

Otolog Hematopoetik Kök Hücre Nakli Yapılan Hastalarda Komorbidite İndekslerinin Sağkalım ile İlişkisinin Değerlendirilmesi

Evaluation of the Relationship Between Comorbidity Indexes and Survival in Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients

¹Fatih Yaman, ²Vildan Özkocaman, ²Fahir Özkalemkaş, ³Sedat Çelikçi

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı Eskişehir, Türkiye

²Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı Bursa, Türkiye

³Bursa Kestel Devlet Hastanesi İç Hastalıkları Bursa, Türkiye

Özet

Bu çalışmanın amacı hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalarda komorbidite indekslerinin sağkalımı öngörmeye prediktif değerlerini saptamaktır. Ağustos 2009–Mart 2014 tarihleri arasında otolog hematopoetik kök hücre nakli (OHKHN) yapılan hematolojik maligniteli 110 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Komorbidite indeksleri ve sağkalım süreleri arasındaki ilişki Kaplan-Meier testi kullanılarak incelendi. OHKHN yapılan 110 hastanın 58'ini (%53) kadın, 52'sini (%47) erkek hastalar oluşturmaktaydı. Hastaların ortalama yaşı 54 (22-72)'tü. OHKHN yapılan hastaların 84'ü (%76) Multipl miyelom (MM), 18'i (%17) Non-hodgkin lenfoma (NHL), 8'i (%7) Hodgkin lenfoma (HL) tanılıydı. 2 yıllık takiplerinde hastaların 57'si (%52) nüks olmuştu, 53'ü (%48) remisyondaydı, 40'i (%36) hayatını kaybetmişti. Hayatta olan 70 (%64) hasta vardı. En sık komorbiditeler pulmoner hastalıklar (%33), psikiyatrik hastalıklar (%29) ve enfeksiyon hastalıklarıydı (%20). Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index (HCT-CI), Flexible Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index (Flexible HCT-CI) ve Charlson Comorbidity Index (CCI) skoru ile progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p>0.05$). Yapılan çalışmalarda genel sağkalımı en iyi öngören komorbidite skoru HCT-CI olmakla birlikte bizim çalışmamızda daha sık 65 yaş altı, performans durumu iyi olan, komorbid hastalığı az olan hastalara nakil yapılması nedeni ile HCT-CI komorbidite skorunun bu grup hastalarda kullanımı ve sağkalımı öngörmedeki etkisi kısıtlıdır. Komorbidite indekslerindeki parametre sayıları arttıkça sağkalımı öngörmedeki duyarlılıkları artmaktadır. Nakil öncesi rutin kullanıma girmeleriyle birlikte bu konuyla ilgili tecrübelerimiz artacaktır.

Anahtar Kelimeler: hematopoetik kök hücre nakli, komorbidite indeksleri, genel sağkalım, progresyonsuz sağkalım

Abstract

The aim of this study was to determine the predictive value of comorbidity indexes for survival in hematopoietic stem cell transplant patients. Data of 110 hematologic malignant patients who underwent autologous hematopoietic stem cell transplantation (OHKHN) between August 2009 and March 2014 were retrospectively reviewed. Comorbidity indexes and survival times were analyzed using the associated Kaplan-Meier test. Of the 110 patients who underwent OHKHN, 58 (53%) were female and 52 (47%) were male patients. The median age of the patients was 54 years. Multiple myeloma (MM), 18 (17%) Non-hodgkin's lymphoma (NHL) and 8 (7%) Hodgkin's lymphoma (HL) were found in 84 patients (76%). In 2 years follow-up of 110 patients with autologous transplantation, 57 (52%) had recurrences. 53 patients (48%) were in remission. Patients had lost 40 (36%) of their lives for 2 years. There were 70 (64%) patients in life. There was no statistically significant relationship between the Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index (HCT-CI), Flexible Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index (Flexible HCT-CI) and Charlson Comorbidity Index (CCI) scores and disease free survival and total survival ($p>0.05$). Although HCT-CI is the best predictor of overall survival in studies, the use of the HCT-CI comorbidity score in this group of patients and its effect in predicting survival is limited in our study because of transplantation to patients under 65 years of age, with good performance and low comorbid disease. As the number of parameters in the comorbidity indices increases, their sensitivity in predicting survival increases. Our experience on this subject will increase as they enter into routine use before transplantation.

Keywords: hematopoietic stem cell transplantation, comorbidity indexes, overall survival, progression free survival

Correspondence:

Fatih YAMAN - Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye
e-mail: ymnfth87@gmail.com

Received 14.01.2021 Accepted 12.02.2021 Online published 12.02.2021

1. Giriş

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) lösemi, lenfoma, multipl miyelom gibi malign hematolojik hastalıkların yanında aplastik anemi, bazı solid tümörler, gibi birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır (1). HKHN ile önemli bir oranda hastalık kontrolü ve kür sağlama başarısı yakalanmıştır. Hematopoetik kök hücre (HKH); kemik iliğinde, bebek kordon kanında, periferik kanda bulunan kan hücrelerine dönüşebilen kök hücreleridir (2). HKHN kemik iliği veya periferik kandan HKH'lerin toplanması ve hastaya infüzyon yolu ile verilmesi işlemidir. Otolog HKHN (OHKHN) ise hastanın kendi hücrelerinin infüzyonla kendine verilmesi işlemidir (3,4).

HKHN birçok ciddi hastalık için kür şansı sağlayan tek tedavi yöntemi olmasına karşın önemli oranda mortalite ve morbiditeyi de beraberinde taşımaktadır. Hastalık evresi, yaşı, HLA uyumu, alıcı ve verici arasındaki cinsiyet uyumu, komorbid hastalıklar nakil ilişkili komplikasyon ve mortaliteyi belirlemektedir (5).

Yapılan çalışmalarda hastaların komorbid hastalıklarının sağkalım süresini azalttığı

gösterilmiştir (6). Hastalara HKHN yapılmadan önce risk durumlarını belirlemek için çeşitli komorbidite indekslerinden yararlanılmıştır. Nakil öncesi komorbid hastalıklarının ciddiyeti ve laboratuvar değerlerine göre her komorbidite indeksi için farklı parametreler ve farklı skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index (HCT-CI), Flexible Hemotopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index (Flexible HCT-CI), Charlson Comorbidity Index (CCI) bu komorbidite indekslerinden en sık kullanılanlarıdır (7-10).

Yapılan çalışmalarda yaş arttıkça komorbiditelerin yükünü artırdığı gösterilmiştir. Bu nedenle HCT-CI revize edilerek hasta yaşı eklenmiştir. Flexible HCT-CI hesaplanırken yaş > 40 olan hastalara 1 puan ilave edilir (9). Retrospektif olarak yapılan bu çalışmada hesaplanan komorbidite indekslerini karşılaştırılarak 2 yıllık progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımı öngörmede prediktif değerlerini saptamayı amaçladık.

Tablo 1. Charlson Komorbidite İndeksi Skorlama Sistemi (11)

SKOR	DURUM
1	Miyokard infarktüsü (geçirilmiş, sadece EKG değişiklikleri hariç) Konjestif kalp yetmezliği Periferik vasküler hastalık (≥6 cm aort anevrizması dahil) Serebrovasküler hastalık (SVO, TIA) Demans Kronik akciğer hastalığı Bağ doku hastalığı Peptik ülser Hafif karaciğer hastalığı (kronik hepatitler dahil) Diyabet organ komplikasyonsuz (sadece diyetle kontrol edilenler hariç)
2	Hemipleji Orta veya ağır böbrek hastalığı Diyabet organ komplikasyonu ile birlikte Tümör metastatik olmayan (tanıdan itibaren 5 yıl geçmişse dahil edilmez) Lösemi (akut veya kronik) Lenfoma
3	Orta veya ağır karaciğer hastalığı
6	Metastatik solid tümör AIDS (sadece HIV pozitif hastalara puan verilmez)

40 yaşından sonraki her dekad için total skora 1 puan eklenir.

EKG: Elektrokardiyografi, **SVO:** Serebrovasküler Olay, **TIA:** Transiskemik Atak, **AIDS:** Edinsel İmmün Yetmezlik Sendromu, **HIV:** Human İmmundeficiency Virus

Tablo 2. Hematopoietic Cell Transplantation- Komorbidite İndeksi (7)

Komorbiditeler	Tanımlar	Skor
Aritmi	Atriyal fibrilasyon, Atriyal flutter Hasta sinüs sendromu, Ventriküler aritmi	1
Kardiyovasküler	Koroner arter hastalığı, Miyokard enfarktüsü Konjestif kalp yetmezliği, EF≤50	1
İnflamatuvar Barsak Hastalığı	Crohn hastalığı, Ülseratif kolit	1
Diyabet	OAD veya insülin kullanan hastalar	1
Serebrovasküler Hastalıklar	TIA, Serebral emboli, tromboz, hemoraji, SAK	1
Psikiyatrik hastalıklar	Depresyon, anksiyete tedavi alanlar	1
Karaciğer hastalığı - orta	Kronik hepatit bilirubin≥NÜS-1,5*NÜS, AST/ALT≥NÜS-2,5*NÜS	1
Obezite	BMI≥35 erişkinlerde Yaşa göre BMI≥95. Percantil (çocuklarda)	1
Enfeksiyon	Dokümente enfeksiyon, Nedeni bilinmeyen ateş Fungal pnömoni şüpheli pulmoner nodüller Tbc profilaksisi gerektiren PPD pozitifliği	1
Romatolojik hastalıklar	SLE, RA, Polimiyozit, MKDH, Polimiyalji romatika	2
Peptik ülser	Gastik ülser, duodenal ülser Endoskopiyle doğrulanmış ve Tedavi gerektiren	2
Böbrek hastalıkları –orta/ağır	Serum Kreatin>2 mg/dl Diyaliz alan, Böbrek nakli yapılmış	2
Akciğer hastalıkları -orta	DLCO ve/veya FEV1 %66-%80 arasında Dispne hafif aktiviteyle	2
Akciğer hastalıkları -ağır	DLCO ve/veya FEV1 ≤ %65 Dispne istirahatte, Oksijen tedavisi alan	3
Kalp kapak hastalıkları	Asemptomatik MVP hariç	3
Solid maligniteler	Tedavi almış olan Non- melanom cilt kanserleri hariç	3
Karaciğer hastalıkları orta/ağır	Siroz Bilirubin> 1,5*NÜS, AST/ALT>2,5*NÜS	3

EF: Ejeksiyon fraksiyonu, **OAD:** Oral antidiyabetik, **TIA:** Transiskemik atak, **SAK:** Subaraknoid kanama, **AST:** Aspartat aminotransferaz, **ALT:** Alanin aminotransferaz, **NÜS:** Normalin üst sınırı, **BMI:** Vücut kitle indeksi, **Tbc:** Tüberküloz, **PPD:** Pürifiye protein derivativesi, **SLE:** Sistemik lupus eritematozus, **RA:** Romatoid artrit, **AS:** Ankilozan spondilit, **DLCO:** Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi, **FEV:** Zorlu ekspiratuvar volüm, **MVP:** Mitral valv prolapsusu **MKDH:** Mikst konnektif doku hastalığı

2. Gereç ve Yöntemler

Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Kemik İliği Nakil Ünitesinde Ağustos 2009–Mart 2014 tarihleri arasında otolog hematopoetik kök hücre nakli yapılan hematolojik maligniteli 110 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Hasta verileri “International Classification of Disease (ICD)” tanı kodları ile medikal kayıtlarımızdan elde edildi. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Çalışmalar Etik Kurulundan 15.03.2016 tarihinde 2016-4/6 sayılı numarası ile etik kurul onayı alındı.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistik analizi için SPSS versiyon 21.0 yazılımı kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediğini

değerlendirmek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Kategorik veriler sıklık ve yüzde (%) olarak verildi. Normal dağılım göstermeyen değişkenler median (minimum-maksimum) olarak ifade edildi. OHKHN yapılan hastalarda HCT-CI, Flexible HCT-CI, CCI indeksleri hesaplandı. Hesaplanan komorbidite skorları HCT-CI için düşük (0), orta (1-2), yüksek (>2); Flexible HCT-CI için düşük (0-3), orta (4-5), yüksek (>5); CCI için düşük (0), orta (1-2), yüksek (>2) risk olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Komorbidite indeksleri ve sağkalım süreleri arasındaki ilişkili Kaplan-Meier testi kullanılarak incelendi. Hesaplanan her komorbidite indeksinin 2 yıllık progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım ile ilişkisi incelendi. Anlamlılık düzeyi p<0.05 olarak belirlenmiştir.

3. Bulgular

OHKHN yapılan 110 hastanın 52'sini (%47) erkek hastalar oluşturmaktaydı. Hastaların ortanca yaşı 54'tü (22-72). Hastaların demografik özellikleri tablo 3'te verilmiştir.

Hastalar tanılarına göre gruplandığında OHKHN yapılan en sık hasta grubu %76 (n=84) ile multipl miyelom (MM)'du. OHKHN yapılan diğer hastalıklar ve alt tipleri Tablo-4'de verilmiştir.

Tablo 3. OHKHN yapılan hastaların özellikleri

	n=110	(%)
Ortanca yaş	54 (22-72)	
Cinsiyet		
• Kadın	58	(53)
• Erkek	52	(47)
Tanı		
• MM	84	(76)
• NHL	18	(17)
• HL	8	(7)

MM: Multipl Miyelom, **NHL:** Non Hodgkin Lenfoma, **HL:** Hodgkin Lenfoma **OHKHN:** Ototolog Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Tablo 4. Hastalık tanılarının alt tiplere göre dağılımı

MM	(%76)
• IgG kappa/lambda	46 (%41,8)
• IgA kappa/lambda	15 (%13,6)
• Kappa hafif zincir	12 (%10,9)
• Lambda hafif zincir	8 (%7,3)
• IgD hafif zincir	1 (%0,9)
• Nonsekretuar	1 (%0,9)
• Plazmositom	1 (%0,9)
NHL	(%17)
• DBBHL	10 (%9)
• Mantle cell lenfoma	4 (%3,6)
• Büyük hücreli anaplastik lenfoma	3 (%2,7)
• Periferik T hücreli lenfoma	1 (%0,9)
HL	(%7)
• Klasik tip	4 (%3,6)
• Nodüler sklerozan	4 (%3,6)

MM: Multipl Miyelom, **NHL:** Non Hodgkin Lenfoma, **HL:** Hodgkin Lenfoma **DBBHL:** Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma, **Ig:** İmmünglobulin

MM tanılı 84 hastanın 4'ü (%5) International Staging System (ISS)'ye göre evre 1, 30'u (%35) evre 2, 50'si (%60) evre 3'tü. Lenfoma tanılı hastalarda ise Ann-Arbor Evrelendirme Sistemine göre evre 1 olan 1 hasta (%3); evre 2, 7 hasta (%26); evre 3, 10 hasta (%38); evre 4, 8 hasta (%30) vardı.

MM hastalarında 200mg/m² melfelan kullanıldı. Lenfoma tanılı hastalara ise busulfan 3.2 mg/kgx4 gün ve siklofosfamid 60 mg/kgx2 gün verildi. MM tanılı 4 hasta kronik böbrek yetmezliği nedeniyle hemodiyaliz tedavisi alıyordu. Bu hastalara melfelan 140 mg/m² verildi. Hemodiyaliz alan hastalarda ek hastalıklar nedeniyle komorbidite skorları yüksekti (CCI:5-6, HCT-CI:5-8, F-HCT-CI:6-9). Hepatik komorbiditesi olan hastaların 7'si HBV, 1'i HCV tanıydı. 11 hastada hafif derecede AST/ALT yüksekliği mevcuttu. Bu hastalarda hazırlık rejimlerinde doz modifikasyonu yapılmadı.

OHKHN yapılan hastaların 37'sinde (%33) hastada pulmoner komorbidite, 32 (%29) hastada psikiyatrik hastalık, 23 (%20) hastada enfeksiyon hastalıkları, 19 (%17) hastada hepatik komorbidite, 16 (%14) hastada diyabet mellitus (DM), 13'ünde (%11) kardiyak hastalık, 6 (%5) hastada renal komorbidite, 6 (%5) hastada gastrointestinal hastalık, 6 (%5) hastada periferik vasküler hastalık, 6 (%5) hastada obezite, 4 (%3) hastada serebrovasküler hastalık, 1 (%0,9) hastada romatolojik hastalık mevcuttu. İnflamatuvar barsak hastalığı ve malignite tanılı hasta yoktu.

Otolog nakil yapılan 110 hastanın 2 yıllık takiplerinde 57'si (%52) nüks olmuştu. Hastaların 53'ü (%48) remisyondaydı. Hastaların 2 yıllık takipte 40'ı (%36) hayatını kaybetmişti. Hayatta olan 70 (%64) hasta vardı.

HCT-CI skoru düşük olan 18 hasta vardı. Takiplerinde 2 yılda 10 (%55) hastada nüks gelişmişti. Remisyonda olan 8 (%45) hasta vardı. Hastaların 6'sı (%33) 2 yıllık takipte hayatını kaybetmişti. Orta riskli olan 57 hastanın 34'ünde (%59) nüks gelişmişti. Remisyonda olan 23 (%41) hasta, ölen 21 (%36) hasta vardı. Yüksek riskli olan 35 hastanın 13'ü (%37) nüks olmuştu. Remisyonda 22 (%63) hasta ve ölen 13 (%37) hasta mevcuttu. HCT-CI skoru ile progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmadı. (p=0.068 ve p=0.897)

Flexible HCT-CI skoru düşük olan 77 hasta vardı. Hastaların 45'inde (%58) nüks gelişmişti. Remisyonda 32 (%42) hasta ve ölen 28 (%36) hasta vardı. Orta riskli 22 hastanın 10'unda (%45) nüks olmuştu. Remisyonda 12 hasta (%55) ve ölen 5 (%22) hasta vardı. Yüksek riskli 11 hastanın 2'sinde (%18) nüks olmuştu. Remisyonda 9 (%82) hasta, ölen 7 (%63) hasta mevcuttu. Flexible HCT-CI skoru ile progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0.085 ve p=0.071).

CCI skoru düşük olan 23 hastanın 15'i (%65) nüks olmuştu. Remisyonda 8 (%34) hasta ve ölen 8 (%34) hasta mevcuttu. Orta riskli olan 57 hastanın 30'u (%52) nüks olmuştu. Remisyonda 27 (%48) hasta ve ölen 20 (%35) hasta vardı. Yüksek riskli 30 hastanın 12'sinde (%40) nüks olmuştu. Remisyonda 18 (%60) hasta ve ölen 12 (%40) hasta vardı. CCI skoru ile progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0.279 ve p=0.705). Komorbidite indeksleri ile genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki Tablo-5'de özetlenmiştir.

Tablo 5. OHKHN yapılan hastalarda komorbidite indeksleri ile sağkalım arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.

	Hasta sayısı n=110	Progresyonsuz Sağkalım		p
		Nüks n=57 (%52)	Remisyonda n=53 (%48)	Nüks yüzdesi
HCT-CI				0.068
*Düşük (0)	18	10	8	%55
*Orta (1-2)	57	34	23	%59
*Yüksek (>2)	35	13	22	%37
F-HCT-CI				0.085
*Düşük (0-3)	77	45	32	%58
*Orta (4-5)	22	10	12	%45
*Yüksek (>5)	11	2	9	%18
CCI				0.279
*Düşük (0)	23	15	8	%65
*Orta (1-2)	57	30	27	%52
*Yüksek (>2)	30	12	18	%40
	Hasta sayısı n=110	Genel Sağkalım		p
		Ölü n=40 (%36)	Yaşiyor n=70 (%64)	Ölüm yüzdesi
HCT-CI				0.897
*Düşük (0)	18	6	12	%33
*Orta (1-2)	57	21	36	%36
*Yüksek (>2)	35	13	22	%37
F-HCT-CI				0.071
*Düşük (0-3)	77	28	49	%36
*Orta (4-5)	22	5	17	%22
*Yüksek (>5)	11	7	4	%63
CCI				0.705
*Düşük (0)	23	8	15	%34
*Orta (1-2)	57	20	37	%35
*Yüksek (>2)	30	12	18	%40

HCT-CI:Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index **F-HCT-CI:**Flexible Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index **CCI:** Charlson Komorbidite İndeksi **OHKHN:** Otolog Hematopoetik Kök Hücre Nakli

4. Tartışma ve Sonuç

HKHN hematolojik maligniteli hastaların tedavisinde gün geçtikçe daha yaygın halde kullanılmaya başlanmıştır. Artan nakil sayısı ve 65 yaş üstü hastalara da nakil yapılmaya başlanmasıyla birlikte hastaların komorbid hastalıkları önemli bir sorun haline gelmiştir. Nakil hastalarında eşlik eden komorbid hastalıklar mortalite ve morbiditede artışa neden olmaktadır (12-14). Komorbid hastalıkların morbidite ve mortalite üzerine etkisini öngörmek üzere çeşitli komorbidite indeksleri geliştirilmiştir. Literatürde bu komorbidite indeksleriyle ilgili yapılmış az sayıda çalışma vardır (15-17). Yaptığımız bu tek merkezli çalışmamızda OHKHN yapılan hematolojik maligniteli hastalarda komorbidite indekslerinin progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım üzerine etkisini belirlemeye çalıştık.

OHKHN yapılan 110 hastanın median yaşı, cinsiyeti, hastalık tanılarının dağılımı literatür ile uyumluydu. Bizim çalışmamızda OHKHN yapılan 110 hastadan nüks olan 57 (%52) ve ölen 40 (%36) hasta mevcuttu. OHKHN yapılan hastaların 84'ü (%76) Multipl miyelom (MM), 18'i (%17) Non-hodgkin lenfoma (NHL), 8'i (%7) Hodgkin lenfoma (HL) tanılıydı. En sık görülen komorbiditeler pulmoner hastalıklar, psikiyatrik hastalıklar, enfeksiyon, hepatik komorbiditeler, diyabet ve kardiyak komorbiditelerdi.

M Kleber ve arkadaşlarının 2011 yılında yayınladığı bir çalışmada 127 MM tanılı hasta incelenmiş HCT-CI genel sağkalım ile ilişkili bulunurken CCI skoru mortalite ile ilişkili saptanmamış (18). Ayman Saad ve arkadaşları tarafından 2014 yılında yapılan 1156 MM tanılı OHKHN yapılan hastanın dâhil edildiği

çok merkezli bir çalışmada ise HCT-CI skorunun mortaliteyle ilişkisi incelenmiştir. HCT-CI skoru 0, 1, 2, 3 ve >3 olan %42, %18, %13, %13 ve %14 hasta olduğu saptanmıştır. En sık görülen komorbiditelerin pulmoner, diyabet, obezite, psikiyatrik, kardiyak ve renal komorbiditeler olduğu bulunmuştur. Yüksek HCT-CI skorları relaps dışı mortalite ile ilişkili bulunmamış, fakat genel sağkalımı azalttığı görülmüştür. Hasta yaşının relaps dışı mortalite ve genel sağkalım üzerine ilişkisi gösterilememiştir (19). Bizim çalışmamızda her üç komorbidite indeksi de (HCT-CI, Flexible HCT-CI, CCI) progresyonsuz sağkalım ve mortalite ile ilişkili bulunamadı. Çalışmamızda anlamlı ilişki bulunamamasının sebebi 65 yaş altı, performans durumu iyi olan, komorbid hastalığı az olan hastalara nakil yapılması; yaşlı ve komorbiditesi fazla olan hastalarda naklin tercih edilmemesi; çalışmaya dahil edilen hasta sayısının az olması, farklı tanıları olan heterojen bir hasta grubunun olması olabilir.

Komorbidite indeksleriyle yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu sonuçlara göre genel sağkalımı en iyi öngören komorbidite skoru HCT-CI olarak gözükmektedir. HCT-CI skoru ile sağkalım arasında ilişki kurulamayan çalışmalarda farklı tanıları sahip hasta gruplarının bir arada değerlendirilmesinin buna neden olduğu

düşünülmüştür. EKO, SFT ve DLCO parametrelerinin eklenmesiyle pulmoner ve kardiyak komorbiditeler daha objektif olarak değerlendirilmiştir (6,7). Bizim çalışmamızda ve mevcut çalışmaların hepsinde en sık saptanan komorbid hastalık pulmoner hastalıklardır. SFT ve DLCO testlerinin parametrelere eklenmesi HCT-CI skorunun duyarlılığını artırmış, HCT-CI skorunu diğer diğer komorbidite indekslerine göre daha ön plana geçirmiştir.

Komorbidite indeksleri sıklıkla AHKHN yapılan hastalarda kullanılmaktadır. Her ne kadar OHKHN sırasında uzun dönemde progresyonsuz sağkalımı predikte ettikleri bazı çalışmalarda gösterilse de kısa dönemde etkinlikleri tartışmalıdır (18,19). OHKHN uygulanan hastalarla ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. HCT-CI skoruyla genel sağkalım arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların metaanalizi ve çalışmamıza ait sonuçlar Tablo-6'da verilmiştir.

Sonuç olarak komorbidite indekslerindeki parametre sayıları arttıkça sağkalımı öngörmedeki duyarlılıkları artmaktadır. Yapılan metaanalizlerde komorbidite indeksleri kullanılarak genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım öngörülebilmektedir. Komorbidite indekslerinin HKHN öncesi rutin kullanma girmesiyle birlikte bu konuyla ilgili tecrübelerimiz artacaktır.

Tablo 6. HCT-CI skoru ile yapılan önceki çalışmaların analizi

Çalışma (Kaynak)	Yıl	Hasta sayısı	Tanı	2 yıllık toplam sağkalım HCT-CI skoruna göre (%)			p değeri
				Düşük	Orta	Yüksek	
Sorrör ve ark (7)	2005	364	AML, KML, MDS	71	60	34	0.001
Sorrör ve ark (15)	2007	244	AML	80	48	33	<0.001
Sorrör ve ark (20)	2007	577	AML, MDS	64		35	<0.001
Majhail ve ark (21)	2008	373	AML, NHL, ALL	72	59	48	<0.01
Gulfoyle ve ark (22)	2008	187	AML, MDS, KML	45	55	42	0,76
Farina ve ark (23)	2009	203	NHL, MM	87	51	49	<0.001
Defor ve ark (24)	2009	444	AML, NHL, ALL	62	58	50	0,08
Terwey ve ark (25)	2010	151	ALL	58	50	46	0,2
Kataoka ve ark (26)	2010	187	AML, ALL, KML	70	60	39	<0.01
Barba ve ark (10)	2010	194	AML, MDS, NHL	54	59	49	0,43
Castagna ve ark (27)	2010	63	AML,MM(>60 yaş)	64	68	69	0,9
Patel ve ark (28)	2010	52	AML, ALL	86	59	50	0,1
Smith ve ark (29)	2011	252	ALL, İmmün yetmezlik (<20 yaş)	88	67	62	<0.01

Kleber ve ark (18)	2011	127	MM (OKHN)	61		38	<0.002
Birninger ve ark (17)	2011	340	AML	29	40	44	0.7
Raimondi ve ark (30)	2012	1937	AML, ALL, KLL	*			<0.0001
Nakaya ve ark (31)	2014	243	AML, ALL, MDS	*			0.44
Saad ve ark (19)	2014	1156	MM (OKHN)	83		79	0.04
Mevcut çalışma	2016	110	MM,NHL (OKHN)	67	64	63	0.897

*Belirtilmemiş

HCT-CI: Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index, **AML:** Akut myeloid lösemi, **ALL:** Akut lenfoid lösemi, **MDS:** Miyelodisplastik sendrom, **MM:** Multipl myelom, **OKHN:** Otolog hematopoetik kök hücre nakli, **AHKN:** Allojenik hematopoetik kök hücre nakli **NHL:** Non Hodgkin Lenfoma **HL:** Hodgkin Lenfoma

KAYNAKLAR

- Gluckman E, Rocha V, Boyer-Chamard A, et al. Outcome of cord-blood transplantation from related and unrelated donors. *N Engl J Med* 1997;337:373-81.
- Gluckman E, Gratwohl A, Apperley J. Hematopoietic stem cell transplantation for primary amyloidosis in adult. *The EBMT Handbook* 2008;424-30.
- Graze PR, Gale RP. Autotransplantation for leukemia and solid tumors. *Transplant Proc.* 1978;10:177-84.
- Gürman G, Kahveci G, Akan HI, et al. Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Transplantation as A Second Transplant For Severe Aplastic Anemia. *Bone Marrow Transplant* 1995;15:4850-6.
- Parimon T, Au DH, Martin PJ, Chien JW. A risk score for mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Annals of Internal Medicine*, 2006;144:407-14.
- Sorrer ML. Comorbidities and hematopoetic cell transplantation outcomes ASH Education Book 2010;1:237-47.
- Sorrer ML, Maris MB, Storb R, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood* 2005;106:2912-9.
- Marks DI, Cullis JO, Ward KN, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia using siblings and volunteer unrelated donors. A comparison in complication in the first 2 years. *Ann Intern Med* 1993;119:204-14.
- Sorrer ML, Storb R, Sandmaier BM, et al. Comorbidity-age index: a clinical measure of biological age prior to allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2014;32:3249-56.
- Barba P, Piñana JL, Martino R, et al. Comparison of two pretransplant predictive models and a flexible HCT-CI using different cut points to determine low-, intermediate-, and high- risk groups: the flexible HCT-CI is the best predictor of NRM and OS in a population of patients undergoing allo-RIC. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16:413-20.
- Frenkel WJ, Jongerius EJ, Mandjes-van Uiter MJ, van Munster BC, de Rooij SE. Validation of the Charlson Comorbidity Index in acutely hospitalized elderly adults: a prospective cohort study. *J Am Geriatr Soc* 2014;62:342-6.
- Syrjala KL, Langer SL, Abrams JR, Storer BE, Martin PJ. Late effects of hematopoietic cell transplantation among 10-year adult survivors compared with case-matched controls. *J Clin Oncol* 2005;23:6596-606.
- Socié G, Salooja N, Cohen A, et al. Nonmalignant late effects after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2003;101:3373-85.
- Bhatia S, Ramsay NK, Steinbuch M, et al. Malignant neoplasms following bone marrow transplantation. *Blood* 1996;87:3633-9.
- Sorrer ML, Giralt S, Sandmaier BM, et al. Hematopoietic Cell Transplantation Specific Comorbidity Index As An Outcome Predictor for Patients With Acute Myeloid Leukemia in First Remission: Combined FHCRC and MCACC Experiences. *Blood* 2007;110:4606-13.
- Charlson ME, Pompei P, Ales, KL, MacKenzie CR. A New method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *Journal of Chronic Diseases* 1987;40: 373–83.
- Birninger N, Bornhauser M, Schaich M, et al. The hematopoietic cell transplantation comorbidity index fails to predict outcomes in high risk AML patients undergoing allogeneic transplantation investigation of potential limitations of the index. *Biol of Blood and Marrow Transplantation* 2011;17:1822-32.
- Kleber M, Ihorst G, Terhorst M, et al. Comorbidity as a prognostic variable in multiple myeloma: comparative evaluation of common comorbidity scores and use of a novel MM-comorbidity score. *Blood Cancer Journal* 2011;1:35-8.
- Saad A, Mahindra A, Zhang MJ, et al. Hematopoietic Cell Transplant Comorbidity Index Is Predictive of Survival after Autologous Hematopoietic Cell Transplantation in Multiple Myeloma. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2014;20:402-8.
- Sorrer ML, Sandmaier BM, Storer BE, et al. Comorbidity and disease status-based risk

- stratification of outcomes among patients with acute myeloid leukemia or myelodysplasia receiving allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol* 2007;25:4246-54.
21. Majhail NS, Brunstein CG, McAvoy S, et al. Does the Hematopoietic Cell Transplantation Specific Comorbidity Index Predict Transplant Outcomes? A Validation Study in a Large Cohort of Umbilical Cord Blood and Matched Related Donor Transplants. *Biology of blood and marrow transplantation*. 2008;9:985–92.
 22. Guilfoyle R, Demers A, Bredeson C, et al. Performance status, but not the Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index(HCT-CI), predicts mortality at a Canadian transplant center. *Bone Marrow Transplantation* 2009;43:133–9.
 23. Farina L, Bruno B, Patriarca F, et al. The hematopoietic cell transplantation comorbidity index (HCT-CI) predicts clinical outcomes in lymphoma and myeloma patients after reduced-intensity or non-myeloablative allogeneic stem cell transplantation. *Leukemia* 2009;23:1131-38.
 24. DeFor TE, Majhail NS, Weisdorf DJ, Brunstein CG. A modified comorbidity index for hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2010;45:933–8.
 25. Terwey TH, Hemmati PG, Martus P, et al. A Modified EBMT Risk Score And The Hematopoietic Cell Transplantation-Specific Comorbidity Index For Pre-Transplant Risk Assessment In Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Haematologica* 2010;95: 810-8.
 26. Kataoka K, Nannya Y, Ueda K, et al. Differential prognostic impact of pretransplant comorbidity on transplant outcomes by disease status and time from transplant: a single Japanese transplant centre study. *Bone Marrow Transplantation* 2010;45:513–20.
 27. Castagna L, Fürst S, Marchetti N, et al. Retrospective analysis of common scoring systems and outcome in patients older than 60 years treated with reduced-intensity conditioning regimen and alloSCT. *Bone Marrow Transplant* 2011;46:1000-5.
 28. Patel P, Sweiss K, Nimmagadda S, et al. Comorbidity index does not predict outcome in allogeneic myeloablative transplants conditioned with fludarabine/i.v. busulfan (FluBu4). *Bone Marrow Transplantation* 2011;46:1326–30.
 29. Smith A, Majhail NS, MacMillan ML, et al. Hematopoietic cell transplantation comorbidity index predicts transplant outcomes in pediatric patients. *Blood* 2011;117:2728-34.
 30. Raimondi R, Tosetto A, Oneto R, et al. Validation of the Hematopoietic Cell Transplantation-Specific Comorbidity Index: a prospective, multicenter GITMO Study. *Blood* 2012;120:1327-33.
 31. Nakaya A, Mori T, Tanaka M, et al. Does the Hematopoietic Cell Transplantation Specific Comorbidity Index (HCT-CI) Predict Transplantation Outcomes? A Prospective Multicenter Validation Study of the Kanto Study Group for Cell Therapy. *Biology of blood and marrow transplantation*. 2014;10:1553–59.