki bilinmektedir. Bu mutasyonlar nokta, kayıp (delesyon) veya kimerik füzyon genlerini oluşturan kromozomal yeniden düzenlemeler şeklindedir. Lösemilerde myeloproliferatif hastalıklardan farklı olarak mutasyonların çoğu hematopoetik hücrelerin farklılaşması için gereken transkripsiyon faktörlerinde işlev azalmasına yol açar. Ancak bu durum lösemi oluşması için yeterli değildir. Akut lösemi gelişimi için birbirini tamamlayan en az iki olayın birlikteliği gereklidir. Bunlardan biri proliferasyonun itici gücünü oluşturan sınıf 1 mutasyonlar iken, diğeri de farklılaşmayı engelleyen sınıf 2 mutasyonlardır. Sınıf 1 mutasyonlar tirozin kinazlarda ortaya çıkan işlev artırıcı mutasyonlar gibi görünmektedir. Böylece proliferasyon yolakları tetiklenmiş olur. Yakın geçmişte lösemilerde '**Ikaros'** adı

verilen genin mutasyonlarının %90 oranında tespit edilmesi sınıf 2 transkripsiyon faktör mutasyon gerekliliğini doğrulamıştır [1, 2]. Ikaros lenfosit gelişiminin erken evrelerini düzenleyen transkripsiyon faktörüdür. Ikaros mutasyonu ile işlev görmeyen budanmış protein formlarının exprese edilmesi ve böylece normal öncül lenfoid hücrelerin farklılaşması engellenmiş olur.

Akut lösemilerin kesin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Sonsuz çoğalma yeteneği olan hematopoetik kök hücrelerin farklılaşma göstermeden, bir mutasyon sonucu devamlı çoğalması ile gelişir. Löseminin tek bir hücreden gelişen hastalık olduğu; T lenfosit reseptörleri veya B hücre yüzey immünglobulinlerinin moleküler incelenmesi sonucunda saptanan özelliklerin tüm blastlarda aynı olduğunu gösteren çalışmalar blastların klonal olduğunu göstermiştir [3].

Patogenezde tek bir mutasyondan çok ardışık birkaç mutasyon sonrası oluşan mutant hücrenin çoğalması sorumlu tutulmaktadır. Bu teoriler arasında en fazla destek gören Knudson'un "**Two hit teorisi**"dir [4] (Şekil 2.1). Bu düşünceye göre çocuk henüz anne karnında iken ilk mutasyon oluşur. İkinci mutasyonsa postnatal dönemde çevresel faktörler sonucunda (infeksiyon, radyasyon, toksin, diyet, immünsupresyon, vb) gelişir. Tüm bu mutasyonlar sonucunda 2 olay gelişmektedir:

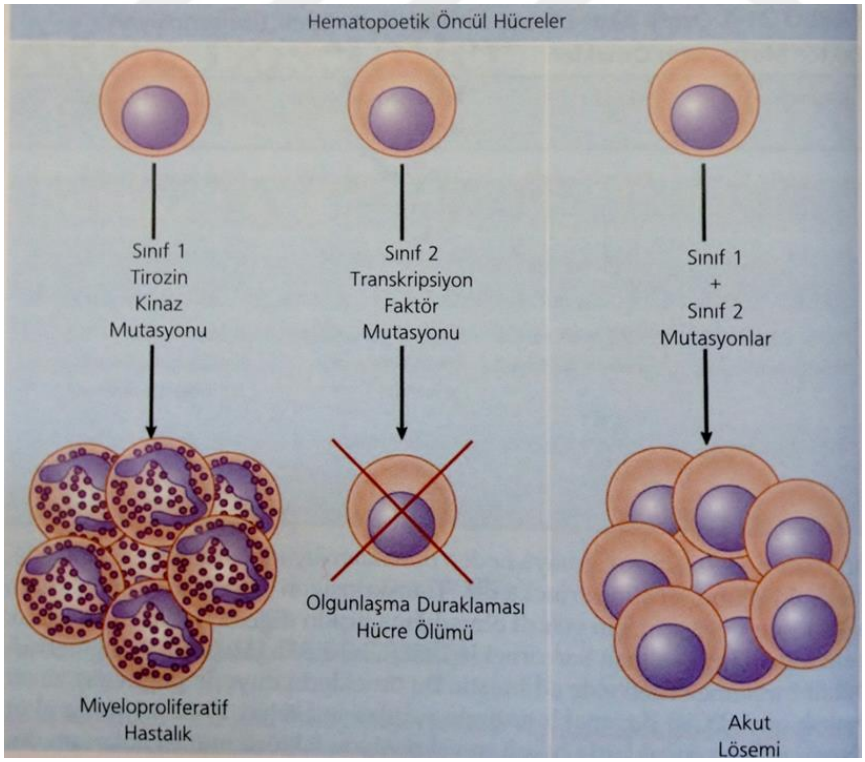
1. Tümör baskılayıcı genlerde fonksiyon kaybı (delesyon, hipometilasyon veya mutasyon)
2. Protoonkogenlerde fonksiyon kazanımı (mutasyon, translokasyon, amplifikasyon)

Apopitoza karşı direnç kazanan tek bir hücre çoğalma yeteneğini kaybetmeden farklılaşma özelliğini kaybederek ölümsüz lösemik klonu geliştirir. Sürekli çoğalan bu hücreler kemik iliği ve organları istila ettiğinde lösemi klinik olarak saptanacak duruma gelmiş olur. Genellikle lösemi kemik iliğinden başlayıp diğer organlara yayılır, ancak çok nadiren kemik iliği organ tutulumunu takip edebilir (ekstramedüller başlangıç).

Lösemi eğiliminin arttırıcı durumlar:

1. Radyasyon, elektromanyetik alan
2. Kimyasal maddeler (benzen ve metabolitleri fenol, hidrokinon, katekol, benzenetriol vb.)
3. İlaçlar: Özellikle alkilleyici ve epipodofilotoksin kullanım sonrası

4. Genetik
    a) İkiz eşi olma: İlk 5 yılda risk %20´dir.
    b) Lösemili çocuğun kardeşi: Lösemi gelişme riski topluma göre 4 kat fazladır.
    c) Kromozom bozuklukları
        Down sendromu
        Bloom sendromu
        Fankoni anemisi
    d) Aşağıdaki hastalıklarda da sıklığının arttığı bilinmektedir.
        Konjenital agammaglobulinemi
        Poland sendromu
        Shwachman-Diamond sendromu
        Ataksi telenjiektazi sendromu
        Li-Fraumeni sendromu
        Diamond-Blackfan anemisi
        Kostmann hastalığı
        Wiskott- Aldrich sendromu



Şekil 2.1. LösemilerdeTwo hit teorisi.

2.1.2. Myelodisplastik sendromun patogenezi

MDS'de edinsel mutasyonlar sonucunda myeloid öncül hücrelerin normal olgunlaşması bozulur, birçok kemik iliği hücresi inefektiftir. Bu durum birçok myeloid öncül hücrenin olgunlaşamadan apopitoza girmesine veya sıklıkla üretilen hücrelerin kusurlu (displastik) olmasına sebep olur. MDS´de aktifleştirici tirozin kinaz mutasyonları saptanamamıştır.

2.2. Akut Lösemilerin Klinik Özellikleri

Akut lösemilerde klinik belirtiler üç ana başlık altında incelenebilir.

Kemik iliğinin infiltrasyonu sonucu gelişen bulgular, kemik iliğinde üç serinin etkilenmesine bağlı olarak ortaya çıkar.

Anemi: Solukluk, çabuk yorulma, taşikardi ve dispne nedenidir

Nötropeni: Ateşin nedenidir. Fırsatçı bakteriler de dahil olmak üzere tüm bakterilerle infeksiyon gelişimine yol açar. Lösemik ateş nadirdir. Sebebi bilinmeyen ve antibiyotik tedavisine rağmen uzun süren ateş sorgulanmalıdır.

Trombositopeni: Genellikle peteşi, purpura, çabuk morarma, mukozal membranlardan kanamaya neden olur.

%1-2 olgu pansitopeni ile başvurur. Yanlışlıkla aplastik anemi tanısı alır, 1-9 ay içinde lösemi tanısı konulur.

Lenfoid sistemin tutulması sonucu gelişen bulgular, lösemik blastların yayılımı ile lenfadenopati, dalak ve karaciğerde büyüme saptanır. Lenfadenopatiler ağrısızdır. Özellikle T hücreli lösemide mediastinal olanlar sıktır, solunum sıkıntısı ve vena kava superior sendromuna neden olabilir.

Ekstramedüller sistem bulguları, lösemik infiltrasyon deri, gingiva, orbita, epidural alan, miyeloid tümör (granülositik sarkom/kloroma) şeklinde olabilir. Kloromalar özellikle FAB AML M2, M4 ve M5'de görülür.

Santral sinir sistemi bulguları: Tanı sırasında %5´den daha az olguda saptanır. Artmış intrakranyal bası bulguları, parankimal tutuluma bağlı bulgular, hipotalamik sendrom, arka hipofiz tutulumu, omurilik tutulumuna bağlı bulgular izlenir.

Kemik ve eklem bulguları: Tanı sırasında %25 olguda saptanır. Lösemik hücrelerin periostu tutması ile kemik infaktı, ya da kemik iliği mesafesinin artan blast yükü ile genişlemesinden kaynaklanır. En sık uzun kemiklerde ve sternumda saptanır.

Genitoüriner sistem bulguları: Genellikle tanıda testiste ağrısız şişlik şeklinde saptanır. Tanıdan itibaren ilk 1 yılda %10-23 erkek çocukta bulunur. Testis tutulumu için risk faktörleri; T hücreli lösemi, tanıda beyaz kürenin >20.000/mm^3, mediasten kitlesi, trombositopeni, hepatosplenomegali olmasıdır. AML´de testis tutulumu nadirdir. T hücre veya olgun B hücreli lösemide ise böbrek tutulumu saptanabilir. Hematüri, hipertansiyon veya böbrek yetersizliği klinik olarak tespit edilir.

Gastrointestinal sistem bulguları: ALL'de sıkça tutulur. Kanama en sık bulgudur. Nekrotizan enterokolit çekumda saptanır ve tiflit adını alır.

Deri tutulumu: Yenidoğan lösemilerinde ve AML'de daha sık saptanır. Deri altında nodül olabilir.

2.3. Akut Lösemilerde Tanı Tetkikleri

1. *Kan sayımı:* Olguların çoğunda normokrom normositer bir anemi vardır. Blastların proliferasyon özelliğinin fazla olduğu veya EPO benzeri büyüme faktörlerinin paraneoplastik olarak salındığı durumlarda hasta anemi kliniği ile karşımıza gelmeyebilir. Hastaların %92'sinde trombosit sayısı düşüktür. Beyaz küre sayısı düşük, normal veya artmış olabilir.

2. *Çevresel kan yayması:* Tanı için çok değerlidir. Hücre tipini belirlemeye yarar.

3. *Kemik iliği aspirasyonu:* Çevresel kan yaymasındaki blastlar bazen kemik iliğinde saptananlardan farklı olabilir. Bu nedenle hücre morfolojisini kemik iliği yaymalarından değerlendirmek uygun olanıdır. Kemik iliğinde %5´in üzerinde blast saptanması patolojiktir. Kemik iliğinde blast sayısı >%25 ise lösemi, daha az ise non hodgkin lenfoma kemik iliği tutulumu veya myelodisplaziden bahsedilir. Kemik iliğinden histokimyasal boyalar, hücre tipini belirlemek için immünfenotipleme ve genetik inceleme yapılmalıdır.

4. *Akciğer grafisi:* Mediasten kitlesinin varlığını araştırmak için her olguda çekilir.

5. *Biyokimyasal tetkikler:* Elektrolitler, LDH, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri incelenmelidir. Özellikle blast yükünün fazla olduğu olgularda ürik asit, potasyum ve fosfor değerlerinin takibi önem kazanır.

6. *BOS incelemesi*: Hücre varlığı ve biyokimyasal inceleme ve sitosantrifüj yapılmalıdır.

7. *Koagülasyon parametreleri:* Tedavi sırasında tromboza eğilim olduğundan tedavi öncesi değerlerin bilinmesi tedavi süresi ve profilaksi düzenlenmesinde kullanılacak verilerin eldesi için önemlidir. AML M3'te dissemine intravasküler pıhtılaşma tablosu görülebilir, protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı, fibrinojen, D-dimer bakılmalıdır.

2.4. Akut Lenfoblastik Lösemi

ALL, çocukluk çağının yaygın kanserlerinden biridir. Son yıllarda tanı yöntemlerinin gelişmesi etkin kemoterapotik ajanların kullanıma girmesi, prognostik belirteçlerin net olarak saptanıp tedavi rejimlerinde bu faktörlerin göz önünde bulundurulması; hem hastaların gereksiz yere ilaç toksisitesine maruz kalmalarını önlemiş hem de 1950'li yıllarda sıfıra yakın olan olaysız sağkalım süresi (EFS) bugün artık %75-85'lere ulaşmıştır.

2.4.1. Epidemiyoloji

Çocukluk çağı kanserlerinin %30-35'i olan lösemiler, çocuklardaki en sık kanser grubunu oluşturmaktadır. Ülkemiz çocukluk çağı kanser kayıtlarında ise sıklık %31,3 olarak bildirilmektedir. Çocukluk çağı lösemilerinin ise %80-85'ini ALL oluşturmaktadır [5]. Gelişmiş ülkelerde akut lösemilerin %83'ünü ALL, %17'sini AML oluşturmakta olup, sıklıkta bölgesel farklılıklar görülebilir. ALL'nin en sık görüldüğü dönem 2-5 yaş arasıdır. Türkiye ALL BFM kayıtlarına göre; ülkemizde ortanca yaş 5, erkek / kız oranı ise 1,2'dir.

2.4.2. Sınıflama

Akut lösemilerin sitogenetik, immunfenotipik özelliklerinin belirlenmesi hastalığı sınıflamaktan öte risk gruplaması ve tedavi planlaması için önemlidir. Tanı konmasında morfoloji, immunfenotipleme, sitogenetik ve moleküler genetik yöntemler büyük önem taşır. Klonal karyotipik özellikler akut lösemilerin %50-70'inde eşlik etmektedir. Prognozun belirlenmesinde önemli yer tutmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), AML'de 2001, ALL'de 2008 yılından itibaren tanıyı sitogenetik ve moleküler genetik temeline oturtmuştur.

Akut lösemide sitomorfoloji, sitokimya ve akan hücre ölçer incelemeleri farklı hücre dizinlerinin ayrımını sağlar. Kromozomal bantlama analizi, mikroskop ile

görülebilen anormallikleri saptarken; Floresans In Situ Hibridizasyon (FISH) ile submikroskopik değişiklikler gösterilebilir. Moleküler genetik analizlerle ise moleküler mutasyonların yüksek özgüllükle gösterilmesi mümkün olur.

Sınıflama, morfolojik, immünolojik, sitogenetik olarak yapılmalıdır.

1.*Morfolojik sınıflama*: En sık olarak FAB kullanılır. Bu sınıflamaya göre ALL L1, L2, L3 olarak üç gruba ayrılır:

2.*İmmünolojik sınıflama*: Lenfositlerin yüzeylerinde gelişim aşamasında farklı antijenler belirir ve kaybolur. Bu yüzey işaretleyicilerine Cluster of Differentiation (CD) denilir. Bu işaretleyiciler tıpkı bir etiket gibi o hücrenin hangi gelişim aşamasında olduğu hakkında bilgi verir. Lösemi daha önce belirtildiği gibi herhangi bir aşamadaki hücrenin farklılaşma yerine ölümsüzleşerek sürekli çoğalması ile oluşmaktadır. İşte immünfenotipleme blastın hangi aşamada durduğunu anlamaya yarayan tekniktir (19). İmmünfenotipleme akan hücre ölçer ile yapılmaktadır.

Çocukluk çağı ALL'lerin %80'i B hücrelidir. B hücre belirleyicisi olarak CD19 kullanılır. ProB hücre için CD79a pozitifliği yanında sitoplazmik ve yüzeyel Ig olmaması ve MLL (mixed lymphoma/ leukemia) gen değişikliklerini belirleyen t(4,11), t(11,19), t(9,11) saptanabilir. Pre B hücreli lösemide sitoplazmada ağır zincir Ig vardır ve yüzeyel CD22 saptanır. Genetik olarak t(1,19) ve hipodiploidi olabilir. Matür B hücreli lösemide ise myc onkogeninin bulunduğu 8. kromozom translokasyonları t(8,14), t(2,8), t(8,22) saptanır.

ALL'lerin %15-20'si T hücrelidir. T hücreler CD2, CD5, CD7, sitoplazmik CD3 ve TdT taşır. Ayrıca CD1, CD3, CD4, CD8 T hücre belirleyicileridir. CD7 kök hücre belirleyicisi olduğu için bazı AML olgularında da pozitif olabilir.

Bazen ALL blastları üzerinde AML belirleyicileri de olmaktadır. Bu duruma aberan AML belirleyicisi denilir, prognozu etkilemediği gösterilmiştir. Aberan değil de tüm blastların hem ALL hem AML belirleyicisi taşıdığı durumda bifenotipik lösemiden bahsedilmektedir. Bazen de aynı olguda hem lenfoid hem miyeloid blast saptanır, miks lineage veya bilineal lösemi denilir.

3. *Sitogenetik sınıflama:* Prognoz açısından önemli veriler elde edilen bir alt sınıflamadır. Günümüzde teknik olarak bozukluklar daha kolay ve sık saptanmaktadır. Bozukluk sayısal veya yapısal olabilir.

A. Kromozomal sayısal bozukluklar: Sitogenetik veya akım sitometrik olarak ölçülür. Akan hücre ölçer ile normal ve blast içindeki DNA miktarı ölçülerek birbirine oranlanır. Bu oran >1.16 ise hiperdiploidi, <1 ise hipodiploidi denilir. Sayılarına göre;

- *Kromozom sayısı >50 olan ALL:* Olguların %25-30'unu oluşturur. En sık 21. kromozomda saptanır. Trizomi 4, 10 ve 17 olanların prognozu iyidir. Kromozom sayısı 56- 67 ise prognoz iyi, 51- 56 olanlarda daha kötü, 82- 94 olanlarda ise en kötüdür.
- *Kromozom sayısı 47-50 olan ALL:* Olguların %10-15'ini oluşturur. Prognoz hiperdiploid olandan daha kötüdür.
- *Psödodiploid ALL:* Olguların %40`ı bu grupta yer alır. Kromozom sayısı 46 olsa da yapısal değişiklik saptanabilir. Prognoz yoğun kemoterapi ile iyileştirilebilir.
- *Diploid ALL:* %10 sıklıkta saptanır. Prognoz ortadır.
- *Hipodiploid ALL:* Olguların %8'ini oluşturur. En sık 20. kromozom kaybı olur. Prognoz kötüdür.

B. Kromozomların yapısal bozuklukları: Çocukluk çağı ALL´lerin %75'inde translokasyonlar saptanmaktadır. Translokasyon sonrasında genellikle protein kinaz veya transkripsiyon faktörlerinin aktifleşmesi oluşur.

- *t(12,21)(p13;22); TEL-AML1 füzyonu:* Bu yapısal bozukluk preB hücreli ALL lerin %25´inde saptanır. Prognoz çok iyi, kür %90 üzerinde ve nüksler geçtir. Normalde transkripsiyon faktörü olan TEL ve AML1, füzyonun sonrasında oluşan protein ise transkripsiyonu baskılar.
- *t(9,22)(q34;q11.2); BCR-ABL1 füzyonu:* Olguların %3-5'inde bulunur. KML´de saptanan füzyon benzer olsa da oluşan ürün farklıdır, ALL'de oluşan 190 kb, KML'deki ise 210 kb'dir. Bu hastalar ALL olguları arasında prognozu en kötü olanlardır, yüksek doz kemoterapi ile birlikte imatinib tedavisi olaysız sağ kalımı arttırmıştır.
- *t(v;11q23); MLL yeniden düzenlenmesi:* 11q23 bandındaki MLL geni ile çeşitli farklı genler arasında translokasyon bulunur. En sık 4q21´de olan AF4 ile füzyon görülür. Sadece 11q23 delesyonu olan olgular bu gruba dahil edilmezler. MLL translokasyonu genellikle pro-B (CD19+, CD10-, CD24-) hücreleri ile uyumludur. Özellikle t(4,11) kötü prognozla ilişkilidir.

- *t(5;14)(q31;q32); IL3-IGH:* ALL'nin %1'inden azını oluşturur. IL3 gen ekspresyonu nedeni ile eozinofili görülür.
- *t(1;19)(q23;p13.3) TCF3-PBX1:* ALL'nin %6'sını oluşturur.

2.4.3. Risk değerlendirilmesi

Klinik araştırmalarda retrospektif olarak saptanan pek çok risk faktörü, daha sonra prospektif olarak hastaların gruplara ayrılmasına ve risk grubuna göre tedavi almalarına yaramıştır. Bazı prognostik faktörlerin önemi uygulanan tedavi protokolüne göre değişebilse de her koşulda tüm protokollerde önemini korumaktadır. Bunlar yaş, lökosit sayısı ve tedaviye yanıttır (Tablo 2.1). ALL'de kemik iliğinde 200 hücre sayılarak blast yüzdesine göre remisyon durumu belirlenir.

Tablo 2.1. Kemik iliği yanıt değerlendirmesi.

Sınıflama	Blast Yüzdesi	Remisyon durumu
M1	≤ %5	Tam
M2	%5-25	Kısmi
M3	≥ %25	Primer dirençli

BFM grubu ALLIC 2009´da risk gruplarını Tablo 2.2, 2.3, 2.4´de şöyle belirlemiştir:

Tablo 2.2. ALLIC BFM 2009´a göre standart risk grubu.

Tanı yaşı 1-6 yaş **WBC <20000/ mm^3** **8.gün çevresel kanda blast sayısı <1000**	
15. gün kemik iliği	M1-M2→ Standart risk ile devam edilir
	M3→Orta riske geçilir
15. gün Minimal Kalıntı Hastalık (MKH)	MKH < %0,1→ Standart risk ile devam edilir
	MKH > %0.1 ve < %10 → Orta riske geçilir
	MKH > %10→ Yüksek riske geçilir
33. günde kemik iliği	M1-M2 → Standart risk ile devam edilir
	M3→ Yüksek riske geçilir

Tablo 2.3. ALLIC BFM 2009´a göre orta risk grubu.

Tanı yaşı <1 ve >6 yaş **WBC <20000/ mm^3** **8.gün çevresel kanda blast sayısı <1000**	
15. gün kemik iliği	M1-M2→ orta risk ile devam edilir
	M3→ Yüksek riske geçilir
15. gün Minimal Kalıntı Hastalık (MKH)	MKH < %10 → Orta riske geçilir
	MKH > %10→ Yüksek riske geçilir
33. günde kemik iliği	M1→ Standart risk ile devam edilir
	M2-M3→ Yüksek riske geçilir

Tablo 2.4. ALLIC BFM 2009´a göre yüksek risk grubu.

8. gün çevresel kanda blast sayısı >1000 veya
t(9;22) veya t(4;11) veya Hipodiploidi ≤ 45 kromozom
15. gün Kemik iliği: M3
15. gün MKH > %10 önemsiz
33. günde kemik iliği:M2-M3

2.4.4. Prognostik faktörler

Tanı anında yaş bağımsız ve önemli bir prognostik faktördür [6,7]. 1–10 yaş grubundaki ALL'ler diğer yaş gruplarına göre daha iyi bir seyir göstermektedirler. İleri yaşlarda hastalığın remisyona girme oranı ve remisyon süresi kısa olmaktadır. İnfantlarda 1 yaş altında olmak kötü prognostik faktördür [8]. Çocukluk yaş grubunda 5 yıllık hastalıksız sağkalım %88 iken, 15 yas üstü olanlarda bu oran %60-70'tir.Yüksek beyaz küre sayısı kötü prognostik faktördür.

İmmünfenotiplendirmede; erken pre-B hücrelilerin prognozu en iyi iken matür B hücreli olanlar erken relaps ve yüksek oranda santral sinir sistemi tutulumu ile seyretmektedir. Bu hastalarda yoğun tedavi yaklaşımı gereklidir. Matür T hücreli lösemilerde ise yüksek beyaz küre sayısı ve ileri yaş eşlik ediyorsa sağkalım süreleri daha kısa olmaktadır.

Hiperdiploidi (DNA indexi >1,16) saptanan hastaların kemoteropotik ilaçlara duyarlılığının daha iyi olması ve apopitozun daha yüksek olması nedeni ile prognoz çok daha iyi seyretmektedir. Hipodiploidi ise kötü prognostik faktördür.

Sitogenetik olarak 4, 10 ve 17. kromozomları içeren trizomiler iyi seyirlidir. MLL yeniden düzenlenmesini içeren translokasyonlar 11q23 ile ilişkili ise ve t(9,22)(q34;q11) var ise kötü seyirlidir.

Santral sinir sistemi tutulmuş olan olgularda ek tedaviler verilmesine rağmen yine de sonuçlar daha kötüdür.

Tedaviye erken yanıt sağlanması olumlu prognostik belirteçtir.

MKH önemli bir prognostik faktördür. Konsolidasyon tedavisi bitiminde hala MKH´ı olan hastalarda sonuçlar yüz güldürücü değildir. İndüksiyon tedavisinde yapılan değerlendirmeye göre olgunun risk grubu belirlenip gerekirse daha yoğun tedaviye geçilir.

2.4.5. Tedavi

ALL heterojen bir grup hastalıktır, hastalığın fenotipine, genotipine ve risk grubuna göre farklı tedavi seçenekleri gerekir. Genel olarak tedavinin 4 ana ilkesi vardır.

- Klinik ve hematolojik olarak remisyonu sağlamak
- Sistemik kemoterapiler ve SSS profilaksileri ile remisyon durumunu sürdürmek
- Hastalığın ve tedavinin komplikasyonlarını düzeltmek

ALL protokollerinin tedavi basamakları şöyle özetlenebilir:

Remisyon İndüksiyonu: Lösemik hücre yükünün %99'dan fazlasını yok etmek amaçlanır. Glukokortikoid, L-asparaginaz, vinkristin ve/veya antrasiklin bu dönemde kullanılan ilaçlardır. Günümüzde artık indüksiyon sonunda hastaların %95-98'inde remisyon sağlanabilmektedir. İndüksiyon tedavisine verilen cevap risk sınıflandırmasında büyük önem taşır.

İntensifikasyon (Konsolidasyon): İndüksiyon sonunda normal hematopoez bulguları saptanınca konsolidasyon tedavisine başlanır. Olgunun risk grubuna göre kullanılan ilaçlar değişir. Standart ve orta risk grubunda olan hastalara L-asparaginaz, vinkristin, oral merkaptopürin metotreksat verilirken yüksek risk grubunda; siklofosfamid, sitozin arabinozid de tedaviye eklenir.

Reindüksiyon- konsolidasyon: Genellikle konsolidasyon tedavisinin sonunda eklenir, önceki tedavilerin kısaltılarak tekrarı şeklindedir.

İdame tedavi: ALL'de tedavi süresi tanı konup tedavi başlandıktan sonraki 2 yıla tamamlanır. Her gün oral merkaptopürin ve haftalık oral metotreksat uygulaması şeklindedir.

Merkezi Sinir sistemi profilaksisi: MSS profilaksisi yapılmayan hastalarda tedavinin bir yerinde MSS tutulumu görülme ihtimali yaklaşık %60'tır. Yüksek risk özelliklerini taşımak, T hücre immunfenotipi, infant lösemi ve BOS´da lösemik hücre bulunması MSS relapsını artıran faktörlerdir. Tedavide metotreksat, sitozin arabinosid ve hidrokortizon ve kraniyal ışınlama kullanılır.

2.4.6. ALL'de hematopoetik kök hücre nakli

1. Tam Remisyon (TR1): ALLIC BFM çalışma grubu; Tablo 2.5'de belirtilen çok yüksek risk kriterlerini taşıyorsa ve doku tipi tam uygun akraba vericisi varsa kardeş varsa rutin bir uygulama olmasa da kuvvetle önerilmektedir.

2. Tam Remisyon (TR2)

a) Erken kemik iliği relapsı (tedavi altında veya tedavi sonrası ilk 6 ay içinde) ve erken izole MSS relapsı (tedavinin ilk 18 ayı içerisinde) olanlarda tam uygun kardeş varsa allojenik HKHN'li rutin olarak relaps tedavisinin 3 ila 6'ıncı ayları içinde uygulanması önerilir.

b) Geç Kİ relapsı olanlarda tam uygun kardeşten allojenik HKHN rutin olarak olmasa da kuvvetle önerilmekte ve özellikle T-ALL olanlarda ve geç remisyona girenlerde (> 4 hafta) rutin uygulanması kararlaştırılmıştır.

Tablo 2.5. ALLIC BFM 2009'a göre HKHN endikasyonları.

Endikasyon		Uygun Akraba Verici
33. günde yanıtsız		+
Steroide yanıtsız	+ T-ALL	+
	+ pro B- ALL	+
	+ WBC> 100000/µL	+
	+ t(9;22) veya BCR/ABL	+
	+ t(4;11) veya MLL/AF4* (1 yaşın altında infantlarda)	+
Steroide iyi yanıtlı	+ t(9;22) veya BCR/ABL	+
Yüksek risk	+ 15. gün M3	+

2.5. Akut Myeloblastik Lösemi

2.5.1. Epidemiyoloji

Çocuk ve ergenlerde AML, lösemilerin yaklaşık %15-20´sini oluşturur [5]. İnsidansı her yıl milyonda 5-7'dir. İlk iki yaş insidansın en yüksek olduğu yaştır (milyonda 11). Dokuz yaşına dek insidans azalır, adolesan dönemde ise tekrar artar (milyonda 9) ve daha sonra bu sıklıkta görülmeye devam eder. Kız ve erkeklerde eşit sıklıkta görülür.

2.5.2. Sınıflandırma

Morfolojik, immünolojik, sitogenetik olarak yapılmalıdır.

Morfolojik, FAB grubu 1976 yılında morfolojik ve sitokimyasal özelliklere dayanarak şu anda çok yaygın olarak kullanılan bir sınıflama tanımlamıştır [9]. Bu sınıflandırmada temel olarak baskın hücre tipine göre myeloid, myeloid-monositik, monositik, eritroid ve megakaryositik olmak üzere beş alt grup vardır. Myeloid hücre tipinde olgun hücre yüzdesine ve myeloblastın evresine göre dört alt grup vardır. Morfolojik, immunofenotipik ve sitokimyasal özelliklere göre sekiz AML alt grubu tanımlanmıştır. FAB sınıflandırmasına göre AML tanısı için kemik iliğindeki blast yüzdesi, tüm çekirdekli hücrelerin %30´unun üzerinde olmalıdır [9, 10]. Bazı çalışmalarda kan ya da kemik iliğinde blast oranının %20–29 arasında ya da %30 üzerinde olmasının tedaviye cevap ve yaşam süresi açısından anlamlı bir farklılık yaratmadığı görülmüştür. Bu nedenle FAB sınıflamasındaki akut lösemi tanımındaki %30'luk blast sınırı bu yeni sınıflamada %20'ye düşürülmüştür.

M0: İmmatür myeloblastik (minimal diferansiye) lösemi

M1: Az diferansiye (maturasyonun olmadığı) AML

M2: Matürasyonun olduğu AML

M3: Promyelositik lösemi

M4: Myelomonositik lösemi

M5: Monositik lösemi

M6: Eritrolösemi

M7: Megakaryositik lösemi

DSÖ, 1997'de FAB sınıflamasına sitogenetik özellikleri de ekleyerek yeni bir sınıflama geliştirmişlerdir. DSÖ sınıflaması AML tanısı için kemik iliğindeki blast sayısının >%20 olmasını yeterli kabul etmişlerdir [9,11,12]. DSÖ sınıflandırmasına göre

AML üç ana alt grupta toplanmıştır; Tekrarlayan sitogenetik translokasyonlu AML'ler, çoklu displazi gösteren AML'ler, ilaca bağlı AML ve MDS. Bu üç alt gruba girmeyen ve genetik veri saptanmayan hastalar diğer tipler adı altında dört alt grupta incelenir (Tablo 2.6).

Tablo 2.6. AML'nin DSÖ sınıflaması.

Tekrarlayan genetik bozuklukla birlikte olan AML	•t(8;21), (q22;q22), AML1-ETO füzyonu •Akut promyelositer lösemi: t (15;17)(q22q12) ve varyantları PML/RAR füzyonu •Anormal kemik iliği eozinofilisi olan AML: inv(16)(p13q22); t(16;16)(p13q22): CBFß-MYH1 füzyonu •11q23 MLL anomalileri
Çok seride displazi gösteren AML	•Öncesinde myelodisplastik sendrom var •Öncesinde myelodisplastik sendrom yok •Öncesinde myelodisplastik sendrom olan AML •Alkilleyici ajanlara bağlı •Epipodofilotoksine bağlı •Diğer
Sınıflandırılamayan grup	•Minimal diferansiye AML(M0) •Olgunlaşma göstermeyen AML •Olgulaşma gösteren AML •Akut myelomonositik lösemi •Akut monositik lösemi •Akut eritroid lösemi •Akut megakaryositik lösemi •Akut bazofilik lösemi •Myelofibrozla giden akut panmiyeloz

2.5.3. Risk değerlendirilmesi

ALL'de olduğu gibi AML'de de belirleyicilere göre hastalığın risk sınıflamasına göre tedavi yoğunluğunda değişiklik yapılır. Kullanılan tedavi protokollerine göre risk grupları Tablo 2.7'de belirtilmiştir.

2.5.4. Prognostik faktörler

Tedavi yanıtının erken dönemde (15. gün veya 1. kür bitiminde) sağlanması pek çok çalışmada olumlu bir prognostik belirleyici olarak kabul edilmektedir.

Bazı kromozom anormallikleri iyi prognoz göstergesi olarak kabul edilmektedir; inv(16)(p13q22) veya t(16;16), t(15,17)(q22;q12) ve t(8,21) [10,11]. Tüm gruplar M3´ün çok iyi risk grubuna dahil olduklarını göstermiştir, bu alt grupta

t(15,17)(q22;q12) tipik translokasyondur [12,13]. t(8;21) translokasyonu AML1/ETO füzyon proteinini oluşturarak anormal bir protein bağlanmasına neden olur ve AML1´in hematopoetik gelişmedeki transkripsiyonel düzenlenmesini bloke eder. Bu hastalar iyi riskli kabul edilmekle beraber relaps sıktır ancak relaps sonrası sağkalım diğer gruplara göre daha yüksektir [14]. inv(16) ise CBF/MYH11 füzyon proteinini oluşturarak AML1 ile ilişkisini sürdürür ve bu iki protein ortak CBF yolunu etkiler. t(8;21) translokasyonu özellikle M1 ve M2 alt gruplarında, inv(16) ise M4Eo ile ilşkilidir. inv(16) grubunda tam remisyon oranları ve uzun sağkalım oranları, relaps sonrası tedavi yanıtı iyidir. 11. kromozomda bulunan MLL geni de 11q23 translokasyonu AML M5 dışında M0, M1, M2, M4´te de görülebilir ve prognoz genellikle kötü olsa da alt gruplara göre değişebilir. del(5q), del(7q) kötü prognostik belirleyici olarak kabul edilmektedir. Trizomi 8 tartışmalı olsa da kötü seyirli kabul edilir. FLT3 mutasyon varlığıda pek çok çalışmada kötü prognozla ilişkisi gösterilmiş olup BFM grubu FLT3 mutasyon varlığında risk grubunu değiştirmektedir.

Tablo 2.7. AML'de risk değerlendirilmesi.

Protokol	Standart risk	Orta risk	Yüksek risk (HR)	HR hasta yüzdesi
AIEOP-LAM 2002/01	t(8;21) veya inv(16), t (16;16) ve İlk kür sonrası TR	-	Tüm diğer hastalar	82
BFM-AML 2004	M1/M2 ve Auer rod(+) M4 15. günde TR t(8;21), inv(16) FLT3/ITD (-)	-	FLT3/ITD (+) olan ve SR dışı diğer hastalar	70
COG AAML0531	t(8;21, inv(16), t(16;16)	Tüm diğer hastalar	-7,-5,-5q İlk kür sonu TR yok 15. günde Kİ blast > %15 İyi genetik özellikler yok	18
MRC/DCOG AML15	İlk kür sonu TR t(8;21), inv(16), t(16;16) veya diğer genetik anomaliler	Tüm diğer hastalar	İlk kür sonu TR yok t(8;21),inv(16),t(16;16) dışı genetik anomaliler	15
St Jude AML-2002	t(8;21), inv(16), t(9;11)	Tüm diğer hastalar	FAB M6 veya M7 Sekonder AML 2.kür sonu TR yok	25

2.5.5. Tedavi

Tedavinin esasını sitoredüksiyon ve remisyonun sağlanması oluşturur. AML'li çocukların tedavisi şu başlıklar altında toplanabilir:

İndüksiyon: Agresif tedavi ile klinik ve hematolojik olarak remisyonu sağlanarak uzun süreli sağkalımın arttırılması hedeflenir.

Konsolidasyon ve intensifikasyon: Remisyon sağlandıktan sonra uzun süreli hastalıksız sağkalım için önemlidir.

İdame tedavisi: Konsolidasyon ve intensifikasyon tedavisi ile karşılaştırılabilecek düzeyde sonuçlar verebilir ancak agresif postremisyon tedavisi alanlarda yeri yoktur. MSS lösemisi için tedavi ve profilaksi şekli uzun dönem sağkalımı etkilememektedir. Diğer ekstamedüller hastalıkların tedavisi uzun dönem sağkalımı etkilememektedir.

AML M3'te spesifik sitogenetik anomali olan t(15;17)'ye karşı hedefli tedavi olan ATRA kullanımı blastları olgun granülositlere farklılaşmasını sağlayarak hastalıksız sağkalıma katkıda bulunmaktadır.

2.5.6. AML'de hematopoetik kök hücre nakli

TR1: Olgularda tanıdan sonra tam remisyon sağlanabilirse düşük risk grubu dışındaki tüm hastalara, doku tipi tam uygun kardeş varlığında allojenik HKHN uygulanması standart tedavi yaklaşımı olarak önerilmektedir.

TR2: Uygun kardeş yoksa otolog HKHN, alternatif verici veya yoğun kemoterapi seçiminin merkezin kararına bırakılması önerilmektedir.

2.6. Myelodisplastik Sendrom

2.6.1. Epidemiyoloji

Her yıl 0-14 yaş grubu arasındaki çocuklarda milyonda 1,2 - 1,8 sıklıkla saptanır. Tüm hematolojik malignitelerin %4´ünü oluşturur [11]. Son yıllarda çocukluk çağı MDS hastalıklarına, Down sendromu ile ilişkili MDS hastaları da eklendiğinden MDS sıklığı beklenen rakamlardan daha yüksek olarak saptanmıştır. Ancak yeni eğilim Down sendromu ile ilişkili MDS hastalarının (tüm MDS hastalarının %20-2'si) ayrı olarak incelenmesi yönündedir. MDS'li çocukların %30'una genetik anomaliler eşlik eder. Familyal MDS, çocukların %10'unda vardır ve en sık monozomi 5 ve monozomi 7 eşlik eder [12]. MDS'de cinsiyete göre farklı bir dağılım gözlenmez, hastaların median tanı yaş 6,8'dir [13, 14].

2.6.2. Tanı ve sınıflandırma

Çocuklarda MDS başka bir hastalığı olmayan, herhangi bir nedenle kemoterapi ya da radyoterapi almamış bir çocukta gelişirse primer veya de novo MDS olarak adlandırılır. MDS gelişimini kolaylaştırıcı bir faktör varsa sekonder olarak kabul edilir (Tablo 2.8). MDS tanı ve sınıflandırma problemleri ile FAB ve DSÖ sınıflandırmaları yapılmış ancak pek çok hasta grubunun sınıflandırma dışı kalması nedeni ile 2003 yılında DSÖ sınıflandırmasının pediatrik şekli son halini almıştır (Tablo 2.9). Bu son şeklinde de yine sekonder MDS'li hasta grupları sınıflandırma dışı kalmıştır.

Tablo 2.8. MDS sınıflaması.

Birincil MDS
Dirençli sitopeni; kemik iliği blast sayısı < %5
Artmış blastlı dirençli anemi; kemik iliği blast sayısı %5-20
Transformasyon gösteren artmış blastlı dirençli anemi; kemik iliği blast sayısı %20-30
Juvenil myelomonositik lösemi (JMML)
İkincil MDS
Kemoterapi veya radyoterapi (t-MDS)
İnfeksiyonlar
Kronik hastalıklar
Ağır metal temasları
İlaç tedavisi
Metabolik hastalıklar (kistik fibroz, vb)
Konstitüsyonel kemik iliği yetersizlikleri
Aplastik anemi sonrası

MDS tanısı için kemik iliği aspirasyonu, AML'den ayırım ve blast yüzdesi belirlenmesi için yapılmalıdır. Aspirasyon yerine biyopsinin tercih edilmesi bazı olgularda gerekebilir. Kemik iliğinde %20-30 arasında blastı olan ve hem klinik, hem de sitogenetik olarak de novo AML veya MDS dedirtecek özellik taşımayan hastalarda 2 hafta sonra Kİ tekrar edilmelidir. Eğer blast > %30 ise de novo AML, blast sayısı artmamış ise transformasyon gösteren artmış blastlı dirençli anemi kabul edilmelidir ve tanının kesinleştirilmesi için dört hafta daha beklenerek kemik iliği aspirasyonu tekrarlanmalıdır. Tanıda immünfenotiplemenin değeri tartışmalıdır. Ancak AML-MDS ayırıcı tanısı için gereklidir.

MDS çocukluk çağı tanısı için en az 2' sinin olması gerekir:

- Nedeni açıklanamamış sitopeni
- En az 2 dizide miyelodisplazi
- Kazanılmış klonal sitogenetik anomali

- Artmış blastlar (≥ %5)
- Kesinlikle AML sitogenetik bozukluğu olmamalı

2.6.3. Prognostik faktörler

MDS tanısı konulan hastalarda de novo AML´de görülen sitogenetik anormallikler bulunmaz. Primer MDS vakalarında sitogenetik anormallik (sıklıkla delesyonlar) hastaların %50-70'inde görülürken tedavi ilişkili MDS vakalarında bu oran %85'e çıkar (sıklıkla hipodiploidi).

Primer MDS'de sık görülen sitogenetik anormallikler: del(5q), kompleks karyotip, trizomi 8, del(7q), Y kromozom delesyonu, del(17p), del (20q), t(11q23)´tür. Sekonder MDS de sık görülen sitogenetik anormallikler: del(5q), del(7q), trizomi 8, t(11q23)´tür.

MDS'de en sık monozomi 7 görülmektedir ancak prognozla kesin olarak ilişkilendirilmemiştir [19,20]. Kemik iliğinde blast yüzdesinin %5'in altında ve trombosit sayısının $100x10^9$/L'nin üzerinde olması sağkalım üzerine olumlu olan faktörler olarak bulunmuştur [19]. Refrakter sitopeniyle giden hastalarda da tedavisiz bile uzun ve stabil bir sağkalım vardır. Progresif seyirli hastalarda ise HKHN yapılsa bile sağkalım oranları çok düşüktür [20].

Tablo 2.9. Pediatrik MDS için modifiye DSÖ sınıflaması (2003).

Myelodisplastik/ Myeloproliferatif hastalıklar
Juvenil myelomonositik lösemi Kronik myelomonositik lösemi BCR/ABL negatif Kronik myeloid lösemi
Down Sendrom Hastalığı
Down sendromunun Myeloid lösemisi Transiyent anormal myelopoez
Myelodisplastik Sendrom
Dirençli sitopeni; kemik iliği blast sayısı < %5 Artmış blastlı dirençli anemi; kemik iliği blast sayısı %5-19 Transformasyon gösteren artmış blastlı dirençli anemi; kemik iliği blast sayısı %20-30

2.6.4. Tedavi

Çocukluk çağında nadir gözüktüğü ve kendi içinde birbirinden farklı alt grupları olduğu için bu grup hastalarda tam belirlenmiş tedavi yaklaşımları henüz yoktur. HKHN yapılmaksızın AML benzeri indüksiyon tedavileri ile MDS'yi tedavi etmek MDS'deki primitif pluripotent hücrelerin yok edilmesini sağlamak için yetersiz

kalmaktadır. Remisyon oranları < %60 iken relaps durumunda toplam sağkalım < %30´dur [15-17].

2.6.5. Juvenil Miyelomonositik Lösemi (JMML)

Bebeklik ve erken çocukluk çağında görülen, granülosit ve monositlerde aşırı çoğalma ile giden bir lösemi türüdür. FAB sınıflamasına göre KMML'nin pediatrideki karşılığıdır. JMML, MDS ile myeloproliferatif hastalıklar arasında bulunan bir hastalıktır.

Tüm çocukluk çağı malignitelerinin %2,4'ünü oluşturur ve ortalama görülme yaşı 1,8'dir. Olguların %25'inde monozomi 7 vardır. NF1, KRAS, NRAS, PTPN 11 mutasyonları, olguların %75'inde saptanır. Bu mutasyonlar sonucunda aktive olan protein kinaz etkisi ile GM-CSF aşırı duyarlılığı gelişir. Hasta solukluk, ateş, düzelmeyen infeksiyonlar ve belirgin splenomegali, orta dereceli hepatomegali ve deri döküntüsü ile başvurur.

Tanı çevresel kan yayması ile konur. Genellikle bulgular (atipik, yonca yaprağı şeklinde monositler) kemik iliğinden daha belirgin olarak periferik yaymada saptanır. Tanı kriterleri Tablo 2.10´da belirtilmiştir.

Tablo 2.10. JMML tanı kriterleri.

JMML´yi düşündüren klinik özellikler
Hepatosplenomegali Lenfadenopati Solukluk Cilt döküntüsü
Her üçü de bulunmalı
Ph kromozomu (-), BCR/ABL (-) Çevresel kanda monosit sayısının >$1X10^9$ /L Kemik iliğinde blast sayısının <%20 olması
Kesin tanı için ikisi eşlik etmeli
HbF yaşa göre yüksek Çevresel kanda myeloid öncüller Beyaz küre sayısı >$10x10^9$ /L Klonal anormallik Myeloid öncüllerde GM-CSF´e aşırı duyarlılık

2.6.6. MDS'de hematopoetik kök hücre nakli

Refrakter sitopeni ve monozomi 7 veya kompleks karyotipli MDS olgularında HLA uygun kardeş veya akraba dışı verici hastalık erken evresinde önerilmektedir [18]. HLA tam uygun veya 1 antijen uyumsuz akraba veya akraba dışı nakillerde EFS %78 ve %73 olarak bulunmuştur [19].

HLA uygun akraba vericisi olan transformasyon gösteren artmış blastlı dirençli anemi; olgularının en kısa sürede HKHN endikasyonu vardır, uygun akraba vericisi olmayanlarda alternatif verici seçimleri merkez kararlarına bırakılmıştır.

İleri evre MDS'li olgularda tanıdan sonra en kısa sürede nakil yapılmalıdır. Nakil ile MDS'li hastalarda hastalıksız sağkalım (DFS) %50 olarak bulunmuştur. Uygun vericisi olmayan olgularda haploidentik nakil denenebilir. EWOG çalışmasında tam uygun vericiden yapılan nakillerde EFS %60, akraba olmayan vericiden yapılan nakillerde %40 olarak bulunmuştur [19].

JMML tedavisinde halen kesin bir protokol yoktur. Son yıllarda özellikle allogenik HKHN önerilmektedir. Bir çalışmada HKHN yapılan olgularda yaşam olasılığı %39 yapılmayanlarda ise %6 olarak verilmektedir. Uzun süreli yaşam sadece allojenik HKHN ile sağlanır. Hastaların %50'sinde HKHN başarılı olmaktadır. Uygun akraba verici olmadığında akraba dışı verici önerilmektedir. Genellikle tanıdan sonra en kısa sürede HKHN yapılmalıdır.

2.7. Allojenik Kemik İliği Nakli

2.7.1. Genel kavramlar

Çocukluk çağının bazı malign ve benign hastalıklarının tedavisinde HKHN giderek artan sıklıkta kullanılmaktadır [20,21]. HKHN'nde temel prensip olguya uygulanan çok yüksek dozda kemoterapiden sonra olgunun kendisinin veya doku tipi uygun bir vericisinin hematopoetik kök hücrelerinin verilmesidir. Bu uygulamanın temel amacı sağlıklı olmayan hematopoetik kök hücre veya malign hücrelerin yüksek doz kemoterapi ile yok edilmesinden sonra verilen hematopoetik hücreler ile sağlıklı hematopoezin sağlanmasıdır. HKHN, temel olarak kemik iliği kaynağının "olgunun kendisi" veya "bir başkası" olmasına göre sırasıyla "OTOLOG" veya "ALLOJENİK" olarak sınıflandırılır. Allojenik nakilde kök hücre, doku grubu uygun herhangi bir vericiden elde edilebilir. En tercih edilen verici, riski en az olduğu için "doku tipi tam

uygun kardeş"dir. Ancak hastaların ancak %25-30'unda doku grubu uygun kardeş bulunabilmektedir. Bunun dışında "alternatif vericiler" yani doku tipi tam uygun akraba, doku tipi kısmi uygun veya haploidentik aile bireyleri veya aile dışı vericilerdir [22-24]. Yapılan nakillerde hematopoetik kök hücre kaynakları; kemik iliği, çevresel kan veya kordon kanı olabilmektedir. Bu nedenle yapılan işlemin "Kemik İliği Nakli " olarak adlandırması yerine "Hematopoietik Kök Hücre Nakli" olarak adlandırılması daha doğrudur.

2.7.2. Allojenik kök hücre nakli öncesi değerlendirilmesi gereken faktörler

HKHN, konjenital veya edinsel birçok hematolojik hastalıkta ve malignitelerde halen etkili bir küratif tedavi olmasına rağmen nakil sırasında ve sonrasında karşılaşılan sorunlar nedeni ile hastaların yaklaşık üçte biri transplant ilişkili mortalite (TRM) ile nakil sonrası ilk altı ay içinde kaybedilmektedir. İlk bir yıl içinde ise hastalığın tekrarlamasına bağlı ölümler görülebilir. Bugün geldiğimiz noktada hastaların uzun süreli problemsiz bir hayat sürme ihtimali ortalama %40 civarındadır. Hasta sağ kalımını etkileyen pek çok faktör vardır. Bunlar her hasta ve hastalık için ayrı ayrı değerlendirilmelidir.

2.7.2.1. Doku grubu

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

Tek bir kromozomda yer alan ve tek bir ebeveynden geçen majör doku uyumluluk allel komplekslerinin tümü bir 'Haplotip' olarak adlandırılır. HLA Haplotipleri Sınıf I, II, III alellerinden oluşur. Bir bireyde bulunan 2 haplotip, o bireyin HLA genotipini oluşturur. Haplotipler, Mendel kurallarına uygun olarak kalıtılır. Her hücrede anne ve baba kökenli kromozomlar (Homolog) üzerindeki genler tarafından kodlanan proteinler

birlikte eksprese edilirler. Böylece iki kardeş %25 olasılıkla genotipik olarak aynı, %25 genotipik olarak farklı ve %50 olasılıkla da bir haplotipleri aynı olacaktır.

Nakillerde HLA A, B, DR antijenlerindeki uyumun önemini kanıtlayan pek çok çalışma vardır. HKHN'nde ise tek haplotip uyumu ile (haploidentik) nakil uygulamaları başlamış olsa bile halen hedeflenen, tam uyum gösteren bir vericinin kullanılmasıdır [25,26]. Nakil için alıcı ve verici HLA doku tiplendirmesinin yapılması gereklidir (Tablo 2.11). Alıcının HLA antikorlarının taranması, verici lenfositleri ile reaksiyona giren alıcı antikorlarının tespit edilmesi gereklidir [27,28]. Bu testler;

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

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

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

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

Tablo 2.11. Uygun verici seçimi için doku tiplendirme önerileri [29].

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

HLA uyumu belirlendikten sonra uyum durumuna göre:

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

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

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

Alıcı ve verici arasındaki yakınlık durumuna göre verici tipi:

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

Match Related Donor (MRD): HLA ve DR grupları uygun akraba verici

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

2.7.2.2. Kök hücre kaynağı

Günümüzde, HKHN için üç farklı kök hücre kaynağı vardır [30,31]. Kemik iliği dışında, granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) ile mobilize edilmiş çevresel kan kaynaklı kök hücreler aferez yöntemi ile toplanarak elde edilir. Umblikal kordon kanıda yaygın şekilde kullanılan diğer kök hücre kaynağıdır. Tablo 2.12'de kök hücre kaynaklarının avantaj ve dezavantajları belirtilmiştir.

Çevresel kan kaynaklı kök hücre (PBSC): Normal koşullarda dolaşımda az miktarda hematopoetik kök hücre bulunur. Aferez teknikleri ile kök hücreler toplananırlar. Greft versus Lösemi (GvL) etkisi güçlüdür, relaps riski daha azdır, hemapoetik düzelme hızlıdır. Ancak yeterli kök hücre toplanması sorun olabilmektedir. Kronik GVHH (kGVHH) oranı daha yüksek olabilmektedir.

Kemik iliği (BM): Normal kemik iliği hücrelerinin %0,5-5'ini kök hücreler oluşturmaktadır. Kemik iliği aspirasyon yöntemi ile ameliyathane koşullarında iliak kemik iliğinden toplanan üründür. kGVHH görülme sıklığı daha azdır.

Umblikal Kordon kanı (UCB): Göbek kordonu kanında dolaşımdaki kana göre 5 kat daha fazla kök hücre vardır. Doğum sonrası plasental yüzdeki kan toplanıp saklanan üründür. Bu tip naklilerde HLA uygunluk kriterleri daha esnektir. GVHH riski düşüktür fakat hemopoetik düzelme geç olmaktadır.

Tablo 2.12. PBSC, BM, UCB'nin temel avantaj ve dezavantajları [32].

	Avantaj	Dezavantaj
BSC	Kan kaybı olmadan veya verici için genel anesteziye gerek olmaz Fazla sayıda CD34+ hücreler ve T hücreler toplanabilir Hızlı yamanma ve hücresel immun düzelme Graft manüpülasyonu için yeterli hücre DLI (donor lenfosit infüzyonu) yapabilme	Verici için G-CSF yan etkisi (kas, kemik ağrısı, grip benzeri tablo) kGVHH riski daha yüksek
BM	Verici için G-CSF yan etkisi yoktur KGVHH riski daha azdır Yeterli sayıda CD34+ hücre eldesi DLI yapabilme	Verici için genel anestezi ve hastaneye yatırılma gerekliliği
UCB	Kolay toplama Hızlı yararlanım HLA eşleşme kriterleri daha esnek Daha hafif GVHH	Sınırlı sayıda CD34+ hücreler DLI şansı yoktur Yamanma daha geç Hastanede yatış süresi daha uzun

2.7.2.3. Nakil öncesi hastalık durumu

HKHN sonucu üzerinde en belirleyici olan faktörlerden biri nakile girmeden önce hastalığın durumudur. Hastalıksız nakile girebilmek ve kullanılan protokole göre önerilen zamanda nakile girebilmek önemlidir. Remisyon sağlanamadan hastalıklı nakile giren hastaların sağ kalım oranları hastalıksız nakile giren hastalara göre daha düşüktür.

2.7.2.4. Uygulanan nakil stratejisi

Nakil öncesi verilen hazırlayıcı rejimin üç amacı vardır [33,34] :

1. Olgunun malign hücre yükünü en aza indirmek
2. Alıcıda immünsupresyon sağlayarak vericinin hematopoetik ve immün sistem hücrelerinin yamanmasına izin vermek
3. Kemik iliğinde kök hücrelerin yerleşmesi için boşluklar yaratarak uygun hematopoetik nişler (yuva) oluşturmak [35].

Standart olarak kullanılan; olgunun hematopoetik sistemini geri dönüşümsüz baskılayan (myeloablatif) hazırlama rejimleri ile yapılan nakillerdir. Myelosupresyon tam kimerizmin sağlanması için gerekli değildir ancak yüksek doz kemoterapotik

ilaçlarla tam myeloablasyon sağlayabilmek nakil öncesinde malign hücrelerin yok edilmesine katkıda bulunur. Yoğunluğu azaltılmış hazırlayıcı rejimler maligniteli hastalarda bu nedenle tercih edilmez. Ancak eşlik eden komorbititesi olan hastalarda; rejeksiyonu engelleyecek, verici kök hücrelerinin ilk yerleşimini ve anti tümör etkiyi sağlayacak düzeyde 'azaltılmış yoğunlukta' hazırlayıcı rejimler tercih edilebilir. Burada amaç, biraz kanser hücresi, biraz da kemik iliğini yok etmek ve bağışıklık sistemini verici kök hücrelerin kemik iliğine yerleşmesine izin verecek kadar baskılamaktır. Daha sonra yeni bağışıklık hücreleri kalan kanser hücrelerini yok etmeye başlar ki "greftin lösemik hücreye karşı reaksiyonu (GVL)" etkisi ile remisyon sağlanması hedeflenir. T lenfositleri ve doğal öldürücü [Naturel killer (NK)] hücreleri birlikte GVL etkisinden sorumludur.

2.7.2.5. Graft Versus Host hastalığı ile ilgili faktörler

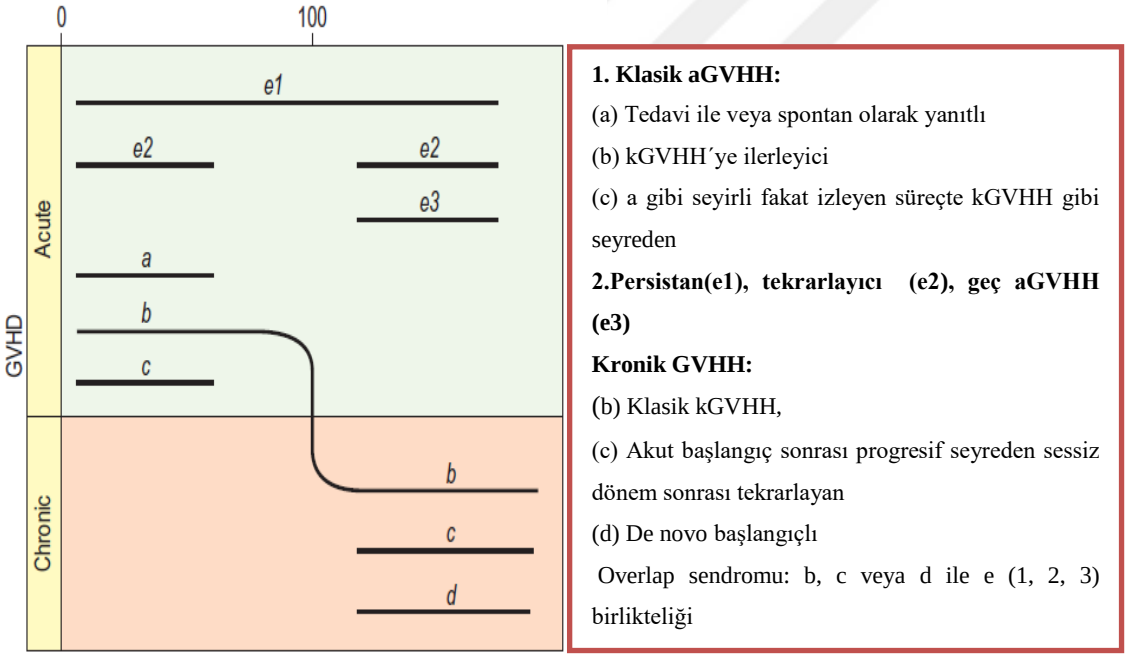
Greft versus host hastalığı (GVHH), allojenik HKHN sonrası alıcının farklı dokularına karşı saldırıya geçen verici T-lenfositlerine bağlı olarak gelişen morbidite ve mortalitesi yüksek, yaygın bir komplikasyon tablosudur. GVHH'da grefte ait immün sistem hücreleri nakil hastasının vücuduna karşı saldırıya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

Akut GVHH (aGVHH) nakilden sonraki ilk 100 günü kapsayan dönemde ortaya çıkan GVHH´dir. Kronik GVHH (kGVHH) ise 100 günden sonraki dönemi kapsar. Ancak bu tanımlama klinik ve fizyopatolojik olarak yetersiz kalmıştır. Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü tarafından yeni bir sınıflama tanımlanmıştır [36] (Şekil 2.2).

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

HLA tam uyumlu nakillerde bile hastaların yaklaşık yarısında akut ve/veya kGVHH ortaya çıkar. Düşük şiddetli GVHH (grade I-II) hematolojik maligniteli hastalarda hastalığın tekrarlama riskinin azalttığı böylece yaşam süresini uzattığı bilinmektedir. Fakat yüksek şiddetli GVHH (grade III-IV) nakile bağlı ölüm riskini artırır, yaşam kalitesini olumsuz etkiler.

GVHH oluşumunda, kök hücre kaynağı da belirleyici bir faktördür. aGVHH için risk sıralaması kemik iliği, çevresel kök hücre ve kordon kanı şeklindedir. Verilen üründeki CD34+ hücre sayısının 6× 10^6/kg üzerinde olması, kullanılan immünsupresif profilaksi tedavisi, alıcının CMV seronegatif olması, nakil öncesinde sık kan transfüzyonu yapılması, kadın vericiden erkek olguya yapılan nakiller, vericinin doğurganlık durumu alıcının ve vericinin yaşı etkili olan faktörlerdir [35].



Şekil 2.2. GVHH sınıflaması [41].

2.7.2.5.1. Akut Greft Versus Host Hastalığı (aGVHH)

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

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

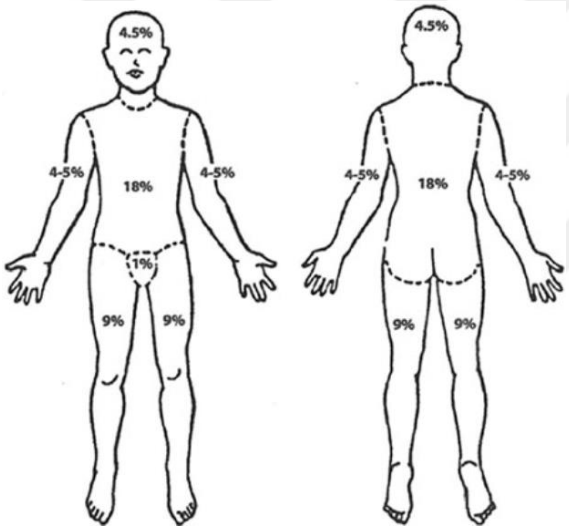
Nakil ile alıcıya aktarılan verici lenfositler, nakil sonrasında karşılaştıkları yabancı çevreye verdikleri inflamatuvar cevapta aracılık eder. Vericinin lenfositlerini uyaran ise alıcının dokularında, altta yatan hastalığa verilen kemoterapotiklere bağlı olarak ortaya çıkan proinflamatuvar durumdur [37]. Dokular tarafından proinflamatuvar sitokin ve kemokinler, antijen sunucu hücreler üzerinde eksprese edilen bazı önemli reseptörlerin ekspresyonunu ve böylece minör doku uygunluk antijenleri gibi proteinlerin, GVH etkisine aracılık eden verici immün hücrelerine çapraz sunumu artırırlar [38]. Fare modellerinden ve hayvan deneylerinden elde edilen verilere göre aGVHH 3 basamakta tanımlanabilir [39].

1-Hazırlama tedavinin etkileri ve antijen sunucu hücrelerin aktivasyonu: Bu basamak; antijen sunucu hücrelerin altta yatan hastalık ve hazırlama rejimi nedeni ile aktivasyonunu kapsar. Alıcının hasarlı dokuları, proinflamatuvar sitokinler (TNFα, IL1, IL6) ve kemokinler gibi tehlike sinyallerini üretirler ve alıcı antijen sunucu hücreler üzerinde adezyon moleküllerinin, MHC antijenlerinin ve ko-stimülator moleküllerin ekspresyonu artar. Hazırlayıcı tedavi sonrasında gelişen gastrointestinal hasar, lipopolisakkaritler ve diğer patojenle ilişkili moleküler paternler gibi alıcının antijen sunucu hücrelerinin uyarımını artıran diğer inflamatuar uyaranların sistemik yanıta katkıda bulunduğundan önemlidir [40].

2-Verici T lenfositlerinin aktivasyonu, proliferasyonu, farklılaşması, göçü: Verici T lenfositleri alıcı antijen sunucu hücrelerine yanıt olarak çoğalıp farklılaşırlar. Yüksek miktarda üretilen TNFα, IL2, IFNγ gibi sitokinler, inflamasyonlu dokuları infiltre eden çok sayıda alloreaktif verici T lenfosit gelişimine neden olur. Regülatuar T hücreleri ve IL 10´un, alloreaktif verici T lenfositlerin çoğalmasını önleyerek immunsüpresyon yarattığı gösterilmiştir [41,42].

3-Hedef doku hasarı: Sitotoksik T lenfositleri ve NK hücreleri gibi hücresel aracılar ve inflamatuar sitokinler (TNFα, I12, IFNγ) inflamasyon ve doku hasarını artırırlar.

Evreleme: GVHH cilt, karaciğer ve intestinal sistem tutulumuna göre evrelendirilerek standardize edilmiştir. En yaygın kullanılan evreme sistemi 'Glucksberg evreleme sistemi' olup, 1974'de kullanılmaya başlanmıştır (Tablo 2.13) [43,44]. Organ spesifik olan bu evrelemede; vücut yüzey alanının tutulum yüzdesi, dokuzlar kuralına göre belirlenmiştir (Şekil 2.3) [45,46] ve diyare volümü ile bilirubin değerinde yükseklik temel alınır. Glucksberg evreleme sistemini fiziksel ve zihinsel performans durumu (ECOG) ile birlikte değerlendirilerek derecelendiren daha kapsamlı derecelendirme sistemi geliştirilmiştir (Tablo 2.14).



Şekil 2.3. Dokuzlar kuralı.

Tablo 2.13. Glucksberg organ evreleme sistemi.

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

Tablo 2.14. Glucksberg derecelendirme sistemi.

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

2.7.2.5.2. Kronik Greft Versus Host Hastalığı (kGVHH)

kGVHH, geç dönemde (genelde kök hücre naklinden 3 aydan sonra) ortaya çıkar ve GVHH'nin uzun dönem sonuçlarını ve yaşam kalitesini belirleyen tek ana etkendir. Allojenik HKHN´ni takiben geç dönem relaps haricinde mortalitenin en önemli nedenidir. Nakili takip eden 2 yıl içinde kGVHH gelişme riski %50–60 olup, en büyük risk faktörü hikayede daha önce aGVHH'nin olmasıdır. kGVHH olan hastalarda başlangıçta sıklıkla likenoid döküntü dediğimiz pembe gümüş renginde, parlak, deriden kabarık cilt lezyonları görülür. İlerlemiş vakalarda cilt ve cilt altında fibrozis, eklem hareketlerinde buna bağlı kısıtlılık, göz ve ağız kuruluğu tabloya eşlik eder. kGVHH için tanımlanmış risk faktörleri şöyle sıralanabilir [45]:

- aGVHH öyküsü
- Alıcının yaşı
- Multipar kadın verici
- Vericiye çok sayıda kan transfüzyonu yapılmış olması
- Kök hücre kaynağı kemik iliği yerine PBSC kullanılması
- MMD
- Akut inflamasyon öyküsü
- CMV seropozitifliği
- Farklı cinsiyette verici
- Verici lenfosit infüzyonu yapılması
- MUD verici

Fizyopatolojisi: Alıcı doku (cilt, mukozalar, karaciğer, barsak vs) hücrelerindeki allojenik MHC Sınıf II moleküllerine karşı verici CD4(+) T hücre aktivasyonu ve IL-2, IL-4 ve IL-10 salınımı başlıca rol oynar [47,48]. aGVHH'nin aksine kGVHH de verici CD8(+) T hücreleri aktive olmaz. Akut ve kGVHH'nin en önemli farkı CD8(+) T hücre aktivasyonunun ve IFNγ üretiminin kGVHH'de olmayışıdır [49-51]. kGVHH'nin klinik belirtilerinin otoimmun hastalıklara benzemesi, bazı hastalarda otoimmun antikorların bulunması ve otoreaktif T hücrelerinin timusta yok edilemediğini düşündüren deneysel

veriler kGVHH'nin patogenezinde alloreaktivite dışında otoreaktivite ve timusun da önemli olduğunu akla getirir [52]. Önceki tedaviler, hazırlama rejimleri ve aGVHH ile timüs hasar gördüğünden HKHN´nden sonra aberan timik eğitimden geçemeyen, yani timik delesyona uğramayan T hücre öncülleri otoreaktif hale gelirler [53]. Timik delesyondan kaçan otoreaktif T lenfositler salgıladıkları IL-10 ve IL-4 gibi sitokinler ile GVHH'nin histopatolojisinde görülen artmış kollajen birikimine neden olur [54].

Klinik Derecelendirilme ve Sınıflandırma: kGVHH başlangıç tipine, sistemik tedavi ihtiyacına ya da mortalite riskine göre sınıflandırılabilir. Bugüne kadar en çok kullanılan klinik derecelendirme sistemi Seattle grubunun 1980'de 20 kGVHH'li olgunun klinik ve patolojik bulguları zemininde öne sürdüğü "sınırlı/yaygın" sınıflamasıdır [55]. Ancak bu sistem prognoz hakkında çok az bilgi verir. 2001 yılında Akpek ve arkadaşları biyopsi ile kGVHH'si kanıtlanmış ardışık 151 olgunun verilerine dayanarak kGVHH için yeni bir derecelendirme ve prognostik sınıflandırma modeli geliştirmiştir. Bu modele göre trombositopeni, yaygın cilt tutulumu (> %50 vücut yüzeyi) ve aGVHH'yi takiben gelişen kGVHH (progresif tipte başlangıç) sağ kalımı olumsuz etkileyen birbirinden bağımsız risk faktörleri olarak ortaya çıkmıştır [56,57].

Son zamanlarda kGVHH'nin yeniden tanımlanması ve sınıflandırılması gereksinimi ortaya çıkmıştır. Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü kGVHH'de tanı, sınıflandırma, tedavi cevabının değerlendirilmesi projesi sonunda hem aGVHH hem de kGVHH iki alt başlıkta yeniden tanımlamıştır. Nakil sonrası 100. günden önce gelişen aGVHH' ye klasik aGVHH, sonrasında gelişen aGVHH'ye inatçı, tekrarlayıcı veya geç başlangıçlı aGVHH denmiştir. aGVHH demek için kGVHH semptom ve bulgularının olmaması şartı aranır. kGVHH de klasik kGVHH ve overlap sendromu diye iki alt başlıkta tanımlanmıştır. Overlap sendromunda hem AGVHH, hem de kGVHH özelliklerinin bulunması şartı konmuştur. kGVHH'ye ait semptom ve bulguların olmadığı ve biyopsi ile kGVHH tanısı konamadığı tekrarlayıcı/inatçı aGVHH tanısı için 100 gün öncesi şartı aranmaması konusunda fikir birliğine varılmıştır (Şekil 2.2) [58].

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

Buna göre;

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

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

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

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

2.8. Demir Metabolizması

Demir (Fe), insan ve diğer canlı organizmalarda protein yapısına katılan; birçok metabolik yolakta anahtar rol oynayarak büyüme ve gelişmenin devamı için gerekli bir elementtir. Demir organizmada oksijen (O_2) taşınması, oksidatif enerji üretimi, mitokondriyal solunum, DNA sentezi ve zararlı O_2 radikallerinin etkisizleştirilmesinde görevlidir.

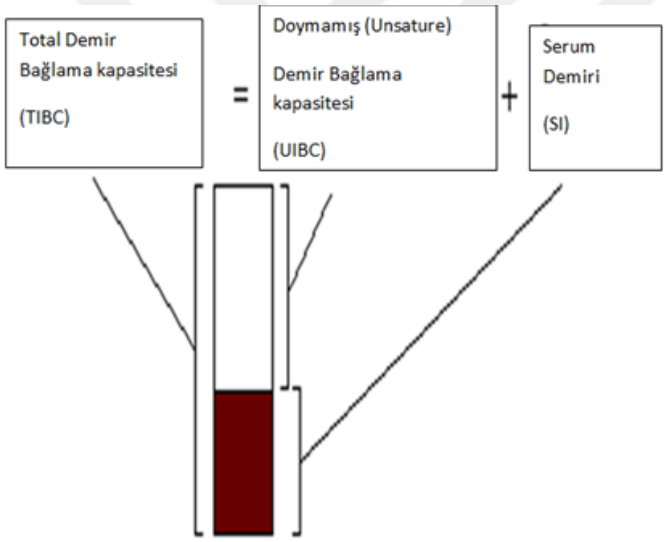
Normal şartlarda tüm vücutta yaklaşık 4,5 gram demir bulunur. Bu demirin 2,5 gramı hemoglobinde, 0,4 gramı miyoglobinde, 1,4 gramı non-hem demir olarak çeşitli dokularda, az bir kısmı da plazmada bulunur. Günlük yaklaşık 1-4 miligram demir bağırsaklardan emilir. Organizmada demir dengesi sıkı şekilde kontrol edilir [59, 60]. Demir eksikliğinin ve fazlalığının farklı mekanizmalarla hücre ölümüne yol açıyor olması nedeniyle demirin organizmada ihtiyacı karşılayacak ancak zarar vermeyecek düzeyde tutulması zorunludur. Organizmada demirin emilimini, plazmada taşınmasını, depolanmasını, gerektiğinde depolardan salınmasını ve zararsız halde tutulmasını sağlamak için pek çok protein vardır. Organizmada demirin etkili bir atılım mekanizması olmadığı için diyetle alınan demirin kontrol edilmesi kritik öneme sahiptir. Sistemik demir dengesi tamamen emilimin kontrolü ile olmaktadır. Bu kontrol mekanizmasında ana düzenleyici faktör hepsidindir [59,61]. Hepsidin, başlıca hepatositlerden üretilir. Duodenal demir emilimini, makrofajdan demir salınımını azaltarak demir dengesini düzenler. Hipoksi, diseritropoez ve inflamasyon durumlarında salınımı azalarak demir emilimini artırır.

Düzenli transfüzyon alması gereken kronik anemilerde ve talasemilerde doku ve organlarda transfüzyona bağlı demir birikimi görülür. Mortalitesi oldukça yüksek olan bu durum dünyada en yaygın görülen metal zehirlenmesidir [62]. Demir zehirlenmesine ilişkin bilgilerimiz daha çok talasemik hasta grubunda yapılan çalışmalara

dayanmaktadır. Her bir ünite eritrosit süspansiyonu ile yaklaşık 250 mg demir vücuda alınmış olur. Retiküloendotelyal sistemin depolama kapasitesi 10-15 gram olup yaklaşık 10-20 ünite eritrosit transfüzyonu sonrasında depolama kapasitesi aşılır ve demir makrofajlardan plazma transferrine verilir oradan da parankimal hücrelere geçerek doku hasarına sebep olur [63].

Demir plazmada transferrine bağlı olarak taşınır. Normalde transferrin demir ile %30 oranında doymuştur (Şekil 2.4). Transferrin tam satüre olduğunda transferrine bağlı olmayan demir 'non-transferrin bound iron (NTBI)', labil plazma demirini oluşturur ki; labil plazma demirinin (LPI) hücreye girişi kontrolsüzdür (Şekil 2.5) [64, 65]. Kararsız demir serbest oksijen radikalleri oluşturarak hücre ve organ hasarına yol açar.

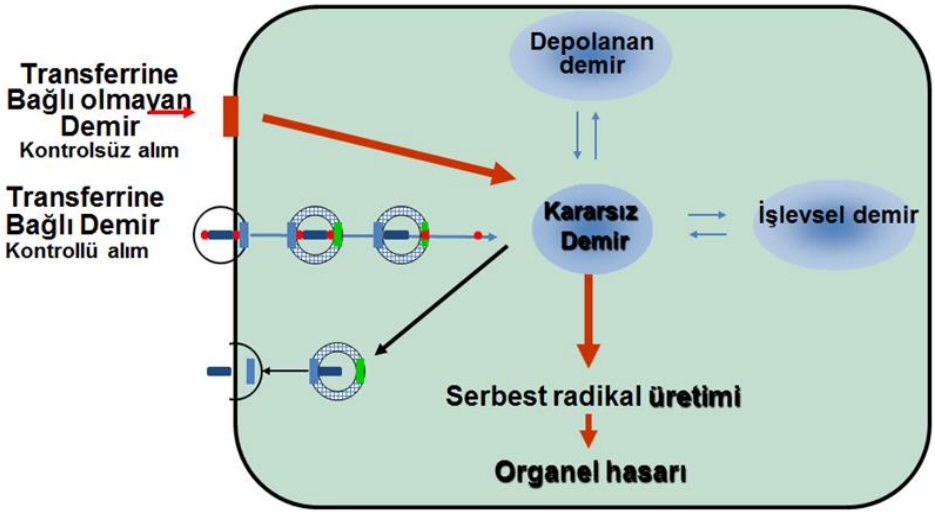
Transferrin Satürasyonu = (Serum Demiri/ Total demir bağlama kapasitesi) x 100



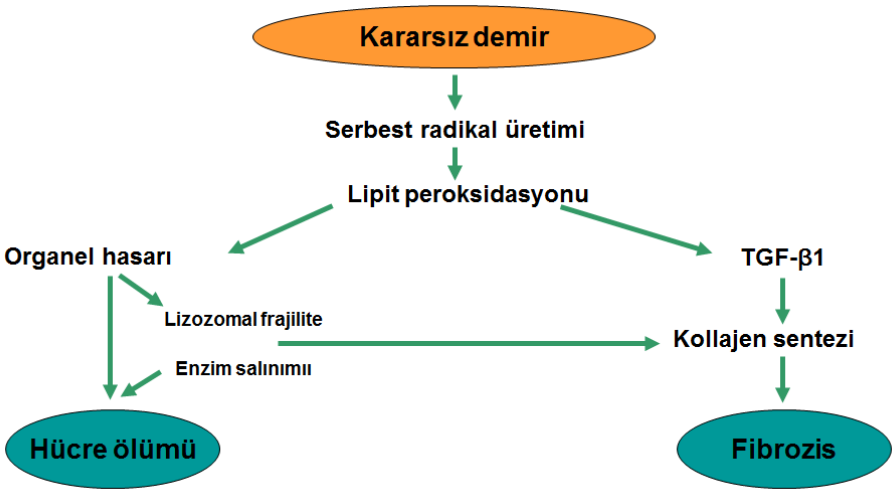
Şekil 2.4. Serum Fe ve demir bağlama kapasitesi.

Aşırı demir yüklü olgularda, transferrinin demir taşıma kapasitesi dolar ve oluşan serbest demir (NTBI); parankimal hücrelerdeki demir (labil demir havuzu) artırır. Korunma mekanizması olarak, transferrin demirinin hücre içine girişi engellenir. Ancak serbest demirin (NTBI) hücrelere girişi transferrine bağlı demirden çok daha hızlı olarak devam eder (Şekil 2.5). Serbest demirin hücre içine girişi labil demir havuzunun aşırı genişlemesine yol açarak, prooksidan antioksidanlarının işlevi azaltır ve oksiradikal oluşumunu hızlandırır. Oksiradikaller, lipidler, nükleik asitler, proteinler gibi hemen tüm hücresel komponentleri hasarlandırarak hücre nekroz ve fibrozisine neden olur

(Şekil 2.6). Demir birikiminin yoğun olduğu karaciğer, kalp hipofiz bezi ve pankreasta hasar daha da belirgin olmaktadır Böylece labil demir havuzunun kontrol edilemez genişlemesi, oksi radikal oluşumunu başlatarak demir toksisitesine neden olur.



Şekil 2.5. NTBI´in hücreye girişi.



Şekil 2.6. Serbest demirin organ hasar mekanizması.

Serbest demir hücresel immüniteyi etkileyerek kemotaksis ve fagositozu inhibe eder; mantarlar ve fırsatçı bakteriler demiri büyüme faktörü olarak kullanırlar, böylece fırsatçı infeksiyonlara yatkınlık artar [66, 67].

2.8.1. Demir yükü ve demir toksisitesi

Demir yükünü göstermenin altın standartı karaciğer biyopsisi ile karaciğer demir konsantrasyonunu (LIC); gram kuru karaciğer ağırlığı başına düşen miligram demir miktarını ölçmektir [32]. LIC için karaciğer biyopsisi altın standart olsa da invaziv bir yöntemdir. Özellikle maligniteli hastalarda trombositopeni kanamaya yatkınlık sık karşılaşılan bir sorun olduğu için bu hastalarda karaciğer biyopsisi yapmak oldukça risklidir. LIC değeri T2* MR yöntemi kullanılarak; **'LIC= 25,4 / T2*(msn) + 0,202'** formülü ile hesaplanabilir [33]. Ancak T2*MR pahalı ve ulaşılması kolay bir yöntem değildir. Yapılmış pek çok çalışma demir yükünü göstermek için ferritinin iyi bir değerlendirme yöntemi olduğunu göstermektedir.

Ferritin; en az iki subünitten yapılmış (H ve L subunitleri), holoferritin halinde iken 4500 atom ferrik (Fe^{+3}) demir depolayabilen, demir depo proteinidir. Demir fazlalığında, ferritin lizozomlar tarafından alınır ve indirgenerek hemosiderin denilen insolüble hale getirilir. Oksidatif streslerle oluşan (en çok demir fazlalığında) hidrojen peroksit ($H_20_{2)}$, iron responsive elementler bağlanma aktivitesini arttırırak transferrin reseptörünüartmasına ve ferritin yapımının azalmasına yol açar. Artmış H_20_2'nin, demir alımını artırıp depolanmasını artırarak (yani organizmada demiri artırarak) oksidatif stresi artırıcı ve oksidatif hasarı, fenton reaksiyonunu tetikleyici etkisi vardır [68].

Tümör nekrosis faktör (TNFα), H ferritin yapımının, kas ve adipoz dokuda artırdığının gösterilmesi ile inflamatuar hadiselerde demirin makrofajlarda anormal olarak neden biriktiği de belki anlaşılabilir. Kronik inflamatuar hastalıklarda retiküloendotelial makrofajlardan demir salınımı azalır. Bunun nedeni ferritin sentezinin artmasıdır. Ayrıca IL-1 ve IL-6'nın da ferritin sentezini artırdığı gösterilmiştir. IL-4 ve IL-13 de ferritin sentezini aktive makrofajlarda artırmakta ve ayrıca IRP'den bağımsız olarak da transferrin reseptör mRNA'sının ekspresyonunu artırmaktadır. Böylece makrofajlarda hem demir alınımı, hem depolanması artar [69].

Hücre içinde fonksiyonu olmayan demiri depolayan ve intrasellüler olarak detoksifiye eden ferritinin gram plazma ferritini 8 mg depo demiri ile koreledir. Ayrıca plazma ferritini cinsiyete ve yaşa göre de değişmektedir. İnflamatuar hastalıklarda, akut ve kronik karaciğer hastalıklarında, lösemi, hepatoma, meme kanseri gibi bazı kanserlerde, demir durumundan bağımsız olarak ferritin sentezinin artması; akut faz reaktanı olarak görülmesine ve organizmanın demir durumunu göstermede değerini azaltmıştır. Ancak yine de karaciğer biyopsisi yapılmasının invaziv bir işlem olduğu,

T2* MRI görüntülemesinin pahalı ve yaygın olmaması; ferritin ile karaciğer biyopsisi veT2* MRI karşılaştırmasının yapıldığı çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda; ferritin halen güvenilir ve maliyet etkin bir testtir.

Demirin kimyasal olarak elektron alabilme ve verebilme yeteneği onu, elektron transport ve redoks reaksiyonları için önemli kılar. Bu özelliği fazla miktardaki 'serbest' reaktif demirin toksisitesini açıklayabilir [60,70]. Vücudumuzdaki birçok metabolik süreçte oksijene gereksinim vardır. Normal hücresel reaksiyonlar sırasında süper oksit ($O2^{-}$) ve hidrojen peroksit (H_2O_2) oluşur. Eğer vücudun tahammül edebileceğinden fazla reaktif oksijen radikali oluşursa, vücut için oksidatif stres söz konusu olur. Sitoplazmada demirin önemli bir kısmı indirgenmiş halde bulunur ve 'Fenton ve Haber Weis tipi' redoks reaksiyonuna katkıda bulunabilir [71,72].

a) Ferrik demir (Fe^{+3}), demirin en karalı halidir. Ferröz demir (Fe^{+2}), okside olarak ferrik demire dönüşür. Ferrik demir tuzu aerobik sulu ortamlarda ferröz demir tuzuna dönüşürken Hidroksil ($OH\cdot$) gibi oldukça toksik olan serbest radikaller açığa çıkabilir. 3. Reaksiyon Fenton Reaksiyonu olarak bilinir; süperoksid anyonu ($O2^{\cdot-}$) ve hidrojen peroksid (H_2O_2) DNA hasarına yol açabilir. Fakat bunlar hidroksil radikaline ($OH\cdot$) göre daha az reaktiftirler.

1) $Fe^{+2} + O_2 \rightarrow Fe^{+3} + O_2^{\cdot-}$

2) $2O_2^{\cdot-} + 2H^{+} \xrightarrow{SOD} H_2O_2 + O_2$

3) $Fe^{+2} + H_2O_2 \xrightarrow{Fe} Fe^{+3} + OH\cdot + OH^{-}$

4) OH + biyomolekül (DNA) → HASAR

b) Demir katalizörlüğündeki bu reaksiyon Haber–Weiss reaksiyonu veya süperoksid aracılı Fenton reaksiyonu olarak bilinir ve reaktif oksijen radikallerinin aşırı miktardaki üretimi lipid membranları, proteinleri ve DNA'yı zedeler [64, 76]. Demir yükü artmış hücrelerde lizozomlardan proteazların salınması hücrenin hasarlanarak ölümüne sebep olur. Bu yüzden demirin proteinlerle doğrudan ya da hem formunda bağlanarak reaktif olması engellenir.

$O_2^{\cdot-} + H_2O_2 \rightarrow OH\cdot + OH^{-} + O_2$

Fe^{+2}: Ferröz demir; Fe^{+3}: Ferrik demir; H_2O_2: Hidrojen peroksid; $O_2^{\cdot-}$: Süperoksid anyonu, $OH\cdot$: Hidroksil radikali; OH^{-}: Hidroksid; SOD: Süperoksid dismutaz

2.8.2. Kanser ve demir yükü

Günümüzde çocukluk çağında ALL'nin sağkalım oranları %80'leri aşmıştır. Bu nedenle çalışmalar artık uzun dönem komplikasyonlar üzerine odaklanmıştır [73]. Demir yükü kanser hastalarında genellikle değerlendirilmez. Ancak biliyoruz ki; transfüzyon bağımlı ağır anemilerde 10-20 kan transfüzyonu sonrası vücutta demir birikimi olmaya başlar [74]. ALL hastalarının %97'sinde tedavi sırasında anemi gelişir ve kan transfüzyonu ihtiyacı olur [75]. Çocuk hasta grubunda yapılan çalışmalar göstermiştir ki, yoğun kemoterapi alan hastalarda daha sık kan transfüzyonu ihtiyacı olmaktadır [76]. Otuz ALL'li çocuğu içeren başka bir çalışmada tedavi bitiminde serum demir parametreleri ve karaciğer biyopsisi ile demir birikimi gösterilmiş ve tedavi bitiminden sonraki 1-3 yıl içinde hastaların %14'ünde demir yükünün devam ettiği kanıtlanmıştır [77]. T2* MRI ile yapılan bir başka pediatrik hasta raporunda ise tedavi edilen ALL ve AML hastalarında myokardiyal demir birikimi gösterilmiştir [78].

Malign hastalıklarda hastalığa ve verilen yoğun kemoterapiye bağlı uzamış inefektif hematopoez, hemoliz, artmış intestinal demir emilimi ve kan transfüzyonlar demir yükünün artmasına sebep olur [79]. İnefektif eritropoez, eritroblastlardan büyüme farklılaşma faktörü 15 (GDF15) salgılanmasına sebep olarak hepsidinin baskılamasına neden olur [80,81]. Sonuçta intestinal demir emilimini artar. İnefektif olan kemik iliği yeterince çalışmadığı için demir kullanımı azalmıştır. Yüksek doz sitotoksik tedavi kemik iliği, karaciğer ve tümör hücrelerinde yıkıma sebep olarak hücrelerdeki demir içeriğinin açığa çıkmasına sebep olur [82]. Aynı zamanda sitotoksik kemoterapi ve radyoterapi karaciğer hücrelerinde de harabiyet yaratır, buralardan da demir serbestleştirilir [83]. Barsak mukozasında meydana gelen harabiyet demir emilimini artırır. Mevcut anemik durumu düzeltmek için yapılan eritrosit süspansiyonu transfüzyonu demir yüklenmesine katkıda bulunur.

Vücuttaki demir miktarının artması labil plazma demirinin oluşumu ile sonuçlanır, böylece H_2O_2 reaktif oksijen radikallerine dönüşerek proteinlerin oksidasyonu, membran lipidlerinin peroksidasyonu ve nükleik asitlerde modifikasyona sebep olarak doku hasarını başlatır [83].

Serbest demir hücresel immüniteyi etkileyerek kemotaksis ve fagositozu inhibe eder böylece zaten immün direnci düşkün olan kanser hastalarının infeksiyonlara yatkınlığını daha da artırır [67].

Puberte boyunca büyüme hızlandığı için demir tüketimi artmıştır. Ancak bu durum depolanmış olan demirin az bir kısmının tüketilmesini sağlar, bu da tedavisi tamamlanmış kanser hastalarındaki demir yükünü düşürmede yetersiz kalır. Tedavi sonrası hastalıksız izlenen ALL hastalarında demir birikiminin komplikasyonuna ilişkin bilgilerimiz hala yetersizdir.

2.8.3. Kök hücre nakli ve demir yükü ilişkisi

Otolog ve allojenik HKHN çeşitli hematolojik malignitelerde küratif bir tedavi seçeneğidir. Nakil immünolojisinin daha iyi anlaşılmış olmasına, GVHH profilaksisindeki gelişmelere, daha iyi bir destek tedavi verilmesine rağmen halen HKHN ile ilgili mortalite ve morbidite önemli bir sorun oluşturmaya devam etmektedir. Bu durum; hazırlayıcı tedavinin toksisitesine bağlı organ hasarı, nötropenik durumun bakteriyel ve fungal infeksiyonlara yatkınlık yaratması, hücresel immünitenin zayıflaması nedeni ile fırsatçı infeksiyonlar ve viral hastalık sıklığının artması ile ilişkilendirilebilir [84].

Reaktif oksijen radikalleri ve nakil öncesi oluşan prooksidan durum da tedavi ilişkili mortalite ve morbiditenin patogenezinde rol oynar [67,79,83,85-90]. Demir yükünün artmasına bağlı açığa çıkan serbest demir de bu olaylara aracılık eder. Demir hücrelerin büyüme ve çoğalmasında, respiratuvar zincir proteinlerinin yapısında kofaktör olarak rol oynayan önemli bir elementtir [91] ancak konak için potansiyel toksik etkisi vardır [92]. Bu etkisini süperoksid anyon, hidrojen peroksid gibi serbest radikalerin daha toksik olan hidroksil radikallerine dönüşmesini sağlayarak yapar [93,94]. Demir kaynaklı reaktif oksijen radikalleri, kronik karaciğer hastalığı, venookluziv hastalık, idyopatik pnömoni sendromu ve infeksiyonlar gibi tedavi ilişkili mortalite ve morbiditede rol oynarlar.

Çalışmalar göstermiştir ki; kök hücre nakli için verilen hazırlık toksisitesi labil plazma demiri, ferritin ve transferrin satürasyonunu akut olarak yükseltir [65,95]. Nakil aşamasında intestinal ve hepatik hasarlanma sitokin salınımına sebep olarak hepsidin üzerine negatif etki oluşturur. Bunun sebebi verilen kemoterapi ve radyoterapinin sitotoksik etkisi olduğu kadar vücudun endojen antioksidan (alfa tokaferol, beta karoten gibi) kapasitesinin de azalmasıdır [96,97]. Bu nedenle kök hücre nakli hastalarında prooksidan bir durum sözkonusudur.

Hepsidin anemili hastalarda azalmıştır. Eritroblastlardan salgılanan GDF15, hepsidini baskılar. HKHN´de anemik bir durum yarattığı için hepsidin seviyesi düşüktür bunun sonucunda da demir emilimi artmıştır. Hazırlayıcı tedavi alan hastalarda

eritropoez geçici olarak durmuştur. Hazırlayıcı tedavi ile ilişkili olarak oluşan oksidatif stres, hepatik ve intestinal hasarlanma ve sitokin salınımı hepsidinin upregülasyonuna yol açarak; TS, ferritin seviyesi ve NTBI yükselir [85,86,123,182].

HKHN yapılan hastalarda, demir yükü sıklıkla akut [83,85,86] ve kronik [67,79,87] olarak artar. Hastalar hastalığa ve yoğun tedaviye bağlı inefektif eritropoez nedeni ile tekrarlayan kan transfüzyonlarına maruz kalırlar. Yüksek doz kemoterapi tümör hücrelerinde ve kemik iliğinde harabiyete sebep olarak hücre içindeki demir havuzundan demir salınımına sebep olur. Kemoterapi, radyoterapini sitotoksik etkisi karaciğer toksisitesi yaratarak karaciğerde depolanmış olan demirinde salınımını artırır. Transfüzyona bağlı hemosiderozis, karaciğer fibrozisi, kalp yetmezliği, hipogonadizm, diyabet ve endokrinopatiler, infeksiyon [98-107], hazırlayıcı rejim toksisitesini ve özellikle GVHH [100,101,108] sıklığını arttırmaktadır [88].

Allojenik HKHN yapılan talasemili hastalarda demir yüklenmesi, nakil sonrası yaygın bir problem olarak karşımıza çıkar [109-113]. Özellikle Class 3 talasemi hastalarında demir yükü artmış TRM'yi olumsuz yönde etkilemektedir [114]. Talasemi dışındaki nedenlerle de yapılan nakillerde de TRM'nin arttığına ilişkin veriler elde edilmiştir [88,98-104,108,115-119]. Talasemi hastalarında demir yükü göz önünde bulundurulup Pesaro kriterlerine göre hasta sınıflaması yapıldıktan sonra nakil planını belirlenmesi nakil başarısını arttırmıştır. Talasemili hastalarda vücutta demir birikimini göstermeye yönelik T2* MRI ile yapılmış çok sayıda çalışma vardır. Hematolojik malignitesi nedeni ile HKHN planlanmış hastalarda da T2* MRI ile kalp (%5), karaciğer (%85), pankreas (%40) ve hipofizde (%55) anormal birikim ölçülmüştür. Hastaların çoğunluğunda karaciğer enzimleri normal iken pankreas ve hipofiz hormon bozukluğu %40-75 olguda bozulmuş olarak bulunmuştur [183].

Heterojen bir hastalık grubu olan MDS´de de talasemi hastalarında olduğu gibi karaciğer demir birikimini göstermeye yönelik pek çok çalışma yapılmıştır. Nakil öncesi ferritin düzeyleri yüksek olan hastalarda nakil sonuçlarının düşük ferritin düzeyine sahip olan hastalara göre daha kötü olduğu saptanmıştır. Myeloablatif hazırlama rejimi ile nakil yapılan MDS´li hastalarda ferritin, prognostik skorlama sisteminin bir parametresi olarak kabul edilmiştir [88,115].

Artmış fungal infeksiyon, hepatik disfonksiyon ve venookluziv hastalık (VOH) sıklığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir [88,101,104,115,120-123]. Otolog ve allojenik HKHN hastalar için de benzer sonuçlar saptanmıştır [102,182].

Evens ve arkadaşları çeşitli maligniteler nedeni ile otolog nakil yapılmış kemoterapi ve radyoterapi almış 88 olgunun serum örneklerini incelediklerinde; nakil öncesindeki 2-4 gün içerisinde serum demiri, TS ve ferritinin anlamlı yükseldiğini göstermişlerdir [82,83]. Daha sonraki çalışmalarda da benzer şekilde Dürken ve arkadaşları [85] ile Sahlstedt [86] ve arkadaşlarıda nakil yapılan hastalarda serum demirin, TS´nun ve NTBI'nin arttığını belirtmişlerdir. NTBI, serbest demir varlığında görülebileceğinden bu hastalarda demir yükünün artmış olduğunu söylemek mümkün olacaktır. Sahlstedt, TS > %80 olan hastaların %88'inde NTBI saptarken; TS < %80 olan hastaların sadece %8'inde NTBI saptamıştır [86]. Nakil öncesi bakılan ferritin seviyesi demir yükünün göstergesi olarak kabul ederek yapılan çalışmalarda; artmış demir yükünün nakil yapılmış lösemi hastalarında hastalıksız sağ kalım süresini azalttığı gösterilmiştir [88,115,116,124].

Nakil sonrası 50-100 gün içerisinde ölen 10 olgunun karaciğer demir içeriği spektrofotometri kullanılarak morfometrik analiz yöntemleri ile incelenmiş hastaların hepsinde herediter hemakromatozisli hastaların sonuçlarına benzer şekilde karaciğer ve kemik iliği demir birikimi gösterilmiştir. Ancak ne karaciğer ne de kemik iliği demir birikimi ile hastaların aldıkları eritrosit transfüzyonları arasında kolerasyon kurulamamıştır [79]. Hemokromatozisin varlığının da demir durumunu etkileyebileceği düşünülerek çalışmalar planlanmış ve Butt ve Clark, en yaygın görülen hemakoromatozis genleri olan C282Y, H63D'yi; AML nedeni ile nakil yapılmış 16 olguda değerlendirdiklerinde homozigot C282Y ve birleşik heterozigot C282Y/H63D mutasyon taşıyan hastaların yüksek NTBI ve transplant sonrası dirençli karaciğer enzim yüksekliği ile seyrettiğini; benzer verilerin nakil yapılmayan yoğun kemoterapi alan hastalarda da olduğunu göstermişlerdir [87,89]. Metotreksat alan yüksek riskli ALL hastalarında proteinlerdeki oksidatif hasarı ve demirin katalitik rolünü Carmine ve arkadaşları göstermiştir [125].

2.8.4. HKHN sonrası demir yükü ile ilişkili komplikasyonlar

HKHN, infeksiyonlar başta olmak üzere pek çok akut ve kronik komplikasyonlarla ilişkilidir (Tablo 2.15 ve Tablo 2.16).

İnfeksiyonlar: Serbest demir hücresel (nötrofil, makrofaj, monosit, doğal öldürücü hücre) immüniteyi etkileyerek kemotaksis ve fagositozu inhibe eder; infeksiyonlara yatkınlığı artırır [66,67,126-128]. Demirden zengin mikroçevre fungal ve

fırsatçı bakteriyel infeksiyonlar için uygun ortam yaratır [82]. Reaktif oksijen radikalleri doku hasarı (mukozit gibi) yaratarak mikroorganizmaların invazyonunu kolaylaştırır [129]. Artmış demir yükü, Pseudomonas [130], Staphylococcus [131], Mucormycosis [132], Vibrio vulnificus [133], Listeria monocytogenes [134] ve Yersinia enterocolitica [135] gibi mikrobiyal ajanların görülme sıklığını artırır.

Otolog HKHN yapılmış 367 hastayı içeren prospektif çalışmada 140 infeksiyon atağı kaydedilmiştir. İnfeksiyonlar bakteriyemi, pnömoni, enfeksiyöz kolit ve septik şok kliniğinde olup erken dönemde görülmüştür. Erken ciddi infeksiyonlar için risk faktörü değerlendirildiğinde demir yükünün anlamlı olduğu saptanmıştır [136]. Bir başka çalışmada ise otolog nakil öncesi serum seviyesi 1500 µg/L olan hastalarda ilk üç ay içinde ciddi mukozit, bakteriyemi ve ateş için öngörülebilir bir değer olarak kabul edilebileceği gösterilmiştir [137]. Yapılan otopsi çalışmaları ise karaciğer demir içeriği yüksek olan hastalarda invaziv aspergillosis ve hepatit C sıklığının arttığını kanıtlamaktadır [138]. Allojenik nakil yapılmış 190 olgu serisine sahip retrospektif başka bir çalışmada ise demir yükü yüksek olan hastalarda kan akımı infeksiyonlarının nakil öncesi ferritin seviyesi yüksek olan hastalarda anlamlı oranda yüksek olduğu gösterilmiştir [101].

Kronik Karaciğer Hastalığı: HKHN sonrası dirençli serum aminotransferaz yüksekliği ile seyreden hastalarda kronik karaciğer hastalığını düşünmek gerekir. Bu durum, hepatit, GVHH ve demir yükü ile ilişkili olabilir [67,79,89,139,140]. Bu hastalarda karaciğer biyopsisi ile hemokromatozis gösterilmiştir [141]. HKHN yapılmış hastaların %88'inde nakilden bir yıl sonraki süreçte serum ferritin yüksekliği devam etmektedir [67,87,132]. Serum aminotransferaz yüksekliği ise 3 yıla kadar devam edebilmektedir [89]. Karaciğer demir yükünün fazla olmasının Hepatit C infeksiyonuna yatkınlık yaratmasının yanın da antiviral tedaviye yanıtsızlığında öngörülebilir bir risk faktörü olduğu bilinmektedir [82,142-144].

Veno Okluziv Hastalık (VOH): Otolog ve allojenik HKHN hazırlayıcı tedavi ile ilişkili toksisiteye bağlı olarak hastalarında %6-54 sıklıkta görülen bu hastalığın seyri, ılımlı bir klinikten progresif seyirle hızla ölümcül olabilir [145-147]. Yapılmış çok sayıda çalışmada VOH için en önemli risk faktörü; karaciğer demir yükünü yansıttığı için nakil öncesi yüksek ferritin seviyesidir [67,89,139,140,145,148].

İdyopatik Pnömoni Sendromu (IPS): Hazırlayıcı rejime ve transplant tipine bağlı olarak kümülatif insidansı %2-8 arasında değişir, nakil sonrası morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerinden biridir. Allojenik HKHN yapılan hastalarda sıklıkla erken dönemde görülür progresif seyreder ve mortalitesi %70'lere ulaşır [149-151].

Akciğerde yaygın hasar ve intersitisyel pnömoni ile seyreder [149,152,153]. Reaktif oksijen radikalleri ve nakil sırasında oluşan proinflamatuar durum, endotel hasarı ve hücre ölümü yaratarak akut akciğer hasarı, pulmuner fibrozise yol açarak; IPS ´nun oluşmasına neden olur [82,154-156]. Balla ve arkadaşları hem grubundan serbestleşen demirin katalitik aktiviteye yol açarak endotel hücre hasarını yaptığını; akciğer endotelindeki hasarın mekanizmasının da bu olabileceğini belirtmişlerdir [154]. IPS´li hastaların akciğer epitel hücrelerinde oksidatif DNA hasarını gösteren bir belirteç olan 8-hidroksideoksiguanosin seviyesinin oldukça yüksek olduğunu ve mitokondriyal apopitosis ile hücre ölümünün gerçekleştiğini laboratuvar çalışmalarında göstermişlerdir [157,158]. Akciğer alveolar yüzeyinin yaklaşık %95'i alveolar tip 1 hücreleri ile kaplıdır ve zararlı ajanların saldırısına açıktır [155]. Alveolar epitel hücre hasarı akut ve kronik akciğer hastalıklarının patogenezindeki en önemli olaydır. HKHN yapılan hastalarda görülen IPS'nin temelinde de alveolitis vardır. Reaktif oksijen radikalleri protein, lipid ve DNA'nın oksidasyonuna sebep olarak hücre hasarı ve hücre ölümüne yol açarlar; ancak nakil sonrası süreçte oluşan sitokin fırtınası da bu etkiyi güçlendirir [159-163].

GVHH: GVHH´nin histolojik bulgusu apopitozdur. Fas/Fas-Ligand yolağı ile hepatositlerde ve safra yolları epitellerinde apopitoz görülür [122]. İntestinal GVHH genellikle barsak mukozasındaki inflamasyon ve ödemle ilişkili diare ile seyreder, enterositlerde apopitoz, kript absesi, ülserasyon vardır ve bu doku hasarında verici T lenfositleri, TNFα ve Fas sinyal yolakları rol oynar [164]. Fare modellerinde özellikle karaciğerde GVHH Fas reseptörünün etkisi gösterilmiştir [165-167]. Aktive T lenfositler hepatositlerdeki Fas reseptörüne Fas-ligand (CD178) bağlanmasını sağlayarak apopitozu tetiklediği, demir düzenleyici sinyallerin ekspresyonu da hücre hasarını etkiler [167,168].

Tablo 2.15. HKHN sonrası demir yükü ile ilişkili komplikasyonların zaman ile ilişkisi [120].

Komplikasyon		Yorum
Nakil sonrası Erken < 1 yıl	İnfeksiyon	Mucor [132,169], invaziv aspergillosis [106,121], listeria monositogenez [134], diğer infeksiyonlar [101,136]
	aGVHH	Yüksek ferritin seviyesi riski arttırır [101]
	VOH	Demir yükünün fazlalığı riski arttırır [44,145]
	Hastalıksız ölüm	Allojenik ve otolog nakil yapılan alıcıda ferritin yüksekliği riski artırır [99,101,115,170]
Nakil sonrası Geç > 1 yıl	İnfeksiyon	Mucor [132,169], invaziv aspergillosis [106], diğer infeksiyonlar [136]
	kGVHH	Yüksek ferritin seviyesinin kGVHH'yi azalttığı [99,170]
	Karaciğer fonksiyon bozukluğu	Demir yükünün fazlalığı riski arttırır [67,89,171]
	Kardiyak geç etkiler	Demir yükünün fazlalığı riski arttırır [171]
	Hastalıksız ölüm	Kesin kanıt yok

Tablo 2.16. HKHN sonrası demir yükü ile ilişkili komplikasyonların özellikleri [100].

Komplikasyon	Sıklık	Zamanı	Sonuç	Patogenez
İnfeksiyon	Değişken	Değişken	Değişken	Demir yüküne bağlı immün disregülasyon Demirden zengin mikrobiyal çevre
Kr. karaciğer hastalığı	Sık	Geç	Değişken	Artmış demir yükü Multifaktöriyel (ilaç, infeksiyon)
VOH	Sık (>%54)	Erken	Değişken	Hazırlayıcı rejim Radyoterapi Artmış demir yükü
IPS	Nadir (%2-8)	Erken (+20-+90)	Yüksek oranda ölümcül	Proinflamatuar olaylar Artmış reaktif oksijen radikalleri (yüksek Fe yüküne bağlı)

3. OLGULAR ve YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı ve Çocuk Kemik İliği Nakil Ünitesi katılımı ile gerçekleştirilmiştir. Çalışmada, Ocak 2000 – Mart 2012 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Bölümüne başvuran akut lösemi ve MDS tanısı alan olgular ile bu tanılar ile nakil yapılmak üzere yönlendirilen olguların dosya verileri çalışmaya uygunluk açısından geriye dönük olarak incelenmiştir.

Çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Senato Etik Kurulu tarafından onaylandı (20.05.2013, B.30.2.AKD.0.20.05.05/112).

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Bölümünde bu tanılar ile 95 olguya kök hücre nakli yapıldığı tespit edildi. Tüm olguların verileri dosyalarından ve bilgisayar arşiv sisteminden kontrol edilerek nakil öncesi değerlendirme tetkiklerinde ferritin bakılan hastalar ile nakil sonrası düzenli izleme gelen olgular çalışmaya alındı.

3.2. Çalışma Planı

Tüm olgular değerlendirildiğinde toplam 60 hasta çalışmaya dahil edilme kriterlerine uymaktaydı.

3.2.1. Çalışmaya alınma kriterleri

1) Akut lösemi, MDS tanısı olması
2) Allojenik HKHN uygulananlar
3) Allojenik HKHN öncesi ferritin düzeyi bilinen olgular
4) Birinci Allojenik HKHN
5) Hepatit belirteçleri ile hepatit saptanmamış olması

3.2.2. Çalışma dışı bırakılma kriterleri

1) Allojeneik HKHN öncesi ferritin düzeyi bilinmeyen olgular
2) Nakil sonrası düzenli izleme gelmeyen olgular

3.3. Olgu Verilerinin Toplanması

3.3.1. Olguya ait demografik veriler

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

Hastalığa ait bilgiler olarak; hastalığın tipi, kök hücre nakline alınmadan önceki remisyon durumu, tanı ve izlem sürecinde saptanmış olan sitogenetik mutasyonları not edildi.

3.3.2. Nakil öncesi değerlendirme

Serum Ferritin Değeri: Nakil öncesi hazırlık tetkikleri kapsamında bakılan ferritin değerleri kaydedildi.

c-Reaktif Protein (CRP): Tüm olguların ferritin değerleri ile eş zamanlı bakılmış olan CRP değerleri kaydedildi. Laboratuvar normal üst sınırı 0,5 mg/dL olarak kabul edildi.

Albümin: Tüm olguların ferritin, CRP değerleri ile eş zamanlı bakılmış olan albumin değerleri kaydedildi. Laboratuvar normal alt sınırı 4 g/dL olarak kabul edildi.

Ferritinin vücut demir depolarının yansıtmasının yanında organizmada akut faz reaktanı olarak da rol oynaması sebebi ile eş zamanlı olarak değerlendirilen ferritin, albumin ve CRP değerleri kaydedildi.

3.3.3. HKNH´ne ait bilgiler

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

Doku Grubu Uyumu: Alıcı ve vericinin HLA doku grupları incelenerek alıcı ve verici arasındaki uyum derecesi tanımlandı. Olgular tam uyumlu ve kısmi uyumlu olarak iki grup altında toplandı.

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

Hazırlık Rejiminde aldığı ilaçlar: Nakil öncesi verilen tedaviler kaydedildi ve total vücut ışınlaması (TBI) içerip içermediğine göre iki grup altında kaydedildi.

GVHH Profilaksisi için aldığı ilaçlar: Olguların immünsupresif amaçla aldıkları tedaviler kaydedildi ve anti timosit globülin (ATG) içerenler ve içermeyenler olarak iki grupta değerlendirildi.

3.3.4. Nakil ile ilişkili komplikasyonlar

Olguların nakil sonrası izlemlerinde ortaya çıkan komplikasyonlar kaydedildi.

Hepatik Venookluziv Hastalık (VOH): Baltimore Kriterlerini karşılayan olgular VOH olarak kabul edilildi.

İnfeksiyon: Olguların ilk 100 gün içinde geçirdikleri infeksiyonlar erken dönem; 100 günden sonraki infeksiyonlar ise geç dönem infeksiyonlar olarak kabul edildi. Alınan kan, idrar ve katater uç kültürlerinde üretilen mikroorganizmalar veya serolojik ya da radyolojik olarak tanısı desteklenmiş mikroorganizmalar kaydedilildi. Bu veriler ışığında infeksiyonlar; fungal, viral ve bakteriyel olarak gruplandırıldı.

Akut ve Kronik GVHH Varlığı, Tipi, Derecesi: Nakil sonrası 100. günden önce gelişen GVHH, aGVHH olarak kabul edildi ve kaydedilirken deri, karaciğer ve bağırsak GVHH evreleri ayrı ayrı bildirilildi. Evrelemede Glucksberg organ evreleme sistemi kullanıldı. (Tablo 2.11). Nakil sonrası 100. günden sonra gelişen kGVHH´de, sınırlı ve yaygın kGVHH diye iki alt başlıkta tanımlandı.

Hasta dosyalarından nakil ile ilişkili komplikasyonlar olan, hemorajik sistit, engraftman sendromu, bronşiyolitis obliterans organize pnömoni (BOOP) varlığı da kaydedildi.

3.3.5. Nakil sonrası izlem

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

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

-Trombosit Engraftmanı: Ardışık 3 gün boyunca desteksiz trombositlerin > 20 x 10^9/L olduğu ilk gün olarak kabul edilildi.

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

Greft takibi: Nakil sonrası 1, 3, 6, 9, 12. aylarda ve sonrasında izlem süresince 6 aylık ve yıllık olarak yapılan kimerizm analizi ile yapılmıştır. Kimerizm analizi alıcı ve

verici arasında cinsiyet farkı olanlarda FISH analizi ile bakılırken, aynı cinsiyette olanlarda ardışık tekrarlanan dizilimler (VNTR/STR) yöntemi ile bakıldı. Takip süresince kimerizmi %95 ve üzeri olanlar tam kimerizm olarak diğerleri ise mikst kimerizm olarak gruplandı.

Son durum: Olguların son durumları öldü ve yaşıyor olarak kaydedildi. Relaps yapan olgular relaps tarihleri ile kaydedildi. Nakilden sonraki ilk üç ay içinde gerçekleşen ölümler belirlendi. Bu veriler ışığında hastaların genel sağkalım süreleri, hastalıksız sağkalım süreleri ve nakil ilişkili mortalite oranları hesaplandı.

Olguların ölüm sebebi ve relaps bölgeleri kaydedildi.

3.4. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS (versiyon20, SPSS Inc., Chicago, USA) Windows programı kullanılarak yapıldı. Sürekli tanımlayıcı istatistiklerin ortalama, standart sapma, ortanca, mimimum ve maksimum değerleri verildi. Normalite dağılımı, olgu sayılarına bağlı olarak, Kolmogorov-Smirnov ya da Shapiro-Wilk testleriyle değerlendirildi. Sürekli verilerin analizinde iki grubun ölçümleri arasındaki fark için Mann Witney-U testi kullanıldı. Sağkalım analizinde Kaplan-Meier yöntemi uygulandı. Sağkalım üzerine etkili faktörlerin analizinde Cox regresyon analizi yapıldı. İstatistiksel anlamlı p değeri 0,05'in altı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Kemik İliği Tranplantasyon Ünitesinde Ocak 2000 – Mart 2012 yılları arasında hematolojik maligniteler, myelodisplastik sendrom nedeniyle alloHKHN yapılmış ve izleme alınmış olan toplam 60 olgu dahil edildi.

Nakil öncesi ferritin ortanca 1299 ng/mL (min:46, maks: 19000) idi. Olgular bu değere göre iki gruba ayrıldı. Her iki grupta otuz olgu vardı. Düşük ferritin grubunda ferritinin ortalama değeri 601 (± 378,949) ng/mL iken ortanca değeri 504,5 (46-1261) iken; yüksek ferritin grubunda, ferritinin ortalama değeri 3210,13 (±3162,16) ng/mL iken ortanca değeri 2473(1337-19000) olarak hesaplandı.

4.1. Olguların Demografik Özellikleri

Olguların 42 (%70)'si erkek, 18 (%30)'i kız idi. Erkek olguların 19 (%63,7)'u ferritini yüksek olan grupta yer alırken, kızların 11 (%36,7)'i yüksek ferritin grubunda yer almaktaydı.

Düşük ferritin grubunda olguların yaş ortalaması 85,43 (± 9,42) ay, yüksek ferritin grubunda 118,56 (± 10,04) ay olarak hesaplandı.

Allojenik nakil yapılan olguların tanılara göre dağılımı incelendiğinde; 32 (%53,3) ALL, 25 (%38,4) AML, 5 (%8,3) MDS hastalığı bulundu. Tanılara göre hastalık dağılımı Tablo 4.1´de verildi. Düşük ve yüksek ferritin grupları arasında tanı özellikleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 4.1. Ferritin gruplarına göre hastalık tanılarının sınıflandırılması.

Tanı	Ferritin		Total (%)
	< 1300 ng/mL (%)	≥ 1300 ng/mL (%)	
ALL	16 (53,3)	16 (53,3)	32 (53,3)
AML*	11 (16,6)	14 (40)	25 (38,4)
MDS**	3 (10)	2 (6,7)	5 (8,3)

***Düşük ferritin grubunda bir olguda ALL sonrası AML relapsı, 3´ünde ise MDS sonrası AML´ye dönüşüm gerçekleşmiştir. ****Düşük ferritin grubunda 2 olgu JMML tanısı ile MDS grubuna dahil edildi.

ALL tanılı olguların alt tiplendirmesine göre dağılımı Tablo 4.2'de verildi.

Tablo 4.2. Ferritin gruplarına ALL alt tipi.

ALL	Ferritin		Total (%)
	< 1300 ng/mL (%)	≥ 1300 ng/mL (%)	
T hücreli	5 (31,2)	1 (6,3)	6 (18,7)
B hücreli	11 (68,8)	15 (93,74)	26 (81,3)

Olguların sitogenetik ve moleküler genetik değerlendirme sonuçlarına göre dağılımı Tablo 4.3'de verildi. Dış merkezden gönderilen 4 olgunun verileri bilinmiyor olarak kaydedildi. Verileri tam olan 56 olgunun 34 (%60)'ünde herhangi bir genetik anormalliğe rastlanmadı.

Tablo 4.3. Ferritin sitogenetik – moleküler genetik ilişkisi.

Sitogenetik	Ferritin		Total (%)
	< 1300 ng/mL (%)	**≥1300 ng/mL (%)**	
Normal karyotip	18 (60)	16 (53,3)	34 (56,7)
t(9,22)	4 (13,3)	5 (16,7)	9 (15)
t(4,11)	0	1 (3,3)	1 (1,7)
t(8,21)	0	1 (3,3)	1 (1,7)
t(12,21)	1 (3,3)	0	1 (1,7)
t(9,11)	1 (3,3)	0	1 (1,7)
İnv 16	0	1 (3,3)	1 (1,7)
Hipodiploidi*	1(3,3)	1 (3,3)	2 (3,4)
Trizomi 21	1 (3,3)	0	11 (1,7)
Monozomi 7**	1 (3,3)	1 (3,3)	2 (3,4)
Kompleks karyotip	2 (6,7)	1 (3,3)	3 (5)
Bilinmeyen	1 (3,3)	3 (10)	4 (6,7)

*Düşük ferritin grubundaki bir olguda hem hipodiploidi hem de 11q23 yeniden düzenlenmesi mevcuttu.
** Yüksek ferritin grubunda bir olguda monozomi 7´ye trizomi 8 eşlik ediyordu.

Olguların demografik özelliklerinin ferritin grubuna göre dağılımı toplu olarak Tablo 4.4'de gösterilmiştir.

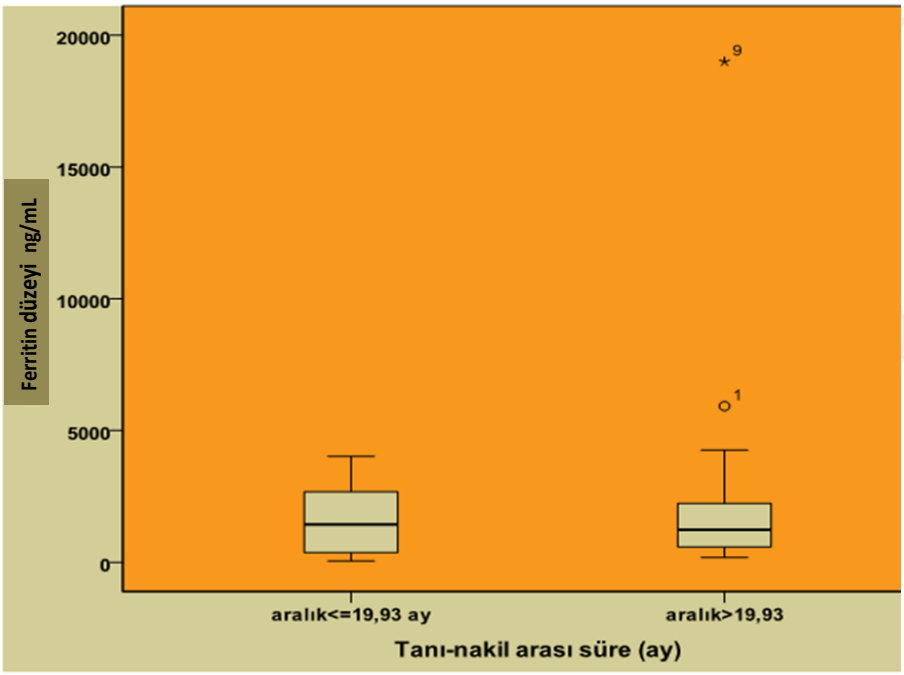
Tablo 4.4. Demografik verilerin ve nakil özelliklerinin ferritin gruplarına göre toplu değerlendirilmesi.

	Ferritin		**Total (%)**
	< 1300 ng/mL (%)	≥1300 ng/mL (%)	
Nakile girme yaşı Ortalama (± sd)	85,43 (±9,42) ay	118,56(±10,04) ay	
Cinsiyet			
Kız	7 (23,3)	11 (36,7)	18 (30)
Erkek	23 (76,7)	19 (63,7)	42 (70)
Hastalık tanısı			
ALL			
T hücreli ALL	5 (31,2)	1 (6,3)	6 (18,7)
B hücreli ALL	11 (68,8)	15 (93,74)	26 (81,3)
AML	11 (16,6)	14 (40)	25 (38,4)
MDS	3 (10)	2 (6,7)	5 (8,3)
Remisyon durumu			
CR1	12 (37)	13 (43,3)	25 (41,7)
≥ CR2	18 (57)	17 (56,7)	35 (48,3)
Greft Kaynağı			
Çevresel kan	13 (43,3)	13 (43,3)	26 (43,3)
Kemik iliği	13 (43,3)	17 (56,7)	30 (50)
Kordon kanı	4 (13,3)	0	4 (6,7)
Verici durumu			
MSD	10 (33,3)	11 (36,7)	21 (35)
MRD	2 (6,7)	4 (13,4)	6 (10)
MUD	18 (60)	15 (33)	33 (55)
HLA uyumu			
Tam uyumlu	24 (80)	6 (20)	30 (50)
≥ 1 MM	19 (63,3)	11 (36,7)	30 (50)
Hazırlayıcı Rejim			
TBI içeren	8 (26,7)	12 (40)	20 (33,3)
TBI içermeyen	22 (73,3)	18 (6,7)	40 (66,7)
GVHH profilaksisi			
ATG içeren	13 (43,3)	14 (46,7)	27 (45)
ATG içermeyen	17 (56,6)	16 (43,3)	33 (55)
Kimerizm Durumu			
Tam	17 (56,6)	24 (80)	41 (68,3)
Mikst	13 (43,4)	6 (20)	19 (31,7)

4.2. Nakil Özellikleri ile İlgili Bulgular

4.2.1. Tanı tarihi ile nakil yapılmasına kadar geçen süre

Olguların malignite tanısı aldıkları tarihten nakil yapıldıkları tarihe kadar geçen ortanca süre 19,9 ay olarak hesaplandı. Bu süreden daha önce nakile giren olguların ortalama ferritin değeri 1620 (± 1253,59) ng/mL, geç nakile giren olguların ortalama ferritin değeri ise 2190 (± 3552,96) ng/mL olarak hesaplandı. Tanı ile HKHN yapılana dek geçen süre ile ferritin araşındaki ilaşki değerlendirildi. Erken ya da geç nakile girmiş olmanın ferritin yüksekliği ile anlamlı ilişkisi olmadığı görüldü.



Grafik 4.1. Tanı tarihi ile nakil yapılmasına kadar geçen süre.

4.2.2. Hastalık durumu

Nakil öncesi hastalık remisyon durumu değerlendirildiğinde düşük ferritin grubunda 12 (%40) olgu birinci tam remisyonda nakile girebilmişken, yüksek ferritin grubunda 13 (%43,3) olgu ilk tam remisyonda nakile girmiştir. Tüm olguların 35 (%48,3)´i ancak ikinci remisyon ve sonrasında nakile girebilmişken dördüncü tam remisyonda nakile giren bir olgu düşük ferritin grubunda yer almaktaydı.

4.2.3. Greft kaynağı

Greft kaynağı olarak 60 olgunun yarısında kemik iliği kaynaklı kök hücre kullanılmıştır ve bunların 17 (%56,7)'si yüksek ferritin grubunda yer almaktadır. Kordon kanı kaynaklı kök hücre ise ancak dört olguda kullanılmış olup tamamı düşük ferritin grubundadır ve düşük ferritin grubunun %13,3´ünü oluşturmaktadır. Çevresel kan kaynaklı kök hücre 26 (%43,3) olguda kullanılmış olup yüksek ve düşük ferritin grubundaki dağılımları eşit bulundu.

4.2.4. Verici durumu

Ferritin gruplarına göre verici durumu incelendiğinde; 33(%55) olguya akraba dışı verici kullanılmış olup bunlarında 18 (%60)'i düşük ferritin gurubundaydı. Kardeş vericiden yapılan nakil sayısı ise 21 (%35) olup, 11 (%33,7)'i yüksek, 10 (%36,7)'u düşük ferritin grubunda idi. Kardeş dışı akrabadan 6 (%3,3) olguya nakil yapılmış ve bunların 4 (%10)'ü yüksek ferritin grubunda yer almıştır.

Alıcı ve verici arasındaki HLA uyumu 30 (%50) olguda tamdır. Diğerlerinde ise bir veya daha fazla uyumsuzluk vardır. Her iki grupta da olguların çoğu düşük ferritin grubunda yer almaktadır. Bu oranlar tam uyumlu 24 (%80), uyumsuzluk taşıyanların için ise 19 (%63,3)'udur.

4.2.5. Hazırlayıcı rejim

Tüm olgular hazırlayıcı rejim olarak myeloablatif tedavi almışlardır. Bu tedavi içinde TBI yer almasına göre olgular ikiye sınıflandırıldı. Kırk (%66,7) hastanın TBI almadığı görüldü. TBI alan 20 olgunun ise 12 (%40)'si yüksek ferritin grubunda yer alıyordu.

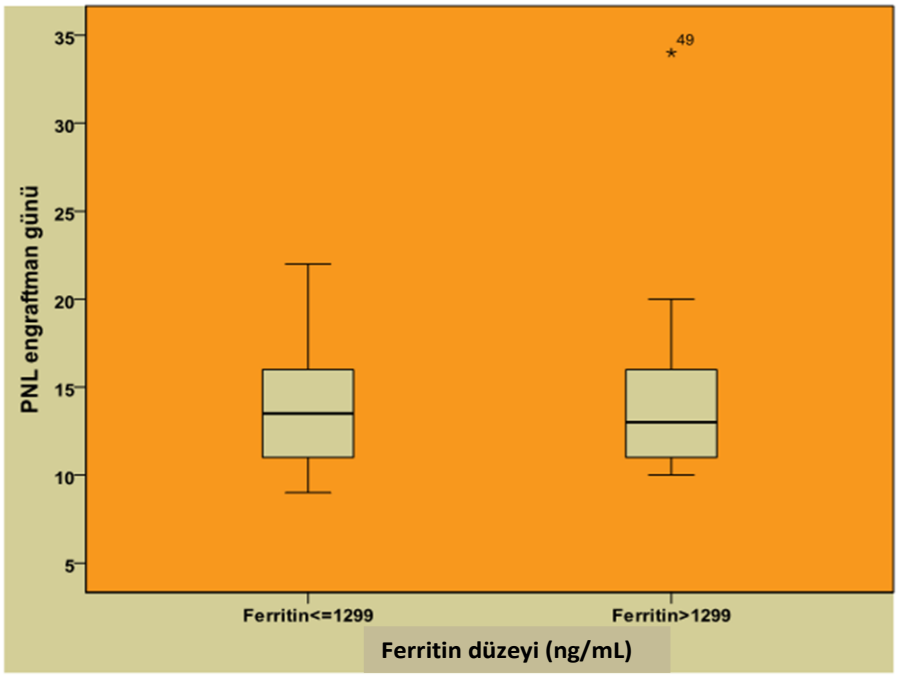
4.2.6. GVHH profilaksisi

GVHH profilaksisi olguların hepsi siklosporin A temelli profilaktik tedavi alırken tedavi rejiminde ATG (anti timosit globulin) bulunmasına göre olgular 2 gruba ayrıldılar. ATG almayan 33 (%55) hasta, ATG alan ise 27 (%45) olgu vardı.

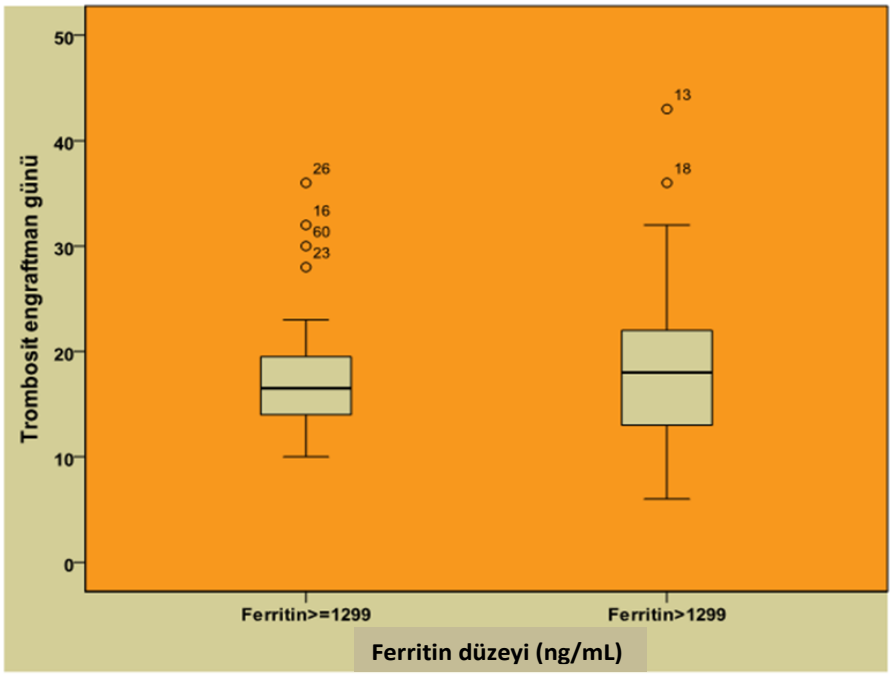
4.2.7. Engraftman durumu

Düşük ferritin grubunda nötrofil engraftmanı ortalama 14,13 (± 3,85) gün iken yüksek ferritin grubunda olan olgular ortalama 14,32 (± 5,19) gün olarak hesaplandı. Trombosit engraftmanı düşük ferritin grubunda ortalama 18,38 (± 6,77) gün iken

yüksek ferritin grubunda olan olgular ortalama 19,48 (± 8,86) gün olarak hesaplandı. Engraftman zamanının ferritin üzerine etkisi nonparametrik Mann Witney-U testi ile incelendi ve ferritinin engraftman zamanı üzerine etkisinin olmadığı görüldü.



Grafik 4.2. PNL engraftmanı ile ferritin ilişkisi.



Grafik 4.3. Trombosit engraftmanı ile ferritin ilişkisi.

4.2.8. Kimerizm durumu

Olguların 41 (%68,3)'i tam kimerizme sahipti. Tam kimerizme sahip olguların 24 (%80)'ü yüksek ferritin grubunda iken 17 (%56,6)'si düşük ferritin grubunda idi. Ferritinin kimerizm durumu üzerine etkisinin olmadığı görüldü.

Nakil özelliklerinin ferritin grubuna göre dağılımı toplu olarak Tablo 4.4'de gösterilmiştir.

4.3. Nakil Komplikasyonlarının Değerlendirilmesi

4.3.1. GVHH

4.3.1.1. Akut GVHH

Ferritin aGVHH ilişkisi incelendiğinde; olguların 31 (%51,9)'inde aGVHH görüldüğü, 29 (%48,1) olguda ise aGVHH´nin gelişmediği saptandı. Ferritin gruplarına göre bakıldığında iki grup arasında anlamlı farklılık olmadığı görüldü.

aGVHH organ tutulumuna göre ayrı ayrı ve evrelendirilerek değerlendirildiğinde; akut deri GVHH'si görülen 31 olgunun 16 (%56,6)'sı yüksek, 15 (%50)'i düşük ferritin grubunda idi. Akut deri GVHH evresi ve ferritin ilişkisi Tablo 4.5'de verildi.

Tablo 4.5. Ferritin akut deri GVHH ilişkisi.

Evre		Ferritin		Total (%)
		< 1300 ng/mL (%)	≥1300 ng/mL	
Yok		15 (50)	14 (48)	29 (48,3)
Var	Evre 1	3 (10)	3 (3,3)	6 (10)
	Evre 2	8 (26,7)	10 (33,3)	18 (30)
	Evre 3	3 (10)	3 (10)	6 (10)
	Evre 4	1 (3,3)	0	1 (1,7)

Ferritin ile akut karaciğer GVHH ilişkisi değerlendirildiğinde 51 (%85) olguda karaciğer GVHH olmadığı görüldü. Olguların 9 (%15)'unda karaciğer GVHH´si vardı ve bunların 8 (%15)'i ferritini yüksek olan grupta yer alıyordu. Nakil öncesi ferritin değeri yüksek olan olgularda ilk 100 gün içinde anlamlı olarak karaciğer GVHH´nin daha yüksek olduğu görüldü **(p=0,011)**.

Olguların dağılımı persantil eğrisinde bakıldığında ferritini düşük olan grupta 95 persantilde vaka görülmeye başlamışken yüksek olan grupta 75 persantilde karaciğer GVHH olan vakalara rastlanmıştır.

Tablo 4.6. Ferritin akut karaciğer GVHH ilişkisi.

Evre		Ferritin		Total (%)
		< 1300 ng/mL (%)	≥1300 ng/mL	
Yok		29 (96,7)	22 (73,3)	51 (85)
Var	Evre 1	1 (3,3)	4 (13,3)	5 (8,3)
	Evre 2	0	3 (3,3)	3 (5)
	Evre 3	0	0	0
	Evre 4	0	1 (3,3)	1 (1,7)

Akut GIS GVHH ferritin ilişkisine bakıldığında gruplar arası dağılımda anlamlı bir fark olmadığı görüldü. Olguların sadece 11 (%18,3)'inde GIS GVHH vardı ve bunların 6 (%20)'sı ferritini düşük olan grupta, 5 (%36,4)'i ise yüksek olan grupta idi. Evrelere göre akut GIS GVHH dağılımı Tablo 4.7'de verildi.

Tablo 4.7. Ferritin akut GIS GVHH ilişkisi.

Evre		Ferritin		Total (%)
		< 1300 ng/mL (%)	≥1300 ng/mL	
Yok		24 (80)	25 (83,3)	49 (81,7)
Var	**Evre 1**	4 (13,3)	0	4 (6,7)
	Evre 2	1 (3,3)	4 (13,3)	5 (8,3)
	Evre 3	0	1 (3,3)	1 (1,7)
	Evre 4	1 (3,3)	0	1 (1,7)

4.3.1.2. Kronik GVHH

kGVHH ilişkisi değerlendirilirken ilk 100 günden önce ölen 7 hasta ile relaps olan 1 hasta ve veriler değerlendirilirken 100 gününü tamamlamamış olan 1 hasta değerlendirme dışı bırakıldı. Kalan 51 olgunun 21 (%41,2)'inde kGVHH görülmüştür bunların 10 (%47,6)'u düşük ferritin grubunda iken 11 (%52,4)'i yüksek ferritin grubundaydı. kGVHH gelişmeyen 30 (%58,8) olgu olguğu görüldü. kGVHH'nin evrelere göre dağılımı Tablo 4.8'de verilmiştir.

Tablo 4.8. Ferritin kGVHH ilişkisi.

Evre	Ferritin		Total (%)
	< 1300 ng/mL (%)	≥ 1300 ng/mL	
Yok	15 (50)	15 (48)	30 (50)
Sınırlı	4 (13,3)	3 (3,3)	7 (11,7)
Yaygın	6 (26,7)	8 (33,3)	14 (23,3)
Değerlendirme dışı	5 (16,7)	4 (13,3)	9 (15)

4.3.2. Engraftman sendromu görülme sıklığı

Beş (%8,4) olguda engraftman sendromu görüldü. Ferritinin engraftman sendromunun görülmesi üzerine etkisi olmadığı saptandı.

4.3.3. VOH görülme sıklığı

Tüm hastaların 8 (%13,3)'inde VOH görülmüş olup, bunların 5 (%16,7)'i ferritini yüksek olan grupta idi. Gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu.

4.3.4. İnfeksiyon görülme sıklığı

İlk 100 günde ortaya çıkan infeksiyonlar erken infeksiyon olarak kabul edildi. Her iki grup arasında da aynı dağılım saptandı, geç infeksiyon ise 50 olgunun 22 (%44)'ünde vardı (Tablo 4.10). Bunların ise 12 (%54,5)'si yüksek ferritin grubunda idi. Her iki döneme ait dökümante edilmiş infeksiyon etkenleri Tablo 4.9'da verildi. Erken dönemde ve geç dönemde saptanan infeksiyon ajanlarının ferritin ile anlamlı ilişkisi saptanamadı.

Tablo 4.9. İnfeksiyon zamanına göre mikrobiyal ajanların ferritin düzeyi ile ilişkisi.

İnfeksiyon Etkenleri		Ferritin		Total (%)
		< 1300 ng/mL (%)	≥ 1300 ng/mL (%)	
Erken Dönem	**Fungal**	4 (13,3)	2 (6,6)	6 (10)
	Viral	13 (43,3)	10 (33,3,)	23 (38,3)
	Bakteriyel	13 (43,3)	10 (33,3)	23 (38,3)
Geç Dönem	**Fungal**	4 (16,6)	5 (20,8)	9 (18,7)
	Viral	4 (16,6)	9 (37,5)	13 (27)
	Bakteriyel	1 (4,16)	4 (16,6)	5 (10,4)

4.3.5. BOOP görülme sıklığı

Tüm olgular içinde 9 (%15)'unda BOOP görüldü. Ferritin BOOP arasında anlamlı ilişki saptanamadı.

Tablo 4.10. Nakil komplikasyonlarının toplu olarak ferritin gruplarına göre dağılımı.

Komplikasyon	Ferritin		Total (%)
	< 1300 ng/mL (%)	≥1300 ng/mL (%)	
VOH			
Var	3 (10)	5 (16,7)	8 (13,3)
Yok	27 (90)	25 (83,3)	52 (86,7)
Erken infeksiyon			
Var	19 (63,3)	19 (63,3)	38 (63,3)
Yok	11 (36,7)	11 (36,7)	22 (36,7)
Geç infeksiyon			
Var	10 (40)	12 (48)	22 (44)
Yok	15 (60)	13 (52)	28 (56)
Akut deri GVHH			
Var	15 (50)	16 (52)	31 (51,9)
Yok	15 (50)	14 (48)	29 (48,3)
Akut KC GVHH			
Var	1 (3,3)	8 (28,7)	9 (15)
Yok	29 (96,7)	22 (73,3)	51 (85)
Akut GIS GVHH			
Var	6 (20)	5 (36,6)	11 (18,3)
Yok	24 (80)	25 (83,3)	49 (81,7)
kGVHH			
Yok	15 (50)	15 (48)	30 (50)
Sınırlı	4 (13,3)	3 (3,3)	7 (11,7)
Yaygın	6 (26,7)	8 (33,3)	14 (23,3)
Değerlendirme dışı	5 (16,7)	4 (13,3)	9 (15)
Engraftman Sendromu			
Var	2 (6,7)	3 (10)	5 (8,4)
Yok	28 (93,3)	27(90)	55 (91,6)
BOOP			
Var	6 (20)	3 (10)	9 (15)
Yok	24 (80)	27 (90)	51 (85)

4.4. Nakil Sonrası İzlem

4.4.1. Hastalık durumu

İzlemde hastalık durumu değerlendirildiğinde; olguların 14 (%23,3)'ünde relaps geliştiği belirlendi. Relaps yapan olguların 9 (%30)'u düşük ferritin grubundaydı. 46 olguda ise relaps yoktu. Ferritin değerinin relaps yapma durumu ve relaps bölgesi ile arasında anlamlı ilişki saptanamadı.

4.4.2. Son durum değerlendirmesi

Nakil yapılan olgulardan 30 (%50)'unun öldüğü saptandı. İlk 100 gün içinde kaybedilen olgu sayısı 12 (%40) idi ve nakil ilişkili mortalite %40 olarak hesaplandı. Her iki grupta da 6 olgunun nakil ilişkili neden ile kaybedildiği görüldü.

4.4.3. Ölüm nedenleri

Primer hastalıktan kaybedilen olgu sayısı her iki grupta da 1 olgu idi. Hastaların ölüm nedenleri Tablo 4.12'de belirtildi. Multiorgan yetmezliği, GVHH ve hastalık nedeni ile ölüm arasında ferritinin belirleyici rol oynamadığı görüldü.

Tablo 4.11. Ferritin gruplarına göre ölüm nedenlerinin dağılımı.

Ölüm nedeni	Ferritin		Total (%)
	< 1300 ng/mL (%)	≥ 1300 ng/mL (%)	
Primer hastalık	1 (6,2)	1 (7,2)	2 (6,6)
Multiorgan yetmezliği*	9 (56,3)	7 (50)	15 (50)
GVHH**	1 (6,2)	3 (21,4)	3 (10)
Diğer	5 (33,3)	3 (21,4)	7 (23,4)

*Düşük ferritin grubunda olan altı olguda ve yüksek ferritin grubunda olan bir olguda infeksiyon ajanı saptanmış ve sepsis olarak kabul edildi. Ayrıca düşük ferritin grubundaki iki, yüksek ferritin grubundaki bir olguda da invaziv aspergillosise bağlı ölüm gerçekleşmişti. **Her iki grupta da birer olguya GVHH ve sepsis birlikte bulunmaktaydı.

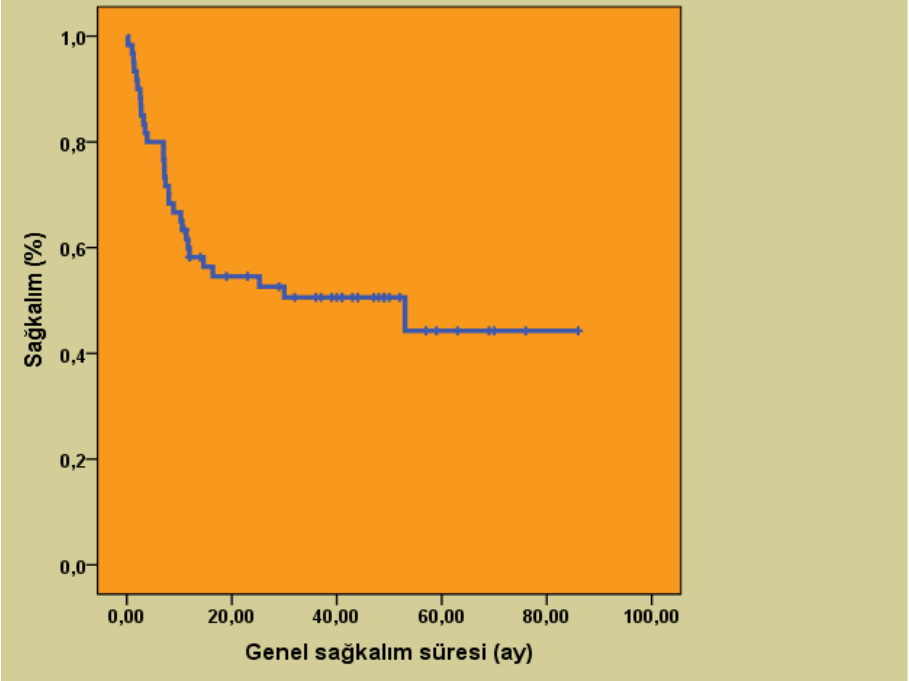
4.4.4. Sağkalım değerlendirilmesi

Hematojen malignite ve MDS nedeni ile HKHN yapılmış olan olguların 3 yıllık genel sağkalımı %50,6 ± 6,6 olarak hesaplandı. Ferritin gruplarına göre 3 yıllık genel sağkalım log rank analizi ile değerlendirildiğinde düşük ferritin grubunda %50 ± 9,1, yüksek ferritin grubunda %50,8 ± 9,7 olarak hesaplandı. Nakil öncesi ferritin değerinin genel sağkalım üzerine etkisi olmadığı görüldü ($p > 0,05$).

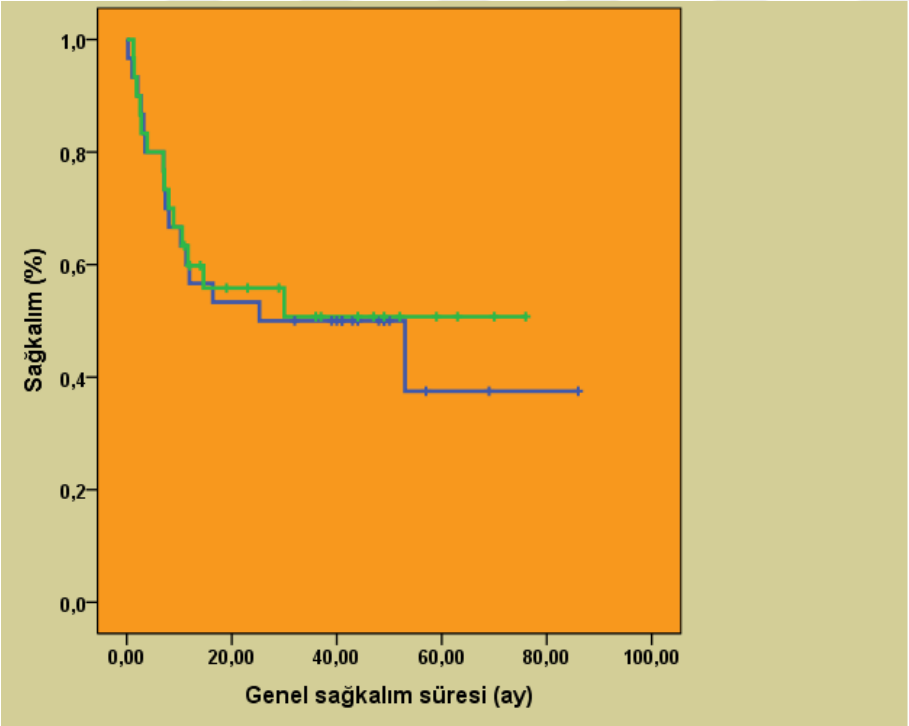
Olguların 3 yıllık hastalıksız genel sağkalım oranı %71,7 ± 6,5 olarak hesaplandı. Ferritin gruplarına göre 3 yıllık hastalıksız sağkalım sonucu düşük ferritin grubunda %66,4 ± 9,2 iken yüksek ferritin grubunda %76,5 ± 9,7 olarak hesaplandı. Nakil öncesi ferritin değerinin hastalıksız sağkalım üzerine etkisi olmadığı görüldü ($p > 0,05$).

Tablo 4.12. Ferritin gruplarına göre olguların son durumu.

	Ferritin		**Total (%)**
	< 1300 ng/mL (%)	≥ 1300 ng/mL (%)	
Relaps			
Var	9 (30)	5 (16,7)	14 (23,3)
Yok	21 (70)	25 (83,37)	46 (76,7)
Relaps yeri			
Kemik iliği	7 (77,8)	3 (60)	10 (71,4)
Ekstramedüller	0	1 (20)	1 (7,1)
Kombine	2 (22,2)	1 (20)	3 (21,4)
Son durum			
Ölen	16 (50)	14 (46,7)	30 (50)
Yaşayan	14 (50)	16 (53,3)	31 (50)

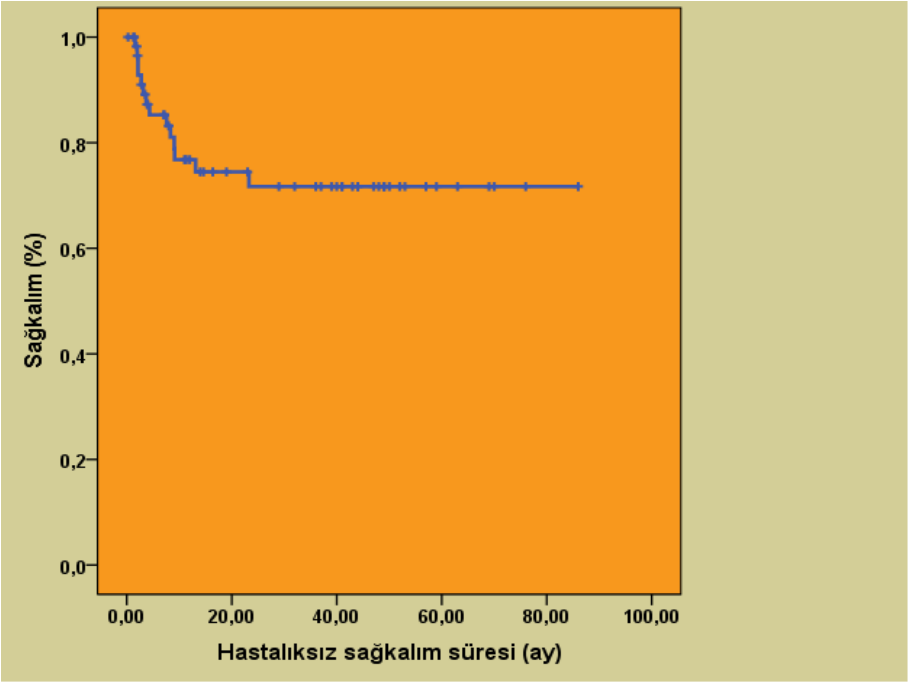


Grafik 4.4. Genel sağkalım.

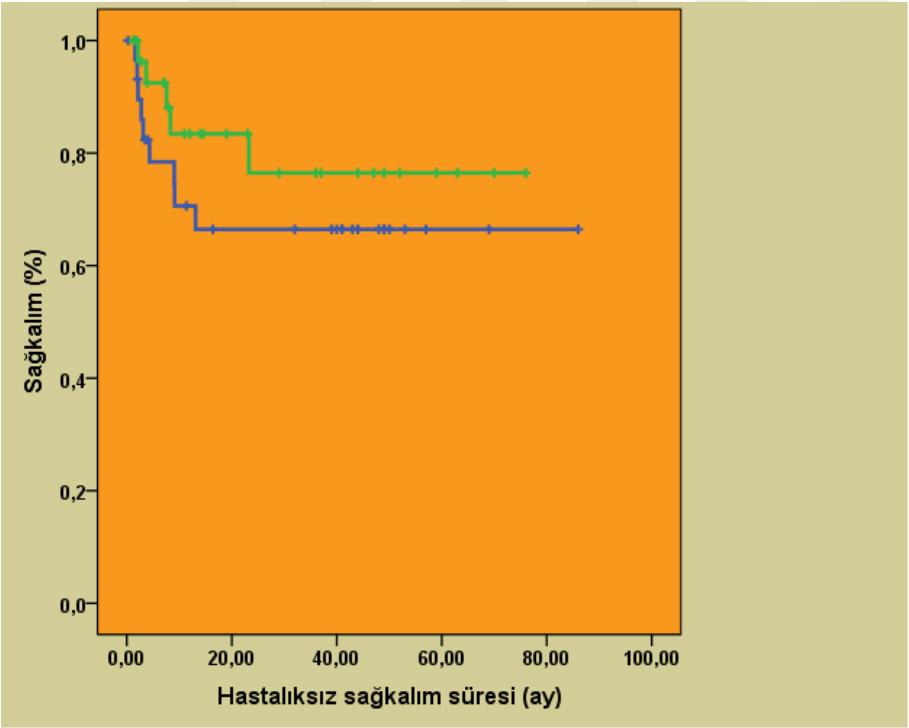


Grafik 4.5. Ferritin gruplarına göre genel sağkalım.

Yeşil renk, yüksek ferritin grubunu; mavi renk, düşük ferritin grubunu göstermektedir



Grafik 4.6. Hastalıksız sağkalım.



Grafik 4.7. Ferritin gruplarına göre hastalıksız sağkalım.

Yeşil renk, yüksek ferritin grubunu; mavi renk, düşük ferritin grubunu göstermektedir

5. TARTIŞMA

Allojeneik HKHN, çocukluk çağının birçok doğumsal ya da edinsel hastalığında tek küratif tedavi yöntemidir. Nakil immünolojisinin daha iyi anlaşılmış olmasına, GVHH profilaksisindeki gelişmelere, daha iyi bir destek tedavi verilmesine rağmen halen HKHN ile ilgili mortalite ve morbidite önemli bir sorun oluşturmaya devam etmektedir. Günümüzde çocukluk çağı malign hastalıklarında riske dayalı tedavi yaklaşımlarının kullanılması HKHN´nin daha yüksek oranda uygulanabiliyor olması bu hastalık grubunda sağ kalım oranlarının yükselmesini sağlamıştır. HKHN yapılan olgu sayısının artmış olması ve nakile bağlı olarak oluşan komplikasyonlar ile daha sık karşılaşmamıza neden olmaktadır.

Malign hastalıklarda, hastalığa ve yoğun kemoterapiye bağlı inefektif hematopoez olur. İntestinal demir emilimini artar, kemik iliği yeterince çalışamadığı için demir kullanımı azalır. Yüksek doz sitotoksik tedavi, karaciğer, kemik iliği ve tümör hücrelerinde yıkıma sebep olarak hücrelerdeki demir içeriğinin açığa çıkmasına sebep olur. Çalışmalar, kök hücre nakli için verilen hazırlık toksisitesinin; labil plazma demiri, ferritin ve transferrin satürasyonunu akut olarak yükselttiğini göstermiştir.

Çocukluk çağı hasta grubunda yapılan çalışmalarda yoğun kemoterapi alan olgularda daha sık kan transfüzyonu ihtiyacı olduğu saptanmıştır [79]. Otuz ALL'li çocuğu içeren başka bir çalışmada tedavi bitiminde serum demir parametreleri ve karaciğer biyopsisi ile demir birikimi gösterilmiş ve tedavi bitiminden sonraki 1-3 yıl içinde olguların %14'ünde demir yükünün devam ettiği kanıtlanmıştır [80]. T2* MRI ile yapılan bir başka pediatrik hasta raporunda ise tedavi edilen ALL ve AML olgularında myokardiyal demir birikimi gösterilmiştir [81]. Çocukluk çağında hematolojik malign hastalıklar nedeni ile nakil yapılmış hasta grubunda yeterli çalışma olmamakla birlikte; özellikle talasemi nedeni ile HKHN yapılmış olan olgularda demirin toksik etkisi kısa ve uzun dönem relaps dışı morbitide ve mortaliteyi etkilediği pek çok çalışma ile gösterilmiştir.

Merkezimizde HKHN yapılan akut lösemi ve MDS tanılı olgularda, demir yükünün nakil sürecinde ve nakil sonrası dönemde sağkalım ve komplikasyonlar üzerine etkilerinin değerlendirilmesini amaçlayan bu çalışma ile olguların demir yükünü

düşürmeye yönelik tedavi ihtiyaçlarının saptanmasına katkıda bulunmayı amaçlanmıştır.

Çalışmaya, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Kemik İliği Transplantasyon Ünitesinde Ocak 2000 – Mart 2012 yılları arasında hematolojik maligniteler, MDS nedeniyle allojenik HKHN yapılmış ve izleme alınmış olan 60 olgu dahil edildi.

Vücut demir yükünün göstergesi olarak ferritin değeri esas alınmıştır. İnflamatuar hastalıklarda, akut ve kronik karaciğer hastalıklarında, lösemi, hepatoma, meme kanseri gibi bazı kanserlerde, demir durumundan bağımsız olarak ferritin sentezinin artması; akut faz reaktanı olarak görülmesine sebep olmuş ve organizmanın demir durumunu göstermede ki değerini azaltmıştır. Ancak yine de karaciğer biyopsisi yapılmasının invaziv bir işlem olması, T2* MRI görüntülemesinin pahalı ve yaygın olmaması; ferritin ile karaciğer biyopsisi ve T2* MRI karşılaştırmasının yapıldığı çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda; ferritin halen güvenilir ve maliyet etkin bir testtir. Eş zamanlı bakılmış olan ferritin crp ve albümin değerleri arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığının gösterilmesi ferritinin inflamasyona bağlı olarak yükselmediğini düşündürdü. Olgu grupları belirlenirken ferritinin median değeri temel alındı. Olgular düşük ve yüksek ferritin şeklinde iki grup altında incelendi.

Olguların demografik özelliklerini yansıtan yaş, cinsiyet, hastalık tanısı, hastalığının kaçıncı tam remisyonda olduğunu gösteren verilerin ferritin ile ilişkisi incelendiğinde anlamlı bir sonuca ulaşılamadı. Kataoka ve arkadaşlarının [98] 246 hematolojik malignite nedeni ile HKHN uygulanan olgularda yapılan çalışmasında da anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Pullarkat ve arkadaşlarının [101] nakil yapılmış 190 olguyu inceleyen erişkin yaş grubu çalışmasında, nakil yapılan lenfoma ve myelomalı olgular aynı kategoride yer almışlar ve akut lösemili olgular ile karşılaştırıldığında serum ferritin değeri anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur.

Çalışmamızda demir yükü ve GVHH ilişkisi değerlendirildiğinde akut ve kronik GVHH görülme sıklığı ile ferritin yüksekliği arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Türkiye´den Sivgin ve arkadaşlarının [172] 84 HKHN yapılmış erişkin olguyu içeren çalışmasında; aGVHH rastlanma sıklığı, ferritin değeri >1000 ng/mL olanlarda daha yüksek iken ferritini düşük olan diğer grupla karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanamamıştır. Armand ve arkadaşlarının [115] çalışmasında ferritin yüksekliği ile GVHH arasında ilişki bulunamamıştır. Pullakart ve arkadaşları ise serum ferritininin

aGVHH´ye etkisini değerlendirdikleri çalışmalarında ferritini yüksek olan grupta, MUD ve ablatif hazırlık rejimi alan olgularda aGVHH'nin 3,1 kat daha fazla görüldüğünü bulmuşlardır. Farklı istatistiksel yöntemle ferritini yüksek grupta aGVHH´nin daha yüksek olduğunu ama düşük ferritin grubu ile anlamlı kabul edilebilecek bir farklılık olmadığını göstermişlerdir. Aktif hastalığı olanlarda ise aGVHH sıklığını daha düşük bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda tam remisyonda olan olgular dahil edildiği için hastalık remisyon durumu GVHH ilişkisi değerlendirilmemiştir Alessandrino ve arkadaşları [101,108] HKHN yapılmış 357 MDS'li olguyu retrospektif olarak değerlendirmiş ve transfüzyon bağımlık durumunun aGVHH ile ilişkili ama kGVHH ile ilişkisiz olduğunu göstermişlerdir. Mahindra ve arkadaşları [99] ferritini yüksek olan olgularda akut ve kronik GVHH sıklığının daha düşük olduğunu söylemişlerdir. Demirin immünsupresif rolü olduğunu CD8(+) T lenfositlerin sayısını azalttığını belirtmektedirler. Wahlin ve arkadaşları da [109] farklı hematolojik hastalıklar nedeni ile HKHN yapılmış 309 olguyu değerlendirmiş ve ferritin yüksekliğinin aGVHH sıklığını artırdığını göstermişlerdir, onların çalışması da Mahindra ve arkadaşlarının [99] nakil öncesi artmış demir yükünün kGVHH sıklığını azalttığı sonucunu desteklemektedir. Wahlin ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ferritin sınırını laboratuvar normal üst sınırı olan 400 ng/mL olarak belirlemişlerdir, olguların ortanca ferritin değerini ise 1159 ng/mL olarak saptamışlardır. Organlar için toksik düzeye ulaşmayan ferritin değerine sahip olguların, yüksek ferritin grubu içinde değerlendirilmiş olması; kGVHH sıklığının göreceli olarak daha az bulunmasının sebebi olabilir diye düşünmekteyiz.

Biz çalışmamızda aGVHH organ tutulumunu ayrı ayrı olarak değerlendirdik ve nakil öncesi ferritin değeri yüksek olan olgularada akut karaciğer GVHH'nin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu gösterdik. Yayınlarda aGVHH serbest radikal aracılı doku hasarlanması ile ilişkisinden bahsedilmektedir. Nakil öncesi oluşan prooksidan durum ve reaktif oksijen radikalleri da tedavi ilişkili mortalite ve morbiditenin patogenezinde rol oynamaktadır [72,82,86,88-93]. Demir yükünün artmasına bağlı açığa çıkan serbest demir de bu olaylara katkıda bulunur. Serbest demir vücutta ilk olarak karaciğerde birikmeye başlaması GVHH'nin erken dönemde karaciğerde ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir.

Yayınlarda demir yükünün organ hasarlanması geliştirerek infeksiyonlara yatkınlık yarattığını böylece toksik ve enfeksiyöz komplikasyonların daha sık

görüldüğünü belirtilmektedir [91,138,145,177]. Yüksek ferritin seviyesi özellikle fungal infeksiyonlarla ilişkili bulunmuştur [85,124]. Demir nötrofil ve monositlerin fagositoz, kemotaksis ve bakterisidal kapasitesini azaltmakta ve NK hücreler ile makrofajların fonksiyonlarını inhibe etmektedir [70,71,138-140]. Sivgin ve arkadaşlarının [173] çalışmasında infeksiyon sıklığı ferritini yüksek olan grupta daha sık bulunmuş, infeksiyon tipi sıklıkla pnömoni iken infeksiyon ajanıda fungal etkenler olarak belirlenmiştir. Fungal pnömoni geçirenlerde ferritin ortalaması 1815ng/ml'dir. Pullarkart ve arkadaşları [101] ferritini yüksek olan olgularda kan akım infeksiyon sıklığının daha yüksek olguğunu saptamışlardır.

Bizim çalışmamızda erken dönem ve geç dönem enfeksiyon sıklığı açısından anlamlı bir farklılık çıkmamıştır, enfeksiyon etkenleri viral, bakteriyel ve fungal enfeksiyon ajanları olarak gruplandırıldığında yine anlamlı bir farklılığa rastlanamamıştır.

Türkiye'den Akı ve arkadaşlarının [174] allojenik HKHN yapılmış 97 erişkin çalışmasında olguların demir yükü prohepsidin ile değerlendirilmiş ve demir yükü fazla olan hastalarda VOH sıklığının arttığı gösterilmiştir. Talasemi hastalarında demir yükü ile karaciğer toksisitesi ve VOH sıklığı arasındaki ilişki yapılmış çalışmalarda gösterilmektedir [44]. Bizim çalışmamızda serum ferritini VOH ilişkisi incelendiğinde Pullarkart ve arkadaşlarının [101] çalışmasında olduğu gibi ferritin değerleri ile VOH sıklığı arasında anlamlı ilişki saptayamadık. Bu konuda daha geniş olgu serilerinin olduğu çalışmaların literatüre katkıda bulunacağını düşünmekteyiz.

Pullarkart ve arkadaşlarının [101] 190 olguyu içeren çalışmasında nakil sonrası ilk 100 gün içinde gerçekleşen ölümlerin yüksek ferritin grubunda 3,82 kat daha fazla görüldüğü saptanmıştır. Nakil ilişkili mortalite için demir yükünün güçlü bir belirteç olabileceği sonucuna ulaşılmıştır. Kataoka ve arkadaşları [98] 264 allojenik HKHN yapılmış hastayı geriye dönük olarak değerlendirdikleri çalışmalarında 5 yıllık sağ kalım süresinin nakil öncesi düşük ferritin düzeyine sahip olan hastalarda daha yüksek olduğunu saptamışlar ancak çoklu değişken analiz incelemelerinde bu ilişkinin anlamlı olduğunu gösterememişlerdir. Olguların beşinci yıl hastalıksız mortalite değerlendirilmesinde yüksek ferritin düzeyi ile nakile alınan hastaların oranı daha yüksek bulunmuş ve çoklu değişken analizinde de anlamlı olduğu gösterilmiştir. Mahindra ve arkadaşları [99] 253 olgu ile yaptıkları çalışmalarında nakil öncesi yüksek

ferritin düzeyi ile genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım oranlarını anlamlı olarak daha düşük bulmuşlar ve çoklu değişken analizleri ile bunu gösterebilmişlerdir.

Biz çalışmamızda nakil öncesi ferritini yüksek olan olgularda akut karaciğer GVHH´nin daha sık görüldüğünü gösterdik. Ancak aGVHH ve kGVHH görülme sıklığı arasında her iki grup arasında anlamlı bir farklılık belirleyemedik. Vücut demir yükünün genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım üzerine etkisini gösteremedik. Olgu grubumuzun küçük olması ve incelenen tüm parametreler arasında sadece bir anlamlı veri (akut karaciğer GVHH sıklığının yüksek ferritin grubunda daha sık) olması nedeni ile sağkalım değerlendirmesinde çoklu değişken analizi yapamadık.

Literatürde yapılmış olan çalışmalar daha büyük olgu serileri içermektedir. Olgu sayımızın az olması alt grup dağılımlarında istatitiksel analiz yapılmasını güçleştirmiştir. Ancak pediatrik yaş malign hastalık grubunda bu alanda yapılmış başka çalışma olmaması nedeni ile çalışmamızın literatüre katkısı olduğunu düşünmekteyiz. Bizim elde ettiğimiz veriler, demir yükünün hastaların mortalite ve sağkalımı üzerine etkisinin olmadığını göstermekteydi. Bu nedenle hematojen malignite tedavisi için HKHN yapılacak olan olgularda nakil öncesi demir düzeyini düşürmeye yönelik şelasyon tedavisi çok gerekli gibi görülmemektedir. HKHN sonrası dönemde karaciğer fonksiyon testlerini yükseltebilecek pek çok neden vardır, özellikle ferritin düzeyi yüksek olan olgularda karaciğer aGVHH'yi daha erken düşünerek immünsupresif tedavinin düzenlenmesi açısından daha uyanık olunmalıdır.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Kemik İliği Tranplantasyon Ünitesinde Ocak 2000 – Mart 2012 yılları arasında hematolojik maligniteler, MDS nedeniyle allojenik HKHN yapılmış ve izleme alınmış olan 60 olgu dahil edildi.
2. Olgu gruplarının belirlenmesinde nakil öncesi bakılmış olan ferritin ortanca değeri (1299 ng/mL) temel alındı ve hastalar buna göre 30 olguluk iki grup altında incelendi.
3. Olguların nakile girdikleri zamanda ortalama yaşı; düşük ferritin grubunda 85,43 (± 9,42) ay iken yüksek ferritin grubunda 118,56 (± 10,04) ay olarak hesaplandı. Olguların 42 (%70)´si erkek idi. Erkek olguların 19 (63,7)´u yüksek ferritin grubunda yer alırken, kızların 11 (%36,7)´i bu gruptaydı.
4. Ferritini yüksek ve düşük olan her iki grupta da 16 (%53,3) olguya ALL nedeni ile nakil yapıldığı görüldü. AML nedeni ile nakil yapılan olgu dağılımı düşük olan grupta 11 (%16,6) olgu iken yüksek olan grupta 14 (%40) olgu idi.
5. Olguların tanı aldıkları tarihten itibaren nakil yapılan zaman kadar geçen sürenin ortanca değeri;19,93 ay idi. Bu süreden daha önce nakile giren olguların ortalama ferritin değeri 1620 (± 1253,59) ng/dL, geç nakile giren olguların ortalama ferritin değeri ise 2190 (± 3552,96) ng/dL olarak hesaplandı. İki grup arasında anlamlı farklılık yoktu ($p > 0,05$).
6. Olguların 25 (%41,7)´ine birinci tam remisyonda nakil yapıldığı, 35 (%48,3)'ine ise ikinci ve daha sonraki remisyonlarında nakil yapıldığı bulundu. Ferritini yüksek olan grupta 13 (%43,3) olgunun birinci tam remisyonda, düşük ferritin grubunda ise 12 (%37) olgu birinci tam remisyonda iken nakile alındığı görüldü.
7. Olgulara kullanılan kök hücre kaynağının incelendiğinde; çevresel kan kaynaklı kök hücre 26 (%43,3), kemik iliği kaynaklı kök hücre 30 (%50) ve kordon kanı kaynaklı kök hücre 4 (%6,7) olarak saptandı.
8. Vericilerin 21 (%35)´i MSD, 6 (%10)´u MRD, 33 (%55)´i MUD idi.
9. HLA uyumu değerlendirildiğinde tam uyumlu vericiler ile bir veya daha fazla uyumsuz doku grubuna sahip vericilerin sayısı eşitti.

10. Hazırlayıcı rejimde TBI içeren 20 (%40), TBI içermeyen tedavi alan 40 (%60) olgu vardı.

11. ATG içeren GVHH profilaksisi alan 27 (%45), ATG içermeyen profilaksi alan ise 33 (%55) olgu saptandı.

12. Cinsiyet, tanı, remisyon durumu, kök hücre kaynağı, verici tipi, HLA doku grubu uyumu ve hazırlayıcı rejiminde TBI, GVHH profilaksisinde ATG tedavisi alması olarak belirlenen demografik veriler; nakil öncesi ferritin değerine göre yüksek ve düşük olarak iki grupta değerlendirildi. Hiçbir demografik verinin ferritin ile anlamlı ilişkisi saptanmadı **(p > 0,05).**

13. Düşük ferritin grubunda nötrofil engraftmanı ortalama 14,13 (± 3,85) gün iken yüksek ferritin grubunda olan olgular için ortalama süre 14,32 (±5,19) gün olarak hesaplandı. Trombosit engraftmanı düşük ferritin grubunda ortalama 18,38 (±6,77) gün iken yüksek ferritin grubunda olan olguların ortalama süresi 19,48 (±8,86) gündü. Ferritinin engraftman zamanını etkilemediği gösterildi (p > 0,05).

14. Olguların 41 (%68,3)´ü tam kimerizme sahipti. Tam kimerizme sahip olguların 24 (%80)´ü yüksek ferritin grubunda iken 17 (%56,6)'si düşük ferritin grubunda idi. Ferritinin kimerizm durumu üzerine etkisinin olmadığı görüldü (p > 0,05).

15. Olguların 8 (%13,3)´inde VOH gelişmişti. Bu olguların 5 (%16,7)'i yüksek ferritin grubunda, 3 (%10)'ü düşük ferritin grubunda yer alıyordu Tüm olguların 5 (%8,4)'inde engraftman sendromu; 9 (%15)'unda BOOP görüldü. Ferritinin; VOH, engraftman sendromu ve BOOP görülme sıklığı üzerine etkisinin olmadığı belirlendi (p > 0,05).

16. İlk 100 gün içinde görülen infeksiyonlar erken olarak kabul edildi. Olguların 38 (%63,3)'inde erken infeksiyon görülürken; düşük ve yüksek ferritin gruplarındaki olgu dağılımı eşitti.

17. Yüz günden sonra görülen infeksiyonlar geç olarak kabul edildi. Geç infeksiyon görülen olgu sayısı 22 (%44) iken yüksek ferritin grubunda 12 (%48), düşük ferritin grubunda ise 10 (%40) olgu olarak dağıldığı belirlendi. Erken ve geç infeksiyon görülme sıklığı ile ferritin düzeyi arasında anlamlı bir ilişki belirlenemedi (p > 0,05).

18. Akut deri GVHH 31 (%51,9) olguda gözlendi. Bu olguların 16 (%52)'sı yüksek ferritin grubundaydı. Ferritin yüksekliğinin akut deri GVHH görülme sıklığını etkilemediği gösterildi ($p > 0,05$).

19. Akut karaciğer GVHH değerlendirildiğinde 51 (%85) olguda karaciğer GVHH olmadığı görüldü. Olguların 9 (%15)'inde karaciğer GVHH vardı ve bunların 8 (%15)'i ferritini yüksek olan grupta yer alıyordu. Nakil öncesi ferritin değeri yüksek olan olgularda ilk 100 gün içinde anlamlı olarak karaciğer GVHH'nin daha yüksek olduğu görüldü **(p=0,011).**

20. Akut GIS GVHH, 11 (%18,3) olguda gözlendi. Bu olguların 5 (%36,6)'i yüksek ferritin grubundaydı. Ferritin yüksekliğinin akut GIS GVHH görülme sıklığını etkilemediği gösterildi ($p > 0,05$).

21. Kronik GVHH ferritin ilişkisi için 51 olgu değerlendirmeye alındı. kGVHH görülen 21 (%41,2) olgunun 10 (%47,6)'u düşük, 11(%52,4)'i yüksek ferritin grubundaydı. Ferritin yüksekliğinin kGVHH görülme sıklığını etkilemediği gösterildi ($p > 0,05$).

22. Olguların 14 (%23,3)'ünde relaps geliştiği, bu olgularında 9 (%30)'unun düşük ferritin grubunda olduğu görüldü. Relaps bölgesine göre dağılım; kemik iliği 10 (%71,4), ekstramedüller bölge 1 (%7,1) ve her ikisinin birlikte tutulumu olan 3 (%21,4) olgu olduğu görüldü. Relaps yapma durumu ve relaps bölgesi ile ferritin yüksekliği arasında anlamlı ilişki yoktu ($p > 0,05$).

23. Nakil yapılan olgulardan 30 (%50)'si hayatta idi. Nakil ilişkili mortalite %40 olarak hesaplandı.

24. Olguların 3 yıllık genel sağkalımı %50,6 ± 6,6 olarak hesaplandı. Nakil öncesi ferritin değerinin genel sağkalım üzerine etkisinin olmadığı görüldü ($p > 0,05$).

25. Olguların 3 yıllık hastalıksız sağkalım oranı %71,7 ± 6,5 olarak hesaplandı. Nakil öncesi ferritin değerinin hastalıksız sağkalım üzerine etkisinin olmadığı görüldü ($p > 0,05$).

7. ÖZET

AKUT LÖSEMİ VE MYELODİSPLASTİK SENDROM NEDENİ İLE ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILMIŞ HASTALARDA VÜCUT DEMİR YÜKÜNÜN NAKİL KOMPLİKASYONLARI İLE İLİŞKİSİ

Malign hastalıklarda, hastalığa ve verilen yoğun kemoterapiye bağlı inefektif hematopoez, demirin intestinal emiliminin artması, kan transfüzyonları ve verilen sitotoksik kemoterapi ve radyoterapinin etkisi ile demir birikimi olmaktadır. HKHN malign hematolojik hastalıkların tedavisinde küratif bir tedavi seçeneğidir. Demir yüklenmesi kök hücre nakli yapılan olgularda oldukça sık olup demirin toksik etkisi kısa ve uzun dönem relaps dışı morbitide ve mortaliteyi etkiler.

Merkezimizde nakil yapılan akut lösemi ve MDS tanılı olgularda, demir yükünün nakil sürecinde ve nakil sonrası dönemde sağkalım ve komplikasyonlar üzerine etkilerinin değerlendirilmesini amaçlayan bu çalışma ile olguların demir yükünü düşürmeye yönelik tedavi ihtiyaçlarının saptanmasına katkıda bulunmak hedeflenmektedir.

Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesinde, 2000-2012 yılları arasında nakil yapılmış 60 olgu dahil edildi. Veriler geriye dönük olarak incelendi.

Vücut demir yükünün göstergesi olarak olguların nakil öncesi ferritin değerleri kaydedildi. Ferritin ortanca değeri 1299 ng/mL olarak hesaplandı ve olgular bu değere göre iki gruba ayrıldı. Çalışmaya katılan olguların 42 (%70)'si erkekti. Düşük ferritin grubunda olguların yaş ortalaması 85,43 (±9,42) ay iken, yüksek ferritin grubunda 118,56 (±10,04) ay olarak hesaplandı. Olguların 32 (%53,3)'üne ALL, 25 (%38,4)'üne AML, 5 (%8,3)'üne MDS nedeni ile nakil yapılmıştır.

Demografik verilerde cinsiyet, tanı, hastalığın kaçıncı tam remisyonda olduğu, kök hücre kaynağı, verici tipi, HLA doku grubu uyumu ve hazırlayıcı rejimde TBI, GVHH profilaksisinde ATG tedavisi alması özelliklerine bakıldı. Bu parametrelerin hiçbirinin ferritin ile anlamlı ilişkisi saptanamadı.

Nakil komplikasyonlarının ferritin ile ilişkisini inceleyebilmek için; akut deri, karaciğer, GİS GVHH durumları irdelendi. Ferritini yüksek olan grupta anlamlı olarak akut karaciğer GVHH daha yüksek bulundu ($p < 0,011$). Engraftman sendromu, VOH, erken ve geç infeksiyon görülmesi ve BOOP oluşma sıklığı ile ferritin düzeyi arasında anlamlı bir ilişki belirlenemedi. Relasp yapma durumu ve ferritin ilişkisi değerlendirildiğinde anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Nakil yapılan olguların 30 (%50)'si yaşamına devam ediyordu. Nakil ilişkili mortalite %40 olarak hesaplandı. Olguların 3 yıllık genel sağkalımı %50,6 ± 6,6, 3 yıllık hastalıksız sağkalım oranı %71,7 ± 6,5 olarak hesaplandı. Ferritinin genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım üzerine etkisinin olmadığı gösterildi.

Hematojen malignite tedavisi için HKHN yapılacak olan olgularda nakil öncesi demir düzeyini düşürmeye yönelik şelasyon tedavisi çok gerekli gibi görülmemektedir. HKHN sonrası dönemde karaciğer fonksiyon testlerini yükseltebilecek pek çok neden vardır, özellikle ferritin düzeyi yüksek olan olgularda karaciğer aGVHH´yi daha erken düşünerek immünsupresif tedavinin düzenlenmesi açısından daha uyanık olunmalıdır.

Anahtar kelimeler: Allojenik kök hücre nakli, ferritin, greft versus host hastalığı, demir yükü, ferritin, sağkalım

8. ABSTRACT

THE RELATION OF BODY IRON LOAD AND TRANSPLANT RELATED COMPLICATIONS IN ALLOGENIC STEM CELL TRANSPLANTED PATIENTS WITH ACUTE LEUKEMIA AND MYELODYSPLASIA

Body iron accumulation increases in malignacies due to intensive chemotherapy induced ineffective erytropoesisis, increased iron absorption in intestine, blood transfusions, and the effect of cytotoxic chemotherapy and radiotherapy. HSCT is a curative therapy option in treatment of malign hematologic diseases. Iron overload is so frequent that iron toxicity has significant influence on non relapse related mortality in both short and long terms of time.

In this study we evaluated the effect of iron load on survival and complications during transplantation period and posttransplant follow up of acute leukemia and myelodysplasia patients and we aimed to contribute to determine the need to decrease iron load.

Sixty patients who had stem cell transplantation at Akdeniz University pediatric stem cell transplantation unit in 2000-2012 were enrolled into study. Data were evaluated retrospectively.

Pre-transplant serum ferritin levels were recorded as an indicator of body iron load. Mean ferritin level was 1299ng/ml, and patients were grouped into two according to this level. Forty-two patients were male (70%). In low ferritin group mean age was 85,43 (±9,42) months, whereas in high ferritin group the mean age was 118,56 (±10,04) months. The primary disease was ALL for 32 patients (53,3%), AML for 25 (38,4%) and MDS for 5 (8,3%).

Among demographic data, sex, diagnosis, the number of remission, source of stem cell, donor, HLA match, and total body irradiation in induction therapy and ATG in GvHD prophylaxis were evaluated. None of these parameters were found to be significantly related with ferritin.

In order to evaluate relation of ferritin level and transplantation complications, acute skin, liver and GIS GvHD were investigated. In high ferritin group acute GvHD was significantly higher ($p<0.011$). Engraftment syndrome, VOD, early or late

infections and BOOP frequency were not statistically significant related with ferritin levels. Also relapse rate was not found to be related with ferritin level.

Thirty patients (50%) of patients were alive and transplant related mortality was 40%. Three-year overall survival was 50,6% ± 6,6, three-year disease free survival was 71,7% ± 6,5. Ferritin levels were not found to be associated with overall survival and disease free survival.

Iron chelation therapy in stem cell transplantation candidate patients with hematologic malignancy seems to be not so necessary. There are many factors which may alter liver transaminases in post-HSCT period. Especially in patients with high ferritin levels, early immunosuppressive drug therapy should be considered in liver aGvHD.

Key words: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, ferritin, graft-versus-host disease, iron overload, survival

9. KAYNAKLAR

1. Payne KJ, Dovat S. *Ikaros and tumor suppression in acute lymphoblastic leukemia.* Crit Rev Oncog 2011; 16(1-2): 3-12.
2. John LB, Ward AC. *The Ikaros gene family: transcriptional regulators of hematopoiesis and immunity.* Mol Immunol 2011; 48(9-10): 1272-8.
3. Drexler HG, MacLeod RA, Uphoff CC. *Leukemia cell lines: in vitro models for the study of Philadelphia chromosome-positive leukemia.* Leuk Res 1999; 23(3): 207-15.
4. Knudson A. *Alfred Knudson and his two-hit hypothesis. (Interview by Ezzie Hutchinson).* Lancet Oncol 2001; 2(10): 642-5.
5. Pizzo PA, Poplack DG. *Principles and practice of pediatric oncology*. 6th ed2011, Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health; 139.
6. Arico M. *Outcome of treatment in children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia.* N Engl J Med 2000; 342(14): 998-1006.
7. Reiter A. *Chemotherapy in 998 unselected childhood acute lymphoblastic leukemia patients. Results and conclusions of the multicenter trial ALL-BFM 86.* Blood 1994; 84(9): 3122-33.
8. Pui CH, Evans WE. *Acute lymphoblastic leukemia in infants.* J Clin Oncol 1999; 17(2): 438-40.
9. Bennett JM., *Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French-American-British Cooperative Group.* Ann Intern Med 1985; 103(4): 620-5.
10. Bennett JM. *Proposal for the recognition of minimally differentiated acute myeloid leukaemia (AML-MO).* Br J Haematol 1991; 78(3): 325-9.
11. Hasle H. *A pediatric approach to the WHO classification of myelodysplastic and myeloproliferative diseases.* Leukemia 2003; 17(2): 277-82.
12. Hasle H. *Myelodysplastic syndrome, juvenile myelomonocytic leukemia, and acute myeloid leukemia associated with complete or partial monosomy 7. European Working Group on MDS in Childhood (EWOG-MDS).* Leukemia 1999; 13(3): 376-85.
13. Hasle H. *A population-based study of childhood myelodysplastic syndrome in British Columbia, Canada.* Br J Haematol 1999; 106(4): 1027-32.
14. Passmore SJ. *Paediatric myelodysplastic syndromes and juvenile myelomonocytic leukaemia in the UK: a population-based study of incidence and survival.* Br J Haematol 2003; 121(5): 758-67.
15. Sasaki H. *Myelodysplastic syndrome in childhood: a retrospective study of 189 patients in Japan.* Leukemia 2001; 15(11): 1713-20.
16. Hasle H. *Myelodysplastic and myeloproliferative disorders in children.* Curr Opin Pediatr 2007; 19(1): 1-8.
17. Woods WG. *Prospective study of 90 children requiring treatment for juvenile myelomonocytic leukemia or myelodysplastic syndrome: a report from the Children's Cancer Group.* J Clin Oncol 2002; 20(2): 434-40.
18. Kardos G. *Refractory anemia in childhood: a retrospective analysis of 67 patients with particular reference to monosomy 7.* Blood 2003; 102(6): 1997-2003.

19. Stary J, Locatelli F, Niemeyer CM. *Stem cell transplantation for aplastic anemia and myelodysplastic syndrome.* Bone Marrow Transplant 2005; 35(1): 13-6.
20. Schmitz N. Gratwohl A, Goldman JM, *Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders. Current practice in Europe in 1996 and proposals for an operational classification. Accreditation Sub-Committee of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT).* Bone Marrow Transplant 1996; 17(4): 471-7.
21. Handgretinger R, Kurtzberg J, Egeler RM. *Indications and donor selections for allogeneic stem cell transplantation in children with hematologic malignancies.* Pediatr Clin North Am 2008; 55(1): 71-96, x.
22. Goulmy E. *Mismatches of minor histocompatibility antigens between HLA-identical donors and recipients and the development of graft-versus-host disease after bone marrow transplantation.* N Engl J Med 1996; 334(5): 281-5.
23. den Haan JM. *Identification of a graft versus host disease-associated human minor histocompatibility antigen.* Science 1995; 268(5216): 1476-80.
24. Petersdorf EW. *MHC haplotype matching for unrelated hematopoietic cell transplantation.* PLoS Med 2007; 4(1): e8.
25. Castagna L, Blaise D, *[Advances in haploidentical transplantation in hematological malignancies]*. Bull Cancer 2012; 99(12): 1141-51.
26. Gurman G. *Allogeneic hematopoietic cell transplantation without myeloablative conditioning for patients with advanced hematologic malignancies.* Cytotherapy 2001; 3(4): 253-60.
27. Sheldon S, Poulton K. *HLA typing and its influence on organ transplantation.* Methods Mol Biol 2006; 333: 157-74.
28. Milford EL. *HLA molecular typing.* Curr Opin Nephrol Hypertens 1993; 2(6): 892-7.
29. Anak SS. *Pediatrik Hematoloji*. Kök Hücre Nakli Endikasyonları ed. GA. SS. Anak, Çetin M, İrken G, Kemahlı S, Öztürk G, Yesilipek MA. Ege Basım: İstanbul Medikal Yayıncılık 2011; 1: 819.
30. Couban S, Barnett M. *The source of cells for allografting.* Biol Blood Marrow Transplant 2003; 9(11): 669-73.
31. Laughlin MJ. *Umbilical cord blood for allogeneic transplantation in children and adults.* Bone Marrow Transplant 2001; 27(1): 1-6.
32. Elmaağaçlı AH. *Kemik iliği Transplantasyon*, ed. M. Özcan 2011; 1: 19.
33. Barrett AJ. *Conditioning regimens for allogeneic stem cell transplants.* Curr Opin Hematol 2000; 7(6): 339-42.
34. Barrett AJ, Savani BN. *Stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning regimens: a review of ten years experience with new transplant concepts and new therapeutic agents.* Leukemia 2006; 20(10): 1661-72.
35. Maziarz RT, SS. *Blood and Marrow Transplant Handbook Comprehensive Guide for Patient Care,*. Acute Graft-Versus-Host Disease, ed. S.S.B. Media 2011, USA: Richard T. Maziarz, Susan Slater 191.
36. Filipovich AH. *National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report.* Biol Blood Marrow Transplant 2005; 11(12): 945-56.

37. Ferrara JL. *Graft-versus-host disease.* Lancet 2009; 373(9674): 1550-61.

38. Reddy P. *A crucial role for antigen-presenting cells and alloantigen expression in graft-versus-leukemia responses.* Nat Med 2005; 11(11): 1244-9.

39. Reddy P, Ferrara JL. *Immunobiology of acute graft-versus-host disease.* Blood Rev 2003; 17(4): 187-94.

40. Hill GR, Ferrara JL. *The primacy of the gastrointestinal tract as a target organ of acute graft-versus-host disease: rationale for the use of cytokine shields in allogeneic bone marrow transplantation.* Blood 2000; 95(9): 2754-9.

41. Cohen JL, Boyer D. *The role of CD4+CD25hi regulatory T cells in the physiopathogeny of graft-versus-host disease.* Curr Opin Immunol 2006; 18(5): 580-5.

42. Lin MT. *Relation of an interleukin-10 promoter polymorphism to graft-versus-host disease and survival after hematopoietic-cell transplantation.* N Engl J Med 2003; 349(23): 2201-10.

43. Barbaric D. *Detection of WT1-specific T cells in paediatric acute lymphoblastic leukaemia patients in first remission.* Br J Haematol 2008; 141(2): 271-3.

44. Jastaniah W. *Transfusional iron burden and liver toxicity after bone marrow transplantation for acute myelogenous leukemia and hemoglobinopathies.* Pediatr Blood Cancer 2008; 50(2): 319-24.

45. Maziarz RT. SS. *Blood and Marrow Transplant Handbook Comprehensive Guide for Patient Care,*. Acute Graft-Versus-Host Disease, ed. S.S.B. Media 2011, USA, Richard T. Maziarz, Susan Slater.

46. Evans G, Del-Pizzo J. *`Look, hear, upon this picture': a survey of academic users of the Sound and Moving Image Collection of the National Library of Wales.* Journal of Librarianship & Information Science 1999; 31(3): 152-67.

47. Via CS. *Kinetics of T cell activation in acute and chronic forms of murine graft-versus-host disease.* J Immunol 1991; 146(8): 2603-9.

48. Allen RD, Staley TA, Sidman CL. *Differential cytokine expression in acute and chronic murine graft-versus-host-disease.* Eur J Immunol 1993; 23(2): 333-7.

49. Rus V. *Kinetics of Th1 and Th2 cytokine production during the early course of acute and chronic murine graft-versus-host disease. Regulatory role of donor CD8+ T cells.* J Immunol 1995; 155(5): 2396-406.

50. Doutrelepont JM. *Hyper IgE in stimulatory graft-versus-host disease: role of interleukin-4.* Clin Exp Immunol 1991; 83(1): 133-6.

51. Morris SC. *Autoantibodies in chronic graft versus host result from cognate T-B interactions.* J Exp Med 1990; 171(2): 503-17.

52. Morris SC. *Allotype-specific immunoregulation of autoantibody production by host B cells in chronic graft-versus host disease.* J Immunol 1990; 144(3): 916-22.

53. Parkman R. *Clonal analysis of murine graft-vs-host disease. I. Phenotypic and functional analysis of T lymphocyte clones.* J Immunol 1986; 136(10): 3543-8.

54. Parkman R. *Chronic graft-versus-host disease.* Curr Opin Hematol 1998; 5(1): 22-5.

55. Shulman HM. *Chronic graft-versus-host syndrome in man. A long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients.* Am J Med 1980; 69(2): 204-17.

56. Akpek G. *Performance of a new clinical grading system for chronic graft-versus-host disease: a multicenter study.* Blood 2003; 102(3): 802-9.

57. Akpek G. *Development of a prognostic model for grading chronic graft-versus-host disease.* Blood 2001; 97(5): 1219-26.

58. Shulman HM. *Histopathologic diagnosis of chronic graft-versus-host disease: National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: II. Pathology Working Group Report.* Biol Blood Marrow Transplant 2006; 12(1): 31-47.

59. Papanikolaou G, Pantopoulos K. *Iron metabolism and toxicity.* Toxicol Appl Pharmacol 2005; 202(2): 199-211.

60. Andrews NC. *Disorders of iron metabolism.* N Engl J Med 1999; 341(26): 1986-95.

61. Ganz T. *Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation.* Blood 2003; 102(3): 783-8.

62. Kontoghiorghes GJ. *Transfusional iron overload and chelation therapy with deferoxamine and deferiprone (L1).* Transfus Sci 2000; 23(3): 211-23.

63. Olivieri NF, Brittenham GM. *Iron-chelating therapy and the treatment of thalassemia.* Blood 1997; 89(3): 739-61.

64. Modell B, Khan M, Darlison M. *Survival in beta-thalassaemia major in the UK: data from the UK Thalassaemia Register.* Lancet 2000; 355(9220): 2051-2.

65. Esposito BP. *Labile plasma iron in iron overload: redox activity and susceptibility to chelation.* Blood 2003; 102(7): 2670-7.

66. Marx JJ. *Iron and infection: competition between host and microbes for a precious element.* Best Pract Res Clin Haematol 2002; 15(2): 411-26.

67. McKay PJ. *Iron overload and liver dysfunction after allogeneic or autologous bone marrow transplantation.* Bone Marrow Transplant 1996; 17(1): 63-6.

68. McCord JM. *Iron, free radicals, and oxidative injury.* Semin Hematol 1998; 35(1): 5-12.

69. Weiss G, Bogdan C, Hentze MW. *Pathways for the regulation of macrophage iron metabolism by the anti-inflammatory cytokines IL-4 and IL-13.* J Immunol 1997; 158(1): 420-5.

70. Hentze MW, Muckenthaler MU, Andrews NC. *Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism.* Cell 2004; 117(3): 285-97.

71. S.E., O.S.H.N.G.D.G.D.L.A.T.F.D.E.L., *Nathan and Oski's Hematology of İnfancy and Childhood*. 7 th ed. Disorders of İron Metabolism and Sideroblastic Anemia ed. S.H.e. all 2009, Canada Elsevier 30-31.

72. S.E., O.S.H.N.G.D.G.D.L.A.T.F.D.E.L., *Nathan and Oski's Hematology of İnfancy and Childhood*. 7 th ed. Disorders of İron Metabolism and Sideroblastic Anemia ed. S.H.e. all 2009, Canada Elsevier 38.

73. Nathan PC, Wasilewski-Masker K, Janzen LA, *Long-term outcomes in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia.* Hematol Oncol Clin North Am 2009; 23(5): 1065-82, vi-vii.

74. Vermylen C. *What is new in iron overload?* Eur J Pediatr 2008; 167(4): 377-81.

75. Michon J. *Incidence of anemia in pediatric cancer patients in Europe: results of a large, international survey.* Med Pediatr Oncol 2002; 39(4): 448-50.

76. Paananen P. *Evaluation of the effects of different transfusion trigger levels during the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia.* J Pediatr Hematol Oncol 2009; 31(10): 745-9.

77. Halonen P. *Iron overload in children who are treated for acute lymphoblastic leukemia estimated by liver siderosis and serum iron parameters.* Pediatrics 2003; 111(1): 91-6.

78. Lutz K. *Myocardial iron overload in transfusion-dependent pediatric patients with acute leukemia.* Pediatr Blood Cancer 2008; 51(5): 691-3.

79. Strasser SI. *Iron overload in bone marrow transplant recipients.* Bone Marrow Transplant 1998; 22(2): 167-73.

80. Lakhal S. *Regulation of growth differentiation factor 15 expression by intracellular iron.* Blood 2009; 113(7): 1555-63.

81. Tanno T. *High levels of GDF15 in thalassemia suppress expression of the iron regulatory protein hepcidin.* Nat Med 2007; 13(9): 1096-101.

82. Evens AM, Mehta J, Gordon LI. *Rust and corrosion in hematopoietic stem cell transplantation: the problem of iron and oxidative stress.* Bone Marrow Transplant 2004; 34(7): 561-71.

83. Gordon LI. *Sequential changes in serum iron and ferritin in patients undergoing high-dose chemotherapy and radiation with autologous bone marrow transplantation: possible implications for treatment related toxicity.* Free Radic Biol Med 1995; 18(3): 383-9.

84. van Kraaij MG. *Early infections in adults undergoing matched related and matched unrelated/mismatched donor stem cell transplantation: a comparison of incidence.* Bone Marrow Transplant 2002; 30(5): 303-9.

85. Durken M. *Nontransferrin-bound iron in serum of patients receiving bone marrow transplants.* Free Radic Biol Med 1997; 22(7): 1159-63.

86. Sahlstedt L. *Non-transferrin-bound iron during allogeneic stem cell transplantation.* Br J Haematol 2001; 113(3): 836-8.

87. Butt NM, Clark RE, *Autografting as a risk factor for persisting iron overload in long-term survivors of acute myeloid leukaemia.* Bone Marrow Transplant 2003; 32(9): 909-13.

88. Altes A. *Iron overload might increase transplant-related mortality in haematopoietic stem cell transplantation.* Bone Marrow Transplant 2002; 29(12): 987-9.

89. Harrison P. *Role of non-transferrin bound iron in iron overload and liver dysfunction in long term survivors of acute leukaemia and bone marrow transplantation.* J Clin Pathol 1996; 49(10): 853-6.

90. Cetin T. *Oxidative stress in patients undergoing high-dose chemotherapy plus peripheral blood stem cell transplantation.* Biol Trace Elem Res 2004; 97(3): 237-47.

91. Reichard P, Ehrenberg A. *Ribonucleotide reductase--a radical enzyme.* Science 1983; 221(4610): 514-9.

92. Cazzola M. *Manipulations of cellular iron metabolism for modulating normal and malignant cell proliferation: achievements and prospects.* Blood 1990; 75(10): 1903-19.

93. Halliwell B. *Oxygen and nitrogen are pro-carcinogens. Damage to DNA by reactive oxygen, chlorine and nitrogen species: measurement, mechanism and the effects of nutrition.* Mutat Res 1999; 443(1-2): 37-52.

94. Hershko C. *Mechanism of iron toxicity and its possible role in red cell membrane damage.* Semin Hematol 1989; 26(4): 277-85.

95. Parkkinen J. *Effect of repeated apotransferrin administrations on serum iron parameters in patients undergoing myeloablative conditioning and allogeneic stem cell transplantation.* Br J Haematol 2006; 135(2): 228-34.

96. Clemens MR. *Decreased essential antioxidants and increased lipid hydroperoxides following high-dose radiochemotherapy.* Free Radic Res Commun 1989; 7(3-6): 227-32.

97. de Witte T. *The role of iron in patients after bone marrow transplantation.* Blood Rev 2008; 22(2): 22-8.

98. Kataoka K. *Influence of pretransplantation serum ferritin on nonrelapse mortality after myeloablative and nonmyeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.* Biol Blood Marrow Transplant 2009; 15(2): 195-204.

99. Mahindra A. *Elevated pretransplant ferritin is associated with a lower incidence of chronic graft-versus-host disease and inferior survival after myeloablative allogeneic haematopoietic stem cell transplantation.* Br J Haematol 2009; 146(3): 310-6.

100. Platzbecker U. *Red blood cell transfusion dependence and outcome after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation in patients with de novo myelodysplastic syndrome (MDS).* Biol Blood Marrow Transplant 2008; 14(11): 1217-25.

101. Pullarkat V. *Iron overload adversely affects outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation.* Bone Marrow Transplant 2008; 42(12): 799-805.

102. Storey JA. *The transplant iron score as a predictor of stem cell transplant survival.* J Hematol Oncol 2009; 2: 44.

103. Chow JK. *Increased serum iron levels and infectious complications after liver transplantation.* Clin Infect Dis 2010; 51(3): 16-23.

104. Sucak GT. *Iron overload: predictor of adverse outcome in hematopoietic stem cell transplantation.* Transplant Proc 2010; 42(5): 1841-8.

105. Ozyilmaz E. *Risk factors for fungal pulmonary infections in hematopoietic stem cell transplantation recipients: the role of iron overload.* Bone Marrow Transplant 2010; 45(10): 1528-33.

106. Kontoyiannis DP. *Increased bone marrow iron stores is an independent risk factor for invasive aspergillosis in patients with high-risk hematologic malignancies and recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.* Cancer 2007; 110(6): 1303-6.

107. Tachibana T. *Pretransplant serum ferritin is associated with bloodstream infections within 100 days of allogeneic stem cell transplantation for myeloid malignancies.* Int J Hematol 2011; 93(3): 368-74.

108. Alessandrino EP. *Prognostic impact of pre-transplantation transfusion history and secondary iron overload in patients with myelodysplastic syndrome undergoing allogeneic stem cell transplantation: a GITMO study.* Haematologica 2010; 95(3): 476-84.

109. Wahlin A. *Hyperferritinemia is associated with low incidence of graft versus host disease, high relapse rate, and impaired survival in patients with blood disorders receiving allogeneic hematopoietic stem cell grafts.* Med Oncol 2011; 28(2): 552-8.

110. Lucarelli G. *Fate of iron stores in thalassaemia after bone-marrow transplantation.* Lancet 1993; 342(8884): 1388-91.

111. Angelucci E. *Phlebotomy to reduce iron overload in patients cured of thalassemia by bone marrow transplantation. Italian Cooperative Group for Phlebotomy Treatment of Transplanted Thalassemia Patients.* Blood 1997; 90(3): 994-8.

112. Lucarelli G. *Bone marrow transplantation in patients with thalassemia.* N Engl J Med 1990; 322(7): 417-21.

113. Lucarelli G. *Marrow transplantation in patients with thalassemia responsive to iron chelation therapy.* N Engl J Med 1993; 329(12): 840-4.

114. Lucarelli G. *Marrow transplantation for patients with thalassemia: results in class 3 patients.* Blood 1996; 87(5): 2082-8.

115. Armand P. *Prognostic impact of elevated pretransplantation serum ferritin in patients undergoing myeloablative stem cell transplantation.* Blood 2007; 109(10): 4586-8.

116. Lee JW. *Effect of iron overload and iron-chelating therapy on allogeneic hematopoietic SCT in children.* Bone Marrow Transplant 2009; 44(12): 793-7.

117. Kim YR. *Transfusion-associated iron overload as an adverse risk factor for transplantation outcome in patients undergoing reduced-intensity stem cell transplantation for myeloid malignancies.* Acta Haematol 2008; 120(3): 182-9.

118. Lim ZY. *Impact of pre-transplant serum ferritin on outcomes of patients with myelodysplastic syndromes or secondary acute myeloid leukaemia receiving reduced intensity conditioning allogeneic haematopoietic stem cell transplantation.* Leuk Res 2010; 34(6): 723-7.

119. Bazuaye GN. *Prognostic impact of iron parameters in patients undergoing allo-SCT.* Bone Marrow Transplant 2012; 47(1): 60-4.

120. Majhail NS, Lazarus HM, Burns LJ. *Iron overload in hematopoietic cell transplantation.* Bone Marrow Transplant 2008; 41(12): 997-1003.

121. Altes A. *Frequent severe liver iron overload after stem cell transplantation and its possible association with invasive aspergillosis.* Bone Marrow Transplant 2004; 34(6): 505-9.

122. Maradei SC. *Serum ferritin as risk factor for sinusoidal obstruction syndrome of the liver in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation.* Blood 2009; 114(6): 1270-5.

123. Lee SH. *Hepatic veno-occlusive disease in children after hematopoietic stem cell transplantation: incidence, risk factors, and outcome.* Bone Marrow Transplant 2010; 45(8): 1287-93.

124. Armand P. *Iron overload in patients with acute leukemia or MDS undergoing myeloablative stem cell transplantation.* Biol Blood Marrow Transplant 2011; 17(6): 852-60.

125. Carmine TC. *Presence of iron catalytic for free radical reactions in patients undergoing chemotherapy: implications for therapeutic management.* Cancer Lett 1995; 94(2): 219-26.

126. Kontoghiorghes GJ, Weinberg ED. *Iron: mammalian defense systems, mechanisms of disease, and chelation therapy approaches.* Blood Rev 1995; 9(1): 33-45.

127. Iglesias-Osma C. *Iron metabolism and fungal infections in patients with haematological malignancies.* J Clin Pathol 1995; 48(3): 223-5.

128. Autenrieth I. Hantke K, Heesemann J. *Immunosuppression of the host and delivery of iron to the pathogen: a possible dual role of siderophores in the pathogenesis of microbial infections?* Med Microbiol Immunol 1991; 180(3): 135-41.

129. Schaible UE, Kaufmann SH. *Iron and microbial infection.* Nat Rev Microbiol 2004; 2(12): 946-53.

130. Hunter RL. *Transferrin in disease II: defects in the regulation of transferrin saturation with iron contribute to susceptibility to infection.* Am J Clin Pathol 1984; 81(6): 748-53.

131. von Bonsdorff L. *Apotransferrin administration prevents growth of Staphylococcus epidermidis in serum of stem cell transplant patients by binding of free iron.* FEMS Immunol Med Microbiol 2003; 37(1): 45-51.

132. Gaziev D. *Mucormycosis after bone marrow transplantation: report of four cases in thalassemia and review of the literature.* Bone Marrow Transplant 1996; 17(3): 409-14.

133. Barton JC. *Vibrio vulnificus infection in a hemodialysis patient receiving intravenous iron therapy.* Clin Infect Dis 2003; 37(5): 63-7.

134. Lee AC. *Listeria septicemia complicating bone marrow transplantation for Diamond-Blackfan syndrome.* Pediatr Hematol Oncol 1995; 12(3): 295-9.

135. Blei F, Puder DR. *Yersinia enterocolitica bacteremia in a chronically transfused patient with sickle cell anemia. Case report and review of the literature.* Am J Pediatr Hematol Oncol 1993; 15(4): 430-4.

136. Miceli MH. *Iron overload is a major risk factor for severe infection after autologous stem cell transplantation: a study of 367 myeloma patients.* Bone Marrow Transplant 2006; 37(9): 857-64.

137. Altes A. *Early clinical impact of iron overload in stem cell transplantation. A prospective study.* Ann Hematol 2007; 86(6): 443-7.

138. Altes A. *[Iron deficiency and iron overload in an adult population in Catalonia, Spain].* Med Clin (Barc) 2004; 123(4): 131-3.

139. Tomas JF. *Long-term liver dysfunction after allogeneic bone marrow transplantation: clinical features and course in 61 patients.* Bone Marrow Transplant 2000; 26(6): 649-55.

140. Angelucci E. *Effects of iron overload and hepatitis C virus positivity in determining progression of liver fibrosis in thalassemia following bone marrow transplantation.* Blood 2002; 100(1): 17-21.

141. Iqbal M. *Laparoscopic liver biopsy to evaluate hepatic dysfunction in patients with hematologic malignancies: a useful tool to effect changes in management.* Bone Marrow Transplant 1996; 17(4): 655-62.

142. Bonkovsky HL. *Iron as a comorbid factor in chronic viral hepatitis.* Am J Gastroenterol 2002; 97(1): 1-4.

143. Rubin RB. *Iron and chronic viral hepatitis: emerging evidence for an important interaction.* Dig Dis 1995; 13(4): 223-38.

144. Distante S. *Raised serum ferritin predicts non-response to interferon and ribavirin treatment in patients with chronic hepatitis C infection.* Liver 2002; 22(3): 269-75.

145. Morado M. *BMT: Serum Ferritin as Risk Factor for Veno-occlusive Disease of the Liver. Prospective Cohort Study.* Hematology 2000; 4(6): 505-12.

146. Lee JL. *Veno-occlusive disease of the liver after busulfan, melphalan, and thiotepa conditioning therapy: incidence, risk factors, and outcome.* Biol Blood Marrow Transplant 1999; 5(5): 306-15.

147. Litzow MR. *Comparison of outcome following allogeneic bone marrow transplantation with cyclophosphamide-total body irradiation versus busulphan-cyclophosphamide conditioning regimens for acute myelogenous leukaemia in first remission.* Br J Haematol 2002; 119(4): 1115-24.

148. Azar N. *Liver dysfunction in allogeneic bone marrow transplantation recipients.* Transplantation 1996; 62(1): 56-61.

149. Kantrow SP. *Idiopathic pneumonia syndrome: changing spectrum of lung injury after marrow transplantation.* Transplantation 1997; 63(8): 1079-86.

150. Crawford SW, Hackman RC. *Clinical course of idiopathic pneumonia after bone marrow transplantation.* Am Rev Respir Dis 1993; 147(6 Pt 1): 1393-400.

151. Fukuda T. *Risks and outcomes of idiopathic pneumonia syndrome after nonmyeloablative and conventional conditioning regimens for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.* Blood 2003; 102(8): 2777-85.

152. Wong R. *Idiopathic pneumonia syndrome after high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation for high-risk breast cancer.* Bone Marrow Transplant 2003; 31(12): 1157-63.

153. Clark JG. *NHLBI workshop summary. Idiopathic pneumonia syndrome after bone marrow transplantation.* Am Rev Respir Dis 1993; 147(6 Pt 1): 1601-6.

154. Balla J. *Endothelial-cell heme uptake from heme proteins: induction of sensitization and desensitization to oxidant damage.* Proc Natl Acad Sci USA 1993; 90(20): 9285-9.

155. Crouch E. *Pathobiology of pulmonary fibrosis.* Am J Physiol 1990; 259(4 Pt 1): 159-84.

156. Adams JM. *Early trauma polymorphonuclear neutrophil responses to chemokines are associated with development of sepsis, pneumonia, and organ failure.* J Trauma 2001; 51(3): 452-6; discussion 456-7.

157. Kuwano K. *Oxidative stress in lung epithelial cells from patients with idiopathic interstitial pneumonias.* Eur Respir J 2003; 21(2): 232-40.

158. Kuwano K. *Mitochondria-mediated apoptosis of lung epithelial cells in idiopathic interstitial pneumonias.* Lab Invest 2002; 82(12): 1695-706.

159. Clark JG. *Idiopathic pneumonia after bone marrow transplantation: cytokine activation and lipopolysaccharide amplification in the bronchoalveolar compartment.* Crit Care Med 1999; 27(9): 1800-6.

160. Panoskaltsis-Mortari A. *The critical early proinflammatory events associated with idiopathic pneumonia syndrome in irradiated murine allogeneic recipients are due to donor T cell infusion and potentiated by cyclophosphamide.* J Clin Invest 1997; 100(5): 1015-27.

161. Hildebrandt GC. *A critical role for CCR2/MCP-1 interactions in the development of idiopathic pneumonia syndrome after allogeneic bone marrow transplantation.* Blood 2004; 103(6): 2417-26.

162. Epperly MW. *Manganese [correction of Magnesium] superoxide dismutase (MnSOD) plasmid/liposome pulmonary radioprotective gene therapy: modulation of irradiation-*

induced mRNA for IL-I, TNF-alpha, and TGF-beta correlates with delay of organizing alveolitis/fibrosis. Biol Blood Marrow Transplant 1999; 5(4): 204-14.

163. Strieter RM, Kunkel SL. *Acute lung injury: the role of cytokines in the elicitation of neutrophils.* J Investig Med 1994; 42(4): 640-51.

164. Yada S. *The role of p53 and Fas in a model of acute murine graft-versus-host disease.* J Immunol 2005; 174(3): 1291-7.

165. Murai M. *Active participation of CCR5(+)CD8(+) T lymphocytes in the pathogenesis of liver injury in graft-versus-host disease.* J Clin Invest 1999; 104(1): 49-57.

166. Miwa K. *Therapeutic effect of an anti-Fas ligand mAb on lethal graft-versus-host disease.* Int Immunol 1999; 11(6): 925-31.

167. Bair S. *Transplantation of allogeneic T cells alters iron homeostasis in NOD/SCID mice.* Blood 2009; 113(8): 1841-4.

168. Lesnikov VA. *Prevention of Fas-mediated hepatic failure by transferrin.* Lab Invest 2004; 84(3): 342-52.

169. Maertens J. *Mucormycosis in allogeneic bone marrow transplant recipients: report of five cases and review of the role of iron overload in the pathogenesis.* Bone Marrow Transplant 1999; 24(3): 307-12.

170. Mahindra A. *Elevated ferritin is associated with relapse after autologous hematopoietic stem cell transplantation for lymphoma.* Biol Blood Marrow Transplant 2008; 14(11): 1239-44.

171. Majhail NS. *High prevalence of iron overload in adult allogeneic hematopoietic cell transplant survivors.* Biol Blood Marrow Transplant 2008; 14(7): 790-4.

172. Sivgin S. *Pretransplant iron overload may be associated with increased risk of invasive fungal pneumonia (IFP) in patients that underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (alloHSCT).* Transfus Apher Sci 2013; 48(1): 103-8.

173. Sivgin S. *Pretransplant serum ferritin level may be a predictive marker for outcomes in patients having undergone allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.* Neoplasma 2012; 59(2): 183-90.

174. Aki SZ. *Impact of prohepcidin levels and iron parameters on early post-transplantation toxicities.* Hematology 2011; 16(5): 284-90.