

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

LENFOMA VE MULTİPL MYELOM TANILI HASTALARDA
MOBİLİZASYON BAŞARISIZLIĞI VE BAŞARISIZLIK
ÜZERİNE ETKİLİ FAKTÖRLER

UZMANLIK TEZİ

DR. SİNAN ÜNAL

İZMİR-2012

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

LENFOMA VE MULTİPL MYELOM TANILI HASTALARDA
MOBİLİZASYON BAŞARISIZLIĞI VE BAŞARISIZLIK
ÜZERİNE ETKİLİ FAKTÖRLER

UZMANLIK TEZİ

DR. SİNAN ÜNAL

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. G. HAYRİ ÖZSAN

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları eğitimim boyunca bilgi ve birikimleri ile bana her zaman yol gösteren , destek olan ve iyi hekimlik adına rol modeli olan başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. İlkey Şimşek olmak üzere tüm değerli hocalarıma teşekkür ederim.

Uzmanlık tezimin tüm aşamalarında bana yardımcı olan ve her türlü bilimsel katkıyı sunan tez danışmanı hocam Prof. Dr. Hayri Özsan'a teşekkür ederim.

Tezimin istatistiksel değerlendirmesinde katkılarını sunan Dr. Deniz Altun'a ve hazırlık aşamasında yardımlarını esirgemeyen Uzm. Dr. Selda Kahraman ve Abdullah Katgı'ya teşekkür ederim

Asistanlığım süresince her zaman yanımda olan en yakın dostlarım Dr. M. Aytek Şimşek, Dr. Yasin Bakır, Dr. Süleyman Tümkaya, Dr. Cengiz Karahanlı, Dr. Vahit Demir, Dr. Ayten Eraydın ve mutlu bir çalışma ortamını paylaştığım, aynı zamanda birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm İç Hastalıkları asistanlarına, tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı çalışanlarına ve bende emeği olan herkese teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak hayatımın her evresinde desteklerini ve sevgilerini benden esirgemeyen aileme çok teşekkür ederim.

Saygılarımla

Dr. Sinan Ünal

ÖZET

LENFOMA VE MULTİPL MYELOM TANILI HASTALARDA MOBİLİZASYON BAŞARISIZLIĞI VE BAŞARISIZLIK ÜZERİNE ETKİLİ FAKTÖRLER

Dr. Sinan Ünal

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Dokuz Eylül Üniversite Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı İnciraltı/İZMİR 35340

sinan.unal@deu.edu.tr

Amaç: Ototog kök hücre nakli pek çok hematolojik hastalığın tedavisinde uygulanan önemli bir tedavi yöntemidir. Pek çok hastalıkta sağ kalım avantajı sağlayan bu tedavinin uygulanabilmesi için kök hücre toplamak zorunludur. Kök hücre kaynağı olarak kemik iliği yada periferik kan kullanılmaktadır. Son dönemde avantajları nedeni ile otolog nakillerin tamamına yakınında periferik kan kaynak olarak kullanılmaktadır. Normal koşullarda periferik knda CD34+ hücre düzeyi düşüktür. Bu düzey mobilizasyon süreciyle arttırılarak aferez için uygun seviyelere getirilir. Mobilizasyon başarısızlığı kök hücre naklinin gecikmesine neden olmaktadır. Ayrıca kök hücre toplanması için yeni girişimleri gerekli kılmakta bu da ek maliyetler ve riskler getirmektedir. Mobilizasyon başarısızlığını öngörmek yeni tedavi seçeneklerini ilk aşamada kullanılması yoluyla hastaların gereksiz girişimlerden korunmasını sağlamak ve maliyetleri düşürmek açısından önemlidir. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda takip edilen ve otolog kök hücre nakli planıyla mobilizasyon denemesi yapılmış multipl myelom, Hodgkin ve non-Hodgkin Lenfoma tanılı hastalarda mobilizasyon başarısızlığı ve başarısızlık üzerine etkili faktörleri ortaya koyarak mobilizasyon başarısızlığını öngördürebilecek verilerin oluşmasına katkı sağlamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Dokuz Eylül Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı tarafından 1 Ocak 2001 ile 31 Aralık 2011 tarihleri arasında otolog nakil planıyla mobilizasyon girişimi yapılan multipl myelom, Hodgkin ve non-Hodgkin Lenfoma tanılı 164 hasta ve bu hastalara ait 188 mobilizasyon girişimi çalışmaya dahil edildi. Demografik ve klinik veriler hastanemizde kullanılan bilgisayar otomasyon sistemi ve hastalara ait dosyalar taranarak elde edilmiştir.

Sonuçlar: Çalışmaya alınan 164 hastanın tanılarına bakıldığında 86 hasta (%52,4) multipl myelom, 78 hasta (%47,6) lenfoma idi. Hastaların %59,1'i erkek (97 hasta), %40,9'u kadın (67 hasta) hastaydı. 164 hastanın 24 tanesinde (% 14,6) mobilizasyon başarısızlığı saptandı.

Multipl myelom tanılı hastalarda bu oran %9,3 (8 hasta), lenfoma tanılı hastalarda %20.5 (16 hasta) idi. Bu 164 hastaya yapılan 188 mobilizasyon denemesi incelendiğinde ise 40 mobilizasyon denemesinin (%21,3) başarısız olduğu görüldü. Multipl myelom tanılı hastalara uygulanan 91 mobilizasyon girişiminde %9.9 (9 girişim), lenfoma tanılı hastalara uygulanan 97 mobilizasyon girişiminde %32 (31 girişim) mobilizasyon başarısızlığı saptandı. Tanı (lenfoma p: <0.0001), artmış kemoterapi siklus sayısı (p: <0,0001), aferzin birinci gününde düşük kan CD34+ hücre düzeyi (p: <0,0001), düşük maksimum kan CD34+ hücre düzeyi (p: <0,001), düşük ilk aferez ürün miktarı (p: <0,0001) ile mobilizasyon sırasındaki hastalık durumu (p: <0,0001) ile mobilizasyon başarısızlığı arasında ilişki saptandı. Yaş, cinsiyet, evre, kullanılan büyüme faktörü, radyoterapi öyküsü, tanıdan mobilizasyon girişimine kadar geçen zaman, son kemoterapiden mobilizasyon girişimine kadar geçen zaman, kemik iliği tutulumu ve kemik iliği fibrozisi, aferzin birinci günündeki lökosit sayısı, hemoglobin düzeyi ve trombosit sayısı ile mobilizasyon başarısızlığı arasında anlamlı ilişki gösterilemedi. (p:>0,05) Tek başına büyüme faktörü ile siklofosamid büyüme faktörü kombinasyonu karşılaştırıldığında mobilizasyon başarısızlığı açısından anlamlı fark saptanmadı. Ek olarak reinfüzyon yapılan ve engrafman gelişen hastalarda çoklu gün reinfüzyonunun engrafmanı üzerine etkileri karşılaştırıldı. Birden çok günde reinfüzyon yapılan hastalarda nötrofil engrafmanının istatistiksel anlamlı olarak geciktiği (11 güne karşılık, 13 gün), trombosit engrafmanının ise gecikmekle birlikte (13 güne karşılık, 16 gün) istatistiksel olarak anlamlılık açısından sınırdaki olduğu (p: 0,052) saptandı.

Yorum: Bu çalışma retrospektif bir çalışma ve incelenen hasta sayısı kısmen az olmakla birlikte mobilizasyon başarısızlığı toplamda %14,6 Lenfomala tanılı hastalarda %21,3, multipl myelom tanılı hastalarda %9,3 saptanmıştır. Tanı, kemoterapi siklus sayısı, aferzin 1. günü kan CD34+ hücre düzeyi, ilk aferezde toplanan ürün miktarı ve mobilizasyon sırasındaki hastalık durumu ile mobilizasyon başarısızlığı arasında ilişki saptanmış olup bu bulgular literatür ile uyumludur. Ek olarak çoklu gün reinfüzyonunun engrafmanı geciktirdiği saptanmıştır. Sonuç olarak özellikle çoklu gün reinfüzyonunun engrafman üzerine etkilerini değerlendirmek amacıyla daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar sözcükler: Mobilizasyon başarısızlığı, MM, HL, NHL, engrafman

SUMMARY

MOBILISATION FAILURE IN PATIENTS DIAGNOSED AS LYMPHOMA AND MULTIPLE MYELOMA AND FACTORS AFFECTING FAILURE

Dr. Sinan Unal

Dokuz Eylül University School of Medicine Internal Medicine Department

Dokuz Eylül University Hospital Internal Medicine Department İnciraltı/İZMİR 35340

sinan.unal@deu.edu.tr

Objective: Autologous stem cell transplantation is an important treatment modality which is widely used in hematological malignancies. It is necessary to collect stem cells for using autologous stem cell transplantation which shows survival benefit in many hematological diseases. Bone marrow and peripheral blood are used as stem cell sources. Because of many advantages, peripheral blood is used as the stem cell source in almost all of the autologous stem cell transplantation in late period. Under normal conditions CD34+ cell levels are low in peripheral blood. By mobilisation processes the CD34+ cell levels are increased and become suitable for apheresis. Mobilisation failure causes a delay in the stem cell transplantation. Furthermore mobilisation failure causes new attempts for collecting stem cells which result in additional costs and risks. It is important to predict mobilisation failure for using new mobilisation options in early stages which will protect patients from additional attempts and decrease the treatment costs. In this study we aimed to collect data which can help to predict mobilisation failure by analysing the mobilisation failure in Hodgkin, non-Hodgkin lymphoma and multiple myeloma patients who were assessed for autologous stem cell transplantation and mobilisation attempt was performed, followed in Dokuz Eylül University School of Medicine Hematology Department.

Materials and Methods: 164 patients who were diagnosed with Hodgkin, non-Hodgkin lymphoma and multiple myeloma and were assessed for autologous stem cell transplantation and undergone mobilisation, followed in Dokuz Eylül University School of Medicine Hematology Department between 01.01.201 and 31.12.2011, and 188 mobilisation attempts of these patients were included. Demographical features and clinical data are obtained from hospital data base system and patient files.

Results: Out of 164 patients, 86 (52,4%) were diagnosed as multiple myeloma, 78 (47,6%) were diagnosed as lymphoma, 59,1% (97 patients) were male, 40,1% (67 patients) were female. In 24 patients (20,5%) out of 164 patients mobilisation failure was seen. In patients diagnosed as multiple myeloma mobilisation failure rate was 9,3%, in patients diagnosed as lymphoma mobilisation failure rate was 20,5%. In 40 (%21,3) mobilisation attempts of 188 mobilisation attempts mobilisation failure was observed. In 91 attempts of multiple myeloma patients 9,9% (9 attempts) mobilisation failure was seen. In 97 attempts of lymphoma patients 32% (31 attempts) mobilisation failure was seen. Diagnosis (lymphoma, $p < 0,0001$), increased chemotherapy cycles number ($p < 0,0001$), low blood CD34+ cell levels on the first day of apheresis ($p < 0,0001$), low maximum blood CD34+ cell levels ($p < 0,0001$), low first apheresis yield ($p < 0,0001$), disease status at the time of mobilisation were found to be correlated with mobilisation failure ($p < 0,0001$). Age; gender; type of G-CSF; prior radiotherapy; time from diagnosis to mobilisation; time from last chemotherapy to mobilisation; bone marrow involvement; bone marrow fibrosis; the white blood cell, neutrophil, lymphocyte, monocyte counts on the first day of apheresis; hemoglobin and platelet levels on the first day of apheresis were not correlated with mobilisation failure. No statistically significant difference was found between G-CSF alone and chemomobilisation when compared with mobilisation failure. In addition, in patients whom engraftment was achieved multiple day versus single day reinfusion and effects of multiple day reinfusion on engraftment was assessed. In patients with multiple day reinfusion it is found that neutrophil engraftment was significantly delayed (11 days versus 13 days, $p < 0,05$), and also for platelet engraftment a delay was observed (13 days versus 16 days) but this delay was not statistically significant ($p: 0,052$)

Discussion: In this retrospective study, in which patient number is partially low, mobilisation failure was observed in 14.6% of general patient population. In patients diagnosed as multiple myeloma mobilisation failure rate was 9,3% and in patients diagnosed as lymphoma mobilisation failure rate was 21.3%. Diagnosis, chemotherapy cycles number, blood CD34+ cell levels on the first day of apheresis, first apheresis yield, disease status at the time of mobilisation were found to be correlated with mobilisation failure, and these findings are similar to literature. In addition it is found that multiple day reinfusion causes a delay on engraftment. As a result more comprehensive studies are needed especially to assess the effects of multiple day reinfusion on engraftment.

Key words: Mobilisation failure, MM, HL, NHL, engraftment

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|------|
| TEŞEKKÜR..... | i |
| ÖZET | ii |
| SUMMARY | iv |
| İÇİNDEKİLER..... | vi |
| TABLolar LİSTESİ..... | viii |
| ŞEKİLLER LİSTESİ | ix |
| KISALTMALAR..... | x |
| 1. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER | 1 |
| 1.1. Hematopoyetik Kök Hücre Nakli Tanımı | 1 |
| 1.2. Hematopoyetik Kök Hücre Nakli Tipleri | 2 |
| 1.2.1. Allojenik Kök Hücre Nakli | 2 |
| 1.2.2. Otolog Kök Hücre Nakli | 3 |
| 1.3. Kök Hücre Kaynağı Ve Seçimi..... | 4 |
| 1.4. Mobilizasyon..... | 5 |
| 1.5. Mobilizasyon Yöntemleri | 6 |
| 1.5.1 Granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör | 7 |
| 1.5.2 Granülosit-koloni stimüle edici faktör | 8 |
| 1.5.2.1 Filgrastim (non-glikolize-rHuG-CSF | 10 |
| 1.5.2.2 Lenogastrim | 10 |
| 1.5.3 GM-CSF ve G-CSF' in birlikte kullanımı..... | 11 |
| 1.5.4 Kemoterapi ve G-CSF' nin birlikte kullanımı..... | 11 |
| 1.5.5 Eritropoetin (EPO)..... | 13 |
| 1.5.6 Kök Hücre Faktörü (SCF) | 13 |
| 1.5.7 Pegfilgrastim..... | 14 |
| 1.5.8 Pleriksafor (AMD3100) | 14 |
| 1.5.9 Trombopoetin (TPO)..... | 16 |
| 1.5.10 Paratiroid hormon (PTH)..... | 16 |
| 1.6. Kök Hücre Toplanması..... | 16 |
| 1.6.1. Toplama Zamanı | 18 |
| 1.6.2. Toplanacak Ürün Miktarı | 18 |

| | |
|---|----|
| 1.7. Dondurma ve Saklama..... | 19 |
| 1.8. Eritme ve Reinfüzyon..... | 19 |
| 1.9. Engrafman..... | 19 |
| 1.10. Mobilizasyon Başarısızlığı..... | 20 |
| 1.10.1 Mobilizasyon başarısızlığı üzerine etkili mobilizasyon öncesi faktörler | 20 |
| 1.10.2 Mobilizasyon başarısızlığı üzerine etkili mobilizasyon sonrası faktörler | 22 |
| 1.10.3 Mobilizasyon başarısızlığı sonrası seçenekler..... | 23 |
| 2.AMAÇ..... | 25 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM | 27 |
| 4.BULGULAR | 29 |
| 5. TARTIŞMA VE SONUÇ | 43 |
| KAYNAKÇA..... | 49 |

TABLolar LİSTESİ

| | | |
|----------|---|----|
| Tablo 1 | HKHN Hematolojik Hastalıklarda Kullanım Alanları | 2 |
| Tablo 2 | Günümüzde otolog nakil için kullanılan mobilize edici ajanlar | 7 |
| Tablo 3 | G-CSF ve kemoterapi+G-CSF kombinasyonunun mobilizasyon başarısı açısından karşılaştırılması | 9 |
| Tablo 4 | Mobilizasyon başarısızlığı üzerine etkili mobilizasyon öncesi faktörler | 20 |
| Tablo 5 | Mobilizasyon başarısızlığı üzerine etkili mobilizasyon sonrası faktörler | 22 |
| Tablo 6 | Hastaların demografik ve klinik özellikleri | 29 |
| Tablo 7 | Lenfomalı hastalarda evre dağılımı | 30 |
| Tablo 8 | Multipl Myelomlu hastalarda evrelerin dağılımı | 30 |
| Tablo 9 | ISS'ye göre multipl myelom evreleri | 31 |
| Tablo 10 | Kemik iliği sellülaritesi | 32 |
| Tablo 11 | Kemik iliği fibrozisinin dağılımı | 32 |
| Tablo 12 | Mobilizasyon denemelerinde kullanılan rejimler | 34 |
| Tablo 13 | Mobilizasyon sırasındaki hastalık durumunun dağılımı | 35 |
| Tablo 14 | Mobilizasyon başarısızlığı ile korelasyon gösteren ve göstermeyen parametreler | 42 |

ŞEKİLLER LİSTESİ

| | | |
|---------|--|----|
| Şekil 1 | Hematopoietik kök hücre ve mikroçevre ilişkisi | 6 |
| Şekil 2 | G-CSF mobilizasyonu ve mikroçevre | 8 |
| Şekil 3 | Pleriksafor ile mobilizasyon ve mikroçevre | 15 |

KISALTMALAR

ALL: Akut lenfoblastik lösemi

AML: Akut myeloblastik lösemi

CY: Siklofosfamid

CXCR4: Kemokin reseptör-4

EPO: Eritropoetin

G-CSF: Granülosit koloni stimüle edici faktör

GM-CSF: Granülosit-monosit stimüle edici faktör

Hb: Hemoglobin

Hct: Hemotokrit

HKH: Hematopietik kök hücre

HKHN: Hematopietik kök hücre nakli

HL: Hodgkin lenfoma

HLA: İnsan lökosit antijeni

ISS: Uluslararası evrelendirme sistemi (multipl myelom için)

KLL: Kronik lenfosittik lösemi

KML: Kronik myeloid lösemi

MAC-1: makrofaj-1 antijen

MHC: Majör histokompatibilite kompleksi

MM: Multipl Myeloma

NHL: Non-Hodgkin lenfoma

PSGL: p selektin glikoprotein ligand-1

PTH: Paratiroid hormon

RT: Radyoterapi

SCF: Kök hücre faktörü

SDF-1: Stromal derive faktör-1

TPO: Trombopoetin

VLA-4: very late antijen-4

VCAM-1: Vasküler cell adezyon molekül-1

1. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

1940 ve 1950li yıllarda yapılan hayvan deneyleri sonucunda progenitör hücrelerin keşfi ve bu hücrelerin lenfohematopoitik sistemi yeniden inşa etme yeteneğinin olduğunun gösterilmesi kök hücre nakli fikrini doğurmuştur. Bu dönemde yapılan çalışmalarda hematopoitik kök hücre kaynağı olarak kemik iliği kullanılmıştır. 1957 yılında insanda yapılan başarısız ilk denemenin ardından 1959 yılında identik ikizden yapılan başarılı nakil bildirilmiştir (1).

Bundan sonraki yirmi yılda kemik iliği nakli pek çok malign ve malign olmayan hastalıkta bir tedavi seçeneği olmuştur (2). Hematopoitik kök hücre naklinin (HKHN) temeli yüksek doz kemoterapi ve ya radyoterapi ile malign hücrelerin yok edilmesi ve bunu takiben otolog ya da allojenik hücrelerin verilmesi yolu ile kemik iliğinin restorasyonudur. Kök hücrelerin periferik kanda 1962 yılında farelerde (3) , 1971 yılında insanda (4) gösterilmesi ve aferez cihazlarının gelişimi ile bu hücrelerin periferik kandan toplanabilmesi periferik kanın hematopoitik kök hücre kaynağı olarak kullanılabileceğini göstermiştir (5,6,7). 1979 yılında periferik kök hücre ile yapılan 6 otolog nakil, vaka serisi olarak Goldman ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir. 1989 yılında ise ilk allojenik periferik kök hücre nakli bildirilmiştir (8).

Ülkemizde ilk otolog nakil 1984 yılında, ilk allojenik nakil ise 1985 yılında GATA'da yapılmıştır. Ülkemizde ilk otolog periferik kök hücre nakli 1992 yılında, ilk allojenik periferik kök hücre nakli de 1993 yılında Ankara Üniversitesi İbn-i Sina Hastanesinde yapılmıştır.

1.1. Hematopoitik Kök Hücre Nakli Tanımı

Kemik iliği ya da hematopoitik kök hücre nakli (HKHN), kemik iliğinin benign veya malign hastalıklarının, kişinin kendisinden ya da sağlıklı doku grubu uyumlu kişilerden alınan, kemik iliği veya kök hücreden zengin periferik lökositlerin, tedavi edici veya hazırlayıcı rejimi takiben hastaya verilmesidir.

Kişinin kendisinden alınan kemik iliği veya periferik kök hücrenin tedavi rejimi sonrasında kendisine verilmesine otolog nakil, başkasından alınan kemik iliği ya da kök hücrelerin verilmesine allojenik nakil adı verilir.

Hematopoitik kök hücre nakli son 3 dekada pek çok hematolojik, onkolojik ve otoimmün hastalığın tedavisinde tedavi edici bir seçenek olmuştur. Hematopoitik kök

hücre naklinin tedavi seçeneği olarak kullanıldığı hematolojik hastalıklar tablo-1de gösterilmiştir (9).

| Allojenik Kök Hücre Nakli | Otolog Kök Hücre Nakli |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Aplastik Anemi• Talasemi Majör• Orak Hücreli anemi• Kronik Myeloid Lösemi (KML)• Akut Myeloid Lösemi (AML)• Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL)• Ciddi İmmün Yetmezlik• Multipl Myelom (MM)• Metabolik Hastalıklar• Hodgkin ve non-Hodgkin Lenfoma (HL-NHL) | <ul style="list-style-type: none">• Akut Lenfoblastik Lösemi• Hodgkin ve non-Hodgkin Lenfoma• Kronik Lenfositik Lösemi (KLL)• Kronik Myeloid Lösemi• Akut Myeloid Lösemi |

Tablo 1 HKHN Hematolojik Hastalıklarda Kullanım Alanları

1.2. Hematopoitik Kök Hücre Nakli Tipleri

1.2.1. Allojenik Kök Hücre Nakli

HLA uyumlu vericiden toplanan kemik iliği, mobilize periferik kan ve/veya kordon kanı kaynaklı kök hücrelerin, hazırlama rejimi ile myeloablatif (kemik iliği baskılanmış) hale getirilmiş hastaya verilmesi ve hastada vericinin hemato-immünopoitik sisteminin yapılandırılmasıdır (10).

İnsanda doku antijenlerini tanımlama tekniklerinin gelişmesiyle allojenik hematopoitik kök hücre naklinde önemli adımlar atılmıştır. İlk tespitler insan lökosit antijenleri (HLA) ile ilişkilidir. Bu antijenlerin genetik kontrolü 6. Kromozom üzerinde bulunan majör histokompatibilite kompleksi (MHC) bölgesiyle düzenlenir. HLA-A, HLA-B, HLA-C sınıf I antijenlerini, HLA-DR, HLA-DP, HLA-DQ ise sınıf II antijenlerini oluşturur. Sınıf I antijenleri vücuttaki tüm çekirdekli hücrelerin yüzeylerinde, Sınıf II antijenleri ise monositler, B-lenfositler, T-lenfositler ve dendritik hücre gibi savunma hücrelerinin yüzeylerinde kodlanmaktadır. HLA molekülleri antijenik peptidleri bağlayarak spesifik immün cevabın oluşmasını sağlarlar. Allojenik nakil sonrası gelişen immün reaksiyonların (akut graft versus host hastalığı gibi) hasta hayatını tehdit etmemesi amacıyla mümkün olduğunca tam HLA uyumu aranır.

Allojenik hematopoietik kök hücre naklinin daha etkili ve güvenilir kullanılmasında antineoplastik ilaçlardaki, antibiyotiklerdeki ve kan ürünü desteğindeki gelişmelerin de payı büyüktür.

1.2.2. Otolog Kök Hücre Nakli

Yüksek doz kemoterapi sonrasında pansitopeniye girmiş (eritrosit, trombosit ve beyaz küre yapımı baskılanmış) hastaların kemik iliğini desteklemek amacıyla, daha önce hastadan elde edilmiş, mobilize periferik kan veya kemik iliği kaynaklı kök hücrelerin, hastanın kendisine verilmesidir.

Bazı tümörlerde ve antineoplastik ajanlarda doz –yanıt ilişkisinin gösterilmesi ile yüksek doz kemoterapi ve otolog hematopoietik kök hücre nakli gittikçe artan bir şekilde kullanılmaktadır.

Kök hücre desteksiz olarak verildiğinde, nötrofil sayısını 3 hafta veya daha uzun süre milimetreküpde 1000'in altında olacak şekilde baskılayan kemoterapi yüksek doz kemoterapi olarak tanımlanır. Kemoterapiye sensitif, ilaç direnci olmayan ve tümör yükünün az olduğu olgular yüksek doz kemoterapi için en uygun adaylardır.

Sadece antineoplastik ilaçların kombine olarak kullanıldığı ve radyoterapi (RT) içermeyen hazırlık rejimleri bir çok merkezde tercih edilmektedir. RT'nin hazırlık rejimlerinde tercih edilmemesinin nedenleri akut ve kronik toksisitenin fazla oranda görülmesi, bir çok hastanın daha önce RT almış olması ve RT olanaklarının bir çok merkezde sınırlı olmasıdır.

Yüksek doz kemoterapi alacak hastaların performanslarının iyi olması gerekmektedir. (performans skorlarının ECOG 0,1,2 olması) Otolog nakiller için 65 yaş sınır olarak kabul edilse de hastanın performans durumu göz önünde bulundurularak daha ileri yaşlardaki hastalarda da uygulanabilmektedir. Yüksek doz kemoterapi planlanan hastalarda göz önüne alınması gereken noktalardan bir tanesi de yaşam beklentisinin 6 aydan uzun olmasıdır.

NHL otolog hematopoietik kök hücre naklinin en sık uygulandığı endikasyonlardan bir tanesidir. Prospektif bir çalışma olan Parma çalışmasında relaps kemosensitif agresif lenfomalarda yüksek doz kemoterapi konvansiyel kemoterapiye üstün bulunmuştur. 8 yıllık toplam sağ kalım konvansiyel kemoterapi kolunda %5, yüksek doz kemoterapi kolunda %47 olarak saptanmıştır. (p: 0.0001) (11). Bu çalışmadan sonra otolog nakil relaps kemosensitif NHL tedavisinde standart tedavi rejimi olmuştur.

Hodgkin Lenfomada otolog naklin relaps olgularda progresyonsuz sağ kalımı arttırdığı gösterilmiştir. Tüm sağkalım üzerine etkisi net olarak gösterilememiş olmakla birlikte pek çok merkez tarafından relaps veya refrakter Hodgkin Lenfomada tedavi rejimi olarak kullanılmaktadır.

Multipl Myelomada otolog HKHN standart ve önemli bir tedavidir. Hastaların çoğunda konvansiyonel kemoterapiye göre remisyon süresini uzatmakla kalmaz yaşam kalitesini de artırır. Hastalığın kemoterapiye duyarlı veya dirençli olmasına bakılmaksızın hedef uygun olan her hastaya otolog nakil uygulanmasıdır.

1.3. Kök Hücre Kaynağı Ve Seçimi

Hem allojenik hem de otolog nakillerde yakın zamana kadar en önemli hücre kaynağı olarak kemik iliği kaynaklı hematopoietik hücreler kabul edilmiş ve son yıllara kadar öncelikli olarak kullanılmışlardır. Kaynak olarak kemik iliğinin kullanılması, ameliyathane koşullarında ve genel anestezi ile mümkündür. Kemik iliği, pelvis kemiklerinden aspirasyon yöntemi ile elde edilir. Çoğu zaman çoklu aspirasyonlar gerekebilir.

Periferik kandan elde edilen hematopoietik kök hücrelerin hematopoezi yeniden oluşturma yeteneğinin gösterilmesi ile periferik kan da kök hücre kaynağı olarak kullanılmaya başlanmıştır (12).

Kemik iliği ve periferik kan dışında allojenik nakiller için son dönemlerde gündeme gelen bir diğer kaynak da kordon kanıdır. Hem term hem de preterm göbük kordon kanının erişkin periferik kanı ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha fazla sayıda kök hücre içerdiğinin gösterilmesinden sonra kullanımı artmıştır (13).

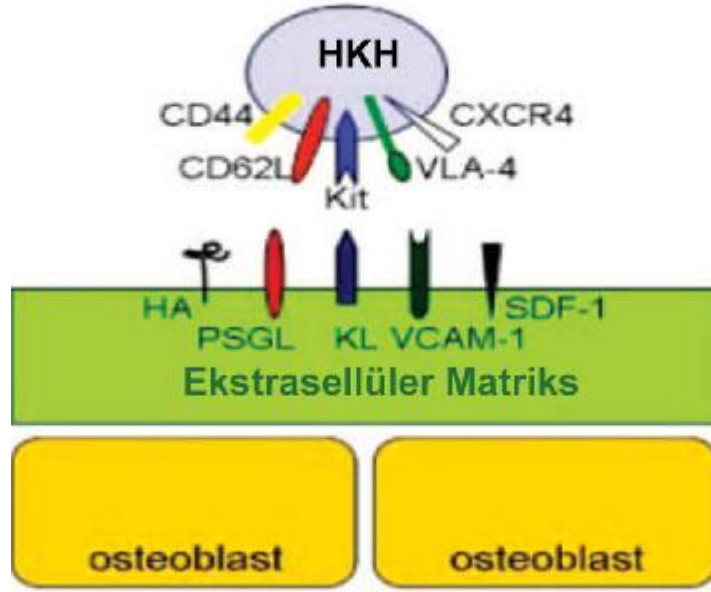
Kök hücrenin periferik kandan toplanması, kemik iliğinden toplanmasına bazı üstünlükler taşır. Periferik kandan hematopoietik kök hücre toplanması ayaktan ve polklinik koşullarında yapılabilir. Genel anestezi ve ameliyathane koşulları gerekmez. Kemik iliği tutulumu olan ya da yoğun tedaviler nedeni ile kemik iliği rezervi azalmış hastalarda da uygulanabilir. Periferik kan çok fazla immünkompetan hücre içerdiğinden immün restorasyon hızlıdır. Otolog nakillerde malign hücreleri bulaştırma riski azdır. Engrafman daha hızlıdır (12). Periferik HKHN’de hastanede kalım süresi, nötropenik ateş süresi, antibiyoterapi süresi daha kısadır (14). Hasta veya donör gözünden bakıldığında ağrı ve yorgunluk açısından karşılaştırıldığında periferik kan lehine net bir üstünlük vardır (15).

1.4. Mobilizasyon

Kararlı durumda hematopoietik kök hücre periferik kanda çok düşük miktarda bulunur (16). Ancak kısa süreli tek başına kemoterapi, kemoterapi ve büyüme faktörü ve ya tek başına büyüme faktörü kullanımı gibi yollarla bu hücrelerin sayısını arttırmak mümkündür, bu işlem mobilizasyon olarak adlandırılır. Günümüzde otolog nakillerin hemen hemen tamamında, allojenik nakillerin çoğunda kaynak olarak periferik kan kullanılmaktadır. Pek çok avantajına rağmen periferik kandan kök hücre toplanması zordur.

Hematopoietik kök hücre doğumdan itibaren kemik iliği boşluklarında kan yapımını sağlar. Hematopoietik kök hücrelerin kendini yenilemesi, hücre siklusunun G fazında sessiz kalmaları, adezyonları, proliferasyonları, olgunlaşmaları, farklılaşmaya gitmeleri, kemik iliğinden ayrılıp sirkülasyona girmeleri ile sirkülasyondan kemik iliğine dönmeleri gibi bir çok karmaşık süreç kemik iliğindeki özel mikroçevre ile sağlanır. Bu özelleşmiş mikroçevrelerde kemik iliğine özgül hücreler (osteoblast, osteoklast gibi), stromal hücreler, adventisyel hücreler, adipositler, fibroblastlar, sinüsler ve hücre dışı matriks bileşenleri ile hematopoietik kök hücre arasında bazı moleküller, faktörler ve sinyaller aracılığı ile yüksek düzey etkileşimler vardır. Bu özelleşmiş mikroçevreye niş adı verilmektedir (12, 16).

Very late antigen-4 (VLA-4), kemokin reseptör 4 (CXCR4), lenfosit fonksiyon-ilişkili antijen, makrofaj-1 antijen (MAC-1), CD44 ve c-kit gibi bir çok adezyon molekülü kök hücrenin kemik iliği mikroçevresine bağlanmasını düzenler. Bu durum şekil -1'de gösterilmiştir (17, 18). Bu hücre-hücre etkileşiminin kırılması ile kök hücrenin kemik iliğinden ayrılarak dolaşıma çıkması sağlanır. Sadece kemik iliği stromal hücreleri tarafından eksprese edilen stromal derive faktör-1 (SDF-1) ile CD34+ kök hücreler tarafından eksprese edilen CXCR4'ün etkileşimi transplante edilen hematopoietik kök hücrenin migrasyonunu düzenler (19).



Şekil-1 Hematopoietik kök hücre ve mikroçevre ilişkisi

HKH; hematopoietik kök hücre, VLA-4; Very late antigen, SDF-1; stromal derive faktör-1, PSGL; p selektin glikoprotein ligand 1, VCAM-1; Vascular cell adhesion molekül 1, KL; kit ligand, HA hyalürünan.

1.5. Mobilizasyon Yöntemleri

Hematopoietik kök hücre naklinin erken dönemlerinde mobilizasyon, maligniteli hastlarda kemoterapi sonrası periferik kanda anlamlı hematopoietik kök hücre artışı olduğu gözleminden hareketle kemoterapötik ajanlarla sağlanmaktaydı (20). Granülosit- koloni stimüle edici faktör (G-CSF) ve granülosit-makrofaj stimüle edici faktörlerin (GM-CSF) kemoterapinin recoveri aşamasında kullanımının periferik kanda hematopoietik kök hücre artışına yol açtığına görülmesi ile bu ajanların kök hücre mobilizasyonu amacıyla kullanılması araştırılmaya başlanmıştır (18, 21, 22, 23). Günümüzde kemoterapi, hematopoietik büyüme faktörleri, kemoterapi ve büyüme faktörlerinin birarada kullanılması ve yeni ajanları içeren pekçok mobilizasyon stratejisi kullanılmaktadır. Tablo-2’de otolog nakillerde kullanılan seçenekler gösterilmiştir.

| Mobilize edici ajan | Etki mekanizması |
|--|---|
| <u>Sitokinler</u> GM-CSF G-CSF | Granülosit ve makrofaj üretimini uyarır Granülosit aktivasyonu, proteaz salınımı ve adezyon moleküllerinin kırılması |
| <u>Yaygın Kullanılan Kemoterapotik Ajanlar</u> Siklofosamid Paclitaksel Etoposid | Kemik iliği supresyonu sonrası granülosit aktivasyonu ve artışı |
| <u>Yeni ve Araştırma Aşamasındaki Ajanlar</u> Pegile G-CSF Eritropoetin (EPO) Kök Hücre Faktörü (SCF) Plerixafor (AMD 3100) Trombopoetin (TPO) Paratiroid Hormon (PTH) | Granülosit aktivasyonu, proteaz salınımı ve adezyon moleküllerinin kırılması Eritropoezisi uyarır G-CSF potensiyalizasyonu CXCR4-SDF-1 etkileşimini bozar Megakaryosit gelişimini düzenler, G-CSF ile sinerjizm gösterir Kök hücre nişinde hematopoietik büyüme faktörlerini salgılayan osteoblastları aktive eder |

Tablo-2 Günümüzde otolog nakil için kullanılan mobilize edici ajanlar

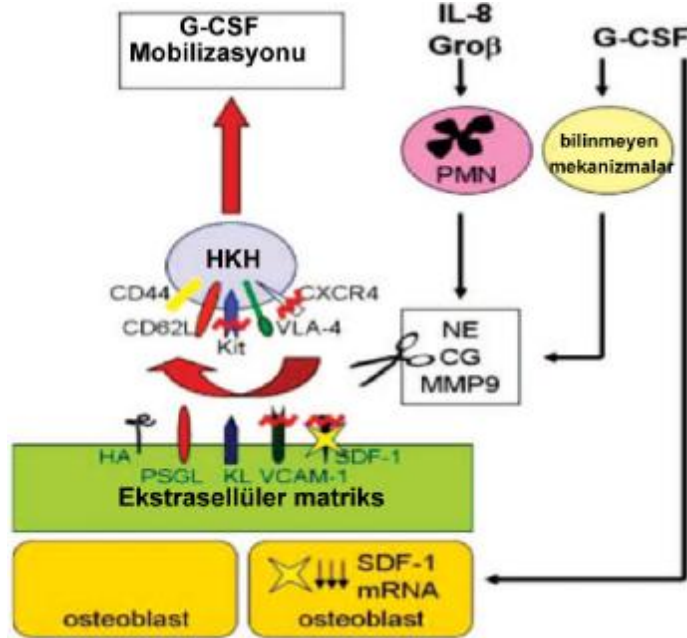
1.5.1 Granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör

Granülosit-makrofaj stimüle edici faktör (GM-CSF) özellikle CD14+ monosit ve CD80+ dendritik hücreler olmak üzere hematopoietik öncül hücrelerin proliferasyon ve farklılaşmasını uyararak mobilizasyona neden olur (24, 25). Tarihsel olarak mobilizasyon amacıyla onaylanmış olsa da günümüzde bu amaçla kullanımı sınırlıdır (24). G-CSF ile karşılaştırıldığında tek başına veya kemoterapi ile birlikte kullanıldığında G-CSF ile benzer ya da daha düşük miktarda hematopoietik kök hücre toplandığı buna karşın orta şiddette veya ciddi yan etkilerin daha sık görüldüğü bildirilmiştir (24, 25, 26, 27,28, 29). Sonuç olarak tek başına GM-CSF'nin mobilizasyon amacıyla kullanımı seyrek (30).

1.5.2 Granülosit-koloni stimüle edici faktör

G-CSF; granülosit seriye ait progenitör hücrelerin çoğalmasını, farklılaşmasını uyaran ve aktivasyonlarını arttıran büyüme faktörüdür. Kemik iliğinin uyarılması ile prekürsör ve olgun nötrofilik granülositlerin üretilmesi ve fonksiyonlarının düzenlenmesini sağlar.

G-CSF uygulaması kemik iliği mikroçevresi içerisinde myeloid hücrelerden salınan, adezyon moleküllerini kıran ve kemokinler, reseptörleri ve ekstrasellüler matris arası etkileşimi bozan enzimler ile fonksiyonel değişikliklere neden olur (31, 32). G-CSF varlığında granülositik seri bağlantılı myeloid hücre sayısında artış olur ve bu artış aktif nötrofil serin proteazları olan katepsin G ve nötrofil elastazın yanısıra matiks metalloproteinaz-9'un kemik iliği ekstrasellüler sıvısına salınmasına yol açar (31, 32). Bu durum vasküler hücre adezyon molekülü-1, c-kit, CXCR4 ve SDF-1 adezyon moleküllerinin ayrılmasına neden olur. (32, 33, 34) Proteaz yoksun farelerde yapılan çalışmalarda G-CSF'nin kök hücre mobilizasyonu yapabildiği gösterilmiş olup bu durum G-CSF ile mobilizasyonda hem proteaz bağımlı hem de proteaz bağımsız yolların rol aldığı kompleks bir model varlığını düşündürmektedir (35, 36, 37). Sonuç olarak hematopoietik kök hücre mobilizasyonuna neden olan biyolojik mekanizma karmaşık ve henüz tam olarak anlaşılabilmiş değildir (35). (bkz. Şekil-2)



Şekil-2 G-CSF mobilizasyonu ve mikroçevre

G-CSF ile mobilizasyon genellikle iyi tolere edilir. En sık görülen yan etkiler kemik ağrısı, baş ağrısı, anemi ve trombositopenidir (27). Sağlıklı donörlerden bildirilen yan etkiler bunlara ek olarak yorgunluk, kas ağrıları, bulantı-kusma ve karın ağrısıdır. Nadiren görülmesine rağmen ciddi olan miyokard enfarktüsü ve serebral iskemi değişik endikasyonlarla G-CSF kullanan yüksek riskli kanser hastalarında bildirilmiştir.

Mobilizasyon amacıyla tek başına G-CSF kullanımı ile yeterli hücre toplanması mümkün gözükse de yapılan çalışmalarda tek başına G-CSF ile G-CSF ve kemoterapi karşılaştırıldığında tek başına G-CSF kullanılan hastalarda toplanan ürün miktarının suboptimal olduğu ve kemoterapi kolundan daha düşük olduğu görülmektedir. Multipl myeloma ve Hodgkin, non-Hodgkin lenfoma tanılı hastaları kapsayan bu çalışmalarda mobilizasyon başarısızlığı oldukça değişkendir ve %0 ile %23 arasında değişmektedir. Bu çalışmalar tablo-3te gösterilmiştir.

| Çalışma | Hastalık | Mobilizasyon Rejimi | Sayı | Medyan Ürün Miktarı (hücre*10 ⁶ /kg) | Medyan Aferez Sayısı | Mobilizasyon Başarısızlığı Sayısı |
|-----------------------------|--------------|---|------|--|----------------------|-----------------------------------|
| Bensinger ve arkadaşları | NM, L, BC, O | Kemo + G-CSF veya GM-CSF | 124 | 10,75 (0,01-178,33) | 3 (1-9) | 9 |
| | | | 119 | 5,21 (0,08-65,27) | 3 (2-8) | 6 |
| Alegre ve arkadaşları | MM | G-CSF CY+GM-CSF | 22 | 4,85 (2,1-10,05) | 3 (2-6) | - |
| | | | 18 | 6,8 (1,8- 34,8) | 5 (4-12) | - |
| Desikan ve arkadaşları | MM | G-CSF CY+GM-CSF | 22 | 5,8 (aralık belirtilmemiş) | 5 | % 23 |
| | | | 22 | 33,4 (aralık belirtilmemiş) | 7 | % 18 |
| Dazzi ve arkadaşları | NHL | G-CSF CY+G-CSF | 12 | 2,89 (1,7-5,6) | 16 (toplam) | - |
| | | | 12 | 6,41 (2,2-25,9) | 15 (toplam) | - |
| Narayanasami ve arkadaşları | NHL, HD | G-CSF CY+G-CSF | 22 | 2,5 (0,3-12,4) | Belirtilmemiş (1-3) | 1 |
| | | | 24 | 7,2 (0,3-44,8) | Belirtilmemiş (1-3) | 1 |
| Pavone ve arkadaşları | NHL | DHAP+G-CSF CY+G-CSF | 38 | 5,9 (ortalama) | 2 (1-3) | 5 |
| | | | 34 | 7,06 (ortalama) | 2 (1-3) | 4 |
| Kanteti ve arkadaşları | NHL, HD | G-CSF (randomize) G-CSF (nonrandomize) | 17 | 3,48 (0,15-11,06) | Belirtilmemiş | 0 |
| | | | 16 | 1,92 (0,96-3,98) | Belirtilmemiş | 0 |
| Schiller ve arkadaşları | MM | CY+G-CSF +prednizon | 37 | 4,65 (1,2-23,3) | 3 (2-5) | 0 |
| Pusic ve arkadaşları | NHL, HD, MM | G-CSF Kemo + G-CSF | 976 | 3,36 (aralık belirtilmemiş) | 2 (1-5) | 182 |
| | | | 64 | 5,43 (aralık belirtilmemiş) | 1,5 (1-5) | 12 |

Tablo-3 G-CSF ve kemoterapi+G-CSF kombinasyonunun mobilizasyon başarısı açısından karşılaştırılması (CY: siklofosamid, kemo: kemoterapi)

Tek başına G-CSF kullanımında doz yanıt ilişkisi vardır (38). Bu gerçekten hareketle mobilizasyon amacıyla yüksek dozda G-CSF kullanımı 1990'lı yıllarda araştırılmış başlangıçta umut verici olarak görülmüşse de daha sonraki çalışmalar tarafından desteklenmemiştir (39, 40). Yüksek doz G-CSF kullanımı ile aplastik anemili hastalarda nötrofil toksisitesi, çocuklarda is engrafman sendromu gelişimi riskinde artış olduğu da bildirilmiştir (41, 42). Bu nedenlerle günümüzde mobilizasyon amacıyla seyrek olarak kullanılmaktadır.

Tek başına G-CSF ile mobilizasyon iyi tedavi yanıtı olan, kemik iliği tutulumu olmayan ve öngürülebilir aferez ve ayaktan mobilizasyonun öncelik teşkil ettiği durumlarda uygun bir yaklaşımdır (38).

HKH mobilizasyonunda en yaygın kullanılan ajan olan G-CSF'nin rekombinant DNA teknikleri ile geliştirilmiş 2 preparatı ülkemizde mevcuttur. Bunlar filgrastim ve lenograstimdir.

1.5.2.1 Filgrastim (non-glikolize-rHuG-CSF)

Escherichia coli'ye insan G-CSF geninin aktarılması ile kültür ortamında rekombinant DNA teknolojisi üretilmiştir. 175 aminoasitten oluşur. Moleküler ağırlığı 18800 daltandır. İçerdiği aminoasit sekansının insan DNA dizi analizlerinden elde edilen veriler ışığında doğal proteinle aynıdır. Ancak e. coli'deki protein sentezinin başlayabilmesi için N-terminal ucuna metionin eklenmiş ve yine e. coli tarafından sentezlendiği için glikozillenmemiştir. Bu iki nedenle filgrastim, insan hücrelerinden elde edilen G-CSF'ten farklıdır. Bu durum diziyeye spesifik insan G-CSF etkisinin filgrastimde doza bağımlı olarak bu özgülüğün kaybolmasına neden olur.

1.5.2.2 Lenogastrim

Yapı ve konformasyonu, normal insan G-CSF'sinin aynısı olarak oluşturulmuş, rekombinant formdur. Tek polipeptid zincirden oluşmuş, 174 aminoasit içeren, 20 kD ağırlığa sahip bir glikoproteindir. İnsan hücre dizisinden mRNA'nın ayrıştırılması ve bir vektör aracılığıyla memeliye (CHO-Chinese hamster ovary) verilmesi ile üretilmektedir. Cys36 ve Cys42 ile Cys64 ve Cys74 arasında oluşan iki adet disülfid köprüye sahiptir. Serbest bir sisteini (Cys17) ile Thr133'e bağlı bir karbonhidrat zinciri bulunmaktadır. Bu karbonhidrat yapı, moleküler ağırlığın yaklaşık olarak % 4'ünü oluşturmakta ve D-galaktoz (Gal), N-asetilgalaktozamin (GalNAc) ve N-asetilnöraminikisit (NeuAc) içermektedir. Yapısında

bulunan karbonhidrat zincir, stabilite, farmakokinetik, reseptör affinitesi, antijenite ve glikoproteinlerin biyolojik aktivitesi için önemli rol oynamaktadır. Değişik sıcaklık ve pH değerlerinde etkinliğini kaybetmez, proteolizlere karşı dayanıklıdır. Böylelikle oda sıcaklığında birkaç yıl saklanabilir. Ayrıca, granülositlerin süperoksit üretimini de düzenlemektedir.

1.5.3 GM-CSF ve G-CSF'in birlikte kullanımı

İn vitro olarak GM-CSF ve G-CSF arasında granülositik koloni oluşumu üzerine sinerjistik etkilerin olduğu bildirilmiştir (43). İki büyüme faktörünü kombine kullanan rejimler kemoterapötiklerle ve ya tek başlarına kombine olarak eş zamanlı yada ardışık uygulanmalarını içermektedir (24, 29, 44, 45). Ancak bu kombinasyon rejimlerinin tek başına G-CSF kullanan rejimlere üstünlüğü gösterilememiştir. Bu nedenle GM-CSF, G-CSF kombinasyonu yaygın kullanılan bir rejim değildir (46). Bununla beraber tek başına G-CSF ile başarısız olduğunda kurtarma mobilizasyon rejimi olarak kullanılabilir (29, 47,48).

1.5.4 Kemoterapi ve G-CSF'nin birlikte kullanımı

Hematopoietik büyüme faktörlerinin geliştirilmesinden önce myelosupresif kemoterapi uygulamalarından sonra periferik kanda hematopoietik kök hücre sayısında geçici artış olduğunun görülmesi nedeni ile ilk mobilizasyon protokolleri tek başına kemoterapi temelliydi. (49, 50, 51). G-CSF ve GM-CSF'nin günlük kullanıma girmesiyle bu ajanların kemoterapiye eklenmesinin toplanan kök hücre miktarını arttırdığı görülmüştür (52, 53).

Bir sitokin mobilizasyon rejimine kemoterapötik bir ajan eklenmesinin mobilizasyon sürecine olan kompleks etkileri henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (54, 55). Siklofosfamid ve paklitaksel gibi kemoterapötikler hematopoietik recoveriyi uyaran aplaziye yol açarlar. Mobilizasyon etkileri hayli değişken olup, genellikle kemoterapinin 10. ve 18. günleri arasında, nötrofil sayısının nadirden artmaya başladığı dönemde tepe noktaya ulaşır (56, 57).

Kemoterapinin kök hücre mobilizasyonunu nasıl sağladığına yönelik çeşitli varsayımlar öne sürülmüştür. Tek başlarına kullanıldığında hem siklofosfamidin hem de G-CSF'nin adezyon molekülleri SDF-1, CXCR4 ve c-kit'i ayıran granülositik proteazların salınımını arttırdığı gözleminden hareketle kemik iliğinde proteaz salınımı üzerine sinerjistik etkileri olduğu öne sürülmüştür. Ancak ardışık kemoterapi ve G-CSF uygulanmasının bu adezyon moleküllerin downregülasyonuna neden olduğuna dair birbiri ile çelişen bildirimler vardır. Kemoterapi ve G-CSF'nin birlikte kullanılması sonrası artan matriks metalloproteinaz düzeylerinin

mobilizasyon başarısı ile korole olduğu bildirilmiştir (55). Ek olarak kemoterapötik ajanların kemik iliği stromasına toksik etkileri, stromal hücrelerin kök hücreye verdiği fonksiyonel desteği bozarak kök hücrenin serbestleşmesini kolaylaştırmaktadır.

Bir çok kemoterapötik ajan G-CSF ve GM-CSF ile mobilizasyon amacıyla kullanılmaktadır. Siklofosfamid ile G-CSF uygulaması hem mobilizasyon için oldukça etkili hem de tümör hücrelerine karşı aktif olması nedeni ile yaygın olarak kullanılan bir kombinasyondur (58). Hastalığa yönelik kemoterapi rejimlerinin G-CSF ile kombinasyonu da başarılı sonuçlar vermektedir. Lenfoma tanılı hastalarda sık kullanılan IEV (ifosfamid, epirubisin ve etoposid), ESHAP (etoposid, Ara-C, metil prednizolon, ve sisplatin), diğer hematolojik hastalıklarda kullanılan ICE (ifosfamid, karboplatin, etoposid) gibi rejimlerin G-CSF ile kombinasyonu mobilizasyon amacıyla da kullanılabilir (59, 60). Bir indüksiyon ya da kurtarma rejiminin mobilizasyon amacıyla kullanılması ek bir mobilizasyon kemoterapisi ihtiyacını ortadan kaldırır (59). Pavone ve arkadaşları bir çalışmada takiben G-CSF uygulanan siklofosfamid ile DHAP (deksametazon, Ara-C, cisplatin) rejimlerini karşılaştırmış ve benzer miktarda ürün toplandığını vurgulamıştır (61).

Büyüme faktörüne myelosupresif ajan eklenmesiyle daha fazla miktarda kök hücre toplanmasını sağlayan kemomobilizasyon klinik pratikte yaygın olarak kullanılmaktadır. Multipl myeloma ve lenfomalı hastalarda yapılan çalışmalarda (bkz. Tablo-3) siklofosfamid ve G-CSF ile yapılan mobilizasyonda tek başına G-CSF ile yapılan mobilizasyona oranla daha fazla miktarda hematopoietik kök hücre toplandığı görülmüştür. Daha fazla miktarda hematopoietik kök hücre toplanmasının daha hızlı nötrofil ve trombosit engrafmanı ve artmış sağkalım gibi faydaları vardır (46). Yine siklofosfamid ve G-CSF kombinasyonu tek başına G-CSF ile karşılaştırıldığında yeterli hematopoietik kök hücre toplanması için daha az aferez seansının gerekli olduğu bildirilmiştir (55,62).

Toplanan ürün miktarını arttırmasına ek olarak kemoterapi eklenmesinin in vivo tümör yükünü azaltarak aferez ürününe tümör hücresi kontaminasyonunu da azalttığı düşünülmektedir (58). Ancak kemoterapi rejiminin tümör ile kontaminasyon riskini azaltmasına rağmen bu durumun lenfoma ve multipl myelomalı hastalarda herhangi bir sağkalım avantajı sağlayıp sağlamadığı tartışma konusudur (46). Güncel çalışmalardan elde edilen bilgiler mobilizasyon rejimine kemoterapi eklenmesinin tümör kontaminasyonunu azalttığını ancak bu durumun azalmış relaps oranı ve uzamış sağkalıma dönüşmediğini düşündürmektedir (46).

Mobilizasyon rejimine kemoterapi eklenmesinin faydaları, artmış komplikasyon oranları nedeni ile baskılanabilir. Tek başına G-CSF kullanılan rejimlerle karşılaştırıldığında kemomobilizasyon artmış morbidite, artmış hastane başvurusu, artmış transfüzyon ve antibiyoterapi ihtiyacı ve artmış maliyetle ilişkilidir (63, 64, 65). Tedavi ilişkili mortalite oldukça nadir olmakla birlikte nötropeni ile ilişkili morbidite genellikle hastane yatışını gerekli kılmakta ve pek çok çalışmada bildirildiği üzere tek başına G-CSF kullanılan rejimlere göre daha fazla kaynak kullanımına yol açmaktadır (63, 62, 64).

Kemomobilizasyon sonrası CD34+ hücre pikinin görülmesine kadar geçen süre hastadan hastaya farklılık göstermektedir (66, 67, 68). Kemoterapi ile mobilizasyona verilen yanıtın değişken olması transplantasyonu geciktirebilen öngörülemez aferez takvimlerine neden olmaktadır (67, 68). Bu nedenle kemoterapi ve G-CSF kombinasyonu ile mobilize edilen hastalar sıklıkla planlanmadığı halde haftasonları afereze ihtiyaç duyarlar ve bu durum hastane kaynaklarının ve personelinin uygunsuz kullanımına yol açar. (67)

Kemoterapötik ajanlardan kaynaklanan toksisite kemomobilizasyon uygulamalarının önemli bir kısıtlayıcısıdır. Hemorajik sistit, kardiyak toksisite, enfeksiyonlar ve anafilaktik reaksiyonları içeren ciddi yan etkiler gözlenebilmektedir (69). Zaten oldukça ciddi kemoterapi ilişkili yanetki riski ile karşı karşıya olan otolog nakil adaylarında kemomobilizasyonun dikkatli kullanılması, ek risk yaratmamak adına önemlidir (46).

1.5.5 Eritropoetin (EPO)

EPO kemoterapi alan hastalarda kan hemoglobin düzeylerini korumak için kullanılan bir ajansa da G-CSF ve GM-CSF'nin mobilizasyon etkilerini potansiyelize ettiği gösterilmiştir (70). Bu etkinin mekanizması henüz aydınlatılamamıştır (46). EPO kullanımı genellikle yetersiz kalmaktadır ve bu nedenle standart olarak kullanılan bir rejim olamamıştır (46). G-CSF ile kullanımının klinik yararı hakkında ileri çalışmalar gerekmektedir (71).

1.5.6 Kök Hücre Faktörü (SCF)

SCF c-kit reseptörüne bağlanan, kemik iliği stromal hücreleri tarafından üretilen, pek çok diğer büyüme faktörlerine güçlü komitojen olarak davranan bir sitokindir. Rekombinant teknoloji ile elde edilmiş formu ancestimin G-CSF ile birlikte kullanıldığında mobilizasyonu arttırdığı gösterilmiştir (72, 73). Etkinliğine rağmen uygulama sırasında yakın gözlem gerektiren anaflaktoid reaksiyonların nadir olmaması nedeni ile kullanımı sınırlıdır (74).

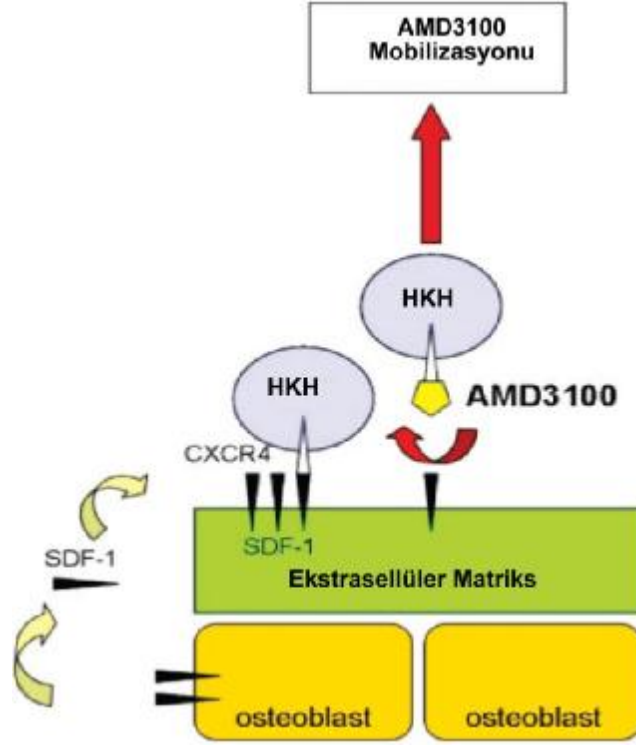
1.5.7 Pegfilgrastim

Pegile G-CSF (pegfilgrastim) plazma yarı ömrü 33 saat olan, uzun etkili bir G-CSF varyantıdır. Düşük renal eliminasyon hızı tek doz pegfilgrastimin uygulamadan nötrofil recoverisine kadar klinik etkin serum düzeylerinde kalmasına olanak sağlar (75). Hematolojik olmayan malignitelerde kemoterapi sonrası uzamış nötropeninin önlenmesi amacıyla kullanım onayı almıştır (76). Mobilizasyondaki yeri araştırılmaktadır. Genellikle iyi tolere edilir ve yan etki profili filgrastim ile benzerdir (46).

1.5.8 Pleriksafor (AMD3100)

Hematopoietik kök hücrenin ekstrasellüler matriksle olan bağlanmasını düzenleyen pek çok adeziv etkileşim mevcuttur. (bkz. Şekil-1) Bunlardan kemik iliğindeki stromal hücrelerde ve osteoklastların yüzeyinde bulunan SDF-1 kemokininin reseptörü olan ve CD34+ hücrelerin yüzeyinde bulunan CXCR4'e bağlanmasının hematopoietik kök hücrenin kemik iliğine ve kemik iliği dışına olan trafiğinde önemli bir role sahip olduğu ortaya çıkmıştır (77, 78).

Pleriksafor esas olarak insan bağışıklık yetmezlik virüsü (HIV) tedavisi için geliştirilmiş ancak sonradan anlamlı hematopoietik kök hücre mobilizasyonuna neden olduğu gösterilmiştir. Pleriksafor CXCR4'ün selektif reversibl bir antagonisti olup, CXCR4 ile SDF-1 arasındaki etkileşimi bozarak hematopoietik kök hücrenin mobilize olmasını sağlar. (bkz. Şekil-3)



Şekil-3 Pleriksafor ile mobilizasyon ve mikroçevre

Pleriksafor ve G-CSF'nin birlikte kullanıldığı çalışmalarda 4 günlük G-CSF uygulamasını takiben 4. Gün pleriksafor uygulanmış, 5. gün aferez işlemi başlamıştır ve aferez süreci bitene kadar uygulamaya devam edilmiştir. Yapılan bu çalışmalara daha önce mobilizasyon denenmiş ve başarılı olamamış hastalar da alınmıştır. NHL, HL ve MM tanılı hastaların dahil edildiği bu çalışmalarda başarı oranı NHL'de %60.3, MM'de %71.6 ve HL'de %76.5 olarak bildirilmiş ve G-CSF'ye oranla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (79).

Diğer mobilizasyon rejimlerinde olduğu gibi pleriksafor ile mobilizasyonda da tümör hücresi mobilizasyon riski ve metastaz riskinde artış potansiyel olarak mevcuttur (80). Tümör hücresi mobilizasyonunun klinik önemi halen net değildir, ancak uzun dönem sonuçlarını etkilemiyor olabileceği düşünülmektedir (81, 82). Multip myelom, Hodgkin ve non-Hodgkin lenfoma tanılı hastalarda G-CSF ile karşılaştırıldığında tümör hücresi kontaminasyonu saptanamamış ya da anlamlı olarak artmamıştır (83, 84). Akut myeloid lösemi ve plazma hücreli lösemi hastalarında dolaşımda görülen tümör hücresi miktarında artış raporlanması nedeni ile lösemi tanısı ile izlenen hastalarda mobilizasyon amacıyla kullanılması önerilmemektedir (80).

Genel olarak pleriksafor ve G-CSF'nin birlikte kullanımı tek başına G-CSF kullanımında görülen yan etkilere benzerdir. Tedavi ilişkili yan etkilerin çoğu ılımlı ve geçicidir. En sık görülen yan etkiler gastrointestinal sistemle ilgili olup, bunlar; diyare, bulantı-kusmadır. Bunun dışında enjeksiyon bölgesinde görülen lokal eritem ve ya ödem gibi yan etkiler de bildirilmiştir.

1.5.9 Trombopoetin (TPO)

Endogen TPO megakaryosit gelişiminin temel düzenleyicisidir. Rekombinant insan trombopoetin kök hücre mobilizasyonunu artırma üzerinde G-CSF üzerine sinerjistik etkilerinin olduğu gösterilmiştir (85). Birkaç çalışmada umut verici sonuçlar bildirildiyse de günümüzde kullanılan mobilizasyon rejimlerinden daha etkin ve güvenilir olduğunu gösteren bir veri yoktur (86). Bu nedenle günlük pratikte mobilizasyon amacıyla kullanılmamaktadır.

1.5.10 Paratiroid hormon (PTH)

PTH kök hücre nişinde hematopoietik büyüme faktörlerini salgılayan osteoblastları uyarmak yoluyla kök hücre mobilizasyonunu sağlar. (87, 88) Etkinlik ve güvenilirliği henüz ortaya konamamıştır. (46) Bu nedenle günlük pratikte kullanılmamaktadır.

1.6. Kök Hücre Toplanması

Hematopoietik kök hücre kaynağı olarak kemik iliği kullanılacaksa kemik iliğinin elde edilmesi, ameliyathane koşullarında ve genel anestezi ile mümkündür. Kemik iliği, pelvis kemiğinden aspirasyon yöntemi ile elde edilir (hasta/donörün toplam kan hacminin en fazla %10'u oranında) ve steril koşullarda heparin ile antikoagüle edilir. İçerdiği artefakt, eritrosit ve yağ hücrelerini uzaklaştırmak amacıyla, laboratuvar koşullarında saflaştırıldıktan sonra hastaya infüze edilir.

Günümüzde teknolojik gelişmelerin sonucu olarak kök hücre kaynağı olarak periferik kan kullanılmaktadır. Mobilizasyon işlemi ile periferik kana çıkartılan hematopoietik kök hücre periferik kandan aferez cihazları aracılığıyla toplanır. Bu amaçla kullanılan pek çok marka ve çeşitte aferez cihazı varsa da tüm cihazlar antikoagüle edilen kanın santrifüj yöntemi kullanılarak bileşenlerine ayrılması prensibi ile çalışmaktadır. Hasta/donörden alınan tam kan, antikoagüle edilir ve cihazın santrifüj sistemine gönderilir. Aferez işlemi sırasında ekstrakorporeal hacimde pıhtılaşmayı ve hücrelerin birbiri üzerine kümelenmesini önlemek amacıyla antikoagülen olarak en sık sitrat kullanılır. Santrifüj işlemi ile tam kan; plazma, trombosit, lenfosit-monositgranülosit (Buffy coat) ve eritrosit tabakası olarak, spesifik

gravitelerine göre, farklı katmanlara ayrılır. Kök/progenitör hücrelerin morfolojik olarak lenfositlere benzediği düşünüldüğünden, toplama işlemlerinde trombosit ile granüositlerin arasındaki tabaka toplanır.

Toplanan ürünün Hematokrit düzeyi (Hct) %2-3 arasında olmalıdır. Burada amaç, dondurularak saklanan ve daha sonra eritilen ürünlerin infüzyonunda hemolizi ve hemolize bağlı gelişebilecek komplikasyonları önlemektir. Ayrıca Hct yükseldikçe ürünün granüosit içeriği artmakta ve lenfosit içeriği azalmaktadır. Bu da, aferez tekniğiyle elde edilen ürünün CD34+ hücre miktarında düşüşe neden olmaktadır. Üründe trombosit içeriği de düşük tutulmalıdır. Böylece, hasta/donörün trombositopeniye girmesi ve üründe agregasyon/pıhtılaşma olasılığı engellenmiş olmaktadır (89).

Aferez cihazlarının sağlıklı trombosit vericilerinde herhangi bir risk oluşturmaksızın yaygın olarak kullanıldığı bilinmektedir. Kök hücre aferezi işlemlerinde de, trombosit aferezinde olduğu gibi işlem için kullanılacak venöz giriş yerinin sağlanması, işlem sırasında damar dışında dolaşan kan hacminin kontrolü ve kullanılan solüsyonlar temel güvenlik konuları arasında sayılmaktadır. Periferik kan kök hücre aferezinin çok iyi monitorizasyon koşulları olmadıkça en az kemik iliği toplama işlemi kadar risk taşıyabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Uzun süre damar yolu kullanılması hatta pompa ile geri verilmesi durumu uzun süre dayanabilecek iyi bir damar yolu gereksinimine yol açmaktadır. Bu nedenle periferik kan otolog kök hücre aferez işleminde çok kullanılmaması nedeniyle sertleşmiş ve dayanıksız duruma gelmiş periferik damarlara sahip hastalarda aferez kateteri takılmalıdır. Aferez cihazındaki bilgisayar programına, aferez işlemi yapılacak kişinin boyu, kilosu ve hematokrit düzeyleri girilerek, kişinin kan hacmi belirlenmelidir. İşlemden geçirilmesi gereken kan miktarı genellikle toplam kan hacminin iki kati kadardır. Genel olarak aferez süresi, 40-80 ml/dk kan akımı hızı ile 10-12 lt kanın işlemden geçmesini sağlayacak şekilde yaklaşık 2-4 saat sürmektedir (90).

Aferez işleminin yan etkileri incelendiğinde iğne giriş yerindeki lokal komplikasyonlardan hayatı tehdit edebilecek komplikasyonlara varan bir spektrum mevcuttur. Vasküler erişim noktaları ile ilgili komplikasyonlar (iğne ve kateter giriş yerleri) kızarıklık, şişlik ve kanamayı içermektedir. Ek olarak işlem esnasında kateter tıkanması gibi komplikasyonlar da gelişebilmektedir. Bir diğer komplikasyonsa vasküler erişim noktalarındaki enfeksiyöz komplikasyonlardır. Aferez işlemi sırasında sitrat kullanılması kandaki iyonize kalsiyum miktarının azalmasına yol açar. Gelişen hipoklasemi nedeni ile

bulantı-kusma, kas krampları, hipotansiyon da gelişebilir. Bu tarz durumlarda, intravenöz ve/veya oral kalsiyum desteği yapılması önerilmektedir. Donörün total kan hacmine bağlı olarak, ekstrakorporeal dolaşımdaki kan miktarının yüksek olması da hipotansiyon riskini artırır. Ayrıca, toplanan aferez ürününün hacmine, içeriğine ve kullanılan aferez cihazının ekstrakorporeal hacmine bağlı olarak, geçici bir süre için, Hct ve trombosit sayısı da azalabilir. Yaklaşık 1500 işlemde 1 sıklığında olmak üzere mekanik hemoliz görülebilir. (91)

Donör aferezi işlemlerinde komplikasyonla karşılaşma sıklığı %2-3'tür. Fakat görülen bu yan etkilerin ancak %0.1-1'i işlemin sonlandırılmasına sebep olabilmektedir. Bu olası komplikasyonlara rağmen uygun önlemlerle oldukça güvenli olarak işlem gerçekleştirilebilmektedir.

1.6.1. Toplama Zamanı

Toplama işlemlerinde temel amaç, az sayıda aferez işlemi ile yeterli miktarda CD34+ hücre toplanmasını sağlamaktır. Bundan dolayı, uygun toplama zamanına karar vermek çok önemlidir. CD34+ hücrelerin periferik kana en fazla geçtiği günü yakalamak ve o gün afereze başlamak gerekir. Bu amaçla, periferik kan CD34+ hücre düzeyi izlenmelidir. Yayınlanmış bir çok çalışmada aferez öncesi bakılan periferik kan CD34+ hücre sayıları ile toplanan üründeki CD34+ hücre sayıları arasında iyi bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (92).

Kişiler arasında ve uygulanan kemoterapi rejimine bağlı olarak değişkenlik gösterse de, mobilizasyon rejiminin başlanmasından yaklaşık 8-13. günler arasında lökosit sayısı 1000/mm³ üzerine çıktığında, periferik kan CD34+ hücre düzeyleri >20/μl olduğu zaman yeterli ürün elde edilebileceği bildirilmektedir (93). Ancak önemli sayıda hastanın 20/μl CD34+ hücre düzeyine ulaşamayacağı göz önünde bulundurulursa aferez işlemine periferik kan CD34+ hücre düzeyleri >10/μl olduğu zaman başlanması önerilmektedir (94).

G-CSF ile yapılan mobilizasyonlarda ise hematopoietik kök hücre sayısının 4. ve 5. günlerde Periferik kanda arttığı ve bu günlerde aferez işlemi yapılabileceği bildirilmiştir (77).

Pleriksafor ile yapılan çalışmalar 4 gün G-CSF uygulamasının ardından 4. Gün pleriksafor uygulamasını ve 5. Gün afereze başlanması şeklindedir (95, 96).

1.6.2. Toplanacak Ürün Miktarı

Aferez işlemine ne zaman son verileceğini belirlemek için toplanacak ürün miktarını belirlemek gereklidir. Yapılan çalışmalar ışığında kilo başına 2x10⁶ CD34+ hücre toplanması gerektiği son iki dekada genel kabul görmektedir. Bu sayı kilo başına 2x10⁶ CD34+ hücre

veya daha fazla hücre içeren ürün reinfüze edilen hastalardaki engrafmanın daha hızlı ve güvenilir olduğunu ortaya koyan çalışmalarla kabul görmüştür (94). Yaşamın devam edebilmesi için verilmesi gereken kilo başına en düşük CD34+ hücre sayısı ise 1×10^6 'dır.

İnfüze edilen CD34+ hücre sayısının artması daha hızlı engrafman olmasını ve destek ihtiyacının azalmasını sağlamaktadır. Bu nedenle optimal hücre sayısının $5 \times 10^6/\text{kg}$ CD34+ hücre olabileceği düşünülmektedir. Uluslararası Myelom Çalışma Grubu $4 \times 10^6/\text{kg}$ CD34+ hücre toplanmasının hedeflenmesini, eğer mümkünse tandem transplanta olarak tanıyacak şekilde $84 \times 10^6/\text{kg}$ CD34+ hücre toplanmasını önermektedir. Lenfomalar için önerilmiş bir uzlaşma metni olmamakla birlikte merkezler genel olarak en az 2×10^6 CD34+ hücre toplanması gerektiğini desteklemektedir (97).

Zorunlu durumlarda $1-2 \times 10^6/\text{kg}$ CD34+ hücre infüze edilen hastalar olmakla birlikte bu hastalarda gecikmiş trombosit engrafmanı beklenen bir durumdur (94).

Dondurma ve saklama sırasında anlamlı sayıda hücre kaybı olmasından dolayı minimum eşik değer olan $2 \times 10^6/\text{kg}$ CD34+ hücre sayısının üzerinde hücre toplanmalıdır (97). Son dönemlerde gündeme gelen bir başka nokta ise infüze edilen ürünün sayısal değerine ek olarak, ürünün içerdiği CD34+/CD38- primitif kök hücre miktarıdır. Bu primitif kök hücrelerin uzun dönem engrafman açısından özellikle önemli olduğu düşünülmektedir (97).

1.7. Dondurma ve Saklama

Aferez işleminden sonra toplanan ürün reinfüzyona kadar kriyoprezervasyon amacıyla %6 hidroksietil starch ve %5 DMSO ilavesi ile -80^0 C'de dondurularak saklanır. Toplanan üründen CD34+ hücre kaybının en az olması için dondurma işleminin dikkatli yapılması gerekmektedir.

1.8. Eritme ve Reinfüzyon

İnfüzyon günü geldiğinde dondurulmuş ürün $37-40^0$ C'de su banyosunda eritilerek bir torba 15 dakika kadar sürecek şekilde filtre edilmeksizin santral venöz kateterden verilir. Verilecek ürün miktarı fazlaysa ve veilecek ürünün volüm yükünden çekinildiğinde ard arda 2 günde de reinfüzyon yapılabilir.

1.9. Engrafman

Hazırlık rejimini takip eden aplazi sonrası hücre serilerinin tekrar ortaya çıkarak kan tablosunun düzelmesi, verilen hematopoietik kök hücrelerin konakçıya yerleşmesi olarak

tanımlanır. Klinik çalışmalarda standarsizasyon amacıyla engrafman kriterleri konusunda genel bir görüş birliği vardır.

Mutlak nötrofil sayısının ardışık 3 gün boyunca mm^3 'te 500'ün üzerinde olması veya mm^3 'te 1000 olduğu ilk gün , trombosit sayısının 3 gün boyunca desteksiz 20bin'in üzerinde olması veya 50bin olduğu ilk gün seriye özgü engrafman kriteri olarak kullanılmaktadır.

1.10. Mobilizasyon Başarısızlığı

Bir mobilizasyon girişiminde 1-4 aferez seansında minimum eşik olan $2 \times 10^6/\text{kg}$ CD34+ hücre toplanmasına mobilizasyon başarısızlığı olarak tanımlanmaktadır. 1 mobilizasyon girişiminde yeterli hücre toplanamayan veya periferik kanda CD34+ hücre düzeyi eşik değer olan $20/\mu\text{l}$ 'nin üzerine çıkmayan hastalar da mobilizasyonu zor hasta olarak tanımlanmaktadır (97). Tanı ve daha önceki tedavilere bağlı olarak %5-40 hasta mobilizasyonu zor hastadır. Multipl myelomda mobilizasyon başarısızlığı literatürde %5-10 olarak bildirilmektedir. Non-Hodgkin ve Hodgkin lenfomalarda mobilizasyon başarısızlığı çalışmalarda %10-30 olarak bildirilmektedir

Mobilizasyon başarısızlığı üzerine etkili faktörleri mobilizasyon öncesi ve mobilizasyon sonrası faktörler olarak incelemek mümkündür. Bu faktörler Tablo-4ve Tablo-5'te gösterilmiştir.

1.10.1 Mobilizasyon başarısızlığı üzerine etkili mobilizasyon öncesi faktörler

Mobilizasyon başarısızlığı üzerine etkili mobilizasyon öncesi faktörler Tablo-4'te gösterilmiştir.

| |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Herhangi bir rejimle geçmiş mobilizasyon başarısızlığı• İleri hasta yaşı• Fazla sayıda/sürede kemoterapi almış olmak• Kök hücre toksik ilaçlarla kemoterapi öyküsü (melfelan, karmustin, fludarabin, kladribin, lenalidomid, platin bileşikleri)• Kemik iliği alanlarına geniş radyoterapi• Mobilizasyon öncesi düşük trombosit sayıları• Mobilizasyon öncesi dönemde interferon kullanımı• Mobilizasyon öncesi düşük kemik iliği sellülaritesi• Hastalık (lenfomalı hastalarda myeloma oranla 3 kat fazla)• Tek başına G-CSF ile mobilizasyon |
|---|

Tablo-4 Mobilizasyon başarısızlığı üzerine etkili mobilizasyon öncesi faktörler

Yüksek yaşın lenfoma ve myelomalı hastalarda mobilizasyon başarısızlığı için risk faktörü olduğu düşünülse de tüm çalışmalar bu bulguyu desteklememektedir. Tek başına G-CSF kullanımında daha belirgin risk oluşturduğu kabul edilmektedir (98, 99).

Hem kemoterapi süresi hem de geçmiş kemoterapi rejimi kök hücre mobilizasyon başarısızlığı açısından en önemli risk faktörlerinden biridir. (46, 100) Melfelan uzun süredir kök hücre toksik olduğu bilinen bir ajandır, aynı durum dakarbazin ve karmustin için de geçerlidir. Fludarabin pek çok çalışmada mobilizasyon başarısızlığı ile ilişkili bulunmuştur (101, 102). KLL hastalarında kladribin de mobilizasyon başarısızlığı ile ilişkilendirilmiştir (103). Lenalidomid kemik iliği toksik bir ajan olup uzun süreli kullanımında önemli sayıda multipl myelom hastasında tek başına G-CSF kullanıldığında mobilizasyon başarısızlığına neden olmuştur (104, 105). Bu problemin çözümü için lenalidomid kullanan hastalarda erken dönemde kemoterapi ve G-CSF ile mobilizasyon önerilmektedir (106).

Erken dönem çalışmalarda eski kemoterapi sikluslarının skorlanmasının (ilaç veya siklus sayıları gibi) mobilizasyon başarısızlığını öngördürmede faydalı olabileceği bildirilmiştir. Ancak yakın dönemde NHL hastaları üzerine yapılan bir analizde skorlamının faydasının sınırlı olduğu raporlanmıştır (107). Bu duruma günümüzde önceki dönemlere göre daha az kök hücre toksik ilaçların kombinasyonlarda kullanılmasının yol açmış olabileceği öne sürülmektedir (97). Geçmiş kemoterapi öyküsü mobilizasyon başarısızlığını öngördürmede daha az yararlı bir parametredir.

Hastalık tanıları ile mobilizasyon başarısızlığı arasında ilişki vardır. Genel olarak lenfomalı hastalarda multipl myelomla hastalara oranla daha fazla mobilizasyon başarısızlığı görülür. KLL hastalarda da mobilizasyon başarısızlığı riski fazladır. (97).

Mobilizasyon amacıyla tek başına G-CSF kullanımı ile yeterli hücre toplanması mümkün gözükse de yapılan çalışmalarda tek başına G-CSF ile G-CSF ve kemoterapi karşılaştırıldığında tek başına G-CSF kullanılan hastalarda toplanan ürün miktarının suboptimal olduğu ve kemoterapi kolundan daha düşük olduğu görülmektedir. Multipl myeloma ve Hodgkin, non-Hodgkin lenfoma tanılı hastaları kapsayan bu çalışmalarda mobilizasyon başarısızlığı oldukça değişkendir ve %0 ile %23 arasında değişmektedir (46). Sonuç olarak tanımlanan bu risk faktörleri bazı ipuçları vermekle birlikte hangi hastanın mobilizasyonu zor hasta olacağı hakkında tanımlayıcı olmaktan uzaktır.

1.10.2 Mobilizasyon başarısızlığı üzerine etkili mobilizasyon sonrası faktörler

Tarihsel olarak mobilizasyon sonrası risk faktörleri üzerinde yapılabilecek değişiklik olanağı bulunmaması nedeni ile az ilgi çekmiştir. Ancak pleriksafurun kullanıma girmesiyle mobilizasyon sonrası risk faktörlerine yönelik ilgi artmıştır (97). Mobilizasyon başarısızlığı üzerine etkili mobilizasyon sonrası faktörler Tablo-5'te gösterilmiştir.

| |
|---|
| <u>G-CSF Mobilizasyonu</u> 4. gün ve sonrasında düşük kan CD34+ kök hücre düzeyi İlk aferezde düşük miktarda ürün toplanması |
| <u>Kemoterapi+G-CSF mobilizasyonu</u> Düşük lökosit ve trombosit nadiri Nötropenik Ateş Trombosit transfüzyon ihtiyacı Düşük pik kan CD34+ hücre düzeyi İlk aferezde düşük ürün toplanması |

Tablo-5 Mobilizasyon başarısızlığı üzerine etkili mobilizasyon sonrası faktörler

Tek başına G-CSF kullanımı ve optimal mobilizasyon zamanındaki düşük pik kan CD34+ hücre düzeyi yeterli ürün toplanamaması riski açısından önemli bir göstergedir. 4. günde 10/ μ l, 5. günde 20/ μ l'nin altındaki CD34+ hücre düzeyleri mobilizasyonu zor olan hasta için bir gösterge olabilir (97).

Kemoterapi ve G-CSF' nin kombine kullanımlarında anemi kadar yavaş lökosit ve trombosit recoverisi kötü kemik iliği rezervinin göstergesidir. Burada kullanılan kemoterapötiklerin türü ve dozu da göz önünde bulundurulmalıdır. Kısa bir süre için ciddi trombositopeni yapan bir ajan kullanıldığında trombositopeni mobilizasyon başarısızlığı için risk faktörü olarak değerlendirilmemelidir (97).

NHL tanılı hastalarda yapılan bir çalışmada nötropenik ateş için antibiyoterapi ve kan ürünü destek tedavi ihtiyacının mobilizasyon başarısızlığı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (108).

Kemik iliği recoverisi gerçekleşirken yavaş artan kan CD34+ hücre düzeyleri de (özellikle lökosit sayısı mm^3 ' te 5000'in üzerine çıktığı halde kan CD34+ hücre düzeyi $10/\mu\text{l}$ 'nin altında kalmaya devam ediyorsa) yeterli ürün toplamak için artmış aferez ihtiyacının ve mobilizasyonu zor olan hastanın göstergesi olabilir (97).

1.10.3 Mobilizasyon başarısızlığı sonrası seçenekler

Remobilizasyon ilk denemesinde başarısız olan veya yeterli ürün toplanamayan hastalar için geçerli bir seçenektir. Bir mobilizasyon başarısızlığından sonra özellikle kemomobilizasyon kullanıldıysa, diğer mobilizasyon girişimi öncesi en az 3 haftalık bir ara verilmesi uygundur.(38) Alternatif bir yaklaşım olarak aferez işleminin durdurulması ve hastanın yüksek doz G-CSF ile tekrar mobilize edilmesidir. (109) Bu yaklaşımda G-CSF pleriksaforla desteklenebilir.

Üzerinde henüz bir fikir birliği oluşmamakla birlikte ikinci bir deneme için olasılıklar:

- 1- Yüksek doz G-CSF
- 2- Kemoterapi ve G-CSF kombinasyonu
- 3- Kemoterapi ile birlikte veya kemoterapi olmaksızın SCF ile G-CSF kombinasyonu
- 4- Kemoterapi ile birlikte veya kemoterapi olmaksızın G-CSF ile preliksafor kombinasyonu
- 5- Kemik iliği toplanması

G-CSF ile mobilizasyon denemesi başarısız olmuş hastalarda ikinci mobilizasyon girişiminin G-CSF ile yapılması çok başarılı sonuçlar vermemektedir. Bir tek merkez çalışmasında G-CSF ile remobilizasyonun başarı oranı %23 olarak bildirilmiştir (110).

İlk mobilizasyon denemesi tek başına G-CSF olan hastalar için ikinci denemenin kemoterapi G-CSF kombinasyonu ile yapılması önerilmektedir (111). Ancak kemoterapi ile mobilizasyonda da %70'lere varan mobilizasyon başarısızlığı bildirilmiştir (110).

Mevcut bulgular ışığında mobilizasyonu zor olan hastada kemoterapi ile birlikte veya kemoterapi olmaksızın G-CSF ile preliksafor kombinasyonu diğer kurtarma mobilizasyon rejimlerine göre daha başarılı olabilecek gibi görünmektedir (97). Yapılan çalışmalarda daha önce mobilizasyon denenmiş ve başarılı olamamış NHL, HL ve MM tanılı hastalarda başarı oranı NHL'de %60.3, MM'de %71.6 ve HL'de %76.5 olarak bildirilmiştir (79). Bazı yayınlarda acil kurtarma rejimi olarak CD34+ hücre düzeyleri beklenen zamanda hedef kan

CD34+ hücre düzeyine ulaşamayan veya ilk aferezde toplanan ürün miktarı düşük olan hastalarda pleriksafurun kullanılabilceği bildirilmiştir (38).

2.AMAÇ

Kemik iliği ya da hematopoietik kök hücre nakli (HKHN), kemik iliğinin benign veya malign hastalıklarının, kişinin kendisinden ya da sağlıklı doku grubu uyumlu kişilerden alınan, kemik iliği veya kök hücreden zengin periferik lökositlerin, tedavi edici veya hazırlayıcı rejimi takiben hastaya verilmesidir. Kişinin kendisinden alınan kemik iliği veya periferik kök hücrenin tedavi rejimi sonrasında kendisine verilmesine otolog nakil adı verilir. Otolog nakil multipl myeloma ve relaps ya da refrakter lenfomalarda sağkalım avantajı sağlayan önemli bir tedavidir. Hematopoietik kök hücre naklinin (HKHN) temeli yüksek doz kemoterapi ve ya radyoterapi ile malign hücrelerin yok edilmesi ve bunu takiben otolog ya da allojenik hücrelerin verilmesi yolu ile kemik iliğinin restorasyonudur. Yüksek doz kemoterapi sonrası verilecek hematopoietik kök hücre kaynağı olarak kemik iliği yada periferik kan kullanılmaktadır. Pek çok avantaj nedeni ile son 20 yılda periferik kan, kaynak olarak kemik iliğinin yerini almıştır. Periferik kanda normal koşullarda çok az miktarda CD34+ hematopoietik kök hücre bulunmaktadır. Bazı uygulamalarla periferik kandaki CD34+ kök hücre düzeyleri arttırılabilir. Bu işlemlere kök hücre mobilizasyonu adı verilir. Hematopoezin sağlıklı devam edebilmesi için yüksek doz kemoterapi sonrası hastaya verilmesi gereken kök hücre miktarı kilo başına 2×10^6 CD34+ hücredir. Mobilizasyon sonrası toplanan ürünün bu sayıya ulaşamaması mobilizasyon başarısızlığı olarak tanımlanmakta, yeterli hücre toplanamayan ve ya periferik kan CD34+ hücre düzeyleri eşik değer olan $20/\mu\text{l}$ 'nin üzerine çıkmayan hastalar da mobilizasyonu zor hasta olarak tanımlanmaktadır. Bu hastalarda iki ve daha çok sayıda mobilizasyon girişimi gerekli olmakta bu da hastanın tedavisinde gecikmeye ve ek kaynak kullanımına neden olmaktadır. Mobilizasyon başarısızlığını ön görmek yeni, daha başarılı yöntemleri bu hastalarda erken kullanmak zaman kaybı ve ek kaynak kullanımının önüne geçmeyi sağlayacaktır.

Bu çalışmada 01.01.2001 ve 31.12.2011 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Erişkin Hematoloji Bölümü'nde takip ve tedavisi yapılan periferik kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi açısından değerlendirilen ve mobilizasyon uygulanan hastalarda mobilizasyon başarısızlığı üzerine etkili demografik, klinik, patolojik, prognostik faktörleri inceleyerek alt gruplar arasında karşılaştırmalı incelemeler yapmayı amaçladık.

Merkezimizde otolog nakil planlanarak mobilizasyon uygulanmış hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik verilerini, kullanılan mobilizasyon rejimini, hastalıklarını, daha önce aldıkları kemoterapi sayılarını, kullanılan büyüme faktörünü, tanıdan ve aldıkları son

tedaviden mobilizasyona kadar geçen süreyi, mobilizasyon sırasındaki hastalık durumlarını, aferez işleminin birinci günü ve ulaşılan maksimum kan CD34+ pozitif hücre düzeylerini, aferezin birinci günü ve toplam ürün miktarlarını, mobilizasyon başıarı durumlarını kaydederek merkezimizin bu alandaki sonuçlarını ortaya koymayı amaçladık.

Özellikle mobilizasyon başıarisızlığı saptanan hastaların demografik-klinik verilerini değerlendirerek mobilizasyon başıarisızlığını ngrdrecek faktörleri tespit etmeyi amaçladık. Ek olarak otolog nakil plan olarak mobilizasyon yapılan hasta grubu içerisinde reinfüzyon yapılan hastaların bir ve birden çok günde reinfüzyon yapılan alt gruplarını nötrofil ve trombosit engrafman süreleri açısından değerlendirmeyi amaçladık.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta seçimi: 1 Ocak 2001 ile 31 Aralık 2011 tarihleri arasında DEÜTF Hematoloji BD’da Hodgkin-NonHodgkin lenfoma ve multipl myeloma tanıları ile takip edilen ve otolog nakil planıyla mobilizasyon uygulanan 181 hastadan verilerine ulaşılabilen 164 hasta çalışmaya dahil edildi. Verilerine ulaşulamayan 17 hasta çalışma dışı bırakıldı. Bu 164 hastaya yapılan 188 mobilizasyon girişimi retrospektif olarak değerlendirildi. Araştırma protokolü için Dokuz Eylül Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan gereken izin alındı.

Değerlendirilen parametreler: Çalışmaya alınan hastaların yaş, cinsiyet, tanı ve evreleri kaydedildi. Daha önce aldıkları kemoterapi sayıları, kök hücre toksik ilaç maruziyet öyküsü, radyoterapi tipi ve öyküsü, tanıdan ve son kemoterapiden mobilizasyona kadar geçen süre (ay olarak), mobilizasyonda kullanılan mobilizasyon rejimi, mobilizasyon denemesinde kullanılan büyüme faktörü, mobilizasyon denemesinin kaçınıcı mobilizasyon denemesi olduğu, mobilizasyon denemesi sırasındaki hastalık durumları, mobilizasyon denemesinin başında görülen CRP ve LDH değerleri, mobilizasyon denemesi sırasında nötropenik ateş gelişip gelişmediği, eritrosit ve trombosit transfüzyon ihtiyacı olup olmadığı, mobilizasyon denemesinin başarılı olup olmadığı (1-4 aferez seansında 2×10^6 /kg CD34+ kök hücre toplanamaması veya aferez yapılmadıysa periferik kan CD34+ hücre düzeyinin $20/\mu\text{l}$ ’nin üzerine çıkmamış olması başarısızlık olarak kabul edildi) kaydedildi. Kemik iliği tutulumu, sellüleritesi, displazi ve fibrozis dereceleri kaydedildi. Aferezin birinci gününde bakılan beyaz küre, nötrofil, monosit, lenfosit sayıları, hemoglobin, hematokrit ve trombosit değerleri, ilk aferezin mobilizasyonun kaçınıcı gününde yapıldığı (kemomobilizasyonda kemoterapinin verildiği gün 0., büyüme faktörü ile mobilizasyonda ise büyüme faktörünün uygulandığı gün 1. gün olarak alındı) , aferez sayısı, ilk aferez günü bakılan kan CD34+ hücre düzeyleri, maksimum kan CD34+ hücre düzeyleri, toplanan ilk ve toplam ürün miktarları, reinfüzyon yapılıp yapılmadığı, reinfüzyonun kaç günde yapıldığı, trombosit ve nötrofil engrafman günleri (reinfüzyonun yapıldığı gün 0, trombosit sayısının desteksiz üç gün 20binin üzerinde olduğu gün trombosit engrafmanı, nötrofil sayısının mm^3 ’te 500’ün üzerine çıktığı gün nötrofil engrafmanı olarak alındı) kaydedildi.

Yöntem: Değerlendirmeye alınacak veriler DEÜTF hasta dosyalarından, hastane bilgisayar kayıt sisteminden ve Hematoloji BD kök hücre nakil kayıtlarından elde edildi. Dosya

bilgilerinin tamamına ulaşılamayan hastalar çalışmadan çıkarılarak verileri analize dahil edilmedi. Ancak dosya ve hastane kayıt sisteminden bazı verilerine ulaşılamayan fakat Hematoloji BD kök hücre nakil kayıtlarından çalışmanın temel amacı olan mobilizasyon başarısızlığını ve bir günde veya çoklu günlerde yapılan reinfüzyonun engrafman üzerine etkisini tespit etmekte kullanılan parametrelerine ulaşılan hastalar dışlanmadı. Bu çalışmaya dahil edilen Hodgkin ve non-Hodgkin lenfoma tanılı hastalar birlikte gruplandırılarak analize sokulmuştur.

İstatistiksel analiz: Tüm veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 15.0 istatistik programına kaydedildi ve analiz bu programla gerçekleştirildi. Parametrelerin tanımlayıcıları %ler, ortalamalar, ortanca, standart sapma, en düşük ve en yüksek değerler olarak verildi. Çözümleyici bulgular ise ölçüm değerleri için parametrik koşulları sağlandığında bağımsız gruplarda t testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerde ise parametrik koşulları sağlandığında çözümleyici yöntem olarak ki kare testi (4 gözlü ve çok gözlü düzenlerde) kullanıldı. Gözlerin birinde 5'in altında gözlenen değer geldiğinde Fisher'in kesin testi (Fisher's exact test) kullanılmıştır. Tüm istatistiksel analizlerde $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

1 Ocak 2001 ile 31 Aralık 2011 tarihleri arasında DEÜTF Hematoloji BD’da Hodgkin-NonHodgkin lenfoma ve multipl myeloma tanıları ile takip edilen ve otolog nakil planıyla mobilizasyon uygulanan 181 hastadan mobilizasyon başarısızlığı ve engrafman verilerine ulaşılabilen 164 hasta çalışmaya dahil edildi. Verilerine ulaşamayan 17 hasta çalışma dışı bırakıldı. Bu 164 hastaya uygulanan 188 mobilizasyon girişimi değerlendirildi. Bu değerlendirmelerde Hodgkin ve non-Hodgkin lenfomalar birlikte gruplandırılarak değerlendirmeye alındı. Hastaların demografik ve klinik özellikleri tablo 6’da gösterilmiştir.

| Hasta özellikleri | | Sayı (%) (n:164) |
|-------------------|------------------------------------|------------------|
| Cinsiyet | Erkek | 97 (59,1) |
| | Kadın | 67 (40,9) |
| Yaş (ortalama) | 48.6 ± 13.1 | |
| Tanı | Multipl Myelom | 86 (52,4) |
| | Hodgkin Lenfoma | 37 (22,6) |
| | Non-Hodgkin Lenfoma | 41 (25) |
| | Lenfoma grubu (HL ve NHL birlikte) | 78 (47,6) |

Tablo 6- Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Çalışmaya alınan hastaların cinsiyet dağılımlarına bakıldığında hastaların 97 tanesi (%59,1) erkek, 67 tanesi (%40,9) kadındı. Yaş ortalaması 48,6 ± 13,1 (en genç 19, en yaşlı 71) idi. Tanı dağılımlarına bakıldığında ise hastaların 86 tanesi (%52,4) multipl myelom, 78 tanesi (%47,6) lenfomaydı. Lenfoma grubu Hogkin Lenfoma tanılı 37 hasta (tüm hasta popülasyonunun %22,6’sı) ve Non-hodgkin Lenfoma tanılı 41 hastanın (tüm hasta popülasyonunun %25’i) birleştirilmesi ile oluşturuldu. Lenfoma grubunun evrelere göre dağılımı tablo-7’de gösterilmiştir.

| EVRE | | SAYI (%) (n=78) |
|--------|---|-----------------|
| EVRE 1 | A | 2 (%1,3) |
| | B | 3 (% 3,8) |
| EVRE 2 | A | 4 (%5,1) |
| | B | 7 (%9) |
| EVRE 3 | A | 11 (%14,1) |
| | B | 11 (%14,1) |
| EVRE 4 | A | 20 (25,6) |
| | B | 21 (26,9) |

TABLO 7- Lenfomalı hastalarda evre dağılımı

78 lenfoma hastasının 2 tanesi (%1,3) evre 1 A, 3 tanesi (%3,8) evre 1 B, 4 tanesi (%5,1) evre 2A, 7 tanesi (%9) evre 2B, 11 tanesi (%14,1) evre 3A, 11 tanesi (%14,1) evre 3B, 20 tanesi (%25,6) evre 4A ve 21 tanesi (26,9) evre 4B idi.

Multipl myelom tanılı hastaların Durie salmon evrelerine göre dağılımı tablo-8' de gösterilmiştir.

| EVRE | | SAYI (%) (n=86) |
|----------|---|-----------------|
| EVRE I | A | 4 (%4,7) |
| | B | 0 (%0) |
| EVRE II | A | 24 (%27,9) |
| | B | 4 (%4,7) |
| EVRE III | A | 42 (%48,8) |
| | B | 12 (%14) |

Tablo-8 Multipl Myelomlu hastalarda evrelerin dağılımı

MM'li 86 hastanın Durie salmon evreleme sistemine göre dağılımlarına bakıldığında 4 hasta (%4,7) evre IA, 24 hasta (%27,9) evre IIA, 4 hasta (%4,7) evre IIB, 42 hasta (%48,8) evre IIIA, 12 hasta (%14) evre IIIB idi.

Multipl myelomlu 86 hastadan uluslararası evrelendirme sistemi (ISS) evrelerine ulaşılan 55 hastanın evre dağılımları tablo-9'da gösterilmiştir. Kalan 31 hastanın verilerine, tanı tarihinin eski olması, tanının dış merkezlerde konmuş olması, hastane otomasyon sisteminden veya hasta dosyalarından evrelendirme için gereken verilerin tamamına ulaşılamamış olması nedenleri ile evrelendirme yapılamamıştır.

| EVRE-ISS | SAYI (%) (n=55) |
|-----------------|------------------------|
| Evre I | 27 (%49,1) |
| Evre II | 15 (%27,3) |
| Evre III | 13 (%23,6) |

Tablo-9 ISS'ye göre multipl myelom evreleri

ISS'ye göre evrelere bakıldığında verilerine ulaşılan 55 hastadan 27 tanesi (%49,1) evre I, 15 tanesi (%27,3) evre II ve 13 tanesi (%23,6) evre III idi.

Patoloji raporlarına ulaşılabilen 143 hastanın kemik iliği sellülaritesi tablo-10'da gösterilmiştir. 21 hastanın tanısının dış merkezde konmuş olması, hastane otomasyon sistemi ve dosyalarında patoloji raporunun bulunamaması yada patolojik tanı için yetersiz materyal gönderilmiş olması gibi nedenlerle verilerine ulaşılamamıştır. Değerlendirme 143 hasta üzerinden yapılmıştır.

| SELLÜLARİTE | SAYI (%) (n=143) |
|--------------------|-------------------------|
| Hiposellüler | 3 (%2,1) |
| Normosellüler | 122 (%85,3) |
| Hipersellüler | 18 (%12,6) |

Tablo-10 Kemik iliği sellülaritesi

143 hastanın kemik iliği biyopsi örneklerinin sellülarite yönünden patolojik incelemesine bakıldığında 3 hastada (%2,1) hiposellüler, 122 hastada (%85,3) normosellüler ve 18 (%12,6) hastada hipersellüler olarak saptandı.

Patoloji raporlarına ulaşılabilen 143 hastada kemik iliği displazisi raporlanan hasta yoktu. Verilerine ulaşılabilen bu 143 hastanın kemik iliği fibrozisi yönünden durumları tablo-11’de gösterilmiştir.

| FİBROZİS DERECE | SAYI (%) (n=143) |
|------------------------|-------------------------|
| Yok | 129(%90,2) |
| Derece 1 | 8 (%5,6) |
| Derece 2 | 5 (%3,5) |
| Derece 3 | 1(%0,7) |
| Derece 4 | 0 (%0) |

Tablo-11 Kemik iliği fibrozisinin dağılımı

Hastalardan 8 tanesinde (%5,6) derece 1, 5 tanesinde (%3,5) derece 2, 1 tanesinde (%0,7) derece 3 fibrozis varken 129 hastada fibrozis yoktu.

Hastaların radyoterapi öykülerine bakıldığında 164 hastanın 114 tanesi (%69,5) aferezden önce radyoterapi almamıştı. 13 hasta (%7,9) mantle, 7 hasta (%4,3) tutulu alan radyoterapisi almıştı. 6 hasta (%3,7) ekstremitelere, 7 (%4,3) hasta lomber vertebralara, 13 hasta (%7,9) torakal vertebralara ve 4 hasta ise pelvise yönelik radyoterapi almıştı.

Hastaların mobilizasyon öncesi kök hücre toksik ilaç maruziyetlerine bakıldığında 155 hastanın (%94,5) toksik ilaç maruziyeti yoktu. 7 hastanın (%4,3) melfelan kullanım öyküsü, 2 hastanın (%1,2) lenalidomid kullanım öyküsü mevcuttu.

164 hastanın mobilizasyon başarısızlığına bakıldığında 24 (%14,6) hastada mobilizasyon başarısızlığı saptandı. Bu 24 hastanın 8 tanesi multipl myelom, 16 tanesi lenfoma hastası idi. Multipl myelomlu hastalar kendi içerisinde değerlendirildiğinde mobilizasyon başarısızlığı olan hasta oranı %9,3, lenfomalar kendi içerisinde değerlendirildiğinde mobilizasyon başarısızlığı olan hasta oranı %20,5 olarak saptandı. Mobilizasyon başarısızlığı olan 24 hastadan 4 tanesine ikinci mobilizasyon denemesi yapılmadığı saptandı. Bu 4 hastadan 2 tanesine zorunlu koşullar nedeni ile toplanan suboptimal ürünlerin reinfüze edildiği, diğer 2 hastaya ise hastalık progresyonu veya tedavi reddi nedeni ile mobilizasyon denenmediği saptandı. 4 hastaya 3 kez, 16 hastaya ise 2 kez mobilizasyon uygulandığı saptandı. Myelom hastalarının hiçbirinde 3. mobilizasyon denemesi ihtiyacı olmamıştır.

Bu 164 hastanın 188 mobilizasyon denemesi incelendiğinde bu denemelerin 91 tanesinin (%48,4) multipl myelomlu, 97 tanesinin (%51,6) ise lenfomalı hastalara ait olduğu saptandı. 188 mobilizasyon girişiminden 40 tanesinin (%21,3) başarısız olduğu bulundu. Lenfoma ve multipl myelom tanılı hastalar kendi aralarında değerlendirildiğinde multipl myelomlularda 91 denemeden 9 tanesinin (%9,9) başarısız olduğu, lenfoma tanılılarda 97 denemeden 31 tanesinin (%32) başarısız olduğu görüldü.

164 hastanın 188 mobilizasyon denemeleri değerlendirildiğinde verilerine ulaşılabilen 187 mobilizasyon denemesinde hastaların mobilizasyondan önce aldıkları ortalama kemoterapi siklusu sayısı $6,89 \pm 3,37$ olarak bulundu.

188 mobilizasyon denemesinde mobilizasyondan önceki CRP değerleri ortalama $17,29 \pm 25,62$ olarak, mobilizasyondan önceki LDH değerleri ise ortalama $321,70 \pm 154$ olarak

bulundu. 188 mobilizasyon denemesinden verilerine ulaşılabilen 184 mobilizasyon denemesinde kullanılan mobilizasyon rejiminin dağılımı tablo-12’de gösterilmiştir.

| MOBİLİZASYON REJİMİ | SAYI (%) (n=184) |
|----------------------------|-------------------------|
| G-CSF | 14 (%7,6) |
| CY+G-CSF | 126 (68,5) |
| CY+ DEXA+ G-CSF | 5 (%2,7) |
| ESHAP | 26 (%14,1) |
| DHAP | 1 (%0,5) |
| H-CVAD | 4 (%2,2) |
| PLERİKSAFOR+ G-CSF | 8 (%4,3) |

Tablo-12 Mobilizasyon denemelerinde kullanılan rejimler

184 mobilizasyon denemesinde kullanılan mobilizasyon rejimine ait bilgilere ulaşıldı. 14 denemenin (%7,6) yalnız G-CSF ile, 8 denemenin pleriksafor+G-CSF ile yapıldığı saptanırken diğer denemelerin kemoterapi+büyüme faktörü ile yapıldığı belirlendi. Kemoterapi ve büyüme faktörü kombinasyonu ile yapılan denemelerde en fazla siklofosfamid+G-CSF (126 deneme, tüm denemelerin %68,5’i) kullanıldığı görüldü. Diğer kemoterapi temelli rejimlere bakıldığında 5 denemede (%2,7) siklofosfamid+G-CSF+deksametazon, 26 denemede (%14,1) ESHAP, 1 denemede (%0,5) DHAP, 4 denemede (%2,2) H-CVAD kullanıldığı saptandı.

188 mobilizasyon denemesinde mobilizasyon sırasındaki hastalık durumu verilerine ulaşılabilen 187 denemenin verileri tablo-13’de gösterilmiştir.

| Hastalık durumu | SAYI (%) (n=187) |
|------------------------|------------------|
| Tam remisyon | 8 (%4,3) |
| Parsiyel yanıt | 53 (%28,3) |
| Çok İyi parsiyel yanıt | 8 (%4,3) |
| Stabil hastalık | 57 (%30,5) |
| Progresyon | 61 (%32,4) |

Tablo-13 mobilizasyon sırasındaki hastalık durumunun dağılımı

187 deneme incelendiğinde denemelerden 8 tanesinin (%4,3) hasta tam remisyondayken, 8 tanesinin (%4,3) hastada çok iyi parsiyel yanıt elde edilmişken, 53 tanesinin (%28,3) hastada parsiyel yanıt elde edilmişken uygulandığı saptandı. Mobilizasyon denemelerinden 57 tanesinin (%30,5) hastalık stabilken, 61 tanesinin (%32,4) ise hastalık progresyon göstermekteyken uygulandığı görüldü.

Mobilizasyon sırasında kullanılan büyüme faktörü incelendiğinde verilerine ulaşılabilen 186 denemenin 136 tanesinde (%73,1) filgrastim, 50 tanesinde (%26,9) ise lenograstim kullanıldığı saptandı. 2 denemede hangi büyüme faktörü kullanıldığına dair veriye ulaşılamadı.

Tanı anından mobilizasyona kadar geçen süreye bakıldığında ortalama $19,80 \pm 24,05$ ay olarak, son kemoterapiden mobilizasyona kadar geçen süre de $1,95 \pm 3,21$ ay olarak bulundu. Bu değerler verilerine ulaşılabilen 185 mobilizasyon denemesi üzerinden hesaplandı.

188 denemeden verilerine ulaşılabilen 188 deneme mobilizasyon sırasında nötropenik ateş gelişimine göre değerlendirildiğinde 60 denemede (%39,1) nötropenik ateş geliştiği saptandı. Kullanılan mobilizasyon rejimi nötropenik ateş ilişkisine bakıldığında değerlendirilebilen 184 denemeden siklofosfamid+ G-CSF kullanılan 126 denemenin 33 tanesinde (%26,2), siklofosfamid+deksametazon+G-CSF kullanılan 5 denemenin 1 tanesinde (%20), ESHAP rejimi kullanılan 26 denemenin 20 tanesinde (%76,9) , DHAP rejimi kullanılan 1 denemede (%100) ve H-CVAD kullanılan 4 denemenin tamamında (%100) nötropenik ateş geliştiği saptandı.

188 deneme eritrosit transfüzyonu açısından incelendiğinde 188 denemenin 57'sinde (%16,5) eritrosit transfüzyonu yapıldığı görüldü. Trombosit transfüzyonu açısından yapılan değerlendirmede ise 188 denemenin 23 tanesinde (%12,2) trombosit transfüzyonu yapıldığı saptandı. Mobilizasyon rejimi ile transfüzyon değerlendirildiğinde verilerine ulaşılabilen 184 denemeden siklofosfamid+ G-CSF kullanılan 126 denemenin 4 tanesinde trombosit, 10 tanesinde ise eritrosit transfüzyonu yapıldığı saptandı. Siklofosfamid+deksametazon+G-CSF kullanılan 5 denemenin 1 tanesinde eritrosit transfüzyonu ihtiyacı olduğu hiçbir denemede trombosit transfüzyonu yapılmadığı görüldü. ESHAP rejimi kullanılan 26 denemenin 15 tanesinde trombosit, 16 tanesinde ise eritrosit süspansiyonu transfüze edildiği saptandı. DHAP rejimi kullanılan 1 denemede ise hem eritrosit hem de trombosit transfüzyonu ihtiyacı doğduğu, H-CVAD kullanılan 4 denemenin 3 tanesinde de hem trombosit hem de trombosit transfüzyonu yapıldığı diğer hastanın ise transfüzyon ihtiyacının olmadığı saptandı.

Aferezin 1. günü bakılan beyaz küre değerlerinin ortalaması verilerine ulaşılabilen 182 denemede $14193,41 \pm 14678,90 / \text{mm}^3$ olarak saptandı. Verilerine ulaşılabilen 180 denemede aferezin birinci günü nötrofil sayısı ortalama $11940 \pm 13381,33 / \text{mm}^3$ olarak hesaplandı. Yine verilerine ulaşılan 180 denemenin aferezin 1. günü monosit sayısı ortalama $1132,22 \pm 1202,26 / \text{mm}^3$ olarak, lenfosit sayısı ise ortalama $964,44 \pm 916,06$ olarak bulundu.

Verilerine ulaşılabilen 182 denemede aferezin 1. gününde hemoglobin değeri ortalama $9,86 \pm 1,91 \text{ g/dl}$, hematokrit değeri ortalama $28,65 \pm 5,77$, trombosit değeri $124570 \pm 88280 / \text{mm}^3$ olarak hesaplandı.

Aferezin birinci günü veya afereze başlanmasının planlandığı gün bakılan kan CD34+ hücre düzeyi verilerine ulaşılabilen 152 denemede kan CD34+ hücre düzeyi ortalama olarak $80,70 \pm 117,05 / \mu\text{l}$ olarak bulundu. Yapılan aferez işlemleri süresince ulaşılan en yüksek kan CD34+ hücre düzeyi verilerine ulaşılabilen 136 denemede ise maksimum CD34+ hücre düzeyi ortalama $81,92 \pm 115,25 / \mu\text{l}$ olarak hesaplandı.

Bir mobilizasyon denemesinde yapılan aferez seansı verilerine ulaşılabilen 187 denemede ortalama $1,74 \pm 0,97$ olarak hesaplandı. Aferez işleminin birinci gününde toplanan CD34+ kök hücre miktarı verilerine ulaşılabilen 183 denemede $4,71 \pm 5,84 \times 10^6$ CD34+ hücre/kg olarak hesaplandı. Verilerine ulaşılabilen 183 denemede toplanan toplam ürün miktarı ise ortalama $6,44 \pm 7,03 \times 10^6$ CD34+ hücre/kg olarak hesaplandı.

164 kişilik genel hasta popülasyonunun 188 mobilizasyon denemesinde yaş ile mobilizasyon başarısızlığı arasındaki ilişki incelendiğinde yaş ortalamasının mobilizasyon

başarısızlığı olanlarda $43,38 \pm 14,201$, olmayan grupta ise $49,05 \pm 13,379$ olduğu ve azalan yaş ile mobilizasyon başarısızlığının anlamlı ($p: 0.02$) olarak arttığı bulundu. Ancak multipl myelom ve lenfoma tanılı hastalar kendi içlerinde değerlendirildiğinde yaş ve mobilizasyon başarısızlığı arasında anlamlı ilişki kurulamadı. (MM $p: 0,49$, Lenfoma $p:0,59$)

188 mobilizasyon denemesinde cinsiyet ile mobilizasyon başarısızlığı ilişkisi değerlendirildiğinde erkek hastaların mobilizasyon denemelerinde 22 denemenin (toplam 111 denemede %19,8), kadın hastaların mobilizasyon denemelerinde 18 denemenin (toplam 77 denemede %23,4) başarısız olduğu görüldü ve aralarında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. ($p: 0,59$)

188 mobilizasyon denemesinde tanı ve mobilizasyon başarısızlığı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde multipl myelomlu hastalarda yapılan 91 denemenin 9 tanesinde (%9.9) mobilizasyon başarısızlığı gözlenirken, lenfomalı hastalarda 97 denemenin 31 tanesinde (%32) mobilizasyon başarısızlığı gözlenmiştir ve lenfomalı hastalarda yapılan denemelerde mobilizasyon başarısızlığı istatistiksel açıdan oldukça anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. ($p: <0,0001$)

188 mobilizasyon denemesinde evre ve mobilizasyon başarısızlığı arasındaki ilişki multipl myelom ve lenfoma grubundaki hastalarda ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Multipl myelom için 91 mobilizasyon denemesi incelendiğinde Durie salmon evrelendirme sistemine göre evre ile mobilizasyon başarısızlığı arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. ($p: 0,586$) Multipl myelom hastalarında uluslararası evrelendirme sistemine göre evrelendirilebilen hastalarda yapılan 58 mobilizasyon denemesinde ISS evresi ile mobilizasyon başarısızlığı arasında anlamlı fark saptanmadı. ($p: 0,576$) Lenfoma tanılı hastalar kendi aralarında değerlendirildiğinde, yapılan 97 mobilizasyon denemesinde evre ile mobilizasyon başarısızlığı arasında istatistiksel anlamlı ilişki kurulamadı. ($p:0,125$)

Mobilizasyon öncesi kemoterapi siklusu sayıları ve mobilizasyon başarısızlığı arasındaki ilişki verilerine ulaşılabilen 187 denemede değerlendirildi. Mobilizasyon başarısızlığı olan grupta ortalama kemoterapi siklusu sayısı $8,58 \pm 3,66$, olmayan grupta ise $6,44 \pm 3,15$ olarak bulundu. Kemoterapi siklusu sayısındaki artışla mobilizasyon başarısızlığı arasında istatistiksel açıdan oldukça anlamlı ilişki saptandı. ($p: <0,0001$)

Mobilizasyon öncesi radyoterapi öyküsü ile mobilizasyon başarısızlığı arasındaki ilişki verilerine ulaşılabilen 188 denemede değerlendirildi. RT almayan gruptaki 128 denemede 26 deneme (%20,3) başarısız saptandı. RT alan gruptaki 60 denemede 14 deneme (%23,3)

başarısız olarak saptandı. RT özelliklerine bakıldığında 18 denemede mantle radyoterapi öyküsü saptanırken bu 18 denemede 8 mobilizasyon başarısızlığı vardı, 10 denemede tutulu alan radyoterapi öyküsü varken bu 10 denemede 4 mobilizasyon başarısızlığı vardı . Torakal vertebralara yönelik radyoterapi 14 denemede saptanırken 1 denemede mobilizasyon başarısızlığı vardı. Lomber vertebralara yönelik RT öyküsü 8 denemede saptanırken, 1 denemede mobilizasyon başarısızlığı saptandı. Pelvise yönelik 4, ekstremitelere yönelik 6 denemede radyoterapi öyküsü varken bu denemelerde mobilizasyon başarısızlığı saptanmadı. Radyoterapi alan ve almayan gruplar karşılaştırıldığında mobilizasyon başarısızlığı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.(p: 0,63) Ancak çoklu düzende yapılan ki-kare testinde ekstremitelere yönelik RT’de mobilizasyon başarısızlığı izlenmemesinden kaynaklandığı düşünülen diğer radyoterapi seçeneklerine oranla sınırda bir anlamlılık saptanırken (p:0,049) genel olarak değerlendirildiğinde anlamlı olmadığı düşünüldü.

Mobilizasyon öncesi dönemde kök hücre toksik ilaç kullanım öyküsü ve mobilizasyon başarısızlığı değerlendirildiğinde verilerine oluşabilen 188 denemenin 11’inde (%5,85) toksik ilaç maruziyeti öyküsü vardı. Bu 11 denemeden 9’unda melfelan, 2 ‘sinde ise lenalidomid kullanım öyküsü mevcuttu. Melfelan kullanım öyküsü olan 9 denemenin 5 tanesinde mobilizasyon başarısızlığı izlendi. Lenalidomid kullanım öyküsü olan 2 denemede ise mobilizasyon başarısızlığı saptanmadı. Genel olarak toksik ilaç maruziyeti ve mobilizasyon başarısızlığı değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamakla birlikte p değeri sınırda saptandı. (p: 0,058)

Mobilizasyon öncesi CRP, LDH düzeyleri (188 denemede), aferezin 1. günündeki beyaz küre(182 denemede), nötrofil, monosit ve lenfosit sayıları (180 denemede) ve yine aferezin birinci günündeki hemoglobin, hemotokrit ve trombosit düzeyleri (182 denemede) ile mobilizasyon başarısızlığı arasındaki ilişki karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı ilişki bulunamadı. (p: >0,05)

Kemik iliği sellülaritesi, kemik iliği tutulumu ve kemik iliği fibrozisi ile mobilizasyon başarısızlığı arasında anlamlı ilişki yoktu. (p: >0,05)

Mobilizasyon rejimi ve mobilizasyon başarısızlığı arasındaki ilişki incelendiğinde verilerine ulaşılan 184 mobilizasyon denemesinin 126 tanesinin (%68,4) siklofosfamid ve G-CSF kombinasyonu ile yapıldığı görüldü. Bu 126 denemede 30 tane (%23,8) mobilizasyon başarısızlığı saptandı. ESHAP kullanılan 26, DHAP kullanılan 1, H-CVAD kullanılan 4, siklofosfamid+deksametazon+G-CSF kombinasyonu kullanılan 5 mobilizasyon denemesinde

mobilizasyon başarısızlığı izlenmedi. Tek başına G-CSF kullanılan 14 denemede 4 (%28,6) mobilizasyon başarısızlığı saptandı. Pleriksafor ve G-CSF kombinasyonu ile yapılan 8 denemede is 6 (%75) mobilizasyon başarısızlığı saptandı. Çoklu düzende yapılan ki-kare testinde ileri çözümleme ile pleriksafor ve G-CSF kombinasyonunda izlenen yüksek orandaki mobilizasyon başarısızlığından kaynaklandığı bulunan anlamlı istatistiksel ilişki saptandı. (p: 0,001) Tek başına G-CSF grubu ile siklofosamid ve G-CSF kombinasyonun karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamasına (p:0,744) rağmen oransal olarak tek başına G-CSF grubunda mobilizasyon başarısızlığı (%28,6-%23,8) daha fazla idi. Tek başına G-CSF grubu ile kemomobilizasyon grupları karşılaştırıldığında da istatistiksel anlamlı (p: 0,477) fark saptanmamakla birlikte oransal olarak kemomobilizasyon grubunda mobilizasyon başarısızlığı (%18,5, %28,6) daha az olarak saptandı.

Mobilizasyon sırasındaki hastalık durumlarına göre hastalar en az parsiyel yanıt alınanlar (parsiyel yanıt, çok iyi parsiyel yanıt ve tm yanıt) kemoterapi yanıtı olarak kabul edildi ve gruplandırıldı. Stabil hastalığı olan ve progresyon izlenen hastalar kemoterapi yanıtı olarak değerlendirilerek gruplandırıldı. İki grup verilerine ulaşılan 187 mobilizasyon denemesi üzerinden, mobilizasyon başarısızlığı açısından karşılaştırıldığında KT yanıtı olan hastalarda yapılan 69 denemenin 3 tanesinde (%4,3) mobilizasyon başarısızlığı saptandı. KT yanıtı olarak değerlendirilen grupta yapılan 118 mobilizasyon denemesinin 37 tanesinde (%31,3) mobilizasyon başarısızlığı saptandı. Yapılan istatistiksel analizde mobilizasyon başarısızlığının KT yanıtı olmayan grupta oldukça anlamlı olarak yüksek bulunduğu saptandı. (p: <0,0001)

Tanı anından mobilizasyon işlemine kadar geçen süre (185 deneme üzerinden değerlendirildi) ve son kemoterapi siklusundan mobilizasyona kadar geçen süre (185 deneme üzerinden değerlendirildi) ile mobilizasyon başarısızlığı arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanamadı. (p: >0,05)

Kullanılan G-CSF ile mobilizasyon başarısızlığı arasındaki ilişki incelendiğinde; verilerine ulaşılan 186 deneme üzerinden yapılan değerlendirmede 136 denemede filgrastim kullanıldığı ve bu 136 denemenin 34 tanesinde (%25) mobilizasyon başarısızlığı olduğu saptandı. Lenograstim kullanılan 50 denemede 6 (%12) mobilizasyon başarısızlığı olduğu görüldü. Kullanılan G-CSF ile mobilizasyon başarısızlığı arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı. (p: >0,05)

Nötropenik ateş ve mobilizasyon başarısızlığı karşılaştırıldığında 188 deneme üzerinden yapılan değerlendirmede 60 denemede nötropenik ateş geliştiği ve bu 60 denemenin 7 tanesinde (%11,7) mobilizasyon başarısızlığı olduğu saptandı. Nötropenik ateş gelişmeyen 128 denemenin 33 tanesinde (%25,8) mobilizasyon başarısızlığı geliştiği saptandı. İki grubun istatistiksel olarak karşılaştırılması sonucu nötropenik ateş gelişmeyen hastalarda mobilizasyon başarısızlığının istatistiksel anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı. (p:0.03)

Eritrosit transfüzyonu ile mobilizasyon başarısızlığı arasında 188 deneme üzerinden yapılan değerlendirmede istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı. (p: 0,22)

Trombosit transfüzyonu ile mobilizasyon başarısızlığı arasındaki ilişki incelendiğinde; 188 denemeden 23 tanesinde trombosit transfüzyonu yapıldığı, bu 23 denemenin sadece 1 tanesinde (%4,3) mobilizasyon başarısızlığı olduğu gösterilmiştir. Trombosit transfüzyonu yapılmayan 165 denemenin 39 tanesinde (%23,6) mobilizasyon başarısızlığı saptanmıştır. İki grubun mobilizasyon başarısızlığı açısından karşılaştırılması ile trombosit transfüzyonu almayanlarda mobilizasyon başarısızlığının anlamlı olarak daha fazla olduğu saptanmıştır. (p: 0,03)

Verilerine ulaşılan 152 denemede aferezin birinci gününde veya afereze başlanması planlanan günde bakılan kan CD34+ hücre düzeyleri ile mobilizasyon başarısı ilişkisi incelendiğinde mobilizasyon başarısızlığı olan 34 denemede kan CD34+ hücre düzeyi ortalama $10,59 \pm 8,00 / \mu\text{l}$, mobilizasyon başarısızlığı olmayan 118 denemede ise $100,91 \pm 125,79 / \mu\text{l}$ olarak hesaplandı. Birinci gün kan CD34+ hücre düzeyleri düşük olan grupta mobilizasyon başarısızlığı istatistiksel olarak oldukça anlamlı olarak yüksek bulundu. (p: <0,0001)

Yapılan aferez işlemleri süresince ulaşılan en yüksek kan CD34+ hücre düzeyi verilerine ulaşılabilen 136 denemenin mobilizasyon başarısızlığı açısından değerlendirilmesinde; mobilizasyon başarısızlığı olan 33 denemedeki en yüksek kan CD34+ hücre düzeyi ortalama $11,32 \pm 7,99 / \mu\text{l}$, mobilizasyon başarısızlığı olmayan 103 denemede ise ortalama $104,54 \pm 124,21 / \mu\text{l}$ olarak hesaplandı. Yapılan aferez işlemleri süresince ulaşılan en yüksek kan CD34+ hücre düzeyleri düşük olan grupta mobilizasyon başarısızlığı istatistiksel olarak oldukça anlamlı olarak yüksek bulundu. (p: <0,0001)

İlk gün toplanan ürün miktarı ile mobilizasyon başarısızlığı incelendiğinde 173 deneme üzerinden yapılan değerlendirmede mobilizasyon başarısızlığı olan 39 denemede birinci aferezde toplanan ürün miktarı ortalama $0,35 \pm 0,31 \times 10^6$ CD34+ kök hücre/kg olarak hesaplandı. Mobilizasyon başarısızlığı olmayan 144 denemede birinci aferezde toplanan ürün

miktarı ise ortalama $5,89 \pm 6,07 \times 10^6$ CD34+ kök hücre/kg olarak hesaplandı. İlk toplanan ürün miktarı düşük olan grupta mobilizasyon başarısızlığı oldukça anlamlı olarak yüksek bulundu. (p: <0,0001)

Reinfüzyon yapılan 151 hastanın verilerine bakıldığında bu hastalardan 116'sına tek günde reinfüzyon yapıldığı, 35 hastaya ise toplanan ürün hacminin fazla olması komorbid durumları nedeni ile birden çok günde reinfüzyon yapıldığı görüldü. Engrafman gerçekleşen 124 hastanın verileri incelendiğinde 103 hastaya tek günde, 21 hastaya ise çoklu günlerde reinfüzyon yapıldığı saptandı. Engrafman gerçekleşmeyen 27 hastanın otolog nakilin erken dönemlerinde enfeksiyöz nedenlerle kaybedildiği görüldü. Engrafman gerçekleşen 124 hasta tek ve çoklu günlerde reinfüzyon yapılmasına göre değerlendirildiğinde 1 günde reinfüzyon yapılan 103 hastada median nötrofil engrafman süresi 11, ortalama trombosit engrafman süresi 13 gün olarak hesaplandı. Çoklu günlerde reinfüzyon yapılan 21 hastada ise ortalama nötrofil engrafman süresi 13, ortalama trombosit engrafman süresi 16 gün olarak hesaplandı. Reinfüzyon gün sayısı ile nötrofil engrafman süreleri arasındaki ilişkiye bakıldığında çoklu gün reinfüzyonu yapılan hastalarda nötrofil engrafmanının anlamlı olarak daha geç olduğu saptanmıştır. (p: 0,006) Reinfüzyon gün sayısı ile trombosit engrafman süreleri arasındaki ilişkiye bakıldığında çoklu gün reinfüzyonu yapılan hastalarda trombosit engrafmanının daha geç olduğu saptanmakla birlikte istatistiksel açıdan anlamlılığa yakın olmakla birlikte anlamlı bulunmamıştır. (p: 0,052)

Mobilizasyon başarısızlığı ile korelasyon gösteren ve göstermeyen parametreler tablo-14' te özetlenmiştir.

| Mobilizasyon başarısızlığı ile korelasyon gösteren parametreler | Mobilizasyon başarısızlığı ile korelasyon göstermeyen parametreler (p: >0,05) |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Yaş (genel popülasyonda) (p: 0,02)• Tanının lenfoma olması (p: <0,0001)• Artmış KT siklus sayısı (p: <0,0001)• Düşük ilk gün kan CD34+hücre düzeyi (p: <0,0001)• Düşük maksimum kan CD34+ hücre düzeyi (p: <0,0001)• Düşük ilk aferez ürünü (p: <0,0001)• Mobilizasyon sırasındaki hastalık durumu stabil yada progresif (p: <0,0001) | <ul style="list-style-type: none">• Yaş (Lenfoma ve MM alt gruplarında)• Cinsiyet• Evre• RT öyküsü• Kullanılan G-CSF• Kemik iliği tutulumu, sellülaritesi, fibrozis derecesi• Tanı mobilizasyon zamanı• Son kemoterapi mobilizasyon zamanı• CRP, LDH, Aferezin birinci günü lökosit, monosit nötrofil sayıları• Hemoglobin, hemotokrit, trombosit düzeyleri• Kök hücre toksik ilaç maruziyeti• Eritrosit transfüzyonu |

Tablo-14 Mobilizasyon başarısızlığı ile korelasyon gösteren ve göstermeyen parametreler

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Retrospektif olarak yapılan ve 01.01.2001 ile 31.12.2011 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı tarafından takip edilen, otolog nakil açısından değerlendirilen ve kök hücre mobilizasyonu yapılan 181 hastadan verilerine ulaşılabilen 164 hasta ve bu hastalara ait 188 mobilizasyon girişimi incelendi. Çalışmaya alınan hastaların cinsiyet dağılımlarına bakıldığında hastaların 97 tanesi (%59,1) erkek, 67 tanesi (%40,9) kadındı. Yaş ortalaması $48,6 \pm 13,1$ (en genç 19, en yaşlı 71) idi. Tanı dağılımlarına bakıldığında ise hastaların 86 tanesi (%52,4) multipl myelom, 78 tanesi (%47,6) lenfomaydı.

164 hasta mobilizasyon başarısızlığı açısından incelendiğinde % 14,6 hastada mobilizasyon başarısızlığı saptandı. Bu oran multipl myelom için %9,3, lenfomalar içinse %20,5 idi.

188 mobilizasyon denemesi mobilizasyon başarısızlığı açısından incelendiğinde mobilizasyon başarısızlığı %21,3 olarak saptandı. 91 mobilizasyon denemesinin 9 tanesinde başarısızlık olan multipl myelom tanılı hastalarda başarısızlık oranı %9,9 bulundu. 97 mobilizasyon denemesinin 31 tanesinde başarısızlık saptanan lenfomalarda oran %32 olarak bulundu.

Genel literatür incelendiğinde %5 ile %46 arasında değişen mobilizasyon başarısızlığı bildirilmektedir. Bu oran multipl myelom için %10'un altındadır. Lenfomalar için değişken sonuçlar verilmektedir. Ülkemizden Özkurt ve arkadaşlarının yaptıkları 56 lenfoma, 56 myelom hastasını kapsayan 118 hastalık bir çalışmada lenfomalı hastalarda %21,4 gibi bir başarısızlık oranı bildirilmiştir (112). Perseghin ve arkadaşlarının yaptığı 2177 hastayı kapsayan bir çalışmada lenfomalar için %20 gibi bir başarısızlık oranı bildirmiştir (113). Bu çalışmadaki mobilizasyon başarısızlığı verileri bu anlamda literatürle benzerdir.

Bu çalışmada yaş genel popülasyonda mobilizasyon başarısızlığı ile ilişkili bulunmuştur. Ancak literatürdeki genel kanının aksine genç yaşta mobilizasyon başarısızlığı daha fazla izlenmiştir. Son zamanlarda yaş ve mobilizasyon başarısızlığı arasındaki ilişki tartışmalı bir hal almıştır. Literatürde bu konu ile ilgili birbiri ile çelişen veriler mevcuttur (97). Özsan ve arkadaşları 397 multipl myelom tanılı hastanın siklofosfamid+G-CSF kombinasyonu ile mobilizasyonunu inceleyen bir çalışmada artan yaşın mobilizasyon başarısı üzerine negatif etkisi olduğunu belirtmiştir (114). Kuittinen ve arkadaşlarının yaptığı 97 NHL tanılı hastanın siklofosfamid+G-CSF ile mobilizasyonunu inceleyen çalışmalarında ve Karanth ve arkadaşlarının prospektif olarak dizayn ettikleri, tek başına G-CSF ile

mobilizasyonu ile siklofosfamid-G-CSF kombinasyonu ile mobilizasyonu karşılaştıran KLL, HL, NHL ve MM hastaların kapsayan çalışmalarında yaş ile mobilizasyon başarısı arasında negatif ilişki gösterilememiştir (108,116). Yakın zamanda Tempescul ve arkadaşlarının yayınladıkları tek merkez deneyimini içeren çalışmada lenfoma ve myeloma tanılı hastalardan oluşan 65 yaş üzeri 108 hastada sadece 8 hastada mobilizasyon başarısızlığı izlendiği bildirilmiştir (97,116).

Multipl myelom ve lenfoma tanılı hastalar yaş açısından kendi aralarında değerlendirildiğinde anlamlılık ortadan kalkmıştır. Genel olarak literatürde yaş ve başarısızlık arasındaki ilişki değişik çalışmalarda farklılık göstermektedir. Bu bulguyu destekleyen ve desteklemeyen pek çok çalışma mevcuttur.

Cinsiyet ile mobilizasyon başarısızlığı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Literatürdeki genel kanı kadın cinsiyetin risk faktörü olduğu yönünde olmakla birlikte literatürde çalışmamızla uyumlu bir çok çalışma vardır. Kuitten ve arkadaşlarının çalışmasında, Karanth ve arkadaşlarının çalışmasında ve Özkurt ve arkadaşlarının çalışmasında da cinsiyet ve mobilizasyon başarısızlığı arasında anlamlı ilişki bildirilmemiştir (108, 112, 116).

Lenfoma tanılı hastalarda multipl myelom tanılı hastalara anlamlı daha fazla mobilizasyon başarısızlığı izlenmiştir.(p: : <0,0001) Tanı ile mobilizasyon başarısızlığı arasında saptanan anlamlı ilişki literatürle uyumludur (97).

Evre ile mobilizasyon başarısızlığı arasında anlamlı ilişki hem lenfomalarda hem de multipl myelomda gösterilememiştir. Bu durum literatürdeki genel kanı ile ters düşmekteyse de literatürde çalışmamızı destekleyen pek çok yayın mevcuttur. Kuitten ve arkadaşlarının çalışmasında, Karanth ve arkadaşlarının çalışmasında da evre ile anlamlı ilişki kurulamamıştır (108,116).

Çalışmamızda mobilizasyondan önce alınan kemoterapi siklus sayısı ile mobilizasyon başarısızlığı arasında anlamlı ilişki saptanmış olup, son dönemde bu skorlamanın faydasının sınırlı olduğunu belirten çalışmalar olsa da genel olarak literatürle uyumludur (97).

Mobilizasyon öncesi radyoterapi öyküsü ile mobilizasyon başarısızlığı arasında çalışmamızda anlamlı ilişki kurulamamıştır. Literatürdeki genel kanı radyoterapinin mobilizasyon başarısı üzerine olumsuz etkileri olduğuna yöneliktir. Ancak literatürde bu etkinin gösterilemediği pek çok çalışma da mevcuttur. Kuitten ve arkadaşlarının bahsedilen çalışmasında, Saad Aktar ve arkadaşlarının ESHAP rejimi ile mobilizasyon üzerine yaptıkları

174 lenfoma hastasını kapsayan çalışmada da radyoterapinin olumsuz etkileri gösterilememiştir (108, 115).

Çalışmamızda kullanılan G-CSF ile mobilizasyon başarısızlığı arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir. Lenograstim ve filgrastim ile ilgili literatür verileri incelendiğinde birbirlerine üstünlüklerini gösteren net bir veri yoktur ve bu sonuç literatürle uyumludur (97).

Bu çalışmada kemik iliği tutulumu, kemik sellülaritesi ve kemik iliği fibrozisi ile mobilizasyon başarısızlığı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Literatürle uyumlu olan Özkurt ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kemik iliği sellülaritesi ve fibrozisinin mobilizasyon başarısızlığı ile anlamlı ilişkisi olduğunu bildirilmiştir (112). Ancak daha önce bahsedilen Saad Aktar ve arkadaşlarının çalışması ile Karanth ve arkadaşlarının çalışması gibi pekçok çalışmada da anlamlılık gösterilememiştir (115, 116).

Bu çalışmada tanıdan mobilizasyona kadar geçen süre ile son kemoterapiden mobilizasyona kadar geçen süreyle mobilizasyon başarısızlığı arasında anlamlı ilişki kurulamamıştır. Kuitten ve arkadaşlarının bahsedilen çalışması da bizim çalışmamıza benzer sonuçlar bildirmiştir. (108)

Çalışmamızda CRP ve LDH değerlerinin mobilizasyon öncesi mobilizasyon başarısını etkileyebilecek hastalık aktivitesinin ve enflamatuvar bir sürecin varlığının indirekt göstergesi olarak değerlendirilmesi planlanmıştır. CRP ve LDH düzeyleri ile mobilizasyon başarısızlığı arasında anlamlı ilişki kurulamamıştır. Literatürde mobilizasyon sırasında hastalık aktivitesi ve enfeksiyonların mobilizasyon başarısızlığını arttırdığı belirtiliyorsa da LDH ve CRP düzeyleri ile ilgili bilgiye rastlanmamıştır.

Çalışmamızda aferezin birinci günü görülen beyaz küre, nötrofil, monosit ve lenfosit sayıları ile hemoglobin, hemotokrit ve trombosit düzeylerinin mobilizasyon başarısızlığı üzerine etkisi gösterilememiştir. Literatürde aferezin birinci günündeki lökosit sayısının mobilizasyon başarısıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ancak bu çalışmada böyle bir anlamlılık saptanmamıştır.

Çalışmamızda kök hücre toksik ilaç maruziyeti ile mobilizasyon başarısızlığı arasında ilişki gösterilememiştir. Sadece 11 mobilizasyon denemesinde toksik ilaç öyküsü olmasının bu sonucu doğurmuş olma ihtimalinin yanı sıra Karanth ve arkadaşları da çalışmalarında toksik ilaç maruziyeti ile mobilizasyon başarısızlığı arasında anlamlı ilişki

gösterememişlerdir. Literatürdeki genel kanı toksik ilaç maruziyetinin bir risk faktörü olduğu yönündeyse de çalışmamızdaki gibi bu durumu ortaya koyamayan pek çok sonuç vardır (116).

Aferezin birinci gününde veya afereze başlanması planlanan günde saptanan düşük kan CD34+ hücre düzeyleri ve saptanan düşük maksimum kan CD34+ hücre düzeyleri ile mobilizasyon başarısı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Bu tespit Özkurt ve arkadaşlarının bahsedilen çalışmasında bildirilen sonuçlar ve genel literatür verileri ile uyumludur (112). Bu bulgu uygulanan mobilizasyon rejiminin afereze başlanması planlanan günden bir gün önce kan CD34+ hücre düzeylerine bakılarak hedef değerin altında olan hastalarda pleriksafurun bir erken kurtarma mobilizasyon ajanı olarak kullanılmasını ve mobilizasyon başarısını arttırmasını sağlayacak bir bulgu olarak değerlendirilebilir. Pek çok merkez buna benzer uygulamalarda bulunmaktadır (38,97).

Çalışmamızda aferezin ilk günü toplanan ürün miktarı ile mobilizasyon başarısı arasında oldukça anlamlı ilişki saptanmıştır. Özsan ve arkadaşları da bahsedilen çalışmalarında aynı tespitte bulunmuşlardır (114). Aferezin ilk günü toplanan ürün miktarı çalışmamızda mobilizasyon başarısızlığı olan grupta $0,35 \pm 0,31 \times 10^6$ CD34+ kök hücre/kg olarak saptandı. Daha kapsamlı çalışmalarla ortaya konulacak kesin bir eşik değer mobilizasyon başarısızlığını öngördürebilecek ve başarısız olacağı düşünülen hastalarda erken dönemde kurtarma mobilizasyon rejimlerinin uygulanmasını sağlayabilecektir.

Çalışmamızda mobilizasyon denemesine en az parsiyel kemoterapi yanıtı ile giren hastalarda mobilizasyon başarısızlığı anlamlı olarak daha az saptanmıştır. Bu durum genel literatür verileri ile uyumludur.

Mobilizasyon başarısızlığı yönünden tek başına G-CSF ile siklofosamid+ G-CSF kombinasyonu karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır. Tek başına G-CSF ve tüm kemomobilizasyon rejimleri karşılaştırıldığında da anlamlı fark saptanmamıştır. Oransal olarak tek başına G-CSF ile mobilize edilen grupta mobilizasyon başarısızlığı %28,6, kemomobilizasyon rejimi ile mobilize edilen grupta ise %18,5 olarak saptanmıştır. Oransal farkın istatistiksel anlamlılığa ulaşmamasının nedeni tek başına G-CSF ile mobilize edilen hasta sayısının (14 hasta) az olması olabilir. Bu nedenle bu sonucun tek başına G-CSF ile mobilizasyonun kemomobilizasyon kadar etkin ve istenmeyen etkilerin görülmemesi (nötropenik ateş, hospitalizasyon gereksinimi, transfüzyon ihtiyacı gibi) nedeni ile kemomobilizasyona tercih edilmesi yönünde yorumlanmaması gerektiğini düşündük.

Mobilizasyon rejimleri karşılaştırıldığında pleriksafor+G-CSF kolunda mobilizasyon başarısızlığı anlamlı olarak fazla bulunmuştur. Pleriksafor+G-CSF kolunda başarı %25 olarak saptanmıştır. Literatürde hasta popülasyonumuza benzer hasta popülasyonlarında %76'lara varan başarı oranları bildirilmektedir (97). Bu durumun pleriksaforun çok az sayıda ve daha önce birden çok mobilizasyon başarısızlığı öyküsü olan hastalarda kullanılmış olmasıyla veya bu hastaların bir kısmında daha önce toplanmış ürün miktarı ile yeterli ürün miktarına ulaşılması sonucu aferez işleminin durdurulmuş olmasıyla ilişkili olabilir.

Genel literatürün aksine çalışmamızda nötropenik ateş gelişimi ile mobilizasyon başarısı arasında anlamlı ilişki saptandı. Ancak bu durum çalışmamızda mobilizasyon başarısızlığı saptanmayan ESHAP (26 hastadan 20 tanesinde nötropenik ateş gelişmiş), DHAP (1 hastanın 1'inde nötropenik ateş gelişmiş), H-CVAD (4 hastanın tamamında nötropenik ateş gelişmiş) ve siklofosamid+deksametazon+G-CSF (5 hastanın birinde nötropenik ateş gelişmiş) gibi kemoterapi rejimlerinde beklenen nötropenik ateşin, mobilizasyon başarısına etkisi gibi istatistiğe yansımaları olabilir.

Bu çalışmada hiç mobilizasyon başarısızlığı izlenmeyen ESHAP rejimi ile ilgili literatürde başarısızlık oranlarını %3 olarak bildiren çalışmalar mevcuttur (117,115). Lenfomalarda ESHAP etkili bir kurtarma rejimidir. Bu rejimin relaps lenfomalarda mobilizasyon amacıyla kullanılması hem mobilizasyon başarısını arttıracak hem de hastalık kontrolü sağlayacaktır ek olarak otolog nakile giden süreyi yeni bir mobilizasyon çabasına gerek bırakmayacağı için kısaltacaktır.

Çalışmamızda nötropenik ateşteki benzer nedenlerle ortaya çıktığını düşündüğümüz, trombosit transfüzyonu ile mobilizasyon başarısı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Ancak Bu durum mobilizasyon başarısızlığı saptanmayan kemoterapi rejimlerinin bir etkisi olarak değerlendirilmelidir.

Çalışmamızda incelediğimiz bir diğer noktada hastanın komorbid sorunları ya da reinfüze edilecek ürün hacminin fazla olması nedeni ile birden çok günde yapılan reinfüzyonun trombosit ve nötrofil engrafmanı üzerine etkileriydi. Birden çok günde reinfüzyon yapılan hastalarda nötrofil engrafmanının istatistiksel anlamlı olarak geciktiğini (11 güne karşılık, 13 gün), trombosit engrafmanının ise gecikmeyle birlikte (13 güne karşılık, 16 gün) istatistiksel olarak sınırda olduğunu saptadık. Nötrofil engrafmanındaki 2 günlük, trombosit engrafmanındaki 3 günlük gecikmenin bir günü reinfüzyonun bir gün geç tamamlanmasıyla açıklanabilirse de bu durum çoklu günde reinfüzyon yapılan hastalarda

hastane yatışında uzama, daha fazla G-CSF kullanımı, trombosit transfüzyonu ve antibiyoterapi gereksiniminde artış ile ilişkili olabilir. Bu konuda literatürde bilgi bulamamakla birlikte birden çok günde reinfüzyon yapılan hastalar genel olarak sınırda yeterli ürün miktarına sahip hastalardır. Reinfüze edilen CD34+ kök hücre sayısının engrafman süresi üzerine etkili olduğu uzun süredir bilinmektedir (97). Bu konuda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç olarak bu çalışma retrospektif bir çalışma olması, incelenen hasta sayısının kısmen az olması ve kayıt sisteminden kaynaklanan sorunlar nedeni ile sınırlı bir çalışmadır. Halen pek çok hematolojik hastalığın tedavisinde kullanılan otolog kök hücre nakli için gerekli hematopoietik kök hücre toplanmasında optimizasyon sağlanamamıştır. Bu optimizasyonu sağlayacak ayrıca mobilizasyon başarısızlığının daha kesin verilerle öngörülebilmesini sağlayacak geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

1. Thomas E.D., H.L. Lochte jr, J.H. Cannon, O.D. Sahler, J.W. Ferrebee. Supralethal whole body irradiation and isologous marrow in man. *J Clin Invest*, 38 (1959), pp. 1709–1716
2. Armitage J.O. Bone marrow transplantation. *New Engl J Med*, 330 (1994), pp. 827–838
3. Goodman G.E., G.S. Hodgson. Evidence for stemcells in the peripheralblood of mice *Blood*, 19 (1962), pp. 702–714
4. McCredie K., E. Hersh, E. Fredereich. Cells capable of colony information in the peripheralblood of man. *Science*, 171 (1971), pp. 293–294
5. Weiner R.S., C.M. Richman, R.A. Yankee. Semicontinuous flow centrifugation for the pheresis of immunocompetent cells and stemcells. *Blood*, 49 (1977), pp. 391–397
6. Gillespie T.W., C.D. Hillyer. Peripheralblood progenitor cells for marrow reconstitution: mobilization and collection strategies. *Transfusion*, 36 (1996), pp. 611–621
7. Hillyer C.D., K.O. Tiegerman, W.M. Berkman. Increase in circulating colony-forming units granulocyte-macrophage during large-volume leukapheresis: Evaluation of a new cell separator .*Transfusion*, 31 (1991), pp. 327–332.
8. Kessinger A., D.M. Smith, S.W. Strandford et al. Allogeneic transplantation of blood-derived, T-cell-depleted hemopoietic stemcells after myeloablative treatment in a patient with acute lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transpl*, 4 (1989), pp. 643–646.
9. Thomas ED. Bone Marrow transplantation: A review. *Semin Hematol* 36 suppl17: 1999; 95-103.
10. Lanier, L.L., Corrilis, B. and Philips, J.H., 1997. Arousal and inhibition of human NK cells. *Immunology Review*, 155 , 145-154.

11. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *NEJM* 2004; 350:1287-1295
12. Arslan, Önder; Moog, Rainer. Mobilization of peripheral blood stem cells, *Transfusion and Apheresis Science*, Volume 37, Issue 2, October 2007, Pages 179-185, ISSN 1473-0502, 10.1016/j.transci.2007.08.002.
13. Apperly J, Gluckman E, Grathwol A (eds): *The EBMT Handbook-Blood and Marrow Transplantation*. France, 1998.
14. Vellenga E, et al. 2001. Cost analysis and quality of life assessment comparing patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation or autologous bone marrow transplantation for refractory or relapsed non-Hodgkin's lymphoma or Hodgkin's disease. a prospective randomised trial *Eur J Cancer*. 2001 Sep;37(14):1781-9.
15. Elfenbein GJ et al. Hematopoietic Stem Cells for Transplantation: Marrow or Peripheral Blood *Cancer Control*. 1994 May;1(3):188-189.
16. Vose, Julie M. Et al. Advances in mobilization for the optimization of autologous stem cell transplantation. *Leukemia & Lymphoma* 2009;50:9, 1412-1421
17. Cashen A F, Lazarus H M, Devine S M. Mobilizing stem cells from normal donors: is it possible to improve upon G-CSF?. *Bone Marrow Transplant* 2007; 39: 577–588.
18. Nervi B, Link D C, DiPersio J F. Cytokines and hematopoietic stem cell mobilization. *J Cell Biochem* 2006; 99: 690–705.
19. Peled A, Petit I, Kollet O, et al. Dependence of human stem cell engraftment and repopulation of NOD/SCID mice on CXCR4. *Science* 1999; 283: 845–848

20. Richman C M, Weiner R S, Yankee R A. Increase in circulating stem cells following chemotherapy in man. *Blood* 1976; 47: 1031–1039.
21. Gianni A M, Siena S, Bregni M, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to harvest circulating haemopoietic stem cells for autotransplantation. *Lancet* 1989; 2: 580–585.
22. Socinski M A, Cannistra S A, Elias A, et al. Granulocyte-macrophage colony stimulating factor expands the circulating haemopoietic progenitor cell compartment in man. *Lancet* 1988; 1: 1194–1198.
23. Lane T A, Law P, Maruyama M, et al. Harvesting and enrichment of hematopoietic progenitor cells mobilized into the peripheral blood of normal donors by granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) or G-CSF: potential role in allogeneic marrow transplantation. *Blood* 1995; 85: 275–282.
24. Gazitt Y. Comparison between granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the mobilization of peripheral blood stem cells. *Curr Opin Hematol* 2002; 9: 190–198.
25. Gazitt Y, Shaughnessy P, Liu Q. Differential mobilization of CD34+ cells and lymphoma cells in non-Hodgkin's lymphoma patients mobilized with different growth factors. *J Hematother Stem Cell Res* 2001; 10: 167–176.
26. Leukine (sargramostim) [package insert]. Berlex: Seattle, WA, 2006.
27. Neupogen (filgrastim) [package insert]. Amgen Inc.: Thousand Oaks, CA, 1991–2006.

28. Arora M, Burns LJ, Barker JN, Miller JS, Defor TE, Olujohungbe AB et al. Randomized comparison of granulocyte colony-stimulating factor versus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor plus intensive chemotherapy for peripheral blood stem cell mobilization and autologous transplantation in multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2004; 10: 395–404.
29. Weaver CH, Schulman KA, Wilson-Relyea B, Birch R, West W, Buckner CD. Randomized trial of filgrastim, sargramostim, or sequential sargramostim and filgrastim after myelosuppressive chemotherapy for the harvesting of peripheral-blood stem cells. *J Clin Oncol* 2000; 18: 43–53.
30. Cottler-Fox MH, Lapidot T, Petit I, Kollet O, DiPersio JF, Link D et al. Stem cell mobilization. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2003; 419–437.
31. Verfaillie CM. Adhesion receptors as regulators of the hematopoietic process. *Blood* 1998; 92: 2609–2612.
32. Vermeulen M, Le Pesteur F, Gagnerault MC, Mary JY, Sainteny F, Lepault F. Role of adhesion molecules in the homing and mobilization of murine hematopoietic stem and progenitor cells. *Blood* 1998; 92: 894–900.
33. Heissig B, Hattori K, Dias S, Friedrich M, Ferris B, Hackett NR et al. Recruitment of stem and progenitor cells from the bone marrow niche requires MMP-9 mediated release of kit-ligand. *Cell* 2002; 109: 625–637.
34. Levesque JP, Hendy J, Takamatsu Y, Williams B, Winkler IG, Simmons PJ. Mobilization by either cyclophosphamide or granulocyte colony-stimulating factor transforms the bone marrow into a highly proteolytic environment. *Exp Hematol* 2002; 30: 440–449.
35. Levesque JP, Liu F, Simmons PJ, Betsuyaku T, Senior RM, Pham C et al. Characterization of hematopoietic progenitor mobilization in protease-deficient mice. *Blood* 2004; 104: 65–72.

36. Pruijt JF, Verzaal P, van Os R, de Kruijf EJ, van Schie ML, Mantovani A et al. Neutrophils are indispensable for hematopoietic stem cell mobilization induced by interleukin-8 in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 6228–6233.
37. Pelus LM, Bian H, King AG, Fukuda S. Neutrophil-derived MMP-9 mediates synergistic mobilization of hematopoietic stem and progenitor cells by the combination of G-CSF and the chemokines GRObeta/CXCL2 and GRObetaT/CXCL2delta4. *Blood* 2004; 103: 110–119.
38. Herbert, K. E., Levesque, J.-P., Mills, A. K., Gottlieb, D. J., Cooney, J., Szer, J., Rasko, J. and To, L. B. (2011), How we mobilize haemopoietic stem cells. *Internal Medicine Journal*, 41: 588–594. doi: 10.1111/j.1445-5994.2011.02544.x
39. Boeve S, Strupeck J, Creech S, Stiff PJ. Analysis of remobilization success in patients undergoing autologous stem cell transplants who fail an initial mobilization: risk factors, cytokine use and cost. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33: 997–1003.
40. Wang S, Nademanee A, Qian D, Dagens A, Park HS, Friley J et al. Peripheral blood hematopoietic stem cell mobilization and collection efficacy is not an independent prognostic factor for autologous stem cell transplantation. *Transfusion* 2007; 47: 2207–2216.
41. Yasui K, Tsuno T, Miyabayashi M, Yamazaki M, Komiyama A. Effects of high-dose granulocyte colony-stimulating factor on neutrophil functions. *Br J Haematol* 1996; 92: 571–573.
42. Madero L, Vicent MG, Sevilla J, Prudencio M, Rodriguez F, Diaz MA. Engraftment syndrome in children undergoing autologous peripheral blood progenitor cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2002; 30: 355–358.
43. Bot FJ, van Eijk L, Schipper P, Backx B, Lowenberg B. Synergistic effects between GM-CSF and G-CSF or M-CSF on highly enriched human marrow progenitor cells. *Leukemia* 1990; 4: 325–328.

44. Quittet P, Ceballos P, Lopez E, Lu ZY, Latry P, Becht C et al. Low doses of GM-CSF (molgramostim) and G-CSF (filgrastim) after cyclophosphamide (4 g/m²) enhance the peripheral blood progenitor cell harvest: results of two randomized studies including 120 patients. *Bone Marrow Transplant* 2006; 38: 275–284.
45. Gazitt Y, Callander N, Freytes CO, Shaughnessy P, Liu Q, Tsai TW et al. Peripheral blood stem cell mobilization with cyclophosphamide in combination with G-CSF, GM-CSF, or sequential GM-CSF/G-CSF in non-Hodgkin's lymphoma patients: a randomized prospective study. *J Hematother Stem Cell Res* 2000; 9: 737–748.
46. Bensinger W, DiPersio JF, McCarty JM. Improving stem cell mobilization strategies: future directions. *Bone Marrow Transplant*. 2009 Feb;43(3):181-95. Epub 2009 Jan 12
47. Pusic I, Jiang SY, Landua S, Uy GL, Rettig MP, Cashen AF et al. Impact of mobilization and remobilization strategies on achieving sufficient stem cell yields for autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14: 1045–1056.
48. Bashey A, Corringham S, Gilpin E, Fields KK, Smilee RC, DeFrancisco C et al. Simultaneous administration of G-CSF and GM-CSF for re-mobilization in patients with inadequate initial progenitor cell collections for autologous transplantation. *Cytotherapy* 2000; 2: 195–200.
49. Richman CM, Weiner RS, Yankee RA. Increase in circulating stem cells following chemotherapy in man. *Blood* 1976; 47: 1031–1039.
50. Abrams RA, Johnston-Early A, Kramer C, Minna JD, Cohen MH, Deisseroth AB. Amplification of circulating granulocyte-monocyte stem cell numbers following chemotherapy in patients with extensive small cell carcinoma of the lung. *Cancer Res* 1981; 41: 35–41.

51. Stiff PJ, Murgu AJ, Wittes RE, DeRisi MF, Clarkson BD. Quantification of the peripheral blood colony forming unit-culture rise following chemotherapy. Could leukocytaphereses replace bone marrow for autologous transplantation? *Transfusion* 1983; 23: 500–503.
52. Socinski MA, Cannistra SA, Elias A, Antman KH, Schnipper L, Griffin JD. Granulocyte-macrophage colony stimulating factor expands the circulating haematopoietic progenitor cell compartment in man. *Lancet* 1988; 1: 1194–1198.
53. Duhresen U, Villeval JL, Boyd J, Kannourakis G, Morstyn G, Metcalf D. Effects of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor on hematopoietic progenitor cells in cancer patients. *Blood* 1988; 72: 2074–2081.
54. Winkler IG, Levesque JP. Mechanisms of hematopoietic stem cell mobilization: when innate immunity assails the cells that make blood and bone. *Exp Hematol* 2006; 34: 996–1009.
55. Ford CD, Greenwood J, Anderson J, Snow G, Petersen FB. CD34+ cell adhesion molecule profiles differ between patients mobilized with granulocyte-colony-stimulating factor alone and chemotherapy followed by granulocyte-colony-stimulating factor. *Transfusion* 2006; 46: 193–198.
56. Schwartzberg LS, Birch R, Hazelton B, Tauer KW, Lee Jr P, Altemose R et al. Peripheral blood stem cell mobilization by chemotherapy with and without recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *J Hematother* 1992; 1: 317–327.
57. Demirer T, Buckner CD, Bensinger WI. Optimization of peripheral blood stem cell mobilization. *Stem Cells* 1996; 14: 106–116.
58. Fu S, Liesveld J. Mobilization of hematopoietic stem cells. *Blood Rev* 2000; 14: 205–218.

59. Watts MJ, Ings SJ, Leverett D, MacMillan A, Devereux S, Goldstone AH et al. ESHAP and G-CSF is a superior blood stem cell mobilizing regimen compared to cyclophosphamide 1.5 g m⁻² and G-CSF for pre-treated lymphoma patients: a matched pairs analysis of 78 patients. *Br J Cancer* 2000; 82: 278–282.
60. Moskowitz CH, Bertino JR, Glassman JR, Hedrick EE, Hunte S, Coady-Lyons N et al. Ifosfamide, carboplatin, and etoposide: a highly effective cytoreduction and peripheral-blood progenitor-cell mobilization regimen for transplant-eligible patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3776–3785.
61. Pavone V, Gaudio F, Guarini A, Perrone T, Zonno A, Curci P et al. Mobilization of peripheral blood stem cells with high-dose cyclophosphamide or the DHAP regimen plus G-CSF in non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2002; 29: 285–290.
62. Dingli D, Nowakowski GS, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman S, Litzow MR et al. Cyclophosphamide mobilization does not improve outcome in patients receiving stem cell transplantation for multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma* 2006; 6: 384–388.
63. Desikan KR, Barlogie B, Jagannath S, Vesole DH, Siegel D, Fassas A et al. Comparable engraftment kinetics following peripheral-blood stem-cell infusion mobilized with granulocyte colony-stimulating factor with or without cyclophosphamide in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1547–1553.
64. Koc ON, Gerson SL, Cooper BW, Laughlin M, Meyerson H, Kutteh L et al. Randomized cross-over trial of progenitor-cell mobilization: high-dose cyclophosphamide plus granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) versus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor plus G-CSF. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1824–1830.
65. Gupta S, Zhou P, Hassoun H, Kewalramani T, Reich L, Costello S et al. Hematopoietic stem cell mobilization with intravenous melphalan and G-CSF in patients with chemoresponsive multiple myeloma: report of a phase II trial. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35: 441–447.

66. Bensinger W, Appelbaum F, Rowley S, Storb R, Sanders J, Lilleby K et al. Factors that influence collection and engraftment of autologous peripheral-blood stem cells. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2547–2555.
67. Hicks ML, Lonial S, Langston A, Flowers C, Roback JD, Smith KJ et al. Optimizing the timing of chemotherapy for mobilizing autologous blood hematopoietic progenitor cells. *Transfusion* 2007; 47: 629–635
68. Bargetzi MJ, Passweg J, Baertschi E, Schoenenberger A, Gwerder C, Tichelli A et al. Mobilization of peripheral blood progenitor cells with vinorelbine and granulocyte colony-stimulating factor in multiple myeloma patients is reliable and cost effective. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31: 99–103.
69. Cytoxan (cyclophosphamide) [package insert]. Mead Johnson Oncology Products: Princeton, NJ, 2000.
70. Olivieri A, Offidani M, Cantori I, Ciniero L, Ombrosi L, Masia MC et al. Addition of erythropoietin to granulocyte colony-stimulating factor after priming chemotherapy enhances hematopoietic progenitor mobilization. *Bone Marrow Transplant* 1995; 16: 765–770.
71. Miller CB, Lazarus HM. Erythropoietin in stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27: 1011–1016.
72. Glaspy JA, Shpall EJ, LeMaistre CF, Briddell RA, Menchaca DM, Turner SA et al. Peripheral blood progenitor cell mobilization using stem cell factor in combination with filgrastim in breast cancer patients. *Blood* 1997; 90: 2939–2951.
73. Lapidot T, Petit I. Current understanding of stem cell mobilization: the roles of chemokines, proteolytic enzymes, adhesion molecules, cytokines, and stromal cells. *Exp Hematol* 2002; 30: 973–981.

74. Jillella AP, Ustun C. What is the optimum number of CD34+ peripheral blood stem cells for an autologous transplant? *Stem Cells Dev* 2004; 13: 598–606.
75. Fruehauf S, Klaus J, Huesing J, Veldwijk MR, Buss EC, Topaly J et al. Efficient mobilization of peripheral blood stem cells following CAD chemotherapy and a single dose of pegylated G-CSF in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2007; 39: 743–750.
76. Neulasta (pegfilgrastim) [package insert]. Amgen Inc.: Thousand Oaks, CA, 2007.
77. Cashen AF, Nervi B, DiPersio J. AMD3100: CXCR4 antagonist and rapid stem cell-mobilizing agent. *Future Oncol* 2007;3:19–27.
78. Lapidot T, Petit I. Current understanding of stem cell mobilization: the roles of chemokines, proteolytic enzymes, adhesion molecules, cytokines, and stromal cells. *Exp Hematol* 2002;30:973–981.
79. Calandra G, McCarty J, McGuirk J, Tricot G, Crocker SA, Badel K et al. AMD3100 plus G-CSF can successfully mobilize CD34+ cells from non-Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's disease and multiple myeloma patients previously failing mobilization with chemotherapy and/or cytokine treatment: compassionate use data. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41: 331–338.
80. Mohty, M, Duarte, R F et al. The role of plerixafor in optimizing peripheral blood stem cell mobilization for autologous stem cell transplantation. *Leukemia*, 2011 25, 1-6
Macmillan Publishers Limited
81. Bourhis JH, Bouko Y, Koscielny S, Bakkus M, Greinix H, Derigs G, et al., European Group for Blood and Marrow Transplantation. Relapse risk after autologous transplantation in patients with newly diagnosed myeloma is not related with infused tumor cell load and the outcome is not improved by CD34+ cell selection: long term follow-up of an EBMT phase III randomized study. *Haematologica* 2007; 92: 1083–1090.

82. Blystad AK, Delabie J, Kvaløy S, Holte H, Vålerhaugen H, Ikonomidou I et al. Infused CD34 cell dose, but not tumour cell content of peripheral blood progenitor cell grafts, predicts clinical outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma and follicular lymphoma grade 3 treated with high-dose therapy. *Br J Haematol* 2004; 125: 605–612.
83. Fruehauf S, Ehninger G, Hübel K, Topaly J, Goldschmidt H, Ho AD et al. Mobilization of peripheral blood stem cells for autologous transplant in non-Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma patients by plerixafor and G-CSF and detection of tumor cell mobilization by PCR in multiple myeloma patients. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45: 269–275.
84. Tricot G, Cottler-Fox MH, Calandra G. Safety and efficacy assessment of plerixafor in patients with multiple myeloma proven or predicted to be poor mobilizers, including assessment of tumor cell mobilization. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45: 63–68.
85. Somlo G, Sniecinski I, ter Veer A, Longmate J, Knutson G, Vuk-Pavlovic S et al. Recombinant human thrombopoietin in combination with granulocyte colony-stimulating factor enhances mobilization of peripheral blood progenitor cells, increases peripheral blood platelet concentration, and accelerates hematopoietic recovery following high-dose chemotherapy. *Blood* 1999; 93: 2798–2806. |
86. Linker C, Anderlini P, Herzig R, Christiansen N, Somlo G, Bensinger W et al. Recombinant human thrombopoietin augments mobilization of peripheral blood progenitor cells for autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003; 9: 405–413.
87. Adams GB, Martin RP, Alley IR, Chabner KT, Cohen KS, Calvi LM et al. Therapeutic targeting of a stem cell niche. *Nat Biotechnol* 2007; 25: 238–243.
88. Ballen KK, Shpall EJ, Avigan D, Yeap BY, Fisher DC, McDermott K et al. Phase I trial of parathyroid hormone to facilitate stem cell mobilization. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13: 838–843.

89. Ramakrishna, L.R., 2005. Mobilization and collection of peripheral blood progenitor cells for transplantation. *Transfusion and Apheresis Science*, 32 ,63-72.
90. XV..Avrupa Hemaferiz Kongresi& 2. Ulusal Hemaferiz Kongresi , 5-9 Ekim 2005, 5 Ekim 2005 Konuşmacı. Konuşma Konusu :Hematopoietik Kök Hücre Toplanması.
91. Emre Eşkazan Herkes İçin Transfüzyon Tıbbı Sempozyum Dizisi No: 44 • Mayıs 2005; s. 203-218).
92. Schots R, Van Riet I, Damiaens S, The absolute number of circulating CD34+ cells predicts the number of hematopoietic stem cells that can be collected by apheresis. *Bone Marrow Transplant* 1996; 17: 509-15.
93. Krieger MS, Schiller G, Berenson JR, et al. Collection of peripheral blood progenitor cells (PBPC) based on a rising WBC and platelet count significantly increases the number of CD34+ cells. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24: 25-28
94. Jantunen, Esa, Kuittinen, Taru. Blood stem cell mobilization and collection in patients with lymphoproliferative diseases: practical issues. *European Journal of Haematology*. 80, 4. Blackwell Publishing Ltd. 2008.
95. Wallington-Beddoe CT, Gottlieb DJ, Garvin F, Antonenas V, Sartor MM. Failure to achieve a threshold dose of CD34+CD110+ progenitor cells in the graft predicts delayed platelet engraftment after autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15: 1386–1393.
96. Fruehauf S, Veldwijk MR, Seeger T, Schubert M, Laufs S, Topaly J et al. A combination of granulocyte-colony-stimulating factor (G-CSF) and plerixafor AMD3100 (plerixafor) mobilizes more primitive peripheral blood progenitor cells than G-CSF alone: results of a European phase II study. *Cytotherapy* 2009; 11: 992–1001.

97. Jantunen, Esa, Kvalheim, Gunnar. Mobilization strategies in hard-to-mobilize patients with lymphoid malignancies. *European Journal of Haematology*. 85,6; 463-471. 2010.
98. Morris CL, Siegel E, Barlogie B, Cottler-Fox M, Lin P, Fassas A, Zangari M, Anaissie E, Tricot G. Mobilization of CD34⁺ cells in elderly patients (≥ 70 years) with multiple myeloma: influence of age, prior therapy, platelet count and mobilization regimen. *Br J Haematol* 2003;**120**:413–23.
99. Hosing C, Saliba RM, Ahlawat S, et al. Poor hematopoietic stem cell mobilizers: a single institution study of incidence and risk factors in patients with recurrent or relapsed lymphoma. *Am J Hematol* 2009;**84**:335–7.
100. Wuchter P, Ran D, Bruckner T, Schmitt T, Witzens-Harig M, Neben K, Goldschmidt H, Ho AD. Poor mobilization of hematopoietic stem cells – definitions, incidence, risk factors, and impact on outcome of autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;**16**:490–9.
101. Ketterer N, Salles G, Moullet I, et al. Factors associated with successful mobilization of peripheral blood progenitor cells in 200 patients with lymphoid malignancies. *Br J Haematol* 1998;**103**:235–42.
102. Micallef IN, Apostolidis J, Rohatiner AZ, et al. Factors which predict unsuccessful mobilization in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Hematol J* 2000;**1**:367–73.
103. Leupin N, Schuller JC, Solenthaler M, et al. Efficacy of rituximab and cladribine in patients with chronic lymphocytic leukaemia and feasibility of stem cell mobilization. A prospective multicenter phase II trial (protocol SAKK 34/02). *Leuk Lymphoma* 2010; March 10 (E-pub).
104. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Impact of lenalidomide therapy on stem cell mobilization and engraftment post-peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed myeloma. *Leukemia* 2007;**21**:2035–42.

105. Popat U, Saliba R, Thandi R, et al. Impairment of filgrastim-induced stem cell mobilization after prior lenalidomide in patients with multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;**15**:718–23.
106. Giralt S, Stadtmauer EA, Harousseau JL, et al. International Myeloma Working Group (IMWG) consensus statement and guidelines regarding current status of stem cell collection and high-dose therapy for multiple myeloma and the role of plerixafor (AMD 3100). *Leukemia* 2009;**23**:1904–12.
107. Jantunen E, Siitonen T, Putkonen M, Koivunen E, Juvonen E, Nousiainen T, Koistinen P. Autologous stem cell transplantation in patients with primary amyloidosis: a nation-wide survey. *Leuk Lymphoma* 2004;**45**:2485–9.
108. Kuittinen T, Nousiainen T, Halonen P, Mahlamäki E, Jantunen E. Prediction of mobilisation failure in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2004;**33**:907–12.
109. Gazitt Y, Freytes CO, Callander N, Tsai TW, Alsina M, Anderson J et al. Successful PBSC mobilization with high-dose G-CSF for patients failing a first round of mobilization. *J Hematother* 1999; 8: 173–83.
110. Pusic I, Jiang SY, Uy GL, et al. Impact of mobilization and remobilization strategies on achieving sufficient stem cell yields for autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;**14**:1045–56.
111. Jantunen E, Kuittinen T. Blood stem cell mobilization and collection in patients with lymphoproliferative disease: practical issues. *Eur J Haematol* 2008;**80**:287–95.
112. Özkurt, Z.N, et al. Factors Affecting Stem Mobilization for Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Journal of Clinical Apheresis*. 25: 280-286. 2010.

113. Perseghin, P. et al. Management of poor peripheral blood stem cell mobilization: Incidence, predictive factors, alternative strategies and outcome, A retrospective analysis on 2177 patients from three major Italian institutions. *Transfusion and Apheresis Science*; 2009. 41, 33-37.
114. Ozsan, G.H. et al. Hematopoietic recovery kinetics predicts for poor CD34 cell mobilization after cyclophosphamide chemotherapy in multiple myeloma. *American Journal of Hematology* 2011; 87, 1.
115. AKHTAR, S. Factors affecting autologous peripheral blood stem cell collection in patients with relapsed or refractory diffuse large cell lymphoma and Hodgkin lymphoma: A single institution result of 168 patients. *Leukemia & Lymphoma*, April 2008; 49(4): 769 – 778.
116. Karanth, M. Et al. Progenitor cell mobilisation. A randomised study comparing peripheral blood progenitor mobilisation using intermediate-dose cyclophosphamide plus lenograstim with enograstim alone. *Bone Marrow Transplantation* (2004) 34, 399–403
117. Lee, J-L. ESHAP plus G-CSF as an effective peripheral blood progenitor cell mobilization regimen in pretreated non-Hodgkin's lymphoma: comparison with high-dose cyclophosphamide plus G-CSF. *Bone Marrow Transplantation* (2005) 35, 449–454.