



TC  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**OTOLOG HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN  
HASTALARDA BT/ PET-BT İLE SARKOPENİ VARLIĞININ  
DEĞERLENDİRİLMESİ VE PROGNOSTİK ÖNEMİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Muharrem COŞKUNPINAR**

UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA  
2023

TC  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

OTOLOG HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN  
HASTALARDA BT/ PET-BT İLE SARKOPENİ VARLIĞININ  
DEĞERLENDİRİLMESİ VE PROGNOSTİK ÖNEMİNİN  
ARAŞTIRILMASI

**Dr. Muharrem COŞKUNPINAR**

UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır

**Tez Danışmanı**  
Doç. Dr. Serkan AKIN

ANKARA  
2023

## TEŞEKKÜR

Tezimin tüm aşamalarında hiçbir zaman desteğini, değerli görüş ve önerilerini esirgemeyen tez danışmanım sayın Doç. Dr. Serkan Akın'a,

Abdomen BT ve PET-BT ölçümlerinde verdikleri destek için Radyoloji Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Mehmet Ruhi Onur, Dr. Ahmet Yasir Altunbulak, Dr. Yakup Özbay ve Nükleer Tıp Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Ömer Uğur ve Dr. Mehmet Emin Mavi'ye,

Hasta verilerinin tamamlanmasında verdiği destek için Onkoloji Nakil Birimi'nden Hemşire Hatice Yılmaz'a,

Eğitim hayatımın başından bugüne kadar uzanan süreçte üzerimde emeği olan tüm öğretmenlerime, Ankara Tıp'ın saygıdeğer hocalarına, İç Hastalıkları eğitimim boyunca sağladıkları katkılar için Hacettepe İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın saygıdeğer hocalarına,

Ankara Tıp sıralarından bugüne omuz omuza yürüdüğümüz dostum Dr. Uğur Özberk'e,

Bana küçük yaştan okuma ve öğrenme aşkını aşılayan, azmine her daim hayran olduğum annem Seval Coşkunpınar'a, bana çalışkan olmayı öğreten, kendime her zaman örnek aldığım babam Ercan Coşkunpınar'a, uzakta da olsa hep yanımda hissettiren ablam Nezire Coşkunpınar Öz'e,

Her türlü zorluğu birlikte aştığımız, desteği ile bana her daim güç veren, hayat arkadaşım olmasından dolayı kendimi hep şanslı hissettiğim eşim Dr. Melike Törüyenler Coşkunpınar'a ve 6 ay önce gelerek dünyamıza anlam katan oğlum Uraz Coşkunpınar'a,

İçtenlikle teşekkür ederim...

**Dr. Muharrem COŞKUNPINAR**

**ANKARA, 2023**

## ÖZET

**Coşkunpınar M. Otolog Hematopoietik Kök Hücre Nakli Yapılan Hastalarda BT/PET-BT İle Sarkopeni Varlığının Değerlendirilmesi ve Prognostik Öneminin Araştırılması, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara, 2023.** Bu çalışmada otolog nakil yapılan hematolojik veya solid tümörü bulunan hastalarda nakil öncesi çekilmiş abdomen bilgisayarlı tomografi/ pozitron emisyon tomografi ile sarkopeni sıklığına bakılması ve sarkopeni bulunmasının prognoz ile ilişkisinin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlandı. Kriterlere uygun 139 hasta çalışmaya dahil edildi. 121 hasta (%87,1) hematolojik, 18 hasta (% 12,9) solid maligniteye sahipti. 101 hasta (% 72,7) tanı anında ileri evrede iken, 38 hasta (% 27,3) erken evrede idi. Tanı anında ileri evre kanser varlığının sarkopeni gelişme riskini artırdığı ( HR: 2,374 , %95 GA: 1,374-4,103, p=0,002 ), vücut kitle indeksinde artışın sarkopeniye karşı koruyucu olduğu ( HR: 0,934, %95 GA: 0,889-0,980, p=0,006 ) bulundu. Nakil öncesi sarkopeni varlığının tüm kohortta genel sağkalım ile ilişkisi bulunamadı (p= 0,139) ; ancak erkek hastalarda nakil öncesi sarkopeni varlığı (HR: 1,971 , %95 GA: 1,022- 3,802, p=0,043) daha kısa genel sağkalım ile ilişkili bulundu. Tüm kohortta nakil öncesi sarkopeni ( HR: 1,848 , %95 GA:1,127-3,029, p=0,015), solid tümör varlığı ( HR: 2,732, %95 GA: 1,434-5,205, p=0,002) ve izlemde yoğun bakım ünitesinde yatış öyküsünün ( HR: 2,457 , %95 GA: 1,446-4,175, p=0,001) daha kısa progresyonsuz sağkalım ile ilişkili olduğu bulundu. Solid tümör, nakil öncesi yüksek prokalsitonin, düşük albümin, yatışta nötropenik ateş ve izlemde yoğun bakım yatış öyküsünün daha kısa genel sağkalım ile ilişkili olduğu bulundu . Nakil öncesi sarkopeni ( HR: 2,888, %95 GA: 1,071- 7,888, p=0,036) ve hipoalbumineminin ( HR: 3,093, %95 GA: 1,302-7,348, p=0,011) septik şok ilişkili ölüm riskini artırdığı görüldü. Bu çalışma sarkopeninin prognoza etkisinin araştırıldığı otolog nakil yapılmış solid tümörlü hastaları da içeren ilk çalışmadır. Özetle otolog nakil öncesi sarkopeni progresyonsuz sağkalımı kısaltan, septik şok ile ilişkili ölüm riskini artıran, prognoza etki eden önemli bir faktördür. Nakil öncesi yapılan görüntülemelerde sarkopeni varlığının değerlendirilmesi klinik karar verme ve nakil prognozunu öngörmede yardımcı olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Otolog, Hematopoietik Kök Hücre Nakli, Sarkopeni, Solid Tümör, Hematolojik Malignite

## ABSTRACT

**Coşkunpınar M. Evaluation of the Presence of Sarcopenia with CT/PET-CT and Investigation of its Prognostic Importance in Patients Undergoing Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Hacettepe University Faculty Of Medicine, Thesis of Specialization in Internal Medicine, Ankara, 2023.** In this study, it was aimed to evaluate the frequency of sarcopenia by abdominal computed tomography/positron emission tomography taken before transplantation in patients with hematological or solid tumors who underwent autologous transplantation and to evaluate retrospectively the relationship between sarcopenia and prognosis. 139 patients who met the criteria were included in the study. 121 patients (87,1%) had hematological and 18 (12,9%) solid malignancies. While 101 patients (72,7%) were in the advanced stage at the time of diagnosis, 38 patients (27,3%) were in the early stage. It was found that the presence of advanced cancer at the time of diagnosis increases the risk of developing sarcopenia (HR: 2,374, 95% CI: 1,374-4,103, p=0,002), and a rise in body mass index was protective against sarcopenia (HR: 0,934, 95% CI: 0,889-0,980, p =0,006). Presence of sarcopenia before transplantation was not associated with overall survival in the entire cohort (p=0,139); however, the presence of sarcopenia before transplantation was associated with shorter overall survival in male patients ( HR: 1,971, 95% CI: 1,022-3,802, p=0,043 ). Pre-transplantation sarcopenia (HR: 1,848, 95% CI: 1,127-3,029, p=0,015), presence of solid tumors ( HR: 2,732, 95% CI: 1,434-5,205, p=0,002 ) and a history of intensive care unit stay at follow-up ( HR: 2,457, 95% CI: 1,446-4,175, p=0,001 ) in the entire cohort was found to be associated with shorter progression-free survival. It was found that solid tumor, high procalcitonin and low albumin before transplantation, neutropenic fever on hospital stay and a history of intensive care hospitalization were associated with shorter overall survival. Pre-transplant sarcopenia (HR: 2,888, 95% CI: 1,071- 7,888, p=0,036) and hypoalbuminemia (HR: 3,093, 95% CI: 1,302-7,348, p=0,011) were discovered to increase the risk of septic shock-related death. This is the first study in which the effect of sarcopenia on prognosis was investigated, including patients with solid tumors who underwent autologous transplantation. In conclusion, sarcopenia prior to autologous transplantation is a significant factor that shortens progression-free survival, raises the risk of septic shock-related death and affects prognosis. Sarcopenia assessment during pre-transplant imaging may support clinical judgment and predict the prognosis of the transplant.

**Keywords:** Autologous, Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Sarcopenia, Solid Tumor, Hematological Malignancy

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER .....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vi
ŞEKİLLER.....	ix
TABLOLAR .....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. Hematopoietik Kök Hücre Nakli.....	2
2.2. Otolog Hematopoietik Kök Hücre Nakli.....	3
2.2.1. Otolog Hematopoietik Kök Hücre Nakli Endikasyonları.....	4
2.2.2. Hematopoietik Kök Hücre Kaynakları .....	4
2.2.3. Otolog Hematopoietik Kök Hücre Nakli Prosedürü.....	5
2.2.4. Engraftman.....	7
2.2.5. Otolog Hematopoietik Kök Hücre Nakli Komplikasyonları .....	7
2.3. Sarkopeni .....	11
2.3.1. Sarkopeni Tanımı.....	11
2.3.2. Sarkopeni Tanı ve Evrelemesi .....	12
2.4. Hematopoietik Kök Hücre Nakli ve Sarkopeni İlişkisi.....	14
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	16
3.1. Araştırmanın Tipi, Yeri ve Araştırma Grubu .....	16

3.2. Araştırmanın Veri Toplama Araçları.....	16
3.3. Bilgisayarlı Tomografi Görüntülerinin Analizi.....	17
3.4. Bilgisayarlı Tomografi ve PET-BT Sonuçları ile Sarkopeninin Tanımlanması .....	17
3.5. PET-BT Görüntülerinin Analizi.....	19
3.6. İstatistiksel Analiz .....	21
3.7 . Araştırmanın Etik Yönü .....	22
4. BULGULAR.....	23
4.1. Otolog HKHN Yapılan Hastaların Nakil Öncesi Demografik Özellikleri.....	23
4.2. HKHN Öncesi Sarkopeni Varlığı İle Demografik Özelliklerin İlişkisi .....	25
4.3. HKHN Öncesi Sarkopeni Varlığı İle Kan Biyokimya Sonuçları İlişkisi .....	29
4.4. Radyolojik Ölçümler .....	30
4.4.1. BT ve PET-BT Ölçümleri İle HKHN Öncesi Sarkopeni Varlığı Arasındaki İlişki .....	30
4.4.2. Nakil Öncesi ve Nakil Sonrası Abdomen BT/ PET-BT Ölçümlerinin Karşılaştırılması.....	34
4.5. Nakil Öncesi Sarkopeni Varlığı İle Nakil Sonrası Gelişen Olayların İlişkisi .	35
4.6. Sağkalım Analizleri .....	37
4.6.1. COX Regresyon Analizleri.....	46
5. TARTIŞMA .....	51
6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....	61
7. KAYNAKLAR .....	63
8. EKLER.....	71

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>%</b>	: Yüzde
<b>ABH</b>	: Akut Böbrek Hasarı
<b>AKŞ</b>	: Açlık kan şekeri
<b>AML</b>	: Akut Myeloid Lösemi
<b>BİA</b>	: Biyoelektriksel İmpedans Analiz
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı tomografi
<b>BUN</b>	: Kan üre azotu
<b>CMV</b>	: Sitomegalovirüs
<b>CR</b>	: Tam yanıt
<b>CRP</b>	: C-Reaktif Protein
<b>CXCR4</b>	: Kemokin reseptör tip-4
<b>CAA</b>	: Çeyrekler arası aralık
<b>DEXA</b>	: Dual-enerjili X-ray absorpsimetre
<b>DM</b>	: Diyabetes mellitus
<b>DMSO</b>	: Dimetil Sülfoksit
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik asit
<b>EBMT</b>	: Kan ve Kemik İliği Nakli Avrupa Grubu
<b>eGFR</b>	: Tahmini glomeruler filtrasyon hızı
<b>ESR</b>	: Eritrosit sedimentasyon hızı
<b>EWGSOP</b>	: Avrupa Yaşlı Hastalarda Sarkopeni Çalışma Grubu
<b>F-18 FDG PET/BT</b>	: F18- Fluorodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi
<b>G-CSF</b>	: Granülosit koloni stimüle edici faktör
<b>g/dL</b>	: Gram/desilitre
<b>GVHH</b>	: Graft versus host hastalığı
<b>GA</b>	: Güven aralığı
<b>GVT</b>	: Granft versus tümör
<b>HKHN</b>	: Hematopietik kök hücre nakli
<b>HL</b>	: Hodgkin Lenfoma
<b>HÜ</b>	: Hounsfield Ünitesi



<b>HR</b>	: Risk katsayısı
<b>ISS</b>	: Uluslararası evreleme sistemi
<b>KC</b>	: Karaciğer
<b>KFPT</b>	: Kısa Fiziksel Performans Testi
<b>KKK</b>	: Kızamık, kabakulak ve kızamıkçık
<b>KT</b>	: Kemoterapi
<b>L3</b>	: Lomber 3. vertebra
<b>LBW</b>	: Yağsız vücut ağırlığı
<b>MDS</b>	: Myelodisplastik sendrom
<b>mg/dL</b>	: Miligram/desilitre
<b>mm/sa</b>	: Milimetre/saat
<b>MM</b>	: Multiple myeloma
<b>MR</b>	: Manyetik rezonans
<b>MV</b>	: Muscle Value
<b>NHL</b>	: Non-Hodgkin Lenfoma
<b>N.Ö</b>	: Nakil öncesi
<b>N.S</b>	: Nakil sonrası
<b>NPA</b>	: Nötropenik ateş
<b>NRM</b>	: Relapssız mortalite
<b>OS</b>	: Genel sağkalım
<b>PD</b>	: Progresif hastalık
<b>PET-BT</b>	: Pozitron Emisyon Tomografi-Bilgisayarlı Tomografi
<b>PFS</b>	: Progresyonsuz sağkalım
<b>PR</b>	: Kısmi yanıt
<b>PRC</b>	: Prokalsitonin
<b>RSV</b>	: Respiratuar sinsityal virüs
<b>SAT</b>	: Subkutan yağ doku
<b>SD</b>	: Stabil hastalık
<b>SFV</b>	: Subkutan (ciltaltı) yağ hacmi
<b>SMI</b>	: İskelet kasi indeksi
<b>SOS</b>	: Sinüzoidal obstrüksiyon sendromu
<b>SULmax</b>	: Yağsız vücut kitlesine göre düzenlenmiş maksimum SUV

<b>SULmax-oran</b>	: Psoas SULmax/ KC SULmax
<b>SULmean</b>	: Yağsız vücut kitlesine göre düzenlenmiş ortalama SUV
<b>SULmean-oran</b>	: Psoas SULmean/ KC SULmean
<b>SUVmax</b>	: Maksimum standardize uptake value
<b>SUVmax-oran</b>	: Psoas SUVmax/ KC SUVmax
<b>SUVmean</b>	: Ortalama standardize uptake value
<b>SUVmean-oran</b>	: Psoas SUVmean/ KC SUVmean
<b>TLG</b>	: Total lezyon glikolizi
<b>TFV</b>	: Total yağ hacmi
<b>TMV</b>	: Total kas hacmi
<b>VAT</b>	: Visseral yağ doku
<b>VFV</b>	: Visseral ( mezenterik) yağ hacmi
<b>VKI</b>	: Vücut Kitle İndeksi
<b>YBU</b>	: Yoğun bakım ünitesi
<b>25 OH Vitamin D</b>	: 25 Hidroksi Vitamin D

## ŞEKİLLER

<b>Şekil 3.1.</b>	Abdomen BT kas doku ölçümleri.....	18
<b>Şekil 3.2.</b>	Abdomen BT yağ doku ölçümleri .....	19
<b>Şekil 3.3.</b>	PET-BT ölçüm görüntüleri .....	20
<b>Şekil 4.1.</b>	Tanıılara göre sarkopenik hasta sayıları .....	26
<b>Şekil 4.2.</b>	Nakil öncesi yapılan görüntüleme yöntemi oranları.....	32
<b>Şekil 4.3.</b>	Nakil öncesi sarkopeni durumuna göre genel ve progresyonsuz sağkalım Kaplan-Meier grafikleri.....	38
<b>Şekil 4.4.</b>	Tanı türüne göre genel ve progresyonsuz sağkalım Kaplan-Meier grafikleri.....	39
<b>Şekil 4.5.</b>	Tanı bazında nakil öncesi sarkopeni varlığının genel sağkalıma etkisi Kaplan- Meier grafikleri .....	42
<b>Şekil 4.6.</b>	Tanı bazında nakil öncesi sarkopeni varlığının progresyonsuz sağkalıma etkisi Kaplan Meier grafikleri.....	43
<b>Şekil 4.7.</b>	Nakil öncesi akut faz reaktan seviyelerinin sağ kalıma etkisi Kaplan- Meier grafikleri .....	44
<b>Şekil 4.8.</b>	Nakil öncesi CRP ve albümin seviyelerinin sağ kalıma etkisi Kaplan- Meier grafikleri .....	45

## TABLOLAR

<b>Tablo 4.1.</b>	Otolog HKHN yapılan hastaların nakil öncesi demografik özellikleri.....	24
<b>Tablo 4.2.</b>	HKHN öncesi sarkopeni varlığı ile demografik özelliklerin ilişkisi....	27
<b>Tablo 4.3.</b>	Nakil öncesi sarkopeni gelişimine etki eden faktörler (Cox Regresyon Analizi).....	28
<b>Tablo 4.4.</b>	Nakil öncesi biyokimyasal özellikler ve sarkopeni ilişkisi (kategorik değişken ) .....	29
<b>Tablo 4.5.</b>	Nakil öncesi biyokimyasal özellikler ve sarkopeni ilişkisi (sürekli değişken) .....	30
<b>Tablo 4.6.</b>	Abdomen BT ölçüm değerleri ile nakil öncesi sarkopeni arasındaki ilişki.....	33
<b>Tablo 4.7.</b>	Nakil öncesi PET-BT ölçüm değerleri ile nakil öncesi sarkopeni arasındaki ilişki .....	34
<b>Tablo 4.8.</b>	Nakil öncesi sarkopeni varlığı ile nakil sonrası gelişen olayların ilişkisi .....	36
<b>Tablo 4.9.</b>	Hastaların nakil öncesi özellikleri ile genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki.....	40
<b>Tablo 4.10.</b>	Genel sağkalım için yapılan Cox regresyon analizi.....	47
<b>Tablo 4.11.</b>	Genel sağkalım için cinsiyet bazında yapılan Cox regresyon analizi .....	48
<b>Tablo 4.12.</b>	Progresyonsuz sağkalım için yapılan Cox regresyon analizi.....	49
<b>Tablo 4.13.</b>	Septik şoka bağlı ölüm riski Cox regresyon analizi.....	50

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hematopietik kök hücre nakli (HKHN), bir alıcının kemik iliğinin donör hematopietik kök hücreleri ile değiştirilmesi işlemidir (1) . Donör tiplerine göre otolog, allojenik ve sinjeneik olarak sınıflandırılmaktadır (2) . Otolog nakilde hastanın kendi kök hücreleri alınır, saklanır ve hasta yüksek doz miyeloablative tedavi aldıktan sonra yeniden hastaya infüze edilir (3) . Hematolojik maligniteler, solid tümörler ve immün hastalıklar grubundan birçok hastalıkta otolog HKHN endikasyonu bulunur (2, 4) . HKHN, hematopoezi ve immünolojik işlevi eski haline getirmek için anormal ve/veya hasarlı hematopietik kök hücrelerin yerini alır ve ayrıca maligniteleri ortadan kaldırmaya ve nüksetmeyi önlemeye yardımcı olan immünolojik etkiler sağlar (1) .

Sarkopeni, kas kitlesinde, kompozisyonunda, kalitesinde ve/veya kas gücünde azalma olarak tanımlanır. Sarkopeninin tespitinde çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Görüntüleme yöntemleri göz önünde bulundurulduğunda bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MR) altın standart kas kitlesi hesaplama yöntemleridir (5). Onkoloji alanında yapılan çalışmalar kas kitlesindeki kaybın solid tümörü olan hastalarda kötü prognoz ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Sarkopeni şimdiye kadar meme, akciğer, pankreas, kolorektal, hepatoselüler, renal hücreli karsinom ve lenfoma hastalarında çalışılmıştır (6-12) . Sarkopeninin HKHN hastalarının prognozuna etkisine ilişkin çalışmalar ise nispeten yenidir. Literatürde solid tümör tanısı olup HKHN yapılan hastalarda sarkopeninin prognoza etkisi ile ilgili çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada otolog hematopietik kök hücre nakli yapılan kanser hastalarında nakil öncesi çekilmiş abdomen BT/ PET-BT görüntüleri ile kalitatif ve kantitatif olarak iskelet kaslarında sarkopeni sıklığına bakılacak ve sarkopeni varlığıyla prognoz ilişkisi retrospektif olarak değerlendirilecektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Hematopoietik Kök Hücre Nakli

Hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) herhangi bir donör tipinin ve kaynağının hematopoietik kök hücrelerinin bir alıcıya hematopoietik sistemini yeniden çoğaltma veya yerine koyma amaçlı verilmesi işlemidir (13). Öncesinde “kemik iliği nakli” hematopoietik kök hücrelerin toplanıp nakledilmesini tanımlayan orijinal terim olarak kullanılmakta idi; ancak periferik kan ve umbilikal kord kanının da kök hücreler için kullanışlı kaynaklar olarak tanımlanması ile “hematopoietik kök hücre nakli” jenerik terim olarak kullanılmaya başlanmıştır (3). HKHN endikasyonları arasında hematolojik maligniteler, yüksek doz kemoterapi ile birlikte çeşitli maligniteler, kemik iliği hasarı sendromları, hemoglobinopatiler gibi genetik bozukluklar ve immün yetmezlikler yer almaktadır (1, 4).

Hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) ilk olarak 1950'lerde insanlarda keşfedildi ve sağlıklı kemik iliği bileşenlerinin miyelosuprese bir kemik iliğine infüzyonunun alıcıdaki fonksiyonunun iyileşmesini indükleyebileceğini gösteren fare modellerinde gözlemsel çalışmalara dayanıyordu (14). Bu hayvan temelli çalışmalar, 1957'de New York'ta monozigotik ikizlerde ilk başarılı kemik iliği naklinin (sinejenik nakil) akut lösemili bir hastada gerçekleştirilmesiyle kısa sürede insanlarda da klinik olarak uygulanmaya koyuldu (15). Sonuç olarak, işlemi gerçekleştiren Dr. Thomas, kemik iliği transplantasyonunun gelişimi konusundaki araştırmalarına devam etti ve daha sonra yaptığı çalışmalar nedeniyle Nobel Fizyoloji ve Tıp Ödülü'nü aldı. İlk başarılı allojenik kemik iliği nakli, 1968'de Minnesota'da şiddetli, kombine immün yetmezlik sendromu olan bir pediatrik hasta için rapor edildi. O zamandan beri dünya çapında hematopoietik kök hücre nakli sayısı artmaktadır (14). Uluslararası Kan ve İlik Nakli Araştırma Merkezi, 2020'de dünya çapında yaklaşık 100 bin nakil yapıldığını belirtmiştir (<http://www.cibmtr.org>). HKHN alanındaki olumlu gelişmeler nedeniyle yıllık işlem sayısının daha da artması beklenmektedir (16).

Hematopoietik kök hücre nakli donör tiplerine göre otolog, sinejenik ve allojenik (akraba/akraba dışı) olmak üzere sınıflandırılır (13).

## 2.2. Otolog Hematopoietik Kök Hücre Nakli

Otolog nakil, hastanın kendi kök hücrelerinin toplanması, saklanması ve hasta yüksek doz miyeloablatif tedavi aldıktan sonra hastaya yeniden infüzyonunu içerir (3). Hastalar yüksek dozda ışınlama ve/veya yüksek dozda kemoterapilere maruz kalırken otolog hematopoietik hücrelerin saklanması ve ardından hastaya yeniden infüzyonu kavramı yarım asırdan uzun bir süre önce geliştirilmiştir . İlk çalışmalar, köpek veya fare modellerinde gerçekleştirilmiş, takibinde insanlara uygulanmaya başlanmıştır (17). Hemen hemen tüm kanser kemoterapilerinin doz sınırlayıcı toksisitesi, kemik iliği hasarından kaynaklanan mielosupresyondur. Doz-yanıt ilişkisi, yani uygulanan kemoterapi dozu ile öldürülen kanser hücrelerinin sayısı arasında bir ilişki olan kanserler için, izin verilen kemoterapi dozuna konulan sınırlar, başarısızlık ile tedavi arasındaki farkı yaratabilir. Otolog kök hücre naklinde, kemoterapinin izin verilen dozuna kalıcı kemik iliği hasarı risklerinin getirdiği sınır ortadan kalkar ve hastadan alınan hematopoietik kök hücrelerin yeniden infüzyonu kemiği tamamen restore edebildiği için çok daha yüksek dozlarda kemoterapi verilebilir (18) .

Otolog nakilde, kök hücreler alıcıdan toplanır ve daha sonra radyoterapili veya radyoterapisiz yüksek doz kemoterapiden sonra aynı kişiye yeniden infüze edilmek üzere dondurulur. Bu HKHN tipi , alıcının yüksek dozlu tedaviyi takip eden kemik iliği aplazisinden kurtulmasına izin verir ve toksisiteyi azaltmak için bir kurtarma terapisi şekli olarak düşünülmektedir . Antitümör etkisi, nakilin kendisinden değil, tamamen kemoterapi ve radyoterapiden (eğer kullanılıyorsa) kaynaklanır (19) .

Otolog HKHN, nispeten daha düşük nakil ilişkili mortalite ile ilişkilidir. Bir greft kaynağı olarak kemik iliğinden ziyade mobilize periferik kan hematopoietik progenitör hücrelerin kullanılması nötropeni süresini azaltmıştır ve iyileştirilmiş destekleyici bakım ve hasta seçimi ile birleştirildiğinde, otolog HKHN ile ilişkili nakil ilişkili mortaliteyi tarihsel çalışmalarda yaklaşık %8 ila %10'dan %1'e düşürmüştür. Ek olarak, periferik kan hematopoietik progenitör hücrelerin kullanılması ile görülen azaltılmış riskler ve daha hızlı engraftman süreleri, birçok merkezin ayakta otolog HKHN takip etmesini sağlayarak, hastalar üzerindeki lojistik yükün yanı sıra tedavi maliyetlerini daha da hafifletmiştir (20) .

Otolog nakli potansiyel bir nakil adayına önermek, altta yatan tanı, önceki aldığı tedaviler, hastanın yaşı, performans durumu, hayati organ işlevindeki bozulma derecesi ve sosyo-ekonomik destek yapısı dahil olmak üzere çeşitli değişkenlere bağlı olan karmaşık bir karar sürecidir. Otolog nakilden sonra başarılı sonuçlar elde edilmesi için hasta seçimi dikkatle yapmak çok önemlidir .

Hastaların nakil öncesinde hastalık durumları , psikolojik durumları , yaş ve performans durumları , pulmoner ve kardiyak değerlendirme , hepatik ve nutrisyonel değerlendirme , böbrek fonksiyonu , viral hepatit taraması , aktif enfeksiyon (bakteriyel-fungal-viral) taraması açısından ayrıntılı olarak değerlendirilmesi gerekmektedir (21) .

### **2.2.1. Otolog Hematopoietik Kök Hücre Nakli Endikasyonları**

Hematopoietik progenitör hücreler kullanılarak yapılan HKHN hayatı tehdit eden bir çok kanser türünde ve malign olmayan hastalıklarda potansiyel olarak küratif bir tedavidir (22) . Nakillerin çoğu hematolojik maligniteler için yapılır. Multiple miyelom ve lenfoma, otolog HKHN için önde gelen endikasyonlardır (19). Otolog nakil aynı zamanda testiküler germ hücreli tümörler ve bazı merkezi sinir sistemi tümörleri dahil olmak üzere bazı solid tümörlerin tedavisinde hematolojik toksisitenin yüksek doz kemoterapi uygulamasını sınırlamasına engel olmak amacı ile yapılabilir (23) .

**Malign Olmayan Hastalıklar:** Otoimmün hastalıklar .

**Malign Hastalıklar :** Myeloproliferatif hastalıklar, lenfoma, multiple myelom ve bazı solid tümörler (testis kanseri, nöroblastom, pediatrik sarkomlar ) .

### **2.2.2. Hematopoietik Kök Hücre Kaynakları**

Otolog HKHN için gereken kök hücreler, kemik iliğinden veya periferik kandan elde edilir. Bu hematopoietik progenitör kök hücreler tüm lenfohematopoietik sisteme olgunlaşma kapasitesine sahiptir. Bu hücreler immünofenotiplendirme ile CD34+ olarak ifade edilirler. Kemik iliği ‘hasadı’ geleneksel olarak kalmıştır , artık hemen hemen tüm hücreler periferik kandan toplanmaktadır (24) .



***Kemik iliği*** : Nakil için hematopoietik kök hücre kaynağı başlangıçta ön ve arka iliak krestlerden aspire edilen kemik iliği idi. Tipik olarak transplantasyon için kilogram başına 1.5 ila  $5 \times 10^8$  çekirdekli kemik iliği hücresi toplanmaktadır (3) .

***Periferik kan*** : Periferik kan hematopoietik progenitör hücreleri daha kolay ulaşılabilirlik, nakil sonrası daha hızlı hematopoietik iyileşme ve muhtemelen tümör hücrelerinin neden olduğu kontaminasyonu azaltma gibi avantajları sebebi ile kök hücre kaynağı olarak kemik iliğinin yerini tamamen almıştır (25) .

Hematopoietik kök hücreler periferik kanda çok düşük konsantrasyonlarda dolaşır (3) ve aferez prosedürleri sırasında tek başına veya siklofosamid ile granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) kullanılarak kök hücre mobilizasyonundan sonra toplanır (26). G-CSF uygulanmasının ardından ve yoğun kemoterapiden iyileşme sırasında kandaki hematopoietik progenitör hücrelerin konsantrasyonu belirgin bir şekilde yükselir . Bu, nakil için periferik kandan yeterli sayıda kök hücre toplamayı mümkün kılar. Donörler 4 veya 5 günlük hematopoietik büyüme faktörü ile tedavi edilir, ardından bir veya iki kez 4 saatlik aferez seansında kök hücreler toplanır. Otolog nakil durumunda çoğu durumda toplanabilen bir sayı olan kilogram başına  $>2,5 \times 10^6$  CD34 hücre nakli, hemen hemen tüm vakalarda hızlı ve sürekli engraftmana yol açar . Tek başına büyüme faktörü ile yeterli CD34+ hücresini mobilize edemeyen hastaların %5-10'unda, bir CXCR4 antagonisti olan Plerixafor eklenmesinin yararlı olabileceği gösterilmiştir . CXCR4 blokajı ile daha fazla kök hücrenin kemik iliğinden çıkmasına izin verilmiş olur. Otolog kemik iliği kullanımı ile karşılaştırıldığında, otolog periferik kan kök hücrelerinin kullanımı daha hızlı hematopoietik iyileşme ile sonuçlanır (3) .

### **2.2.3. Otolog Hematopoietik Kök Hücre Nakli Prosedürü**

Periferik kan kök hücreleri otolog transplantasyon durumunda bazen kemoterapi ve büyüme faktörlerinin bir kombinasyonu ile tedavi edildikten sonra lökoferez ile toplanır. Sonrasında hücreler gerekli saklama süresine bağlı olarak çeşitli yöntemler kullanılarak saklanır. Taze kullanılacak ürünler, infüzyondan en az 24 saat önce buzdolabında saklanabilir. İnfüzyondan önce 48 saatten fazla bir gecikme olacaksa çoğu ürün canlılığı korumak için dondurulur. Dondurulmuş ürünlerin çoğu,

sıvı nitrojenin buhar fazında ( $\leq -50^{\circ}\text{C}$ ) depolanır. Ürünler 10 yıla kadar saklanabilir ancak ömür limiti henüz belirlenmemiştir. Uzun süreli depolama genellikle sıvı nitrojenin sıvı fazında yapılır (27) .

Sonraki adım, kemoterapi ve radyoterapiden birini veya her ikisini birden içeren hazırlık rejiminin uygulanmasını içerir. Hazırlık rejiminin amacı, alıcının kendi kemik iliğini ablate etmek, infüze edilen kök hücrelerin engraftmanına izin vermek ve devam eden hastalık kontrolü için spesifik olmayan bağışıklık tedavisi sağlamak için yeterli immün baskılamayı tetiklemektir. Hazırlık rejimleri, alıcının yaşına ve zindeliğine bağlı olarak miyeloablatif (tam doz) veya miyeloablatif olmayan (düşük yoğunluk) olabilir (19) .

Transplantasyon için kök hücreler geniş çaplı bir santral venöz kateter yoluyla infüze edilir (3) . İnfüzyon sırasında bazı hastalarda ateş, öksürük veya nefes darlığı gibi infüzyonla ilgili toksisite şikayetleri gelişebilir. Bu semptomlar tipik olarak infüzyonun yavaşlatılması ile düzelir (28) . Tarihsel süreçte ilk olarak, hematopoietik hücreleri donma ve çözülmenin yıkıcı etkilerinden korumak için gliserol kullanılmış, daha sonra dimetil sülfoksit (DMSO) bir kriyoprotektan olarak başarıyla kullanılmıştır ve halen bu amaç için tercih edilen kimyasal ajandır (17) . DMSO , mide bulantısı, baş ağrıları ve nefes darlığı gibi sık fakat genellikle yönetilebilir ve geçici yan etkilerle ilişkilidir, ancak ara sıra acil tıbbi müdahale gerektiren çok daha ciddi reaksiyonlarla ilişkilendirilir (29) .

Periferik kan hücre sayımları, hazırlık rejiminin bir sonucu olarak nakilden birkaç gün ila bir hafta sonra en düşük seviyelerine ulaşır; daha sonra nakledilen kök hücreler tarafından üretilen hücreler periferik kanda görünmeye başlar. İyileşme oranı, kök hücrelerin kaynağına ve nakil sonrası büyüme faktörlerinin kullanımına göre değişir . Kaynak kemik iliği ise, 16. günde ortalama 100 granülosit/ $\mu\text{L}$ 'ye ve 22. günde 500/ $\mu\text{L}$ 'ye geri kazanım gerçekleşir. G-CSF ile mobilize edilmiş periferik kan kök hücrelerinin kullanımı, kemik iliğine kıyasla iyileşme oranını ~1 hafta hızlandırır . Nakilden sonra miyeloid büyüme faktörünün kullanılması iyileşmeyi 3-5 gün hızlandırır (3) .

#### 2.2.4. Engraftman

Engraftman , hematopoietik kök hücrelerin hayatta kalmak ve çoğalmak için en uygun koşulları bulabilecekleri serbest kemik iliği nişlerine doğru yol alma (homing) sürecidir. Kemik iliği mikroçevresine ulaştıklarında, kök hücrelerin tüm hematopoietik hücre alt tiplerini oluşturmak için çoğalması gerekmektedir (30). Engraftman en yaygın olarak  $>500 \times 10^6/L$ 'lik sürekli bir periferik kan nötrofil sayısına ulaşılan ardışık üç günün ilki olarak tanımlanır (31) . Platelet engraftmanı ise en az 7 günlük platelet transfüzyonu olmadan genellikle trombosit sayısı  $>20 \times 10^9/L$ 'den fazla olması olarak tanımlanır (32) .

Granülositler ve doğal bağışıklığın diğer bileşenleri HKHN'den sonra haftalar içinde hızla iyileşirken, hücresel (T hücresi) ve humoral (B hücresi) bağışıklıktan oluşan adaptif bağışıklığın tamamen iyileşmesi 1-2 yıl sürebilir (33) . B-hücresi sayıları, otolog HKHN'den 6 ay, allojenik HKHN'den 9 ay sonra düzelir. Genel olarak bağışıklığın iyileşmesi allojenik HKHN'ye kıyasla , otolog HKHN'den sonra daha hızlı gerçekleşir. Trombosit sayıları genellikle granülositlerden kısa bir süre sonra düzelir (3) .

#### 2.2.5. Otolog Hematopoietik Kök Hücre Nakli Komplikasyonları

HKHN dikkat ve izlem gerektiren hem acil hem de uzun dönem komplikasyonlarla ilişkilidir. Komplikasyonlar zamanlamaya göre 3 kategoriye ayrılabilir: engraftman öncesi dönemde meydana gelenler (hazırlık rejiminin başlangıcından nötrofil iyileşmesine kadar), engraftman sonrası erken dönem (nötrofil iyileşmesinden nakil sonrası 100. güne kadar) ve engraftman sonrası geç dönem (100. gün ve sonrası) (19) .

Otolog HKHN sonrası relapssız mortalitenin yaygın nedenleri arasında organ toksisitesi ve enfeksiyöz komplikasyonlar bulunur. Bu nedenle uzun vadeli sonuçları optimize etmek için optimal destekleyici bakımı içeren nakil sonrası bakım planları esastır (3) .

## Engraftman Öncesi Dönem

Bu dönemde görülen komplikasyonlar daha çok hazırlık rejiminin sebep olduğu komplikasyonlardır .Alıcıda pansitopeni, gastrointestinal toksisiteler, enfeksiyonlar ve organ fonksiyon bozukluğu görülebilir. Kan ürünleri, antimikrobiyaller ve genel destekleyici bakım (hidrasyon ve parenteral/ enteral beslenme dahil) değişik derecelerde gerekli olabilir. Yoğun bakım ünitesine yatmayı gerektirecek ve hatta ölümlü sonuçlanacak organ yetmezliği meydana gelebilir. Riskler, nakil prosedürünün tipine, hazırlık rejimine, altta yatan hastalığa ve alıcının komorbiditelerine bağlı olarak değişir (19) . Otolog nakil sonrasında mukozal bariyerlerin yıkılması sonucu oral mukozite, ağrıya, ishale ve enfeksiyöz komplikasyonlara karşı artmış bir duyarlılık meydana gelir (24) .

Nötropenik ateş (NPA) HKHN'den sonra neredeyse evrenseldir (34) . Bakteriyel enfeksiyon riski çok yüksek olduğundan, çoğu merkez granülosit sayısı <500 / ul'ye düştüğünde hastalara geniş spektrumlu antibiyotikler başlar (3). Nötropenik HSCT alıcılarında, klinisyenler bakteriyel kan dolaşımı enfeksiyonlarının yüksek insidansı ve derhal etkili antibiyotik tedavisi sağlanmadığı takdirde gram-negatif bakterilere bağlı enfeksiyonlarda yüksek ölüm oranı sorunlarının bileşimi ile karşı karşıyadır . Ek olarak, lokalize bir bakteriyel enfeksiyon sırasında klinik belirtilerin veya semptomların çoğundan sorumlu olan nötrofillerin yokluğunda (apse oluşumu, belirgin akciğer infiltratları, piyüri, vb.) bu vakalarda da sıklıkla mevcut olan tek semptom ateştir (34) .

Gram negatif enfeksiyonları önlemek için florokinolonlarla (genellikle siprofloksasin veya levofloksasin) ve nötrofil sayımı düzeline kadar bir antifungal ajanla (örn. flukonazol) profilaksi önerilir (24) . Mantar enfeksiyonlarına karşı profilaksi, enfeksiyon oranlarını azaltır ve genel sağkalımı iyileştirir. Flukonazol genellikle standart risk taşıyan hastalarda kullanılırken, önceden mantar enfeksiyonu geçirmiş olanlar gibi daha yüksek risk altındaki hastalarda küf etken maddeleri (vorikonazol veya posakonazol) ile profilaksi düşünülmelidir (3) . Otolog HKHN alıcıları, nakilden birkaç ay sonra (özellikle önceden borteomib maruziyeti olanlar) herpes reaktivasyonu riski altındadır ve nakilden sonraki 12 ay boyunca antiviral profilaksi (örn. asiklovir veya valasiklovir) yaygın bir uygulamadır (24) .

Hazırlık rejiminin yoğunluğuna bağlı olarak, hastaların %3-10'unda karaciğerde hepatik-venüler ve sinüzoidal endotelin doğrudan sitotoksik hasarından kaynaklanan, ardından fibrin birikimi ve lokal hiper pıhtılaşma durumunun gelişmesiyle sonuçlanan bir sendrom olan sinüzoidal obstrüksiyon sendromu (SOS) (önceki adı ile venookluziv hastalık ) gelişebilir. Hassas hepatomegali, asit, sarılık ve sıvı retansiyonu gibi klinik semptomlara yol açar. Genellikle endotelial korumaya yardımcı olduğu düşünülen karmaşık etki mekanizmasına sahip bir ilaç olan defibrotid ile tedavi edilir (35) .

### **Engraftman Sonrası Erken Dönem**

Engraftman sonrası erken dönemde, hastalar halen enfeksiyöz komplikasyon riski altındadır. Nötropeniden iyileşmeye rağmen, hücresel ve humoral bağışıklık bozukluğu devam eder ve Pneumocystis jirovecii ve sitomegalovirüs gibi fırsatçı enfeksiyon riski ve Influenza, Respiratuar Sinsityal Virüs (RSV) ve Adenovirüs gibi yaygın solunum virüslerine karşı artan duyarlılık vardır (19) .

Nadir de olsa otolog HKHN alıcılarında sitomegalovirüs (CMV) hastalığı görülebilir. Risk faktörleri arasında CD34 seçilimi, yüksek doz kortikosteroidler ve hazırlık rejiminin bir parçası olarak tüm vücut ışınlanması veya fludarabin kullanımı yer alır (36) . Geçmişte sıklıkla görülen ve sıklıkla ölümcül olan CMV hastalığı seronegatif hastalarda, ya seronegatif kan ürünleri ya da beyaz kan hücrelerinin uzaklaştırıldığı ürünler kullanılarak önlenir. Seropozitif hastalarda profilaksi ya da preemtif tedavi kullanılır. Nakilden sonraki ilk 3 ay boyunca uygulanan Letermovir profilaksi kadar etkilidir (37) . Alternatif bir yaklaşım, nakilden sonra viral DNA için polimeraz zincir reaksiyonu tahlilleri kullanarak hastaları izlemek ve klinik hastalık gelişmeden önce reaktivasyonu önleyici olarak gansiklovir ile tedavi etmektir. Foscarnet, gansiklovir kullanımına rağmen CMV antijenemisi veya enfeksiyonu gelişen veya ilacı tolere edemeyen bazı hastalarda etkilidir, ancak ciddi elektrolit kaybı ile ilişkili olabilir. Bir zamanlar hastaların %5-10'unda görülen Pneumocystis jirovecii pnömonisi, transplantasyondan 1 hafta önce başlanıp hasta engraftman olana kadar devam edilen oral trimetoprim-sülfametoksazol ile hastaları tedavi ederek önlenir. Respiratuar sinsityal virüs (RSV), parainfluenza virüsü, influenza virüsü ve metapnömovirüs dahil toplum kökenli enfeksiyonlara neden olan solunum yolu

virüsleri, nakil sonrası hastada yaşamı tehdit edici veya ölümcül olabilir. Hastaları enfekte olmuş ziyaretçilerden ve personelden korumak çok önemlidir. Nöraminidaz inhibitörleri influenza enfeksiyonları için etkilidir. RSV için bazen inhale ribavirin kullanılır (3).

Ek olarak engraftman sonrası erken dönemde yalnızca allojenik transplantasyonda akut Graft Versus Host Hastalığı (GVHH) görülebilir. Nakledilen bağışıklık hücrelerinin alıcıyı yabancı olarak tanınması ve hastalığa neden olan bir bağışıklık tepkisi oluşturmasıyla sonuçlanır (19).

### **Engraftman Sonrası Geç Dönem**

Nakilden sonra nispeten olaysız bir klinik seyir izleyen alıcılar dahi uzun dönemde kardiyovasküler hastalık , diyabet, dislipidemi, hipotiroidizm ve osteoporoz gibi metabolik bozukluklar, sekonder maligniteler, gonadal ve üreme disfonksiyonu ve nöropsikiyatrik bozukluk riski altındadır (19) . Hastaya özgü maruziyetlere dayalı olarak tarama ve önleyici bakım sağlamak için yerleşik kılavuzlarla nakil sonrası hayatta kalan hastaların yaşam boyu takibi önerilmektedir (38) .

Hastalar, nakilden 12 ay sonra başlayarak tetanoz, difteri, Haemophilus influenzae, çocuk felci ve pnömokok pnömonisine karşı ve 24. ayda kızamık, kabakulak ve kızamıkçık (KKK ), varisella zoster virüsü ve boğmacaya karşı yeniden aşılanmalıdır (3) .

### **Greft Yetmezliği**

Transplantasyondan sonra genellikle tam ve sürekli engraftman görülmesine rağmen, bazen ilik fonksiyonu ya geri dönmez ya da kısa bir engraftman periyodundan sonra kaybolur. Bu durum greft yetmezliği olarak adlandırılır. İnsidansı otolog ve eşlenmiş allojenik HKHN hastalarında %3-5 arasındadır (34) .

Otolog transplantasyon sonrası greft yetmezliği, yetersiz sayıda transplante edilen kök hücrenin, ex vivo tedavi veya saklama sırasındaki hasarın veya transplant sonrası hastanın miyelotoksik ajanlara maruz kalmasının sonucu olabilir. CMV veya

insan herpes virüsü tip 6 ile enfeksiyonlar da kemik iliği fonksiyonu kaybı ile ilişkilendirilmiştir (3) .

### 2.3. Sarkopeni

#### 2.3.1. Sarkopeni Tanımı

Sarkopeni, kas kitlesinde, kompozisyonunda , kalitesinde ve/ve ya kas gücünde azalma olarak tanımlanır. Düşmeler, kırıklar, fiziksel sakatlık gibi olumsuz sonuçlar ve mortalite olasılığının artmasıyla ilişkili ilerleyici ve jeneralize bir iskelet kası hastalığıdır (39). Bazı bireylerde sarkopeni büyük ölçüde yaşlanmaya bağlanabilir ancak ; birçok vakada diğer nedenler tanımlanabilir. Bu yüzden primer sarkopeni ve sekonder sarkopeni sınıflandırması klinik uygulamada faydalı olabilir (5) .

Primer sarkopeni daha çok yaşlanma ile ilişkili iken (40) sekonder sarkopeni kronik hastalıklara, fiziksel olarak inaktiviteye ve/ve ya düşük protein-enerji alımına bağlı gelişebilir (41) . Yaşlı hastalarda sarkopeni etyolojisi multifaktöriyeldir bu nedenle primer ve sekonder ayırımı yapmak zordur. Bu nedenle sarkopeni yaşlılarda çok yönlü geriatrik sendrom olarak düşünülür.

Avrupa Yaşlı Hastalarda Sarkopeni Çalışma Grubu (EWGSOP2) kılavuzunda sarkopeni için yeni alt kategoriler de tanımlanmıştır. 6 aydan kısa süren sarkopeni akut,  $\geq 6$  ay süren sarkopeni ise kronik olarak kabul edilmiştir. Akut sarkopeninin genellikle akut bir hastalık veya yaralanma ile ilişkili olduğu , kronik sarkopeninin ise muhtemelen kronik ve ilerleyici durumlarla ilişkili olduğu ve artmış ölüm riski olduğu belirtilmiştir. Bu ayırım, durumun ne kadar hızlı geliştiğini veya kötüleştiğini belirlemek için sarkopeni riski taşıyan bireylerde periyodik sarkopeni değerlendirmeleri yapma ihtiyacının önemini belirtmek için yapılmıştır. Bu tür gözlemlerin, sarkopeni ilerlemesini ve kötü sonuçları önlemeye veya geciktirmeye yardımcı olabilecek tedavilerle erken müdahaleyi kolaylaştırması beklenmektedir (5).

Sarkopenik obezite ise aşırı yağlanmaya durumunda yağsız vücut kütlelerinin azalması durumudur .Prevalansının yaşla arttığı bildirilmiştir. Kimi çalışmalarda sarkopeni ve obezitenin birlikte olması durumu sarkopenik obezite olarak

tanımlanırken (42), kimi çalışmalarda da visseral yağ doku/ iskelet kas indeksi (VAT/ SMI ) oranlanması ile belirlenmiştir ( erkeklerde  $>2,8$ , kadınlarda  $>2,4$ ) (43) .

Sarkopeninin EWGSOP tarafından yapılan orijinal operasyonel tanımı o zamanlar için büyük bir değişikliktir, çünkü sadece düşük kas kitlesine dayalı eski tanımlara kas fonksiyonu eklenmiştir (39). Revize edilmiş kılavuzlarda, bilindiği üzere kas gücü ön plana çıkmaktadır. Sarkopenide kas kalitesi de bozulur; bu terim kas mimarisi ve kompozisyonunun mikro ve makroskopik yönlerini tanımlamak için kullanılır. Teknolojik limitler nedeniyle, kas miktarı ve kas kalitesinin sarkopeniyi tanımlamak için birincil parametreler olarak kullanılması sorun teşkil etmektedir. Düşük fiziksel performansın tespiti olumsuz sonuçları tahmin eder, bu nedenle bu tür ölçümler sarkopeninin şiddetini belirlemek için kullanılır (5) .

### 2.3.2. Sarkopeni Tanı ve Evrelemesi

Sarkopeninin evrelemesi, ağırlığının tespit edilmesi ve yönetilmesi açısından önemlidir. EWGSOP' a göre sarkopeni üç gruba ayrılır. Presarkopeni, sarkopeni ve ağır sarkopeni olarak sınıflandırılır. Presarkopeni kas kitlesinde azalmanın olması ; ancak kas gücü ve fonksiyonunun normal olması olarak tanımlanır. Sarkopeni, kas kitlesinde azalmaya ek olarak kas gücünde veya fonksiyonunda azalma olarak tanımlanır. Ağır sarkopeni ise her üç kriterin birlikte olması olarak tanımlanır (kas kitle, gücü ve fonksiyonunda azalma) (5) .

EWGSOP2, sarkopeniden şüphe edilen hastalarda kişisel bildirimler elde etmenin bir yolu olarak SARC-F anketinin kullanılmasını önermektedir . SARC-F, sarkopeni riski için bir tarama olarak hastalar tarafından yapılabilen 5 maddelik bir ankettir.

SARC-F anketi pozitif olması halinde hastalarda kas gücü ölçülmesi önerilmektedir. Kavrama kuvvetinin ölçülmesi basit ve ucuzdur. Kavrama gücünün doğru ölçümü kalibre edilmiş bir el tipi dinamometrenin kullanılmasını gerektirir. Bir diğer teknik ise tekrarlı otur-kalk testidir. Bu test bacak kaslarının gücünü (quadriceps grubu) öğrenmek için kullanılabilir . Hastanın kollarını kullanmadan oturur pozisyondan beş kez kalkması için gereken süreyi ölçer.



2018 tanımında, EWGSOP sarkopeninin birincil parametresi olarak düşük kas kuvvetini kullanır, kas kuvveti şu anda kas fonksiyonun en güvenilir ölçüsüdür. Spesifik olarak, düşük kas gücü tespit edildiğinde sarkopeni tanısı muhtemeldir. Sarkopeni teşhisi ise düşük kas kitlesi veya kalitesinin varlığı ile doğrulanır. Düşük kas gücü, düşük kas miktarı/kalitesi ve düşük fiziksel performansın tümü tespit edildiğinde sarkopeni ağır kabul edilir.

Kas kalitesini değerlendirmek için hepsinde olmasa da çoğu klinik ortamda teknikler mevcuttur. Çeşitli enstrüman ve teknikler gelişmektedir ve gelecekte sarkopeninin tanımında öneminin büyümesi beklenmektedir (5).

Sarkopeninin tespitinde çeşitli yöntemler kullanılmaktadır .Biyoelektirik impedans ve görüntüleme yöntemleri en sık kullanılan yöntemlerdir. Görüntüleme yöntemleri göz önünde bulundurulduğunda bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MR) altın standart kas kitlesi hesaplama yöntemleridir. Belirli bir lomber vertebral yer işaretinin (L3) BT görüntüleri, tüm vücut kas kitlesi ile anlamlı ölçüde ilişkili olduğu bulunmuştur (44, 45) . BT altın standart yöntemlerden birisi olmasına rağmen kanser olmayan hastalarda kullanımı sınırlıdır, çünkü yüksek doz radyasyon maruziyeti ve yüksek maliyet BT'nin kullanımını sınırlandırmaktadır.

Dual-enerjili X-ray absorpsiyometre (DEXA), kas kitlesi hesaplanmasında kullanılan bir diğer yöntemdir. Bu yöntemin taşınabilir olmaması , geniş epidemiyolojik çalışmalarda kullanılmasını engeller. Biyoelektirik impedans, yağ ve yağsız vücut kitlesinin hesaplanmasını sağlar. Bu yöntemin avantajları olarak pahalı olmaması, kolay uygulanabilir olması, tekrarlanabilir olması ve yatak başında uygulanabilir olması gösterilebilir. Yapılan çalışmalarda biyoelektirik impedans ile hesaplanan kas kitlesi değerlerinin MR ile korele olduğu görülmüştür (5) .

Kas kitlesinin BT ile değerlendirilmesi literatürde iyi tanımlanmış ve yerleşmiştir (5) . Ancak FDG-PET gibi metabolik görüntüleme yöntemlerini içeren çeşitli görüntüleme modalitelerinden hala öğrenilecek bilgiler vardır. Literatürde sarkopeninin F-18 FDG PET/BT ile değerlendirildiği çalışmalar da mevcuttur (46-49).

Onkoloji alanında yapılan çalışmalar kas kitlesindeki kaybın solid tümörü olan hastalarda kötü prognoz ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Sarkopeni şimdiye kadar meme, akciğer, pankreas, kolorektal, hepatoselüler, renal hücreli karsinom ve lenfoma hastalarında çalışılmıştır (6-12). Bu çalışmaların çoğu düşük kas kitlesinin tedavilere azalmış tolerans ve daha sık doz azaltımı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (6, 10, 11, 50) . Ayrıca çoğu çalışmada egzersiz ile birlikte yaşam kalitesinde ve onkolojik sonuçlarda iyilişme gösterilmiş, bu da bazı vakalarda kırılabilirliğin geri döndürülebilir olduğunu düşündürmüştür (51, 52) .

Fiziksel performans, hareketle ilgili objektif olarak ölçülen tüm vücut fonksiyonu olarak tanımlanmıştır. Yürüme hızı, Kısa Fiziksel Performans Testi (KFPT), Zamanlı Kalk ve Yürü Testi ve 400 metre Yürüme Testi ile ölçülebilir. Kullanım kolaylığı ve yeteneği açısından sarkopeni ile ilişkili sonuçları tahmin etmek için yürüme hızı fiziksel performansın değerlendirilmesi için EWGSOP2 tarafından tavsiye edilmiştir (5) .

#### **2.4. Hematopoietik Kök Hücre Nakli ve Sarkopeni İlişkisi**

HKHN prognozu ileri yaş, komorbiditeler, nakil öncesi hastalık durumu, donör tipi ve nutrisyonel durum gibi birçok faktörden etkilenmektedir (53) . Potansiyel modifiye edilebilir faktörlerden biri de sarkopenidir.. Hematopoietik kök hücre nakli (HKHN ) yapıp hayatta kalan hastalarda sarkopeni gelişiminin kötü sonlanım ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bu hastalarda genel popülasyona kıyasla metabolik sendrom ve kardiyovasküler olaylara bağlı gelişen yüksek mortalite oranları gözlenmiştir (54) . Yapılan çalışmalar sınırlı olmakla birlikte , HKHN yapılan hastaların %65 kadarında sarkopeni olduğu bildirilmiştir (55) . Allojenik HKHN yapılan hastalarda , transplant öncesinde hastalarda sarkopeni olduğu gösterilmiştir ve sarkopeninin yorgunluk, düşük kas gücü, sağlık ilişkili yaşam kalitesi ile ilişkili olduğu izlenmiştir (56) , sağkalımda azalma ve hastane yatışlarında uzamaya neden olduğu görülmüştür (57, 58) . Malnutrisyon sarkopeni gelişiminde önemli bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır ve malnutrisyon –sarkopeni sendromu şeklinde yeni bir klinik terminoloji de tanımlanmıştır (59) . Hematopoietik hücre transplantasyonlu hastaların vücut kompozisyonları daha önce dual-energy X-ray absorptiometry

(DEXA) yöntemi ile ölçülmüş olsa da bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleme artmış doğruluk ve yeniden üretilebilirlik sağlamaktadır. BT ve MR görüntülemeleri vücut kompozisyonu değerlendirmelerinde altın standart kabul edilmektedir (60) .

HKHN yapılan hematolojik maligniteli hastalarda sarkopeninin prognostik değerini ölçmek amacı ile yapılan metaanaliz çalışmasında sarkopeninin HKHN sonrasında ortalama sağkalım ve relapsız mortalite için bağımsız bir tahmin edici faktör olduğu gösterilmiştir. Klinisyenlere karar vermede yardımcı olmak ve naklin risk ve faydalarını mümkün olduğunca erken dengelemek için nakilden önce iskelet kası kitlesini değerlendirmek için BT taramaları önerilmektedir (61) .

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

#### 3.1. Araştırmanın Tipi, Yeri ve Araştırma Grubu

Araştırma bir retrospektif kohort çalışmasıdır. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı'nda yapılmıştır. Bu araştırmanın amacı otolog hematopoietik kök hücre nakli yapılan kanser hastalarında nakil öncesi çekilmiş abdomen BT/ PET-BT görüntüleri ile kalitatif ve kantitatif olarak iskelet kaslarında sarkopeni sıklığına bakmak ve sarkopeni varlığıyla prognoz ilişkisini retrospektif olarak değerlendirmektir. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı'na 1 Ocak 2010 – 01 Ocak 2021 tarihleri arasında başvurmuş kanser hastalarından Otolog Hematopoietik Kök Hücre Nakli yapılmış, nakil öncesi lomber 3. vertebra (L3) seviyesini içeren uygun abdomen BT ve ya PET-BT'si olan 18 yaş ve üzeri toplamda 139 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

#### 3.2. Araştırmanın Veri Toplama Araçları

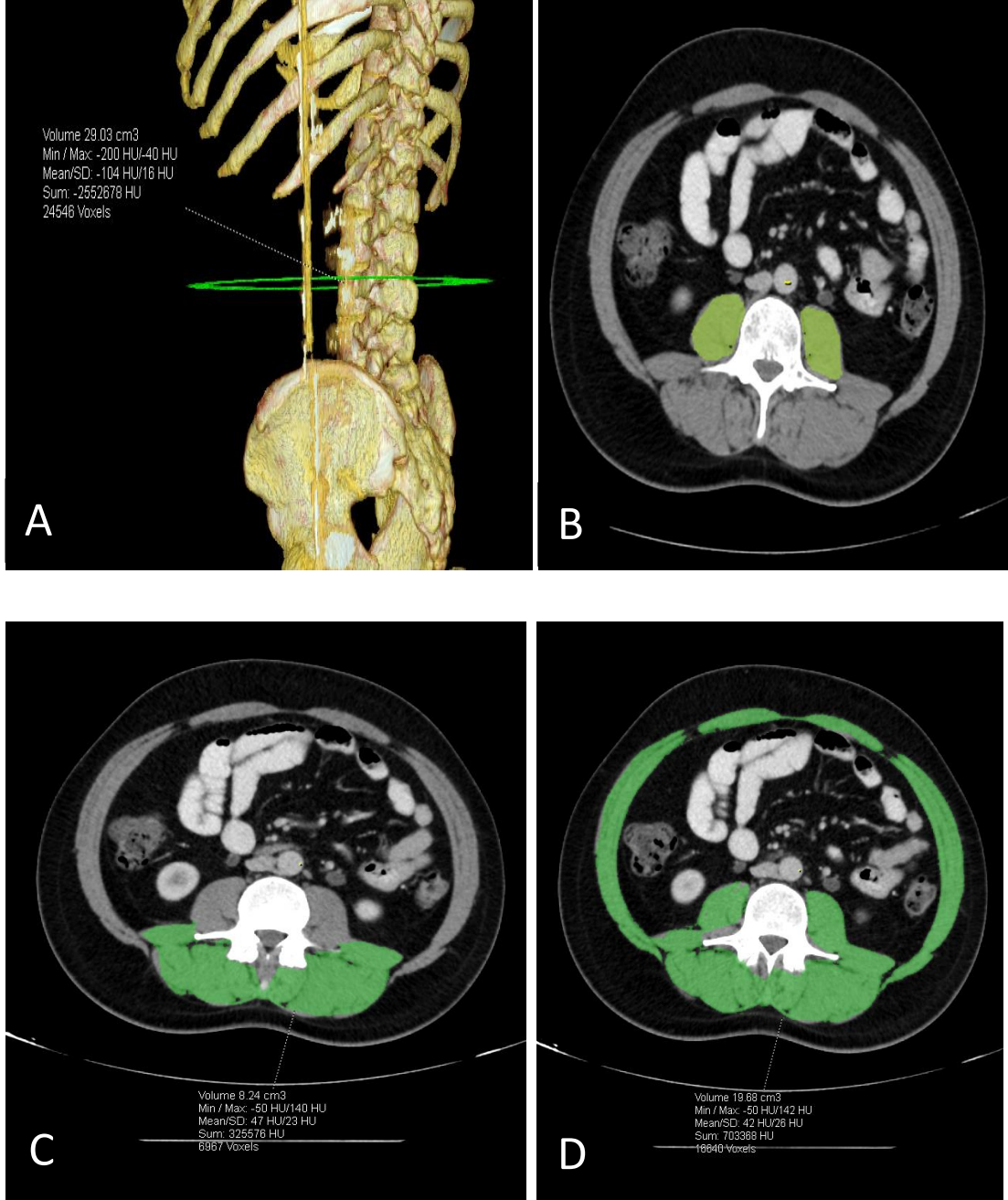
Hastalara ait demografik veriler, klinik veriler, laboratuvar sonuçları, hastalara uygulanan kemoterapi türleri, hematopoietik kök hücre nakli hazırlık rejimleri, hastaların tedaviye cevapları ve ortaya çıkan yan etkileri Hacettepe Üniversitesi Hastanesi otomasyon sisteminden ve hasta arşiv dosyalarından elde edilmiştir. Hastaların sarkopeni açısından değerlendirilmesi için nakil öncesinde çekilen BT ve PET-BT'leri kullanılmış olup sarkopeni sıklığı ile nakil sonrası prognozları arasındaki ilişki araştırılmıştır. Sarkopeni varlığının genel sağkalım (OS) ve progresyonsuz sağkalım (PFS) üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Hastaların nakil öncesi tam kan sayımı, akut faz reaktanları, bazal kalsiyum, 25-OH Vitamin D, albümin, prealbumin değerleri, steroid kullanım öyküleri, ek hastalıklar, nakil öncesi hastalık durumu, hazırlama rejimi, nakile girerken vücut kitle indeksi, hastane yatış süresi, komplikasyonlar, nüks durumları araştırılmıştır.

### 3.3. Bilgisayarlı Tomografi Görüntülerinin Analizi

Çalışmada yer alan hastaların HKHN öncesi çekilen abdomen BT tetkikleri incelenmiştir. Bilgisayarlı tomografi tetkikleri sonucu elde olunan transvers (aksial) plandaki BT görüntüsünden L3 vertebra seviyesindeki kesitte yer alan farklı densitedeki dokuların densite eşik değerleri göz önüne alınarak total kas hacmi (TMV), subkutan yağ hacmi (SFV), visseral yağ hacmi (VFV), ortalama kas dansitesi ölçümü yapılmıştır. BT Hounsfield birim eşikleri, iskelet kası için 30 ile 150 HU arasında ve subkütanöz ve intramüsküler adipoz doku için ise -190 ile -30 HU olarak seçilmiştir. Total yağ hacmi'ni (TFV) ölçmek için, cilt yüzeyi etrafında bir imleç ile bir çizgi çizilmiştir. Daha sonra umbilikal seviyedeki abdominal alandaki kesitsel yağ içeriğini belirlemek için otomatik algoritma ile HU eşik değeri -30 ile -190 değerleri kullanılarak hacim ölçümü yapılmıştır. Subkutan yağ hacmi ölçümü, subkutan yağ dokusunun manuel olarak görüntüdeki alanı belirlendikten sonra yapılmıştır. VFV ölçümü, TFV'den SFV'nin çıkarılması ile hesaplanmıştır. Total kas kütlesi hacmi psoas, erector spina, quadratus lumborum, transversus abdominis, dış ve iç oblik ve rektus abdominis kaslarının hacimlerinin toplamı alınarak hesaplanmıştır. Ayrıca Psoas+ Paravertebral Kas Hacmi de hesaplanmıştır. TMV için kas sınırları manuel olarak görüntü üzerinde belirlenmiş ve 30-150 HU eşik değeri ile otomatik algoritma kullanılarak ölçülmüştür.

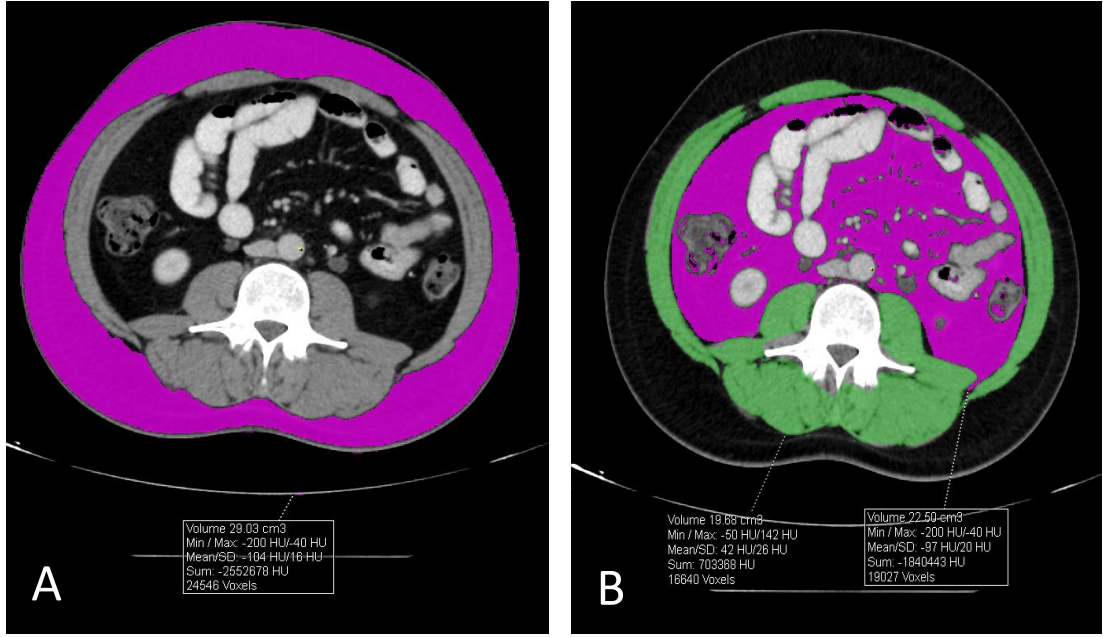
### 3.4. Bilgisayarlı Tomografi ve PET-BT Sonuçları ile Sarkopeninin Tanımlanması

Sarkopeninin belirlenmesi için L3-SMI tanımı kullanılmıştır. L3-SMI değeri Abdomen BT ve PET-BT görüntülemelerinde L3 vertebra seviyesinden geçen kesitlerdeki kas hacimlerinin toplamının hastanın boyunun karesine bölünmesi ile hesaplanmıştır. Sarkopeni varlığı erkek cinsiyette  $SMI < 52,4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ , kadın cinsiyette  $SMI < 38,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  olarak belirlenmiştir (7). Sarkopenik obezite,  $VKI > 30 \text{ kg}/\text{m}^2$  ve sarkopeni durumu eş zamanlı olması durumu olarak kabul edilmiştir.



**A** : L3 vertebra seviyesi 3 boyutlu gösterim **B**: Psoas Kas Hacmi **C**: Paravertebral Kas Hacmi **D**: Total Kas Hacmi ve Dansitesi

**Şekil 3.1.** Abdomen BT kas doku ölçümleri



**A:** Ciltaltı Yağ Doku **B:** Visseral Yağ Doku ( Pembe alan) ,Total Kas Hacmi (Yeşil alan)

**Şekil 3.2.** Abdomen BT yağ doku ölçümleri

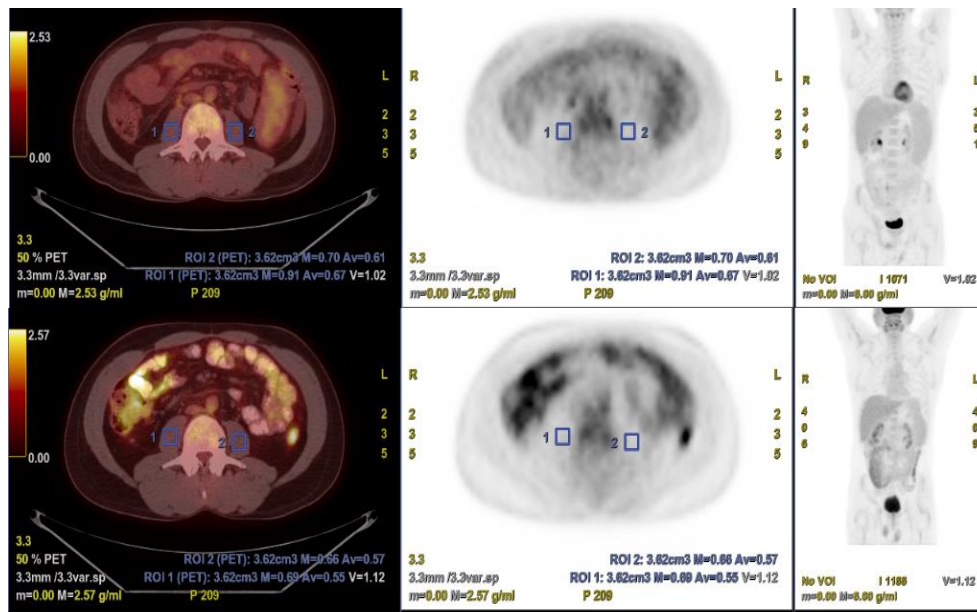
### 3.5. PET-BT Görüntülerinin Analizi

**Hasta Hazırlığı ve 18F-FDG'nin hastaya enjeksiyonu:** En az 4-6 saat açlığı takiben hastaların parmak ucundan kan glukoz düzeyleri tespit edildi. Kan glukoz düzeyi ortalama 180 mg/dL'den düşük olan hastalara 8 mCi 18F-FDG intravenöz yoldan enjekte edildi.

**Çekim protokolü:** Hastalara enjeksiyon sonrası ortalama 60. dakikada GE Discovery ST PET/BT cihazı (GE Healthcare, Chicago, IL, ABD) ile kafa verteksten uyluk orta kesimine kadar sırtüstü yatar pozisyonda 3D PET-BT görüntüleri elde edildi. PET görüntüleme, her yatak pozisyonu 3 dakika olacak şekilde, toplam 6-7 yatak pozisyonunda ve 128x128 matriste görüntüler elde edildi. Görüntülere iteratif görüntü işleme uygulandı (2 iterasyon, 21 subset). Hiçbir hastaya BT taraması sırasında intravenöz kontrast uygulanmadı. BT'de X ışını 120 kV ve 100-300 mA arasında gürültü indeksi: 15 olacak şekilde ayarlanarak verildi. Elde edilen BT görüntüleri PET görüntülerinde soğrulma düzeltilmesi işlemi için kullanıldı .

**Görüntülerin Değerlendirilmesi ve Semikantitatif Analiz:** PET-BT görüntülerinin değerlendirilmesi için AW 4,7 iş istasyonu (Advantage Workstation;

GE Healthcare, Chicago, IL, ABD) kullanıldı. PET görüntülerinden L3 vertebra korpusu ortası seviyesindeki aksiyel kesitler üzerinden, sağ ve sol psoas kasları üzerine yaklaşık 3,6 ml hacminde 3 boyutlu eş ilgi alanları (ROI) çizildi. Bu iki eş ilgi alanından elde edilen SUV değerlerinin aritmetik ortalaması alınarak psoas kasına ait SUVmaks ve SUVmean değerleri hesaplandı. İlgi alanlarının psoas kası sınırlarından taşıdığı ya da komşu vertebra korpusundaki veya üreterdeki radyoaktivitenin saçılımından etkilendiğinin düşünüldüğü durumlarda ilgi alanı boyutlarında ve yerleşiminde minimal değişiklikler yapıldı. Ayrıca karaciğer sağ lob üzerine de 3 cm çaplı küresel ilgi alanı çizilerek referans SUVmaks ve SUVmean değerleri belirlendi (Şekil 3.3). Psoas ve karaciğere ait SUVlean (SULmaks ve SULmean) değerleri elde etmede kullanılmak üzere yağsız vücut kütleleri hesaplaması için Janmahastian formülleri kullanıldı (62) .



Örnek bir hastaya ait psoas SUV ve SUL değerleri hesaplamasında kullanılan L3 vertebra korpusu ortası seviyesinden bilateral psoas kası üzerine çizilen 3 boyutlu eş ilgi alanlarının gösterimi. ( sırasıyla 18F-FDG PET-BT füzyon ve PET görüntüleri)

**Şekil 3.3.** PET-BT ölçüm görüntüleri

Ayrıca psoas SUV ve SUL değerlerini karaciğer SUV ve SUL değerlerine göre normalize etmek amacı ile Psoas SUVmaks , SUVmean,SULmaks, SULmean ve KC Suvmaks, SUVmean, SULmaks, SULmean değerleri kullanılarak bir oranlama yapıldı .



**SUVmax-oran** : Psoas SUVmax/ KC SUVmax

**SUVmean-oran** : Psoas SUVmean/ KC SUVmean

**SULmax-oran** : Psoas SULmax/ KC SULmax

**SULmean-oran**: Psoas SULmean/ KC SULmean

### 3.6. İstatistiksel Analiz

Veriler Statistical Packages for the Social Sciences v 26.0 (SPSS Inc. Chicago, IL) kullanılarak analiz edilmiştir. Verilerin tanımlanmasında sayı, yüzde, ortalama, standart sapma, ortanca, minimum, maksimum ve % 25-75 çeyreklik değerler kullanılmıştır.

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi veya Shapiro-Wilks testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılıma uyan sürekli değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmasında Student's t test , normal dağılıma uymayan değişkenler için Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmasında ki kare testi veya Fisher's exact testi kullanılmıştır. Ki kare testi sonrası Posthoc (ileri ikili) analiz gereken durumlarda bonferroni düzeltmesi yapılmıştır. Grup içi karşılaştırmalarda normal dağılıma uyan sürekli değişkenler için bağımlı gruplarda t testi, normal dağılıma uymayan sürekli değişkenler için Wilcoxon testi kullanılmıştır. Grup içi kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Mc-nemar testi kullanılmıştır.

BT/PET-BT kas ölçümlerinin sağ kalımı öngörmede kullanılacak en uygun cut off (kesim noktasının) düzeylerinin (youden indeksi ile) belirlenmesi için ROC analizi yapılmıştır.

Genel sağkalım, hastalısız sağkalım ve progresyonsuz sağkalım analizleri Kaplan Meier testi ile yapılmış, gruplar arası karşılaştırmalarda log-rank testi kullanılmıştır. Çoklu grup karşılaştırmalarında anlamlı fark çıkması durumunda yapılan posthoc (ileri ikili) testlerde bonferroni düzelmesi yapılmıştır.

Univariate cox regresyon analizinde  $p < 0,25$  düzeyi veya klinik olarak

önemli değişkenler, multivariate cox regresyon analizinde aday değişken olarak kullanılmıştır. Sağ kalıma etki eden değişkenler Cox regresyon analizinde Backward LR metodu kullanılarak belirlenmiştir.  $P < 0,05$  düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

### **3.7 . Araştırmanın Etik Yönü**

Araştırma Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulunun GO 21/732 karar numaralı onayı ile yapılmıştır.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Otolog HKHN Yapılan Hastaların Nakil Öncesi Demografik Özellikleri

Araştırmaya toplamda 139 hasta dahil edildi . Otolog HKHN yapılan hastaların nakil öncesi demografik özellikleri Tablo 4.1 'de özetlenmiştir .

Ortanca yaş değeri 52 yıl [Çeyrekler arası aralık (ÇAA) :36-61] idi. Katılımcıların % 69,1 'i erkek ( n: 96) , % 30,9 'u kadındı (n:43) . En sık görülen tanı 60 kişi ile ( % 43,2) Non Hodgkin Lenfoma ( NHL) idi. Tanı türü olarak bakıldığında HKHN yapılan 121 hasta ( %87,1) hematolojik , 18 hasta ( %12,9) solid tümöre sahipti. Multiple myelom dışı tanısı olan 111 hasta içerisinde 45 hasta ( % 32,4) tanısında Evre 4 hastalığa sahip iken , multiple myelom tanısı olan 28 hasta içerisinde 14 hasta ( %50) ISS-1 evre hastalığa sahipti . Evre 3-4 ve MM tanılı hastalar ileri evre olarak değerlendirildi . Buna göre tüm hasta grubunda 102 hasta ( % 73,4) ileri evrede iken, 37 hasta ( % 26,6 ) erken evrede idi . Hastaların 31'i ( % 22,3) obez, 60 'ı ( % 43,2) fazla kilolu iken 48'i ( % 34,5) normal kilolu idi .

Hastaların nakil öncesi hastalık durumlarına bakıldığında 64 hastanın (%46) tam yanıtı, 53 hastanın (%38,1) kısmi yanıtı , 7 hastanın ( % 5.0 ) stabil hastalığı , 15 hastanın ise progresif hastalığı (%10,8) olduğu izlendi . Nakil öncesi 110 hastanın ( % 79,1) 3 basamak ve daha az , 28 hastanın ( % 20,9 ) ise 3 basamaktan fazla kemoterapi aldığı izlendi . Kemoterapi rejimlerinin 90'ında ( % 64,7) Rituximab yoktu, 49'u ( % 35,3) ise Rituximab içermekte idi .

**Tablo 4.1.** Otolog HKHN yapılan hastaların nakil öncesi demografik özellikleri

	<b>Tüm hastalar ( n: 139 )</b>
<b>Yaş - Ortanca (ÇAA)</b>	52 ( 36-61 )
<b>Cinsiyet</b>	
Kadın	43 ( % 30,9 )
Erkek	96 ( % 69,1 )
<b>Tanı Türü</b>	
Hematolojik Malignite	121 ( %87,1)
Solid Tümör	18 ( %12,9)
<b>Tanı</b>	
NHL	60 ( % 43,2)
HL	32 ( %23,0)
MM	27 ( % 19,4)
Testis	13 ( %9,4)
Diğer	7 ( % 5,0)
<b>Evre (n: 111)</b>	
Evre 1	15 ( % 10,8)
Evre 2	22 ( % 15,8)
Evre 3	29 ( % 20,9 )
Evre 4	45 ( % 32,4)
<b>Multiple myelom Evre ( n: 28)</b>	
ISS1	14 ( %50)
ISS2	10 ( %35,7)
ISS3	4 ( % 14,3 )
<b>Steroid Kullanım Durumu ( &gt; 3 ay)</b>	
Yok	135 ( % 97,1)
Var	4 ( % 2,1)
<b>Nakil Öncesi Kilo Durumu</b>	
Normal	48 ( % 34,5)
Fazla Kilolu	60 ( % 43,2)
Obez	31 ( % 22,3)
<b>Nakil Öncesi Sarkopenik Obezite</b>	
Yok	130 ( % 93,5)
Var	9 ( % 6,5)
<b>Nakil Öncesi Kemoterapi Basamak Sayısı</b>	
≤3	110 ( % 79,1)
>3	29 ( % 20,9)
<b>Nakil Öncesi Rituximab İçeren Rejim</b>	
Var	49 ( % 35,3)
Yok	90 ( % 64,7)
<b>Nakil Öncesi Hastalık Durumu</b>	
CR	64 ( %46,0)
PR	53 ( %38,1)
SD	7 ( % 5,0 )
PD	15 ( %10,8)
<b>Nakil Öncesi AKŞ ( &lt;126)</b>	
Normal	113 ( % 81,3)
Yüksek	26 ( % 18,7)
<b>Nakil Öncesi ESR ( 0-20 mm/sa)</b>	
Normal	84 ( % 60,4)
Yüksek	55 ( % 39,6)
<b>Nakil Öncesi CRP ( 0-0,8 mg/dL)</b>	
Normal	79 ( % 56,8)
Yüksek	51 ( %36,7)
Değer yok	9 ( % 6,5)

<b>Nakil Öncesi PRC (0-0,1 ng/ml)</b>	
Normal	53 ( % 38,1)
Yüksek	63 ( % 45,3 )
<b>Değer yok</b>	23 ( % 16,1)
<b>Nakil Öncesi Fosfor (2,5-4,5 mg/dL)</b>	
Normal	126 ( % 90,6)
Yüksek	13 ( % 9,4)
<b>Nakil Öncesi Kalsiyum (8,8-10,6 mg/dL)</b>	
Düşük	58 ( % 41,7)
Normal	81 ( % 58,3)
<b>Nakil Öncesi Albumin (3,5-5,2 g/dL)</b>	
Düşük	23 ( % 16,5)
Normal	116 ( % 83,5)
<b>Nakil Öncesi BUN (8-23 mg/dL)</b>	
Düşük	15 ( %10,8)
Normal	113 ( % 81,3)
Yüksek	11 ( %7,9 )
<b>Nakil Öncesi Kreatinin (0,67-1,17 mg/dL)</b>	
Düşük	77 ( %55,4)
Normal	53 ( %38,1)
Yüksek	9 ( %6,5 )
<b>Nakil Öncesi ABH</b>	
Yok	121 ( % 87,1)
Var	18 ( % 12,9)

**CAA:** Çeyrekler arası aralık **ABH :** Akut Böbrek Hasarı **BUN:** Kan Üre Azotu **PRC:** Prokalsitonin **CRP:** C-Reaktif Protein **ESR:** Eritrosit Sedimentasyon Hızı **AKŞ:** Açlık Kan Şekeri **CR:** Tam Yanıt **PR:** Kısmi Yanıt **SD:** Stabil Hastalık **PD:** Progresif Hastalık **ISS:** Uluslararası Evreleme Sistemi **NHL:** Hodgkin Dışı Lenfoma **HL:** Hodgkin Lenfoma **MM:** Multiple Myelom

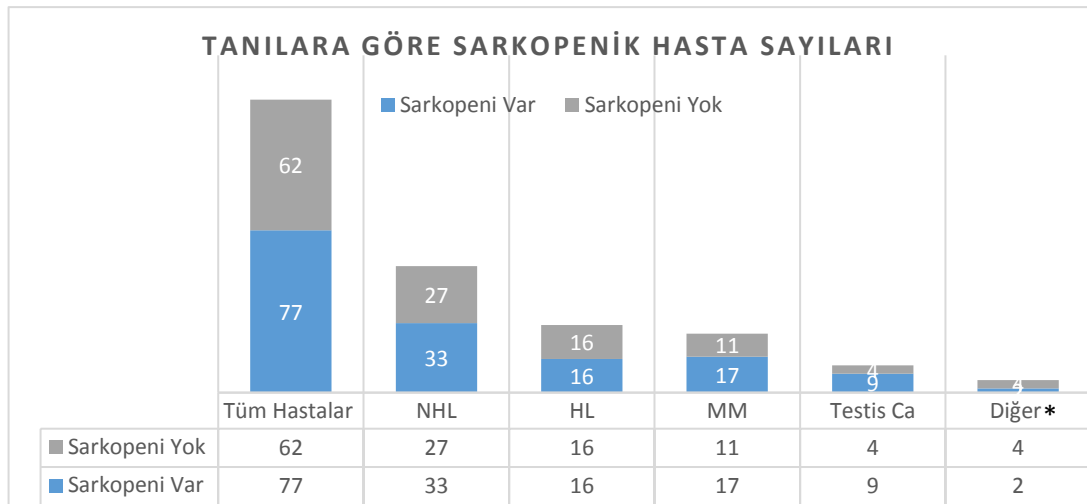
#### 4.2. HKHN Öncesi Sarkopeni Varlığı İle Demografik Özelliklerin İlişkisi

Nakil öncesi yapılan BT/ PET-BT görüntülemelerinde yapılan SMI ölçümlerine göre hastalarda sarkopeni varlığı araştırıldı . Erkeklerde  $<52,4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  kadınlarda  $<38,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  SMI sarkopenik olarak değerlendirildi. Sonuç olarak toplamda 77 hasta ( %55,4 ) sarkopenik , 62 hasta ( % 44,6) non-sarkopenik olarak bulundu (Şekil 4.1) . Ayrıca 31 (% 22,3) hastada obezite , 9 (%6,5) hastada sarkopenik obezite izlendi.

Nakil öncesi sarkopenisi olan hastaların ortalama yaşı 45,8 (CAA : 33,4-59,0) iken , sarkopenisi olmayan hastaların ortalama yaşı 54,0 (CAA: 41,6-61,6) şeklinde olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttur (  $p=0,009$  ). Nakil öncesi sarkopenisi olan ve olmayan gruplar arasında obezite (  $p=0,001$  ) ve kilo durumu (  $p<0,001$ ) yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır. İleri ikili

analizlerde farkın kaynağının fazla kiloluların normal kilolulardan , obezlerin normal kilolulardan farkından kaynaklı olduğu görüldü. (Tablo 4.2’de gösterilmiştir)

Nakil öncesi sarkopenisi olan ve olmayan gruplar arasında cinsiyet (  $p=0,298$ ), tanı (  $p=0,576$  ), tanı türü (  $p=0,601$  ), evre (  $p=0,745$  ), evre sınıfı (  $p=0,432$  ), eşlik eden hastalık (  $p=0,101$  ), nakil öncesi >3 ay steroid kullanımı (  $p=0,628$  ), kemoterapi basamak sayısı (  $p=0,218$  ), Rituximab içeren rejim varlığı (  $p=0,959$  ) ve nakil öncesi hastalık durumu (  $p=0,868$  ) yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. HKHN öncesi sarkopeni varlığı ile demografik özelliklerin ilişkisi incelenip özetlenmiştir. (Tablo 4.2 )



\* Ewing sarkomu, malign histiositik sarkom, wilms tümörü

**Şekil 4.1.** Tanılara göre sarkopenik hasta sayıları

**Tablo 4.2.** HKHN öncesi sarkopeni varlığı ile demografik özelliklerin ilişkisi

Değişkenler	Nakil Öncesi Sarkopeni		P *	
	Var (n=77) n (%)	Yok (n=62) n (%)		
Cinsiyet	Erkek	56 ( 72,7)	0,298	
	Kadın	21 ( 27,3)		
Yaş (Ortanca- ÇAA)		45,8 (33,4-59,0)	54,0 ( 41,6-61,6)	<b>0,009</b> ¥
N.Ö VKİ (ÇAA)		24,9 (22,2-27,8)	28,6 (26,6- 32,1)	<b>&lt;0,001</b>
Obezite	Var	9 ( 11,7)	22 ( 35,5)	<b>0,001</b>
	Yok	68 ( 88,3)	40 (64,5)	
Kilo Durumu	Normal	39 ( 50,6)	9 ( 14,5)	<b>&lt;0,001</b> ¶
	Fazla Kilolu	29 ( 37,7)	31 (50,0)	
	Obez	9 ( 11,7)	22 (35,5)	
Tanı	NHL	33 (42,9)	27 (43,5)	0,576
	HL	16 (20, 8)	16 (25,8)	
	MM	17 ( 22,1)	11 ( 17,7)	
	Testis Ca	9 ( 11,7)	4 (6,5)	
	Diğer	2 ( 2,6)	4 (6,5)	
Tanı Türü	Hematolojik	66 ( 85,7)	55 (88,7)	0,601
	Solid	11 ( 14,3)	7 ( 11,3)	
Evre	Evre 1	7 ( 11,7)	8 ( 15,7)	0,745
	Evre 2	11 (18,3)	11 (21,6)	
	Evre 3	18 (30,0)	11 (21,6)	
	Evre 4	24 ( 40,0)	21 (41,2)	
MM Evre	ISS-1	7 ( 41,2)	7 (63,6)	0,196
	ISS-2	6 (35,3)	4 (36,4)	
	ISS-3	4 (23,5)	0 (0,0)	
Evre Sınıf	Erken	19 ( 24,7)	19 (30,6)	0,432
	İleri	58 (75,3)	43 ( 69,4)	
Eşlik Eden Hastalıklar	Yok	61 ( 79,2)	42 ( 67,7)	0,101
	DM	5 ( 6,5)	2 (3,2)	
	DM+Eşlik Eden	2 (2,6)	7 ( 11,3)	
	Diğer	9 ( 11,7)	11 ( 17,7)	
Steroid Kullanımı (> 1 ay)	Yok	74 (96,1)	61 (98,4)	0,628 ©
	Var	3 (3,9)	1 (1,6)	
Kemoterapi Basamak	≤ 3	58 (75,3)	52 (83,9)	0,218
	> 3	19 (24,7)	10 (16,1)	
Rituximab'lı Rejim	Yok	50 ( 64,9)	40 ( 64,5)	0,959
	Var	27 (35,1)	22 (35,5)	
N.Ö. Hastalık Durumu	CR	33 (42,9)	31 (50,0)	0,868
	PR	31 (40,3)	22 (35,5)	
	SD	4 (5,2)	3 ( 4,8)	
	PD	9 (11,7)	6 (9,7)	
Progresif Hastalık	PD	9 (11,7)	6 (9,7)	0,704
	Non-PD	68 (88,3)	56 (90,3)	

\* Ki-kare ¥ Mann Whitney U testi © Fisher Exact Test

¶ İleri ikili analizde farkın kaynağının fazla kiloluların normal kilolulardan , obezlerin normal kilolulardan farkından kaynaklı olduğu görüldü .

ÇAA: Çeyrekler arası aralık N.Ö: Nakil Öncesi DM: Diyabetes Mellitus CR: Tam Yanıt PR: Kısmi Yanıt SD: Stabil Hastalık PD: Progresif Hastalık ISS: Uluslararası Evreleme Sistemi NHL: Hodgkin Dışı Lenfoma HL: Hodgkin Lenfoma MM: Multiple Myelom VKİ: Vücut Kitle İndeksi

Yapılan tek değişkenli Cox regresyon analiz sonuçlarına göre tanı anında ileri evre hastalık ( HR: 2,474 , %95 GA: 1,431-4,275 , p=0,001) varlığının nakil öncesi sarkopeni gelişme riskini artırdığı , vücut kitle indeksi (VKİ) artışının ( HR: 0,930, %95 GA: 0,886-0,976 , p=0,003) ise sarkopeni gelişimine karşı koruyucu olduğu bulundu (Tablo 4.3) .

Çok değişkenli analizlerde de aynı şekilde tanı anında ileri evre hastalık ( HR: 2,374 , %95 GA: 1,374-4,103, p=0,002) varlığının nakil öncesi sarkopeni gelişme riskini artırdığı , VKİ artışının ( HR: 0,934, %95 GA: 0,889-0,980, p=0,006) ise sarkopeni gelişimine karşı koruyucu olduğu bulundu. Yaş ,erkek cinsiyet, solid tümör, nakil öncesi obezite , 3 basamaktan fazla kemoterapi alma öyküsü, nakil öncesi progresif hastalık ve 1 aydan fazla steroid kullanımı durumlarının nakil öncesi sarkopeni gelişimi üzerinde anlamlı etkisi olmadığı görüldü. (Tablo 4.3)

**Tablo 4.3.** Nakil öncesi sarkopeni gelişimine etki eden faktörler ( Cox Regresyon Analizi)

	Tek Değişkenli Analiz			Çok Değişkenli Analiz		
	HR	%95 GA	p	HR	%95 GA	p
<b>Yaş</b>	0,994	(0,978-1,010)	0,440			
<b>Erkek Cinsiyet</b>	1,530	(0,923-2,535)	0,099*			
<b>Solid Tümör</b>	0,926	(0,487-1,758)	0,813			
<b>Tanıda İleri Evre Hastalık</b>	2,474	(1,431-4,275)	<b>0,001*</b>	2,374	(1,374-4,103)	<b>0,002</b>
<b>N.Ö. VKİ</b>	0,930	(0,886-0,976)	<b>0,003*</b>	0,934	(0,889-0,980)	<b>0,006</b>
<b>N.Ö. Obezite</b>	0,557	(0,276-1,121)	0,101*			
<b>&gt; 3 Basamak KT</b>	0,706	(0,410-1,216)	0,210*			
<b>N.Ö. Progresif Hastalık</b>	0,906	(0,477-1,933)	0,908			
<b>Steroid Kullanımı (&gt; 1 ay)</b>	1,562	(0,490-4,980)	0,451			

\* Çoklu değişkenli analize dahil edilenler

**KT:** Kemoterapi **N.Ö:** Nakil Öncesi **VKİ:** Vücut Kitle İndeksi **HR:** Risk Katsayısı **GA:** Güven Aralığı



### 4.3. HKHN Öncesi Sarkopeni Varlığı İle Kan Biyokimya Sonuçları İlişkisi

Nakil öncesi sarkopeni varlığı ile nakil öncesi kan biyokimyası sonuçları kategorik olarak incelendiğinde sarkopenik olan ve olmayan hastaları arasında C-Reaktif Protein ( CRP ) düzeyi ve kreatinin düzeyi açısından anlamlı farklılık olduğu görüldü ( p değerleri sırası ile 0,016 ve 0,033) . Diğer biyokimyasal değerler ile sarkopeni arasında anlamlı ilişki bulunmadı . ( Tablo 4.4).

Aynı değerler sürekli değişken olarak analiz edildiğinde ise açlık kan şekeri, CRP, albümin ve kreatinin ortanca değerlerinin sarkopenik olan hastalarda olmayanlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük olduğu izlendi ( p değerleri sırası ile <0,001, 0,019 , 0,042 , 0,011 ) . Diğer biyokimyasal değer ortalama ve ortancaları ile sarkopeni arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. ( Tablo 4. 5 ).

**Tablo 4.4.** Nakil öncesi biyokimyasal özellikler ve sarkopeni ilişkisi ( kategorik değişken )

Nakil Öncesi Değişkenler ¥	Nakil Öncesi Sarkopeni		p *
	Var (n=77) n(%)	Yok (n=62) n(%)	
<b>AKŞ</b>	Normal	67 (87,0)	0,054
	Yüksek	10 (13,0)	
<b>ESR</b>	Normal	51 (66,2)	0,119
	Yüksek	26 (33,8)	
<b>CRP</b>	Normal	51 ( 69,9)	<b>0,016</b>
	Yüksek	22 (30,1)	
<b>PRC</b>	Normal	33 (49,3)	0,368
	Yüksek	34 (50,7)	
<b>Fosfor</b>	Normal	69 (89,6)	0,640
	Yüksek	8 ( 10,4)	
<b>Kalsiyum</b>	Düşük	36 (46,8)	0,180
	Normal	41 (53,2)	
<b>25 OH Vit D</b>	Çok Düşük	12 (25,0)	0,421
	Düşük	18 (37,5)	
	Normal	18 (37,5)	
<b>Albumin</b>	Düşük	16 (20,8)	0,135
	Normal	61 (79,2)	
<b>Prealbumin</b>	Düşük	10 (71,4)	0,673©
	Normal	4 (28,6)	
<b>BUN</b>	Düşük	11 ( 14,3)	0,289
	Normal	61 (79,2)	
	Yüksek	5 ( 6,5)	
<b>Kreatinin</b>	Düşük	50 ( 64,9)	<b>0,033</b>
	Normal	24 (31,2)	
	Yüksek	3 (3,9)	
<b>ABH</b>	Yok	70 (90,9)	0,131
	Var	7 (9,1)	

\* Ki-kare © Fisher Exact Test, ¥ Referans değerler tablo 4.1’de belirtilmiştir, **ABH** : Akut Böbrek Hasarı **BUN**: Kan Üre Azotu **PRC**: Prokalsitonin **CRP**: C-Reaktif Protein **ESR**: Eritrosit Sedimentasyon Hızı **AKŞ**: Açlık Kan Şekeri

**Tablo 4.5.** Nakil öncesi biyokimyasal özellikler ve sarkopeni ilişkisi (sürekli değişken)

Nakil Öncesi Değişkenler	Nakil Öncesi Sarkopeni		P †
	Var (n=77) Ort (ÇAA)	Yok (n=62) Ort (ÇAA)	
<b>Açlık Kan Şekeri</b>	95,0 ( 88,0-105,0)	108,5 (92,0-125,0)	<b>&lt;0,001</b>
<b>ESR</b>	10,0 (5,5-31,5)	14,0 (5,0- 31,5)	0,370
<b>CRP</b>	0,43 (0,24-0,99)	0,80 (0,32-1,60)	<b>0,019</b>
<b>PRC</b>	0,10 (0,05-0,19)	0,12 (0,06-0,26)	0,252
<b>Fosfor</b>	3,73 (3,29-4,11)	3,76 (3,24-4,11)	0,788
<b>Kalsiyum</b>	8,80 ± 0,68	9,0 ± 0,62	0,057 *
<b>25 OH Vit D</b>	18,00 (9,70-23,77)	20,82(10,35-27,64)	0,545
<b>Albumin</b>	3,84 ± 0,47	4,02 ± 0,50	<b>0,042 *</b>
<b>Prealbumin</b>	15,40(10,25-25,40)	16,90(12,56-19,50)	0,770
<b>BUN</b>	10,94 (9,52-14,88)	12,64(10,08-17,03)	0,058
<b>Kreatinin</b>	0,61 ( 0,48-0,74)	0,70 (0,57-0,90)	<b>0,011</b>

\* Student T test † Mann Whitney U testi

**ABH** : Akut Böbrek Hasarı **BUN**: Kan Üre Azotu **PRC**: Prokalsitonin **CRP**: C-Reaktif Protein  
**ESR**: Eritrosit Sedimentasyon Hızı **25 OH Vit D**: 25 Hidroksi Vitamin D

#### 4.4. Radyolojik Ölçümler

##### 4.4.1. BT ve PET-BT Ölçümleri İle HKHN Öncesi Sarkopeni Varlığı Arasındaki İlişki

Çalışmaya katılan 139 hastanın nakil öncesi çekilmiş Abdomen BT/ PET-BT'si mevcuttu. 117 hastanın ( %84) PET-BT, 22 hastanın ( %16) ise abdomen BT'si mevcuttu ( Şekil 4.2)

Nakil öncesi yapılan görüntüleme ortalama süresi nakilden önce 2,6 ay (ÇAA : 1,6-4,2 ) idi . Nakil sonrası görüntülemesi yapılmış olan 129 hasta mevcuttu.

Nakil sonrası yapılan görüntüleme ortanca süresi ise nakil sonrası 3,4 ay (ÇAA: 3,3-3,9) şeklinde idi.

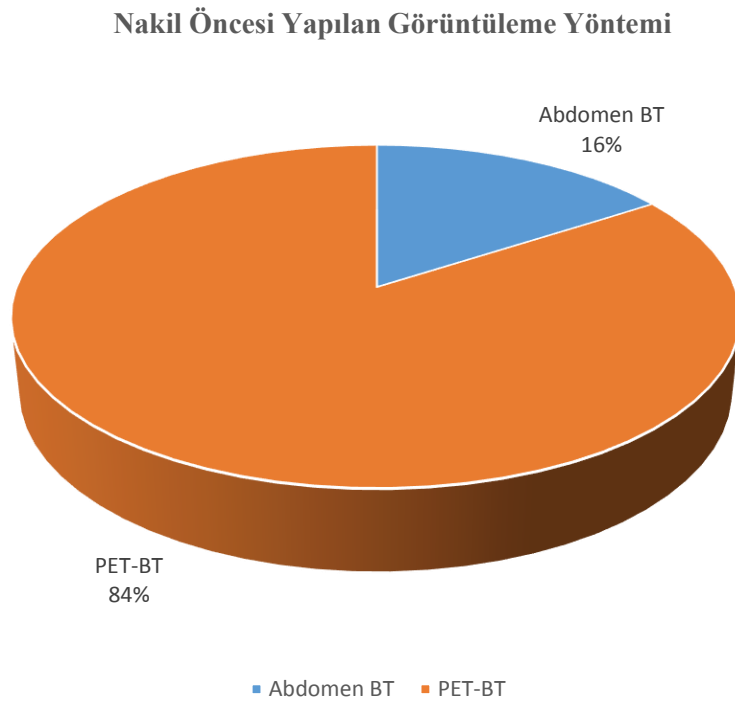
Nakil öncesi ortanca görüntüleme zamanı sarkopenik grupta 2,53 ( ÇAA: 1,26-3,83) ay, sarkopenik olmayan grupta 2,76 (ÇAA: 1,87-4,56) ay ( p= 0,245) , nakil sonrası görüntüleme zamanı sarkopenik olan grupta 3,45 ( ÇAA: 3,22-3,94) ay , sarkopenik olmayan grupta 3,45 ( ÇAA: 3,32-3,83) ay olarak bulundu ( p=0,960). İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığa rastlanmadı .

Abdomen BT ölçümleri analiz edildiğinde Tablo 4.6 'da gösterildiği üzere nakil öncesi ve sonrasında yapılmış olan iskelet kas indeksi (SMI) , kas doku ( Psoas, Psoas+Paravertebral, Total kas hacmi) ve yağ doku ( ciltaltı , mezenterik ) ölçümlerinde ortalama/ortanca sarkopenik grupta daha düşük olacak şekilde istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu .

Özellikle SMI ölçümünde kullanılan parametre olan total kas hacmi ölçümleri incelendiğinde sarkopenik olan ve olmayan grup arasında kuvvetli bir istatistiksel anlamlı fark olduğu görüldü. Nakil öncesi sarkopenik grupta ortanca total kas hacmi  $112,90 \text{ cm}^2$  ( ÇAA: 91,73-134,48) , sarkopenik olmayan grupta ise  $166,38 \text{ cm}^2$  (ÇAA: 120,82-182,33) bulundu (p <0,001) . Nakil sonrasında yapılan ölçümlerin de aynı şekilde sarkopenik olan grupta daha düşük olduğu izlendi. Abdominal obezite belirteci olan mezenterik (visseral) yağ dokunun nakil öncesi ölçüm ortalaması sarkopenik olan grupta  $103,82 \pm 63,04$ , sarkopenik olmayan grupta ise daha yüksek olacak şekilde  $172,31 \pm 82,68$  bulundu (p <0,001) . Benzer istatistiksel anlamlı farklılık ciltaltı yağ doku ölçümlerinde de görüldü (p <0,001) . Ortalama kas dansitesi ölçümleri açısından ise sarkopenik olan ve olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (Tablo 4.6) .

Nakil öncesi PET-BT ölçümleri incelendiğinde ise tablo 4.7 de görüldüğü üzere ortanca Psoas SUVmean sarkopenik olan grupta 0,63 ( ÇAA: 0,57- 0,75) , sarkopenik olmayan grupta 0,70 ( ÇAA: 0,60-0,78) bulundu ( p=0,042) . Karaciğer SUVmean ortanca değeri sarkopenik olan grupta 1,86 (1,71-2,02), sarkopenik olmayan grupta ise 2,02 ( 1,81-2,20) bulundu ( p=0,041) . Bu iki değer sarkopenik olan grupta istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük izlendi. Sarkopenik olan

grupta nakil öncesi ortanca Psoas SUV max değeri sarkopenik olmayan gruba kıyasla daha düşük bulundu ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (  $p=0,064$  ). Bakılan diğer PET-BT ölçümlerinde ve SUV- SUL değerlerinin karaciğere göre düzeltilmesi için yapılan oranlamalarda iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığa rastlanmadı ( Tablo 4.7 ) .



**Şekil 4.2.** Nakil öncesi yapılan görüntüleme yöntemi oranları

**Tablo 4.6.** Abdomen BT ölçüm değerleri ile nakil öncesi sarkopeni arasındaki ilişki

Ölçümler	Nakil Öncesi Sarkopeni		P ‡
	Var(n=77) Ortanca (ÇAA)	Yok(n=62) Ortanca (ÇAA)	
N.Ö Psoas Kas Hacmi	15,28 (11,34- 18,52)	19,14 (13,90- 24,23)	<b>0,001</b>
N.S. Psoas Kas Hacmi	15,10 ( 10,45-19,78)	18,18 (13,05-23,95)	<b>0,030</b>
N.Ö Total Kas Hacmi	112,90 (91,73-134,48)	166,38 (120,82-182,33)	<b>&lt;0,001</b>
N.S. Total Kas Hacmi	110,52 (88,25-144,79)	158,76 (115,52-179,88)	<b>&lt;0,001</b>
N.Ö Ciltaltı Yağ Doku	125,97 (70,44-189,19)	209,05 (157,68-254,62)	<b>&lt;0,001</b>
N.S. Ciltaltı Yağ Doku	139,64 (77,02-197,40)	185,40 (163,80-248,50)	<b>&lt;0,001</b>
Ölçümler	Nakil Öncesi Sarkopeni		P *
	Var(n=77) Ortalama ± SS	Yok(n=62) Ortalama ± SS	
N.Ö Psoas+ PV Kas Hacmi	61,52 ±17,33	81,25 ± 21,10	<b>&lt;0,001</b>
N.S Psoas+ PV Kas Hacmi	61,78 ± 22,13	80,34 ± 24,28	<b>&lt;0,001</b>
N.Ö SMI	38,30 ±7,70	55,69 ± 10,25	<b>&lt;0,001</b>
N.S SMI	39,89 ± 10,04	53,95 ± 12,14	<b>&lt;0,001</b>
N.Ö Mezenterik Yağ Doku	103,82 ± 63,04	172,31 ± 82,68	<b>&lt;0,001</b>
N.S Mezenterik Yağ Doku	103,50 ± 64,68	170,39 ± 78,96	<b>&lt;0,001</b>
N.Ö Ortalama Kas Dansite	34,22 ± 9,75	34,03 ± 9,44	0,909
N.S Ortalama Kas Dansite	34,17 ± 9,25	32,60 ± 9,00	0,335

‡ Mann Whitney U testi \* Student T test

ÇAA: Çeyrekler Arası Aralık SS: Standart Sapma N.Ö: Nakil öncesi N.S: Nakil sonrası SMI: İskelet kas indeksi PV: Paravertebral

**Tablo 4.7.** Nakil öncesi PET-BT ölçüm değerleri ile nakil öncesi sarkopeni arasındaki ilişki

Nakil Öncesi Ölçümler	Nakil Öncesi Sarkopeni		p ‡
	Var(n=77)	Yok(n=62)	
Psoas SUVmax	0,77 ( 0,71-0,88)	0,85 ( 0,74- 0,95)	0,064
SUVmax-oran	0,34 (0,29-0,39)	0,33 ( 0,29- 0,39)	0,865
Psoas SUVmean	0,63 ( 0,57- 0,75)	0,70 ( 0,60-0,78)	<b>0,042</b>
SUVmean-oran	0,35 (0,31-0,39)	0,34 (0,29- 0,40)	0,998
Psoas SULmax	0,57 (0,52- 0,63)	0,57 ( 0,49-0,63)	0,492
SULmax-oran	0,34 (0,29-0,39)	0,33 ( 0,29- 0,39)	0,862
Psoas SULmean	0,47 ( 0,43-0,51)	0,45 (0,41-0,53)	0,449
SULmean-oran	0,35 ( 0,31- 0,39)	0,34 (0,29- 0,40)	1,000
KC SUVmean	1,86 (1,71-2,02)	2,02 ( 1,81-2,20)	<b>0,041</b>
KC SUVmax	2,39 ± 0,46	2,54 ± 0,49	0,109*
KC SULmax	1,73 ± 0,35	1,68 ± 0,35	0,500*
KC SULmean	1,38 ± 0,29	1,33± 0,25	0,327*

‡ Mann Whitney U testi \* Student T test

CAA: Çeyrekler Arası Aralık KC: Karaciğer

SUVmax: Maksimum standardize uptake value SUVmax-oran : Psoas SUVmax/ KC SUVmax

SUVmean : Ortalama standardize uptake value SUVmean-oran : Psoas SUVmean/ KC SUVmean

SULmax: Yağsız vücut kitlesine göre düzenlenmiş maksimum SUV SULmax-oran : Psoas

SULmax/ KC SULmax SULmean: Yağsız vücut kitlesine göre düzenlenmiş ortalama SUV

SULmean-oran: Psoas SULmean/ KC SULmean

#### 4.4.2. Nakil Öncesi ve Nakil Sonrası Abdomen BT/ PET-BT Ölçümlerinin Karşılaştırılması

Nakil öncesi ve sonrasında görüntülemeleri mevcut olan toplamda 129 hastada Tablo 4,6 ve 4,7’de belirtilen ölçüm parametreleri nakil öncesi ve sonraki dönemde karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

Nakil öncesi SMI ortalama değeri  $45,8 \pm 12,3$ , nakil sonrası ise  $46,2 \pm 13,0$  bulunmuştur ( $p= 0,560$ ) . Nakil sonrasında ölçülen Psoas + Paravertebral kas hacmi ortancası ve ortalama kas dansitesi değerleri , nakil öncesinde ölçülen değerlere göre

düşük çıkmış olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşamamıştır. (p değerleri sırası ile 0,689 ve 0,118 ).

Nakil öncesi yapılan abdomen BT’de bakılan kas ve yağ doku ölçümlerinde ve PET-BT ‘de bakılan SUV bazındaki ölçümlerde mortaliteye etki eden kesim değerleri bulmak amacıyla yapılan ROC analizinde yeterli sensitivite ve spesifitede değerler elde edilemediği için bu değerlerle ileri sağkalım analizi yapılmadı .

#### **4.5. Nakil Öncesi Sarkopeni Varlığı İle Nakil Sonrası Gelişen Olayların İlişkisi**

HKHN öncesi sarkopeni varlığı ile nakil sonrası gelişen olayların ilişkisi araştırıldı. Bilgiler Tablo 4.8’de özetlenmiştir. Hastaların nakil için hastaneye yatışından taburculuğuna kadar geçen süre hesaplandı. Eşik değer 21 gün (3 hafta) olarak değerlendirildiğinde sarkopenik grupta 27 hastanın ( %35,1), sarkopenik olmayan grupta ise 19 hastanın ( %30,6) 3 haftanın üzerinde yatışı olduğu görüldü ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( p= 0,582) .

HKHN sonrası sarkopenik hastaların 51’inde ( % 66,2), nonsarkopenik hastaların ise 40’ında ( %64,5) nötropenik ateş (NPA) gelişimi mevcuttu ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( p= 0,832 ). (Tablo 4.8 )

Sarkopenik olan grupta 48 hastada ( %62,3) , sarkopenik olmayan grupta ise 30 hastada ( % 48,4) nakil sonrası nüks öyküsü izlendi ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( p= 0,099 ) . Benzer şekilde sarkopenik olan grupta 45 hastada ( %58,4) , sarkopenik olmayan grupta ise 26 hastada ( % 41,9 ) nakil sonrası hastalık progresyonu öyküsü izlendi ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( p= 0,053 ) . (Tablo 4.8 )

Son kontrolde aktif hastalık olup olmaması açısından bakıldığında ise sarkopenik olan grupta 45 ( % 58,4), sarkopenik olmayan grupta ise 24 ( % 38,7) hastada son kontrolde aktif hastalık olduğu görüldü ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( p= 0,021). (Tablo 4.8)

Septik şoka bağlı ölüm öyküsü sarkopenik grupta 19 ( %52,8) , sarkopenik olmayan grupta ise 7 (%28) hastada izlendi ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( p= 0,002) . (Tablo 4.8)

Sarkopenik grupta 18 (%50), sarkopenik olmayan grupta 9 ( %36) hastada hastalığa bağlı eksitus izlendi ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( p= 0,051) . (Tablo 4.8)

Sarkopenik olan grupta ortalama progresyon süresi 16,3 ay ( ÇAA 3,9- 69,4) iken , sarkopenik olmayan grupta 24,6 ay ( ÇAA 6,5-83,4) olarak daha uzun bulundu ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( p=0,062) .

**Tablo 4.8.** Nakil öncesi sarkopeni varlığı ile nakil sonrası gelişen olayların ilişkisi

Değişken	Nakil Öncesi Sarkopeni		p
	Var(n=77) n(%)	Yok(n=62) n(%)	
Yatış Süresi	≤ 3 hafta	50 ( 64,9)	0,582
	>3 hafta	27 (35,1)	
Yatışta NPA	Yok	26 ( 33,8)	0,832
	Var	51 (66,2)	
N.S Nüks	Yok	29 (37,7 )	0,099
	Var	48 ( 62,3 )	
N.S Progresyon	Yok	32 (41,6 )	0,053
	Var	45 ( 58,4 )	
Son Kontrolde Aktif Hastalık	Yok	32 (41,6)	<b>0,021</b>
	Var	45 (58,4)	
MDS Zemininde AML	Yok	76 (98,7)	1,000
	Var	1 (1,3 )	
YBU Yatış Öyküsü	Yok	60 ( 77,9)	0,526
	Var	17 (22,1)	
Eksitus Varlığı	Yok	41 (53,2)	0,448
	Var	36 (46,8)	
Eksitus Sebebi	Bilinmiyor	16 (44,4)	0,051
	Hastalık İlişkili	18 (50)	
	Hastalık Dışı	2 (5,6)	
Septik Şoka Bağlı Ölüm Öyküsü	Bilinmiyor	16 (44)	<b>0,002</b>
	Var	19 ( 52,8)	
	Yok	1 (2,8)	

N.S: Nakil sonrası MDS: Myelodisplastik Sendrom AML: Akut Myeloid Lösemi NPA : Nötropenik Ateş YBU: Yoğun Bakım Ünitesi



Hem nakil öncesi , hem de nakil sonrası görüntülemeleri tam olan toplamda 129 hasta mevcuttu. Bu hastaların nakil öncesi ve sonrası ölçüm değerlerine göre sarkopeni durumları değerlendirildi. Buna göre nakil öncesi sarkopenisi olmayan 58 hastanın 9'unda ( %15,5 ) nakil sonrası izlemde sarkopeni geliştiği görüldü. Nakil öncesi sarkopenisi olan 71 hastanın 14'ünde ( %19,7) nakil sonrası sarkopeni olmadığı izlendi. Ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü ( p: 0,405).

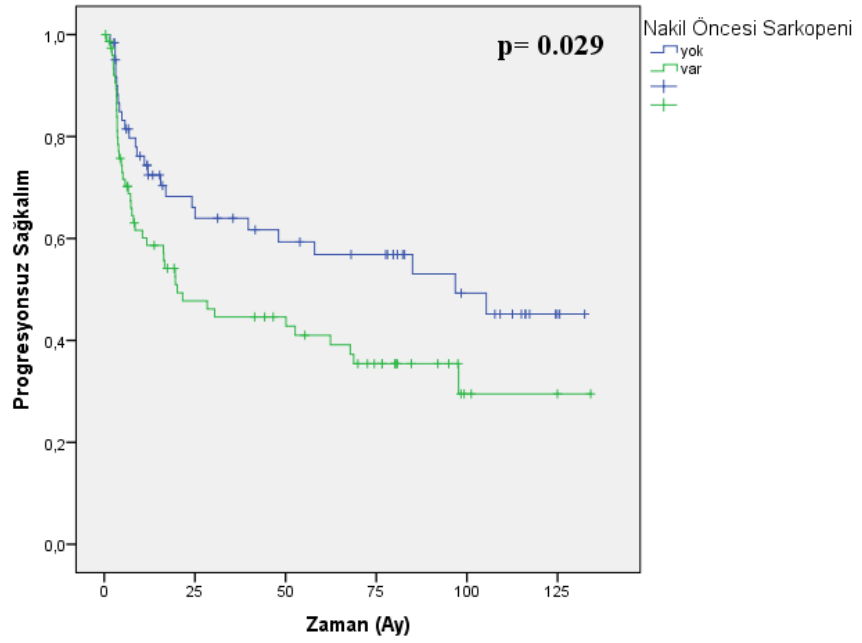
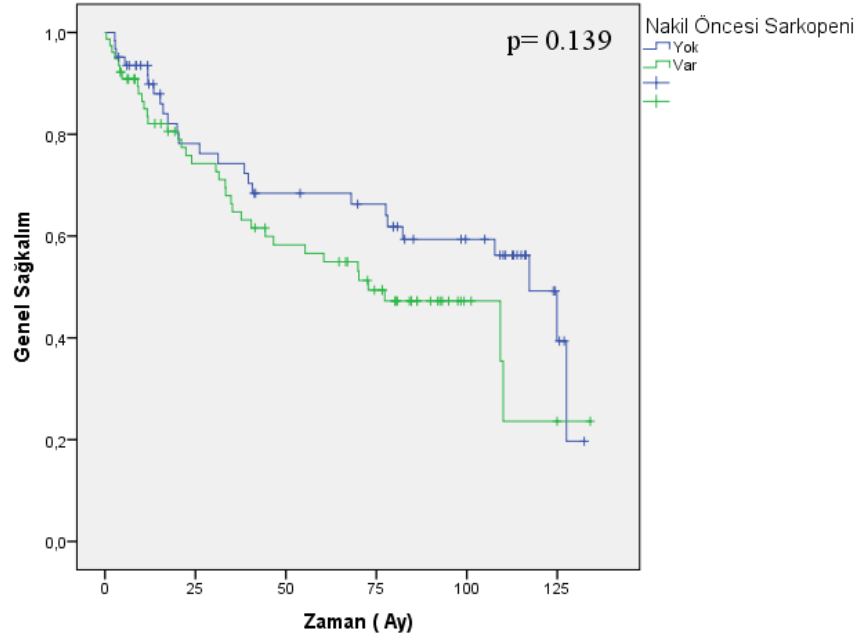
#### 4.6. Sağkalım Analizleri

Araştırmaya dahil edilen 139 hastanın ortanca takip süresi 44,3 ay (Min-max: 0,4- 134,1 ) bulundu.

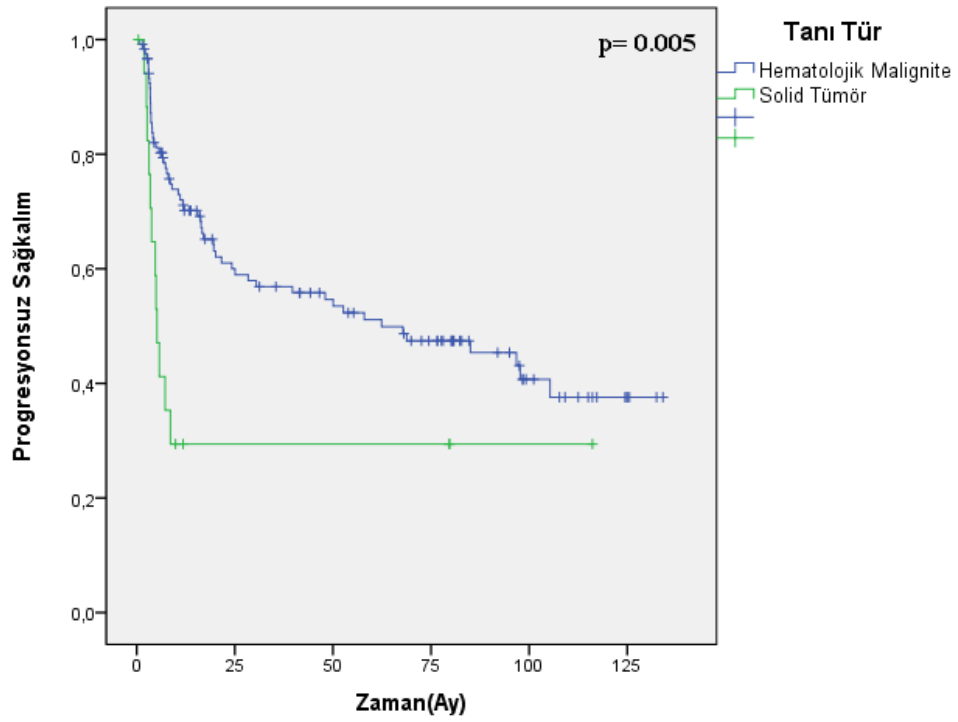
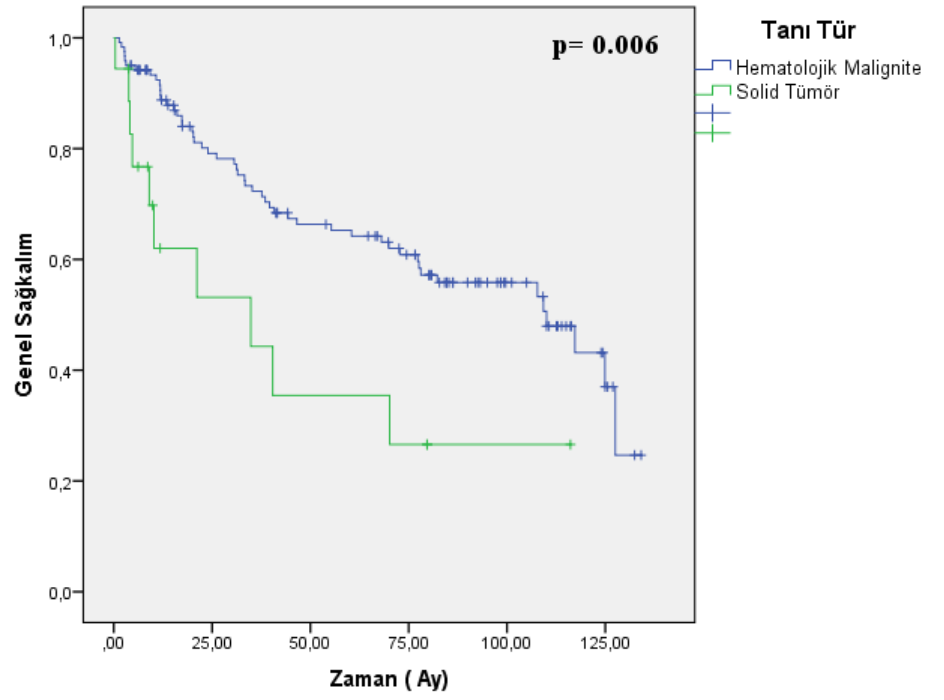
Hastaların ortanca OS (genel sağkalım) süresi 109,3 ay ( %95 GA 81,2- 137,3) , 1 yıllık OS oranı %85,6 , 5 yıllık OS oranı %61 , 10 yıllık OS oranı % 40,9 olduğu görüldü.

Hematolojik maligniteli hastaların ortanca OS süresi 110 ay ( %95 GA 77,3- 142,8), 1 yıllık OS oranı %88, 5 yıllık OS oranı %64,2 , 10 yıllık OS oranı %24 bulundu. Solid tümörlü hastaların ise ortanca OS süresi 34,9 ay ( %95 GA 0- 72,6 ) , 1 yıllık OS oranı %62 , 5 yıllık OS oranı % 35 bulundu.

Nakil öncesi sarkopenik olan hastalarda sarkopenik olmayan hastalara kıyasla genel sağkalım süresi daha kısa bulundu ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı farklılığa ulaşmadı ( sırası ile 72,7-117,3 ay, p=0,139 ) (Şekil 4.3) . Nakil öncesi yüksek CRP düzeyi daha kısa OS ile ilişkili bulundu ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (70- 117,3 ay, p=0,056 ) . Solid maligniteli hastalarda hematolojik maligniteli hastalara kıyasla ( sırası ile 34,9-110,1 ay, p=0,006), nakil öncesi ESR değeri yüksek olan hastalarda normal olanlara kıyasla ( sırası ile 70-117,3 ay, p=0,034), nakil öncesi PRC değeri yüksek olan hastalarda normal olanlara kıyasla ( sırası ile 55,3-100,7 ay, p=0,002) ve nakil öncesi albümin değeri düşük olan hastalarda normal olanlara kıyasla ( sırası ile 20-117,3 ay, p=0,001) OS süresi istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha kısa bulundu ( Şekil 4.3, 4.4, 4.7, 4.8 ) .



**Şekil 4.3.** Nakil öncesi sarkopeni durumuna göre genel ve progresyonsuz sağkalım Kaplan-Meier grafikleri



**Şekil 4.4.** Tanı türüne göre genel ve progresyonsuz sağkalım Kaplan-Meier grafikleri

Tüm tanılar birlikte değerlendirildiğinde tanı farklılığının genel ve progresyonsuz sağkalıma etki ettiği görüldü (  $p= 0,007$ ,  $p=0,001$  ) . İleri ikili analizlerde farkın kaynağının Testis Ca olduğu görüldü ( Testis Ca-NHL , Testis Ca-HL karşılaştırması) . ( Tablo 4.9)

Tanı bazında yapılan sağkalım analizlerinde Testis Ca tanılı hastalardan nakil öncesi sarkopenik olanların genel ve progresyonsuz sağkalımları daha kısa bulundu (  $p$  değerleri sırası ile 0,043 ve 0,002) . NHL, HL, MM ve diğer tanı türlerinde ise nakil öncesi sarkopeninin genel ve progresyonsuz sağkalıma etkisi izlenmedi ( Şekil 4.5, Şekil 4.6) .

Cinsiyet , tanı anında hastalık evresi, nakil öncesi hastalık durumu , eşlik eden ek hastalık durumu, kilo durumu , kemoterapi basamak sayısı , rituksimab içeren rejim varlığı ve nakil öncesi bakılan diğer biyokimyasal parametrelerin de genel sağkalıma etkisi bulunmadı. (Tablo 4.9)

**Tablo 4.9.** Hastaların nakil öncesi özellikleri ile genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki

Nakil Öncesi Değişkenler		Genel Sağkalım		Progresyonsuz Sağkalım	
		Süre	p	Süre	p
<b>N.Ö Sarkopeni</b>	Var	72,7 ay	0,139	20,1 ay	<b>0,029</b>
	Yok	117,3 ay		96,8 ay	
<b>Cinsiyet</b>	Erkek	77,3 ay	0,109	50,1 ay	0,868
	Kadın	89,5 ay		67,8 ay	
<b>Tanı</b>	NHL	110 ay	<b>0,007*</b>	97,7 ay	<b>0,001*</b>
	HL	117,3 ay		17 ay	
	MM	77,6 ay		85 ay	
	Testis ca	34,9 ay		5,2 ay	
	Diğer	21,2 ay		3,1 ay	
<b>Tanı Türü</b>	Solid	34,9 ay	<b>0,006</b>	5,1 ay	<b>0,005</b>
	Hematolojik	110,1 ay		62,3 ay	
<b>Evre Sınıf</b>	İleri	82,3 ay	0,304	39,7 ay	0,730
	Erken	124,9 ay		52,6 ay	
<b>Ek Hastalık</b>	Yok	78,1 ay	0,374	30,5 ay	0,526
	DM	75,2 ay		21,6 ay	
	DM+Ek hastalık	77,6 ay		85 ay	
	Diğer	117,3 ay		105,4 ay	
<b>Kilo Durumu</b>	Normal	70,1 ay	0,326	62,4 ay	0,827
	Fazla Kilolu	107,7 ay		28,4 ay	
	Obez	127,5 ay		48 ay	

Tablo 4.9 devamı

Nakil Öncesi Değişkenler		Genel Sağkalım		Progresyonsuz Sağkalım	
		Süre	p	Süre	p
<b>KT basamak sayısı</b>	≤ 3	107,7 ay	0,778	50,1 ay	0,624
	>3	83,1 ay €		70,6 ay €	
<b>Rituximab içeren rejim</b>	Var	78,1 ay	0,564	62,4 ay	0,282
	Yok	117,3 ay		25 ay	
<b>Nakil öncesi durum</b>	PD	34,9 ay	0,173	30,4 ay	0,740
	Non-PD	109,3 ay		52,6 ay	
<b>AKŞ</b>	Yüksek	70 ay	0,153	24,2 ay	0,843
	Normal	109,3 ay		52,6 ay	
<b>ESR</b>	Yüksek	70 ay	<b>0,034</b>	50,1 ay	0,520
	Normal	117,3 ay		52,6 ay	
<b>CRP ¥</b>	Yüksek	70 ay	0,056	62,4 ay	0,735
	Normal	117,3 ay		96,8 ay	
<b>PRC®</b>	Yüksek	55,3 ay	<b>0,002</b>	25 ay	0,213
	Normal	100,7 ay €		70 ay €	
<b>Fosfor</b>	Yüksek	127,5 ay	0,470	15,6 ay	0,846
	Normal	107,7 ay		52,6 ay	
<b>Kalsiyum</b>	Düşük	82,3 ay	0,325	67,8 ay	0,587
	Normal	109,3 ay		30,5 ay	
<b>Albumin</b>	Düşük	20 ay	<b>0,001</b>	48 ay	0,303
	Normal	117,3 ay		58 ay	
<b>ABH</b>	Var	117,3 ay	0,678	48 ay	0,686
	Yok	107,7 ay		52,6 ay	

¥: 9 kişinin verisine ulaşamadı ®: 23 kişinin verisine ulaşamadı

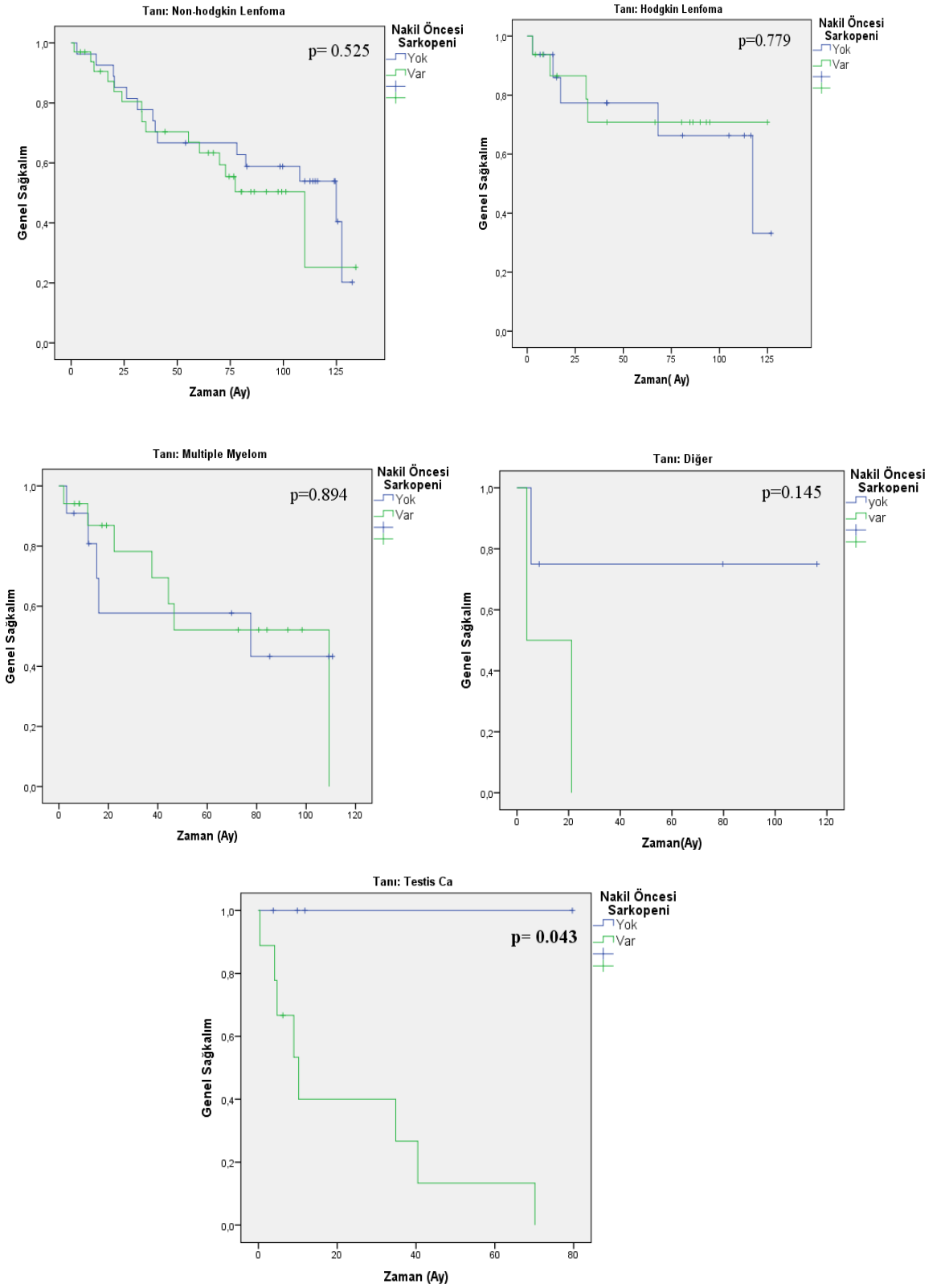
€ Ortanca değer olmadığı için ortalama değer verilmiştir.

\* İleri ikili analizde farkın kaynağının Testis Ca olduğu görüldü.

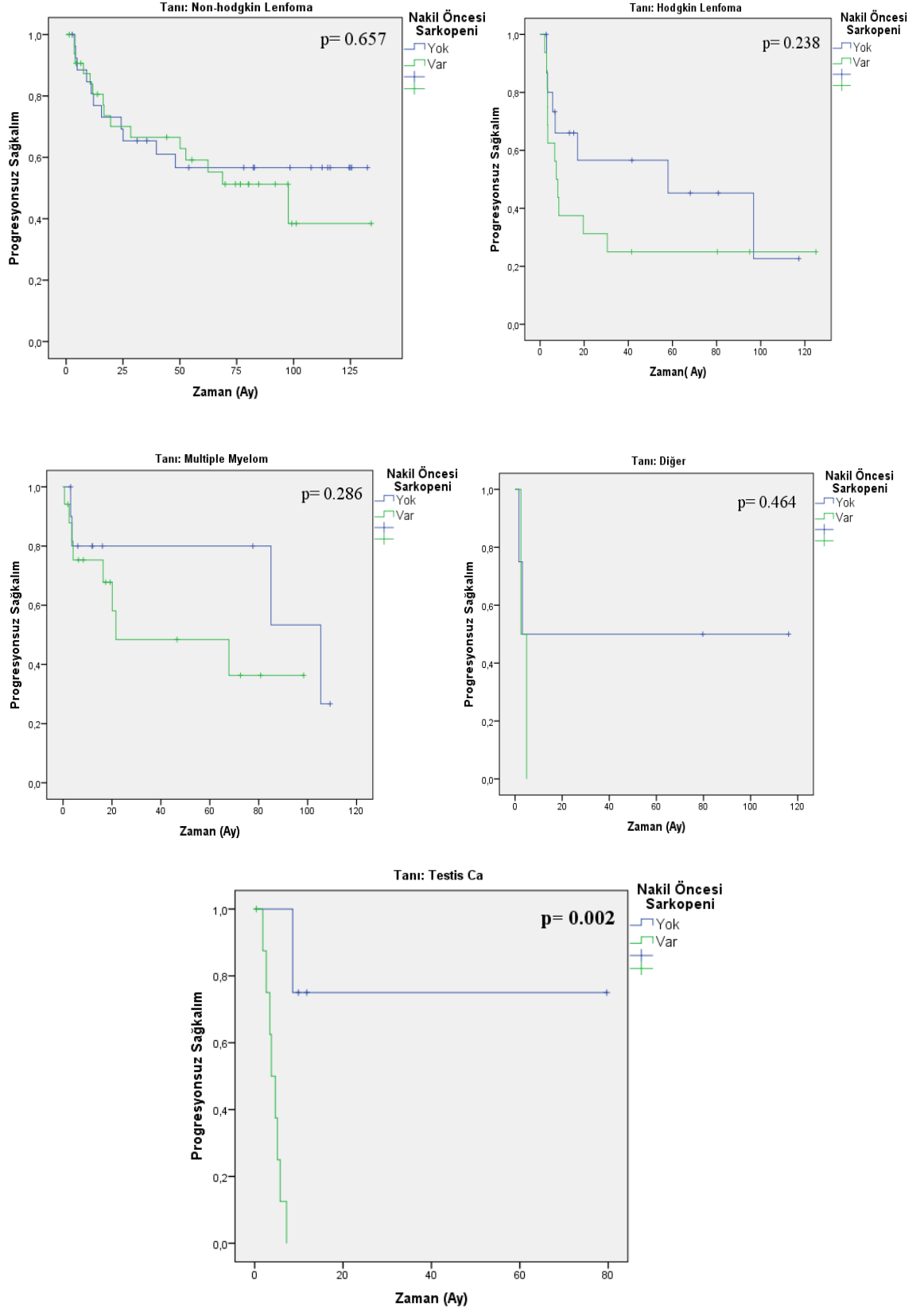
**N.Ö:** Nakil öncesi **NHL:** Hodgkin Dışı Lenfoma **HL:** Hodgkin Lenfoma **MM:** Multiple Myelom **DM:** Diyabetes Mellitus **ABH:** Akut Böbrek Hasarı **PRC:** Prokalsitonin **CRP:** C-Reaktif Protein **ESR:** Eritrosit Sedimentasyon Hızı **AKŞ:** Açlık Kan Şekeri **KT:** Kemopeterapi **PD:** Progresfi Hastalık

Hastaların ortanca PFS süresi 52,6 ay ( %95 GA 16,2- 89 ) , 1 yıllık PFS oranı %95, 5 yıllık PFS oranı %66 , 10 yıllık PFS oranı %40 olarak hesaplandı.

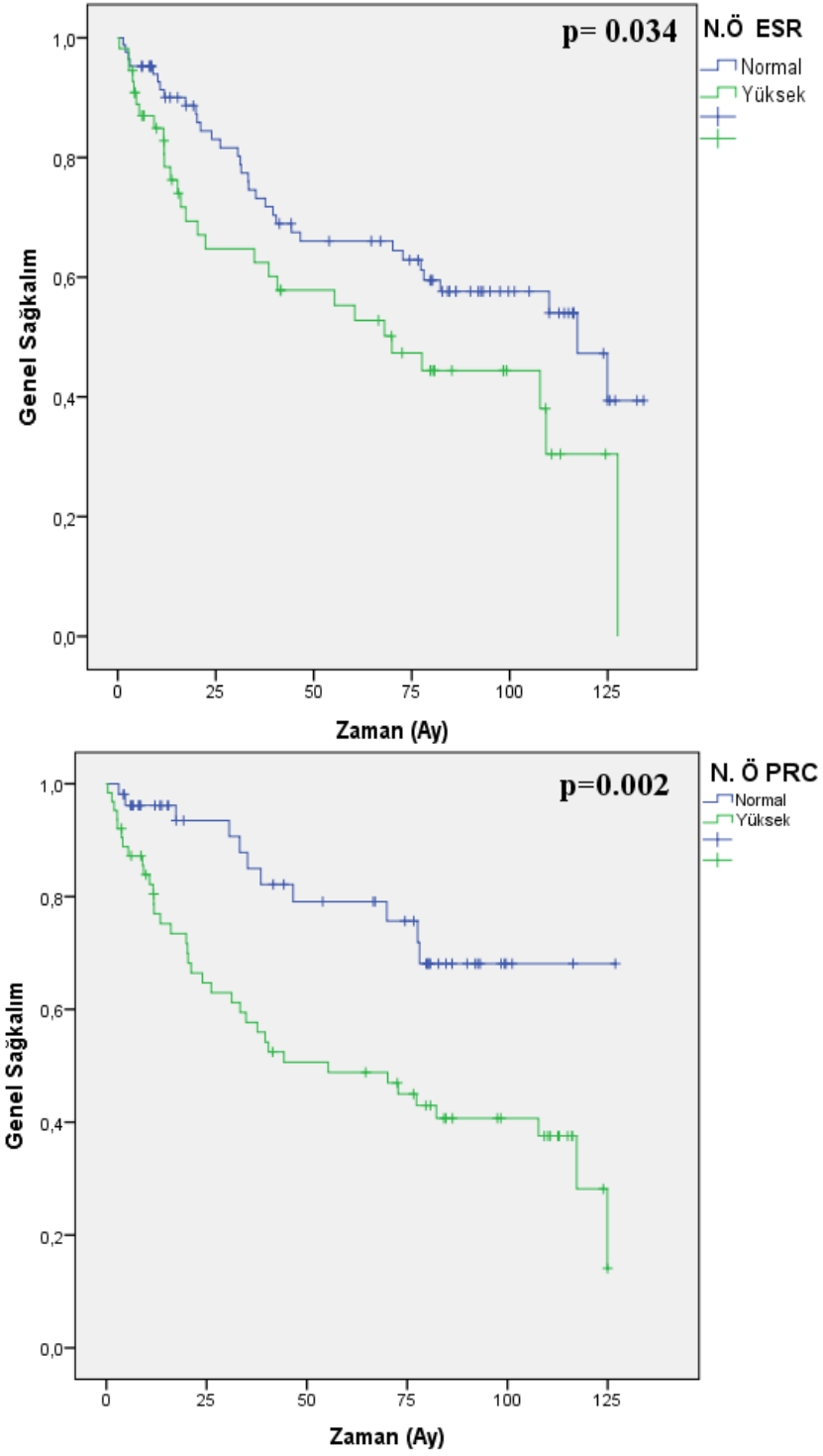
Nakil öncesi sarkopenik olan hastaların PFS süresi , sarkopenik olmayan hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha kısa bulundu (sırası ile 20,1-96,8 ay, p=0,029) (Şekil 4.3) . Yine solid maligniteli hastaların PFS süresi , hematolojik maligniteli hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha kısa bulundu (sırası ile 5,1-62,3 ay, p=0,005) . Kaplan Meier grafikleri Şekil 4.4'te gösterildi . Bakılan diğer özelliklerin ise PFS süresi üzerinde anlamlı bir ilişkisi bulunamadı ( Tablo 4.9) .



**Şekil 4.5.** Tanı bazında nakil öncesi sarkopeni varlığının genel sağkalmaya etkisi Kaplan- Meier grafikleri



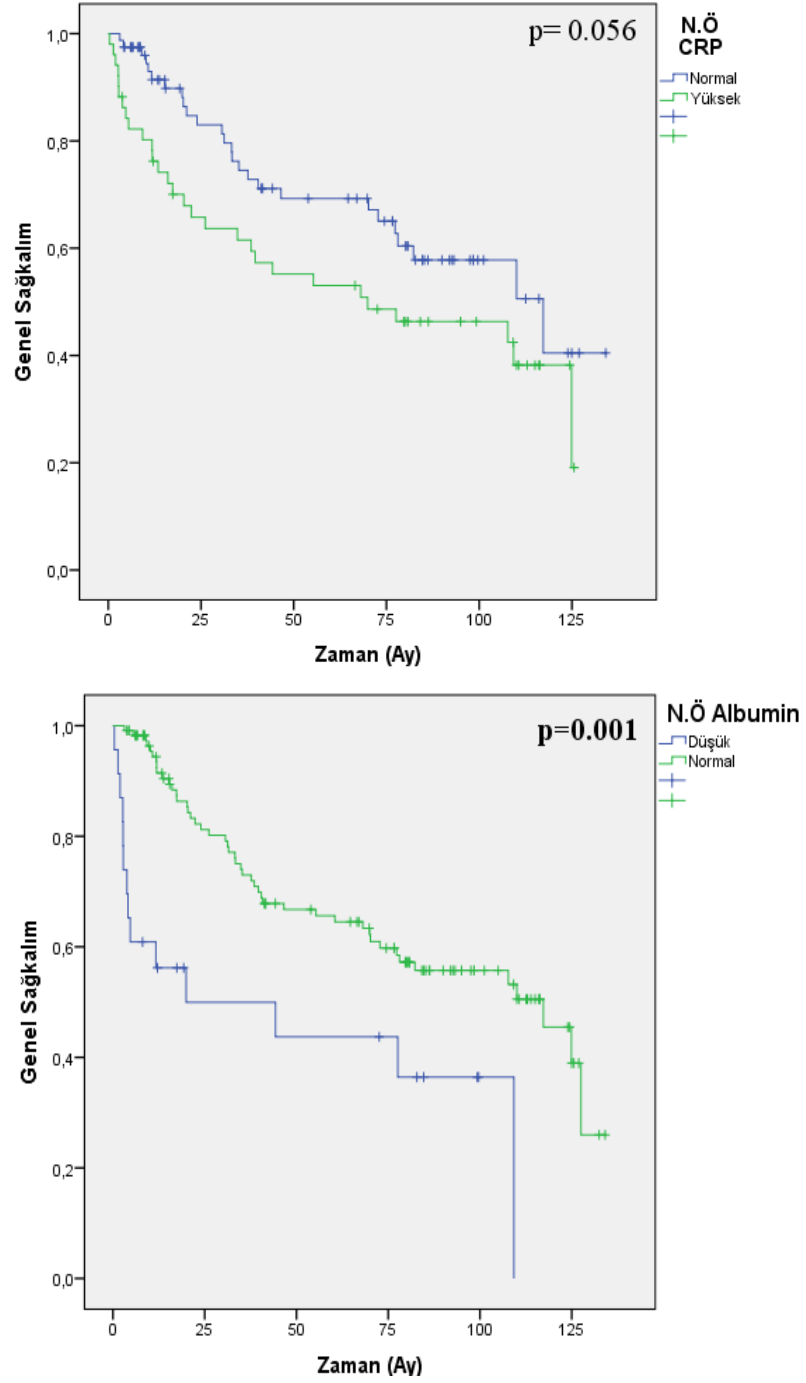
**Şekil 4.6.** Tanı bazında nakil öncesi sarkopeni varlığının progresyonsuz sağkalıma etkisi Kaplan Meier grafikleri



**N.Ö:** Nakil Öncesi **ESR:** Eritrosit Sedimentasyon Hızı **CRP :** C-Reaktif Protein **PRC:** Prokalsitonin

**Şekil 4.7.** Nakil öncesi akut faz reaktan seviyelerinin sağ kalıma etkisi Kaplan Meier grafikleri





N.Ö: Nakil Öncesi CRP : C-Reaktif Protein

**Şekil 4.8.** Nakil öncesi CRP ve albümin seviyelerinin sağ kalıma etkisi Kaplan-Meier grafikleri

#### 4.6.1. COX Regresyon Analizleri

Yapılan tek değişkenli analizde nakil öncesi sarkopeni varlığı, yaş, cinsiyet, ileri evre hastalık varlığı, >3 basamak kemoterapi alma öyküsü, nakil öncesinde progresif hastalık durumu, nakil öncesi bakılan tetkiklerde açlık kan şekeri, yüksek CRP, fosfor, kalsiyum düzeyleri, nakil öncesi akut böbrek hasarı varlığı ile genel sağkalım süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Solid tümör varlığı (HR: 2,546, %95 GA: 1,281-5,060, p=0,008), nakil öncesi yüksek ESR (HR: 1,722, %95 GA: 1,037-2,858, p=0,034), yüksek PRC (HR: 2,815, %95 GA: 1,432-5,533, p=0,002), hipoalbuminemi (HR: 2,673, %95 GA: 1,459-4,889, p=0,001), yatış sırasında NPA öyküsü varlığı (HR: 1,826, %95 GA: 1,052-3,168, p=0,032) ve yoğun bakım yatış öyküsü olması (HR: 6,889, %95 GA: 4,055-11,703, p<0,001) durumlarının OS süresini istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde kısalttığı izlendi (Tablo 4.10).

Yapılan çoklu değişkenli analizlerde ise solid tümör varlığı (HR: 2,425, %95 GA: 1,123-5,235, p=0,024), nakil öncesi yüksek PRC (HR: 2,557, %95 GA: 1,272-5,138, p=0,008), hipoalbuminemi (HR: 4,342, %95 GA: 2,085-9,040, p<0,001) (Şekil 4.7- 4.8), yatış sırasında NPA (HR: 2,941, %95 GA: 1,364-6,341, p=0,006) ve izlemde YBU yatış öykülerinin (HR: 12,084, %95 GA: 6,041-24,174, p<0,001) bağımsız olarak istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha kötü OS ile ilişkili olduğu bulundu.

**Tablo 4.10.** Genel sağkalım için yapılan Cox regresyon analizi

	Tek Değişkenli Analiz			Çok Değişkenli Analiz		
	HR	%95 GA	p	HR	%95 GA	p
Yaş	0,995	(0,977-1,013)	0,581			
N.Ö	1,479	(0,877- 2,494)	0,139*			
Sarkopeni						
Erkek Cinsiyet	1,625	(0,892-2,963)	0,113*			
Solid Tümör	2,546	(1,281-5,060)	<b>0,008*</b>	2,425	(1,123-5,235)	<b>0,024</b>
İleri Evre Hastalık	1,358	(0,756-2,438)	0,306*			
>3 Basamak KT	0,915	(0,496-1,691)	0,778			
Progresif Hastalık	1,635	(0,801-3,335)	0,177			
Yüksek AKŞ	1,544	(0,847-2,813)	0,156			
Yüksek ESR	1,722	(1,037-2,858)	<b>0,034*</b>			
Yüksek CRP	1,671	(0,982-2,841)	0,056*			
Yüksek PRC	2,815	(1,432-5,533)	<b>0,002*</b>	2,557	(1,272-5,138)	<b>0,008</b>
Normal Fosfor	1,420	(0,547-3,684)	0,471			
Düşük Kalsiyum	1,295	(0,773-2,167)	0,326			
Düşük Albumin	2,673	(1,459-4,889)	<b>0,001*</b>	4,342	(2,085-9,040)	<b>&lt;0,001</b>
N.Ö ABH	1,171	(0,556-2,469)	0,678			
>21 Gün Yatış	1,529	(0,884-2,644)	0,129*			
Yatış Sırasında NPA	1,826	(1,052-3,168)	<b>0,032*</b>	2,941,	(1,364-6,341)	<b>0,006</b>
YBU Öyküsü	6,889	(4,055-11,703)	<b>&lt;0,001*</b>	12,084	(6,041-24,174)	<b>&lt;0,001</b>

(\*: Çoklu değişken analize dahil edilenler )

**HR:** Risk Katsayısı **GA:** Güven Aralığı **N.Ö:** Nakil Öncesi **KT:** Kemoterapi **ABH :** Akut Böbrek Hasarı **PRC:** Prokalsitonin **CRP:** C-Reaktif Protein **ESR:** Eritrosit Sedimentasyon Hızı **AKŞ:** Açlık Kan Şekeri **NPA:** Nötropenik Ateş **YBU:** Yoğun Bakım Ünitesi

**Tablo 4.11.** Genel sağkalım için cinsiyet bazında yapılan Cox regresyon analizi

		Tek Değişkenli Analiz			Çok Değişkenli Analiz		
		HR	%95 GA	p	HR	%95 GA	p
<b>ERKEK</b>	N.Ö Sarkopeni	2,142	(1,130- 4,063)	<b>0,020</b>	1,971	(1,022- 3,802)	<b>0,043</b>
	Solid Tümör *	2,777	(1,360- 5,671)	<b>0,005</b>	2,995	(1,435-6,250)	<b>0,003</b>
	Yatış Sırasında NPA	1,697	(0,905-3,180)	0,099			
	YBU Öyküsü	4,887	(2,652-9,005)	<b>&lt;0,001</b>	4,888	(2,623-9,110)	<b>&lt;0,001</b>
		Tek Değişkenli Analiz			Çok Değişkenli Analiz		
		HR	%95 GA	p	HR	%95 GA	p
<b>KADIN</b>	N.Ö Sarkopeni	0,462	(0,144- 1,486)	0,195			
	Yatış Sırasında NPA	2,167	(0,678-6,932)	0,192			
	YBU Öyküsü	14,777	(4,704-46,423)	<b>&lt;0,001</b>	14,777	(4,704-46,423)	<b>&lt;0,001</b>

\* Solid tümörlü 1 adet kadın hasta olması sebebi ile kadınlar arasında çalışılmamıştır.

**HR:** Risk Katsayısı **GA:** Güven Aralığı **N.Ö:** Nakil Öncesi **NPA:** Nötropenik Ateş **YBU:** Yoğun Bakım Ünitesi

Genel sağkalım analizi cinsiyet bazında yapıldığında çoklu değişkenli analizde erkeklerde nakil öncesi sarkopeni varlığı (HR: 1,971 , %95 GA: 1,022- 3,802, p=0,043) , solid tümör varlığı (HR: 2,995, %95 GA: 1,435-6,250 , p=0,003) ve izlemde yoğun bakım yatış öyküsü (HR: 4,888 , %95 GA: 2,623-9,110, p<0,001) varlığının daha kötü OS ile ilişkili olduğu izlendi. Kadınlarda ise yalnızca izlemde yoğun bakım yatış öyküsü (HR: 14,777, %95 GA: 4,704-46,423, p<0,001) varlığının daha kötü OS ile ilişkili olduğu izlendi . Tanı türü bakımından analiz , kadınlarda yalnızca 1 hastada solid tümör olması sebebi ile yapılmadı . Hem erkek hem kadın cinsiyette yoğun bakım yatışının genel sağkalımı en yüksek riskle kötüleştirdiği izlendi. (Tablo 4.11)

Tüm grupta yapılan tek değişkenli analizde nakil öncesi sarkopeni varlığı (HR: 1,707, %95 GA: 1,049- 2,779, p=0,031) , solid tümör varlığı ( HR: 2,384 , %95 GA: 1,273-4,463 , p=0,007) ve YBU yatış öyküsü varlığı ( HR: 2,445, %95 GA: 1,442-4,143, p=0,001) istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha kötü PFS ile ilişkili bulundu. Çoklu değişkenli analizde de yine nakil öncesi sarkopeni varlığı (HR: 1,848 , %95 GA:1,127-3,029, p=0,015) , solid tümör varlığı ( HR: 2,732, %95

GA: 1,434-5,205, p=0,002) ve YBU yatış öyküsü varlığı ( HR: 2,457 , %95 GA: 1,446-4,175 , p=0,001) daha kötü PFS ile ilişkili bulundu ( Tablo 4.12) .

**Tablo 4.12.** Progresyonsuz sağkalım için yapılan Cox regresyon analizi

	Tek Değişkenli Analiz			Çok Değişkenli Analiz		
	HR	%95 GA	p	HR	%95 GA	p
Yaş	0,988	(0,972-1,004)	0,138			
<b>N.Ö Sarkopeni</b>	1,707	(1,049- 2,779)	<b>0,029*</b>	1,848	1,127-3,029	<b>0,015</b>
<b>Kadın Cinsiyet</b>	1,045	(0,635-1,720)	0,862			
<b>Solid Tümör</b>	2,384	(1,273-4,463)	<b>0,007*</b>	2,732	1,434-5,205	<b>0,002</b>
<b>İleri Evre Hastalık</b>	1,097	(0,648-1,856)	0,731*			
<b>&gt;3 Basamaklı Hastalık</b>	0,864	(0,480-1,553)	0,624			
<b>Progresif Olmayan Hastalık</b>	1,152	(0,499-2,661)	0,735			
<b>Yüksek ESR</b>	1,161	(0,726-1,882)	0,521			
<b>Yüksek CRP</b>	0,916	(0,551-1,523)	0,735			
<b>Normal Fosfor</b>	1,087	(0,470-2,551)	0,846			
<b>Düşük Kalsiyum</b>	0,876	(0,544-1,412)	0,588			
<b>Düşük Albumin</b>	1,419	(0,726-2,776)	0,306			
<b>N.Ö ABH</b>	1,148	0,588-2,241)	0,687			
<b>&gt;21 Gün Yatış</b>	1,529	(0,884-2,644)	0,535			
<b>Yatış Sırasında NPA</b>	1,176	(0,704-1,966)	0,322			
<b>YBU Öyküsü</b>	2,445	(1,442-4,143)	<b>0,001*</b>	2,457	1,446-4,175	<b>0,001</b>

(\*: Çoklu değişken analize dahil edilenler)

**HR:** Risk Katsayısı **GA:** Güven Aralığı **N.Ö:** Nakil Öncesi **ABH :** Akut Böbrek Hasarı **CRP:** C-Reaktif Protein **ESR:** Eritrosit Sedimentasyon Hızı **NPA:** Nötropenik Ateş **YBU:** Yoğun Bakım Ünitesi **KT:** Kemoterapi

Ölüm sebeplerine ulaşılan hastalardan sarkopenik olan grupta 19 kişide (%52,8) , sarkopenik olmayan grupta ise 7 kişide (%28) septik şok ilişkili ölüm öyküsü olduğu görüldü ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( p= 0,002) . ( Tablo 4.8)

Yapılan tek değişkenli analizde nakil öncesi sarkopeni ( HR: 3,087, %95 GA: 1,147- 8,311, p=0,026), solid tümör varlığı ( HR: 2,784 , %95 GA: 1,089-7,117, p=0,033) ve nakil öncesi hipoalbuminemik ( HR: 3,336, %95 GA: 1,411-7,887, p=0,006) olan hastalarda septik şok ilişkili ölüm riskinin arttığı görüldü . Çoklu değişkenli analizde ise nakil öncesi sarkopeni ( HR: 2,888, %95 GA: 1,071- 7,888,

p=0,036) ve hipoalbuminemi ( HR: 3,093, %95 GA: 1,302-7,348, p=0,011) durumlarının septik şok ilişkili ölüm riskini bağımsız olarak arttırdığı görüldü ( Tablo 4.13) .

**Tablo 4.13.** Septik şoka bağlı ölüm riski Cox regresyon analizi

	Tek Değişkenli Analiz			Çok Değişkenli Analiz		
	HR	%95 GA	p	HR	%95 GA	p
<b>Yaş</b>	0,980	(0,954-1,008)	0,158			
<b>N.Ö Sarkopeni</b>	3,087	(1,147- 8,311)	<b>0,026*</b>	2,888	(1,071- 7,888)	<b>0,036</b>
<b>Kadın Cinsiyet</b>	1,219	(0,483-3,076)	0,676			
<b>Solid Tümör</b>	2,784	(1,089-7,117)	<b>0,033*</b>			
<b>İleri Evre Hastalık</b>	1,152	(0,459-2,889)	0,764			
<b>&gt;3 Basamak KT</b>	0,752	(0,284-2,484)	0,752			
<b>Progresif Hastalık</b>	1,552	(0,522-4,612)	0,429			
<b>Yüksek ESR</b>	1,301	(0,592-2,859)	0,513			
<b>Yüksek CRP</b>	1,759	(0,760-4,072)	0,187			
<b>Yüksek PRC</b>	1,102	(0,399-3,042)	0,852			
<b>Normal Fosfor</b>	1,095	(0,252-4,754)	0,904			
<b>Düşük Kalsiyum</b>	1,213	(0,553-2,663)	0,630			
<b>Düşük Albumin</b>	3,336	(1,411-7,887)	<b>0,006*</b>	3,093	(1,302-7,348)	<b>0,011</b>
<b>N.Ö ABH</b>	1,904	(0,705-5,142)	0,204			
<b>&gt;21 Gün Yatış</b>	2,126	(0,939-4,809)	0,070			
<b>Yatış Sırasında NPA</b>	2,073	(0,807-5,325)	0,130*			

(\*: Çoklu değişken analize dahil edilenler )

**HR:** Risk Katsayısı **GA:** Güven Aralığı **N.Ö:** Nakil Öncesi **KT:** Kemoterapi **ABH :** Akut Böbrek Hasarı **CRP:** C-Reaktif Protein **ESR:** Eritrosit Sedimentasyon Hızı **PRC:** Prokalsitonin **NPA:** Nötropenik Ateş

## 5. TARTIŞMA

Sarkopeni, kanserli hastalarda tedaviye bağılı komplikasyonlarla ve daha kısa genel sağkalım ile ilişkilidir (63) . Bu çalışma, otolog HKHN yapılan hematolojik maligniteli ve solid tümörlü hastalarda nakil öncesi sarkopeni varlığının ve prognoza etkisinin araştırıldığı bir çalışmadır . Hastalarda progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım farkları da araştırılmıştır . Literatürde HKHN yapılmış hematolojik maligniteli hastalarda sarkopeni varlığı ve bunun prognoza etkisi ile ilişkili az sayıda da olsa çalışma mevcut olmasına rağmen HKHN yapılmış solid tümörlü hastalarda sarkopeni ve prognoza etkisi ile ilgili çalışma bulunmamaktadır . Bu çalışma bu açıdan yapılmış ilk çalışmadır .

Çalışmamızda SMI erkeklerde  $<52,4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  , kadınlarda  $<38,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  sarkopenik olarak değerlendirildi (7) . Sonuç olarak toplamda 77 hasta ( %55,4 ) sarkopenik , 62 hasta ( % 44,6) non-sarkopenik olarak bulundu. Ayrıca 31 (% 22,3) hastada obezite , 9 (%6,5) hastada sarkopenik obezite izlendi.

Yapılan tek ve çok değişkenli analiz sonuçlarına göre tanı anında ileri evre hastalığın sarkopeni gelişme riskini artırdığı , VKİ artışının ise literatürle uyumlu şekilde sarkopeni gelişimine karşı koruyucu olduğu bulundu (54, 64-66) . Tanı anında ileri evre hastalık varlığının hastalarda kansere bağılı inflamatuvar yükü artırarak sarkopeni riskini artırmış olabileceği düşünüldü. VKİ artışının sarkopeniden koruyucu olmasının sebebi olarak da obez insanların iyi beslenme ve yüksek protein alımının sarkopeniden koruyucu olabileceği düşünülmüştür (67) .Ancak bu koruyuculuğun kas gücü ve fiziksel performansla yansımadığı görülmüştür (68) . Ayrıca BT ile bakılan ciltaltı ve mezenterik yağ doku ölçümlerinin sarkopenik olan grupta sarkopenik olmayan gruba kıyasla daha düşük olduğu izlendi. Nakil öncesi sarkopenik olan hastaların yaş ortalaması , sarkopenik olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük bulundu, ancak cox analizlerinde yaş ve cinsiyetin ise sarkopeni üzerinde anlamlı etkisi bulunamadı.

Sürekli değişken olarak analiz edildiğinde nakil öncesi bakılan açlık kan şekeri, C- Reaktif Protein (CRP), albümin ve kreatinin değerlerinin sarkopenik olan

hastalarda olmayanlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük olduğu izlendi.

Literatürde kolay erişilebilir ve uygun maliyetli olduğundan kas kitlesi durumunun bir biyobelirteç olarak kreatinin kullanılarak güvenilir bir şekilde değerlendirilebileceği bildirilmiştir (69) . Yapılan bir meta-analizde erişkinlerde sarkopeni görülen grupta görülmeyen gruba kıyasla daha düşük albümin seviyeleri izlenmiştir (70). Çalışmalarda sarkopeni için bir risk faktörü olarak kronik inflamasyonu değerlendirmek için dolaşımdaki inflamatuvar belirteçler ve sarkopeni bileşenleri arasındaki ilişki araştırılmıştır. Yapılan bir diğer meta-analizde bizim çalışmamızın sonucundan farklı olarak CRP ve yüksek duyarlı CRP konsantrasyonları ile kas gücü arasında anlamlı ters korelasyon bulunduğu görüldü (71) .Ancak bizim çalışmamızda sarkopenik olan ve olmayan grupta CRP değer ortancalarının her iki grupta da normal aralıkta olduğu izlendi , ayrıca 9 kişinin CRP verisine ulaşamadığı için sonuçların etkilenmiş olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda ortanca OS (genel sağkalım) süresi 109,3 ay, ortanca PFS (progresyonsuz sağkalım) süresi 52,6 ay olarak bulundu. Birincil sonlanım noktası açısından nakil öncesi sarkopeni varlığının genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalıma etkisi araştırıldı . Nakil öncesi sarkopeni varlığının genel sağkalıma etkisi olmadığı , ancak yapılan tek değişkenli ve solid tümör varlığı, yoğun bakım yatış öyküsü ile birlikte yapılan çok değişkenli analizlerde progresyonsuz sağkalımı bağımsız olarak kötüleştirdiği görüldü. OS ile ilişkisinin çıkmamasının sebepleri : Nakil öncesi sarkopeninin genel sağkalım süresini azalttığı sonucu genellikle allojenik nakil yapılmış hastaları içeren çalışmalarda bulunmuştur. Bizim çalışmamıza ise yalnızca otolog nakil yapılan hastalar dahil edilmiştir, hastaların genel sağkalım süresi uzundur. Bir diğer sebep olarak araştırma grubunun tanısız heterojenitesi ve bazı tanı alt gruplarında hasta sayısının az olması olabileceği düşünüldü.

Literatürde hematolojik maligniteli hastalarda sarkopeni varlığı ile HKHN prognozunu inceleyen çalışmalar mevcuttur.

Lin ve arkadaşlarının 50 yaş ve üzeri lenfoma tanılı hastalarda nakil öncesi ve sonrası sarkopeni varlığının mortaliteye etkisinin araştırıldığı çalışmasında ; nakil



öncesi sarkopeni, çoklu morbidite ve fonksiyonel kısıtlanmadan bağımsız olarak genel sağkalım, progresyonsuz sağkalım ve relapsız mortalite oranı ile anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur . 6 aylık analizde de nakil sonrası sarkopeni, hayatta kalma ile önemli ölçüde ilişkili kalmıştır (72) . Bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak allojenik HKHN hastalarında çalışılmış , SMI kesme değeri, kadınlarda VKİ'den bağımsız <41, VKİ <25 olan erkeklerde <43 ve VKİ  $\geq$ 25 olan erkeklerde <53 olarak alınmıştır . Bizim çalışmamıza benzer şekilde sarkopenik hasta oranı %55 bulunmuş, sarkopeni varlığı PFS de kötüleşmeye sebep olmuştur.

Jabbour ve arkadaşlarının bir çalışmasında da otolog ve allojenik HKHN yapılan lenfoma hastalarında sarkopenik obezitenin mortaliteye etkisi olduğu bulunmuştur . Nakilin 3. ayında sarkopenik obezitesi olan hastalarda OS ve PFS nin daha kötü olduğu, hastanede yatış süresinin uzadığı görülmüştür (48) . Bu çalışmada sarkopeni varlığı PET-BT ile araştırılmış ve SMI kesme değeri bizim çalışmamızda olduğu gibi alınmıştır. Bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak mortaliteye en çok etkili olan etkenin nakil sonrası 3.aydaki sarkopeni olduğu bulunmuştur. Ayrıca nakil sonrası 3. ayda sarkopeni oranının nakil öncesine göre arttığı bulunmuştur . Bizim çalışmamızda ise sarkopeni oranlarında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bunun sebebi olarak da bizim çalışmamızda nakil sonrası görüntülemesi mevcut olmayan 10 adet (%7,2) hasta olması düşünülmüştür.

Bas ve arkadaşlarının HL tanılı hastalarda PET-BT ile sarkopeni değerlendirmesi yaptıkları çalışmada nakil sonrası tüm grupta kas kitlesinde azalma izlenmiştir . Bu azalmanın daha çok başlangıçta performans durumu daha iyi olan grupta ve VKİ >32 kg/m<sup>2</sup> olan hastalarda izlendiği bulunmuştur. Ayrıca abdominal nodal tutulumun daha kötü kas kitlesi ve kalitesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada ayrıca PET ile metabolik tümör ölçümleri de yapılmıştır (73).

Otolog ve allojenik HKHN yapılmış lenfoma tanılı hastalarda yapılmış bir başka çalışmada SMI kesim değeri erkeklerde <55 , kadınlarda <39 olarak alınmıştır ve nakil öncesi sarkopeni insidansı otolog HKHN grubunda %47, allojenik HKHN grubunda ise %55 bulunmuştur . İleri yaş ve erkek cinsiyet sarkopeni riskinde artışa yol açmıştır, artmış VKİ'nin ise bizim çalışmamızla uyumlu olacak şekilde sarkopeniden koruyucu bir faktör olduğu bulunmuştur . Otolog HKHN alıcılarında

nakil öncesi sarkopeni varlığı bizim çalışmamızla uyumlu şekilde genel sağkalım ile ilişkilendirilememiştir. Hem otolog hem de allojenik nakil sonrasında total vücut yağ kitlesinde artış izlenmiştir . Nakil sonrası gelişen olaylara bakıldığında sarkopeni varlığının GVHH'den koruyucu olduğu bulunmuştur (54) .Bizim çalışmamızda da benzer şekilde nakil sonrası ciltaltı ve visseral yağ doku kitlesinde artış izlenmiştir ancak fark istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamıştır. Yalnızca otolog HKHN yapılan hastalar dahil edildiğinden bizim çalışmamızda GVHH gelişen hasta yoktur.

Nakil yapılan multiple myelom hastalarında endokrin, metabolik, beslenme ve vücut kompozisyonu anormalliklerinin araştırıldığı bir çalışmada hastalar DEXA ile incelenmiş ve %65 oranında sarkopeni bulunmuştur. Sarkopeni varlığının , multiple myelomun ilerlemiş evrelerine sahip hastalarda görülen artmış kırılabilirlik, zayıf hareketlilik ve multifaktöriyel engellilik durumuna katkıda bulunabileceği düşünülmüştür (55) .

HKHN yapılmış hastalarda sarkopeninin prognostik değerinin araştırıldığı bir sistematik derleme ve meta-analize toplamda 7 retrospektif çalışma dahil edilmiş, sarkopeninin daha yüksek relapsız mortalite ve daha kısa genel sağkalım ile ilişkili olduğu bulunmuştur (61) .

Allojenik HKHN yapılmış hastalarda sarkopeninin kötü sonuçlarla ilişkisinin araştırıldığı Armanian ve arkadaşlarının çalışmasında sarkopeninin yüksek relapsız mortalite riskinin bir öngördürücüsü olduğu bulunmuştur. Nakil öncesi sarkopenik olan hastaların yatış süresinin uzadığı ve 2 yıllık genel sağkalım oranının daha düşük olduğu görülmüştür (74) . Bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak Akut Lösemi ve MDS hastaları ile çalışılmıştır.

Ando ve arkadaşlarının akut lösemi ve MDS hastalarında yaptığı çalışmada allojenik nakil öncesi BT ile belirlenen sarkopeni varlığının genel sağkalımda azalma, relapsız mortalitede artma ve uzamış hastane yatışı ile ilişkili olduğu bulunmuştur .Bu çalışmada cinsiyet bazında SMI kesim değerleri araştırma populasyon ortalamalarına göre belirlendiği görülmektedir (57) .

Morishita ve arkadaşlarının çalışmasında allojenik nakil öncesi hastaların sarkopeni durumu handgrip , diz ekstensör kuvveti ve 6 dakika yürüme testi ile değerlendirilmiş, %50,6 hastada sarkopeni bulunmuştur . Sarkopenisi olan hastalarda , sarkopenisi olmayanlara göre fiziksel işlevsellik, bedensel ağrı , canlılık ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi açısından önemli ölçüde daha düşük puanlar görülmüştür . Yapılan çok değişkenli regresyon analizinde , yalnızca erkek cinsiyet ve düşük vücut kitle indeksinin sarkopeni ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu ortaya konulmuştur (56) .

Literatürdeki bir başka çalışmada da allojenik nakil sonrasındaki süreçte sarkopeni varlığı, vitamin D düzeyleri ve beslenme durumları analiz edilmiştir. Sarkopeni varlığı biyoelektirik impedans ile ölçülmüştür. Hastalarda sarkopeninin yetersiz beslenme ve mevcut kortikosteroid tedavisi ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu bulunmuştur. Hastaların % 54,8'inde vitamin D eksikliği bulunmuş ; ancak sarkopeni ile korelasyon bulunamamıştır (75) .

Otolog HKHN yapılmış MM hastalarında yapılan bir çalışmada sarkopeni oranı %51 bulunmuş ve MM'de artmış erken nakil sonrası kardiyovasküler komplikasyonlarla ilişkili olduğu görülmüştür . 32 (%23) hastada sarkopenik obezite görülmüştür. Sarkopeniden bağımsız olarak obezite, MM'de daha kötü sağkalım ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada da nakilden 6 ay önceki BT ve PET-BT görüntüleri değerlendirilmiş ve %80'in altında yüksek dansiteli kas varlığı sarkopeni lehine değerlendirilmiştir, SMI kullanılmamıştır (42) .

Allojenik nakil öncesi handgrip ve diz ekstensör kas kuvveti ölçümü ile hastalarda sarkopeni varlığının araştırıldığı bir başka retrospektif çalışmada nakil sırasındaki sarkopeninin , hazırlık rejimi sırasında ve nakil sonrasında oral kalori alımından etkilendiği izlenmiştir . Fizik tedavi ile birlikte beslenme tedavisinin, nakil alıcılarında zayıflığın önlenmesine yardımcı olabileceği düşünülmüştür (58) .

Çalışmamızda hematolojik maligniteli hastaların ortanca OS süresi 110 ay ,1 yıllık OS oranı %88, 5 yıllık OS oranı %64,2 , 10 yıllık OS oranı %24 bulundu. Otolog HKHN sonrası 2 yıl veya daha fazla hayatta kalan hematolojik maligniteli hastalarda geç mortaliteyi değerlendiren bir çalışmada ortanca takip süresi 7,6 yıl , 10

yıllık OS oranı % 68.8 ± 1.8 olarak bulunmuştur (76). Toplam takip süresi olarak bakıldığında çalışmamızda bulunan ortanca takip süresi literatürle benzerdir .

Solid tümörlü hastalar için ise ortanca OS süresi 34,9 ay ( %95 GA 0- 72,6), 1 yıllık OS oranı %62 , 5 yıllık OS oranı % 35 bulundu.

Çalışmamızda solid tümörlü hastaların tekli ve çoklu değişkenli analizde daha kötü OS ve PFS ye sahip olduğu görüldü . Bunun sebebi olarak ise solid tümörlü hastaların %88,9'unun , hematolojik maligniteli hastaların ise %70,2 'sinin tanı anında ileri evrede olması, solid tümörlü hastaların HKHN sonrası %66,7'sinde progresyon izlenirken hematolojik maligniteli hastaların ise %48,8'inde progresyon izlenmesi olabileceği düşünüldü.

Şu anda, Kan ve Kemik İliği Nakli Avrupa Grubu (EBMT) kaydı solid tümörlü >46.000 hastada >63.000 HKHN prosedürünü içermektedir ve 7000 tanesi son 5 yılda uygulanmıştır. Bununla birlikte, germ hücreli tümörü olan hastalar ve meme kanseri , sarkomu ve medulloblastomlu yüksek oranda seçilmiş hastalar dışında, HKHN genellikle solid tümörlerdeki çoğu endikasyon için önerilmemektedir (2) .

Literatürde solid tümör ve hematolojik maligniteli hastaların HKHN sonrası sağkalımlarını karşılaştıran başka bir çalışma bulunmamıştır. Benzer şekilde solid tümörlü erişkin hastalarda nakil öncesi sarkopeni varlığının HKHN sonlanımı arasındaki ilişkinin araştırıldığı başka bir çalışma da mevcut değildir. Yalnızca pediatrik hasta grubunda yayınlanmış bir adet çalışma izlenmiştir. Bu çalışmada nakil öncesi sarkopeni varlığının nakil ilişkili mortalitede artış için bağımsız risk faktörü olduğu izlenmiştir (77) .

Çalışmamızda tanı alt gruplarına bakıldığında özellikle testis ca hastaların OS ve PFS sürelerinin diğer tanı gruplarına göre daha kötü olduğu izlendi. Bunun sebebi olarak ise toplamda 13 hastanın testis ca tanısı olması ve %76,9 'unun tanı anında ileri evrede olması olabileceği düşünüldü.

Testis tümörleri üçüncü basamak veya daha sonraki tedavi olarak veya platine dirençli hastalığı olan hastalarda uygulandığında dahi yüksek doz kemoterapi ve hematopoyetik kök hücre nakli yoluyla potansiyel olarak tedavi edilebilir (78) .

Çalışmamızda ayrıca nakil öncesi yüksek prokalsitonin, nakil için yatışı sırasında nötropenik ateş ve sonraki takibinde yoğun bakımda yatış öyküsünün daha kötü OS ile ilişkili olduğu bulunmuştur. 23 hastanın prokalsitonin değerine ulaşamamış, analiz verisine ulaşılabilen 116 hastada yapılmıştır .

Literatürde erişkin HKHN hastalarında nakil öncesi bakılan prokalsitonin değerinin nakil sonrası sağkalıma etkisi ile ilgili çalışma bulunamamıştır . Bir çalışmada nakil öncesi bazal prokalsitonin değerinin nakil sonrası infeksiyon riskini artırdığı bulunmuş; ancak bu çalışmada sağkalım analizi yapılmamıştır (79) . HKHN yapılan ve takibinde ateş çıkartan hastalarda yapılan bir araştırmada prokalsitonin yüksekliği olan grupta olmayan gruba kıyasla yoğun bakıma transfer ve ölüm daha sık görülmüştür (80) . Bir diğer çalışmada da nakil süreci boyunca yükselen prokalsitonin değerinin daha kötü genel sağkalım ile ilişkili olduğu bulunmuştur (81) .

Septik şoka bağlı ölüm riski açısından analiz yapıldığında sarkopenik olan grupta septik şoka bağlı ölen hastaların istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha fazla olduğu görüldü. Yapılan tek değişkenli analizde nakil öncesi sarkopeni, solid tümör varlığı ve nakil öncesi hipoalbuminemi olan hastalarda septik şok ilişkili ölüm riskinin arttığı görüldü. Çoklu değişkenli analizde ise nakil öncesi sarkopeni ve hipoalbuminemi durumlarının septik şok ilişkili ölüm riskini bağımsız olarak arttırdığı görüldü .

Sarkopeni, septik şok hastalarında mortalitenin bir öngörücüsü olarak bilinmektedir (82) . Septik şoklu erkek cinsiyetli kanser hastalarında vücut kompozisyon durumunun mortalite üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada SMI düşüklüğünün 90 günlük mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuştur (83) . Bizim çalışmamızda ise cinsiyet ile septik şok ilişkili mortalite arasında ilişki bulunamamıştır.

Literatürde septik şoklu hastalarda hipoalbumineminin mortaliteyi artırdığına yönelik çalışmalar mevcuttur (84) . Güncel septik şok kılavuzunda da sepsis veya septik şoku olan erişkin hastalar için, büyük hacimlerde kristalloid alan hastalarda sıvının damar içerisinde kalışını artırmak amacı ile albümin kullanılması önerilmektedir (85) .

Çalışmamızda HKHN'de sağkalımı etkileyen diğer faktörler araştırıldığında nakil öncesi bakılan ESR yüksekliğinin tek değişkenli analizde , PRC yüksekliği ve hipoalbumineminin hem tek hem de çok değişkenli analizde daha kötü OS ile ilişkili olduğu görüldü. CRP yüksekliğinin OS süresini kısalttığı izlendi , ancak istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşamadı . Bu parametreler PFS için analiz edildiğinde tekli ve çoklu değişkenli analizlerde PFS 'ye etkileri olmadığı görüldü.

Artz ve arkadaşlarının allojenik HKHN öncesi bakılan CRP , ferritin ve albümin değerlerinden yüksek CRP ve düşük albümin değerlerinin nakil ilişkili mortalite ile ilişkili olduğu görülmüştür (86) . Lee ve arkadaşlarının çalışmasında HKHN yapılmış NHL hastalarının izleminde düşük albümin ve yüksek ESR'nin olaysız sağkalımı kötüleştirdiği bulunmuştur (87) . Allojenik HKHN yapılmış olan hastalarda yapılan bir başka çalışmada nakil sonrası 90. gündeki hipoalbumineminin daha kötü relapsız mortalite ve daha düşük genel sağkalım ile ilişkili olduğu bulunmuştur (88) . Shouval ve arkadaşlarının çalışmasında da bazal eGFR ve albümin düşüklüğü allojenik HKHN yapılan hastalarda relapsız mortalite için prognostik göstergeler olarak bulunmuştur (89) . Bizim çalışmamızda ise HKHN öncesinde hastaların %12,9'unda ABH olduğu görülmüş, ABH varlığının OS ve PFS ye etkisi olmadığı izlenmiştir.

Literatürde nakil sonrası uzamış yatış süresinin sağkalımı kötüleştirdiği ile ilişkili çalışmalar mevcuttur . Bizim çalışmamızda ise hastalar yatış süresi açısından karşılaştırıldığında 21 günden uzun yatış süresi olan hastaların, 21 gün ve daha kısa yatışı olan hastalarla sağkalım açısından farklılığı olmadığı görülmüştür. Nakil öncesi sarkopeninin varlığı ile yatış süresi arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır .

Caram ve arkadaşlarının çalışmasında otolog HKHN yapılmış lenfoma hastaları değerlendirilmiş ve erkek cinsiyetli hastalarda düşük psoas kas indeksleri daha uzun yatış süreleri ile ilişkili bulunmuştur. Yine bu çalışmada sarkopenik olan erkek hastalarda daha kötü relapsız mortalite ve komplikasyon sayısında artış olduğu izlenmiştir (63) .

Çalışmamızdaki BT ölçümlerine bakıldığında hem nakil öncesi hem de nakil sonrası yapılan tüm kas doku ( Psoas, Psoas+Paravertebral, Total kas hacmi) ve yağ doku ( ciltaltı , mezenterik ) ölçümlerinde sarkopenik olan grupta sarkopenik olmayan gruba kıyasla daha düşük değerler olduğu görüldü ve sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıydı . Bu da HKHN planlanan hastalarda bu ölçümlerinde düşük değerleri olan hastalarda sarkopeni açısından dikkat edilmesi gerektiğini göstermektedir.

Lokal ileri özefagus kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada bizim çalışmamızın sonuçları ile uygun olacak şekilde sarkopenik hastalarda kas doku , ciltaltı ve visseral yağ doku kitleleri daha düşük bulunmuştur. Bu çalışmada da bu değerler için optimal kesme değerleri bulunamamıştır (47) .

Çalışmamızda yapılmış olan PET-BT ölçümlerinde nakil öncesi psoas ve karaciğer SUVmean değerlerinin sarkopenik grupta sarkopenik olmayan gruba göre anlamlı olacak şekilde daha düşük olduğu görülmüştür. Ancak bu fark psoas suv değerlerini karaciğer SUV değerlerine göre düzeltmek amacı ile yapılan oranlama değerlerine yansımamıştır ( SUVmax-oran , SUVmean-oran) .

Nakil öncesi ve sonraki dönemde yapılan abdomen BT ve PET-BT ölçümlerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

Meme kanserli hastalarda yapılmış bir çalışmada hastaların PET-BT ile incelendiği görülmüştür. SUVRmax > 0,565 değerinin daha kısa hastalısız sağkalım ile ilişkili olduğu bulunmuştur . İnsülin direncinin bir belirteci olabilen psoas kasının daha yüksek SUVRmax değeri, rezeke edilebilir meme kanseri olan hastalarda nüks için bağımsız bir prognostik faktör olarak güçlü bir potansiyel gösterdiği bulunmuştur Bu değer de her iki psoas kası SUVmax değerinin karaciğer SUVmean değerine oranlanarak düzeltilmesi ile bulunduğu görülmüştür (90) . Bizim çalışmamızda ise yapılan oranlamalar SUVmax-oran için psoas ve karaciğer maksimum SUV değerleri arasında , SUVmean-oran için ise psoas ve karaciğer ortalama SUV değerleri arasında yapılmıştır. Ancak bizim çalışmamızda yapılan ROC analizlerinde sağkalıma etki edecek kesme değeri bulunamamıştır , bu sebeple ileri sağkalım analizi yapılmamıştır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Bu çalışma tek merkezli, retrospektif bir kohort çalışmasıdır. Hasta grubu heterojendir ve hasta sayısı özellikle solid tümör grubunda olmak üzere azdır . Bazı hastaların nakil sonrası görüntülemesi mevcut olmaması durumunun nakil öncesi- sonrası ölçüm farklılıklarını etkilemiş olması muhtemeldir . Ek olarak bazı hastalar klinik takibi bıraktığı için ölüm sebeplerine ulaşamamıştır . Çalışmamızın kuvvetli yönlerinden biri literatürde solid tümör HKHN yapılan hastalarda sarkopeninin nakil sonrası prognoza etkisini araştıran başka çalışma yoktur, çalışmamız bu yönü ile ilk çalışmadır. Ayrıca sarkopeninin HKHN sonrasında septik şok ilişkili ölüm riskini artırdığı bilgisi de literatürde yeni bir bilgidir.



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- 1- Bu çalışmada otolog hematopoietik kök hücre nakli yapılan kanser hastalarında nakil öncesi çekilmiş abdomen BT/ PET-BT görüntüleri ile kalitatif ve kantitatif olarak iskelet kaslarında sarkopeni sıklığına bakılmış ve sarkopeni varlığıyla prognoz ilişkisi retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda otolog nakil yapılan kanser hastalarında nakil öncesi sarkopeni sıklığının yüksek olduğu saptanmıştır (%55,4) .
- 2- Nakil öncesi sarkopeni varlığının tüm kohortta genel sağkalım ile ilişkisi bulunamamıştır ; ancak kadın ve erkek grubu kendi içinde çoklu değişkenli analizle değerlendirildiğinde erkek hastalarda nakil öncesi sarkopeni varlığı , solid tümör varlığı ve izlemde yoğun bakım ünitesi yatış öyküsü varlığı bağımsız olarak daha kötü genel sağkalım ile ilişkili bulunmuştur. Tüm kohortta nakil öncesi sarkopeni varlığının ise daha kötü progresyonsuz sağkalım ile ilişkili olduğu bulunmuştur.
- 3- Sarkopeni kanser ilişkili mortalite ve morbiditede olumsuz etkilidir, bu sebeple HKHN planlanan tüm hastalar sarkopeni açısından değerlendirilmelidir. Kanser hastalarının tedavi yanıt değerlendirme amacı ile çekilmiş takip görüntülemelerinden sarkopeni değerlendirmesi kolaylıkla yapılabilmektedir.
- 4- Çalışmamızda özellikle tanı anında ileri evrede olan hastalarda sarkopeni gelişim riski yüksek bulunmuştur , bu hastalarda özellikle dikkatli değerlendirme yapılması gerekmektedir. Yüksek VKİ'nin sarkopeniden koruyucu olduğu bulunmuştur. Nakil öncesi kaşektik izlenen hastalarda da sarkopeni açısından ayrıntılı değerlendirme önerilir.
- 5- Solid tümör varlığı , nakil öncesi yüksek prokalsitonin, düşük albümin , nakil için yatışı sırasında nötropenik ateş ve sonraki takibinde yoğun bakımda yatış öyküsünün daha kötü OS ile ilişkili olduğu bulunmuştur . Sayılan özellikler mevcut olan HKHN adayı hastaların klinik takibinde daha dikkatli olunmalıdır.
- 6- Çalışmamızda yapılan çoklu değişkenli analizde nakil öncesi sarkopeni ve hipoalbuminemi durumlarının septik şok ilişkili ölüm riskini bağımsız olarak

arttırdığı görüldü . Bu sonuç, bu iki faktörün nakil prognozuna etki eden iki önemli faktör olduğunu göstermektedir .

- 7- Hem nakil öncesi hem de nakil sonrası yapılan tüm kas doku ( Psoas, Psoas+Paravertebral, Total kas hacmi) ve yağ doku ( ciltaltı , mezenterik ) ölçümlerinde sarkopenik olan grupta sarkopenik olmayan gruba kıyasla daha düşük değerler olduğu saptanmıştır. HKHN planlanan hastalarda ölçümlerinde düşük değerleri olan hastalarda sarkopeni açısından araştırma önerilir .
- 8- Literatürde HKHN yapılmış hematolojik maligniteli hastalarda BT ve/veya PET-BT ile değerlendirilen sarkopeninin sağkalıma ve diğer sonuçlara etkisini araştırmak için yapılan çalışmalarda sarkopeni için birbirinden farklı kesim değerleri kullanılmıştır . Valide edilmiş , tüm toplumlar için geçerli bir kesim değeri ihtiyacı devam etmektedir. Ayrıca solid tümörlü ve hematolojik maligniteli hasta sayılarının benzer ve daha fazla olduğu ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Weinberg RS. Hematopoietic Progenitor Cell Products Derived From Bone Marrow and Peripheral Blood. *Transfusion Medicine and Hemostasis: Clinical and Laboratory Aspects*, 3rd Edition. 2019:513-8.
2. Snowden JA, Sanchez-Ortega I, Corbacioglu S, Basak GW, Chabannon C, de la Camara R, et al. Indications for haematopoietic cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2022. *Bone Marrow Transplant*. 2022;57(8):1217-39.
3. Appelbaum FR. Hematopoietic Cell Transplantation. In: Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson JL, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine 21e*. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2022.
4. Snowden JA, Sharrack B, Akil M, Kiely DG, Lobo A, Kazmi M, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation (aHSCT) for severe resistant autoimmune and inflammatory diseases - a guide for the generalist. *Clin Med (Lond)*. 2018;18(4):329-34.
5. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyere O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(4):601.
6. Prado CMM, Baracos VE, McCargar LJ, Reiman T, Mourtzakis M, Tonkin K, et al. Sarcopenia as a Determinant of Chemotherapy Toxicity and Time to Tumor Progression in Metastatic Breast Cancer Patients Receiving Capecitabine Treatment. *Clin Cancer Res*. 2009;15(8):2920-6.
7. Prado CMM, Liefers JR, McCargar LJ, Reiman T, Sawyer MB, Martin L, et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2008;9(7):629-35.
8. Tan BHL, Birdsell LA, Martin L, Baracos VE, Fearon KCH. Sarcopenia in an Overweight or Obese Patient Is an Adverse Prognostic Factor in Pancreatic Cancer. *Clin Cancer Res*. 2009;15(22):6973-9.
9. van Vledder MG, Levolger S, Ayez N, Verhoef C, Tran TC, Ijzermans JN. Body composition and outcome in patients undergoing resection of colorectal liver metastases. *Br J Surg*. 2012;99(4):550-7.
10. Mir O, Coriat R, Blanchet B, Durand JP, Boudou-Rouquette P, Michels J, et al. Sarcopenia predicts early dose-limiting toxicities and pharmacokinetics of sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma. *PLoS One*. 2012;7(5):e37563.

11. Antoun S, Baracos VE, Birdsall L, Escudier B, Sawyer MB. Low body mass index and sarcopenia associated with dose-limiting toxicity of sorafenib in patients with renal cell carcinoma. *Ann Oncol*. 2010;21(8):1594-8.
12. Camus V, Lanic H, Kraut J, Modzelewski R, Clatot F, Picquenot JM, et al. Prognostic impact of fat tissue loss and cachexia assessed by computed tomography scan in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *Eur J Haematol*. 2014;93(1):9-18.
13. Duarte RF, Labopin M, Bader P, Basak GW, Bonini C, Chabannon C, et al. Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019. *Bone Marrow Transplant*. 2019;54(10):1525-52.
14. Khaddour K, Hana CK, Mewawalla P. Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2022.
15. Thomas ED, Lochte HL, Jr., Lu WC, Ferrebee JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med*. 1957;257(11):491-6.
16. Majhail NS, Murphy EA, Denzen EM, Ferguson SS, Anasetti C, Bracey A, et al. The National Marrow Donor Program's Symposium on Hematopoietic Cell Transplantation in 2020: a health care resource and infrastructure assessment. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;18(2):172-82.
17. Blume KG, Thomas ED. A History of Allogeneic and Autologous Hematopoietic Cell Transplantation. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation*2015. p. 1-11.
18. Damon LE, Andreadis CB. Stem Cell & Immune Cell Therapeutics. In: Papadakis MA, McPhee SJ, Rabow MW, McQuaid KR, editors. *Current Medical Diagnosis & Treatment 2023*. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2023.
19. Bazinet A, Popradi G. A general practitioner's guide to hematopoietic stem-cell transplantation. *Curr Oncol*. 2019;26(3):187-91.
20. Rezvani AR, Negrin RS. Hematopoietic Stem Cell Transplantation. In: Kaushansky K, Prchal JT, Burns LJ, Lichtman MA, Levi M, Linch DC, editors. *Williams Hematology, 10e*. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2021.
21. Hamadani M, Craig M, Awan FT, Devine SM. How we approach patient evaluation for hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transpl*. 2010;45(8):1259-68.
22. Majhail NS, Farnia SH, Carpenter PA, Champlin RE, Crawford S, Marks DI, et al. Indications for Autologous and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(11):1863-9.

23. Saad A, de Lima M, Anand S, Bhatt VR, Bookout R, Chen G, et al. Hematopoietic Cell Transplantation, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020;18(5):599-634.
24. Hamadani M. Autologous hematopoietic cell transplantation: an update for clinicians. *Ann Med*. 2014;46(8):619-32.
25. Harousseau JL. Optimizing peripheral blood progenitor cell autologous transplantation in multiple myeloma. *Haematologica*. 1999;84(6):548-53.
26. Harousseau JL, Moreau P. Autologous hematopoietic stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2009;360(25):2645-54.
27. Antin JH, Yolin Raley D. *Manual of Stem Cell and Bone Marrow Transplantation*. 2 ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2013.
28. Sauer-Heilborn A, Kadidlo D, McCullough J. Patient care during infusion of hematopoietic progenitor cells. *Transfusion*. 2004;44(6):907-16.
29. Shu Z, Heimfeld S, Gao D. Hematopoietic SCT with cryopreserved grafts: adverse reactions after transplantation and cryoprotectant removal before infusion. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49(4):469-76.
30. Servais S, Beguin Y, Baron F. Emerging drugs for prevention of graft failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2013;18(2):173-92.
31. Wolff SN. Second hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of graft failure, graft rejection or relapse after allogeneic transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2002;29(7):545-52.
32. Teltschik HM, Heinzelmann F, Gruhn B, Feuchtinger T, Schlegel P, Schumm M, et al. Treatment of graft failure with TNI-based reconditioning and haploidentical stem cells in paediatric patients. *Br J Haematol*. 2016;175(1):115-22.
33. Bosch M, Khan FM, Storek J. Immune reconstitution after hematopoietic cell transplantation. *Curr Opin Hematol*. 2012;19(4):324-35.
34. Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kroger N. *The EBMT Handbook Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies Preface*. *Ebmt Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. 2019:V-Vi.
35. Dalle JH, Giralt SA. Hepatic Veno-Occlusive Disease after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Risk Factors and Stratification, Prophylaxis, and Treatment. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(3):400-9.
36. Ljungman P, Hakki M, Boeckh M. Cytomegalovirus in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Hematol Oncol Clin N*. 2011;25(1):151-+.

37. Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, Maertens J, Dadwal SS, Duarte RF, et al. Letemovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. *N Engl J Med*. 2017;377(25):2433-44.
38. Majhail NS. Long-term complications after hematopoietic cell transplantation. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2017;10(4):220-7.
39. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010;39(4):412-23.
40. Muscaritoli M, Anker SD, Argiles J, Aversa Z, Bauer JM, Biolo G, et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: Joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics". *Clinical Nutrition*. 2010;29(2):154-9.
41. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, Ballmer P, Biolo G, Bischoff SC, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clinical Nutrition*. 2017;36(1):49-64.
42. Williams A, Baruah D, Patel J, Szabo A, Chhabra S, Dhakal B, et al. Prevalence and significance of sarcopenia in multiple myeloma patients undergoing autologous hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2021;56(1):225-31.
43. Sandini M, Bernasconi DP, Fior D, Molinelli M, Ippolito D, Nespoli L, et al. A high visceral adipose tissue-to-skeletal muscle ratio as a determinant of major complications after pancreatoduodenectomy for cancer. *Nutrition*. 2016;32(11-12):1231-7.
44. Mourtzakis M, Prado CM, Lieffers JR, Reiman T, McCargar LJ, Baracos VE. A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2008;33(5):997-1006.
45. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol*. 2011;12(5):489-95.
46. Umit EG, Korkmaz U, Baysal M, Karaman Gulsaran S, Bas V, Demirci U, et al. Evaluation of Sarcopenia with F-18 FDG PET/CT and relation with disease outcomes in patients with multiple myeloma. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2020;29(6):e13318.
47. Mallet R, Modzelewski R, Lequesne J, Mihailescu S, Decazes P, Auvray H, et al. Prognostic value of sarcopenia in patients treated by Radiochemotherapy for locally advanced oesophageal cancer. *Radiat Oncol*. 2020;15(1):116.

48. Jabbour J, Manana B, Zahreddine A, Saade C, Charafeddine M, Bazarbachi A, et al. Sarcopenic obesity derived from PET/CT predicts mortality in lymphoma patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Curr Res Transl Med.* 2019;67(3):93-9.
49. Zhou C, Foster B, Hagge R, Foster C, Lenchik L, Chaudhari AJ, et al. Opportunistic body composition evaluation in patients with esophageal adenocarcinoma: association of survival with (18)F-FDG PET/CT muscle metrics. *Ann Nucl Med.* 2020;34(3):174-81.
50. Prado CMM, Baracos VE, McCargar LJ, Mourtzakis M, Mulder KE, Reiman T, et al. Body composition as an independent determinant of 5-fluorouracil-based chemotherapy toxicity. *Clin Cancer Res.* 2007;13(11):3264-8.
51. Fong DY, Ho JW, Hui BP, Lee AM, Macfarlane DJ, Leung SS, et al. Physical activity for cancer survivors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2012;344:e70.
52. Galvao DA, Taaffe DR, Spry N, Joseph D, Newton RU. Combined resistance and aerobic exercise program reverses muscle loss in men undergoing androgen suppression therapy for prostate cancer without bone metastases: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 2010;28(2):340-7.
53. Wais V, Bunjes D, Kuchenbauer F, Sorrow ML. Comorbidities, age, and other patient-related predictors of allogeneic hematopoietic cell transplantation outcomes. *Expert Rev Hematol.* 2018;11(10):805-16.
54. DeFilipp Z, Troschel FM, Qualls DA, Li S, Kuklinski MW, Kempner ME, et al. Evolution of Body Composition Following Autologous and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Incidence of Sarcopenia and Association with Clinical Outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24(8):1741-7.
55. Greenfield DM, Boland E, Ezaydi Y, Ross RJ, Ahmedzai SH, Snowden JA, et al. Endocrine, metabolic, nutritional and body composition abnormalities are common in advanced intensively-treated (transplanted) multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49(7):907-12.
56. Morishita S, Kaida K, Tanaka T, Itani Y, Ikegame K, Okada M, et al. Prevalence of sarcopenia and relevance of body composition, physiological function, fatigue, and health-related quality of life in patients before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Support Care Cancer.* 2012;20(12):3161-8.
57. Ando T, Fujisawa S, Teshigawara H, Matsumura A, Sakuma T, Suzuki T, et al. Computed tomography-defined sarcopenia: prognostic predictor of nonrelapse mortality after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a multicenter retrospective study. *Int J Hematol.* 2020;112(1):46-56.

58. Tanaka S, Imataki O, Kitaoka A, Fujioka S, Hanabusa E, Ohbayashi Y, et al. Clinical impact of sarcopenia and relevance of nutritional intake in patients before and after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2017;143(6):1083-92.
59. Vandewoude MF, Alish CJ, Sauer AC, Hegazi RA. Malnutrition-sarcopenia syndrome: is this the future of nutrition screening and assessment for older adults? *J Aging Res*. 2012;2012:651570.
60. Yip C, Dinkel C, Mahajan A, Siddique M, Cook GJ, Goh V. Imaging body composition in cancer patients: visceral obesity, sarcopenia and sarcopenic obesity may impact on clinical outcome. *Insights Imaging*. 2015;6(4):489-97.
61. Jia S, Qiao R, Xiao Y, Qin D, Zhao W, Zhao Y, et al. Prognostic value of sarcopenia in survivors of hematological malignancies undergoing a hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer*. 2020;28(8):3533-42.
62. Janmahasatian S, Duffull SB, Ash S, Ward LC, Byrne NM, Green B. Quantification of lean bodyweight. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44(10):1051-65.
63. Caram MV, Bellile EL, Englesbe MJ, Terjimanian M, Wang SC, Griggs JJ, et al. Sarcopenia is associated with autologous transplant-related outcomes in patients with lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(10):2855-62.
64. Han P, Zhao J, Guo Q, Wang J, Zhang W, Shen S, et al. Incidence, Risk Factors, and the Protective Effect of High Body Mass Index against Sarcopenia in Suburb-Dwelling Elderly Chinese Populations. *J Nutr Health Aging*. 2016;20(10):1056-60.
65. Kim H, Suzuki T, Kim M, Kojima N, Yoshida Y, Hirano H, et al. Incidence and predictors of sarcopenia onset in community-dwelling elderly Japanese women: 4-year follow-up study. *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16(1):85 e1-8.
66. Yu R, Wong M, Leung J, Lee J, Auyeung TW, Woo J. Incidence, reversibility, risk factors and the protective effect of high body mass index against sarcopenia in community-dwelling older Chinese adults. *Geriatr Gerontol Int*. 2014;14 Suppl 1:15-28.
67. Cheng Q, Zhu X, Zhang X, Li H, Du Y, Hong W, et al. A cross-sectional study of loss of muscle mass corresponding to sarcopenia in healthy Chinese men and women: reference values, prevalence, and association with bone mass. *J Bone Miner Metab*. 2014;32(1):78-88.
68. Choi S, Chon J, Lee SA, Yoo MC, Yun Y, Chung SJ, et al. Central obesity is associated with lower prevalence of sarcopenia in older women, but not in men: a cross-sectional study. *Bmc Geriatr*. 2022;22(1).
69. Papadopoulou SK, Voulgaridou G, Kondyli FS, Drakaki M, Sianidou K, Andrianopoulou R, et al. Nutritional and Nutrition-Related Biomarkers as



- Prognostic Factors of Sarcopenia, and Their Role in Disease Progression. *Diseases-Basel*. 2022;10(3).
70. Silva-Fhon JR, Rojas-Huayta VM, Aparco-Balboa JP, Cespedes-Panduro B, Partezani-Rodrigues RA. Sarcopenia and blood albumin: A systematic review with meta-analysis. *Biomedica*. 2021;41(3):590-603.
  71. Shokri-Mashhadi N, Moradi S, Heidari Z, Saadat S. Association of circulating C-reactive protein and high-sensitivity C-reactive protein with components of sarcopenia: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Exp Gerontol*. 2021;150:111330.
  72. Lin RJ, Michaud L, Lobaugh SM, Nakajima R, Mauguen A, Elko TA, et al. The geriatric syndrome of sarcopenia impacts allogeneic hematopoietic cell transplantation outcomes in older lymphoma patients. *Leuk Lymphoma*. 2020;61(8):1833-41.
  73. Bas V, Umit EG, Korkmaz U, Baysal M, Karaman Gulsaran S, Demirci U, et al. Sarcopenia in Hodgkin's lymphoma evaluated with 18-FDG PET/CT, focus on age, performance, and treatment. *Support Care Cancer*. 2021;29(5):2475-80.
  74. Armenian SH, Xiao M, Berano Teh J, Lee B, Chang HA, Mascarenhas K, et al. Impact of Sarcopenia on Adverse Outcomes After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *J Natl Cancer Inst*. 2019;111(8):837-44.
  75. Ljubas Kelecic D, Lelas A, Karas I, Desnica L, Vukic T, Sabol I, et al. Sarcopenia among patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and the impact of chronic graft-versus-host disease. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2020;146(11):2967-78.
  76. Bhatia S, Robison LL, Francisco L, Carter A, Liu Y, Grant M, et al. Late mortality in survivors of autologous hematopoietic-cell transplantation: report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood*. 2005;105(11):4215-22.
  77. Suzuki D, Kobayashi R, Matsushima S, Hori D, Yanagi M, Kodama K, et al. The Impact of Sarcopenia Regarding Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Hematologic Malignancies and Solid Tumors in Childhood. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67.
  78. Einhorn LH, Williams SD, Chamness A, Brames MJ, Perkins SM, Abonour R. High-dose chemotherapy and stem-cell rescue for metastatic germ-cell tumors. *N Engl J Med*. 2007;357(4):340-8.
  79. Sato M, Nakasone H, Terasako-Saito K, Sakamoto K, Yamazaki R, Tanaka Y, et al. Prediction of infectious complications by the combination of plasma procalcitonin level and localized infection before allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49(4):553-60.

80. Bansal A, Jeyaraman P, Gupta SK, Dayal N, Naithani R. Clinical utility of procalcitonin in bacterial infections in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Blood Res.* 2020;10(6):339-44.
81. Koya J, Nannya Y, Ichikawa M, Kurokawa M. The clinical role of procalcitonin in hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2012;47(10):1326-31.
82. Oh HJ, Kim JH, Kim HR, Ahn JY, Jeong SJ, Ku NS, et al. The impact of sarcopenia on short-term and long-term mortality in patients with septic shock. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2022;13(4):2054-63.
83. Kim YJ, Seo DW, Kang J, Huh JW, Kim KW, Kim WY. Impact of Body Composition Status on 90-Day Mortality in Cancer Patients with Septic Shock: Sex Differences in the Skeletal Muscle Index. *J Clin Med.* 2019;8(10).
84. Seo MH, Choa M, You JS, Lee HS, Hong JH, Park YS, et al. Hypoalbuminemia, Low Base Excess Values, and Tachypnea Predict 28-Day Mortality in Severe Sepsis and Septic Shock Patients in the Emergency Department. *Yonsei Med J.* 2016;57(6):1361-9.
85. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Crit Care Med.* 2021;49(11):e1063-e143.
86. Artz AS, Logan B, Zhu X, Akpek G, Bufarull RM, Gupta V, et al. The prognostic value of serum C-reactive protein, ferritin, and albumin prior to allogeneic transplantation for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *Haematologica.* 2016;101(11):1426-33.
87. Lee SM, Ryder WD, Clemons MJ, Morgenstern GR, Chang J, Scarffe JH, et al. Treatment outcome and prognostic factors for relapse after high-dose chemotherapy and peripheral blood stem cell rescue for patients with poor risk high grade non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 1999;24(3):271-7.
88. Murthy HS, Sheets K, Kumar A, Nishihori T, Mina A, Chavez JC, et al. Hypoalbuminemia at Day+90 Is Associated with Inferior Nonrelapse Mortality and Overall Survival in Allogeneic. Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: A Confirmatory Study. *Biol Blood Marrow Tr.* 2018;24(2):400-5.
89. Shouval R, de Jong CN, Fein J, Broers AEC, Danylesko I, Shimoni A, et al. Baseline Renal Function and Albumin are Powerful Predictors for Allogeneic Transplantation-Related Mortality. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24(8):1685-91.
90. Kim K, Kim IJ, Pak K, Kang T, Seol YM, Choi YJ, et al. Prognostic value of metabolic activity of the psoas muscle evaluated by preoperative (18)F-FDG PET-CT in breast cancer: a retrospective cross-sectional study. *BMC Cancer.* 2021;21(1):1151.

## **8. EKLER**