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

Otolog Kök Hücre Nakli Yapılan Multiple Miyelom ve Lenfoma Hastalarında Ürün CD34+ Hücre Sayısının Erken Dönem Toksisite, Relaps ve Sağkalım Üzerine Etkisi

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mine KARACA VARLI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. ZEYNEP ARZU YEĞİN

ANKARA

2023

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

Otolog Kök Hücre Nakli Yapılan Multiple Miyelom ve Lenfoma Hastalarında Ürün CD34+ Hücre Sayısının Erken Dönem Toksisite, Relaps ve Sağkalım Üzerine Etkisi

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mine KARACA VARLI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. ZEYNEP ARZU YEĞİN

ANKARA
2023

KABUL ve ONAY

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Mine KARACA VARLI
Baba Adı	Behset
Doğum Yeri/Tarihi	Muğla/25.07.1993
Diploma Tarihi / Diploma No	22.06.2017/2017.01.00.4524
Mezun Olduğu Fakülte	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	İç Hastalıkları Anabilim Dalı
İhtisas Süresi	**Yıl:** 5yıl **Ay:**60ay
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
Sınav Tarihi	05.07.2023

UZMANLIK TEZİNİN ADI: Otolog Kök Hücre Nakli Yapılan Multiple Miyelom ve Lenfoma Hastalarında Ürün $CD34^+$ Hücre Sayısının Erken Dönem Toksisite, Relaps ve Sağkalım Üzerine Etkisi

JÜRİ KARARI: İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi doktor olarak çalışmakta olan Mine KARACA VARLI' nın " Otolog Kök Hücre Nakli Yapılan Multiple Miyelom ve Lenfoma Hastalarında Ürün $CD34^+$ Hücre Sayısının Erken Dönem Toksisite, Relaps ve Sağkalım Üzerine Etkisi " isimli tezi komisyonumuzca incelenmiş olup yapılan tez sınavında başarılı bulunmuştur. Uzmanlık sınavına girmeye hak kazanmıştır.

JÜRİ ÜYELERİ

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimi oluştururken her aşamada yanımda olan, akademik bilgisi, desteği ve tecrübesiyle yolumu aydınlatan, asistanlık eğitimim süresince mesleki ve insani anlamda ilgisini, desteğini hep hissettiğim, örnek aldığım çok kıymetli tez danışmanım Prof. Dr. Zeynep Arzu YEĞİN' e,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, deneyim ve desteklerini her zaman üzerimde hissettiğim, sayısız emeği olan başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Yasemin TEKBUDAK ERTEN olmak üzere tüm saygıdeğer hocalarıma,

Bu süreçte yardımlarını esirgemeyen başta Uzm. Dr. Emine Merve SAVAŞ olmak üzere Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi kök hücre ünitesi çalışanlarına,

Asistanlık hayatım süresince her zaman yanımda olan sevgili arkadaşım Dr. Büşra YILDIZ ve bu süreci zevkle geçirmemi sağlayan asistan arkadaşlarıma,

Çocukluğumdan bugünlerime yanımda olan birlikte büyüdüğüm sevgili dostlarım Betül DUMAN, Özge ÇELİK BÜYÜKCERAN, Esin KOZAK' a

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan, sevgi ve ilgisini esirgemeyen, evlatları olmaktan gurur duyduğum sevgili annem Özlen KARACA ve babam Behset KARACA' ya, bir insanın sahip olabileceği en iyi kardeş olan Ertuğrul Gazi KARACA' ya,

Hayattaki büyük şansım, tez sürecinde en büyük destekçim canım eşim Bulut VARLI' ya,

Doktorluk mesleğini icra etmemde en büyük destekçim, güzel çocukluğumun mimarı, gökyüzünden beni izlediğini bildiğim, hep benimle olan dedem Ertuğrul EKİCİ' ye

En içten sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mine KARACA VARLI

İÇİNDEKİLER

KABUL ve ONAY i
TEŞEKKÜR ii
İÇİNDEKİLER iii
KISALTMALAR vi
ŞEKİLLER DİZİNİ viii
TABLOLAR DİZİNİ ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ 1
2.GENEL BİLGİLER 3
2.1. Multipl Miyelom 3
2.1.1.Tanım 3
2.1.2.Tarihçe ve Patofizyoloji 3
2.1.3.Epidemiyoloji 5
2.1.4. Etiyoloji 5
2.1.5. Klinik Özellikler 6
2.1.6. Tanı 9
2.1.7.Evreleme ve Prognoz 9
2.1.8. Tedavi 11
2.1.9. Hematopoetik Kök Hücre Nakli 15
2.2. Lenfoma 15
2.2.1.Hodgkin Lenfoma 16
2.2.2.Hodgkin-dışı Lenfoma 25
2.3.Hematopoetik Kök Hücre Nakli 44
2.3.1.Kök Hücre 44

2.3.2. Hematopoetik Kök Hücre ve Mikroçevresi 44
2.3.3.Hematopoetik Kök Hücre Kaynakları..... 47
2.3.4. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Tanımı ve Tarihçesi 48
2.3.5. Hematopoetik Kök Hücre Nakil Tipleri..... 49
2.3.6. Otolog Kök Hücre Nakli 50
3. GEREÇ VE YÖNTEM 64
3.1.Hasta Seçimi 64
3.2. Çalışma Yöntemi 64
3.3.Aferez Hücre Sayımı 65
3.4. Mobilizasyon Yetmezliği..... 66
3.5.Engrafman..... 66
3.6.İstatiksel Analiz 66
4. BULGULAR 68
4.1. Çalışma Grubunun Genel Özellikleri 68
4.1.1. Multiple Miyelom Alt Grup Özellikleri..... 71
4.1.2. Lenfoma Alt Grup Özellikleri..... 73
4.2.Nakil Sonrası İzlem Analizleri 75
4.3. Sağkalım ve Mortalite Analizleri..... 75
4.4.Alt Grup Analizleri..... 77
4.4.1. Ürün $CD34^{+}$ Hücre Sayısı Temelli Alt Grup Analizi 77
4.4.2.Nakil Sonrası Erken Yanıt Değerlendirmesi Temelli Alt Grup Analizi78
4.4.3. Ürün TNC Sayısı Temelli Alt Grup Analizi 79
4.4.4. Ürün TMNC Sayısı Temelli Alt Grup Analizi..... 81
4.5. Karşılaştırmalı Analizler..... 82

4.5.1 Mobilizasyon Rejimi ve Toplanan Ürün $CD34^+$ Hücre Sayısının Gruplar Arası Karşılaştırmalı Analizleri 82
4.5.2. Hazırlama Rejimi ve Engrafman Süresi Karşılaştırmalı Analizleri 85
4.6. Nakil Sonrası Erken Yanıt Üzerine Etkili Faktörler 85
4.7. Relaps Üzerine Etkili Faktörler 86
4.8. Sağkalım Üzerine Etkili Faktörler 87
4.9. Korelasyon Analizleri 88
5.TARTIŞMA 90
6.SONUÇLAR 107
7.KAYNAKÇA 109
8.ÖZET 139
9.ABSTRACT 141
10. EKLER 143
11.ÖZGEÇMİŞ 145

KISALTMALAR

ABHL : Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma

AHKHN : Allojeneik Hematopoetik Kök Hücre Nakli

AİTHL : Anjiyoimmünoblastik T Hücreli Lenfoma

ALK : Anaplastik Lenfoma Kinaz

AML : Akut Miyeloid Lösemi

BEAM : Karmustin-Etoposid-Sitozin Arabinosid-Melfalan

Bu : Busulfan

CMV : Sitomegalovirüs

Cy : Siklofosfamid

DBBHL : Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma

ECOG : Doğu Onkoloji İşbirliği Grubu

ES : Engrafman Sendromu

FISH : Floresan In Situ Hibridizasyon

FL : Foliküler Lenfoma

G-CSF : Granülosit Koloni Stimüle Edici Faktör

GY : Graft Yetmezliği

HCT-CI : Hematopoetik Kök Hücre Nakli-Komorbidite Ölçeği

HKHN : Hematopoetik Kök Hücre Nakli

HDL : Hodgkin Dışı Lenfoma

HL : Hodgkin Lenfoma

HKH : Hematopoetik Kök Hücre

IPI : Uluslararası Prognostik İndeks

IPS : Uluslararası Prognostik Skor

ISS : Uluslararası Evreleme Sistemi

LDH : Laktat Dehidrojenaz

MHL : Mantle Hücreli Lenfoma

MM : Multiple Miyelom

MZL : Marjinal Zon Lenfoma

NLPHL : Nodüler Lenfosit Baskın Hodgkin Lenfoma

PET-BT : Pozitron Emisyon Tomografisi- Bilgisayarlı Tomografi

POEMS : Polinöropati-Organomegali-Endokrinopati-Monoklonal Gamopati ve Cilt Değişiklikleri Sendromu

PTHL : Periferik T Hücreli Lenfoma

R : Ritüksimab

RS : Reed-Sternberg

RT : Radyoterapi

SOS : Sinüzoidal Obstrüksiyon Sendromu

TMNC : Toplam Mononükleer Hücre

TNC : Toplam Çekirdekli Hücre

YDKT : Yüksek Doz Kemoterapi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Multiple Miyelom Patofizyolojisi 4
Şekil 2. Multiple Miyelom'da Kemik Hasarının Patofizyolojisi 7
Şekil 3. OHKHN Adayı Olan (A) ve Olmayan (B) Yeni Tanı Multiple Miyelom Hastalarında Tedavi Algoritması 13
Şekil 4. Multiple Miyelom'da İlk (A) ve Çoklu Nüks (B) Tedavi Algoritması ... 14
Şekil 5. Erken Evre Olumlu HL Tedavi Algoritması 23
Şekil 6. Erken Evre Olumsuz HL Tedavi Algoritması 24
Şekil 7. İleri Evre HL Tedavi Algoritması 24
Şekil 8. Germinal Merkez ve Lenfomagenez 28
Şekil 9. DBBHL Tedavi Algoritması 37
Şekil 10. Endosteal Nişte Osteoblastlar ile HKH'ler Arasında Homeostazı Sağlayan İletişim Ağı 47
Şekil 11. Tüm Grupta Toplam Sağkalım Olasılığı 76
Şekil 12. Tüm Grupta İlerlemesiz Sağkalım Olasılığı 76
Şekil 13. Tüm Grupta Relaps İlişkili Mortalite Olasılığı 77
Şekil 14.Nakil Sonrası Erken Yanıt Değerlendirmesinde Tam Yanıt Sağlanan ve Sağlanamayan Hastaların Toplam Sağkalım Olasılığı 79
Şekil 15. Nakil Sonrası Erken Yanıt Değerlendirmesinde Tam Yanıt Sağlanan ve Sağlanamayan Hastaların İlerlemesiz Sağkalım Olasılığı 79
Şekil 16. Ürün TNC Sayısına Göre İlerlemesiz Sağkalım Olasılığı 80
Şekil 17. Ürün TMNC Sayısına Göre İlerlemesiz Sağkalım Olasılığı 81
Şekil 18. Mobilizasyon Rejimi Olarak Kemomobilizasyon Uygulanan ve Uygulanmayan Hastalarda Toplanan Ürün $CD34^+$ Hücre Sayılarının Karşılaştırması 83
Şekil 19. Gemsitabin Temelli Rejim ve ICE/RICE Uygulanan Hastalarda Toplanan Ürün $CD34^+$ Hücre Sayılarının Karşılaştırması 84
Şekil 20. Cy ve CyEto Uygulanan Hastalarda Toplanan Ürün $CD34^+$ Hücre Sayılarının Karşılaştırması 84

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Multiple Miyelom Tanı Ölçütleri 9
Tablo 2. Revize Uluslararası Evreleme Sistemi (R-ISS) 10
Tablo 3. R-ISS'ye göre Sağkalım 10
Tablo 4. Multiple Miyelom'da Risk Faktörleri 10
Tablo 5. Multiple Miyelom Tedavisinde Kullanılan İlaçlar 11
Tablo 6. Hodgkin Lenfoma DSÖ Sınıflaması 16
Tablo 7. Cotswold Ann Arbor Sınıflandırma Sistemi 21
Tablo 8. Erken ve İleri Evre Hodgkin Lenfomada Prognostik Faktörler 21
Tablo 9. İleri Evre Hastalarda Uluslararası Prognostik Skorlama 21
Tablo 10. IPS'ye göre Sağkalım Analizleri 22
Tablo 11. Deauville Skorlama Sistemi 23
Tablo 12. 2022 Lenfoid Neoplazmlar Sınıflaması 26
Tablo 13. Gözden Geçirilmiş Ann Arbor Evrelemesi (Lugano Sınıflaması) 34
Tablo 14. Lugano Gastrointestinal Evreleme Sistemi 34
Tablo 15. IPI Risk Skorlaması 35
Tablo 16. FLIPI Risk Skorlaması 35
Tablo 17. MIPI Risk Skorlaması 36
Tablo 18. Santral Sinir Sistemi Tutulumu için Risk Değerlendirmesi 36
Tablo 19. Modifiye GELF Ölçütleri 39
Tablo 20. Nakil Öncesi Temel Değerlendirme 50
Tablo 21. Mobilizasyon Yetmezliği Risk Faktörleri 53
Tablo 22. Engrafman Sendromu Tanı Ölçütleri 57
Tablo 23. Sinuzoidal Obstrüksiyon Sendromu Tanı Ölçütleri 58
Tablo 24. Sinuzoidal Obstrüksiyon Sendromu Şiddetinin Derecelendirmesi 58
Tablo 25. Hasta ve Nakil Özellikleri 70
Tablo 26. Multiple Miyelom Hasta ve Nakil Özellikleri 72
Tablo 27. Lenfoma Hasta ve Nakil Özellikleri 74

Tablo 28. Tek Değişkenli Analizde Nakil Sonrası Erken Yanıt Üzerine Etkili Faktörler 85
Tablo 29. Çok Değişkenli Analizde Nakil Sonrası Erken Yanıt Üzerine Etkili Faktörler 86
Tablo 30. Tek Değişkenli Analizde Relaps Üzerine Etkili Faktörler 86
Tablo 31. Çok Değişkenli Analizde Relaps Üzerine Etkili Faktörler 86
Tablo 32. Tek Değişkenli Analizde Sağkalım Üzerine Etkili Faktörler 87
Tablo 33. Çok Değişkenli Analizde Sağkalım Üzerine Etkili Faktörler 88
Tablo 34. Korelasyon Analizleri 88

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN), hematolojik ve onkolojik malignitelerin yanı sıra birçok benign hastalık için de şifa sağlayıcı bir tedavi yöntemidir. Otolog hematopoetik kök hücre nakli (OHKHN), yüksek doz kemoterapi (YDKT) ve/veya radyoterapi (RT) içeren bir hazırlık rejimini takiben, öncesinde hastadan toplanan hematopoietik kök hücrelerin (HKH) tekrar hastaya infüze edilerek miyeloablasyonun ortadan kaldırılması ve hematopoezin idamesinin sağlanması esasına dayanmaktadır. Otolog HKHN, multiple miyelom (MM) tedavisinde ilk sırada; diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL), foliküler lenfoma (FL), marjinal zon lenfoma (MZL) ve Hodgkin lenfoma'da (HL) nüks ve dirençli hastalık durumunda; T hücreli lenfoma, mantle hücreli lenfoma (MHL) ve seçilmiş akut miyeloid lösemi (AML) olgularında ise indüksiyon tedavisini takiben konsolidasyon amacı ile uygulanmaktadır (1-4).

Hematopoetik kök hücre; kemik iliği, periferik kan ve umblikal kord kanından elde edilebilmektedir. Son yıllarda kök hücre kaynağı olarak öncelikle periferik kan tercih edilmektedir. CD34 yüzey işareti, HKH belirteci olarak kullanılmaktadır. Normal koşullarda periferik kanda az sayıda $CD34^+$ kök hücre bulunmaktadır. Kök hücrelerin periferik kana mobilizasyonunu sağlamak amacı ile mobilizasyon rejimleri uygulanmaktadır (5, 6).

Ürün $CD34^+$ hücre sayısı OHKHN'nin kısa ve uzun dönem başarısını etkileyen ana faktörlerden biridir. Başarılı bir engrafman için gerekli minimum ürün $CD34^+$ hücre sayısı $2x10^6$/kg'dır. Ürün $CD34^+$ hücre sayısının yetersiz olması nakil sonrası hematopoetik yapılanmayı olumsuz etkilemektedir. Buna

bağlı olarak engrafman süresi uzamakta, graft yetmezliği (GY), kanama ve enfeksiyon gibi komplikasyonlara eğilim artmakta ve hastanede kalış süresi uzamaktadır (7-12). Bununla birlikte, yeterli ürün $CD34^+$ hücre sayısına sahip HKHN uygulamalarında dahi $CD34^+$ hücre sayısının nakil sonuçları üzerine etkisi tartışmalıdır (12-14).

Allojeneik HKHN (AHKHN) hastalarında yüksek $CD34^+$ hücre sayısının engrafman, nakil ilişkili mortalite, relaps, ilerlemesiz ve toplam sağkalım üzerine olumlu etkileri bildirilmiştir (15-20).

Bu tez çalışmasında, OHKHN yapılan MM ve lenfoma hastalarında ürün $CD34^+$ hücre sayısının erken dönem toksisite, relaps ve sağkalım üzerine olası etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Multipl Miyelom

2.1.1.Tanım

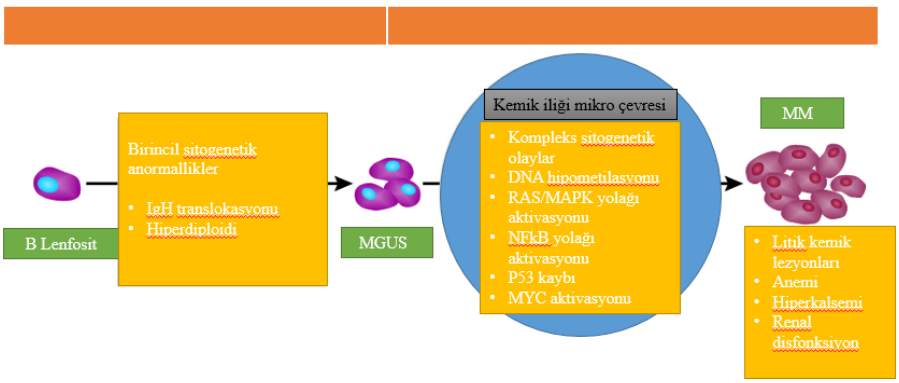
Multiple miyelom, monoklonal plazma hücrelerinin kemik iliğinde kontrolsüz çoğalması ve anormal M proteini (monoklonal immünglobulin veya paraprotein) üretimi ile karakterize malign bir hastalıktır (1-3, 21-24).

2.1.2.Tarihçe ve Patofizyoloji

Multipl miyelom, ilk kez 1850'de, Dr. Henry Bence Jones tarafından, yorgunluk, yaygın kemik ağrısı ve sık idrara çıkma yakınmalarıyla başvuran bir hastada tanımlanmış; 1873 yılında Rustizky tarafından hastalığa MM adı verilmiştir. 1900'de Wright tarafından plazma hücresi ve X-ışını anormallikleri, 1929'da kemik iliği aspirasyonu, 1937'de protein elektroforezi ve 1953'te hafif ve ağır zincirleri tanımlayan immünelektroforez araştırmaları ile hastalığın patofizyolojisi aydınlatılmaya çalışılmıştır. Son yıllarda, hastalığa eşlik eden tekrarlayan kromozomal translokasyonların bulunmasıyla birlikte farklı risk grupları tanımlanmıştır. Gen ekspresyon profili ve proteomik çalışmalar hastalığın moleküler zemininin aydınlatılmasını sağlamıştır (3, 25).

Multiple miyelom, önemi belirsiz monoklonal gamopati (MGUS) ve asemptomatik (smoldering) multiple miyelom (SMM) zemininde gelişir (26, 27). Hastalığı başlatıcı olayların, sınıf değiştirme ve somatik hipermutasyon aşamasında postgerminal merkezde meydana geldiği düşünülmektedir (28). Çift sarmallı DNA kırılımları, genomdaki diğer kırılma noktalarıyla birleşerek

anormal füzyonlara ve kromozomal translokasyonlara neden olur. Tanımlanan translokasyonlar, immünglobulin ağır zincir (IgH) gen lokusları ve bir dizi tekrarlayan ortak geni içermektedir. Bu aşamada görülen diğer etkin olay anöploididir (24, 29-32). Önemi belirsiz monoklonal gammopati; ikincil genetik olaylar (MYC aktivasyonu; TP53 delesyonu), NRAS, KRAS, BRAF nokta mutasyonu ile RAS/MAPK (mitojenle aktive protein kinaz) yolunun aktivasyonu, TNF reseptör ilişkili faktör 3 (TRAF3), CYLD lizin 63 deubikitinaz (CYLD), nükleer faktör kappa B indükleyen kinaz (NIK) veya diğer genlerdeki mutasyonlarla nükleer faktör kappa B (NFκB) yolunun aktivasyonu ve indüklenmiş miyeloid lösemi hücre farklılaşma proteininin (MCL1) aşırı ifadelenmesi sonucu MM'e dönüşür (33-35). İnterlökin-6 (IL-6), insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), B hücresi aktive edici faktör (BAFF), proliferasyon indükleyici ligand (APRIL), tümör nekrozis faktör alfa (TNF-α) ve vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) gibi sitokinler ve büyüme faktörleri kemik iliği mikroçevresinden salgılanmaktadır. Bu faktörler; miyelom hücrelerinin hayatta kalması, çoğalması, apopitozu, göçü, adezyonu ve ilaç direncini düzenleyen NFκB, PI3K/Akt/mTOR, JAK/STAT ve MAPK gibi yolakların aktivasyonu için gereklidir (Şekil 1) (36-38).



Şekil 1. Multiple Miyelom Patofizyolojisi (36-38)

2.1.3.Epidemiyoloji

Multiple miyelom, tüm kanserlerin %0,9'unu ve hematolojik malignitelerin %14'ünü oluşturur. Lösemi ve Hodgkin dışı lenfomadan (HDL) sonra en sık görülen üçüncü hematolojik malignitedir (3, 21, 23-25, 39, 40).

2022 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 34.470 yeni vaka bildirilmiş olup tüm kanserlerin %1,8'ini oluşturmuştur. Hastalık insidansı 7.1/100.000 olarak bildirilmiştir. ABD'de 2022 yılında 12.800 kişinin MM'dan öldüğü tahmin edilmektedir ve bu oran tüm kanser ölümlerinin %2,1'ini oluşturmaktadır. 2012-2018 yılları arasında 5-yıllık sağkalım oranı %57,9 olarak bildirilmiştir (41). Küresel Kanser Gözlem (GLOBOCAN) veri tabanı 2020 verilerine göre Türkiye'de bir yıl içerisinde 2.680 yeni vaka (%1,1) ve 1.970 (%1,6) hastalık ilişkili ölüm raporlanmıştır (39).

2.1.4. Etiyoloji

Yaş; MM sıklıkla 65-74 yaş arası bireyleri etkilemektedir. Çalışmalarda ortanca tanı yaşı 69 olarak bulunmuştur. Hastaların %64'ü 65 yaş ve üzerinde, %0,8' i 45 yaş ve altında tanı almaktadır (39, 41).

Cinsiyet; Doğumdan 74 yaşına kadar kümülatif tanı alma riski erkeklerde %0,25 ve kadınlarda %0,17'dir, bu da hastalığı erkeklerde yaklaşık 1,5 kat daha olası hale getirmektedir (39). İki cinsiyet arsındaki farklılığın sigara ve alkol tüketimi gibi sağlık açısından riskli davranışlar ve obezite ile bağlantılı olabileceği düşünülse de bahsedilen risk faktörlerinin MM ile ilişkisi kanıtlanamamıştır (3, 22, 24, 25, 40).

Irk; Afrika kökenli Amerikalı popülasyonda diğer etnik gruplara göre MM insidansı ve buna paralel olarak ölüm daha sık oranda gözlenmektedir. Yapılan

çalışmalarda Afrika kökenli Amerikalılarda genetik faktörler açısından anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür (39, 41, 42).

Genetik Faktörler; Genetik yatkınlık halen tam kesinleşmemiş olmakla birlikte nadir ailesel vakalar bildirilmiştir (43-45).

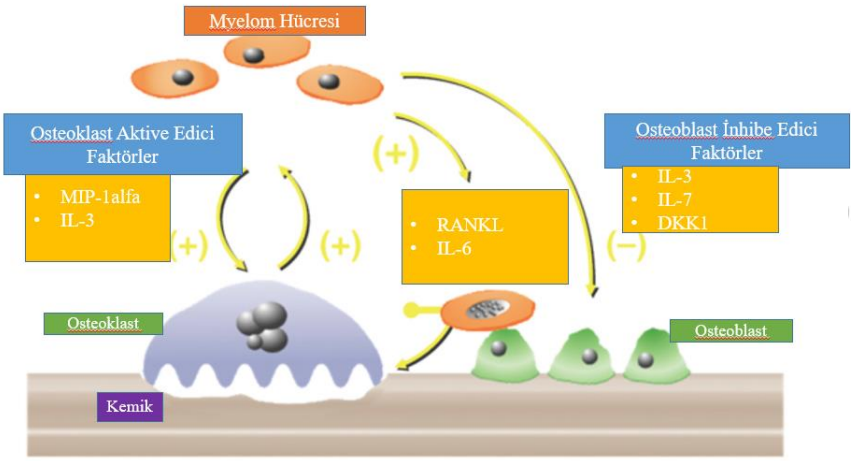
Diğer Faktörler; Vücut kitle indeksinin artması ile MM arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (46, 47). Alkol, sigara, pestisit, kimyasal ve radyasyon maruziyeti ile ilgili çelişkili sonuçlar olmakla birlikte hastalık gelişimiyle çevresel faktörler arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir (23, 40).

2.1.5. Klinik Özellikler

Klinik başlangıç genellikle yavaş seyirli olup hastalığa ilişkin bulgular çoğunlukla plazma hücrelerinin kemik ve diğer sistemlerdeki infiltrasyonuna ya da böbrekte immünglobülin depolanmasına bağlı olarak ortaya çıkar. Nadiren hızlı gelişen ve hayatı tehdit eden durumlar (hiperviskozite bulguları, spinal kord basısı, böbrek yetmezliği gibi) görülebilir (3, 21, 25, 48-50).

Kemik ağrısı en yaygın belirtidir. Vertebra tutulumu sıktır, eşlik eden ağrı mekanik vasıflıdır. Multiple miyelom'da karakteristik olarak osteolitik kemik lezyonları görülür. Kemik lezyonlarına, osteoklast (OK) ve osteoblast (OB) aktivitesi arasındaki dengesizliğin aracılık ettiği düşünülmektedir. NFκB ligandının reseptör aktivatörü (RANKL), OK'larda bulunan reseptörü aracılığıyla, OK proliferasyonu ve farklılaşmasında önemli rol oynar. RANKL, stromal hücreler ve OB'lar tarafından salgılanır. Osteoprotegerin (OPG), RANKL için tuzak reseptör görevi görür. Anormal plazma hücreleri tarafından salgılanan sitokinler OPG aktivitesini azaltarak RANKL aktivitesinde artışa yol açar. Artmış IL-3, IL-6 ve makrofaj inflamatuar protein-1 alfa (CCL3, MIP-1alfa) düzeyleri de

osteoklastik aktiviteye katkı sağlar. Yine plazma hücreleri tarafından OB inhibisyonu yapan dickkopf-1(DKK1), IL-3 ve IL-7 salgılanır. Sonuçta osteoporoz ve litik kemik lezyonları gelişir (Şekil 2) (3, 25, 28, 38, 51, 52).



Şekil 2. Multiple Miyelom'da Kemik Hasarının Patofizyolojisi (52)

Anemi, yorgunluk ve nefes darlığı gibi belirtiler de hastalığa eşlik edebilir. Genellikle normokrom normositer anemi görülür. Anemi patofizyolojisinde, böbrek fonksiyon bozukluğuna bağlı yetersiz eritropoetin salınımı, hematopoezin tümör hücrelerinden salgılanan sitokinler tarafından inhibisyonu, artmış immünglobulin miktarına bağlı olarak gelişen dilüsyon ve medikal tedaviler rol oynamaktadır. Nadir olarak nutrisyonel eksiklere bağlı megaloblastik anemi ve otoimmun hemolitik anemi görülebilir. Granülositopeni ve trombositopeni nadir olup genellikle tedavi ilişkilidir (3, 25, 53-55).

Böbrek tutulumu ile ilişkili belirtiler hastalığa özgü değildir. Tanı anında %50 hastada böbrek fonksiyon bozukluğu görülür. En sık nedenleri, hafif zincir kast nefropatisi ve hiperkalsemidir. Bunun yanı sıra amiloidoz, hafif zincir depo hastalığı, hiperürisemi, kontrast madde ve ilaç ilişkili böbrek fonksiyon bozukluğu görülebilir (25, 56-58).

Hiperkalsemi tanı anında %20-30 oranında görülmektedir. Hastalar bulantı, kusma, kabızlık, letarji ve nöbet ile başvurabilirler. Hiperkalsemi temel olarak kemik yıkımı sonucunda meydana gelmektedir. Yüksek paraprotein ve/veya düşük albümin seviyelerine bağlı serum kalsiyum konsantrasyonu fizyolojik sınırlar içerisinde saptanabilmektedir. Hiperkalsemi; hipovolemi, renal vazokonstrüksiyon, intratübüler kalsiyum birikimi ve hafif zincir kast nefropatisi etkisini artırarak nefropati gelişimini kolaylaştırır (25, 59, 60).

Hastalarda sinir sisteminin doğrudan tutulumu veya sitokinlerin ve/veya paraproteinlerin sinir sistemi üzerine toksik etkileri nedeniyle nörolojik belirtiler ortaya çıkabilir. Torakal ve lumbosakral bölge tutulumuna bağlı gelişen radikülopati en yaygın periferik sinir sistemi tutulum şeklidir. Parestezi, gaita ve/veya idrar inkontinansı ile klinik bulgu veren kord basısı acil müdahale gerektirir. Periferik nöropati nadir görülen nörolojik bir komplikasyondur. Genellikle AL amiloidoz veya polinöropati-organomegali-endokrinopati-monoklonal gamopati ve cilt değişiklikleri (POEMS) sendromunun bir bileşeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Santral sinir sistemi (SSS) tutulumu nadir görülmekte olup plazmasitom basısı ile ilişkili olabilir. Santral sinir sistemi tutulumu kötü prognoz göstergesidir (25, 61, 62).

Hiperviskozite; görsel semptomlar, mental durum değişiklikleri, baş ağrısı, nefes darlığı ve kanama ile kendini gösteren acil bir durumdur. Hiperviskozite nadir görülmekle birlikte IgM tipi miyelom olgularında daha sık görülür. Serum viskozite ölçümü, belirti ve bulgularla korele olmayabilir. Terapötik plazma değişimi hiperviskozite ilişkili belirtileri olan hastalarda yaşam kurtarıcı olabilen bir tedavi seçeneğidir (25, 63, 64).

Multiple miyelom hastalarında, bozulmuş T ve B lenfosit fonksiyonu ve hipogamaglobülineminin eşlik ettiği artmış enfeksiyon yatkınlığı da görülmektedir (25, 65).

2.1.6. Tanı

Multiple miyelom tanı ölçütleri, Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu (IMWG) tarafından, 2014 yılında güncellenmiştir. Bu güncellemede tedavi gerektiren hastalığı tanımlayan bulgular bütününe 'miyelom tanımlayıcı olaylar' (*Myeloma Defining Events*-MDE) adı verilmiştir (Tablo 1) (3, 21, 24, 25, 49, 50, 66, 67).

Tablo 1. Multiple Miyelom Tanı Ölçütleri (66)

Kemik iliğinde ≥ % 10 klonal plazma hücre varlığı veya biyopsi kanıtlı kemik veya ilik dışı plazmasitom ve aşağıdaki MDE'den en az bir tanesinin bulunması gereklidir.
Organ Hasar Bulguları (CRAB) **(C)** Hiperkalsemi (Serum kalsiyum düzeyi ≥ 11 mg/dLveya laboratuvar üst limitinin en az 1 mg/dL üzerinde olması) **(R)** Böbrek tutulumu (Kreatinin klirensi < 40 mL/dk veya serum kreatinin > 2 mg/dL olması) **(A)** Anemi (Hemoglobin <10 g/dL veya normal alt limitinin en az 2 g/dL altında olması) **(B)** Kemiklerde litik lezyon (Bir veya birden fazla, görüntüleme ile kanıtlanmış ≥ 5mm litik lezyon varlığı)
Malignite biyobelirteçleri (SLİM) **(S)** Kemik iliğinde ≥ % 60 klonal plazma hücre varlığı **(Li)** Etkilenen/Etkilenmeyen serum serbest hafif zincir oranı >100* **(M)** Tüm vücut MRG'de birden fazla 5 mm ve daha büyük odaksal lezyon varlığı
*Etkilenen serbest hafif zincir düzeyi 10 mg/dl'nin üzerinde olmalıdır.

2.1.7.Evreleme ve Prognoz

Multiple miyelom'da ortanca toplam sağkalımın yaklaşık altı yıl olduğu bildirilmiştir (68). Bununla birlikte, hasta özellikleri, hastalığa ait biyolojik ve sitogenetik farklılıklar, tanı anı evresi, risk durumu ve tedavi yanıtı sağkalımı etkilemektedir (69). Multiple miyelom için kullanılan ana evreleme sistemleri, Durie-Salmon ve uluslararası evreleme sistemidir (ISS) (70, 71). Serum β2

mikroglobulin ve albümin düzeylerini de içeren ISS sistemi sitogenetik özellikler ve laktat dehidrojenaz (LDH) düzeyi eklenerek güncellenmiştir (Tablo 2) (72).

Tablo 2. Revize Uluslararası Evreleme Sistemi (R-ISS) (72)

Evre 1 Serum β2 mikroglobulin düzeyi < 3,5 mg/L ve serum albümin düzeyi ≥ 3,5 g/dL Standart riskli kromozomal anormallikler Normal serum LDH düzeyi (üst limitin altı)
Evre 2 R-ISS evre 1 ve 3 ölçütlerin sağlanamaması
Evre 3 Serum β2 mikroglobulin düzeyi ≥ 5,5mg/L Yüksek riskli kromozomal anomallikler [t(4;14) ve/veya del 17p ve/veya t(14;16) varlığı] Yüksek serum LDH düzeyi (üst limitin üzeri)

Çok merkezli R-ISS ile yapılan sağkalım analizi Tablo 3'te gösterilmiştir (72).

Tablo 3. R-ISS'ye göre Sağkalım (72)

	Ortanca Toplam Sağkalım (OS)	Ortanca İlerlemesiz Sağkalım (PFS)
Evre 1	-	66 ay
Evre 2	83 ay	42 ay
Evre 3	43 ay	29 ay

Multiple miyelom'un klinik seyrini belirleyen faktörler Tablo 4'de gösterilmiştir (67).

Tablo 4. Multiple Miyelom'da Risk Faktörleri (67)

Hasta Temelli Faktörler	Hastalık Temelli Faktörler
- Yaş - Düşük performans durumu - Komorbid durumlar (Diyabetes mellitus, böbrek hastalığı, kardiyak hastalıklar)	- R-ISS evresi - Kötü prognostik sitogenetik anomallikler (kompleks karyotip, t(4;14), t(14;16), t(14;20), del 17p, 1q amp, del 1p, hipodiploidi)* - Artmış plazma hücre proliferasyon hızı - Yüksek LDH, plazmablastik hücre morfolojisi - Tanıda böbrek fonksiyon bozukluğunun eşlik etmesi - Dolaşımda yüksek sayıda plazma hücre sayısı (>400 hücre/mikrolitre) - İlik dışı hastalık - Tedaviye yanıtsızlık durumu (erken relaps) - Tedavi sonrası ölçülebilir kalıntı hastalık veya yeni eklenen olumsuz sitogenetik anormallikler - İndüksiyon tedavisine yetersiz yanıt
*Sitogenetik anomalliklerin herhangi ikisinin bulunması çift vuruşlu, üçünün bulunması üçlü vuruşlu miyelom olarak isimlendirilmektedir.	

2.1.8. Tedavi

Hastalığın moleküler zemininin anlaşılması ve yeni hedefe yönelik tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesiyle MM'da son yıllarda yüksek sağkalım oranları sağlanabilmektedir (73). Multipl miyelom tedavisinde kullanılan Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (*FDA, Food and Drug Administration*) tarafından onaylanmış ilaç bilgileri Tablo 5'de gösterilmiştir (50).

Tablo 5. Multiple Miyelom Tedavisinde Kullanılan İlaçlar (50)

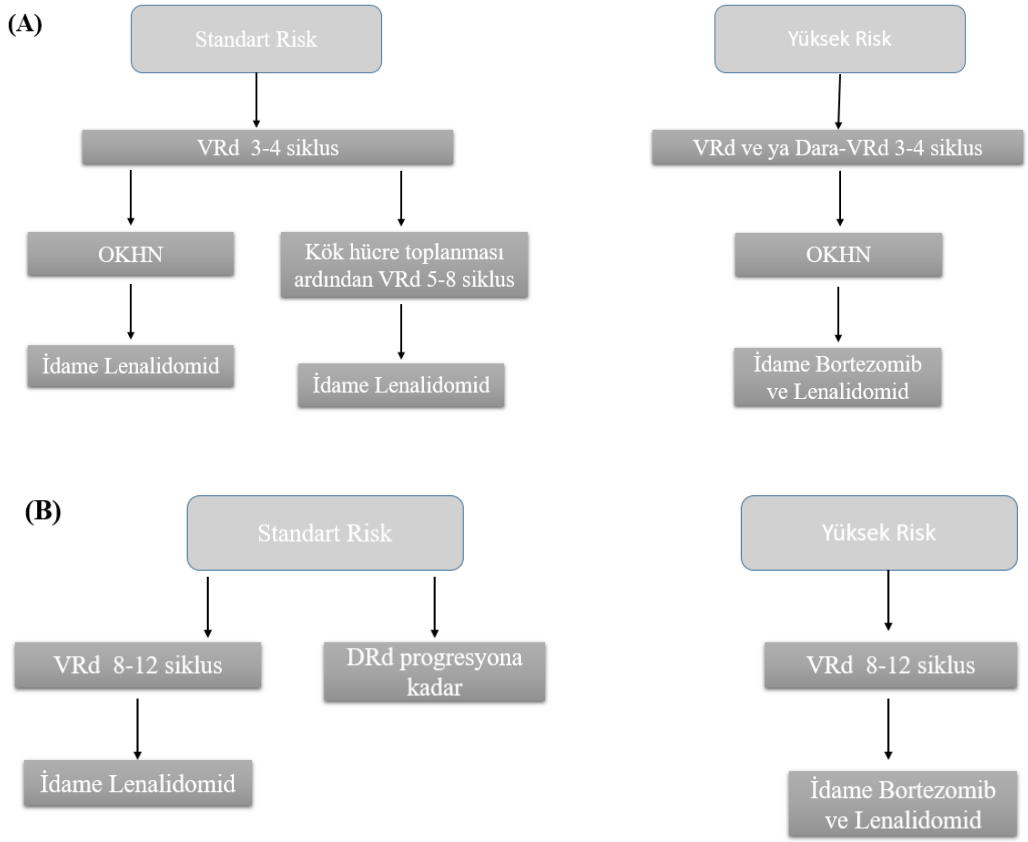
Sınıf	Etki mekanizması	Kullanım	Yan Etkiler (sıklığa göre)
İmmunmodülatör Ajanlar (lenalidomid, pomalidomid, talidomid)	Sereblon ile bir E3 ubikuitin ligaz kompleksine bağlanarak hastalıkla ilişkili proteinlerin proteozomlarının bozulması	Yeni tanı, relaps/refrakter hastalık	- Miyelosupresyon - Arteriyel ve venöz tromboembolizm - Hipersensitivite reaksiyonu - GIS toksisite - İştahsızlık - Nöropati - Fetal toksisite
Proteozom İnhibitörleri (bortezomib, iksazomib, karfilzomib)	20S proteozomunun inhibisyonu	Botezomib: Yeni tanı, relaps/refrakter hastalık Karfilzomib, iksazomib: Nüks/refrakter hastalık	Bortezomib: - Periferal nöropati - Trombositopeni - GIS toksisite Karfilzomib: -Trombositopeni -Kardiyomiyopati -Akut böbrek hasarı
Monoklonal Antikorlar (daratumumab, isatuximab, elotuzumab)	Daratumumab-İsatuximab: Anti CD38 monoklonal antikoru Elotuzumab: SLAMF7 monoklonal antikoru	Daratumumab: Yeni tanı, relaps/refrakter hastalık İsatuximab, Elotuzumab: Nüks/refrakter hastalık	- İnfüzyon ilişkili reaksiyon - Enfeksiyon
Antikor ilaç konjugatı (Belantamab mafodotin)	MMAF'a konjuge edilmiş BCMA'yı hedefleyen hümanize bir antikor	Relaps/refrakter hastalık	- Keratopati - Sitopeni
Nükleer taşımanın seçici inhibitörleri (Selinexor)	XPO1 inhisyonu	Relaps/refrakter hastalık	- Bulantı - Sitopeni - Anoreksi
Kimerik antijen reseptör (CAR) T hücre tedavisi (İdecabtagene vicleucel)	Farklı hedef moleküller olmakla birlikte, yapılan çalışmalarda MM tedavisinde ağırlıklı olarak BMCA hedef molekül olarak kullanılmaktadır	Relaps/refrakter hastalık	- Sitokin fırtınası - Sitopeni - Hipogamaglobulinemi
Glukokortikoidler	NF-κB ve AP-1 ile etki		- Hiperglisemi - Muskuler atrofi - İrritabilite
AP-1:Aktivatör protein 1; MMAF: Monometil auristatin F;NF-KB: Nükleer faktör kappa B; SLAMM7: Yüzey antijen CD319; XPO1:Exportin 1 BMCA: B hücre matürasyon antijeni			

Tedavi öncesinde hastalar OHKHN uygunluk açısından değerlendirilmelidir. Organ fonskiyonları yeterli ve performans durumu iyi olan hastalar OHKHN için uygundur. Seçilmiş olguların dışında, OHKHN için genel yaş sınırı 70 olarak kabul edilmektedir (3, 25, 49, 50, 67, 74).

Nakil adayı yeni tanı MM hastalarında indüksiyon tedavisi hasta özellikleri ve risk durumuna göre farklılık göstermekle birlikte genel olarak önerilen tedavi şekilleri yeni ajanların farklı kombinasyonlarını içermektedir: örneğin bortezomib-lenalidomid-deksametazon (VRD), bortezomib-siklofosfomid-deksametazon (CyBorD), daratumumab (Dara)-lenalidomid-deksametazon (Dara-RD), Dara-VRD ve Dara- bortezomib-talidomid-deksametazon (VTD) gibi kombinasyonlar ilk sıra tedavide düşünülebilir (3, 21, 24, 49, 50, 67, 75). Standart riskli hastalarda indüksiyon tedavisini takiben yanıt durumuna göre OHKHN yapılabilir. Seçilmiş olgularda, kök hücre toplama işlemi sonrasında, OHKHN relapsa kadar ertelenebilmektedir. Yüksek riskli hastalarda (çift ve üçlü vuruşlu MM) daratumumab-VRD indüksiyon tedavisinin VRD'ye göre daha uzun ilerlemesiz sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (76). Plazma hücreli lösemi veya ilik dışı plazmasitom gibi agresif gidişli hastalık söz konusu olduğunda bortezomib-doksurobisin-deksametazon (PAD), bortezomib-talidomid-deksametazon-cisplatin-doksurobisin-siklofosfamid-etoposid (VTD-PACE) veya siklofosfamid-vinkristin-doksurobisin-deksametazon (HCVAD) tedavi seçenekleri olarak düşünülmelidir (77, 78).

Otolog HKHN adayı olmayan yeni tanı MM hastalarında, başlangıç tedavisi olarak VRd, DaraRd veya Rd düşünülebilir. Yanıt alınan hastalarda 8-12 siklus tedavinin ardından idame tedaviye geçilebilir (25, 49, 50, 67, 79).

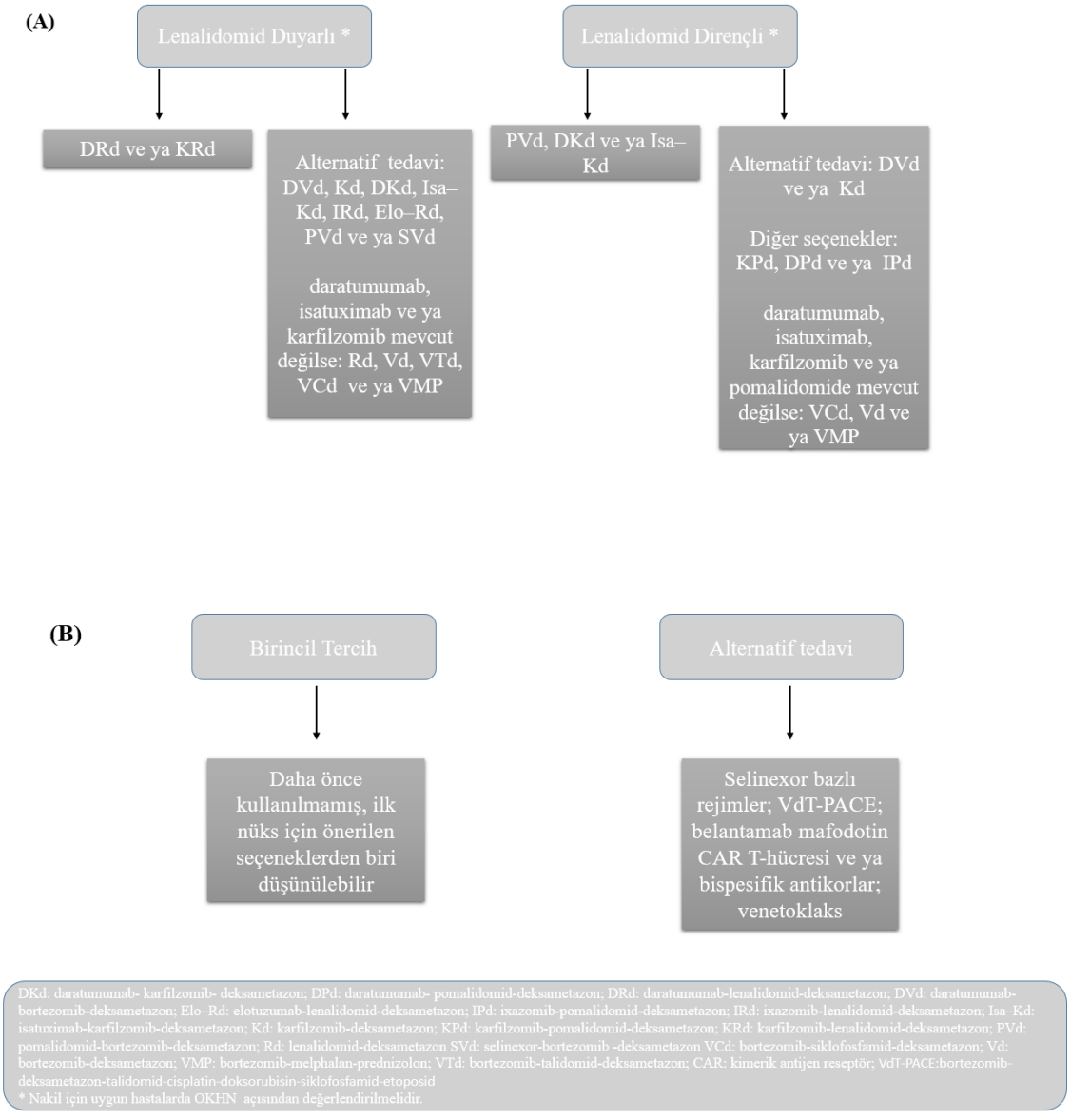
Multiple miyelom hastalarında indüksiyon ve konsolidasyon tedavisi sonrasında tedaviye idame tedaviyle devam edilmesi önerilmektedir. Standart idame tedavi ajanı lenalidomid'dir. McCarthy ve arkadaşlarının çalışmasında lenalidomid idame tedavisinin sağkalım üzerine olumlu etkisi gösterilmiştir (80). Yüksek riskli MM hastalarında idame tedavi bortezomib veya lenalidomid şeklinde verilebilir (81). Tedavi algoritması Şekil 3'de özetlenmiştir (25, 49, 50, 67, 82).



Şekil 3. OHKHN Adayı Olan (A) ve Olmayan (B) Yeni Tanı Multiple Miyelom Hastalarında Tedavi Algoritması (49, 50)

Multiple miyelom nükslerle seyreden bir hastalıktır. Her nüks sonrası remisyon süresi giderek kısalmaktadır (83). Nüks olan olgularda tedavi kararı, indüksiyon tedavisine alınan cevap ve süresi, hastalığın şiddeti ve performans

durumuna göre verilmelidir. İlk sırada OHKHN uygulanmayan veya OHKHN/idame lenalidomid tedavisi ile 36 aydan uzun süre remisyonda izlenen hastalar OHKHN için değerlendirilmelidir. Nüks tedavisinde, indüksiyon tedavisinde daha önce kullanılmamış en az iki ilacı içeren üçlü veya dörtlü kombinasyonlar tercih edilir. Hastanın lenalidomid duyarlı veya dirençli olması, ikinci veya üçüncü sıra tedavinin en önemli belirleyicilerindendir. Nüks MM tedavi algoritması Şekil 4'de özetlenmiştir (25, 49, 50, 67, 82).



Şekil 4. Multiple Miyelom'da İlk (A) ve Çoklu Nüks (B) Tedavi Algoritması (49, 50)

2.1.9. Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Otolog HKHN; MM hastalarında OHKHN ile ortanca toplam sağkalım yaklaşık 12 ay, ortanca ilerlemesiz sağkalım ise 20 aydan daha uzundur. Yapılan çalışmalarda, erken OHKHN ile ilk nüksü takiben geç OHKHN yapılan hastalar arasında benzer toplam sağkalım süreleri bildirilmiştir. Ancak ilerlemesiz sağkalım olasılığı erken OHKHN uygulanan hastalarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (84-86).

Multiple miyelom hastalarında OHKHN ardışık iki nakil şeklinde (tandem) yapılabilir. Literatürde ardışık OHKHN sonuçlarına dair çelişkili veriler mevcuttur. Ardışık nakil, ilk nakilden sonra tam yanıt veya çok iyi kısmi yanıttan daha iyi bir yanıt sağlanamayan, yüksek riskli hastalığı olan seçilmiş olgularda uygulanabilir (25, 49, 50, 67, 87-89).

İdame tedavisi almayan hastalarda en az 18 ay, idame tedavisi alan hastalarda ise en az 36 ay sonra gelişen nükslerde ikinci OHKHN yapılabilir (25, 90, 91).

Allojeneik HKHN; MM tedavisinde AHKHN yeri tartışmalıdır. Özellikle yeni geliştirilen hedefe yönelik tedaviler ve CAR-T hücre tedavileriyle birlikte AHKHN yüksek nakil ilişkili mortalite ve graft versus host hastalığı (GvHH) riski nedeniyle önerilmemektedir. Allojeneik HKHN, genç ve yüksek riskli hastalarda tedavinin erken aşamalarında veya dirençli hastalıkta tedavi seçeneği olarak düşünülebilir (1-3, 25, 49, 50, 67, 92).

2.2. Lenfoma

Lenfoma, farklı olgunlaşma aşamalarındaki lenfoid hücrelerin klonal proliferasyonundan kaynaklanan heterojen bir malignite grubudur. Tüm

malignitelerin yaklaşık %5'ini oluştururlar. Lenfomalar, Hodgkin lenfoma (HL) (%10) ve Hodgkin dışı lenfoma (HDL) (%90) olarak iki ana gruba ayrılır (1, 2, 25, 93-99).

2.2.1.Hodgkin Lenfoma

2.2.1.1.Tarihçe ve Sınıflandırma

1832'de Thomas Hodgkin tarafından ilk vaka tanımlaması yapılan HL 1856'da Samuel Wilks tarafından Hodgkin Hastalığı olarak adlandırıldı. 1898 ve 1902 yıllarında Carl Sternberg ve Dorothy Reed birbirlerinden bağımsız olarak HL için tanısal olan Reed-Sternberg (RS) hücresini tanımladılar. 1956'da Smetana ve Cohen tarafından sklerotik değişiklikler ve daha iyi prognoz ile karakterize edilen ve granülomatöz HL olarak adlandırılan alt grup, 1964'te Lukes, Butler ve Hicks tarafından nodüler sklerozan HL olarak tanımlanmıştır. İlerleyen yıllarda HL; morfolojik, fenotipik, genotipik ve klinik bulguların ışığında iki ana gruba ayrılmıştır: nodüler lenfosit baskın (NLPHL) ve klasik HL. Klasik HL alt tiplerinin tanımlanması ile birlikte 2008 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflaması kabul edilmiştir (Tablo 6) (94).

Tablo 6. Hodgkin Lenfoma DSÖ Sınıflaması (94)

Klasik HL %95 -Nodüler Sklerozan HL -Mikst Sellüler HL -Lenfositten Zengin HL -Lenfositten Fakir HL
Nodüler Lenfosit Predominant HL %5

2.2.1.2. Patofizyoloji

Reed-Sternberg hücreleri, germinal merkez (GM) veya post-GM B hücrelerinden kaynaklanmaktadır. Reed-Sternberg hücrelerindeki IgH klonal yeniden düzenlenmesinin tespiti ve yüksek somatik mutasyon yükü, bu hücrelerin GM/post-GM B lenfositlerinden kaynaklandığını gösterir. Bu aşamada RS hücreleri normal B lenfosit hücrelerini tanımlayan Ig ve transkripsiyon faktörlerini ifade etme yeteneğini kaybeder. Diğer önemli patogenetik özellikler arasında; birçok B hücresine özgü gen ekspresyonunun kaybı, NF-κB, JAK-STAT ve NOTCH yolaklarının aktivasyonu ve Epstein-Barr virüs (EBV) enfeksiyonu yer alır. NF-κB yolunun aktivasyonu, klasik HL'de çoklu mekanizmalar aracılığıyla gerçekleşir. Bu mekanizmalar; REL amplifikasyonu, pozitif NF-κB regülatörü BCL3'ün artan ifadelenmesi veya NFKß-IA, NFKß-IE ve TNFαIP3 gibi negatif regülatörlerdeki inaktive edici mutasyonlardır. Beta 2-mikroglobulin, inaktive edici mutasyonlar ile sınıf I MHC ifadesinin kaybına yol açan RS hücrelerinde en sık değişime uğrayan gendir. Genomik çalışmalar, PD-L1 ve PD-L2'yi, klasik HL'da görülen tekrarlayan bir anormallik olan 9p24.1 amplifikasyonunun ana hedefleri olarak tanımlamıştır. Yüksek oranda tekrarlayan mutasyona uğramış genler DUSP2, SGK1 ve JUNB yakın zamanda NLPHL'da tanımlanmıştır (100-107).

2.2.1.3.Epidemiyoloji

2022 yılında ABD'de 8.540 yeni vaka bildirilmiş olup, tüm kanserlerin %0,4'ünü oluşturmaktadır. Hastalık insidansı 2.6/100.000 olarak bildirilmektedir. ABD'de 2022 yılında 920 kişinin HL'den öldüğü tahmin edilmektedir ve bu oran

tüm kanser ilişkili ölümlerin %0,2' sini oluşturmaktadır. 2012-2018 yılları arasında 5-yıllık sağkalım oranı %89,1 olarak bulunmuştur (41).

GLOBOCAN 2020 verilerine göre Türkiye'de yılda 1.520 yeni vaka (%0,65) ve 378 hastalık ilişkili ölüm (%0,3) gerçekleşmektedir (39).

2.2.1.4. Etiyoloji

Yaş; HL en sık 20-34 yaş arası popülasyonda tespit edilmekte olup 55 yaşından sonra ikinci bir artış izlenmektedir. Yapılan çalışmalara göre ortanca tanı yaşı 39'dur. Hastaların %30,8'i 20-34 yaşında, %31,6'sı ise 55 yaş ve üzerinde tanı almaktadır (41). Genç yaş grubundaki hastalarda nodüler sklerozan HL; ileri yaş grubundaki hastalarda mikst sellüler ve lenfositten fakir HL daha sık görülmektedir.

Cinsiyet; HL histolojik alt tiplerine göre farklılık göstermekle birlikte erkeklerde daha sık görülmektedir. Doğumdan 74 yaşına kadar kümülatif tanı alma riski erkeklerde %0,1 ve kadınlarda %0,07'dir (39).

Irk; Afrika kökenli veya beyaz Amerikalı popülasyonda diğer etnik gruplara göre HL insidansı daha yüksektir (39, 41, 108, 109).

EBV; EBV'nin sebep olduğu enfeksiyöz mononükleoz sonrası, HL gelişme riskinin yaklaşık 1/1000 olduğu tahmin edilmektedir. EBV, en sık mikst selüler HL (%70) ve lenfositten fakir HL (%100) ile birliktelik göstermektedir. Kuzey Amerika ve Avrupa'daki HL vakalarının %20-50'si, gelişmekte olan bölgelerde ise yaklaşık tüm HL vakaları EBV pozitiftir (25, 93, 108-110).

İnsan immün yetmezlik virüsü (Human immunodefiency virüs, HIV) ve immüniteyi baskılayan durumlar; HL sıklığı, HIV ile enfekte olmuş popülasyonda genel popülasyonla kıyaslandığında anlamlı olarak yüksektir. HIV pozitif olan

tüm HL hastaları EBV pozitiftir ve birçok vaka lenfositten fakir HL'dir. Hodgkin lenfoma insidansı otoimmün hastalıkların seyri sırasında, solid organ nakli ve HKHN sonrası da artmaktadır (25, 93, 108, 109, 111, 112).

Sosyoekonomik durum; mikst selüler ve lenfositten fakir HL gelişmekte olan ülkelerde, nodüler sklerozan HL ise gelişmiş ülkelerde daha sık görülen alt tiptir. Gelişmekte olan ülkelerde hastalık ağırlıklı olarak çocukluk çağında ortaya çıkar ve insidans yaşla birlikte azalır. Gelişmiş ülkelerde 20-40 yaş grubundaki genç yetişkinlerde ve 55 yaş üzeri yetişkinlerde iki farklı pik yapar (25, 41, 93, 109, 113).

Aile öyküsü; HL'li hastaların yakın akrabalarında hastalık riski genel popülasyona göre 3-5 kat daha yüksektir (25, 108, 109, 114).

Diğer faktörler; Obezite, proteinden zengin beslenme, yüksek doğum ağırlığı ve sigaranın HL riskini artırdığı; aspirin ve anne sütünün HL için koruyucu olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (25, 93, 108, 109).

2.2.1.5. Klinik Özellikler

Ağrısız lenfadenopati HL hastalarının en sık başvuru şeklidir. Yayılım tek bir lenf düğümü bölgesinden lenfatik yol ile komşu lenf düğümlerine doğru gerçekleşmektedir. Hastaların üçte birinde tanı anında B semptomları (gece terlemesi, son altı ay içinde vücut ağırlığının %10'undan fazla kilo kaybı, sebat eden >38 °C ateş) bulunmaktadır. B semptomları genellikle lenfadenopatiye eşlik eder, ancak hastaların %25'inde lenfodenopati gelişiminden önce de görülebilmektedir. B semptomlarının varlığı, hem erken hem de ileri evre hastalık için kötü prognostik faktördür (25, 93, 108, 115).

Hastaların %10-15'inde akciğer, kemik, kemik iliği ve karaciğer gibi organlarda ekstranodal tutulum görülmektedir. Santral sinir sistemi tutulumu nadirdir. Kaşıntı, alkol alımı sonrası lenf düğümlerinde veya etkilenen kemiklerde ağrı, cilt lezyonları, serebellar dejenerasyon, nefrotik sendrom, immün hemolitik anemi ve trombositopeni, hiperkalsemi ve hipoalbüminemi eşlik edebilmektedir (25, 93, 108).

2.2.1.6. Tanı

Tanı, tutulan lenf nodunun morfolojik ve immünohistokimyasal olarak değerlendirilmesi ile kesinleşir. Önerilen lenf nodu örnekleme yöntemi eksizyonel biyopsidir. Klasik HL'nin patognomonik özelliği reaktif hücresel arka planda büyük, çok çekirdekli RS hücrelerinin varlığıdır. Nodüler lenfosit baskın HL'de tipik RS hücrelerinden ziyade katlanmış, lobüle çekirdekli lenfositik-histiyositik hücrelerin (LH) varlığı tanısaldır (25, 93, 94, 101, 107, 108, 116).

İmmünfenotipik olarak bütün RS hücreleri CD30 ve CD15 pozitiftir. %20 oranında CD20 pozitifliği saptanabilirken, CD45 negatif saptanmaktadır. Lenfositik-histiyositik hücreler; CD20 ve CD45 pozitif iken, CD15 ve CD30 negatiftir (25, 93, 94, 108, 113, 116).

2.2.1.7.Evreleme ve Prognoz

Hastalığın evresi, prognoz ve tedavinin ana belirleyicisidir. Evreleme Cotswold tarafından geliştirilmiş Ann Arbor sınıflandırma sistemi ile yapılır (Tablo 7) (117).

Tablo 7. Cotswold Ann Arbor Sınıflandırma Sistemi (117)

Evre I: Tek bir lenf nodu bölgesi veya lenfoid yapının (dalak, timus, Waldeyer halkası) veya tek bir ekstralenfatik (IE) bölgenin tutulumu
Evre II: Diafragmanın aynı tarafında ≥ 2 lenf nodu bölgesinin tutulumu, lenf nodu bölgelerine komşu tek bir ekstranodal organ veya bölgenin lokalize tutulumu (IIE)
Evre III: Diafragmanın her iki tarafında tutulum III 1: Splenik, hiler, çölyak veya portal nodların tutulumu III 2: Paraaortik, iliak, inguinal ve mezenterik nodların tutulumu
Evre IV: Lenf nodu tutulunumu olsun ya da olmasın bir veya daha fazla ekstranodal organ veya dokunun diffüz tutulumu
Her evre için ortak tanımlamalar: A:B semptomu yok B: B semptomu var X:Kitlesel hastalık (mediastenin en geniş yerinde 1/3'ünden geniş lenf nodu kitlesi, maksimum çapın >10 cm olması) E:Lenf nodu bölgesine komşu veya yakınındaki tek bir ekstranodal bölgenin tutulumu

Hodgkin lenfoma prognostik faktörleri Tablo 8'da gösterilmektedir (117).

Tablo 8. Erken ve İleri Evre Hodgkin Lenfomada Prognostik Faktörler (117)

Gruplar	**EORTC**	**GHSG**
Erken evre olumlu	Evre I -II herhangi bir risk faktörü yok	
Erken evre olumsuz	Evre I - II, risk faktörlerinden herhangi birine sahip hastalık	
İleri evre	Evre III, IV	
Risk faktörleri	-Büyük mediastinal kitle (Mediasten toraks oranı > 0.35) -Yaş ≥ 50 -Yüksek eritrosit sedimentasyon hızı; B semptomu varlığında ≥ 30 mm/h, B semptomu yokluğunda ≥ 50 mm/h -Tutulan bölge sayısının ≥ 4 olması	-Büyük mediastinal kitle (Mediasten toraks oranı > 0.33) -Yüksek eritrosit sedimentasyon hızı; B semptomu varlığında ≥ 30 mm/h, B semptomu yokluğunda ≥ 50 mm/h -Tutulan bölge sayısının ≥ 3 olması -Ekstranodal lezyon
EORTC: Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu(European Organization for Research and Treatment of Cancer), GHSG: Alman Hodgkin Çalışma Grubu (German Hodgkin Study Group)		

İleri evre HL hastalarında prognostik değerlendirme için Uluslararası Prognostik Skorlama (*International Prognostic Score, IPS*) sistemi kullanılır (Tablo 9) (118).

Tablo 9. İleri Evre Hastalarda Uluslararası Prognostik Skorlama (118)

IPS-7
Serum albümin < 4 g/dL Hemoglobin < 10,5 g/dL Erkek cinsiyet Evre IV hastalık Yaş ≥ 45 Lökositoz (lökosit sayısı > 15,000/mm^3) Lenfopeni (mutlak lenfosit sayısı < 600/mm^3 veya lökosit sayısının % 8'inden az olması)
0-2 puan düşük risk, 3-4 puan orta risk, 5-7 puan yüksek risk

Çok merkezli IPS-7 ile yapılan sağkalım analizi Tablo 10'de gösterilmiştir (119).

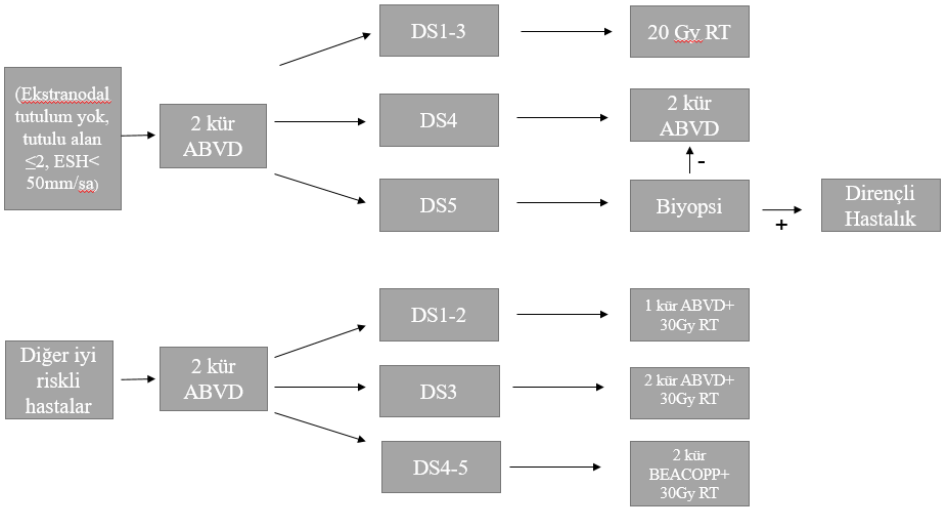
Tablo 10. IPS'ye göre Sağkalım Analizleri (119)

Skor	5-yıllık ilerlemesiz sağkalım (%)	5-yıllık genel sağkalım (%)
0	88	98
1	84	97
2	80	91
3	74	88
4	67	85
5-7	62	67

2.2.1.8. Tedavi

Tedavi yaklaşımı risk faktörlerine göre uyarlanmalı; tanı evresi, prognostik faktörler ve eşlik eden komorbiditeler göz önüne alınmalıdır. Standart tedavi yaklaşımı kemoradyoterapi kombinasyonu şeklindedir. Uzun dönem toksisite nedeniyle antrasiklin kullanımının aza indirgenmesi ve radyoterapiden kaçınılması önem taşımaktadır. Tedavi yönlendirmesi interim pozitron emisyon tomografisi- bilgisayarlı tomografi (PET-BT) ile yapılan yanıt değerlendirmesine göre düzenlenmektedir. Yanıt değerlerlendirmesi Deauville Skorlama Sistemi (DS) kullanılarak yapılır (Tablo 11) (25, 98, 120-123).

Erken evre olumlu HL hastalarında tedavi yaklaşımı Şekil 5'de özetlenmiştir (98, 121, 122, 124).

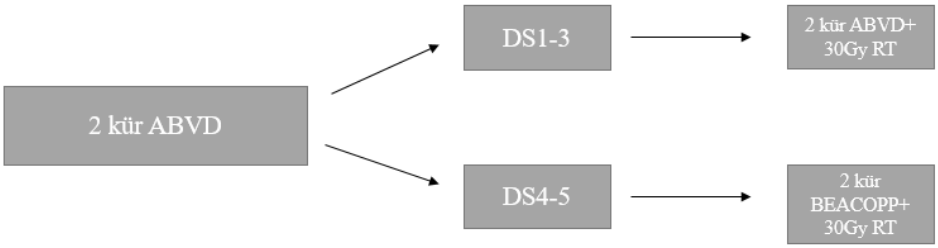


Şekil 5. Erken Evre Olumlu HL Tedavi Algoritması (98, 121, 122, 124)

Tablo 11. Deauville Skorlama Sistemi (DS) (120)

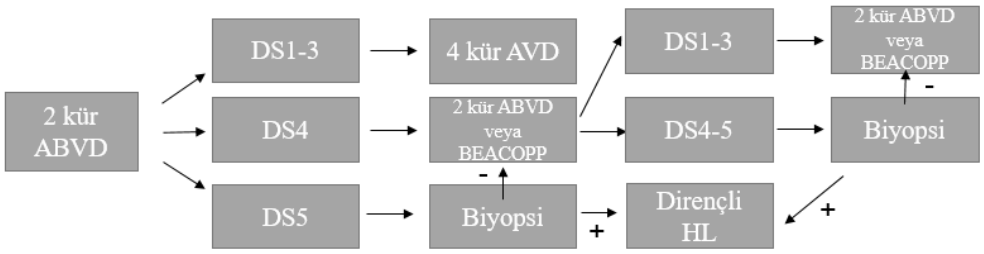
1: Tutulum yok
2: Tutulum ≤ mediasten
3: Tutulum > mediasten ≤ karaciğer
4: Tutulum > karaciğer (orta derecede artmış)
5: Tutulum > karaciğer (belirgin artmış) ve/veya yeni hastalık alanları

Erken evre olumsuz HL hastalarında tedavi yaklaşımı Şekil 6'da özetlenmiştir (98, 122, 124). Bleomisin sonrası gelişebilecek pulmoner toksisiteden korunmak için D1-3 hastalara dört siklus AVD±RT uygulaması da alternatif olarak düşünülebilir. İki yaklaşım arasında ilerlemesiz sağkalım farkı olmadığı gösterilmiştir (125).



Şekil 6. Erken Evre Olumsuz HL Tedavi Algoritması (98, 122, 124)

İleri evre hastalıkta ABVD'nin yanı sıra BEACOPP rejimi de (bleomisin; etoposid, doksorubisin, siklofosfamid, vinkristin, prokarbazin, prednizolon) kılavuzlarda önerilen bir kombinasyondur. Sağkalım oranları yüksek olmakla birlikte eşlik eden toksisite profili yaygın kullanımını kısıtlamaktadır (122). Evre III veya IV HL'ın ilk sıra tedavisinde AVD kemoterapisi ile brentuximab vedotin (BV) kombinasyonu 2018 yılında FDA tarafından onaylanmıştır (126). İleri evre HL hastalarında tedavi yaklaşımı Şekil 7'de özetlenmiştir (98, 122, 124).



Şekil 7. İleri Evre HL Tedavi Algoritması (98, 122, 124)

Nodüler lenfosit baskın HL Evre IA hastalar izole RT sonrası takip edilebilir veya kitlenin tamamen eksize edildiği hastalar tedavisiz izlenebilir. Risk faktörüne sahip ileri evre NLPHL hastalar klasik HL gibi tedavi edilmelidir.

Nodüler lenfosit baskın HL tedavisinde rituksimab içeren kombinasyon tedavileri de uygulanabilir (98, 122, 127).

Nüks veya dirençli hastalıkta önerilen tedavi yüksek doz kemoterapi ve OHKHN'dir. Yüksek doz kemoterapi ardından OHKHN uygulamasının standart kemoterapi uygulamasına göre sağkalım üzerine olumlu etkisinin olduğu görülmüştür (128, 129). İfosfamid-karboplatin-etoposid (ICE), deksametazon-yüksek doz ARA-C-sisplatin (DHAP), ifosfamid-gemsitabin-vinorelbin (IGEV) ve gemsitabin-deksametazon-sisplatin (GDP) en sık kullanılan kurtarma rejimleridir (98). Herhangi bir rejimin diğerlerine üstünlüğü kanıtlanmamıştır. Otolog HKHN öncesi kurtarma rejimine yanıt, sağkalımı etkileyen en önemli faktörlerdendir. Brentuximab vedotin, nakil öncesi kurtarma rejimi veya yüksek riskli hastalarda (12 aydan önce nüks, dirençli hastalık, ekstranodal hastalık ile nüks) nakil sonrası idame tedavisi olarak kullanılabilir (130). Bendamustin, PD-1 yolağı inhibitörü olan nivolumab ve pembrolizumab dirençli-nüks HL tedavisinde kullanılan diğer ajanlardır. Seçilmiş olgularda, OHKHN sonrası nüks veya dirençli hastalık durumunda AHKHN uygulanabilir (1-3, 25, 98, 122).

2.2.2.Hodgkin-dışı Lenfoma

2.2.2.1.Tarihçe ve Sınıflandırma

Hodgkin dışı lenfoma ilk kez 1956'da Henry Rappaport tarafından lenfositlerin büyüme özellikleri ve sitolojik görünümlerine göre sınıflandırılmıştır. 1975'te yayınlanan Lukes-Collins sınıflandırması hücre morfolojisini immünolojik fonksiyonla ilişkilendirmeye çalışmıştır. Hodgkin dışı lenfomaları sınıflandırmak için Çalışma Formülasyonu (*Working Formulation, WF*) 1982'de yayınlanmıştır. Mevcut sınıflandırmanın yerine hakim olan hücre tipi ve

büyüklüğüne göre değerlendirilen bu sınıflamada lenfomalar düşük-orta-yüksek derece olarak ayrılmıştır. REAL sınıflaması histopatolojik özelliklerin yanı sıra immünolojik, genetik ve klinik özellikleri de dikkate alan yeni bir yaklaşım önermiştir. Günümüzde en sık kullanılan sınıflama sistemi ise 2008 yılında DSÖ tarafından yeniden düzenlenen sınıflama sistemidir. 2022 yılında güncellenen DSÖ ve Uluslararası Sınıflama Uzlaşı *(International Concensus Classification, ICC)* raporuna göre lenfoma sınıflaması Tablo 12'te gösterilmiştir (95, 131).

Tablo 12. 2022 Lenfoid Neoplazmlar Sınıflaması (95, 131)

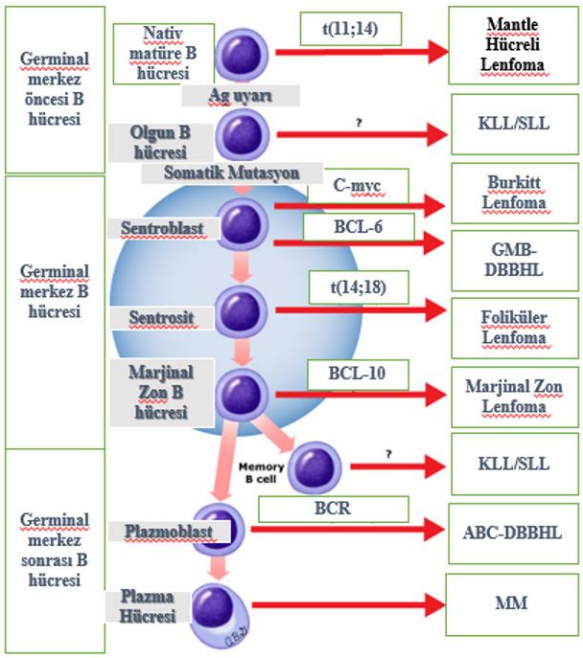
Olgun B hücre neoplazileri
Küçük lenfositik lenfoma/Kronik lenfositer lösemi
Monoklonal B hücreli lenfositoz
Kronik lenfosittik lösemi
Kronik olmayan lenfosittik lösemi
B hücreli prolenfositik lösemi
Hairy cell lösemi
Splenik marjinal zon lenfoması
Splenik B hücreli lenfoma/lösemi, sınıflanamayan
Splenik diffüz kırmızı pulpa küçük B hücreli lenfoma
Hairy cell lösemi varyant
Lenfoplazmositik lenfoma
Önemi bilinmeyen monoklonal gammopati (MGUS) IgM
IgM MGUS, plazma hücre tipi
IgM MGUS, NOS
Soğuk aglütinin hastalığı
Ağır zincir hastalığı
Plazma hücre hastalığı
Önemi bilinmeyen monoklonal gammopati (MGUS) IgA/G
Multiple Miyelom
Soliter kemik plazmasitomu
Ekstraosseöz plazmasitom
Monoklonal immunglobulin deposit hastalığı
Ig hafif zincir amiloidoz
Hafif ve ağız zincir depo hastalığı
Lokalize AL amiloidoz
Mukozaya bağlı ekstranodal marjinal zon lenfoması (MALT lenfoma)
Primer kutanöz marjinal zon lenfoproliferatif hastalık
Nodal marjinal zon lenfoması
Pediatrik marjinal zon lenfoma
Foliküler lenfoma
Duodenal tip foliküler lenfoma
In situ foliküler lenfoma
BCL2- R negaitf, CD-23 pozitif foliküler merkez lenfoma
Pediatrik tip foliküler lenfoma
Büyük B hücreli lenfoma IRF4 rearanjmanı
Primer kutanöz folikül merkez hücreli lenfoma
Testiküler foliküler lenfoma
Mantle hücreli lenfoma
İnsitu mantle neoplazi
Lösemik nodal olmayan mantle hücreli lenfoma
Diffüz büyük B hücreli lenfoma, NOS
Germinal merkez b hücre tipi
Aktive b hücre tipi

Büyük B hücreli lenfoma 11q anomalisi
Nodüler lenfosit predominant B hücreli lenfoma
Merkezi sinir sisteminin primer DBBHL'si
Histiyosit/T hücresinden zengin büyük B hücreli lenfoma
Testisin primer DBBHL'si
Primer kutanöz DBBHL
İntravasküler büyük B hücreli lenfoma
HHV-8 ve EBV negatif primer efüzyon lenfoması
EBV pozitif mukokutanöz ülser
EBV pozitif DBBHL, NOS
Kronik inflamasyon ile ilişkili DBBHL
Fibrin ilişkili DBBHL
Lenfoid granülamatozis
EBV pozitif polimorfik B hücreli lenfoproliferatif hastalık, NOS
ALK pozitif büyük B hücreli lenfoma
Plazmablastik lenfoma
HHV-8 ilişkili lenfoproliferatif hastalık
Multisentrik Castleman hastalığı
HHV-8 pozitif germinotropik lenfoproliferatif hastalık
HHV-8 pozitif DBBHL, NOS
Primer efüzyon lenfoma
Burkitt lenfoma Yüksek grade B hücreli lenfoma, MYC ve BCL2 rearanjmanı
Yüksek grade B hücreli lenfoma, MYC ve BCL6 rearanjmanı
Yüksek grade B hücreli, NOS
Primer mediastinal büyük B hücreli lenfoma
Mediastinal gri zon lenfoma

Olgun T ve NK hücre neoplazileri
T hücreli prolenfositik lösemi
T hücreli büyük granüler lenfositik lösemi
Yetişkin T hücreli lenfoma/lösemi
EBV pozitif çocukluk çağı NK/T hücreli lenfoproliferatif hastalık
Hidroa vaksiniforme benzeri lenfoproliferatif hastalık
Ciddi böcek ısırığı alerjisi
Kronik aktif EBV hastalığı, sistemik
Sistemik EBV pozitif çocukluk çağı T hücreli lenfoma
Ekstranodal NK/T hücreli lenfoma, nazal tip
Agresif NK hücreli lösemi
Primer nodal EBV pozitif NK/T hücreli lenfoma
Enteropati ilişkili T hücreli lenfoma
Tip 2 refrakter çölyak hastalığı
Monomorfik epiteliotropik intestinal T hücreli lenfoma
İntestinal T hücreli lenfoma, NOS
Gastrointestinal sistem sessiz T-hücresi lenfoproliferatif bozukluğu
Hepatosplenik T hücreli lenfoma
Mikozis fungoides
Sezary sendromu
CD30 (+) primer kutanöz T hücreli lenfoproliferatif hastalık
Lenfomatoid papüllozis
Primer kutanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma
Primer kutanöz $CD4^+$ küçük/orta T-hücreli lenfoproliferatif hastalık
Pannikülit benzeri subkutanöz T hücreli lenfoma
γ-δ Primer kutanöz T hücreli lenfoma
Primer kutanöz $CD8^+$ agresif epidermotropik sitotoksik T-hücreli lenfoma
Primer kutanöz akral $CD8^+$ T-hücreli lenfoproliferatif hastalık
Periferik T hücreli lenfoma, NOS
Foliküler T hücreli lenfoma
Foliküler yardımcı T hücreli lenfoma, anjiyoimmünoblastik tip
Foliküler yardımcı T hücreli lenfoma, foliküler tip
Foliküler yardımcı T hücreli lenfoma, NOS
Anaplastik büyük hücreli lenfoma, ALK +/-
Meme implantı ile ilişkili anaplastik büyük hücreli lenfoma

2.2.2.2.Patofizyoloji

B hücre gelişimi; kemik iliğinde B-lenfoid progenitör hücrelerden başlar. Progenitör hücrelerde VDJ gen yeniden düzenlenmesi gerçekleşir. VDJ gen yeniden düzenlemesi ile yüzeylerinde IgM ifade eden antijenle karşılaşmamış (naif) B hücreleri oluşur. Naif B hücresi ikincil lenfoid organlara göç eder. Lenfoid dokuların interfoliküler bölgesinde antijene maruz kaldıktan sonra, naif B hücresi germinal merkeze doğru hareket eder. Manto bölgesindeki naif B hücrelerinin MHL'ye yol açtığı düşünülmektedir. Germinal merkezdeki olgun B hücresi sırası ile somatik hipermutasyon ve Ig sınıf değişimine maruz kalır. Bu süreçte ortaya çıkan beklenmedik mutasyon, aksama veya duraksamalar burkitt lenfoma (BL), FL, DBBHL gibi lenfoma alt tiplerine neden olmaktadır. B hücre gelişimi, hücrelerin BCL-6 ifadelenmesini kaybederek perifoliküler bölgeye (marjinal bölge) göçü ile tamamlanır. KLL/ SLL, MZL, lenfoblastik lenfoma ve bazı DBBHL lenfomalar bu bölgeden kaynaklanmaktadır (Şekil 8) (132-134).



Şekil 8. Germinal Merkez ve Lenfomagenez (133)

T hücre gelişimi; kemik iliğinde protimosit hücrelerden (progenitör T) başlar. Progenitör T hücreler olgunlaşma süreci için timus korteksine yerleştikten sonra medullaya göç ederler. Bu aşamada sitoplazmik olarak salgılanan CD3 T hücre reseptörü (THR) gen yeniden düzenlenmesinin tamamlanması ile birlikte hücre dış yüzeyine çıkar. $CD4^+$ve $CD8^+$ naif timositler, timus medullasından ikincil lenfoid dokulara göç eder. İkincil lenfoid dokularda antijenle karşılaşma sonrası olgun yardımcı ($CD4^+$) veya sitotoksik ($CD8^+$) T hücreleri oluşur. Bu aşamada aksama olması halinde periferik T hücreli lenfoma/lösemi (PTHL) gelişir (134, 135).

2.2.2.3.Epidemiyoloji

2022 yılında ABD'de 80.470 yeni vaka bildirilmiştir. Hodgkin dışı lenfoma, tüm kanserlerin %4,2'sini, lenfomaların %90'ını oluşturmaktadır. Hastalık insidansı 5.8/100.000 olarak bildirilmektedir. Hodgkin dışı lenfoma dünyada en yaygın on birinci kanserdir. Hematolojik maligniteler arasında en sık görülendir. ABD'de 2022 yılında 20,250 kişinin HDL'den öldüğü tahmin edilmektedir ve bu oran tüm kanser ölümlerinin %3,3'ünü oluşturmaktadır. 2012-2018 yılları arasında 5-yıllık sağkalım olasılığı %73,8 bulunmuştur. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2020 verilerine göre HDL, erkeklerde tüm kanserlerin %2,8'ini, kadınlarda %2,5'ini oluşturur. Hastalığın Türkiye'deki insidansı erkeklerde 7.1/100.000'de, kadınlarda 4.8/100.000'dir (39, 41, 136).

2.2.2.4.Etiyoloji

Yaş; Tanı yaşı ortanca 67 (65-74) yıldır (25, 39, 41).

Cinsiyet; Erkeklerde yaşam boyu HDL gelişme riski kadınlardan yüksektir. Obezite, HIV enfeksiyonu ve kimyasal madde maruziyeti risk faktörleri

arasındadır. Doğumdan 74 yaşına kadar kümülatif tanı alma riski erkeklerde %0,62 iken kadınlarda %0,27'dir (25, 39, 41).

Irk; Beyaz ve Hispanik olmayan Amerikalı popülasyonda diğer etnik gruplara göre HDL insidansı ve buna paralel olarak ölüm daha sık oranda gözlenmektedir. Farklı ırk ve coğrafyalarda HDL tipi ve dağılımı değişebilmektedir. Viral etkenlerin bu dağılım üzerine olası etkileri henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (25, 39, 41).

Enfeksiyonlar; Hodgkin dışı lenfoma patogenezinden birçok virüs sorumlu tutulmaktadır. Epstein Barr virüs, gelişmekte olan ülkelerde çocuklarda MYC translokasyonu riskini artırarak BL'ye neden olmaktadır. HIV, HDL'nin birden çok alt tipinin, en yaygın olarak DBBHL'nin ve primer santral sinir sistemi lenfomasının gelişiminde rol oynar. İnsan T-hücresi lenfotropik virüs 1'in (HTLV-1) PTHL ve Mikozis Fungoides gibi T hücreli lenfomalara neden olduğu kanıtlanmıştır. İnsan herpes virüsü-8 (HHV-8) primer efüzyon lenfoması ile ilişkilidir. Hepatit C virüsünün (HCV) HDL gelişimine doğrudan sebep olmamakla birlikte risk faktörlerinden biri olduğu düşünülmektedir. Helikobacter Pylori (HP), gastrik (MALT-mide mukozası ile ilişkili lenfoid doku) lenfoma ile ilişkilendirilmiştir. Helikobacter pylori'nin eradikasyonu ile MALT lenfoma hastalarında yüksek remisyon oranları elde edilmiştir (25, 93, 108, 137, 138).

Otoimmun hastalıklar ve immüniteyi baskılayan durumlar; Otoimmün hastalıklar, HDL'nin çeşitli alt tipleri ile ilişkilendirilmiştir. Otoimmün hastalık ya da enfeksiyon ilişkili kronik inflamasyon özellikle MZL için risk faktörüdür. Hodgkin dışı lenfomanın belirli alt tipleri, immünsupresif durumlarla ilişkilendirilmiştir. Burkitt lenfomanın immün yetmezlik ile ilişkili alt tipi, HIV enfeksiyonu ve solid organ nakli ile ilişkilendirilmiştir (25, 93, 108, 137, 138).

Aile Öyküsü; Hodgkin dışı lenfomanın alt tiplerinde risk faktörü olarak gösterilmiştir (25, 108, 139).

Diğer Faktörler; Radyasyon ve kimyasal ajan maruziyeti, sigara kullanımı, meme implantı öyküsü ve D vitamini yetmezliği gibi durumların HDL'nin belli alt tiplerinin gelişme riskini artırabileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur (25, 93, 108, 137, 138).

2.2.2.5. Klinik Özellikler

Hodgkin dışı lenfomanın klinik özellikleri histolojik alt tip ve hastalığın tutulum bölgelerine göre değişkenlik gösterir. Agresif lenfomalar genellikle hızla büyüyen kitleler şeklinde ortaya çıkabilmektedir. Bu olgularda tabloya B semptomları ve tümor lizis sendromu eşlik edebilir. Yavaş seyirli lenfomalar genellikle aylar veya yıllar içinde yavaş büyüyen veya küçülen lenfadenopati, sitopeni, hepatomegali ve splenomegali ile kendini gösterir. Genellikle sert ve ağrısız olan periferik lenfadenopati, HDL'li hastaların üçte ikisinden fazlasında başvuru sırasında mevcuttur. Tanı anında %25-30 hastada B semptomu vardır. Hodgkin dışı lenfomanın agresif alt tiplerinde B semptomları daha yaygındır ve kötü prognozla ilişkilidir. Kemik iliği infiltrasyonu, dalak tutulumundan kaynaklanan hipersplenizm veya immün yıkıma bağlı anemi, trombositopeni, lökopeni ve/veya lenfositoz görülebilir. Hastalığın seyri veya tedavisi sırasında vena cava superior sendromu, tümör lizis sendromu ve spinal kord basısı gibi hayatı tehdit eden hematolojik acil durumlar ve komplikasyonlar gelişebilir. Hodgkin dışı lenfomanın seyri sırasında paraneoplastik sendromlar görülebilir (25, 93, 108, 140, 141).

2.2.2.6. Tanı

Doku örneğinin histolojik, immünfenotipik, sitogenetik ve moleküler çalışmalar eşliğinde kapsamlı değerlendirilmesi sonucunda tanı konur. Tanı için lenf nodu örneklemesi planlanıyorsa eksizyonel yöntem tercih edilmelidir. Nodal tutulum saptanmadıysa ekstranodal doku örneklemesiyle tanıya ulaşılabilir.

Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma, diffüz büyüme paterni ve yüksek Ki67 indeksine sahip belirgin nükleol içeren, bazofilik sitoplazmalı, değişime uğramış B hücrelerinden oluşan heterojen bir tümör grubudur. Bu hücreler tipik olarak B hücresi antijenleri CD19, CD20, CD22 ve CD79a'yı ifade eder. CD10 ve BCL-6 ifadelenmesi, tümör hücresinin germinal merkez kaynaklı (GCB) olduğunu gösterirken; MUM1'in ifadelenmesi, germinal merkez dışı veya aktive B hücresi (ABC) alt tipine karşılık gelir. Diffüz büyük B hücreli lenfomada en yaygın sitogenetik anormallikler MYC, BCL-6 ve BCL-2'yi içerir. MYC ve BCL-2 ve/veya BCL-6 translokasyonları sahip çift vuruşlu lenfomalar yüksek dereceli B hücreli lenfoma olarak sınıflandırılır (93, 95, 131, 142).

Foliküler Lenfoma, foliküler büyüme paterni gösteren, değişen oranlarda küçük çentikli (sentrosit) ve büyük çentiksiz hücrelerden (sentroblast) oluşur. Her büyük büyütme alanındaki sentroblast sayısına göre derecelendirilir. Hücreler CD19, CD20, CD10 ve BCL-6 pozitif olup CD5 ve CD23 negatiftir. BCL-2 proteininin anormal yapımına yol açan t(14;18) anormalliği olguların %85'inde pozitiftir. MLL2, EZH2, CREBBP ve EP300 gibi epigenetik modifiye edici genlerde de mutasyonlar tanımlanmıştır (93, 95, 131, 143).

Marjinal Zon Lenfoma hücreleri, morfolojik olarak, göze çarpmayan nükleoller, orta derecede dağılmış kromatin ve soluk sitoplazmaya sahip küçük-orta boy, hafif düzensiz çekirdeklere sahiptir. İmmunfenotipik olarak CD19,

CD20 ve CD79 pozitif olup CD5 ve CD10 negatiftir. MALT lenfomaların %25-50'si t(11;18) kromozom anormalliği bulundurur. Splenik MZL ise sıklıkla trizomi 3 ve 7q delesyonu ile birliktedir (93, 95, 131, 144).

Mantle Hücreli Lenfoma, küçük, çentikli, dar sitoplazmalı, düzensiz çekirdekli klasik tip; geniş sitoplazmalı, farklı şekil ve boyutta çekirdekli pleomorfik tip; küçük, düzensiz çekirdekli, dar sitoplazmalı, ince granüler kromatin ve sık mitoz içeren blastoid tip olmak üzere morfolojik üç alt grupta incelenir. İmmünfenotipik olarak CD5, CD19 ve CD20 pozitif; CD10 ve CD23 negatiftir. En sık görülen sitogenetik anormallik t(11;14)'dir. Hücre döngüsü kontrol proteini siklin D1 pozitiftir. Siklin D1 negatif olgularda SOX11, siklin D2, siklin D3 pozitifliği de tanı için anlamlıdır (93, 95, 131, 145).

Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma (ABHL), at nalı şeklinde veya embriyoid çekirdekli, belirgin nükleollü ve geniş sitoplazmalı büyük hücrelerden oluşur. İmmünfenotipik olarak T hücresi antijenleri (CD2, CD3, CD5, CD7) ve CD30 pozitiftir. ALK^+ ABHL vakaları, kromozom 2p23 üzerindeki anaplastik lenfoma kinaz (ALK) genini içeren bir yeniden düzenlenme bölgesi içerir. En sık t(2;5) görülmektedir. ALK^- ABHL'li hastalarda sıklıkla DUSP22 veya TP63 yeniden düzenlenmeleri bulunur (93, 95, 131, 146).

Anjiyoimmünoblastik T Hücreli Lenfoma (AİTHL), değişken boyut ve şekilli lenfositlerin ve immünoblastların polimorf infiltratından oluşur. Hücreler CD3'ün yanı sıra CXCL13, PD-1, CD10 ve BCL-6 pozitiftir. Genetik analiz ile TET2, DNMT3A, IDH2, RHOA'da tekrarlayan mutasyonlar görülmüştür (93, 95, 131, 147).

2.2.2.7.Evreleme ve Prognoz

Evreleme için çoğu HDL vakasında Ann Arbor evreleme sistemi temel alınarak oluşturulmuş Lugano evreleme sistemi kullanılır (Tablo 13) (117).

Tablo 13. Gözden Geçirilmiş Ann Arbor Evrelemesi (Lugano Sınıflaması) (117)

Evre	Tutulum	Ekstranodal (E) Tutulum
Erken Evre		
1	Tek lenf bezi veya komşu lenf bezi grubu	Nodal tutulum olmadan tek ekstranodal lezyon
2	Diyaframın aynı tarafında 2 veya daha fazla tutulu lenf nodu grubu	Evre I veya II nodal yayılımlı sınırlı ekstranodal tutulum
2 kitlesel*	Yukarıdaki gibi kitlesel lezyonlar evre 2 hastalık	Uygulanamaz
İleri Evre		
3	Diyaframın her iki tarafında nodal tutulum veya dalak tutulumu ile beraber diyafram üstü nodal tutulum	Uygulanamaz
4	Komşu olmayan ekstra lenfatik tutulum	Uygulanamaz
Kitlesel hastalık*: Büyük çapı 10 cm'nin üzerinde olan kitle ya da ön/arka akciğer grafisinde torakal 5-6 invertebral disk düzeyinde hesaplanan en uzun transvers transtorasik çapın 1/3'ünü aşan mediastinal kitle Not: Tonsiller, Waldeyer halkası ve dalak nodal doku olarak kabul edilir.		

Ekstranodal marjinal zon lenfoma (MALT) evrelemesi için Lugano gastrointestinal lenfoma evreleme sistemi kullanılır (Tablo 14) (148).

Tablo 14. Lugano Gastrointestinal Evreleme Sistemi (148)

Evre I: Tümör Gİ yolda sınırlı. Tek primer veya çok sayıda bağımsız lezyon olabilir
Evre I1: İnfiltrasyon mukozaya sınırlı Evre I2: Muskularis propria, subseroza, serozaya veya ikisine birden infiltrasyon
Evre II: Tümör batın içine yayılmış
Evre II1: Lokal lenf düğümlerinin tutulumu (gastrik lenfoma için paragastrik, intestinal lenfoma için paraintestinal lenf düğümü tutulumu) Evre II2: Uzak lenf düğümlerinin tutulumu (paraaortik, parakaval, pelvik veya çoğu tümör için inguinal lenf düğümleri; intestinal lenfoma için mezenterik lenf düğümleri) Evre IIE: Tümör komşu organ veya dokunun serozasını penetre etmiş
Evre IV: Disemine ekstra nodal tutulum veya supradiyafragmatik lenf düğümü tutulumu.
GI: Gastrointestinal *Bu sistemde evre III hastalık yoktur.

Risk değerlendirmesi için Uluslararası Prognostik İndeks (*International Prognostic Index, IPI*) (Tablo 15) (149) , FL için Foliküler Lenfoma Uluslararası

Prognostik İndeks (FLIPI) (Tablo 16) (150), MHL için Mantle Hücreli Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeks (MIPI) kullanılmaktadır (Tablo 17) (151).

Tablo 15. IPI Risk Skorlaması (149)

Yaş >60
Serum LDH düzeyinin normal sınırın üzerinde olması
ECOG performans skoru ≥2
Evre III, IV
Ekstranodal tutulum sayısı >1 bölge
Düşük 0-1 Düşük-orta 2 Orta-yüksek 3 Yüksek 4-5 Her bir risk faktörü 1 puan olarak değerlendirilir.
LDH: Laktat dehidrojenaz ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group (Doğu Onkoloji İş birliği Grubu)

Uluslararası Prognostik İndeks ile yapılan sağkalım analizinde, 3-yıllık ilerlemesiz sağkalım düşük, düşük-orta, orta-yüksek ve yüksek risk grubunda sırası ile %87, %75, %59, %50; 3-yıllık genel sağkalım ise %91, %81, %65, %59 olarak bulunmuştur (152).

Tablo 16. FLIPI Risk Skorlaması (150)

Yaş >60
Hb <12 g/dl
Serum LDH düzeyinin normal sınırın üzerinde olması
Evre III-IV
>4 lenf nodu bölgesi
Düşük Risk 0-1 Orta Risk 2 Yüksek Risk ≥3 *Her bir risk faktörü 1 puan olarak değerlendirilir.
LDH: Laktat dehidrojenaz

Foliküler Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeks ile yapılan sağkalım analizinde, 10-yıllık genel sağkalım düşük, orta ve yüksek risk grubunda sırası ile %71, %51, %36 olarak bulunmuştur (150).

Tablo 17. MIPI Risk Skorlaması (151)

	Yaş	ECOG	LDH oran [+]	Beyaz küre sayısı/mm^3
0	<50	0-1	<0.67	6700
1	50-59		0.67-0.99	6700-9999
2	60-69	2-4	1-1.49	10.000-14.999
3	>70		>1.5	>15.000
Düşük risk 0-3 Orta risk 4-5 Yüksek risk 6-11 Her bir risk faktörü 0-3 puan olarak değerlendirilir. [+] Serum LDH normal değere oranlanarak değerlendirilir.				
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group (Doğu Onkoloji İşbirliği Grubu)				

Mantle Hücreli Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeks ile yapılan sağkalım analizinde, 5-yıllık genel sağkalım düşük, orta ve yüksek risk grubunda sırası ile %60, %35, %20 olarak bulunmuştur (151).

Yüksek riskli DBBHL hastalarına santral sinir sistemi (SSS) profilaksisi uygulanmalıdır. Bu hastaları belirlemek amacıyla farklı bir prognostik model kullanılmaktadır (Tablo 18). Dörtten fazla risk faktörü olan hastalarda 2-yıllık SSS nüks riski %17 olarak saptanmıştır. Bu gruba SSS proflaksisi uygulanması önerilir (153, 154).

Tablo 18. Santral Sinir Sistemi Tutulumu için Risk Değerlendirmesi (153)

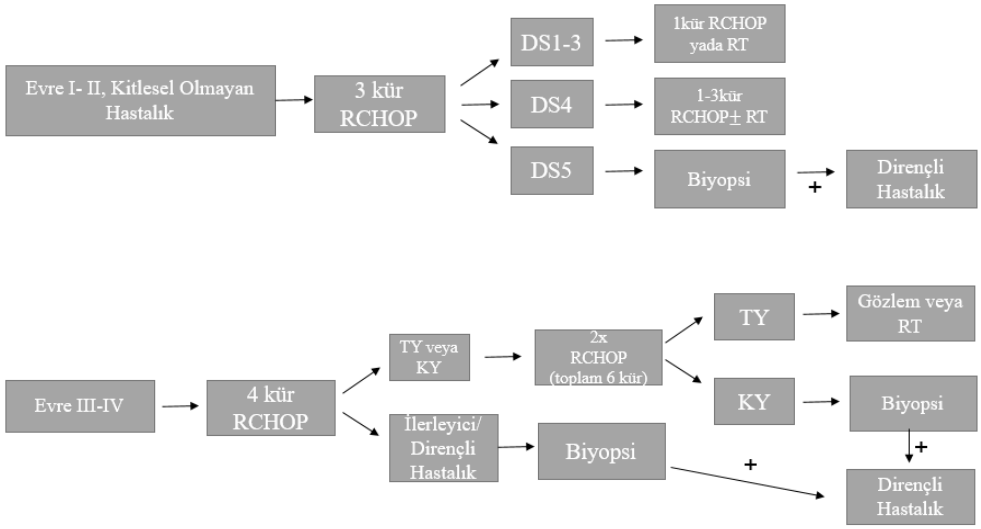
Yaş > 60
Serum LDH düzeyinin normal sınırın üzerinde olması
ECOG performans skoru >1
Evre III-IV
Ekstranodal tutulum sayısı >1 bölge
Böbrek veya sürrenal bez tutulumu
Düşük risk 0-1 Orta risk 2-3 Yüksek risk 4-6 Her bir risk faktörü 1 puan olarak değerlendirilir.
LDH: Laktat dehidrojenaz ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group (Doğu Onkoloji İş birliği Grubu)

Germinal merkez benzeri DBBHL hastalarında genel sağkalım olasılığı, germinal merkez dışı DBBHL'ya göre, daha yüksek bulunmuştur. Çift vuruşlu

lenfomada genel sağkalım düşüktür ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Hücre kökeni ve sitogenetik anormallikler prognoz üzerine etkilidir (155, 156).

2.2.2.8. Tedavi

Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma; HDL'nin üçte birini oluşturur ve en yaygın histolojik alt tiptir. Diffüz büyük B hücreli lenfoma tedavisi için altın standart rituksimab, siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizon (R-CHOP) rejimidir (157). Erken evre hastalıkta, 3 siklus R-CHOP sonrası tutulu alana RT uygulanması veya 6-8 siklus R-CHOP tedavisi karşılaştırılmış ve uzun dönemde benzer sonuçlar bildirilmiştir (158). Kitlesel hastalık (>7.5 cm) ileri evre hastalık gibi tedavi edilmelidir (159). İleri evre (Evre III-IV) hastalık 6-8 siklus R-CHOP ile tedavi edilir. Tedavi algoritması Şekil 9'da gösterilmiştir (97, 142, 154).



Şekil 9. DBBHL Tedavi Algoritması (97)

İlk basamak tedavi sonrası nüks/dirençli hastalar, kurtarma tedavisi sonrası OHKHN açısından değerlendirilmelidir. Kurtarma tedavisinde DHAP, ICE ve GDP gibi rejimler uygulanabilir. Mevcut rejimlere rituksimab eklenebilir. Dirençli hastalık, erken nüks veya OHKHN sonrası nüks olan seçilmiş hastalarda AHKHN uygulanabilir (1-3, 93, 97, 142, 154). Kök hücre nakline uygun olmayan hastalarda anti-CD79b antikor-ilaç immunokonjugatı olan polatuzumab-vedotin ile bendamustin-rituksimab kombinasyonu, anti-CD19 CAR-T hücre tedavisi, gemsitabin bazlı rejimler tedavi seçenekleri arasındadır (97). Performans durumu düşük, ileri yaş hastalar için R-mini CHOP (rituximab hariç tüm ilaçların azaltılmış dozları), rituksimab-siklofosfamid-vinkristin-prednizon (R–CVP) veya tek ajan rituksimab kullanılabilir. MYC ve BCL-2 ve/veya BCL-6 translokasyonları sahip "çift vuruşlu" lenfomalar için doz ayarlı etoposid, prednizon, vinkristin, siklofosfamid, doksorubisin ve rituksimab (DA-EPOCH-R) tercih edilir (142). Germinal merkez dışı DBBHL'de bruton kinaz inhibitörü ibrutinib kullanılabilir. BCL-2 inhibitörü venetoklaks, BCL-2 pozitif nüks/dirençli çift vuruşlu lenfoma tedavisinde düşünülebilecek alternatif tedavilerdendir (97, 142).

Foliküler Lenfoma; DBBHL'den sonra ikinci sıklıkla görülen HDL tipidir. Erken evre hastalıkta (Evre I-II) tutulu alana yönelik RT önerilen tedavidir. Tümörün lokalizasyonu ve komorbiditelere bağlı olarak RT için uygun olmayan hastalarda 'bekle-gör' yaklaşımı veya rituksimab monoterapisi uygulanabilir (97, 160).

İleri evre (Evre III-IV) hastalıkta mevcut tedavi seçenekleri ile kür sağlanamamaktadır. Tedaviye başlamak için modifiye Foliküler Lenfoma Çalışma Grubu (*Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires, GELF*) ölçütleri kullanılır

(Tablo 19) (161). İleri evre, mevcut ölçütleri taşımayan hastalar 'bekle-gör' yaklaşımı ile takip edilir. Histolojik değişim ve ilerleyici hastalık gelişmesi durumunda hasta tedavi açısından yeniden değerlendirilmelidir. Yüksek tümör yükü olan ileri evre hastalık varlığında ise GELF ölçütlerine sahip hastalarda bir anti-CD20 antikoru (rituksimab veya obinituzumab) ile tedavi standart yaklaşımdır. Anti CD20 antikoru ile bendamustin, CHOP, siklofosfamid-vinkristin-prednizon (CVP) birinci basamak tedavide kullanılan kombinasyonlardır (97, 160). İlk basamak sistemik kemoterapinin tamamlanmasından sonra, iki yıl boyunca iki ayda bir idame rituksimab tedavisinin ilerlemesiz sağkalımı uzattığı ancak genel sağkalım üzerine etkisinin olmadığı gösterilmiştir (162). Tedavi sonrası tam veya kısmi yanıt sağlanan olgularda rituksimab idame tedavisi önerilmektedir (163). Relaps durumunda, fosfoinositid 3-kinaz (PI3K) inhibitörü; idelalisib, kopanlisib ve duvelisib ve Enhancer of zeste homolog 2 (EZH2) inhibitörü tazemetostat tedavide kullanılabilecek yeni ajanlardır (164, 165). Otolog HKHN, erken veya çoklu relaps sonrası konsolidasyon amacıyla uygulanabilir. Allojeneik HKHN genç, yüksek riskli ve OHKHN sonrası nüks gelişen seçilmiş hastalarda uygulanabilir (1-3, 25, 93, 97, 154, 166).

Tablo 19. Modifiye GELF Ölçütleri (161)

- Her biri ≥3 cm olacak şekilde ≥3 bölgede tutulum
- ≥7 cm nodal veya ekstranodal kitle
- B semptomları
- Semptomatik splenomegali
- Plevral efüzyon veya asit
- Sitopeniler (lökosit 5.0 x 10^9 /L malign hücre)

*Mantle Hücreli Lenfoma***;** HDL'nin nadir görülen bir alt tipidir. Hodgkin dışı lenfomaların %3-6'sını oluşturmaktadır. Düşük Ki-67 indeksi ve MIPI skoruna sahip hastalar için izlem planlanabilir. Kitlesel hastalığı olmayan erken evre (Evre I-II) hastalarda tutulu alana yönelik RT uygulanabilir (167). Kitlesel evre II ve ileri evre (Evre III-IV) hastalıkta; OHKHN için aday olmayan hastalarda rituksimab ve konvansiyonel KT kombinasyonu önerilmektedir (168). R-bendamustin, R-CHOP, R-Lenalidomid kullanılan rejimlerdir. R-CHOP sonrası R idamesinin sağkalım üzerine olumlu etkisinin gösterilmesi nedeniyle, ilerleyici hastalık gelişmemesi halinde, iki yıl süreyle idame tedavi uygulanması önerilmektedir (169). R-bendamustin tedavisini takip eden R idamesinin sağkalım üzerine olumlu etkisi gösterilememiştir. İndüksiyon tedavisini takiben YDKT-OHKHN uygulamasının daha iyi yanıt ve sağkalım oranları ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (170). İndüksiyon rejimi olarak RCHOP/RDHAP, Maxi-CHOP/Yüksek doz Ara-C (NORDIC rejimi), R-DHAP önerilmektedir (171). R-DHAP indüksiyon tedavisi ve OHKHN takiben R idame tedavisi sağkalımı anlamlı ölçüde iyileştirmektedir (172).

Erken nüks (<12–24 ay) gelişen hastalarda daha önce aldığı rejimler dışındaki kombinasyon tedavileri düşünülmelidir. Altı aydan uzun remisyon süresi elde edilmişse R tekrar kullanılabilir (167). Lenalidomid, bruton kinaz inhibitörleri (ibrutinib, acalubritinib, zanubrutinib) ve bcl-2 inhibitörü venetoklaks relaps/refrakter hastalarda kombinasyon tedavisinde kullanılabilen ajanlardır (97). Daha önce OHKHN uygulanmayan hastalarda kurtarma tedavisi amacıyla OHKHN uygulanabilir. Erken nüks veya dirençli hastalık durumunda seçilmiş olgularda AHKHN düşünülebilir (1-3, 25, 93, 97, 167).

Marjinal Zon Lenfoma; üçüncü en sık görülen HDL alt tipidir. Hodgkin dışı lenfomaların %5-15'ini oluşturur. Ekstranodal marjinal zon lenfoma, splenik MZL (SMZL), nodal MZL (NMZL) olarak üç alt gruba ayrılır (3, 25, 93, 95, 97, 131).

Lugano Evre I- II_1, HP^+ mide MALT lenfomasında HP eradikasyon tedavisi ile kür sağlanabilir. Eradikasyon tedavisi bölgesel antibiyotik dirençlerine göre tercih edilmelidir. Tercihen dörtlü bizmut içeren kombinasyon tedavileri kullanılmalıdır (173). t(11;18) bulunduran mide MALT lenfomasında tek başına HP eradikasyonunun yetersiz olduğu gösterilmiştir (97).

Lugano Evre I- II_1 HP^- mide MALT lenfomasında da HP eradikasyon tedavisi uygulanmalıdır. Eradikasyon tedavisinden üç ay sonra, hastalık devam ediyorsa, tutulu alana yönelik RT uygulanır. Radyoterapi için uygun olmayan hastalarda R monoterapisi, R-bendamustin veya R-lenalidomid tedavileri uygulanabilir. İleri evre (Lugano evre $II_{2\text{-}E}$-IV) mide MALT lenfomasında ise semptomatik hastalık, gastrointestinal kanama, kitlesel tümör ve hızlı ilerleyici hastalık bulunmuyorsa hasta tedavisiz izlenebilir. Tedavi gerekiyorsa eradikasyon tedavisini takiben erken evrede kullanılan ajanlar ve RT ile tedavi planlanabilir (97). Gastrik olmayan MALT lenfomanın tedavisi esas olarak hastalığın evresine ve tutulu bölgeye göre belirlenir. Evre I- II hastalık durumunda, tutulu alana yönelik RT tercih edilirken, Evre III-IV hastalık FL gibi tedavi edilir.

Splenik MZL ve HCV sıklıkla birliktelik göstermektedir. Hepatit C virüsü tedavisi ile SMZL'de iyileşme görülebilir (174). Hepatit C virüsü bulundurmayan veya tedaviden fayda görmeyen hastalarda semptomatik değerlendirme yapılarak tedavi kararı verilmelidir. İlerleyici, semptomatik splenomegali veya sitopenileri

olan hastalarda tedavi planlanmalıdır. Rituksimab monoterapisi/kombinasyonları ve splenektomi tercih edilen tedavi yöntemleri arasındadır (3, 25, 97, 144, 175).

Nodal MZL için FL benzeri tedavi yaklaşımları kullanılmaktadır. Erken evre hastalık için tutulu alana yönelik RT önerilmektedir. İleri evre semptomatik hastalar için R monoterapisi ya da kemoimmunoterapi önerilir. Asemptomatik hastalar tedavisiz yakın takip edilebilir (25, 93, 97, 175).

Nüks MZL tedavisinde asemptomatik hastalar tedavisiz izlenebilir. Lokal nükslerde tutulu alana yönelik RT ile tedavi denenebilir. Sistemik tedavi gerekiyorsa, uzun süren remisyon durumunda (> 24 ay) ilk uygulanan kemoimmünoterapi tekrarlanabilir. Agresif nüks ve/veya dirençli hastalığı olan hastalarda OHKHN düşünülebilir. Tek ajan ibrutinib veya kopanlisib; nüks veya yanıtsız MZL'li hastalarda etkili ajanlardır (1-3, 25, 93, 97, 175).

T Hücreli Lenfoma; Olgun T ve doğal öldürücü hücreli (natural killer, *NK)* lenfomalar tüm lenfoid malignitelerin %10-15'ni oluşturur.

Erken evre, ALK^+ ABHL'da standart yaklaşım toplam 6 siklus kemoterapi uygulanmasıdır. Kitlesel lezyonu olan hastalarda tutulu alana yönelik RT tedaviye eklenmelidir. Brentuximab vedotin-CHP (siklofosfamid-doksorubisin-prednizon) tercih edilen tedavi rejimidir. CHOP, CHOEP (siklofosfamid-doksorubisin-vinkristin- etoposid-prednizon) ve DA-EPOCH alternatif rejimlerdir. Üç-dört siklus KT sonrası PET-BT ile yapılan ara yanıt değerlendirmesinde tam yanıt veya kısmi yanıt elde edilen hastalarda tedavi planlandığı şekilde tamamlanır. Tedavi sonrası PET-BT değerlendirmesinde tam yanıt elde edilen yüksek riskli hastalarda YDKT takiben OHKHN uygulamasına geçilir. Ara değerlendirmede PET-BT yanıtsız veya ilerleyici hastalığı olan hastalar, nüks/dirençli hastalık gibi tedavi edilir (1-3, 25, 93, 99, 176).

Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma -ALK$^-$, PTHL-NOS (başka türlü sınıflandırılamayan) ve AİTHL tedavisinde ilk basamak tedavide sistemik kemoterapi önerilmektedir. Kitlesel lezyonu olan hastalarda tutulu alana yönelik RT tedaviye eklenmelidir. Kullanılacak protokol seçimi ABHL-ALK$^+$ hastalar ile benzerdir. DUSP22 rearanjmanı bulunduran ABHL-ALK$^-$ hastaların prognozu ABHL-ALK$^+$ hastalar ile benzerdir. DUSP22 pozitif hastalar, ABHL-ALK$^+$ gibi kabul edilerek tedavi planlanmalıdır (146). PTHL-NOS, AİTHL, ABHL-ALK$^-$ hastalarda tedavi takibi ABHL-ALK$^+$ hastalar ile benzerdir, ancak bu hastalarda risk durumundan bağımsız tam yanıt elde edilen tüm hastalara YDKT takiben OHKHN önerilmektedir (1-3, 25, 93, 99, 176).

Nüks-dirençli hastalar, OHKHN için uygunluk açısından değerlendirilmelidir. Otolog HKHN öncesinde kurtarma tedavisi olarak BV, histon deasetilaz inhibitörü belinostat ve romidepsin, bendamustin, ABHL-ALK$^+$ hastalarda krizotinib, dihidrofolat redüktaz inhibitörü pralatreksat ve çeşitli kombinasyon tedavileri [ICE, GDP, GemOx (gemsitabin-oksaliplatin), DHAP, ESHAP] kullanılabilir. Tam veya kısmi yanıt elde edilen hastalarda OHKHN uygulanabilir. Seçilmiş dirençli olgular AHKHN açısından değerlendirilebilir (1-3, 25, 93, 99, 176).

Enteropatiye bağlı T-hücreli lenfomada dönüşümlü IVE (ifosfamid-etoposid-epirubisin) / Metotreksat; hepatosplenik T-hücreli lenfomada ICE veya IVAC (ifosfamid-etoposid-yüksek-doz sitarabin), ekstranodal NK/T hücreli lenfomada SMILE (deksametazon-metotreksat-ifosfamid-L-asparaginaz-etoposid) ± RT tercih edilen tedavilerdir. Bu hastalarda tam yanıt elde edilirse, YDKT takiben OHKHN önerilir (1-3, 25, 93, 176).

2.3.Hematopoetik Kök Hücre Nakli

2.3.1.Kök Hücre

Kök hücreler; çoğalma, özel hücre tiplerine farklılaşabilme ve kendini yenileyebilme özelliklerine sahip hücrelerdir. Kendini yenileyebilen hücreler, biyolojik olarak yaşlanmaksızın, farklılaşma potansiyelini sürdürerek çoğalabilme yeteneğine sahip olan hücrelerdir (177-179).

Kök hücreler farklılaşma ve gelişme potansiyellerine göre totipotent, pluripotent ve multipotent olarak üç alt gruba ayrılırlar. Totipotent hücreler, embriyonik ve ekstraembriyonik dokular da dahil olmak üzere, gelişmekte olan organizmanın tüm hücre tiplerini üretme yeteneğine sahip hücrelerdir. Sperm ve ovumun birleşmesi ile oluşan zigot aşamasından sekiz hücreli blastomer oluşumuna kadar geçen süreçte yer alan her hücre totipotenttir. Blastokist iç tabakasından oluşan embriyonik kök hücreler pluripotenttir. Pluripotent hücreler endoderm, ektoderm ve mezodermin oluşumundan sorumludur. Multipotent kök hücreler, sadece köken aldıkları germ tabakasındaki hücrelere farklılaşabilirler (177, 178, 180, 181).

2.3.2. Hematopoetik Kök Hücre ve Mikroçevresi

Hematopoetik kök hücreler kendilerini yenileyerek kök hücre havuzunu koruyan ve farklılaşmış kan hücrelerini üretebilen multipotent hücrelerdir (5, 177, 178, 181, 182). Gen tedavisinde, graft versus tümör etkisi üzerinden solid organ kanserlerinin tedavisinde, immüntolerans indüksiyonunda ve rejeneratif tıpta kullanılmaktadırlar (5).

Hematopoetik kök hücreleri ve progenitör hücreleri tanımlamak için çeşitli yüzey antijenleri belirteç olarak kullanılmaktadır. En iyi bilinen yüzey belirteci CD34'tür. CD34 antijeni, erken progenitör hücrelerde bulunurken olgun hücrelerde bulunmamaktadır. CD38 antijeni ise hem farklılaşmış progenitör hücrelerde hem de olgun hücrelerde ifade edilmektedir. Hematopoetik kök hücre; $CD34^+$ $CD38^-$ $CD90^+$ iken, multipotent progenitör hücreler $CD34^+$ $CD38^-$ $CD90^-$ 'dir (5, 183).

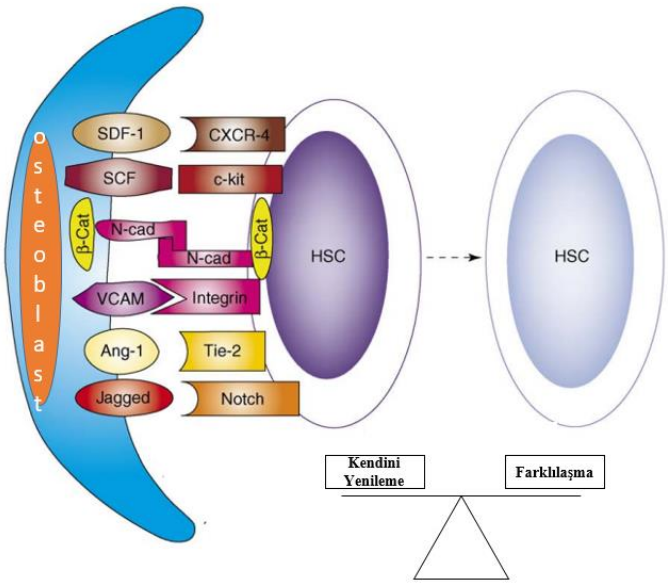
Hematopoetik kök hücreler kemik iliğinde özellikli bir mikroçevrede (niş) bulunurlar. Mikroçevre; kök hücre havuzunun istirahatte (G0) kalarak idamesinin sağlanması, kendini yenilemesi, farklılaşması, mobilizasyon, migrasyon ve diğer biyolojik fonksiyonlarının yönlendirilmesi için hayati öneme sahiptir. Hematopoetik kök hücre nişi; mezenkimal kök hücrelerden köken alan osteoblast, fibroblast, endotel hücreleri, adiposit, stromal hücreler ve ekstrasellüler matriks proteinlerine ek olarak; hormonlar, sitokinler ve çözünür faktörler gibi hücre dışı pek çok bileşenden oluşan dinamik bir yapıdır (5, 6, 10, 182).

Hematopoetik kök hücre nişi temel olarak iki bölgeden oluşur: endosteal ve vasküler niş. Kalsiyumdan zengin, düşük oksijen konsantrasyonuna sahip endosteal niş kök hücrenin istirahatte kaldığı, toksik dış etkilerden korunduğu bölgedir (5). Endosteal niş, uzun kemiklerin trabeküler alanına yakındır. Endosteal nişi oluşturan hücresel bileşenler arasında osteoblastlar, makrofajlar, osteoklastlar, nöral hücreler, nestin pozitif mezenkimal kök hücreler ($nestin^+$ MKH), CXC kemokin ligand 12 (CXCL12)'den zengin retiküler hücreler bulunur. Bu hücreler anjiopoietin-1 (Ang-1), osteopontin (OPN), Jagged1 (Notch ligand), N-cadherin, trombopoietin (TPO), CXCL12/SDF1 (stroma kaynaklı faktör) gibi birçok faktör salgılar (6, 10, 184). Yüksek oksijen konsantrasyonuna sahip

vasküler niş; HKH'lerin farklılaşma, çoğalma ve migrasyonunun gerçekleştiği bölgedir (5). Vasküler niş, vasküler endotele yakındır. Endotel hücrelerine ek olarak nestin^{+} MSC'ler, perivasküler stromal hücreler, sempatik nöronlar ve CXCL12 'den zengin retiküler hücreler bulunur (6, 10, 184).

Endosteal nişte başta osteoblastlar olmak üzere stromal hücreler ile HKH'ler arasında sıkı bir hücre-hücre bağlantısı kuruludur. Bu sıkı bağlantılar HKH'lerin endosteal nişe tutunarak istirahat halinde kalması ve toksik etkilerden korunmasını sağlar. Bu bağlantılardan bazıları; CXCL12/SDF-1- CXC kemokin ligand 4 (CXCR4), vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM)–very late antigen 4 (VLA-4), kök hücre faktörü (SCF)–c-kit, Trombopoetin (TPO) –MPL (TPO reseptörü), Anjiyopoetin-1(Ang-1) –Tie-2(Ang-1 res)'dir (Şekil 10) (6, 10, 185-187).

Kök hücre mobilizasyonu için HKH ile stromal hücreler arasındaki CXCL12–CXCR4 bağlantısının ve VCAM–VLA-4 adezyon ilişkisinin ortadan kalkması ve hücrenin serbest hale gelmesi gerekmektedir. Osteoklastlar matrix metalloproteaz ve katepsin salgılayarak CXCL12'yi yıkıma uğratırlar. Mobilizasyon için kullanılan Pleriksafor (AMD3100), CXCL12–CXCR4 bağlantısını inhibe ederek etki göstermektedir (6, 187-189).



Şekil 10. Endosteal Nişte Osteoblastlar ile HKH'ler Arasında Homeostazı Sağlayan İletişim Ağı (187)

2.3.3.Hematopoetik Kök Hücre Kaynakları

Hematopoetik kök hücre; kemik iliği, periferik kan ve umblikal kord kanından elde edilebilir.

Kemik iliği, HKHN'de ilk tanımlanan ve kullanıma giren kök hücre kaynağıdır. Kök hücreler ameliyathane koşullarında, genel anestezi altında, posterior superior iliak krestten aspirasyon yoluyla toplanır. Alıcı ağırlığı temel alınarak, toplam ürün 10-15 ml/kg olacak şekilde, birden fazla bölgeden her defasında 5-10 ml hacimli aspirasyonlar yapılarak işlem tamamlanır. Güncel kılavuzlar temelinde vericiden alınan kemik iliği örneğinin hacmi 20 ml/kg ile sınırlanmaktadır. Kök hücre toplama işlemi alıcı ve vericinin vücut ağırlığı göz önünde bulundurularak ortalama 700-1500 ml ürün elde edilinceye kadar sürdürülür. Başarılı bir HKHN için en az $2x10^8$/kg mononükleer hücre toplanmalıdır (3, 183, 190, 191).

Periferik kan; çoğu merkezde hem allojeneik hem de otolog HKHN'nde kök hücre kaynağı olarak ilk sırada kullanılmaktadır. Sağlıklı vericilerde olağan koşullarda dolaşımdaki çekirdekli hücrelerin %0.06'sı HKH olup kemik iliğinde bu oran %1,1'dir (192). Kemik iliğindeki kök hücrelerin periferik kana doğru mobilize edilmesi ve aferez işleminin gerçekleştirilebilmesi için granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) ve gerekli durumlarda Pleriksafor kullanılmaktadır (3, 5, 189). Anestezi gerektirmemesi, kemik iliği kaynaklı nakillere göre engrafman ve hastanede kalış süresinin daha kısa, transfüzyon ihtiyacının daha az olması önemli avantajlarındandır (192).

Umblikal kord kanı; kök hücre ve farklı olgunlaşma aşamalarındaki öncül hücreleri içerir. Yetersiz hücre sayısı; GY, gecikmiş engrafman ve yetersiz immün yapılanmaya neden olabilmektedir. Yenidoğanın bağışıklık sisteminin olgunlaşmamış olması nedeniyle, kord kanında bulunan lenfositlerin insan lökosit antijeni (*Human leukocyte antigen, HLA*) uyumsuzluklarına karşı daha toleranslı olduğu, bu nedenle umblikal kord kanı kullanılarak yapılan kök hücre nakillerinde daha az akut ve kronik GvHH görüldüğü bilinmektedir (3, 5, 193).

2.3.4. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Tanımı ve Tarihçesi

Hematopoetik KHN; malign ve malign olmayan hematolojik, otoimmün ve genetik hastalıkların tedavisinde başarısı kanıtlanmış bir tedavi yaklaşımıdır. Farklı kaynaklardan elde edilen hematopoetik kök hücrelerin uygun koşullar altında hastaya nakledilmesi işlemidir (1-3, 5, 194).

İlk başarılı KHN, Thomas ve arkadaşları tarafından tek yumurta ikizleri arasında 1959 yılında gerçekleştirilmiştir (195). Allojeneik KHN; 1960'ların başında, majör histokompatibilite kompleksi HLA'nın tanımlanması ve

tiplendirilmesinden sonra uygulanabilir hale gelmiştir. 1969'da Robert Alan Good tarafından tek yumurta ikizi olmayan kardeşler arasında ilk başarılı HKHN gerçekleştirilmiştir (194, 196, 197). İnsanlarda ilk OHKHN 1950'lerin sonunda yapılmış, 1980'li yıllarda otolog kök hücrelerin dondurularak saklanması ve ayrıştırılması konusundaki bilgi ve deneyimin artması ile klinik kullanımı yaygınlaşmıştır (197, 198). Türkiye'de ilk kemik iliği nakli 1978'de Özerkan ve arkadaşları tarafından Hacettepe Üniversitesi'nde; ilk otolog kemik iliği nakli 1984 yılında Berk ve arkadaşları tarafından Gülhane Askeri Tıp Akademisi'nde gerçekleştirilmiştir (198).

2.3.5. Hematopoetik Kök Hücre Nakil Tipleri

Singeneik HKHN, tek yumurta ikizleri gibi aynı genetik yapıya sahip kişiler arasında yapılan nakildir. Alıcının ve vericinin tüm genetik özellikleri ve HLA antijenleri aynıdır (1, 3, 194, 196).

Allojeneik HKHN, HLA tam uyumlu veya uyumluluk derecesi yüksek olan vericiden alınan kök hücrelerin alıcıya infüze edilmesi işlemidir. Uyumda en önemli genler sınıf I HLA-A, B, C ve sınıf II HLA-DRB1,DQB1 lokuslarıdır (1-3, 194).

Haploidentik HKHN'nde, HLA lokusunda iki veya daha fazla uyumsuzluğa sahip vericiler kullanılmaktadır (1-3, 194).

Otolog HKHN, hastadan toplanan HKH'lerin YDKT ve/veya RT uygulanmasını takiben hastaya tekrar infüze edilmesidir. Asıl amaç, YDKT ve RT ile oluşan kemik iliği ablasyonunun otolog HKH desteği ile ortadan kaldırılması ve hematopoezin idamesinin sağlanabilmesidir (1-4, 7, 194).

2.3.6. Otolog Kök Hücre Nakli

Dünya çapında her yıl 30,000'den fazla OHKHN gerçekleştirilmektedir. Bunların yaklaşık üçte ikisi MM veya lenfoma hastalarına uygulanmaktadır. Otolog HKHN ayrıca akut lösemi, germ hücreli tümör, nöroblastom ve ewing sarkom gibi malignitelerde de uygulanabilmektedir (1-3, 49, 97, 99, 122, 154, 160, 167, 175, 176, 194).

2.3.6.1.Hasta Uygunluğunun Değerlendirilmesi

Nakil endikasyonu olan hastalar; yaş, yaşam beklentisi, performans durumu, eşlik eden komorbiditeler, organ fonksiyonları ve altta yatan hastalığın durumu açısından KHN öncesinde ayrıntılı değerlendirilmelidir. Nakil uygunluk ölçütleri nakil merkezleri arasında farklılık gösterebilmektedir. Otolog HKHN öncesi yapılması gereken temel değerlendirme yöntemleri Tablo 20'de gösterilmiştir (3).

Tablo 20. Nakil Öncesi Temel Değerlendirme (3)

-Tıbbi öykü ve fizik inceleme
-Histolojik olarak tanının doğrulanması
-Hastalık durumunun değerlendirilmesi
-Performans durumu (Karnofsky ve ECOG skoru)
-ABO kan grubu tayini
-Tam kan sayımı ve metabolik profil, premenapozal kadınlarda beta HCG
-Elektrokardiyogram, akciğer grafisi
-Ekokardiyogram ile kardiyolojik değerlendirme
-Solunum fonksiyon testi ile pulmoner değerlendirme
-Lumbal ponksiyon (santral sistemi tutulumu olan veya yüksek riskli hastalarda yapılması önerilmektedir)
-HSV, VZV, EBV, CMV, HTLV tip I/II, HBV, HCV, HIV serolojisi
-Odyolojik test ile Kulak-Burun-Boğaz değerlendirmesi
-Perianal inceleme ile proktolojik önerilerin alınması
-Enfeksiyon Hastalıkları tarafından değerlendirme
-Diş muayenesi, jinekolojik, ürolojik ve psikolojik/psikiyatrik değerlendirme
-Beslenme durumu
-Seçilmiş hastalarda geriatrik değerlendirmenin yapılması
HSV: Herpes simplex virüs, VZV: Varisella zoster virüs, CMV: Sitomegalovirüs, EBV: Ebstein barr virüs, HTLV: İnsan T-hücresi lenfotropik virüs, HBV: Hepatit B virüs, HCV: Hepatit C virüis, HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü

Nakil adayının performans durumu Karnofsky ve ECOG ölçekleri kullanılarak değerlendirilir. Bu ölçekler primer hastalıktan bağımsız olan prognostik göstergelerdir (3). Nakil adayı hastanın Karnofsky performans skorunun ≥ %70, ECOG performans skorunun ≤ 2 olması tercih edilir. Risk değerlendirmesi için hematopoetik kök hücre nakli–komorbidite ölçeği (*hematopoietic cell transplantation specific comorbidity index, HCT-CI*) kullanılabilir. Hematopoetik kök hücre nakli–komorbidite ölçeği allojeneik ve otolog HKHN hastalarında relaps dışı mortalite ve sağkalımı öngörücü bir belirteçtir (199-203).

2.3.6.2.Kök Hücre Mobilizasyonu ve Aferez İşlemi

Kök hücre mobilizasyonu öncesinde kemoterapi uygulanabilmekle birlikte sadece büyüme faktörü kullanılarak da mobilizasyon gerçekleştirilebilir (3, 6, 7, 10, 204-210).

Büyüme faktörü ile kök hücre mobilizasyonu: Kemoterapi ihtiyacı olmayan, remisyonda izlenen hastalarda uygulanabilir. Hematopoetik kök hücrelerin periferik kana doğru mobilizasyonu G-CSF ile sağlanmaktadır. Granülosit koloni stimüle edici faktör miyeloid serinin çoğalmasını ve adezyon moleküllerinin parçalanmasını sağlayarak $CD34^+$ HKH'lerin kemik iliğinden perifere doğru mobilizasyonunu kolaylaştırır. Farklı mobilizasyon protokolleri bulunmakla birlikte genel yaklaşımda G-CSF ardışık 4-5 gün boyunca 10 mcg/kg dozunda intravenöz veya subkutan yolla uygulanır. Dördüncü gün periferik kan $CD34^+$ hücre sayımı yapılır ve sayı 10/μL'nin üzerinde ise hasta kök hücre aferezine alınır. Toplanan ürün $CD34^+$ hücre sayısı yetersiz ise G-CSF tedavisine 1-2 gün daha devam edilerek toplama tekrarlanabilir. Periferik kan $CD34^+$ hücre

sayısı 10/μL'den az ise, hastalık durumu ve mobilizasyon başarısızlığı riskine göre pleriksafor cilt altı 240 mcg/kg dozunda kullanılabilir. Üçüncü aferez sonrasında da hedeflenen $CD34^+$ hücre sayısına ulaşılamazsa, mobilizasyonun başarılı olma olasılığı düşüktür (3, 7, 10, 207, 208).

Kemomobilizasyon: Tümör yükünün azaltılması istenen ve/veya daha yüksek sayıda $CD34^+$ hücreye gereksinim duyulan durumlarda G-CSF ile birlikte kemoterapi kombinasyonu önerilmektedir. Otolog HKHN'nde, özellikle MM hastalarında, siklofosfamid (Cy) 2-4 gr/m^2 en yaygın kullanılan kemoterapötik ajandır. Bunun dışında hastanın almakta olduğu kemoterapi rejimine G-CSF eklenerek de kök hücre mobilizasyonu gerçekleştirilebilmektedir. Böyle durumlarda, kemoterapi bitiminden sonraki 5 gün içinde G-CSF desteğinin başlanması önerilir (Filgrastim 10 mcg/kg veya Lenograstim 150 mcg/m^2) (3, 7). Aplazi düzelme sürecinde lökosit sayısı 1000/μL'ye ulaştığında $CD34^+$ hücre sayımı yapılmalıdır (3, 6, 7, 207, 208).

Ürün $CD34^+$ hücre sayısının $2x10^6$ /kg'dan az veya perifer $CD34^+$ hücre sayısının 10-20/μl'den az olması mobilizasyon yetmezliği olarak tanımlanır. Mobilizasyon sürecinde hastaların yaklaşık %15-40'ında mobilizasyon yetmezliği gelişebilmektedir. Mobilizasyon yetmezliğine neden olan faktörler Tablo 21'de özetlenmiştir (3, 205). Hedef $CD34^+$ hücre miktarının üçte birinin ilk aferezde toplanamaması durumunda mobilizasyon yetmezliği riski yüksektir. Bu hastalarda pleriksafor kullanımı önerilir. Pleriksafor kullanım kararı; hastanın yaşı, primer hastalığı, kemik iliği tutulumunun eşlik edip etmemesi, mobilizasyon öncesi kemik iliğinin hücresellik durumu, hastanın daha önce aldığı kemoterapinin yoğunluğu ve içeriği dikkate alınarak verilmelidir (3, 6, 7, 10, 204-210).

Tablo 21. Mobilizasyon Yetmezliği Risk Faktörleri (3)

-Yaş>60 -Altta yatan hastalık (Lenfoma> Multiple Miyelom) -Nakil öncesi uygulanan ajanlar (ör: melfalan, fludarabin, lenalidomid gibi) -Radyoterapi öyküsü -Nakil öncesi hastalık durumu -Kemik iliği tutulumu -Trombositopeni -Diyabet öyküsü -Sigara öyküsü

Başarılı bir engrafman için gereken minimum $CD34^+$ hücre sayısı OHKHN nakli için ortalama $2x10^6$/kg'dır. Düşük ürün $CD34^+$ hücre sayısı engrafmanı geciktirmekte; transfüzyon ihtiyacını, kanama ve enfeksiyon riskini artırmaktadır. Ürün $CD34^+$ hücre sayısı > $5x10^6$/kg olduğunda engrafmanın daha kısa sürede gerçekleştiği ve transfüzyon gereksiniminde azalma olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, toplam çekirdekli hücre (*total nucleated cell, TNC*) ve toplam mononükleer hücre (*total mononuclear cell, TMNC*) sayısının da KHN başarısı üzerine etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (8-10, 208-216).

Aferez: Uygun antikoagülan ile muamele edilmiş kanın sandrifüj yöntemiyle alt bileşenlerine ayrılması işlemidir. İşlemin etkin olabilmesi ve uygun koşullarda yapılabilmesi için tercihen santral venöz yol kullanılmalıdır. Seçilmiş bireylerde işlem periferik damar yolundan da yapılabilmektedir. Her bir seansın süresi yaklaşık beş saati geçmeyecek şekilde düzenlenmelidir. Aferez süresi uzadığında kullanılan antikoagülan miktarı ve işleme bağlı komplikasyon riski de artmaktadır. Aferez işleminde en yaygın kullanılan antikoagülan Asit Sitrat Dekstroz Solüsyon A'dır. Sitrata bağlı hipokalsemi ve bunun sonucu olarak parestezi görülebilmektedir. Profilaktik kalsiyum takviyesi veya antikoagülan olarak heparin kullanımı yan etki gelişimini azaltabilmektedir. Elektrokardiyogramda QT uzaması, santral venöz giriş yerinde hasar,

trombositopeni, hava embolisi, titreme, senkop ve trombositopeni gibi yan etkiler nadir de olsa görülebilmektedir (3, 190, 217).

2.3.6.3.Ürünün İşlenmesi ve Saklanması

Kriyoprezervasyon, aferez işlemini takiben elde edilen ürünün dondurularak saklanması işlemidir. Hücrelerin canlılığını korumak için 48 saatten kısa süre içinde işlemin uygulanması tavsiye edilmektedir. Lüzum halinde kriyoprezervasyondan önce ürün 2-6°C' de 72 saate kadar saklanabilir. Ürünün uzun dönemde kontrollü olarak 1-2°C/dakika soğutularak, ≤−140 °C sıcaklıkta buhar fazındaki nitrojende saklanması gerekir. Dimetil sülfoksit (DMSO), kök hücre zarı üzerindeki ozmotik stresi azaltan ve hücrenin dehidratasyonunu önleyen bir kriyoprotektandır. Ürün, %5-10 DMSO içerir. DMSO infüzyonu sonrası histamin salımına bağlı anafilaksi gelişimi, flushing, bronkospazm, karın ağrısı, bulantı, ishal, baş ağrısı, nöbet, renal hasar, hemoliz ve kardiyak toksisite görülebilmektedir (3, 218-220). DMSO toksisitesinden kaçınmak için, günlük infüze edilecek DMSO miktarı alıcı ağırlığına göre 1g/kg'ı geçmeyecek şekilde düzenlenmelidir. Dondurulmuş ürün hastaya infüze edilmeden önce 10-20 dakikadan kısa sürede eritilmelidir (3, 7, 208, 218).

2.3.6.4.Hazırlama Rejimleri

Otolog HKHN hastalarında hazırlık rejimi; hastanın yaşı, tanısı, hastalık durumu ve eşlik eden komorbiditeler göz önünde bulundurularak seçilmelidir. Multipl miyelom için standart hazırlama rejimi melfalan 200 mg/m^2'dir. İleri yaşta ve performans durumu kötü olan hastalarda, özellikle organ yetmezliği bulguları eşlik ettiğinde, melfalan dozunun azaltılmasını öneren çalışmalar bulunmaktadır (3, 67, 77, 89, 90, 221-226). Bununla birlikte, standart doz

melfalan'ın azaltılmış doz ile karşılaştırıldığında (140 mg/m^2) etkinliğinin daha iyi ve toksisitesinin kabul edilebilir düzeyde olduğu gösterilmiştir (67, 222, 223). Hazırlama rejimine eklenen busulfan ve bortezomib gibi ajanların sağkalım üzerine anlamlı etkilerinin olmadığı gösterilmiştir (3, 69, 89, 221, 226-228).

Lenfoma hastalarında en sık tercih edilen hazırlama rejimi karmustin-etoposid-sitozin arabinosid-melfalan (BEAM) kombinasyonudur. Yapılan çalışmalarda BEAM protokolünün alternatif protokollerden üstün olduğu görülmüştür (3, 4, 229-231). Karmustin ilişkili pulmoner toksisite sebebi ile seçilmiş hastalarda karmustin yerine kullanılan thiotepa'nın da benzer etkinlikte olduğu gösterilmiştir (3, 4, 231-233). Otolog HKHN yapılan AML hastalarında hazırlama rejimi olarak busulfan (Bu)-melfalan ve CyBu sıklıkla kullanılan protokollerdir (3, 232).

2.3.6.5.Engrafman

Engrafman, YDKT sonrası infüze edilen HKH'lerin kemik iliğine yerleşmesi ve hematopoezin yeniden şekillenmesi ile birlikte kemik iliği aplazisinin düzelme sürecine verilen isimdir (3, 234).

Nötrofil engrafmanı; mutlak nötrofil sayısının ardışık 3 gün boyunca >500/ mm^3 olmasıdır. *Trombosit engraftmanı*; trombosit sayısının ardışık 7gün boyunca transfüzyon desteği olmadan >20,000/mm^3 olmasıdır (3, 212, 234-236).

Engrafman süresi; kullanılan hazırlık rejimi, HKH kaynağı, verilen ürünün $CD34^+$ hücre içeriği ve nakil sonrası G-CSF kullanımı gibi birçok faktör ile ilişkilidir (3, 9, 11, 15, 234-236).

2.3.6.6. Erken Dönem Komplikasyonlar ve Toksisiteler

Kök hücre naklini izleyen ilk 100 gün içinde meydana gelen erken komplikasyonlar ve toksisiteler sıklıkla AHKHN sürecinde görülmektedir. Erken dönemde ishal, mukozit, sıvı-elektrolit dengesizliği, bulantı-kusma veya beslenme bozukluğu gibi destek tedavisi ile kendini sınırlayan komplikasyonlarla karşılaşılabileceği gibi, nadir ama yüksek mortalite ile seyredebilen sinüzoidal obstrüksiyon sendromu (SOS), transplant ilişkili trombotik mikroanjiyopati (TMA), hemorajik sistit, engrafman sendromu (ES), diffüz alveolar hemoraji (DAH), idiyopatik pnömoni sendromu (İPS), GY ve fırsatçı enfeksiyonlar da görülebilmektedir (3, 134, 237-240).

Erken dönem komplikasyonların gelişiminde; nakil tipi, altta yatan hastalığın durumu, uygulanan immünsupresyonun tipi ve derecesi, eşlik eden GvHH, sitopeni süresi ve derecesi önem taşımaktadır (3, 134, 236, 238-243).

2.3.3.6.6.1.Engrafman Sendromu

Proinflamatuvar sitokinler (IL-2, IL-6, TNF-α, interferon-γ), makrofaj koloni uyarıcı faktör (M-GSF), eritropoetin (EPO) ve nötrofillerin degranülasyon ve oksidatif metabolizma ürünlerinin yüksek oranda salınmasıyla oluşan sistemik endotel hasarının sonucu olarak ortaya çıkar. Nötrofil engrafmanından önce veya engrafman sonrası 72-96 saat içerisinde görülebilir. Otolog HKHN hastalarında allojeneik alıcılara göre daha az sıklıkta görülmekle birlikte, yapılan çalışmalarda %8-50 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (3, 237, 241, 244-247). Ateş, döküntü, kardiyojenik olmayan pulmoner ödem, böbrek yetmezliği, ensefalopati ve konvülziyonlarla kendini gösterebilir. Tanı ölçütleri Tablo 22'da gösterilmiştir (3, 236, 237, 241, 248).

Tablo 22. Engrafman Sendromu Tanı Ölçütleri (248)

Majör Ölçütler: -Tanımlanmış enfeksiyöz etiyoloji olmaksızın 38,3^{o}C ve üzerinde ateş olması -Vücut yüzey alanının %25 ve fazlasını kaplayan tedavi ile ilişkisiz eritrodermik döküntü -Yaygın pulmoner infiltrasyon ve hipoksik kardiyojenik olmayan pulmoner ödem
Minör Ölçütler: -Total bilirübin düzeyinin 2 mg/dL'den veya transaminaz düzeylerinin iki katından yüksek olması ile karakterize karaciğer fonksiyon bozukluğu -Serum kreatinin düzeyinin bazal değere göre iki katından fazla artması ile karakterize böbrek hasarı -Bazal vücut ağırlığına göre %2,5'dan fazla kilo artışı -Diğer nedenlerle açıklanamayan geçici ensefalopati
Engrafman sonrası 96 saat içinde üç major veya iki major ve bir veya birden fazla minör ölçüt ile tanı konur.

Tedavide diüretik ve kortikosteroidler kullanılır. Engrafman sendromundan şüphelenilen hastalarda süreci tetikleyebilmesinden ötürü G-CSF tedavisinin kesilmesi önerilmektedir. Antibiyoterapiye yanıt alınamayan ve enfektif odak gösterilemeyen hastalarda ateşin sebat etmesi halinde 1 mg/kg metilprednizolon başlanmalıdır. Tedaviye yanıt alınan hastalarda bir hafta içinde kademeli kesilmesi önerilmektedir. Erken başlanan etkin tedavi ile hastaların %90'ında yanıt alınmaktadır (3, 236, 237, 241, 248).

2.3.3.6.6.2.Sinüzoidal Obstrüksiyon Sendromu (SOS)/Venookluziv Hastalık (VOD)

Genellikle nakilden sonraki ilk 35-40 gün içinde ortaya çıkan sarılık, sıvı tutulumu ve hassas hepatomegali ile karakterizedir. Ağır olgularda böbrek fonskiyon bozukluğu ve çoklu organ yetmezliği tabloya eşlik edebilir. Allojeneik HKHN hastalarında %8-14, OHKHN hastalarında %3,1-8,7 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (3, 242, 243, 249, 250).

Miyeloablatif hazırlama rejimlerinde kullanılan alkilleyici ajanlar ve tüm beden ışınlaması gibi glutatyon düzeyini azaltıcı etkenler sebebi ile metabolize edilemeyen toksik ürünlerin, karaciğer asinüslerindeki glutatyondan fakir, P-

450’den zengin sentrilobuler venlerin çevresinde birikmesi ile meydana gelen endotel hasarı sonucunda oluşur. Endotel hasarı nedeniyle sinüzoid endotel hücreleri şişer, sinüzoidal bariyerde boşluk oluşur ve eritrositler disse aralığına sızar. Bunun sonucunda sinüzoidal membranı oluşturan hücreler yerlerinden ayrılarak lümeni tıkar ve hepatik dolaşım bozulur. Graft kaynağı, GvHH profilaksisi, ileri yaş, kadın cinsiyet, düşük PS ve altta yatan karaciğer hastalığı varlığı SOS gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (238, 242, 249, 251). Tanı ölçütleri Tablo 23’de gösterilmiştir (238).

Tablo 23. Sinuzoidal Obstrüksiyon Sendromu Tanı Ölçütleri (238)

Klasik SOS	Geç Başlangıçlı SOS
Nakilden sonraki ilk 21 gün içinde -Bilirubin (≥2 mg/dL; ≥34 mikromol/L) Ve aşağıdaki ölçütlerden iki ya da daha fazlasının eşlik etmesi gerekmektedir: -Ağrılı hepatomegali - >% 5 kilo artışı -Asit	21.günden sonra Klasik SOS Veya Histolojik olarak kanıtlanmış SOS Veya ≥2 Klasik SOS ölçütü ve SOS'un hemodinamik veya ultrasonografik kanıtı

Sinuzoidal Obstrüksiyon Sendromu**,** klinik tablonun şiddetine göre hafif, orta, ağır ve çok ağır olarak derecelendirilebilir (Tablo 24) (3, 238).

Tablo 24. Sinuzoidal Obstrüksiyon Sendromu Şiddetinin Derecelendirmesi (238)

	Hafif	Orta	Ağır	Çok Ağır
İlk belirtiden itibaren geçen süre	>7 gün	5-7 gün	≤ 4 gün	Herhangi bir zaman
Bilirubin düzeyi (mg/dl)	≥2 ve <3	≥3 ve <5	≥5 ve <8	≥8
Bilirubin artışı			48 saat içinde iki kat artış	
Transaminazlar	≤ 2	>2x ve ≤ 5	>5 ve ≤ 8	>8
Kilo artışı (%)	<%5	≥ %5 ve <%10[&]	≥ %5 ve <%10[&]	≥ %10
Renal fonksiyon	<1.2x bazal kreatin değeri	≥1.2 ve <1.5x bazal kreatinin değeri	≥ 1.5 ve <2 x bazal kreatinin değeri	≥2 x bazal kreatinin değeri ya da ÇOY

*Hastalar ≥2 ölçütü karşılayan kategoriye aittir. Hastalar iki farklı kategoride ≥2 ölçütü karşılaması halinde en şiddetli kategoride sınıflandırılmalıdır.
[&] Kilo alımı ≥%5 ve <%10, ciddi SOS olarak kabul edilir. Bununla birlikte, hasta şiddetli SOS için diğer ölçütleri karşılamıyorsa, orta dereceli SOS olarak kabul edilir.
ÇOY: Çoklu organ yetmezliği

Hafif ve orta şiddette olgular destek tedavisi ile takip edilebilir. Şiddetli/çok şiddetli SOS'da, etkinliği kanıtlanmış tek ajan olan defibrotid'dir. Defibrotid, endotel adezyonunu ve lökosit kümelenmesini azaltan, antitrombotik, trombolitik, antiiskemik etkileri olan tek zincirli polideoksiribonükleotiddir. Yapılan çalışmalarda defibrotid kullanımı yüksek sağkalım oranları ile ilişkilendirilmiştir (3, 238, 243, 250, 252).

2.3.3.6.6.3.Graft Yetmezliği

Otolog ve allojeneik HKHN hastalarında nadir görülen, ciddi bir komplikasyondur. Graft yetmezliği, OHKHN uygulanan hastalarda %1-3, AHKHN uygulanan hastalarda %3,8-5,6 sıklıkta bildirilmektedir (3, 236, 239). Haploidentik kök hücre nakli ve kordon kanı nakillerinde GY riski artmaktadır. Mortalite, en sık enfeksiyon ve kanama ile ilişkilidir (236, 239, 253).

Birincil GY; HKHN sonrası 28. günde nötrofil engrafmanının gerçekleşmemesidir. Gecikmiş engrafman insidansının daha yüksek olduğu kordon kanı nakillerinde, birincil GY süresi +42. güne kadar uzatılabilir (3, 236, 239).

İkincil GY; engrafmanı takip eden süreçte sitopeniyi açıklayabilecek nüks, ilaç etkisi veya enfeksiyon gibi nedenler olmaksızın nötrofil sayısının $<500/mm^3$ olmasıdır (3, 236, 239). Graft yetmezliği gelişen hastalarda sağkalımın olumsuz etkilendiği ve 5-yıllık sağkalım oranlarının %15-30 düzeyine indiği gösterilmiştir (254, 255).

Graft yetmezliği için tanımlanan risk faktörleri; verici tipi, HLA uyumu, graft kaynağı, ürün $CD34^+$ hücre sayısı, düşük yoğunluklu hazırlama rejimi, ABO uyumsuzluğu, kadın cinsiyet, viral enfeksiyonlar, altta yatan hastalık ve eşlik eden komorbiditelerdir (3, 236, 239, 256, 257).

Tedavide, OHKHN hastalarında otolog kök hücre takviyesi, büyüme faktörü desteği veya klinik gereklilik durumuna göre AHKHN uygulanması önerilmektedir. Allojeneik HKHN hastalarında ise immünsupressif ajanların kesilmesi veya değiştirilmesi, donör lenfosit infüzyonu (DLI), otolog kök hücre takviyesi, büyüme faktörü uygulaması veya ikinci AHKHN önerilen yaklaşımlardır (3, 236, 239, 256-258).

2.3.3.6.6.4.Trombotik Mikroanjiyopati (TMA)

Trombotik mikroanjiyopati, endotel hasarını takiben mikrosirkülasyonda gelişen trombosit agregasyonuna bağlı olarak mikroanjiyopatik hemolitik anemi ve trombositopeni ile karakterize, iskemik organ fonksiyon bozukluğuna yol açan heterojen bir hastalık grubudur. Otolog HKHN hastalarında çok nadir bildirilmektedir. Allojeneik HKHN hastalarındaki sıklığı, klinik ve laboratuvar bulguların özgün olmaması nedeniyle, %0,5-64 gibi geniş bir aralıkta dağılım göstermektedir (3, 240, 259, 260). Trombotik mikroanjiyopati gelişiminde endotel hasarı önemli bir rol oynar. Nakil sürecinde kullanılan ilaçlar (kalsinörin inhibitörleri, YDKT, sirolimus gibi), RT, GvHH ve enfeksiyonlar etiyolojide rol oynamaktadır. Yüksek oranda salgılanan IL-1, TNF-α ve INF- γ gibi proinflamatuar sitokinler mikrovasküler endotel hücre hasarı, apopitozis, lökosit adezyonu, trombosit ve koagülasyon faktörlerinin aktivasyonu ve trombüs oluşumuna neden olmaktadır. Alternatif ve klasik kompleman sisteminin aktivasyonu da sürece katkı sağlamaktadır. Genelde nakil sonrası erken dönemde görülmekle birlikte geç dönemde de gelişebilir (3, 240, 259, 260)

Tanı, coombs negatif hemolitik anemi ve trombositopeni, renal ve/veya nörolojik değişiklikler, yüksek LDH düzeyi, düşük haptoglobin düzeyi ve periferik yaymada şistositlerin varlığı ile desteklenir. Tedavisi altta yatan nedenin

ortadan kaldırılması ve destek tedavisidir. Trombotik mikroanjiyopatiye yol açabileceği düşünülen ilaç tedavisi kesilmelidir. Eşlik eden enfeksiyon veya GvHH durumunda nedene yönelik tedavi verilmelidir. Klasik TTP dışında plazma değişiminin katkısını destekleyen kanıt bulunmamaktadır. Rituksimab, eculizumab ve defibrotid tedavide kullanılabilen ajanlardır (3, 240, 260, 261).

2.3.3.6.6.5.Enfeksiyonlar

Enfeksiyonlar, HKHN alıcılarında relaps dışı mortalitenin en sık nedenleri arasındadır; hem erken hem de geç dönemde önemli morbidite ve mortalite nedenidir (3, 236).

İmmün yapılanma; nakil ve donör tipine, kullanılan hazırlama rejimine ve immünsupresif tedavilere göre değişiklik göstermektedir. Allojenik HKHN alıcılarında hücresel immün yapılanma süreci yaklaşık 6-12 ay iken, humoral yapılanma 1-2 yıl sürebilmektedir. Otolog HKHN'nde ise nakil sonrası dönemde GvHH profilaksisi olarak immünsupresif tedavi uygulanmaması nedeniyle immün yapılanma daha hızlı gerçekleşmektedir (134, 262-265).

Nakil sonrası immün yapılanma süreci üç evrede incelenebilir.

Engrafman öncesi dönem (0-30 gün): Enfeksiyonlar; nötropeni ve anatomik bariyerlerin mukozal hasar ve venöz kateterler nedeniyle bozulmasından kaynaklanmaktadır. Gram pozitif koklar, gram negatif basiller ve candida türleri ana etkenlerdir. Herpes simpleks virüs (HSV) reaktivasyonu ve özellikle uzamış nötropenide invaziv mantar enfeksiyonları (aspergillus) görülebilir (3, 134, 262, 264).

Nakil sonrası erken dönem (30-100 gün): Enfeksiyonlar daha ziyade hücresel immün yetmezlikten kaynaklanmaktadır. Sitomegalovirüs (CMV),

Pnömosistis jirovecii (PCP) ve aspergillus enfeksiyonları bu dönemde görülebilir (3, 134, 262, 264).

Nakil sonrası geç dönem (> 100 gün): Enfeksiyonlar, hipogammaglobulinemi, GvHH ve uygulanan immünsupresif tedavi ile ilişkili olabilir. CMV, varisella zoster virüsü (VZV) ve kapsüllü bakteri enfeksiyonları bu dönemde görülebilir (3, 134, 262, 264).

Antimikrobiyal Profilaksi

Otolog HKHN hastalarında profilaksi; antibiyotik seçimi sırasında nakil merkezindeki antibiyotik direnci göz önüne alınmalıdır. Mukozal bariyer hasarına neden olabilecek yüksek dozda hazırlama rejimi uygulanan veya nötropeninin yedi günden uzun sürmesi beklenen hastalarda nötropenik dönemde flukonazol ve kinolon grubu antibiyotikler ile profilaksi önerilmektedir. Otolog HKHN alıcılarında invaziv mantar enfeksiyon riski düşüktür; bu nedenle, ek risk faktörü yoksa, küf etkinliği olan antifungal profilaksi önerilmemektedir. Altta yatan primer hastalık da dikkate alınarak, pürin analogları veya yoğun hazırlama rejimi uygulanan hastalarda, PCP için altı ay süreyle trimetoprim-sülfometaksazol profilaksisi önerilmektedir. Seropozitif HSV ve VZV hastalarında nakil sonrası 6-12 ay süresince valasiklovir veya asiklovir profilaksisi uygulanmalıdır (3, 134, 264, 266, 267).

Allojeneik HKHN hastalarında profilaksi; antibakteriyel profilaksinin nötropeni süresince kinolon grubu antibiyotik ile yapılması önerilir. Nakil sonrası geç dönem kronik GvHH gelişen hastalarda pnömokok enfeksiyonuna yönelik profilaksi önerilmektedir. Tüm AHKHN hastalarına nötropeni süresince flukonazol profilaksisi önerilmektedir. Marr ve arkadaşlarının yaptığı randomize

klinik çalışmada, nakil sonrası 75. güne kadar verilen flukonazol profilaksisinin etkinliği gösterilmiştir (268). Risk faktörü olan hastalarda küf etkin ajanlarla birincil veya ikincil profilaksi uygulanabilir. Nakil sonrası geç dönem GvHH gelişen hastalarda posakanazol tercih edilmesi önerilir. Pnömosistis jirovecii profilaksisi için altı ay süreyle trimetoprim-sülfometaksazol kullanılması önerilir. Ayrıca GvHH gelişen ve immünsupresif tedavi alan hastalarda tedavi süresince trimetoprim-sülfometaksazol profilaksisine devam edilmesi önerilir. Seropozitif HSV ve VZV hastalarında nakil sonrası en az bir yıl süreyle asiklovir veya valasiklovir kullanılması önerilir. Graft versus host hastalığı gelişen ve immünsupresif tedavi uygulanan hastalarda daha uzun süre profilaksi uygulanması önerilmektedir. Alıcı veya vericinin CMV seropozitif saptandığı durumlarda CMV virüs yükü takibi ile gerektiğinde preemptif letermovir, gansiklovir, valgansiklovir veya foskarnet tedavisi planlanmalıdır (3, 262, 264, 266, 267).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç HastalıklarıAnabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı'nda Mart 2021- Mayıs 2023 tarihleri arasında yürütülen geriye dönük bir çalışmadır. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu tarafından 22.03.2021 tarihinde değerlendirilerek 278 numaralı karar kapsamında onaylanmıştır.

3.1.Hasta Seçimi

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kök Hücre Nakil Ünitesi'nde 2004-2020 yılları arasında otolog kök hücre nakli yapılmış 495 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

İçleme Ölçütleri:

1. Gazi Üniversitesi İç Hastalıkları Hematoloji Bilim Dalı Kök Hücre Nakil Ünitesi'nde 2004-2020 yılları arasında OHKHN yapılan hastalar

2. 18 -75 yaş aralığındaki hastalar

3. Çalışmaya katılmak için yazılı onam alınan hastalar

Dışlama Ölçütleri:

1.18 yaşından küçük veya 75 yaşından büyük olmak

2. Çalışmaya katılmak için yazılı onam alınmamış hastalar

3.2. Çalışma Yöntemi

Çalışmaya dahil edilen hastaların verilerine hasta dosyaları ve hastane otomasyon sistemindeki elektronik kayıtlar üzerinden erişim sağlandı. Hasta verileri geriye dönük olarak incelendi.

Hastaların demografik ve klinik özellikleri, kök hücre nakli öncesi risk değerlendirmeleri, mobilizasyon ve hazırlama rejimleri, infüze edilen $CD34^+$, TNC ve TMNC hücre sayıları, engrafman süreleri, nakil sonrası gelişen komplikasyonlar ve toksisiteler, nakil sonrası erken yanıt değerlendirme sonuçları, relaps durumları ve sağkalım bilgileri kaydedildi.

Tanımlar:

Relaps dışı mortalite, nakil sonrası relaps dışı herhangi bir nedene bağlı gerçekleşen ölüm olarak tanımlandı. Relaps dışı mortalite olasılığı, relapsın yarışan risk olarak kabul edildiği insidans eğrileri ve hazard oranları kullanılarak hesaplandı.

İlerlemesiz sağkalım, nakil sonrası hastalığın ilerlemesine veya tekrarlamasına kadar geçen süre olarak tanımlandı.

Toplam sağkalım, nakil sonrası ölüme veya son değerlendirmeye kadar geçen süre olarak tanımlandı. Son değerlendirmede hayatta olan hastalar sansürlü olarak analize dahil edildi.

3.3.Aferez Hücre Sayımı

Ürün $CD34^+$ hücre sayısı aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı:

Aferez $CD34^+$ hücre sayısı = Canlı $CD34^+$ hücre (mcL) x Ürün hacmi (mL)x Seyreltilme miktarı / Hasta ağırlığı (kg) x 1000

Ürün TNC hücre sayısı aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı:

Aferez TNC hücre sayısı = Lökosit sayısı (mm^3) x Ürün hacmi (mL) / Hasta ağırlığı (kg) x 100

Ürün TMNC hücre sayısı aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı:

Aferez TMNC hücre sayısı = TNC hücre sayısı x [Monosit (%) + Lenfosit (%)] / 100

3.4. Mobilizasyon Yetmezliği

Ürün $CD34^+$ hücre sayısının $2x10^6$/kg'dan düşük olması mobilizasyon yetmezliği olarak tanımlandı.

3.5.Engrafman

Nötrofil engrafmanı; ardışık üç gün boyunca mutlak nötrofil sayısının $\geq 500/mm^3$ olması,

Trombosit engrafmanı; transfüzyon desteği olmaksızın ardışık yedi gün boyunca trombosit sayısının $\geq 20,000/mm^3$ olması olarak kabul edildi.

3.6.İstatiksel Analiz

İstatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics Version 26.0 (IBM Corp, Armonk, NY, USA) programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler ortanca (aralık) şeklinde, kategorik değişkenler sıklık (yüzde) şeklinde ifade edildi. Normallik analizi için Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro Wilk testleri kullanıldı, $p<0.05$ normalite göstergesi olarak kabul edildi. Normal dağılımı olan grupların analizinde parametrik testler, anormal dağılımlı grupların analizinde parametrik olmayan testler kullanıldı. Sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Student T, Mann Whitney U ve Kruskal Wallis testleri kullanılırken, Ki-kare testi kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için kullanıldı. Korelasyon analizleri Pearson ve Spearman testleri kullanılarak yapıldı. Sağkalım analizlerinde Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı, Kaplan-Meier sağkalım eğrilerinin

karşılaştırılmasında Log rank testi kullanıldı. Tek ve çok değişkenli analizlerde Cox orantılı hazard regresyon modeli kullanılarak hazard oranları ve %95 güven aralıkları hesaplandı. Tek değişkenli analizde $p<0.05$ olan değişkenler çok değişkenli analize dahil edildi. Bağımlı ve bağımsız değişkenler arasındaki istatistiksel ilişkinin analizinde lojistik regresyon modeli kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık gösteren sınır değerlerin belirlenmesinde ROC analizi ve eğri altında kalan alan (AUC: area under the curve) kullanıldı. Tüm p değerleri iki yönlüydü ve $p<0.05$ anlamlılık sınır değeri olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kök Hücre Nakil Ünitesinde OHKHN yapılmış 495 hasta dahil edildi.

4.1. Çalışma Grubunun Genel Özellikleri

Çalışma grubunda ortanca yaş 53 (17-74) yıl iken, erkek/kadın oranı 290 (%58,5) / 205 (%41,5) idi.

Toplam 263 hastaya (%53,1) plazma hücre hastalığı, 125 hastaya (%25,3) HDL, 74 hastaya (%14,9) HL ve 33 hastaya (%6,7) AML tanısıyla OHKHN uygulandı. Plazma hücre hastalıkları alt tanılarına göre incelendiğinde; 245 hasta (%93,1) MM, 12 hasta (%4,6) soliter plazmasitom, 4 hasta (%1,5) POEMS sendromu ve 2 hasta (%0,8) primer amiloidoz idi.

Çalışma grubuna nakil öncesi ortanca 2 (0-6) sıra tedavi uygulandı. Toplam 124 hastaya (%25,1) nakil öncesinde RT uygulandı.

Tüm hastalar nakil öncesi HCT-CI risk değerlendirmesi ve ECOG performans skoru ile değerlendirildi. Buna göre hastaların 268'i HCT-CI skoruna göre düşük riskli (%54,1), 191'i orta riskli (%38,6) ve 36'sı yüksek riskli (%7,3) olarak değerlendirildi. ECOG skoru hastaların 447'sinde (%90,3) 0-1 iken, 48'inde (%9,7) 2 veya üzerindeydi.

Hastalara kök hücre mobilizasyonu öncesinde ortanca 7 (2-20) gün süreyle G-CSF uygulandı. Toplam 140 hastada (%28,3) sadece büyüme faktörü, 355 hastada (%71,7) kemoterapi ve büyüme faktörü kullanıldı. Toplam 402 hastanın mobilizasyonunda (%81,2) sadece G-CSF, 93 hastanın mobilizasyonunda (% 18,8) G-CSF ve pleriksafor birlikte kullanıldı.

Toplam 11 hastada (%2,2) mobilizasyon yetmezliği gelişti. Mobilizasyon yetmezliği gelişen hastalar pleriksafor kullanılmayan hastalardı. Buna karşın, bu hastaların 8'inde (%72,7) kemoterapi ile birlikte büyüme faktörü kullanıldı.

Kemomobilizasyonda kullanılan rejimler ayrıntılı incelendiğinde; 127 hastada (%35,8) Cy, 75 hastada (%21,1) Cy-etoposid (CyEto), 32 hastada (%9) gemsitabin-vinorelbin (GemVin), 30 hastada (%8,5) orta-yüksek doz sitarabin (HIDAC/IDAC), 26 hastada (%7,3) RICE/ICE, 25 hastada (%7) IGEV, 18 hastada (%5,1) bortezomib içeren kombinasyon tedavisi, 12 hastada (%3,4) yüksek doz metotreksat-sitarabin bazlı kemoterapi (BONN), 10 hastada (%2,8) diğer rejimler uygulandı. Toplam 30 hastanın (%8,5) mobilizasyonunda rituksimab içeren rejimler kullanıldı.

Hastaların nakil öncesi hastalık durumu değerlendirildi. Buna göre nakil öncesi 216 hasta (%43,6) tam yanıt (TY), 200 hasta (%40,4) kısmi yanıt (KY), 79 hasta (%16) dirençli/ilerleyici hastalık idi.

Hazırlama rejimleri analiz edildiğinde; 172 hastaya (%34,8) melfalan, 158 hastaya (%31,9) BEAM, 21 hastaya (%4,2) TEAM, 24 hastaya (%4,8) thiotepa-Cy-Bu, 29 hastaya (%5,9) CyBu, 90 hastaya (%18,2) bortezomib-melfalan ve 1 hastaya (%0,2) diğer rejimler uygulandı.

Melfalan uygulama dozu 136 hastada 200 mg/m^2, 36 hastada 140 mg/m^2 idi. Toplam 170 hastanın melfalan uygulama günü bilgisine ulaşıldı. Melfalan 28 hastada (%16,4) -1. günde, 71 hastada (%41,8) -2. günde, 71 hastada (%41,8) bölünmüş dozlarda uygulandı.

Verilen ortanca $CD34^+$ hücre sayısı 4,51 (1,13-14,13)x10^6 /kg, ortanca TNC sayısı 469 (12-4930) x10^6/kg, ortanca TMNC sayısı 153 (1,3-2484) x10^6/kg olarak hesaplandı.

Nötrofil engrafmanı ortanca 12. günde (6-27), trombosit engrafmanı ortanca 13. günde (7-56) gerçekleşti.

Hasta ve nakil özellikleri Tablo 25'de özetlenmiştir.

Tablo 25. Hasta ve Nakil Özellikleri

	n=495
Yaş (yıl) [ortanca(aralık)]	53 (17-74)
Cinsiyet (erkek/kadın) [n(%)]	290 (58,5)/ 205 (41,5)
Tanı [n(%)]	
Plazma hücre hastalığı	263 (53,1)
HDL	125 (25,3)
HL	74 (14,9)
AML	33 (6,7)
Plazma hücre hastalığı alt tanı:	
MM	245 (93,1)
Plazmasitom	12 (4,6)
POEMS	4 (1,5)
Primer amiloidoz	2 (0,8)
HDL alt tanı:	
DBBHL	42 (33,6)
Folliküler lenfoma	6 (4,8)
MHL	21 (16,8)
Primer mediastinal B hücreli lenfoma	8 (6,4)
Primer SSS lenfoma	14 (11,2)
MZL	4 (3,2)
PTHL	19 (15,2)
Hepatosplenik T hücreli lenfoma	1 (0,8)
NK/T hücreli	1 (0,8)
Burkitt lenfoma	5 (4)
Plazmablastik lenfoma	2 (1,6)
Lenfoblastik lenfoma	2 (1,6)
Nakil öncesi uygulanan tedavi sırası [ortanca(aralık)]	2 (0-6)
Nakil öncesi radyoterapi [n(%)]	124 (25,1)
Mobilizasyon rejiminde büyüme faktörü kullanımı[n(%)]	
G-CSF	402 (81,2)
G-CSF-Pleriksafor	93 (18,8)
Mobilizasyonda kullanılan KT rejimleri [n(%)] **n= 355**	
Cy	127 (35,8)
CyEto	75 (21,1)
HIDAC/IDAC	30 (8,5)
BONN	12 (3,4)
RICE/ICE	26 (7,3)
GemVin	32 (9)
IGEV	25 (7)
Bortezomib içeren rejim	18 (5,1)
Diğer	10 (2,8)
Nakil öncesi ECOG skoru [n(%)]	
0-1	447 (90,3)

≥ 2	48 (9,7)
Nakil öncesi HCT-CI skoru [n(%)]	
Düşük (0-1)	268 (54,1)
Orta (1-2)	191 (38,6)
Yüksek (≥3)	36 (7,3)
Nakil öncesi hastalık durumu [n(%)]	
Tam yanıt	216 (43,6)
Kısmi yanıt	200 (40,4)
Dirençli/İlerleyici hastalık	79 (16)
Hazırlama Rejimleri [n(%)]	
Melfalan	172 (34,8)
BEAM	158 (31,9)
TEAM	21 (4,2)
Thiotepa-Cy-Bu	24 (4,8)
CyBu	29 (5,9)
Bortezomib-Melfalan	90 (18,2)
Diğer	1 (0,2)
Ürün $CD34^+$ hücre sayısı [ortanca(aralık)]	4,51 (1,13-14,13) $x10^6$/kg
TNC sayısı [ortanca(aralık)]	469 (12-4930) $x10^6$/kg
TMNC sayısı [ortanca(aralık)]	153 (1,3-2484) $x10^6$/kg
Nötrofil engrafman günü [ortanca(aralık)]	12 (6-27)
Trombosit engrafman günü [ortanca(aralık)]	13 (7-56)

HDL: Hodgkin dışı lenfoma, HL: Hodgkin lenfoma, AML: Akut miyeloid lösemi, MM: Multiple miyelom, POEMS: Polinöropati-organomegali-endokrinopati-monoklonal gammopati-cilt değişiklikleri sendromu, DBBHL: Diffüz büyük B hücreli lenfoma, MHL: Mantle hücreli lenfoma, MZL: Marjinal zon lenfoma, PTHL: Periferik T hücreli lenfoma, Cy: Siklofosfamid, CyEto: Sikolfosfamid-etoposid, HIDAC/IDAC: Orta-yüksek doz sitarabin, RICE/ICE: Ritüksimab+/-ifosfamid-karboplatin-etoposid, GemVin: Gemsitabin-vinorelbin, IGEV: ifosfamid-gemsitabini-vinorelbin, BONN: Yüksek doz metotreksat-sitarabin bazlı kemoterapi BEAM: Karmustin-etoposid-sitozin arabinosid-melfalan, TEAM: Thiotepa-etoposid-sitozin arabinosid- melfalan, CyBu: Siklofosfamid-busulfan, ECOG: Doğu Onkoloji İşbirliği Grubu, HCT-CI: Hematopoetik Kök Hücre Nakli Komorbidite Ölçeği, TNC: Toplam çekirdekli hücre, TMNC: Toplam mononükleer hücre, G-CSF: Granülosit Koloni Stimüle Edici Faktör

4.1.1. Multiple Miyelom Alt Grup Özellikleri

Toplam 180 MM hastasının tanı anı ISS evreleme bilgisine ulaşıldı. Buna göre 46 hasta (%25,6) ISS Evre I, 51 hasta (%28,3) ISS Evre II ve 83 hasta (%46,1) ISS Evre III olarak değerlendirildi.

Toplam 41 MM hastasının tanı anı moleküler risk değerlendirmesi bilgilerine ulaşıldı. Buna göre, 16 hastada (%39) 13q delesyonu (del), 14 hastada (%34,2) 1q amplifikasyonu (amp), 1 hastada (%2,4) t(11,14) kromozomal translokasyonu, 1 hastada (%2,4) p53 mutasyonu, 9 hastada (%22) kombine anormallikler saptandı.

Hastalara nakil öncesi ortanca 1(0-6) sıra tedavi uygulandı. Toplam 69 hastaya (%28,1) nakil öncesi RT uygulandı.

Toplam 163 MM hastasının (%66,5) mobilizasyonunda kemoterapiyle birlikte büyüme faktörü kullanıldı. 196 hastanın mobilizasyonunda (%80,2) sadece G-CSF, 49 hastanın mobilizasyonunda (% 19,8) G-CSF ve pleriksafor birlikte kullanıldı. Bir hastada mobilizasyon yetmezliği gelişti.

Ortanca ürün $CD34^+$ hücre sayısı 4,49 (1,69-13,72)$x10^6$ /kg, ortanca TNC sayısı 404 (17-4930) $x10^6$/kg, ortanca TMNC sayısı 120 (1,3-2397) $x10^6$/kg olarak hesaplandı.

Multiple miyelom hastalarına ait nakil özellikleri Tablo 26'te özetlenmiştir.

Tablo 26. Multiple Miyelom Hasta ve Nakil Özellikleri

	n=245
ISS evresi [n(%)] **n=180** ISS I ISS II ISS III	 46 (25,6) 51 (28,3) 83 (46,1)
FISH [n(%)] **n=41** 13q delesyonu 1q amplifikasyonu t(11,14) p53 mutasyonu Çoklu anormallik	 16 (39) 14 (34,2) 1 (2,4) 1 (2,4) 9 (22)
Nakil öncesi uygulanan tedavi sırası [ortanca(aralık)]	1 (0-6)
Nakil öncesi radyoterapi [n(%)]	69 (28,1)
Mobilizasyon rejiminde büyüme faktörü kullanımı [n(%)] G-CSF G-CSF-Pleriksafor	 196 (80,2) 49 (19,8)
Kemoterapi ile Mobilizasyon [n(%)]	163 (%66,5)
Ürün $CD34^+$ hücre sayısı [ortanca(aralık)]	4,49 (1,69-13,72) $x10^6$/kg
TNC sayısı [ortanca(aralık)]	404 (17-4930) $x10^6$/kg
TMNC [ortanca(aralık)]	120 (1,3-2397) $x10^6$/kg
TNC: Toplam çekirdekli hücre, TMNC: Toplam mononükleer hücre, G-CSF: Granülosit Koloni Stimüle Edici Faktör, ISS: Uluslararası evreleme sistemi, MM: Multiple miyelom FISH: Floresan in situ hibridizasyon	

4.1.2. Lenfoma Alt Grup Özellikleri

Hodgkin dışı lenfoma alt tiplerine göre incelendiğinde; 42 hasta (%33,6) DBBHL, 21 hasta (%16,8) MHL, 19 hasta (% 15,2) PTHL, 14 hasta (%11,2) primer SSS lenfoması, 8 hasta (%6,4) primer mediastinal B hücreli lenfoma, 6 hasta (%4,8) FL, 5 hasta (%4) BL, 4 hasta (%3,2) MZL, 2 hasta (%1,6) plazmablastik lenfoma, 2 hasta (%1,6) lenfoblastik lenfoma, 1 hasta (%0,8) NK/T hücreli lenfoma ve 1 hasta (%0,8) hepatosplenik T hücreli lenfoma idi.

Toplam 98 HDL hastasının tanı anı IPI bilgisine ulaşıldı. Buna göre, 26 hasta (%26,5) düşük riskli, 18 hasta (%18,4) düşük-orta riskli, 25 hasta (%25,5) orta-yüksek riskli ve 29 hasta (%29,6) IPI yüksek riskli idi.

Toplam 39 HL hastasının tanı anı IPS bilgisine ulaşıldı. Buna göre 1 hasta (%2,6) IPS 0, 11 hasta (%28,2) IPS 1, 9 hasta (%23,1) IPS 2, 7 hasta (%17,9) IPS 3, 8 hasta (%20,5) IPS 4 ve 3 hasta (%7,7) IPS 5 ve üzeri olarak değerlendirildi.

Toplam 124 lenfoma hastasının tanı anı evreleme bilgisine ulaşıldı. Buna göre, 19 hasta (% 9,8) Evre I, 48 hasta (%24,7) Evre II, 51 hasta (%26,3) Evre III, 76 hasta (%39,2) Evre IV olarak değerlendirildi.

Toplam 81 hastada (%16,4) B semptomları mevcuttu. Toplam 45 hastada (%9,1) tanı anında kemik iliği tutulumu mevcuttu. Toplam 9 HDL hastası (%7,2) germinal merkez dışı fenotipe sahipti.

Hastalara nakil öncesinde ortanca 2(1-6) sıra tedavi uygulandı. Toplam 49 hastaya (%24,6) nakil öncesinde RT uygulandı.

Toplam 155 lenfoma hastasının (%77,9) mobilizasyonunda kemoterapiyle birlikte büyüme faktörü kullanıldı. 164 hastanın mobilizasyonunda (%82,4) sadece G-CSF, 35 hastanın mobilizasyonunda (% 17,6) G-CSF ve pleriksafor

birlikte kullanıldı. Toplam 10 hastada (HL: 6, HDL: 4) mobilizasyon yetmezliği gelişti.

Ortanca ürün $CD34^+$ hücre sayısı 4,82 (1,13-14,13)x10^6 /kg, ortanca TNC sayısı 514 (12-4795) x10^6/kg, ortanca TMNC sayısı 182 (6-2484) x10^6/kg olarak hesaplandı.

Lenfoma hastalarına ait nakil özellikleri Tablo 27'te özetlenmiştir.

Tablo 27. Lenfoma Hasta ve Nakil Özellikleri

Evre [n(%)]**n=194** Evre I Evre II Evre III Evre IV	 19 (9,8) 48 (24,7) 51 (26,3) 76 (39,2)
IPI skoru [n(%)] **n=98 (HDL için)** Düşük (0-1) Düşük-orta (2) Orta-yüksek (3) Yüksek (4-5)	 26 (26,5) 18 (18,4) 25 (25,5) 29 (29,6)
IPS skoru [n(%)] **n=39 (HL için)** 0 1 2 3 4 ≥5	 1 (2,6) 11 (28,2) 9 (23,1) 7 (17,9) 8 (20,5) 3 (7,7)
B semptomu [n(%)]	81 (16,4)
Kemik iliği tutulumu [n(%)]	45 (9,1)
Nakil öncesi uygulanan tedavi sırası [ortanca (aralık)]	2 (1-6)
Nakil öncesi radyoterapi [n(%)]	49 (%24,6)
Mobilizasyon rejiminde büyüme faktörü kullanımı [n(%)] G-CSF G-CSF-Pleriksafor	 164 (%82,4) 35 (% 17,6)
Kemoterapi ile Mobilizasyon [n(%)]	155 (%77,9)
Ürün $CD34^+$ hücre sayısı [ortanca(aralık)]	4,82 (1,13-14,13)x10^6 /kg
TNC sayısı [ortanca(aralık)]	514 (12-4795) x10^6/kg,
TMNC sayısı [ortanca(aralık)]	182 (6-2484) x10^6/kg
TNC: Toplam çekirdekli hücre, TMNC: Toplam mononükleer hücre, G-CSF: Granülosit Koloni Stimüle Edici Faktör, IPI: Uluslararası prognostik indeks, IPS: Uluslararası prognostik skor	

4.2.Nakil Sonrası İzlem Analizleri

Toplam 480 hastaya nakil sonrası üç ay içerisinde yanıt değerlendirmesi yapıldı. Toplam 340 hasta (%70,8) tam yanıt, 102 hasta (%21,3) kısmi yanıt, 38 hasta (%7,9) dirençli/ilerleyici hastalık olarak değerlendirildi.

Nakil sonrası 25 hastada (%5,1) engrafman sendromu, 2 hastada (%0,4) SOS, 75 hastada (%15,2) CMV reaktivasyonu gelişti.

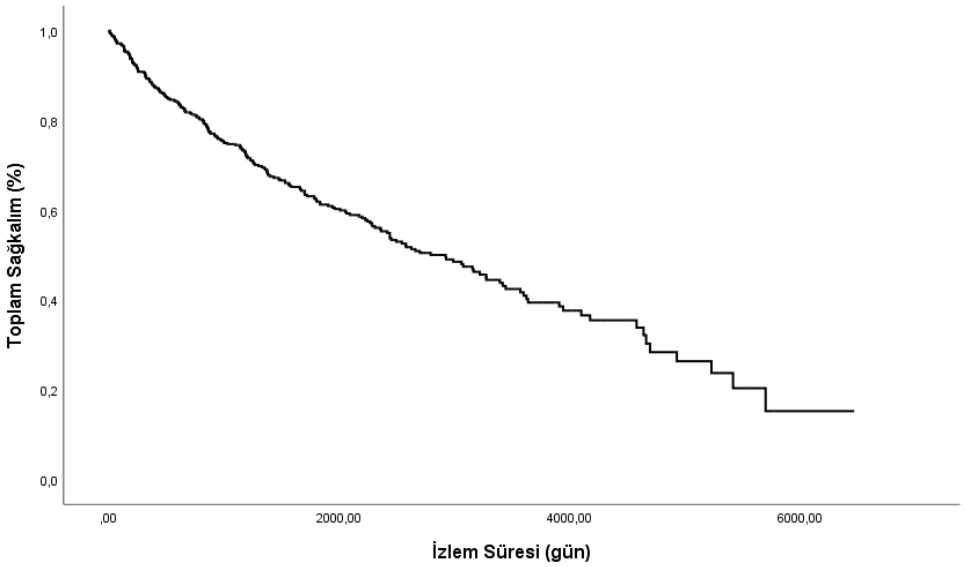
Toplam 116 hastaya (%23,4) ilk nakilden ortanca 824 (56-3828) gün sonra ikinci nakil uygulandı. Toplam 59 hastaya (%50,9) otolog, 42 hastaya (%36,2) allojeneik, 1 hastaya (%0,9) ardışık otolog, 14 hastaya (%12) ardışık allojeneik KHN olarak uygulandı.

Ortanca 1436 (10-6472) günlük izlem süresi sonunda toplam 39 hastada (%7,9) ikincil malignite gelişti. İkincil malignite gelişen 39 hastanın 20'si MM, 9'u HL, 8'i HDL, 2'si AML idi.

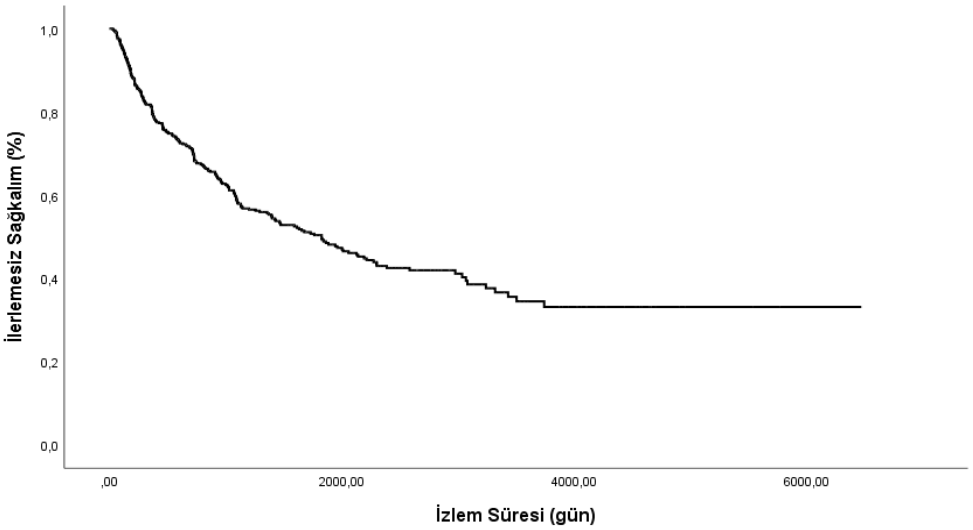
Toplam 236 hastada (%47,7) ortanca 546 (30-3742) günde relaps gelişti.

4.3. Sağkalım ve Mortalite Analizleri

Ortanca 1436 (10-6472) günlük izlem süresi sonunda hastaların toplam sağkalım olasılığı %15,2; ilerlemesiz sağkalım olasılığı %33,2 olarak hesaplandı (Şekil 11-12).



Şekil 11. Tüm Grupta Toplam Sağkalım Olasılığı



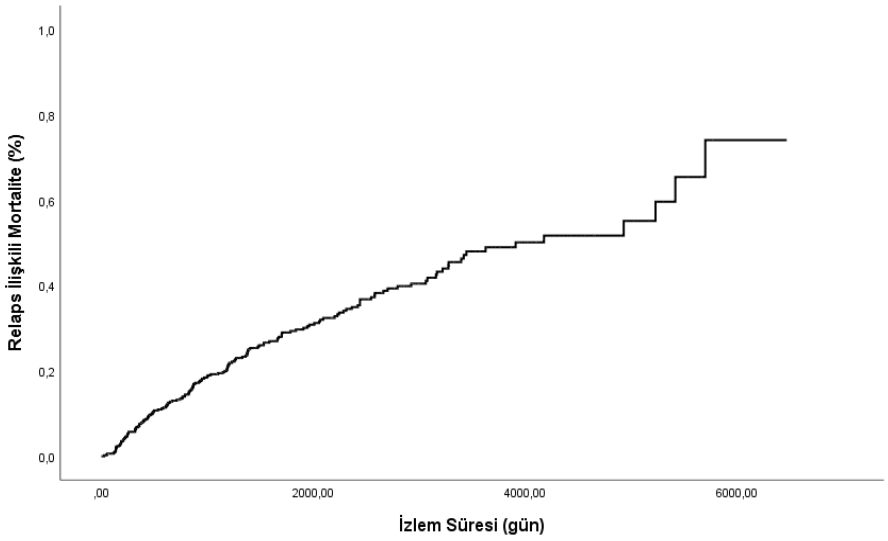
Şekil 12. Tüm Grupta İlerlemesiz Sağkalım Olasılığı

Hastaların 5-yıllık toplam sağkalım olasılığı %61,9 ve ilerlemesiz sağkalım olasılığı %50,4; 10-yıllık toplam sağkalım olasılığı %39,4 ve ilerlemesiz sağkalım olasılığı %34,5 olarak hesaplandı.

İkinci nakil olan hastalar ayrı olarak değerlendirildiğinde; ortanca 1436 (10-6472) günlük izlem süresi sonunda toplam sağkalım olasılığı %16 olarak hesaplandı.

Toplam 228 hasta (%46,1) ortanca 1436 (10-6472) günlük izlem süresi sonunda exitus oldu.

Ortanca 1436 (10-6472) günlük izlem süresi sonunda hastaların relaps ilişkili mortalite olasılığı %74 olarak hesaplandı (Şekil 13).



Şekil 13. Tüm Grupta Relaps İlişkili Mortalite Olasılığı

Hastaların 5-yıllık relaps ilişkili mortalite olasılığı %29,3; 10-yıllık relaps ilişkili mortalite olasılığı %48,9 olarak hesaplandı.

Nakil sonrası ilk 30 günde relaps dışı mortalite olasılığı %0,8; ilk 100 günde %2,3 olarak hesaplandı.

4.4.Alt Grup Analizleri

4.4.1. Ürün $CD34^+$ Hücre Sayısı Temelli Alt Grup Analizi

Çalışma grubu ortanca ürün $CD34^+$ hücre sayısına göre düşük ($<4,51x10^6$/kg) ve yüksek ($\geq 4,51x10^6$ /kg) olmak üzere iki alt gruba ayrıldığında;

nötrofil engrafmanının düşük $CD34^+$ grubunda daha geç olduğu görüldü [12(9-27) gün vs 12(6-26) gün; p=0.006]. Platelet engrafmanının da benzer şekilde düşük $CD34^+$ grubunda daha geç olduğu gözlemlendi [13(8-56) gün vs 12(7-42) gün; p=0.018].

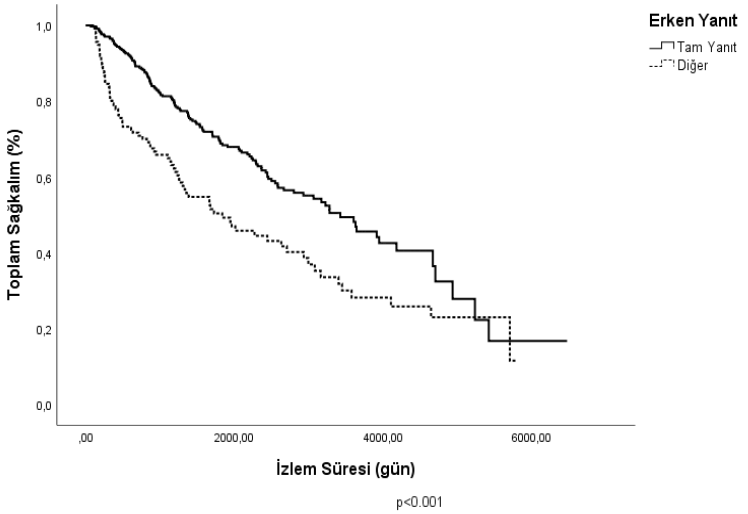
İki grup arasında SOS, CMV reaktivasyonu, ES, nakil sonrası kemik iliği hücreselliği, toplam ve ilerlemesiz sağkalım süreleri açısından anlamlı farklılık izlenmedi (p>0.05).

Multiple miyelom, lenfoma ve akut lösemi hastalarında tanılara göre ayrı ayrı yapılan alt grup analizlerinde ürün $CD34^+$ hücre sayısının toplam ve ilerlemesiz sağkalım üzerine anlamlı etkisi görülmedi (p>0.05).

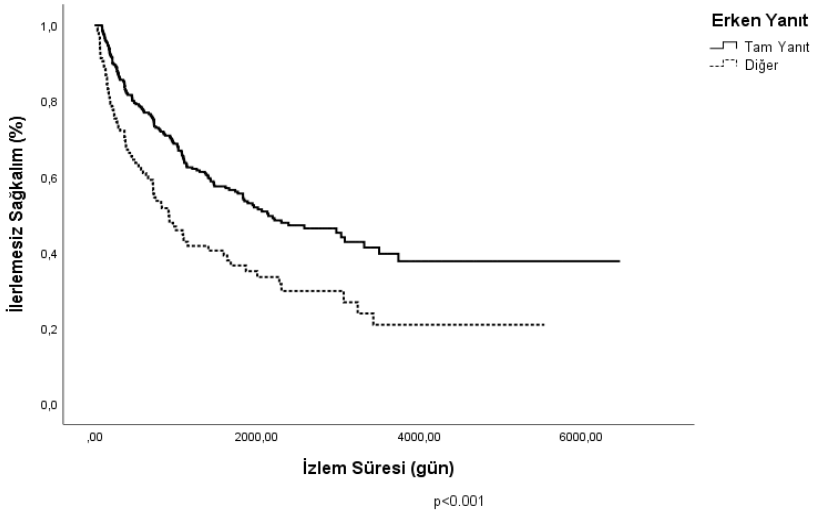
Ürün $CD34^+$ hücre sayısının ikinci nakil uygulanan hastalarda sağkalım, relaps ve nakil sonrası erken yanıt üzerine anlamlı etkisi görülmedi (p>0.05).

4.4.2.Nakil Sonrası Erken Yanıt Değerlendirmesi Temelli Alt Grup Analizi

Çalışma grubu, nakil sonrası 1-3. ayda yapılan erken yanıt değerlendirmesine göre ‘tam yanıt’ ve ‘tam yanıt olmayan’ olmak üzere iki alt gruba ayrıldığında; toplam sağkalım olasılığı tam yanıt sağlanan hastalarda anlamlı yüksek saptandı (%16,7 vs %11,5; p<0.001) (Şekil 14). Benzer şekilde, ilerlemesiz sağkalım olasılığı tam yanıt sağlanan hastalarda anlamlı yüksek saptandı (%37,6 vs %20,8; p<0.001) (Şekil 15).



Şekil 14. Nakil Sonrası Erken Yanıt Değerlendirmesinde Tam Yanıt Sağlanan ve Sağlanamayan Hastaların Toplam Sağkalım Olasılığı



Şekil 15. Nakil Sonrası Erken Yanıt Değerlendirmesinde Tam Yanıt Sağlanan ve Sağlanamayan Hastaların İlerlemesiz Sağkalım Olasılığı

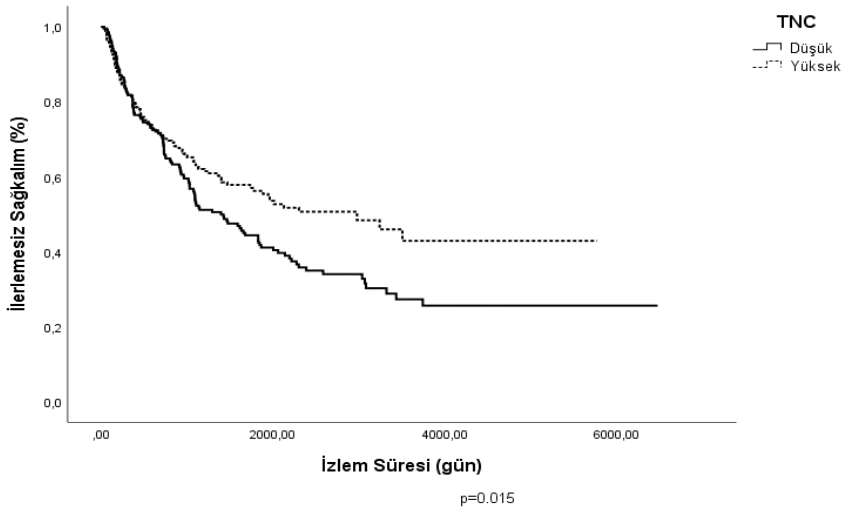
4.4.3. Ürün TNC Sayısı Temelli Alt Grup Analizi

Ürün TNC sayısının relaps üzerine öngörücü etkisi temel alınarak yapılan ROC analizinde, ürün TNC sayısı için anlamlı eşik değer 417,5x10^6/kg olarak belirlendi [AUC: 0,583(0,533-0,634); p=0.001]. Çalışma grubu bu eşik değer

temel alınarak, ürün TNC sayısına göre iki alt gruba ayrıldı (Düşük TNC grubu <417,5x10^6/kg - Yüksek TNC grubu ≥417,5x10^6/kg).

Toplam sağkalım olasılığı açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05).

İlerlemesiz sağkalım olasılığı yüksek TNC grubunda anlamlı yüksekti (%42,9 vs %25,6; p=0.015) (Şekil 16).



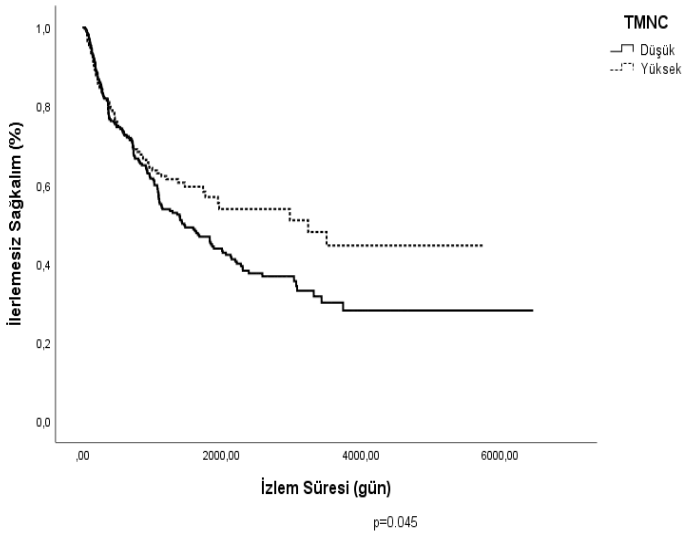
Şekil 16. Ürün TNC Sayısına Göre İlerlemesiz Sağkalım Olasılığı

Multiple miyelom ve lenfoma hastalarında yapılan alt grup analizlerinde ürün TNC hücre sayısının toplam sağkalım üzerine etkisi görülmedi (p>0.05). Multiple myelom hastalarında ilerlemesiz sağkalım olasılığı yüksek TNC grubunda anlamlı yüksekti (%30,2 vs %15,9; p=0.008). Lenfoma hastalarında ilerlemesiz sağkalım olasılığı açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05).

4.4.4. Ürün TMNC Sayısı Temelli Alt Grup Analizi

Ürün TMNC sayısının relaps üzerine öngörücü etkisi temel alınarak yapılan ROC analizinde, ürün TMNC sayısı için anlamlı eşik değer 227,5x10^6/kg olarak belirlendi [AUC: 0,579(0,528-0,630); p=0.003]. Çalışma grubu bu eşik değer temel alınarak, ürün TMNC sayısına göre iki alt gruba ayrıldı. (Düşük TMNC grubu 227,5<x10^6/kg - Yüksek TMNC grubu ≥227,5x10^6/kg)

Toplam sağkalım olasılığı açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05). İlerlemesiz sağkalım olasılığı yüksek TMNC grubunda anlamlı yüksekti (%44,5 vs %28; p=0.045)(Şekil 17).



Şekil 17. Ürün TMNC Sayısına Göre İlerlemesiz Sağkalım Olasılığı

Multiple miyelom ve lenfoma hastalarında yapılan alt grup analizlerinde ürün TMNC hücre sayısının toplam sağkalım üzerine etkisi görülmedi (p>0.05). Multiple myelom hastalarında ilerlemesiz sağkalım olasılığı yüksek TMNC grubunda anlamlı yüksekti (%36,8 vs %15,9; p=0.011). Lenfoma hastalarında

ilerlemesiz sağ kalım olasılığı açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05).

4.5. Karşılaştırmalı Analizler

4.5.1 Mobilizasyon Rejimi ve Toplanan Ürün CD34$^+$ Hücre Sayısının Gruplar Arası Karşılaştırmalı Analizleri

Hasta tanılarına göre yapılan karşılaştırmalı değerlendirmede, toplanan ürün CD34+ hücre sayısı ve G-CSF uygulanma süresinin gruplar arasında farklı olmadığı görüldü.

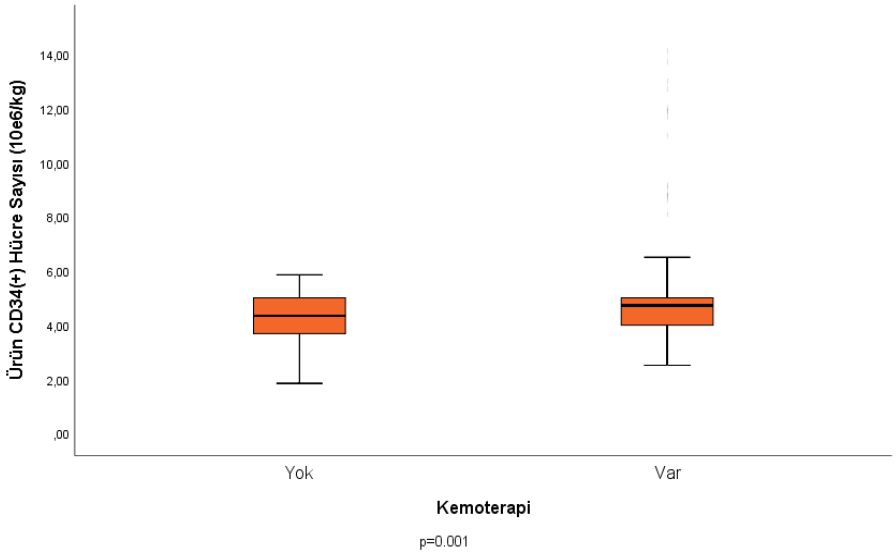
Nakil öncesi tedavi sırası ≥2 olan hastalarda G-CSF uygulama süresi anlamlı uzundu [8(2-16) gün vs 7(3-20) gün, p<0.001]. İki grup arasında toplanan ürün CD34$^+$ hücre sayısı farksızdı (p>0.05).

Nakil öncesi RT alan hastalarda G-CSF uygulama süresi anlamlı uzundu [8(4-20) gün vs 7(2-16) gün, p<0.001]. Toplanan ürün CD34$^+$ hücre sayısının RT alan grupta anlamlı düşük olduğu görüldü [4,33(1,17-14,13)x10^6/kg vs 4,58(1,13-12,72)x10^6/kg, p=0.023].

Toplanan ürün CD34$^+$ hücre sayısı, G-CSF ve G-CSF/Pleriksafor kolu arasında farksızdı (p>0.05).

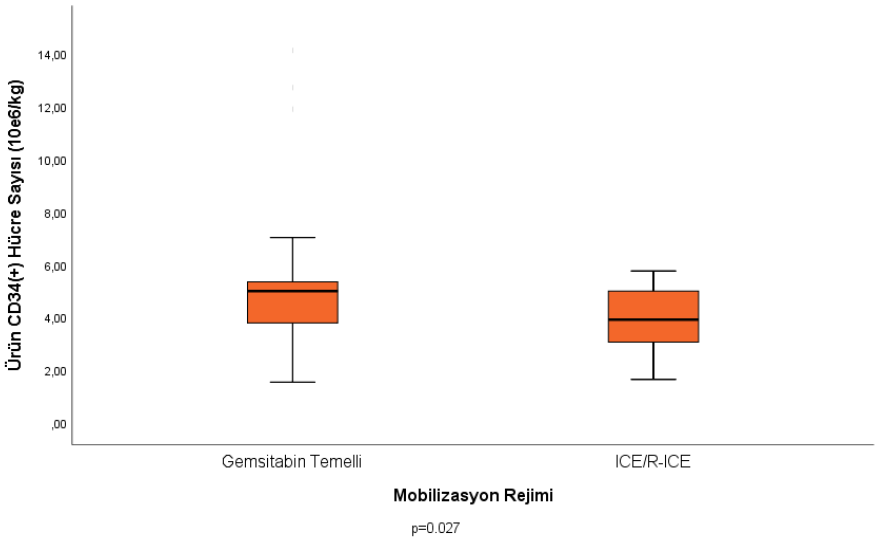
Ürün CD34$^+$ hücre sayısı, mobilizasyon rejimi olarak kemomobilizasyon uygulananlarda anlamlı yüksek saptandı [4,72(1,17-14,13) vs 4,34(1,13-5,85); p=0.001] (Şekil 18). Benzer şekilde bu grupta G-CSF uygulama süresi anlamlı

uzundu [8(2-16) gün vs 5(3-12) gün; p<0.001]. Pleriksafor kullanım oranı kemomobilizasyon grubunda anlamlı düşüktü [%10,1 vs %41; p<0.001].



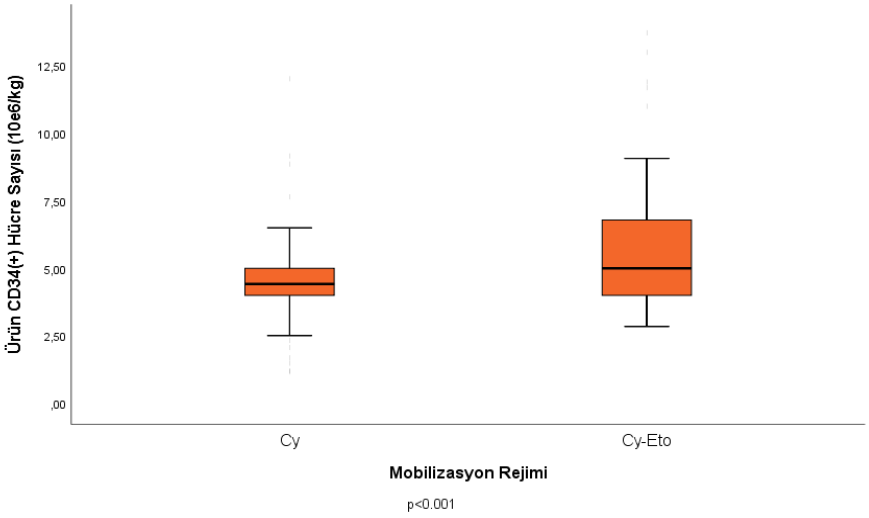
Şekil 18. Mobilizasyon Rejimi Olarak Kemomobilizasyon Uygulanan ve Uygulanmayan Hastalarda Toplanan Ürün $CD34^{+}$ Hücre Sayılarının Karşılaştırması

Lenfoma alt grubunda, Gemsitabin temelli rejim uygulanan grup ICE/RICE alan grupla kıyaslandığında toplanan ürün CD34+ hücre sayısı gemsitabin temelli rejim uygulanan grupta anlamlı yüksek bulundu [5(1,54-14,13) vs 3,91(1,65-8,02); p=0.027] (Şekil 19). Gemsitabin temelli rejim alan grupta G-CSF kullanım süresinin anlamlı kısa olduğu görüldü [6(4-14) gün vs 9(5-15) gün; p<0.001]. Benzer şekilde bu grupta pleriksafor kullanım oranı anlamlı düşüktü [%5,3 vs %19,2; p=0.046]. Lenfoma hastalarında kemik iliği tutulumu ile toplanan CD34+ hücre sayısı ve G-CSF kullanımı arasında anlamlı ilişki gösterilemedi (p>0.05).



Şekil 19. Gemsitabin Temelli Rejim ve ICE/RICE Uygulanan Hastalarda Toplanan Ürün $CD34^+$ Hücre Sayılarının Karşılaştırması

Multipl miyelom alt grubunda, CyEto uygulanan grup, sadece Cy alan grupla kıyaslandığında toplanan ürün $CD34^+$ hücre sayısı CyEto uygulanan grupta anlamlı yüksek bulundu [5(2,85-13,72) vs 4,42(1,17-12,02); p<0.001](Şekil 20). CyEto uygulanan grupta G-CSF kullanım süresi anlamlı uzun saptandı [9(6-16) gün vs 8(3-14) gün; p=0.032]. Benzer şekilde bu grupta pleriksafor kullanım oranı anlamlı düşüktü [%1,3 vs %13,4; p=0.004].



Şekil 20. Cy ve CyEto Uygulanan Hastalarda Toplanan Ürün $CD34^+$ Hücre Sayılarının Karşılaştırması

Rituksimab alan ve almayan hastalarda toplanan ürün $CD34^+$ hücre sayısı arasında anlamlı fark bulunmadı (p>0.05). Rituksimab alan grupta G-CSF kullanım süresinin anlamlı uzun olduğu görüldü [9(5-15) gün vs 7(2-16) gün; p=0.002]. Pleriksafor kullanımı açısından iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi (p>0.05).

4.5.2. Hazırlama Rejimi ve Engrafman Süresi Karşılaştırmalı Analizleri

-1.gün ve -2.gün melfalan uygulanan gruplar karşılaştırıldığında, nötrofil engrafmanın -2.gün melfalan uygulanan grupta anlamlı geç olduğu gözlendi [12(9-25) gün vs 11(10-18) gün; p=0.001].

4.6. Nakil Sonrası Erken Yanıt Üzerine Etkili Faktörler

Tek değişkenli analizde; nakil öncesi uygulanan tedavi sırasının (p<0.001), nakil öncesi hastalık durumunun (p= 0.002) ve hazırlama rejimi türünün (p=0.007) nakil sonrası erken yanıt üzerine anlamlı etkili olduğu gösterildi (Tablo 28).

Tablo 28. Tek Değişkenli Analizde Nakil Sonrası Erken Yanıt Üzerine Etkili Faktörler

	p	**HR**	**%95 CI**
Nakil öncesi uygulanan tedavi sırası	<0.001	1.736	1.298-2.323
Nakil öncesi hastalık durumu	0.002	1.739	1.233-2.452
Hazırlama rejimi	0.007	0.821	0.711-0.948

Çok değişkenli analizde; nakil öncesi uygulanan tedavi sırasının (p=0.001), nakil öncesi hastalık durumunun (p=0.001) ve hazırlama rejimi türünün (p=0.024) nakil sonrası erken yanıt üzerine anlamlı etkili olduğu gösterildi (Tablo 29).

Tablo 29. Çok Değişkenli Analizde Nakil Sonrası Erken Yanıt Üzerine Etkili Faktörler

	p	**HR**	**%95 CI**
Nakil öncesi uygulanan tedavi sırası	0.001	1.629	1.214-2.184
Nakil öncesi hastalık durumu	0.011	1.617	1.114-2.346
Hazırlama rejimi	0.024	0.842	0.726-0.977

4.7. Relaps Üzerine Etkili Faktörler

Tek değişkenli analizde; ürün TNC sayısının (p=0.017), ürün TMNC sayısının (p=0.007) ve hazırlama rejimi türünün (p<0.001) relaps gelişimi üzerine anlamlı etkili olduğu gösterildi (Tablo 30).

Tablo 30. Tek Değişkenli Analizde Relaps Üzerine Etkili Faktörler

	p	**HR**	**%95 CI**
Ürün TNC sayısı	0.017	1	0.999-1.000
Ürün TMNC sayısı	0.007	0.999	0.999-1.000
Hazırlama rejimi	<0.001	1.154	1.078-1.237

Hazırlama rejimi türünün relaps gelişimi üzerine anlamlı etkisinin çok değişkenli analizde de devam ettiği gösterildi (p=0.001) (Tablo 31).

Tablo 31. Çok Değişkenli Analizde Relaps Üzerine Etkili Faktörler

	p	**HR**	**%95 CI**
Hazırlama rejimi	0.001	1.134	1.056-1.218

4.8. Sağkalım Üzerine Etkili Faktörler

Tek değişkenli analizde sağkalım üzerine etkili faktörler aşağıda sıralanmıştır (Tablo 32):

- Yaş (p=0.002)
- Nakil öncesi uygulanan tedavi sırası (p<0.001)
- Mobilizasyon rejimi (p=0.019)
- HCT-CI (p<0.001)
- ECOG (p<0.001)
- Nakil öncesi hastalık durumu (p<0.001)
- SOS (p<0.016)
- CMV reaktivasyonu (p<0.001)
- Nakil sonrası erken yanıt durumu (p<0.001)
- İdame tedavi (p=0.004)
- İkinci nakil (p=0.01)
- İki nakil arası süre (p<0.001)

Tablo 32. Tek Değişkenli Analizde Sağkalım Üzerine Etkili Faktörler

	p	**HR**	**%95 CI**
Yaş	0.002	1.018	1.007-1.030
Nakil öncesi uygulanan tedavi sırası	<0.001	1.26	1.11-1.431
Mobilizasyon rejimi	0.019	1.511	1.072-2.131
HCT-CI	<0.001	1.24	1.118-1.376
ECOG	<0.001	1.624	1.258-2.096
Nakil öncesi hastalık durumu	<0.001	1.325	1.147-1.530
SOS	0.016	5.599	1.377-22.765
CMV reaktivasyonu	<0.001	1.862	1.359-2.550
Nakil sonrası erken yanıt durumu	<0.001	1.651	1.344-2.029
İdame tedavi	0.004	0.598	0.421-0.851
İkinci nakil	0.01	1.353	1.075-1.704
İki nakil arası süre	<0.001	0.999	0.999-0.999

Çok değişkenli analizde sağkalım üzerine etkili faktörler aşağıda sıralanmıştır (Tablo 33):

- Nakil öncesi uygulanan tedavi sırası (p=0.001)

- Nakil sonrası erken yanıt durumu (p=0.022)

- İkinci nakil (p=0.034)

- İki nakil arası süre (p<0.001)

Tablo 33. Çok Değişkenli Analizde Sağkalım Üzerine Etkili Faktörler

	p	**HR**	**%95 CI**
Nakil öncesi uygulanan tedavi sırası	0.001	2.064	1.321-3.224
Nakil sonrası erken yanıt durumu	0.022	0.36	0.15-0.862
İkinci nakil	0.034	0.54	0.305-0.954
İki nakil arası süre	<0.001	0.998	0.998-0.999

4.9. Korelasyon Analizleri

Korelasyon analizleri Tablo 34'da gösterilmiştir.

Tablo 34. Korelasyon Analizleri

		p değeri	**r değeri**
Nakil öncesi uygulanan tedavi sırası	G-CSF uygulama süresi	0.015	0.111
	ECOG performans durumu	0.037	0.094
	Nakil öncesi hastalık durumu	0.002	0.138
	Nakil sonrası erken yanıt durumu	<0.001	0.203
	SOS	0.016	0.108
Mobilizasyon rejimi	Ürün TNC sayısı	<0.001	0.245
	Ürün TMNC sayısı	<0.001	0.197
	Platelet engrafmanı	<0.001	0.229
	Engrafman sendromu	0.005	0.125
	Nakil sonrası erken yanıt durumu	0.02	0.106
G-CSF uygulama süresi	Nakil öncesi hastalık durumu	0.009	-0.118
	Ürün TNC sayısı	0.002	-0.143

	Ürün TMNC sayısı	<0.001	-0.304
	Nötrofil engrafmanı	<0.001	0.191
	Platelet engrafmanı	0.048	0.092
	CMV reaktivasyonu	0.025	0.102
HCT-CI	Ürün TNC sayısı	0.018	0.107
	Ürün TMNC sayısı	0.01	0.116
	Platelet engrafmanı	0.002	0.145
ECOG performans durumu	Nakil öncesi hastalık durumu	<0.001	0.175
	SOS	0.008	0.120
Nakil öncesi hastalık durumu	Ürün TMNC sayısı	0.002	0.139
	Nakil sonrası erken yanıt durumu	<0.001	0.372
Ürün $CD34^+$ hücre sayısı	Ürün TNC sayısı	0.001	-0.15
	Ürün TMNC sayısı	0.007	-0.121
	Nötrofil engrafmanı	<0.001	-0.169
	Platelet engrafmanı	<0.001	-0.181
Ürün TNC sayısı	Nötrofil engrafmanı	0.012	-0.114
	Platelet engrafmanı	0.001	0.147
	CMV reaktivasyonu	0.048	-0.089
Ürün TMNC sayısı	Nötrofil engrafmanı	0.003	-0.134
	Platelet engrafmanı	0.011	0.118
	Engrafman sendromu	0.002	0.141
	Kemik iliği hücreselliği	0.019	-0.146
Platelet Engrafmanı	Engrafman sendromu	0.023	0.105
	CMV reaktivasyonu	0.004	0.131
Engrafman Sendromu	Kemik iliği hücreselliği	0.007	-0.169
CMV reaktivasyonu	Nakil sonrası erken yanıt durumu	0.018	0.108

5.TARTIŞMA

Bu geriye dönük çalışmada, OHKHN yapılan hastalarda ürün $CD34^+$ hücre sayısının erken dönem toksisite, relaps ve sağkalım üzerine olası etkileri incelendi.

Kök hücre nakli yapılan hastalarda başarılı bir engrafman için gerekli olan minimum ürün $CD34^+$ hücre sayısı $2x10^6$/kg olarak tanımlanmıştır. Yetersiz ürün $CD34^+$ hücre sayısı nakil sonrası hematopoetik yapılanmayı olumsuz etkilemektedir. Buna bağlı olarak, uzamış engrafman ve hastanede yatış süresi ile birlikte, yüksek GY, kanama ve enfeksiyon riski nakil ilişkili mortalite olasılığını da artırmaktadır (3, 7, 11, 207, 210, 212, 269-272).

Allojeneik HKHN yapılan hastalarda ürün $CD34^+$ hücre sayısının relaps, relaps dışı mortalite, nakil ilişkili mortalite, toplam ve ilerlemesiz sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (8, 15-20, 213). Buna karşın, OHKHN yapılan hastalarda bu konuya ilişkin yapılan sınırlı sayıda çalışmada çelişkili sonuçlar mevcuttur (9, 12-14, 273, 274).

Bai ve arkadaşlarının 446 OHKHN alıcısında yaptıkları bir çalışmada, ürün $CD34^+$ hücre sayısının sağkalım üzerine etkisi incelenmiştir. Ürün $CD34^+$ hücre sayısının toplam sağkalım üzerine anlamlı etkisi saptanmamıştır (274). Sorigue ve arkadaşlarının lenfoma hastalarında yaptıkları çalışmada, ürün $CD34^+$ hücre sayısının relaps, toplam ve ilerlemesiz sağkalım üzerine etkisi görülmemiştir (14). Vaezi ve arkadaşlarının 735 MM, HDL ve AML hastası üzerinde yaptıkları bir çalışmada, ortanca toplam ve ilerlemesiz sağkalım süreleri sırasıyla 72 ve 61,6 ay bulunmuş, ürün $CD34^+$ hücre sayısının toplam ve ilerlemesiz sağkalım, relaps ve relaps dışı mortalite üzerine anlamlı etkisi

gösterilememiştir (13). Uysal ve arkadaşları 282 MM hastasında ürün $CD34^+$ hücre sayısının kısa ve uzun dönem etkilerini incelemiştir. Ortanca 58,9±3,1 aylık izlem süresi sonunda 5-yıllık toplam sağkalım %46,3, ilerlemesiz sağkalım %0,7 bulunmuştur. Hastalar ürün $CD34^+$ hücre sayısına göre ($5x10^6$/kg) iki alt gruba ayrıldığında ürün $CD34^+$ hücre sayısının toplam sağkalıma etkisi görülmez iken, ilerlemesiz sağkalım süresinin düşük $CD34^+$ hücre grubunda anlamlı kısa olduğu görülmüştür (12). Balint ve arkadaşlarının MM ve lenfoma hastalarında yaptıkları çalışmada, düşük $CD34^+$ hücre sayısının (HL: $<5x10^6$/kg; MM: $<4x10^6$/kg) ilerlemesiz ve toplam sağkalımı olumsuz etkilediği görülmüştür (273). Sonuç olarak, OHKHN yapılan hastalarda ürün $CD34^+$ hücre sayısının sağkalım üzerine olumlu etkisini gösteren çalışmalar olmakla birlikte, sağkalım üzerine etkisinin desteklenmediği çalışmalar da mevcuttur (13, 14, 274, 275). Çalışmamızda ürün $CD34^+$ hücre sayısının ilerlemesiz ve toplam sağkalım üzerinde anlamlı etkisinin olmadığı gösterildi. Tanılara göre yapılan alt grup analizlerinde de ürün $CD34^+$ hücre sayısının sağkalım üzerine anlamlı etkisi saptanmadı. Otolog HKHN yapılan hastalarda ürün $CD34^+$ hücre sayısının nakil sonuçlarına etkisinin aydınlatılması için homojen hasta gruplarında yapılan ileriye dönük çalışmalara gereksinim vardır.

Otolog HKHN yapılan hastalarda engrafman kinetiğini etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. Ürün $CD34^+$ hücre sayısı engrafman sürecini etkileyen en önemli parametrelerden biridir (3, 9, 11, 207, 208, 212, 235, 236, 272, 276). Aladağ ve arkadaşlarının OHKHN yapılan MM hastaları üzerinde yaptıkları geriye dönük bir çalışmada, verilen ürün $CD34^+$ hücre sayısı ile nötrofil ve trombosit engrafman süreleri arasında anlamlı negatif korelasyon gösterilmiştir (9). Bolwell ve arkadaşlarının lenfoma hastalarında yaptıkları bir başka çalışmada,

ürün $CD34^+$ hücre sayısı $>8x10^6$/kg olan hasta grubunda nötrofil ve platelet engrafmanının daha kısa sürede gerçekleştiği görülmüştür (277). Liu ve arkadaşlarının OHKHN yapılan HDL hastalarını inceledikleri geriye dönük çalışmalarında, yetersiz kök hücre infüzyonu yapılan ($<2x10^6$/kg) hastalarda engrafman süresinin anlamlı uzun olduğu bildirilmiştir (276). Çalışmamızda da düşük ürün $CD34^+$ hücre sayısının nötrofil ve platelet engrafmanı üzerine olan olumsuz etkisi desteklenmiştir.

Sitomegalovirüs reaktivasyonu, immün sistemi baskılanmış hastalarda önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir. Otolog HKHN yapılan hastalarda %2,9-40 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir. Sitomegalovirüs reaktivasyonu tanısı için farklı klinik ve laboratuvar ölçütlerinin kullanılması geniş bir dağılım aralığına yol açmaktadır (278). Çalışmamızda 25 hastada (%5,1) ES, 2 hastada (%0,4) SOS, 75 hastada (%15,2) CMV reaktivasyonu gelişti. Verilen ürün $CD34^+$ hücre sayısının CMV reaktivasyonu, SOS ve ES üzerine anlamlı etkisi görülmedi. Çalışma grubumuzda CMV reaktivasyonu ve ES sıklığının bilimsel literatür ile uyumlu olduğu görüldü.

İkincil malignite gelişimi OHKHN'nin geç komplikasyonlarından biridir. Kök hücre nakli sonrası uzun dönem izlenen hastalarda solid tümörler, nakil ilişkili lenfoproliferatif hastalıklar ve miyelodisplastik sendrom gibi miyeloid neoplaziler gelişebilir. Posttransplant lenfoproliferatif hastalıklar ve miyeloid neoplaziler, nakil sonrası erken dönemde görülebilirken, solid tümörler daha geç dönemlerde ortaya çıkmaktadır. Otolog HKHN yapılan hastalarda ikincil malignite gelişimi için en önemli risk faktörleri uygulanan hazırlama rejimi ve radyasyon maruziyetidir (3, 279). Yapılan çalışmalarda izlem süresi ve hasta popülasyonuna göre farklı insidans oranları bildirilmektedir (3, 279-281). Bilmon

ve arkadaşlarının çalışmasında OHKHN yapılan hastalarda 10-yılllık kümülatif ikincil malignite insidansı % 5,28, Tan ve arkadaşlarının çalışmasında ise %6 olarak bildirilmiştir (282, 283). Çalışmamızda ortanca 1436 (10-6472) günlük izlem süresi sonunda toplam 39 hastada (%7,9) ikincil malignite geliştiği görüldü. İkincil malignite gelişen 39 hastanın 20'si MM, 9'u HL, 8'i HDL, 2'si AML idi. Hasta grubunun heterojen olması ve değişken izlem süreleri nedeniyle verilerin uzun dönemde güncellenmesi önem taşımaktadır.

Otolog HKHN, yeni tanı MM'da ilk sırada; lenfoma hastalarında ise konsolidasyon amaçlı veya kemoduyarlı relaps durumunda tercih edilebilir bir tedavi seçeneğidir. Bununla birlikte son yıllarda gelişme gösteren hedefe yönelik monoklonal antikorlar ve CAR-T hücre tedavileriyle ilgili çalışmalar da artan bir ivmeyle devam etmektedir (49, 50, 97-99, 122, 142, 154, 160, 167, 175, 176). Otolog HKHN sonrası tedavi başarısızlığının ana nedenlerinden biri primer hastalığın tekrarlamasıdır. Yapılan çalışmalarda OHKHN sonrası relaps ilişkili mortalite sıklığı %70-75 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir (13, 284). Çalışmamızda tüm grupta relaps ilişkili mortalite olasılığı %74 olarak bulundu. Nachbaur ve arkadaşlarının lenfoma hastalarında yaptıkları bir çalışmada, BEAM hazırlama rejiminin düşük relaps olasılığı için öngörücü değerinin olduğu gösterilmiştir (285). Bu doğrultuda, özellikle yeni gelişen hedefe yönelik tedavilerin hazırlama rejimlerine entegrasyonu ile relaps ve sağkalım üzerine olası etkilerinin ileriye dönük randomize çalışmalar ile aydınlatılması önem taşımaktadır.

Çalışma grubumuzda, ortanca 1436 (10-6472) günlük izlem süresi sonunda, toplam sağkalım olasılığı %15,2 ve ilerlemesiz sağkalım olasılığı %33,2 idi. Otolog HKHN uygulanan hastalarda sağkalım üzerine etkili birçok prognostik

faktör tanımlanmış olmakla birlikte, nakil sonrası yanıt durumu en önemli parametreler arasında yer almaktadır. Nakil sonrası erken yanıt değerlendirmesinde, yanıt durumunun sağkalım üzerine olan anlamlı etkisi birçok çalışmayla kanıtlanmıştır (273, 275, 286-290). Aggarwal ve arkadaşlarının, ilk remisyonda nakil yapılan MM hastalarında sağkalıma etkili faktörleri değerlendirdikleri çalışmalarında ortanca 54 aylık izlem süresi sonunda toplam sağkalım süresi 128,3 ay iken ilerlemesiz sağkalım süresi 73,8 ay olarak bulunmuştur. Nakil sonrası erken yanıt değerlendirmesinde tam yanıt veya çok iyi kısmi yanıt elde edilmesi, renal hasar bulgusu ve idame lenalidomid tedavisi toplam sağkalım üzerine anlamlı etkili bulunmuştur. Nakil öncesi hastalık durumu, nakil sonrası erken yanıt değerlendirmesinde tam yanıt veya çok iyi kısmı yanıt elde edilmesi, ilk remisyonda nakil yapılması ilerlemesiz sağkalım için belirleyici olarak değerlendirilmiştir (286). Kumar ve arkadaşlarının 349 MM hastasında yaptıkları çalışmada, ortanca 73 aylık izlem süresi sonunda, toplam ve ilerlemesiz sağkalım süreleri sırasıyla 90 ve 41 ay bulunmuştur. Nakil sonrası erken yanıt değerlendirmesinde tam yanıt sağlanmasının ve ilk remisyonda yapılan OHKHN'nin ilerlemesiz ve toplam sağkalım üzerine olumlu etkileri gözlenirken; ISS Evre I ve II hastalığın, ilik dışı hastalık olmamasının ve serum albümin düzeyinin ≥3,5 g/dl olmasının toplam sağkalım üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (287). Zhang ve arkadaşlarının bir çalışmasında da MM hastalarında OHKHN'nin etkinliği ve nakil sonuçları değerlendirilmiştir. ISS evresi, nakil sonrası erken yanıt değerlendirmesinde tam yanıt veya çok iyi kısmi yanıt elde edilmesi toplam ve ilerlemesiz sağkalım için bağımsız prognostik faktörler iken, nakil öncesi indüksiyon tedavisi ilerlemesiz sağkalım için bağımsız prognostik faktör olarak tanımlanmıştır (288). Balint ve arkadaşlarının MM ve

lenfoma hastalarında yaptıkları çalışmada; HL grubunda nakil öncesi hastalık durumu, nakil sonrası hastalık yanıtı ve performans durumu ilerlemesiz ve toplam sağkalım üzerine anlamlı etkili bulunmuştur. Multiple miyelom hastalarında böbrek hasarının varlığı ve nakil öncesi hastalık durumu ilerlemesiz ve toplam sağkalımı olumsuz etkilemiştir (273). Solmaz ve arkadaşlarının çalışmasında, düşük β2-mikroglobulin düzeyi, düşük ISS evresi, düşük kemik iliği plazma hücre oranı ve nakil sonrası erken yanıt değerlendirmesinde tam yanıt elde edilmesi uzun ilerlemesiz ve toplam sağkalım süreleri ile ilişkili bulunmuştur (275). Bai ve arkadaşları 2001 ve 2012 yılları arasında OHKHN yapılan 446 hastada verilen ürün $CD34^+$ hücre sayısının sağkalım üzerine etkisini incelemiştir. Bu çalışmada ortanca 1133 (3-4426) günlük takip süresi sonunda 5-yıllık toplam sağkalım olasılığı %60,5 ve ilerlemesiz sağkalım olasılığı %46,2 bulunmuştur. Yaş, tanı ve nakil öncesi hastalık durumunun sağkalım üzerine öngörücü etkisi gösterilmiştir (274). Çalışmamızda da nakil sonrası elde edilen tam yanıtın toplam ve ilerlemesiz sağkalım üzerine olumlu etkisi görüldü. Nakil sonrası hastalık yanıtı üzerine etkili faktörler, bu konuda yapılan çalışmalarla uyumlu olacak şekilde, hazırlama rejimi, nakil öncesi < 2 sıra tedavi ve nakil öncesi hastalık durumu olarak belirlendi (14, 273, 274, 285, 286, 289, 290).

İkinci OHKHN, MM hastalarında, ardışık nakil şeklinde veya relaps/refrakter hastalık durumunda uygulanabilmektedir (1-3, 24, 49, 50, 67, 87-91, 291). Ardışık nakil, ilk nakilden sonra tam yanıt veya çok iyi kısmi yanıttan daha iyi bir yanıt sağlanamayan ve yüksek riskli hastalığı olan seçilmiş hastalarda önerilen tedavi yöntemidir. Yapılan çalışmalarda ardışık OHKHN'nin toplam sağkalıma katkısı gösterilememekle birlikte, çok iyi kısmi yanıttan daha iyi yanıt sağlanamayan hastalarda ilerlemesiz sağkalım üzerine olumlu etkisi gösterilmiştir

(87, 88). Villalba ve arkadaşlarının çalışmasında yüksek sitogenetik riske sahip MM hastalarında ardışık KHN'nin ilerlemesiz sağkalım üzerine olumlu etkisi gösterilmiştir (292). Çalışmamızda ikinci nakil uygulamasının sağkalım üzerine olumlu etkisi gösterildi. Ek olarak, iki nakil arası süre uzadıkça sağkalımın olumlu etkilendiği görüldü. İlk nakil sonrasında ilerlemesiz sağkalım süresinin uzun olması toplam sağkalımı olumlu etkileyen faktörler arasındadır. İkinci nakil sonuçlarının görece iyi olması bu ilişki ile açıklanabilir (3, 89, 293-296). Çalışmamızda ikinci OHKHN uygulanan MM hastalarında, ürün $CD34^+$ hücre sayısının sağkalım, relaps ve nakil sonrası erken yanıt üzerine anlamlı etkisi saptanmadı. İkinci OHKHN'nde ürün $CD34^+$ hücre sayısının olası etkilerinin değerlendirildiği çalışmalar sınırlı sayıda olup bu konuda ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Ürün TNC sayısının nakil sonuçlarına etkisini inceleyen sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (3, 183, 190, 191). Allojeneik HKHN yapılan hastalarda ürün TNC ve TMNC sayısının nakil sonuçlarını öngörücü etkisi farklı çalışmalarda gösterilmiştir. Gorin ve arkadaşlarının çalışmasında, AHKHN yapılan 253 hasta ürün TNC sayısı temel alınarak (ortanca değer: $9.09x10^8$/kg) iki alt grupta incelendiğinde, yüksek ürün TNC sayısının daha iyi ilerlemesiz sağkalım olasılığı ve daha düşük relaps insidansı ile ilişkili olduğu görülmüştür. Aynı çalışmada ürün $CD34^+$ hücre sayısının sağkalım ve relaps üzerine istatistiksel anlamlı etkisi görülmemiştir (297). Remberger ve arkadaşlarının yaptığı 544 AHKHN alıcısının dahil edildiği bir diğer çalışmada, kullanılan kök hücre kaynağından bağımsız olarak, ürün TNC sayısının toplam sağkalım, relaps dışı mortalite, relaps ve GY üzerine anlamlı etkisi gösterilmemiştir (214). Küpeli ve arkadaşları, AHKHN yapılan 212 pediatrik hastada ürün TNC sayısının

prognostik önemini incelemişlerdir. Bu çalışmada tüm hastalarda 5-yıllık ilerlemesiz sağkalımı etkileyen tek değişken olarak ürün TNC sayısı belirlenmiştir. Kök hücre kaynağı olarak kemik iliği kullanılan hastalarda TNC sayısının toplam ve ilerlemesiz sağkalım üzerinde anlamlı etkiye sahip tek parametre olduğu görülmüştür. Buna karşın ürün $CD34^+$ hücre sayısının sağkalıma katkısı görülmemiştir (215). Martin ve arkadaşlarının ürün TNC sayısının prognostik önemini araştırdıkları çalışmalarında 705 AHKHN hastası dört gruba ayrılarak değerlendirilmiştir. En yüksek ürün TNC sayısına sahip grupta (ortanca TNC sayısı $16.41x10^8$/kg) toplam ve ilerlemesiz sağkalımın anlamlı uzun ve relaps olasılığının anlamlı düşük olduğu gösterilmiştir. Ürün TNC sayısının relaps dışı mortalite üzerine anlamlı etkisi görülmemiştir. Ürün $CD34^+$ hücre sayısının nakil sonuçları üzerine anlamlı etkisi gösterilmemiştir (215, 216). Baron ve arkadaşlarının çalışmasında yüksek ürün TNC sayısının daha iyi ilerlemesiz ve toplam sağkalım ile ilişkili olduğu bulunmuş olsa da istatistiksel olarak anlamlılık gösterilememiştir (298). Çalışmamızda yüksek ürün TMNC ve TNC sayısının ilerlemesiz sağkalım üzerine olumlu etkisinin olduğu gösterilmesine karşın, toplam sağkalım üzerinde benzer bir etki gözlenmemiştir. Tanılara göre yapılan alt grup analizlerinde, yüksek ürün TNC ve TMNC sayısının ilerlemesiz sağkalım üzerine olumlu etkisi MM hastalarında görülmesine karşın aynı etki lenfoma hastalarında izlenmemiştir. Literatürde OHKHN yapılan hastalarda TNC ve TMNC hücre sayısının nakil sonuçları üzerine olan olası etkilerini inceleyen çalışma bulunmamaktadır. Allojeneik HKHN yapılan hastalarda görülen etkinin verici kaynaklı graft versus tümör etkisiyle ilişkili olabileceği düşünüldüğünde, çalışmamızda gösterilen anlamlılık hasta kaynaklı etkiyi yansıtma potansiyeli nedeniyle ayrıcalık taşımaktadır. Lenfoma ve MM alt

grupları arasında saptanan farklılık ise, MM hastalarındaki graft versus tümör etkisinin daha belirgin olduğunu göstermektedir. Bu durum hastalığın biyolojik davranışıyla ilişkili olabileceği gibi, eşlik eden immün disregülasyonun rolü de dikkate alınmalıdır. Bu konuda yapılacak ileri çalışmalarla immünolojik arka planının aydınlatılması mümkün olabilecektir.

Otolog HKHN'de mobilizasyon yetmezliği sıklığı %15-40 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir (3, 7, 11, 207, 210, 212, 269-272). Yetmezlik sıklığının geniş bir aralıkta bildirilmesinin en önemli nedeni hedef ürün $CD34^+$ hücre sayısı ve mobilizasyon yöntemleri arasındaki farklılıklar olabilir. Pusic ve arkadaşlarının 1040 MM, HL ve HDL hastası ile yaptığı çalışmada mobilizasyon başarısızlığı toplam beş aferezde elde edilen ürün $CD34^+$ hücre sayısının $<2x10^6$/kg olması olarak tanımlanmış ve %18,7 bulunmuştur (270). Çalışmamızda toplam ürün $CD34^+$ hücre sayısı $2x10^6$/kg altında olan 11 hasta (%2,2) mevcuttu. Mobilizasyon başarısızlığının literatür ile karşılaştırıldığında çalışmamızda daha az sıklıkta olduğu görülmüştür. Mobilizasyon başarısızlığına neden olabilecek birçok risk faktörü tanımlanmıştır. İleri yaş, altta yatan hastalık, RT öyküsü, nakil öncesi uygulanan kemoterapötik ajanlar (fludarabin, melfalan, lenolidomid gibi), nakil öncesi tedavi yükü, kemik iliği infiltrasyonu, hiposelüler kemik iliği, trombositopeni, diyabet ve sigara tanımlanmış risk faktörleridir (3, 7, 10, 205, 208, 210, 271). Merkezimizde mobilizasyon yetmezliği için yüksek risk taşıyan hastalarda, G-CSF 4. gününde yeterli perifer $CD34^+$ hücre elde edilemediği durumlarda mobilizasyon rejimine pleriksafor eklenmektedir. Yüksek riskli hastalarda erken pleriksafor uygulaması, mobilizasyon yetmezliğinin daha az sıklıkta görülmesini açıklayan olası nedenler arasındadır.

Lenfoma hastalarında mobilizasyon başarısızlığı sık gözlenen bir bulgudur. Pusic ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada lenfoma hastalarında mobilizasyon yetmezliği MM hastalarına kıyasla daha yüksek oranda bildirilmiştir. Toplam ürün $CD34^+$ hücre sayısı lenfoma hastalarında MM hastalarına kıyasla daha düşük bulunmuştur (270). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak mobilizasyon yetmezliğinin lenfoma hastalarında daha sık olduğu görüldü. Çoğu lenfoma hastasına relaps/refrakter hastalık durumunda ya da çoklu sıra tedavi aldıktan sonra OHKHN uygulanmaktadır. Hastalığın biyolojik özelliklerinin yanı sıra kemoradyoterapi toksisitesi de mobilizasyon yetmezliğinin nedenleri arasında sayılabilir (3, 7, 205, 208, 299, 300).

Nitekim RT; HKH, niş ve nişi destekleyen hücreler üzerine toksik etki göstererek mobilizasyon başarısızlığına neden olmaktadır (10, 205, 271). Lee ve arkadaşlarının çalışmasında $>5x10^6$/kg ürün $CD34^+$ hücre sayısına ulaşmak için mobilizasyon ve aferez başarısını etkileyen faktörler incelenmiştir. Aksiyal RT uygulanan hastalarda toplam $CD34^+$ hücre sayısının düşük ve hedef $CD34^+$ hücre sayısına ulaşma süresinin uzun olduğu gösterilmiştir (301). Akhtar ve arkadaşlarının relaps/refrakter DBBHL ve HL hastalarında kök hücre mobilizasyonunu etkileyen faktörleri inceledikleri çalışmada, RT'nin toplam ürün $CD34^+$ hücre sayısı üzerinde olumsuz etkisinin olduğu gösterilmiştir (302). Çalışmamızda nakil öncesi 124 hastaya (%25,1) RT uygulandı. Nakil öncesi RT uygulanan hastalarda toplam $CD34^+$ hücre sayısı anlamlı olarak düşük saptandı. Bu grupta G-CSF uygulanma süresinin anlamlı olarak uzun olduğu görüldü.

Kemik iliği tutulumu sağlıklı niş yapısını bozarak mobilizasyon başarısızlığına neden olabilir (205, 303, 304). Bununla birlikte, kemik iliği tutulumunun mobilizasyon başarısına etkisinin olmadığını gösteren çalışmalar da

mevcuttur (305-307). Hosing ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kemik iliği tutulumunun mobilizasyon üzerine anlamlı etkisi gösterilememiştir (305). Çalışmamızda 45 hastada (%9,1) tanı anında kemik iliği tutulumu mevcuttu. Kemik iliği tutulumu ile toplanan ürün $CD34^+$ hücre sayısı ve G-CSF kullanım süresi arasında anlamlı ilişki gösterilmedi. Bu sonucun, çalışma grubumuzda kemik iliği tutulumu olan hasta sayısının az olmasından kaynaklanmış olabileceği düşünüldü.

Nakil öncesi uygulanan tedavinin yoğunluğu ve niteliği HKH ve niş üzerine olan toksik etkileri nedeniyle mobilizasyon başarısını etkilemektedir (3, 205, 208, 271, 308). Han ve arkadaşlarının lenfoma hastalarında yaptıkları bir çalışmada, nakil öncesi ≥ 2 sıra tedavi alan hastalarda ürün $CD34^+$ hücre sayısı anlamlı olarak düşük bulunmuştur (307). Sancho ve arkadaşlarının yaptığı benzer bir çalışmada ise, nakil öncesi ≥ 3 sıra tedavi alan hastalarda benzer sonuçlar bildirilmiştir (309). Çalışmamızda nakil öncesi uygulanan ortanca tedavi sırası 2(0-6) idi. Nakil öncesi uygulanan tedavi sırasının ürün $CD34^+$ sayısı üzerine anlamlı etkisi gösterilememesine karşın, nakil öncesi ≥ 2 sıra tedavi alan hastalarda G-CSF kullanım süresi anlamlı uzun saptandı.

Çevre kanı, kemik iliği kaynaklı nakillere göre, engrafman ve hastanede kalış süresinin daha kısa, transfüzyon ihtiyacının daha az olması ve anestezi gerektirmemesi nedeniyle kök hücre kaynağı olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Dolaşımdaki kök hücrelerin miktarı kemik iliğine göre oldukça düşüktür. Büyüme faktörü veya kemoterapi ile büyüme faktörü kombinasyonu dolaşımdaki kök hücre sayısı artırmak için mobilizasyon sürecinde rutin olarak kullanılmaktadır. Büyüme faktörleri, miyeloid hiperplaziyi indükler ve adezyon moleküllerinin proteolitik bölünmesi yoluyla $CD34^+$ hücrelerin dolaşıma salınmasını sağlar.

Kemoterapi ve büyüme faktörlerinin birlikte kullanımının kemik iliğinde proteaz salınımı üzerinde sinerjistik etkiye sahip olduğu görülmüştür (3, 6, 7, 10, 205, 208). Sung ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli bir çalışmada MM ve lenfoma hastalarında G-CSF ve kemoterapi + G-CSF kullanımı karşılaştırılmıştır. Kemoterapi uygulanan grupta toplam aferez süresinin daha kısa olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada lenfoma hastalarında G-CSF ve kemoterapi + G-CSF grubunda toplanan ürün $CD34^+$ hücre sayısı arasında istatistiksel fark saptanmaz iken, MM hastalarında kemoterapi uygulanan grupta toplam ürün $CD34^+$ hücre sayısı anlamlı yüksek bulunmuştur (206). Narayanasami ve arkadaşları tarafından yapılan, lenfoma hastalarında G-CSF ve kemoterapi + G-CSF kullanımının karşılaştırıldığı çalışmada, kemoterapi alan grupta toplam ürün $CD34^+$ hücre sayısının almayan gruba göre anlamlı yüksek olduğu görülmüştür. Toplam aferez süresi iki grupta da benzer bulunmuştur (204). Tuchman ve arkadaşlarının MM tanılı hastalarda Cy+ G-CSF ve G-CSF kullanan hastaları karşılaştırdığı çalışmada kemoterapi grubunda toplam ürün $CD34^+$ hücre sayısı anlamlı yüksek bulunmuştur. Toplam aferez süresinin kemoterapi alan grupta anlamlı kısa olduğu özlemlenmiştir (310). Pusic ve arkadaşlarının yaptığı 1040 hastayı içeren bir çalışmada, mobilizasyon başarısızlığı oranının G-CSF ve kemoterapi + G-CSF kolunda benzer olduğu görülmüş, kemoterapi grubunda toplam ürün $CD34^+$ hücre sayısı anlamlı yüksek bulunmuştur (270). Çalışmamızda 140 hastanın (%28,3) mobilizasyonunda sadece büyüme faktörü, 355 hastanın (%71,7) mobilizasyonunda kemoterapiyle birlikte büyüme faktörü kullanıldı. Toplam 163 MM (%66,5) ve 155 (%77,9) lenfoma hastasının mobilizasyonunda kemoterapiyle birlikte büyüme faktörü kullanıldı. Ürün $CD34^+$

hücre sayısı, mobilizasyon rejimi olarak kemoterapi uygulanan hastalarda anlamlı olarak yüksek saptandı.

Mobilizasyon için birçok farklı kemoterapi rejimi kullanılmaktadır. Çalışmamızda, 127 hastada (%35,8) Cy, 75 hastada (%21,1) Cy-Eto mobilizasyon rejimi olarak kullanıldı. Mobilizasyon rejimi olarak Cy-Eto ve Cy alan hastalar değerlendirildiğinde, toplanan ürün $CD34^+$ hücre sayısı, Cy-Eto alan grupta anlamlı olarak yüksek bulundu. Özkurt ve arkadaşlarının OHKHN yapılan hastalarda mobilizasyon üzerine etkili olası faktörleri değerlendirdikleri çalışmada, Cy-Eto rejimi alan hastalarda ilk aferez günü ve toplam ürün $CD34^+$ hücre sayısı anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (210). Molle ve arkadaşlarının yaptığı benzer bir çalışmada Cy+Eto grubunda > $5x10^6$/kg ürün $CD34^+$ hücre sayısı Cy grubuna kıyasla anlamlı yüksek bulunmuştur. Cy+Eto grubunda ilk aferezde hedef ürün $CD34^+$ hücre sayısına ulaşım oranının anlamlı yüksek olduğu görülmüştür. Engrafman ve hastanede kalış süreleri açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır (311). Mobilizasyon rejimi olarak kullanılan Cy+Eto rejimi engrafman kinetiğini etkilemeksizin hedef $CD34^+$ hücre sayısına ulaşmak adına etkin bir alternatif olabilir. Bununla birlikte, kemoterapi ilişkili toksisite ve enfeksiyon, transfüzyon gereksinimi, hastanede kalış süresi ve maliyet gibi faktörlerin göz ardı edilmemesi önem taşımaktadır.

Kemomobilizasyon, kurtarma rejiminin bir parçası olarak da uygulanabilir. Mevcut kemomobilizasyon rejimlerinin birbirine üstünlüğünü kanıtlanmamıştır (3, 7, 98, 207, 208, 210). Gemsitabin temelli rejimler HL hastalarında mobilizasyon rejimi olarak kullanılmaktadır. Suyanı ve arkadaşlarının çalışmasında, HL hastalarında gemsitabin-vinorelbin tedavisinin mobilizasyon üzerine etkisi değerlendirilmiş ve %87 hastada mobilizasyon başarılı

sonuçlanmıştır (312). Marr ve arkadaşlarının benzer çalışmasında, IGEV rejimi uygulanan pediatrik HL hastalarında mobilizasyon başarısı %100 bulunmuştur (313). Çalışmamızda 32 hastada (%9) GemVin, 26 hastada (%7,3) RICE/ICE, 25 hastada (%7) IGEV mobilizasyon rejimi olarak kullanıldı. Mobilizasyon rejimi olarak Gemsitabin temelli rejim ve ICE/RICE alan hastalar değerlendirildiğinde toplam ürün $CD34^+$ hücre sayısı, Gemsitabin temelli rejim alan grupta anlamlı olarak yüksek bulundu. Benzer şekilde bu grupta G-CSF kullanım süresinin anlamlı olarak kısa, pleriksafor kullanım oranının düşük olduğu gözlendi. Özkurt ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gemsitabin+vinorelbin rejimi alan hastalarda ilk aferez günü ve toplam ürün $CD34^+$ hücre sayısı ICE rejimi alan hastara göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (210). Gemsitabin temelli rejimler yüksek mobilizasyon oranları ile HL hastalarında uygun mobilizasyon rejimi olarak ön plana çıkmaktadır. Bununla birlikte mobilizasyon üzerine etkili diğer olası faktörler de göz önüne alınmalıdır. Özellikle gemsitabin temelli rejimlerin sıklıkla HL hastalarında, buna karşın ICE temelli rejimlerin HDL'da kullanıldığı düşünüldüğünde, primer hastalık karakteristiklerinin de mobilizasyon başarısı üzerinde önemli etkisinin olabileceği dikkate alınmalıdır.

Rituksimab tedavisinin nakil sonuçları üzerine etkisi tartışmalıdır (3, 7). Yapılan çalışmalarda mobilizasyon rejimine rituksimab eklenmesinin G-CSF uygulanma süresi ve toplam ürün $CD34^+$ hücre sayısı üzerine anlamlı etkisi gözlenmemiştir (314, 315). Çalışmamızda 30 hastanın (%8,5) mobilizasyonunda rituksimab içeren rejimler kullanıldı. Literatür ile benzer şekilde rituksimab tedavisinin toplam ürün $CD34^+$ hücre sayısı üzerine anlamlı etkisi gözlenmedi. Bununla birlikte Rituksimab alan hastalarda G-CSF kullanım süresi almayan hastalara göre anlamlı uzun saptandı.

Pleriksafor, HKH ile stromal hücreler arasındaki CXCL12–CXCR4 bağlantısını inhibe ederek kök hücre mobilizasyonuna katkı sağlar. Yapılan çalışmalarda pleriksafor ve G-CSF kombinasyonu ile mobilizasyon başarısızlığının %30'un altında olduğu bildirilmiştir (3, 7, 10, 207, 270, 271). Pusic ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada mobilizasyon başarısızlık oranları G-CSF, Kemoterapi + G-CSF, Pleriksafor + G-CSF kollarında sırası ile %82, %74 ,%28 bulunmuştur (270). Mohty ve arkadaşlarının HDL tanılı hastalarda pleriksafor öncesi ve sonrası dönemi karşılaştırdıkları bir çalışmada, pleriksafor sonrası dönemde daha az aferez seansı ile hedef ürün $CD34^+$ sayısına ulaşıldığı görülmüştür. Aferez başına düşen ürün $CD34^+$ sayısı pleriksafor sonrası dönemde daha yüksek görülmüş olsa da toplam $CD34^+$ hücre sayısı arasında anlamlı fark gösterilememiştir (207). Pleriksaforun mobilizasyon üzerine olumlu etkisiyle benzer $CD34^+$ hücre sayısına daha az aferez seansı ile ulaşılması, nakil maliyetini, nakile kadar geçen süreyi ve tedavi için gerekli işgücü gereksinimini olumlu yönde etkileyebilir. Çalışmamızda 402 hastanın mobilizasyonunda (%81,2) sadece G-CSF, 93 hastanın mobilizasyonunda (% 18,8) G-CSF ve pleriksafor birlikte kullanıldı. G-CSF ve G-CSF+Pleriksafor kullanan hastalar arasında toplam ürün $CD34^+$ hücre sayısı arasında anlamlı fark gözlenmedi. Bu durum pleriksaforun mobilizasyon yetmezliği açısından yüksek riskli ve mobilizasyon başarısızlığı öyküsü olan hastalarda tercih edilmesi ile açıklanabilir.

Multipl miyelom'da OHKHN hazırlama rejimi olarak stardart doz melfalan (200 mg/m^2) kullanılmaktadır. Bununla birlikte farklı hasta gruplarında doz ve uygulanım şeması değişiklik göstermektedir (3, 89, 221). Al Saleh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada -1 ve -2. günde uygulanan melfalan'ın engrafman kinetiği üzerine etkisi incelenmiştir. -1.gün melfalan uygulanan hastalarda nötrofil

ve platelet engrafmanı için geçen süre anlamlı uzun bulunmuştur. Ancak bu çalışmada platelet engrafman sınırı 50.000/mm^3 olarak kabul edilmiş ve nakil sonrası G-CSF desteği uygulanmamıştır (224). Watson ve arkadaşlarının yaptığı benzer bir çalışmada, kök hücre infüzyonundan engrafmana kadar geçen süre değerlendirildiğinde, -1. günde melfalan uygulanan hastalarda, -2. günde uygulanan hastalara göre platelet engrafmanı daha kısa sürede gerçekleşirken, nötrofil engrafmanı açısından anlamlı fark görülmemiştir. Aynı çalışmada, melfalan infüzyonundan engrafmana kadar geçen süre değerlendirildiğinde, -1. günde melfalan uygulanan hastalarda -2. gün melfalan uygulanan hastalara göre nötrofil ve platelet engrafmanı anlamlı olarak daha kısa sürede gerçekleşmiştir. Bu çalışmada, platalet engrafmanı platalet sayısının ardışık 7 gün boyunca >20.000/mm^3 olması olarak tanımlanmış olup nakil sonrası 6. günden itibaren G-CSF desteği uygulanmıştır (225). Çalışmamızda toplam 170 hastanın melfalan uygulama günü bilgisine ulaşıldı. Melfalan 28 hastada (%16,4) -1. günde, 71 hastada (%41,8) -2. günde, 71 hastada (%41,8) bölünmüş dozlarda uygulandı. -1 ve -2. gün melfalan uygulama sonuçları karşılaştırmalı değerlendirildiğinde, -1. gün melfalan uygulanan hastalarda nötrofil engrafmanının anlamlı olarak daha kısa sürede gerçekleştiği görüldü. Çalışmalardaki farklı sonuçlar nakil sürecinde uygulanan protokollerin farklılığı ve tanımlamalardaki standardizasyon sorunu ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızın geniş hasta sayısına ve uzun takip süresine sahip olması olumlu yönleridir. Tek merkez ve geriye dönük olması sınırlayıcı yönleri arasındadır. Geriye dönük tasarımı nedeniyle zaman içinde ortaya çıkan tedavi yaklaşımındaki değişiklikler heterojeniteyi artırmaktadır. Otolog HKHN yapılan hastalarda ürün $CD34^+$ hücre sayısının nakil sonuçlarına etkisini gözlemlemek

için geniş ve homojen hasta gruplarında yapılan ileriye dönük çalışmalarına ihtiyaç vardır. Ürün TNC ve TMNC sayısının prognostik etkisinin de ileriye dönük çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

6.SONUÇLAR

1. Çalışma grubunda ortanca 1436 (10-6472) günlük izlem süresi sonunda, toplam sağkalım olasılığı %15,2, ilerlemesiz sağkalım olasılığı %33,2, relaps ilişkili mortalite olasılığı %74 idi. Tüm grupta nakil sonrası relaps dışı mortalite olasılığı ilk 30 günde %0,8, ilk 100 günde %2,3 olarak hesaplandı.

2. Tüm grupta 5-yıllık toplam sağkalım olasılığı %61,9, ilerlemesiz sağkalım olasılığı %50,4, relaps ilişkili mortalite olasılığı %29,3 idi. Tüm grupta 10-yıllık toplam sağkalım olasılığı %39,4, ilerlemesiz sağkalım olasılığı %34,5, relaps ilişkili mortalite olasılığı %48,9 idi.

3. Ürün $CD34^+$ hücre sayısının toplam ve ilerlemesiz sağkalım üzerine etkisinin olmadığı gösterildi.

4. Yüksek ürün TNC ve TMNC sayısının ilerlemesiz sağkalım üzerine olumlu etki ettiği ancak toplam sağkalım üzerine etkisinin olmadığı gösterildi. Tanılara göre yapılan alt grup analizlerinde; yüksek ürün TNC ve TMNC sayısının ilerlemesiz sağkalım üzerine olumlu etkisi MM hastalarında desteklenirken, lenfoma hastalarında yüksek TNC ve TMNC sayısının ilerlemesiz sağkalım üzerine etkisinin olmadığı gösterildi.

5. Mobilizasyon rejimi olarak kemoterapi kullanımının ürün $CD34^+$ hücre sayısı üzerinde olumlu etkisi olduğu gösterildi. Mobilizasyon rejimi olarak Cy+Eto uygulanan hastalarda, Cy uygulanan hastalara kıyasla, ürün $CD34^+$ hücre sayısının anlamlı yüksek olduğu gösterildi. Nakil öncesi RT öyküsünün ürün $CD34^+$ hücre sayısı üzerine olumsuz etkisi olduğu gösterildi.

6. Mobilizasyon rejimi olarak gemsitabin temelli rejim uygulanan hastalarda, ICE/RICE uygulanan hasta grubuyla karşılaştırıldığında, ürün $CD34^+$ hücre sayısı anlamlı yüksek saptandı.

7. Multiple miyelom hastalarında hazırlama rejiminde -1. günde melfalan uygulanan hastalarda, -2. günde uygulanan hasta grubuyla karşılaştırıldığında, engrafman süresinin anlamlı kısa olduğu gösterildi. Ayrıca düşük ürün $CD34^+$ hücre sayısının engrafman süresi üzerine olumsuz etkisi gösterildi.

8. Hazırlama rejimi tipinin relaps gelişimi üzerine anlamlı öngörücü etkisi olduğu gösterildi.

9. Nakil öncesi uygulanan tedavi sırası, nakil öncesi hastalık durumu ve uygulanan hazırlama rejiminin nakil sonrası erken yanıt durumu üzerine anlamlı etkili olduğu gösterildi.

10. Nakil sonrası erken yanıt durumu, nakil öncesi uygulanan tedavi sırası, ikinci OHKHN ve iki nakil arası geçen sürenin sağkalım üzerine anlamlı etkili olduğu gösterildi.

7.KAYNAKÇA

1. Snowden JA, Sanchez-Ortega I, Corbacioglu S, Basak GW, Chabannon C, de la Camara R, et al. Indications for haematopoietic cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2022. Bone Marrow Transplant. 2022;57(8):1217-39.

2. Duarte RF, Labopin M, Bader P, Basak GW, Bonini C, Chabannon C, et al. Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019. Bone Marrow Transplant. 2019;54(10):1525-52.

3. The EBMT Handbook Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger K, editors. Gewerbestrasse,Switzerland: Springer Nature Switzerland AG; 2019.

4. Zahid U, Akbar F, Amaraneni A, Husnain M, Chan O, Riaz IB, et al. A Review of Autologous Stem Cell Transplantation in Lymphoma. Curr Hematol Malig Rep. 2017;12(3):217-26.

5. Mosaad YM. Hematopoietic stem cells: an overview. Transfus Apher Sci. 2014;51(3):68-82.

6. Rettig MP, Schroeder MA, DiPersio JF. Marrow Microenvironment and Biology of Mobilization of Stem Cells. In: Forman SJ, editor. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation: Stem Cell Transplantation2015. p. 50-67.

7. Mohty M, Hubel K, Kroger N, Aljurf M, Apperley J, Basak GW, et al. Autologous haematopoietic stem cell mobilisation in multiple myeloma and lymphoma patients: a position statement from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplant. 2014;49(7):865-72.

8. Elmariah H, Naqvi SMH, Kim J, Nishihori T, Mishra A, Perez L, et al. Impact of infused CD34+ stem cell dosing for allogeneic peripheral blood stem cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide. Bone Marrow Transplant. 2021;56(7):1683-90.

9. Aladag Karakulak E, Demiroglu H, Buyukasik Y, Turgut M, Aksu S, Sayinalp N, et al. CD34+ hematopoietic progenitor cell dose as a predictor of engraftment and survival in multiple myeloma patients undergoing autologous stem cell transplantation. Turk J Med Sci. 2020;50(8):1851-6.

10. Motabi IH, DiPersio JF. Advances in stem cell mobilization. Blood Rev. 2012;26(6):267-78.

11. Scheid C, Draube A, Reiser M, Schulz A, Chemnitz J, Nelles S, et al. Using at least 5x10(6)/kg CD34+ cells for autologous stem cell transplantation significantly reduces febrile complications and use of antibiotics after transplantation. Bone Marrow Transplant. 1999;23(11):1177-81.

12. Uysal A, Erkurt MA, Kuku İ, Kaya E, Berber İ, Sarıcı A, et al. The effect of CD 34+ stem cell dose on both short-term and long-term outcomes of autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. Annals of Medical Research. 2023;30(3):331-6.

13. Vaezi M, Shakouri M, Souri M, Setaredan MA, Mossavi SA, Mohammadi S, et al. The effects of lower CD34 yields after lowe dose G-CSF induction on long-term autologous stem cell transplantation outcome: A single center study. Transfus Apher Sci. 2018;57(2):265-71.

14. Sorigue M, Sancho JM, Morgades M, Moreno M, Grifols JR, Alonso E, et al. Relapse risk after autologous stem cell transplantation in patients with lymphoma based on CD34+ cell dose. Leuk Lymphoma. 2017;58(4):916-22.

15. Pulsipher MA, Chitphakdithai P, Logan BR, Leitman SF, Anderlini P, Klein JP, et al. Donor, recipient, and transplant characteristics as risk factors after unrelated donor PBSC transplantation: beneficial effects of higher CD34+ cell dose. Blood. 2009;114(13):2606-16.

16. Gomez-Almaguer D, Gomez-Pena A, Jaime-Perez JC, Gomez-Guijosa MA, Cantu-Rodriguez O, Gutierrez-Aguirre H, et al. Higher doses of CD34+ progenitors are associated with improved overall survival without increasing GVHD in reduced intensity conditioning allogeneic transplant recipients with clinically advanced disease. J Clin Apher. 2013;28(5):349-55.

17. Gauntner TD, Brunstein CG, Cao Q, Weisdorf D, Warlick ED, Jurdi NE, et al. Association of CD34 Cell Dose with 5-Year Overall Survival after Peripheral Blood Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Adults with Hematologic Malignancies. Transplant Cell Ther. 2022;28(2):88-95.

18. Pedraza A, Salas MQ, Rodriguez-Lobato LG, Charry P, Suarez-Lledo M, Martinez-Cibrian N, et al. Effect of CD34(+) Cell Dose on the Outcomes of Allogeneic Stem Cell Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide. Transplant Cell Ther. 2023;29(3):181 e1- e10.

19. Remberger M, Gronvold B, Ali M, Mattsson J, Egeland T, Lundin KU, et al. The CD34(+) Cell Dose Matters in Hematopoietic Stem Cell Transplantation with Peripheral Blood Stem Cells from Sibling Donors. Clin Hematol Int. 2020;2(2):74-81.

20. Czerw T, Iacobelli S, Malpassuti V, Koster L, Kroger N, Robin M, et al. Impact of donor-derived CD34 + infused cell dose on outcomes of patients undergoing allo-HCT following reduced intensity regimen for myelofibrosis: a study from the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT. Bone Marrow Transplant. 2022;57(2):261-70.

21. Padala SA, Barsouk A, Barsouk A, Rawla P, Vakiti A, Kolhe R, et al. Epidemiology, Staging, and Management of Multiple Myeloma. Med Sci (Basel). 2021;9(1).

22. Cowan AJ, Allen C, Barac A, Basaleem H, Bensenor I, Curado MP, et al. Global Burden of Multiple Myeloma: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. JAMA Oncol. 2018;4(9):1221-7.

23. Alexander DD, Mink PJ, Adami HO, Cole P, Mandel JS, Oken MM, et al. Multiple myeloma: a review of the epidemiologic literature. Int J Cancer. 2007;120 Suppl 12:40-61.

24. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, van Duin M, Sonneveld P, Mateos MV, et al. Multiple myeloma. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17046.

25. Hoffman R, Benz E, Silberstein L, Heslop H, Weitz J, Salama ME, et al. Hematology: Basic Principles and Practice 8th Edition. 8 ed: Elsevier; 2022.

26. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, Katzmann JA, Caporaso NE, Hayes RB, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. Blood. 2009;113(22):5412-7.

27. Weiss BM, Abadie J, Verma P, Howard RS, Kuehl WM. A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. Blood. 2009;113(22):5418-22.

28. Bianchi G, Munshi NC. Pathogenesis beyond the cancer clone(s) in multiple myeloma. Blood. 2015;125(20):3049-58.

29. Neuse CJ, Lomas OC, Schliemann C, Shen YJ, Manier S, Bustoros M, et al. Genome instability in multiple myeloma. Leukemia. 2020;34(11):2887-97.

30. Chretien ML, Corre J, Lauwers-Cances V, Magrangeas F, Cleynen A, Yon E, et al. Understanding the role of hyperdiploidy in myeloma prognosis: which trisomies really matter? Blood. 2015;126(25):2713-9.

31. Boyle EM, Deshpande S, Tytarenko R, Ashby C, Wang Y, Bauer MA, et al. The molecular make up of smoldering myeloma highlights the evolutionary pathways leading to multiple myeloma. Nat Commun. 2021;12(1):293.

32. Barwick BG, Gupta VA, Vertino PM, Boise LH. Cell of Origin and Genetic Alterations in the Pathogenesis of Multiple Myeloma. Front Immunol. 2019;10:1121.

33. Walker BA, Mavrommatis K, Wardell CP, Ashby TC, Bauer M, Davies FE, et al. Identification of novel mutational drivers reveals oncogene dependencies in multiple myeloma. Blood. 2018;132(6):587-97.

34. Maura F, Petljak M, Lionetti M, Cifola I, Liang W, Pinatel E, et al. Biological and prognostic impact of APOBEC-induced mutations in the spectrum of plasma cell dyscrasias and multiple myeloma cell lines. Leukemia. 2018;32(4):1044-8.

35. Misund K, Keane N, Stein CK, Asmann YW, Day G, Welsh S, et al. MYC dysregulation in the progression of multiple myeloma. Leukemia. 2020;34(1):322-6.

36. Roccaro AM, Sacco A, Maiso P, Azab AK, Tai YT, Reagan M, et al. BM mesenchymal stromal cell-derived exosomes facilitate multiple myeloma progression. J Clin Invest. 2013;123(4):1542-55.

37. Reagan MR, Ghobrial IM. Multiple myeloma mesenchymal stem cells: characterization, origin, and tumor-promoting effects. Clin Cancer Res. 2012;18(2):342-9.

38. Roodman GD. Role of the bone marrow microenvironment in multiple myeloma. J Bone Miner Res. 2002;17(11):1921-5.

39. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-49.

40. Becker N. Epidemiology of multiple myeloma. Recent Results Cancer Res. 2011;183:25-35.

41. SEER*Explorer [updated 2022. Available from: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html.

42. Baker A, Braggio E, Jacobus S, Jung S, Larson D, Therneau T, et al. Uncovering the biology of multiple myeloma among African Americans: a comprehensive genomics approach. Blood. 2013;121(16):3147-52.

43. Grosbois B, Jego P, Attal M, Payen C, Rapp MJ, Fuzibet JG, et al. Familial multiple myeloma: report of fifteen families. Br J Haematol. 1999;105(3):768-70.

44. Lynch HT, Sanger WG, Pirruccello S, Quinn-Laquer B, Weisenburger DD. Familial multiple myeloma: a family study and review of the literature. J Natl Cancer Inst. 2001;93(19):1479-83.

45. Sud A, Chattopadhyay S, Thomsen H, Sundquist K, Sundquist J, Houlston RS, et al. Analysis of 153 115 patients with hematological malignancies refines the spectrum of familial risk. Blood. 2019;134(12):960-9.

46. Bertrand KA, Teras LR, Deubler EL, Chao CR, Rosner BA, Wang K, et al. Anthropometric traits and risk of multiple myeloma: a pooled prospective analysis. Br J Cancer. 2022;127(7):1296-303.

47. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K, et al. Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group. N Engl J Med. 2016;375(8):794-8.

48. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. Mayo Clin Proc. 2003;78(1):21-33.

49. Callander NS, Baljevic M, Adekola K, Anderson LD, Campagnaro E, Castillo JJ, et al. NCCN Guidelines(R) Insights: Multiple Myeloma, Version 3.2022. J Natl Compr Canc Netw. 2022;20(1):8-19.

50. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol. 2022;97(8):1086-107.

51. Gau YC, Yeh TJ, Hsu CM, Hsiao SY, Hsiao HH. Pathogenesis and Treatment of Myeloma-Related Bone Disease. Int J Mol Sci. 2022;23(6).

52. Roodman GD. Treatment strategies for bone disease. Bone Marrow Transplant. 2007;40(12):1139-46.

53. Ludwig H, Pohl G, Osterborg A. Anemia in multiple myeloma. Clin Adv Hematol Oncol. 2004;2(4):233-41.

54. Baz R, Alemany C, Green R, Hussein MA. Prevalence of vitamin B12 deficiency in patients with plasma cell dyscrasias: a retrospective review. Cancer. 2004;101(4):790-5.

55. Naithani R, Dayal N. Autoimmune Hemolytic Anemia as Presenting Manifestation of Multiple Myeloma. Indian J Hematol Blood Transfus. 2020;36(3):578-9.

56. Rysava R. Renal failure in multiple myeloma and its treatment. Vnitr Lek. 2020;66(7):425-31.

57. Hutchison CA, Batuman V, Behrens J, Bridoux F, Sirac C, Dispenzieri A, et al. The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma. Nat Rev Nephrol. 2011;8(1):43-51.

58. Heher EC, Rennke HG, Laubach JP, Richardson PG. Kidney disease and multiple myeloma. Clin J Am Soc Nephrol. 2013;8(11):2007-17.

59. Smolens P, Barnes JL, Kreisberg R. Hypercalcemia can potentiate the nephrotoxicity of Bence Jones proteins. J Lab Clin Med. 1987;110(4):460-5.

60. Benabe JE, Martinez-Maldonado M. Hypercalcemic nephropathy. Arch Intern Med. 1978;138(5):777-9.

61. Dispenzieri A, Kyle RA. Neurological aspects of multiple myeloma and related disorders. Best Pract Res Clin Haematol. 2005;18(4):673-88.

62. Richardson PG, Delforge M, Beksac M, Wen P, Jongen JL, Sezer O, et al. Management of treatment-emergent peripheral neuropathy in multiple myeloma. Leukemia. 2012;26(4):595-608.

63. Angelova EA, Li S, Wang W, Bueso-Ramos C, Tang G, Medeiros LJ, et al. IgM plasma cell myeloma in the era of novel therapy: a clinicopathological study of 17 cases. Hum Pathol. 2019;84:321-34.

64. Weaver A, Rubinstein S, Cornell RF. Hyperviscosity Syndrome in Paraprotein Secreting Conditions Including Waldenstrom Macroglobulinemia. Front Oncol. 2020;10:815.

65. Blimark C, Holmberg E, Mellqvist UH, Landgren O, Bjorkholm M, Hultcrantz M, et al. Multiple myeloma and infections: a population-based study on 9253 multiple myeloma patients. Haematologica. 2015;100(1):107-13.

66. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol. 2014;15(12):e538-48.

67. Multiple Myelom Tanı ve Tedavi Kılavuzu [Internet]. 2020.

68. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, Rajkumar SV, Epstein J, Kahanic SP, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2017;389(10068):519-27.

69. Paquin AR, Kumar SK, Buadi FK, Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Overall survival of transplant eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma: comparative effectiveness analysis of modern induction regimens on outcome. Blood Cancer J. 2018;8(12):125.

70. Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. Cancer. 1975;36(3):842-54.

71. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Blade J, et al. International staging system for multiple myeloma. J Clin Oncol. 2005;23(15):3412-20.

72. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. J Clin Oncol. 2015;33(26):2863-9.

73. Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, Gertz MA, Buadi FK, Pandey S, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. Leukemia. 2014;28(5):1122-8.

74. Munshi PN, Vesole D, Jurczyszyn A, Zaucha JM, St Martin A, Davila O, et al. Age no bar: A CIBMTR analysis of elderly patients undergoing autologous hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma. Cancer. 2020;126(23):5077-87.

75. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2016;375(14):1319-31.

76. Voorhees PM, Kaufman JL, Laubach J, Sborov DW, Reeves B, Rodriguez C, et al. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial. Blood. 2020;136(8):936-45.

77. Goldschmidt H, Lokhorst HM, Mai EK, van der Holt B, Blau IW, Zweegman S, et al. Bortezomib before and after high-dose therapy in myeloma: long-term results from the phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. Leukemia. 2018;32(2):383-90.

78. Barlogie B, Anaissie E, van Rhee F, Haessler J, Hollmig K, Pineda-Roman M, et al. Incorporating bortezomib into upfront treatment for multiple myeloma: early results of total therapy 3. Br J Haematol. 2007;138(2):176-85.

79. Kapoor P, Rajkumar SV. MAIA under the microscope - bringing trial design into focus. Nat Rev Clin Oncol. 2019;16(6):339-40.

80. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, Richardson PG, Hulin C, Tosi P, et al. Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. J Clin Oncol. 2017;35(29):3279-89.

81. Nooka AK, Kaufman JL, Muppidi S, Langston A, Heffner LT, Gleason C, et al. Consolidation and maintenance therapy with lenalidomide, bortezomib and dexamethasone (RVD) in high-risk myeloma patients. Leukemia. 2014;28(3):690-3.

82. Moreau P, Kumar SK, San Miguel J, Davies F, Zamagni E, Bahlis N, et al. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group. Lancet Oncol. 2021;22(3):e105-e18.

83. Kumar SK, Therneau TM, Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Rajkumar SV, et al. Clinical course of patients with relapsed multiple myeloma. Mayo Clin Proc. 2004;79(7):867-74.

84. Richardson PG, Jacobus SJ, Weller EA, Hassoun H, Lonial S, Raje NS, et al. Triplet Therapy, Transplantation, and Maintenance until Progression in Myeloma. N Engl J Med. 2022;387(2):132-47.

85. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, Leleu X, Caillot D, Escoffre M, et al. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. N Engl J Med. 2017;376(14):1311-20.

86. Gay F, Musto P, Rota-Scalabrini D, Bertamini L, Belotti A, Galli M, et al. Carfilzomib with cyclophosphamide and dexamethasone or lenalidomide and dexamethasone plus autologous transplantation or carfilzomib plus lenalidomide and dexamethasone, followed by maintenance with carfilzomib plus lenalidomide or lenalidomide alone for patients with newly diagnosed multiple myeloma (FORTE): a randomised, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2021;22(12):1705-20.

87. Attal M, Harousseau JL, Facon T, Guilhot F, Doyen C, Fuzibet JG, et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. N Engl J Med. 2003;349(26):2495-502.

88. Cavo M, Tosi P, Zamagni E, Cellini C, Tacchetti P, Patriarca F, et al. Prospective, randomized study of single compared with double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 clinical study. J Clin Oncol. 2007;25(17):2434-41.

89. Mai EK, Benner A, Bertsch U, Brossart P, Hanel A, Kunzmann V, et al. Single versus tandem high-dose melphalan followed by autologous blood stem cell transplantation in multiple myeloma: long-term results from the phase III GMMG-HD2 trial. Br J Haematol. 2016;173(5):731-41.

90. Cook G, Williams C, Brown JM, Cairns DA, Cavenagh J, Snowden JA, et al. High-dose chemotherapy plus autologous stem-cell transplantation as consolidation

therapy in patients with relapsed multiple myeloma after previous autologous stem-cell transplantation (NCRI Myeloma X Relapse [Intensive trial]): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014;15(8):874-85.

91. Goldschmidt H, Baertsch MA, Schlenzka J, Becker N, Habermehl C, Hielscher T, et al. Salvage autologous transplant and lenalidomide maintenance vs. lenalidomide/dexamethasone for relapsed multiple myeloma: the randomized GMMG phase III trial ReLApsE. Leukemia. 2021;35(4):1134-44.

92. Stewart AK. Reduced-intensity allogeneic transplantation for myeloma: reality bites. Blood. 2009;113(14):3135-6.

93. Mugnaini EN, Ghosh N. Lymphoma. Prim Care. 2016;43(4):661-75.

94. Agostinelli C, Pileri S. Pathobiology of hodgkin lymphoma. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2014;6(1):e2014040.

95. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBO, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia. 2022;36(7):1720-48.

96. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood. 2016;127(20):2375-90.

97. Zelenetz AD, Gordon LI, Chang JE, Christian B, Abramson JS, Advani RH, et al. NCCN Guidelines(R) Insights: B-Cell Lymphomas, Version 5.2021. J Natl Compr Canc Netw. 2021;19(11):1218-30.

98. Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ, Ambinder RF, Armand P, Bello CM, et al. NCCN Guidelines(R) Insights: Hodgkin Lymphoma, Version 2.2022. J Natl Compr Canc Netw. 2022;20(4):322-34.

99. Horwitz SM, Ansell S, Ai WZ, Barnes J, Barta SK, Brammer J, et al. T-Cell Lymphomas, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2022;20(3):285-308.

100. Hartmann S, Schuhmacher B, Rausch T, Fuller L, Doring C, Weniger M, et al. Highly recurrent mutations of SGK1, DUSP2 and JUNB in nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. Leukemia. 2016;30(4):844-53.

101. Matsuki E, Younes A. Lymphomagenesis in Hodgkin lymphoma. Semin Cancer Biol. 2015;34:14-21.

102. Mathas S, Hartmann S, Kuppers R. Hodgkin lymphoma: Pathology and biology. Semin Hematol. 2016;53(3):139-47.

103. Martin-Subero JI, Gesk S, Harder L, Sonoki T, Tucker PW, Schlegelberger B, et al. Recurrent involvement of the REL and BCL11A loci in classical Hodgkin lymphoma. Blood. 2002;99(4):1474-7.

104. Schmitz R, Stanelle J, Hansmann ML, Kuppers R. Pathogenesis of classical and lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. Annu Rev Pathol. 2009;4:151-74.

105. Green MR, Monti S, Rodig SJ, Juszczynski P, Currie T, O'Donnell E, et al. Integrative analysis reveals selective 9p24.1 amplification, increased PD-1 ligand expression, and further induction via JAK2 in nodular sclerosing Hodgkin lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma. Blood. 2010;116(17):3268-77.

106. Liso A, Capello D, Marafioti T, Tiacci E, Cerri M, Distler V, et al. Aberrant somatic hypermutation in tumor cells of nodular-lymphocyte-predominant and classic Hodgkin lymphoma. Blood. 2006;108(3):1013-20.

107. Kuppers R, Schwering I, Brauninger A, Rajewsky K, Hansmann ML. Biology of Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol. 2002;13 Suppl 1:11-8.

108. Matasar MJ, Zelenetz AD. Overview of lymphoma diagnosis and management. Radiol Clin North Am. 2008;46(2):175-98, vii.

109. Maggioncalda A, Malik N, Shenoy P, Smith M, Sinha R, Flowers CR. Clinical, molecular, and environmental risk factors for hodgkin lymphoma. Adv Hematol. 2011;2011:736261.

110. Hjalgrim H, Askling J, Rostgaard K, Hamilton-Dutoit S, Frisch M, Zhang JS, et al. Characteristics of Hodgkin's lymphoma after infectious mononucleosis. N Engl J Med. 2003;349(14):1324-32.

111. Landgren O, Engels EA, Pfeiffer RM, Gridley G, Mellemkjaer L, Olsen JH, et al. Autoimmunity and susceptibility to Hodgkin lymphoma: a population-based case-control study in Scandinavia. J Natl Cancer Inst. 2006;98(18):1321-30.

112. Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, Novak RM, Moorman AC, Tong TC, et al. Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003. Ann Intern Med. 2008;148(10):728-36.

113. Benharroch D, Levy A, Gopas J, Sacks M. Lymphocyte-depleted classic Hodgkin lymphoma-a neglected entity? Virchows Arch. 2008;453(6):611-6.

114. Goldin LR, Pfeiffer RM, Gridley G, Gail MH, Li X, Mellemkjaer L, et al. Familial aggregation of Hodgkin lymphoma and related tumors. Cancer. 2004;100(9):1902-8.

115. Mauch PM, Kalish LA, Kadin M, Coleman CN, Osteen R, Hellman S. Patterns of presentation of Hodgkin disease. Implications for etiology and pathogenesis. Cancer. 1993;71(6):2062-71.

116. Ansell SM. Hodgkin Lymphoma: Diagnosis and Treatment. Mayo Clin Proc. 2015;90(11):1574-83.

117. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol. 2014;32(27):3059-68.

118. Diefenbach CS, Li H, Hong F, Gordon LI, Fisher RI, Bartlett NL, et al. Evaluation of the International Prognostic Score (IPS-7) and a Simpler Prognostic Score (IPS-3) for advanced Hodgkin lymphoma in the modern era. Br J Haematol. 2015;171(4):530-8.

119. Moccia AA, Donaldson J, Chhanabhai M, Hoskins PJ, Klasa RJ, Savage KJ, et al. International Prognostic Score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: altered utility in the modern era. J Clin Oncol. 2012;30(27):3383-8.

120. Trotman J, Barrington SF. The role of PET in first-line treatment of Hodgkin lymphoma. Lancet Haematol. 2021;8(1):e67-e79.

121. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol. 2018;93(5):704-15.

122. Eichenauer DA, Aleman BMP, Andre M, Federico M, Hutchings M, Illidge T, et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018;29(Suppl 4):iv19-iv29.

123. Casasnovas RO, Bouabdallah R, Brice P, Lazarovici J, Ghesquieres H, Stamatoullas A, et al. PET-adapted treatment for newly diagnosed advanced Hodgkin lymphoma (AHL2011): a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. Lancet Oncol. 2019;20(2):202-15.

124. Follows GA, Barrington SF, Bhuller KS, Culligan DJ, Cutter DJ, Gallop-Evans E, et al. Guideline for the first-line management of Classical Hodgkin Lymphoma - A British Society for Haematology guideline. Br J Haematol. 2022;197(5):558-72.

125. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, Fossa A, Berkahn L, Carella A, et al. Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med. 2016;374(25):2419-29.

126. Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, Ansell SM, Kim WS, Gallamini A, et al. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med. 2018;378(4):331-44.

127. Advani RH, Hoppe RT. How I treat nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. Blood. 2013;122(26):4182-8.

128. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, Sieber M, Carella AM, Haenel M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. Lancet. 2002;359(9323):2065-71.

129. Josting A, Rueffer U, Franklin J, Sieber M, Diehl V, Engert A. Prognostic factors and treatment outcome in primary progressive Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. Blood. 2000;96(4):1280-6.

130. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, Agura E, Holowiecki J, Abidi MH, et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2015;385(9980):1853-62.

131. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, Quintanilla-Martinez L, Swerdlow SH, Anderson KC, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. Blood. 2022;140(11):1229-53.

132. Normal and Malignant B-Cell. Aribi M, editor: IntechOpen; 2020.

133. Overview of the pathobiology of the non-Hodgkin lymphomas 2023 [Available from: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-pathobiology-of-the-non-hodgkin-lymphomas?search=lymphomagenez&source=search_result&selectedTitle=2~12&usage_type=default&display_rank=2#topicGraphics.

134. Porrata LF, Litzow MR, Markovic SN. Immune reconstitution after autologous hematopoietic stem cell transplantation. Mayo Clin Proc. 2001;76(4):407-12.

135. Jaffe E, Harris NL, Stein H. Introduction and overview of the classification of the lymphoid neoplasms. Introduction and overview of the classification of the lymphoid neoplasms WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. 2008.

136. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık İstatistikleri Yıllığı

137. Thandra KC, Barsouk A, Saginala K, Padala SA, Barsouk A, Rawla P. Epidemiology of Non-Hodgkin's Lymphoma. Med Sci (Basel). 2021;9(1).

138. Luo J, Graver A, Bahl K, Stepniak L, Moore K, King J, et al. Etiology of non-Hodgkin lymphoma: A review from epidemiologic studies. Journal of the National Cancer Center. 2022;2(4):226-34.

139. Chang ET, Smedby KE, Hjalgrim H, Porwit-MacDonald A, Roos G, Glimelius B, et al. Family history of hematopoietic malignancy and risk of lymphoma. J Natl Cancer Inst. 2005;97(19):1466-74.

140. Graus F, Arino H, Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes in Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. Blood. 2014;123(21):3230-8.

141. Diehl V, Sextro M, Franklin J, Hansmann ML, Harris N, Jaffe E, et al. Clinical presentation, course, and prognostic factors in lymphocyte-predominant Hodgkin's disease and lymphocyte-rich classical Hodgkin's disease: report from the European Task Force on Lymphoma Project on Lymphocyte-Predominant Hodgkin's Disease. J Clin Oncol. 1999;17(3):776-83.

142. Liu Y, Barta SK. Diffuse large B-cell lymphoma: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. Am J Hematol. 2019;94(5):604-16.

143. Green MR. Chromatin modifying gene mutations in follicular lymphoma. Blood. 2018;131(6):595-604.

144. Thieblemont C, Felman P, Callet-Bauchu E, Traverse-Glehen A, Salles G, Berger F, et al. Splenic marginal-zone lymphoma: a distinct clinical and pathological entity. Lancet Oncol. 2003;4(2):95-103.

145. Sander B, Quintanilla-Martinez L, Ott G, Xerri L, Kuzu I, Chan JK, et al. Mantle cell lymphoma--a spectrum from indolent to aggressive disease. Virchows Arch. 2016;468(3):245-57.

146. Parrilla Castellar ER, Jaffe ES, Said JW, Swerdlow SH, Ketterling RP, Knudson RA, et al. ALK-negative anaplastic large cell lymphoma is a genetically heterogeneous disease with widely disparate clinical outcomes. Blood. 2014;124(9):1473-80.

147. Wang C, McKeithan TW, Gong Q, Zhang W, Bouska A, Rosenwald A, et al. IDH2R172 mutations define a unique subgroup of patients with angioimmunoblastic T-cell lymphoma. Blood. 2015;126(15):1741-52.

148. Rohatiner A, d'Amore F, Coiffier B, Crowther D, Gospodarowicz M, Isaacson P, et al. Report on a workshop convened to discuss the pathological and staging classifications of gastrointestinal tract lymphoma. Ann Oncol. 1994;5(5):397-400.

149. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors P. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 1993;329(14):987-94.

150. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. Blood. 2004;104(5):1258-65.

151. Hoster E, Dreyling M, Klapper W, Gisselbrecht C, van Hoof A, Kluin-Nelemans HC, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. Blood. 2008;111(2):558-65.

152. Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E, Glass B, Schmitz N, Pfreundschuh M, et al. Standard International prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. J Clin Oncol. 2010;28(14):2373-80.

153. Schmitz N, Zeynalova S, Nickelsen M, Kansara R, Villa D, Sehn LH, et al. CNS International Prognostic Index: A Risk Model for CNS Relapse in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-CHOP. J Clin Oncol. 2016;34(26):3150-6.

154. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015;26 Suppl 5:v116-25.

155. Johnson NA, Slack GW, Savage KJ, Connors JM, Ben-Neriah S, Rogic S, et al. Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. J Clin Oncol. 2012;30(28):3452-9.

156. Gutierrez-Garcia G, Cardesa-Salzmann T, Climent F, Gonzalez-Barca E, Mercadal S, Mate JL, et al. Gene-expression profiling and not immunophenotypic algorithms predicts prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. Blood. 2011;117(18):4836-43.

157. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, Lepeu G, Plantier I, Castaigne S, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. Blood. 2010;116(12):2040-5.

158. Persky DO, Unger JM, Spier CM, Stea B, LeBlanc M, McCarty MJ, et al. Phase II study of rituximab plus three cycles of CHOP and involved-field radiotherapy for patients with limited-stage aggressive B-cell lymphoma: Southwest Oncology Group study 0014. J Clin Oncol. 2008;26(14):2258-63.

159. Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, Adelstein DJ, Spier CM, Grogan TM, et al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 1998;339(1):21-6.

160. Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, Salles G, Ladetto M, Tonino SH, et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021;32(3):298-308.

161. Brice P, Bastion Y, Lepage E, Brousse N, Haioun C, Moreau P, et al. Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol. 1997;15(3):1110-7.

162. Flinn IW, van der Jagt R, Kahl B, Wood P, Hawkins T, MacDonald D, et al. First-Line Treatment of Patients With Indolent Non-Hodgkin Lymphoma or Mantle-Cell Lymphoma With Bendamustine Plus Rituximab Versus R-CHOP or R-CVP: Results of the BRIGHT 5-Year Follow-Up Study. J Clin Oncol. 2019;37(12):984-91.

163. Bachy E, Seymour JF, Feugier P, Offner F, Lopez-Guillermo A, Belada D, et al. Sustained Progression-Free Survival Benefit of Rituximab Maintenance in Patients With Follicular Lymphoma: Long-Term Results of the PRIMA Study. J Clin Oncol. 2019;37(31):2815-24.

164. Morschhauser F, Tilly H, Chaidos A, McKay P, Phillips T, Assouline S, et al. Tazemetostat for patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2020;21(11):1433-42.

165. Dreyling M, Morschhauser F, Bouabdallah K, Bron D, Cunningham D, Assouline SE, et al. Phase II study of copanlisib, a PI3K inhibitor, in relapsed or refractory, indolent or aggressive lymphoma. Ann Oncol. 2017;28(9):2169-78.

166. Le Gouill S, De Guibert S, Planche L, Brice P, Dupuis J, Cartron G, et al. Impact of the use of autologous stem cell transplantation at first relapse both in naive and previously rituximab exposed follicular lymphoma patients treated in the GELA/GOELAMS FL2000 study. Haematologica. 2011;96(8):1128-35.

167. Linton K, Dreyling M. EHA Endorsement of ESMO Clinical Practice Guidelines for Newly Diagnosed and Relapsed Mantle Cell Lymphoma. Hemasphere. 2020;4(5):e464.

168. Schulz H, Bohlius JF, Trelle S, Skoetz N, Reiser M, Kober T, et al. Immunochemotherapy with rituximab and overall survival in patients with indolent or mantle cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2007;99(9):706-14.

169. Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, Walewski J, Trneny M, Geisler CH, et al. Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. N Engl J Med. 2012;367(6):520-31.

170. Dreyling M, Lenz G, Hoster E, Van Hoof A, Gisselbrecht C, Schmits R, et al. Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression-free survival in mantle-cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the European MCL Network. Blood. 2005;105(7):2677-84.

171. Hermine O, Hoster E, Walewski J, Bosly A, Stilgenbauer S, Thieblemont C, et al. Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stem-cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL Younger): a randomised, open-label, phase 3 trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. Lancet. 2016;388(10044):565-75.

172. Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, Moreau A, Bouabdallah K, Dartigeas C, et al. Rituximab after Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2017;377(13):1250-60.

173. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, Gisbert JP, Liou JM, Schulz C, et al. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. Gut. 2022.

174. Hermine O, Lefrere F, Bronowicki JP, Mariette X, Jondeau K, Eclache-Saudreau V, et al. Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection. N Engl J Med. 2002;347(2):89-94.

175. Zucca E, Arcaini L, Buske C, Johnson PW, Ponzoni M, Raderer M, et al. Marginal zone lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2020;31(1):17-29.

176. d'Amore F, Gaulard P, Trumper L, Corradini P, Kim WS, Specht L, et al. Peripheral T-cell lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015;26 Suppl 5:v108-15.

177. Ören H. Kök Hücreler. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2019;33(3):271-80.

178. Dahéron L, Scadden DT. Generation of Definitive Engraftable Hematopoietic Stem Cells from Human Pluripotent Stem Cells. In: Forman SJ, editor. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation: Stem Cell Transplantation, I, Fifth Edition16 October 2015. p. 16-26.

179. Morrison SJ, Kimble J. Asymmetric and symmetric stem-cell divisions in development and cancer. Nature. 2006;441(7097):1068-74.

180. Wu G, Scholer HR. Lineage Segregation in the Totipotent Embryo. Curr Top Dev Biol. 2016;117:301-17.

181. Chen T, Wang F, Wu M, Wang ZZ. Development of hematopoietic stem and progenitor cells from human pluripotent stem cells. J Cell Biochem. 2015;116(7):1179-89.

182. Haylock DN, Nilsson SK. Stem cell regulation by the hematopoietic stem cell niche. Cell Cycle. 2005;4(10):1353-5.

183. Seita J, Weissman IL. Hematopoietic stem cell: self-renewal versus differentiation. Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med. 2010;2(6):640-53.

184. Ehninger A, Trumpp A. The bone marrow stem cell niche grows up: mesenchymal stem cells and macrophages move in. J Exp Med. 2011;208(3):421-8.

185. Arai F, Hirao A, Ohmura M, Sato H, Matsuoka S, Takubo K, et al. Tie2/angiopoietin-1 signaling regulates hematopoietic stem cell quiescence in the bone marrow niche. Cell. 2004;118(2):149-61.

186. Yoshihara H, Arai F, Hosokawa K, Hagiwara T, Takubo K, Nakamura Y, et al. Thrombopoietin/MPL signaling regulates hematopoietic stem cell quiescence and interaction with the osteoblastic niche. Cell Stem Cell. 2007;1(6):685-97.

187. Li Z, Li L. Understanding hematopoietic stem-cell microenvironments. Trends Biochem Sci. 2006;31(10):589-95.

188. Kollet O, Dar A, Shivtiel S, Kalinkovich A, Lapid K, Sztainberg Y, et al. Osteoclasts degrade endosteal components and promote mobilization of hematopoietic progenitor cells. Nat Med. 2006;12(6):657-64.

189. Kopp HG, Avecilla ST, Hooper AT, Rafii S. The bone marrow vascular niche: home of HSC differentiation and mobilization. Physiology (Bethesda). 2005;20:349-56.

190. Chen SH, Wang TF, Yang KL. Hematopoietic stem cell donation. Int J Hematol. 2013;97(4):446-55.

191. Pruszczyk K, Skwierawska K, Krol M, Moskowicz A, Jablonski D, Torosian T, et al. Bone marrow harvest from unrelated donors-up-to-date methodology. Eur J Haematol. 2017;99(4):357-65.

192. Korbling M, Anderlini P. Peripheral blood stem cell versus bone marrow allotransplantation: does the source of hematopoietic stem cells matter? Blood. 2001;98(10):2900-8.

193. Gluckman E, Rocha V. Donor selection for unrelated cord blood transplants. Curr Opin Immunol. 2006;18(5):565-70.

194. Henig I, Zuckerman T. Hematopoietic stem cell transplantation-50 years of evolution and future perspectives. Rambam Maimonides Med J. 2014;5(4):e0028.

195. Thomas ED, Lochte HL, Jr., Cannon JH, Sahler OD, Ferrebee JW. Supralethal whole body irradiation and isologous marrow transplantation in man. J Clin Invest. 1959;38(10 Pt 1-2):1709-16.

196. Granot N, Storb R. History of hematopoietic cell transplantation: challenges and progress. Haematologica. 2020;105(12):2716-29.

197. Ezzone SA. History of hematopoietic stem cell transplantation. Semin Oncol Nurs. 2009;25(2):95-9.

198. Tanyeli A, Aykut G, Demirel AO, Akcaoğlu T. Hematopoietic Stem Cell Transplantation and its History Arşiv Kaynak Tarama Dergisi 2014;23:1-7.

199. Thakar MS, Broglie L, Logan B, Artz A, Bunin N, Burroughs LM, et al. The Hematopoietic Cell Transplant Comorbidity Index predicts survival after allogeneic transplant for nonmalignant diseases. Blood. 2019;133(7):754-62.

200. Sorror ML, Logan BR, Zhu X, Rizzo JD, Cooke KR, McCarthy PL, et al. Prospective Validation of the Predictive Power of the Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research Study. Biol Blood Marrow Transplant. 2015;21(8):1479-87.

201. Sorror ML, Storb RF, Sandmaier BM, Maziarz RT, Pulsipher MA, Maris MB, et al. Comorbidity-age index: a clinical measure of biologic age before allogeneic hematopoietic cell transplantation. J Clin Oncol. 2014;32(29):3249-56.

202. Saad A, Mahindra A, Zhang MJ, Zhong X, Costa LJ, Dispenzieri A, et al. Hematopoietic cell transplant comorbidity index is predictive of survival after autologous hematopoietic cell transplantation in multiple myeloma. Biol Blood Marrow Transplant. 2014;20(3):402-8 e1.

203. Berro M, Arbelbide JA, Rivas MM, Basquiera AL, Ferini G, Vitriu A, et al. Hematopoietic Cell Transplantation-Specific Comorbidity Index Predicts Morbidity and Mortality in Autologous Stem Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2017;23(10):1646-50.

204. Narayanasami U, Kanteti R, Morelli J, Klekar A, Al-Olama A, Keating C, et al. Randomized trial of filgrastim versus chemotherapy and filgrastim mobilization of hematopoietic progenitor cells for rescue in autologous transplantation. Blood. 2001;98(7):2059-64.

205. To LB, Levesque JP, Herbert KE. How I treat patients who mobilize hematopoietic stem cells poorly. Blood. 2011;118(17):4530-40.

206. Sung AD, Grima DT, Bernard LM, Brown S, Carrum G, Holmberg L, et al. Outcomes and costs of autologous stem cell mobilization with chemotherapy plus G-CSF vs G-CSF alone. Bone Marrow Transplant. 2013;48(11):1444-9.

207. Mohty M, Azar N, Chabannon C, Le Gouill S, Karlin L, Farina L, et al. Plerixafor in poor mobilizers with non-Hodgkin's lymphoma: a multi-center time-motion analysis. Bone Marrow Transplant. 2018;53(3):246-54.

208. Giralt S, Costa L, Schriber J, Dipersio J, Maziarz R, McCarty J, et al. Optimizing autologous stem cell mobilization strategies to improve patient outcomes: consensus guidelines and recommendations. Biol Blood Marrow Transplant. 2014;20(3):295-308.

209. Demiroglu H, Ciftciler R, Buyukasik Y, Goker H. Prediction of Stem Cell Mobilization Failure in Patients with Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma. Turk J Haematol. 2021;38(3):204-10.

210. Ozkurt ZN, Yegin ZA, Suyani E, Aki SZ, Acar K, Yagci M, et al. Factors affecting stem cell mobilization for autologous hematopoietic stem cell transplantation. J Clin Apher. 2010;25(5):280-6.

211. Hyder MA, Goebel WS, Ervin KD, Schwartz JE, Robertson MJ, Thakrar TC, et al. Low CD34(+) Cell Doses Are Associated with Increased Cost and Worse Outcome after Tandem Autologous Stem Cell Transplantation in Patients with Relapsed or Refractory Germ Cell Tumors. Biol Blood Marrow Transplant. 2018;24(7):1497-504.

212. Stiff PJ, Micallef I, Nademanee AP, Stadtmauer EA, Maziarz RT, Bolwell BJ, et al. Transplanted CD34(+) cell dose is associated with long-term platelet count recovery following autologous peripheral blood stem cell transplant in patients with non-Hodgkin lymphoma or multiple myeloma. Biol Blood Marrow Transplant. 2011;17(8):1146-53.

213. Maffini E, Labopin M, Blaise D, Ciceri F, Gulbas Z, Deconinck E, et al. CD34+ cell dose effects on clinical outcomes after T-cell replete haploidentical allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia using peripheral blood stem cells. A study from the acute leukemia working Party of the European Society for blood and marrow transplantation (EBMT). Am J Hematol. 2020;95(8):892-9.

214. Remberger M, Torlen J, Ringden O, Engstrom M, Watz E, Uhlin M, et al. Effect of Total Nucleated and CD34(+) Cell Dose on Outcome after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2015;21(5):889-93.

215. Kupeli S, Inan G, Ozkan A, Sezgin G, Bayram I, Tanyeli A. Total nucleated cell dose in graft is a better prognostic factor for survival in pediatric patients transplanted with bone marrow compared to CD34+, CD3+, or total mononuclear cell count. J Clin Apher. 2022;37(1):19-24.

216. Martin PS, Li S, Nikiforow S, Alyea EP, 3rd, Antin JH, Armand P, et al. Infused total nucleated cell dose is a better predictor of transplant outcomes than CD34+ cell number in reduced-intensity mobilized peripheral blood allogeneic hematopoietic cell transplantation. Haematologica. 2016;101(4):499-505.

217. Reddy RL. Mobilization and collection of peripheral blood progenitor cells for transplantation. Transfus Apher Sci. 2005;32(1):63-72.

218. Rowley SD. Cryopreservation of Hematopoietic Cells. In: Forman SJ, editor. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation: Stem Cell Transplantation: 2016 John Wiley & Sons, Ltd.; 2015. p. 469-81.

219. Hornberger K, Yu G, McKenna D, Hubel A. Cryopreservation of Hematopoietic Stem Cells: Emerging Assays, Cryoprotectant Agents, and Technology to Improve Outcomes. Transfus Med Hemother. 2019;46(3):188-96.

220. Berz D, McCormack EM, Winer ES, Colvin GA, Quesenberry PJ. Cryopreservation of hematopoietic stem cells. Am J Hematol. 2007;82(6):463-72.

221. Al Hamed R, Bazarbachi AH, Malard F, Harousseau JL, Mohty M. Current status of autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. Blood Cancer J. 2019;9(4):44.

222. Moreau P, Facon T, Attal M, Hulin C, Michallet M, Maloisel F, et al. Comparison of 200 mg/m(2) melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m(2) melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergroupe Francophone du Myelome 9502 randomized trial. Blood. 2002;99(3):731-5.

223. Palumbo A, Bringhen S, Bruno B, Falcone AP, Liberati AM, Grasso M, et al. Melphalan 200 mg/m(2) versus melphalan 100 mg/m(2) in newly diagnosed myeloma patients: a prospective, multicenter phase 3 study. Blood. 2010;115(10):1873-9.

224. Al Saleh AS, Sidiqi MH, Lee J, Dispenzieri A, Muchtar E, Buadi FK, et al. Differences in engraftment with day-1 compared with day-2 melphalan prior to stem cell infusion in myeloma patients receiving autologous stem cell transplant. Bone Marrow Transplant. 2020;55(11):2132-7.

225. Watson AN, Shah SA, Shalhoub SD, Piedra KM, Komanduri KV, Kwon D, et al. Melphalan on day -1 versus day -2 in patients with plasma cell disorders undergoing autologous stem cell transplant. J Oncol Pharm Pract. 2022:10781552221125871.

226. Lahuerta JJ, Mateos MV, Martinez-Lopez J, Grande C, de la Rubia J, Rosinol L, et al. Busulfan 12 mg/kg plus melphalan 140 mg/m2 versus melphalan 200 mg/m2 as conditioning regimens for autologous transplantation in newly diagnosed multiple myeloma patients included in the PETHEMA/GEM2000 study. Haematologica. 2010;95(11):1913-20.

227. Roussel M, Lauwers-Cances V, Macro M, Leleu X, Royer B, Hulin C, et al. Bortezomib and high-dose melphalan conditioning regimen in frontline multiple myeloma: an IFM randomized phase 3 study. Blood. 2022;139(18):2747-57.

228. Aypar E, Izzettin FV, Aki SZ, Sancar M, Yegin ZA, Turkoz-Sucak G. Comparison of conditioning regimen toxicities among autologous stem cell transplantation eligible multiple myeloma patients: High-dose melphalan versus high-dose melphalan and bortezomib. J Oncol Pharm Pract. 2018;24(4):281-9.

229. Chen YB, Lane AA, Logan B, Zhu X, Akpek G, Aljurf M, et al. Impact of conditioning regimen on outcomes for patients with lymphoma undergoing high-dose therapy with autologous hematopoietic cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2015;21(6):1046-53.

230. William BM, Loberiza FR, Jr., Whalen V, Bierman PJ, Bociek RG, Vose JM, et al. Impact of conditioning regimen on outcome of 2-year disease-free survivors of autologous stem cell transplantation for Hodgkin lymphoma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2013;13(4):417-23.

231. Isidori A, Christofides A, Visani G. Novel regimens prior to autologous stem cell transplantation for the management of adults with relapsed/refractory non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin lymphoma: alternatives to BEAM conditioning. Leuk Lymphoma. 2016;57(11):2499-509.

232. Gyurkocza B, Sandmaier BM. Conditioning regimens for hematopoietic cell transplantation: one size does not fit all. Blood. 2014;124(3):344-53.

233. Sellner L, Boumendil A, Finel H, Choquet S, de Rosa G, Falzetti F, et al. Thiotepa-based high-dose therapy for autologous stem cell transplantation in lymphoma: a retrospective study from the EBMT. Bone Marrow Transplant. 2016;51(2):212-8.

234. Arat M. Engrafman, Tanımı ve Belirlenmesi, Kimerizm Tayini. Türk Hematoloji Derneği, Kan ve Kemik İliği Transplantasyonu Kursu.

235. Bolaman AZ, Turgutkaya A, Yavaşoğlu İ. Factors Affecting Time to Engraftment During Autologous Stem Cell Transplantation in Patients With Multiple Myeloma. Plasmatology. 2021;15.

236. Hutt D. Engraftment, Graft Failure, and Rejection. In: Kenyon M, Babic A, editors. The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses: Springer; 2017.

237. Maqbool S, Nadeem M, Shahroz A, Naimat K, Khan I, Tahir H, et al. Engraftment syndrome following Hematopoietic stem cell transplantation: a systematic approach toward diagnosis and management. Med Oncol. 2022;40(1):36.

238. Mohty M, Malard F, Abecassis M, Aerts E, Alaskar AS, Aljurf M, et al. Revised diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a new classification from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplant. 2016;51(7):906-12.

239. Lowsky R, Messner H. Mechanisms and Treatment of Graft Failure. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation: Stem Cell Transplantation, I, Fifth Edition2015. p. 944-54.

240. Seaby EG, Gilbert RD. Thrombotic microangiopathy following haematopoietic stem cell transplant. Pediatr Nephrol. 2018;33(9):1489-500.

241. Carreras E, Fernandez-Aviles F, Silva L, Guerrero M, Fernandez de Larrea C, Martinez C, et al. Engraftment syndrome after auto-SCT: analysis of diagnostic criteria and risk factors in a large series from a single center. Bone Marrow Transplant. 2010;45(9):1417-22.

242. Carreras E, Diaz-Beya M, Rosinol L, Martinez C, Fernandez-Aviles F, Rovira M. The incidence of veno-occlusive disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation has diminished and the outcome improved over the last decade. Biol Blood Marrow Transplant. 2011;17(11):1713-20.

243. Corbacioglu S, Cesaro S, Faraci M, Valteau-Couanet D, Gruhn B, Rovelli A, et al. Defibrotide for prophylaxis of hepatic veno-occlusive disease in paediatric haemopoietic stem-cell transplantation: an open-label, phase 3, randomised controlled trial. Lancet. 2012;379(9823):1301-9.

244. Katzel JA, Mazumder A, Jagannath S, Vesole DH. Engraftment syndrome after hematopoietic stem cell transplantation in multiple myeloma. Clin Lymphoma Myeloma. 2006;7(2):151.

245. Cornell RF, Hari P, Zhang MJ, Zhong X, Thompson J, Fenske TS, et al. Divergent effects of novel immunomodulatory agents and cyclophosphamide on the risk of

engraftment syndrome after autologous peripheral blood stem cell transplantation for multiple myeloma. Biol Blood Marrow Transplant. 2013;19(9):1368-73.

246. Gutierrez-Garcia G, Rovira M, Magnano L, Rosinol L, Bataller A, Suarez-Lledo M, et al. Innovative strategies minimize engraftment syndrome in multiple myeloma patients with novel induction therapy following autologous hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2018;53(12):1541-7.

247. Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Kumar SK, Buadi F, Dingli D, et al. Peripheral blood stem cell transplant for POEMS syndrome is associated with high rates of engraftment syndrome. Eur J Haematol. 2008;80(5):397-406.

248. Spitzer TR. Engraftment syndrome following hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2001;27(9):893-8.

249. Carreras E, Bertz H, Arcese W, Vernant JP, Tomas JF, Hagglund H, 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):3599-604.

250. Coppell JA, Richardson PG, Soiffer R, Martin PL, Kernan NA, Chen A, et al. Hepatic veno-occlusive disease following stem cell transplantation: incidence, clinical course, and outcome. Biol Blood Marrow Transplant. 2010;16(2):157-68.

251. Cesaro S, Pillon M, Talenti E, Toffolutti T, Calore E, Tridello G, et al. A prospective survey on incidence, risk factors and therapy of hepatic veno-occlusive disease in children after hematopoietic stem cell transplantation. Haematologica. 2005;90(10):1396-404.

252. Kernan NA, Richardson PG, Smith AR, Triplett BM, Antin JH, Lehmann L, et al. Defibrotide for the treatment of hepatic veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome following nontransplant-associated chemotherapy: Final results from a post hoc analysis of data from an expanded-access program. Pediatr Blood Cancer. 2018;65(10):e27269.

253. Hernandez-Boluda JC, Pereira A, Kroger N, Beelen D, Robin M, Bornhauser M, et al. Determinants of survival in myelofibrosis patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. Leukemia. 2021;35(1):215-24.

254. Ferra C, Sanz J, Diaz-Perez MA, Morgades M, Gayoso J, Cabrera JR, et al. Outcome of graft failure after allogeneic stem cell transplant: study of 89 patients. Leuk Lymphoma. 2015;56(3):656-62.

255. Rondon G, Saliba RM, Khouri I, Giralt S, Chan K, Jabbour E, et al. Long-term follow-up of patients who experienced graft failure postallogeneic progenitor cell transplantation. Results of a single institution analysis. Biol Blood Marrow Transplant. 2008;14(8):859-66.

256. Ozdemir ZN, Civriz Bozdag S. Graft failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Transfus Apher Sci. 2018;57(2):163-7.

257. McLornan DP, Hernandez-Boluda JC, Czerw T, Cross N, Joachim Deeg H, Ditschkowski M, et al. Allogeneic haematopoietic cell transplantation for myelofibrosis: proposed definitions and management strategies for graft failure, poor graft function and relapse: best practice recommendations of the EBMT Chronic Malignancies Working Party. Leukemia. 2021;35(9):2445-59.

258. Kharfan-Dabaja MA, Kumar A, Ayala E, Aljurf M, Nishihori T, Marsh R, et al. Standardizing Definitions of Hematopoietic Recovery, Graft Rejection, Graft Failure, Poor Graft Function, and Donor Chimerism in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Report on Behalf of the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. Transplant Cell Ther. 2021;27(8):642-9.

259. Heybeli C, Sridharan M, Alkhateeb HB, Villasboas Bisneto JC, Buadi FK, Chen D, et al. Characteristics of late transplant-associated thrombotic microangiopathy in patients who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Am J Hematol. 2020.

260. Lazana I. Transplant-Associated Thrombotic Microangiopathy in the Context of Allogenic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Where We Stand. Int J Mol Sci. 2023;24(2).

261. Young JA, Pallas CR, Knovich MA. Transplant-associated thrombotic microangiopathy: theoretical considerations and a practical approach to an unrefined diagnosis. Bone Marrow Transplant. 2021;56(8):1805-17.

262. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. Biol Blood Marrow Transplant. 2009;15(10):1143-238.

263. Bosch M, Khan FM, Storek J. Immune reconstitution after hematopoietic cell transplantation. Curr Opin Hematol. 2012;19(4):324-35.

264. Cho SY, Lee HJ, Lee DG. Infectious complications after hematopoietic stem cell transplantation: current status and future perspectives in Korea. Korean J Intern Med. 2018;33(2):256-76.

265. Geddes M, Storek J. Immune reconstitution following hematopoietic stem-cell transplantation. Best Pract Res Clin Haematol. 2007;20(2):329-48.

266. Christopeit M, Schmidt-Hieber M, Sprute R, Buchheidt D, Hentrich M, Karthaus M, et al. Prophylaxis, diagnosis and therapy of infections in patients undergoing high-dose chemotherapy and autologous haematopoietic stem cell transplantation. 2020 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). Ann Hematol. 2021;100(2):321-36.

267. Styczynski J, Piekarska A, Zaucha-Prażmo A. Antimicrobial prophylaxis in adults and children undergoing hematopoietic cell transplantation: 2021 Polish recommendations. Acta Haematologica Polonica. 2021;52:528-42.

268. Marr KA, Seidel K, Slavin MA, Bowden RA, Schoch HG, Flowers ME, et al. Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-related death in allogeneic marrow transplant recipients: long-term follow-up of a randomized, placebo-controlled trial. Blood. 2000;96(6):2055-61.

269. Worel N, Rosskopf K, Neumeister P, Kasparu H, Nachbaur D, Russ G, et al. Plerixafor and granulocyte-colony-stimulating factor (G-CSF) in patients with lymphoma and multiple myeloma previously failing mobilization with G-CSF with or without chemotherapy for autologous hematopoietic stem cell mobilization: the Austrian experience on a named patient program. Transfusion. 2011;51(5):968-75.

270. Pusic I, Jiang SY, Landua S, Uy GL, Rettig MP, Cashen AF, et al. Impact of mobilization and remobilization strategies on achieving sufficient stem cell yields for autologous transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2008;14(9):1045-56.

271. Namdaroglu S, Korkmaz S, Altuntas F. Management of mobilization failure in 2017. Transfus Apher Sci. 2017;56(6):836-44.

272. Perez-Simon JA, Martin A, Caballero D, Corral M, Nieto MJ, Gonzalez M, et al. Clinical significance of CD34+ cell dose in long-term engraftment following autologous peripheral blood stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 1999;24(12):1279-83.

273. Balint MT, Bila J, Balint B, Jeličić J, Djunić I, Antić D, et al. Influence of applied CD34+ cell dose on the survival of Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma patients following autologous stem cell transplants Vojnosanitetski pregled. 2020;77(8):844-51.

274. Bai L, Xia W, Wong K, Reid C, Ward C, Greenwood M. Factors predicting haematopoietic recovery in patients undergoing autologous transplantation: 11-year experience from a single centre. Ann Hematol. 2014;93(10):1655-64.

275. Solmaz S, Acar C, Seyhanlı A, Sevindik OG, Piskin O, Ozcan MA, et al. What are the Factors Affecting Survival After Autologous Stem Cell Transplantation in Patients with Multiple Myeloma? Indian Journal of Transplantation. 2020;14:57-62.

276. Liu W, Wu M, Xie Y, Zhang C, Ping L, Feng F, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation with inadequate stem cell dose in patients with non-Hodgkin lymphoma. Leuk Lymphoma. 2021;62(2):323-9.

277. Bolwell BJ, Pohlman B, Rybicki L, Sobecks R, Dean R, Curtis J, et al. Patients mobilizing large numbers of CD34+ cells ('super mobilizers') have improved survival in autologous stem cell transplantation for lymphoid malignancies. Bone Marrow Transplant. 2007;40(5):437-41.

278. Marchesi F, Pimpinelli F, Ensoli F, Mengarelli A. Cytomegalovirus infection in hematologic malignancy settings other than the allogeneic transplant. Hematol Oncol. 2018;36(2):381-91.

279. Szlauer-Stefanska A, Kaminska-Winciorek G, Giebel S, Baglaj M. Secondary skin neoplasms in patients after autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation procedures. Adv Clin Exp Med. 2020;29(10):1221-30.

280. Sahebi F, Iacobelli S, Sbianchi G, Koster L, Blaise D, Remenyi P, et al. Incidence of Second Primary Malignancies after Autologous Transplantation for Multiple Myeloma in the Era of Novel Agents. Biol Blood Marrow Transplant. 2018;24(5):930-6.

281. Ragon BK, Shah MV, D'Souza A, Estrada-Merly N, Gowda L, George G, et al. Impact of second primary malignancy post-autologous transplantation on outcomes of multiple myeloma: a CIBMTR analysis. Blood Adv. 2023;7(12):2746-57.

282. Tan TD, Chiou LW. SECOND PRIMARY MALIGNANCY AFTER HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION. Hemasphere. 2022.

283. Bilmon IA, Ashton LJ, Le Marsney RE, Dodds AJ, O'Brien TA, Wilcox L, et al. Second cancer risk in adults receiving autologous haematopoietic SCT for cancer: a population-based cohort study. Bone Marrow Transplant. 2014;49(5):691-8.

284. Horowitz M, Schreiber H, Elder A, Heidenreich O, Vormoor J, Toffalori C, et al. Epidemiology and biology of relapse after stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2018;53(11):1379-89.

285. Nachbaur D, Greinix HT, Koller E, Krieger O, Linkesch W, Kasparu H, et al. Long-term results of autologous stem cell transplantation for Hodgkin's disease (HD) and low-/intermediate-grade B non-Hodgkin's lymphoma (NHL): a report from the Austrian Stem Cell Transplantation Registry (ASCTR). Ann Hematol. 2005;84(7):462-73.

286. Aggarwal M, Agrawal N, Yadav N, Verma P, Ahmed R, Mehta P, et al. Autologous stem cell transplantation in first remission is associated with better progression-free survival in multiple myeloma. Ann Hematol. 2018;97(10):1869-77.

287. Kumar L, Ramavath D, Kataria B, Tiwari A, Raj A, Chellapuram SK, et al. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplant for multiple myeloma: Predictors of long-term outcome. Indian J Med Res. 2019;149(6):730-9.

288. Zhang BL, Zhou J, Lin QD, Liu YZ, Zhang YL, Gui RR, et al. Retrospective analysis of the efficacy and influencing factors of autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma. Artif Organs. 2019;43(10):1028-34.

289. Kumar L, Ganessan P, Ghosh I, Panda D, Gogia A, Mandhania S. Autologous blood stem cell transplantation for Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: complications and outcome. Natl Med J India. 2010;23(6):330-5.

290. Samaras P, Zardavas D, Petrausch U, Buset EM, Haile SR, Honegger H, et al. Prognostic factors for survival in lymphoma patients after autologous stem cell transplantation. Swiss Med Wkly. 2013;143:w13791.

291. Krishnan A, Pasquini MC, Logan B, Stadtmauer EA, Vesole DH, Alyea E, 3rd, et al. Autologous haemopoietic stem-cell transplantation followed by allogeneic or autologous haemopoietic stem-cell transplantation in patients with multiple myeloma (BMT CTN 0102): a phase 3 biological assignment trial. Lancet Oncol. 2011;12(13):1195-203.

292. Villalba A, Gonzalez-Rodriguez AP, Arzuaga-Mendez J, Puig N, Arnao M, Arguinano JM, et al. Single versus tandem autologous stem-cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma and high-risk cytogenetics. A retrospective, open-label study of the PETHEMA/Spanish Myeloma Group (GEM). Leuk Lymphoma. 2022;63(14):3438-47.

293. Freytes CO, Zhang MJ, Carreras J, Burns LJ, Gale RP, Isola L, et al. Outcome of lower-intensity allogeneic transplantation in non-Hodgkin lymphoma after autologous transplantation failure. Biol Blood Marrow Transplant. 2012;18(8):1255-64.

294. Smith SM, van Besien K, Carreras J, Bashey A, Cairo MS, Freytes CO, et al. Second autologous stem cell transplantation for relapsed lymphoma after a prior autologous transplant. Biol Blood Marrow Transplant. 2008;14(8):904-12.

295. Jimenez-Zepeda VH, Mikhael J, Winter A, Franke N, Masih-Khan E, Trudel S, et al. Second autologous stem cell transplantation as salvage therapy for multiple myeloma: impact on progression-free and overall survival. Biol Blood Marrow Transplant. 2012;18(5):773-9.

296. Martinez C, Boumendil A, Romejko-Jarosinska J, Anagnostopoulos A, Faber E, Poire X, et al. Second autologous stem cell transplantation for relapsed/refractory Hodgkin lymphoma after a previous autograft: a study of the lymphoma working party of the EBMT. Leuk Lymphoma. 2020;61(12):2915-22.

297. Gorin NC, Labopin M, Boiron JM, Theorin N, Littlewood T, Slavin S, et al. Results of genoidentical hemopoietic stem cell transplantation with reduced intensity conditioning for acute myelocytic leukemia: higher doses of stem cells infused benefit patients receiving transplants in second remission or beyond--the Acute Leukemia Working Party of the European Cooperative Group for Blood and Marrow Transplantation. J Clin Oncol. 2006;24(24):3959-66.

298. Baron F, Maris MB, Storer BE, Sandmaier BM, Panse JP, Chauncey TR, et al. High doses of transplanted CD34+ cells are associated with rapid T-cell engraftment and lessened risk of graft rejection, but not more graft-versus-host disease after nonmyeloablative conditioning and unrelated hematopoietic cell transplantation. Leukemia. 2005;19(5):822-8.

299. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Gastineau DA, et al. Impact of lenalidomide therapy on stem cell mobilization and engraftment post-peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed myeloma. Leukemia. 2007;21(9):2035-42.

300. Mazumder A, Kaufman J, Niesvizky R, Lonial S, Vesole D, Jagannath S. Effect of lenalidomide therapy on mobilization of peripheral blood stem cells in previously untreated multiple myeloma patients. Leukemia. 2008;22(6):1280-1; author reply 1-2.

301. Lee JL, Kim SB, Lee GW, Ryu MH, Kim EK, Kim S, et al. Collection of peripheral blood progenitor cells: analysis of factors predicting the yields. Transfus Apher Sci. 2003;29(1):29-37.

302. Akhtar S, Weshi AE, Rahal M, Khafaga Y, Tbakhi A, Humaidan H, et al. Factors affecting autologous peripheral blood stem cell collection in patients with relapsed or refractory diffuse large cell lymphoma and Hodgkin lymphoma: a single institution result of 168 patients. Leuk Lymphoma. 2008;49(4):769-78.

303. Colmone A, Amorim M, Pontier AL, Wang S, Jablonski E, Sipkins DA. Leukemic cells create bone marrow niches that disrupt the behavior of normal hematopoietic progenitor cells. Science. 2008;322(5909):1861-5.

304. Vernot JP, Bonilla X, Rodriguez-Pardo V, Vanegas NP. Phenotypic and Functional Alterations of Hematopoietic Stem and Progenitor Cells in an In Vitro Leukemia-Induced Microenvironment. Int J Mol Sci. 2017;18(2).

305. Hosing C, Saliba RM, Ahlawat S, Korbling M, Kebriaei P, Alousi A, et al. Poor hematopoietic stem cell mobilizers: a single institution study of incidence and risk factors in patients with recurrent or relapsed lymphoma. Am J Hematol. 2009;84(6):335-7.

306. Pavone V, Gaudio F, Console G, Vitolo U, Iacopino P, Guarini A, et al. Poor mobilization is an independent prognostic factor in patients with malignant lymphomas treated by peripheral blood stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2006;37(8):719-24.

307. Han X, Ma L, Zhao L, He X, Liu P, Zhou S, et al. Predictive factors for inadequate stem cell mobilization in Chinese patients with NHL and HL: 14-year experience of a single-center study. J Clin Apher. 2012;27(2):64-74.

308. Wuchter P, Ran D, Bruckner T, Schmitt T, Witzens-Harig M, Neben K, et al. Poor mobilization of hematopoietic stem cells-definitions, incidence, risk factors, and impact on outcome of autologous transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2010;16(4):490-9.

309. Sancho JM, Morgades M, Grifols JR, Junca J, Guardia R, Vives S, et al. Predictive factors for poor peripheral blood stem cell mobilization and peak CD34(+) cell count to guide pre-emptive or immediate rescue mobilization. Cytotherapy. 2012;14(7):823-9.

310. Tuchman SA, Bacon WA, Huang LW, Long G, Rizzieri D, Horwitz M, et al. Cyclophosphamide-based hematopoietic stem cell mobilization before autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. J Clin Apher. 2015;30(3):176-82.

311. Mollee P, Pereira D, Nagy T, Song K, Saragosa R, Keating A, et al. Cyclophosphamide, etoposide and G-CSF to mobilize peripheral blood stem cells for autologous stem cell transplantation in patients with lymphoma. Bone Marrow Transplant. 2002;30(5):273-8.

312. Suyani E, Sucak GT, Aki SZ, Yegin ZA, Ozkurt ZN, Yagci M. Gemcitabine and vinorelbine combination is effective in both as a salvage and mobilization regimen in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma prior to ASCT. Ann Hematol. 2011;90(6):685-91.

313. Marr K, Ronsley R, Nadel H, Douglas K, Gershony S, Strahlendorf C, et al. Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine is an effective salvage regimen with excellent stem cell mobilization in relapsed or refractory pediatric Hodgkin lymphoma. Pediatr Blood Cancer. 2020;67(4):e28167.

314. de Latour RP, Chaoui D, Bourhis JH, Belhocine R, Park S, Legrand O, et al. Mobilization of peripheral blood progenitor cells after DHAP regimen with or without rituximab: a large multicenter comparative study in patients with malignant lymphoma. Leuk Lymphoma. 2007;48(5):897-904.

315. Kim MK, Kim S, Lee SS, Sym SJ, Lee DH, Kim SW, et al. Rituximab-ESHAP as a mobilization regimen for relapsed or refractory B-cell lymphomas: a comparison with ESHAP. Transfusion. 2007;47(8):1447-54.

8.ÖZET

Otolog Kök Hücre Nakli Yapılan Multiple Miyelom ve Lenfoma Hastalarında Ürün $CD34^+$ Hücre Sayısının Erken Dönem Toksisite, Relaps ve Sağkalım Üzerine Etkisi

Otolog hematopoietik kök hücre nakli (OHKHN), multiple miyelom (MM) ve lenfoma tedavisinde yaygın olarak kullanılan kurtarıcı bir tedavi seçeneğidir. Bu çalışmada, OHKHN yapılan MM ve lenfoma hastalarında ürün $CD34^+$ hücre sayısının erken dönem toksisite, relaps ve sağkalım üzerine etkisinin aydınlatılması amaçlandı. Otolog HKHN yapılan 495 hastanın (ortanca yaş: 53(17-74) yıl; K/E:205/290) dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Çalışma grubu ortanca ürün $CD34^+$ sayısı temel alınarak ($4.51x10^6$/kg) iki alt gruba ayrıldı. Düşük $CD34^+$ grupta nötrofil ve platelet engrafmanının daha geç olduğu gözlendi. İki grup arasında sinuzoidal obstrüksiyon sendromu, sitomegalovirüs rekativasyonu ve engrafman sendromu gelişimi açısından anlamlı farklılık izlenmedi. Ürün $CD34^+$ hücre sayısının relaps, ilerlemesiz ve toplam sağkalım üzerine anlamlı etkisi saptanmadı. Bununla birlikte, yüksek ürün toplam çekirdekli hücre (TNC) ve toplam mononükleer hücre (TMNC) sayısının ilerlemesiz sağkalım üzerine olumlu etki ettiği ancak toplam sağkalım üzerine etkisinin olmadığı gösterildi. Tanılara göre yapılan alt grup analizlerinde; yüksek ürün TNC ve TMNC sayısının ilerlemesiz sağkalım üzerine olumlu etkisi MM hastalarında desteklenirken, lenfoma hastalarında yüksek TNC ve TMNC sayısının ilerlemesiz sağkalım üzerine etkisinin olmadığı gösterildi. Çok

değişkenli analizde; nakil öncesi uygulanan tedavi sırası, nakil sonrası erken yanıt durumu, ikinci nakil uygulaması ve iki nakil arası süre sağkalım üzerinde anlamlı öngörücü etki gösteren parametrelerdi. Bu çalışmada, OHKHN yapılan MM ve lenfoma hastalarında ürün $CD34^+$ hücre sayısının nakil sonuçları üzerine anlamlı etkisinin olmadığı gösterildi. Ürün TNC ve TMNC sayısının prognostik etkisinin ileriye dönük çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: $CD34^+$ Hücre Sayısı; Toplam Çekirdekli Hücre; Toplam Mononükleer Hücre; Otolog Hematopoetik Kök Hücre Nakli; Toksisite; Relaps

9.ABSTRACT

Impact of Infused $CD34^+$ Cell Count on Transplant Outcome

in Multiple Myeloma and Lymphoma Patients

Undergoing Autologous Stem Cell Transplantation

Autologous stem cell transplantation (ASCT) remains the standard of care in the treatment of multiple myeloma (MM) and lymphoma patients. The aim of this study was to investigate the potential impact of infused $CD34^+$ cell count on early posttransplant toxicity, relapse and survival in patients with MM and lymphoma who had undergone ASCT. Medical records of 495 patients [median age: 53 (17-74) years; M/F: 205/290)] were retrospectively reviewed. The study group was divided into two subgroups based on median $CD34^+$ cell count which was estimated to be $4.51x10^6$/kg. Neutrophil and platelet engraftments were significantly delayed in the low-$CD34^+$ group. There was no significant difference between two groups in terms of sinusoidal obstruction syndrome, cytomegalovirus reactivation and engraftment syndrome. Infused $CD34^+$ cell count did not represent any significant impact on overall survival, progression free survival (PFS) and relapse. Nevertheless, total nucleated cell (TNC) and total mononuclear cell (TMNC) counts were shown to have significant impact on PFS in the whole study population, particularly in MM patients. In multivariate analysis, number of pretransplant treatment lines, posttransplant early response, second transplantation and time interval between two transplants were shown to have significant impact on survival. In this study, any significant impact of $CD34^+$ cell count was not

demonstrated in MM and lymphoma patients who had undergone ASCT. Anyway, the remarkable impact of TNC and TMNC counts on PFS should be confirmed in large prospective trials.

Keywords: $CD34^+$ Cell Count; Total Nucleated Cell; Total Mononuclear Cell; Autologous Stem Cell Transplantation, Toxicity, Relapse

10. EKLER

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU

ETİK KURUL İLETİŞİM BİLGİLERİ	**ETİK KURULUNUN ADI**	**Gazi Üniversitesi (GÜ) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu**
	AÇIK ADRES	**Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık (GÜTF) Binası 06500 Beşevler/Ankara**
	TELEFON	**0312 202 69 58**
	FAKS	**0312 202 46 73**
	E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	**Otolog Kök Hücre Nakli Yapılan Multipl Myelom ve Lenfoma Hastalarında Ürün CD34⁺ Hücre Sayısının Erken Dönem Toksisite, Relaps ve Sağkalım Üzerine Etkisi**			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	**Prof. Dr. Zeynep Arzu YEĞİN**			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI /UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı/ GÜTF			
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)				
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Dosya ve görüntü kayıtları kullanılarak yapılan retrospektif çalışmalar veya arşiv taramaları- Uzmanlık Tezi			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

	Belge Adı	Tarihi	Ver.No	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	02.02.2021	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

	Belge Adı		Açıklama
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒	
	BİYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU	☐	
	DİĞER	☐	

KARAR BİLGİLERİ

Karar No: 278 **Toplantı tarihi: 22.03.2021**

Otolog Kök Hücre Nakli Yapılan Multipl Myelom ve Lenfoma Hastalarında Ürün CD34⁺ Hücre Sayısının Erken Dönem Toksisite, Relaps ve Sağkalım Üzerine Etkisi başlıklı başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri ile incelenerek uygun bulunduğuna GÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI	Prof. Dr. D. Berrin GÜNAYDIN

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırmayla ilişkisi		Katılım	
Prof. Dr. D. Berrin GÜNAYDIN BAŞKAN	Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Farmakoloji Bilim Dr.	GÜTF	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐
Prof. Dr. Gülten TAÇOY BAŞKAN YARD.	Kardiyoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐
Doç. Dr. Murat UÇAR BİLDİRİMDEN SORUMLU ÜYE	Radyoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E☒	K☐	E☐	H☒	E☒	H☐
Prof. Dr. Nevzat YÜKSEL ÜYE	Psikiyatri Anabilim Dalı	GÜTF	E☒	K☐	E☐	H☒	E☐	H☐

Prof. Dr. Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	GÜTF	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐
Prof. Dr. Mehmet Ali ERGÜN ÜYE	Tıbbi Genetik Anabilim Dalı	GÜTF	E☒	K☐	E☐	H☒	E☒	H☐
Prof. Dr. Ö. Sezai LEVENTOĞLU ÜYE	Genel Cerrahi Anabilim Dalı	GÜTF	E☒	K☐	E☒	H☐	E☒	H☐
Prof. Dr. Nuriye ÖZDEMİR ÜYE	İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı	GÜTF	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐
Prof. Dr. Aylin SEPİCİ DİNÇEL ÜYE	Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	GÜTF	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐
Prof. Dr. Ebru ARHAN ÜYE	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı	GÜTF	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐
Doç. Dr. Gökçe S. ÖZTÜRK FİNCAN ÜYE	Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐
Doç. Dr. Elçin ÖZGÜR BÜYÜKATALA ÜYE	Biyofizik Anabilim Dalı	GÜTF	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐
Uzm. Dr. Emine AVCI ÜYE	Halk Sağlığı	Halk Sağlığı Genel Müd.	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐
İpek GÜVENÇ ÜYE	Hukukçu	Ankara Barosu	E☐	K☒	E☐	H☒	E☐	H☐
İ. Nükhet EKŞİ ÜYE	Sivil Temsilci	-	E☐	K☒	E☐	H☒	E☐	H☐

11.ÖZGEÇMİŞ

Adı: Mine

Soyadı: KARACA VARLI

Doğum Yeri ve Tarihi:

Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru):

Ağustos 2018 –Halen: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi –İç Hastalıkları

2011-2017: Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi

2008-2011: Isparta Süleyman Demirel Fen Lisesi

Yabancı Dili: İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar:-

Bilimsel Etkinlikleri (aldığı burslar, ödüller, projeleri, yayınları):

- Coskun, M. ; Altinova, A.E. ; Babayeva, A. ; Sel, A.T. ; Yapar, D. ; Karaca, M. ; Yalcin, M.M. ; Akturk, M. ; Toruner, F.B. ; Karakoc, M.A. ; et al. *Leukocyte Telomere Length and Neuregulin-4 Levels in Female Patients with Acromegaly: The Relationship between Disease Activity and Body Fat Distribution. J. Clin. Med.* 2023, *12*, 4108. https://doi.org/10.3390/jcm12124108

-Karaca M, Savaş E. M, Değirmenci B. B, İlhan Ç, Baltacı B, Akyürek A, Özkurt Z. N, Yeğin Z. A. *Otolog Kök Hücre Nakli Alılarında Ürün Mononükleer ve Çekirdekli Hücre İçeriğinin İlerlemesiz Sağkalım Üzerine Öngörücü Etkisi*

48. Ulusal Hematoloji Kongresi, Kasım 2022,TP-13

-Yıldırım S, Karaca M, Coşkun C, Korucu B, Arınsoy T. *Nadir bir birliktelik; İmatinib ile takip edilen erişkin kronik miyeloid lösemi olgusunda gelişen IgA vasküliti*

23. Ulusal Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Kongresi, Eylül 2021, PS-43

-Karaca M, Coşkun C, Yaşar E, Bali M. *Diyaliz Hastalarında Anemi ve Eritropoetin İhtiyacına*

Paratiroidektominin Etkisinin Değerlendirilmesi

22. Ulusal Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Kongresi, Kasım 2020, EP-63