



**T.C.**  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ÇOCUKLARDA ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE**  
**NAKLİ SONRASI NÖROLOJİK KOMPLİKASYONLAR**  
**ve RİSK FAKTÖRLERİ**

**Dr. Gülay AKSAK YİĞİT**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA**  
**2024**



T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUKLARDA ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE  
NAKLİ SONRASI NÖROLOJİK KOMPLİKASYONLAR  
ve RİSK FAKTÖRLERİ

Dr. Gülay AKSAK YİĞİT

Tez Danışmanı  
Prof. Dr. Bülent Barış KUŞKONMAZ

UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA  
2024

## TEŞEKKÜR

Akademik bakış açısı ve bilgi birikimi ile tez çalışmamın planlanmasından sonlandırılmasına kadar geçen sürecin her basamağında bana destek olan ve her konuda yol gösteren çok değerli hocam Prof. Dr. Bülent Barış Kuşkonmaz'a teşekkürü bir borç bilirim.

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi ve sonrasında Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda geçen eğitim hayatım boyunca üzerimde emeği olan, hayatıma güzel dokunuşlarda bulunan tüm hocalarıma, özellikle bir kadın olarak tıbbın her alanında başarılı olabileceğimize bizi inandıran ve rol model aldığım sayın Prof. Dr. Derya Karakoç'a, ayrıca özverili çalışması ve anne şefkati yaklaşımı ile her daim kapısını çalabildiğim sayın Prof. Dr. Özlem Tekşam'a sonsuz teşekkür ederim. Asistanlığım sürecinde benden vaktini ve yardımlarını esirgemeyen kıdemlilerim ve yan dal uzmanlarıma, birlikte zorluklara göğüs gerdiğimiz, aynı zamanda bol kahkaha biriktirdiğimiz şimdilerde meslektaşım olan internlerime teşekkürlerimi sunarım.

Gözümü açtığım ilk andan beri hep yanımda olan, insan sevgisini bana aşılıyarak hekim olmama vesile olan, hayatım boyunca tüm zorluklarda sığındığım limanım, hakkını asla ödeyemeyeceğim canım anneme, etik ve ahlaki açıdan, dürüstlüğü ile bana örnek olan, bugünlere gelmemde büyük emeği olan canım babama, bana hem kardeşlik hem ablalık yapan, acı tatlı her günümde yanımda olan biricik kardeşim Aybüke'ye sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Tanıştığımız ilk günden beri desteğiyle hep yanımda olan, bu zorlu süreçte beni cesaretlendiren, şu anda kilometrelerce uzakta mecburi hizmet görevini yerine getirse de varlığını hep hissettiren değerli eşim Op. Dr. Yiğit Aras Yiğit'e sonsuz teşekkür ederim.

Bana dünyanın en güzel ve en anlamlı hissi olan anneliği ve koşulsuz sevgiyi tattıran, tez yazma süreci dolayısıyla hasret kaldığım, isminin anlamı gibi güçlü ve asil olan canım kızım Arya'ma ithafen...

*Araş. Gör. Dr. Gülay Aksak Yiğit*

*Ankara, 2024*

## ÖZET

**AKSAK YİĞİT, G., Çocuklarda Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Nakli Sonrası Nörolojik Komplikasyonlar ve Risk Faktörleri. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi. Ankara, 2024.** Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN); malign hastalıklar, hematolojik hastalıklar ve immün yetmezlikler gibi farklı hastalık gruplarında kullanılan küratif bir tedavi yöntemidir. HKHN'nin son yıllarda başarı oranı artsa da halen mortalite ve morbiditeye yol açan komplikasyonlara neden olabilmektedir. Bunlar arasında %9.7-24 sıklığında görüldüğü bilinen nörolojik komplikasyonlar (NK'lar) HKHN ilişkili mortalitenin %10-15'inin nedenini oluşturmaktadır. Bu çalışmada allojenik HKHN sonrası NK'ların insidansının, tiplerinin, risk faktörlerinin ve sonuçlarının belirlenmesi amaçlandı. Bu amaçla Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi'nde 1 Ocak 2011 ve 1 Haziran 2021 tarihleri arasında allojenik HKHN yapılmış çocuk hastaların (0-18 yaş) dosyaları retrospektif olarak incelendi. Çalışma süresi içinde birden fazla allojenik HKHN yapılmış, nakil endikasyonu nörometabolik hastalık olan, herhangi bir nedenle nörolojik bulgu veya tutulumu olan, nakil sonrası periferik NK gelişen hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Bunların dışında kalan 150 hasta çalışmaya dahil edildi. Nakil sonrası NK gelişip gelişmemesine göre hastalar iki gruba ayrıldı. Nakil özelliklerinin (cinsiyet, yaş, primer hastalık, donör özellikleri, alıcı-verici cinsiyet, kök hücre kaynağı, hazırlık rejimi ve graft versus host hastalığı profilaksisi) ve nakil sonuçlarının (engraftman olma, grade iki ve üstü (grade  $\geq 2$ ) akut graft versus host hastalığı (aGVHH), kronik graft versus host hastalığı, sinüzoidal obstrüksiyon sendromu, sitomegalovirüs (CMV) reaktivasyonu/enfeksiyonu, engraftman sendromu ve anormal SSS görüntülemesi) NK üzerine etkileri araştırıldı. NK tipleri enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz olarak iki alt gruba ayrıldı. Nakil özellikleri ve sonuçlarının NK tipleri üzerine etkisi ayrıca incelendi. HKHN uygulanmış hastalarda NK insidansı %13.3 olarak bulundu. Çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonucuna göre NK gelişme riskinin  $\geq$  grade 2 aGVHH tanısı olanlarda altı kat, CMV reaktivasyonu/enfeksiyonu tanısı olanlarda üç kat arttığı görüldü. Tüm vücut ışınlama (TVI) açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmasa da NK gelişen hastalarda TVI uygulanma oranının NK gelişmeyen hastalara göre üç kat fazla olduğu bulundu. Diğer değişkenler ile NK gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. NK'lar enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz olarak gruplandığında, nakil özellikleri ve nakil sonuçları ile NK tipi arasında anlamlı fark bulunmadı. NK olarak en sık posterior geri dönüşümlü ensefalopati sendromu (PRES) geliştiği görüldü. NK'lar gelişme zamanına göre erken (<100 gün) ve geç (>100 gün) dönem komplikasyonlar olarak iki grupta incelendiğinde NK tipleri ile aralarında anlamlı fark bulunmadı. NK gelişen hastalarda, gelişmeyen hastalara göre anlamlı şekilde ölüm oranları daha yüksekti. Nakil yapılan tüm hastaların %3.3'ü NK ilişkili nedenlerle ölmüştür. PRES kaynaklı ölüm görülmemiştir. Sonuç olarak HKHN sonrası hayati sonuçlara neden olan NK'ların önlenmesi için risk faktörü olan aGVHH ve CMV enfeksiyonu açısından daha dikkatli olunmalıdır. Bu tek merkezli çalışma HKHN sonrası NK'ları inceleyen pediatrik hastalarda yapılan nadir çalışmalardan biridir. Farklı NK'ların risk faktörlerinin, morbidite ve mortalite sonuçlarının daha iyi anlaşılması için daha fazla sayıda ve çok merkezli araştırmaya ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Hematopoietik Kök Hücre Nakli, Nörolojik komplikasyon, Risk faktörleri

## ABSTRACT

**AKSAK YİĞİT, G., Neurological Complications and Risk Factors After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children. Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Thesis in Pediatrics, Ankara 2024.**

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is a curative treatment method used in various diseases such as malignant diseases, hematologic diseases and immunodeficiencies. Although the success rate of HSCT has increased in recent years, it may still cause complications leading to mortality and morbidity. Among these, neurologic complications (NCs), which are known to occur with a frequency of 9.7-24%, account for 10-15% of HSCT-related mortality. In this study, we aimed to determine the incidence, types, outcomes and risk factors of NCs after allogeneic HSCT. For this purpose, the files of pediatric patients (0-18 years of age) who underwent HSCT between January 1, 2011 and June 1, 2021 at the Pediatric Bone Marrow Transplantation Unit, Hacettepe University Faculty of Medicine, were retrospectively reviewed. Patients who underwent more than one allogeneic HSCT during the study period, who underwent HSCT for neurometabolic disease, who had neurological findings or involvement for any reason and who developed peripheral NC after transplantation were not included in the study. One hundred and fifty patients were included in the study. Patients were grouped according to the status of NC development. Transplant characteristics (gender, age, primary disease, donor characteristics, recipient-donor gender, stem cell source, preparation regimen and graft versus host disease prophylaxis) and transplant outcomes (engraftment, grade 2 and above (grade  $\geq 2$ ) and acute graft versus host disease (aGVHD), chronic GVHD, sinusoidal obstruction syndrome, cytomegalovirus (CMV) reactivation/infection, engraftment syndrome, and abnormal CNS imaging) effects on NC were investigated. NC types were divided into two subgroups: infectious and non-infectious. Transplant characteristics and outcomes on NC types were also examined. The incidence of NC in patients undergoing HSCT was 13.3%. Multivariate logistic regression analysis showed that the risk of developing NC increased six-fold in patients with  $\geq$  grade 2 aGVHD and three-fold in patients with CMV reactivation/infection. Although there was no statistically significant difference in terms of whole body irradiation (TVI), the rate of TVI was found to be three times higher in patients who developed NC compared to patients who did not develop NC. No statistically significant relationship was detected between other variables and NC development. When NCs were grouped as infectious and noninfectious, no significant difference was found between transplant characteristics and transplant outcomes and NC type. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) was the most common NC. When NCs were examined in two groups as early (<100 days) and late (>100 days) complications according to their development time, no significant difference was found between the NC types. Mortality rates were significantly higher in patients who developed NC than in patients who did not. 3.3% of all transplanted patients died from NC-related causes. There was no death due to PRES. In conclusion, more attention should be paid in terms of aGVHD and CMV infection, which are risk factors for the prevention of NPCs that cause fatal outcomes after HSCT. This single-center study is one of the rare studies in pediatric patients examining NCs after HSCT. More prospective multicenter prospective studies are needed to better understand the risk factors, morbidity and mortality outcomes for different NCs.

**Keywords:** Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Neurologic complications, Risk factors

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER .....	iv
KISALTMALAR .....	vi
ŞEKİLLER.....	ix
TABLolar .....	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Kök Hücre ve Hematopoetik Kök Hücre Nakli.....	2
2.2. Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Nakli .....	2
2.3. HKHN Endikasyonları.....	3
2.4. Hazırlık Rejimleri .....	4
2.5. Engraftman.....	5
2.6. Kimerizm .....	5
2.7. HKHN Komplikasyonları .....	5
2.7.1. Akut GVHH.....	5
2.7.2. Kronik GVHH .....	7
2.7.3. Nörolojik Komplikasyonlar .....	8
2.7.3.1. Etken Ajanlar ve Nörolojik Komplikasyon Tipleri .....	11
2.7.3.1.1. Enfeksiyonlar .....	11
2.7.3.1.2. Nörotoksik İlaçlar .....	13
2.7.3.1.3. Serebrovasküler Hastalık .....	15
2.7.3.1.4. İmmün İlişkili Hastalıklar .....	15
2.7.4. Endotel İlişkili Komplikasyonlar.....	16
2.7.4.1. Hepatik Sinüzoidal Obstruksiyon Sendromu (Veno- oklüzif hastalık) .....	16
2.7.4.2. Kapiller Kaçış Sendromu.....	17
2.7.4.3. Nakile Bağlı Trombotik Mikroanjyopati .....	17
2.7.4.4. Engraftman Sendromu .....	17

2.7.4.5. Diffüz Alveolar Hemoraji.....	18
2.7.5. Greft Reddi (Rejeksiyon).....	18
2.7.6. Sekonder Malignite.....	18
2.8. Görüntülemeler .....	19
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	21
3.1. Tanımlamalar ve Sınıflamalar .....	23
3.2. Destekleyici Tedavi .....	24
3.3. Değerlendirme .....	25
3.4. Verilerin Analizi .....	25
3.5. Etik Kurul Onayı.....	26
4. BULGULAR .....	27
4.1. Allojenik HKHN sonrası NK için Risk Faktörlerinin Lojistik Regresyon Analizi.....	39
5. TARTIŞMA .....	41
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER .....	49
7. KAYNAKLAR.....	52

## KISALTMALAR

<b>ADA</b>	: Adenozin deaminaz
<b>aGVHH</b>	: Akut graft versus host hastalığı
<b>ALD</b>	: Adrenolökodistrofi
<b>ALL</b>	: Akut lenfoblastik lösemi
<b>ALPS</b>	: Otoimmün lenfoproliferatif sendrom
<b>ALT</b>	: Alanin transaminaz
<b>AML</b>	: Akut miyeloid lösemi
<b>AST</b>	: Aspartat transaminaz
<b>ATG</b>	: Anti timosit globulin
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı tomografi
<b>CMV</b>	: Sitomegalovirüs
<b>CPAP</b>	: Sürekli pozitif hava yolu basıncı
<b>CsA</b>	: Siklosporin A
<b>ÇOY</b>	: Çoklu organ yetmezliği
<b>DTG</b>	: Difüzyon tensör görüntüleme
<b>EBMT</b>	: Avrupa Kan ve Kemik İliği Nakli Grubu (“European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation”)
<b>EEG</b>	: Elektroensefalogram
<b>EMG</b>	: Elektromiyografi
<b>ES</b>	: Engraftman sendromu
<b>FA</b>	: Fankoni anemisi
<b>G-CSF</b>	: Granülosit koloni uyarıcı faktör
<b>GVHH</b>	: Graft versus host hastalığı
<b>HHV-6</b>	: Human Herpes Virüs Tip-6
<b>HKH</b>	: Hematopetik kök hücre
<b>HKHN</b>	: Hematopetik kök hücre nakli
<b>HL</b>	: Hodgkin lenfoma
<b>HLA</b>	: İnsan lökosit antijeni (“human leukocyte antigen”)
<b>HLH</b>	: Hemofagositik lenfohistiyositoz
<b>HSV</b>	: Herpes simpleks virüsü



<b>HT</b>	: Hipertansiyon
<b>Ig</b>	: İmmünglobulin
<b>IL-6</b>	: İnterlökin-6
<b>IVIG</b>	: İntravenöz immünglobulin
<b>JMML</b>	: Juvenil miyelomonositik lösemi
<b>KBY</b>	: Kronik böbrek yetmezliği
<b>KGH</b>	: Kronik granümatöz hastalık
<b>kGVHH</b>	: Kronik graft versus host hastalığı
<b>KİBAS</b>	: Kafa içi basınç artış sendromu
<b>KML</b>	: Kronik miyeloid lösemi
<b>LAD</b>	: Lökosit adezyon defekti
<b>LDH</b>	: Laktat dehidrogenaz
<b>MA</b>	: Miyeloablatif
<b>MAGIC</b>	: “Mount Sinai Acute GVHD İnternational Concertum”
<b>MDS</b>	: Miyelodisplastik sendrom
<b>MHC</b>	: Majör doku uyum kompleksi (“majör histocompatibility complex”)
<b>MLD</b>	: Metakromatik lökistrofi
<b>MNGIE</b>	: Mitokondriyal nörogastrointestinal ensefalomiyopati
<b>MRG</b>	: Manyetik rezonans görüntülemesi
<b>NHL</b>	: Hodgkin dışı lenfoma
<b>NIH</b>	: Ulusal Sağlık Örgütü
<b>NK</b>	: Nörolojik komplikasyon
<b>NMA</b>	: Miyeloablatif olmayan (Non-miyeloablatif)
<b>PCR</b>	: Polimeraz zincir reaksiyonu
<b>PNP</b>	: Pürin nükleotid fosforilaz
<b>PRES</b>	: Posterior geri dönüşümlü ensefalopati sendromu (posterior reversible encephalopathy syndrome)
<b>SCID</b>	: Ağır kombine immün yetmezlik
<b>SOS</b>	: Sinüzoidal obstrüksiyon sendromu (Veno-oklüzif hastalık)
<b>SSS</b>	: Santral sinir sistemi
<b>SWI</b>	: Duyarlılık ağırlıklı görüntüleme

<b>TMA</b>	: Trombotik mikroanjyopati
<b>TVI</b>	: Tüm vücut ışınlama
<b>VYA</b>	: Vücut yüzey alanı
<b>VZV</b>	: Varisella zoster virüs

## ŞEKİLLER

<b>Şekil 2.1.</b> Allojenik Nakilde Enfeksiyon Evreleri-Sofu Öner'den (37) alınmıştır. ....	12
<b>Şekil 4.1.</b> Allojenik HKHN sonrası NK için Risk Faktörlerinin Lojistik Regresyon Analiz Modeli ROC Eğrisi .....	40

## TABLULAR

<b>Tablo 2.1.</b>	Pediyatrik HKHN Endikasyonları.....	3
<b>Tablo 2.2.</b>	aGVHH Evrelemesi.....	7
<b>Tablo 2.3.</b>	aGVHH Derecelendirmesi .....	7
<b>Tablo 2.4.</b>	HKHN Sonrası Nörolojik Komplikasyonların Ana Nedenleri .....	10
<b>Tablo 2.5.</b>	HKHN'de Kullanılan Temel İlaçların Nörotoksitesisi .....	13
<b>Tablo 2.6.</b>	Modifiye Seattle Kriterleri .....	16
<b>Tablo 4.1.</b>	Nörolojik Komplikasyonlar.....	27
<b>Tablo 4.2.</b>	Nörolojik Komplikasyon Gelişen Hasta Özellikleri .....	29
<b>Tablo 4.3.</b>	Nakil Özelliklerinin Nörolojik Komplikasyonlar Üzerine Etkileri.....	33
<b>Tablo 4.4.</b>	Nakil Sonuçlarının Nörolojik Komplikasyonlar Üzerine Etkileri.....	34
<b>Tablo 4.5.</b>	Nakil Özelliklerinin Enfeksiyöz ve Nonenfeksiyöz Nörolojik Komplikasyonlar Üzerine Etkileri.....	36
<b>Tablo 4.6.</b>	Nakil Sonuçlarının Enfeksiyöz ve Nonenfeksiyöz Nörolojik Komplikasyonlar Üzerine Etkileri.....	38
<b>Tablo 4.7.</b>	Allojenik HKHN sonrası NK için Risk Faktörlerinin Lojistik Regresyon Analizi .....	39

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Hematopetik kök hücre nakli (HKHN), benign ve malign hematolojik hastalıklar, immün yetmezlikler, solid tümörler, nörometabolik hastalıklar ve otoimmün hastalıklarda küratif bir tedavi yöntemidir (1-3). Yıllar içerisinde gerek nakil sayılarında gerekse de nakil sonrası yaşam oranlarında önemli artış olduğu görülmektedir (3).

İnsan lökosit antijeni (HLA: “human leukocyte antigen”) tiplendirmesindeki ilerlemeler, daha az toksik hazırlık rejimlerinin kullanımı, destekleyici bakımda gelişmeler sonucunda HKHN sonuçlarında önemli ilerlemeler olsa da morbidite ve mortalite hala önemli sorun olmaya devam etmektedir (4). Nakil sonrası insidansı %9.7 ile % 24 arasında değişmekte olan nörolojik komplikasyonlar (NK) gerek morbidite ve gerekse de mortalitede rol oynayabilmektedir (5-7). Başlıca NK’lar arasında santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonu, intrakraniyal kanama, iskemik inme, metabolik ensefalopati, posterior geri dönüşümlü ensefalopati sendromu (PRES: “posterior reversible encephalopathy syndrome”), nöbet ve periferik nöropati yer almaktadır. Bu komplikasyonların şiddeti hafiften yaşamı tehdit edici seviyeye kadar değişir (8).

NK’lar için önemli risk faktörleri allojenik HKHN, tam uyumlu olmayan donörler ve grade  $\geq 2$  aGVHH'dir (akut greft versus host hastalığı). Bununla birlikte NK gelişen hastalarda mortaliteyi etkileyen faktörler, özellikle pediatrik yaş grubunda iyi tanımlanmamıştır. Ayrıca HKHN sonrası NK’ların değerlendirilmesi için önerilen bir sınıflandırma veya kılavuz bulunmamaktadır (9). Bu nedenle, bu çalışma ile 10 yıllık bir süre boyunca tek bir merkezde çocukluk yaş grubunda (0-18 yaş) allojenik HKHN sonrası NK’ların insidansını, tiplerini, risk faktörlerini, klinik özelliklerini ve sonuçlarını araştırmayı hedefledik.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kök Hücre ve Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Kök hücreler; farklılaşma özelliği olan ve telomeraz enzimleri sayesinde uzun süre bölünebilen, doku ve organların yenilenmesi ve onarılması işlemlerinde görev alan özel hücrelerdir (10). Kemik iliğinde, kan hücrelerinin ve bağışıklık fonksiyonunu korumak için gerekli olan olgun hücrelerin üretilmesi işlemine hematopoez, hematopoezden sorumlu olan kök hücrelere ise hematopoetik kök hücreler (HKH'ler) denir (11). Hastanın kendisinden veya başka bir donörden alınan HKH'lerin hastaya verilmesi işlemine ise HKHN denir. Çok farklı hastalık gruplarında, HKHN hastalıktan kurtulma, yaşam süresini uzatma ve yaşam kalitesini artırma gibi nedenlerden dolayı tedavi amaçlı kullanılabilir. Lösemi, lenfoma gibi farklı kanserlerde, immün yetmezliklerde, talasemi ve ağır kemik iliği yetmezlikleri gibi benign hematolojik hastalıklarda, kalıtsal metabolizma bozuklukları/nörometabolik hastalıklarda, otoimmün hastalıklarda, HKHN yapılabilir. Nakil tekniklerindeki ve destekleyici bakım hizmetlerindeki ilerlemeler sayesinde bu hastalıklara sahip hastaların hayatta kalma oranlarında önemli gelişmeler sağlanmıştır. Kök hücre nakil çeşitleri; donör tipine göre (otolog kök hücre nakli ve allojenik kök hücre nakli) veya kök hücre kaynağına göre (kemik iliği kök hücre nakli, periferik kan kök hücre nakli ve kordon kanı kök hücre nakli) sınıflandırılabilir (10).

### 2.2. Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Allojenik HKHN; hasta ile akraba olan ya da olmayan bir donörden alınan kök hücrelerin hastaya verildiği nakil tipidir. Bu tip nakillerde donörün doku uygunluğunu tespit etmek için HLA testi yapılır. HLA genleri, insanda 6. kromozomun kısa kolu üzerinde bulunan majör doku uyum kompleksi (MHC: "majör histocompatibility complex") gen bölgesinde bulunur. Allojenik HKHN avantajları; kalıtsal hastalıklarda uygulanan nakil şekli olması ve hastalığın tekrarlama riskinin genellikle daha düşük olması nedeniyle sık tercih edilen kök hücre nakil çeşitidir. Otolog nakle göre dezavantajları arasında ise kök hücreler farklı donörlerden alındığı için hastada immün reaksiyonların görülmesi ve rejeksiyon, akut ve kronik graft versus host hastalığı (GVHH) sıralanabilir (10).

### 2.3. HKHN Endikasyonları

Çocukluk çağında HKHN endikasyonları malign ve malign olmayan çok geniş bir hastalık grubunu içermektedir. Avrupa Kan ve Kemik İliği Nakli Grubu ‘‘European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation (EBMT)’’ gibi farklı kuruluşlarca nakil endikasyonları listeleri yayınlanmakta, bununla birlikte farklı ülkelerde farklı uygulamalar söz konusu olabilmektedir. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından 13.07.2017 tarihinde yürürlüğe giren nakil endikasyon listesine göre hematolojik malign, hematolojik nonmalign, solid tümörler, immün yetmezlikler ve nörometabolik hastalıklar gibi geniş bir hastalık yelpazesinde HKHN uygulanmaktadır (Tablo 2.1). Allojenik HKHN’ nin %20’sinden fazlası 20 yaş altındaki hastalara uygulanmaktadır (12). EBMT’nin verilerine göre 18 yaş altı hastaların nakil endikasyonlarının %37’sini malign olmayan kalıtsal hastalıklar (immün yetmezlikler, hemoglobinopatiler, metabolizma hastalıkları) oluşturmaktadır (13).

**Tablo 2.1.** Pediatrik HKHN Endikasyonları

Akut lenfoblastik lösemi (ALL)
Akut miyeloid lösemi (AML)
Kronik miyeloid lösemi (KML)
Miyelodisplastik sendrom (MDS)
Juvenil miyelomonositik lösemi (JMML)
Hodgkin dışı lenfoma (NHL)
Hodgkin lenfoma (HL)
Nöroblastom
Hemofagositik Lenfohistiyositoz (HLH)
Talasemi Majör
Orak Hücreli Anemi

**Tablo 2.1. (devam)** Pediatrik HKHN Endikasyonları

Kalitsal Kemik İliği Yetmezlikleri: Fanconi Aplastik Anemi, Diskeratozis Konjenita, Scwachman-Diamond Sendromu, Konjenital Amegakaryositik Trombositopeni, Diamond Blackfan Anemisi Akkiz Ağır Aplastik Anemi/ Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinüri
Konjenital Diseritropoetik Anemi
Kostmann Hastalığı
Otoimmün Hastalıklar: Evans Sendromu
Langerhans Hücreli Histiyositoz
Kronik Granülomatöz Hastalık
Osteopetrozis
Kalitsal Metabolik Hastalıklar: Mukopolisakkaridozlar, Lökodistrofiler, Adrenolökodistrofi (ALD), Metakromatik Lökodistrofi (MLD), Krabbe hastalığı], Wolman Hastalığı, Mannosidoz
Mitokondriyal Nörogastrointestinal Ensefalomiyopati (MNGIE)
Primer İmmün Yetmezlikler: Ağır kombine immün yetmezlik (SCID), Adenozin deaminaz (ADA) eksikliği, Pürin nükleotid fosforilaz (PNP) eksikliği, MHC-Class II eksikliği, ZAP-70 eksikliği, Omenn Sendromu, DOCK 8 eksikliği, Otoimmün lenfoproliferatif sendrom (ALPS), Chediak Higashi, Griselli sendromu, Wiscott Aldrich, Di-George Sendromu, Lökosit Adezyon Defekti (LAD Tip 1 ve Tip 3), CRAC kanal defektleri, CD40 ligand eksikliği, CD40 eksikliği, DNA-ligaz 4 eksikliği, Cernunnos eksikliği, CD3 eksiklikleri, IL-10 Reseptör Defekti, LRBA Eksikliği, IFN- $\gamma$ reseptör eksikliği, Lenfoproliferatif sendromlar, Hermansky Pudlak tip 2, CD25 eksikliği, IPEX sendromu, Hiper IgE sendromları, genetik nedenin bilinmediği diğer kombine immün yetmezlikler

#### 2.4. Hazırlık Rejimleri

HKHN’de hazırlık rejimi üç ana amaçla uygulanmaktadır:

- 1-Kemik iliğinde yer açılması,
- 2-İmmün sistemin baskılanması,
- 3-Tümör yükünün yok edilmesi/ hastalık eradikasyonu (14)

Hazırlık rejimi yoğunluğuna göre miyeloablatif (MA), azaltılmış yoğunluklu ve miyeloablatif olmayan (NMA) hazırlık rejimi olmak üzere üç sınıfa ayrıldı (15).



## 2.5. Engraftman

Nakil ile alıcıya verilen kök hücrelerin, alıcı kemik iliğine yerleşerek yeni kan hücreleri yapmaya başlamasına engraftman (yamanma) denir. Nötrofil engraftmanı, ardışık üç gün mutlak nötrofil sayısının  $> 500 / \text{mm}^3$  olmasının ilk günü kabul edilir. Trombosit engraftmanı ise, takip eden yedi gün boyunca transfüzyon desteği olmadan trombosit sayısının  $> 20.000 / \text{mm}^3$  olduğu ilk gün gerçekleşmektedir (16).

## 2.6. Kimerizm

Nakil sonrası yeni gelişen hematopoezin donör veya alıcı kökenli olduğunun araştırılmasına kimerizm analizi denir. Kimerizm analizleri donör ve alıcı arasındaki kan grubu, cinsiyet kromozomu ve kısa tandem tekrarı bölgeleri gibi biyolojik farklılıklarının belirlenmesi esasına göre yapılır. Genel olarak %95 donör kimerizmi tam kimerizm, %5-95 donör kimerizmi miks kimerizm, %5'in altında donör kimerizmi rejeksiyon olarak sınıflandırılır (17).

## 2.7. HKHN Komplikasyonları

HKHN uygulaması sırası ve sonrasında yaşamı tehdit edici komplikasyonlar gelişebilir. Bu komplikasyonlar hazırlık rejiminde ve sonrasında kullanılan immunsupresif ilaçlara bağlıdır (18).

### 2.7.1. Akut GVHH

aGVHH allojenik nakillerde vericinin aktive T lenfositlerinin alıcının dokularını antijenik olarak yabancı tanıyarak saldırmasıyla yani (immün yanıt) ile oluşur (19). aGVHH esas olarak cilt (en sık tutulan organ), karaciğer ve bağırsakları tutar. Klinik olarak yaygın eritematöz makülopapüler deri döküntüleri, bazı olgularda büller, bulantı-kusma, karın ağrısı, sulu bazen kanlı olabilen ishal ve sarılık şeklinde ortaya çıkabilir (20).

aGVHH'nin görülme insidansı %19-66 arasındadır. Allojenik HKHN sonrası görülen en önemli mortalite ve morbidite nedenidir. GVHH gelişen hastaların %15-40'ında primer yada sekonder ölüm nedenini aGVHH oluşturmaktadır. Mortalite oranı aGVHH'nin şiddetine bağlı olarak değişiklik gösterir, hastalığın şiddeti ve yayılımı

artıkça mortalite oranı artar (21). Mortaliteyi azaltmak için uygulanan aGVHH profilaksisi immün baskılayıcı ilaçlar ile yapılmaktadır. Bu ilaçlardan siklosporin ve takrolimus kalsinörin inhibisyonu yapar, T hücre aktivasyonunu inhibe eder. Metotreksat, hücrelerin gelişimini ve bölünmesini engeller. Mikofenolat mofetil ise, metaboliti aracılığıyla guanosid nükleotidlerinin de novo sentezini bloke ederek lenfosit proliferasyonunu inhibe eder. Siklosporin veya takrolimus ile kısa süreli düşük doz metotreksat ile kullanımı günümüzde en yaygın uygulanan profilaksi rejimidir (22).

aGVHH için en önemli risk faktörü alıcı ve verici arasındaki HLA uyumsuzluğu olmakla beraber alıcı verici arasında cinsiyet farklılığı, alıcının yaşının büyük olması, sitomegalovirüs (CMV) seropozitifliği, tüm vücut ışınlama (TVI) uygulanmış olması da aGVHH riskini arttırmaktadır (23). aGVHH evrelemesi Tablo 2.2'de görüldüğü şekilde yapılmaktadır. aGVHH derecelendirmesi ise Tablo 2.3'te sunulmuştur (24). Tedavide ana basamağı steroidler oluşturur. Evre 2 ve daha ağır aGVHH'de sistemik tedavi başlanmalıdır. Steroide dirençli vakalarda prognoz kötüdür ve standart bir tedavi yaklaşımı olmayıp merkezler kendi rehberlerine göre hasta yönetimini sürdürmektedir (25). Steroide dirençli hastalarda kullanılacak ajanlar ruksolitininib, alemtuzumab, alfa 1 antitripsin, anti timosit globulin (ATG), baciliksımab, kalsinörin inhibitörleri, etanercept, ekstrakorporeal fotoferez, infliksımab, mTOR inhibitörleri, mikofenolat mofetil, pentostatin ve tocilizumabdır (26).

**Tablo 2.2.** aGVHH Evrelemesi

Evre	Cilt (döküntü yaygınlığı)	Karaciğer (bilirubin)	Barsak (günlük dışkı)
0	GVHD döküntüsü yok	<2 mg/dl	<500 ml/gün (çocuk:10ml/kg/gün)
1	Döküntü <%25 VYA	2-3 mg/dl	500-999 ml/gün (çocuk:10-19.9 ml/kg/gün) Bulantı, kusma veya iştahsızlık
2	Döküntü %25-50 VYA	3.1-6 mg/dl	1000-1500 ml/gün (çocuk:20-30 ml/kg/gün)
3	Döküntü >%50 VYA	6.1-15 mg/dl	>1500 ml/gün (çocuk:>30 ml/kg/gün)
4	Yaygın eritrodermi+büllöz formasyon	>15 mg/dl	Şiddetli karın ağrısı ±ileus

\* VYA: vücut yüzey alanı

**Tablo 2.3.** aGVHH Derecelendirmesi

Derece	Cilt	Karaciğer	Barsak
1	Evre 1-2	0	0
2	Evre 3 veya	Evre 1 veya	Evre 1
3	-	Evre 2-3 veya	Evre 2-4
4	Evre 4 veya	Evre 4	-

### 2.7.2. Kronik GVHH

Kronik GVHH (kGVHH); genellikle ilk transplantasyondan üç ay sonra ortaya çıkan, hemen hemen her organ ve sistemleri (cilt, akciğer, oral mukoza, göz, kas-iskelet sistemi, mide-bağırsak vs.) etkileyebilen HKHN'nin uzun dönem komplikasyonudur (27). kGVHH'nin görülme insidansı % 33-64 arasındadır. Alıcı ile verici arasında HLA uygunluğu azaldıkça GVHH görülme insidansı artmaktadır (28).

kGVHH; sıklıkla cilt, göz, ağız, karaciğer, gastrointestinal sistem, akciğer ve genital organ tutulumu ile seyretmektedir. Klinikte en yaygın mukokutanöz bulgular görülmektedir. Oküler ve oral sicca sendromları, eklem kontraktürleri, gastrointestinal sistemde sklerotik değişikliklere sebep olan ülserasyonlar ve akciğer tutulumu olarak broşiolitis obliterans görülebilir. Ulusal Sağlık Örgütü'nün (NIH) konsensüs kriterlerine göre; hafif, orta ve ağır olmak üzere tutulan organ sayısına veya sadece pulmoner tutulumunun olup olmasına bağlı olarak şiddeti sınıflanmaktadır (19).

2014'te revize edilen NIH kriterlerine göre kGVHH tanısı için hastalığa özgü tanısal semptom/ bulgu olması veya tetkiklerle desteklenmiş ayırıcı semptom/bulgu olması gerekmektedir (29). Bu tanılamaya göre en az bir tanısal klinik tablo bulunması veya biyopsi, laboratuvar tetkiki yada görüntüleme ile doğrulanarak sebeplerin ekarte edildiği en az bir ayırıcı klinik tablo varlığında kGVHH tanısı konabilir (29).

Bronşiolitis obliterans ile en sık ölüme neden olan tutulum akciğer tutulumudur (20). Standart tedavi kortikosteroidler ile buna eklenen kalsinörin inhibitörlerinin desteği ile uzun süre devam etmektedir. Tedavide amaç hastalık aktivitesini kontrol altına almak, semptomları hafifletmek, kalıcı hasar ve sakatlığı önlemek yoluyla iyilik hali sağlamak ve hastayı tedaviye bağlı toksisitelerden korumaktır (30).

### **2.7.3. Nörolojik Komplikasyonlar**

Nörolojik Komplikasyonlar (NK'lar), transplantasyona bağlı morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerinden biridir. NK, HKHN uygulanan pediatrik hastaların %9.7-24'ünde görülür (5-7). Bir başka yayında HKHN sonrası nörolojik komplikasyonların 30, 100, 200 ve 400. günlerde kümülatif NK insidansı, sırasıyla %5.9, %12.3, %15.9 ve %20 olarak bildirilmiştir (5). NK belirtileri en sık konvulsiyon, bilinç değişikliği, motor disfonksiyon, koordinasyon bozukluğu, tremor, nistagmus ve diplopi olarak görülür (31). NK'lar; HKHN tipi, altta yatan hastalık, hazırlık rejimlerinin toksisitesi, hazırlık rejimlerinin neden olduğu immün baskılanma, trombositopeni ve/veya koagülopatinin neden olduğu vasküler komplikasyonlar, GVVH ve uygun olmayan immün yanıt ile ilişkilidir. HKHN sonrası NK'lar başlangıç zamanı, klinik bulgular ve etiyolojiye göre sınıflandırılabilir (2).

Engraftman öncesi dönemde enfeksiyonlar (Aspergillus, candida, gram negatif basiller ve gram pozitif koklar), intrakraniyal hipotansiyon, serebrovasküler olaylar (inme, subdural hematomlar ve intrakraniyal kanamalar), metabolik ensefalopatiler, ilaç toksisitelerine bağlı psödötümör serebri, PRES ve transvers miyelit gibi komplikasyonlar görülür.

Engraftman sonrası erken dönemde Human Herpes Virüs Tip-6 (HHV-6) ensefaliti, *Toksoplazma gondii*, kriptokok ve varisella zoster virüs (VZV) enfeksiyonları ile akut GVHH, lökoensefalopati ve metabolik ensefalopatiler görülür.

Engraftman sonrası geç dönemde enfeksiyonlar (Aspergillus, CMV ve VZV), kGVVH, lenfoma, beyin tümörü, melanom gibi sekonder maligniteler, nakil sonrası lenfoproliferatif bozukluk, ilaç ilişkili yaygın nekrotizan lökoensefalopati ve gecikmiş spontan kanama ile multiple skleroz benzeri otoimmün komplikasyonlar görülür (32).

HKHN'de nörolojik komplikasyonların etyolojiye göre ana nedenleri Tablo 2.4'de sıralanmıştır (18).

**Tablo 2.4.** HKHN Sonrası Nörolojik Komplikasyonların Ana Nedenleri

	<b>Etkileyen Faktörler</b>
<b>1.Enfeksiyöz Nedenler</b>	
Enfeksiyöz patojenler	Mantarlar ve parazitler ( <i>Toksoplasma gondii</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Candida</i> , <i>mucorales</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i> ) Virüsler (HHV-6, CMV, VZV, HSV, JC virüsü, Batı Nil virüsü, adenovirüs) Bakteriler (Gram negatif çubuklar, gram pozitif koklar, <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , nocardia)
<b>2.Nonenfeksiyöz Nedenler</b>	
a. İlaç ilişkili	Kalsinörin inhibitörleri (PRES) Metotreksat/ sitotoksik ajanlar (busulfan, fludarabin) Anti-enfektif ajanlar Opioidler, benzodiazepinler
b. Metabolik	Üremik ensefalopati Hepatik ensefalopati
c. Serebrovasküler	Hemorajik İskemik inme
d. İmmün ilişkili	Demiyelinizan hastalıklar Miyozit Miyastenia gravis Sitokin salınım sendromu Santral sinir sistemi kGVHH'si
e. Maligniteler	Transplantasyon sonrası lenfoproliferatif hastalık Hematolojik hastalığın relapsı

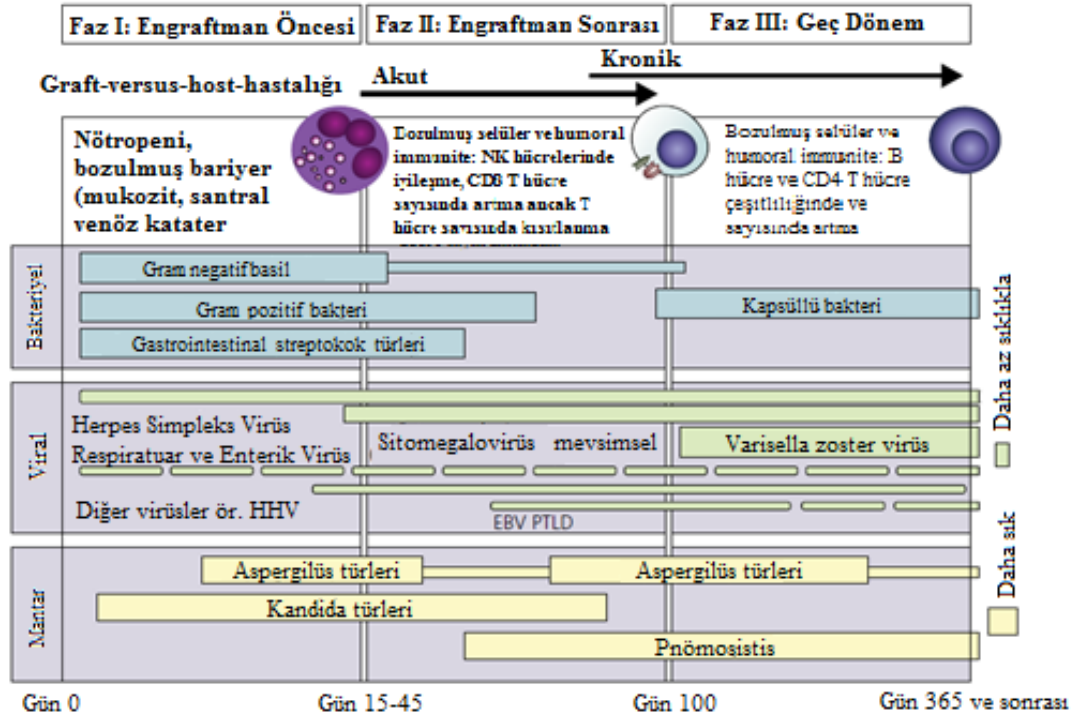
\*HKHN: Hematopoetik kök hücre nakli, HHV-6: Human herpes virüs tip-6, CMV: Sitomegalovirüs, VZV: Varisella zoster virüs, HSV: Herpes simpleks virüsü, PRES: Posterior geri dönüşümlü ensefalopati sendromu, kGVHH: Kronik graft versus host hastalığı

### 2.7.3.1. Etken Ajanlar ve Nörolojik Komplikasyon Tipleri

#### 2.7.3.1.1. Enfeksiyonlar

HKHN yapılan hastalarda; uzamış nötropeni, immünsüpresif durum, immünsüpresif tedaviler (GVHH profilaksisi/tedavisi), kateter uygulamaları nedeni ile enfeksiyonlar sık görülen komplikasyonlardandır. Enfeksiyonların erken tedavi edilebilmesi açısından dikkatli değerlendirme ve yakın takip gerekmektedir. Bu sebeple hastalara hazırlık rejimi ile birlikte nakil öncesinde antibakteriyel, antifungal ve antiviral koruyucu tedavi başlanmaktadır (33).

Dönemsel olarak bakteriyel, viral, fungal enfeksiyonların zaman çizelgesi Şekil 2.1'de gösterilmiştir (34, 35). Engraftman öncesi dönemde bakteriyel enfeksiyonlar yaygındır. Bu dönemde enfeksiyon sıklığını arttıran risk faktörleri uzun süreli nötropeni, santral venöz kateter varlığı ve bozulmuş mukozal bariyerden bakteri translokasyonudur. Oral, gastrointestinal ve cilt florası primer enfeksiyon kaynaklarıdır. Erken engraftman öncesi dönemde CMV, HSV ve fungal enfeksiyonlar yaygındır. Bu dönemde aGVHH ve buna bağlı immün baskılayıcı ajanların kullanımı ile bozulmuş hücre aracılı immünite söz konusudur. Geç engraftman sonrası dönemde *pnömosistis jirovecii*, aspergillus türleri, VZV ve kapsüllü bakteriler en sık görülen patojenlerdir. Bu dönemdeki enfeksiyon riski adaptif bağışıklık sisteminin iyileşme derecesini ve GVHH'nin şiddetini yansıtır (34). Ayrıca yapılan çalışmalarda genel olarak enfeksiyöz NK'ların prevalansı, enfeksiyöz olmayan NK'lardan daha az olduğu bildirilmektedir (36). HKHN sonrası SSS enfeksiyonlarından sorumlu pek çok patojenler arasında en sık görülenler *toksoplasma gondii*, aspergillus ve HHV-6'dır (37).



Şekil 2.1. Allojenik Nakilde Enfeksiyon Evreleri-Sofu Öner' den (35) alınmıştır.

### CMV

CMV, primer enfeksiyondan sonra konakçı olarak insanda yaşam boyu devam eden, yaygın olarak görülen bir herpes virüsüdür. Enfeksiyonlar çoğu immün sistemi sağlam bireyde asemptomatiktir (38). Ancak CMV, nakil hastalarında ateş, halsizlik ve kemik iliği supresyonu gibi hemen hemen her organda ve spesifik olmayan semptomlara neden olabilir (18). Allojenik HKHN sonrası immün sistemi baskılanmış hastalarda virüsün reaktivasyonu, kolit ve pnömoni dahil olmak üzere hayatı tehdit eden komplikasyonlara yol açabilir (38). Ayrıca CMV enfeksiyonu, aGVHH riskinin artmasıyla ilişkilidir (39, 40) ve CMV'nin neden olduğu immünsüpresyon ikincil enfeksiyonlara yatkınlık yaratır (41). Bu sebeplerle allojenik nakil hastaları, HKHN'den en az ilk üç ay sonra CMV replikasyonu haftalık olarak izlenmelidir. CMV reaktivasyonunun takibi için hem moleküler teknik olarak kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) (daha çok tercih edilir) hem de antijenemi testi yöntem kabul edilebilir. Profilakside letermovir, klinik olarak CMV enfeksiyonu riskini ve ayrıca CMV PCR pozitif olan hastalarda mortaliteyi azaltabilir ama çocuklarda endikasyonu yoktur. Preeptif tedavide gansiklovir (engraftman sonrası) ve foskarnet (engraftman öncesi) kullanılmaktadır. Yüksek doz asiklovir/ valasiklovir CMV



replikasyonu riskini azaltabilir. Gansiklovir, valgansiklovir ve foskarnet, CMV hastalığı için en çok kullanılan ilaçlardır (18).

### 2.7.3.1.2. Nörotoksik İlaçlar

Hazırlık rejiminde kullanılan kalsinörin inhibitörleri, antibiyotikler, antiviral ilaçlar ve sitotoksik ajanlar, ilaç toksisitesinin en sık nedenleridir (Tablo 2.5). Ayrıca ilaç-ilac etkileşimleri nörotoksitenin yaygın bir nedenidir ve dikkatle kontrol edilmelidir (18).

**Tablo 2.5.** HKHN'de Kullanılan Temel İlaçların Nörotoksitesi

İlaç	En yaygın semptomlar
Siklosporin A	PRES, konfüzyon, tremor, ataksi, nöbetler, kortikal körlük
Metotreksat	Lökoensefalopati, baş ağrısı, uyuşukluk, dizartri
Busulfan	Nöbetler
Fludarabin	Akut toksik lökoensefalopati
Tiotepa	Baş ağrısı, ensefalopati, nöbetler, parestezi
Ritüksimab	İlerleyici multiple lökoensefalopati
Blinatumomab	Ensefalopati, baş ağrısı, afazi, ataksi, titreme, nöbetler
Sorafenib	PRES
İmipenem	Nöbetler, titreme, vertigo, parestezi, somnolans, ensefalopati
Sefepim	Baş ağrısı, parestezi, ensefalopati
Vorikonazol	Baş ağrısı, nöbetler, görme değişiklikleri, halüsinasyonlar, uyuşukluk ensefalopati
Amfoterisin B	Baş ağrısı, ensefalopati, uyuşukluk, görme değişiklikleri
Asiklovir	Baş ağrısı, titreme, dizartri, halüsinasyonlar, ensefalopati
Foskarnet	Baş ağrısı, vertigo, parestezi, nöbetler, titreme, ensefalopati
Gansiklovir	Baş ağrısı, uyuşukluk, titreme, nöbetler

\*HKHN: Hematopoetik kök hücre nakli, PRES: Posterior geri dönüşümlü ensefalopati sendromu

### **Kalsinörin İnhibitörleri**

Siklosporin (CsA) ve takrolimus ile nörotoksisite hastaların % 47'sine kadar gözlenebilir (42). Kalsinörin inhibitörleri kaynaklı nörotoksisitenin klinik tablosu, geçici izole semptomlardan PRES gibi ciddi belirtilere kadar değişir. PRES ile ilgili bilgiler aşağıda sunulmuştur.

### **PRES**

PRES, geri dönüşümlü bir subkortikal vazojenik beyin ödemi bozukluğunu ifade eder ve ani kan basıncı değişiklikleriyle veya sitokinlerin etkileriyle ilişkili endotel hasarından kaynaklanır. Kan basıncı dalgalanmalarına eşlik eden baş ağrısı, görme bozukluğu, nöbet, ensefalopati veya fokal nörolojik defisit durumları PRES'i düşündürmelidir. HKHN hastalarında PRES sıklığı % 1.6-7.2'dir (44). Bazı hastalarda bilgisayarlı tomografide (BT'de) vazojenik ödem görülebilmese rağmen beyin manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) çok daha duyarlıdır ve genellikle arka subkortikal bölgeleri kapsayan ödemi gösterir. MRG'de T2 ağırlıklı sekanslarda, özellikle parieto-okspital bölgelerin beyaz maddesinde, iki taraflı multifokal hiperintensivite alanları görülür (18). Erken teşhis edilirse kalsinörin inhibitörlerinin kesilmesinden sonra geri dönüşümlüdür (42). Semptomlar ve radyolojik bulgular vakaların yaklaşık %90'ında normalleşir, ancak %10'unda nörolojik semptomlar kalır (43). Görme kaybı 48 saat içinde iyileşirken, diğer bulguların düzelmesi iki haftayı bulabilir (44). Bununla birlikte, PRES tanısı ve tedavisi uygun şekilde yapılmaz ve gecikme olursa; özellikle serebral enfarkt veya hemoraji varlığında, nörolojik sekel ve hatta ölüm görülebilir (45). Bu nedenle erken tanı ve uygun semptomatik tedavi bu hastalara yaklaşımda büyük önem taşır.

### **Metotreksat ve Sitotoksik Ajanlar**

GVHH profilaksisi için kullanılan metotreksat hafif nörolojik bozukluklara (uyuşukluk, dizartri, baş ağrısı) ve çok nadiren yaygın nekrotizan lökoensefalopatiye neden olabilir (46). Busulfan nöbet ile ilişkilidir ve benzodiazepinlerle önleyici profilaksiyi gerektirir (47). Fludarabinin ana nörolojik komplikasyonu akut toksik lökoensefalopatidir. Akut toksik lökoensefalopatinin klinik bulgular görme ve bilişsel bozulmayı içerir (18).

### **2.7.3.1.3. Serebrovasküler Hastalık**

Serebrovasküler hemorajik veya trombotik olaylar potansiyel olarak ölümcül risk taşır. En sık görülen olaylardan biri hastaların % 2.6'sında meydana gelebilen subdural hematomdur. Santral sinir sistemi hemorajik komplikasyonları için risk faktörleri arasında travma, uzun süreli şiddetli trombositopeni veya trombosit transfüzyonlarına dirençlilik, grade 3-4 GVHH ve arteriyel hipertansiyon (HT) yer alır. BT taramaları genellikle tanıyı doğrular ancak hastaların %20-25'inde negatif olabilir. SSS trombotik komplikasyonları için risk faktörleri arasında aktif enfeksiyonlar, atriyal fibrilasyon, hiperkoagülabilité durumu, kGVHH ve kortikosteroid tedavisi yer alır (18).

### **2.7.3.1.4. İmmün İlişkili Hastalıklar**

En sık görülen immün ilişkili nörolojik hastalıklar arasında Guillain-Barré benzeri demiyelinizan polinöropati, miyozit, miyastenia gravis, sitokin salınım sendromu, kGVHH'nin SSS belirtileri ve immün aracılı ensefalit yer alır (48).

#### **Miyastenia Gravis**

Miyastenia gravis genellikle HKHN alıcılarının %1'inden azında GVHH'nin başlangıcından sonra ortaya çıkar. GVHH ile beraber ana semptomlar arasında pitoz, yüz kaslarının zayıflığı, diplopi, dizartri ve disfaji bulunur. Tanı, kas aksiyon potansiyelinde ilerleyici bir azalma gösteren elektromiyografi (EMG) ile doğrulanır. Kolin esteraz inhibitörleri ve kortikosteroid tedavisi tercih edilen tedavilerdir (49).

#### **Sitokin Salınım Sendromu**

Haploidantik nakillerde ve blinatumomab ve anti-CD19 kimerik antijen reseptörü T (CAR T) hücresi tedavisinin bir komplikasyonu olarak ortaya çıkan, ateş, hemodinamik dengesizlik ve kapiller kaçak gibi klinik bulgulara yol açan yaşamı tehdit edebilen bir komplikasyondur. Sitokin salınım sendromu bulguları arasında ensefalopati, hemiparezi, ataksi, afazi bulunur. Hastalar, İnterlökin- 6 (IL-6) veya IL-

6 reseptörünü hedef alan sırasıyla siltuksimab veya tokilizumab antikorları kullanılarak sitokin blokajı ile etkili bir şekilde tedavi edilebilir (50).

### **Merkezi Sinir Sistemi GVHH**

Kronik GVHH'nin nörolojik belirtileri nadirdir. Serebral vaskülit, demiyelinizasyon veya inflamatuvar hücrelerin yaygın infiltrasyonuna bağlı olarak beyni ve spinal kordu etkiler. Semptomlar multipl sklerozda olduğu gibi tekrarlayan-düzelen bir seyir izler. Tedavide yüksek doz intravenöz steroid uygulanır (51).

### **2.7.4. Endotel İlişkili Komplikasyonlar**

Kök hücre nakli sonrası endotelial hasarlanmaya bağlı erken dönem komplikasyonları ortaya çıkmaktadır. Bunlar sinüzoidal obstruksiyon sendromu (SOS), kapiller kaçış sendromu, diffüz alveoler hemoraji, engraftman sendromu ve nakil ilişkili trombotik mikroanjiyopati (52). Endotel ilişkili komplikasyonlarda baş ağrısı ve nöbet gibi nörolojik bulgular görülebilir (6).

#### **2.7.4.1. Hepatik Sinüzoidal Obstruksiyon Sendromu (Veno-oklüzif hastalık)**

Hepatik SOS; hepatomegali, sıvı tutulumu ve kilo alımı ve bazı yüksek doz miyeloablative rejimleri takip eden yüksek serum bilirubin sendromudur. Hepatik SOS'un toksik metabolitlerin, hepatik venöz endoteliumu hasara uğratması sonucu geliştiği düşünülmektedir (53). Pediatrik hastalarda tanıda altın standart KC biyopsisidir. Fakat; genel olarak hastaların kliniği biyopsiye elverişli olmadığı için, çoğunlukla hastaların kliniğine göre tanı konulmakta ve SOS tanımlaması Modifiye Seattle tanı kriterlerine göre yapılmaktadır (Tablo 2.6) (54).

**Tablo 2.6.** Modifiye Seattle Kriterleri

(Nakil sonrası ilk 20 gün içinde aşağıdakilerden en az ikisi)
1) Hiperbilirubinemi (Total bilirubin $\geq$ 2 mg/dl)
2) Hepatomegali veya karaciğer kaynaklı sağ üst kadranda ağrısı
3) Sıvı birikimi nedeni ile vücut ağırlığının %2'sini aşan kilo artışı

Ciddi formlarında %80'e varan mortalitesi nedeniyle dikkatle değerlendirilmesi ve akılda tutulması gerekir (55). Allojenik HKHN yapılan hastalarda SOS profilaksisinde ursodeoksikolik asit önerilmektedir. Defibrotide; SOS riski yüksek hastalarda etkin bir tedavidir ve SOS'u tedavi etmek için "Food and Drug Administration, Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi" (FDA) tarafından onaylanan tek ajandır (35).

#### **2.7.4.2. Kapiller Kaçış Sendromu**

Kapiller kaçış sendromu, yüksek doz kemoterapi sonrası damar endotel hasarı nedeniyle intravasküler sıvının dışarı kaçması durumudur. Klinikte üçüncü boşluklara sıvı kaybı (asit, perikardiyal ve/veya plevral efüzyon) olarak kendini gösterir. Vücut ağırlığında artış, hipoalbuminemi, hipotansiyon, taşikardi ile prerenal böbrek yetmezliğine ilerleyerek çoklu organ yetmezliği ve ölüme sonuçlanabilir. Destekleyici tedavi ile yönetilir (56).

#### **2.7.4.3. Nakile Bağlı Trombotik Mikroanjiopati**

Kök hücre nakli sonrasında görülen komplikasyonlar içinde tanı ve takibi en zor durumlardan biri olan trombotik mikroanjiyopatinin (TMA) mortalitesi de oldukça yüksek olabilmektedir. Mikroanjiyopatik hemolitik anemi, böbrek yetersizliği ve nörolojik bulgularla karakterizedir. Tanı kriterleri her sahada ikiden fazla şistosit varlığı, artmış laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyi, normalin iki katından fazla artmış kreatinin düzeyi ile negatif direkt coombs testi olarak belirlenmiştir (57). TMA sistemik bir hastalık olup bütün organları tutabileceği için HT, konjestif kalp yetmezliği, proteinüri, ödem bulguları gösterebilmektedir. HLA uyumsuzluğu, immün baskılayıcı tedaviler, GVHH varlığı ve enfeksiyonlar görülme sıklığını arttıran en önemli risk faktörleridir. Tedavi seçenekleri arasında ekluzimab, ritüksimab, plamazmaferez, defibrotid sayılabilir (58).

#### **2.7.4.4. Engraftman Sendromu**

Engraftman sendromu (ES), nötrofil engraftmanının başladığı ilk 72-96 saat içerisinde proinflamatuvar sitokinlerin ani ve aşırı salınımı nedeniyle artmış inflamatuvar cevap ile kendini gösteren HKHN'nin erken evre komplikasyonudur.

Sıfırıncı günde verilen yüksek hücre dozu, lökosit sayısında ani artış, kök hücre kaynağı olarak otolog periferik kan kullanımı ve altta yatan otoimmün hastalık olması ES için risk faktörleridir. ES tanısı, enfeksiyöz olmayan ateşe eşlik eden kutanöz döküntü, akciğer infiltrasyonu veya ishal kriterlerinden en az birinin bulunması ile konur (59). Kortikosteroidler, ES'nin tedavisinde ve önlenmesinde önemli role sahip olmakla beraber ayırıcı tanı, erken teşhis ve tedavi ile prognozu genellikle iyidir (60).

#### **2.7.4.5. Diffüz Alveolar Hemoraji**

Diffüz alveolar hemoraji, SOS' nin akciğerde kendini gösteren bir şekli gibidir. İlk 30 günde dispne, kuru öksürük, hemoptizi (%20) ve takipne ile ortaya çıkan hipoksi ve görüntülemelerde orta ve alt akciğer alanlarında interstisyel veya alveoler fokal ya da yaygın infiltrasyona yol açan bir tablodur. Tanı kriterleri arasında enfeksiyona bağlı olmayan pnömoni bulguları ve bronkoalveolar lavajın distale inildikçe daha hemorajik olması sayılır (61).

#### **2.7.5. Greft Reddi (Rejeksiyon)**

Greft reddi allojenik HKHN yapılan hastalarda nadir görülen (%5) ancak sonuçları ciddi olabilen bir komplikasyondur. Greft reddi primer ve sekonder olmak üzere ikiye ayrılır. Primer greft reddi, nakil sonrası hiç engraftman olmamasıdır ve daha sık görülür. Engraftman geliştikten sonra ortaya çıkan greft reddi ise sekonder greft reddi olarak adlandırılır. Greft reddi oranı akraba dışı donörlerde, HLA uyumsuz donörlerde ve düşük yoğunluklu hazırlık rejimleri ile yapılan nakillerde artmaktadır (55).

#### **2.7.6. Sekonder Malignite**

Sekonder maligniteler, HKHN'nin en yıkıcı geç etkilerden biridir, çok fazla morbiditeye neden olur ve tedaviye bağlı geç mortalitenin en sık nedenidir. HKHN'den 20 yıl sonra HKHN alıcılarının %7'sine varan oranlarda ortaya çıkarlar.

Tedaviye bağlı AML, MDS çoğunlukla otolog transplant alıcılarında, HKHN'den üç ile yedi yıl sonra ortaya çıkar ve alkilleyici ajan veya topoizomeraz II

inhibitör kemoterapisi ile ilişkilidir. Genellikle nakilden 10 yıl ve daha fazla sürede gelişen sekonder malignitelerin (özellikle solid tümörler) hazırlık rejiminde aldıkları radyoterapiden kaynaklandığı düşünülmektedir (62).

## 2.8. Görüntülemeler

Beyin görüntüleme, HKHN sonrası nörolojik komplikasyonların tespiti ve tedavisi açısından oldukça önemlidir. Görüntüleme değerlendirmesi için klinik endikasyonları ensefalopati, konfüzyon, nöbetler veya fokal nörolojik belirtiler olan hastalarda beyin görüntüleme yapısal anormalliklerinin teşhisinde MRG, BT'den üstündür (63, 64). Ancak literatürdeki çalışmalarda ilk muayenede gerçekleştirilen MRG'lerin yaklaşık iki katı kadar BT çekildiği gösterilmiştir. Pratikte BT'nin daha çok tercih edilmesinin nedenleri arasında kolay ulaşılabilir olması, kritik durumdaki hastalarda hızlı sonuç vermesi ve BT'ye hasta uyumunun daha iyi olması sayılabilir. Ayrıca BT, intraparenkimal hematomlar ve subdural sıvı koleksiyonları gibi akut nöroşirürjik acil durumların saptanmasında daha duyarlıdır (65).

NK'ların değerlendirilmesinde, MSS tümör nüksünün görüntülenmesinde gelişmiş beyin MRG teknikleri yararlıdır. MR spektroskopisi ve difüzyon tensör görüntüleme (DTG), HKHN hastalarında beyaz madde değişikliklerinin biyokimyasal profilini ve bütünlüğünü araştırmak için kullanılabilir (65). DTG, su moleküllerinin dokular içindeki üç boyutlu difüzyonunu tahmin edebilen kantitatif bir MRG tekniğidir ve akut enfarktüsü diğer MRG beyin sekansları ve BT'den çok daha kolay bir şekilde doğrulayabilir. Yeni duyarlılık ağırlıklı görüntüleme (SWI); kan, demir ve kalsifikasyon gibi çeşitli dokuların manyetik duyarlılık farkından yararlanır (66). Bu teknik, inme teşhisini ve beyin tümörünün detaylı değerlendirilmesini sağlar (65).

Hızla teşhis edilip tedavi edilmemesi durumunda kalıcı nörolojik sekillere neden olan PRES tablosunda bazı hastalarda BT'de vazojenik ödem görülebilmese rağmen beyin MRG çok daha duyarlıdır. MRG, T2 ağırlıklı sekanslarda, özellikle parieto-okspital bölgelerin beyaz maddesinde, iki taraflı multifokal hiperintensivite alanları gösterir (18).

Fludarabin toksisitesine bağlı olarak gelişen akut toksik lökoensefalopati tablosunda ise beyin MRG, beyaz maddedeki T2 ağırlıklı sekanslarda iki taraflı hiperintensivite alanları gösterir; bu, PRES'te görülen MRG bulgularından önemli ölçüde farklıdır. Klasik PRES subkortikal beyaz cevherden kaynaklanırken, akut toksik lökoensefalopati periventriküler beyaz cevherden kaynaklanır (18).

Dolayısıyla HKHN sonrası nörolojik şikayeti olan hastalarda tercih edilecek görüntüleme tekniğine hastanın kliniği ve almakta olduğu tedaviler göz önünde bulundurularak karar verilmelidir.



### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kemik İliği Transplantasyon Ünitesinde 1 Ocak 2011 ve 1 Haziran 2021 tarihleri arasında 0-18 yaş arasında allojenik HKHN yapılmış olan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenmiştir. Hastalar ve hastalara ait bilgiler, Hacettepe Hastaneleri Nucleus Yazılım programı ve hasta dosyalarından elde edilmiştir. Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi, Pediatrik Nöroloji Bilim Dalı ve Radyoloji Anabilim Dalı ile birlikte yürütülmüştür.

#### **Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri**

- 1- 1 Ocak 2011- 1 Haziran 2021 tarihleri arası 0-18 yaş arasında ilk kez allojenik HKHN yapılmış olan hastalar
- 2- Nörometabolik hastalık dışı nedenlerle nakil yapılan hastalar
- 3- Herhangi bir nedenle nörolojik bulgu veya tutulumu olmayan hastalar

#### **Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri**

- 1- Nörometabolik hastalık nedeniyle nakil yapılan hastalar
- 2- Nakil öncesi herhangi bir nedenle nörolojik bulgu veya tutulumu olan hastalar
- 3- Çalışma süresi içinde ikinci veya üçüncü kez nakil yapılan hastalar
- 4- Periferik NK olan hastalar

Çalışmada Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kemik İliği Transplantasyon Ünitesinde 1 Ocak 2011 ve 1 Haziran 2021 tarihleri arasında 0-18 yaş arasında allojenik HKHN yapılmış olan 201 hasta incelenmiştir. Bunlardan 18 hasta nörometabolik hastalık nedeni ile nakil yapılmış olması, 14 hasta nakil öncesi nörolojik bulgusu olması, 10 hasta nakil öncesi nörolojik tutulumunun olması, 8 hasta çalışma süresi içinde birden fazla nakil yapılmış olması, 1 hasta periferik NK olması nedeniyle toplamda 51 hasta dışlanmıştır. Çalışmaya toplam 150 hasta dahil edilmiştir.

Öncelikle belirtilen zaman dilimi içerisindeki ve araştırmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan tüm allojenik HKHN yapılmış hastaları belirledik. Bu hastaları izlemde NK gelişme durumuna göre NK gelişen ve gelişmeyen şeklinde grupladık. Sonrasında nakil özelliklerinin (cinsiyet, yaş, primer hastalık, donör özellikleri, alıcı-verici cinsiyet, kök hücre kaynağı, hazırlık rejimi ve GVVH profilaksisi) ve nakil sonuçlarının (engraftman olma, aGVHH, kGVHH, SOS, engraftman sendromu, CMV reaktivasyonu/enfeksiyonu ve anormal SSS görüntülemesi) NK üzerine etkilerini araştırdık. Tüm hastaların nakil sonucu ve hayatta olma durumunu kaydettik.

Sonrasında SSS NK'larını tipine göre enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz olarak sınıfladık. Nakil özellikleri ve nakil sonuçları ile NK tipi arasındaki ilişkiyi inceledik.

SSS NK'ü gelişen hastaların yaşını, cinsiyetini, HKHN olma endikasyonunu, donör kaynağını, donör HKHN yaşını, HLA uygunluğunu, kök hücre kaynağını, hazırlık rejimi yoğunluğu ve içeriğini, TVI uygulamasını, GVHH profilaksisini, engraftman olma durumunu, aGVHH, kGVHH, SOS, engraftman sendromu ve CMV reaktivasyonu/enfeksiyonu gelişimini, izlem süresini, nörolojik şikayet ve nörolojik komplikasyon zamanını, kraniyal görüntüleme bulgularını, nakil sonucu ve hayatta olma durumunu kaydettik. En sık gelişen SSS NK'ü olan PRES ile diğer SSS NK'larını nakil özellikleri ve sonuçları açısından karşılaştırdık.

Verilerin sınıflandırılması ile allojenik HKHN yapılmış hastalarda NK'ların risk faktörlerini, insidansını, gelişme zamanını, sonuçlarını, morbidite ve mortaliteye katkısını ve önlenabilirliğini araştırdık.

### 3.1. Tanımlamalar ve Sınıflamalar

NK'ların öncü semptomlarını içeren klinik özellikler kaydedildi. Şiddetli olmayan baş ağrısı, titreme, hafif ekstrapiramidal semptomlar ve miyopati gibi iyi huylu ve kendini sınırlayan durumlar dışlandı. Akut nörolojik semptomlar bilinç değişikliği, nöbetler, görsel veya nörolojik bozukluklar, şiddetli baş ağrısı, parezi, kranyal sinir tutulumu olarak tanımlandı.

NK'lar yalnız SSS NK'larını içerecek şekilde değerlendirildi.

Hastaların HKHN olma endikasyonu (primer hastalık); nonmalignensi (hematolojik hastalık ve immun yetmezlik) ve malignensi (ALL, AML, MDS, JMML) olarak iki grupta sınıflandırıldı.

Donör özellikleri HLA tam uyumlu kardeş, HLA tam uyumlu diğer akraba, HLA tam uyumlu olmayan donör olmak üzere üç grupta sınıflandırıldı.

Alıcı-verici cinsiyetleri aynı cinsiyet, erkekten kadına, kadından erkeğe olmasına göre üç grupta sınıflandırıldı.

Kök hücre kaynağı; kemik iliği, periferik kök hücre, kemik iliği ve kordon kanından olmak üzere üç grupta değerlendirildi.

Tanı gruplarına ve nakil tiplerine göre hazırlık rejimi; myeloablatif rejim ve diğerleri (azaltılmış yoğunluklu veya nonmyeloablatif rejim) olarak belirlendi (15).

GVHH profilaksisi hasta ve hastalık durumuna göre belirlendi. GVHH tipi klinik semptomları olan ve/veya alınabilen vakalarda biyopsi ile akut, biyopsi sonucuna göre kronik olarak kabul edildi. aGVHH sınıflaması aGVHH Derecelendirmesine İlişkin 1994 Konsensüs Konferansı kriterlerine göre yapıldı (24). kGVHH tanım ve sınıflaması 2005 NIH kriterlerine göre yapıldı (19).

Nötrofil engraftmanı, ardışık üç gün mutlak nötrofil sayısının  $>500/\text{mm}^3$  olmasının ilk günü, trombosit engraftmanı ise takip eden yedi gün boyunca transfüzyon desteği olmadan trombosit sayısının  $>20.000/\text{mm}^3$  olduğu ilk gün kabul edildi. Tam kimerizm  $\geq\%95$  donör hücrelerin varlığı, miks kimerizm periferik kanda

%5-95 donör hücrelerin varlığı olarak tanımlandı. %5'in altında donör kimerizmi rejeksiyon olarak değerlendirildi.

SOS tanımlaması Modifiye Seattle tanı kriterlerine göre yapıldı (54).

ES tanısı, enfeksiyöz olmayan ateşe eşlik eden kutanöz döküntü, akciğer infiltrasyonu veya ishal kriterlerinden en az birinin bulunması ile kondu (59).

CMV reaktivasyonu/enfeksiyonu tanı ve takibi için moleküler teknik olarak kantitatif PCR testi kullanıldı (18).

HT 2004 yılında Ulusal Yüksek Kan Basıncı Eğitim Programı Çalışma Grubu tarafından yayınlanan rapora göre tanımlanmıştır (67).

Nörolojik şikayeti olan her hastaya beyin MRG yapıldı ve kliniği ile uyumlu şekilde NK tanısı aldı. PRES, glioblastoma multiforme, relaps AML, apse, ensefalit kliniği olan hastalara beyin MRG ile doğrulanarak tanı kondu.

HKHN sonrası ilk 100 günde gelişen komplikasyonlar erken dönem komplikasyonlar ve 100 gün sonra gelişenler geç dönem komplikasyonlar olarak ele alındı (31).

İzlem süresi; tek nakil olan hastalarda son poliklinik kontrol tarihine, birden fazla kez nakil olan hastalarda ikinci nakil tarihine kadar, ölen hastalarda öldüğü güne kadar olan süre olarak belirlendi.

### **3.2. Destekleyici Tedavi**

Tüm hastalar HKHN süresi boyunca hepafiltreli tek kişilik odalarda yatırıldı. Hastalara sırasıyla herpes simpleks ve varisella-zoster virüsleri, mantar enfeksiyonu ve *Pneumocystis jirovecii* enfeksiyonuna karşı profilaksi için asiklovir, flukonazol ve trimetoprim-sülfometaksolol verildi. Geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi, ateşin ilk bulgusunda başlandı (Vücut sıcaklığı > 38°C). İntravenöz immünoglobulin (Ig), -1. günden +21. güne kadar ve daha sonra IgG seviyelerine bağlı olarak haftalık olarak 400 mg/kg'lık standart bir dozda uygulandı. SOS profilaksisi için intravenöz glutamin,

enoksaparin, ursodeoksikolik asit ve vitamin E verildi. SOS yüksek riskli hastalara defibrotide verildi.

### 3.3. Değerlendirme

Allojenik HKHN sonrası gelişen NK'lar retrospektif olarak incelendi. SSS NK'ları belirlendikten sonra, gelişme zamanı ve risk faktörleri tüm hastalarda incelendi. Böylelikle hastaların yaşı, cinsiyeti, HKHN olma endikasyonu, donör kaynağı, donör HKHN yaşı, HLA uygunluğu, kök hücre kaynağı, hazırlık rejimi yoğunluğu ve içeriği, TVI uygulaması, GVHH profilaksisi, engraftman olma durumu, aGVHH, kGVHH, SOS, engraftman sendromu ve CMV reaktivasyonu/enfeksiyonu gelişimi, izlem süresi varsa nörolojik şikayet ve NK zamanı, kraniyal görüntüleme bulguları, nakil sonucu ile hayatta olma durumu kaydedildi. CMV enfeksiyonu, gerçek zamanlı PCR testleri kullanılarak rutin olarak izlendi. Hastalar NK gelişen ve gelişmeyenler olarak sınıflandırılıp karşılaştırıldı. En sık gelişen SSS komplikasyonu olan PRES ile diğer SSS komplikasyonları karşılaştırıldı. NK'lar tipine göre enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz şeklinde sınıflandırıldı. Nakil özelliklerinin ve nakil sonuçlarının NK üzerine etkileri değerlendirildi. HKHN sonrası nörolojik semptom ve bulgusu olan hastalarda tanıya ulaşmak için klinik ve almakta olduğu tedaviler göz önünde bulundurularak görüntüleme yöntemlerinden beyin BT ve/veya MRG tercih edildiği, hasta özelinde gerekli durumlarda EEG ve/veya EMG kullanıldığı görüldü. Sonuçlar kaydedildi.

### 3.4. Verilerin Analizi

Verilerin analizi IBM SPSS Statistics 23.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) istatistik paket programında yapılmıştır. Nicel değişkenlerin normalliğini belirlemek için, Shapiro-Wilk testi, histogram, kutu-çizgi ve Q-Q grafikleri sonuçları değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler normal dağılan sayısal verilerde ortalama ve standart sapma, normal dağılmayanlarda ortanca ve çeyrekler arası genişlik şeklinde, nominal verilerde sayı ve yüzde şeklinde ifade edilmiştir.

İki grup arasındaki karşılaştırmalar normal dağılıma uyan sayısal değişkenler için “bağımsız gruplarda t testi”, normal dağılmayan sayısal değişkenler için “Mann-

*Whitney U testi*” kullanılarak analiz edilmiştir. Üç grup arasındaki karşılaştırmalar normal dağılan sayısal değişkenler için ANOVA testi, normal dağılmayan sayısal değişkenler için Kruskal-Wallis testi yapılarak analiz edilmiştir. Nominal verilerin karşılaştırılmasında “*Ki-kare analizi*” ya da “*Fisher’n Eksact testi*” kullanıldı ve ikişerli karşılaştırmalarda “*Bonferroni Düzeltmesi*” uygulanmıştır. Remisyon indüksiyon döneminde diyabet gelişimi için bağımsız risk faktörlerini belirlemek için “*Lojistik Regresyon analizi*” kullanılmıştır. Aday değişkenleri belirlemesi için öncelikle tek değişkenli regresyon analizi yapılmıştır. Tek değişkenli regresyon analizi sonucunda NK görülmesi açısından olası risk faktörlerinden olan donör HLA uyumu, donör yaşı, hastanın TVI uygulanma durumu, grade  $\geq 2$  aGVHH, kGVHH ve CMV reaktivasyonu/enfeksiyonu aday değişkenler olarak değerlendirilmiştir. p değeri  $< 0,20$  olan değişkenler çok değişkenli lojistik regresyon analizine dahil edilmiştir. Çoklu lojistik regresyon modelinde geriye yönelik eleme yapılarak final modeli elde edilmiştir. Çoklu lojistik regresyon analizi ile oluşturulan modelin ayırt edicilik gücü için modelden kestirilen olasılıklarla çizilen “*ROC eğrisi altında kalan alan*” ele alınırken ile model uyumu “*Hosmer-Lemeshow uyum iyiliği testi*” kullanılarak değerlendirilmiştir. Bütün testlerde anlamlılık düzeyi 0.05 olarak alındı.

### **3.5. Etik Kurul Onayı**

Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nun 19.10.2021 tarihli toplantısında GO 21/1123 kayıt numarası ile “*Çocuklarda Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Nakli Sonrası Nörolojik Komplikasyonlar ve Risk Faktörleri*” başlıklı çalışma için onay verilmiştir (Karar no: 2021/17-18).

## 4. BULGULAR

Çalışmaya 150 hasta dahil edilmiştir. Hastaların nakil oldukları yaş ortancası 6.9 (0.34-17.6) yıldır. Hastaların 94'ü (%62.7) erkek, 56'sı (%37.3) kızdır. Hastaların 115'ine (%76.7) nonmalign, 35'ine (%23.3) malign hastalıklar sebebiyle HKHN yapılmıştır. Hastaların %73.3'üne HLA tam uyumlu kardeşten, %18.7 sine tam uyumlu kardeş olmayan akrabadan, %8'ine tam uyumlu olmayan vericiden nakil uygulanmıştır. Kök hücre kaynağı olarak hastaların %80'ninde kemik iliği, %12'sinde periferik kan, %8'inde kemik iliği ve kordon kanı kullanılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen HKHN uygulanmış hastaların 20'sinde (%13.3) NK gelişmiştir. NK'ların 14'ü (%70) nonenfeksiyöz, altısı (%30) enfeksiyöz nedenlidir (Tablo 4.1). En sık görülen NK PRES'tir (n:6, %30). PRES gelişen bir hastada intrakraniyal hematoma da saptanmıştır. Nonenfeksiyöz NK'lar arasında dört hastada nedeni bilinmeyen konvülsiyon, birer hastada epilepsi, glioblastoma multiforme, relaps AML ve nedeni bilinmeyen unilateral ezotropa yer almaktadır. Enfeksiyöz NK gelişen altı hastanın üçünde fungal apse, üçünde ensefalit gelişmiştir. Ensefalit gelişen hastalardan birinde etken olarak HHV-6, birinde VZV saptanmış, birinin etkeni belirlenememiştir.

**Tablo 4.1.** Nörolojik Komplikasyonlar

Neden	Hasta Sayısı(%)
<b>Non-Enfeksiyöz</b>	<b>14 (70)</b>
PRES &	6 (30)
Konvülsiyonlar (Nedeni bilinmeyenler)	4 (20)
Epilepsi	1 (5)
Glioblastoma multiforme	1 (5)
Relaps AML	1 (5)
Unilateral ezotropa (Nedeni bilinmeyen)	1 (5)
<b>Enfeksiyöz</b>	<b>6 (30)</b>
Fungal apse	3 (15)
Ensefalit #	3 (15)

\* PRES: Posterior geri dönüşümlü ensefalopati sendromu, AML: Akut miyeloid lösemi

&PRES gelişen bir hastada intrakraniyal hematoma da vardı.

# Ensefalit gelişen hastalardan bir tanesinde etken olarak HHV-6 bir tanesinde VZV saptanmıştır.

NK gelişen hastaların özellikleri Tablo 4.2’de ayrıntılı olarak verilmiştir. NK gelişen hastaların dördüne talasemi, üçüne fankoni anemisi (FA), üçüne kronik granulomatöz hastalık (KGH), üçüne AML ve birer hastaya ALL, SCID, Griselli Sendromu, HFS, LRBA gen defekti, ikaros mutasyonu ve CD 40 eksikliği tanılarıyla HKHN yapılmıştır. Nöbet, NK gelişen hastalarda en sık görülen bulgudur. NK gelişen hastaların tamamına (n:20) kraniyal MRG yapılmış olup, altısında PRES, üçünde fungal apse, ikisinde ensefalit, birer hastada hidrosefali, yüksek glial hücreli tümör, infiltratif tutulum, periiktal değişiklik, kontrast tutan odaklar ve mikroanevrizma saptanmıştır. NK gelişen üç hastanın kraniyal MRG’si normal olarak değerlendirilmiştir. Nöbet ve sol gözde pitozis şikayeti olan bir hastanın nöbet etiyojisi belirlenememiş olup pitozis için ileri araştırmasında myastenia gravis tanısı almıştır. Nakil sonrası ikinci haftada sol gözde içe kayma şikayeti olan başka bir hastanın fizik muayenesi ve kraniyal MRG’sinde etiyojistik neden belirlenememiş olup insidental olarak mikroanevrizma saptanmıştır. İzlemde nakil sonrası dördüncü ayda sepsis nedeniyle hasta ölmüştür.



**Tablo 4.2.** Nörolojik Komplasyon Gelişen Hasta Özellikleri

Hasta	Yaş (Yıl)	Cinsiyet	Primer Hastalık	Nörolojik Semptom/Bulgu	Nörolojik Komplasyon (NK)	NK Zamanı	Beyin BT	Beyin MRG	EEG sonucu	NK Sonucu	Ölüm Nedeni
1	10.3	E	FA	Nöbet	Epilepsi	8.ay	-	Hidrocefali	Anormal	Sağlıklı	-
2	16.5	K	Griselli Sendromu	Nöbet, sol gözde pitozis <sup>&amp;</sup>	Konvulsiyon	10.gün	Normal	Normal	Anormal	Sağlıklı	-
3	4.5	K	HFS	Unilateral görme kaybı	Fungal apse	89.gün	-	Fungal apse	-	Eksitus	İnvazif fungal enfeksiyon
4	16.5	K	Talasemi	Nöbet, HT	PRES	5.ay	Normal	PRES	-	Sağlıklı	-
5	3.8	K	KGH	Baş ağrısı, bilateral görme kaybı, HT	PRES	9.ay	Normal	PRES	-	Sağlıklı	-
6	0.6	E	ALL	Nöbet	Glioblastoma multiforme	48.ay	Kitle	Yüksek hücreli glial tümör	-	Eksitus	Yüksek hücreli glial tümör
7	15.9	E	AML	Nöbet	Konvulsiyon	9.ay	3. ve lateral ventrikülde hafif dilatasyon	Periiktal değişiklik	-	Sağlıklı	-
8	16.4	E	AML	Nöbet	PRES	17.gün	Dev hematoma, herniasyon, KİBAS	PRES	-	Eksitus	İntrakraniyal kanama
9	4.2	E	LRBA defekti	Baş ağrısı	Ensefalit (VZV kaynaklı)	42.ay	Normal	Kontrast tutan odaklar	Normal	Sağlıklı	-
10	11.4	E	Talasemi	Nöbet	Fungal apse	9.ay	Hemorajik lezyon, şift	Fungal apse ve hemorajik odak	Anormal	Eksitus	İnvazif fungal enfeksiyon
11	14.2	K	FA	Nöbet, HT	PRES	1.gün	-	PRES	Anormal	Sağlıklı	-

**Tablo 4.2. (devam)** Nörolojik Komplikasyon Gelişen Hasta Özellikleri

12	1.6	K	KGH	Nöbet	Ensefalit (Nedeni bilinmeyen)	6.ay	-	Ensefalit	Anormal	Son Durum	Sepsis
13	5.6	E	Talasemi	Nöbet,HT	Konvulsiyon	67.gün	Normal	Normal	Anormal	Sağlıklı	-
14	2.2	E	Talasemi	Nöbet,diplopi,sol kolda güç kaybı	PRES	42.ay	Normal	PRES, serebral demir birikimi	Anormal	Sağlıklı	-
15	9.1	K	AML	Baş ağrısı	Relaps AML	30.ay	Hemorajik subakut enfarkt	İnfiltratif tutulum	-	Eksitus	Relaps AML
16	13.7	K	İkaros mutasyonu	Deliryum	Ensefalit (HHV-6 kaynaklı)	32. gün	Normal	Ensefalit	Anormal	Eksitus	Sepsis
17	1	E	CD 40 Eksikliği	Nöbet, baş ağrısı	Fungal apse	98.gün	Hipodens alan, yoğun ödemli lezyon	Fungal apse	Normal	Eksitus	İnvazif fungal enfeksiyon
18	17.5	E	FA	Nöbet, baş ağrısı, HT	PRES	49.gün	Normal	PRES	Anormal	Sağlıklı	-
19	12	E	KGH	Nöbet, baş ağrısı	Konvulsiyon	1. gün	-	Normal	Normal	Sağlıklı	-
20	0.4	K	SCID	Sol gözde içe kayma	Unilateral ezotropeya (Nedeni bilinmeyen)	14.gün	-	Mikroanevrizma	-	Eksitus	Sepsis

\* NK: Nörolojik komplikasyon, ALL: Akut lenfoblastik lösemi, AML: Akut miyeloid lösemi, FA: Fankoni anemisi, KGH: Kronik granümatöz hastalık, SCID: Ağır Kombine İmmün Yetmezlik Sendromu, PRES: Posterior geri dönüşümlü ensefalopati sendromu, VZV: Varicella zoster virüsü, HHV-6: Human Herpes Virüs Tip-6, BT: Bilgisayarlı tomografi, MRG: Manyetik rezonans görüntülemesi, KİBAS: Kafa içi basınç artış sendromu, EEG: Elektroensefalogram EMG: Elektromiyografi & Myastenia Gravis saptanmıştır.

Nakil özelliklerinin NK'lar üzerine etkileri Tablo 4.3'de görüldüğü şekildedir.

Hastaların yaş dağılımı incelendiğinde normal dağılım göstermediği NK gelişen hastaların yaş ortancasının 5.74 (0.49-16.5) yıl iken NK gelişmeyen hastalarınki 6.95 (0.34-17.6) yıl olduğu görüldü. NK gelişen ve gelişmeyen hastalarda yaş dağılımı açısından anlamlı fark bulunmadı (p:0.894).

Cinsiyet açısından ele alındığında NK gelişen hastaların 11'i (%55) erkek, dokuzu (%45) kızdır. NK gelişmeyen hastaların 83'ü (%63.8) erkek, 47'si (%36.2) kızdır. NK gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında cinsiyet açısından anlamlı fark bulunmadı (p:0.446).

Primer hastalık açısından ele alındığında NK gelişen hastaların 16'sı (%80) nonmalignensi (sekiz hasta hematolojik hastalık, sekiz hasta immün yetmezlik), dördü (%20) malignensi (bir hasta ALL, üç hasta AML) nedeniyle HKHN olmuştur. NK gelişmeyen hastaların 101'i (%77.7) nonmalignensi (61 hasta hematolojik hastalık, 40 hasta immün yetmezlik), 29'u (%22.3) malignensi (11 hasta ALL, sekiz hasta AML, altı hasta JMML, dört hasta MDS) nedeniyle HKHN olmuştur. NK gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında primer hastalık açısından anlamlı fark saptanmadı (p>0.999).

Donörlerin yaş dağılımı incelendiğinde normal dağılım göstermediği NK gelişen hastaların donörlerinin yaş ortancası 24.8 (0.42-55.5) yıl iken NK gelişmeyen hastaların donörlerinin yaş ortancası 12.5 (0.51-65.5) yıldır. NK gelişen ve gelişmeyen hastaların donör yaş dağılımları arasında anlamlı fark saptanmadı (p:0.051).

HLA uyumu açısından ele alındığında; NK gelişen hastaların 11'i (%55) HLA tam uyumlu kardeşten, altısı (%30) HLA tam uyumlu diğer akrabadan, üçü (%15) HLA tam uyumlu olmayan donörden nakil olmuştur. NK gelişmeyen hastaların 99'u (%76.2) HLA tam uyumlu kardeşten, 22'si (%16.9) HLA tam uyumlu diğer akrabadan, dokuzu (%6.9) HLA tam uyumlu olmayan donörden nakil olmuştur. HLA uyumu açısından NK gelişen ve gelişmeyen hastalar karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark bulunmadı (p:0.098).

Alıcı-verici cinsiyet açısından ele alındığında; NK gelişen hastaların 13'ü (%65), NK olmayan hastaların 55'i (%42.3) aynı cinsiyetten nakil olmuştur. NK gelişen ve gelişmeyen hastalar ile alıcı-verici cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p:0.161).

Kök hücre özellikleri açısından ele alındığında NK gelişen hastaların kök hücre kaynağı; 13'ünde (%65) kemik iliği, beşinde (%25) periferik kök hücre, ikisinde (%10) kemik iliği ve kordon kanıdır. NK gelişmeyen hastaların kök hücre kaynağı; 107'sinde (%89.2) kemik iliği, 13'ünde (%10) periferik kök hücre, 10'unda (%7.7) kemik iliği ve kordon kanıdır. NK gelişen ve gelişmeyen hastaların kök hücre özellikleri açısından aralarında anlamlı fark saptanmadı (p:0.109).

Hazırlık rejimi yoğunluğu incelendiğinde, NK gelişen hastaların 13'üne (%68), NK gelişmeyen hastaların 88'ine (%67.7) MA hazırlık rejimi verilmiştir. NK gelişen hastaların hazırlık rejimi içerikleri incelendiğinde 12 (%63) hasta busulfan, dokuz (%47) hasta fludarabin, üç (%16) hasta TVI tedavisi almıştır. NK gelişmeyen hastaların hazırlık rejimi içerikleri incelendiğinde 85 (%67.7) hasta busulfan, 71 (%54.6) hasta fludarabin, yedi (%5.4) hasta TVI tedavisi almıştır. NK gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında hazırlık rejimi yoğunluğu ve içeriği açısından anlamlı fark saptanmadı (p>0.05).

GVHH profilaksisi olarak NK gelişen hastaların 18'i (%95) siklosporin ve metotreksat, biri (%5) siklosporin ve mikofenolat mofetil tedavisi almıştır. Bir hasta GVVH profilaksisi almamıştır. NK gelişmeyen hastaların 125'i (%96.2) siklosporin ve metotreksat almıştır. NK gelişen hastaların 10'u (%53) ve NK gelişmeyen hastaların 66'sı (%50.8) ATG almıştır. NK gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında GVHH profilaksisi açısından anlamlı fark saptanmadı (p>0.999).

İzlem süresi açısından değerlendirildiğinde NK gelişen hastaların izlem süresi ortancası 4.8 yıl (29 gün-12.5 yıl), NK gelişmeyen hastalarınki 8 yıldır (12 gün-13yıl). NK gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında izlem süresi olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.999).

**Tablo 4.3.** Nakil Özelliklerinin Nörolojik Komplikeasyonlar Üzerine Etkileri

	<b>NK Gelişen Hastalar (n:20, % 13.3)</b>	<b>NK Gelişmeyen Hastalar (n:130, % 86.7)</b>	<b>p değeri</b>
HKHN'deki hasta yaşı (yıl), medyan (aralık)	5.74 (0.49-16.5)	6.95 (0.34-17.6)	0.894
Cinsiyet (K/E)	9 (%45) /11 (%55)	47 (%36.2) /83 (%63.8)	0.446
Primer Hastalık			
<b>Nonmalign</b>	16 (%80)	101 (%77.7)	>0.999
Hematolojik hastalık	8	61	
İmmun Yetmezlik	8	40	
<b>Malignensi</b>	4 (%20)	29 (%22.3)	
ALL	1	11	
AML	3	8	
JMML	-	6	
MDS	-	4	
Donör Özellikleri			
HKHN'deki donör yaşı (yıl), medyan (aralık)	24.8 (0.42-55.5)	12.5 (0.51-65.5)	0.051
HLA Tam Uyumlu Kardeş	11 (%55)	99 (%76.2)	0.098
HLA Tam Uyumlu Diğer Akraba	6 (%30)	22 (%16.9)	
HLA Tam Uyumlu Olmayan Donör	3 (%15)	9 (%6.9)	
Alıcı-verici cinsiyet			0.161
Aynı cinsiyet	13 (%65)	55 (%42.3)	
Erkekten kadına	4 (%20)	47 (%36.2)	
Kadından erkeğe	3 (%15)	28 (%21.5)	
Kök Hücre Kaynağı			0.109
Kemik iliği	13 (%65)	107 (%89.2)	
Periferik kök hücre	5 (%25)	13 (%10)	
Kemik iliği + kordon kanı	2 (%10)	10 (%7.7)	
Hazırlık Rejimi			0.949
Miyeloablative	13 (%68)	88 (%67.7)	
Diğerleri	6 (%22)	42 (%32.3)	
Busulfan/ Fludarabin/TVI alma			
Busulfan	12 (%63)	85 (%65.4)	0.639
Fludarabin	9 (%47)	71 (%54.6)	0.554
TVI	3 (%16)	7 (%5.4)	0.132
GVHH profilaksisi			>0.999
CsA	-	1 (%0.76)	
CsA+ metotreksat	18 (%95)	125 (%96.2)	
CsA+ mikofenolat mofetil	1 (%5)	-	
CsA+ cellcept	-	1 (%0.76)	
Takrolimus+ mikofenolat mofetil	-	1 (%0.76)	
Takrolimus+ metotreksat	-	1 (%0.76)	
CsA+ steroid	-	1 (%0.76)	
Serotip			
ATG	10 (%50)	66 (%50.8)	0.949
İzlem süresi, medyan (aralık)	4.8 yıl (29 gün-12.5 yıl)	8 yıl (12 gün-13yıl)	>0.999

\* NK: Nörolojik komplikasyon, ALL: Akut lenfoblastik lösemi, AML: Akut miyeloid lösemi, JMML: Juvenil miyelomonositik lösemi, MDS: Miyelodisplastik sendrom, HLA: İnsan lökosit antijeni, TVI: total vücut ışınlanması, GVHH: graft versus host hastalığı, CsA: siklosporin A, ATG: Anti timosit globulin

Nakil sonuçları ve komplikasyonlarının NK'lar üzerine etkileri tablo 4.4'deki gibidir. Engraftman olma açısından incelendiğinde NK gelişen hastaların 19'u (%95), NK gelişmeyen hastaların 125'i (%96.2) engraftman olmuştur ve aralarında anlamlı farklılık bulunmamıştır.

**Tablo 4.4.** Nakil Sonuçlarının Nörolojik Komplikasyonlar Üzerine Etkileri

	<b>NK Gelişen Hastalar (n:20, % 14)</b>	<b>NK Gelişmeyen Hastalar (n:122, % 86)</b>	<b>p değeri</b>
Engraftman olma	19 (%95)	125 (%96.2)	0.583
aGVHH ( $\geq$ grade 2)	13 (%65)	27 (%20.8)	<0,001
kGVHH	6 (%30)	9 (%6.9)	0.006
SOS	5 (%25)	24 (%18.5)	0.544
Engraftman Sendromu	6 (%30)	23 (%17.8)	0.227
CMV reaktivasyonu /enfeksiyonu	17 (%85)	75 (%57.7)	0.020

\*aGVHH: akut graft versus host hastalığı, kGVHH: kronik graft versus host hastalığı, SOS: sinüzoidal obstrüksiyon sendromu, CMV: sitomegalovirüs

NK gelişen ve gelişmeyen grup arasında aGVHH açısından ilişki incelendiğinde NK gelişen hastaların 13'ünde (%65), NK gelişmeyen hastaların 27'sinde (%20.8) grade  $\geq$  2 aGVHH gelişmiştir. NK gelişen hastalarda aGVHH'nin anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu görülmüştür ( $p < 0,001$ ).

NK gelişen ve gelişmeyen grup arasında kGVHH açısından ilişki incelendiğinde NK gelişen hastaların altısında (%30), NK gelişmeyenlerin dokuzunda (%6.9) kGVHH gelişmiştir. NK gelişen hastalarda kGVHH'nin anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu görülmüştür ( $p:0,006$ ).

SOS açısından değerlendirildiğinde NK gelişen hastaların beşinde (%25), NK gelişmeyen hastaların 24'ünde (%18.5) SOS gelişmiş olup her iki grup arasında SOS gelişimi açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır ( $p:0.544$ ).

Engraftman sendromu açısından değerlendirildiğinde NK gelişen hastaların altısında (%30), NK gelişmeyen hastaların 23'ünde (%17.8) engraftman sendromu gelişmiş olup her iki grup arasında engraftman sendromu gelişimi açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır ( $p:0.227$ ).

CMV açısından incelendiğinde NK gelişen hastaların 17'sinde (%85), NK gelişmeyen hastaların 75'inde (%57.7) CMV reaktivasyonu/enfeksiyonu görülmüştür. NK gelişen ve gelişmeyen grup arasında CMV reaktivasyonu/enfeksiyonu açısından anlamlı ölçüde farklılık saptanmıştır (p:0,02).

NK'lar enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz NK'lar olarak iki gruba ayrılmış ve nakil özelliklerinin NK tipi üzerine etkileri tablo 4.5'teki gibi karşılaştırılmıştır. NK'ların 14'ü (%70) nonenfeksiyöz NK, altısı (%30) enfeksiyöz NK olarak sınıflandırılmıştır.

Cinsiyet açısından enfeksiyöz, nonenfeksiyöz NK'lar incelendiğinde; nonenfeksiyöz NK gelişen hastaların sekizi (%57.1) erkek, altısı (%42.9) kızdır. Enfeksiyöz NK gelişen hastaların üçü (%50) erkek, üçü (%50) kızdır. Enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz NK gelişen hastalar arasında anlamlı fark saptanmadı (p: >0.999).

Yaş dağılımı açısından enfeksiyöz, nonenfeksiyöz NK'lar incelendiğinde; nonenfeksiyöz NK gelişen hastaların HKHN yapılma yaşı ortancası 4.58 (0.49-16.54) yıl iken, enfeksiyöz NK gelişenlerde 11.65 (3.87-16.55) yıldır. Nonenfeksiyöz NK görülme yaşı ortancası 5.88 (0.53-19.84) yıl iken, enfeksiyöz NK görülme yaş ortancası 12.15 (4.16 -16.63) yıldır. Enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz NK gelişen hastalar arasında HKHN olma yaşı ile NK görülme yaşı açısından anlamlı fark saptanmadı (p>0.999).

HKHN'den NK'a kadar geçen süre ortancası; nonenfeksiyöz NK'larda 3.61 ay (1. gün- 48. ay), enfeksiyöz NK'larda 4.75 ay (1.gün- 9. ay) olarak bulundu. HKHN'den sonra NK gelişme zamanı açısından enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz NK'lar arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0.999).

Primer hastalık açısından enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz NK'lar ele alındığında nonenfeksiyöz NK gelişen hastaların 10'u (%71.4) nonmalignensi (altı hasta hematolojik hastalık, dört hasta immün yetmezlik), dördü (%28.6) malignensi (bir hasta ALL, üç hasta AML) nedeniyle HKHN olmuştur. Enfeksiyöz NK gelişen altı hastanın tamamı nonmalignensi (bir hasta hematolojik hastalık, beş hasta immün yetmezlik) nedeniyle HKHN olmuştur. Enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz NK gelişen hastalar arasında primer hastalık açısından anlamlı fark bulunmadı (p:0.267).

Nonenfeksiyöz ve enfeksiyöz NK gelişen hastaların HLA uyumu, alıcı-verici cinsiyetleri, kök hücre kaynağı, hazırlık rejimi ve GVVH profilaksisi arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p>0.05).

**Tablo 4.5.** Nakil Özelliklerinin Enfeksiyöz ve Nonenfeksiyöz Nörolojik Komplikasyonlar Üzerine Etkileri

	<b>Nonenfeksiyöz NK'lar (n:14, %70)</b>	<b>Enfeksiyöz NK'lar (n:6, %30)</b>	<b>p değeri</b>
HKHN'deki hasta yaşı (yıl), medyan (aralık)	4.58 (0.49-16.54)	11.65 (3.87-16.55)	>0.999
Cinsiyet (K/E)	6 (%42.9) /8 (%57.1)	3 (%50) /3 (%50)	>0.999
Nörolojik komplikasyon yaşı (yıl), medyan (aralık)	5.88 (0.53-19.84)	12.15 (4.16-16.63)	>0.999
HKHN'den nörolojik komplikasyona kadar geçen süre, medyan (aralık)	3.61 ay (1.gün-48. Ay)	4.75 ay (1.gün-9ay)	>0.999
NK zamanı < 100 gün > 100 gün	7 (%50) 7 (%50)	3 (%50) 3 (%50)	>0.999
Primer Hastalık <b>Nonmalign</b> Hematolojik hastalık İmmun Yetmezlik  <b>Malignensi</b> ALL AML	10 (%71.4) 6 4  4 (%28.6) 1 3	6 (%100) 1 5  - - -	0.267
Donör Özellikleri HLA Tam Uyumlu Kardeş HLA Tam Uyumlu Diğer Akraba HLA Tam Uyumlu Olmayan Donör	8 (%57.1) 3(%21.4) 3(%21.4)	3 (%50) 3 (%50) -	0.527
Alıcı-verici cinsiyet Aynı cinsiyet Kadından erkeğe Erkekten kadına	9 (%64.3) 2 (%14.3) 3 (%21.4)	4 (%66.7) 1 (%16.7) 1 (%16.7)	>0.999
Kök Hücre Kaynağı Kemik İliği Periferik Kök Hücre Kemik İliği ve Kordon Kanı	8 (%57.1) 4(%28.6) 2(%14.3)	5(%83.3) 1(%16.7) -	0.631
Hazırlık Rejimi Miyeloablatif Diğerleri	9 (%69.2) 4 (%30.8)	4 (%66.7) 2 (%33.3)	>0.999
Busulfan/Fludarabin/TVI alma Busulfan Fludarabin TVI	8 (%57.1) 5 (%38.5) 2 (%14.3)	4 (%66.7) 4(%66.7) 1 (%16.7)	>0.999 0.350 >0.999
GVHH profilaksisi CsA+ Metotreksat CsA+ Mikofenolat mofetil	13 (%100) -	5 (%83.3) 1 (%16.7)	0.521
Serotip ATG	7 (%50)	3 (%50)	>0.999

\*NK: Nörolojik komplikasyon, HKHN: hematopoetik kök hücre nakli, ALL: Akut lenfoblastik lösemi, AML: Akut miyeloid lösemi, JMML: Juvenil miyelomonositik lösemi, HLA: İnsan lökosit antijeni, TVI: total vücut ışınlaması, GVHH: graft versus host hastalığı, CsA: siklosporin A, ATG: Anti timosit globulin



Nakil sonuçları ve komplikasyonlarının enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz NK'lar üzerine etkileri Tablo 4.6'da gösterildiği gibidir.

Nakil sonuçlarının NK tipleri (enfeksiyöz/ nonenfeksiyöz) üzerine etkileri incelendiğinde engraftman olma açısından anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0,999$ ). Nonenfeksiyöz NK gelişen hastaların 13'ünde (%92.9), enfeksiyöz NK gelişenlerin tamamında engraftman olmuştur.

NK tipine göre aGVHH ve kGVHH gelişimi değerlendirildiğinde nonenfeksiyöz NK gelişen hastaların sekizinde (%57.1), enfeksiyöz NK'ların beşinde (%83.3) grade  $\geq 2$  aGVHH gelişmiştir. Nonenfeksiyöz NK gelişen hastaların 10'unda (%71.4), enfeksiyöz NK gelişenlerin dördünde (%66.6) kGVHH gelişmiştir. NK tipi ile aGVHH ve kGVHH gelişimi arasında anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

NK tipine göre SOS gelişimi değerlendirildiğinde nonenfeksiyöz NK gelişen hastaların ikisinde (%14.3), enfeksiyöz NK gelişen hastaların üçünde (%50) SOS gelişmiştir. NK tipi ile SOS gelişimi arasında anlamlı fark bulunmamıştır ( $p:0.131$ ).

NK tipi ile engraftman sendromu ilişkisi değerlendirildiğinde nonenfeksiyöz NK gelişen hastaların beşinde (%35.7), enfeksiyöz NK gelişen hastaların birinde (%20) engraftman sendromu gelişmiştir. NK tipi ile engraftman sendromu gelişimi arasında anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0,999$ ).

NK tipi ile CMV ile ilişkisi incelendiğinde nonenfeksiyöz NK gelişen hastaların 11'inde (%78.6), enfeksiyöz NK gelişen hastaların tamamında (n:6) CMV reaktivasyonu/enfeksiyonu görülmüştür. NK tipi ile CMV reaktivasyonu/enfeksiyonu arasında anlamlı fark bulunmamıştır ( $p:0.521$ ).

NK tipi ile SSS görüntülemesi ele alındığında, enfeksiyöz NK'ların altısında (%100), nonenfeksiyöz NK'ların 13'ünde (%93) anormal SSS görüntülemesi mevcuttur. NK tipi ile anormal SSS görüntülemesi arasında anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0.999$ ).

**Tablo 4.6.** Nakil Sonuçlarının Enfeksiyöz ve Nonenfeksiyöz Nörolojik Komplikasyonlar Üzerine Etkileri

	<b>Nonenfeksiyöz NK'lar (n:14, %70)</b>	<b>Enfeksiyöz NK'lar (n:6, %30)</b>	<b>p değeri</b>
Engraftman olma	13 (%92.9)	6 (%100)	>0.999
aGVHH $\geq$ grade 2	8 (%57.1)	5 (%83.3)	0.354
kGVHH	10 (%71.4)	4 (%66.6)	>0.999
SOS	2 (%14.3)	3 (%50)	0.131
Engrafman Sendromu	5 (%35.7)	1 (%20)	>0.999
CMV reaktivasyonu / enfeksiyonu	11 (%78.6)	6 (%100)	0.521
Anormal SSS görüntüleme	13 (%93)	6 (%100)	>0.999

\*aGVHH: akut graft versus host hastalığı, kGVHH: kronik graft versus host hastalığı, SOS: Sinüzoidal obstrüksiyon sendromu, CMV: sitomegalovirüs, SSS: santral sinir sistemi

NK gelişen hastalar PRES olan ve PRES olmayan şeklinde iki grup olarak değerlendirildiğinde her iki grup arasında cinsiyet, yaş, primer hastalık, donör özellikleri, alıcı-verici cinsiyet, kök hücre kaynağı, hazırlık rejimi ve GVVH profilaksisi, engraftman olma, aGVHH, kGVHH, SOS, engraftman sendromu gelişimi, CMV reaktivasyonu/enfeksiyonu ve anormal SSS görüntülemesi arasında anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). PRES olan altı hastanın tamamı sekelsiz iyileşmiştir. Uzun dönem takiplerinde bir hasta intrakraniyal kanama nedeniyle ölmüştür.

Hastalarda HKHN sonrası ilk üç ayda gelişen HT varlığı incelendiğinde NK gelişen hastaların 16'sında (%80), NK gelişmeyen hastaların 96'sında (%73.8) HT geliştiği görüldü. Her iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır ( $p:0.553$ ).

Hastaların izlem süresi en uzun 13 yıl olarak saptanmış olup hastalarda HKHN'den sonra en erken bir gün, en geç üç buçuk yılda NK geliştiği görüldü. HKHN sonrası erken dönem ve geç dönem komplikasyonlar karşılaştırıldığında bu iki grup arasında NK gelişmesi açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,999$ ).

Uzun dönem izlemde NK gelişen ve gelişmeyen hastalardaki ölüm oranları karşılaştırıldığında NK geliştirenlerde bu oranın anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır ( $p<0.005$ ) NK gelişen 20 hastanın dokuzu (%45), NK gelişmeyen 130 hastanın 17'si (%13) ölmüştür.

Nakil ilişkili ölüm oranları incelendiğinde; NK gelişmiş hastalarda %40, NK gelişmeyen hastalarda %8.4 bulunmuştur. NK gelişip ölmüş olan dokuz hastanın sekizi (%88.9) nakil ilişkili nedenlerle (üç hasta invazif fungal enfeksiyon, üç hasta sepsis, bir hasta intrakraniyal kanama, bir hasta yüksek hücreli glial tümör), biri (%11.1) relaps AML nedeniyle ölmüştür. PRES kaynaklı ölüm görülmemiştir. NK gelişmeyip ölen 17 hasta içerisinde nakil ilişkili ölüm sayısı 11'di (%64.7).

NK ilişkili ölüm oranları incelendiğinde bu grupta hastaların beşinin (%55.5) NK ilişkili nedenlerle (üç invazif fungal enfeksiyon, bir yüksek hücreli glial tümör, bir relaps AML) öldüğü görülmüştür. Nakil yapılan tüm hastaların sekizi (%3.3) NK ilişkili nedenlerle ölmüştür.

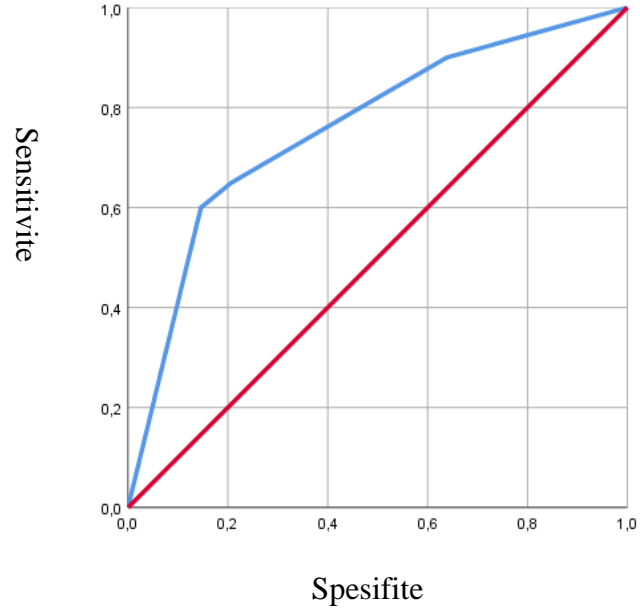
#### 4.1. Allojenik HKHN sonrası NK için Risk Faktörlerinin Lojistik Regresyon Analizi

Çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonucuna göre grade  $\geq 2$  aGVHH ve CMV reaktivasyonu/enfeksiyonu NK gelişmesi açısından anlamlı risk faktörleri olarak tespit edildi (Tablo 4.7). NK gelişme riskinin grade  $\geq 2$  aGVHH olanlarda altı kat, CMV reaktivasyonu/enfeksiyonu olanlarda üç kat arttığı görüldü.

**Tablo 4.7.** Allojenik HKHN sonrası NK için Risk Faktörlerinin Lojistik Regresyon Analizi

Risk Faktörü	Tek Değişkenli Lojistik Regresyon		Çok değişkenli Lojistik Regresyon	
	OR (95% CI)	p değeri	OR (95% CI)	p değeri
Donör HLA uyumu				
HLA Tam Uyumlu Kardeş	0.33 (0.07-1.41)	0.13	-	-
HLA Tam Uyumlu Diğer Akraba	0.81 (0.16-4)	0.8	-	-
Donör yaşı	1.02 (0.99-1.06)	0.075	-	-
TVI alma	3,1 (0.73-13.14)	0.12	-	-
aGVHH	7.08 (2.57-19.48)	<0.001	6.02 (2.14-16.86)	0.001
kGVHH	5.76 (1.78-18.5)	0.003	-	-
CMV reaktivasyonu/enfeksiyonu	4.15(1.16-14.83)	0.02	3.04 (0.81-11.43)	0.099

\*aGVHH: akut graft versus host hastalığı, kGVHH: kronik graft versus host hastalığı, SOS: Sinüzoidal obstrüksiyon sendromu, CMV: sitomegalovirüs, SSS: santral sinir sistemi, TVI: tüm vücut ışınlama



**Şekil 4.1.** Allojenik HKHN sonrası NK için Risk Faktörlerinin Lojistik Regresyon Analiz Modeli ROC Eğrisi

Grade  $\geq 2$  aGVHH ve CMV reaktivasyonu/enfeksiyonu ile oluşturulmuş model için %95 güven aralığına sahip ROC eğrisinin altında kalan alan 0.76 (0.641-0.878) olarak hesaplanmıştır (Şekil 4.1). Modelin ayırt ediciliği çok iyi düzeydedir (68).

Hosmer- Lemeshow testine göre model verilerle uyumludur ( $\chi^2 = 0.397$ , p:0.82).

## 5. TARTIŞMA

HKHN; çeşitli genetik hastalıklar, otoimmün hastalıklar, maligniteler ve hemoglobinopatiler için potansiyel olarak küratif tek tedavi yöntemidir (1). Bununla birlikte tıbbi araştırma ve uygulamadaki gelişmelere ve daha az toksik ajanların kullanımına rağmen, HKHN artmış morbidite ve mortalite ile komplikasyonlara yol açmaktadır (69). Bunların arasında NK'lar, klinik etkilerine ve potansiyel kötü morbidite ve mortalitelerine rağmen az çalışılmış bir komplikasyon tipi olmaya devam etmektedir (70). Daha önce yapılmış çalışmalarda HKHN uygulanan pediatrik hastaların NK oranının %9.7-24 arasında değiştiği bildirilmiştir (5-7).

Bu çalışma ile Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kemik İliği Transplantasyon Ünitesinde 10 yıllık (2011-2021) süreçte 0-18 yaş aralığında allojenik HKHN yapılmış olan 150 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu çalışma pediatrik yaş grubunda HKHN sonrası gelişen NK'ları tek merkezli olarak bu kadar çok hastada inceleyen literatürdeki nadir çalışmalardan biridir. Hastalarda NK sıklığı %13.3 olarak saptanmıştır. Erişkin ve çocuk hastaları içeren 57.972 hasta, 552 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde allojenik HKHN sonrası %0.6'dan %13'e kadar değişen oranda NK sıklığı saptanmıştır (4). Pediatrik yaş grubundaki çalışmalar incelendiğinde; Uçkan ve arkadaşlarının (6) 113 hasta ile yaptığı bir çalışmada NK gelişme sıklığı %9.7, Azik ve arkadaşlarının (71) 89 hasta ile yaptığı çalışmada bu oran %11, Rubin ve arkadaşlarının (72) 144 hasta ile yaptığı çalışmada bu oran %13, Zaidman ve arkadaşları (36) tarafından 746 hastanın dahil edildiği çok sayıda hasta içeren çok merkezli bir çalışmada bu oran %14.3, Weber ve arkadaşlarının (7) 165 hasta içeren çalışmasında ise bu oran %24 saptanmıştır. Bu çalışmalar ile karşılaştırıldığında merkezimizde görülen NK sıklığı (%13.3), diğer çalışmalara benzer bulunmuştur (6, 7, 36, 71, 72).

Çalışmamıza dahil edilen hastaların yaşları 0-18 yıl arasındaydı. Hasta yaşları normal dağılım göstermemekteydi. Yaş dağılımı ile NK gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Literatürde NK gelişen hastaların yaş ortalamasını daha büyük bulan çalışmalar mevcuttur (6, 31, 71).

Bununla beraber bizim çalışmamızda olduğu gibi yaş ile NK gelişimi arasında ilişki bulunmayan çalışmalar da mevcuttur (72). Bu farklılık, NK gelişen hastaların primer hastalıklarının oransal olarak farklı olmasından kaynaklanabilir.

Literatür ile uyumlu olarak bizim çalışmamızda da NK gelişmesi ile hasta cinsiyeti arasında anlamlı ilişki saptanmadı (73).

Çalışmamızda, Rubin ve arkadaşlarının (72) yaptığı çalışmada da olduğu gibi NK ile altta yatan hastalık arasında ilişki bulunmadı. Ancak yapılan bazı çalışmalarda malign hastalıkların NK gelişmesi ile daha çok ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu durumun nedeni olarak da malign hastalıklarda HKHN öncesi dönemde uygulanan uzun süreli immünespresif tedavilerin sorumlu olabileceği düşünülmüştür (71, 73).

HLA uyumunu incelediğimizde NK gelişen hastalara yapılan nakillerin %55'i tam uyumlu kardeşten, %30'u tam uyumlu diğer akraba ve %15'i tam uyumlu olmayan donörden yapılan nakillerdir. HLA uyumu açısından NK gelişen ve gelişmeyen gruplar karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da NK gelişmesi ile HLA uyumsuzluğu ilişki görülmüştür (p: 0.098). Literatürde bazı çalışmalarda donör HLA uyumu ile NK gelişmesi arasında ilişki saptanmazken (31, 71), tam uyumlu donörden yapılmayan nakillerde daha yüksek oranda NK saptanan çalışmalar da mevcuttur (6, 74).

Literatürle benzer şekilde bizim çalışmamızda da kök hücre kaynağı olarak kemik iliği, periferik kök hücre, kemik iliği ve kordon kanı kullanılması ile NK gelişmesi arasında anlamlı ilişki bulunmadı (p>0.05) (75).

NK gelişen ve gelişmeyen hastalar miyeloablatif rejim ve diğer rejimleri almaları açısından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı farklılık bulunmadı. Bu sonuç Kang ve arkadaşlarının (75) 383 hastayla yaptığı çalışma ile benzerdi. Küçük ve arkadaşlarının (73) 241 hasta ile yaptığı bir çalışmada ise miyeloablatif rejim alan hastalarda NK görülme oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu durumun nakil hazırlık rejimlerinin standart bir sınıflamasının olmamasına bağlı olarak rejim içerik ve dozlarının farklı olmasından kaynaklı olabileceği düşünüldü.

Busulfanın toksisite etkisinin bilinmesi nedeniyle hastalara verilen hazırlık rejimlerini; içinde busulfan olması ve olmaması şeklinde iki grupta inceledik ve NK gelişmesi açısından anlamlı farklılık bulmadık ( $p>0.05$ ). Bu sonuç Küçük ve arkadaşlarının (73) yaptığı çalışmayla ve Rubin ve arkadaşlarının (72) yaptığı başka bir çalışmayla benzerdi.

Fludarabin ile tedavi edilen hastalarda ilerleyici multifokal lökoensefalopati bildiren çalışmalar olmasına rağmen bizim çalışmamızda böyle bir vaka saptanmadı (76, 77). Fludarabin ile NK gelişmesi arasında anlamlı fark bulunmadı.

Çalışmamızda literatüre benzer şekilde NK ile nakil öncesi TVI arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0.05$ ) (31, 72). Ancak NK gelişen hastaların TVI uygulanma oranı (%16), NK gelişmeyen hastaların TVI uygulanma oranının (%5.4) yaklaşık üç katı olarak bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı. Bu sonucun hasta sayısının az olması ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

GVHH profilaksisi için kullanılan çeşitli ilaçlar arasında CsA, nörotoksisiteye neden olduğu bilinen önemli bir ilaçtır (78). Bizim çalışmamızda CsA ile NK arasında ilişki bulunmadı. Ancak bunun çalışmaya dahil edilen hastaların büyük çoğunluğunun ( $n:145$ , %96.6) CsA tedavisi almış olmasıyla ilgili olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda ATG alımı ile NK gelişmesi arasında anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Zaidman ve arkadaşlarının (36) 746 hasta dahil ederek yaptıkları çok merkezli bir çalışmada ise ATG alımı ile NK gelişimi arasında korelasyon bulunmuştur. Bunun nedeni olarak örneklem büyüklük farkı olabileceği düşünülmüştür.

NK gelişen ve gelişmeyen hastaların engraftman olma durumu karşılaştırıldığında engraftman olma ile NK gelişmesi açısından anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Çalışmamızda  $\text{grade} \geq 2$  aGVHH olan hastalarda NK daha sık gözlenmiştir ( $p<0.01$ ). Yaptığımız çok değişkenli lojistik regresyon analizi, aGVHH'nin NK için anlamlı bağımsız risk faktörü olduğunu göstermiştir. Bizim çalışmamıza benzer şekilde Uçkan ve arkadaşlarının (6) yaptığı çalışmada  $\text{grade} >2$  aGVHH'si olan

hastalarda NK gelişme sıklığının daha yüksek olduğu saptanmıştır ve aGVHH, NK gelişmesi için risk faktörü olarak kabul edilmiştir. Weber ve arkadaşlarının (7) yaptığı çalışmada ise grade  $\geq 2$  aGVHH'ler NK gelişmesi açısından riskli bulunmuştur. Azik ve arkadaşlarının (71) yaptığı çalışmada ise Mannina ve arkadaşlarının (31) yaptığı çalışmaya benzer olarak aGVHH gelişimi ile NK gelişimi arasında ilişki bulunmamıştır.

Çalışmamızda NK gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında kGVHH gelişimi anlamlı olarak farklı bulunmuş olsa da çok değişkenli logistik regresyon analizi ile kGVHH, NK için bağımsız risk faktörü olarak bulunmamıştır. Literatürde de kGVHH gelişimi ile NK gelişimi arasında ilişki bulunmamıştır (31, 71).

NK gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında SOS gelişimi incelendiğinde SOS gelişimi ile NK gelişmesi arasında anlamlı ilişki olmadığı görüldü ( $p>0.05$ ). Bu sonuç literatür ile benzerdir (71, 73).

Çalışmamızda CMV reaktivasyonu/enfeksiyonu olan hastalarda NK daha sık gözlenmiştir ( $p<0.01$ ). Yaptığımız çok değişkenli lojistik regresyon analizi, CMV reaktivasyonu/enfeksiyonunun NK için anlamlı bağımsız risk faktörü olduğunu gösterdi. Bizim çalışmamızdan farklı olarak Mannina ve arkadaşlarının (31) çalışmasında ise NK gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında CMV reaktivasyonu/enfeksiyonu gelişimi açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır. Ancak Rubin ve arkadaşlarının (72) çalışmasında ise CMV serolojisi pozitif olan hastalarda NK gelişme riskinin önemli ölçüde arttığını bulunmuştur. Daha önce erişkinlerde yapılan bir çalışmada CMV'nin HKHN sonrası morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerinden biri olduğu gösterilmiştir (79). CMV'nin retinitis ve meningoensefalite neden olduğu bilinmekte olmakla beraber bizim çalışmamızda CMV retinitis veya meningoensefalite rastlanmadı (80).

Çalışmamızda NK gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında HKHN sonrası ilk üç ayda gelişen HT varlığı açısından anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Literatürde kan basıncı ile NK ilişkisini inceleyen çalışmaya nadir rastlanmıştır. Rubin ve arkadaşlarının (72) 144 pediatrik hastayla yaptığı çalışmada kan basıncının referans



düzeğin üzerinde olduğu gün sayısının NK riskinde artış ile ilişkili olduğu bulunmuştur.

NK gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında engraftman sendromu gelişimi açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Literatür incelemesinde NK gelişimi için risk faktörü olabilecek engraftman sendromunu inceleyen çalışma bulunmamıştır.

HKHN'deki donör yaşları 5 ay-65.5 yıl arasındaydı. Hasta yaşları normal dağılım göstermemekteydi. NK gelişen ve gelişmeyen hastaların donör yaş dağılımı incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Literatür incelemesinde spesifik olarak HKHN'de NK gelişimi açısından donör yaşını inceleyen çalışmaya rastlanmamıştır. Sadece erişkin hastalarda donör yaşının allojenik HKHN sonrası sonuca etkisini inceleyen kısıtlı sayıda çalışma olup 60 yaş üstü donörlerden alınan greftlerin genç donörlerden alınan greftlerle karşılaştırıldığında HKHN sonuçlarını olumsuz etkilemediğini göstermiştir (81).

Çalışmamızda en sık görülen NK PRES'tir (%4). Azık ve arkadaşlarının (71) HKHN olmuş 98 pediatrik hastada yaptıkları çalışmada PRES gelişme oranı %3.4 bulunmuştur. Cordelli ve arkadaşlarının (82) allojenik HKHN olmuş 211 hastada yaptığı retrospektif çalışmada ise %5.2 oranında PRES gelişmiştir. Bu durum hazırlık rejimine göre değişiklik göstermektedir; miyeloablatif rejimlerde daha sık (%16) ve miyeloablatif olmayan rejimlerde daha az (%3) meydana gelmektedir (83). Ancak bizim çalışmamızda NK olan hastalar PRES olan ile olmayan iki grup şeklinde karşılaştırıldığında miyeloablatif rejim ve diğer rejimler (azaltılmış yoğunluklu ve miyeloablatif olmayan rejim) açısından anlamlı farklılık bulunmadı ( $p> 0.05$ ). Bu durumun PRES olan hasta sayısı azlığı ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

PRES olan altı (%4) hastanın semptomları arasında nöbetler (n:5, %83.3), HT (n:4, %66.6), baş ağrısı (n:2, %33.3), görme değişiklikleri (n:2, %33.3) ve hemipleji (n=1, %16.6) vardı. PRES olan dört (%66.6) hastada HT gelişmiştir. Schmidt ve arkadaşlarının (42) HKHN sonrası PRES gelişen yedi erişkin hastadan oluşan bir vaka serisinde altı (%85.7) hastada HT saptanmıştır ancak kan basıncı normal veya çok az yükselmiş olan hastaların %20-30'unda PRES gelişebildiği de bilinmektedir

(42). Tedavi sonrası PRES gelişen hastaların tamamı tam iyileşme göstermiş, PRES'e bağlı ölüm görülmemiştir. Uzun dönem takipte bir hasta intrakraniyal kanama nedeniyle ölmüştür. Azik ve arkadaşlarının (71) çalışmasında da benzer şekilde HKHN sonrası PRES gelişen hastaların tamamı sağ sağlıklı imiş. Literatürde 58 PRES'li hastanın kliniği ve sonuçlarını inceleyen geniş bir çalışmada %6.3 oranında PRES'e bağlı ölüm saptanmıştır (84).

NK gelişen hastalar PRES olan ve PRES olmayan iki grup olarak değerlendirildiğinde aralarında cinsiyet, yaş, primer hastalık, donör özellikleri, alıcı-verici cinsiyet, kök hücre kaynağı, hazırlık rejimi ve GVVH profilaksisi, engraftman olma, aGVHH, kGVHH, SOS, engraftman sendromu gelişimi, CMV reaktivasyonu/enfeksiyonu ve anormal SSS görüntülemesi arasında anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

Literatürde NK'ları enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz olarak sınıflandırıp detaylı inceleme yapan çalışma sınırlıdır. Zaidman ve arkadaşlarının (36) 746 çocuk hastayla yaptıkları çok merkezli geniş bir çalışmada bizim çalışmamızla benzer şekilde NK tipi (enfeksiyöz/nonenfeksiyöz) ile cinsiyet, HKHN'deki yaş, HLA uyumu, aGVHH, kGVHH, NK'daki yaş ve HKHN'den NK'ye kadar geçen süre arasında bir ilişki bulunmamıştır. Aynı çalışmada altta yatan primer hastalık tipi (malign hastalık, hematolojik hastalık, immün yetmezlik) NK tipi ile anlamlı olarak korelasyon göstermiştir (36). Bizim çalışmamızda ise primer hastalık ile NK tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Zaidman ve arkadaşlarının (36) çalışmasında nonenfeksiyöz NK'lar miyeloablatif hazırlık rejimi ile tedavi edilen hastalarda daha sık görülmüştür ancak bizim çalışmamızda NK tipi ile hazırlık rejimi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Ayrıca çalışmamızda NK tipi (enfeksiyöz/ nonenfeksiyöz) ile alıcı-verici cinsiyet, kök hücre kaynağı, GVVH profilaksisi, engraftman olma, SOS, engraftman sendromu gelişimi, CMV reaktivasyonu/enfeksiyonu ve anormal SSS görüntülemesi arasında anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

Çalışmalarda NK gelişme günleri çeşitli şekillerde sınıflandırılmıştır. Bizim yaptığımız çalışmada Mannina ve arkadaşlarının (31) yaptığı çalışmaya benzer şekilde HKHN sonrası ilk 100 gün ve sonrası arasında NK gelişmesi açısından anlamlı

farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ). Zaucha ve arkadaşları (74) tarafından yapılan çalışmada ise ikinci aydan sonra görülen komplikasyonların ilk iki ay görülen komplikasyonlardan daha sık görüldüğü bulunmuştur.

Uzun dönem izlemde NK gelişen ve gelişmeyen hastalardaki ölüm oranları karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0.005$ ). NK gelişen hastalardan dokuzu (%45) ölmüştür. Uçkan ve arkadaşlarının (6) çalışmasında ise NK gelişen hastaların %90.9'u ölmüştür. Bu farklılık NK tipine ve komplikasyonun prognozuna bağlı olabilir. NK ilişkili ölüm oranlarına bakıldığında; nakil yapılan hastaların beşi (%3.3) (üç invazif fungal enfeksiyon, bir yüksek hücreli glial tümör, bir relaps AML) NK ilişkili nedenlerle ölmüştür. Azik ve arkadaşlarının (71) yaptığı çalışmada bu oran %1,1 bulunmuş ancak Uçkan (6) ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada NK'lar HKHN ilişkili mortalitenin %10-15'inden sorumlu tutulmuştur. NK gelişen hastalarda görülen yüksek mortalitenin nedeni gelişen NK'ların kendi kötü prognozu ile ilişkilendirilmiştir. NK gelişen hastaların ölüm nedenleri incelendiğinde intrakraniyal fungal apse gelişen üç hasta invazif fungal enfeksiyon nedeniyle ölmüştür. İntrakraniyal fungal apsenin yayılmasına yönelik tedavinin nispeten etkisiz ve yüksek bir ölüm riskine sahip olduğu bilinmektedir (85). Üç hasta ise sepsis nedeniyle ölmüştür ve HKHN sonrası sepsisin mortalitesinin yüksek olduğunu bildiren çok sayıda yayın mevcuttur (86). Bir hasta relaps AML nedeniyle ölmüştür ve AML'nin allojenik HKHN sonrası nüksetmesinin önemli bir ölüm nedeni olduğu bilinmektedir (87). Yine bir hastada ölüm nedeni olan yüksek glial hücreli tümör kötü prognozlu, en sık görülen malign intrakraniyal tümördür (88).

Sonuç olarak; çalışmamızdaki bulgular büyük ölçüde literatür ile uyumludur. Literatürden farklı olarak bizim çalışmamızda CMV reaktivasyonu/enfeksiyonu olan hastalarda NK daha sık gözlenmiştir. NK gelişme riskinin CMV reaktivasyonu/enfeksiyonu olanlarda üç kat, grade  $\geq 2$  aGVHH olanlarda altı kat arttığı görüldü. Aynı zamanda CMV enfeksiyonu aGVHH için bilinen risk faktörüdür (18). Bu sebeplerle NK gelişimi açısından aGVHH hastaları ve belgelenmiş CMV enfeksiyonu olan hastalar daha uzun süre izlenmelidir.

NK ile nakil öncesi TVI arasında anlamlı bir ilişki saptanmasa da NK gelişen hastaların TVI uygulanma oranı NK gelişmeyen hastaların TVI uygulanma oranının

yaklaşık üç katı olarak bulundu. Bu nedenle TVI uygulanan hastalarda NK gelişimi açısından daha yakın izlem gerekebilir.

Daha önceki çalışmalarda olası risk faktörleri olan donör yaşı ve engraftman sendromu incelenmemiştir. Bizim çalışmamızda allojenik HKHN'deki donör yaşının ve engraftman sendromunun NK gelişimi üzerine etkisi olmadığı görülerek literatüre katkıda bulunuldu.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kemik İliği Transplantasyon Ünitesinde 1 Ocak 2011 ve 1 Haziran 2021 tarihleri arasında 0-18 yaş arasında allojenik HKHN yapılmış olan 150 hasta dahil edildi.

Nakil özelliklerinin (cinsiyet, yaş, primer hastalık, donör yaşı, HLA uyumu, alıcı-verici cinsiyet, kök hücre kaynağı, hazırlık rejimi ve içeriği, GVVH profilaksisi, TVI uygulanması) ve nakil sonuçlarının (engraftman olma, grade  $\geq 2$  aGVHH, kGVHH, SOS, engraftman sendromu, CMV reaktivasyonu/enfeksiyonu, anormal SSS görüntülemesi) NK üzerine etkileri incelenerek NK ilişkili olabilecek faktörler belirlendi.

Elde edilen sonuçlara bakıldığında;

1. Hastalarda NK gelişme sıklığı % 13.3 olarak saptandı. Çalışmalarda çok çeşitli oranlar belirtilmişti, çalışmamızda görülen NK sıklığı diğer çalışmalardaki oranlara benzerdi.
2. Nöbet, NK gelişen hastalarda en sık görülen bulgudur.
3. NK gelişme riskinin grade  $\geq 2$  aGVHH olanlarda altı kat, CMV reaktivasyonu/enfeksiyonu olanlarda üç kat arttığı görüldü. Çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile diğer değişkenler ile NK arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.
4. NK gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında kGVHH gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Ancak çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonucuna göre kGVHH gelişimi bağımsız risk faktörü olarak bulunmadı.
5. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da NK gelişmesi ve HLA uyumsuzluğu ve donör yaşının büyük oluşu arasında ilişki görülmüştür.
6. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da (TVI uygulanan hasta sayısının az olması) NK gelişen hastalarda TVI uygulanma oranının, NK gelişmeyen hastalara göre üç katı kadar daha fazla olduğu bulundu.

7. NK için olası diğer risk faktörleri incelendiğinde cinsiyet, yaş, primer hastalık, donör özellikleri, alıcı-verici cinsiyet, kök hücre kaynağı, hazırlık rejimi ve GVVH profilaksisi, engraftman olma ve SOS gelişimi anlamlı bulunmadı.
8. Literatürde daha önce NK'lar açısından risk faktörü olasılığı incelenmeyen engraftman sendromunun bu çalışmada NK gelişimi ile bir ilişkisi olmadığı gösterilmiştir.
9. NK olarak en sık PRES (%4) geliştiği görüldü.
10. Nakil özelliklerinin ve nakil sonuçlarının PRES ve diğer NK'lar üzerine etkileri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.
11. Tedavi sonrası PRES gelişen hastaların tamamı tam iyileşme göstermiş, PRES' e bağlı ölüm görülmemiştir.
12. Nakil özellikleri ve nakil sonuçları ile NK tipi arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı.
13. NK gelişimi açısından erken ve geç dönem arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı.
14. Nakil yapılan tüm hastaların %3.3'ü NK ilişkili nedenlerle ölmüştür.
15. Uzun dönem izlemde NK gelişen ve gelişmeyen hastalardaki ölüm oranları karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark saptandı. NK gelişen hastaların %45'i, NK gelişmeyen hastaların %13'ü ölmüştür.
16. NK gelişen hastalarda ölümlerin %55.5'i NK'a bağlı ölümlerdir. NK gelişen hastalarda görülen yüksek mortalitenin nedeni gelişen NK'ların sahip olduğu kötü prognozu ile ilişkilendirilmiştir.
17. NK gelişen hastaların %40'ı, NK gelişmeyen hastaların %8.4'ü nakil ilişkili nedenlerle ölmüştür.

HKHN malign veya non-malign hastalıklarda önemli bir tedavi modalitesi ve kür şansıdır. Ancak erken veya geç dönem ortaya çıkabilen komplikasyonlar nedeni ile hastaların uzun dönem multidisipliner olarak yakından takibi gerekmektedir. Bu komplikasyonlar içinde morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerinden biri olan NK yer almaktadır. Çalışmamızda allojenik HKHN sonrası NK gelişimi için bağımsız risk faktörleri olarak grade  $\geq 2$  aGVHH ve CMV reaktivasyonu/enfeksiyonu bulunmuştur.

Bu sonuçlardan yola çıkarak GVHH ve belgelenmiş CMV enfeksiyonu olan hastalar daha uzun süre ve dikkatle izlenmelidir. Böylelikle GVHH ve CMV enfeksiyonu önlenmesi NK oranını azaltabilir. Bu açıdan CMV’de profilaksi önemlidir. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da TVI uygulanan hastalarda NK gelişimi arttığından bu hastalar daha yakın izlem altında tutulmalıdır.

HKHN sonrası gelişen NK’lar önemli morbidite ve mortalite nedeni olmasına rağmen literatürde özellikle pediatrik hasta popülasyonunda bu konuda yapılmış çalışma sayısı oldukça azdır. Bizim çalışmamız bu konuda tek merkezli en çok sayıda pediatrik hasta içeren çalışmalardan biri olmuştur. Ayrıca hastaları, NK’ları, nakil özelliklerini ve sonuçlarını geniş perspektifte, çok yönlü olarak ele alan ve alt gruplandırmalar yaparak inceleyen özgün bir çalışmadır. İlk kez bizim çalışmamızda nakil sonrası NK gelişimi açısından olası risk faktörü olarak ele alınan engraftman sendromu ve donör yaşını değerlendiren yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Farklı NK’lar için risk faktörlerinin ve bunların morbidite ve mortalite ile ilgili farklı sonuçlarının daha iyi anlaşılması için daha fazla sayıda ve çok merkezli prospektif araştırmalar yapılmalıdır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Hashmi SK. Basics of hematopoietic cell transplantation for primary care physicians and internists. *Primary Care: Clinics in Office Practice*. 2016;43(4):693-701.
2. Dulamea AO, Lupescu IG. Neurological complications of hematopoietic cell transplantation in children and adults. *Neural Regeneration Research*. 2018;13(6):945.
3. Passweg J, Baldomero H, Peters C, Gaspar H, Cesaro S, Dreger P, et al. Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2012 with special consideration of pediatric transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 2014;49(6):744-750.
4. Gavriilaki M, Mainou M, Gavriilaki E, Haidich AB, Papagiannopoulos S, Sakellari I, et al. Neurologic complications after allogeneic transplantation: a meta-analysis. *Annals of Clinical and Translational Neurology*. 2019;6(10):2037-2047.
5. Iguchi A, Kobayashi R, Yoshida M, Kaneda M, Watanabe N, Cho Y, et al. Neurological complications after stem cell transplantation in childhood. *Bone Marrow Transplantation*. 1999;24(6):647-652.
6. Uckan D, Cetin M, Yigitkanli I, Tezcan I, Tuncer M, Karasimav D, et al. Life-threatening neurological complications after bone marrow transplantation in children. *Bone Marrow Transplantation*. 2005;35(1):71-76.
7. Weber C, Schaper J, Tibussek D, Adams O, Mackenzie C, Dilloo D, et al. Diagnostic and therapeutic implications of neurological complications following paediatric haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 2008;41(3):253-259.
8. Dowling M, Li S, Dey B, McAfee S, Hock H, Spitzer T, et al. Neurologic complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: risk factors and impact. *Bone Marrow Transplantation*. 2018;53(2):199-206.
9. Barba P, Piñana JL, Valcárcel D, Querol L, Martino R, Sureda A, et al. Early and late neurological complications after reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2009;15(11):1439-1446.
10. Murat A, KOCAHAN ME, Pınar E. Hematopoietik Kök Hücre Nakil Süreci. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*.31(3):196-203.
11. Comazetto S, Shen B, Morrison SJ. Niches that regulate stem cells and hematopoiesis in adult bone marrow. *Developmental cell*. 2021;56(13):1848-1860.
12. Sureda A, Bader P, Cesaro S, Dreger P, Duarte R, Dufour C, et al. Indications for allo-and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. *Bone Marrow Transplantation*. 2015;50(8):1037-1056.
13. Passweg JR, Baldomero H, Ciceri F, Corbacioglu S, de la Cámara R, Dolstra H, et al. Hematopoietic cell transplantation and cellular therapies in Europe 2021. The second year of the SARS-CoV-2 pandemic. A Report from the EBMT Activity Survey. *Bone Marrow Transplantation*. 2023:1-12.
14. Juric MK, Ghimire S, Ogonek J, Weissinger EM, Holler E, Van Rood JJ, et al. Milestones of hematopoietic stem cell transplantation—from first human studies to current developments. *Frontiers in immunology*. 2016;7:470-477.



15. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, Giralto S, Lazarus H, Ho V, et al. Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biology of blood and marrow transplantation*. 2009;15(12):1628-1633.
16. Kacır A, Elli M, Anak S, Yaman Y, Baysoy G, Özdilli K, et al. Quality of life assessment after pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 2020.
17. Bader P. Documentation of engraftment and chimerism after HSCT. *The EBMT handbook: hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies*. 2019:143-7.
18. Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N. *The EBMT Handbook*. Switzerland: Springer Nature Switzerland AG; 2019. 403-407.
19. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biology of blood and marrow transplantation*. 2005;11(12):945-56.
20. Martin PJ, Rizzo JD, Wingard JR, Ballen K, Curtin PT, Cutler C, et al. First- and second-line systemic treatment of acute graft-versus-host disease: recommendations of the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2012;18(8):1150-63.
21. Çalışır H, Güneş Z. Akut Graft Versus Host Hastalığı Olan Çocuklarda Hemşirelik Yaklaşımı. *Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*. 2005;21(1):135-44.
22. Baron F, Sandmaier BM, Storer BE, Maris MB, Langston AA, Lange T, et al. Extended mycophenolate mofetil and shortened cyclosporine failed to reduce graft-versus-host disease after unrelated hematopoietic cell transplantation with nonmyeloablative conditioning. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2007;13(9):1041-8.
23. MacMillan ML, Weisdorf DJ, Brunstein CG, Cao Q, DeFor TE, Verneris MR, et al. Acute graft-versus-host disease after unrelated donor umbilical cord blood transplantation: analysis of risk factors. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2009;113(11):2410-5.
24. Przepiora D, Weisdorf D, Martin P, Klingemann H, Beatty P, Hows J, et al. 1994 Consensus conference on acute GVHD grading. *Bone marrow transplantation*. 1995;15(6):825-8.
25. Harris AC, Young R, Devine S, Hogan WJ, Ayuk F, Bunworasate U, et al. International, multicenter standardization of acute graft-versus-host disease clinical data collection: a report from the Mount Sinai Acute GVHD International Consortium. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2016;22(1):4-10.
26. Gündüz E. Akut Graft Versus Host Hastalığı: Riske Dayalı Yaklaşım.
27. Goptu M, Antin JH. GVHD prophylaxis 2020. *Frontiers in Immunology*. 2021;12:605726.
28. RAM. Graft-versus host hastalığı. <http://www.medicincom/MED/topic926.htm> 2002;(eriş.tarihi:16.04.2005)
29. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, Williams KM, Wolff D, Cowen EW, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2015;21(3):389-401.

30. Flowers ME, Martin PJ. How we treat chronic graft-versus-host disease. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2015;125(4):606-615.
31. Mannina D, Berneking L, Both A, Timm W, Urbanowicz T, Wolschke C, et al. Major central nervous system complications after allogeneic stem cell transplantation: A large retrospective study on 888 consecutive adult patients. *European Journal of Haematology*. 2020;105(6):722-730.
32. Server A, Bargalló N, Fløisand Y, Sponheim J, Graus F, Hald JK. Imaging spectrum of central nervous system complications of hematopoietic stem cell and solid organ transplantation. *Neuroradiology*. 2017;59:105-126.
33. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplant recipients: a global perspective. *Bone Marrow Transplantation*. 2009;44(8):453-455.
34. Yoshida S, Hayakawa K, Yamamoto A, Kuroda H, Imashuku S. The central nervous system complications of bone marrow transplantation in children. *European Radiology*. 2008;18:2048-2059.
35. Sofu Öner Y. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Kök Hücre Nakil Merkezinde İzlenen Nakil Hastalarının Retrospektif İncelenmesi.
36. Zaidman I, Shaziri T, Averbuch D, Even-Or E, Dinur-Schejter Y, NaserEddin A, et al. Neurological complications following pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Risk factors and outcome. *Frontiers in Pediatrics*. 2022;10:1064038.
37. Denier C, Bourhis J-H, Lacroix C, Koscielny S, Bosq J, Sigal R, et al. Spectrum and prognosis of neurologic complications after hematopoietic transplantation. *Neurology*. 2006;67(11):1990-1997.
38. Boeckh M, Geballe AP. Cytomegalovirus: pathogen, paradigm, and puzzle. *The Journal of Clinical Investigation*. 2011;121(5):1673-1680.
39. Einsele H, Ehninger G, Hebart H, Weber P, Dette S, Link H, et al. Incidence of local CMV infection and acute intestinal GVHD in marrow transplant recipients with severe diarrhoea. *Bone Marrow Transplantation*. 1994;14(6):955-963.
40. Takemoto Y, Takatsuka H, Wada H, Mori A, Saheki K, Okada M, et al. Evaluation of CMV/human herpes virus-6 positivity in bronchoalveolar lavage fluids as early detection of acute GVHD following BMT: evidence of a significant relationship. *Bone Marrow Transplantation*. 2000;26(1):77-81.
41. Nichols WG, Corey L, Gooley T, Davis C, Boeckh M. High risk of death due to bacterial and fungal infection among cytomegalovirus (CMV)—seronegative recipients of stem cell transplants from seropositive donors: evidence for indirect effects of primary CMV infection. *The Journal of Infectious Diseases*. 2002;185(3):273-282.
42. Schmidt V, Prell T, Treschl A, Klink A, Hochhaus A, Sayer HG. Clinical management of posterior reversible encephalopathy syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a case series and review of the literature. *Acta Haematologica*. 2015;135(1):1-10.
43. De Laat P, te Winkel ML, Devos A, Catsman-Berrevoets C, Pieters R, Van den Heuvel-Eibrink M. Posterior reversible encephalopathy syndrome in childhood cancer. *Annals of Oncology*. 2011;22(2):472-478.

44. Ghali MG, Davanzo J, Leo M, Rizk E. Posterior reversible encephalopathy syndrome in pediatric patients: pathophysiology, diagnosis, and management. *Leukemia & Lymphoma*. 2019;60(10):2365-2372.
45. Çifçi Sunamak E, Özdemir N, Celkan T. Posterior reversible encephalopathy syndrome in children with acute lymphoblastic leukemia: experience of a single center using BFM protocols. *Pediatric Blood & Cancer*. 2019;66(6):e27711.
46. Paudyal B, Viets R, Skliut M. A case of low-dose oral methotrexate-induced reversible neurotoxicity. *American Journal of Neuroradiology*. 2010;31(9):E77-E.
47. Eberly AL, Anderson GD, Bubalo JS, McCune JS. Optimal prevention of seizures induced by high-dose busulfan. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2008;28(12):1502-1510.
48. Rodriguez V, Kuehnle I, Heslop H, Khan S, Krance R. Guillain-Barré syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 2002;29(6):515-517.
49. Lefvert A, Björkholm M. Antibodies against the acetylcholine receptor in hematologic disorders: implications for the development of myasthenia gravis after bone marrow grafting. *The New England journal of medicine*. 1987;317(3):170-173.
50. Frey N. Cytokine release syndrome: who is at risk and how to treat. *Best Practice & Research Clinical Haematology*. 2017;30(4):336-340.
51. Grauer O, Wolff D, Bertz H, Greinix H, Köhl J-S, Lawitschka A, et al. Neurological manifestations of chronic graft-versus-host disease after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: report from the Consensus Conference on Clinical Practice in chronic graft-versus-host disease. *Brain*. 2010;133(10):2852-2865.
52. Carreras E, Diaz-Ricart M. The role of the endothelium in the short-term complications of hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplantation*. 2011;46(12):1495-1502.
53. Corbacioglu S, Carreras E, Ansari M, Balduzzi A, Cesaro S, Dalle J-H, et al. Diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in pediatric patients: a new classification from the European society for blood and marrow transplantation. *Bone marrow transplantation*. 2018;53(2):138-145.
54. KUMAR, Shaji, et al. Hepatic veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) after hematopoietic stem cell transplantation. In: *Mayo Clinic Proceedings*. Elsevier, 2003;589-598.
55. Günenç D, Oytun MG, Saydam G. Hematopoetik kök hücre nakli komplikasyonları. *İstanbul Bilim Üniversitesi Florence Nightingale Transplantasyon Dergisi*. 2016;1(2):92-96.
56. Talekar MK, Freedman JL. Engraftment Syndrome and Associated Cytokine Storm and Capillary Leak Syndrome. *Hematopoietic Stem Cell Transplantation for the Pediatric Hematologist/Oncologist*. 2018:195-199.
57. Ho VT, Cutler C, Carter S, Martin P, Adams R, Horowitz M, et al. Blood and marrow transplant clinical trials network toxicity committee consensus summary: thrombotic microangiopathy after hematopoietic stem cell transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation*. 2005;11(8):571-575.
58. Scully M, Cataland S, Coppo P, De La Rubia J, Friedman K, Hovinga JK, et al. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2017;15(2):312-322.

59. Maiolino A, Biasoli I, Lima J, Portugal A, Pulcheri W, Nucci M. Engraftment syndrome following autologous hematopoietic stem cell transplantation: definition of diagnostic criteria. *Bone Marrow Transplantation*. 2003;31(5):393-397.
60. Carreras E, Fernández-Avilés F, Silva L, Guerrero M, De Larrea CF, Martínez C, et al. Engraftment syndrome after auto-SCT: analysis of diagnostic criteria and risk factors in a large series from a single center. *Bone Marrow Transplantation*. 2010;45(9):1417-1422.
61. Afessa B, Peters SG, editors. Major complications following hematopoietic stem cell transplantation. *Seminars in respiratory and critical care medicine*; 2006: Copyright© 2006 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA., 2006; 297-309.
62. Bomken S, Skinner R. Secondary malignant neoplasms following haematopoietic stem cell transplantation in childhood. *Children*. 2015;2(2):146-173.
63. Nishiguchi T, Mochizuki K, Shakudo M, Takeshita T, Hino M, Inoue Y. CNS complications of hematopoietic stem cell transplantation. *American Journal of Roentgenology*. 2009;192(4):1003-1011.
64. Bartynski W, Boardman J. Distinct imaging patterns and lesion distribution in posterior reversible encephalopathy syndrome. *American Journal of Neuroradiology*. 2007;28(7):1320-1327.
65. Chen BT, Ortiz AO, Dagens A, Torricelli C, Parker P, Openshaw H. Brain imaging findings in symptomatic patients after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: correlation with clinical outcome. *European Radiology*. 2012;22:2273-2281.
66. Gasparotti R, Pinelli L, Liserre R. New MR sequences in daily practice: susceptibility weighted imaging. A pictorial essay. *Insights into Imaging*. 2011;2(3):335-347.
67. Falkner B, Daniels SR, Flynn JT, Gidding S, Green L, Ingelfinger J, et al. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents,“. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents *Pediatrics*. 2004;114(2):555-576.
68. Hosmer Jr DW, Lemeshow S, Sturdivant RX. *Applied logistic regression*: John Wiley & Sons; 2013.
69. Horan JT, Logan BR, Agovi-Johnson M-A, Lazarus HM, Bacigalupo AA, Ballen KK, et al. Reducing the risk for transplantation-related mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation: how much progress has been made? *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(7):805.
70. Tauro S, Craddock C, Peggs K, Begum G, Mahendra P, Cook G, et al. Allogeneic stem-cell transplantation using a reduced-intensity conditioning regimen has the capacity to produce durable remissions and long-term disease-free survival in patients with high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplasia. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(36):9387-9393.
71. Azik F, Yazal Erdem A, Tavit B, Bayram C, Tunç B, Uçkan D. Neurological complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children, a single center experience. *Pediatric Transplantation*. 2014;18(4):405-411.
72. Rubin J, Wide K, Remberger M, Gustafsson B. Acute neurological complications after hematopoietic stem cell transplantation in children. *Pediatric Transplantation*. 2005;9(1):62-67.

73. Küçük ZE. 1996-2020 Yılları Arasında Allojenik KİT Yapılan Pediyatrik Hastalarda Görülen Nörolojik Komplikasyonların Değerlendirilmesi: T.C. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2021.
74. Zaucha-Pražmo A, Jasiński M, Drabko K, Choma M, Wojcik B, Kowalczyk J, editors. Neurologic complications in children after hemaopoietic stem cell transplantation: a single-center experience. *Transplantation Proceedings*; 2007: Elsevier.
75. Kang J-M, Kim Y-J, Kim JY, Cho EJ, Lee JH, Lee MH, et al. Neurologic complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children: analysis of prognostic factors. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2015;21(6):1091-1098.
76. Saumoy M, Castells G, Escoda L, Marés R, Richart C, Ugarriza A. Progressive multifocal leukoencephalopathy in chronic lymphocytic leukemia after treatment with fludarabine. *Leukemia & Lymphoma*. 2002;43(2):433-466.
77. Vidarsson B, Mosher DF, Salamat MS, Isaksson HJ, Onundarson PT. Progressive multifocal leukoencephalopathy after fludarabine therapy for low-grade lymphoproliferative disease. *American Journal of Hematology*. 2002;70(1):51-54.
78. Gleeson JG, duPlessis AJ, Barnes PD, Riviello Jr JJ. Cyclosporin A acute encephalopathy and seizure syndrome in childhood: clinical features and risk of seizure recurrence. *Journal of Child Neurology*. 1998;13(7):336-344.
79. Ljungman P. Cytomegalovirus infections in transplant patients. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases Supplementum*. 1996;100:59-63.
80. Ribalta T, Martinez JA, Jares P, Muntané J, Miquel R, Claramonte X, et al. Presence of occult cytomegalovirus infection in the brain after orthotopic liver transplantation: an autopsy study of 83 cases. *Virchows Archiv*. 2002;440:166-171.
81. Rezvani AR, Storer BE, Guthrie KA, Schoch HG, Maloney DG, Sandmaier BM, et al. Impact of donor age on outcome after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2015;21(1):105-112.
82. Cordelli DM, Masetti R, Bernardi B, Barcia G, Gentile V, Biagi C, et al. Status epilepticus as a main manifestation of posterior reversible encephalopathy syndrome after pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatric Blood & Cancer*. 2012;58(5):785-790.
83. Bartynski W. Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 1: fundamental imaging and clinical features. *American Journal of Neuroradiology*. 2008;29(6):1036-1042.
84. Hun M, Xie M, She Z, Abdirahman AS, Li C, Wu F, et al. Management and clinical outcome of posterior reversible encephalopathy syndrome in pediatric oncologic/hematologic diseases: a PRES subgroup analysis with a large sample size. *Frontiers in Pediatrics*. 2021;9:678890.
85. Clemons KV, Schwartz JA, Stevens DA. Experimental central nervous system aspergillosis therapy: efficacy, drug levels and localization, immunohistopathology, and toxicity. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2012;56(8):4439-4449.
86. Wu YJ, Liu HX, Zhu XL, Fu HX, He Y, Wang FR, et al. Predicting short-term and long-term mortalities from sepsis in patients who receive allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *British Journal of Haematology*. 2023;202(2):344-355.

87. Fathi AT, Chen Y-B. Treatment of relapse of acute myeloid leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Current Hematologic Malignancy Reports*. 2014;9:186-192.
88. Luo C, Xu S, Dai G, Xiao Z, Chen L, Liu Z. Tumor treating fields for high-grade gliomas. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2020;127:110193.