

Allojeneik Kök Hücre Naklinde Primer ve Sekonder Graft Yetmezliği

Primary and Secondary Graft Failure in Allogeneic Stem Cell Transplantation

Erden ATILLA¹ , Pinar ATACA ATILLA¹ , Sinem CİVRİZ BOZDAĞ¹ , Meltem KURT YÜKSEL¹ , Selami Koçak TOPRAK¹ , Önder ARSLAN¹ , Meral BEKSAÇ¹ , Muhit ÖZCAN¹ , Günhan GÜRMAN¹ , Pervin TOPÇUOĞLU¹ 

¹ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZ

Amaç: Primer Engraftman Yetmezliği, allojeneik kök hücre nakli (AKHN) sonrasında engraftmanın olmaması yani donör hücrelerinin hematolojik olarak fonksiyon göstermemesidir. Sekonder Engraftman Yetmezliği ise daha önceden fonksiyon gösteren graftın işlev kaybına uğramasıdır. Bu çalışmada merkezimizde primer ve sekonder graft yetmezliği gelişen hastalarının demografik özellikleri, uygulanan tedaviler ve sağkalımlarının değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

Hastalar ve Yöntem: 1992 yılından itibaren merkezimizde tanı konmuş 11 primer ve 2 sekonder graft yetmezliği hastası retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların karakteristikleri, sağkalımları ve uygulanan yaklaşımlar sunulmuştur.

Bulgular: Gruba dahil olan hastaların ortalama yaşı 29 (aralık, 16-64), 9 hasta erkektir. 11 primer engraftman eksikliği olan hastanın tanıları sırasıyla: 8 kemik iliği yetmezliği sendromu (3 aplastik anemi (AA), 2 fankoni aplastik anemisi (FAA), 3 myelodisplastik sendrom (MDS), 2 akut myeloid lösemi (AML), 1 kronik myeloid lösemidir (CML). Sekonder graft yetmezliği gelişen 1 kronik myelomonositik lösemi (CMML) ve 1 AA hastası vardır. 12 hasta ikinci nakillerinde aynı donörden hücre almıştır (2 hasta: tam uyumlu akraba-dışı, 2 hasta: 1 uyumsuz akraba-dışı, 8 hasta: tam uyumlu akraba). Kök hücre kaynakları 8 hastada iki transplanatta da aynıdır (6 periferik kan, 2 kemik iliği). Birinci nakilde kemik iliğinden nakil olan 5 hastanın ikinci nakillerinde kök hücre kaynağı periferik kan olmuştur. Primer graft yetmezliği olan 4 hastada ikinci nakil sonrası nötrofil engraftmanı 14. gün, trombosit engraftmanı 18. gün olmuştur. Dokuz hastanın 8'i enfeksiyon, 1 hasta ise ikinci nakil sonrasında masif alveolar hemoraji nedeniyle kaybedilmiştir. Ortanca sağkalım primer graft yetmezliğinde 53 ay (aralık, 9-130), sekonder graft yetmezliğinde ise 13 aydır (aralık, 10-17 ay).

Sonuç: AKHN sonrasında engraftman yetmezliği önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Aynı veya farklı donörden yapılan ikinci AKHN tedavi alternatifi olabilir.

Anahtar Kelimeler: Graft yetmezliği; Allojeneik kök hücre nakli

ABSTRACT

Objective: Primary Engraftment Failure is defined as no evidence of engraftment or hematological recovery of donor cells whereas secondary graft failure refers to the loss of a previously functioning graft. Our aim is to present our cases of primary and secondary graft failure in terms of demographical features, treatments and outcomes.

Patients and Methods: From 1992, 13 patients who had second HSCT for graft failure (11 primary/2 secondary) diagnosed at our center were included in our retrospective study. The patient characteristics, survival and therapeutic approaches were evaluated.

Results: The median age of the group was 29 (range, 16-64), 9 of them were male. 11 patients had primary graft failure diagnosed as follows: 8 bone marrow failure syndromes (aplastic anemia (AA), fanconi aplastic anemia (FAA), myelodysplastic syndrome (MDS), 2 acute myeloid leukemia (AML), 1 chronic myeloid leukemia (CML). Secondary graft failure was detected in 1

Makale atfı: Atilla E, Ataca Atilla P, Civriz Bozdağ S, Kurt Yüksel M, Toprak SK, Arslan Ö ve ark. Allojeneik kök hücre naklinde primer ve sekonder graft yetmezliği. LLM Dergi 2020;4(4):65-70.

Yazışma Adresi

Erden ATILLA

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Hematoloji Bilim Dalı,
Ankara-Türkiye

Geliş: 22.02.2021 - **Kabul:** 24.02.2021

E-posta: erdenatilla@gmail.com

chronic myelomonocytic leukemia (CMML) and 1 AA patient. Except 1 patient who had haploidentical donor for first HSCT underwent HLA full-matched unrelated second HSCT, 12 patients had received stem cells from the same donors (2 patients: full-matched unrelated, 2 patients: 1 mismatch unrelated, 8 patients: Full-matched related). Stem cell source were same in both transplants in 8 patients (6 peripheral blood and 2 bone marrow). 5 patients received peripheral blood stem cells in first transplantation and switched to bone marrow as a stem cell source in second transplantation. 4 primary graft failure patients survived after second transplant, median neutrophil engraftment at day 14 and platelet engraftment at day 18. 8 of 9 patients died because of severe infections while 1 had massive alveolar hemorrhage following second transplant. Median overall survival in 11 primary graft failure patients was 53 months (range, 9-130) whereas 13 months (range, 10-17) in secondary graft failure patients.

Conclusion: Graft failure remains an important contributor to morbidity and mortality after allogeneic HSCT. Re-transplantation from another donor or the same donor may be the treatment of choice.

Key Words: Graft failure; Allogeneic stem cell transplantation

GİRİŞ

Primer graft yetmezliği, allojeneik kök hücre nakli (AKHN) sonrası nüksten bağımsız olarak donör hücrelerinin hematolojik olarak engraftman olmaması yani periferik kan veya kemik iliği kaynaklı AKHN sonrası 28. günde, kordon kanı nakillerinde ise 42. günde periferik kan nötrofil sayısının $<0.5 \times 10^9/L$ olması anlamına gelmektedir. Sekonder Engraftman Yetmezliği ise daha önceden fonksiyon gösteren grafitin işlev kaybına uğraması yani donör nötrofil hücrelerinin nakil sonrası engraftman olduktan bir süre sonra $<0.5 \times 10^9/L$ olmasıdır (1). AKHN sonrası graft yetmezliği sıklığı yaklaşık %5 civarındadır ve önemli bir morbidite ile mortalite nedenidir (2).

AKHN sonrasında primer ve sekonder graft yetmezliğinde risk faktörleri arasında malign olmayan hematolojik hastalık (3), nakil sırasında aktif hastalık durumu (4), HLA uyumlu akrabadışı nakiller veya HLA uyumlu olmayan nakiller (5), düşük yoğunluklu hazırlık rejimi (6), hastalık nüksü (7), ex vivo T hücre depleasyonu (3), düşük sayıda kök hücre infüzyonu (5) ve major ABO kan grubu uyumsuzluğu (6), viral enfeksiyonlar (5) sayılabilir. Tedavide hematopoietik kök hücreleri baskılayıcı etki gösterecek tüm ilaçların kesilmesi, granülosit koloni stimüle edici faktör tedavisi (G-CSF), daha önceden dondurulmuş otolog kök hücre infüzyonu ve ikinci allojeneik kök hücre nakli kullanılabilir (8).

Bu çalışmamızda AKHN sonrasında primer ve sekonder graft yetmezliği gelişen hastaların demografik özellikleri ve uygulanan kurtarma tedavileri ile birlikte sağkalımları geriye dönük olarak sunulmuştur.

HASTALAR ve YÖNTEM

Çalışmada 1992 yılı sonrasında merkezimizde tanı almış ve merkezimizde Allojeneik Kök Hücre Nakli yapılmış 11 primer 2 sekonder graft yetmezliği retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Tüm hastaların nakil öncesi hastalık özelliklerine, tedavi yanıtlarına, nakil sırasında almış oldukları hazırlık rejimlerine, donör özelliklerine, kök hücre kaynaklarına, graft vs host hastalığı profilaksilerine ve tedavi-

lerine, engraftman günlerine, AKHN yanıtlarına elektronik bilgisayar sistemi üzerinden ve hasta dosyalarından ulaşılmıştır. Çalışmaya katılan tüm hasta ve vericilerden AKHN öncesi işlem için ve sonrasında verilerinin kullanımına yönelik onamları alınmıştır. Çalışma için üniversitemiz etik kurulundan onay alınmıştır. İkinci nakil sonrası engraftman gelişen ve gelişmeyen hastalar arası karşılaştırmada istatistiksel olarak Ki-kare testi ve student-T testi; genel sağkalım değerlendirmesinde Kaplan-Meier eğrilerinden yararlanılmıştır. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Gruba dahil olan 13 hastanın ortanca yaşı 29'dur (aralık, 16-64). 9 hasta erkektir. 11 primer engraftman eksikliği olan hastanın tanıları sırasıyla: 8 kemik iliği yetmezliği sendromu (3 aplastik anemi (AA), 2 fankoni aplastik anemisi (FAA), 3 myelodisplastik sendrom (MDS), 2 akut myeloid lösemi (AML), 1 kronik myeloid lösemidir (KML). Kemik iliği yetmezliği sendromu olan hastalarda AKHN öncesi hastalık refrakterliği söz konusuyken; AML hastası remisyonda, KML hastası ise kronik fazda AKHN olmuşlardır. Sekonder graft yetmezliği gelişen 1 kronik myelomonositik lösemi (KMML) ve 1 AA hastası vardır. AKHN öncesi iki hastada da refrakter hastalık vardır. 8 hastanın ilk nakilleri HLA tam uyumlu akraba donörden, 3 hastanın HLA tam uyumlu akraba-dışı donörden, 2 hastanın ise 1 HLA uyumsuz akraba-dışı donörden gerçekleşmiştir. 13 hastadan 8'i (%62) miyeloablatif hazırlık rejimi uygulanmıştır. Kök hücre kaynağı: 7 hastada kemik iliği, 6 hastada periferik kandır. Kemik iliği kaynaklı kök hücre verilen hastalara ortalama 3.57×10^6 CD34 pozitif hücre (aralık: $1.1-3.8 \times 10^6$ CD34 pozitif hücre); periferik kök hücre verilen hastalara ortalama 5.91×10^6 CD34 pozitif hücre (aralık: $2.76-10.86 \times 10^6$ CD34 pozitif hücre) verilmiştir. CMV reaktivasyonu primer graft yetmezliği gelişen 3 hastada (%23) görülmüştür. Akut graft versus host hastalığı (GVHH) 2 hastada (%15) gelişmiştir (Tablo 1). Major ABO kan uyumsuzluğu hiçbir hastada bulunmamaktadır. Hastaların tümünde hematopoietik kök hücreleri baskılayacak tüm diğer tedaviler kesilmiş, G-CSF uygulanmıştır.

Tablo 1. AKHN sonrası Primer veya sekonder graft yetmezliği gelişen hastaların demografik özellikleri

Hasta No	Graft Yetmezliği	Yaş/Cinsiyet	Tanı	Verici HLA Uyumu/Verici tipi	Kök Hücre Kaynağı	Birinci nakil hazırlık rejimi	Graft vs Host Hastalığı Profilaksisi	CMV reaktivasyonu/GVHH
1	Primer	29/E	MDS	Tam/Akrabadışı	Kemik iliği	Cy+ATG	CSA+MTX	-/-
2	Sekonder	64/E	KMML	Tam/Akraba	Periferik Kan	Flu+Bu+ATG	CSA+MMF	-/-
3	Primer	45/K	MDS	Tam/Akraba	Periferik Kan	Flu+Bu+ATG	CSA+MMF	-/-
4	Primer	30/E	AML	1 HLA uyumsuz/ Akrabadışı	Periferik Kan	TBI+Cy+ATG	CSA+MMF	-/+
5	Primer	18/E	AA	Tam/Akraba	Kemik iliği	Cy+ATG	CSA	-/-
6	Primer	45/K	AA	Tam/Akrabadışı	Periferik Kan	Flu+Cy+ATG	Cy+CSA+MMF	-/-
7	Primer	34/E	KML	Tam/Akraba	Periferik Kan	Bu+Cy	CSA+MTX	-/+
8	Sekonder	19/E	AA	Tam/Akraba	Kemik iliği	Cy+ATG	CSA+MTX	-/-
9	Primer	16/E	AML	Tam/Akraba	Kemik iliği	Cy+TBI	CSA+MTX	-/-
10	Primer	24/K	MDS	Tam/Akraba	Kemik iliği	Cy+ATG	CSA+MTX	+/-
11	Primer	24/E	AA	Tam/Akraba	Kemik iliği	Cy+ATG	CSA+MTX	+/-
12	Primer	18/K	FAA	Tam/Akrabadışı	Periferik Kan	Cy	CSA	+/-
13	Primer	22/E	FAA	1 HLA uyumsuz/ Arabadişi	Kemik iliği	Flu+Cy+ATG	CSA+MTX	-/-

AA: Aplastik Anemi, AML: Akut Myeloid Lösemi, ATG: Anti-timosit globulin, Bu: Busulfan, CSA: Siklosporin, Cy: Siklofosfamid, E: Erkek, FAA: Fankoni Aplastik Anemisi, Flu: Fludarabin, GVHH: Graft versus host hastalığı, K: Kadın, KML: Kronik myeloid lösemi, KMML: Kronik myelomonositik lösemi, MDS: Myelodisplastik sendrom, Mel: Melfalan, Mtx: Methotreksat, MMF: Mikofenolat mofetil, MP: Metilprednisolon, TBI: Tüm vücut ışınlaması.

Primer graft yetmezliğinde ikinci transplanta ulaşım süresi 52 gündür (aralık, 26-89 günler) fakat sekonder graft yetmezliğinde hastalar 203. ve 94. günlerde tekrar nakil olmuşlardır.

12 hasta ikinci nakillerinde aynı donörden hücre almıştır (2 hasta: tam uyumlu akraba-dışı, 2 hasta: 1 uyumsuz akraba-dışı, 8 hasta: tam uyumlu akraba). Sadece bir hasta HLA tam uyumlu akraba-dışı vericiden ilk naklini olmuş ikinci nakli ise kızından haploidentik olarak gerçekleşmiştir. Kök hücre kaynakları 8 hastada iki transplantta da aynıdır (6 periferik kan, 2 kemik iliği). Birinci nakilde kemik iliğinden nakil olan 5 hastanın ikinci nakillerinde kök hücre kaynağı periferik kan olmuştur. Kemik iliği kaynaklı kök hücre verilen hastalara ortalama 2×10^6 CD34 pozitif hücre (aralık: $1.2-2.8 \times 10^6$ CD34 pozitif hücre); periferik kök hücre verilen hastalara ortalama 4.98×10^6 CD34 pozitif hücre (aralık: $2.28-10.26 \times 10^6$ CD34 pozitif hücre) verilmiştir. 13 hastanın 9'unda (%70) düşük yoğunluklu hazırlık rejimi tercih edilmiştir. (Tablo 2).

Primer graft yetmezliği olan 11 hastanın 4'ünde (%36) ikinci nakil sonrası nötrofil engraftmanı 14.gün, trombosit engraftmanı 18. gün olmuştur. Sekonder graft yetmezliği gelişen 2 hastada 2. AKHN sonrasında engraftman sağlanamamıştır. CMV reaktivasyonu 3 hastada görülürken (%23); 2 hastada engraftman sağlanamamış, 1 hastada ise engraftman sağlanmıştır. Engraftman gelişmeyen 9 hastanın 8'i enfeksiyon, 1 hasta ise ikinci nakil sonrasında masif alveolar hemoraji nedeniyle kaybedilmiştir. Ortanca sağkalım primer graft yetmezliğinde 53 ay (aralık, 9-130),

sekonder graft yetmezliğinde ise 13 aydır (aralık, 10-17 ay). İkinci AKHN sonrasında engraftman olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldığında iki nakil arasındaki süre (≤ 30 gün vs > 30 gün), hastaların yaşı, cinsiyeti, verilen hücre sayısı, donör tipi, kök hücre kaynağı, hastalık tanısı ve hazırlık rejimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.05$).

TARTIŞMA ve SONUÇ

AKHN sonrasında graft yetmezliği önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Graft yetmezliğinin temelinde rezidüel alıcı T hücrelerinin verici immünohematopoietik hücrelere karşı olan rejeksiyonu yatmaktadır (9). NK hücreleri de burada rol almaktadır (10). Graft yetmezliği özellikle HLA uyumsuz nakillerde sıklığı %5 civarındadır (11). Bu çalışmamızda nakil ünitemizde AKHN sonrasında primer veya sekonder graft yetmezliği gelişen hastaların özellikleri, uygulanan tedaviler, sağkalım özellikleri sunulmuştur.

Çalışmaya alınan hastaların büyük çoğunluğunda tanı malign olmayan kemik iliği yetmezlikleridir. Olsson ve ark. çalışmasında, primer ve sekonder graft yetmezliğinin multivariate analiz ile benign hematolojik hastalıklarda malign hematolojik hastalıklara göre 3 kat daha fazla olduğunu saptamıştır (3). Bunun en önemli nedeninin bu hastalarda AKHN öncesinde çoklu kan transfüzyonlarıyla immünize olmuş hafıza T hücrelerinin verici hücrelerindeki HLA antijenlerini tanımaları olduğu düşünülmektedir (12,13). Ko-morbiditeleri nedeniyle myeloablative hazırlık rejimi uygulanamayan hastalarda kullanılan düşük yoğunluklu

Tablo 2. Primer ve Sekonder graft yetmezliği gelişen hastalarda ikinci nakil özellikleri

Hasta No	Graft Yetmezliği	Tanı	Verici HLA Uyumu/Verici Tipi	Kök Hücre Kaynağı	İkinci Nakil Hazırlık Rejimi	Graft vs Host Hastalığı Profilaksisi	İki Nakil Arası Süre (Gün)	CMV Reaktivasyonu/ GVHH	İkinci Nakil Sonrası Engraftman/Ex
1	Primer	MDS	Tam/Akrabadişi	Periferik Kan	Flu+TBI	CSA+MTX	60	-/-	-/+
2	Sekonder	KMML	Tam/Akraba	Periferik Kan	Flu+Mel	CSA+MMF	203	-/-	-/+
3	Primer	MDS	Tam/Akraba	Periferik Kan	Flu+Bu+ATG	N/A	49	-/-	-/+
4	Primer	AML	1 HLA uyumsuz/Akrabadişi	Periferik Kan	Flu	CSA+MMF	65	+/-	-/+
5	Primer	AA	Tam/Akraba	Periferik Kan	Cy+ATG	CSA+MTX	51	-/-	+/-
6	Primer	AA	Haploidentik/Akraba	Periferik Kan	Flu+TBI	CSA+MTX	70	-/-	-/+
7	Primer	KML	Tam/Akraba	Periferik Kan	Bu+Cy	MP+MMF	42	-/+	-/+
8	Sekonder	AA	Tam/Akraba	Periferik Kan	Cy+ATG	CSA+MTX	94	-/-	-/+
9	Primer	AML	Tam/Akraba	Kemik iliği	Bu+Cy	CSA+MTX	89	-/-	+/-
10	Primer	MDS	Tam/Akraba	Periferik Kan	Flu	CSA+MTX	30	-/-	+/-
11	Primer	AA	Tam/Akraba	Periferik Kan	Flu	CSA+MTX	26	+/-	+/-
12	Primer	FAA	Tam/Akrabadişi	Periferik Kan	Cy+ATG+Flu	CSA	30	+/-	-/+
13	Primer	FAA	1 HLA uyumsuz/Akrabadişi	Kemik iliği	Flu+Cy+ATG	CSA+MTX	69	-/-	-/+

AA: Aplastik Anemi, AML: Akut Myeloid Lösemi, ATG: Anti-timosit globulin, Bu: Busulfan, CSA: Siklosporin, Cy: Siklofosfamid, E: Erkek, FAA: Fankoni Aplastik Anemisi, Flu: Fludarabin, GVHH: Graft versus host hastalığı, K: Kadın, KML: Kronik myelomonositik lösemi, KMML: Kronik myelomonositik lösemi, MDS: Myelodisplastik sendrom, Mel: Melfalan, Mtx: Methotreksat, MMF: Mitokan, TBI: Tüm vücut ışınlaması.

hazırlık rejimleriyle birlikte alıcının immün sistem hücrelerinin bir kısmı AKHN sonrası alıcıda bulunmakta ve bu durum da graft yetmezliğini arttırmaktadır (14,15). Bu çalışmada ise 13 hastadan 8'ine (%62) miyeloablative hazırlık rejimi uygulanmıştır. Bunun dışında alıcı ile verici arasındaki HLA allel ve major ABO kan grubu uyumsuzluğunun da graft yetmezliğini arttırdığı gösterilmiştir (5). Bu çalışmada major ABO kan grubu uyumsuzluğu olan hastamız bulunmazken, HLA uyumsuzluğu olan 5 hastamız vardır. AKHN'nde verilen CD34+ hücre sayısının $< 3 \times 10^6/\text{kg}$ olmasının graft yetmezliğini arttırdığını gösteren çalışmalar da literatürde mevcuttur (3). Bizim çalışmamızda da hastaların %31'inde verilen CD34+ hücre sayısı $< 3 \times 10^6/\text{kg}$ idi. Graft yetmezliğine neden olabilecek CMV reaktivasyonu hastaların %23'ünde, GVHH ise %15'inde gelişmiştir.

G-CSF tedavisi verilen hastalarda ilk üç günde WBC sayıları $0.1 \times 10^9/\text{L}$ üzerine çıkıyorsa, hastaların G-CSF tedavisine uzun süreli yanıt vereceği düşünülmektedir (16). Çalışmamızda graft yetmezliği gelişen hastaların kök hücreye toksik olacak tüm tedavileri kesilip öneriler doğrultusunda G-CSF tedavilerine devam edilmiştir fakat hastaların graft yetmezlikleri devam etmiştir. İkinci AKHN, graft yetmezliği gelişen hastalarda uygulan etkin bir tedavi yöntemidir. Ferra ve ark. çalışmasında graft yetmezliği gelişen ve ikinci AKHN yapılan 80 hastanın sağkalımı graft yetmezliği tanısından itibaren 12 aydır ve 5 yıllık sağkalım %31 olarak tespit edilmiştir (8). Çalışmamızda %36 hastada ikinci nakil sonrası engraftman sağlanmış ve primer graft yetmezliği olanlarda ortanca sağkalım 53 ay olmuştur. İkinci AKHN sırasında genelde toksisiteyi azaltmak adına literatüre paralel olarak düşük yoğunluklu hazırlık rejimi- fludarabin bazlı kullanılmıştır. İkinci nakil sırasında 12 hastada aynı verici kullanılmıştır. Sadece bir hasta HLA tam uyumlu akraba-dışı vericiden ilk naklini olmuş ikinci nakli ise kızından haploidentik olarak gerçekleşmiştir. Shriber ve arkadaşları 122 hastalık çalışmasında aynı veya farklı verici kullanılmasının birbirine üstünlüğü gösterilmemiştir (17). Graft yetmezliğine neden olabilecek CMV reaktivasyonu hastaların %23'ünde, GVHH ise %8'inde gelişmiştir. İkinci nakil sonrasında engraftman sağlanan hastalarımızın 3'ünün birinci nakillerinde kök hücre kaynağı kemik iliği iken ikinci nakillerinde periferik kan tercih edildiği göze çarpmaktadır. Fakat hasta sayımızın yetersiz olması nedeniyle engraftmanı olan veya olmayan gruplar karşılaştırıldığında risk faktörleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır.

Sonuç olarak graft yetmezliği AKHN sonrasında ciddi morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Bu çalışmamızda graft yetmezliği gelişen hastalar risk faktörleri açısından değerlendirildiğinde, hastaların çoğunun benign hematolojik hastalık tanısına sahip olduğu göze çarpmaktadır. İkinci AKHN, graft yetmezliğinin tedavisinde önemli

bir alternatiftir. Özellikle graft yetmezliği açısından yüksek risk taşıyan durumlarda hastalarda ikinci AKHN için her zaman hazırlıklı olunmalıdır.

ETİK KURUL ONAYI

Çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulundan onay alındı (Karar no: İ11-708-20 Tarih: 12.01.2021).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

MALİ AÇIKLAMA

Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

YAZAR KATKISI

Literatür taranması: EA, PAA; Verilerin Toplanması: EA, PAA; Makalenin Yazımı: EA, PAA; Onaylama: Tüm yazarlar.

KAYNAKLAR

- Ozdemir ZN, Bozdogan SC. Graft failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transfus Apher Sci* 2018;57(2):163-7.
- Rondon G, Saliba RM, Khouri I, Giralt S, Chan K, Jabbour E, et al. Long-term follow-up of patients who experienced graft failure postallogeneic progenitor cell transplantation. Results of a single institution analysis. *Biol Blood Marrow Transpl* 2008;14(8):859-66.
- Olsson R, Remberger M, Schaffer M, Bergren DM, Svahn BM, Mattson J, et al. Graft failure in the modern era of allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transpl* 2013;48(4):537-43.
- Cluzeau T, Lambert J, Raus N, Dessaux K, Absi L, Delbos F, et al. Risk factors and outcome of graft failure after HLA matched and mismatched unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation: a study on behalf of SFGM-TC and SFHI. *Bone Marrow Transpl* 2016;51(5):687-91.
- Mattsson J, Ringden O, Storb R. Graft failure after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transpl* 2008;14(Suppl. 1):165-70.
- Masouridi-Levrat S, Simonetta F, Chalandon Y. Immunological basis of bone marrow failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Front Immunol* 2016(7):362.
- Fitzhugh CD, Hsieh MM, Taylor T, Coles W, Roskom K, Wilson D, et al. Cyclophosphamide improves engraftment in patients with SCD and severe organ damage who undergo haploidentical PB-SCT. *Blood Adv* 2017;1(11):652-61.
- Ferra C, Sanz J, Díaz-Pérez M-A, Morgades M, Gayoso J, Cabrera J-R, et al. Outcome of graft failure after allogeneic stem cell transplant: study of 89 patients. *Leuk Lymph* 2015;56(3):656-62.
- Nakamura H, Gress RE. Graft rejection by cytolytic T cells. Specificity of the effector mechanism in the rejection of allogeneic marrow. *Transplantation* 1990;49(2):453-8.
- Cudkovic G, Bennett M. Peculiar immunobiology of bone marrow allografts. I. Graft rejection by irradiated responder mice. *J Exp Med* 1971;134:83-102.

11. Beatty PG, Clift RA, Mickelson EM, Nisperos BB, Flournoy N, Martin PJ, et al. Marrow transplantation from related donors other than HLA-identical siblings. *N Engl J Med* 1985;313:765-71.
12. Champlin RE, Horowitz MM, van Bakkum DW, Camitta BM, Elflein GE, Gale RP, et al. Graft failure following bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: risk factors and treatment results. *Blood* 1989;73:606-13.
13. Storb R, Prentice RL, Thomas ED, Appelbaum R, Deeg HJ, Doney K, et al. Factors associated with graft rejection after HLA-identical marrow transplantation for aplastic anaemia. *Br J Haematol* 1983;55:573-85.
14. Giralt S, Estey E, Albitar M, van Besien K, Rondon G, Anderlini P, et al. Engraftment of allogeneic hematopoietic progenitor cells with purine analog-containing chemotherapy: harnessing graft-versus-leukemia without myeloablative therapy. *Blood* 1997;89:4531-6.
15. Le Blanc K, Remberger M, Uzunel M, Mattsson J, Barkholt L, Ringden O. A comparison of nonmyeloablative and reduced intensity conditioning for allogeneic stem-cell transplantation. *Transplantation* 2004;78:1014-20.
16. Bittencourt H, Rocha V, Filion A, Ionescu I, Herr AL, Garnier F, et al. Granulocyte colony-stimulating factor for poor graft function after allogeneic stem cell transplantation: 3 days of G-CSF identifies long-term responders. *Bone Marrow Transpl* 2005;36(5):431-5.
17. Schriber J, Agovi M-A, Ho V, Ballen KK, Bacigalupo A, Lazarus HM, et al. Second unrelated donor hematopoietic cell transplantation for primary graft failure. *Biol Blood Marrow Transpl* 2010;16(8):1099-106.