

Çocukluk Çağında Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Childhood

Öz

Hematopoietik kök hücre nakli malin ve malin olmayan hastalığı olan çocuklarda iyileştirici bir tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir. İlk kemik iliği nakli 1957 yılında D Thomas tarafından yapılmıştır. HLA gruplarının tanımlanması ve kullanılmasından sonra transplantasyon başarısı artmış ve daha yaygın kullanılmaya başlanmıştır. Bugün hematolojik malignite, immün yetmezlik, hemoglobino-pati, kemik iliği yetmezlikleri ve doğuştan metabolizma hastalıklarında son tedavi modeli olarak kullanılmaktadır.

Abstract

Hematopoietic stem cell transplantation has been established as a curative treatment in children with malign and non-malign diseases. The first bone marrow transplant was done in a child by D Thomas at 1957. After the discovery of the human leukocyte antigens (HLAs) matching between patient and donor became possible leading to increased transplantation success. After that, the number of bone marrow transplants performed worldwide increased substantially. Now, it is accepted as a final treatment modality for many diseases in children, including hematologic malignancies, immunodeficiencies, hemoglobinopathies, bone marrow failure syndromes and congenital metabolic disorders.

Hematopoetik Kök Hücre Nakli (HKHN); herhangi bir vericiden ve herhangi bir kök hücre kaynağından alınan hücrelerin başka bir alıcıda hematopoetik sistemin tümünün ya da bir kısmının tekrar çoğaltılması işlemini tanımlamaktadır. Kemik iliği, periferik kan ya da kordon kanı, kök hücrelerin olası kaynaklarıdır. Akra-ba ya da akra-ba dışı tam uyumlu vericisi olmayan olgularda kordon kan yeterli hücreyi sağlamak koşulu ile bir seçenek olarak düşünülmektedir. Kemik iliği dışında periferik kan ve kordon kanı da kök hücre kaynağı olarak kullanılabilirdiğinden “kemik iliği nakli” yerine “hematopoetik kök hücre nakli” teriminin kullanılması tercih edilmektedir (1).

Prof. Dr. Zeynep KARAKAŞ¹,

Prof. Dr. Tunç FIŞGIN²

¹İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji/Onkoloji BD.

²Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medical Park Bahçelievler Hastanesi, Çocuk Kemik İliği Nakil Ünitesi,

Yazışma Adresleri /Address for Correspondence:

*İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji/Onkoloji BD, Çapa/İstanbul

Tel/phone: +90 212 414 30 00

mail: zeynepkar@hotmail.com

Anahtar Kelimeler:

Hematopoietik kök hücre, nakil.

Keywords:

Hematopoietic stem cell, transplantation.

Geliş Tarihi - Received

10/09/2016

Kabul Tarihi - Accepted

10/10/2016

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) ilk olarak 1957 yılında Thomas ve ark. tarafından uygulanmış, bugün birçok hastalığın tedavisinde kullanılır hale gelmiştir(2). Başarı oranı HLA gruplarının tanımlanması ve HLA uyumlu vericilerden nakillerin yapılmasıyla artmıştır. Verici adayları otolog (kendinden), sinjenik (ikiz kardeş), tam uyumlu kardeş, diğer aile içi donörler ve akraba dışı donörler olarak sınıflandırılır. İyi uyumlu akraba dışı verici; yüksek çözünürlüklü HLA doku grubu çalışması ile 10/10 veya 8/8 uyumlu (Class I: HLA A, B, C ve Class II: HLA DRB1, DQB1) identik vericileri tanımlar (1).

Çocuklarda ilk başarılı allojenik HKHN 1968 yılında kombine immün yetersizlikli ve Wiskott-Aldrich olgularında bildirilmiştir (3,4). HKHN akraba dışı vericiler ve kordon kanlarından yapılan nakillerin artması ile tüm dünyada ve ülkemizde yaygınlaşmıştır. Günümüzde çocukluk yaş grubunda hematolojik maligniteler, immün yetersizlikler, hemoglobinopatiler, kemik iliği yetersizlikleri ve konjenital metabolik hastalıklarda hayat kurtarıcı bir tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir.

Kök Hücre Kaynakları

1. Kemik İliği

Kemik iliği toplama işlemi "krista iliaca posterior" dan genel anestezi altında yapılır. Başarılı bir engraftman için vericiden alıcının vücut ağırlığı(kg) başına en az 2-4 X10⁸/olarak verecek kadar çekirdekli hücre toplanması hedeflenmelidir. Engrafman, verilen hematopoetik kök hücrelerin alıcıda yerleşmesi sonucu hazırlık rejimini takip eden aplazi sonrası kan hücrelerinin tekrar ortaya çıkarak tam kan tablosunun düzelmesi olarak tanımlanır. Kemik iliği vericilerine G-CSF uygulanması sonrası daha çok sayıda kök hücre toplanır (5).

2. Periferik Kan

Birçok merkez otolog transplantasyonlarda kök hücre toplama işlemini periferik kandan yapmayı tercih etmektedir. Son yıllarda erişkin hastalarda kardeş veya akraba dışı nakillerde periferik kan kök hücre (PKH) kemik iliğinden daha çok kullanılmaktadır. Benzer olarak çocuk olgularda da PKH kullanımı artmaktadır (6). İşlemin güvenli olduğu ve yeterli sayıda CD34(+) hücrenin kolaylıkla toplanabileceği bildirilmiştir. Allojenik periferik kök hücre naklinin (PKHN) avantajları erken nötrofil ve trombosit engrafmanı sonucu enfeksiyonların ve transfüzyon ihtiyacının azalması ve hastanede kalış süresinin daha kısa olması, sonuç olarak tedavi maliyetinin düşmesidir. Ancak toplama işlemi için venöz giriş gereksinimi, kök hü-

re mobilizasyonu için G-CSF kullanımı, yüksek sayıda (5-10 kat) lenfoid hücre verilmesi nedeniyle GVHD riskinin artması gibi bazı sorunlar da görülebilmektedir (7,8).

3. Kordon Kanı

İlk başarılı umbilikal kord kanı (UKK) nakli 20 yıl önce yapılmış, gittikçe kullanımı artarak HKHN'de kök hücre kaynağı için bir alternatif oluşturmuştur. Kolay elde edilebilmesi, tarama sürecinin kısa olması, viral kontaminasyon ve GVHD riskinin düşük olması, 1-2 antijen uyumsuzluğunda kullanılabilmesi avantajlarıdır. Hücre sayısının az olması ise kullanımını kısıtlamaktadır. Saklama ve eritme işlemlerinde hücre kaybı olabileceği ve yetersiz hücre sayısının graft yetmezliği ile sonuçlanabileceği unutulmamalıdır. Son yıllarda, hücre kültürlerinde hücre sayısını artırma, çift ünite ile transplantasyon, kemik içine infüzyon ve başka bir donörden elde edilen PKH'lerin eş zamanlı infüzyonu gibi yöntemler ile UKK transplantasyonlarında graft yetmezliğinin önlenebileceğini bildirilmiştir (9-11).

Hazırlama Rejimleri

HKHN öncesi kullanılan kemoterapi protokollerinin 3 amacı vardır:

1. Kemik iliğinde yer açma; verilecek kök hücrelerin kemik iliğine yerleşmesi ve engraftman oluşması,
2. Alıcı immün sisteminin baskılanması; graft reddinin önlenmesi için alıcı immün sisteminin baskılanması,
3. Hastalığın yok edilmesi; malin hastalıkların uzun süreli kontrolü (12).

Çocuklar erişkinlere oranla hazırlama rejimi olarak kullanılan kemoterapinin yan etkilerini daha iyi kaldırır. Çocuklarda hazırlama rejimi olarak total vücut ışınlanması (TBI) veya kemoterapi uygulaması sonuçlarının benzer olduğu bildirilmektedir. TBI çocuklarda büyüme ve gelişme geriliğine yol açar, 2 yaş altında ise kullanılmaz. En sık kullanılan hazırlama rejimi busulfan ile siklofosfamid birlikteliğidir (13). Altta yatan hastalığa özelliğine göre başka ilaçlar da eklenir. Son yıllarda daha az toksik ve daha düşük dozlar içeren azaltılmış yoğunlukta hazırlama rejimleri (RIC) geliştirilmiştir. RIC daha çok malin olmayan kan hastalıklarında kullanılmaktadır. Bu tedavilerin ana ilacı fludarabindir.

Çocuklarda Kemik İliği Transplantasyonu

Endikasyonları

Ülkemizde ilk Çocuk Kemik İliği Nakil merkezi 1988 yılında kurulmuş ve merkez sayısı 2016 yılı itibarı ile

22'ye ulaşmıştır. Bu süreçte 4500 civarında çocuk hastaya kemik iliği nakli uygulanmış ve bu olguların yarıdan fazlası son 4 yılda gerçekleştirilmiştir. Tüm merkezler hastaları değerlendirme ve nakile karar verme süreçlerinde hastalık protokollerini, ulusal ve uluslararası nakil endikasyon kılavuzlarını göz önünde bulundurmaktadırlar. 2000 yılında Türk Pediatrik Hematoloji Derneği çatısı altında kurulan "Pediatrik KİT Çalışma Grubu" düzenli olarak gerçekleştirdiği toplantılar ile Türkiye'deki Çocuk Merkezlerini tek çatı altında toplayarak bu kılavuzları değerlendirmekte ve ulusal çalışmalarını sürdürmektedir (14).

Kemik iliği naklinin endikasyonları konusunda, "European Society for Blood and Marrow Transplantation" (EBMT), "The American Society of Blood and Marrow Transplantation" (ASBMT), "UK Paediatric BMT Group" gibi derneklerin yayınladıkları kılavuzlara ek olarak, özellikle malign hastalıkların takibinde kullanılan protokollerin (BFM/AIEOP, MRC, POG, SJCRH) nakil endikasyon kriterleri de karar verme noktasında yol gösterici olmaktadır (15-17).

Akut miyeloid lösemilerde yoğun kemoterapi ve destekleyici tedavi ile yaşamda kalım oranları %60 civarından, seçilmiş olgulara yapılan kemik iliği nakilleri ile bu oran %70'ler civarına çıkarılmıştır. AML FAB sınıflamasına göre M0, M6, M7 ve infant lösemilerin standart kemoterapi ile prognozu kötü seyrettiğinden kemik iliği nakli açısından düşünülmelidirler. Hastalık tekrarı sonrası ikinci remisyona sağlandığında olası tüm nakiller açısından değerlendirilmelidir (Tablo 1).

Akut lenfoblastik lösemilerde kemik iliği naklinin gereklilikleri tanımlanmıştır. Protokollere göre bazı farklılıklar olsa da tam uyumlu aile içi verici varlığında, ALL BFM protokolüne göre 33. günde kemik iliğinin incelemesinde remisyon olmaması nakil gerekliliğidir. Ayrıca prednisona iyi yanıtı ek olarak T hücreli, pro-B hücreli ALL, ilk tanıda lökosit sayısının $\geq 100,000$ mm³ olması, t(9;22), t(4;11) pozitifliği kriterlerinden birinin varlığında, aile içi tam uyumlu verici de varsa kemik iliği nakli önerilir. Ek olarak 15. günde kemik iliği M3 olarak değerlendirilen olgularda, tam uyumlu aile içi verici varlığında kemik iliği nakli önerilmektedir (Tablo 2).

Non Hodgkin lenfomalarda kemoterapi yanıtı oldukça iyidir. Reindüksiyon sonrası rezidü malign hastalık varlığında, kemoterapi sonrası erken tekrar durumunda, anaplastik lenfomanın tedaviye dirençli veya relaps durumlarında nakil gözden geçirilmelidir.

Aplastik anemi ve Fankoni aplastik anemisinde tam

uyumlu aile içi verici ve iyi uyumlu akraba dışı verici durumlarında kemik iliği nakli tedavisi önerilmelidir. Diamond Blackfan anemisinde steroide yanıtızsızlık durumunda aile içi tam uyumlu verici varlığında nakil önerilir. Talasemi Major tanılı olgularda aile içi tam uyumlu vericiden nakil ilk planda düşünülmelidir. Aile içi verici bulunmadığı durumlarda iyi uyumlu akraba dışı vericiden nakil yapılması da EBMT'nin önerilerindedir. Primer immün yetersizlik, kronik granüloematöz hastalık, Kostmann hastalığı, osteopetrozis gibi hastalıklarda tam uyumlu akraba verici varlığında kemik iliği nakli gereklidir. Hastalıklar, evreleri ve verici seçeneğine göre nakil gereklilikleri EBMT kılavuzunda ayrıntısı ile belirtilmiştir (Tablo 2) (17).

HKHN ile İlişkili Komplikasyonlar

Hazırlayıcı rejimlerde kullanılan yüksek doz radyoterapi ve/veya kemoterapi alıcının tüm organlarını etkileyebilir ve değişik şiddette erken veya geç komplikasyonlara neden olabilir. Bireysel yatkınlık, immünsüpresif tedaviler, transplant öncesi tedavilerle ilişkili toksisiteler ve nakil sırasında eşlik eden ek patolojilerin varlığı çeşitli komplikasyonların gelişmesine yol açar.

Enfeksiyöz Komplikasyonlar: Enfeksiyonların erken ve başarılı tedavisi direkt olarak HKHN başarısını etkiler. Steroid kullanımının enfeksiyon gelişim riski açısından belirleyici risk faktörü olduğu gösterilmiştir (18).

Graft versus host hastalığı: GVHH allojeneik HKHT'nun en önemli komplikasyonlarından biridir. Her ne kadar çocuklarda erişkinlere göre risk daha düşükse de, özellikle alternatif vericilerin kullanımı ile sıklığı artmıştır (19). Verici atak hastalığı (GVHH) verici T hücrelerinin alıcı antijenlerini yabancı tanıması sonucu oluşmaktadır. Akut (aGVHH) ve kronik (cGVHH) olarak başlangıç zamanına göre sınıflandırılır. GVHH açısından en önemli risk faktörü alıcı ve verici arasındaki HLA uyumsuzluğu olup, uyumsuzluk oranı arttıkça GVHH riski artar. HLA grubu tayinlerinde yüksek çözünürlük yönteminin geliştirilmesi ve akraba dışı vericilerde bu yöntem ile allel düzeyinde 10 HLA lokusunun belirlenmesi sayesinde GVHH oranlarında belirgin azalma sağlanmıştır. Periferik kök hücre nakillerinde kemik iliği nakillerine göre akut ve kronik GVHH oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (20).

GVHH açısından diğer yüksek risk faktörleri; alıcı ve vericinin yaşının büyük olması, cinsiyet uyumsuzluğu özellikle de alıcının erkek vericinin çok doğum yapmış

Tablo 1. Çocuklarda akut miyeloblastik lösemide KİT endikasyonları.

Hastalık	Hastalık Durumu	Tam Uyumlu Kardeş Verici Transp	İyi Uyumlu Akraba Dışı Verici veya Kordon Kanı Transp	Allojenik Nakil İçin Alternatif Verici	Otolog Transp
AML	TR 1 (Düşük Risk)	GÖ/II	GÖ/II	GÖ/III	GÖ/II
	TR 1 (Yüksek Risk)	S/II	KS/II	KS/III	KS/II
	TR 1 (Çok Yüksek Risk) I	S/II	S/II	KS/II	KS/II
	TR 2	S/II	S/II	S/II	KS/II
	> TR 2	S/II	KS/II	KS/II	GÖ/II

Tablo 2. Akut lenfoblastik lösemide KİT endikasyonları.

Hastalık	Hastalık Durumu	Tam Uyumlu Kardeş Verici Transp	İyi Uyumlu Akraba Dışı Verici veya Kordon Kanı Transp	Allojenik Nakil İçin Alternatif Verici	Otolog Transp
ALL	TR 1 (Düşük Risk)	GÖ/II	GÖ/II	GÖ/III	GÖ/II
	TR 1 (Yüksek Risk)	S/II	S/II	KS/II	GÖ/II
	TR 2	S/II	S/II	KS/II	GÖ/II
	> TR 2	S/II	S/II	KS/II	GÖ/II

Tablo 3. Hematolojik malin hastalıklarda KİT endikasyonları.

Hastalık	Hastalık Durumu	Tam Uyumlu Kardeş Verici Transp	İyi Uyumlu Akraba Dışı Verici veya Kordon Kanı Transp	Allojenik Nakil İçin Alternatif Verici	Otolog Transp
KML	Kronik Faz	KS/II	KS/II	KS/II	GÖ/III
	İleri Faz	KS/II	KS/II	KS/II	GÖ/III
NHL	TR 1 (Düşük Risk)	GÖ/II	GÖ/II	GÖ/II	GÖ/II
	TR 1 (Yüksek Risk)	KS/II	KS/II	KS/II	KS/II
	> TR 2	S/II	S/II	KS/II	KS/II
HL	TR1	GÖ/II	GÖ/II	GÖ/II	GÖ/II
	İlk Relaps CD2	KS/II	KS/III	KS/III	S/II
MDS		S/II	S/II	KS/III	GÖ/III

Tablo 4. Solid tümörlerde KİT endikasyonları.

Hastalık	Tam Uyumlu Kardeş Verici Transp	İyi Uyumlu Akraba Dışı Verici veya Kordon Kanı Transp	Allojenik Nakil İçin Alternatif Verici	Otolog Transp
Germ Hücreli Tümör	KS/II	KS/II	KS/II	KS/II
Ewing's Sarkomu (Yüksek Risk veya > TR1)	D/II	D/III	D/III	S/II
Yumuşak Doku Sarkomu (Yüksek Risk veya > TR1)	D/II	D/II	D/III	KS/II
Nöroblastom (Yüksek Risk)	KS/II	D/III	D/III	S/II
Nöroblastom (> TR1)	S/II	S/II	KS/II	KS/II
Wilms Tümör (> TR1)	GÖ/III	GÖ/III	GÖ/III	KS/II
Osteojenik Sarkom	GÖ/III	GÖ/III	GÖ/III	D/II
Beyin Tümörü	GÖ/III	GÖ/III	GÖ/III	KS/II

kadın olması, malign hastalık varlığı ve yoğun hazırlayıcı rejimlerin kullanılmasındır.

GVHH genelde kötü prognoz gösterdiği için, gelişmesini engelleyebilmek çok önemlidir. Tam uyumlu kardeş vericilerden miyeloablative rejim kullanılarak yapılan nakillerde sıklıkla kullanılan GVHH profilaksi rejimi, kal-sinörin inhibitörlerinin [siklosporin A (CsA) veya takrolimus] kısa süreli metotreksat (MTX) ile kombine edildiği rejimlerdir.

Sindirim sistemi ve karaciğer ilişkili komplikasyonlar: HKHT alıcılarında en sık görülen sorunlardan-dır. Hazırlayıcı rejim ile ilişkili toksisitedir. Mukozit, ishal, bulantı kusma görülür. Veno-oklüzif hastalık (VOH), yeni adıyla sinozoidal obstrüksiyon sendromu (SOS), sarılık, ağırlı hepatomegali ve kilo alma(sıvı re-tansiyonu) ile karakterize, genellikle nakili takiben ilk 20 gün içinde gelişen ancak bazı rejimlerde daha geç orta-ya çıkabilen bir komplikasyondur. Çoklu transfüzyona bağ-lı aşırı demir birikimi, viral hepatitlerin reaktivasyonu, kro-

nik hepatit veya fırsatçı enfeksiyonlar HKHT sürecinde en sık görülen akut veya kronik karaciğer problemleridir.

Renal komplikasyonlar: Kullanılan ilaçlar, sepsis, veno-oklüzif hastalık, GVHH, dondurulmuş hücrelerle yapılan transplatlarda hücre yıkım ürünleri renal yetmezlik gelişimi açısından risk yaratır. Hemolitik üremik sendrom-trombotik mikroanjiyopati, hemorajik sistit KİT sonrası görülebilen komplikasyonlardandır.

Pulmoner komplikasyonlar: Pediatrik yaş grubunda daha nadir görülmekle birlikte, transplant ilişkili mortalitenin önemli nedenlerindedir. Transplant sonrası ilk 100 günde görülen erken komplikasyonlar arasında, pulmoner ödem, bakteriyel, fungal ve viral enfeksiyonlar, idiyopatik pnömoni sendromu (IPS) ve yaygın alveoler kanama (DAH) sayılabilir. EBMT/CIBMTR/ASBMT kılavuzlarında asemptomatik olgularda dahi pulmoner anormallikler açısından takibin yapılması kuvvetle önerilmekte ve solunum fonksiyon testlerinin geç dönem enfeksiyon dışı akciğer sorunlarını belirlemede ve takipte güven-

Tablo 5. Hematolojik malin olmayan hastalıklarda HKHN endikasyonları.

Hastalık	Tam Uyumlu Kardeş Verici Transp	İyi Uyumlu Akraba Dışı Verici veya Kordon Kanı Transp	Allojenik Nakil İçin Alternatif Verici	Otolog Transp
Primer İmmün Yetmezlik	S/II	S/II	S/II	-
Talasemi	S/II	KS/II	KS/III	-
Orak Hücreli Anemi (YR)	S/II	KS/III	KS/III	-
Aplastik Anemi	S/II	S/II	KS/II	-
Fankoni Aplastik Anemi	S/II	S/II	KS/II	-
Blackfan Diamond Anemisi	S/II	S/II	KS/III	-
Kronik Granüloamatöz Hastalık	S/II	S/II	KS/III	-
Kostmann Hastalığı	S/II	S/II	KS/III	-
MPS-1H Hurler	S/II	S/II	KS/II	-
MPS-1H Hurler Scheie (Ağır)	GÖ/III	GÖ/III	GÖ/III	-
MPS-VI Maroteaux-Lamy	KS/II	KS/II	KS/II	-
Osteopetrozis	S/II	S/II	S/II	-
Diğer Depo Hastalıkları	GÖ/III	GÖ/III	GÖ/III	-
Otoimmün Hastalıklar	KS/II	KS/II	GÖ/II	KS/II

S: Standart, KS: Klinik Seçenek, GÖ: Genellikle Önerilmez, D: Deneysel, TR: Tam Remisyon,

I: En az bir randomize çalışma,

II: En az bir randomize olmayan klinik çalışma, kohort veya vaka kontrol çalışmaları, çoklu kesitsel çalışmalar,

III: Uzman görüşü, tanımlayıcı çalışmalar veya uzman komite raporları.

li bir yöntem olduğu vurgulanmaktadır (21). Geç dönem enfeksiyon dışı pulmoner komplikasyonlar restriktif veya obstrüktif tipte olabilir. Bronşiyolit obliterans (BO), bronşiyolit obliterans organize pnömoni (BOOP), idiyo-patik pnömoni sendromu (IPS) bu grupta sayılabilir.

Kardiyak komplikasyonlar: Transplantasyon sırasında veya hemen sonrasında hastaların yarısında asemptomatik olmak üzere kardiyak işlev bozukluğu gelişebil-

mektedir. Çocukluk çağında transplant yapılan asemptomatik olgular, hızlı büyüme dönemleri, ağır egzersiz programları veya hamilelik durumlarında semptomatik hale gelebilir. Bu olguların özellikle bu dönemlerde yakın takipleri önerilmektedir.

Endokrinolojik geç komplikasyonlar: Tiroid işlev bozukluğu, steroid kullanımına bağlı gelişen adrenal yetmezlik, testiküler veya ovaryan yetmezlikler görülebilmektedir (22).

İkincil kanser riskinin artması: Radyoterapi, tüm vücut ışınlanması, alkilleyici ajanlar başta olmak üzere uygulanan kemoterapötik ajanlar, kronik GVHH varlığı, transplant sırasında hasta yaşının küçük olması ve genetik yatkınlık ikincil kanserler açısından risk yaratan faktörler olarak tanımlanmıştır. En çok görülenler cilt, orofarenks, tiroid ve meme kanserleridir (23).

HKHT'nda asıl hedef altta yatan hastalığa kür sağlamak olmasına karşılık özellikle büyümesi devam eden çocukta komplikasyonların erken tanınması, tedavisi veya önlenmesi transplant başarısını etkileyen en önemli faktörlerdir. Takip ve tedavileri gerekir(24).

Günümüzde çocukluk çağının birçok malin ve malin olmayan hastalığında kemik iliği nakli son seçenek olmaya başlamıştır. Doğru hasta, uygun verici seçilip gerektiği zamanda yapılırsa tüm bu risklerine karşın hayat kurtarmaktadır. Aday hastalar titizlikle değerlendirilmeli, aile bilgilendirilerek tedavi kararı verilmelidir.

Kaynaklar

1. Sureda A, Bader P, Cesaro S, et al. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. *Bone Marrow Transplant* 2015; 50 (8): 1037-56.
2. Thomas ED, Lochte HL, Lu WC, et al. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med* 1957; 257: 491-96.
3. Buckley RH, Lucas ZJ, Hattler BG, et al. Defective cellular immunity associated with chronic mucocutaneous moniliasis and recurrent staphylococcal botryomycosis: immunological reconstitution by allogeneic bone marrow. *Clin Exp Immunol* 1968; 3 (2): 153-69.
4. Bach FH, Albertini RJ, Joo P, et al. Bone marrow transplantation in a patient with Wiskott-Aldrich syndrome. *Lancet* 1968; 2 (7583): 1364-66.
5. Grupp SA, Frangoul H, Wall D, Pulsipher MA, Levine JE, Schultz KR. Use of G-CSF in matched sibling donor pediatric allogeneic transplantation: a consensus statement from the Children's Oncology Group (COG) Transplant Discipline Committee and Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium (PBMT) Executive Committee. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 46 (4): 414-21.
6. Yesilipek MA, Hazar V, Küpesiz A, Kizilörs A, Uguz A, Yegin O. Peripheral blood stem cell transplantation in children with beta-thalassemia. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28 (11): 1037-40.
7. Pulsipher MA, Levine JE, Hayashi RJ, et al. Safety and efficacy of allogeneic PBSC collection in normal pediatric donors: the pediatric blood and marrow transplant consortium experience (PBMT) 1996-2003. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35 (4): 361-67.
8. Pulsipher MA, Nagler A, Iannone R, Nelson RM. Weighing the risks of G-CSF administration, leukopheresis, and standard marrow harvest: ethical and safety considerations for normal pediatric hematopoietic cell donors. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 46 (4): 422-33.
9. Rocha V, Gluckman E. Eurocord-Netcord registry and European Blood and Marrow Transplant group. Improving outco-

mes of cord blood transplantation: HLA matching, cell dose and other graft- and transplantation-related factors. *Br J Haematol* 2009; 147 (2): 262-74.

10. Brunstein CG, Weisdorf DJ. Future of cord blood for oncology uses. *Bone Marrow Transplant* 2009; (44): 699-707.
11. Kögler G, Critser P, Trapp T, Yoder M. Future of cord blood for non-oncology uses. *Bone Marrow Transplant* 2009; (44): 683-97.
12. Yeşilipek MA. Çocuklarda hematopoetik kök hücre nakli. *Türk Ped Arş* 2014; 49: 91-98.
13. Gratwohl A. Principals of conditioning. In: Apperly J, Carreras E, Gluckman E, Grawthol A, Masszi T, (eds). *Hematopoietic Stem Cell Transplantation, The EBMT Handbook. European School of Hematology*, 2008: 128-44.
14. Kansoy S. Çocukluk çağı solid tümörlerinde HKH naklinin yeri. 9. Ulusal Kemik İliği Transplantasyonu ve Kök Hücre Tedavileri Kongresi, 3-5 Mart 2016, Antalya, s: 32-34.
15. Majhail NS, Farnia SH, Carpenter PA, et al. Indications for autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21 (11): 1863-69.
16. Indications for HSCT in Children- UK Paediatric BMT Group 2015, UK Paediatric BMT Group HSCT Indications, 15 October 2015.
17. Sureda A, Bader P, Cesaro S, et al. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. *Bone Marrow Transplant* 2015; 50 (8): 1037-56.
18. Nucci M, Andrade F, Vigorito A, et al. Infectious complications in patients randomized to receive allogeneic bone marrow or peripheral blood transplantation. *Transpl Infect Dis* 2003; 5: 167-73.
19. Eapen M, Horowitz MM, Klein JP, et al. Higher mortality after allogeneic peripheral-blood transplantation compared with bone marrow in children and adolescents: the Histocompatibility and Alternate Stem Cell Source Working Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4872-80.
20. Cutler C, Giri S, Jeyapalan S, Paniagua D, Viswanathan A, Antin JH. Acute and chronic graft-versus-host disease after allogeneic peripheral blood stem-cell and bone marrow transplantation: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3685-91.
21. Rizzo JD, Wingard JR, Tichelli A, et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation: joint recommendations of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, Centre for International, Blood and Marrow Transplant Research, and the American Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT/CIBMTR/ASBMT). *Bone Marrow Transplant* 2006; 37: 249-61.
22. Cohen A, Békassy AN, Gaiero A, et al. Endocrinological late complications after hematopoietic SCT in children. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41 (Suppl 2): S43-48.
23. Baker KS, DeFor TE, Burns LJ, Ramsay NK, Neglia JP, Robison LL. New malignancies after blood or marrow stem-cell transplantation in children and adults: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1352-58.
24. Dietz AC, Duncan CN, Alter BP, et al. The Second Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium International Consensus Conference on Late Effects after Pediatric Hematopoietic Cell Transplantation (HCT): Defining the Unique Late Effects of Children Undergoing HCT for Immune Deficiencies, Inherited Marrow Failure Disorders, and Hemoglobinopathies. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; S1083-8791 (16) 30396-2.