TÜRKİYE CUMHURİYETİ
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKUT LÖSEMİ TANILI ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN HASTALARDA HEPATİK VENO-OKLUZİF HASTALIK SIKLIĞI VE RİSK FAKTÖRLERİ

Dr. Ekin Arel YEŞİLOĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Zübeyde Nur ÖZKURT

ANKARA
KASIM 2022

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKUT LÖSEMİ TANILI ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN HASTALARDA HEPATİK VENO-OKLUZİF HASTALIK SIKLIĞI VE RİSK FAKTÖRLERİ

Dr. Ekin Arel YEŞİLOĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Zübeyde Nur ÖZKURT

ANKARA
KASIM 2022

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca bana yol gösteren İç Hastalıkları Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Yasemin Erten başta olmak üzere tüm değerli hocalarıma,

Tez sürecim boyunca bana bilgi ve tecrübesiyle her zaman destek olan değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Zübeyde Nur Özkurt'a,

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmış olduğum tüm uzman ve asistan arkadaşlarıma,

Benim bugünlere gelmemde en büyük emeği olan annem Şükran Yeşiloğlu'na,

Eğitim süresince her zaman desteğini yanımda hissettiğim sevgili eşim Gözde Zeynep Yeşiloğlu ve babasını sabırla bekleyen canım kızım Ayşe Başak Yeşiloğlu'na,

En içten dileklerimle teşekkür ederim.

Ekin Arel YEŞİLOĞLU

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **iii**

SİMGELER VE KISALTMALAR ..... **vii**

TABLOLAR VE ŞEKİLLER ..... **xi**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **3**

2.1. Hematopoetik Kök Hücre Nakli 3

2.1.1. Tanımlama 3

2.1.2. Kök hücre kaynakları 3

2.1.3. Hematopoetik kök hücre nakli çeşitleri 5

2.1.4. Hazırlık rejimi 5

2.1.5. Hematopoetik kök hücre nakli komplikasyonları 6

2.2. Sinüzoidal Obstrüksiyon Sendromu 6

2.2.1. Tanımlama 6

2.2.2. Epidemiyoloji 7

2.2.3. Risk faktörleri 7

2.2.4. Patogenez 9

2.2.5. Patoloji 11

2.2.6. Tanı 12

2.2.7. Sinüzoidal obstrüksiyon sendromu şiddetinin belirlenmesi 15

2.2.8. Profilaksi Ajanları 17

2.2.9. Tedavi 18

2.2.10. Prognoz ve mortalite 19

3. GEREÇ VE YÖNTEM **20**

3.1. Çalışmanın Tasarımı ve Hastalar 20

3.2. Veri Toplama ve Biyokimyasal Analizler 20
3.3. İstatistiksel Yöntemler 22
4. BULGULAR VE TABLOLAR 23
4.1. Allojenik Kök Hücre Nakli Öncesi Verilere Ait Sonuçlar 23
4.2. Allojenik Kök Hücre Nakli ve Hazırlık Rejimleri 25
4.3. SOS Profilaksisi, Sıklığı ve Tedavisine ait Sonuçlar 27
4.4. SOS Olan ve Olmayan Hastalarda Risk Faktörü Analizi 27
4.5. Sağkalım Analizi 44
4.6. EASIX skorları 48
5. TARTIŞMA 51
5.1. İnsidans 51
5.2. Risk Faktörleri 52
5.2.1. Cinsiyet 52
5.2.2. Yaş 52
5.2.3. Primer Hastalık 53
5.2.4. Komorbidite 53
5.2.5. Nakil ile ilişkili risk faktörleri 55
5.2.6. Hepatotoksik ajanlar 59
5.2.7. GVHD profilaksisi 61
5.2.8. Nakil öncesi hemogram ve biyokimyasal testler 61
5.3. Mortalite 62
5.4. Defibrotid Profilaksi 63
5.5. EASİX skoru 64
6. SONUÇ 66
7. ÖZET 69

8. ABSTACT 71

9. EK BELGELER 73

10. ÖZGEÇMİŞ 75

11. KAYNAKÇA 78

SİMGELER VE KISALTMALAR

AKHN	Allojenik kök hücre nakli
ALL	Akut Lenfoblastik Lösemi
ALP	Alkalen fosfataz
ALT	Alanin aminotransferaz
AML	Akut Miyeloid Lösemi
aPTT	Aktif parsiyel tromboplastin zamanı
AST	Aspartat aminotransferaz
ATG	Anti timosit globulin
BCSH	Britisch Society of Hematology
BSBMT	British Society of Blood and Marrow Transplantation
Bu	Busulfan
Cy	Siklofosfamid
CyA	Siklosporin A
CXCR4	Plerixafor benzeri kemokin reseptör-4
DMAH	Düşük moleküler ağırlıklı heparin
DNA	Deoksiribo nükleik asit
EASIX	Endotelyal aktivasyon ve stres indeksi
Flu	Fludarabin
G-CSF	Granülosit koloni uyarıcı faktör
GGT	Gama glutamil transferaz
GSTM-1	Glutatyon S-transferaz mutasyon-1
GVHD	Graft versus host hastalığı
HLA	İnsan lökosit antijenleri
INAH	izoniasid
INR	international normalized ratio

IV	Intravenöz
KOAH	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
LDH	Laktat dehidrojenaz
Mel	Melfalan
MOD	Multi organ disfonksiyonu
MTHFR	Metil tetra hidro folat redüktaz
OKHN	Otolog kök hücre nakli
OKS	Oral kontraseptif
PAI-1	Plazminojen aktivatör inhibitörü 1
SDF-1	Stromal hücre kaynaklı faktör 1 alfa
SEH	Sinüzoidal endotelyal hücreler
SOS	Sinüzoidal obstrüksiyon sendromu
TBI	Total vücut ışınlaması
Thio	Thiotepa
UDCA	Ursodeoksikolik asit
vb.	Ve benzeri
VKİ	Vücut kitle indeksi
VOD	Veno-okluzif hastalık

TABLOLAR

Tablo 1. Seattle ölçütleri 13

Tablo 2. Baltimore ölçütleri 13

Tablo 3. Modifiye Seattle ölçütleri 13

Tablo 4. EBMT ölçütleri 13

Tablo 5. The American Society of Hematology'e göre SOS şiddetinin belirlenmesi 16

Tablo 6. EBMT'ye göre SOS şiddetinin belirlenmesi 16

Tablo 7. Hastalarda cinsiyet, yaş ve primer tanı özellikleri 23

Tablo 8. Hastaların sahip olduğu komorbiditeler 24

Tablo 9. Donör tipi 25

Tablo 10. Hazırlık rejimi 26

Tablo 11. Cinsiyet, yaş ve primer hastalık 27

Tablo 12. Hazırlık rejimi yoğunluğu – yaş analizi 28

Tablo 13. Komorbiditeler ve Karnofsky performans skoru 29

Tablo 14. Vücut kitle indeksi 30

Tablo 15. Hepatosteatoz, hepatomegali, safra kesesi patolojileri 31

Tablo 16. Nakil öncesi hastalık durumu, tedavi sırası, HLA uyumu ve donör tipi 32

Tablo 17. Donör tipi – hazırlık rejimi yoğunluğu 33

Tablo 18. Hazırlık rejimi 34

Tablo 19. GVHD profilaksisi risk faktörleri 35

Tablo 20. Hepatotoksik ilaçlar risk faktörleri 36

Tablo 21. Nakil öncesi hemogram, biyokimya ve hemostaz verileri 38

Tablo 22. Transfüzyon risk faktörleri 39
Tablo 23. Defibrotid profilaksisi 40
Tablo 24. GVHD 41
Tablo 25. Bearman toksisite 41
Tablo 26. Lojistik regresyon analizi-1 43
Tablo 27. Lojistik regresyon analizi-2 43
Tablo 28. Cox regresyon analizi – genel sağkalım 46
Tablo 29. Cox regresyon analizi – 100. gün sağkalım 48
Tablo 30. EASİX skoru 49
Tablo 31. SOS tanımlanan hastalarda EASİX skoru 49

ŞEKİLLER

Şekil 1. Hepatik asinsun şematik gösterimi 10

Şekil 2. Genel sağkalım – SOS 44

Şekil 3. 2015 öncesi ve sonrası – toplam sağkalım 46

Şekil 4. SOS tanımlanan hastalarda EASİX seyri 50

Şekil 5. VKİ değerlerine göre SOS sıklığı 54

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Veno-okluzif hastalık (VOD) veya güncel adıyla sinüzoidal obstrüksiyon sendromu (SOS), hematopoetik kök hücre naklinin (HKHN) hazırlık rejimi sonrasında karaciğer sinüzoidal endotelyal hücrelerinin hasarı ile sinüzoidal boşluğun trombotik olmayan tıkanmasına bağlı, sarılık, sağ üst kadran ağrısı, ani kilo alımı, hepatomegali ve asit ile ortaya çıkan, yaşamı tehdit eden önemli bir komplikasyonudur (1). İnsidansı kullanılan tanı ölçütlerine, nakil tipine, kullanılan hazırlık rejimine, popülasyon özelliklerine göre değişik serilerde %0-62 arasında geniş bir aralıkta bildirilmiş olup ortalama %13-14 civarında olduğu kabul edilmektedir (1). SOS için şimdiye kadar tanımlanmış risk faktörleri allojenik transplant, birden fazla nakil yapılması, bazı kemoterapötikler (busulfan, oksaliplatin, siklofosfamid vb.), yüksek doz total vücut ışınlaması (TBI), yaşlılık, ilerleyici hastalık, karaciğer enzim yüksekliği ve siroz gibi faktörleridir (2-5).

Defibrotid, SOS tedavisinde profibrinolitik ve anti-inflamatuvar özellikleri nedeniyle kullanılan etkinliği gösterilmiş bir ilaçtır. SOS profilaksisinde Defibrotid'in kullanımı ile SOS sıklığının ve şiddetinin azaldığını gösteren pediatrik serilerde prospektif çalışmalar mevcuttur (6). Bu alanda erişkin hastalar için kullanımı henüz standart değildir.

Sinüzoidal obstüksiyon sendromu, defibrotid tedavisinden sonra da halen mortalitesi yüksek bir komplikasyon olma özelliğini korumaktadır. Bu nedenle risk faktörlerini belirlemek önlenebilir risklerini en aza indirmek açısından büyük önem taşımaktadır.

Bu çalışmanın amacı, Gazi Üniversitesi Erişkin Hematoloji Kök Hücre Nakli Merkezi'nde akut lösemi tanısı ile allojenik kök hücre nakli (AKHN) yapılan hastalarda SOS sıklığını belirlemek ve SOS risk faktörlerini ortaya koymaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hematopoetik Kök Hücre Nakli

2.1.1. Tanımlama

Kök hücreler, organ ve dokulara dönüşebilme, kendini yenileme, sınırsız bölünebilme yeteneklerine sahip farklılaşmamış hücrelerdir. Embriyonik ve embriyonik olmayan olarak iki çeşidi bulunur. Embriyonik kök hücre pluripotenttir, her hücreye farklılaşabilir. Blastokist hücrelerinden köken alır. Embriyonik olmayan kök hücre ise multipotenttir, hücre farklılaşması daha sınırlıdır. Genellikle kemik iliğinden kaynaklanmakta olup, periferik kanda, fetal karaciğer ve kordon kanında da bulunabilir (7).

Hematopoetik kök hücre nakli; işlevsiz veya tükenmiş kemik iliği olan hastalara, sağlıklı $CD34^{+}$ multipotent HKHN uygulamalarını içerir. Tedavi edilen hastalığa bağlı olarak; maligniteye sahip tümör hücrelerinin yok edilip sağlıklı kök hücrelerin üretilmesini sağlar veya immün yetmezlik sendromları ve hemoglobinopatiler gibi hastalıklarda, işlevsiz olan hücrelerin yerine fonksiyonel hücrelerin yerleşmesin ve üretilmesini sağlar (8).

2.1.2. Kök hücre kaynakları

Kök hücre naklinde, hücre kaynağı olarak kemik iliği, periferik kan ve kordon kanı kullanılabilir.

Kemik iliği genellikle posterior veya anterior iliak krestten toplanır. Bu işlem lokal veya genel anestezi altında yapılabilir. Her biri 15ml aspirat içeren birçok aspirasyon yapılır. Amaç aspirasyonlardan 1-1.5lt kemik iliğinden kan ürünü

toplamaktır. Çalışmalar, kemik iliğinden aspire edilen çekirdekli hücre sayısının miktarının genel sağkalım ve engraftman süresi uzunluğuna etki ettiğini göstermiştir. Bu nedenle 2-10x10 hücre/kg arası çekirdekli hücre aspire edilmesi önerilmektedir (8, 9).

Uzun yıllar boyunca kök hücre naklinde iliak krestten alınan kök hücreler kullanılmıştır. Kök hücrelerin periferik kanda da bulunduğu gösterildikten sonra 1990'lı yıllarda periferik kandan edinilen kök hücreler HKHN'de kullanılmaya başlanmıştır (8, 10). Periferik kanda kök hücreleri arttırmak için granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) veya plerixafor benzeri kemokin reseptör-4 (CXCR4) blokörleri kullanılabilir. G-CSF'nin vasküler adezyon moleküllerinin kırılmasına yol açarak hematopoetik kök hücrelerin periferik dolaşıma geçmesine yol açtığı düşünülmektedir. Plerixafor ise stromal hücre kaynaklı faktör 1 alfa (SDF-1)'nın CXCR4'e bağlanmasını bloke ederek kök hücrelerin periferik kana mobilizasyonunu sağlar (8, 10).

Kordon kanı nakli, daha kolay elde edilmesi ve güvenli tedariği, virus bulaşma ihtimalinin düşük ve GVHD insidansının az olması gibi önemli avantajlara sahiptir (11, 12). Buna karşın diğer nakillere göre daha az hücre içermesi, uzun sitopeni süresi ile artan enfeksiyon riski mevcuttur (11, 13).

2.1.3. Hematopoetik kök hücre nakli çeşitleri

2.1.3.1. Singenik

Alıcı ve verici tek yumurta ikizidir. GVHD genellikle beklenmez, graft yetmezliği riski düşüktür (14).

2.1.3.2. Otolog

Hematopoetik kök hücre ürünü hastadan toplanır, GVHD olmaması avantajıdır. Buna karşın graft versus tümor etkisi de beklenmez. Otolog kök hücre naklinde (OKHN) temel amaç kök hücre desteği ile yüksek doz, miyeloablatif kemoterapi verebilmektir (14).

2.1.3.3. Allojenik

Hematopoetik kök hücre vericisi, HLA uyumuna göre tam uyumlu/iyi uyumlu bir aile üyesi (genellikle kardeş), akraba dışı tam uyumlu/iyi uyumlu bir gönüllü verici veya haploidentik (2 veya daha fazla HLA Ag uyumsuzluğu bulunan ve en az 5/10 Ag uyumu sağlayan) tercihen 1. derece akraba verici olmaktadır (14).

2.1.4. Hazırlık rejimi

Hazırlık rejimleri hematopoetik kök hücrelerin infüzyonundan önce değişen doz ve sürelerde uygulanan kemoterapi ve/veya total vücut ışınlamasını içerir. Hazırlık rejimi seçiminde, eşlik eden diğer sistemik hastalıklar da göz önünde bulundurularak, primer hastalığa ait tümor yükünün azaltılması, neoplastik klonun eradikasyonu, hematopoetik kök hücrelerin engraftmanlarının kolaylaştırılması, graft versus host hastalığı riskinin azaltılması amaçlanmaktadır. Hazırlık rejimi yoğunluğuna göre miyeloablatif ve azaltılmış yoğunluklu olmak üzere ikiye

ayrılır. Hazırlık rejimine tedavi edilen hastalığa, mevcut komorbiditelere ve toplanan hematopoietik kök hücrelerin kaynağına göre karar verilir (8).

2.1.5. Hematopoetik kök hücre nakli komplikasyonları

Kök hücre nakli sonrası komplikasyonları erken ve geç dönem komplikasyonlar olarak ikiye ayrılabilir. Hastanın yaşı, başlangıç performans durumu, kök hücre naklinin kaynağı, hazırlık rejiminin tipi ve yoğunluğu dahil olmak üzere birçok faktör bu advers olayların oluşumunu etkileyebilir (8).

Erken dönem komplikasyonlar ilk 100 günde ortaya çıkar. Miyelosupresyon sonucu nötropeni, anemi, trombositopeni, SOS, mukozit, akut graft versus host hastalığı, idiopatik pnömoni sendromu, graft reddi, bakteriyel enfeksiyonlar, Herpes simplex virus, Sitomegalovirus, *Candida* ve *Aspergillus* enfeksiyonları bu dönemde sıkça görülebilir (8).

Geç dönem komplikasyonlar arasında kronik GVHD, kapsüllü bakteri enfeksiyonları ve varicella zoster enfeksiyonu, metabolik sendrom, diğer endokrin disfonksiyonlar ve sekonder maligniteler bulunur (8).

2.2. Sinüzoidal Obstrüksiyon Sendromu

2.2.1. Tanımlama

Sinüzoidal obstrüksiyon sendromu, HKHN'nin hazırlık rejimi sonrasında karaciğer sinüzoidal endotelyal hücrelerinin hasarı ile sinüzoidal boşluğun trombotik olmayan tıkanması, sarılık, sağ üst kadran ağrısı, ani kilo alımı, hepatomegali ve asit ile ortaya çıkan, yaşamı tehdit eden önemli bir komplikasyonudur (15, 16). Sinüzoidal obstrüksiyon sendromu, allojenik

nakillerde otolog nakillere göre daha sık görülür. Çoğunlukla HKHN sonrasında ilk 21 günde görülmesi beklenir, ancak sonrasında görülen geç başlangıçlı SOS da tanımlanmıştır (2).

2.2.2. Epidemiyoloji

Genel insidansı tanı ölçütlerinin farklılığı ve popülasyon özelliklerine göre değişmekle birlikte %8-14 olduğu bildirilmiştir. Daha önceden %60'a varan oranlar bildirilmesine rağmen %40'ın üzerinde gösterilen çok az çalışma bulunmaktadır (1, 17). AKHN ve miyeloablatif hazırlık rejimi kullanılan popülasyonlarda %10-15 arasında iken OKHN ve/veya yoğunluğu azaltılmış hazırlık rejimi alan popülasyonlarda <%5 olarak raporlanmıştır (1-3, 18).

2.2.3. Risk faktörleri

2.2.3.1. Nakille ilgili risk faktörleri

Allojenik nakilde, otolog nakile göre SOS riski daha yüksektir. Miyeloablatif hazırlık rejimi, insan lökosit antijen (HLA) uyumsuz donör, GVHD profilaksisi SOS ile doğrudan ilişkilidir. Yüksek doz TBI'nın (≥12 gray) SOS riskini arttırdığı belirtilmiştir (5). İkinci nakillerin birinci nakillere göre daha riskli olduğu gösterilmiştir. GVHD profilaksisi olarak takrolimus + sirolimus + metotreksat (MTX) alan hastalarla, takrolimus + sirolimus ve takrolimus + MTX alan hastalara gore artan SOS riski bildirilmiştir (4). Kombinasyonda immunsupresif sayısı arttıkça SOS riski de artmaktadır (19).

- Allogreft > otogreft
- Miyeloablatif hazırlık rejimi

- İkinci HKHN
- HLA uyumsuz donör
- Akraba dışı nakil
- Yüksek doz TBI bazlı rejim
- Sitomegalovirus reaktivasyonu
- Oral busulfan veya intravenöz (IV) yüksek dozlar

2.2.3.2. Hasta ve hastalıkla ilgili faktörler

Artan yaş, karnofsky performans skoru yüksekliği ve metabolik sendrom SOS ile ilişkili bulunmuştur (16, 17). Oral kontraseptif kullanımı (20), Glutatyon S-transferaz mutasyon-1 (GSTM-1) polimorfizmi (21), HKHN öncesi alveolar diffüzyon kapasitesinin bozuk olması (22) ilerleyici hastalık ve talasemi tanısı (3) SOS riskini artıran faktörler olarak rapor edilmiştir.

- Yaşlılık
- Karnofsky skoru %90'ın altında (5)
- Metabolik sendrom
- İleri hastalık (nüks, tedaviye dirençli)
- Talasemi
- Genetik faktörler [GSTM1 polimorfizmi (21), C282Y alleli, metil tetra hidro folat redüktaz (MTHFR) 677CC/1298CC haplotipi]
- Oral kontraseptif (OKS) kullanımı
- Bozulmuş pulmoner fonksiyon

2.2.3.3. Karaciğer ile ilgili faktörler

Nakil öncesinde transaminaz veya bilirubin yüksekliği, aktif viral hepatit veya siroz risk faktörleri arasındadır (2, 3). Bunun yanı sıra artmış demir birikimi de SOS risk faktörü olarak kabul edilir (23).

- Transaminazlar >2.5 kat normal değerlerin
- Bilirubin > 1.5 kat normal değerlerin
- Siroz
- Aktif viral hepatit
- Hepatik ışınlama
- Aşırı demir yükü

2.2.4. Patogenez

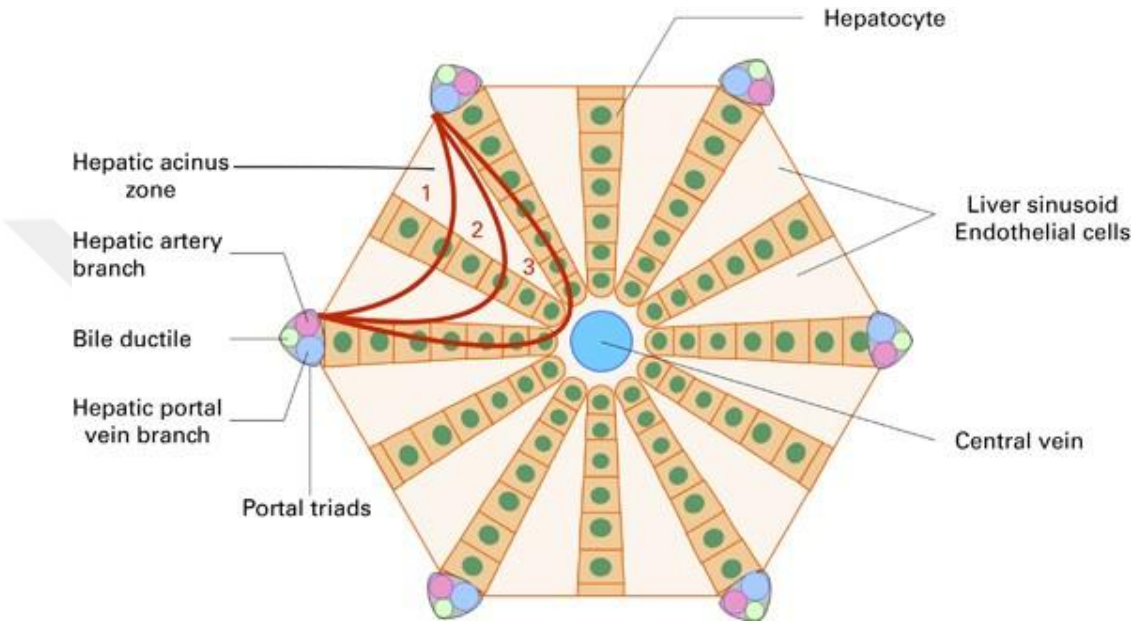
2.2.4.1. Karaciğer anatomisi

Karaciğer iyi kanlanan bir organdır. İki kaynaktan beslenir: %30 hepatik arter, %70 portal ven. Karaciğerin fonksiyonel ünitesi her birinin ortasında portal venin bulunduğu altıgen şeklinde lobüllerden oluşur. Altıgenlerin köşelerinde karaciğer portal üçgeni bulunur. Bu üçgen hepatik arterin dalı, portal venin dalı ve safra kanalından oluşmaktadır. Lobüller içinde asinüs adı verilen küçük üçgen alanlar bulunur. Asinuslar da kendi içlerinde "*zon*"lara ayrılır (24).

Hepatositler "*sinüziod*" denilen kavitelerle birbirinden ayrılırlar. Hepatik arter ve portal venden gelen kan sinüzoidlerde karışır. Sinüzoidler, bazal membran içermeyen sinüzoidal endotelyal hücreler (SEH) ile çevrelenmişlerdir. Sinüzoidlerde plazmanın disse aralığına geçişini sağlayan porlar bulunur. Bu

geçirgen yapısı ve bazal membranın olmaması, albuminin sinüzoidal boşluk ve hepatositler arası kolay geçişini sağlamaktadır (24).

Şekil 1. Hepatik asinsun şematik gösterimi (3)



2.2.4.2. Sinüzoidal hasar

İlk hayvan deneylerinde, insan olmayan primatlarda radyasyon ile SOS başlatılabilmiş, ancak patogenez aydınlatılamamıştır (25).

İnsan dokularında yapılan çalışmalar sonucunda, SOS patologenezinde ilk değişikliğin; hepatik sinüzoidal obstrüksiyon ve sonrasında terminal hepatik venlerin obliterasyonu olduğu saptanmıştır (26). Temel patolojinin karaciğer sinüzoidlerinin obstrüksiyonu olduğu belirlenmesinin ardından hastalığa "Sinüzoidal obstrüksiyon sendromu" denilmesi önerilmiş ve kabul görmüştür (27).

Hayvan deneylerine gore, ilk sıçan modelinde; monokratolin maruziyeti sonrası 3-5. günlerde (erken SOS), sinüzoidal obstrüksiyonun şiddetli belirtileri

görülmüştür. Sentrilobüler nekroz ve kanama, terminal hepatik venlerin endotelyal hücrelerinde hasar, subendotelyal kanama ve sinüzoidal hücrelerin kaybı saptanmıştır. 6-7. günlerde (geç SOS), terminal hepatik venlerin fibrozisi belirginleşmiş, hayvanların bir kısmında 8-10. günlerde SOS tamamen düzelmiş ancak diğerlerinde şiddetli hepatik hasarın devam ettiği görülmüştür (28).

Monokrotalin maruziyetinden sonraki ilk saatlerde, lökositlerin endotelyuma adezyonunun arttığı ve hepatik sinüzoidal endotelyal hücrelerinin şiştiği görülmüş, eritrositlerin, endotelyal hücrelerin altından disse mesafesine geçtiği, karaciğer parankimine kanın geçişi ve sinüzoidal kanaldaki kan akımının yavaşladığı saptanmıştır. Bunun sonucunda sinüzoidin, kümelenmiş sinüzoidal endotelyal hücreler, lökosit ve eritrositler tarafından oklüze olduğu, hasarlı sinüzoidal bölgedeki kupfer hücrelerinin yerini monositlere bıraktığı izlenmiştir (29).

Bu deneyler, sinüzoidal endotelyal hücrelerin oksidatif hasara karşı hepatositlerden daha duyarlı olduğunu düşündürmüştür. Bunun nedeninin de endotelyal hücrelerinde hepatositlere oranla glutatyon tükenmesi, nitrik oksit tükenmesi, matriks metaloproteinazların ekspresyonunun artması, vasküler endotelyal büyüme faktörü ve pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonu olduğu öne sürülmüştür (30-33).

2.2.5. Patoloji

Sinuzoidal obstrüksiyon sendromunda trombosit tüketiminin hızlanması ve SOS'un genellikle pre-engraftman dönemde saptanması nedeniyle karaciğer biyopsisi yapılması mümkün olamamaktadır. İşlemin yapılabildiği durumda

biyopsinin alındığı zamana göre akut, subakut veya kronik SOS bulguları gözlenebilir. Ancak SOS fokal alanlarda sınırlı olabilmesi nedeniyle biyopsi materyalinde saptanamayabilir. Akut dönemde; hemosiderin yüklü makrofajların sentrilobüler tıkanıklık ve hepatoselüler nekroza yol açışı, terminal hepatik vende perisinüzoidal stellat hücrelerin ve subendotelyal fibroblastların proliferasyonu, hücre dışı matriks birikimi ve disse mesafesinde eritrosit geçişi izlenir. Subakut dönemde (günler haftalar içinde) terminal hepatik venül içinde kolajen birikimi ve venül obliterasyonu gelişir. Kronik dönemde (haftalar aylar içinde) karaciğer parankimine yayılan perivenüler fibrozis geliştiği gösterilmiştir. Uzun dönemde ise nadiren siroza dönüşebilir (1).

2.2.6. Tanı

Sinüzoidal obstrüksiyon sendromu çoğu hastada birkaç haftada düzelse de en ciddi formları multi-organ disfonsiyonu (MOD) tablosu geliştirir ve bunlar da %80'in üzerinde mortalite ile ilişkilidir. Morbidite ve mortalitenin önlenebilmesi için erken tanı ve tedavisi gereklidir (3, 34). Hastalar karın ağrısı, kilo alımı, asit, hepatomegali ve sarılık açısından HKHN sonrası en az 14 gün, yakın takip edilmelidir (3).

Sinüzoidal obstrüksiyon sendromu tanısı için geliştirilmiş ve yaygın olarak kullanılmakta olan klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulgularından oluşan ölçütleri mevcuttur. 1984'te McDonald ve ark. tarafından Seattle Ölçütleri ortaya konmuş (Tablo 1) (35). 1993 yılında da modifiye Seattle Ölçütleri kullanılması önerilmiştir (Tablo 2) (36). 1987 yılında da Jones ve ark. tarafından Baltimore Ölçütleri geliştirilmiştir (Tablo 3) (37). Son olarak da 2016 European Society for

Blood and Marrow Transplantation tarafından önerilen dinamik EBMT ölçütleri sıkça kullanılmaya başlanmıştır (Tablo 4) (2).

Tablo 1. Seattle ölçütleri (35)
Nakil sonrasında 30 gün içinde 2 veya daha fazlası • Serum total bilirubin ≥ 2mg/dl veya • Hepatomegali ve sağ üst kadran ağrısı • Asit ve/veya ani kilo alımı

Tablo 2. Baltimore ölçütleri (37)
Nakil sonrasında 21 gün içerisinde Serum total bilirubin ≥ 2mg/dl olması ve aşağıdakilerden 2 tanesinin bulunması • Ağrılı hepatomegali • Kilo alımı (ilk kilosunun≥%5) • Asit

Tablo 3. Modifiye Seattle ölçütleri (36)
Nakil sonrası 20 gün içinde en az iki tanesinin olması • Hiperbilirubinemi (serum total bilirubin ≥ 2mg/dl) • Hepatomegali ve sağ üst kadran ağrısı • Açıklanamayan kilo alımı (ilk kilosunun≥%2)

Tablo 4. EBMT ölçütleri(2)
Klasik SOS HKHN'den sonraki ilk 21 gün içerisinde, Serum total bilirubin ≥2mg/dl ve aşağıdakilerden ikisinin olması; • Ağrılı hepatomegali • Kilo alımı (≥%5 ilk kilosundan) • Asit
Geç başlangıçlı SOS HKHN'den 21 günden daha sonra, • 21 günden sonra klasik SOS ölçütleri veya • Histolojik olarak kanıtlanmış SOS veya

- SOS'un hemodinamik ve/veya ultrason kanıtının yanı sıra aşağıdaki ölçütlerden 2 veya daha fazlası;
    1. Bilirubin ≥ 2mg/dl veya 34µmol/L,
    2. Ağrılı hepatomegali,
    3. Kilo alımı ≥%5,
    4. Asit.

2.2.6.1. Sinüzoidal obstrüksiyon sendromu biyobelirteçleri

Sinüzoidal obstrüksiyon sendromunda şimdiye kadar çalışılan çok sayıda biyobelirteç vardır, ancak çalışmalarda raporlanan çelişkili sonuçlar nedeniyle henüz tanısal veya prognostik ölçütlerde yer almamışlardır. Bunlar arasında yüksek plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI-1) düzeylerinin SOS tanısı ve olumsuz prognoz ile ilişkili olduğu (38-40), protein C ve antitrombin III'de azalma, n-terminal propeptit tip 3 prokolajen düzeylerinde artisan SOS tanısını destekleyebileceği (41-43) bildirilmiştir.

Yüksek Von willebrand faktörü(vWF) düzeylerinin SOS tanısı ile ilişkisi konusunda tarışmalı sonuçlar mevcuttur (3, 44). Seksen hastanındahil edildiği bir çalışmada altı olası biyobelirteç proteine bakılarak supressor of tumorigenecity 2 (ST-2), anjiopoietin-2, L-ficolin, hyalüronik asit ve vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1)'in biyobelirteç olabileceği düşünülmüş, ancak aynı çalışmada PAI-1 ve vWF'nin tanıda kullanılabileceği doğrulanamamıştır (45).

Endotelyal aktivasyon ve stres indeksi (EASIX) skoru, Almanya ve ABD grubu tarafından ortaya atılan LDH (IU/L) x kreatinin (mg/dl) / trombosit sayısı ($/10^9$/L) formülüyle hesaplanan endotelyal bozukluklar sonucu oluşan HKHN komplikasyonlarının prognozunu belirlemek için oluşturulmuş olsa da multipl

myelom, miyelodisplazi ve bazı solid organ tümörlerinde de çalışmaları yapılan bir prognostik skordur (46-48). SOS prognozunda kullanılabileceği ile ilgili çalışmalar mevcuttur (48-50).

2.2.6.2. Sinüzoidal obstrüksiyon sendromunda görüntüleme teknikleri

Sinüzoidal obstrüksiyon sendromu tanısında görüntüleme tekniklerinin önemli bir yeri bulunmaktadır, ancak spesifik tanı koydurucu bir bulgusu yoktur (51). Ultrasonda hepatomegali, splenomegali, asit, portal venöz akış anomalileri ve safra kesesi kalınlaşması görülebilir. Portal venöz akım hızında azalma ve portal venöz akımın tersine dönmesi SOS tanısı için daha spesifik kabul edilir, ancak bu geç dönemde ortaya çıkması nedeniyle erken tanıya katkısı bulunmamaktadır (52). Juguler venden hepatik venöz basınç gradientinin ölçülmesi SOS tanısı için en güvenilir yöntemdir. Buna karşın invaziv bir işlemdir ve her yerde uygulanamaz (53). Non invaziv olarak Doppler ile hepatik venöz basınç gradienti ölçülebilir (54).

2.2.7. Sinüzoidal obstrüksiyon sendromu şiddetinin belirlenmesi

Sinüzoidal obstrüksiyon sendromu/ birkaç hafta içinde kendiliğinden düzelen hafif formdan, MOD ve ölüm ile sonuçlanan ağır forma kadar uzanan bir klink gösterebilir (2, 3). SOS şiddetinin belirlenmesi prognozu öngörme ve tedavi planı açısından çok önem taşımaktadır. Bu nedenle 2014 yılında “The American Society of Hematology” ve 2016 yılında EBMT tarafından SOS şiddeti ölçütleri geliştirilmiştir.

The American Society of Hematology tarafından SOS şiddeti; hafif-orta ve ciddi olarak sınıflanmış, ölçütlerden 2 veya daha fazlasının uyduğu grup SOS şiddeti olarak kabul edilmesi önerilmiştir.

Tablo 5. The American Society of Hematology'e göre SOS şiddetinin belirlenmesi (36)

	Hafif	Orta	Şiddetli
Değişim oranı	Yavaş (6-7 gün)	Orta (4-5 gün)	Hızlı (2-3 gün)
Bilirubin (mmol/L)	34.2-51.3	53-85.5	>85.5
KCFT yüksekliği	<x3 normal	3-5 x normal	>5 x normal
Kilo artışı (bazal)	<%2	%2-5	>%5
Böbrek fonksiyonu	Normal	< x2 normal	≥ x2 normal veya GFR≤%50

EBMT SOS şiddeti; hafif-orta-şiddetli ve çok şiddetli olarak sınıflandırılmıştır. Ölçütlerden 2 veya daha fazlasının sağlanması SOS şiddetinin göstergesi kabul edilmiş. İki ölçütü karşılayan birden fazla seçenek olması durumunda daha şiddetli olanın SOS şiddeti olarak belirlenmesi, MOD görülmesi durumunda ise çok şiddetli olarak değerlendirilmesi önerilmiştir (2).

Tablo 6. EBMT'ye göre SOS şiddetinin belirlenmesi (2)

	Hafif	Orta	Şiddetli	Çok Şiddetli
İlk semptom zamanı	>7 gün	5-7 gün	≤4 gün	Her zaman
Bilirubin (mg/dl)	≥2 ve <3	≥3 ve <5	≥5 ve <8	≥8
Bilirubin (µmol/L)	≥34 ve <51	≥51 ve <85	≥85 ve <136	≥2 ve <136
Bilirubin kinetiği			48 saatte ikiye katlanma	
Transaminazlar	≤2 x normal	>2 ve ≤5 x	>5 ve ≤8 x	>8 x normal

		normal	normal	
Kilo artışı	<%5	≥%5 ve <%10	≥%5 ve <%10	≥%10
Böbrek fonksiyonu	<1.2 x bazal değer	≥1.2 ve <1.5 x bazal	≥1.5 ve <2 x bazal	≥ x2 bazal veya MODs

2.2.8. Profilaksi Ajanları

Ursodeoksikolik asit (UDCA), kolestatik karaciğer hastalıklarında kullanılan hidrofilik bir safra asididir. Profilaksisinde kullanıldığında SOS insidansını önemli ölçüde azalttığını gösteren çalışma bulunmaktadır (55).

Başka bir çalışmada UDCA'nın SOS sıklığına etkisi gösterilememiş olsa da, hepatik- gastrointestinal sistem GVHD ve genel sağkalımın üstüne olumlu etkileri olması sebebiyle kullanımı yaygın olarak devam etmektedir (56). UDCA'nn, SOS profilaksisinde kullanımı BCSH (British Society of Hematology)/BSBMT (British Society of Blood and Marrow Transplatation) kılavuzları tarafından da önerilmektedir (57).

Defibrotid domuz bağırsak deoksiribo nükleik asitinde (DNA) üretilen tek ve çift sarmallı oligonükleotitlerin bir karışımıdır. Defibrotid'in, kemoterapi ilişkili endotelyal hasarı ve endotelyal hücre aktivasyonunu azalttığı, endotelyal hücre aracılı fibrinolizi desteklediği in vitro olarak gösterilmiştir (58, 59). Erişkinde SOS profilaksisinde defibrotid kullanımıyla ilgili prospektif bir çalışma literatürde bulunmamaktadır (60). 2012 yılında pediatrik hastalarda yapılan bir faz 3 çalışmasında nakil boyunca defibrotid kullanımının SOS riskini düşürdüğü bu nedenle profilakside kullanılması gerektiği önerilmiştir (6). 2013 yılında Güney Kore'de erişkin ve pediatrik hastalarda yapılan retrospektif bir çalışmada nakil esnasında 49 hastaya defibrotid verilmiş ve bu seride sadece1 hastada SOS

geliştiği rapor edilmiştir (61). BCSH/BSBMT kılavuzlarına göre de, HKHN uygulanan belirli risk faktörlerine sahip çocuk hastalarda günde 4 kez 6.25mg/kg dozunda defibrotid önerilmektedir (57).

Profilaktik kullanımda heparin, prostoglandin E1, düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH), antitrombin III, glutamin'in etkinliğini araştıran çalışmalarda SOS riskinin azaltılamadığı gösterimiştir (60, 62).

2.2.9. Tedavi

Sinüzoidal obstrüksiyon sendromu mortalite ve morbiditesini azaltmak için en etkili yol değiştirilebilir risk faktörlerinin azaltılmasıdır. SOS tedavisi destek tedavisi, sıvı kısıtlaması ve defibrotid tedavisinden oluşur.

Hastanın günlük olarak ağırlık ve diürez takibi yapılmalıdır. Destekleyici tedavi, sıvı kısıtlaması, diüretikler ve ultrafiltrasyon ile sıvı dengesinin sağlanması, gerekliyse parasentez, torasentez yapılması, oksijen desteği, ağrı palyasyonu ve böbrek yetmezliği gelişen hastalara hemodiyaliz gibi tedavilerden oluşur Sinüzoidal obstrüksiyon sendromu tanısı alan hastalarda hepatotoksik ilaçlar, ilacın fayda/zarar oranı değerlendirilerek kesilmelidir. Antifungal olarak ekinokandinler yerine azoller kullanılmalıdır (60).

Orta ve şiddetli SOS tedavisinde etkinliği gösterilmiş tek ilaç defibrotiddir (63, 64). Yüksek maliyetli olmasına rağmen SOS tanısının erken dönemde konması ve tedaviye erken başlanması ile mortalitede azalma sağladığı düşünülmektedir (60).

Tedavide ayrıca prostaglandin E1, heparin, n-asetil-sistein (NAC), heparin, doku plazminojen aktivatörü (tPA) ve metilprednizolon da tedavide denenmiştir. Trombolitik kullanımı artan kanama komplikasyonu ve mortalite nedeniyle BCSH/BSBMT kılavuzu tarafından önerilmemektedir NAC kullanımı da aynı klavuzda yeterli olumlu etki verisi olmaması nedeniyle önerilmemektedir (57). Kortikosteroidler sitokinleri azaltma etkisi nedeniyle farklı çalışmalarda kontrol grubuna göre %50-60 bilirubin azalması sağlamıştır (65-67). Buna karşın yüksek doz steroid verilmesinin enfeksiyon komplikasyonu yaratması sebebiyle BCSH/BSBMT kılavuzu steroid kullanılması durumunda enfeksiyon riskinin göz önünde bulundurulmasını önermektedir (57).

2.2.10. Prognoz ve mortalite

İlk yapılan çalışmalarda sadece destek tedavisi yapılan hastalarda şiddetli SOS hastalarının mortalitesi %80'in üzerinde görülmüştür (1). SOS tedavisinde defibrotid kullanımı sonrasında prognozda değişiklik göstermiştir. Buna karşın SOS halen prognozu kötü, mortalite riski yüksek bir kök hücre komplikasyonudur. Richardson P. ve ark. tarafından 2019 yılında yapılan bir sistematik derlemede defibrotid tedavisi alan hastalarda 100.gün sağkalım %45-48 görülmüştür, ancak defibrotid tedavisi alan hastaların içinde MOD olan hastalarda %36-39 olarak görülmüştür (68). Japonya'da yapılan bir çalışmada ise defibrotid almayan SOS tanımlanan hastalarda 100.gün sağkalım %32, bunların içinde MOD olanlarda 100. gün sağkalım %15 olarak görülmüştür (69). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada ise defibrotid almayan MOD'lu hastalarda 100.gün sağkalım %27,3 saptanmıştır (70).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Tasarımı ve Hastalar

Bu çalışma geriye dönük olarak planlanmıştır. 10.01.2022 tarih ve 13 sayısı ile Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır.

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Kök Hücre Nakli Biriminde 2006-2022 yılları arasında AKHN yapılmış akut lösemili hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme ölçütleri:

18 yaşından büyük hastalar

AML veya ALL tanısı ile AKHN yapılan hastalar

Birden çok sayıda AKHN yapılan hastaların son AKHN bilgileri dahil edilmiştir

Çalışmadan dışlanma ölçütleri:

18 yaşından küçük hastalar

SOS tanısına ait verileri ve risk faktörlerini kapsayan verileri eksik olan hastalar

3.2. Veri Toplama ve Biyokimyasal Analizler

Hastalara ait veriler hasta dosyaları ve kök hücre nakli epikrizlerinden, hastane bilgi sistemi yazılımından elde edildi.

Demografik veriler, nakil öncesinde aldığı tedaviler, hazırlık rejimi, donörü ile HLA uyumu, nakil sayısı, daha önceden otolog kök hücre nakli olup olmadığı,

komorbiditeleri (diabetes mellitus, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, KOAH/astım, kronik viral hepatit B-C ve hematoloji dışı maligniteler) kaydedildi. Hastaların dosyalarından hepatotoksik olabilecek ilaçların kullanımı (oral kontraseptifler, izoniazid, entekavir, tenofovir), antibiyotikler (sefaperazon, imipenem, tigesiklin), antifungaller (amfoterisin B, vorikonazol, kaspofungin, posakonazol), antiviraller (valgansiklovir), GVHD profilaksisinde kullanılan ajanlar (metotreksat, siklosporin, mikofenolat mofetil, posttransplant siklofosfamid) ve hazırlık rejiminde kullanılan ajanlar (busulfan, siklofosfamid, TBI, melfalan, fludarabin, treosulfan, tiotepa, ATG, amsacrin, sitarabin) kaydedildi. Nakil öncesi ultrason kayıtları taranarak hepatosteatoz ve safra kesesi patolojileri açısından not edildi. Nakil öncesi kilo ve boylarına bakılarak vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplandı. Hastaların hazırlık rejimi başlamadan hemen önceki hemoglobin (mg/dl), hematokrit (%), platelet (10^9/L), ALT (IU/L), AST (IU/L), ALP (IU/L), GGT (IU/L), LDH (IU/L), total bilirubin (mg/dl), albumin (g/dl), kreatinin (mg/dl), ferritin (ng/ml), transferrin saturasyonu (%), fibrinojen (mg/dl), d-dimer(μg/ml), INR (international normalized ratio), aPTT (aktif parsiyel tromboplastin zamanı) (sn), CRP (mg/L) değerleri kaydedildi. Nakil başlangıcından +30. güne kadar ALT (IU/L), AST (IU/L), ALP (IU/L), GGT (IU/L), LDH (IU/L), total bilirubin (mg/dl), kreatinin (mg/dl), d-dimer (μg/ml), INR, aPTT (sn) en yüksek değerleri, albumin (g/dl), fibrinojen (mg/dl) en düşük değerleri kaydedildi. Hastaların dosyasından günlük kilo değişiklikleri, yakınmaları, muayene bulguları ve ultrason kayıtlarına bakılarak modifiye Seattle ölçütleri (36) kullanılarak SOS tanısı teyit edildi. Nakil sonrasında ilk 100 gün

içinde biyopsi ile gösterilmiş GVHD tanımlanan hastalar akut GVHD olarak raporlandı. Nakil sonrası ilk 14 gün içinde GVHD semptomları başlayan GVHD tedavisi başlanan hastalar hiperakut GVHD olarak not edildi. Defibrotid profilaksisi ve tedavisi bilgileri kaydedildi. Hastaların hazırlık rejiminden hemen önce, nakil günü ve SOS tanısı aldığı gün EASIX skoru hesaplanarak not edildi. EASIX skoru hesaplanmasında LDH(IU/L) x kreatinin(mg/dl) / trombosit sayısı (10^9/L) formula kullanıldı (47).

3.3. İstatistiksel Yöntemler

Verilerin istatistiksel analizinde Windows için SPSS 22.0 verisyon programı kullanıldı. Akut lösemili AKHN yapılan hastalarda SOS risk faktörlerini belirlemek için araştırdığımız kategorik değişkenler *ki-kare testi* veya *Fischer exact testi* ile karşılaştırıldı. Parametrik değişkenler dağılım şekline göre *Student t testi* veya *Mann Whitney U testi* ile karşılaştırıldı. SOS risk faktörlerinin belirlenmesi için *çok değişkenli lojistik regresyon analizi* yapıldı. Hastaların ilk EASİX skoru, nakil esnasındaki EASİX skoru ve SOS olduğu zamanki EASİX skorlarını ortanca değerlerini belirleyip non-parametrik *Friedman testi* ile karşılaştırıldı. Sağ kalım analizleri *Kaplan Meier Analizi* ile yapıldı ve *log rank* ile karşılaştırıldı. Çok değişkenli analizi *cox regresyon analizi* ile yapıldı. Testlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi (p değeri) 0,05 kabul edildi.

4. BULGULAR VE TABLOLAR

Çalışmaya 309 hasta dahil edildi. Hastaların 120'si (%38,8) kadın, 189'u (%61,2) erkek, ortalama yaşları 39±14,2/yıl idi. 193 hasta (%62,5) akut miyeloid lösemi (AML), 111 hasta (%35,9) akut lenfoblastik lösemi (ALL), 5 hasta (%1,6) bifenotipik lösemi olarak takip edilmekteydi (Tablo 7).

Tablo 7. Hastalarda cinsiyet, yaş ve primer tanı özellikleri

		Hasta sayısı n=309	%
Cinsiyet	Kadın	120	38,8
	Erkek	189	61,2
Tanı	AML	193	62,5
	ALL	111	35,9
	Bifenotipik lösemi	5	1,6
Yaş		39±14,2[α]	

α:ortalama + standart sapma

4.1. Allojenik Kök Hücre Nakli Öncesi Verilere Ait Sonuçlar

Hazırlık rejimi öncesi değerlendirmede 273 hastanın (%88,3) karnofsky skoru 90 ve üzeri görülürken 34 hastanın (%11) karnofsky skoru 90'ın altında görüldü. Hastaların 258'i (%83,5) nakile giriş esnasında tam yanıtla izlenirken, 12'si (%3,9) kısmi yanıt, 37'si (%12,6) aktif hastalıkla izleniyordu. Hastaların 239'unun (%82,2) herhangi bir komorbiditesi yok iken, 70'inin (%22,7) en az bir komorbiditesi vardı. 309 hastanın 21'inde (%6,8) diabetes mellitus, 12'sinde hipertansiyon (%3,9), 4'ünde (%1,3) koroner arter hastalığı, 7'sinde (%2,3) kalp

yetmezliği, 6'sında (%1,9) KOAH veya astım, 9'unda (%2,9) kronik viral hepatit B, 1'inde (%0,3) kronik viral hepatit C, 8'inde (%2,6) hematoloji dışı malignite öyküsü mevcuttu (Tablo 8).

Tablo 8. Hastaların sahip olduğu komorbiditeler

Özellik		Hasta sayısı n=309	%
Komorbidite	Yok	239	77,3
	Var	70	22,7
Diabetes mellitus	Yok	288	93,2
	Var	21	6,8
Hipertansiyon	Yok	297	96,1
	Var	12	3,9
Koroner arter hastalığı	Yok	304	98,7
	Var	4	1,3
Kalp yetmezliği	Yok	302	97,7
	Var	7	2,3
KOAH/astım	Yok	303	98,1
	Var	6	1,9
Kronik viral hepatit B	Yok	300	97,1
	Var	9	2,9
Kronik viral hepatit C	Yok	308	99,7
	Var	1	0,3
Hematoloji dışı malignite	Yok	301	97,4
	Var	8	2,6

Hastaların 22'sinde (%7,1) daha öncesinde otolog kök hücre nakli öyküsü mevcuttu. AKHN sayısı değerlendirildiğinde 265 hastanın (%85,8) ilk nakli, 38 hastanın (%12,3) ikinci nakli, 6 hastanınsa (%1,9) 3.nakli olduğu görüldü. Tanı

anından nakile kadar geçen süre ortanca 158 gün (97-387,5 gün) olarak hesaplandı. Hastaların nakil öncesinde aldığı tedavi ortanca 2 (1-9) olarak saptandı.

Verilerine ulaşılabilen 229 hastanın 14'ünde (%6,1) BMI<18, 97'ünde (%42,4) 18≤BMI<25, 75'inde (%32,8) 25≤BMI<30, 38'inde (%16,6) 30≤BMI<35, 5'inde (%2,2) BMI≥35 olarak görüldü. Ultrason verilerine ulaşılabilen 215 hastanın 119'unda (%55,3) hepatosteatoz görülmezken, 72 hastada (%33,5) grade I hepatosteatoz, 24 hastada (%11,2) grade II hepatosteatoz saptandı. Bu hastaların 149'unda (%69,6) hazırlık rejimi öncesi hepatomegalisi saptanmıştı. 215 hastanın 30'unda (%14,0) ultrasonda safra kesesi çamuru veya taşı bulunmaktaydı.

4.2. Allojenik Kök Hücre Nakli ve Hazırlık Rejimleri

238 hastaya (%77) HLA tam uyumlu, 35 hastaya (%11,3) HLA iyi uyumlu (9/10), 36 hastaya (%11,7) ise haploidentik nakil yapıldığı görüldü. Nakillerin 223'ü (%72,1) akraba, 50'si (%16,2) akraba-dışı ve 36'sı (%11,7) haploidentik kök hücre vericisinden hücre elde edildiği saptandı (Tablo 9).

Tablo 9. Donör tipi

		HLA	Hasta sayısı n=309	%
Donör tipi	Akraba	10/10	212	72,1
		9/10	11	
	Akraba dışı	10/10	26	16,2
		9/10	24	
	Haploidentik	<9/10	36	11,7

Hastaların 198'i (%64,1) miyeloablatif, 111'i (%35,9) yoğunluğu azaltılmış veya nonmiyeloablatif hazırlık rejimi almıştı. Hazırlık rejimi olarak 118 hastaya (%38,2) Siklofosfamid (Cy)- Busulfan (Bu) rejimi, 74 hastaya (%23,9) TBI-Cy rejimi, 53 hastaya (%17,2) Fludarabin (Flu) – Melfalan (Mel) rejimi, 23 hastaya (%7,4) TBI-Flu-Cy rejimi, 8 hastaya TBI-Flu rejimi (%2,5), 7 hastaya (%2,2) Flu-Cy-Bu rejimi, 5 hastaya TBI-Cy- Thiotepa (Thio) (%1,6), geriye kalan 21 hastaya (%6,7) Flu-Cy-Bu-Mel-Cy-Antitimosit globulin (ATG)-Thio-TBI-amsacrin ve treosulfanın farklı kombinasyonlarını içeren 14 farklı rejim verildiği görüldü (tablo10).

Tablo 10. Hazırlık rejimi

	Rejim	n	%
Hazırlık rejimi	Cy-Bu	118	38,2
	TBI-Cy	74	23,9
	Flu-Mel	53	17,2
	TBI-Flu-Cy	23	7,4
	TBI-Flu	8	2,5
	Flu-Cy-Bu	7	2,2
	TBI-Cy-Thio	5	%1,6
	Diğer	21	%6,7

309 hastanın 236'sı (%76,4) hazırlık rejimi içerisinde siklofosfamid, 129'u (%41,7) busulfan, 117'si (%37,9) tüm vücut ışınlama, 106'sı (34,3) fludarabin, 58'i (%18,8) melfalan, 13'ü (%4,2) thiotepa aldığı görüldü.

GVHD profilaksisinde; 218 hastaya (%70,6) Siklosporin (CyA)+ Metotreksat (MTX), 45 hastaya (%14,6) CyA+ Mikofenolat mofetil (MMF), 31 hastaya (%10,0) CyA+MMF+post transplant siklofosfamid, 10 hastaya (%32)

CyA+MTX+ATG, 4 hastaya (%1,3) CyA+MMF+ATG, 1 hastaya (%0,3) yalnız CyA uygulanmıştı.

4.3. SOS Profilaksisi, Sıklığı ve Tedavisine ait Sonuçlar

Hastaların tamamı 10 mg/kg/gün ursodeoksikolik asit proflaksisi almıştı. SOS profilaksisi için defibrotid 10mg/kg/gün hazırlık rejimiyle birlikte 112 hasta (%36,2) almışken 197 hastaya (%,63,8) defibrotid profilaksisi verilmemişti. Hastaların HKHN sonrasındaki ortanca izlem süresi 18 ay (0,3-192) görülmüştür. AKHN sonrası izlemde hastaların 62'sinde (%20,1) modifiye Seattle ölçütlerine (36) göre SOS saptandı.

SOS saptanan tüm hastalarda ağırlık izlemi, sıvı-elektrolit izlemi ve sıvı kısıtlaması, diüretik tedaviler ve diğer destek tedaviler uygulanmıştı. Bunlara ek olarak SOS tanımlanan 54 hastada defibrotid tedavisi 20 mg/kg/gün olarak uygulanmıştı.

4.4. SOS Olan ve Olmayan Hastalarda Risk Faktörü Analizi

Her iki cinste SOS sıklığı istatistiksel olarak farksızdı (p=0,982). Sinüzoidal obstrüksiyon sendromu tanısı alan hastaların yaş ortalaması (34,8±14), SOS olmayanlara göre (40,1±14,1) daha düşük saptandı (p=0,006). SOS sıklığı ALL olan hastalarda %31,5 (35 hasta), AML olan hastalara %14 (27 hasta) göre anlamlı olarak daha yüksekti, bifenotipik lösemi tanılı 5 hastada ise SOS bulgusuna rastlanmadı (p=0,001) (Tablo 11).

Tablo 11. Cinsiyet, yaş ve primer hastalık

Özellik	SOS olan	SOS olmayan	p

		n=62	%	n=247	%	
Cinsiyet	Kadın	24	20	96	80	0,982#
	Erkek	38	20,1	151	79,9	
Primer hastalık	AML	27	14	166	86	**0,001#**
	ALL	35	31,5	76	68,5	
	Bifenotipik	0	0	5	100	
Yaş (yıl)		34,8±14		40,1±14,1		**0,006&**

ki-kare testi, & Man whitney U testi

Miyeloablatif hazırlık rejimi alan hastaların yaş ortalamalarının (34.6±12.2 yıl) non-miyeloablatif hazırlık rejimi alanlara göre (46.9±14.1 yıl) anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü (p<0,001) (Tablo 12).

Tablo 12. Hazırlık rejimi yoğunluğu – yaş analizi

		n	Ortalama+SS	P
Yaş (yıl)	Miyeloablatif	111	34.6±12.2	**<0,001&**
	Non-miyeloablatif	198	46.9±14.1	

& Mann Whitney U testi

Komorbiditesi olan 70 hastada SOS %24,3 (17 hasta), komorbiditesi olmayan 239 hastada SOS %18,8 (45 hasta) görüldü (p>0.05). Diyabetes mellitus, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, KOAH/astım, kronik viral hepatit B, kalp yetmezliği ve hematoloji dışı malignitesi olan hastalarda SOS sıklığı olmayanlara göre farklı bulunmadı (p>0.05) (Tablo13).

Karnofsky performans skoru<90 olan 34 hastada SOS sıklığı %47,1 (16 hasta), ≥90 olan 253 hastada SOS sıklığı %16,8 (46 hasta) saptandı. Karnofsky skoru düşüklüğü SOS riski açısından istatisttiksel olarak da anlamlı bulundu (p<0.001) (tablo 13).

Tablo 13. Komorbiditeler ve Karnofsky performans skoru

Özellik		SOS olan		SOS olmayan		p
		n=62	%	n=247	%	
Komorbidite	Var	17	24,3	53	75,7	0,316#
	Yok	45	18,8	194	81,2	
Diyabetes mellitus	Var	5	23,8	16	76,2	0,584**
	Yok	57	19,8	231	80,2	
Hipertansiyon	Var	3	25,0	9	75,0	0,713**
	Yok	59	19,9	238	80,1	
Koroner arter hastalığı	Var	1	25,0	3	75,0	1,0**
	Yok	61	20,0	244	80,0	
Kalp yetmezliği	Var	1	14,3	6	85,7	1**
	Yok	61	20,2	241	79,8	
KOAH / astım	Var	2	33,3	4	66,7	0,346**
	Yok	60	19,8	243	80,2	
Hepatit B	Var	3	33,3	6	66,7	0,391**
	Yok	59	19,7	241	80,3	
Hepatit C	Var	0	0	1	100	1,0**
	Yok	62	20,1	246	79,9	
Hematoloji dışı malignite	Var	3	37,5	5	62,5	0,202**
	Yok	59	19,6	242	80,4	
Karnofsky skoru	<90	16	47,1	18	52,9	**<0.001#**
	≥90	46	16,8	227	83,2	

ki-kare testi, ** Fisher's exact testi

Boy ve kilo değeri verilerine ulaşılabilen 229 hastanın VKİ değerlerine bakıldığında SOS olan hastaların VKİ (23,7±4,4), olmayanlara göre (25,4±4,9) istatistiksel olarak anlamlılığa yakın olarak düşük gözlendi (p=0,062). Hastalar VKİ değerlerine göre kategorize edildiğinde VKİ<18 olan 14 hastada SOS oranı

%28,6 (4 hasta), 18≤VKİ<25 olan 97 hastada %17,5 (17), 25≤VKİ<30 olan 75 hastada %13,3 (10 hasta), 30≤VKİ<35 olan 38 hastada %7,9 (3 hasta) olarak görüldü, VKİ≥35 olan 5 hastada ise SOS saptanmadı. VKİ arttıkça SOS oranı düştüğü gözlense de bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (p>0,05) (Tablo 14).

Tablo 14. Vücut kitle indeksi

Özellik		SOS olan		SOS olmayan		p
		n=34	%	n=195	%	
VKİ	<18	4	28,6	10	71,4	0,278#
	18-25	17	17,5	80	82,5	
	25-30	10	13,3	65	86,7	
	30-35	3	7,9	35	92,1	
	>35	0	0	5	100,0	
VKİ		23,7±4,4		25,4±4,9		0,062*

#ki-kare testi, *Student-t testi

Ultrason verileri incelendiğinde grade II hepatosteatozu olan 24 hastadan SOS tanısı alanlarının oranı %4,2 (1 hasta), grade I hepatosteatozu olan 72 hastada SOS tanısı alanların oranı %15,3 (11 hasta), hepatosteatozu olmayan 119 hastada %17,6 (21 hasta) görüldü, hepatosteatoz arttıkça SOS sıklığı azalmasına karşın, farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05). Hepatomegalisi olan hastalardaki SOS sıklığı (%15,4) ile hepatomegalisi olmayan hastalardaki SOS sıklığı (%15,4) arasında bir fark görülmedi (p>0,05). Safra kesesi patolojisi (taş veya çamur) olan ve olmayan hastalarda SOS insidansı benzerdi (%15,1-%16,7) (p>0,05) (Tablo 15).

Tablo 15. Hepatosteatoz, hepatomegali, safra kesesi patolojileri

Özellik		SOS olan		SOS olmayan		p
		n=33	%	n=181	%	
Hepatosteatoz	Grade II	1	4,2	23	95,8	0,247#
	Grade I	11	15,3	61	84,7	
	Yok	21	17,6	98	82,4	
Hepatomegali	Yok	23	15,4	126	84,6	0,992#
	Var	10	15,4	55	84,6	
Safra taşı veya çamuru	Yok	28	15,1	157	84,9	0,788**
	Var	5	16,7	25	83,3	

#ki-kare testi, ** Fisher's Exact testi

Nakile giriş sırasında aktif hastalığı olan 39 hastada SOS sıklığı %30,8 (12 hasta), tam veya kısmi yanıtla nakile giren 270 hastada ise SOS sıklığı %18,5 (50 hasta) görüldü, aktif hastalıkta SOS sıklığının fazla olması istatistiksel olarak anlamlıya yakındı (p=0,074) (Tablo 16).

HLA uyumlu (9/10-10/10) akrabadan nakil yapılan 223 hastada SOS oranı %21,5 (48 hasta), HLA uyumlu akraba-dışı nakil (9/10-10/10) yapılan 50 hastada SOS oranı %18 (9 hasta), haploidentik nakillerde ise 36 hastada SOS oranı %13,9 (5 hasta) hesaplanmış olup, gruplar arasında istatistiksel fark izlenmedi (p>0,05) (Tablo 16). HLA uyumlu akraba nakillerde miyeloablatif hazırlık rejimi verilme oranlarına bakıldığında ise akraba nakillere anlamlı olarak daha fazla miyeloablatif rejim verildiği görüldü (p<0,001) (Tablo 17).

Sinüzoidal obstrüksiyon sendromu tanısı konulan hastaların daha önceden nakil öyküsü olup olmama durumu incelendi. İlk kez AKHN olan 265 hastada SOS oranı %20,8 (55 hasta), birden fazla AKHN olan 44 hastada SOS oranı

%15,9 (7 hasta) saptadı, istatistiksel anlamlı fark görülmedi (p>0,05). Daha önceden OKHN olan 22 hastada SOS oranı %13,6 (3 hasta), OKHN öyküsü olmayan 287 hastada SOS oranı %20,6 (59 hasta) görüldü, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0,05) (Tablo 16).

Akut lösemi tanısı konulmasından AKHN yapılıncaya kadar geçen süreler dikkate alındığında SOS tanısı alanlarda ortanca 211,5 gün (52-3650), SOS tanımlanmayanlarda ortanca 150 gün (35-8343) görüldü, tanı anından nakile kadar geçen sürenin SOS tanısı alanlarda daha yüksek görülmesi istatistiksel olarak anlamlılığa yakın olarak izlendi (p=0,078) (Tablo 16).

Hastaların AKHN öncesinde almış olduğu farklı kemoterapi rejim sayıları karşılaştırıldığında, SOS tanımlanan ve tanımlanmayan hastaların HKHN öncesi aldığı farklı kemoterapi rejimi sayısı ortanca değerlerinin 2 olduğu görüldü (p>0,05) (Tablo 16).

Tablo 16. Nakil öncesi hastalık durumu, tedavi sırası, HLA uyumu ve donör tipi

Özellik		SOS olan		SOS olmayan		p
		n=62	%	n=247	%	
Nakil öncesi yanıt	Aktif hastalık	12	30,8	27	69,2	0,074#
	Tam-kısmi yanıt	50	18,5	220	81,5	
Donör tipi	Akraba	48	21,5	175	78,5	0,407#
	Akraba-dışı	9	18,0	41	82,0	
	Haploidentik	5	13,9	31	86,1	
Nakil sayısı	İlk	55	20,8	210	79,2	0,475#

	Birden fazla	7	15,9	37	84,1	
OKHN öyküsü	Var	3	13,6	19	86,4	0,585**
	Yok	59	20,6	228	79,4	
Nakile kadar geçen süre (gün)		211,5 (52-3650) α		150 (35-8343)α		0,078&
Farklı rejim sayısı		2 (1-9) α		2 (1-8) α		0,272&

ki-kare testi, **Fisher's exact testi, & Mann Whitney U testi, α ortanca ve minimum-maksimum

Tablo 17. Donör tipi – hazırlık rejimi yoğunluğu

Özellik		Miyeloablatif		Non-miyeloablatif		p
		n=198	%	n=111	%	
Donör tipi	Akraba	163	73,1	60	26,9	**<0,001**#
	Akraba-dışı	25	50,0	25	50,0	
	Haploidentik	10	27,8	26	72,2	

#ki-kare testi

Hastaların hazırlık rejimleri karşılaştırıldığında miyeloablatif hazırlık rejimi alan 198 hastada SOS sıklığı %23,7 (47 hasta), yoğunluğu azaltılmış veya non-miyeloablatif hazırlık rejimi alan 111 hastada %13,5 (15 hasta) görüldü, bu bulgu istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,031). Hazırlık rejimi olarak TBI-Cy alan 74 hastada SOS oranı %27.0 (20 hasta), TBI-Cy-Thio alan 5 hastada %20 (1 hasta), Flu-Mel alan 53 hastada %18,9 (10 hasta), Cy-Bu alan 118 hastada %18,6 (22 hasta), TBI-Flu alan 8 hastada %12,5 (1 hasta), TBI-Flu-Cy alan 23 hastada %4,3 (1 hasta), diğer hazırlık rejimlerinde 17 hastada %19 (4 hasta) görüldü, hazırlık rejimlerine göre SOS sıklığı istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,007). Bu ajanlar tek tek incelendiğinde Fludarabin içeren hazırlık rejimi alan 106 hastada SOS sıklığı (%13,2), almayanlara (%23,6) göre istatistiksel olarak anlamı olarak

daha az bulundu (p=0,003). Thiotepa içeren hazırlık rejimi alan 13 hastada SOS sıklığı %61,5 (8 hasta), içermeyen 296 hastada %18,2 (54 hasta) görüldü, thiotepa alanlarda SOS oranının yüksek olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,001). Diğer hazırlık rejimlerinde istatistiksel anlamlılık saptanmadı (Tablo 18).

Tablo 18. Hazırlık rejimi

Özellik		SOS olan		SOS olmayan		p
		n=62	%	n=247	%	
Hazırlık rejimi yoğunluğu	Miyeloablatif	47	23,7	151	76,3	**0,031**[#]
	Non-miyeloablatif	15	13,5	96	86,5	
Hazırlık rejimi	Flu-Mel	10	18,9	43	81,1	**0,007**[#]
	TBI-Cy	20	27,0	54	73,0	
	Cy-Bu	22	18,6	96	81,4	
	TBI-Flu-Cy	1	4,3	22	95,7	
	TBI-Flu	1	12,5	7	87,5	
	Flu-Cy-Bu	0	0	7	100,0	
	TBI-Cy-Thio	1	20,0	4	80,0	
	Diğer	4	19,0	17	81,0	
Busulfan	Var	23	17,8	106	82,2	0,406[#]
	Yok	39	21,7	141	88,3	
Siklofosfamid	Var	49	20,8	187	79,2	0,582[#]
	Yok	13	17,8	60	82,2	
Fludarabin	Var	14	13,2	92	86,8	**0,03**[#]
	Yok	48	23,6	155	76,4	
Mefalan	Var	11	19,0	47	81,0	0,817[#]
	Yok	51	20,3	200	79,7	
TBI	Var	26	22,2	91	77,8	0,460[#]

	Yok	36	18,8	156	81,2	
Thiotepa	Var	8	61,5	5	38,5	**0,001****
	Yok	54	18,2	242	81,8	
Treosulfan	Var	1	33,3	2	66,7	0,490**
	Yok	61	19,9	245	80,1	
ATG	Var	0	0	5	100,0	0,587**
	Yok	62	20,4	242	79,6	
Amsacrin	Var	0	0	3	100,0	1**
	Yok	62	20,3	244	79,7	
Sitarabin	Var	1	25,0	3	75,0	0,1**
	Yok	61	20,0	244	80,0	

ki-kare testi, ** Fisher's exact testi

GVHD profilaksisinde kullanılan ilaçlar incelendiğinde CSA-MTX kullanılan 218 hastada SOS sıklığı %22,5 (49 hasta), CSA-MMF kullanılan 45 hastada %15,6 (7 hasta), CSA-MTX-ATG kullanılan 10 hastada %40 (4 hasta), CSA-MMF-Cy kullanılan 31 hastada %6,5 (2 hasta), CSA-MMF-ATG alan 4 hastada %0 görüldü, ancak istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (p>0,05). İlaçlar tek tek incelendiğinde MTX alan 228 hastada SOS oranı %23,2 (53 hasta), almayan 81 hastada %11,1 (9 hasta) görüldü ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,019). MMF kullanılan 80 hastada SOS oranı % 11,3 (9 hasta), kullanmayan 229 hastada SOS oranı %23,1 (53 hasta) görüldü (p=0,02). Posttransplant Cy kullanılan 31 hastada SOS oranı %6,5 (2 hasta), kullanılmayan 278 hastada %21,6 (60 hasta) görüldü (p=0,04) (Tablo 19).

Tablo 19. GVHD profilaksisi risk faktörleri

Özellik	SOS olan		SOS olmayan		p
	n=62	%	n=247	%	

GVHD profilaksisi	CSA-MMF-Cy	2	6,5	29	93,5	0,123#
	CSA-MMF	7	15,6	38	84,4	
	CSA-MTX	49	22,5	169	77,5	
	CSA-MTX-ATG	4	40,0	6	60,0	
	CSA-MMF-ATG	0	0	4	100,0	
MMF	Var	9	11,3	71	88,7	**0,022#**
	Yok	53	23,1	176	76,9	
Posttransplant Cy	Var	2	6,5	29	93,5	**0,046#**
	Yok	60	21,6	218	78,4	
MTX	Var	53	23,2	175	76,8	**0,019#**
	Yok	9	11,1	72	88,9	
Posttransplant ATG	Var	4	28,6	10	71,4	0,491**
	Yok	58	19,7	237	80,3	

ki-kare testi, ** Fisher's exact testi

Nakil esnasında SOS riskini arttırabilecek hepatotoksik ajanlar incelendiğinde imipenem (p=0,027), amfoterisin B (p=0,001), vorikonazol (p=0,044), ve kaspofungin (p=0,005) kullanılan hastalarda SOS sıklığı kullanmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı olarak artmış saptandı. Oral kontraseptif (p=0,162), izoniasid (INAH) (0,269) ve tigesiklin (p=0,113) kullanan hastadalarda SOS sıklığı kullanmayanlara göre artmış gözükse de istatistiksel olarak anlamlılık saptanamadı. Sefaperazon, entekavir, tenofovir, posakonazol, valgansiklovir kullanan hastalarda da SOS oranları kullanmayanlara göre farklı görülmedi (tablo 20).

Tablo 20. Hepatotoksik ilaçlar risk faktörleri

Özellik		SOS olan		SOS olmayan		p
		n=34	%	n=198	%	
OKS	Var	8	22,2	28	77,8	0,162#
	Yok	26	13,3	170	86,7	
INAH	Var	6	21,4	22	78,6	0,269**
	Yok	28	13,9	174	86,1	
Sefaperazon	Var	11	17,5	52	82,5	0,482#
	Yok	23	13,8	144	86,2	
Entekavir	Var	1	7,7	12	92,3	0,698#
	Yok	33	15,2	184	84,8	
Tenofovir disoproksil	Var	3	21,4	11	78,6	0,442**
	Yok	31	14,4	185	85,6	
Tenofovir alafenamid	Var	0	0	3	100,0	1**
	Yok	34	15,0	193	85,0	
İmipenem	Var	7	31,8	15	68,2	**0,027****
	Yok	27	13,0	181	87,0	
Amfoterisin B	Var	12	33,3	24	66,7	**0,001**#
	Yok	22	11,3	172	88,7	
Vorikonazol	Var	4	40,0	6	60,0	**0,044****
	Yok	30	13,6	190	86,4	
Kaspofungin	Var	6	46,2	7	53,8	**0,005****
	Yok	28	12,9	189	87,1	
Posakonazol	Var	1	16,7	5	83,3	1**
	Yok	33	14,7	191	85,3	
Tigesiklin	Var	7	21,2	26	78,8	0,113**
	Yok	27	13,7	170	86,3	
Valgansiklovir	Var	1	33,3	2	66,7	0,383**
	Yok	33	14,5	194	85,5	

ki-kare testi, ** Fisher's exact testi

Nakil öncesi kan değerlerine bakıldığında SOS olanlarda olmayanlara göre istatistiksel anlamlı olarak nakil öncesi bilirubin (p=0,003) ve CRP (p=0,031) yüksek, hemoglobin (p=0,02), hematokrit (p=0,035) ve ALT (p=0.028) düşük olarak saptandı. Nakil öncesi AST, ALP, GGT, LDH, albumin, kreatinin, aPTT, d-dimer, vitamin D değerlerinde anlamlı bir farklılık saptanmadı. SOS olanlarda olmayanlarda göre ferritin ve transferrin saturasyonu değerleri yüksek olsa da bu istatistik olarak anlamlı değildi (p>0,05). Nakil öncesindeki tanımlanmayanlara göre düşük görülse de bu da istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0,05) (Tablo 21).

Tablo 21. Nakil öncesi hemogram, biyokimya ve hemostaz verileri

Kan değerleri		n	Ortalama+SS veya Ortanca+(%25-%75)	P
ALT (IU/L)	SOS olan	34	21,5±17,2	**0,028**[&]
	SOS olmayan	198	28,4±21.7	
AST (IU/L)	SOS olan	34	25,3±23	0,526[&]
	SOS olmayan	198	22,5±12,2	
ALP (IU/L)	SOS olan	34	122,6±84,4	0,108[&]
	SOS olmayan	198	94,8±40	
GGT (IU/L)	SOS olan	34	35,5 (24,5-69,2)	0,403[&]
	SOS olmayan	198	34 (23-56,5)	
LDH (IU/L)	SOS olan	34	193,5 (156-226)	0,550[&]
	SOS olmayan	198	197,5 (158-258,5)	
Albumin (g/dl)	SOS olan	34	3,81±0.47	0,488[&]
	SOS olmayan	198	3,84±0.49	
Bilirubin (mg/dl)	SOS olan	34	0,56 (0,46-0,86)	**0,003**[&]
	SOS olmayan	198	0,47 (0,37-0,61)	
Kreatinin	SOS olan	34	0,67±0,23	0,559[&]

(mg/dl)	SOS olmayan	198	0,64±0,24	
Hemoglobin (mg/dl)	SOS olan	34	9,07±1,86	**0,02***
	SOS olmayan	198	9,89±1,87	
Hematokrit (%)	SOS olan	34	27,36±5,86	**0,035***
	SOS olmayan	198	29,66±5,83	
Platelet (/mm^3)	SOS olan	34	142,9±101,5	0,168&
	SOS olmayan	198	173,5±104	
Fibrinojen (mg/dl)	SOS olan	26	378,2±127,8	0,336*
	SOS olmayan	162	402,9±119,9	
D-dimer (µg/ml)	SOS olan	33	0,40 (0,27-0,93)	0,911&
	SOS olmayan	196	0,43 (0,21-0,75)	
INR	SOS olan	33	1,04±0,11	**0,022**&
	SOS olmayan	197	1,00±0,10	
aPTT (sn)	SOS olan	33	27,5±5,2	0,217&
	SOS olmayan	197	26,6±6,1	
Ferritin (ng/ml)	SOS olan	33	1819 (712,5-2377)	0,232&
	SOS olmayan	197	1283 (694,5-1999)	
Transferrin satürasyonu (%)	SOS olan	33	43,1±24,8	0,187&
	SOS olmayan	197	37,5±23,6	
CRP (mg/L)	SOS olan	33	14,2 (4,35-35,75)	**0,031**&
	SOS olmayan	197	8,2 (3,8-15,0)	

& Mann Whitney U testi, * Student-t testi

Nakil süresince SOS olan hastalarda olmayanlara göre daha fazla eritrosit süspansiyonu (p<0,001), daha fazla trombosit süspansiyonu (p<0,001) kullanıldığı ve daha fazla post-transplant GCSF yapıldığı (p<0,001) görüldü (Tablo 22).

Tablo 22. Transfüzyon risk faktörleri

Transfüzyon	n	Ortanca ve %25-%75	P

Trombosit infüzyon	SOS olan	34	6 (3-14,5)	**<0,001**
	SOS olmayan	198	1 (0-2)	
ES infüzyon	SOS olan	34	7 (4,25-11)	**<0,001**
	SOS olmayan	198	2 (0-4,25)	
Posttransplant GCSF	SOS olan	34	12 (6,75-16,25)	**<0,001**
	SOS olmayan	198	8 (0-12)	

Mann Whitney U testi

Sinüzoidal obstrüksiyon sendromu profilaksisinde 10 mg/kg/gün defibrotid kullanılan 112 hastada SOS oranı %15,2 (17 hasta), defibrotid kullanılmayan 197 hastada %22,8 (45 hasta) görüldü, defibrotid kullanan hastalarda SOS oranı daha düşük görülse bile bu istatistik olarak anlamlı değildi (p=0,106). Ancak merkezimizde SOS geliştirme riski yüksek hastalarda profilaktik defibrotid kullanımı 2015 yılında başlanmış olup 2015 yılı öncesinde AKHN yapılan 161 hastada SOS sıklığı %26,1 (42 hasta), 2015 yılı sonrasında 148 hastada %13,5 (20 hasta) görüldü, 2015 yılından sonra SOS sıklığında saptanan azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,006) (Tablo 23).

Tablo 23. Defibrotid profilaksisi

Özellik		SOS olan		SOS olmayan		p
		n=62	%	n=247	%	
Defibrotid profilaksisi	Var	17	15,2	95	84,8	0,106#
	Yok	45	22,8	152	77,2	
2015 öncesinde		42	26,1	119	73,9	**0,006#**
2015 sonrasında		20	13,5	128	86,5	

#ki-kare testi

Sinüzoidal obstrüksiyon sendromu gelişen hastalarda GVHD sıklığı karşılaştırıldığında cilt GVHD, gastrointestinal GVHD veya hepatik GVHD insidansı daha yüksek saptansa da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (p>0,05). Ancak hiperakut GVHD olan hastalarda SOS insidansının yüksek olması istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,011) (Tablo 24).

Tablo 24. GVHD

Özellik		SOS olan		SOS olmayan		P
		n=34	%	n=196	%	
GVHD	Hiperakut	7	38,9	11	61,1	**0,011**
	Akut	8	18,2	36	81,8	
	Kronik	6	8,6	64	91,4	
	Yok	13	13,0	87	87,0	
Cilt GVHD	Var	16	18,4	71	81,6	0,213
	Yok	18	12,4	127	87,6	
GIS GVHD	Var	11	21,2	41	78,8	0,132
	Yok	23	12,8	157	87,2	
Hepatik GVHD	Var	7	18,4	31	81,6	0,473
	Yok	27	13,9	167	86,1	

Ki-kare testi, GIS; gastrointestinal

Bearmen toksisite skorları karşılaştırıldığında SOS tanımlanan hastalarda tanımlanmayanlara göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazla stomatit (p=0,001), GIS toksisitesi (p<0,001), akciğer toksisitesi (p<0,001), hepatik toksiste (p<0,001), renal toksisite (p<,.001) ve kardiyak toksisite (p=0,038) saptandı (Tablo 25).

Tablo 25. Bearman toksisite

Özellik		SOS olan		SOS olmayan		p
		n=34	%	n=196	%	
Stomatit	Yok	8	12,3	57	87,7	0,001
	Grade I	1	1,6	61	98,4	
	Grade II	25	24,0	79	76,0	
Gastrointestinal toksisite	Yok	13	9,8	120	90,2	**<0,001**
	Grade I	15	17,4	71	82,6	
	Grade II	5	50,0	5	50,0	
	Grade III	1	100,0	0	0	
Akciğer toksisite	Yok	25	11,6	190	88,4	**<0,001**
	Grade I	4	80,0	1	20,0	
	Grade II	4	50,0	4	50,0	
	Grade III	1	50,0	1	50,0	
Hepatik toksisite	Yok	2	1,1	176	98,9	**<0,001**
	Grade I	21	52,5	19	47,5	
	Grade II	10	90,9	1	9,1	
	Grade III	1	100,0	0	0	
Renal toksisite	Yok	18	8,8	187	91,2	**<0,001**
	Grade I	5	55,6	4	44,4	
	Grade II	5	71,4	2	28,6	
	Grade III	6	66,7	3	33,3	
Kardiyak toksisite	Yok	30	13,8	187	86,2	**0,038**
	Grade I	1	14,3	6	85,7	
	Grade II	2	40,0	3	60,0	
	Grade III	0	0	1	100,0	

Ki-kare testi

Hazırlık rejimi yoğunluğu, yaş, nakil sayısı, defibrotid profilaksisi, farklı rejim sayısı, nakile kadar geçen süre, karnofsky skoru ve GVHD profilaksisinde MTX kullanan hastalar arasında lojistik regresyon analizi yapıldı. Miyeloablatif

rejim (OR:2,224; p=0,028), primer hastalık (OR:2,557; p=0,002) ve karnofsky skoru (OR:4,520; p<0,001) anlamlı istatistiksel olarak anlamlı risk faktörü olarak saptanırken, farklı rejim sayısı yüksekliği (OR:1,225; p=0,071) de anlamlılığa yakın olarak izlendi (Tablo 26).

Tablo 26. Lojistik regresyon analizi-1

	OR	%95 Cl	p
Miyeloablatif rejim	2,224	1,092-4,529	**0,028**
Primer hastalık (ALL)	2,557	1,400-4,671	**0,002**
Karnofsky skoru	4,520	2,025-10,090	**<0,001**
Farklı rejim sayısı	1,225	0,983-1,528	0,071

Lojistik regresyon analizinde risk faktörü olarak belirlenen miyeloablatif rejim, primer hastalık, karnofsky skoru ve farklı rejim sayısı dahil edilerek ilk istatistiklerde SOS risk faktörü olarak anlamlı görülen amfoterisin B, vorikonazol, kaspofungin ve imipenem arasında yeniden lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Diğer faktörlerden bağımsız olarak amfoterisin B (OR:3,068; p=0,011) ve kaspofungin (OR:4,672; p=0,017) anlamlı risk faktörü olarak belirlenmiştir (Tablo 27).

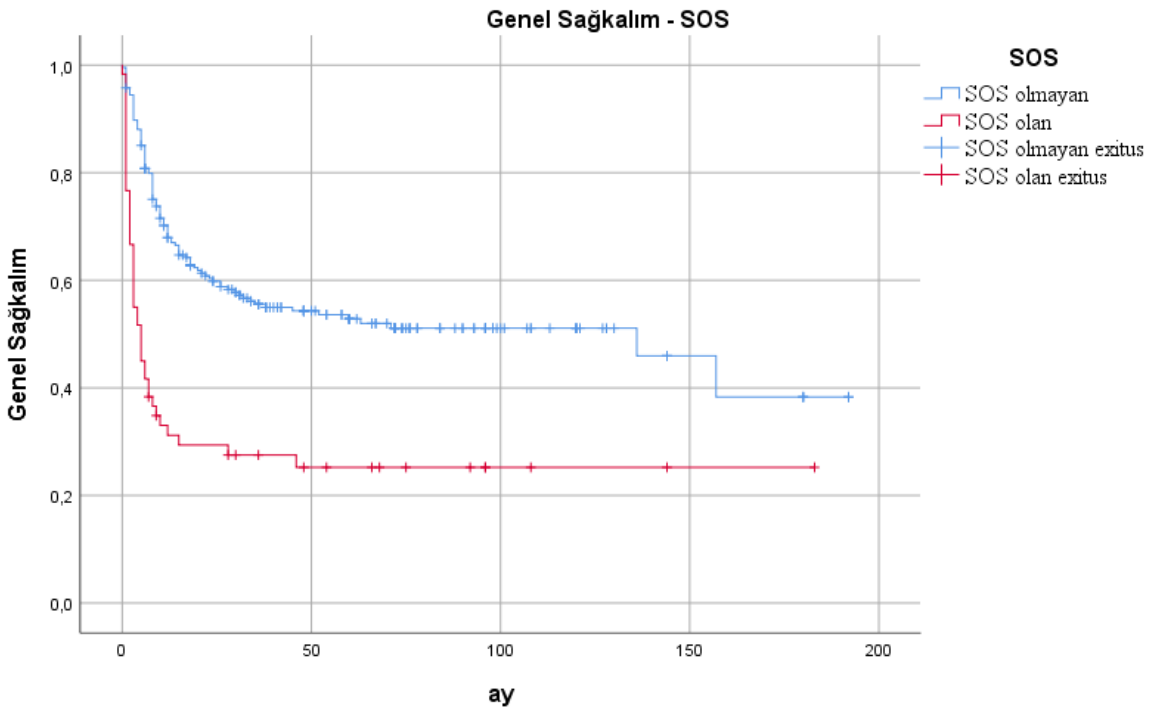
Tablo 27. Lojistik regresyon analizi-2

	OR	%95 Cl	p
Amfoferisin B	3.068	1,293-7,280	**0,011**
Kaspofungin	4.672	1,323-16,501	**0,017**

4.5. Sağkalım Analizi

Çalışmaya dahil edilen hastaların ortanca izlem süresi 18 ay (0,3-192 ay) olarak görüldü, genel sağkalım oranı %48,8'di. Sinuzoidal obstruksiyon sendromu tanımlanan 62 hastanın 54'üne (%87) 20 mg/kg/gün Defibrotid tedavisi verildiği görüldü. Sinüzoidal obstrüksiyon sendromu olan hastaların ortanca sağ kalım süresi 5 ay, genel sağkalımı %26,7, SOS olmayan hastaların ortanca mortalite süresi 136 ay, genel sağkalımı %54,5 olarak görüldü, bu değer anlamlı olarak bulundu (p<0,001).

Şekil 2. Genel sağkalım – SOS



Defibrotid profilaksisi alan 110 hastada toplam sağkalım %55,5 (61 hasta), defibrotid profilaksisi almayan 185 hastada toplam sağkalım %44,9 (83 hasta) görüldü, bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,612).

Hazırlık rejimi ağırlığının toplam sağkalıma etkisine bakıldığında; miyeloablatif hazırlık rejimi alan hastalarda ortanca sağ kalım süresi 60 ay, toplam sağkalımı %48,4, non-miyeloablatif hazırlık rejimi alanlarda ortanca mortalite süresi 28 ay, genel sağkalımı %49,5 hesaplandı, istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,293).

Karnofsky performans skoru≥90 olan hastaların ortanca sağ kalım süresi 136 ay, toplam sağkalımı %53,4, karnofsky performans skoru<90 olan hastaların ise ortanca sağ kalım süresi 3 ay, toplam sağkalımı %9,7 görüldü, bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,001).

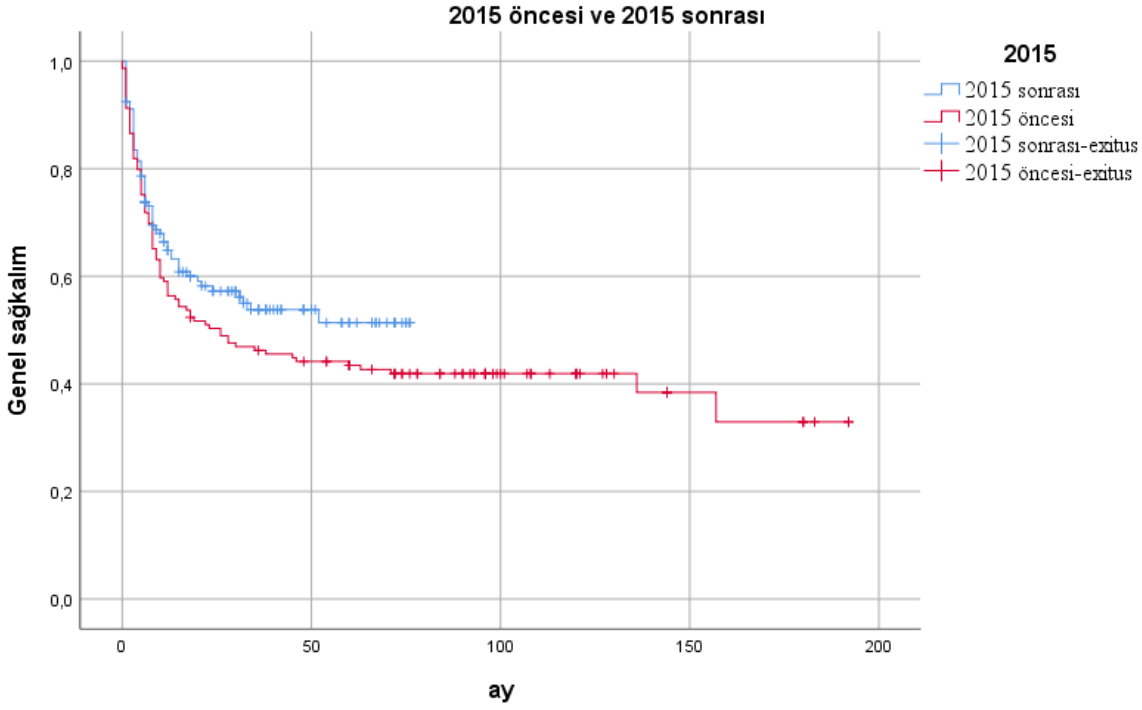
Nakil esnasında aktif hastalığı olan hastaların ortanca sağ kalımsüresi 3 ay, toplam sağkalımı %5,7, kismi veya tam yanıtı olan hastaların ortanca sağ kalım süresi 136 ay, toplam sağkalımı %54,6 görüldü, istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,001).

Komorbiditesi olan hastaların ortanca sağ kalım süresi 18 ay, toplam sağkalımı %42, komorbiditesi olmayanlarda ortanca sağ kalım süresi 60 ay, toplam sağkalımı 50,9 olarak görüldü, istatistiksel olarak anlamlılığa yakındı (p=0,085).

ALL tanısıyla AKHN yapılan hastalarda ortanca sağ kalım süresi 18 ay, toplam sağkalımı %40,2, AML tanısıyla AKHN yapılan hastalarda ortanca sağ kalım süresi 136 ay, toplam sağkalımı %54,4 görüldü, bu durum istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,015).

2015 sonrasında takip edilen 146 hastada genel sağkalım %56,8 (83 hasta), 2015 öncesinde takip edilen 149 hastada genel sağkalım %40,9 (61 hasta) görüldü, bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,155).

Şekil 3. 2015 öncesi ve sonrası – toplam sağkalım



Regresyon analizi yapıldığında ise SOS olması SOS olmayanlara göre (HR:2,242; p<0,001), nakile girişte aktif hastalığının olması kısmi veya tam yanıtlı hastalara göre (HR:2,905; p<0,001), karnofsky performans skorunun <90 olması karnofsky performans skoru≥90 olanlara göre (HR:3,050; p<0,001) ve ALL olması AML olanlara göre (HR:1,491; p=0,043) mortalite açısından risk faktörü olarak görüldü (Tablo 28).

Tablo 28. Cox regresyon analizi – genel sağkalım

	HR	%95 Cl	p
SOS (var - yok)	2,242	1,531-3,285	**<0,001**
Nakil giriş evresi (aktif hastalık - tam veya kısmi yanıt)	2,905	1,722-4,901	**<0,001**
Karnofsky skoru (<90- ≥90)	3,050	1,853-5,021	**<0,001**
Defibrotid profilaksisi	0,876	0,467-1,641	0,679
Komorbidite (var - yok)	1,146	0,770-1,706	0,502
Primer hastalık (ALL - AML)	1,491	1,013-2,194	**0,043**
HR yoğunluğu (miyeloablatif - nonmiyeloablatif)	1,481	0,947-2,317	0,85
Yaş	1,320	0,887-1,965	0,171
Farklı rejim sayısı	1,136	0,990-1,304	0,070
Cinsiyet (kadın - erkek)	1,119	0,793-1,579	0,521
2015 öncesi - 2015 sonrası	1,228	0,645-2,340	0,532

100 günlük sağkalıma etkilerine baktığımızdaysa SOS olan hastalarda 100 günlük sağkalım %58,3, SOS tanımlanmayanlarda %91,5 görülmüştür, bu istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,001). Defibrotid profilaksisi alan hastaların 100.gün sağkalımıyla (%85,5), profilaksi almayanların (%84,4) arasında bir fark gözlenmedi (p>0,05). Karnofsky performans skoru≥90 olan hastaların 100.gün sağkalımı %89,7, karnofsky performans skoru<90 olan hastalarınki %41,9 görüldü, bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıydı (<0,001). Yaş ve cinsiyetin 100.gün sağkalıma etkisi görülmedi (p>0,05). AML tanılı hastaların 100.gün

sağkalımı %88,0 ve ALL tanılı hastalarınki %79,6 görüldü, bu sonuç anlamlılığa yakındı (p=0,051). Komorbiditesi olanlarda 100.gün sağkalım %82,9, olmayanlarda %85,4 görüldü, komorbidite 100.gün sağkalıma etkisiz izlendi (p>0,05). Nakil esnasında aktif hastalığı olanların 100.gün sağkalımı %61,1, tam veya kısmi yanıtla izlenenlerin %88,1 görüldü, bu durum istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,001). Miyeloablatif hazırlık rejimi alanların 100.gün sağkalımı %86,2, non-miyeloablatif hazırlık rejimi alanlarınsa %82,4 görüldü (p>0,05).

Cox regresyon analizi ile 100.gün sağklaımlar incelendiğinde SOS olanlarda SOS olmayanlara göre (HR:3,941; p<0,001), farklı rejim sayısının fazla olması (HR:1,296; p<0,001), karnofsky performans skorunun <90 olması karnofsky performans skoru≥90 olanlara göre (HR:4,473; p<0,001) mortalite açısından risk faktörü olarak görüldü (Tablo 29).

Tablo 29. Cox regresyon analizi – 100. gün sağkalım

	HR	%95 Cl	p
SOS (var - yok)	3,941	2,093-7,422	**<0,001**
Farklı rejim sayısı	1,296	1,079-1,556	**0,006**
Karnofsky skoru (<90- ≥90)	4,473	2,353-8,503	**<0,001**

4.6. EASIX skorları

Hastaların hazırlık rejimi öncesinde hesaplanan EASİX skoru ortanca değeri 0,8 (0,5-1,675), nakil esnasındaki EASİX skoru ortanca değeri 1 (0,6-2,5), SOS olan hastaların SOS olduğundaki EASİX skorları ortanca değeri 7,55 (3,47-18,7) olarak hesaplandı.

Hastaların nakil öncesi EASİX değerleri karşılaştırıldığında SOS tanımlanan hastalarda EASİX skoru ortanca değeri 1,3 (%25-%75; 0,57-3,67), tanımlanmayan hastalarda ise 0,8 (%25-%75 0,5-1,4) görüldü, SOS tanımlananlardaki ilk EASİX skor yüksekliği istatistiksel olarak anlamlıya yakın görüldü (p=0,073). AKHN gününde bakılan EASİX skorları karşılaştırıldığında SOS tanımlanan hastaların EASİX skoru ortanca değeri 1,9 (%25-%75; 0,77-4,55), tanımlanmayanlarda 0,95 (%25-%75; 0,6-2,4) olarak görüldü, bu istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,046) (Tablo 30). SOS tanımlanan hastaların hazırlık rejimi öncesi, nakil günü ve SOS tanımlandığı gün EASİX skorları karşılaştırıldığında SOS tanımladığı gün EASİX değerlerinin ortanca değeri, diğerlerinin ortanca değerine göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek görüldü (p<0,001) (Tablo 31).

Tablo 30. EASİX skoru

		n	Ortanca ve %25-%75	P
EASİX HR öncesi	SOS olan	34	1,3 (0,57-3,67)	0,073
	SOS olmayan	198	0,8 (0,5-1,4)	
EASİX nakil günü	SOS olan	34	1,9 (0,77-4,55)	**0,046**
	SOS olmayan	198	0,95 (0,6-2,4)	

Mann Whitney U, HR:hazırlık rejimi

Tablo 31. SOS tanımlanan hastalarda EASİX skoru

	N	EASİX HR öncesi	EASİX nakil günü	EASİX SOS tanımlanınca	p
Ortanca ve %25-%75	34	0,8 (0,5-1,67)	1 (0,6-2,5)	7,55 (3,47-18,7)	**<0,001**

Friedman testi

Şekil 4. SOS tanımlanan hastalarda EASİX seyri



5. TARTIŞMA

5.1. İnsidans

Sinuzoidal obstrüksiyon sendromunun genel insidansı tanı ölçütlerinin farklılığı ve çalışma popülasyonlarının özelliklerine göre %8-14 arasında bildirilmektedir. Daha önceki serilerde %60'a varan oranlar bildirilmesine rağmen %40'ın üzerinde rapor eden çok az çalışma bulunmaktadır (1, 17). Allojenik HKHN ve miyeloablatif hazırlık rejimi kullanılan popülasyonlarda %10-15 arasında iken otolog HKHN ve/veya yoğunluğu azaltılmış hazırlık rejimi alan popülasyonlarda <%5 olarak raporlanmıştır (1-3, 18).

Çalışmamızda SOS tanı ölçütü olarak modifiye Seattle ölçütleri kullanılmıştır. Bunun nedeni çalışmanın retrospektif olması, kliniğimizde ultrasonun tanı aracı olmaktan ziyade ayırıcı tanıda kullanılması ve kliniğimizde modifiye Seattle ölçütleri kullanılarak SOS tanısı konulmasıdır.

Çalışmamızda çok sayıda faktörün etkisini kontrol edebilmek için homojen bir hasta grubu seçilmesi hedeflenmiş, sadece akut lösemili ve AKHN yapılan hastalar analize dahil edilmiştir. 2006-2022 yılları arasında AKHNyapılan akut lösemili hasta popülasyonunda SOS insidansı %20,1 olarak bulunmuştur. Allojenik nakillerde SOS sıklığının daha yüksek olduğu ve modifiye Seattle ölçütlerine göre SOS tanısı konulmasının EBMT ve Baltimore ölçütlerine göre daha sık olduğu düşünülünce çalışmamızda ortalamanın üstünde bir SOS insidansı bulunması beklenen bir durumdur. Ancak çalışmamızda incelediğimiz 2006 ve 2022 yılları arasında SOS risk faktörlerinin tanınması ve önlenmesi, proflaktik ve pre-emptif yaklaşımların da devreya girmesiyle birlikte SOS insidansı da değiştiği

düşünülebilir. 2015 öncesi ve sonrası kıyaslandığında; 2015 sonrasında SOS insidansı akut lösemili AKHN'li hastalarda %13,5; 2015 öncesinde %26,1 olarak görülmüştür. Merkezimizde 2015 yılından sonra yüksek riskli hastalarda Defibrotid profilaksisi verilmeye başlanmıştır. Benzer süreçte SOS riski yüksek olan hastalarda tercih edilen GVHD proflaksisi ve hazırlık rejimi seçimleri ve difibrotid proflaksisi de merkezimizde SOS sıklığında azalmaya yol açmış olabilir.

5.2. Risk Faktörleri

5.2.1. Cinsiyet

Kadın ve erkek cinsiyetin SOS sıklığında etkisini araştıran çalışmaların sonuçları birbirleriyle çelişmektedir. 1998 yılında *Hägglund H. ve ark.* kadın cinsiyeti risk faktörü olarak görmüş, ancak bunu oral kontraseptif kullanımına bağlamıştır (20). 2021 yılında ise *Yoon, J. ve ark.* erkek cinsiyetini risk faktörü olarak görmüştür (71). Ancak literatürdeki diğer çalışmalar gibi çalışmamızda da kadın veya erkek cinsiyet SOS için risk faktörü olarak belirlenmemiştir (72-76).

5.2.2. Yaş

Pediatrik yaş popülasyonunda düşük yaşın SOS gelişmesi açısından risk faktörü olduğu bilinmektedir (77, 78). Erişkin popülasyonla yapılan bazı çalışmalarda yaşlılık bir risk faktörü olarak saptanmıştır (62). Çalışmamızda SOS tanımlanan hastaların yaş ortalaması (34,8±14 yıl), tanımlanmayanlara (40,1±14,1 yıl) göre istatistiksel olarak anlamlı olarak (p=0,006) düşük görülmüştür. Ancak lojistik regresyon analizinde anlamlılığını yitirmiştir. Miyeloablatif hazırlık rejimi ile AKHN yapılan hastaların belirgin olarak daha genç olduğu (34,6±12,2 yıl ve

46,9±14,1 yıl ; p<0,001) düşünülürse yaş faktörünün tek başına risk faktörü olamayacağı sonucuna varılabilir.

5.2.3. Primer Hastalık

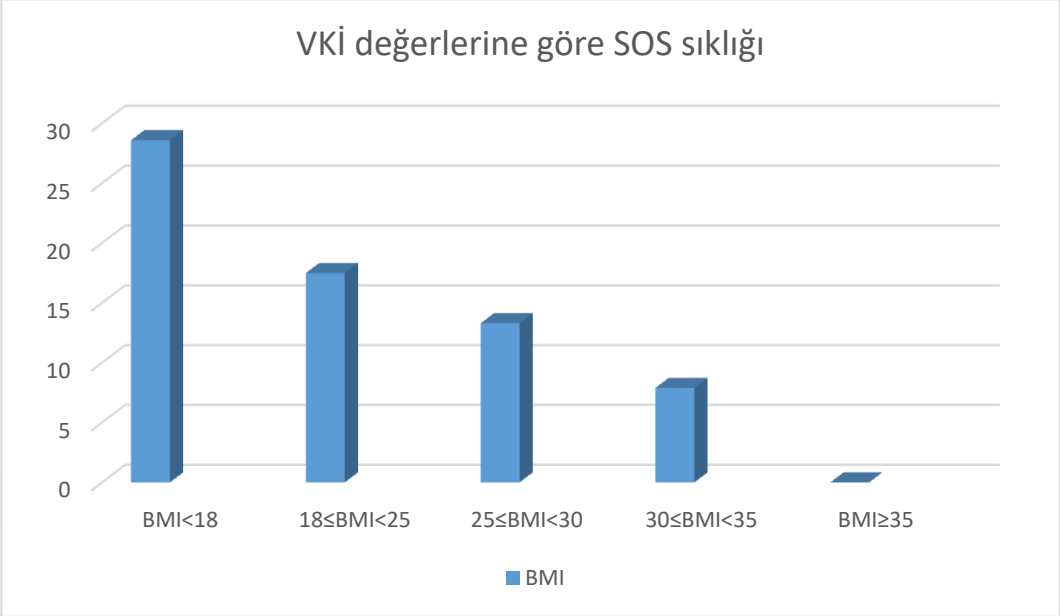
Akut lösemi tanısında SOS riski görece yüksek olduğu bildirilmişti (62). Çalışmamızda ALL tanısıyla AKHN yapılan hastalarda SOS insidansının AML tanısıyla AKHN yapılan hastalardan daha fazla olduğu saptanmış, lojistik regresyon analizi sonuçları da bu sonucu desteklemiştir (p=0,002). Bu sonucun hazırlık rejiminde busulfan (iv/oral) ve yüksek doz siklofosfamid kullanımı ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

5.2.4. Komorbidite

Daha önceden metabolik sendrom, bozulmuş pulmoner fonksiyon ve sirozun SOS açısından risk faktörü olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (22, 62). Çalışmamızda bakılan kronik hastalıklardan diyabetes mellitus, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, KOAH/astım, kronik viral hepatit B ve hematoloji dışı malignitesi olan hastalarda SOS sıklığı olmayanlara göre daha fazla çıksa da istatistiksel olarak anlamlı değildi, kalp yetmezliği olanlarda ise SOS sıklığı olmayanlara göre daha düşük görüldü. Merkeziminde AKHN yapılan hastaların komorbiditelerinin az olması veya komorbid hastalarda azaltılmış yoğunlukta hazırlık rejimlerinin seçilmesi, komorbidite ve SOS ilişkisi açısından anlamlı sonuç bulunmasına engel olmuş olabilir. Daha fazla sayıda hasta içeren çalışmalar ile sonuçların desteklenmesi gerekmektedir.

Daha önceden metabolik sendrom bir risk faktörü olarak gösterilmesi sebebiyle hastaların VKİ değerleri ve ultrasonda hepatosteatoz skorları çalışmamıza dahil edilmiş ve beklenenin aksine VKİ yüksek olan hastalarda SOS insidansı, VKİ düşük olanlara göre daha düşük görülmüştür. Pediatrik yaş grubunda ise VKİ'nın bir risk faktörü olabileceği değerlendirilmiş, ancak anlamlı bir fark izlenmemiştir (76). Hepatosteatoz verilerine bakıldığında da bunu destekler biçimde grade II hepatosteatoz olan hastalarda hepatosteatozu olmayan ve gr I hepatosteatozu olan hastalara göre daha düşük SOS insidansı görülmüştür. Daha önceden metabolik sendromun risk faktörü olarak gösterilmesinin nedeni; metabolik sendromun komponentleri olan hipertansiyon ve diyabetes mellitus ilişkili olabilir. Bunun yanı sıra metabolik sendromlu hastaların karnofsky skoru düşüklüğünden de etkilenmiş olması olasıdır. Bu sonuçlar hasta sayısı yetersiz olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamsız görülmesine rağmen, kaşeksinin bir SOS risk faktörü olup olmadığı, hepatosteatoz ve yüksek VKİ'nın SOS insidansına etkisi çok sayıda çalışma ile desteklenmesi gerekmektedir.

Şekil 5. VKİ değerlerine göre SOS sıklığı



Carreras E. ve ark tarafından yapılan 1652 hasta popülasyonu içeren prospektif bir çalışmada karnofsky performans skoru<90 olması SOS açısından bir risk faktörü olarak gösterilmiştir (5). Bunun yanı sıra *Rozman C. ve ark.* tarafından 1717 HLA uyumlu nakil yapılan yetişkin ve pediatrik popülasyonu içeren bir çalışmada Karnofsky performans skoru<90 olması SOS açısından bir risk faktörü olarak gösterilmiştir (79). Ancak karnofsky performans skorunu risk faktörü olarak tanımlamayan çalışmalar da bulunmaktadır. *Xia Y. ve ark.* tarafından 21 farklı çalışma ve 27679 hasta popülasyonunun derlendiği bir çalışmada karnofsky performans skoru<90 olması bir risk faktörü olarak rapor edilmiştir (72). Çalışmamızda karnofsky performans skoru düşüklüğü bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (HR:4,473; p<0,001).

5.2.5. Nakil ile ilişkili risk faktörleri

Miyeloablatif kemoterapi rejimi, SOS açısından en önemli risk faktörleri arasında yer almaktadır. Özellikle busulfan, siklofosfamid ve TBI risk faktörü

olarak olarak öne çıkmaktadır. *Xia Y. ve ark.* tarafından 21 farklı çalışma ve 27679 hasta popülasyonunun derlendiği bir çalışmada busulfan kullanımı risk faktörü olarak gösterilmiştir (79). *Lee SH. ve ark.* tarafından 467 pediatrik hastanın dahil edildiği retrospektif bir çalışmada busulfan ve TBI bir risk faktörü olarak görülmüştür (80). *Cheuk DK. ve ark.* taraından 138 pediatrik hastanın incelendiği bir retrospektif çalışmada Busulfan ve busulfan- siklofosfamid kullanımı risk faktörü olarak gösterilmiş ve melfalan, fludarabin, TBI görece risk faktörü olarak değerlendirilmemiştir (77). Çalışmamızda da miyeloablatif hazırlık rejimi alanlarda SOS insidansı daha yüksek izlenmiştir ve bu lojistik regresyon analizinde de bir risk faktörü olarak gösterilmiştir. Buna karşın busulfan kullanımı bir risk faktörü olarak gösterilememiştir. Bunun nedeni çalışmamız verilerinde busulfanın, oral veya IV veriliş metodu ayrılmaması, ayrıca aynı seride Busulfan (i.v) + Sikolofosfamid ve Sikolofosfamid+ Busulfan (i.v.) sıralamaları ile hazırlık rejimi alan hastaların birlikte analize girmesi etkili olmuş olabilir. Oral Busulfan kullanımının ve Busulfanın siklofosfamitten önce verilmesinin sinüzoidal endotel harabiyetini olasılıkla artırdığı yönünde veriler mevcuttur (81). *Lee C. ve ark.* tarafından 2345 hastanın dahil edildiği SOS tanısının karaciğer biyopsisi ile konulduğu bir prospektif çalışmada IV busulfan risk faktörü olarak değerlendirilmişken, oral busulfan risk faktörü olarak görülmemiştir (74). Çalışmamızda hazırlık rejiminde Thiotepa yer alması SOS için bir risk faktörü olarak saptanmıştır. Bunun yanı sıra fludarabin alan hastada SOS insidansı anlamlı olarak düşük gözlenmiştir. Bu sonuç literatürle de uyumludur (77). TBI ve siklofosfamid alanlarda SOS insidansı yüksek gözlense de bu durum

istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Çalışmamızda 22 farklı hazırlık rejimi olması hazırlık rejimlerinin istatistiksel gücünü azalmış olabilir. Bunun yanı sıra SOS için yüksek risklikabul edilen hastalarda merkezimize ait profilaktik ve pre-emptif yaklaşımlar sonuçların anlamsız çıkmasına yol açmış olabilir.

Nakil anında aktif hastalığının bulunmasının SOS risk faktörü olabileceğini gösteren çalışmalar olmasına rağmen (2) aksini söyleyen çok sayıda çalışma da bulunmaktadır. *Cai X. ve ark.* tarafından 8037 hasta popülasyonu olan çok merkezli bir çalışmada HKHN sırasında ilerleyici hastalığının bulunması bir risk faktörü olarak gösterilmiştir (82). Ancak bu çalışmaya hastaların almış olduğu hazırlık rejimleri dahil edilmemiştir. Bunun yanı sıra *Cacchione ve ark.* tarafından 116 pediatrik hastanın dahil edildiği çalışmada (83), *Tsirigotis P. ve ark.* tarafından 271 erişkin hastada yapılan çalışmada (75) HKHN öncesi tedavi yanıtsızlığı SOS risk faktörü olarak tanımlanmamıştır. Çalışmamızda da pre-transplantasyon anında aktif hastalığın bulunması anlamlılığa yakın bulunmuştur. Ancak bu sonuç aktif ve refrakter hastalığı olan hastalara verilen hazırık rejimi yoğunluğunun fazla olmasıyla da ilişkili olabilir.

İkinci nakilin SOS açısından bir risk faktörü olarak gösterilmesine rağmen (2) aksini gösteren de bir çok çalışma mevcuttur. *Xia Y. ve ark.* tarafından 27679 hastanın derlendiği bir çalışmada HKHN sayısı risk faktörü olarak görülmemiştir (72). Benzer şekilde *Carreras E. ve ark.* tarafından 1652 hasta popülasyonu olan prospektif bir çalışmada da ikinci nakil risk faktörü olarak tanımlanmamıştır (5). Bizim çalışmamızda da nakil sayısı SOS açısından bir risk faktörü olarak

görülmemiştir. 2015 yılından itibaren ikinci kez nakil olan hastalara Defibrotid proflaksisi verilmesi sonuçlarda etkili olmuş olabilir.

Cheuk D.K. ve ark tarafından 138 pediatrik hastayla yapılan bir retrospektif çalışmada akut GVHD bir risk faktörü olarak görülmemiştir, ancak evre 3-4 hepatik GVHD bir risk faktörü olarak saptanmıştır (77). *Cai X. ve ark* tarafından 8037 hasta popülasyonu olan bir çok merkezli retrospektif çalışmada da akut GVHD bir risk faktörü olarak tanımlanmamıştır (82). Çalışmamızda hiperakut GVHD bir risk faktörü olarak saptanmıştırr. Sinüzoidal obstrüksiyon sendromunun ilk 21 günde ortaya çıktığı düşünüldüğünde, hiperakut GVHD SOS riskini arttırıyor olabilir.

Donör tipi ve HLA uyumsuzluğunun SOS açısından bir risk faktörü olup olmadığıyla ilgili de farklı sonuçlar bulunmaktadır. *Xia Y. ve ark.* tarafından 27679 hasta popülasyonu olan bir derlemede HLA uyumsuzluğu bir risk faktörü olarak görülmüş ancak donör tipi risk faktörü olarak tanımlanmamıştır (72). *Carreras E. ve ark.* tarafından 1652 hasta popülasyonu içeren bir prospektif çalışmada (5), *Tsirigotis P. ve ark.* tarafından 271 hasta popülasyonu üzerinde yapılan çalışmada (75) da donör tipi bir risk faktörü olarak görülmemiştir. Çalışmamızda HLA uyumsuzlu ve donör tipi bir risk faktörü görülmemiştir. Ancak HLA uyumlu ve akraba nakillere istatistiksel olarak anlamlı olarak ($p=0.001$) daha fazla miyeloablatif hazırlık rejimi verildiği görüldü. Bu durum sonuçlara etki etmiş olabilir.

Cai X. ve ark. tarafından 8037 hasta popülasyonu olan çok merkezli retrospektif bir çalışma ve *Xia Y. ve ark* tarafından 27679 hasta popülasyonu olan bir derlemede tanı ile HKHN arasındaki süresinin 12 aydan uzun olması bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (72, 82). Ancak *Cheuk D.K. ve ark.* tarafından 138 pediatrik hastanın dahil edildiği retrospektif bir çalışmada tanı ile HKHN arasında geçen süre anlamlı görülmemiştir (77). Çalışmamızda da tanı anından nakile kadar geçen süre SOS tanımlanan hastalarda daha yüksek görülmüştür ve bu durum anlamlılığa yakın bulunmuştur (p=0,078). Erişkin akut lösemili hastalarda tanı ve transplant arasındaki sürenin uzun olması hastalığın relaps/refrakter oluşu veya hastanın indüksiyon kemoterapisine ait toksisitelerin uzun sürdüğünün işareti olabilir. Bu faktörler de SOS sıklığında artışa katkıda bulunmuş olabilir.

Cacchione A. ve ark. tarafından 116 OKHN yapılan pediatrik hasta popülasyonu olan retrospektif bir çalışmada hastaların HKHN öncesi almış oldukları kemoterapi sayısı SOS risk faktörleri açısından incelenmiş ancak anlamlı sonuç bulunmamıştır (83). Çalışmamızda SOS tanımlanan hastalarda HKHN öncesi kemoterapi rejim sayısı fazla olduğu görüldü ama bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Lojistik regresyon analizinde ise rejim sayısı artışının SOS üzerine etkisi anlamlılığa yakın olarak hasaplandı (OR: 1,225, p=0,071).

5.2.6. Hepatotoksik ajanlar

Sinüzoidal obstrüksiyon sendromuna nakil esnasında kullanılan hepatotoksik ajanların etkisinin olabileceği daha önceden üzerinde çokça çalışılmış bir konudur. Çalışmamızda da AKHN esnasında SOS riskini arttırabilecek hepatotoksik ajanlar da analiz edilmiştir. Nakil esnasında SOS riskini

arttırabilecek hepatotoksik ajanlar incelendiğinde imipenem (p=0,027), amfoterisin B (p=0,001), vorikonazol (p=0,044), ve kaspofungin (p=0,005) kullanılan hastalarda SOS sıklığı kullanmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı olarak artmış saptandı. Oral kontraseptif (p=0,162), INAH (0,269) ve tigesiklin (p=0,113) kullanan hastadalarda SOS sıklığı kullanmayanlara göre artmış gözükse de istatistiksel olarak anlamlılık saptanamadı. Sefaperazon, entekavir, tenofovir, posakonazol, valgansiklovir kullanan hastalarda da SOS oranları kullanmayanlara göre farklı görülmedi. İstatistiksel olarak anlamlı çıkan ilaçlara lojistik regresyon analizi ile de bakıldığında amfoterisin B (p=0,011) ve kaspofungin (p=0,017) anlamlılığını sürdürmekteydi.

1998 yılında *Hägglund, H. Ve ark.* oral kontraseptif kullanımının SOS riskini arttırdığını ortaya koymuştur (20). *Rozman C. ve ark.* tarafından 1717 HLA uyumlu nakilli pediatrik ve erişkinlerden oluşan hasta popülasyonunun incelendiği bir çalışmada hastaların geçirilmiş fungal enfeksiyon öyküsünün olması bir risk faktörü olarak görülmüştür (79). *Gökce M. ve ark*. tarafından 187 pediatrik hasta popülasyonunun incelendiği bir çalışmada 10 günün üzerinde amfoterisin B kullanımı bir risk faktörü olarak gösterilmiştir (76). Antifungallerin SOS risk faktörü mü olduğu, geçirilmiş mantar enfeksiyonunun risk faktörü olup bu hastalarda daha fazla antifungal kullanıldığı için mi antifungallerin suçlandığı, yoksa SOS tanımlanan hastalarda daha fazla antifungal ihtiyacı mı olduğu çok sayıda hastayı içeren prospektif çalışmalar ile araştırılmalıdır.

5.2.7. GVHD profilaksisi

Lewis C. ve ark. tarafından 1583 yetişkin hastada yapılan prospektif bir çalışmada GVHD profilaksisinde sirolimus ve takrolimus kullanımı bir risk faktörü olarak gösterilmiştir (84). *Chen X. ve ark.* tarafından 895 hasta popülasyonu olan bir derlemede GVHD profilaksisinde sirolimus kullanımı bir risk faktörü olarak görülmüştür (85). *Barker C. C. ve ark.* tarafından 142 pediatrik hasta popülasyonlu bir çalışmada GVHD profilaksisi kullanılmamasına göre MTX + CyA ve CyA kullanımı bir risk faktörü olarak gösterilmiştir. *Xia Y. ve ark.* tarafından 27679 hasta popülasyonlu derlemede GVHD profilaksisinde MTX kullanımı bir risk faktörü olarak gösterilmişken, CyA kullanımı bir risk faktörü olarak görülmemiştir (72).

Çalışmamızda GVHD profilaksisinde sirolimus ve takrolimus kullanılan hasta bulunmamaktadır; MTX, Cy ve MMF'nin farklı kombinasyonları GVHD profilaksisinde kullanılmıştır. Çalışmamızda MTX kullananlarda, MMF veya posttransplant Cy kullananlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde SOS riski yüksek saptanmıştır. Ancak lojistik regresyon analizi ile bu anlamlılık desteklenememmemiştir. Yine de MTX'in hepatotoksisitesi göz önüne alındığında ve sıklıkla miyeloablatif hazırlık rejimleri ile birlikte GVHD profilaksisinde kullanıldığından SOS riskini arttıran bir faktör olarak düşünülebilir.

5.2.8. Nakil öncesi hemogram ve biyokimyasal testler

Carreras E. ve ark. tarafından ve *Xia Y ve ark.* tarafından yapılan çalışmalarda HKHN öncesi AST yüksekliği SOS riskini arttıran bir faktör olarak gösterilmiştir (5, 72). *Lee S.H. ve ark.* tarafından yapılan çalışmada ise HKHN

öncesinde ALT yüksekliği bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (80). Çalışmamızda ise HKHN öncesinde bilirubin artışının olması risk faktörü olarak saptanmıştır. Çalışmamızda SOS tanımlanan hastalarda nakil öncesi hemoglobin ve hematokrit değerlerinin düşük görülmesi daha öncesinde aldıkları kemoterapi yoğunluklarıyla ilişkili olabilir.

Literatürde yüksek ferritin düzeyleri ve hemakromatoz C282Y mutasyonlarının olması SOS için risk faktörü olarak bildirilmiştir (21, 23, 86). Çalışmamızda da ferritin düzeyleri ve transferrin satürasyonları analize dahil edilmiştir. SOS tanımlanan hastalarda ferritin ve transferrin satürasyon değerleri tanımlanmayanlara göre yüksek saptansa da bu durum istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır. Bu sonuç SOS için yüksek riskli hastalarda yapılan etkin profilaksi yöntemleri ve hazırlık rejimi seçimlerinden etkilenmiş olabilir.

5.3. Mortalite

İlk yapılan çalışmalarda tedavi almayan şiddetli SOS hastalarının mortalitesi %80'in üzerinde bildirilmiştir (1). *McDonald, G. ve ark*. 1985 yılında 53 hastada yaptıkları bir çalışmada hastaların %45'inde SOS nedenli mortalite saptandığını göstermiştir. Ancak SOS bulguları düzelen hastaların da sağkalımlarının iyi olmadığı görülmüştür (87). *McDonald, G. ve ark.* tarafından 1993 yılında yapılan 355 hastalı başka bir kohort çalışmasında SOS olmayan 86 hastanın 100.gün mortalitesi %19 (16 hasta) olarak rapor edilmiştir. Bu hafif SOS tanılı hastalarda %9, orta şiddette SOS tanımlanan hastalarda %23 ve şiddetli SOS tanımlanan hastalarda %98 raporlanmıştır (36). SOS tedavisi ve profilaksisinde Defibrotid kullanımı sonrasında prognoz değişiklik göstermiştir. *Richardson P. ve ark.*

tarafından 2019 yılında yapılan 2598 hasta popülasyonu olan 17 farklı çalışmayı içeren sistematik bir derlemede Defibrotid tedavisi alan hastalarda SOS şiddetinden bağımsız 100.gün sağkalım %35 ile %79 arasında gösterilip toplamda %54 sağkalım oranı görülmüştür (68). Çalışmamızda SOS tanımlanan hastalarda 100.gün sağkalım %58,3 görülmüş olup literatürle uyumludur. Aynı çalışmada SOS tanımlanan ve Defibrotid tedavisi verilen hastaların toplam sağkalımı %41-44 görülmüştür. Çalışmamızda SOS tanımlanan hastaların toplam sağkalımı %26,7 olduğu görülmüştür. Bu oranın literatüre göre düşük olmasının sebebi çalışmamızda sadece akut lösemili ve allojenik nakilli hastaların dahil edilmesi ve uzun takip süresi olabilir.

Hasta popülasyonumuzda toplam sağkalıma olumsuz etkisi olan risk faktörleri: SOS, karnofsky skoru<90, HKHN esnasında aktif hastalığın olması ve ALL tanısı (AML'ye göre) saptanmıştır. HKHN öncesi tedavi sayısı ve miyeloablatif rejim ise anlamlılığa yakın şekilde etkili bulunmuştur. Yaş, cinsiyet ve komorbidite olması risk faktörü olarak görülmemiştir. Hastaların tamamında Defibrotid profilaksisinin toplam sağkalıma etkisi saptanamamıştır.

5.4. Defibrotid Profilaksi

Çalışmamızda Defibrotid profilaksisi alan hastalarda SOS insidansı düşük görülmesine rağmen bu durum istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır. Merkezimizde Defibrotid profilaksisi 2015 yılından sonra uygulanmaya başlamıştır. Çalışmamızda analize dahil edilen hastalar arasında 2015 öncesinde SOS riski düşük hastalar da mevcuttur. Oysa ki Defibrotid alan hastaların tamamı SOS riski yüksek hastalardan oluşmaktadır. Bu nedenle bu analizin ve Defibrotid

proflaksisine dayalı sağ kalım analizlerinin sonuçları anlamlı bulunmamış olabilir. Çalışmamızın her ne kadar karşılaştırmalı kolu olsa da retrospektif ve historik kontrol grubundan oluşması kısıtlayıcı yönlerinden biri olmuştur. Literatürde erişkin yaş grubunda Defibrotid proflaksisi ile yapılan çalışmaların tümü retrospektif olup sonuçları da tartışmalıdır (88-90).

5.5. EASİX skoru

Jiang S. ve ark. tarafından biribirinden bağımsız 2 merkezde toplam 826 hasta popülasyonu olan retrospektif bir çalışmada nakil günü bakılan EASİX skorunun SOS tanımlanan hastalarda tanımlanmayanlara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir ve bu sonuç iki merkezde ayrı ayrı bakıldığında benzer sonuçlar göstermiştir (48). *Pena M. ve ark.* tarafından 167 hasta popülasyonlu retrospektif bir çalışmada HKHN öncesinde (-30. ile -7. günler arasında) bakılan EASİX değerleri karşılaştırıldığında SOS olan hastalarda bir farklılık gözlenmediği görülmüştür (50). Daha önce merkezimizden bildirilen 398 AKHN hasta popülasyonu dahil edilen retrospektif bir çalışmada HKHN nakli -7.gününde EASİX değerleri karşılaştırıldığında SOS tanımlananlarda daha yüksek olduğu gösterilmiştir (49).

Çalışmamızda HKHN öncesinde bakılan EASİX skorları SOS tanımlanan hastalarda (ortanca 1,4) tanımlanmayanlara (ortanca 0,8) göre yüksek görülmüştür, bu sonuç anlamlılığa yakındır (p=0.073). HKHN 0. günde bakılan EASİX skorları karşılaştırıldığında SOS tanımlanan hastalarda ortanca değerinin arttığı (ortanca 1,9) ve tanımlanmayanlarda fazla değişmediği (ortanca 0,95) görülmüştür ve aralarındaki farkın anlamlı olduğu görüldü (p=0,047). Bu sonuç

nakil öncesi yüksek EASİX skoru görülmesi ve nakil gününde EASİX skorunun artış göstermesinin SOS açısından bir risk faktörü olabileceği şeklinde yorumlanabilir. Hazırlık rejimine ait endotel toksisitesi EASİX skorundaki değişiklik ile ölçüldüğünde SOS için erken bir belirteç olabilir. Erken risk değerlendirmesi ile proflaktik yaklaşımlar erken başlanabilir. Aynı zamanda sadece SOS tanımlanan hastaların HKHN öncesi, HKHN günü ve SOS tanımlandığındaki EASİX skorları karşılaştırıldığında SOS tanımlanan hastalarda beklendiği üzere, EASİX parametlerinin derinleşen trombositopeni ile birlikte belirgin olarak ve gittikçe yükseldiği dökümente edilmiştir.

6. SONUÇ

Sinüzoidal obstrüksiyon sendromu, hematopoetik kök hücre naklinin sık görülen ve mortalitesi yüksek bir komplikasyonudur. Sinüzoidal obstrüksiyon sendromunun mortalitesini azaltmanın en iyi yolu SOS olmasının önlenmesidir. Bu nedenle SOS'un insidansının ve risk faktörleri belirlenmesi çok önem taşımaktadır. Multifaktöryel bir komplikasyon olması nedeniyle insidans ve risk faktörleri farklı çalışmalarda farklı olarak gösterilmektedir. Çalışmamızda da akut lösemi tanılı AKHN olan hastalarda SOS insidansı ve risk faktörlerini belirlenmesi amaçlanmıştır.

Akut lösemi tanılı AKHN yapılan hastalarda SOS insidansı; SOS profilaksisinde Defibrotid kullanılmaya başlanmadan önce %26,1, Defibrotid kullanılmaya başlandıktan sonra %13,5 olarak görülmüştür (ortalama %20,1). Ortanca 18 aylık bir takip süresiyle izlenen hastalarda SOS tanımlanan hastaların genel sağkalımı %26,7, 100.gün sağkalımı %58,3 görülmüştür.

Cinsiyet, SOS açısından bir risk faktörü olarak tanımlanmamış, düşük yaşta SOS daha sık gibi görünse de, bu durum düşük yaş grubunda miyeloablatif rejim daha sık verilmesine bağlı düşünülmüştür. ALL tanılı hastalar AML'ye göre SOS riski daha yüksek olarak saptanmıştır (OR:2,557; p=0,002).

Karnofsky skoru düşüklüğü bir risk faktörü olarak belirlendi (p<0,001). İstatistiksel olarak anlamlılığa yakın çıkan (p=0,062) düşük VKİ ve SOS ilişkisinin yeni çalışmalar desteklenmesi gerektiği düşünüldü.

Miyeloablatif rejim bir risk faktörü olarak belirlendi (OR:2,224; p=0,028). Hazırlık rejiminde thiotepa kullanımı yüksek risk (p=0,001) ve fludarabin (p=0,03) kullanımı düşük riskle ilişkilendirildi. Nakil öncesi aktif hastalığının bulunması ve SOS ilişkisi anlamlılığa yakındı (p=0,074). HLA uyumsuzluğu ve akraba dışı nakil risk faktörü olarak tanımlanmadı, ancak HLA uyumlu ve akraba olan hastalarda daha fazla miyeloablatif hazırlık rejimi verilmiş olmasının sonuçlara etkili olabileceği düşünüldü. Hiperakut GVHD risk faktörü olarak görüldü (p=0,011). Tanıdan AKHN'e kadar geçen sürenin uzun olması SOS riski açısından anlamlılığa yakın bulundu (p=0,078). Nakil öncesi hastanın aldığı farklı rejim sayısının fazla olması da SOS riski açısından anlamlılığa yakın görüldü (OR:1,225; p=0,071).

Hepatotoksik ajanlardan; amfoterisin B (OR:3,068; p=0,011) ve kaspofunginin (OR:4,672; p=0,017) SOS tanımlanan hastalarda daha sık kullanıldığı ortaya konuldu, bu ilaçların SOS risk faktörü mü olduğu, geçirilmiş mantar enfeksiyonunun mu SOS risk faktörü olduğu veya SOS olanlarda antifungal ihtiyacının mı gerektiği konusunda yeni çalışmaların gerekli olduğu düşünüldü. GVHD profilaksisinde MTX kullanılanlarda SOS daha sık görülmesine rağmen (p=0,019), lojistik regresyon analiziyle bu risk desteklenemedi.

Hematopoetik kök hücre nakli öncesinde görülen bilirubin yüksekliği (p=0,003) bir risk faktörü olarak tanımlandı. SOS tanımlanan hastalarda ferritin ve transferrin satürasyonu SOS tanımlanmayanlara göre daha yüksek olsa da bu bir

risk faktörü olarak görülmedi, bunun nedeni etkin profilaksi ve pre-emptif yaklaşım olabileceği düşünüldü.

Sinüzoidal obstrüksiyon sendromu tanımlanan hastaların EASIX skorları SOS tanımlanmayan hastalarla karşılaştırıldığında, SOS tanımlananlarda HKHN öncesinde EASIX skoru tanımlanmayanlara göre daha yüksek görüldü, bu yükseklik anlamlılığa yakındı. Ancak HKHN gününde bakılan EASİX skorlarında SOS tanımlananlarda anlamlı derecede yüksek olduğu gösterildi ($p=0.047$). Hazırlık rejimi ile artan endotel disfonksiyonunun belirlenmesi ve SOS gelişiminin öngörülmesinde hazırlık rejiminden hemen önce ve kök hücre infüzyonundan hemen önce hesaplanan EASIX skoru etkin bir belirteç olabilir. Hazırlık rejimi bitiminde EASIX skoru belirgin yükselen hastalarda SOS için yüksek riskli kabul edilerek ek proflaktik önlemler alınabilir.

7. ÖZET

Yeşiloğlu Ekin Arel, Akut Lösemi Tanılı Allojenik Kök Hücre Nakli Yapılan Hastalarda Hepatik Veno-okluzif Hastalık Sıklığı ve Risk Faktörleri, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara, 2022. Çalışmamızda akut lösemi nedeni ile AKHN yapılan hastalarda SOS insidansı ve risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Kök Hücre Nakli Biriminde 2006-2022 yılları arasında AKHN yapılmış akut lösemili 18 yaşın üzerindeki 309 hasta geriye dönük olarak olarak incelenmiştir. SOS tanımlanmasında modifiye Seattle kriterleri kullanılmıştır. Çalışmamız popülasyonunda SOS insidansı; SOS profilaksisinde Defibrotid kullanılmaya başlanmadan önce %26,1, Defibrotid kullanılmaya başlandıktan sonra %13,5 olarak görülmüştür (ortalama %20,1). Ortanca 18 aylık bir takip süresiyle izlenen hastalarda SOS tanımlanan hastaların genel sağkalımı %26,7, 100.gün sağkalımı %58,3 görülmüştür. Miyeloablatif rejim (OR:2,224; p=0,028), ALL (OR:2,557; p=0,002) ve karnofsky performans skoru (OR:4,520; p<0,001) SOS açısından risk faktörü olarak saptanmıştır. Amfoterisin B (OR:3,068; p=0,011) ve kaspofungin (OR:4,672; p=0,017) kullanımı ile SOS birlikteliği anlamlı olarak sık bulunmuştur. Cinsiyet, yaş, donör tipi, komorbiditesi olması, nakil sayısı, OKHN öyküsü risk faktörü olarak bulunmamıştır. AKHN öncesinde alınan rejim sayısının fazlalığı (OR:1,225; p=0,071) SOS sıklığında anlamlılığa yakın ve 100.gün sağkalımda etkili saptanmıştır (HR:1,296; p=0,006). VKİ düşüklüğü (p=0,062), akut lösemi tanısından HKHN'ye kadar geçen sürenin fazlalığı (p=0,078) SOS riski açısından anlamlılığa yakın etkili bulunmuştur.

Hazırlık rejiminde thiotepa kullanımı (p=0,001), GVHD profilaksisinde MTX kullanımı (p=0.019), hiperakut GVHD gelişimi (p=0,011) SOS riskini artıran faktörlerdendi. Nakil gününde hesaplanan EASİX skorları ve hazırlık rejimi öncesine göre artan EASIX skorlarının SOS gelişen hastalarda belirgin yüksek bulunmuştur (p=0.047 ve p<0.001). Sonuç olarak, SOS'nin multifaktöryel olması nedeniyle nakil öncesi ve nakil sürecinde risk faktörlerinin iyi irdelenmesi, belirti ve bulguların erken fark edilmesi önemlidir. Son yıllarda SOS riski yüksek hastalarda Defibrotid proflaksisisin eklenmesi ile SOS sıklığında azalma kaydedildiği düşünülebilir. Yüksek riskli hastanın belirlenmesinde hazırlık rejiminden hemen önce ve kök hücre infüzyonundan hemen önce hesaplanan EASIX skorundaki değişim etkin bir belirteç olabilir. Hazırlık rejimi ile artan endotel disfonksiyonunun belirlenmesi ve SOS gelişiminin öngörülmesi ile SOS için yüksek riskli kabul edilen hastalara ek proflaktik önlemler alınabilir.

Anahtar kelimeler: Sinüzoidal obsrüksiyon sendromu, allojenik kök hücre nakli, EASİX skoru

8. ABSTACT

Risk Factors of Hepatik Veno-occlusive disease in patients diagnosed with acute allogenic stem cell transplantation, Gazi University Faculty of Medicine, thesis on internal medicine, Ankara,2020 In our study, it was aimed to determine the incidence of SOS and risk factors after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in patients with acute leukemia. 309 adult patients with acute leukemia who underwent allogeneic HSCT at Gazi University Faculty of Medicine between 2006 to 2022 were retrospectively analyzed. Modified Seattle criteria were used to define SOS. In our study, the incidence of SOS was 20,1% after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute leukemia. The incidence of SOS was 26,1% before Defibrotide was used in prophylaxis, and 13,5% after Defibrotide was used. During a median of 18 months follow-up, the overal survival of patient with SOS was 26,7%, and the 100-day survival was 58,3%. Myeloablative regimen (OR:2,224, p=0,028), acute lymphoblastic leukemie (OR:2,557, p=0,002), and karnofsky performance score (OR:4,520, p<0,001) were determined as risk factors for SOS. The association of SOS with the use of amfoterisin B (OR:3,068; p=0,011) and kaspofungin (OR:4,672; p=0,017) was found to be significantly more frequent. Age, sex, donor type, comorbidity, number of transplants, and history of autologous HSCT were not considered as risk factors for SOS. The number of different regimens taken before HSCT was observed to be close to significant (OR:1,225, p=0,071), and it was also found to be effective on 100-day survival (HR:1,296, p=0,006). The low BMI (p=0,062) and the long time from the diagnosis of acute leukemia to

HSCT (p=0,078) were found to be close to significant for SOS risk factors. The use of thiotepa in the conditioning regimen (p=0,001), the use of methotrexate in the prophylaxis of graft versus host disease (GVHD) (p=0,019), the development of hyperacute GVHD (p=0,011) were also seen as risk factors of SOS. EASIX scores calculated on the day of transplantation and increased EASIX scores before the conditioning regimen were found to be significantly higher in patients with SOS (p=0,047 and p<0,001). In conclusion, due to the multifactorial nature of SOS, it is important to examine risk factors well before and during transplantation, and early recognition of signs and symptoms. In recent years it can be thought that the frequency of SOS decreased with the addition of Defibrotide prophylaxis in patient with high SOS risk. The change in the EASIX score, calculated just before the conditioning regimen and just before the stem cell infusion, can be an effective marker in identifying the high-risk patient. Additional prophylactic measeures can be taken for patients considered high risk for SOS by identifying increased endothelial dysfunction and predicting the development of SOS with the conditioning regimen.

Key words: sinusoidal obstruction syndrome, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, EASIX score

9. EK BELGELER

Etik kurul onay formu

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	**Akut Lösemi Tanılı Allojenik Kök Hücre Nakli Yapılan Hastalarda Veno-Okluzif Hastalık Profilaksisinde Defibrotid'in Etkisi**			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	**Prof. Dr. Zübeyde Nur ÖZKURT**			
	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 ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	**Belge Adı**	**Tarihi**	**Ver.No**	**Dili**
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	24.12.2021	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

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

KARAR BİLGİLERİ	**Karar No:** 13 **Toplantı tarihi: 10.01.2022** **Akut Lösemi Tanılı Allojenik Kök Hücre Nakli Yapılan Hastalarda Veno-Okluzif Hastalık Profilaksisinde Defibrotid'in 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 Ebru ARHAN**

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırmayla İlişkisi		Katılım		İmza
		GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
		GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
		GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
		GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

GÜTF	E☒	K☐	E☐	H☒	E☒	H☐	
GÜTF	E☒	K☐	E☐	H☒	E☒	H☐	
GÜTF	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐	
Sağ.Bil.Üniv. Ankara Eğt Araştırma Hastanesi	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐	
GÜTF	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐	
GÜTF	E☒	K☐	E☐	H☒	E☒	H☐	
GÜTF	E☒	K☐	E☐	H☒	E☒	H☐	
GÜTF	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐	
GÜTF	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐	
Ankara Barosu	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐	
Sağ.Bak. Avrupa Birl. ve Dış İliş.Gn.Md.	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐	

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	**Akut Lösemi Tanılı Allojenik Kök Hücre Nakli Yapılan Hastalarda Veno-Okluzif Hastalık Sıklığı ve Risk Faktörleri**			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	**Prof. Dr. Zübeyde Nur ÖZKURT**			
	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 ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	**Belge Adı**	**Tarihi**	**Ver.No**	**Dili**
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	4.11.2022	2	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

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

KARAR BİLGİLERİ

Karar No: 828 **Toplantı tarihi: 07.11.2022**

Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri incelenmiş ve 10.01.2022 tarihli toplantıda 013 sayı ile uygun bulunmuştur.
Proje yürüttücüsünün 04.11.2022 tarih ile kurulumuza sunmuş olduğu bildiriminde;
1-Uzmanlık tezi çalışma konu başlığının **"Akut Lösemi Tanılı Allojenik Kök Hücre Nakli Yapılan Hastalarda Veno-Okluzif Hastalık Sıklığı ve Risk Faktörleri"** olarak değiştirilmesi talebi,

Etik Kurulumuzda incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, araştırma dosyasında belirtilen merkez/merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına, GÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.

Ekler:
Ek 1-Etik Kurul Düzeltme /Değişiklik Formu (04.11.2022 tarih ve imzalı)
Ek 2-Sorumlu araştırıcının ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı'nın, Etik Kurul Başkanlığı'na bilgilendirme dilekçesi (imzalı)
Ek 3- Güncellenmiş Başvuru formu (ilk sayfası)

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI	**Prof. Dr Ebru ARHAN**

Unvanı/Adı/Soyadı	**Uzmanlık Alanı**	**Kurumu**	**Cinsiyet**	**Araştırmayla ilişkisi**	**Katılım**	**İmza**

GÜTF	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐
GÜTF	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐
GÜTF	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐
GÜTF	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐
GÜTF	E☒	K☐	E☐	H☒	E☒	H☐
GÜTF	E☒	K☐	E☐	H☒	E☒	H☐
GÜTF	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐
Sağ.Bil.Üniv. Ankara Eğt Araştırma Hastanesi	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐
GÜTF	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐
GÜTF	E☒	K☐	E☐	H☒	E☒	H☐
GÜTF	E☒	K☐	E☐	H☒	E☒	H☐
GÜTF	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☒
GÜTF	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐
Ankara 1.Barosu	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐
Sağ.Bak. Avrupa Birl. ve Dış İliş.Gn.Md.	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐

10. ÖZGEÇMİŞ

Ad: Ekin Arel

Soyadı: YEŞİLOĞLU

Doğum Yeri ve Tarihi: -

Eğitimi (Tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru):

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi (2018-halen)

Ankara Ulus Devlet Hastanesi, Pratisyen Hekim (2017-2018)

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi (2010-2017)

Yabancı Dil: İngilizce

11. KAYNAKÇA

1. 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.
2. 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.
3. Mohty M, Malard F, Abecassis M, Aerts E, Alaskar AS, Aljurf M, et al. Sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease: current situation and perspectives—a position statement from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Bone Marrow Transplantation. 2015;50(6):781-9.
4. Cutler C, Stevenson K, Kim HT, Richardson P, Ho VT, Linden E, et al. Sirolimus is associated with veno-occlusive disease of the liver after myeloablative allogeneic stem cell transplantation. Blood. 2008;112(12):4425-31.
5. Carreras E, Bertz H, Arcese W, Vernant JP, Tomás 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.
6. 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.
7. Tuch BE. Stem cells--a clinical update. Aust Fam Physician. 2006;35(9):719-21.
8. Khaddour K, Hana CK, Mewawalla P. Hematopoietic Stem Cell Transplantation. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.

9. Dominietto A, Lamparelli T, Raiola AM, Van Lint MT, Gualandi F, Berisso G, et al. Transplant-related mortality and long-term graft function are significantly influenced by cell dose in patients undergoing allogeneic marrow transplantation. Blood. 2002;100(12):3930-4.
10. Cashen A, Lopez S, Gao F, Calandra G, MacFarland R, Badel K, et al. A phase II study of plerixafor (AMD3100) plus G-CSF for autologous hematopoietic progenitor cell mobilization in patients with Hodgkin lymphoma. Biol Blood Marrow Transplant. 2008;14(11):1253-61.
11. Hatzimichael E, Tuthill M. Hematopoietic stem cell transplantation. Stem Cells Cloning. 2010;3:105-17.
12. Bradley MB, Cairo MS. Cord blood immunology and stem cell transplantation. Hum Immunol. 2005;66(5):431-46.
13. Wang JC, Doedens M, Dick JE. Primitive human hematopoietic cells are enriched in cord blood compared with adult bone marrow or mobilized peripheral blood as measured by the quantitative in vivo SCID-repopulating cell assay. Blood. 1997;89(11):3919-24.
14. Goldman L. SIA. Goldman-cecil medicine, 25th edition2021.

15. Bearman SI. The Syndrome of Hepatic Veno-occlusive Disease After Marrow Transplantation. Blood. 1995;85(11):3005-20.
16. de Lédinghen V, Villate A, Robin M, Decraecker M, Valla D, Hillaire S, et al. Sinusoidal obstruction syndrome. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2020;44(4):480-5.
17. Dalle J-H, Giralt SA. Hepatic Veno-Occlusive Disease after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Risk Factors and Stratification, Prophylaxis, and Treatment. Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2016;22(3):400-9.
18. Carreras E, Díaz-Beyá M, Rosiñol L, Martínez C, Fernández-Avilés 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.
19. Carmona A, Díaz-Ricart M, Palomo M, Molina P, Pino M, Rovira M, et al. Distinct deleterious effects of cyclosporine and tacrolimus and combined tacrolimus-sirolimus on endothelial cells: protective effect of defibrotide. Biol Blood Marrow Transplant. 2013;19(10):1439-45.
20. Hägglund H, Remberger M, Klaesson S, Lönnqvist B, Ljungman P, Ringdén O. Norethisterone treatment, a major risk-factor for veno-occlusive disease in the liver after allogeneic bone marrow transplantation. Blood. 1998;92(12):4568-72.
21. Srivastava A, Poonkuzhali B, Shaji RV, George B, Mathews V, Chandy M, et al. Glutathione S-transferase M1 polymorphism: a risk factor for hepatic venoocclusive disease in bone marrow transplantation. Blood. 2004;104(5):1574-7.
22. Matute-Bello G, McDonald GD, Hinds MS, Schoch HG, Crawford SW. Association of pulmonary function testing abnormalities and severe veno-occlusive disease of the liver after marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. 1998;21(11):1125-30.
23. Morado M, Ojeda E, Garcia-Bustos J, Aguado MJ, Arrieta R, Quevedo E, et al. BMT: Serum Ferritin as Risk Factor for Veno-occlusive Disease of the Liver. Prospective Cohort Study. Hematology. 2000;4(6):505-12.
24. Eisenberg S. Hepatic sinusoidal obstruction syndrome in patients undergoing hematopoietic stem cell transplant. Oncol Nurs Forum. 2008;35(3):385-97.
25. Allen JR, Carstens LA, Katagiri GJ. Hepatic veins of monkeys with veno-occlusive disease. Sequential ultrastructural changes. Arch Pathol. 1969;87(3):279-89.
26. Shulman HM, Fisher LB, Schoch HG, Henne KW, McDonald GB. Veno-occlusive disease of the liver after marrow transplantation: histological correlates of clinical signs and symptoms. Hepatology. 1994;19(5):1171-81.
27. DeLeve LD, Shulman HM, McDonald GB. Toxic injury to hepatic sinusoids: sinusoidal obstruction syndrome (veno-occlusive disease). Semin Liver Dis. 2002;22(1):27-42.
28. Fan CQ, Crawford JM. Sinusoidal Obstruction Syndrome (Hepatic Veno-Occlusive Disease). Journal of Clinical and Experimental Hepatology. 2014;4(4):332-46.
29. DeLeve LD, Ito Y, Bethea NW, McCuskey MK, Wang X, McCuskey RS. Embolization by sinusoidal lining cells obstructs the microcirculation in rat sinusoidal obstruction syndrome. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2003;284(6):G1045-52.
30. DeLeve LD. Cellular target of cyclophosphamide toxicity in the murine liver: role of glutathione and site of metabolic activation. Hepatology. 1996;24(4):830-7.
31. DeLeve LD, Wang X, Tsai J, Kanel G, Strasberg S, Tokes ZA. Sinusoidal obstruction syndrome (veno-occlusive disease) in the rat is prevented by matrix metalloproteinase inhibition 1 1Confocal imaging studies were performed in the Confocal Microscopy core

of the University of Southern California Center for Liver Disease Research. The authors thank Dr. Carol Gregorio (University of Arizona) for her invaluable advice on actin studies and Peixin Wang for performing part of the gelatin zymography studies. Gastroenterology. 2003;125(3):882-90.
32. Helmy A. Review article: updates in the pathogenesis and therapy of hepatic sinusoidal obstruction syndrome. Aliment Pharmacol Ther. 2006;23(1):11-25.
33. Iguchi A, Kobayashi R, Yoshida M, Kobayashi K, Matsuo K, Kitajima I, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) is one of the cytokines causative and predictive of hepatic veno-occlusive disease (VOD) in stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2001;27(11):1173-80.
34. Richardson PG, Riches ML, Kernan NA, Brochstein JA, Mineishi S, Termuhlen AM, et al. Phase 3 trial of defibrotide for the treatment of severe veno-occlusive disease and multi-organ failure. Blood. 2016;127(13):1656-65.
35. McDonald GB, Sharma P, Matthews DE, Shulman HM, Thomas ED. Venocclusive disease of the liver after bone marrow transplantation: diagnosis, incidence, and predisposing factors. Hepatology. 1984;4(1):116-22.
36. McDonald GB, Hinds MS, Fisher LD, Schoch HG, Wolford JL, Banaji M, et al. Veno-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: a cohort study of 355 patients. Ann Intern Med. 1993;118(4):255-67.
37. Jones RJ, Lee KS, Beschorner WE, Vogel VG, Grochow LB, Braine HG, et al. Venoocclusive disease of the liver following bone marrow transplantation. Transplantation. 1987;44(6):778-83.
38. Park YD, Yasui M, Yoshimoto T, Chayama K, Shimono T, Okamura T, et al. Changes in hemostatic parameters in hepatic veno-occlusive disease following bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. 1997;19(9):915-20.
39. Salat C, Holler E, Kolb HJ, Reinhardt B, Pihusch R, Wilmanns W, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 confirms the diagnosis of hepatic veno-occlusive disease in patients with hyperbilirubinemia after bone marrow transplantation. Blood. 1997;89(6):2184-8.
40. Kaleelrahman M, Eaton JD, Leeming D, Bowyer K, Taberner D, Chang J, et al. Role of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) levels in the diagnosis of BMT-associated hepatic veno-occlusive disease and monitoring of subsequent therapy with defibrotide (DF). Hematology. 2003;8(2):91-5.
41. Faioni EM, Krachmalnicoff A, Bearman SI, Federici AB, Decarli A, Gianni AM, et al. Naturally occurring anticoagulants and bone marrow transplantation: plasma protein C predicts the development of venocclusive disease of the liver. Blood. 1993;81(12):3458-62.
42. Lee JH, Lee KH, Kim S, Lee JS, Kim WK, Park CJ, et al. Relevance of proteins C and S, antithrombin III, von Willebrand factor, and factor VIII for the development of hepatic veno-occlusive disease in patients undergoing allogeneic bone marrow transplantation: a prospective study. Bone Marrow Transplant. 1998;22(9):883-8.
43. Tanikawa S, Mori S, Ohhashi K, Akiyama H, Sasaki T, Kaku H, et al. Predictive markers for hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation in adults: a prospective single center study. Bone Marrow Transplant. 2000;26(8):881-6.

44. Collins PW, Gutteridge CN, O'Driscoll A, Blair S, Jones L, Aitchison R, et al. von Willebrand factor as a marker of endothelial cell activation following BMT. Bone Marrow Transplant. 1992;10(6):499-506.
45. Akil A, Zhang Q, Mumaw CL, Raiker N, Yu J, Velez de Mendizabal N, et al. Biomarkers for Diagnosis and Prognosis of Sinusoidal Obstruction Syndrome after Hematopoietic Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2015;21(10):1739-45.
46. Song GY, Jung SH, Kim K, Kim SJ, Yoon SE, Lee HS, et al. Endothelial activation and stress index (EASIX) is a reliable predictor for overall survival in patients with multiple myeloma. BMC Cancer. 2020;20(1):803.
47. Luft T, Benner A, Jodele S, Dandoy CE, Storb R, Gooley T, et al. EASIX in patients with acute graft-versus-host disease: a retrospective cohort analysis. Lancet Haematol. 2017;4(9):e414-e23.
48. Jiang S, Penack O, Terzer T, Schult D, Majer-Lauterbach J, Radujkovic A, et al. Predicting sinusoidal obstruction syndrome after allogeneic stem cell transplantation with the EASIX biomarker panel. Haematologica. 2021;106(2):446-53.
49. Savaş E, Yildiz S, Kök M, Erdemir M, Değirmenci BB, Özkurt Z, et al. P1369: PRETRANSPLANT MODIFIED ENDOTHELIAL ACTIVATION AND STRESS INDEX (M-EASIX-7): A PREDICTOR OF PROGNOSIS IN ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION. HemaSphere. 2022;6(Suppl).
50. Peña M, Salas MQ, Mussetti A, Moreno-Gonzalez G, Bosch A, Patiño B, et al. Pretransplantation EASIX predicts intensive care unit admission in allogeneic hematopoietic cell transplantation. Blood Adv. 2021;5(17):3418-26.
51. Mahgerefteh SY, Sosna J, Bogot N, Shapira MY, Pappo O, Bloom AI. Radiologic imaging and intervention for gastrointestinal and hepatic complications of hematopoietic stem cell transplantation. Radiology. 2011;258(3):660-71.
52. Lassau N, Leclère J, Auperin A, Bourhis JH, Hartmann O, Valteau-Couanet D, et al. Hepatic veno-occlusive disease after myeloablative treatment and bone marrow transplantation: value of gray-scale and Doppler US in 100 patients. Radiology. 1997;204(2):545-52.
53. Shulman HM, Gooley T, Dudley MD, Kofler T, Feldman R, Dwyer D, et al. Utility of transvenous liver biopsies and wedged hepatic venous pressure measurements in sixty marrow transplant recipients. Transplantation. 1995;59(7):1015-22.
54. Tasu JP, Rocher L, G PE, Kuoch V, Kulh E, Miquel A, et al. Hepatic venous pressure gradients measured by duplex ultrasound. Clin Radiol. 2002;57(8):746-52.
55. Tay J, Tinmouth A, Fergusson D, Huebsch L, Allan DS. Systematic review of controlled clinical trials on the use of ursodeoxycholic acid for the prevention of hepatic veno-occlusive disease in hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2007;13(2):206-17.
56. Ruutu T, Juvonen E, Remberger M, Remes K, Volin L, Mattsson J, et al. Improved survival with ursodeoxycholic acid prophylaxis in allogeneic stem cell transplantation: long-term follow-up of a randomized study. Biol Blood Marrow Transplant. 2014;20(1):135-8.
57. Dignan FL, Wynn RF, Hadzic N, Karani J, Quaglia A, Pagliuca A, et al. BCSH/BSBMT guideline: diagnosis and management of veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) following haematopoietic stem cell transplantation. Br J Haematol. 2013;163(4):444-57.

58. Falanga A, Vignoli A, Marchetti M, Barbui T. Defibrotide reduces procoagulant activity and increases fibrinolytic properties of endothelial cells. Leukemia. 2003;17(8):1636-42.
59. Richardson PG, Carreras E, Iacobelli M, Nejadnik B. The use of defibrotide in blood and marrow transplantation. Blood Adv. 2018;2(12):1495-509.
60. Özkan HA, Özkan SG. Hepatic veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) after hematopoietic stem cell transplantation in adult patients: Diagnosis, incidence, prophylaxis, and treatment. Transfus Apher Sci. 2022;61(1):103372.
61. Park M, Park HJ, Eom HS, Kwon YJ, Park JA, Lim YJ, et al. Safety and effects of prophylactic defibrotide for sinusoidal obstruction syndrome in hematopoietic stem cell transplantation. Ann Transplant. 2013;18:36-42.
62. Mohty M, Malard F, Abecasis M, Aerts E, Alaskar AS, Aljurf M, et al. Prophylactic, preemptive, and curative treatment for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a position statement from an international expert group. Bone Marrow Transplant. 2020;55(3):485-95.
63. Kernan NA, Grupp S, Smith AR, Arai S, Triplett B, Antin JH, et al. Final results from a defibrotide treatment-IND study for patients with hepatic veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome. Br J Haematol. 2018;181(6):816-27.
64. Richardson PG, Smith AR, Triplett BM, Kernan NA, Grupp SA, Antin JH, et al. Earlier defibrotide initiation post-diagnosis of veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome improves Day +100 survival following haematopoietic stem cell transplantation. Br J Haematol. 2017;178(1):112-8.
65. Al Beihany A, Al Omar H, Sahovic E, Chaudhri N, Al Mohareb F, Al Sharif F, et al. Successful treatment of hepatic veno-occlusive disease after myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation by early administration of a short course of methylprednisolone. Bone Marrow Transplant. 2008;41(3):287-91.
66. Hennenfent KL, Augustin KM, Dipersio JF, Khoury H. Is there a role for high-dose methylprednisolone in the treatment of hepatic regimen-related toxicity? Bone Marrow Transplant. 2006;37(2):229.
67. Khoury H, Adkins D, Brown R, Trinkaus K, Vij R, Miller G, et al. Does early treatment with high-dose methylprednisolone alter the course of hepatic regimen-related toxicity? Bone Marrow Transplant. 2000;25(7):737-43.
68. 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.
69. Yakushijin K, Atsuta Y, Doki N, Yokota A, Kanamori H, Miyamoto T, et al. Sinusoidal obstruction syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Incidence, risk factors and outcomes. Bone Marrow Transplant. 2016;51(3):403-9.
70. Strouse C, Richardson P, Prentice G, Korman S, Hume R, Nejadnik B, et al. Defibrotide for Treatment of Severe Veno-Occlusive Disease in Pediatrics and Adults: An Exploratory Analysis Using Data from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. Biol Blood Marrow Transplant. 2016;22(7):1306-12.
71. Yoon JH, Min GJ, Park SS, Park S, Lee SE, Cho BS, et al. Incidence and risk factors of hepatic veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome after allogeneic

hematopoietic cell transplantation in adults with prophylactic ursodiol and intravenous heparin or prostaglandin E1. Bone Marrow Transplant. 2021;56(7):1603-13.
72. Xia Y, Qin H, Yang J. Hepatic veno-occlusive disease development in the hematopoietic stem cell transplantation patients: incidence and associated risk factors, a meta-analysis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2021;33(6):872-84.
73. Soyer N, Gunduz M, Tekgunduz E, Deveci B, Ozdogu H, Sahin HH, et al. Incidence and risk factors for hepatic sinusoidal obstruction syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A retrospective multicenter study of Turkish hematology research and education group (ThREG). Transfus Apher Sci. 2020;59(4):102827.
74. Lee CC, Chang HH, Lu MY, Yang YL, Chou SW, Lin DT, et al. The incidence and risk factors of hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation in Taiwan. Ann Hematol. 2019;98(3):745-52.
75. Tsirigotis PD, Resnick IB, Avni B, Grisariu S, Stepensky P, Or R, et al. Incidence and risk factors for moderate-to-severe veno-occlusive disease of the liver after allogeneic stem cell transplantation using a reduced intensity conditioning regimen. Bone Marrow Transplant. 2014;49(11):1389-92.
76. Gökce M, Kuskonmaz B, Cetin M, Uckan Cetinkaya D, Tuncer M. Coexisting or underlying risk factors of hepatic veno-occlusive disease in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients receiving prophylaxis. Exp Clin Transplant. 2013;11(5):440-6.
77. Cheuk DK, Wang P, Lee TL, Chiang AK, Ha SY, Lau YL, et al. Risk factors and mortality predictors of hepatic veno-occlusive disease after pediatric hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2007;40(10):935-44.
78. 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.
79. Rozman C, Carreras E, Qian C, Gale RP, Bortin MM, Rowlings PA, et al. Risk factors for hepatic veno-occlusive disease following HLA-identical sibling bone marrow transplants for leukemia. Bone Marrow Transplant. 1996;17(1):75-80.
80. Lee SH, Yoo KH, Sung KW, Koo HH, Kwon YJ, Kwon MM, et al. Hepatic veno-occlusive disease in children after hematopoietic stem cell transplantation: incidence, risk factors, and outcome. Bone Marrow Transplant. 2010;45(8):1287-93.
81. Ramzi M, Namdari N, Haghighat S, Haghighinejad H. Evaluation of Reversed Administration Order of Busulfan (BU) and Cyclophosphamide (CY) as Conditioning on Liver Toxicity in Allogenic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (ALL-HSCT). Int J Hematol Oncol Stem Cell Res. 2020;14(3):171-6.
82. Cai X, Wu J, Gui RY, Huang QS, Liu X, Qin YZ, et al. Incidence, risk factors and outcomes of sinusoidal obstruction syndrome after haploidentical allogeneic stem cell transplantation. Ann Hematol. 2019;98(7):1733-42.
83. Cacchione A, LeMaitre A, Couanet DV, Benhamou E, Amoroso L, Simonnard N, et al. Risk factors for hepatic veno-occlusive disease: a retrospective unicentric study in 116 children autografted after a high-dose BU-thiotepa regimen. Bone Marrow Transplant. 2008;42(7):449-54.
84. Lewis C, Kim HT, Roeker LE, Cutler C, Koreth J, Nikiforow S, et al. Incidence, Predictors, and Outcomes of Veno-Occlusive Disease/Sinusoidal Obstruction Syndrome

after Reduced-Intensity Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2020;26(3):529-39.
85. Chen X, Sun H, Cassady K, Yang S, Chen T, Wang L, et al. The Addition of Sirolimus to GVHD Prophylaxis After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Meta-Analysis of Efficacy and Safety. Front Oncol. 2021;11:683263.
86. Maximova N, Ferrara G, Minute M, Pizzol A, Kiren V, Montico M, et al. Experience from a single paediatric transplant centre with identification of some protective and risk factors concerning the development of hepatic veno-occlusive disease in children after allogeneic hematopoietic stem cell transplant. Int J Hematol. 2014;99(6):766-72.
87. McDonald GB, Sharma P, Matthews DE, Shulman HM, Thomas ED. The clinical course of 53 patients with venocclusive disease of the liver after marrow transplantation. Transplantation. 1985;39(6):603-8.
88. Chalandon Y, Mamez AC, Giannotti F, Beauverd Y, Dantin C, Mahne E, et al. DEFIBROTIDE SHOWS EFFICACY IN THE PREVENTION OF SINUSOIDAL OBSTRUCTION SYNDROME AFTER ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION: A RETROSPECTIVE STUDY ON 237 PATIENTS. Transplant Cell Ther. 2022.
89. Giglio F, Xue E, Greco R, Lazzari L, Clerici DT, Lorentino F, et al. Defibrotide Prophylaxis of Sinusoidal Obstruction Syndrome in Adults Treated With Inotuzumab Ozogamicin Prior to Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Front Oncol. 2022;12:933317.
90. Picod A, Bonnin A, Battipaglia G, Giannotti F, Ruggeri A, Brissot E, et al. Defibrotide for Sinusoidal Obstruction Syndrome/Veno-Occlusive Disease Prophylaxis in High-Risk Adult Patients: A Single-Center Experience Study. Biol Blood Marrow Transplant. 2018;24(7):1471-5.