T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNE YATAN HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ HASTALARININ YOĞUN BAKIM SEYRİ VE PROGNOZLARINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

UZMANLIK TEZİ

Dr. NAZLIHAN BOYACI

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. GÜLBİN AYGENCEL

ANKARA
MAYIS 2012

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Nazlıhan Boyacı
Baba Adı	Abdulkadir
Doğum Yeri/Tarihi	Fethiye / 23.04.1982
Diploma Tarihi / Diploma No	29.06.2006 /06-311-075
Mezun Olduğu Fakülte	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	İç Hastalıkları Anabilim Dalı
İhtisas Süresi	**Yıl:** 5 **Ay:** 0
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI:
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım ünitesine yatan hematopoietik kök hücre nakli hastalarının yoğun bakım seyri ve prognozlarını etkileyen faktörler

JÜRİ KARARI: Tezi başarılı / başarısız bulunmuştur.

JÜRİ ÜYELERİ

BAŞKAN

Doç. Dr. Gülbin Aygencel

ÜYE

Prof. Dr. Gülsan Türköz Sucak

ÜYE

Yrd. Doç. Dr. Melda Aybar Türkoğlu

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince akademik kariyeri ve kişiliği ile kendisini idol aldığım, uzmanlık tezimi oluşturmamda gösterdiği emek, ilgi ve sabrı tanımlamak için bir kelime bulamadığım sevgili tez danışmanım Doç. Dr. Gülbin AYGENCEL'e,

Değerli katkılarıyla nedeniyle Hematoloji Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Gülsan TÜRKÖZ SUCAK ve Hematoloji Bilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Şahika Zeynep AKI'ya, Yoğun Bakım Bilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Melda AYBAR TÜRKOĞLU'na, Sağlık Bilimleri Fakültesi öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Bülent ÇELİK'e,

Öğretim hayatım boyunca her zaman saygıyla andığım öğretmenlerime ve uzmanlık eğitimim boyunca katkılarını esirgemeyen tüm iç hastalıkları öğretim üyelerine,

Hayata karşı dimdik durmayı öğreten ve dünyaya geldiğim ilk günden itibaren sevgisini eksiltmeyip daha da arttırarak gösteren biricik anneme,

Ne olursa olsun önce dürüst olmayı ve yaptığım işin hakkını vermeyi öğreten sevgili babama,

Hangi yaşta olursam olayım bana olan sevgi ve ilgisine her an ihtiyaç duyduğum ablama,

Son olarak bir insanı her şeye karşın sevebileceğimi ve onun için her şeyi yapabileceğimi öğreten başımın tatlı belası kardeşime sonsuz teşekkür ediyorum.

Dr. Nazlıhan BOYACI

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay

Önsöz

İçindekiler

Kısaltmalar Dizini

Şekil ve Tablolar Dizini

Sayfa

1. GİRİŞ VE AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 3

2.1. Hematopoietik Kök Hücre Nakli 3

2.1.1. Tanım 3

2.1.2. Kök Hücre Kaynakları ve Elde Edilmesi 4

2.1.3. Hazırlık Rejimleri 5

2.1.4. Engraftman Süreci 7

2.1.5 Endikasyonları 8

2.2. Hematopoietik Kök Hücre Nakli Sonrası Gelişen Komplikasyonlar 9

2.2.1 Erken Dönem Kemoradyotoksisite 11

2.2.2 Geç Dönem Toksisite 14

2.2.3 Graft Versus Host Hastalığı 14

2.2.4 Enfeksiyonlar 17

2.2.5 Graft Kaybı 20

2.2.6 Primer Hastalığın Yinelemesi 21

2.3 Hematopoietik Kök Hücre Nakli Yapılmış Olan Hastalarda Yoğun Bakım Desteği Gerektiren Durumlar ve Yoğun Bakım Süreci 22

3. GEREÇ VE YÖNTEM 28

3.1 Hastalar 28

3.2 Verilerin Toplanması **28**

3.3 Verilerin Analizi ve İstatistiksel Yöntem **32**

4. BULGULAR **33**

5. TARTIŞMA **60**

6. SONUÇ **74**

7. KAYNAKLAR **78**

8. ÖZET **86**

9. SUMMARY **88**

10. EKLER **90**

11. ÖZGEÇMİŞ **91**

KISALTMALAR DİZİNİ

HKHN: Hematopoietik kök hücre nakli

KHN: Kök hücre nakli

ALL: Akut lenfositik lösemi

KLL: Kronik lenfositik lösemi

MPH: Myeloproliferatif hastalıklar

AML: Akut myeloid lösemi

KML: Kronik myeloid lösemi

MM: Multiple myelom

NHL: Non-Hodgkin lenfoma

HL: Hodgkin lenfoma

GVHH: Graft versus host hastalığı

GÜTF: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

HLA: İnsan lökosit antijenleri

KİN: Kemik iliği nakli

PKKHN: Periferik kan kök hücre nakli

KKKHN: Kord kanı kök hücre nakli

AKHN: Allojenik kök hücre nakli

OKHN: Otolog kök hücre nakli

GM-CSF: Granülosit Makrofaj-koloni stimulan faktör

G-CSF: Granülosit-koloni stimulan faktör

TVI: Total vücut ışınlama

CMV: Sitomegalovirus

PC: *Pneumocystis jiroveci (Pneumocystis carinii)*

MESNA: 2-Merkaptoetansülfonat

VOH: Hepatik veno-oklüzif hastalık

ÇOYS: Çoklu organ yetmezlik sendromu

ASSS: Akut solunumsal sıkıntı sendromu

AAH: Akut akciğer hasarı

YAH: Yaygın alveolar hemoraji

EÖSSS: Engraftman öncesi solunumsal sıkıntı sendromu

anti–TNF: Anti-tümör nekrozis faktör

HSV: Herpes simpleks virus

VZV: Varicella zoster virus

g: gram

mg: miligram

mcg: mikrogram

dL: desilitre

mm: milimetre

SAPS: Simplified Acute Physiology Score

APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

MPM: Mortality Prediction Model

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

İÇYB: İç hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi

KC: Karaciğer

GİS: Gastrointestinal sistem

CsA: Siklosporin-A

DM: Diyabetes mellitus

KBH: Kronik böbrek hastalığı

HT: Hipertansiyon

ASKH: Aterosklerotik kalp hastalığı

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

AC: Akciğer

ABY: Akut böbrek yetmezliği

Nb: Nabız

VI: Vücut ısısı

OKB: Ortalama kan basıncı

SS: Solunum sayısı

mmHg: Milimetre civa

dk: Dakika

min: Minimum

maks: Maksimum

SD: Standart sapma

ºC: Celsius

MV: Mekanik ventilasyon

İMV: İnvaziv mekanik ventilasyon

NİVM: Non-invaziv mekanik ventilasyon

SVB: Santral venöz basınç

PiCCO: Continuous pulse contour analysis

İYE: İdrar yolu enfeksiyonu

SSS: Santral sinir sistemi

OR-CNS: oksasilin rezistans koagülaz negatif *Staphylococcus*

E.coli: *Escherichia coli*

USG: Ultrasonografi

BT: Bilgisayarlı tomografi

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

LP: Lumbar ponksiyon

EEG: Elektroensefalografi

EKO: Ekokardiyografi

SVO: Serebrovasküler olay

İKK: İntrakraniyal kanama

RRT: Renal replasman tedavisi

HD: Hemodiyaliz

SVVHD: Sürekli veno-venöz hemodiyaliz

ES: Eritosit süspansiyonu

TS: Trombosit süspansiyonu

TDP: Taze donmuş plazma

OR: Odds ratio

KİNÜ: Kemik iliği nakil ünitesi

Hb: Hemoglobin

Htc: Hematokrit

BK: Beyaz küre

PMNL: Polimorfonükleer lökosit

PLT: Platelet, trombosit

BUN: Kan üre azotu

Kre: Kreatinin

Na: Sodyum

K: Potasyum

Ca: Kalsiyum

PO4: Fosfor

AST: Aspartat aminotransferaz

ALT: Alanin aminotransferaz

T.bil: Total bilirubin

D.bil: Direkt bilirubin

LDH: Laktat dehidrogenaz

GGT: Gamaglutamil transferaz

ÜA: Ürik asit

KŞ: Kan şekeri

CRP: C-reaktif protein

hsCRP: yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein

pH: Hidrojen gücü

pO2: Parsiyel oksijen basıncı

pCO2: Parsiyel karbondioksit basıncı

HCO3: Bikarbonat

SpO2: Oksijen satürasyonu

pO2/fiO2: Parsiyel oksijen basıncının oksijen fraksiyonuna oranı

SvO2: Santral venöz oksijen satürasyonu

ŞEKİL VE TABLOLAR

Sayfa

ŞEKİLLER

Şekil 1. Hasta akış şeması **33**

Şekil 2. Sağ kalan ve ölen hasta grupları arasında yoğun bakıma giriş ve çıkış pH değerlerinin değişimi **50**

Şekil 3. Sağ kalan ve ölen hasta grupları arasında yoğun bakıma giriş ve çıkış HCO3 değerlerinin değişimi **50**

Şekil 4. Sağ kalan ve ölen hasta grupları arasında yoğun bakıma giriş ve çıkış pO2/fiO2 değerlerinin değişimi **51**

TABLOLAR

Tablo 1. Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri ve hematopoietik kök hücre nakil bilgileri **35**

Tablo 2. Sağ kalan ve ölen hastaların yoğun bakım ünitesine kabulü esnasında altta yatan hastalıklarının değerlendirilmesi **38**

Tablo 3. Sağ kalan ve ölen hasta gruplarının nakil sonrası gelişen komplikasyonlar açısından karşılaştırılması **39**

Tablo 4. Sağ kalan ve ölen hasta gruplarının yoğun bakıma kabul nedenlerinin karşılaştırılması **40**

Tablo 5. Sağ kalan ve ölen hasta gruplarının APACHE II, Yatış SOFA ve Çıkış SOFA skorlarının karşılaştırılması **41**

Tablo 6. Sağ kalan ve ölen hasta gruplarının kök hücre nakli ile yoğun bakım ünitesine kabulü arasında geçen sürenin 100 gün üzerinden karşılaştırılması **41**

Tablo 7. Sağ kalan ve ölen hasta gruplarının yoğun bakım ünitesine kabulü esnasında tespit edilen vital bulgularının karşılaştırılması **42**

Tablo 8. Sağ kalan ve ölen hasta gruplarının vazopressör ihtiyaçlarının karşılaştırılması **43**

Tablo 9. Sağ kalan ve ölen hasta gruplarının mekanik ventilasyon ihtiyacı ve nedenlerinin karşılaştırılması **44**

Tablo 10. Sağ kalan ve ölen hasta gruplarının entübasyon, ekstübasyon, trakeostomi, santral venöz basınç, PiCCO ve invaziv arteriyel kan basıncı takibi açısından karşılaştırılması **45**

Tablo 11. Sağ kalan ve ölen hasta gruplarının kabul laboratuar değerlerinin karşılaştırılması **46**

Tablo 12. Sağ kalan ve ölen hasta gruplarının çıkış laboratuar değerlerinin karşılaştırılması **48**

Tablo 13. Sağ kalan ile ölen hasta grubunda yoğun bakım ünitesine kabulde saptanan enfeksiyonlar ve eşlik eden septik şok varlığı açısından

karşılaştırılması **52**

Tablo 14. Sağ kalan ile ölen hasta grubunda yoğun bakım ünitesine kabulde saptanan mikroorganizma türlerinin karşılaştırılması **53**

Tablo 15. Sağ kalan ile ölen hasta gruplarının yoğun bakım ünitesine kabulden 48 saat sonra gelişen enfeksiyonlar açısından karşılaştırılması **54**

Tablo 16. Sağ kalan ile ölen hasta grubunda gelişen komplikasyonların karşılaştırılması **55**

Tablo 17. Sağ kalan ile ölen hasta gruplarında gelişen renal replasman ihtiyacının ve replasman tedavi şeklinin karşılaştırılması **56**

Tablo 18. Sağ kalan ile ölen hasta gruplarına yapılan kan ürün replasmanlarının karşılaştırılması **57**

Tablo 19. Logistik regresyon analiz tablosu **57**

Tablo 20. Yoğun bakım ünitesinde yatışları ölüm ile sonuçlanan hastaların ölüm nedenleri **59**

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kök hücre biyolojisi ile ilgili bilimsel, kök hücrelerin elde edilmesi ile ilgili teknolojik gelişmelerin sonucunda hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) uygulamaları yaygınlaşmıştır. Allojenik kök hücre nakli (AKHN), akut lenfositik lösemi (ALL), akut myeloid lösemi (AML), kronik myeloid lösemi (KML), lenfoma, multiple myelom (MM) gibi malign hematolojik hastalıklar başta olmak üzere pek çok hastalıkta şifa sağlayabilen tek tedavi yöntemidir [1,2].

Nakil tekniklerinde sağlanan önemli gelişmelere karşın hastalar, altta yatan hastalık, nakil hazırlık rejiminin yoğunluk derecesi, kök hücre kaynağı, hasta yaşı ve vericinin (donör) tipine bağlı olarak çeşitli komplikasyonlar ile karşı karşıya kalmaktadırlar [3]. Hazırlık rejimlerine bağlı organ toksisiteleri ve immunosupresyon, graft versus host hastalığı (GVHH), fırsatçı enfeksiyonlar ve altta yatan primer hastalığın yinelemesi en sık karşılaşılan komplikasyonlar olarak tanımlanmıştır [4]. Ciddi morbidite ve mortalite ile sonuçlanabilen bu ve buna benzer komplikasyonların tanı, takip ve tedavi aşamasında hastaların yoğun bakım ünitelerine kabulü gerekebilmektedir. Hematopoietik kök hücre nakli yapılmış hastalardaki yoğun bakım ihtiyacı bu konuda yayımlanan birçok çalışma incelendiğinde %5-55 arasında değişmektedir [5-13].

Bu grup hastaların prognozları, özellikle de solunum yetmezliği sebebiyle mekanik ventilasyon (MV) ihtiyacı gösterdiklerinde genellikle kötü olmaktadır [5,6,12,14]. Daha önceden yapılan çalışmalar incelendiğinde invaziv mekanik ventilasyon (İMV) gerektiren HKHN hastalarında mortalitenin %80'i aştığı

görülmektedir [5,6,10,12,15-17]. Sadece MV değil, diğer pahalı yoğun bakım tedavi yöntemlerinin de kök hücre nakli hastalarındaki yararı belirsizliğini korumaktadır [11].

Yoğun bakım ünitelerine ait kaynakların kısıtlı olması araştırmacıları doğru kaynak yönetimi için uygun hasta seçimi konusunda ileri araştırmalara sevk etmiş, yapılan çeşitli çalışmalar ile HKHN hastalarında yoğun bakım seyri ve prognozunu etkileyen faktörler tespit edilmeye çalışılmış ve yoğun bakım ilişkili mortalitenin önceden belirlenebilmesi için çeşitli prognostik modeller geliştirilmiştir [5,7,18]. Ancak bu prognostik modellerin prognoz ve gerçek mortaliteyi öngörmekte yetersiz kaldığı da görülmüştür [19].

Bu çalışmada Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (GÜTF) Hastanesi Erişkin Kemik İliği Nakil Ünitesi'nde HKHN yapılıp, nakil sonrası erken ya da geç dönemde çeşitli sorunlar nedeniyle İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi'nde (İÇYB) takip edilen hastalarda yoğun bakım sürecini ve bu sürece etki edebilecek faktörleri tespit etmeyi amaçladık. Bulduğumuz sonuçları literatürde yapılan çalışmalar ile karşılaştırdık. Literatür ile benzerlikleri, farklılıkları, morbidite ve mortaliteye etki edebilecek ek faktörleri ortaya koymaya çalıştık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hematopoietik Kök Hücre Nakli

2.1.1 Tanım

Kök hücre nakli, kemik iliği ve/veya immun sistemi doğuştan veya tümör, kemoterapi ve radyoterapi gibi nedenlerle hasar görmüş kişilerde, hematopoetik sistemin yeniden yapılanmasını sağlamak amacıyla pluripotent kök hücrelerin (CD34 + hücreler) vericiden alıcıya nakledilmesidir [20,21].

İlk kemik iliği nakli George Pathé tarafından 1959 yılında Yugoslavya'da gerçekleşen bir nükleer reaktör kazasından sonra 5 fizikçiyi kemik iliği aplazisinden kurtarmak için yapılan nakillerdir [22]. İlerleyen yıllarda insan lökosit antijenlerinin (HLA) tanımlanması, kemik iliğinde çoğalma ve farklılaşma kapasitesi yüksek pluripotent kök hücrelerin keşfi ve bu hücrelerin kemik iliğinden elde edilerek invitro ortamda çoğalma ve farklılaşmalarının sağlanması ile birlikte elde edilen bilgiler ışığında HKHN konusunda önemli başarılar elde edilmiştir. İlk kemik iliği naklinden günümüze 800,000'i aşkın hastaya HKHN yapılmış olup, dünya genelinde yıllık ortalama 55,000-60,000 hastaya HKHN yapılmaktadır [20].

Normal hematopoiezisi sağlayacak kök hücrelerin vericiden alıcıya nakli anlamına gelen HKHN, işlemde kök hücrenin elde edildiği donör ile alıcı ilişkisine, HLA uyumuna ya da kök hücrelerin anatomik kaynağına göre farklı şekillerde tanımlanmaktadır [21]. Hematopoietik kök hücrenin elde edildiği

kaynağa göre yapılan işlem kemik iliği nakli (KİN), periferik kan kök hücre nakli (PKKHN) ve kord kanı kök hücre nakli (KKKHN) olarak tanımlanmaktadır [1]. Bir başka kişiden elde edilen kök hücre ile yapılan nakil allojenik kök hücre nakli (AKHN) olarak, hastanın kendi hematopoietik kök hücrelerinin toplanarak saklanması ve yüksek doz myeloablatif kemo/radyoterapi sonrası hastaya tekrar verilmesi ile sağlanan nakil ise otolog kök hücre nakli (OKHN) olarak tanımlanmaktadır [20,21]. Allojenik kök hücre nakli, kullanılacak kök hücrelerin elde edildiği vericinin hasta ile olan akrabalık ilişkisi ve HLA uyumuna göre HLA identik kardeşten (çift yumurta ikizlerini de kapsar), HLA uyumlu akrabadan, HLA uyumsuz akrabadan, HLA uyumlu akraba dışı vericiden ve HLA uyumsuz akraba dışı vericiden nakil olarak gerçekleştirilebilmektedir [1]. Tek yumurta ikizlerinden yapılan AKHN, sinjeneik KHN olarak adlandırılmaktadır [1].

2.1.2. Kök Hücre kaynakları ve Elde edilmesi

Nakledilecek kök hücrelerin kaynağı kemik iliği, periferik kan ya da umblikal kord kanı olabilir. Kök hücre kaynağı kemik iliği ise genel anestezi altında, anterior ya da posterior iliak kristadan elde edilen kemik iliğinin işlenmesi gerekecektir [21]. Normalde periferik kanda çok az sayıda bulunan kök hücrelerin, uygulanan granülosit ya da granülosit-makrofaj koloni stimulan faktör (G-CSF ya da GM-CSF) uyarısı ile periferik kana geçişi arttırılarak genel anestezi gerektirmeyecek şekilde santral ya da periferik venöz yol kullanılarak lökoferez işlemi ile de toplanabilmektedir [21]. Bu işlem hem AKHN hem de OKHN için en sık kullanılan kök hücre toplama yöntemidir [1]. Son yıllarda giderek yaygınlaşan

kordon kanı bankacılığı sayesinde kök hücre açısından zengin umblikal kord kanı da HKHN amacıyla kullanılabilmektedir [21].

Bu üç farklı kök hücre kaynağı karşılaştırıldığı zaman birbirinden farklı engraftman ve yeniden yapılanma kinetiklerine sahip oldukları görülmüştür [23]. Periferik kan kaynaklı kök hücre naklinde daha hızlı bir engraftman olur [21,24-27]. Kemik iliği ile periferik kan kökenli kök hücre nakilleri karşılaştırıldığında akut GVHH insidansı açısından bir fark saptanmazken, yaygın kronik GVHH açısından çevre kanı kaynaklı kök hücre nakillerinde istatistiksel açıdan bir artma eğilimi saptanmıştır [24,25]. Periferik kandan kök hücre toplama işleminin genel anestezi gerektirmeyecek olması, işlem sonucunda daha fazla sayıda kök hücrenin toplanabilmesi ve engraftman sürecinde belirgin avantaj sağlaması bu yöntemin tercih edilmesine yol açmıştır [1]. Kordon kanında bulunan kök hücrelerin kullanımındaki en büyük kısıtlılık ise tek donörden elde edilen kök hücre sayısının erişkin hasta grubunda yetersiz kalabilmesidir [1,27,28]. Bu kısıtlılığı karşın doğumda immun sistemin immatür olmasının sonucu olarak kord kanında potansiyel alloreaktif lenfosit sayısının düşük olması gelişebilecek GVHH sıklığı ve ciddiyetini azaltmaktadır [1,27,28].

2.1.3. Hazırlık rejimleri

Allojenik kök hücre naklinin temel prensiplerinden birisi malign ya da fonksiyonu bozulmuş hücrelerden oluşan normal olmayan hematopoietik kök hücrelerin eradike edilerek yerine normal hematopoietik kök hücrelerin yerleştirilmesidir [20]. Bu değişiminin sağlanabilmesi için öncelikli olarak

hastanın nakledilen kök hücreleri kabul etmesi yani alıcı savunma sistemi ile bu hücrelerin reddinin engellenmesi ve eş zamanlı altta yatan primer hastalığın eradikasyonu da gerekmektedir [20, 21]. Bu hedefe yüksek doz kemoterapi ve bazı durumlarda beraberinde uygulanan tüm vücut ışınlama (TVI) (myeloablatif rejim) ile ulaşılabilmektedir [20]. Altta yatan hastalık ciddi kombine immun yetmezlik, aplastik anemi gibi malign olmayan hastalık olduğu durumlarda ise daha düşük doz kemoterapiler (non-myeloablatif veya azaltılmış yoğunluklu hazırlık rejimi) de kullanılabilmektedir [21]. İleri yaş, daha önce uygulanan tedaviler, eşlik eden komorbidite gibi çeşitli nedenlerle myeloablatif hazırlık rejimlerinin uygulanamadığı hastalarda non-myeloablatif hazırlık rejimleri uygulanabilmekte, allojenik lenfosit ve doğal öldürücü hücrelerinin graft versus tümör etkisinden de yararlanılabilmektedir [21,29,30]. Graft versus tümör etkisi allojenik nakilin önemli etki mekanizmalarından bir diğeridir.

Otolog kök hücre nakli ise hastanın normal olarak kabul edilen hematopoietik kök hücrelerinin altta yatan hastalığı ortadan kaldırmak amaçlı kullanılan yüksek doz kemoterapilere bağlı ortadan kaldırılması sonucu immun sistemin kendini tekrar toparlayabilmesi için hastaya geri verilmesi esasına dayanmaktadır [21]. Söz konusu kök hücreler hastanın kendisine ait olması sebebiyle AKHN'deki gibi bir graft reddi ya da GVHH riski yoktur [21]. Amaç altta yatan hastalığı ortadan kaldırmak olduğu için uygulanacak hazırlık rejimi bu doğrultuda seçilmektedir.

Hematopoietik kök hücre nakli için pek çok hazırlık rejimi geliştirilmekle beraber, bu rejimlerin birçoğu yüksek antitümör aktivesine sahip kemo/radyo terapötiklerden oluşmaktadır [21]. En sık kullanılanlar busulfan, siklofosfamid, melphalan, thiotepa, karmustin, etoposid, fludarabin, sitozin arabinozid, antitimosit globulin ve TVI'dır [21].

Hematopoietik kök hücre nakli süreci için uygun hazırlık rejimi alan hastalarda verilen kök hücrelerin engraftmanına kadar geçen süredeki derin nötropenide gelişebilecek olası bakteriyel, fungal ya da viral enfeksiyonlara karşı profilaktik antibiyotik tedavileri verilmektedir. Bunun yanında AKHN'ye özgü olarak kök hücrelerin infüzyonu ile birlikte graft reddini ve GVHH'nin gelişimini engellemek için uygun immünsupresif ilaç tedavilerini de almaktadırlar [20]. Bu amaçla en sık kullanılan ajanlar siklosporin-A (CsA) , metotreksat ve takrolimus tur [20].

2.1.4. Engraftman Süreci

Periferik kan sayımı genellikle hazırlık rejiminin uygulanmasından sonraki birkaç gün ile bir hafta içerisinde en düşük seviyeye ulaşır ve 16-22. günler arasında nakledilen kök hücrelerden farklılaşan kan hücrelerin kemik iliğinden çevre kana çıkması ile yükselmeye başlar [21]. Engraftman olarak tanımlanan bu süreç; kök hücre kaynağına, nakil sonrası kullanılan büyüme faktörüne ve GVHH için uygulanan profilaksi tedavisine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir [21,24-27].

Tanım olarak engraftman, nötrofil sayısının 3 gün süreyle 500/mm^3'ün ve platelet (Plt) sayısının platelet tranfüzyonu yapılmaksızın 7 gün süreyle 20,000/ mm^3'ün üzerinde kalmasıdır [20].

Bu süreçte hastalar ciddi lökopeni ve trombositopenin sonucu olarak artmış infeksiyon ve kanama riski ile karşı karşıyadır [20]. Profilaktik antimikrobiyal kullanımı ve uygun kan transfüzyonları ile bu komplikasyonlar kontrol altına alınmaya çalışılmaktadır [20].

2.1.5 Endikasyonları

Hematopoietik kök hücre nakli endikasyonları erişkin ve çocukluk yaş grubunda bir miktar farklılık göstermekle beraber malign ve malign olmayan hastalıklar olmak üzere iki ana başlık altında toplanabilir.

Aplastik anemi, hemoglobinopatiler, immun yetmezlik sendromları (Ciddi kombine immun yetmezlik sendromu, Wiskott-Aldrich sendromu, Chediak-Higashi sendromu) HKHN'in uygulandığı malign olmayan hastalıkların başında gelmektedir [21]. Allojenik kök hücre nakli ile birlikte bu üç hastalık grubunda şifa oranları %80-90'lara kadar ulaşmaktadır [21,31-34]. Çocukluk yaş grubunda herediter kemik iliği yetmezlik sendromları ile yenidoğanın metabolik hastalıkları HKHN'nin uygulandığı diğer malign olmayan hastalıklarıdır [1]. Erişkin yaş grubunda ise romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, progresif sistemik skleroz, multiple skleroz, idiyopatik trombositopenik purpura, vaskülitler, crohn hastalığı gibi konvansiyonel tedavilerin başarısız olduğu otoimmun hastalıklarda

faz I-II pilot çalışmalar kapsamında HKHN'nin yapıldığı diğer malign olmayan hastalıklar arasında yer almaktadır [1].

Akut myeloid lösemi, ALL, KML, kronik lenfositik lösemi (KLL), myelodisplazi, myeloproliferatif hastalıklar (MPH), MM, lenfomalar ve solid organ tümörleri ise HKHN'nin uygulandığı malign hastalıkların başında gelmektedir [1].

Allojenik kök hücre nakli sıklıkla akut lösemiler için yapılırken, OKHN ise en sık MM tedavisinde uygulanmaktadır [19,20]. Akut lösemilerde hastanın HKHN öncesi hastalık durumuna bağlı olarak kür oranları değişmekle beraber, yüksek riskli hastalarda kemoterapiye kıyasla belirgin bir üstünlük sağlanmaktadır [21]. Bu hasta gruplarında HKHN için uygun verici varlığının erken tespiti önem arz etmektedir [21]. Yüksek doz kemoterapi sonrası OKHN uygulanmasının MM'da artmış tam yanıt ve sağkalım avantajı sağlandığının gösterilmesi özellikle genç hasta grubunda OKHN'nin MM için standart tedavi yöntemi olarak kabul edilmesini sağlamıştır [35,36].

2.2. Hematopoietik Kök Hücre Nakli Sonrası Gelişen Komplikasyonlar

Hematopoietik kök hücre nakli yapılmış olan hastalar nakil sonrası altta yatan primer hastalık, hasta yaşı, nakil tipi, uygulanan hazırlık rejimi, daha önceden aldığı tedaviler, GVHH gelişimini önlemek için kullanılan profilaksi tedavileri, HLA uygunluğu ile ilişkili bir çok komplikasyon ile karşı karşıya kalmaktadır [3,20]. Bu komplikasyonların temelinde hastanın mevcut doğal ve

kazanılmış bağışıklık sisteminin hazırlık rejimleri ile ortadan kaldırılıp, nakledilen kök hücrelerle yeniden yapılandırılması yer almaktadır [19,37].

İmmun sistemin yeniden yapılandırılması nakil sonrası dönemde üç karakteristik zaman paterni göstermektedir [19]. Pre-engraftman fazı olarak tanımlanan ilk 30 günlük sürede hastalar hazırlık rejimlerine ikincil derin lökopeni, trombositopeni ve mukokutanöz bariyerlerin kırılmasına bağlı olarak artmış enfeksiyon ve kanama riski ile karşı karşıyadır [19]. Bu süreç özellikle OKHN, non-myeloablatif rejim ve periferik kan kaynaklı kök hücre nakli yapılan hastalarda daha kısa sürmektedir [19]. Erken post-engraftman fazı ilk 30-100 günlük süreyi kapsamakta olup bozulmuş hücresel immunite ile karakterizedir [19]. Graft versus host hastalığı olarak tanımlanan donör T lenfositlerinin alıcının karaciğer (KC), deri, gastrointestinal sistem (GIS) gibi organları hedef alarak başlattığı immun reaksiyon ve bunun gelişimini önlemek amaçlı verilen immunsupresif ajanlara ikincil hücresel immunitenin kusurlu olması Sitomegalovirus (CMV), *Pneumocystis jiroveci* (*P.carinii*-PC) ve Aspergillus etkenlerine bağlı enfeksiyöz komplikasyonların bu dönemde sık görülmesine sebep olmaktadır [19]. Geç post-engraftman fazı olarak tanımlanan süre HKHN'nin 100. gününden sonraki dönemi tanımlamakta olup hücresel ve humoral immunitedeki defektler ve retiküloendotelyal sistemdeki fonksiyon bozukluğu ile karakterizedir [19]. Bu fazda özellikle AKHN hastaları viral etkenlere ve kapsüllü bakterilere bağlı enfeksiyöz komplikasyonlarla karşı karşıyadır [19]. Bu dönem aynı zamanda nakil hazırlık rejimine, hastanın primer

hastalığına yönelik daha önce verilen tedavi rejimlerine ve gelişmiş olan bir GVHH varlığında kullanılan immunsupresif tedavilere bağlı çeşitli organ toksisitelerinin görüldüğü uzun dönem fiziksel ve psikososyal morbidite ile ilişkili dönemdir [38,39].

2.2.1 Erken Dönem Kemoradyotoksisite

Nakil için kullanılan hazırlık rejimlerinde kullanılan kemoterapötiklere bağlı olarak görülen komplikasyonlar değişkenlik gösterebilir [1]. Yüksek doz siklofosfamid uygulanan rejimlerde hemorajik sistit için artmış risk söz konusu olup, uygun intravenöz hidrasyon ve 2-merkaptoetansülfonat (MESNA) uygulaması ile önlenebilmektedir [1,21]. Pek çok hazırlık rejime bağlı oluşabilecek oral mukozit özellikle naklin 5. ile 7. günlerinde belirginleşmekte ve narkotik analjeziklerin kullanımını gerektirecek karakterde şiddetli bir ağrıya yol açabilmektedir [1,21].

Vasküler endotel hasarına bağlı gelişen komplikasyonlar genellikle ilk 30. ile 60. günlerde gelişmekte olup klinik olarak birbirleri ile örtüşebilen seyir göstermektedir [1]. Bu komplikasyonlar içinde en iyi tanımlananlar hepatik veno-oklüzif hastalık (VOH), kapiller kaçak sendromu, engraftman sendromu, yaygın alveolar hemoraji (YAH), trombotik mikroanjiyopati, idiyopatik pnömoni sendromu ve bu sendromlarda uygulanan tedavilerde yanıt alınamaması halinde gelişen çoklu organ yetmezlik sendromudur (ÇOYS) [1]. Veno-oklüzif hastalık özellikle busulfan, karmustin, TVI içeren hazırlık rejimlerine sekonder gelişen hepatotoksisitenin sonucunda sarılık, hepatomegali, beraberinde eşlik edebilen sağ

üst kadran ağrısı ve ani kilo artışı ile karakterize bir klinik tablodur [1]. Aşırı hidrasyondan bağımsız olan bu kilo artışında hastada yaygın ödem ve asit tespit edilir [1]. İnsidansı %3-54 arasında değişkenlik göstermekle birlikte ileriye dönük, çok merkezli bir çalışmada AKHN için %8, OKHN için %3 olarak bildirilmiştir [40-43]. Nakilden sonraki ilk bir ayda görülmekle beraber pik insidansını 14-16.günlerde yapmaktadır [21]. Profilakside düşük moleküler ağırlıklı heparin ve defibrotid kullanımına karşın hepatik yetmezlik riski ve %30'u bulan bir mortalite söz konusudur [21,44].

Kapiller kaçak sendromunda ise yine vasküler endotelyal hasara sekonder interstisyel alana sıvı kaçışı, buna bağlı 24 saat içinde hızlı kilo artışı ile karakterize yaygın ödem ve diüretik tedavisine yanıtsızlık söz konusudur [1]. Çoklu organ yetmezliği gelişirse mortalitesi yüksektir [1].

Engraftman sendromunda ise hazırlama rejimine sekonder doku hasarına ya da engraftman esnasında nötrofil yenilenmesine bağlı masif sitokin salınımı ile ilişkili enfeksiyon dışı ateş yüksekliği, allerjik olmayan deri döküntüsü, sıvı yüklenmesi ile ilişkisiz hipoksiye yol açan akciğer infiltrasyonu ile karakterize bir tablo söz konusudur [1,45]. Erken dönemde saptanması ve metilprednizolon tedavisi başlanması ile %80'in üzerinde bir tam düzelme sağlanabilmektedir [1,45].

Yaygın alveolar hemorajide ise kuru öksürük, takipne, hipoksemi ve PA akciğer grafisinde özellikle orta ve alt loblarda diffüz intertisyel ya da alveolar infiltratlarla ortaya çıkan ve ayırıcı tanı için yapılan fiberoptik bronkoskopide

artarak daha hemorajik hale gelen bronkoalveolar lavaj sıvısının görülmesi ile karakterize klinik tablodur [1]. Yoğun bakım desteği gerektiren bir solunum yetmezliği geliştiğinde %77 oranında MV gerekebileceği ve AKHN hastalarında %70, OKHN hastalarında ise %28 oranında bir mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [46].

Trombotik mikroanjiyopati genellikle hazırlama rejimi ya da GVHH profilaksisi için kullanılan kalsinörinler ile ilişkili endotel hasarı sonucu gelişen, trombosit aktivasyonu ve intravasküler mikrotrombüs gelişimi ile giden bir tablodur [1,47]. Klinik ve laboratuar bulguları ise mikroanjiyopatik hemolitik anemi, trombositopeni, enfeksiyon dışı gelişen ateş, renal fonksiyon bozukluğu ve nöbet, kortikal körlük ya da tipik radyolojik görünüm olarak tanımlanabilen nörolojik bozukluklardır [1,47]. Tedavisinde etkinliği kanıtlanmamış olmakla birlikte plazma değişimi kullanılmaktadır. Yüzde 70-90'a varan bir mortalite söz konusudur [1,47].

İdiyopatik pnömoni sendromuna ise genellikle post-transplant 21.günde gelişen ateş, öksürük, hipoksemi, PA akciğer grafisinde diffüz interstisyel ya da alveolar infiltrasyonlar varlığında, enfeksiyöz pnömoni ve YAH'nin fiberoptik bronkoskopi ya da açık akciğer biyopsisi ile ekarte edilmesi ile tanı konulmaktadır [1,48]. Özgün bir tedavisi olmamakla birlikte metilprednizolon ve anti–TNF monoklonal antikorları ile yanıt alınan hastalar bildirilmiştir [1,48].

Yukarıda tanımlanan komplikasyonlara yönelik uygulanan tedavilere yanıt alınamaması halinde hepatik yetmezlik, renal yetmezlik, solunum sistemi ve

santral sinir sistemi işlev bozuklukları gelişir. Çoklu organ yetmezliği sendromu olarak tanımlanan bu durumda mortalite çok yüksektir [1].

2.2.2 Geç Dönem Toksisite

Uygulanan hazırlık rejimi, hastanın altta yatan primer hastalığına yönelik daha önceden aldığı tedaviler ve nakil sonrası erken dönemde gelişen komplikasyonlara yönelik aldığı özgün tedavilere bağlı olarak hastalarda uzun dönemde önemli fiziksel ve psikososyal morbiditeler görülmektedir [39].

Graft versus host hastalığı profilaksisi ya da tedavisi için uygulanan immunsupresif ajanlara bağlı artmış bir enfeksiyon riski söz konusu olup, özelikle GVHH için aktif tedavi aldıkları dönemde profilaktik antibiyotik ve antifungal ajanları almaları gerekmektedir [39].

Özellikle TVI uygulanan hastalarda hipotiroidizm, uzun süreli kortikosteroid alan hastalarda adrenal yetmezlik, osteoporoz, avasküler nekroz, myopati ve katarakt gelişimi, kullanılan nefrotoksik kemoterapilere ikincil nefropati gelişimi iyi tanımlanmış uzun dönem komplikasyonlardır. Bu komplikasyonlar koruyucu yaklaşımlar ile olabilirse engellenmeli, belirli aralıklarla yapılacak tarama testleri ile erken tespit edilmeli ve tespit edilmeleri halinde uygun tedavi seçenekleri ile tedavi edilmelidir [39].

2.2.3 Graft Versus Host Hastalığı

Graft versus host hastalığı, AKHN sonrası verici kaynaklı alloreaktif T hücrelerinin alıcının KC, deri, GİS gibi organlarını hedef alarak başlattığı immun

reaksiyon olarak tanımlanmaktadır [21]. Nakilden sonraki ilk 3 ayda gelişmesi akut GVHH, gelişen GVHH'ın 3 aydan daha uzun sürmesi ya da 3. aydan sonra gelişmesi kronik GVHH olarak adlandırılır [1,21].

Akut GVHH, sıklıkla nakilden sonraki 2-4. haftada meydana gelmekte ve eritematöz makulopapüler deri döküntüsü, inatçı ishal ya da anoreksi, artmış serum total bilirubin (T.bil), alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) ve alkalen fosfataz (ALP) düzeyleri ile karakterize KC hastalığı şeklinde kendini göstermektedir [21]. Mevcut klinik erken dönem toksisiteler ile ilişkili diğer komplikasyonlarla örtüşebileceği için genellikle deri, KC ya da endoskopik biyopsi ile tanının doğrulanması gerekir [21]. Tanı konulduktan sonra ise hastalığın yaygınlığı klinik ve laboratuar bulgulara göre tanımlanmalıdır [21]. Grade I akut GVHH semptomların şiddetinin az olması ve sağkalım üzerine olumsuz bir etkisinin olmaması nedeniyle genellikle tedavi gerektirmez [21]. Akut GVHH'ın derecesi arttıkça semptomlar şiddetlenmekte ve sağkalım azalmaktadır. Bu nedenle hızlı ve etkin bir şekilde tedavi edilmesi gerekir [21]. Akut GVHH insidansı özellikle ileri yaş, HLA uyumsuzluğu, akraba dışı verici, multipar kadın verici, nakil tipi ve gelişimini önlemek için başlanan profilaktik tedaviyi tam doz alamama gibi durumlarda daha yüksektir [1,21].

Profilakside standart tedavi yaklaşımı kalsinörin inhibitörü ile metotreksat kombinasyonudur [21,49]. Prednizolon, anti T hücre antikorları, mikofenolat mofetil (MMF), Sirolimus ise kullanılan diğer immunsupresif ajanlardır [21,50,51]. Graft versus host hastalığını engellemede ikinci yaklaşım, naklinden

önce üründeki T hücrelerin uzaklaştırılmasıdır [21]. Bu yöntem etkili olmakla beraber artmış graft kaybı ve tümör yinelemesi ile ilişkili olması nedeniyle seçilmiş vakalarda uygulanması önerilmektedir [21].

Geliştirilmiş profilaksi rejimlerine karşın akut GVHH insidansı %40 civarında olmakla beraber risk faktörlerinin sayısına göre bu oran %80'i bulabilmektedir [1]. Tedavide ilk kullanılacak ajan metilprednizolondur [1]. Yanıt alınamaması halinde kalsinörin inhibitörleri, MMF, anti-timosit globulin ve T hücreye karşı geliştirilmiş monoklonal antikorlar kullanılsa da steroide dirençli akut GVHH kötü prognoz ile ilişkilidir [1,21,52].

Kronik GVHH insidansı ise post-transplant 6. aydan sonra %20-50 arasında değişmektedir [21]. Akut GVHH'ı için tanımlanan risk faktörlerine ek olarak akut GVHH atağının uzaması ve donör lenfosit infüzyonu (DLI) kronik GVHH için ek risk oluşturmaktadır [1,21]. Klinik olarak malar raş, sikka sendromu, artrit, bronşiolitis obliterans, safra kanalları hasarına bağlı kolestaz, anoreksi ile karakterizedir [21]. Tedavide prednizolon ve CsA kombinasyonu standart olmakla beraber talidomid gibi ajanlar da kullanılabilmektedir [21]. Tedavide esas nokta rezolüsyondan sonra tekrarını önlemek için tedavinin uzun süre devam etmesi gerekliliği ve bu süre zarfında da artmış enfeksiyon riskine karşı uygun antibiyotik ve antifungal profilaksilerinin beraberinde verilmesidir [1,21].

2.2.4 Enfeksiyonlar

Hematopoietik kök hücre nakli sonrası immun sistemin yeniden yapılanması esnasında hastalar bakteriyel, fungal ve viral enfeksiyon etkenlerine karşı duyarlı konumdadır [19].

Pre-engraftman fazında nakil tipinden bağımsız olarak hastalarda derin nötropeni nedeniyle bakteriyel, HSV'ye bağlı viral ve kandidaya bağlı mantar enfeksiyonları gelişir [1,19]. Bu dönemde nötropeninin uzaması halinde Aspergillus mantar türlerine ait enfeksiyonlar da görülebilir [1,19]. Febril nötropeni epizotlarında %30 hastada spesifik mikrobiyolojik etken dokümente edilebilmekte olup, bunların %20'si gram pozitif koklar, %10'u gram negatif basillerdir [1]. Febril nötropeni gelişmesi halinde enfeksiyon riski olan bölgelerden uygun kültürler alındıktan sonra en kısa sürede geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi başlanmalıdır [1,53]. Bu amaçla seçilecek ilk ajan betalaktam antibiyotikler olmakla beraber hastada deri ya da yumuşak doku enfeksiyonu, kateter enfeksiyonu şüphesi ya da septik şok mevcut ise tedaviye glikopeptid eklenmelidir [1,54]. Ateşin 3 ile 5 günden daha uzun sürmesi halinde empirik antifungal tedavi de başlanmalıdır [1,54]. Engraftmanın gerçekleşmesi ile birlikte OKHN'de bakteriyal enfeksiyon riski kalkmakla beraber AKHN hastalarında bu risk devam etmektedir [1]. Pre-engraftman fazında hastalardaki bakteriyel translokasyonu azaltmak için genellikle oral kinolonlar kullanılmaktadır [1,54,55]. Karşılaştırmalı çalışmalar kinolon kullanımı ile birlikte bakteriyemi, gram negatif sepsis riski ve ateşli gün sayısının azaldığını göstermiştir [55]. İnvaziv fungal

enfeksiyonlara yönelik flukonazol profilaksisinin kullanımı ile kandidaya bağlı invaziv fungal enfeksiyon riski azalmakla beraber kandida dışı fungal enfeksiyonlar daha sık görülmeye başlanmıştır [1]. Son olarak nötropeni döneminde seropozitif hastalarda HSV reaktivasyon riski de olması nedeniyle bu dönemde asiklovir ile profilaksisi önerilmektedir [1,54].

Hücresel immun sistemdeki işlev bozukluğunun belirgin olduğu erken post-engraftman fazında ise CMV, varicella zoster (VZV) gibi etkenlere bağlı latent enfeksiyonların reaktivasyonu ya da PC, Aspergillus türlerine bağlı spesifik enfeksiyonlar gelişebilmektedir [19]. Aspergillus enfeksiyonu ilişkili mortalitenin %50'yi aşması sebebiyle ikinci pik insidansını yaptığı bu periyotta özellikle nötropeni döneminde Aspergillus enfeksiyonu geçiren hastalara sekonder antifungal profilaksi verilmesi önerilmektedir [1]. Sitomegalovirus enfeksiyonunun kötü prognoz ile ilişkisinin gösterilmesi ile birlikte riski azaltmak için profilaktik ve pre-emptif tedaviler gündeme gelmiştir. Profilaktik intravenöz gansiklovir kullanımının CMV enfeksiyon insidansını azaltmakla beraber sağkalım üzerine etkisinin olmaması ve immun yeniden yapılanmadaki olumsuz etkilerine sekonder geç dönem CMV enfeksiyon gelişimine sebep olması nedeniyle pre-emptif tedavi stratejisi ön plana geçmiştir [1]. Nakil sonrası ilk 100 günlük süreçte periferik kanda haftalık CMV düzeyi takip edilerek CMV enfeksiyonun erken tespiti ve tedavisi önerilmektedir [1,54,56]. Allojenik kök hücre nakli hastalarında PC ilişkili pnömoninin de önemli pulmoner komplikasyonlara sebep olması nedeniyle engraftman gerçekleştikten sonraki 6 ay

boyunca, kronik GVHH nedeniyle immunsupresif tedavinin uzaması halinde de daha uzun süreli trimetoprim-sulfametoksazol ile profilaksi gerekmektedir [1,54]. Varisella zoster seropozitif hastalarda nakil sonrası ilk 5 ayda %40'a varan bir reaktivasyon riski olması nedeniyle en az bir yıl süreyle asiklovir ile profilaksi önerilmektedir [1,54].

Geç post-transplantasyon fazında ise immunglobulin eksikliğine bağlı hastalarda *Haemophilus influenza, Streptococcus pneumonia* gibi kapsüllü bakterilere bağlı enfeksiyonlar, endemik bölgelerde tüberküloza bağlı pnömoni görülebilmektedir [1,19]. Allojenik kök hücre nakli hastalarında kronik GVHH varlığında ve buna yönelik immunsupresif tedavi alanlarda risk daha da artmaktadır [1]. Bu durumda hastalara intravenöz immunglobulin desteği verilerek serum immunglobulin düzeyinin 3 g/dL'nin üstüne tutmak gerekmektedir [1,53]. Kapsüllü bakteriler ile ilişkili enfeksiyonları engellemede en maliyet etkin yol aktif aşılama olmakla beraber aktif GVHH ya da buna yönelik tedavi alan hastalarda canlı aşılardan kaçınılmalı ve uygun antibiyotik profilaksisi uygulanmalıdır [1,39].

Destek tedavilerinde sağlanan önemli gelişmelere karşın enfeksiyonlar yineleme dışı mortalite ve morbiditenin en önemli nedenleri arasındadır [1,56]. Enfeksiyonlar bu grup hastalarda hızlı klinik seyir göstererek yoğun bakım desteği gerektiren hayatı tehdit edici bir boyuta ulaşabilmektedir [19].

2.2.5 Graft kaybı

Hematopoietik kök hücre naklinde hematolojik engraftmanın gerçekleşmemesi primer graft kaybı, kanıtlanmış engraftman varlığında graft fonksiyonlarının kaybı ise sekonder graft kaybı olarak tanımlanmaktadır [56]. Transfüze edilen üründeki kök hücre sayısının yetersiz olması, kök hücrelerin saklanması esnasındaki gelişen hasar, nakil sonrası süreçte verilen myelotoksik ajanlar graft kaybı ile sonuçlanabilir [21]. Graft kaybında hastalarda enfeksiyon riskinde artış olmakla beraber, CMV ve HSV tip 6'ya bağlı enfeksiyonlar da graft kaybına yol açabilir [21]. Otolog kök hücre nakli hastalarından farklı olarak AKHN'de non-myeloablatif hazırlık rejimi, T hücre ayıklaması yapılmış kök hücre ürünü ya da HLA uyumsuz vericiden kök hücre alan hastalarda immunkompetan alıcı hücrelerine bağlı olarak immunolojik graft rejeksiyonu gerçekleşebilir [21]. Alıcıdaki splenomegali, AKHN'de gelişen akut ve kronik GVHH hematolojik yeniden yapılanmada gecikmeye yol açabilen diğer sebeplerdir [56].

Tedavide rekombinant G-CSF ya da GM-CSF kullanımı ile graft fonksiyonları zayıf olan hastalarda periferik lökosit sayısında %50-60 düzelme sağlanabilir [56]. İkinci kez kök hücre infüzyonu yapılması da uygulanabilecek diğer bir tedavi yaklaşımıdır [56].

2.2.6 Primer Hastalığın Yinelemesi

Hastalık rekürrensi post-nakil mortalitenin önemli sebepleri arasında olup hem sebep olduğu kemik iliği baskılanmasına hem de uygulanan kurtarma tedavilerine bağlı ölümcül enfeksiyöz komplikasyonlara yol açabilmektedir.

Başarılı bir HKHN'de kemik iliğindeki hücrelerin %100 verici kaynaklı olması beklenir ve bu durum moleküler teknikler kullanılarak kimerizm analizi ile gösterilebilir [20]. Lösemi gibi malign hastalıklara bağlı HKHN yapılmış hastalarda daha malign hücreler saptanmadan moleküler düzeyde hastalık yinelemesi bu teknikle saptanabilir [20].

Nakil sonrası hastalık yinelemesi, nakil öncesi hastalık durumu ile ilişkilidir. İlk remisyonlarında nakle alınan hastalarda hastalık yinelemesi daha az olmaktadır [20].

Graft versus host hastalığı ile hastalık yinelemesi arasındaki ters ilişkinin tanımlanması ile bu durum varlığında verici T lenfosit infüzyonu (DLI) hastalık yinelemesinde hastalığı kontrol altına almak için kullanılmaktadır [20, 57]. Graft versus lösemi etkisi AKHN'nin OKHN'ye göre başta gelen avantajlarından biri olmakla beraber AKHN'de GVHH'nın önemli mortalite sebeplerinden biri olması nedeniyle klinik olarak bu hassas dengenin kurulması oldukça zor olmaktadır [20,57].

2.3 Hematopoietik Kök Hücre Nakli Yapılmış Hastalarda Yoğun Bakım Desteği

Hematopoietik kök hücre nakli tipik olarak hayatı tehdit eden hastalıklara uygulanmakla beraber, kök hücre nakline ait nakil ilişkili özgün mortalite ve morbiditelere bağlı hastaların bir kısmı yoğun bakım desteği gerektiren ciddi klinik tablolarla karşımıza gelebilmektedir [23]. Nakil işleminin prensiplerini ve bu süreçte karşılaşılabilecek komplikasyonları kavramak bu hasta grubundaki yoğun bakım desteğinde sağlanacak başarının temelini oluşturmaktadır [23].

Nakil sonrası dönemde prognoza etki eden en önemli risk faktörü altta yatan hastalıktır [23]. Hastalık yinelemesi dışarıda bırakıldığı zaman tanımlanan nakil ilişkili mortalite AKHN hastalarında %15 ile %40 arasında, OKHN hastalarında ise %5 ile %10 arasında değişmektedir [23]. Hasta yaşı, hazırlık rejiminin tipi, daha önceden verilen kemoterapiler, eşlik eden ko-morbiditeler mortaliteyi etkileyen diğer faktörler arasında sayılabilir [23]. Allojenik kök hücre naklinde HLA uyumsuzluğu varlığında GVHH ve graft rejeksiyonu ile birlikte artmış ek bir mortalite riski söz konusudur [23].

Nakil ilişkili komplikasyonlar arasında VOH, Akut solunumsal sıkıntı sendromunun (ASSS) eşlik ettiği enfeksiyöz ya da non-enfeksiyöz orjinli pulmoner komplikasyonlar, akut böbrek yetmezliği, iskemi veya kanama tarzı serebrovasküler olaylar (SVO), toksik ensefalopatiler ve ÇOYS bu grup hastalarda yoğun bakım desteğinin en fazla gerektiği komplikasyonlar olarak karşımıza çıkmaktadır. Hematopoietik kök hücre nakli yapılmış hastalardaki

yoğun bakım ihtiyacı bu konuda yayımlanan birçok çalışma incelendiğinde %5'den daha az olabileceği gibi %55'in üzerine de çıkabilmektedir [5-13].

Bu grup hastada yoğun bakıma kabul nedenleri incelendiğinde solunum sistemi ile ilişkili sebepler birinci sırada yer almaktadır [5-9]. Pnömoni ve sepsis ilişkili akut akciğer hasarı (AAH) ve ASSS en sık hipoksik solunum yetmezliği nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır [58]. Mukozite bağlı hava yolu obstrüksiyonu, pulmoner ödem, idiyopatik pnömoni sendromu, bronşiolitis obliterans, YAH, engraftman öncesi solunumsal sıkıntı sendromu (EÖSSS) solunum yetmezliği yapan diğer nedenlerdir [7,8,19,58]. Solunum yetmezliğinin ayırıcı tanısında mevcut klinik, mikrobiyolojik ve radyolojik sonuçların yetersiz kaldığı olgularda fiberoptik bronkoskopi ve açık akciğer biyopsisi yapılması gerekebilir. Bu invaziv işlemlere bağlı komplikasyonlar da hastaların yoğun bakım ünitesine nakli ile sonuçlanabilir [7,59,60]. Yoğun bakım ünitesine kabulde ya da yoğun bakım seyrinde solunum yetmezliği gelişmiş olan hastalarda İMV ihtiyacı ise %42 ile %88 arasında değişmektedir [3,5-8,10-12,61-64]. İnvaziv mekanik ventilasyon ilişkili mortalite ise birçok çalışmada %80'in üzerinde bildirilmiştir [3,5-8,10-12,61-64]. Kısa dönem mortalite oranlarının yanında Scales ve arkadaşlarının yaptığı toplum bazlı kohort analizinde bir yıllık mortalite %87 saptanmıştır [11].

Hemodinamik instabilite ise bu grup hastada hemoraji ya da mukozite sekonder oral alım azlığına ikincil hipovolemiye, kardiyak ritm bozukluklarına ya da septik şoka bağlı gelişebilir [19]. Gerek pre-engraftman derin nötropeniye

gerek de post-engraftman dönemde hücresel immun sistemdeki defektlere ikincil, artmış sepsis riski nedeniyle bir çok çalışmada septik şok, hemodinamik instabilitenin ve vazopressör kullanımı gerektiren şokun en sık nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır [3,7,10,13,19]. Hematopoietik kök hücre nakli yapılmış toplam 499 hastaya ait yoğun bakım seyirlerinin incelendiği 6 çalışma dikkate alındığında vazopressör ihtiyacının %47,3 olduğu görülmüştür [3,7,8,61-63].

Bu hasta grubuna ait yoğun bakım sürecinde pek çok hastada ÇOYS geliştiği görülmektedir [19]. Çoklu organ yetmezliği sendromu gelişimi %64 ile %94 arasında bildirmekle beraber, yoğun bakıma kabul esnasında ÇOYS varlığı da %22 ile %88 aralığı gibi yüksek bir oranda saptanmaktadır [13,61,64]. Çalışmalarda organ yetmezliği tanımları arasındaki farklılıklardan dolayı özgün organ yetmezlik oranlarını tam olarak saptamak güç olmakla beraber solunum yetmezliği en sık organ yetmezliği olarak karşımıza çıkmaktadır [19]. Böbrek yetmezliği insidansını %20-%73,7 arasında ve KC yetmezliğini de %20-%50 oranında belirten çalışmalar mevcuttur [3,7,9,11]. Şok ve diğer faktörlere bağlı gelişen böbrek yetmezliğinde renal replasman tedavisi (RRT) ihtiyacı, toplamda 829 HKHN alıcısının incelendiği üç çalışmada %14,2 olarak bulunmuştur [7,11,63].

Hematopoietik kök hücre nakli hastalarında yoğun bakım seyrinin incelendiği pek çok çalışmada hastane ya da yoğun bakım taburculuğu sonrası ilk 30 günlük mortalite olarak adlandırılan kısa dönem mortalite %54-96 arasında bulunmuştur [5-8,10,12,13,61-65]. Uzun dönem mortalite olarak 6 ay ya da bir

yıllık mortaliteyi araştıran 6 çalışmada ise bu oran %67-96 arasında saptanmıştır [6,8,11,63-65]. Çalışmalar 1995 yılı temel alınarak öncesi ve sonrası olarak iki gruba ayrıldığında ise toplam mortalitede zaman içerisinde bir iyileşme dikkati çekmektedir [19]. Bu durum, ilk çalışmalarda bildirilen yüksek mortalite oranlarına bağlı hekimlerin hasta seçiminde değişen eğilimlerine bağlı olabilir. Bunun dışında, büyüme faktörlerinin kullanımı sonucunda nötropeni süresinin kısalması, kök hücre kaynağı olarak PKKHN'nin daha sık kullanılması YAH ve EÖSSS'de kortikosteroidlerin kullanımı sonuçların daha iyi olmasına yol açmıştır. Solunum yetmezliği durumlarında non-invaziv mekanik ventilasyonun (NİMV) daha erken uygulanmaya başlanması, AAH/ASSS'de akciğer koruyucu stratejilerin geliştirilmesi ve ciddi sepsis ile septik şokta erken hedefe yönelik tedavi yaklaşımı gibi nakil teknikleri ve yoğun bakım destek tedavilerinde sağlanan gelişmeler de sonuçların bir miktar iyileşmesine yol açmıştır [19].

Yoğun bakım mortalitesini etkileyen prognostik faktörler araştırıldığında ise AKHN hastalarında mortalite OKHN'e göre daha yüksek bulunmuştur [6-8,10,11,13,19,62,65]. Graft versus host hastalığı kötü prognozla ilişkili bulunurken kök hücre kaynağı açısından belirgin bir farklılık saptanmamıştır [3,61,63]. Yoğun bakıma kabul sebepleri incelendiğinde ise pnömoni, gram negatif enfeksiyon, gastrointestinal kanama varlığı artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur [3,13,62]. Yoğun bakıma kabul zamanı açısından bazı çalışmalarda nakil sonrası erken dönem kabul yüksek mortalite ile ilişkili bulunurken bazı çalışmalarda tam tersi sonuç saptanmıştır [3,19,63]. İnvaziv mekanik ventilasyon

gerektiren solunum yetmezliği, hemodiyaliz (HD) desteği, sepsis varlığı artmış mortalite ile ilişkili bulunmuş olup, ÇOYS varlığında ise mortalite %100 olarak bildirilmiştir [3,7,8,11-13,62,63].

Bu grup hastaların yoğun bakım ilişkili mortaliteleri ve ilişkili prognostik faktörleri iyi tanımlanmış olmakla beraber hasta bazında yoğun bakıma kabul sırasında prognozu öngörmek çok da kolay olmamaktadır. Bu amaçla kullanılan Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II, Mortality Prediction Model (MPM) II prognostik skorlama modelleri HKHN hastaları içinde kullanılmış olup, yoğun bakım seyri sonucunda ölen hastalarda her ne kadar yüksek bulunmuş olsa bile gerçek mortaliteyi hesaplamada yetersiz kalmışlardır [3,5,7,10,13,61,64].

Yoğun bakım uzmanları ile hematoloji ve onkoloji uzmanları klinik kötüleşmenin saptandığı hastalarda yoğun bakıma kabul kararı ve bunun zamanlaması konusunda anlaşmazlığa düşebilmektedir. Bunun başlıca nedenleri; HKHN alıcılarının yoğun bakım prognozlarını önceden belirlemede mevcut prognostik belirleyicilerin yetersiz olması, yapılan çalışmalar ışığında kısa ve uzun dönem mortalite sonuçlarının kötü olması, MV ve RRT gibi yoğun bakım destek tedavilerinin yüksek mortalite ile ilişkisinin iyi bilinmesidir [19]. Ülkemizde bir çok merkezde yoğun bakım kaynaklarının kısıtlı olduğu düşünülürse yoğun bakıma hasta kabulünde triyajın (ayıklama) ne kadar önemli olduğu ortaya çıkacaktır [19]. Bu noktada yoğun bakımdan göreceği faydaya göre çok iyi hasta ve çok kötü hasta sınıflanması yapmak hekimlere yardımcı olabilir

[19,24]. Hastanın HKHN sonrası pre-engraftman fazında olması, hastalık yinelemesinin olmaması, yineleme durumunda tedavi seçeneği olan bir hastalığa sahip olması, klinik kötüleşmeden önceki performans durumu ve hastanın yoğun bakım desteğini kabul etmesi gibi faktörler bu sınıflamada belirleyici olacak temel noktalardır [18,19,34].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, geriye dönük bir klinik çalışma olarak tasarlanmış olup, GÜTF Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. Çalışma Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi esaslarına uyularak yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların verileri dosyalardan veya elektronik veri tabanlarından geriye dönük olarak incelenmiştir. Herhangi bir mali destek alınmamıştır.

3.1 Hastalar

Çalışmaya erişkin yaş grubunda daha önceden HKHN yapılmış olup 01.01.2007 - 31.12.2010 tarihleri arasında GÜTF İÇYB'de takip edilmiş olan hastalar dâhil edilmiştir. Aynı hastaya ait birden fazla yoğun bakım kabulü saptanması halinde ilk yatışı çalışmaya alınmıştır. Yoğun bakım ünitesine kabulden sonraki ilk 24 saat içinde ölen hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

3.2 Verilerin toplanması

Hastalara ait yaş, cinsiyet gibi demografik bilgiler, eşlik eden kronik hastalık ile altta yatan hematolojik hastalık, tanı tarihi, nakil tarihi, nakil esnasında hastalık durumu, nakil tipi, kök hücre kaynağı, AKHN'de HLA uygunluğu, nakil hazırlık rejimi, nakil sonrası hastalık durumu, engraftman gelişip gelişmediği ve engraftmanın nakilin kaçıncı gününde geliştiği, birden fazla nakil yapılıp yapılmadığı, nakil sonrası erken ve geç dönemde gelişmiş komplikasyonlar, nakile alınmadan önce ve nakil esnasında gelişen enfeksiyonlar, kanıtlanmış enfeksiyon varlığında mikrobiyolojik tetkikler ya da görüntüleme yöntemleri ile

spesifik olarak tanımlanabilen mikroorganizmalar, kullanılan antibiyotikler, GVHH varlığında mezenkimal kök hücre infüzyonu ve hastalık yinelemesi durumunda ek kemoterapi ya da DLI alıp almadığı gibi nakil ilişkili karakteristik bilgiler hastane, kemik iliği nakil ünitesi ve yoğun bakım ünitesinin elektronik veri tabanından elde edilmiştir.

Çalışma süresince GÜTF Erişkin Kemik İliği Nakil Ünitesi (KİNÜ)'nde toplam kaç hastaya HKHN yapıldığı ünitenin veri tabanından tespit edilmiştir.

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Yoğun bakım Ünitesine ait veri tabanından ve arşivden hastalara ait doktor anemnez, hemşire gözlem, laboratuar sonuç formu ile hastane bilgisayar sistemine kayıtlı epikriz formu incelenerek hastaların YBÜ'ye kabul nedenleri, kabul esnasında solunum sayısı (SS), nabız (Nb), vücut ısısı (VI) ve ortalama arteriyel kan basıncı (OKB) gibi vital bulguları, APACHE II ve SOFA skorları, YBÜ'ye giriş ve çıkışta bakılan tam kan sayımı, arteriyel ve venöz kan gazı, KC ve böbrek fonksiyon testleri, CRP, hsCRP, prokalsitonin ve sedimantasyon hızı gibi laboratuar değerleri, YBÜ'de kabulde vazopressör desteği alıp almadıkları ve YBÜ'deki izlemde vazopressör desteğinin başlanıp başlanmadığı, solunum yetmezliği varlığında sebepleri ve MV desteği uygulanıp uygulanmadığı, MV desteği uygulanması halinde tipi ve süresi, entübasyon gerekliliği, ekstübasyon gerçekleştirilip gerçekleştirilmediği, ekstübasyon sonrası re-entübasyon durumu, santral venöz basınç takibi (SVB), invaziv arteriyel kan basıncı takibi ya da PiCCO kateteri ile kardiyak debi ölçümü yapılıp yapılmadığı, YBÜ'ye kabulde saptanan

enfeksiyonlar ve kanıtlanmış enfeksiyon varlığında mikrobiyolojik veriler ya da görüntüleme yöntemleri ile şüphelenilen enfeksiyonlar ve olası mikroorganizmalar, YBÜ'ne kabulden 48 saat sonra gelişen enfeksiyonlar ve bu enfeksiyonlara sebep olabilecek ajanların mikrobiyolojik veriler ya da görüntüleme yöntemleri ile olası tanıları, YBÜ'de izlem sırasında yapılan ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), elektroensefalografi (EEG), ekokardiyografi (EKO) gibi görüntüleme yöntemleri ve lomber ponksiyon (LP), fiberoptik bronskoskopi, torasentez gibi yarı invaziv ek tetkikler, YBÜ izleminde gelişen komplikasyonlar, böbrek yetmezliği durumunda RRT gerekliliği ve uygulanma yöntemi (hemodiyaliz ya da SRRT), YBÜ izleminde eritrosit süspansiyonu (ES), trombosit süspansiyonu (TS), taze donmuş plazma (TDP) ve albumin gibi yapılan kan ürünü replasmanları, koloni stimüle edici faktörlerin (G-CSF ve GM-CSF) uygulanması, enteral ya da parenteral beslenme desteğinin verilip verilmediği ve YBÜ izleminde ölen hastaların ölüm sebepleri hazırlanan çalışma formuna kaydedildi.

Enfeksiyon varlığında kanıtlanmış mikrobiyolojik ajan ya da klinik ve görüntüleme yöntemleri ile saptanabilen olası mikroorganizmalar, bakteri, mantar, virus ve PC olarak gruplandırıldı.

İnvaziv mekanik ventilasyon; endotrakeal tüp konularak 24 saat ve daha uzun süre uygulanan pozitif basınçlı ventilasyon, NİMV ise 4 saat ve daha uzun süre maske ile uygulanan pozitif basınçlı ventilasyon olarak kabul edildi. Mekanik

ventilasyon ise İMV ya da NİMV'dan herhangi biri ya da her ikisinin uygulanması olarak kabul edildi.

Septik şok, kanıtlanmış sepsis varlığında dopamin, dobutamin, adrenalin ya da noradrenalin gibi vazopressör ve inotropik ilaçların belli bir süre ve belli bir dozun üzerinde kullanılması olarak kabul edildi.

Yoğun bakım ünitesinde gelişen organ yetmezlikleri SOFA skoru, RIFLE sınıflaması, parsiyel oksijen basıncının oksijen fraksiyonuna oranı (pO2/fiO2) ve Glasgow Koma Skalası kullanılarak belirlendi [66]. Çoklu organ yetmezlik sendromu ise tanımlanan organ yetmezliklerinden en az iki tanesinin aynı anda tespit edilmesi olarak kabul edildi.

Tüm hastaların YBÜ'ne kabul nedenleri, MV gerektiren hastalarda solunum yetmezliğinin sebepleri ve ölen hastaların ölüm nedenleri, YBÜ'de hastayı takip eden doktor tarafından rapor edilen sebepler temel alınarak sınıflandırıldı.

Yoğun bakım ünitesinde izleminden sonra tekrar KİNÜ'ne veya servislere devredilen hastaların takiplerinin neticesi hastane veri tabanına kayıtlı izlem ve epikriz formlarından bulundu.

Yoğun bakım ünitesinden ya da devir edildikleri servisten taburcu olan hastaların akıbetleri ise yine hastane veri tabanından veya KİNÜ kayıtlarından bulunmaya çalışıldı.

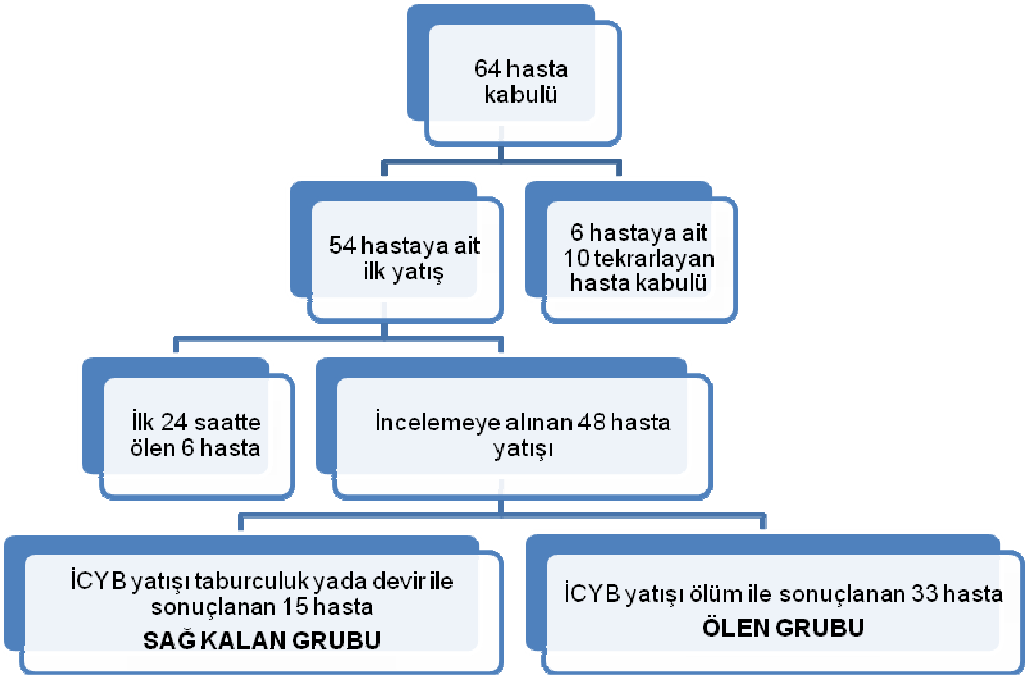
Çalışmaya dâhil edilen 48 hastanın yoğun bakım yatışı taburculuk ya da başka bir servise devir ile sonuçlananlar sağ kalan hasta grubuna, ölüm ile sonuçlananlar ise ölen hasta grubuna dâhil edildi. İleri istatistiksel inceleme ve analizler bu iki grup temel alınarak yapıldı.

3.3 Verilerin Analizi ve İstatistiksel Yöntem

Çalışmadan elde edilen verilerin değerlendirilmesi ve tabloların oluşturulması amacıyla SPSS (Statistical Package for Social Sciences) sürüm 16 kullanılmıştır. Ölçümle elde edilen sürekli değişkenlerin (nicel değişkenler) sunumu için, normal dağılıma uyan değişkenler ortalama ve standart sapma, normal dağılmayan değişkenler için ise ortanca ile birlikte minimum, maksimum veya çeyrekler arası genişlik değerleri verilmiştir. Kategorik değişkenlerin (nitel değişkenler) sunumu için ise frekans ve yüzde değerler kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde Chi-Square (X^2) testi ve gerekli olduğu durumlarda Fisher exact test kullanıldı. Parametrik test koşullarının sağlanmadığı değişkenlerde bağımsız iki grubun karşılaştırılması amacıyla Mann-Whitney U testi, tekrarlı ölçümlerin olduğu değişkenlerde ise tekrarlı ölçümlerde tek yönlü varyans analizi testi kullanılmıştır. Hasta grupları arasında tek değişkenli analizlerle sonucu etkileyebilecek olası değişkenler saptandıktan sonra lojistik regresyon analizi ile bağımsız belirleyiciler saptanmaya çalışılmıştır. Bütün istatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmanın yapıldığı 01.01.2007 - 31.12.2010 tarihleri arasında GÜTF İÇYB'ye HKHN yapılmış toplam 64 hasta kabulü tespit edildi. Birden fazla yoğun bakım kabulü bulunan 6 hastanın ilk yatışları incelemeye alınarak toplamda 54 hasta kaydı incelendi. İlk 24 saat içinde ölen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dâhil edilen 48 hastanın yoğun bakım yatışı taburculuk ya da başka bir servise devir ile sonuçlananlar sağ kalan grubuna, ölüm ile sonuçlananlar ölen grubuna dâhil edildi. İleri istatistiksel inceleme ve analizler bu iki grup temel alınarak yapıldı. Çalışmaya başlangıçta alınan tüm hastalar ile istatistiksel analiz yapılan hastaların akış şeması Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Hasta akış şeması

Çalışma süresince GÜTF Erişkin KİNÜ'de 156'sı OKHN, 156'sı AKHN olmak üzere toplam 312 hastaya HKHN yapıldığı tespit edildi (Ortalama 78 hasta/yıl).

Çalışmaya alınan hastaların 19'u (%39,6) kadın, 29'u (%29) erkek idi. Hastaların yaş ortalaması 38±12 (18-67) idi.

Altta yatan hematolojik hastalığa göre; alıcıların 10'unda (%20,8) AML, 10'unda (%20,8) ALL, 8'inde (%16,7) Hodgkin dışı lenfoma (NHL), 5'inde (%10,4) Hodgkin lenfoma (HL), 4'ünde (%8,3) MM, 4'ünde (%8,3) KML, 3'ünde (%6,2) MDS, 1'inde (%2,1) KLL, 1'inde (%2,1) polisitemia vera, 1'inde (%2,1) aplastik anemi ve 1'inde (%2,1) granülositik sarkom vardı.

Toplam 7 hastaya OKHN (%14,6), 41 hastaya AKHN (%85,4) yapılmıştı. Allojenik KHN yapılan 41 hastanın 4'üne daha önce OKHN yapıldığı, bir hastaya da 2. kez AKHN yapıldığı tespit edildi. Allojenik KHN yapılmış olan hastaların 4'üne (%8,3) HLA uyumsuz vericiden nakil yapılmıştı.

Hazırlama rejimi olarak 37 hastada myeloablatif (%77,1), 11 hastada non-myeloablatif (%22,9) rejim kullanılmıştı. Myeloablatif rejim kullanılan hasta grubundan 11 hastaya TVI uygulanmıştı. Hematopoietik kök hücre nakli öncesinde yapılan hastalık değerlendirilmesinde 13 hasta tam yanıt sonrası (%27,1), 10 hasta kısmi yanıt sonrası (%20,8), 3 hasta stabil hastalık evresinde (%6,2), 10 hasta relaps sonrası (%20,8) ve 12 hasta ilerleyici hastalık evresinde (%25,0) nakile alınmıştı. Hematolojik hastalık tanısı ile HKHN'e kadar geçen

süre ortalama 790±972 (37-4290) gün olarak hesaplandı. Demografik özellikler, altta yatan hematolojik hastalık, HKHN şekli, HKHN hazırlık rejimi, HLA uygunluğu, nakil öncesi hastalık durumları daha önce tanımlanan iki grup arasında karşılaştırıldığı zaman istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05) (Tablo 1).

Tablo 1. Çalışmaya dâhil edilen HKHN hastalarının demografik özellikleri ve nakil bilgileri

	YBÜ sonucu		
	Sağ kalan n=15	**Ölen n=33**	**p değeri**
Hasta cinsiyeti			
Erkek (%)	9 (60,0)*	20 (60,6)	0,96
Kadın (%)	6 (40,0)	13 (39,4)	
Hasta yaşı	40 ± 12	38 ± 13	0,617
Primer hematolojik hastalık			
Aplastik anemi (%)	-	1 (3)	0,63
AML (%)	5 (33,3)	5 (15,2)	
ALL (%)	1 (6,7)	9 (27,3)	
KML (%)	1 (6,7)	3 (9,1)	
KLL (%)	-	1 (3)	
NHL (%)	4 (26,7)	4 (12,1)	
HL (%)	1 (6,7)	4 (12,1)	
MM (%)	2 (13,3)	2 (6,1)	
MDS (%)	1 (6,7)	2 (6,1)	
Polisitemia vera (%)	-	1 (3,0)	
Granülositik sarkom (%)	-	1 (3,0)	

HKHN şekli			
Otolog (%)	4 (26,7)	3 (9,1)	0,183
Allojenik (%)	11 (73,3)	30 (90,9)	
HLA uygunluğu			
Uyumlu (%)	11 (100)	26 (86,7)	0,559
Uyumsuz (%)	-	4 (13,3)	
Akraba	-	2 (50)	
Akraba dışı	-	2(50)	
Hazırlama rejimi			
Myeloablatif (%)	11 (73,3)	26 (78,8)	0,720
TVI var (%)	1 (9,1)	10 (38,5)	
TVI yok (%)	10 (90,9)	16 (61,5)	
Non-myeloablatif (%)	4 (26,7)	7 (21,2)	
HKHN öncesi hastalık durumu			
Tam yanıt (%)	5 (33,3)	8 (24,2)	0,091
Kısmi yanıt (%)	4 (26,7)	6 (18,2)	
Stabil hastalık (%)	3 (20,0)	-	
Hastalık yinelemesi (%)	2 (13,3)	8 (24,2)	
İlerleyici hastalık (%)	1 (6,7)	11 (33,3)	

*Sütun yüzdesi

Yoğun bakım ünitesine kabul esnasında 48 hastanın 44'ünde (%91,7) engraftman mevcutken, 4'ünde (%8,3) engraftman gerçekleşmemişti. Engraftman gelişmiş olan hastaların ortalama engraftman süresi 17,5±5 (9-28) gün olarak hesaplandı. Engraftman gerçekleşen 44 hastanın ileri dönem takiplerinde 3 hastada (% 6,2) geç engraftman yetmezliği geliştiği tespit edildi. Graft versus

host hastalığı nedeniyle 2 hastaya (%4,2) mezankimal kök hücre nakli uygulandığı saptandı.

Nakil öncesinde kanıtlanmış enfeksiyon varlığı ve bu durumunda üretilebilen mikroorganizmaların alt grupları ile kullanılan antibiyotikler açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Nakil esnasında gelişen enfeksiyon durumu ve bu durumda üretilebilen mikroorganizmaların alt grupları ile kullanılan antibiyotikler açısından iki grup arasında yine istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Nakil sonrası YBÜ'ye kabul esnasında hastalık seyri açısından iki grup karşılaştırıldığı zaman istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (Tablo 2). Ölen grupta hastalığı yinelemiş hasta sayısı anlamlı olarak yüksekti ($p=0,037$).

Nakil sonrası hastalığı yineleyen hastaların ek kemoterapi alıp almadıkları karşılaştırıldığı zaman iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,472$). Hastalık yinelemesi nedeniyle toplam 6 (%12,5) hastaya DLI uygulandığı tespit edildi.

Tablo 2. Sağ kalan ve ölen HKHN hastalarının YBÜ'ye kabulü esnasında altta yatan hastalıklarının değerlendirilmesi

	YBÜ sonucu		
	Sağ kalan n=15	**Ölen n=33**	**p değeri**
YBÜ'ye kabul esnasında hastalık değerlendirilmesi			
Hastalık değerlendirmesi yapılmamış grup (%)*	-	9 (100)	
Tam yanıt (%)*	11 (45,8)	13 (54,2)	**0,037**
Relaps (%)*	4 (26,7)	11 (73,3)	

*satır yüzdesi

Nakil sonrası gelişen komplikasyonlar açısından iki grup karşılaştırıldığı zaman VOH gelişimi ölen hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı olarak fazla bulundu (p=0,002). Sağ kalan grupta pre-engraftman dönemine ait VOH gelişimine rastlanmadı (Tablo 3).

Tablo 3. Sağ kalan ve ölen HKHN hastalarının nakil sonrası gelişen komplikasyonları

	YBÜ sonucu		
	Sağ kalan n=15	**Ölen n=33**	**p değeri**
HKHN sonrası gelişen komplikasyonlar (%)			
VOH	-	14 (42,4)	**,002**
GVHH	11 (73,3)	17 (51,5)	,155
KC GVHH	7 (46,7)	5 (15,2)	0,121
Cilt GVHH	7 (46,7)	11 (33,3)	1,0
GİS GVHH	6 (40,0)	14 (42,4)	0,2
YAH	1 (6,7)	-	
Trombotik mikroanjiyopati	-	1 (3,0)	
CsA toksisitesi	1 (6,7)	2 (6,1)	1,0
Epileptik nöbet	-	1 (3,0)	
Akut böbrek yetmezliği (ABY)	2 (13,3)	9 (27,3)	0,462

Altta yatan kronik hastalıklar açısından bakıldığında 5'inde (%10,4) DM, 5'inde (%10,4) tiroid hastalığı, 4'ünde (%8,3) KBH, 4'ünde (%8,3) kronik viral hepatit, 1'inde (%2,1) HT, 1'inde (%2,1) ASKH, 1'inde (%2,1) kalp ritim bozukluğu, 1'inde (%2,1) kompanse kalp yetmezliği, 1'inde (%2,1) KOAH, 1'inde (%2,1) geçirilmiş AC cerrahisi, 1'inde (%2,1) Çölyak hastalığı mevcuttu. Altta yatan hastalıklar iki grupta benzerdi (p>0,05).

Hastaların YBÜ'ye kabul nedenleri incelendiğinde yatış nedeni 19'unda (%39,6) septik şok, 41'inde (%85,4) solunum yetmezliği, 6'sında (%12,5) ABY, 2'sinde (%4,2) GİS kanama, 17'sinde (%35,4) sepsis, 3'ünde (%6,2) epileptik

nöbet, 3'ünde (%6,2) KC yetmezliği, 5'inde (%10,4) bilinç durumu değişikliği ve 2'sinde (%4,2) ise arrest sonrası izlemdi. Septik şok, ölen hasta grubunda anlamlı olarak fazla bulundu. Sağ kalan grupta %13,3 hastanın kabul nedeni septik şok iken, bu oran ölen hasta grubunda % 51,5 idi (p=0,012) (Tablo 4). Her iki grupta solunum yetmezliği en sık kabul nedeni olarak gözlendi (sırasıyla %86,7, %84,8).

Tablo 4. Sağ kalan ve ölen HKHN hastalarının YBÜ'ye kabul nedenlerinin karşılaştırılması

	YBÜ sonucu		
	Sağ kalan n=15	**Ölen n=33**	**p değeri**
YBÜ kabul nedenleri (%)			
Septik şok	2(13,3)	17(51,5)	**,012**
Solunum yetmezliği	13(86,7)	28(84,8)	1,0
ABY	-	6(18,2)	,157
GİS kanama	-	2(6,1)	1,0
Sepsis	7(46,7)	10(30,3)	,272
Epileptik nöbet	1(6,7)	2(6,1)	1
KC yetmezliği	-	3(9,1)	,542
Bilinç durum değişikliği	-	5(15,2)	,167
Arrest sonrası izlem	-	3(9,1)	0,542

Hastaların hesaplanan APACHE II skorları, kabul ve çıkış SOFA skorları, kabul ve çıkışta organ yetmezlik sayıları karşılaştırıldığı zaman iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p<0,001) (Tablo 5).

Tablo 5. Sağ kalan ve ölen HKHN hastalarının APACHE II, Yatış SOFA ve Çıkış SOFA skorlarının karşılaştırılması

	YBÜ sonucu		
	Sağ kalan n=15	**Ölen n=33**	**p değeri**
APACHE II skoru			
Ortanca (min-maks)	18(8-25)	28(13-45)	**<0,001**
Yatış SOFA skoru			
Ortanca (min-maks)	7(4-11)	12(3-21)	**<0,001**
Yatış organ yetmezlik sayısı			
Ortanca (min-maks)	1(0-3)	3(0-5)	**0,001**
Çıkış SOFA skoru			
Ortanca (min-maks)	5(2-9)	19(13-22)	**<0,001**
Çıkış organ yetmezlik sayısı			
Ortanca (min-maks)	1(0-2)	4(2-6)	**<0,001**

Hastaların nakil yapıldıktan sonra YBÜ'ye kabul edildikleri zamana kadar geçen süreyi ilk 100 gün içerisindeki yatış ve 100 günden sonraki yatış olarak incelendiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,06) (Tablo 6).

Tablo 6. Sağ kalan ve ölen HKHN hastalarının nakil ile YBÜ'ye kabulü arasında geçen sürenin ilk 100 gün ve sonrası olarak karşılaştırılması

	YBÜ sonucu		
	Sağ kalan n=15	**Ölen n=33**	**p değeri**
HKHN ile YBÜ yatış arasında geçen süre (%)			
İlk 100 gün içinde yatan hasta	3(20)	16(48,5)	0,061
100 günden sonra yatan hasta	12(80)	17(51,5)	

Vital bulgular açısından iki grup karşılaştırıldığı zaman Nb, VI, OKB ve SS açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Ölen grubunda YBÜ'ye kabul esnasındaki bakılan Nb sağ kalanlara göre daha yüksek, VI daha düşük, SS daha yüksek ve OKB daha düşük bulundu (Tablo 7).

Tablo 7. Sağ kalan ve ölen HKHN hastalarının YBÜ'ye kabulü esnasında tespit edilen vital bulgularının karşılaştırılması

	YBÜ sonucu		
	Sağ kalan n=15	**Ölen n=33**	**p değeri**
Yatış Nb (... /dk)			
ortanca (minimum-maksimum)	104 (74-127)	126 (184-76)	**0,002**
yatış SS (... /dk)			
ortanca (minimum-maksimum)	24 (20-59)	32 (18-58)	**0,017**
yatış VI (.., ºC)			
Ortanca (minimum-maksimum)	36,7(36,0-38)	36,0 (36,0-38,8)	**0,015**
Yatış OKB (... mmHg)			
ortalama±SD	81±15	69±17	**0,024**

Yoğun bakım ünitesinde vazopressör ihtiyacı açısından iki grup karşılaştırıldığı zaman istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$). Vazopressör başlanarak gelmiş olması açısından ise iki grup arasında farklılık yoktu ($p=0,233$) (Tablo 8).

Tablo 8. Sağ kalan ve ölen HKHN hastalarının vazopressör ihtiyaçlarının karşılaştırılması

	YBÜ sonucu		
	Sağ kalan n=15	**Ölen n=33**	**p değeri**
YBÜ'de vazopressör kullanımı	3 (20,0)	30 (90,9)	**p<0,001**
dopamin	3 (20,0)	30 (90,9)	**p<0,001**
adrenalin	1 (6,7)	29 (87,9)	**0,017**
dobutamin	-	8 (24,2)	0,560
Kabulünde vazopressör kullanımı	3(20,0)	15 (45,0)	0,233

Gruplar MV ihtiyacı, MV türü (İMV ya da NİMV), MV uygulanma sebepleri ve MV uygulama süreleri açısından karşılaştırıldığında ölen hasta grubunda MV ihtiyacının ve İMV uygulanma oranının istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı (p<0,001). Mekanik ventilasyon uygulanma sebepleri incelendiğinde ise septik şok sebebiyle uygulanan MV oranı ölen hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (p=0,039). Mekanik ventilasyon uygulama süreleri açısından ise iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,119) (Tablo 9).

Tablo 9. Sağ kalan ve ölen HKHN hastalarının MV ihtiyaçları ve nedenlerinin karşılaştırılması

	YBÜ sonucu		
	Sağ kalan n=15	**Ölen n=33**	**p değeri**
MV ihtiyacı	10(66,7)	31(93,9)	**p<0,001**
İMV	5(33,3)	31(93,9)	**p<0,001**
NİMV	8(53,3)	15(45,5)	0,142
MV sebepleri			
Pnömoni	7(46,7)	21(63,6)	1,0
AAH/ASSS	6(40,0)	14(42,4)	0,484
Septik şok	-	11(33,3)	**0,039**
YAH	1(6,7)	-	0,244
Santral solunum depresyonu	-	3(9,1)	0,564
Kardiyopulmoner arrest	-	3(9,1)	0,564
Solunum yolu tıkacı/obstrüksiyonu	-	1(3,0)	1,0
Hipoksik ya da hiperkapnik solunum yetmezliği	6(40)	16(48,5)	0,727
Yüklenme	2(13,3)	-	0,055
MV süresi (saat)	96±80,4	173,2±182,5	0,119

Hastaların entübe takip edilip edilmediği, entübe hastalarda ekstübasyon ve trakeostomi açılma oranları, santral venöz basınç (SVB), invaziv arteriyel kan basıncı takibi ve kardiyak output ölçümü için PiCCO takibinin yapılıp yapılmadığı iki grup arasında karşılaştırıldı. Ölen hasta grubunda entübe olarak takip edilen hasta sayısı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek ($p<0,001$),

ekstübasyon oranları istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük (p=0,001), SVB ve invaziv arteriyel kan basıncı takip oranları istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı (p<0,001). Sağ kalan hasta grubunda entübe edilerek İMV uygulanan 5 hastanın tamamı takibinde ekstübe edilirken, ölen grupta entübe takip edilen 31 hastanın sadece 5'i ekstübe edilebildi (Tablo 10). Reentübasyon oranları açısından ise iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=1,0).

Tablo 10. Sağ kalan ve ölen HKHN hastalarının entübasyon, ekstübasyon, trakeostomi, SVB, PiCCO ve invaziv arteriyel kan basıncı takibi açısından karşılaştırılması

	YBÜ sonucu		
	Sağ kalan n=15	**Ölen n=33**	**p değeri**
Entübe takip edilen hasta sayısı	5 (33,3)	31 (93,9)	**p<0,001**
Ekstübe edilen hasta sayısı	5 (33,3)	5 (15,2)	**0,001**
Trakeostomi açılan hasta sayısı	-	2 (6,1)	1,0
SVB	4 (26,7)	31 (93,9)	**p<0,001**
PiCCO	-	2 (6,1)	1,0
İnvaziv arteriyel kan basıncı takibi	2 (13,3)	31 (93,9)	**p<0,001**

Yoğun bakım ünitesine kabulde bakılan laboratuar parametreleri iki grup arasında karşılaştırıldığı zaman Hb, Htc, BK, PMNL, Plt, BUN, Kre, T.Bil, D.Bil, albumin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p<0,05) (Tablo 11).

Tablo 11. Sağ kalan ve ölen HKHN hastalarının YBÜ'ye kabul laboratuar parametrelerinin karşılaştırılması

	YBÜ sonucu		
	Sağ kalan n=15	**Ölen n=33**	**p değeri**
Giriş laboratuar değerleri*			
Hb	8,74 (8,24-10,9)	8,00 (7,45-9,22)	**0,042**
Htc	25,90 (24,4-34,3)	23,20 (22,10-26,0)	**0,034**
BK	7290 (3550-11300)	871 (108-5000)	**0,010**
PMNL	6010 (540-9480)	691 (31-3800)	**0,030**
Plt	52800 (35500-87000)	31400 (15300-4200)	**0,015**
BUN	17 (12-31)	27(20-49)	**0,012**
Kre	0,78 (0,69-0,94)	1,20 (0,93-2,0)	**0,002**
Na	137(132-140)	138 (133-142)	0,397
K	3,8 (3,5-42)	3,6 (3,2-4,2)	0,397
Ca	7,5 (7,5-8,2)	7,7 (7,3-8,2)	0,947
PO4	2,9 (2,7-3,8)	2,9 (2,3-4,5)	0,938
AST	37 (14-142)	39 (16-91)	0,824
ALT	35 (12-118)	22 (10-44)	0,285
T.bil	0,77 (0,35-2,3)	2,44 (1,08-6,27)	**0,014**
D.bil	0,40 (0,24-1,13)	1,44 (0,73-5,35)	**0,005**
LDH	246 (166-601)	383 (253-718)	0,312
ALP	132 (66-243)	96 (64-199)	0,443
GGT	92 (37-290)	78 (41-194)	0,871
Albumin	2,9 (2,5-3,6)	2,7 (2,4-2,9)	**0,050**
Ürik asit (ÜA)	3,0 (2,8-3,7)	3,7 (2,4-5,2)	0,511
KŞ	101 (80-185)	119 (91-163)	0,404

CRP	162 (131-208)	189 (99-394)	0,562
hsCRP	19,93 (3-29)	30,00 (25,8-30)	0,130
prokalsitonin	1,72 (0,75-12,73)	7,10 (1,65-14,64)	0,351
sedim	45 (32-70)	85 (30-100)	0,251
pH	7,40 (7,37-7,45)	7,36 (7,28-7,44)	0,149
pO2	55,2 (49,9-74,5)	76,4 (58,4-93,6)	0,185
pCO2	30,6 (28,2-35,7)	33,0 (27,2-37,1)	0,328
HCO3	19,0 (17,5-22,2)	18,8 (15,6-22,0)	0,650
SpO2	88,7 (83,6-96,6)	95,1 (87,2-97,4)	0,170
pO2/fiO2	122,5 (91-248)	135,0 (65,8-231)	0,981
SvO2	76,0 (76-76)	63,1 (61,5-72,3)	0,400

* Median (çeyrekler arası genişlik)

Yoğun bakım ünitesinden çıkışta bakılan laboratuvar parametreleri iki grup arasında karşılaştırıldığı zaman Hb, Htc, Plt, BUN, Kre, Na, Ca, PO4, AST, T.Bil, D.Bil, LDH, albumin, ÜA, CRP, hsCRP, prokalsitonin, HCO3, SpO2, pO2/fiO2 oranı ve pH değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$) (Tablo 12).

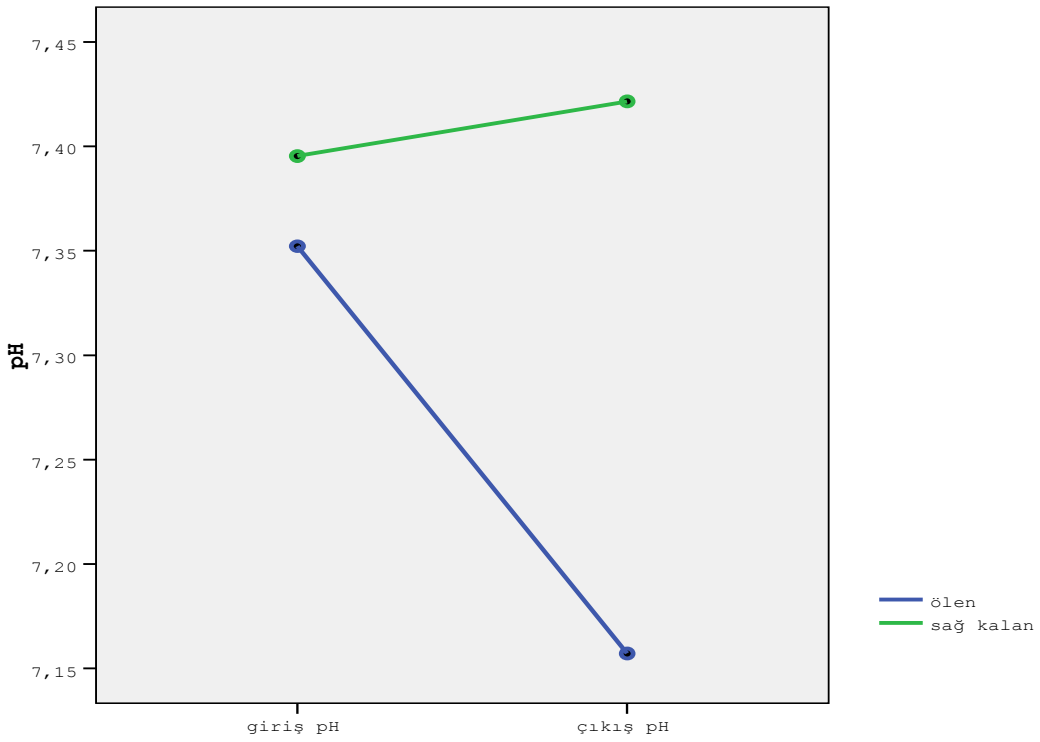
Tablo 12. Sağ kalan ve ölen HKHN hastalarının YBÜ çıkış laboratuar parametrelerinin karşılaştırılması

	YBÜ sonucu		
	Sağ kalan* n=15	**Ölen* n=33**	**p değeri**
Çıkış laboratuar değerleri*			
Hb	9,50 (7,34-10,5)	7,00 (6,23-8,66)	**0,012**
Htc	26,70 (21,3-30,0)	20,60 (18,0-24,7)	**0,008**
BK	4700 (3410-8110)	2240 (100-9850)	0,111
PMNL	3700 (2480-5400)	1420 (24-6770)	0,146
Plt	33000 (22800-71700)	30100 (12200-52100)	0,308
BUN	20,0 (14-28)	68,0 (44-96)	**<0,001**
Kre	0,66 (0,57-0,87)	2,00 (1,4-3,23)	**<0,001**
Na	134 (130-143)	140 (136-147)	**0,031**
K	4,0 (3,4-4,6)	4,2 (3,4-5,7)	0,348
Ca	8,0 (7,7-8,4)	7,3 (6,8-7,8)	**<0,001**
PO4	2,4 (2,2-3,2)	5,7 (3,9-7,5)	**<0,001**
AST	17 (12-49)	99 (26-219)	**0,009**
ALT	21 (9-58)	19 (11-61)	0,738
T.bil	0,67 (0,39-1,59)	2,31 (1,2-5,31)	**0,008**
D.bil	0,36 (0,29-0,9)	2,00 (0,99-4,32)	**0,001**
LDH	256 (177-521)	704 (429-1389)	**0,002**
ALP	94 (66-336)	106 (72-209)	0,990
GGT	86 (36-249)	92 (52-118)	0,941
albumin	2,8 (2,6-3,4)	2,2 (1,8-2,6)	**<0,001**
ÜA	2,8 (1,9-3,6)	6,7 (5,0-8,5)	**<0,001**
KŞ	132 (92-187)	145 (86-200)	0,885
CRP	41 (25-68)	229 (134-291)	**0,001**

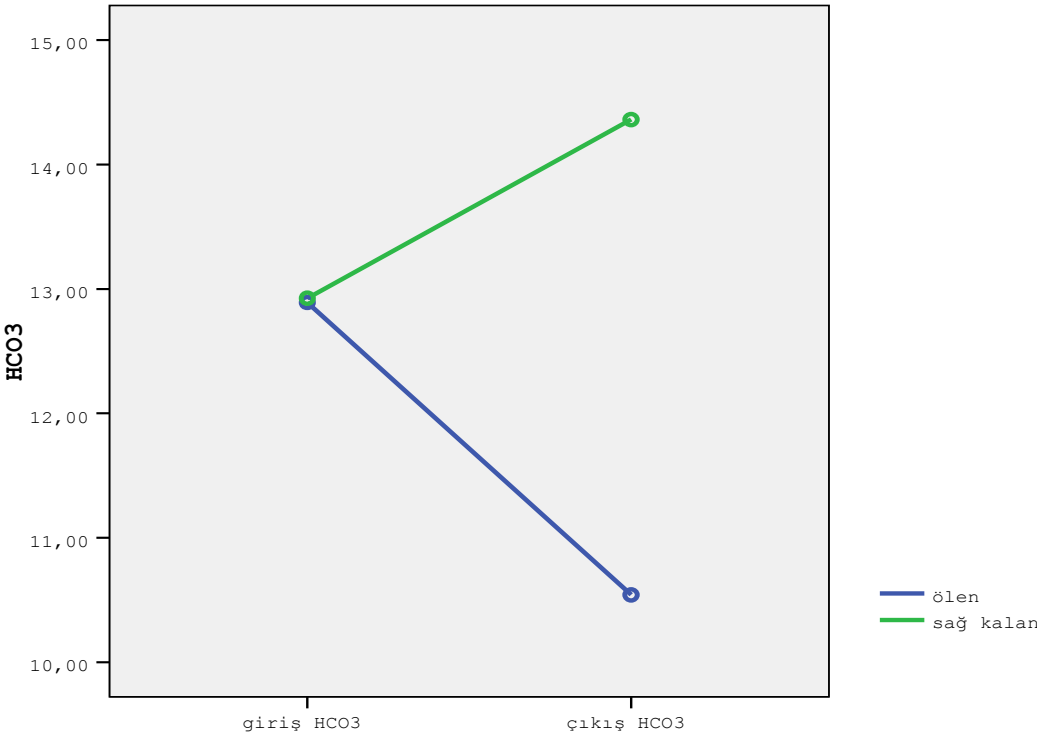
hsCRP	4,70 (4,51-5,59)	17,70 (13,8-30)	**0,050**
prokalsitonin	0,17 (0,13-0,69)	7,62 (4,87-66,82)	**0,024**
sedim	68 (16-79)	82 (82-82)	0,500
pH	7,43 (7,39-7,45)	7,23 (6,98-7,34)	**<0,001**
pO2	89,8 (78,9-103,2)	75,2 (59,8-103,5)	0,090
pCO2	32,5 (31,0-35,3)	31,4 (25,9-48,3)	0,962
HCO3	21,1 (17,7-24,0)	13,5 (7,6-18,1)	**0,002**
SpO2	97,4 (95,6-98,0)	91,4 (84,7-94,6)	**<0,001**
pO2/fiO2	332 (259-388)	135,5 (62,2-194)	**<0,001**
SvO2	.	69,2 (57,8-75,4)	

* Median (çeyrekler arası genişlik)

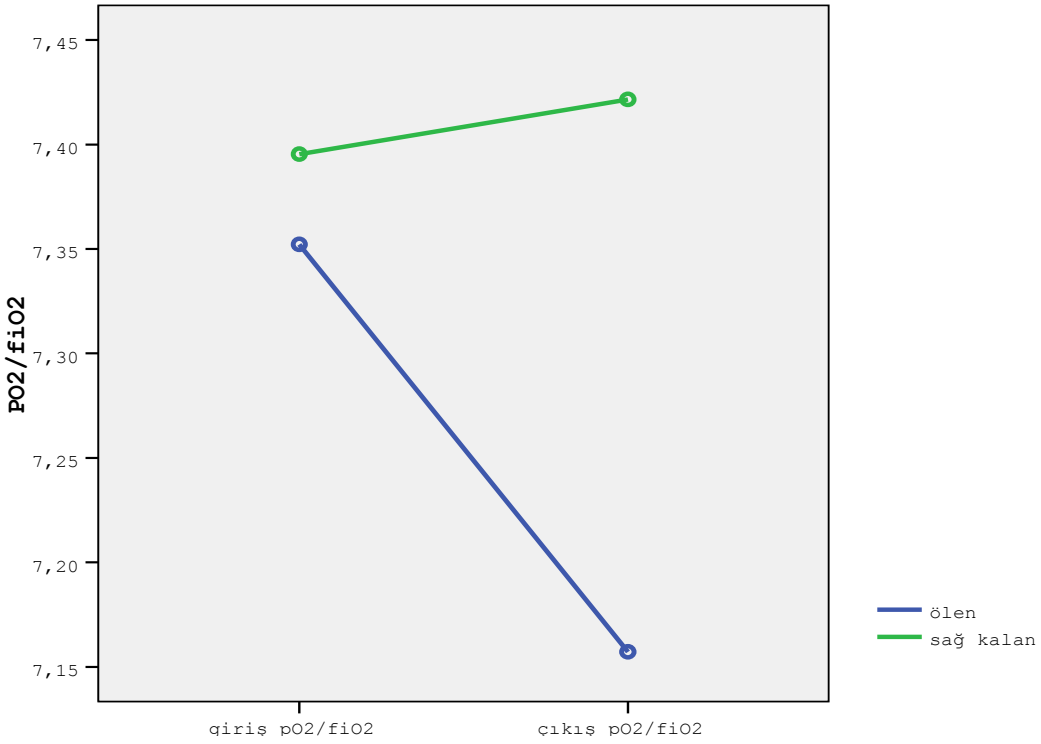
Her iki grupta YBÜ'ye kabul sebepleri arasında solunum yetmezliğinin birinci sırada olması nedeni ile giriş ve çıkış kan gazı değerleri karşılaştırıldı. Giriş kan gazı değerlerinde anlamlı fark saptanmazken, çıkış kan gazı değerleri arasında belirgin anlamlı fark saptandı. İki grup arasında pH, HCO3 ve pO2/fiO2 değişimleri açısından da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,0001$) (Şekil 2, 3, 4).



Şekil 2. İki grup arasında YBÜ giriş ve çıkış pH değerlerinin değişimi



Şekil 3. İki grup arasında YBÜ giriş ve çıkış HCO3 değerlerinin değişimi



Şekil 4. İki grup arasında YBÜ giriş ve çıkış pO2/fiO2 değerlerinin değişimi

Hastalar HKHN ile YBÜ kabul arasında geçen süre, engraftman ile YBÜ kabul arasında geçen süre ve hastaneye yatış ile YBÜ kabul arasında geçen süre açısından incelendi. Sağ kalan ve ölen gruplar arasında ortanca ve çeyrekler arası aralık sırasıyla; HKHN ile YBÜ kabulü arasında geçen süre için 279 gün (105-491), 102 gün (26-239), engraftman ile YBÜ kabulü arasında geçen süre için 174 gün (88-452), 146 gün (56-245); ve hastaneye yatış ile YBÜ kabulü arasında geçen süre için 3 gün (1-20), 17 gün (5-25) olarak saptandı. Sağ kalan grupta ölenlere göre HKHN ile YBÜ kabul arasında geçen süre istatistiksel olarak daha uzun (p=0,023) ve hastaneye yatış ile YBÜ kabul arasında geçen süre istatistiksel

olarak daha kısa (p=0,035) olarak saptandı. Engraftman ile YBÜ kabul arasında geçen süre için istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,202).

Yoğun bakım ünitesine kabul esnasında saptanan enfeksiyonlar açısından iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Eşlik eden septik şok varlığı ise ölen hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p<0,001) (Tablo 13).

Tablo 13. Sağ kalan ile ölen HKHN hastalarının YBÜ'ye kabulde saptanan enfeksiyonlar ve eşlik eden septik şok varlığının karşılaştırılması

	YBÜ sonucu		
	Sağ kalan n=15	**Ölen n=33**	**p değeri**
YBÜ gelişte saptanan enfeksiyonlar			
Pnömoni	13(86,7)	27(81,8)	1,0
İYE	2(13,3)	5(15,2)	1,0
Dolaşım yolu enfeksiyonu	9(60,0)	29(87,9)	0,051
GİS enfeksiyonu	-	3(9,1)	0,541
Selülit / yumuşak doku enfeksiyonu	2(13,3)	-	1,0
Nötropenik ateş	5(33,3)	20(60,6)	0,08
SSS enfeksiyonu	-	1(3,0)	
Mukozit / boğaz enfeksiyonu	1(6,7)	3(9,1)	1,0
Epididimit	-	1(3,0)	
Ampiyem	-	1(3,0)	
Gelişte eşlik eden septik şok varlığı	3(20,0)	21(63,6)	**0,005**

Kanıtlanmış enfeksiyon varlığında üretilebilen mikroorganizmalar açısından bakıldığında ölen grubunda bakteri varlığı istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p=0,024) (Tablo 14). Kullanılan antibiyotikler arasında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05).

Tablo 14. Sağ kalan ile ölen HKHN hastalarının YBÜ'ye kabulde saptanan mikroorganizma türlerinin karşılaştırılması

	YBÜ sonucu		
	Sağ kalan n=15	**Ölen n=33**	**p değeri**
YBÜ'ye gelişte belirlenebilen mikroorganizmalar (%)			
bakteri	10 (66,7)	31 (93,9)	**0,024**
mantar	4 (26,7)	14 (42,4)	0,296
virus	4 (26,7)	16 (48,5)	0,155
parazit	-	-	-
PC	1 (6,7)	3 (9,1)	1

Yoğun bakım ünitesinde 48 saatten sonra gelişen enfeksiyonlar açısından iki grup karşılaştırıldığında sağ kalan grubunda yeni gelişen bir enfeksiyon saptanmazken, ölen grubunda 9 hastada (% 27,3) pnömoni, 9 hastada (% 27,3) septik şok, 2 hastada İYE (%6,1), 1 hastada (%3) sellülit ve 1 hastada (%3) nötropenik ateş geliştiği tespit edildi. Septik şok ve pnömoni gelişimi istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (Tablo 15). Yoğun bakım ünitesinde kullanılan antibiyotikler açısından ise anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 15. Sağ kalan ve ölen HKHN hastalarının YBÜ'ye kabulden 48 saat sonra gelişen enfeksiyonlar açısından karşılaştırılması

	YBÜ sonucu		
	Sağ kalan n=15	**Ölen n=33**	**p değeri**
YBÜ'de 48. saatten sonra gelişen enfeksiyonlar			
Pnömoni	-	9	**0,039**
İYE	-	2	1,0
Dolaşım yolu enfeksiyonu	-	1	
Selülit / yumuşak doku enfeksiyonu	-	5	1,0
Nötropenik ateş	-	1	
Septik şok	-	9	**0,039**

Yoğun bakım ünitesinde 48 saatten sonra üretilebilen mikroorganizmalar incelendiğinde 10 hastada (%20,8) Acinetobacter spp, 2 hastada (%4,2) OR-CNS, 2 hastada (%4,2) PC, 2 hastada (%4,2) Candida spp, 1 hastada (%2,1) *E.coli*, 1 hastada (%2,1) Enterococ spp, 1 hastada (%2,1) *Stenotrophomonas maltophilia*, 1 hastada (%2,1) Aspergillus spp tespit edildi.

Yapılan ek tetkikler incelendiğinde 10 hastaya (%20,8) USG, 9 hastaya (%18,8) BT, 2 hastaya (%4,2) MRG, 2 hastaya (%4,2) EEG, 1 hastaya (%2,1) EKO çekildiği, 1 hastaya (%2,1) LP, 3 hastaya (%6,2) fleksible bronkoskopi ve 1 hastaya (%2,1) torasentez yapıldığı saptandı. Bu işlemler için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Yoğun bakım ünitesinde gelişen komplikasyonlar değerlendirildiğinde sağ kalan grubunda sadece bir hastada (%6,7) ABY gelişimi gözlenirken, ölen grubunda 12 hastada (%36,4) ABY, 16 hastada (%48,5) septik şok, 8 hastada (%24,2) ÇOYS, 3 hastada (%9,1) GİS kanama, 2 hastada (%6,1) epileptik nöbet, 1 hastada (%3,0) SVO geliştiği gözlendi. İki grup karşılaştırıldığında ise ABY, ÇOYS ve septik şok gelişimi ölen hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p<0,05$) (Tablo 16).

Tablo 16. Sağ kalan ve ölen HKHN hastalarında YBÜ'de gelişen komplikasyonların dökümü

	YBÜ sonucu		
	Sağ kalan n=15	**Ölen n=33**	**p değeri**
YBÜ gelişen komplikasyonlar			
ABY	1 (6,7)	12 (36,4)	**0,04**
GİS kanama	-	3 (9,1)	0,542
Epileptik nöbet	-	2 (6,1)	1
SVO	-	1 (3,0)	
Septik şok	-	16 (48,5)	**0,001**
ÇOYS	-	8 (24,2)	**0,044**

Yoğun bakım ünitesinde RRT gereksinimi açısından gruplar karşılaştırıldığında iki grup arasında hem RRT gerekliliği hem de uygulanma yöntemleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$). Sağ

kalan grubunda ABY gelişen hastanın RRT ihtiyacı olmazken, ölen grubunda 14 hastaya (%42,4) RRT uygulandığı saptandı (Tablo 17).

Tablo 17. Sağ kalan ve ölen HKHN hastalarında gelişen RRT ihtiyacının ve tedavi şeklinin karşılaştırılması

	YBÜ sonucu		
	Sağ kalan n=15	**Ölen n=33**	**p değeri**
RRT ihtiyacı	-	14 (42,4)	**0,002**
Hemodiyaliz	-	9 (27,2)	**0,041**
SRRT	-	9 (27,2)	**0,041**

Yoğun bakım ünitesinde yapılan kan ürünü desteği, nütrisyon desteği, albumin replasmanı ve G-CSF desteği açısından gruplar karşılaştırıldığında sağ kalan grubunda enteral beslenme desteğin verilmesi istatistiksel olarak yüksek saptandı ($p<0,001$). Kan ürünü desteği (trombosit ve eritrosit süspansiyonları ile) ölen hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,05$). Albumin ve G-CSF desteği açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 18).

Tablo 18. Sağ kalan ve ölen HKHN hastalarına YBÜ'de yapılan kan destek tedavilerinin karşılaştırılması

	YBÜ sonucu		
	sağ kalan n=15	**ölen n=33**	**p değeri**
Kan replasmanı	9 (60)	31 (93,9)	**0,008**
ES replasmanı	4 (26,7)	25 (75,8)	**0,001**
TDP replasmanı	1(6,7)	12 (36,4)	**0,040**
TS replasmanı	8 (53,3)	27 (81,8)	0,077
Albumin replasmanı	1 (6,7)	9 (27,3)	0,14
Nütrisyon yolu			
Enteral	14 (93,3)	11 (33,3)	**<0,001**
Parenteral	5 (33,3)	12 (36,4)	0,839
G-CSF kullanımı	4 (26,7)	15 (45,5)	0,217

Yoğun bakım ünitesine kabul edilen ve buradaki takip sonucunda sağ kalan veya ölen HKHN hasta grupları arasında tek değişkenli analizlerle sonucu etkileyebilecek olası faktörler saptandıktan sonra lojistik regresyon analizi ile bağımsız belirleyiciler saptanmaya çalışıldı. Yapılan inceleme neticesinde APACHE II skoru ile vazopressör kullanımının istatistiksel olarak en anlamlı parametreler olduğu saptandı (p değeri<0,05) (Tablo 19).

Tablo 19. Logistik regresyon analiz tablosu

	OR	95,0% C.I	P değeri
APACHE II skoru	**1,377**	1,057-1,793	**,018**
Vazopressör kullanımı	**72,293**	4,467-1169.912	**,003**

Hastalarda eşlik eden VOH varlığı, YBÜ'ye kabulden 48 saat sonra gelişen septik şok ya da pnömoni varlığı, YBÜ'de RRT ihtiyacı duyulması veya ÇOYS gelişmesi halinde hiçbir hastanın yaşamadığı görüldü. Bu değişkenler için atfedilen mortalite %100 olarak değerlendirildi.

İncelenen 48 hastanın sağ kalan grubunu oluşturan 15 hastadan 1'i YBÜ'nden taburcu olurken diğer 14 hasta servislere devir edildi.

Devir edilen 14 hastadan 3'ünün hastaneden taburcu olmadan tekrar YBÜ'ne kabul edildiği ve bu yatışlarının ölüm ile sonuçlandığı saptandı (2. ,3. ve 7.günlerde geri alınmıştır). Bir hastanın ise devir edildiği serviste öldüğü saptandı. Devir sonrası takip edildikleri servislerden taburcu olan 10 hastanın ileri dönem takiplerine bakıldığı zaman günümüz itibari ile sadece 4'ünün hayatta olduğu tespit edildi. Devir edildikleri servisten taburcu olan 6 hastanın 3'ünün taburculuk sonrası ilk 30 gün içinde öldükleri, diğer 3 hastanın ise sırasıyla 272. gün, 365. gün ve 646. günde öldükleri saptandı.

Yoğun bakım ünitesindeki yatışları incelenen 48 HKHN hastasının yoğun bakım mortalite oranı %68,7 olarak hesaplandı.

Yoğun bakım ünitesi yatışları ölüm ile sonuçlanan hastaların ölüm nedenleri incelendiğinde ise en sık sebebin septik şok olduğu görüldü (%90,9). Diğer ölüm nedenlerinin dağılımı Tablo 20'de özetlendi.

Tablo 20. YBÜ yatışları ölüm ile sonuçlanan HKHN hastalarının ölüm nedenleri

	Ölen n=33	%
Ölüm nedenleri		
ASSS	10	30,3
SVO	1	3,0
ÇOYS	18	54,5
Pnömoni	13	39,4
Septik şok	30	90,9
Pulmoner hemoraji	1	3,0
GVHH	1	3,0
GİS kanama	1	3,0
KC yetmezliği	2	6,1
Trombotik trombositopenik purpura (TTP)	2	6,1
Persistan hastalık	4	12,1
Kardiyojenik şok	1	3,0
Ani kardiyak arrest	4	12,1

Hastaların YBÜ'de kalış süreleri karşılaştırıldığında sağ kalan grubunda ortanca 105 saat (41-144) ve ölen grubunda ortanca 114 saat (50-198) olarak

hesaplandı. İki grup arasında YBÜ'de kalış süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p değeri=0,55).

5. TARTIŞMA

Hematopoietik kök hücre nakli yapılmış olan hastalar nakil sonrası altta yatan primer hastalık, hasta yaşı, transplantasyon tipi, uygulanan hazırlık rejimi, daha önceden aldığı tedaviler, HLA uygunluğu, GVHH gelişimini önlemek için kullanılan profilaksi tedavileri, GVHH varlığı ve buna yönelik uygulanan immunsupresif tedaviler ile ilişkili pek çok komplikasyon ile karşı karşıya kalmaktadırlar [3,20]. Bu komplikasyonların temelinde hastanın mevcut doğal ve kazanılmış bağışıklık sisteminin hazırlık rejimleri ile ortadan kaldırılıp nakil edilen kök hücrelerle yeniden yapılandırılması yer almaktadır [19,37]. Bu komplikasyonların bir kısmı hayatı tehdit edici boyuta ulaşabilmekte; tanı, takip ve tedavisinde ise yoğun bakım desteğine ihtiyaç duyulabilmektedir [19]. Bu konuda yapılmış çalışmalarda bu hastaların yoğun bakım desteğine ihtiyaç duyma oranları farklı bildirilmiştir [5-13]. Yoğun bakım ihtiyacı %5'den daha az olabileceği gibi %55'in üstüne de çıkabilmektedir [5-13]. Afessa ve ark.'nın yaptığı çalışmada %24, Naeem ve ark.'nın yaptığı çalışmada %57, Trinkaus ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise %3,3 olarak bildirilen bu oran, bu konuda yapılmış çalışmaların derlendiği bir yayında ortalama %15,7 olarak belirtilmiştir [19]. Bu fark merkezler arasında HKHN için kullanılan kök hücre kaynağının farklı olması ile ilişkili olabilmektedir. Trinkaus ve ark.'nın yaptığı çalışmada çalışmaya dâhil edilen hastaların hepsi OKHN hastası iken, Naeem ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise çalışmaya dâhil edilen hastaların hepsi erişkin KKKHN alıcılarından oluşmaktadır [13,62]. Bu fark kullanılan kök hücre kaynağına göre immun

yeniden yapılanma kinetiklerinin ve buna bağlı olarak gelişebilecek komplikasyonların karakterinin ve şiddetinin farklı olmasına da bağlı olabilir. Bu fark aynı zamanda bu grup hastaların yoğun bakıma nakline karar verilirken merkezler arasında farklı kriterlerin esas alınması ile de açıklanabilir. Bizim yaptığımız çalışmada tarih kısıtlaması yapmadan kendi erişkin KİNÜ'de HKHN yapılıp, sadece belirtilen çalışma süresi içinde yoğun bakım ihtiyacı olan hastalar dâhil edildiğinden bu grup hastalarda ihtiyaç duyulan yıllık yoğun bakım desteği insidansı net olarak hesaplanmamıştır. Çalışma süresince YBÜ'de takip edilen HKHN hasta sayısı, aynı süre zarfında KİNÜ'de HKHN yapılan toplam hasta sayısına oranlandığında ise %20 gibi bir sonuç elde edilmiştir; ama bu oran yoğun bakım destek ihtiyacı insidansı olarak kabul edilmemelidir.

Hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik özellikleri ile, primer hematolojik hastalık, nakil esnasında hastalık durumu, nakil tipi, kök hücre kaynağı, AKHN'de HLA uygunluğu, nakil hazırlık rejimi gibi nakil ilişkili karakteristik bilgiler incelendiğinde ise yaptığımız çalışmada bu değerlerin yoğun bakım mortalitesi ile ilişkili olmadığını saptadık. Afessa ve ark.'nın çalışmasında da benzer bir sonuç saptanmış olup bu durum; tanımlanan değişkenlerin bu hasta grubunda yoğun bakım seyrinden çok nakil sonrası komplikasyonların gelişimi açısından önemli olduğunu göstermektedir [5].

Yoğun bakım mortalitesini etkileyen faktörleri araştıran bir çok çalışmada, bizim çalışmamızdan farklı olarak, AKHN hastalarında mortalite OKHN'e göre daha yüksek bulunmuştur [6-8,10,11,13,19,62,65]. Bizim çalışmamızda bu farkın

ortaya konamamış olması çalışmaya dâhil edilen hasta sayısının az olması ile ilişkili olabilir. Bizim çalışmamızda incelenen 48 hastanın sadece 7'si OKHN hastası iken Scales ve ark.'nın toplum bazlı kohort analizinde incelenen 543 hastanın 217'si OKHN hastası idi [11].

Çalışmamızda yoğun bakıma kabul esnasında hastalık yinelemesinin artmış mortalite ilişkili olduğunu gösterdik. Hematopoietik KHN hastalarında nakil sonrası mortalitede en belirleyici faktörün hastalık yinelemesi olduğu dikkate alınırsa bu sonuç bizim için hiç şaşırtıcı olmadı [1,56].

Nakil hazırlık rejimlerine spesifik komplikasyonlar açısından incelendiğinde çalışmamızda VOH varlığını %100 mortalite ile ilişkili olduğunu bulduk. Venookluzif hastalığın patogenezi, klinik seyri ve nakil sonrası ilk 30 gün içerisinde gelişimi göz önüne alındığında ve literatürde tanımlanmış yüksek mortalite ile ilişkisi birlikte düşünüldüğünde VOH gelişen ve takibinde kliniğe ÇOYS eklenmesi durumunda YBÜ'ye nakil edilen hastalarda mortalitenin yüksek olması aslında kaçınılmaz bir sonuçtur.

Pene ve ark.'nın, Huaringa ve ark.'nın yaptıkları çalışmalarda GVHH'nin kötü prognoz ile ilişkisini göstermekle beraber biz yaptığımız bu çalışmada GVHH varlığı açısından artmış bir mortalite oranı saptayamadık [17,63]. Bu durum çalışmaya dahil ettiğimiz hasta sayısının az olması ile ilişkili olabileceği gibi çalışmanın geriye dönük karakterinden dolayı mevcut GVHH'nin klinik derecelendirmesini çalışmaya dahil edemediğimiz için de olabilir.

Bu grup hastada yoğun bakıma kabul nedenleri incelendiğinde bir çok çalışmada solunum sistemi ile ilişkili sebepler birinci sırada yer almaktadır [3,5-10,12,13,63,67]. Afessa ve ark.'nın 844 HKHN hastasını inceleyen bir meta-analizinde yoğun bakıma birincil kabul nedeni solunum yetmezliği olan hasta sayısı 492 (%58,3) olarak saptanmıştır [19]. Bizim çalışmamızda da solunum yetmezliği yoğun bakım ünitesine kabul nedenleri arasında birinci sırada yer almaktadır. Literatürden farklı olarak bu oran %85,4 gibi yüksek bir oran olarak saptanmıştır. Bu durum bu hasta grubunda solunum yetmezliği gelişmesi halinde gerekebilecek her türlü (NİMV ve İMV) MV desteğinin merkezimizde çoğunlukla yoğun bakım şartlarında veriliyor olması ile ilişkili olabilir. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde İÇYB ünitesinin, Erişkin KİNÜ'den ortalama 4 yıl kadar sonra hizmete girmesi nedeniyle bu süre içinde hemodinamik monitorizasyon ya da vazopressör desteği gerektiren dolaşım yetmezliği, RRT gerektiren böbrek yetmezliği, yakın bilinç durum takibi gerektiren nörolojik bozukluk, yakın hemodinamik monitorizasyon ve kan ürünü replasman tedavisi gerektiren GİS kanama gibi aslında yoğun bakım izlem, destek ve tedavi modaliteleri ile yönetilmesi gereken hastaların erişkin KİNÜ'de takip edilmiş olmaları, bu hasta populasyonunda ÇOYS ve İMV ihtiyacı eşlik etmediği sürece izlemlerinin erişkin KİNÜ'de devam ettirmeye yönelik olan eğilim ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Literatürde sepsis ile ilişkili hemodinamik instabilite yoğun bakıma kabul nedenleri arasında ortalama %18,4 gibi bir değerle ikinci sırayı almaktadır [19]. Soubani ve ark.'nın ile Paz ve ark.'nın çalışmalarında bu oran sırası ile %23 ve

%27 oranında bildirilmiştir [10,64]. Bizim yaptığımız çalışmada ise bu oranı %39,6 olarak saptanmıştır. Literatürle karşılaştırdığımızda daha yüksek bir oran saptamış olmamız hasta sayımızın düşük olması ile ilişkili olabileceği gibi hastaların yoğun bakıma nakline karar vermede merkezler arası farklılık ile de ilişkili olabilir. Merkezimizde özellikle İMV desteği gerektiren solunum yetmezliği ve yüksek doz vazopressör kullanımı gerektiren şok varlığı bu grup hastalarda yoğun bakıma transfer zamanına karar vermede anahtar rol oynamaktadır.

Çalışmamızda bakılan APACHE II ve SOFA skorlarının ölen hasta grubunda anlamlı derecede yüksek saptanması literatürdeki birçok çalışma ile benzerlik göstermektedir [3,5,7,10,13,61,64]. Literatürde belirtildiği gibi buradaki esas nokta bu skorlama sistemlerinin bu hasta gruplarında yüksek saptanmasından ziyade bu prognostik modellerin bu hasta grubundaki yoğun bakım mortalitesini tahmin etmede ne kadar başarılı olduklarıdır [19]. Afessa ve ark., Jackson ve ark. ve Price ve ark.'nın yaptığı üç çalışmada APACHE II, SAPS II ve MPM II gibi prognostik modellerle hesaplanan mortalite, gerçek mortaliteyi hesaplamada yetersiz kalmıştır [3,5,7]. Bu durum bu tip prognostik modellerin oldukça geniş hasta populasyonlarında yapılan çalışmalar ile geliştirilmiş olmasından kaynaklanmaktadır [19]. Hematopoietik kök hücre nakli hasta grubunda kök hücre nakli işleminin her safhasının kendine has dinamiklerinin olduğu düşünülürse bu hasta popülasyonuna özel prognostik faktörlerin belirlenmesi ve bu faktörler üzerinden yeni prognostik modellerin geliştirilmesi gerekliliğini gündeme

getirmiştir [19]. Bu amaçla Parimon ve ark.'nın yaptıkları tek merkezli geriye dönük kohort çalışma neticesinde geliştirdikleri ve Pre-transplantation Assesment of Mortality (PAM) skoru olarak tanımladıkları skorlama sistemi ile hastaların nakil öncesi döneme ait hasta yaşı, donör tipi, hastalık riski, hazırlama rejimi, FEV1 düzeyi, karbon monoksit difüzyon kapasitesi, serum Kre düzeyi ve serum ALT düzeyi gibi değişkenlerle nakil sonrası 2 yıllık ölüm riskini hesaplamaya çalışmışlardır [68]. Pre-transplantation Assesment of Mortality skoru arttıkça ölüm riskinin artmış olduğu gösterilmekle beraber bu skorlama sisteminin tek merkezli bir çalışma ile elde edilmesi, skorlama sisteminde kullanılan değişkenlerin transplant öncesi döneme ait değerlerden elde edilmesi, bu skorlama sisteminin bu hasta grubunda yoğun bakım mortalitesini hesaplamaktan ziyade nakil sonrası genel mortaliteyi hesaplamak üzere geliştirilmiş olması ve son olarak diğer skorlama sistemleri ile mortaliteyi öngörmedeki başarısının karşılaştırılmamış olması sebebiyle kullanımı yaygınlaşmamıştır [19].

Hematopoietik kök hücre nakli hastalarının yoğun bakıma en sık kabul nedeni solunum yetmezliği olması sebebiyle bu hastalarda İMV gerekliliği %42 ile %88 arasında değişmektedir [3,5-8,10-13,62-64]. Invaziv mekanik ventilasyon gerekliliği kötü prognozla ilişkili olup bu konuda yapılmış birçok çalışmada İMV ilişkili mortalite %80'in üzerinde saptanmıştır [3,5-8,10-13,62-64]. Biz de bu çalışmada İMV gerekliliğini artmış mortalite ile ilişkili bulduk. Çalışmamızda tanımlanan iki grup arasında yoğun bakıma kabul esnasında bakılan arteriyel kan gazı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Oysa, giriş ve

çıkış kan gazı değerlerinin tekrarlı ölçümlerinin varyans analizi ile karşılaştırılmasında pH, HCO3 ve pO2/fiO2 değerlerinin anlamlı bulunması iki grup arasında yoğun bakım desteği gerektiren solunum yetmezliğinin derecesinin benzer olduğu fakat yoğun bakım seyri sırasında uygulanan tedavi ve destek modalitelerine karşın bir grup hastada yanıt alınamadığını göstermektedir. Bu durum solunum yetmezliğinin altta yatan sebebi ile ilişkili olabilir. Çalışmamızda MV sebepleri incelendiğinde pnömoni ve AAH/ASSS açısından iki grup açısından anlamlı fark saptanmazken septik şok açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu. Literatürde idiyopatik pnömoni sendromu, bronşiolitis obliterans, ÇOYS, CMV pnömonisi gibi sebeplere ikincil MV gerektiren solunum yetmezliklerine atfedilen mortalite %100 bulunmakla beraber, YBÜ'ye kabul nedeninin başlıca solunum yetmezliği olduğu HKHN hasta popülasyonunda kan gazı değerlerinin değişimleri ile MV nedeni olarak septik şok arasındaki ilişkiyi göstermek açısından çalışmamız değerli olabilir [17].

İnvaziv mekanik ventilasyonun HKHN hastalarındaki kötü prognoz ile ilişkisinin tanımlanması ve literatürde immunkompromize hastalarda randomize klinik çalışmalar ile NİMV ile endotrakeal entübasyon ihtiyacının ve ilişkili komplikasyonların azaltılabildiğinin gösterilmesi ile bu hasta popülasyonunda seçilmiş vakalarda solunum yetmezliği gelişimi halinde erken dönemde NİMV uygulamasının faydalı olabileceğini düşündürmektedir [69,70]. Pene ve ark.'nın çalışmasında NİMV uygulanan hasta grubunda hastane mortalitesi %55 iken, İMV uygulanan grupta %82 olarak saptanmıştır [63]. Çalışmamızda NİMV

gerekliliği açısından incelenen iki grup arasında anlamlı fark saptanmamakla beraber çalışmamızın geriye dönük karakterinden dolayı uygulanan NİMV'un entübasyon sıklığında azalma sağlayıp sağlamadığını, entübasyon ilişkili komplikasyonları önlemedeki başarısını ya da mortalite üzerindeki etkisini tespit etmek mümkün olmadı.

Mekanik ventilasyon süresi incelendiğinde ise çalışmalar arasında çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Denardo ve ark, Torrecilla ve ark.'nın yaptıkları çalışmada MV süresinin bir haftadan daha uzun olması %100 mortalite ile ilişkili bulunurken, Jackson ve ark., Afessa ve ark., Soubani ve ark.'nın çalışmaları bu sonucu desteklememiştir [5-7,12,64]. Biz de yaptığımız çalışmada MV süresini sağ kalan ve ölen hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı saptamadık.

Yoğun bakım ünitesinde gelişen komplikasyonlar temel alındığında ise ÇOYS önemli bir yer tutmaktadır. Sadece YBÜ'de gelişimi açısından değil birçok çalışmada gösterildiği üzere yoğun bakıma kabul esnasında da yüksek bir oranda saptanabilmektedir [13,61,64]. Yaptığımız çalışmada YBÜ'ye kabul esnasında hastaların %80'inde iki ve daha fazla organ yetmezliği mevcut iken, 8 hastada (%16,6) yoğun bakım seyrinde ÇOYS geliştiğini tespit ettik. Literatüre bakıldığı zaman birçok çalışmada bu oran %22 ile %81 gibi geniş bir aralıkta bildirilmekte ve bu durumun merkezler arası organ yetmezliği tanımlamaları arasındaki farklılıktan kaynaklandığı düşünülmektedir [19]. Çalışmamızda YBÜ'de ÇOYS gelişimi %100 mortalite ile ilişkili bulunmuş olup, bu sonuç literatürdeki birçok çalışma ile ortak bir bulgudur [3,7,8,11-13,62,63].

Böbrek yetmezliği açısından incelendiğinde çalışmamızda YBÜ'de ABY gelişimi artmış mortalite ile ilişkili bulunurken, ABY varlığında RRT uygulanan hastalarda mortalite %100 olarak saptandı. Benzer şekilde Scales ve ark.'nın yaptığı toplum bazlı kohort analizinde de YBÜ'de uygulanan HD'nin artmış mortalite ile ilişkisi gösterilmiş olup, HD gerekliliğinin mortalite üzerine etkili en güçlü iki bağımsız değişkenden biri olduğu tanımlanmıştır [11].

Hematopoietik kök hücre nakli hastalarında yoğun bakım seyrinin incelendiği bir çok çalışmada hastane ya da yoğun bakım taburculuğu sonrası ilk 30 günlük mortalite olarak adlandırılan kısa dönem mortalite %54-96 arasında bulunmuştur [5-8,10,12,13,61-65]. Uzun dönem mortalite olarak 6 ay ya da bir yıllık mortaliteye bakılan 6 çalışmada ise bu oran %67-96 arasında saptanmıştır [6,8,11,63-65]. Yaptığımız çalışmada yoğun bakımdan taburculuk ya da diğer servislere devir olarak tanımladığımız kısa dönemde sağkalım %31,25 iken mortalite %68,75; bir yıllık sağkalım %14,6 iken mortalite %85,4 olarak saptanmıştır. Literatürde belirtilen oranlara yakın mortalite oranları tespit ettiğimiz bu çalışma ülkemizde HKHN hastalarında yoğun bakım prognozunu inceleyen kısıtlı sayıdaki çalışmalardan biri olması açısından önem teşkil etmektedir.

Hematopoietik kök hücre nakli hastalarında YBÜ seyri üzerine etkili prognostik faktörleri incelemek için yaptığımız tek değişkenli analizlerde vazopressör ihtiyacının istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştu. Bu durum hasta popülasyonumuzda hem yoğun bakıma kabul nedeni hem de MV desteğinin

uygulanma sebebi olarak septik şokun yüksek oranda olmasının bir sonucudur. Literatürde de bu hasta grubunda vazopressör desteği gerektiren şokun en sık sebebi septik şok olarak karşımıza çıkmaktadır ve tek başına artmış mortalite ile ilişkisi net olarak tanımlanmıştır [8,61]. Vazopressör kullanımı gereken şok varlığında yakın hemodinamik monitorizasyon amaçlı YBÜ'lerinde en sık uygulanan monitorizasyon yöntemleri olan invaziv arteriyel kan basıncı ve SVB takibi yine anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Hematopoietik kök hücre nakli hastalarında YBÜ seyri üzerine etkili prognostik faktörleri incelemek için yaptığımız tek değişkenli analizlerde yoğun bakım takibinde ABY ve ÇOYS gelişimi, RRT gerekliliği ve uygulanması dışında pnömoni ve septik şok gelişiminin de mortalite üzerine etkili olduğu bulunmuştur. Bu sonuç Naeem ve ark.'nın yaptığı çalışmada pnömoninin artmış mortalite ile ilişkisine, Afessa ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise ciddi sepsisin artmış mortalite ile ilişkisine benzerlik teşkil etmektedir [61,62]. Trinkaus ve ark.'nın çalışmasında da gram negatif bakterilere bağlı enfeksiyon varlığında mortalite artışı saptanmıştır [13]. Çalışmamızda yoğun bakıma kabul esnasında üretilebilen bakteri varlığı mortalite ile ilişkili saptarken YBÜ'de yeni gelişen enfeksiyonlarda üretilebilen mikroorganizma türleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu durum incelenen hasta sayısının az olması ile ilişkili olabileceği gibi bu hastaların hemen hepsinde geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımına bağlı olarak mevcut mikrobiyolojik kültür yöntemleri ile sorumlu mikrobiyolojik ajanı gösterememiş olmamızdan da kaynaklanabilir.

Lojistik regresyon analizi uyguladığımızda ise APACHE II skoru ile vazopressör kullanımının mortalite üzerine etkili bağımsız belirleyiciler olduğu saptanmıştır. Pene ve ark'nın çalışmasında da ise kortikosteroid kullanımı, MV gerekliliği ve serum T.bil değerleri anlamlı olarak bulunmuştur [63]. Bizim çalışmamızda İMV gerekliliği, entübasyon sıklığı tek değişkenli analizlerde anlamlı bulunmakla beraber lojistik regresyon analizinde anlamını kaybetmesi ölen hasta grubunda MV gerektiren sebepler arasında septik şokun istatistiksel anlamlılık göstermesine bağlı olabilir. Septik şoka ikincil vazopressör kullanımının OR'un 72,29 (%95 CI 4,467-1169.912, p=0003) gibi yüksek bir değer olması pek çok çalışmada bağımsız belirleyici olan İMV gerekliliğini bizim çalışmamızda anlamsız hale getirmiş olabilir. Aynı zamanda çalışmaya dâhil edilen hasta sayısının az olması bu duruma sebep olabilir. Kew ve ark'nın çalışmasında da bizim çalışmamıza benzer şekilde lojistik regresyon analizinde vazopressör ihtiyacı anlamlı belirleyici olarak saptanırken ve İMV gerekliliği anlamlı bulunmamıştır [8]. APACHE skoru birçok çalışmada HKHN yapılan hasta grubunda yoğun bakım mortalitesini öngörmede başarısız bulunmakla beraber Jackson ve ark.'nın çalışmasında 45'in üzerindeki değerler %100 mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Yine Afessa ve ark.'nın çalışmasında APACHE III ile hesaplanan mortalite ile gerçek mortalite sırasıyla %42 ve %46 saptanmıştır [7,61]. Bu durum özellikle APACHE III gibi mevcut yoğun bakım prognostik skorlama sistemlerinin bu hasta popülasyonunda prognozu öngörmede hekimlere yardımcı olmak adına değerini ve özellikle de yüksek değerlerde, pahalı yoğun

bakım destek modalitelerinin akılcı kullanımında yoğun bakım uzmanlarına yol göstericiliğini koruduğunu göstermektedir.

Çalışmamızın çeşitli kısıtlılıkları mevcuttur. Bunların başında geriye dönük karakterde olması, organ yetmezliklerini tanımlamak için kullandığımız laboratuar parametrelerini ve vital bulguları yanlış yorumlamamıza sebep olmuş olabilir. Yoğun bakım ünitesine kabul esnasında son 24 saatte bakılan laboratuar değerlerini esas almamız ve YBÜ'ye kabul esnasında hemşire gözlemlerine ilk kayda alınan vital bulguların değerlendirilmeye alınması aslında bu hastaların yoğun bakıma transferine ilk karar verilen andaki değerlerinden bir miktar farklılık gösterebilir. Yoğun bakım ünitesine nakile kadar geçen sürede yapılan terapötik işlem ve tedaviler hastanın laboratuar sonuçlarında ve klinik bulgularında gereğinden iyi ya da kötü değerler elde etmiş olmamıza sebep olabilir. Bu durum aynı zamanda yoğun bakım kabul nedeni, MV uygulama sebepleri ve YBÜ seyri sonucunda ölen hastalarda ölüm nedenlerinin tespitinde de zorluk yaratmış olabilir. Özellikle de birden fazla ölüm sebebi kayda alınan hastalarda sebep-sonuç ilişkisini geriye yönelik net bir şekilde aydınlatmak her hastada mümkün olmayabilir. Bu da bu hasta grubunda saptadığımız organ yetmezlik insidanslarında bir miktar farklılığa yol açabilir. Retrospektif bir çalışma olmasından dolayı NİMV, sepsiste erken hedefe yönelik tedavi stratejileri gibi yoğun bakıma özgü tedavi yöntemlerinin mortalite üzerine etkisini incelememize engel olmuştur. İkinci olarak YBÜ ile Erişkin KİNÜ'nün farklı yıllarda hizmete girmiş olmasından dolayı HKHN yapılmış hasta grubunda yoğun

bakım ihtiyacı insidansı tam olarak hesaplanamamıştır. Çalışmaya dâhil edilen hasta sayısının az olması YBÜ seyri açısından önemli olan prognostik faktörleri saptamada literatürden farklı sonuçlar ve oranlar elde etmemize yol açmış olabilir. Çalışmamızın tek merkezli olması, geriye dönük olması ve az sayıda hastayı içermesi nedeniyle sonuçların genellenmesi de mümkün değildir.

Çalışmamızı güçlü kılan yanı ise, birçok hastalıkta kullanımı yaygınlaşan HKHN'in ülkemizde giderek daha sık uygulanmaya başlanması ile birlikte bu hasta grubunda gereken yoğun bakım desteğinin seyri, bu süreçte etkili olabilecek faktörlerin tespiti açısından ülkemizde yapılan az sayıdaki çalışmalardan biri olmasıdır. Sadece kliniğimizdeki HKHN hastaların yoğun bakım dinamiklerini özetlemekle kalmayıp, bu konuda yayınlanmış bir çok çalışmanın sonuçları ile bire bir karşılaştırma yapılmıştır. Bu hasta grubunda YBÜ desteği gereken durumların tanımlanması, YBÜ nakil zamanının tespiti, YBÜ'ye nakil edilen hastalarda mortalite ile ilişkili durumların ve mortaliteyi azaltacak gerekli girişim ve tedavilerin tespiti açısından hekimlere yol gösterici olacağını düşünmekteyiz. Özellikle de bu hasta grubunda yüksek saptanan YBÜ ilişkili mortalitenin iyileştirmesinde planlanacak birçok çalışma içinde başlangıç noktası teşkil edecek olmasını ümit etmekteyiz.

6. SONUÇ

Hematopoietik kök hücre naklinin başta akut lösemiler ve MM gibi malign hastalıklar olmak üzere birçok hastalıkta şifa sağlayabilen tek tedavi modalitesi olarak kabul edilmesi ile birlikte ülkemizde de birçok merkezde giderek artan oranlarda uygulanmaya başlanmıştır. Nakil stratejilerinde sağlanan önemli gelişmelere karşın hastalar altta yatan hastalık, nakil hazırlık rejiminin tipi, hasta yaşı ve verici tipine bağlı olarak çeşitli komplikasyonlar ile karşı karşıya kalmaktadır. Ciddi morbidite ve mortalite ile sonuçlanabilen bu komplikasyonların tanı, takip ve tedavi aşamasında hastaların YBÜ'ye kabulü gerekebilmektedir.

Bu çalışmada HKHN açısından ülkemizde önemli merkezlerden biri olarak kabul edilen GÜTF Hastanesi Erişkin KİNÜ'de HKHN yapılıp, nakil sonrası erken ya da geç dönemde çeşitli sorunlar nedeniyle İÇYB'de takip edilen hastalarda yoğun bakım sürecini ve bu sürece etki edebilecek faktörleri tespit etmeyi amaçladık.

Hasta yaşı, cinsiyeti gibi demografik özellikler ile altta yatan hastalık ve nakile ait özellikler incelendiğinde ise çalışmaya aldığımız 48 hastanın %39,6'sının kadın, yaş ortalamasının 38±12 yıl ve %85,4'ünün AKHN hastası olduğunu bulduk.

Bu hasta grubunda yoğun bakıma kabul sebepleri incelendiğinde solunum yetmezliğinin %85,4 görülme sıklığı ile birinci sırada yer aldığını gördük.

Literatürden farklı olarak septik şokun da %39,6 gibi yüksek bir oranla ikinci sırada yer aldığını gösterdik.

Hematopoietik kök hücre nakli hastalarının yoğun bakım seyri üzerine etkili prognostik faktörleri tespit etmeye çalıştığımız tek değişkenli analizlerde ölen hasta grubunun YBÜ'ye kabul esnasında yapılan hastalık değerlendirmesinde hastalık yinelemesinin, nakil sonrası erken dönemde VOH görülme sıklıklarının daha yüksek olduğunu saptadık. Yaş, cinsiyet, nakil tipi, hazırlama rejim, HLA uygunluğu ve GVHH insidansı açısından ise iki grup arasında anlamlı farklılık saptamadık.

Yoğun bakım ünitesine kabulde bakılan APACHE II prognostik skorun ve SOFA gibi organ yetmezlik skorunun ölen hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptadık. Her iki grupta solunum yetmezliği benzer oranlarda yoğun bakıma kabul nedenleri arasında birinciyi sırayı alırken, septik şok varlığı ölen hasta grubunda sağ kalan hastalara göre daha yüksek orandaydı (%51.5 vs %13.3).

Her iki grupta da solunum yetmezliği kabul nedenleri arasında birinci sırada yer alması nedeniyle hastalara uygulanan MV destekleri karşılaştırıldığında NİMV uygulaması açısından fark saptanmazken, entübasyon ihtiyacı ve İMV uygulaması açısından ölen hasta grubunda istatistiksel olarak belirgin farklılık saptandı ($p<0.001$). Mekanik ventilasyon sebepleri incelendiğinde ise pnömoni her iki grupta da birinci sırayı alırken, ölen hasta grubunda MV desteği gerektiren septik şok varlığına sağ kalan hasta grubunda rastlamadık.

Yoğun bakım ünitesinde gelişen enfeksiyonlar açısından değerlendirdiğimizde ise sağ kalan grupta tespit edilen yeni bir enfeksiyon odağı yokken, ölen hasta grubunda pnömoni ve eşlik eden septik şok varlığını istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptadık (p=0,039).

Vazopressör kullanımı, SVB ve invaziv arteriyel kan basıncı takibi açısından iki grubu değerlendirdiğimizde ise bu üç uygulamayı da ölen hasta grubunda istatistiksel olarak belirgin derecede anlamlı yüksek saptadık (p<0,001).

Yoğun bakım ünitesinde gelişen komplikasyonlar açısından değerlendirdiğimizde ise sağ kalan hasta grubunda sadece bir hastada ABY gelişimi saptarken, ölen hasta grubunda 12 hastada ABY, 16 hastada septik şok ve 8 hastada ÇOYS saptadık. Akut böbrek yetmezliği varlığında sağ kalan hastada RRT ihtiyaç duyulmazken, ölen hasta grubunda RRT gerekliliğini ve uygulanmasını istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptadık (p=0,002).

Tek değişkenli analizlerde mortalite üzerine etkili olduğunu saptadığımız prognostik faktörleri lojistik regresyon analizi ile değerlendirdiğimizde APACHE II skoru ve vazopressör kullanımının istatistiksel olarak anlamlı olduğunu saptadık (p değeri<0,05).

Çalışma süresinde incelediğimiz 48 hastanın 33'ü yoğun bakım sürecinde ölürken, geriye kalan 15 hastadan biri taburcu edilirken diğer 14 hastanın servislere devir edildiğini saptadık. Yoğun bakımdan taburculuk ya da diğer servislere devir olarak tanımladığımız kısa dönem sağkalımı %31,25 saptarken, bir yıllık sağkalımı %14,6 olarak saptadık.

7. KAYNAKLAR

1. European School of Haematology. In: Apperley J, Carreras E, Gluckman E,Gratwohl A, Masszi T, editors. The EBMT Handbook: Heamatopoietic Stem Cell Transplantation. 5th ed. Paris:EBMT; 2008
2. Krowka MJ, Rosenow EC 3rd, Hoagland HC. Pulmonary complications of bone marrow transplantation. Chest 1985; 87(2):237-246.
3. Price KJ, Thall PF, Kish SK, Shannon VR, Andersson BS. Prognostic indicators for blood and marrow transplant patients admitted to an intensive care unit. Am J Respir Crit Care Med 1998; 158(3): 876-884.
4. Sullivan KM, Storb R. Allogeneic marrow transplantation. Cancer Invest 1984; 2(1):27-38.
5. Afessa B, Tefferi A, Hoagland HC, Letendre L, Peters SG, et al. Outcome of recipients of bone marrow transplants who require intensive-care unit support. Mayo Clin Proc 1992; 67(2): 117-122.
6. Denardo SJ, Oye RK, Bellamy PE. Efficacy of intensive care for bone marrow transplant patients with respiratory failure. Crit Care Med 1989; 17(1): 4-6.
7. Jackson SR, Tweeddale MG, Barnett MJ, Spinelli JJ, Sutherland HJ, et al. Admission of bone marrow transplant recipients to the intensive care unit: outcome, survival and prognostic factors. Bone Marrow Transplant 1998; 21(7): 697-704.

8. Kew AK, Couban S, Patrick W, Thompson K, White D. Outcome of hematopoietic stem cell transplant recipients admitted to the intensive care unit. Biol Blood Marrow Transplant 2006; 12(3): 301-305.

9. Letourneau I, Dorval M, Bélanger R, Légaré M, Fortier L, et al. Acute renal failure in bone marrow transplant patients admitted to the intensive care unit. Nephron 2002; 90(4): 408-412.

10. Paz HL, Crilley P, Weinar M, Brodsky I. Outcome of patients requiring medical ICU admission following bone marrow transplantation. Chest 1993; 104(2):527-531.

11. Scales DC, Thiruchelvam D, Kiss A, Sibbald WJ, Redelmeier DA. Intensive care outcomes in bone marrow transplant recipients:
a population-based cohort analysis. Crit Care 2008; 12(3): R77.

12. Torrecilla C, Cortés JL, Chamorro C, Rubio JJ, Galdos P, et al. Prognostic assessment of the acute complications of bone marrow transplantation requiring intensive therapy. Intensive Care Med 1988; 14(4): 393-398.

13. Trinkaus MA, Lapinsky SE, Crump M, Keating A, Reece DE, et al. Predictors of mortality in patients undergoing autologous hematopoietic cell transplantation admitted to the intensive care unit. Bone Marrow Transplant, 2009; 43(5): 411-415.

14. Gruson D, Hilbert G, Portel L, Boiron JM, Bebear CM, et al. Severe respiratory failure requiring ICU admission in bone marrow transplant recipients. Eur Respir J 1999; 13(4): 883-887.

15. Crawford SW, Petersen FB. Long-term survival from respiratory failure after marrow transplantation for malignancy. Am Rev Respir Dis 1992; 145(3): 510-514.

16. Faber-Langendoen K, Caplan AL, McGlave PB. Survival of adult bone marrow transplant patients receiving mechanical ventilation: a case for restricted use. Bone Marrow Transplant 1993; 12(5): 501-507.

17. Huaringa AJ, Leyva FJ, Giralt SA, Blanco J, Signes-Costa J, et al. Outcome of bone marrow transplantation patients requiring mechanical ventilation. Crit Care Med 2000; 28(4): 1014-1017.

18. Afessa B, Peters SG. Major complications following hematopoietic stem cell transplantation. Semin Respir Crit Care Med 2006; 27(3): 297-309.

19. Afessa B, Azoulay E. Critical care of the hematopoietic stem cell transplant recipient. Crit Care Clin 2010; 26(1): 133-1350.

20. Eapen M, Rocha V. Principles and analysis of hematopoietic stem cell transplantation outcomes: the physician's perspective. Lifetime Data Ana 2008; 14(4): 379-388.

21. Appelbaum FR. Hematopoietic Cell Transplantation In: Kasper DL, Braunurald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. Harrison's principles of internal medicine. 16th ed. New York: Mc Graw Hill, 2005; 668-672.

22. Jansen J. The first successful allogeneic bone-marrow transplant: Georges Mathe. Transfus Med Rev, 2005. 19(3): 246-248.

23. Carpenter PA, Mielcarek M, Woolfrey AE. Hematopoietic stem cell transplantation. In: Irwin RS, ,Rippe JM, editors. Intensive Care Medicine. 6th ed. Philadelphia: Lipincott Williams & Wilkins, 2008; 2150-2168.

24. Bensinger WI, Martin PJ, Storer B, Clift R, Forman SJ, et al. Transplantation of bone marrow as compared with peripheral-blood cells from HLA-identical relatives in patients with hematologic cancers. N Engl J Med 2001; 344(3): 175-181.

25. Blaise D, Kuentz M, Fortanier C, Bourhis JH, Milpied N, et al. Randomized trial of bone marrow versus lenograstim-primed blood cell allogeneic transplantation in patients with early-stage leukemia: a report from the Societe Francaise de Greffe de Moelle. J Clin Oncol 2000; 18(3): 537-546.

26. Couban S, Barnett M. The source of cells for allografting. Biol Blood Marrow Transplant, 2003; 9(11): 669-673.

27. Laughlin MJ, Eapen M, Rubinstein P, Wagner JE, Zhang MJ, et al. Outcomes after transplantation of cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with leukemia. N Engl J Med 2004; 351(22): 2265-2275.

28. Rocha V, Labopin M, Sanz G, Arcese W, Schwerdtfeger R, et al. Transplants of umbilical-cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with acute leukemia. N Engl J Med 2004; 351(22): 2276-2285.

29. Chakrabarti S, Buyck HC. Reduced-intensity transplantation in the treatment of haematological malignancies: current status and future-prospects. Curr Stem Cell Res Ther 2007; 2(2): 163-188.

30. Slavin S, Aker M, Shapira MY, Resnick I, Bitan M, et al. Reduced-intensity conditioning for the treatment of malignant and life-threatening non-malignant disorders. Clin Transpl 2003: 275-282.

31. Antoine C, Müller S, Cant A, Cavazzana-Calvo M, Veys P, et al. Long-term survival and transplantation of haemopoietic stem cells for immunodeficiencies: report of the European experience 1968-99. Lancet 2003; 361(9357): 553-560.

32. Locatelli F, Rocha V, Reed W, Bernaudin F, Ertem M, et al. Related umbilical cord blood transplantation in patients with thalassemia and sickle cell disease. Blood 2003; 101(6): 2137-2143.

33. Schrier SL, Angelucci E. New strategies in the treatment of the thalassemias. Ann Rev Me, 2005; 56: 157-171.

34. Young NS, Calado RT, Scheinberg P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. Blood 2006; 108(8): 2509-2519.

35. Attal, M., Harousseau, J..L, Stoppa, A.M., Sotto, J.J., Fuzibet, J.G., et al., A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Francais du Myelome. N Engl J Med 1996; 335(2): 91-97.

36. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, Owen RG, Bell SE, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. N Engl J Med 2003; 348(19): 1875-1883.

37. Matulis M, High KP. Immune reconstitution after hematopoietic stem-cell transplantation and its influence on respiratory infections. Semin Respir Infect 2007; 17(2): 130-139.

38. Sullivan KM, Mori M, Sanders J, Siadak M, Witherspoon RP, et al. Late complications of allogeneic and autologous marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 1992; 10 Suppl 1: 127-134.

39. Wingard JR, Vogelsang GB, Deeg HJ. Stem cell transplantation: supportive care and long-term complications. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2002: 422-444.

40. Carreras E. Veno-occlusive disease of the liver after hemopoietic cell transplantation. Eur J Haematol 2000; 64(5): 281-291.

41. Carreras E, Bertz H, Arcese W, Vernant JP, Tomás JF, et al. Incidence and outcome of hepatic veno-occlusive disease after blood or marrow transplantation: a prospective cohort study of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. European Group for Blood and Marrow Transplantation Chronic Leukemia Working Party. Blood 1998; 92(10): 3599-3604.

42. Lee JL, Gooley T, Bensinger W, Schiffman K, McDonald GB, et al. Veno-occlusive disease of the liver after busulfan, melphalan, and thiotepa conditioning therapy: incidence, risk factors, and outcome. Biol Blood Marrow Transplant 1999; 5(5): 306-315.

43. McDonald GB, Hinds MS, Fisher LD, Schoch HG, Wolford JL, et al. Veno-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: a cohort study of 355 patients. Ann Intern Med 1993; 118(4): 255-267.

44. Ho VT, Revta C, Richardson PG. Hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation: update on defibrotide and other current investigational therapies. Bone Marrow Transplant 2008; 41(3): 229-237.

45. Gorak E, Geller N, Srinivasan R, Espinoza-Delgado I, Donohue T, et al. Engraftment syndrome after nonmyeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: incidence and effects on survival. Biol Blood Marrow Transplant 2005; 11(7): 542-550.

46. Afessa B, Tefferi A, Litzow MR, Peters SG. Outcome of diffuse alveolar hemorrhage in hematopoietic stem cell transplant recipients. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166(10): 1364-1368.

47. Ho VT, Cutler C, Carter S, Martin P, Adams R, et al. Blood and marrow transplant clinical trials network toxicity committee consensus summary: thrombotic microangiopathy after hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2005; 11(8): 571-575.

48. Fukuda T, Hackman RC, Guthrie KA, Sandmaier BM, Boeckh M, et al. Risks and outcomes of idiopathic pneumonia syndrome after nonmyeloablative and conventional conditioning regimens for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Blood 2003; 102(8): 2777-2785.

49. Storb R, Deeg HJ, Whitehead J, Appelbaum F, Beatty P, et al. Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukemia. N Engl J Med 1986; 314(12): 729-735.

50. Cutler C, Li S, Ho VT, Koreth J, Alyea E, et al. Extended follow-up of methotrexate-free immunosuppression using sirolimus and tacrolimus in related and unrelated donor peripheral blood stem cell transplantation. Blood 2007; 109(7): 3108-3114.

51. Niederwieser D, Maris M, Shizuru JA, Petersdorf E, Hegenbart U, et al. Low-dose total body irradiation (TBI) and fludarabine followed by hematopoietic cell transplantation (HCT) from HLA-matched or mismatched unrelated donors and postgrafting immunosuppression with cyclosporine and mycophenolate mofetil (MMF) can induce durable complete chimerism and sustained remissions in patients with hematological diseases. Blood 2003; 101(4): 1620-1629.

52. Kim SS. Treatment options in steroid-refractory acute graft-versus-host disease following hematopoietic stem cell transplantation. Ann Pharmacothe, 2007; 41(9): 1436-1444.

53. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis 2002; 34(6): 730-751.

54. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients: recommendations of CDC, the Infectious Disease Society of America, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation 2000; 6: 659-734.

55. Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, Martino P, Dionisi MS, et al. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. N Engl J Med 2005; 353(10): 977-987.

56. Majhail N. Weisdorf DJ. Complications after hematopoietic cell transplantation. In:Hoffman R, Benz EJ, Shattıl SJ, Furie B, Silberstein LE, Mc Glave P, heslop H,editors. Hematology basic principles and Practice. 5th ed. Philadelphia:Churchill Livingstone Elsevier,2009;1755-1768.

57. Horowitz MM, Gale RP, Sondel PM, Goldman JM, Kersey J, et al. Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. Blood 1990; 75(3): 555-562.

58. Peters SG, Afessa B. Acute lung injury after hematopoietic stem cell transplantation. Clin Chest Med, 2005; 26(4): 561-569.

59. Azoulay E, Mokart D, Rabbat A, Pene F, Kouatchet A, et al. Diagnostic bronchoscopy in hematology and oncology patients with acute respiratory failure: prospective multicenter data. Crit Care Med 2008; 36(1): 100-107.

60. Hofmeister CC, Czerlanis C, Forsythe S, Stiff PJ. Retrospective utility of bronchoscopy after hematopoietic stem cell transplant. Bone Marrow Transplant 2006; 38(10): 693-698.

61. Afessa B, Tefferi A, Dunn WF, Litzow MR, Peters SG. Intensive care unit support and Acute Physiology and Chronic Health Evaluation III performance in hematopoietic stem cell transplant recipients. Crit Care Med 2003; 31(6): 1715-1721.

62. Naeem N, Eyzaguirre A, Kern JA, Lazarus HM, Hejal RB, et al. Outcome of adult umbilical cord blood transplant patients admitted to a medical intensive care unit. Bone Marrow Transplant 2006; 38(11): 733-738.

63. Pene F, Aubron C, Azoulay E, Blot F, Thiéry G, et al. Outcome of critically ill allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation recipients: a reappraisal of indications for organ failure supports. J Clin Oncol 2006; 24(4): 64364-9.

64. Soubani AO, Kseibi E, Bander JJ, Klein JL, Khanchandani G, et al. Outcome and prognostic factors of hematopoietic stem cell transplantation recipients admitted to a medical ICU. Chest 2004; 126(5): 1604-1611.

65. Staudinger T, Stoiser B, Müllner M, Locke GJ, Laczika K, et al. Outcome and prognostic factors in critically ill cancer patients admitted to the intensive care unit. Crit Care Med 2000; 28(5): 1322-1328.

66. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Med 1996; 22(7): 707-710.

67. Naeem N, Reed MD, Creger RJ, Youngner SJ, Lazarus HM. Transfer of the hematopoietic stem cell transplant patient to the intensive care unit: does it really matter? Bone Marrow Transplant 2006; 37(2): 119-133.

68. Parimon T, Au DH, Martin PJ, Chien JW. A risk score for mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Ann Intern Med 2006; 144(6): 407-414.

69. Azoulay E. Alberti C, Bornstain C, Leleu G, Moreau D, et al. Improved survival in cancer patients requiring mechanical ventilatory support: impact of noninvasive mechanical ventilatory support. Crit Care Med 2001; 29(3): 519-525.

70. Hilbert G, Gruson D, Vargas F, Valentino R, Gbikpi-Benissan G, et al. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. N Engl J Med 2001; 344(7): 481-487.

8. ÖZET

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesine Yatan Hematopoietik Kök Hücre Nakli Hastalarının Yoğun Bakım Seyri ve Prognozlarını Etkileyen Faktörler

Hematopoietik kök hücre nakli, ciddi morbidite ve mortalite ile sonuçlanabilen birçok komplikasyon ile ilişkilidir. Bu komplikasyonların bir kısmının tanı, takip ve tedavisinde hastaların YBÜ'ye kabulü gerekebilmektedir. Bu grup hastalarda yoğun bakım ihtiyacı doğduğunda prognoz genellikle kötü olmaktadır.

Bu çalışmada bir üniversite hastanesi iç hastalıkları yoğun bakım ünitesine yatan hematopoietik kök hücre nakli hastalarının yoğun bakım seyri ve prognozlarını etkileyen faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.

Retrospektif olarak yürütülen bu çalışmada daha önceden veya çalışma periyodunda hematopoietik kök hücre nakli yapılmış, 01.01.2007-31.12.2010 tarihleri arasında GÜTF İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesinde takip edilmiş hastalar dâhil edilmiştir.

Çalışma süresince toplam 64 hasta kabulü saptandı. Çalışma kriterlerine göre ileri istatistiksel inceleme 48 hastada uygulandı. Bu hasta grubunda yoğun bakıma en sık kabul nedeni solunum yetmezliği olarak tespit edildi.

Tek değişkenli analizlerde nakil ilişkili özelliklerden YBÜ kabulde hastalık yinelemesi ve VOH gelişimi, YBÜ'ye kabulde hesaplanan APACHE II ve SOFA skorları, eşlik eden septik şok ile tanımlanabilen bakteri varlığı mortalite üzerine etkili faktörler olarak tespit edildi.

Yoğun bakım ünitesinde uygulanan tedavi ve takip modalitelerinden entübasyon ihtiyacı, İMV uygulaması, vazopressör kullanımı, SVB ve invaziv arteriyel kan basıncı takibi ve RRT uygulaması mortalite üzerine etkili bulundu.

Yoğun bakım ünitesinde gelişen komplikasyonlar arasında pnömoni, septik şok ve ÇOYS'a atfedilen mortalite %100 olarak saptandı.

Tek değişkenli analizlerde mortalite üzerine etkili olduğunu saptadığımız prognostik faktörleri lojistik regresyon analizi ile değerlendirdiğimizde APACHE II skorunun ve vazopressör kullanımının istatistiksel olarak anlamlılığını koruduğu tespit edildi (p değeri<0,05).

Yoğun bakımdan taburculuk ya da diğer servislere devir olarak tanımladığımız kısa dönem sağkalım %31,25, bir yıllık sağkalım ise %14,6 olarak tespit edildi.

Anahtar kelimeler: hematopoietik kök hücre nakli, yoğun bakım ünitesi, prognoz

9. SUMMARY

Factors Affecting the Course and Prognosis of Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients Admitted to the Medical Intensive Care Unit in Gazi University Hospital

Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT), is a treatment modality with high morbidity and mortality. Some of the transplantation associated complications may require admission to intensive care units. The outcome for HSCT patients requiring intensive care unit admission is usually poor.

We aimed to investigate the factors affecting the course and prognosis of HSCT patients requiring intensive care unit admission at a university hospital in this study.

HSCT patients requiring intensive care unit admission between 01.01.2007-31.12.2010 were analyzed retrospectively. During the study period, 64 patients were admitted to the medical ICU. According to the study inclusion criteria, advanced statistical analysis was performed in 48 patients. The most common reason for ICU admission was identified as respiratory failure.

Factors affecting mortality in univariate analysis were the presence of VOD, disease relapse, APACHE II and SOFA scores, isolation of bacteria and septic shock on admission to the ICU.

Modalities of treatment and follow-up in the ICU, such as requirement of intubation, IMV application, vasopressor use, CVP and invasive arterial blood pressure monitoring and application of renal replacement therapy were found to be associated with increased mortality.

Among complications that occurred in the ICU, 100% mortality was attributed to pneumonia, septic shock and MODS.

The prognostic factors affecting mortality in univariate analysis were re-evaluated with logistic regression analysis and the statistical significance of the vasopressor requirement and the APACHE II score was maintained (p value<0,05).

We found that discharge from intensive care unit or transfer to the other services defined as short-term survival rate was 31,25% and a one-year survival rate was 14,6%.

Key words: hematopoietic stem cell transplantation, intensive care unit, prognosis

10. EKLER

Etik Kurul Onayı

T.C
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ YEREL ETİK KURULU
RESEARCH ETHICS COMMITTEE OF MEDICAL FACULTY, GAZİ UNIVERSTY
ANKARA-TÜRKİYE
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI
İLAÇ DIŞI KLİNİK ÇALIŞMALAR

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL ADI	"Yoğun bakıma yatan hematopoietik kök hücre nakli hastalarının yoğun bakım seyri ve prognozlarını etkileyen faktörler"
	SORUMLU ARAŞTIRICI UNVANI, / ADI	Doç.Dr.Ş.Gülbin Aygencel Bıkmaz
DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Tarihi / değişiklik No.su / Dili Türkçe
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 193	Tarih : 27 Nisan 2009
	Üniversitemiz Tıp Fakültesinde yapılması tasarlanan ve yukarıdaki künyede kayıtlı araştırma projesine ait dosya; amaç, gerekçe, yaklaşım, yöntemler ve aydınlatılmış onamın yeterliliği yönünden incelenmiş ve çalışmanın gerçekleştirilmesinde Etik sakınca bulunmadığına karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ

ÇALIŞMA ESASI	İYİ KLİNİK UYGULAMALAR KILAVUZU, HELSİNKİ BELGESİ, BİYOETİK SÖZLEŞMESİ

ÜYELER

Ünvanı / Adı / Soyadı Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)		Katılım (**)		İmza
Prof.Dr.Necla BUYAN BAŞKAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları - Nefroloji	G.Ü.T.F Çocuk Sağ.ve Hast.A.D.	K	x	E H	xx	E H	
Prof. Dr.Firdevs Aktaş ÜYE	Enfeksiyon	G.Ü.T.F Enfeksiyon Hast. A.D.	K	x	E H	xx	E H	
Prof. Dr.Aysel ARICIOĞLU ÜYE	Tıbbi Biyokimya	G.Ü.T.F Tıbbi Biyokimya A.D.	K	x	E H	xx	E H	
Prof.Dr.Fatma ATALAY ÜYE	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	G.Ü.T.F Fiziksel Tıp ve Reha.A.D.	K	x	E H	xx	E H	
Prof.Dr.Çağatay ÇİFTER ÜYE	Genel Cerrahi	G.Ü.T.F Genel Cerrahi A.D	E	x	E H	xx	E H	
Prof.Dr.Seyhan ERSAN ÜYE	Farmasötik Kimya Ecz. Fak	G.Ü.E.F (Ecz.Fak.) Farmasötik Kimya	K	x	E H	xx	E H	
Prof.Dr.Reha KURUOĞLU ÜYE	Nöroloji	G.Ü.T.F Nöroloji A.D.	E	x	E H	xx	E H	
Doç.Dr.Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Etiği ve Tıp Tarihi	G.Ü.T.F Tıp Etiği ve Tıp tarihi A.D.	K	x	E H	xx	E H	
Doç.Dr.Mehmet Ali Ergün ÜYE	Tıbbi Genetik	G.Ü.T.F Tıbbi Genetik A.D.	E	x	E H	xx	E H	
Doç.Dr.Aylar POYRAZ ÜYE	Tıbbi Patoloji	G.Ü.T.F Tıbbi Patoloji A.D	K	x	E H	xx	E H	
Doç.Dr.Canan ULUOĞLU ÜYE	Tıbbi Farmakoloji	G.Ü.T.F Tıbbi Farmakoloji A.D.	K	x	E H	xx	E H	
Doç.Dr.Münci YAĞCI ÜYE	İç Hastalıkları - Hematoloji	G.Ü.T.F İç Hastalıkları A.D.	E	x	E H	xx	E H	
Doç.Dr.Birol DEMİREL ÜYE	Adli Tıp	G.Ü.T.F Adli Tıp A.D.	E	x	E H	X	E H	Görüldü
Hukuk Müşavir Adem GELİR ÜYE	Hukuk Müşavirliği	Rektörlük Hukuk Müşavirliği	E	x	E H	X	E H	Katılmadı

* Araştırma İle İlişki
** Toplantıda Bulunma

11.ÖZGEÇMİŞ

Ad-Soyad: Nazlıhan Boyacı

Doğum Tarihi: 23.04.1982

Doğum Yeri: Fethiye/MUĞLA

Medeni Hali: Bekâr

Adres: Emek 29. Sokak (eski 57.sokak) No:5/2A Çankaya /ANKARA

Cep Telefonu: 0505 479 07 94

e-posta: nazlihan_boyaci@yahoo.com

Eğitim:

1997-2000 Isparta Süleyman Demirel Fen Lisesi (birincilikle)

2000-2006 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

2006-2007 Araştırma Görevlisi

Isparta Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

2007-2012 Araştırma Görevlisi

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Yabancı Dil Bilgisi: İngilizce

Katıldığı Bilimsel Faaliyetler:

Kasım-Aralık 2005 Aile Planlaması Danışmanlığı ve RİA Uygulama Kursu

Kasım 2007 V. GÜTF İç Hastalıkları Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu

Kasım 2008 VI. GÜTF İç Hastalıkları Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu

Kasım 2008 V. Hipofiz Sempozyumu

Mart 2009 Hipertansiyon Tedavisinin Yönetimi Kursu

Nisan 2009 I.Ulusal Gastrointestinal Onkoloji Kongresi

Kasım 2009 VII. GÜTF İç Hastalıkları Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu

Kasım 2009 VI. Hipofiz Sempozyumu

Şubat 2009 Bilimsel Makale Yazma ve Okuma Teknikleri Kursu

Mart 2010 VII. Gazi İç Hastalıkları Günleri

Şubat 2011 Vakalarla Diyabet-7. PGR Sempozyumu

Şubat 2011 VIII. GÜTF İç Hastalıkları Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu

Mart 2011 VIII. Gazi İç Hastalıkları Günleri

Mayıs 2011 13. Ulusal Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıları Kongresi

Kasım 2011 8. Ulusal Dahili ve Cerrahi Bilimler Yoğun Bakım kongresi

Ocak 2012 Geriatri Alanına yönelik KEPAN Kış Okulu